

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-540691

(P2024-540691A)

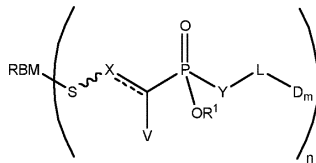
(43)公表日 令和6年10月31日(2024.10.31)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60	4 C 0 7 6	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 K	47/68	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	C	
A 6 1 K	38/07 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	L	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全215頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-549576(P2024-549576)		(71)出願人	524173246	
(86)(22)出願日	令和4年11月9日(2022.11.9)			チューブリス ゲーエムベーハー	
(85)翻訳文提出日	令和6年6月21日(2024.6.21)			ドイツ連邦共和国 8 2 1 5 2 プラネッ	
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/081345			ク／マルティンスリート アム クロップ	
(87)国際公開番号	WO2023/083900			ファーシュビッツ 1 9 アー	
(87)国際公開日	令和5年5月19日(2023.5.19)		(71)出願人	519070828	
(31)優先権主張番号	21207195.5			フォルシュングスフェアバント ベルリン	
(32)優先日	令和3年11月9日(2021.11.9)			イー．ペー．	
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			ドイツ連邦共和国 1 2 4 8 9 ベルリン	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		(74)代理人	100102978	
				弁理士 清水 初志	
			(74)代理人	100205707	
				弁理士 小寺 秀紀	
			(74)代理人	100160923	
				最終頁に続く	

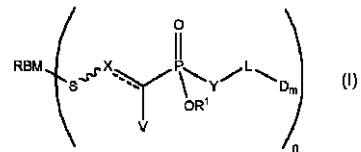
(54)【発明の名称】 リン（V）および薬物部分を含むコンジュゲート

(57)【要約】

本発明は、受容体結合分子(RBM)が薬物部分(D)と連結されている、式(I)を有するコンジュゲートに関する。本発明はまた、それを生成するための中間体、それを調製する方法、それを含む薬学的組成物、およびその使用に関する。



(I)

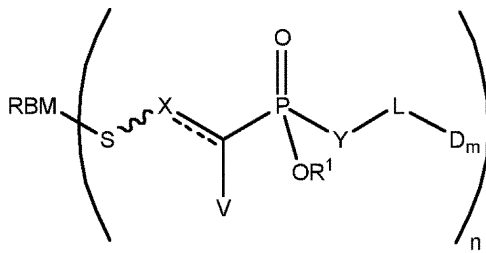


(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(1)を有するコンジュゲート：



(I)

10

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

RBMは受容体結合分子であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

20

Vは、

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

30

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

が単結合である場合は



であり；

40

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレン
グリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳
香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳
香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳
香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳

50

香族残基であり；

R^7 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

前記コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

10

が二重結合であり；Vが存在せず；Xが R_3-C であり；かつ R^3 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^3 がHまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^3 がHである、請求項1記載のコンジュゲート。

【請求項3】

受容体結合分子が、抗体、抗体断片、および抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子からなる群より選択される、請求項1または2記載のコンジュゲート。

【請求項4】

受容体結合分子が抗体である、請求項3記載のコンジュゲート。

20

【請求項5】

抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、およびラクダまたはサメシングルドメイン抗体などのシングルドメイン抗体からなる群より選択される、請求項4記載のコンジュゲート。

【請求項6】

YがNHである、前述の請求項のいずれか一項記載のコンジュゲート。

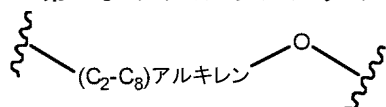
【請求項7】

受容体結合分子が抗体である、請求項6記載のコンジュゲート。

【請求項8】

第1ポリアルキレングリコール単位 R^F が、構造：

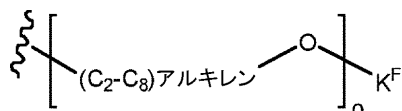
30



を有するサブユニットを3～100個含む、前述の請求項のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項9】

R^F が、



40

であり、

ここで、



はOの位置を示し；

K^F は、-H、- PO_3H 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル- SO_3H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- CO_2H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル-OH、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- NH_2 、 $-(C_2-C_{10})$ ア

50

ルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より選択され；かつ

oは3～100の範囲の整数である、請求項8記載のコンジュゲート。

【請求項10】

R^Fが、少なくとも3つのエチレングリコールサブユニットを含む第1ポリエチレングリコール単位である、請求項9記載のコンジュゲート。

【請求項11】

第1ポリエチレングリコール単位R^Fが、構造：

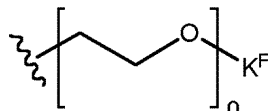


10

を有するサブユニットを3～100個含む、請求項10記載のコンジュゲート。

【請求項12】

R^Fが、



であり、

ここで、



20

はOの位置を示し；

K^Fは、-H、-PO₃H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)アルキル-SO₃H、-(C₂-C₁₀)アルキル-CO₂H、-(C₂-C₁₀)アルキル-OH、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH₂、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より選択され；かつ

oは3～100の範囲の整数である、請求項11記載のコンジュゲート。

【請求項13】

K^FがHである、請求項12記載のコンジュゲート。

【請求項14】

oが8～30の範囲である、請求項13記載のコンジュゲート。

【請求項15】

oが8～16の範囲である、請求項14記載のコンジュゲート。

【請求項16】

oが10、11、12、13または14である、請求項15記載のコンジュゲート。

【請求項17】

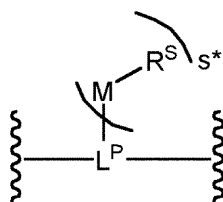
oが20～28の範囲である、請求項14記載のコンジュゲート。

【請求項18】

oが22、23、24、25または26である、請求項17記載のコンジュゲート。

【請求項19】

リンカーLが第2スペーサー単位Aを含み、該第2スペーサー単位が基Zであり、該基Zが構造：



50

を有し、
ここで、

LPは並列コネクター単位であり；

R^S は、それぞれ独立して、第2ポリアルキレングリコール単位であり；

Mは、それぞれ独立して、 R^S とLPとを結合する結合または部分であり；

s^* は1～4の範囲の整数であり；好ましくは、 s^* は1であり；かつ

波線は、-Y-への、および存在する場合はリンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への、接続点を示す、請求項1～18のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項20】

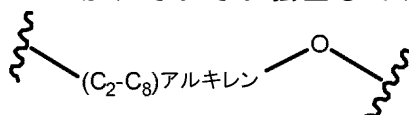
Mが、それぞれ独立して、-NH-、-O-、-S-、-C(O)-O-、-C(O)-NH-および-(C₁-C₁₀)アルキレンからなる群より選択される、請求項19記載のコンジュゲート。 10

【請求項21】

各Mが-O-である、請求項20記載のコンジュゲート。

【請求項22】

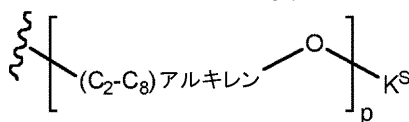
R^S が、それぞれ独立して、構造：



を有するサブユニットを1～100個含む、請求項19～21のいずれか一項記載のコンジュゲート。 20

【請求項23】

R^S が、それぞれ独立して、



であり、
ここで、



30

は、基Z中のMの位置を示し；

K^S は、-H、-PO₃H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)アルキル-SO₃H、-(C₂-C₁₀)アルキル-CO₂H、-(C₂-C₁₀)アルキル-OH、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH₂、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より選択され；かつ

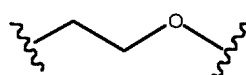
pは、1～100の範囲の整数である、請求項22記載のコンジュゲート。

【請求項24】

R^S が、それぞれ独立して、少なくとも1つのエチレングリコールサブユニットを含む第2ポリエチレングリコール単位である、請求項23記載のコンジュゲート。 40

【請求項25】

第2ポリエチレングリコール単位 R^S が、それぞれ独立して、構造：

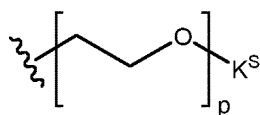


を有するサブユニットを1～100個含む、請求項24記載のコンジュゲート。

【請求項26】

R^S が、それぞれ独立して、

50



であり、
ここで、



は、基Z中のMの位置を示し；

10

K^S は、 $-H$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル- SO_3H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- CO_2H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- OH 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- NH_2 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび $-(C_2-C_{10})$ アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より選択され；かつ

p は1～100の範囲の整数である、請求項25記載のコンジュゲート。

【請求項27】

リンカーLが切断可能である、前述の請求項のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項28】

リンカーLが、プロテアーゼ、グルクロニダーゼ、スルファターゼ、ホスファターゼ、エステラーゼによって、またはジスルフィド還元によって切断可能である、請求項27記載のコンジュゲート。

20

【請求項29】

リンカーLが、プロテアーゼによって、好ましくはカテプシンBなどのカテプシンによって切断可能である、請求項28記載のコンジュゲート。

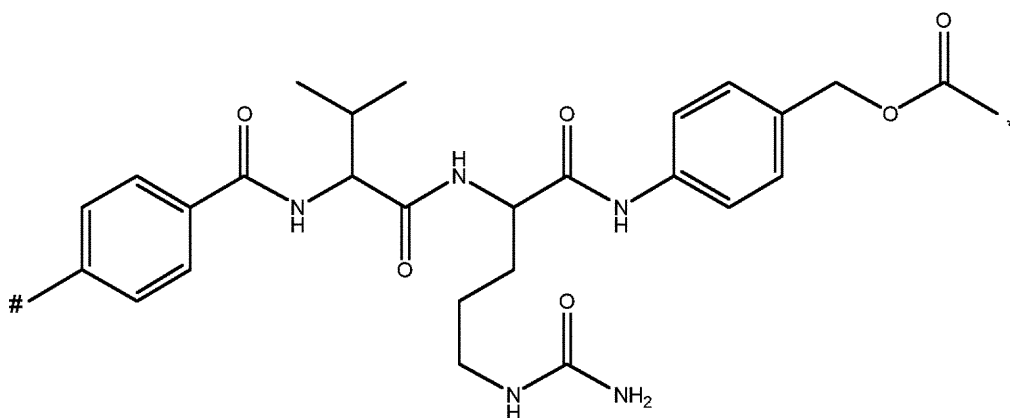
【請求項30】

リンカーLが、バリン-シトルリンまたはバリン-アラニン部分を含む、前述の請求項のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項31】

リンカーLが、

30



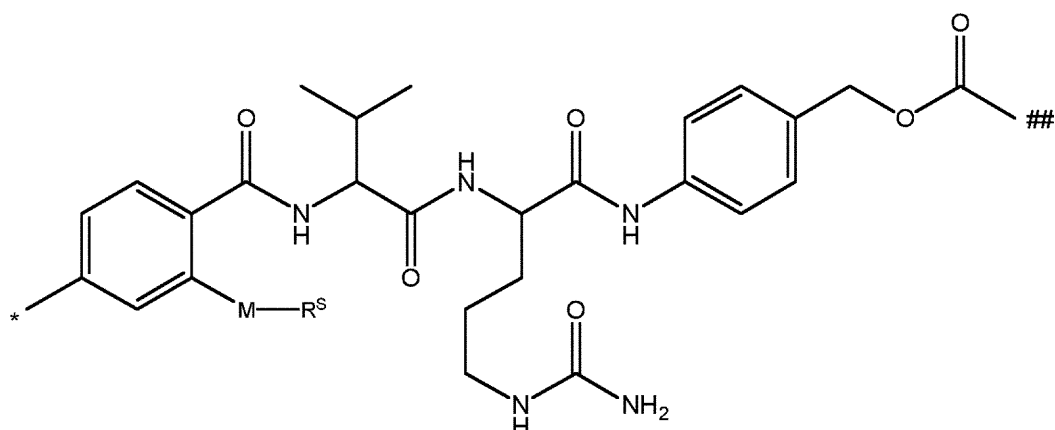
40

であり、ここで、#はYへの接続点を示し、かつ*は薬物部分への接続点を示す、請求項30記載のコンジュゲート。

【請求項32】

リンカーLが、

50



であり、
ここで、

R^Sは、請求項19～26のいずれか一項に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；

Mは、請求項19～21のいずれか一項に定義される通りであり；かつ

* は Y への接続点を示し；かつ

##は薬物部分への接続点を示す、請求項30記載のコンジュゲート。

【請求項 3 3】

薬物部分が、メイタンシノイド、カリケアマイシン、ツブリシン、アマトキシシ、ドラスタチン、およびモノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)などのアウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノ-ベンゾジアゼピン二量体、エメチン、放射性同位体、治療用タンパク質およびペプチド(またはその断片)、キナーゼ阻害剤、CDK阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、ならびにそれらの類似体またはプロドラッグからなる群より選択される、前述の請求項のいずれか一項記載のコンジュゲート。

【請求項 3 4】

薬物部分Dがアウリスチンである、請求項33記載のコンジュゲート。

【請求項 35】

薬物部分Dが、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)である、請求項34記載のコンジュゲート。

【請求項 36】

薬物部分Dが、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、請求項34記載のコンジュゲート。

【請求項 37】

RBM が抗体であり；

が二重結合であり；または

が単結合であり；

V が、

が二重結合である場合は存在せず；または

V が、

が単結合である場合はHであり；

Xが、



が二重結合である場合は R_3-C であり；または

Xが、



が単結合である場合は

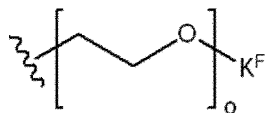


10

であり；

YがNHであり；

R^1 が、構造：



を有する第1ポリエチレングリコール単位であり、

ここで、



20

はOの位置を示し；

K^F はHであり；かつ

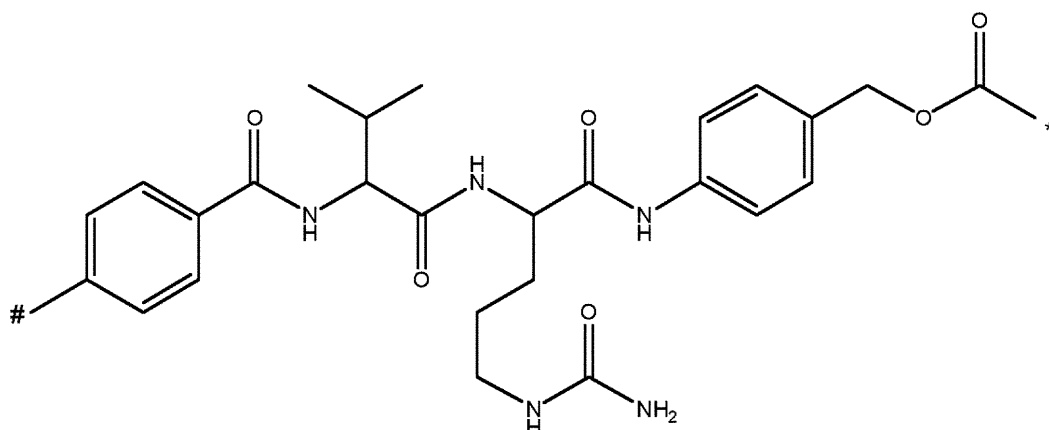
o は8～30の範囲の整数であり；

R^3 はHであり；

R^4 はHであり；

Lが、以下の構造：

30



40

を有するリンカーであり、ここで、#はYへの接続点を示し、かつ*は薬物部分(D)への接続点を示し；

Dは薬物部分であり；

mが1であり；かつ

nが1～10の範囲の整数である、請求項1記載のコンジュゲート。

【請求項38】

薬物部分Dが、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチン

50

F(MMAF)である、請求項37記載のコンジュゲート。

【請求項39】

薬物部分DがモノメチルアウリスタチンEである、請求項38記載のコンジュゲート。

【請求項40】

oが8～16の範囲である、請求項39記載のコンジュゲート。

【請求項41】

oが10、11、12、13または14である、請求項40記載のコンジュゲート。

【請求項42】

nが2～10の範囲であり、好ましくはnが4または8である、請求項41記載のコンジュゲート。

10

【請求項43】

oが20～28の範囲である、請求項39記載のコンジュゲート。

【請求項44】

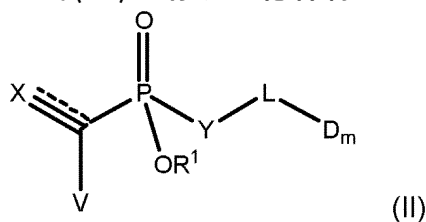
oが22、23、24、25または26である、請求項43記載のコンジュゲート。

【請求項45】

nが2～10の範囲であり、好ましくはnが4または8である、請求項44記載のコンジュゲート。

【請求項46】

式(II)を有する化合物：



20

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

30

は三重結合であり；または

は二重結合であり；

Vは、

40

が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

50

が三重結合である場合は R_3-C であり；または

Xは、



が二重結合である場合は



であり；

Yは、 NR^5 、S、O、または CR^6R^7 であり；

R^1 は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位 R^F であり；

R^3 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^4 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^5 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^6 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^7 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

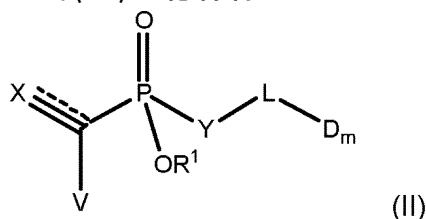
mは1～10の範囲の整数である、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項47】

式(I)のコンジュゲートを調製する方法であって、該方法が、

式(II)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

式中：



は三重結合であり；または



は二重結合であり；

Vは、



10

20

30

40

50

が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、



が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



10

が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、



が二重結合である場合は



であり；

20

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

30

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

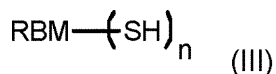
Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である、

式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

式(III)のチオール含有分子であって；



40

式中、

RBMは受容体結合分子であり；かつ

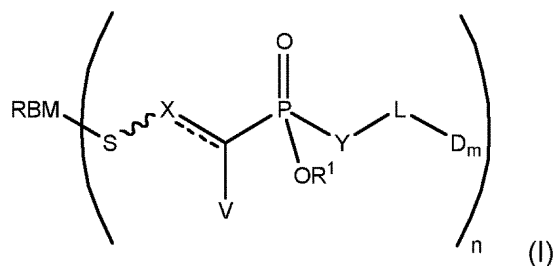
nは1～20の範囲の整数である、

式(III)のチオール含有分子と

を反応させて、

式(I)の化合物：

50



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

10

は、式(II)の化合物中の

が三重結合である場合は二重結合であり；または

は、式(II)の化合物中の

20

が二重結合である場合は単結合であり；

Vは、

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

30

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

が単結合である場合は

40



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳

50

香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を生じさせる段階

を含む、方法。

【請求項48】

チオール基(SH)を形成するために、還元剤の存在下で受容体結合分子の少なくとも1つのジスルフィド架橋を還元する段階をさらに含む、請求項47記載の方法。

【請求項49】

請求項1～45のいずれか一項記載のコンジュゲートを含む、薬学的組成物。

【請求項50】

疾患を処置する方法における使用のための請求項1～45のいずれか一項記載のコンジュゲートまたは請求項49記載の薬学的組成物。

【請求項51】

疾患ががんである、請求項50記載の使用のためのコンジュゲートまたは薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年11月9日に出願された欧州特許出願第21207195.5号の優先権の恩典を主張し、その内容は、すべての目的のために、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

技術分野

本発明は、受容体結合分子と薬物部分とのコンジュゲート、それを生成するための中間体、それを調製する方法、それを含む薬学的組成物、およびその使用に関する。

【背景技術】

【0003】

背景

ブレンツキシマブベドチン(商品名アドセトリス(登録商標))は、2011年に医療用として承認された抗体薬物コンジュゲートである。ブレンツキシマブベドチンは、腫瘍を標的とするキメラIgG1抗体成分であるブレンツキシマブと、細胞内送達および放出時にアポトーシスを誘導するペイロード部分であるモノメチルアウリスタチンEを含むリンカー-ペイロード成分とからなる。

【0004】

しかし、ブレンツキシマブベドチンは承認および市販されているADCであるが、欠点を依然有している。一例として、ブレンツキシマブベドチンでは、抗体へ結合することができる薬物分子の数には一定の制限があることがわかっている。例えば、Hamblett et al., “Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate”, Clinical Cancer Research vol. 10, pp.7063 to

10

20

30

40

50

7070, October 15, 2004, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0789> (非特許文献1)を参照されたい。開発には、例えば、抗体をペイロードへ連結するリンカーの変更、およびポリエチレングリコール置換基の導入が含まれる。例えば、Lyon et al., “Reducing hydrophobicity of homogeneous antibody-drug conjugates improves pharmacokinetics and therapeutic index”, Nature Biotechnology volume 33, pages 733-735 (2015), doi: 10.1038/nbt.3212 (非特許文献2) ; WO 2015/057699 (特許文献1) ; Burke et al., “Optimization of a PEGylated Glucuronide-Monomethylauristatin E Linker for Antibody-Drug Conjugates”, Molecular Cancer Therapeutics 2017, 16(1), 116-123, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0343 (非特許文献3) ; および Simmons et al., “Reducing the antigen-independent toxicity of antibody-drug conjugates by minimizing their non-specific clearance through PEGylation”, Toxicology and Applied Pharmacology 2020, 392:114932, doi: 10.1016/j.taap.2020.114932 (非特許文献4)を参照されたい。

10

【0005】

したがって、医薬品用途に良好な特性を有するさらなるコンジュゲートについて継続的な必要性がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

20

【特許文献1】 WO 2015/057699

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】 Hamblett et al., “Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate”, Clinical Cancer Research vol. 10, pp.7063 to 7070, October 15, 2004, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0789>

【非特許文献2】 Lyon et al., “Reducing hydrophobicity of homogeneous antibody-drug conjugates improves pharmacokinetics and therapeutic index”, Nature Biotechnology volume 33, pages 733-735 (2015), doi: 10.1038/nbt.3212

30

【非特許文献3】 Burke et al., “Optimization of a PEGylated Glucuronide-Monomethylauristatin E Linker for Antibody-Drug Conjugates”, Molecular Cancer Therapeutics 2017, 16(1), 116-123, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0343

【非特許文献4】 Simmons et al., “Reducing the antigen-independent toxicity of antibody-drug conjugates by minimizing their non-specific clearance through PEGylation”, Toxicology and Applied Pharmacology 2020, 392:114932, doi: 10.1016/j.taap.2020.114932

【発明の概要】

40

【0008】

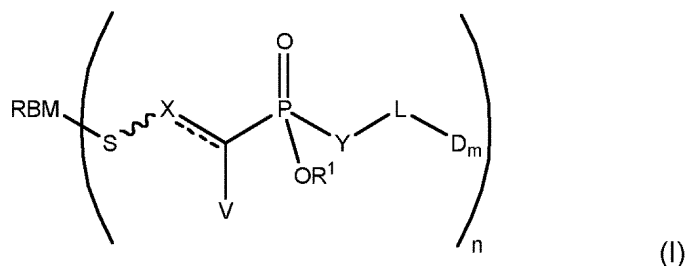
概要

この必要性は、特許請求の範囲においておよび本明細書に記載される態様において定義される通りの主題によって対処される。

【0009】

したがって、本発明は、式(1)を有するコンジュゲート：

50



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し；

式中：

RBMは受容体結合分子であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

Vは、

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

が単結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

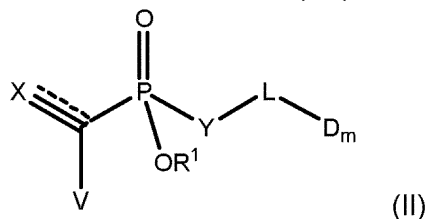
R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；
Dは薬物部分であり；
mは1～10の範囲の整数であり；かつ
nは1～20の範囲の整数である。

【0010】

本発明はまた、式(II)を有する化合物：



10

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し；
式中：

///

は三重結合であり；または

///

20

は二重結合であり；

Vは、

///

が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、

///

30

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

///

が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

///

40

が二重結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位であり；

50

R^3 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^4 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^5 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^6 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^7 は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

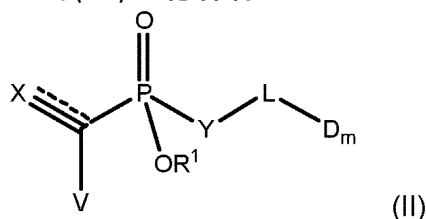
Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である。

【0011】

本発明はまた、式(I)のコンジュゲートを調製する方法に関し、該方法は、式(II)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

式中：



は三重結合であり；または



は二重結合であり；

Vは、



が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、



が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

10

20

30

40

50

が三重結合である場合は二重結合であり；または

は、式(II)の化合物中の

が二重結合である場合は単結合であり；

Vは、

10

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

20

が単結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

30

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

40

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を生じさせる段階を含む。

【0012】

本発明はまた、本発明の方法によって得ることができるかまたは得られる式(I)のコンジュゲートに関する。

50

【0013】

本発明はまた、本発明のコンジュゲートを含む薬学的組成物に関する。

【0014】

本発明はまた、疾患を処置する方法における使用のための本発明のコンジュゲートに関する。疾患はがんであり得る。

【0015】

本発明はまた、疾患を処置する方法における使用のための本発明の薬学的組成物に関する。疾患はがんであり得る。

【図面の簡単な説明】

【0016】

10

【図1】化合物4-アジド-2-(ドデカエチレングリコール)安息香酸メチルの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図2】化合物4-アジド-2-(ドデカエチレングリコール)安息香酸メチルの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図3】化合物P5(PEG12)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。

【図4】化合物P5(PEG24)-OSuの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図5】化合物P5(PEG12,PEG24)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図6】化合物P5(PEG24,PEG24)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

20

【図7】化合物NH₂-VC-PAB-MMAE TFA塩の分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図8】化合物P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図9】化合物P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図10】化合物P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。

【図11】化合物P5(PEG12,PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

30

【図12】化合物P5(PEG24,PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【図13】トラスツズマブの分析SECクロマトグラムを示す。SECはサイズ排除クロマトグラフィーを意味する。

【図14】トラスツズマブの分析HICクロマトグラムを示す。HICは疎水性相互作用クロマトグラフィーを意味する。

【図15】ブレンツキシマブの分析SECクロマトグラムを示す。

【図16】ブレンツキシマブの分析HICクロマトグラムを示す。

【図17】ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

40

【図18】ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図19】ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE (DAR4)の分析SECクロマトグラムを示す。

【図20】ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAE(DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

【図21】ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図22】ブレンツキシマブ-P5(PEG12,PEG24)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

50

【図 2 3】ブレンツキシマブ-P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図 2 4】ブレンツキシマブ-P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

【図 2 5】ブレンツキシマブ-P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図 2 6】ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAF(DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図 2 7】トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE (DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

【図 2 8】トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE(DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図 2 9】トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAF(DAR8)の分析SECクロマトグラムを示す。

【図 3 0】トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAF(DAR8)の分析HICクロマトグラムを示す。

【図 3 1】PEG化ホスホンアミデートによる抗体修飾のための最適条件を特定するためのスクリーニング実験を示す。薬物抗体比(DAR)をMSによって測定した。左のグラフ：10当量のP5(PEG12)-VC-PAB-MMAEを上述の条件で使用し、TCEP当量を変化させた。最大修飾度が8当量のTCEPで達された。右のグラフ：それらの8当量を第2の実験に引き継ぎ、ここで、最大DAR8を達成するためにP5(PEG12)-VC-PAB-MMAE当量をさらに増加させた。DAR8を達成するための最適条件は、抗体に対してTCEP 8当量およびP5(PEG12)-VC-PAB-MMAE 12当量と特定された(=1 Cys当たりわずか1.5当量)。

【図 3 2】市販のアドセトリス(ブレンツキシマブ-マレイミドカプリル-VC-PAB-MMAE、DAR4av、黒色)との直接比較における、P5(PEG2)-、P5(PEG12)-およびP5(PEG24)-VC-PAB-MMAEへコンジュゲートされたブレンツキシマブの疎水性相互作用クロマトグラフィーを示す。

【図 3 3】市販のアドセトリス(ブレンツキシマブ-マレイミドカプリル-VC-PAB-MMAE、DAR4av、黒色)との直接比較における、P5(PEG24,PEG12)-、P5(PEG24,PEG24)-およびP5(PEG24)-VC-PAB-MMAEへコンジュゲートされたブレンツキシマブの疎水性相互作用クロマトグラフィーを示す。[#]追加のピークは同定されていない。

【図 3 4】数週間にわたるDAR8 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの貯蔵後の分析サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)(左)およびHIC(右)を示す。SECにおいて凝集体は認められず、HICにおいて薬物喪失は認められない。

【図 3 5】抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性(cytotoxicity)を示す。未修飾ブレンツキシマブに対する、PEG置換基の長さのみが相違する3つの異なるDAR8 ADC(PEG2対PEG12対PEG24)の比較を示す。

【図 3 6】抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。市販のアドセトリス(DAR4)に対するブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAE(DAR8)の比較を示す。

【図 3 7】抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。1抗体当たり4(DAR4)または8(DAR8)のリンカーペイロード分子で修飾された、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAEの比較を示す。

【図 3 8】抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-vc-PAB-MMAE (DAR8)と、MMAFペイロードを担持する同じ構築物との比較を示す。

10

20

30

40

50

【図 3 9】抗原陽性細胞株(SKBR3、左)および抗原陰性細胞株(MDAMB、右)におけるトラスツズマブ(抗Her2)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。未修飾トラスツズマブに対するトラスツズマブ-P5(PEG12)-vc-PAB-MMAF(DAR8)の比較を示す。

【図 4 0】異なるようにPEG化されたブレンツキシマブ-P5-VC-PAB-MMAE構築物に依存する、バイスタンダー効果の評価を示す。上：2つの抗原陽性細胞株(Karpas 299、左、およびL-540、右)および抗原陰性細胞株(HL-60、右下)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性。バイスタンダー殺滅を評価するために、L-540とADCとをインキュベートした後の上清をHL-60へ移した(HL60、右下)。

【図 4 1】1群当たり10匹の動物を用いたSCIDマウスにおけるKarpas299ベースの腫瘍異種移植モデルにおけるブレンツキシマブ-(PEG12)-VC-PAB-MMAE(DAR8およびDAR4)、アドセトリス(DAR4)、および未処置対照のインビボ評価を示す。マウスを0.5 mg/kgの構築物で4日毎に4回処置した。左のグラフは、1群当たり10匹すべてのマウスの平均腫瘍体積を示す。犠牲にした動物の最後の観察点を繰り越した(LOCF)。右のグラフは、各群における生存のカプラン-マイヤープロットを示す。

【図 4 2】ELISAによる、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEまたはアドセトリスのいずれかでの雌性Sprague-Dawleyラットの処置後の血液循環中の総抗体量の定量化を示す。

【図 4 3】A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-SB743921およびP5(PEG24)-VA-PAB-SB743921のコンジュゲーション；B)質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率を示す。薬物抗体比を修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算し；この実施例において、短いPEG2残基(即ち、2個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、ほんのわずかなまたは遅いコンジュゲーションが観察され、一方、PEG12(即ち、12個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、より効率的なコンジュゲーション反応が達成され、また、より高い薬物抗体比(DAR)によって示されるように、PEG24(即ち、24個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、さらにより効率的なコンジュゲーション反応が達成されたことに留意されたい。C)トラスツズマブへのP5(PEG24)-VA-PAB-SB743921のコンジュゲーションの例示的なMSスペクトル。質量スペクトルは、未修飾軽鎖(23438 Da)、修飾軽鎖(25439 Da)、未修飾重鎖(49149 Da)、三重修飾重鎖(55452 Da)を示す。

【図 4 4】標的陰性細胞株(L-540)およびいくつかのHer2+細胞株におけるADC トラスツズマブ-P5(PEG24)-VA-PAB-SB743921の有効性を示す。トラスツズマブ-P5(PEG24)-VA-PAB-SB743921は、試験された最高濃度で非標的L-540に対して効果を示すに過ぎないが、試験されたすべての標的陽性細胞株に対しては遥かに優れた有効性を示すことができた。

【図 4 5】A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-エメチンのコンジュゲーション；B)質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率を示す。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した；C)DAR 8.0 ADCをもたらす、トラスツズマブへの16当量のP5(PEG12)-VC-PAB-エメチンのコンジュゲーションの例示的なHICスペクトル。未修飾抗体の既知の保持時間(約8~9分)では、非コンジュゲート化トラスツズマブは認められなかった。

【図 4 6】トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-エメチンDAR8およびアドセトリス(ブレンツキシマブベドチン)の正規化HICクロマトグラムを示す。

【図 4 7】A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-AT7519のコンジュゲーション；B)サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)および疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析；C)DAR 8.0 ADCをもたらす、トラスツズマブへの16当量のP5(PEG12)-VC-PAB-AT7519のコンジュゲーションのMS分析を示す。非コンジュゲート化トラスツズマブは観察されなかった。

【図 4 8】A)トラスツズマブへのP5(PEG24)-VA-PAB-パノビノスタットのコンジュゲーション；B)疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析を示す。

10

20

30

40

50

【図49】A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-GlcA-AT7519のコンジュゲーション；
B)P5(PEG12)-GlcA-AT7519の当量に依存する、MSによって推定されたコンジュゲーション効率。反応を8当量のTCEPを用いて本明細書に記載されるように行った。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した；C)DAR 3.9 ADCをもたらす、トラスツズマブへの6当量のP5(PEG12)-GlcA-AT7519のコンジュゲーションの例示的なMSスペクトル、を示す。

【図50】トラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-AT7519およびアドセトリス(ブレンツキシマブベドチン)の正規化HICクロマトグラム；ならびにトラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-AT7519のSECクロマトグラムを示す。

【図51】A)ブレンツキシマブへのP5(PEG12)-GlcA-MMAEのコンジュゲーション；
B)標的陰性細胞株(HL-60、下)および標的陽性細胞株(Karpas299、上)に対する有効性を示し；ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-GlcA-MMAEは、標的陰性細胞株(HL-60)に対して効果を示さないが、標的陽性細胞株Karpas299に対しては遥かにより良い有効性を示すことができた。

【図52】A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-GlcA-SB743921のコンジュゲーション；
B)P5(PEG12)-GlcA-SB743921の当量に依存する、質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率。反応を8当量のTCEPを用いて本明細書に記載されるように行った。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した。
C)サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)および疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析、を示す。

【図53】標的陰性細胞株(MDA-MB468)および標的陽性細胞株(SKBR3)におけるトラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-SB743921の有効性試験結果を示す。トラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-SB743921は、標的陰性細胞株(MDA-MB468)に対して効果を示さないが、SKBR-3に対しては遥かにより良い有効性を示すことができた。

【発明を実施するための形態】

【0017】

詳細な説明

本発明を以下において詳細に説明し、また、添付の実施例および図によってさらに説明する。

【0018】

定義

別段の指示がない限り、「アルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、示され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鎖飽和炭化水素を指し；例えば、「-(C₁-C₈)アルキル」または「-(C₁-C₁₀)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ていない場合、アルキル基は1~8個の炭素原子を有し得る。代表的な直鎖-(C₁-C₈)アルキル基としては、-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-オクチルが挙げられるが、これらに限定されず；分岐鎖-(C₁-C₈)アルキル基としては、-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-メチルブチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、アルキル基は非置換であり得る。任意で、アルキル基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0019】

別段の指示がない限り、「アルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、示された数の炭素原子、好ましくは1~10個の炭素原子(-(C₁-C₁₀)アルキレン-)または好ましくは1~8個の炭素原子(-(C₁-C₈)アルキレン-)を有し、かつ親アルカンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導された2つの一価ラジカル中心を有する、置換または非置換の分岐鎖または直鎖飽和炭化水素ラジカルを指す。炭素原子の数が示されていない場合、アルキレン基は1~8個の炭素原子を有し得る。典型的なアルキレンラジカルとしては、メチレン(-CH₂-)、1

10

20

30

40

50

, 2-エチレン(-CH₂CH₂-)、1,3-n-プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、および1,4-n-ブチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、アルキレン基は非置換であり得る。任意で、アルキレン基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0020】

別段の指示がない限り、「アルケニル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、二重結合および示され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鎖不飽和炭化水素を指し；例えば、「-(C₂-C₈)アルケニル」または「-(C₂-C₁₀)アルケニル」は、それぞれ、2~8個または2~10個の炭素原子を有するアルケニル基を指す。炭素原子の数が示されていない場合、アルケニル基は2~8個の炭素原子を有し得る。代表的な-(C₂-C₈)アルケニル基としては、-エテニル、-1-プロペニル、-2-プロペニル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブテニル、-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、および-2,3-ジメチル-2-ブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、アルケニル基は非置換であり得る。任意で、アルケニル基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

10

【0021】

別段の指示がない限り、「アルケニレン」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として (by itself of as part of another term)、一般に、示された数の炭素原子、好ましくは2~10個の炭素原子(-(C₂-C₁₀)アルケニレン-)または好ましくは2~8個の炭素原子(-(C₂-C₈)アルケニレン-)を有し、かつ二重結合を有し、かつ親アルケンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導された2つの一価ラジカル中心を有する、置換または非置換の不飽和分岐鎖または直鎖炭化水素ラジカルを指す。炭素原子の数が示されていない場合、アルケニレン基は1~8個の炭素原子を有し得る。典型的なアルケニレンラジカルとしては、-エテニレン-、-1-プロペニレン-、-2-プロペニレン-、-1-ブテニレン-、-2-ブテニレン-、-イソブテニレン-、-1-ペンテニレン-、-2-ペンテニレン-、-3-メチル-1-ブテニレン-、-2-メチル-2-ブテニレン-、および-2,3-ジメチル-2-ブテニレン-が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、アルケニレン基は非置換であり得る。任意で、アルケニレン基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

20

30

【0022】

別段の指示がない限り、「アルキニル」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、三重結合および示され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鎖不飽和炭化水素を指し；例えば、「-(C₂-C₈)アルキニル」または「-(C₂-C₁₀)アルキニル」は、それぞれ、2~8個または2~10個の炭素原子を有するアルキニル基を指す。炭素原子の数が示されていない場合、アルキニル基は2~8個の炭素原子を有し得る。代表的な-(C₂-C₈)アルキニル基としては、-アセチレニル、-1-プロピニル、-2-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-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、アルキニル基は非置換であり得る。任意で、アルキニル基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

40

【0023】

別段の指示がない限り、「アルキニレン」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、示された数の炭素原子、好ましくは2~10個の炭素原子(-(C₂-C₁₀)アルキニレン-)または好ましくは2~8個の炭素原子(-(C₂-C₈)アルキニレン-)を有し、かつ三重結合を有し、かつ親アルキンの同じまたは2つの異なる炭素原子から2つの水素原子を除去することによって誘導された2つの一価ラジカル中心を有する、置換または非置換の分岐鎖または直鎖不飽和炭化水素ラジカルを指す。炭素原子の数が示されていない場合、アルキニレン基は2~8個の炭素原子を有し得る。典型的なアルキニレンラジカルとしては、-エチニレン-、-1-プロピニレン-、-2-プロピニレン-、-1-ブチニレン-、-2-

50

ブチニレン-、-1-ペンチニレン-、-2-ペンチニレン-および-3-メチル-1-ブチニレン-が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、アルキニレン基は非置換であり得る。任意で、アルキニレン基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0024】

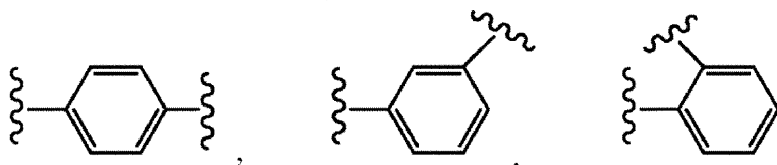
別段の指示がない限り、「アリール」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、親芳香環系の単一の炭素原子から1つの水素原子を除去することによって誘導された6~20個の炭素原子(好ましくは6~14個の炭素原子、より好ましくは6~10個の炭素原子、非常に好ましい態様では6個の炭素原子)の置換または非置換の一価の炭素環式芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造において「Ar」として表される。典型的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、およびビフェニルから誘導されるラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なアリール基はフェニル基である。いくつかの局面において、アリール基は非置換であり得る。任意で、アリール基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

10

【0025】

別段の指示がない限り、「アリーレン」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、アリール基の水素原子のうちの1つが結合で置き換えられており(即ち、それは二価である)、フェニルを例示的な基として、以下の構造:

20



に示されるように、パラ、メタ、またはオルト配向であり得る、上記に定義されるようなアリール基である。選択される態様において、例えば、並列コネクタ単位がアリーレンを含む場合、アリーレンは、アリール基の水素原子のうちの2つ以上が結合で置き換えられている(即ち、アリーレンは三価であり得る)、上記に定義されるようなアリール基である。いくつかの局面において、アリーレン基は非置換であり得る。任意で、アルキニレン基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

30

【0026】

別段の指示がない限り、「ヘテロ環」または「ヘテロ環式環」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、示された数の炭素原子(例えば、「(C₃-C₈)ヘテロ環」または「(C₃-C₁₀)ヘテロ環」は、それぞれ、3~8個または3~10個の炭素原子を有するヘテロ環を指す)と、N、O、PまたはSから独立して選択される1~4個のヘテロ原子環員とを有し、かつ親環系の環原子から1つの水素原子を除去することによって誘導された一価の置換または非置換の芳香族または非芳香族単環式または二環式環系を指す。ヘテロ環中の1つまたは複数のN、CまたはS原子は酸化され得る。ヘテロ原子を含む環は芳香族または非芳香族であり得る。特に断りのない限り、ヘテロ環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子でそのペンダント基に結合する。(C₃-C₈)ヘテロ環の代表例としては、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挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、ヘテロ環基は非置換であり得る。任意で、ヘテロ環基は、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

40

【0027】

別段の指示がない限り、「ヘテロシクロ」または「ヘテロ環式環」という用語は、それ

50

自体でまたは別の用語の一部として、一般に、ヘテロ環基の水素原子のうちの1つが結合で置き換えられている(即ち、それは二価である)、上記に定義されるような、かつ示された数の炭素原子を有するヘテロ環基(例えば、 (C_3-C_8) ヘテロ環または (C_3-C_{10}) ヘテロ環)を指す。選択される態様において、例えば、並列コネクタ単位がヘテロシクロを含む場合、ヘテロシクロは、ヘテロ環基の水素原子のうちの2つ以上が結合で置き換えられている(即ち、ヘテロシクロは三価であり得る)、上記に定義されるようなヘテロ環基である。いくつかの局面において、ヘテロシクロまたはヘテロ環式環は非置換であり得る。任意で、ヘテロシクロまたはヘテロ環式環は、例えば1つまたは複数の基で置換されているもよい。

【0028】

別段の指示がない限り、「炭素環」または「炭素環式環」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、親環系の環原子から1つの水素原子を除去することによって誘導された、示された数の炭素原子(例えば、「 (C_3-C_8) 炭素環」または「 (C_3-C_{10}) 炭素環」は、それぞれ、3~8個または3~10個の炭素原子を有する炭素環を指す)を有する一価の置換または非置換の芳香族または非芳香族単環式または二環式炭素環式環系を指す。説明的であるが非限定的な例として、炭素環は、3、4、5、6、7または8員の炭素環であり得る。代表的な (C_3-C_8) 炭素環としては、フェニル、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挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの局面において、炭素環は非置換であり得る。任意で、炭素環は、例えば1つまたは複数の基で置換されているもよい。

【0029】

別段の指示がない限り、「カルボシクロ」または「炭素環式環」という用語は、それ自体でまたは別の用語の一部として、一般に、炭素環基の別の水素原子が結合で置き換えられている(即ち、それは二価である)、示された数の炭素原子(例えば、「 (C_3-C_8) カルボシクロ」または「 (C_3-C_{10}) カルボシクロ」は、それぞれ、3~8個または3~10個の炭素原子を有するカルボシクロまたは炭素環式環を指す)を有する上記に定義されるような炭素環基を指す。選択される態様において、例えば、並列コネクタ単位がカルボシクロまたは炭素環式環を含む場合、カルボシクロまたは炭素環式環は、炭素環基の水素原子のうちの2つ以上が結合で置き換えられている(即ち、カルボシクロまたは炭素環式環は三価であり得る)、上記に定義されるような炭素環基である。いくつかの局面において、カルボシクロまたは炭素環式環は非置換であり得る。任意で、ヘテロシクロまたはヘテロ環式環は、例えば1つまたは複数の基で置換されているもよい。

【0030】

別段の指示がない限り、「ヘテロアルキル」という用語は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、特に明記しない限り、示された数の炭素原子(例えば、 (C_1-C_8) ヘテロアルキルまたは (C_1-C_{10}) ヘテロアルキル)と、O、N、SiおよびSからなる群より選択される1~10個、好ましくは1~3個のヘテロ原子とからなる、完全に飽和しているかまたは1~3の不飽和度を含有する、安定な直鎖もしくは分岐鎖炭化水素、またはそれらの組み合わせを意味し得、ここで、窒素原子および硫黄原子は酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されていてもよい。ヘテロ原子O、NおよびSは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に配置されていてもよく、アルキル基が分子の残りの部分へ結合される位置に配置されていてもよい。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残りの部分へ結合される位置を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されていてもよい。例としては、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ 、および $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ が挙げられる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ および $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように

10

20

30

40

50

、最大2個のヘテロ原子が連続していてもよい。好ましい態様において、(C₁-C₄)ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1~4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有し、(C₁-C₃)ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1~3個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有する。いくつかの局面において、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。いくつかの局面において、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは非置換であり得る。任意で、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0031】

別段の指示がない限り、「ヘテロアルキレン」という用語は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、-CH₂-CH₂-S-CH₂-CH₂-および-CH₂-S-CH₂-CH₂-NH-CH₂-によって例示されるような、示された数の炭素原子(例えば、(C₁-C₈)ヘテロアルキレンまたは(C₁-C₁₀)ヘテロアルキレン)を有するヘテロアルキル(上述される通り)から誘導される二価基を意味する。ヘテロアルキレン基について、ヘテロ原子は鎖末端の一方または両方を占めることもできる。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向は含意されない。選択される態様において、例えば、並列コネクタ単位がヘテロアルキレンを含む場合、ヘテロアルキレンは、ヘテロアルキル基の水素原子のうちの2つ以上が結合で置き換えられている(即ち、ヘテロアルキレンは三価であり得る)、上記に定義されるようなヘテロアルキル基である。いくつかの局面において、ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは飽和していてもよい。いくつかの局面において、ヘテロアルキレンは非置換である。任意で、ヘテロアルキレンは、例えば1つまたは複数の基で置換されていてもよい。

【0032】

「ハロゲン」という用語は、別段の定義がない限り、一般に、第7主族の元素；好ましくはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素；より好ましくはフッ素、塩素および臭素；なおより好ましくは、フッ素および塩素を指す。

【0033】

「置換された」、「置換されていてもよい」、「任意で置換されていてもよい」などという用語は、別段の指示がない限り、一般に、1つまたは複数の水素原子が、それぞれ独立して、置換基で置き換えられ得ることを意味する。典型的な置換基としては、-X、-R、-O⁻、-OR、-SR、-S⁻、-NR₂、-NR₃、=NR、-CX₃、-CN、-OCN、-SCN、-N=C=O、-NCS、-NO、-NO₂、=N₂、-N₃、-NRC(=O)R、-C(=O)R、-C(=O)NR₂、-SO₃⁻、-SO₃H、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NR、-S(=O)R、-OP(=O)(OR)₂、-P(=O)(OR)₂、-PO₄³⁻、-PO₃H₂、-C(=O)R、-C(=O)X、-C(=S)R、-CO₂R、-CO₂H、-C(=S)OR、-C(=O)SR、-C(=S)SR、-C(=O)NR₂、-C(=S)NR₂、または-C(=NR)NR₂が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各Xは、独立して、ハロゲン：-F、-Cl、-Br、または-Iであり；かつ、各Rは、独立して、-H、-(C₁-C₂₀)アルキル(例えば、-(C₁-C₁₀)アルキルもしくは-(C₁-C₈)アルキル)、-(C₆-C₂₀)アリール(例えば、-(C₆-C₁₀)アリールもしくは、好ましくは、-C₆-アリール)、-(C₃-C₁₄)ヘテロ環(例えば、-(C₃-C₁₀)ヘテロ環もしくは-(C₃-C₈)ヘテロ環)、保護基、またはプロドラッグ部分である。典型的な置換基には(=O)も含まれる。

【0034】

「脂肪族または芳香族残基」という用語は、本明細書で用いる場合、一般に、例えばしかしこれに限定されないがアルキル残基などの、脂肪族置換基を指し、しかし、これは、さらなる脂肪族および/または芳香族置換基によって置換されていてもよい。非限定的な例として、脂肪族残基は、そのような分子のコア構造への直接連結(R⁵の場合には、例えば、Yの窒素原子への連結)が脂肪族である限り、核酸、酵素、補酵素、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、単糖類、多糖類、ポリマー、フルオロフォア、置換されていてもよいベンゼンなどであり得る。芳香族残基は置換基であり、ここで、コア構造への直接連結は、芳香族系、例えば、置換されていてもよいフェニルもしくはトリアゾリルもしくはピリジルもしくはヌクレオチドの一部であり；非限定的な例としては、コア構造へのヌクレ

オチドの直接連結が、例えばフェニル残基を介して行われる場合が挙げられる。「芳香族残基」という用語は、本明細書で用いる場合、ヘテロ芳香族残基も含む。

【0035】

「ペプチド」という用語は、別段の指示がない限り、一般に、ペプチド結合(アミド結合)によって共有結合的に結合した2つ以上のアミノ酸を含む有機化合物を指す。ペプチドは構成アミノ酸の数に関して言及され得、即ち、ジペプチドは2つのアミノ酸残基を含み、トリペプチドは3つを含むなどである。10個以下のアミノ酸を含むペプチドはオリゴペプチドと呼ばれ、一方、10個以上のアミノ酸残基、例えば最大約30個のアミノ酸残基を有するものは、ポリペプチドである。

【0036】

「アミノ酸」という用語は、本明細書で用いる場合、一般に、 $-\text{CH}(\text{NH}_3)-\text{COOH}$ 基を有する有機化合物を指す。一態様において、「アミノ酸」という用語は、天然に存在するアミノ酸を指す。説明的な例として、天然に存在するアミノ酸としては、アルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、セリン、トレオニン、チロシン、システイン、メチオニン、トリプトファン、アラニン、イソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、バリン、プロリンおよびグリシンが挙げられる。しかし、より広い意味でのこの用語には、天然に存在しないアミノ酸も含まれる。

【0037】

本開示に従うアミノ酸およびペプチドは、官能基において修飾することもできる。非限定的な例は、糖類、例えば、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)、または保護基、例えば、フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)修飾もしくはエステルである。

【0038】

「抗体」という用語は、本明細書で用いる場合、好ましくは、典型的にはジスルフィド結合によって相互連結されている4つのポリペプチド鎖、2つの重(H)鎖および2つの軽(L)鎖から構成される免疫グロブリン分子を指すように意図される。各重鎖は、重鎖可変領域(本明細書ではVHと略記する)と重鎖定常領域とから構成される。重鎖定常領域は、例えば、CH1、CH2およびCH3の3つのドメインを含むことができる。各軽鎖は、軽鎖可変領域(本明細書ではVLと略記する)と軽鎖定常領域とから構成される。軽鎖定常領域は、1つのドメイン(CL)から構成される。VH領域およびVL領域は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれるより保存されている領域が散在する、相補性決定領域(CDR)と呼ばれる超可変性の領域にさらに細分化され得る。各VHおよびVLは、例えば以下の順序：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4でアミノ末端からカルボキシ末端へ配列された、3つのCDRおよび最大4つのFRから典型的には構成される。

【0039】

本明細書で用いる場合、「相補性決定領域」(CDR；例えば、CDR1、CDR2、およびCDR3)という用語は、その存在が抗原結合に必要である抗体可変ドメインのアミノ酸残基を指す。各可変ドメインは、典型的には、CDR1、CDR2およびCDR3として識別される3つのCDR領域を有する。各相補性決定領域は、Kabatによって定義されるような「相補性決定領域」由来のアミノ酸残基(例えば、軽鎖可変ドメイン中約残基24~34(L1)、50~56(L2)および89~97(L3)ならびに重鎖可変ドメイン中31~35(H1)、50~65(H2)および95~102(H3))；ならびに/または「超可変ループ」由来の残基(例えば、軽鎖可変ドメイン中約残基26~32(L1)、50~52(L2)および91~96(L3)ならびに重鎖可変ドメイン中26~32(H1)、53~55(H2)および96~101(H3))を含み得る。場合によっては、相補性決定領域は、Kabatに従って定義されるCDR領域および超可変ループの両方由来のアミノ酸を含むことができる。

【0040】

重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、インタクト抗体は異なる「クラス」に割り当てることができる。インタクト抗体には、IgA、IgD、IgE、IgG、IgMの5つの主要なクラスがあり、これらのいくつかは、「サブクラス」(アイソタイプ)、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2にさらに分類され得る。本発明における使

10

20

30

40

50

用のための免疫グロブリンの好ましいクラスは、IgGである。

【0041】

異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、[アルファ]、[デルタ]、[イプシロン]、[ガンマ]、および[ミュー]と呼ばれる。異なるクラスの免疫グロブリンのサブユニット構造および三次元配置は周知である。本明細書で用いる場合、抗体は、従来公知の抗体およびその機能的断片である。

【0042】

「機能的断片」、または抗体/免疫グロブリンの「抗原結合抗体断片」、または「抗体の抗原結合断片」、または「抗体断片」、または「抗体の断片」は、一般に、抗原結合領域を保持する抗体/免疫グロブリンの断片(例えば、IgGの可変領域)に関する。抗体の「抗原結合領域」は、典型的には、抗体の1つまたは複数の超可変領域、例えば、CDR1、-2、および/または-3領域に見出され；しかし、可変「フレームワーク」領域もまた、CDRのための足場を提供することなどによって、抗原結合において重要な役割を果たすことができる。好ましくは、「抗原結合領域」は、少なくとも可変軽(VL)鎖のアミノ酸残基4~103および可変重(VH)鎖の5~109、より好ましくは、VLのアミノ酸残基3~107およびVHの4~111を含み、特に好ましいのは、完全なVLおよびVH鎖(VLのアミノ酸位1~109およびVHの1~113；WO 97/08320によるナンバリング)である。

【0043】

本開示の「機能的断片」、「抗原結合抗体断片」、「抗体の抗原結合断片」、または「抗体断片」または「抗体の断片」としては、本明細書に記載されるような還元剤と反応し得る少なくとも1つのジスルフィド結合を含有するものが挙げられ得るが、これらに限定されない。好適な断片の例としては、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、およびFv断片；ダイアボディ；シングルドメイン抗体(DAb)、線状抗体；一本鎖抗体分子(scFv)；ならびに抗体断片から形成された二重特異的および三重特異的抗体などの多重特異的抗体が挙げられる。「多重特異的」または「多官能性」抗体以外の抗体は、その結合部位のそれぞれが同一であると理解される。F(ab')₂またはFabは、CH1ドメインとCLドメインの間で生じる分子間ジスルフィド相互作用を最小化または完全に除去するように操作され得る。

【0044】

本明細書における「Fc領域」という用語は、一般に、定常領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖のC末端領域を定義するために使用される。この用語は天然配列Fc領域およびバリエーションFc領域を含む。一態様において、ヒトIgG重鎖Fc領域は、Cys226またはPro230から重鎖のカルボキシル末端まで延びる。しかし、Fc領域のC末端リジン(Lys447)は、存在してもしなくてもよい。本明細書に別段の定めがない限り、Fc領域または定常領域におけるアミノ酸残基のナンバリングは、EUインデックスとも呼ばれるEUナンバリングシステムに従う。

【0045】

本明細書で企図される抗体または抗原結合抗体断片のバリエーションは、抗体または抗原結合抗体断片の結合活性が維持されている分子である。

【0046】

「結合タンパク質」または「抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子」は、本明細書で用いる場合、当業者に一般に公知である。説明的な非限定例としては、アフィボディ、アドネクチン、アンチカリン、DARPin、およびアビマーが挙げられる。

【0047】

「ヒト」抗体またはその抗原結合断片は、一般に、キメラではなく(例えば、「ヒト化」ではなく)、かつ(全体的にまたは部分的に)非ヒト種に由来しないものとして定義される。ヒト抗体またはその抗原結合断片は、ヒト由来であってもよく、合成ヒト抗体であってもよい。「合成ヒト抗体」は、既知のヒト抗体配列の解析に基づく合成配列から、全体的または部分的にインシリコ誘導された配列を有する抗体として本明細書において定義される。ヒト抗体配列またはその断片のインシリコ設計は、例えば、ヒト抗体または抗体断

片配列のデータベースを解析し、そこから得られたデータを利用してポリペプチド配列を考案することによって達成することができる。ヒト抗体またはその抗原結合断片の別の例は、ヒト起源の抗体配列のライブラリーから単離された核酸によってコードされるものである(例えば、そのようなライブラリーは、ヒト天然源から採取された抗体に基づく)。

【0048】

「ヒト化抗体」またはそのヒト化抗原結合断片は、一般に、(i)その抗体がヒト生殖細胞配列に基づく、非ヒト供給源(例えば、異種免疫系を有するトランスジェニックマウス)に由来するもの；(ii)非ヒト抗体のフレームワーク領域のアミノ酸が遺伝子工学によってヒトアミノ酸配列に部分的に交換されているもの、または(iii)可変ドメインのCDRは非ヒト起源に由来するが、可変ドメインの1つまたは複数のフレームワークはヒト起源であり、かつ定常ドメイン(存在する場合)はヒト起源である、CDRグラフト化されているものとして本明細書において定義される。

10

【0049】

「キメラ抗体」またはその抗原結合断片は、一般に、可変ドメインは非ヒト起源に由来し、一部または全部の定常ドメインはヒト起源に由来するものとして本明細書において定義される。

【0050】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で用いる場合、一般に、実質的に均質な抗体の集団から得られた抗体を指し、即ち、集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る可能性のある変異、例えば、天然発生の変異を除いて同一である。したがって、「モノクローナル」という用語は、個別の抗体の混合物ではないという抗体の特性を示す。異なる決定基(エピトープ)に対して向けられた異なる抗体を典型的には含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対して向けられる。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体調製物は、典型的には他の免疫グロブリンによって汚染されていないという点で有利である。「モノクローナル」という用語は、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするように解釈されるべきではない。モノクローナル抗体という用語は、特に、キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体を含む。

20

【0051】

「単離された」抗体は、一般に、それを発現した細胞の成分から同定および分離されたものである。細胞の夾雑成分は、抗体の診断または治療的使用を妨げる物質であり、酵素、ホルモン、および他のタンパク質性または非タンパク質性溶質を含み得る。

30

【0052】

本明細書で用いる場合、抗体は、関心対象の抗原、例えば腫瘍関連ポリペプチド抗原標的「へ特異的に結合し」、「へ/に特異的であり」、または「を特異的に認識し」、一般的に、抗原を発現する細胞または組織を抗体が標的とする際の治療薬として有用であるように十分な親和性で抗原に結合するものであり、他のタンパク質と有意に交差反応せず、または前述の抗原標的のオルソログおよびバリエーション(例えば、突然変異体型、スプライスバリエーション、またはタンパク質分解的に切断された型)以外のタンパク質と有意に交差反応しない。本明細書で用いられるような特定のポリペプチドまたは特定のポリペプチド標的上のエピトープ「を特異的に認識する」または「へ特異的に結合する」または「へ/に特異的である」という用語は、例えば、約 10^{-4} M未満、あるいは約 10^{-5} M未満、あるいは約 10^{-6} M未満、あるいは約 10^{-7} M未満、あるいは約 10^{-8} M未満、あるいは約 10^{-9} M未満、あるいは約 10^{-10} M未満、あるいは約 10^{-11} M未満、あるいは約 10^{-12} M未満、またはそれ以下の、抗原に対する一価 K_D を有する、抗体、またはその抗原結合断片によって示され得る。抗体は、そのような抗体が抗原と1つまたは複数の参照抗原とを区別できる場合、そのような抗原「へ特異的に結合し」、「へ/に特異的であり」、または「を特異的に認識する」。その最も一般的な形態において、「特異的結合」、「へ特異的に結合する」、「へ/に特異的である」、または「を特異的に認識する」は、例えば、以下の方法のいずれかに従って決定されるような、関心対象の抗原と無関係な抗原とを区別する

40

50

抗体の能力を指す。そのような方法は、表面プラズモン共鳴 (SPR)、ウェスタンブロット、ELISA、RIA、ECL、IRMA 検定およびペプチドスキャンを含むが、これらに限定されない。例えば、標準的な ELISA アッセイを実施することができる。スコアリングは、標準的な発色によって行うことができる (例えば、西洋ワサビペルオキシダーゼによる二次抗体、および過酸化水素によるテトラメチルベンジジン)。特定のウェル中の反応は、例えば 450 nm で、光学密度によってスコアリングされる。典型的なバックグラウンド (= 陰性反応) は 0.1 OD であり得；典型的な陽性反応は 1 OD であり得る。これは、陽性/陰性の差が 5 倍以上、10 倍以上、50 倍以上、好ましくは 100 倍以上であることを意味する。典型的には、結合特異性の決定は、単一の参照抗原ではなく、粉乳、BSA、トランスフェリンなどのような、約 3~5 個の無関係な抗原のセットを用いて行われる。

10

【0053】

「結合親和性」または「親和性」は、一般に、分子の単一の結合部位とその結合パートナーとの間の非共有結合相互作用の総和の強さを指す。別段の指示がない限り、本明細書で用いる場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー (例えば、抗体および抗原) 間の 1:1 の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。解離定数「 K_D 」は一般に、分子 (例えば抗体) とその結合パートナー (例えば抗原) との間の親和性、即ち、リガンドが特定のタンパク質にいかによりしっかりと結合するかを述べるために使用される。リガンド-タンパク質親和性は、2つの分子間の非共有結合分子間相互作用によって影響される。親和性は、本明細書に記載のものを含む、当技術分野において公知の一般的方法によって測定することができる。一態様において、本発明に従う「 K_D 」または「 K_D 値」は、Biacore T100、Biacore T200、Biacore 2000、Biacore 4000、Biacore 3000 のような Biacore 機器 (GE Healthcare Biacore, Inc.)、または ProteOn XPR36 機器 (Bio-Rad Laboratories, Inc.) を含むが、それらに限定されない、適切な装置を用いての表面プラズモン共鳴アッセイを用いることによって測定する。

20

【0054】

「抗体薬物コンジュゲート」または略された ADC という用語は、当業者には周知であり、本明細書で用いる場合、一般に、抗体またはその抗原結合断片と、化学療法剤、毒素、免疫療法剤、イメージングプローブなどのような薬物との連結を指す。

【0055】

本開示は「薬学的に許容される塩」にも関する。任意の薬学的に許容される塩を使用することができる。特に、「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的に許容され、かつ、親化合物の所望の薬理活性を有する本発明のコンジュゲートまたは化合物の塩を指す。特に、そのような塩は毒性が低く、無機または有機酸付加塩および塩基付加塩であり得る。具体的には、そのような塩としては、(1) 塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸で形成されるか；または、酢酸、プロピオン酸、ヘキサノ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4-メチルピシクロ[2.2.2]-オクト-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第3級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などのような有機酸で形成される、酸付加塩；または、(2) 親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンによって置き換えられるか；または、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミンなどのような有機塩基と配位する場合に形成される塩が挙げられるが、これらに限定されない。塩はさらに、純粋に例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；ならびに、化合物が塩基性官能性を含む場合、無毒の有機酸または無機酸の塩

30

40

50

、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる。電子的中性を維持するために、対イオンまたは陰イオン性対イオンを第4級アミンにおいて使用することができる。例示的な対イオンとしては、ハロゲン化物イオン(例えば、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、スルホン酸イオン(例えば、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、10-カンファースルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ナフタレン-1-スルホン酸-5-スルホン酸など)、およびカルボン酸イオン(例えば、酢酸、エタン酸、プロパン酸、安息香酸、グリセリン酸、乳酸、酒石酸、グリコール酸など)が挙げられる。

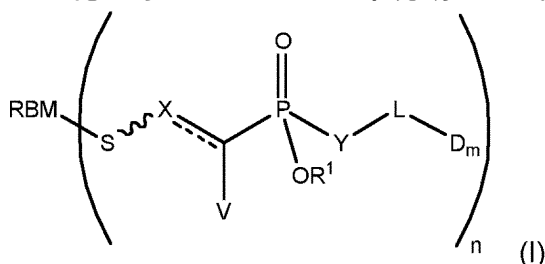
【0056】

本明細書で用いる場合、「溶媒和物」という用語は、本明細書に記載されるコンジュゲートまたは化合物の1つまたは複数の分子と溶媒の1つまたは複数の分子とを含む凝集体を指し得る。溶媒は水であってもよく、この場合、溶媒和物は水和物であり得る。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本開示のコンジュゲートまたは化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含む水和物、ならびに対応する溶媒和形態として存在し得る。本発明の化合物は、真の溶媒和物であり得、一方で、他の場合において、本発明の化合物は、単に、偶発的な水を保持し得るか、または水と偶発的な溶媒との混合物であり得る。

【0057】

式(I)のコンジュゲート

上記に示したように、本発明は、式(I)を有するコンジュゲート：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し、
式中：

RBMは受容体結合分子であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

Vは、

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、



が単結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である。

【0058】

式(I)のコンジュゲートは、リン(V)部分(「P5」とも表示されることがある)およびリンカーを介して薬物部分へ連結されている受容体結合分子を含む。残基R¹は、リン(V)部分のリン原子へ接続されている、酸素原子へ結合されている第1ポリアルキレングリコール単位である。さらに、リンカーL内の、RBMおよびDの配向に直交する第2ポリアルキレングリコールを担持するコンジュゲートもまた記載する。

【0059】

本発明者らは、式(I)のコンジュゲートが、以下に示されるような、様々な有利な特性を有することを見出した。式(I)のコンジュゲートを、異なるリンカーおよび薬物を用いて調製し、試験した(実施例2の表は、例えば、実施例3～7で調製および試験したコンジュゲートの概要を示し、さらなるリンカーおよび薬物を有するコンジュゲートを実施例8～14に記載する)。式(I)のコンジュゲートは、良好な親水性を有し、溶液中で低い凝集を示すことがわかった(実施例2および図13～30、実施例9および図45および46、実施例10および図47、実施例12および図50、ならびに実施例14および図52)。さらに、式(I)のコンジュゲートは、標的陽性がん細胞に対して良好な細胞傷害性を示す(実施例4および図35～39、実施例8および図44、実施例13および図51、ならびに実施例14および図53)。式(I)のコンジュゲートはまた、好都合なバイスタンダー効果を示す(実施例5および図40)。さらに、式(I)のコンジュゲートは、特に市販品アドセトリスの有効性と直接比較した場合、好都合なインビボ有効性を示す(実施例6および図41)。さらに、式(I)のコンジュゲートはまた、経時的な総抗体およびインタクトADC定量化の非常に狭い濃度推移によって例証されたように、インビボで良好な薬物動態挙動を示し、インビボで非常に安定なコンジュゲートを明らかに示している。安定性は市販品アドセトリスのものを上回っている。さらに、DAR8 VC-PAB-MMAE構築物についての血液循環からのADCクリアランスは増強されず、わずかにDAR4であるアドセトリスと同様である(実施例7および図42)。また、式(I)のコンジュゲートは、様々な比率の受容体結合分子に対する薬

物部分の比で効率的に調製することができる(実施例2および3および図31、実施例9および図45、実施例12および図49、ならびに実施例14および図52)。式(1)のコンジュゲートはまた、様々な鎖長のポリアルキレングリコール単位で調製することができる(実施例2および3、および図32、ならびに実施例8および図43)。この文脈において、本発明者らはまた、式(1)のコンジュゲートをもたらす受容体結合分子とリンカー-薬物分子とのコンジュゲーション反応の効率、特に収率および薬物抗体比(DAR)が、より長いPEG残基を用いた場合に改善され得ることを見出した(説明的な例として、リン原子において12個のPEG単位を有するPEG12、リン原子において24個のPEG単位を有するPEG24を用いる場合にはさらに多い)(実施例8および図43)。要するに、本発明者らは、驚くべきことに、式(1)のコンジュゲートが、例えば、コンジュゲーション反応の良好な効率、標的陽性がん細胞に対する良好な細胞傷害性(cyctoxocicity)、好都合なバイスタンダー効果、優れたインビボ有効性およびインビボ薬物動態といった、それらを医薬品として有用にする優れた特性を示すことを見出した。リン(V)部分および薬物部分を含むコンジュゲートは、例えば、WO 2018/041985 A1、WO 2019/170710、およびKasper et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2019, vol. 58, pp. 11631 to 11636に記載されていることに留意されたく、これらは参照により本明細書に組み入れられる。

10

【0060】

好ましくは R^3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^3 はHである。好ましくは R^4 は、存在する場合、Hまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^4 は、存在する場合、Hである。好ましくは R^5 は、存在する場合、Hまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^5 は、存在する場合、Hである。好ましくは R^6 は、存在する場合、Hまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^6 は、存在する場合、Hである。好ましくは R^7 は、存在する場合、Hまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^7 は、存在する場合、Hである。

20

【0061】

好ましくは、

は二重結合であり；Vは存在せず；Xは R_3-C であり；かつ R^3 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり；より好ましくは R^3 はHである。

30

【0062】

より好ましくは、

は二重結合を表し；Vは存在せず；Xは R_3-C を表し、かつ R_3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルを表す。好ましくは、 R^3 は、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルを表す。好ましい態様において、 R_3 はHである。

40

【0063】

いくつかの態様において、

は単結合であり得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは、VはHであり；Xは、



であり； R_3 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；より好ましくは R^3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、より好ま

50

しくは R^3 はHであり； R^4 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは、 R^4 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは R^4 はHである。

【0064】

いくつかの態様において、

は結合を表し得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり得；Xは、



を表し得；かつ R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは (C_1-C_8) アルキルを表し得る。好ましくは、 R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルを表す。好ましくは、 R_3 および R_4 は同じであり；なおより好ましくは、 R_3 、 R_4 およびVは同じである。より好ましくは、 R_3 および R_4 は両方ともHである。好ましくは、Vは、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルである。なおより好ましくは、VはHである。好ましい態様において、 R_3 、 R_4 およびVはそれぞれHである。

【0065】

整数mは1～10の範囲である。したがって、整数mは1、2、3、4、5、6、7、8、9または10であり得る。好ましくは、整数mは1～4の範囲である。より好ましくは、整数mは1または2である。なおより好ましくは、整数mは1である。

【0066】

整数nは1～20の範囲である。したがって、整数nは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19または20であり得る。好ましくは、整数nは1～10の範囲である。より好ましくは、整数nは2～10の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは4～10の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは6～10の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは6、7、8、9または10である。さらにより好ましくは、整数nは7～10の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは7、8または9である。さらにより好ましくは、整数nは7または8である。さらにより好ましくは、整数nは7～10の範囲である。なおより好ましくは、整数nは8である。

【0067】

整数nは1～20の範囲である。好ましくは、整数nは1～10の範囲である。より好ましくは、整数nは2～8の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは2、3、4、5または6である。さらにより好ましくは、整数nは3～6の範囲である。さらにより好ましくは、整数nは3、4または5である。さらにより好ましくは、整数nは4または5であり得る。さらにより好ましくは、整数nは4である。

【0068】

好ましくは、mは1～4の範囲の整数、より好ましくは1または2、さらにより好ましくは1であり；かつ、好ましくはnは1～20、より好ましくは1～10、さらにより好ましくは2～10、さらにより好ましくは4～10、さらにより好ましくは6～10の範囲の整数であり、さらにより好ましくはnは6、7、8、9または10であり、さらにより好ましくはnは7～10、さらにより好ましくは7～10の範囲であり；さらにより好ましくはnは7、8または9であり、さらにより好ましくはnは7または8であり、なおより好ましくはnは8である。

【0069】

好ましくは、mは1～4の範囲の整数であり、より好ましくはmは1または2であり、さらにより好ましくはmは1であり；かつ、好ましくはnは1～20、より好ましくは1～10、さらにより好ましくは2～8の範囲の整数であり；さらにより好ましくはnは2、3、4

、5または6であり；さらにより好ましくは n は3～6の範囲であり；さらにより好ましくは n は3、4または5であり；さらにより好ましくは n は4または5であり；なおより好ましくは n は4である。

【0070】

好ましくは、 m は1であり；かつ、好ましくは n は1～20、より好ましくは1～10、さらにより好ましくは2～10、さらにより好ましくは4～10、さらにより好ましくは6～10の範囲の整数であり、さらにより好ましくは n は6、7、8、9または10であり、さらにより好ましくは n は7～10の範囲であり、さらにより好ましくは n は7、8または9であり、さらにより好ましくは n は7または8であり、なおより好ましくは n は8である。したがって、好ましくは、 m は1であり、かつ n は1～20の範囲の整数である。より好ましくは、 m は1であり、かつ n は1～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は2～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は4～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は6～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は6、7、8、9または10である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は7～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は7、8または9である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は7または8である。なおより好ましくは、 m は1であり、かつ n は8である。

【0071】

好ましくは、 m は1であり；かつ、いくつかの態様において、 n は1～20、より好ましくは1～10、さらにより好ましくは2～8の範囲の整数であり；さらにより好ましくは n は2、3、4、5または6であり、さらにより好ましくは n は3～6の範囲であり；さらにより好ましくは n は3、4または5であり；さらにより好ましくは n は4または5であり；なおより好ましくは n は4である。したがって、好ましくは、 m は1であり、かつ n は1～20の範囲の整数である。より好ましくは、 m は1であり、かつ n は1～10の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は2～8の範囲の整数である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は2、3、4、5または6である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は3～6の範囲である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は3、4または5である。さらにより好ましくは、 m は1であり、かつ n は4または5である。なおより好ましくは、 m は1であり、かつ n は4である。

【0072】

好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、1～20であり得る。より好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、1～14である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、2～14である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、4～14である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、5～12である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、6～12である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、7～10である。なおより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、8である。

【0073】

好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、1～20であり得る。より好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、1～14である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、1～12である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、2～10である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、2～8である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、2～6である。さらにより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数は、3～5である。なおより好ましくは、1受容体結合分子当たりの薬物部分D集団の数は、4である。

【0074】

受容体結合分子(RBM)

RBMは受容体結合分子である。「受容体結合分子」という用語は、一般に、受容体に結合することができる任意の分子を指す。説明的であるが非限定的な例として、受容体結合分子が結合し得る受容体は、細胞表面に発現していてもよい。説明的であるが非限定的な例として、受容体を発現する細胞は、がん細胞であってもよい。当業者は、好適な受容体結合分子を選択することを知っている。

【0075】

受容体は腫瘍関連表面抗原であってもよい。したがって、受容体結合分子は、腫瘍関連表面抗原へ特異的に結合することができる。「腫瘍関連表面抗原」という用語は、本明細書で用いる場合、一般に、腫瘍細胞上または腫瘍細胞内に位置する、表面上に提示されるかまたは提示され得る抗原を指す。これらの抗原は、細胞外部分が細胞表面上に提示され得、細胞外部分はしばしばこの分子の膜貫通および細胞質部分と組み合わされる。これらの抗原は、いくつかの態様において、腫瘍細胞によってのみ提示され得、正常、即ち非腫瘍細胞によって提示されない。腫瘍抗原は、腫瘍細胞にのみ発現されることができ、または非腫瘍細胞と比較して腫瘍特異的突然変異を示してもよい。そのような態様において、それぞれの抗原は腫瘍特異的抗原と呼ばれ得る。一部の抗原は、腫瘍細胞と非腫瘍細胞の両方によって提示され、腫瘍関連抗原と呼ばれ得る。これらの腫瘍関連抗原は、非腫瘍細胞と比較して腫瘍細胞において過剰発現され得、非腫瘍組織と比較して腫瘍組織の構造がコンパクトではないため腫瘍細胞での抗体結合にアクセス可能である。いくつかの態様において、腫瘍関連表面抗原は腫瘍の血管系上に位置する。腫瘍関連表面抗原の説明的であるが非限定的な例としては、CD19、CD30、Her2またはPMSAが挙げられる。腫瘍関連表面抗原は当業者に公知である。特に、ADCの開発に有用であることがわかっているものは、例えば、Criscitello et al., “Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets”, Journal of Hematology and Oncology, (2021) 14:20 (<https://doi.org/10.1186/s13045-021-01035-z>)の総説に記載されている。

【0076】

受容体結合分子は、抗体、抗体断片、および抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子からなる群より選択され得る。

【0077】

好ましくは、受容体結合分子は抗体である。より好ましくは、抗体は、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、およびラクダまたはサメシングルドメイン抗体などのシングルドメイン抗体からなる群より選択される。さらにより好ましくは、抗体はモノクローナル抗体である。好ましくは、抗体は、腫瘍関連表面抗原へ特異的に結合することができる。いくつかの態様において、抗体はブレンツキシマブであり得る。いくつかの態様において、抗体はトラスツズマブであり得る。

【0078】

受容体結合分子は抗体断片であり得る。好ましくは、抗体断片は二価抗体断片である。より好ましくは、二価抗体断片は、(Fab)₂断片、二価一本鎖Fv断片、二重親和性再標的化(dual affinity re-targeting)(DART)抗体、およびダイアボディからなる群より選択される。あるいは、好ましくは、抗体断片は一価抗体断片である。より好ましくは、一価抗体断片は、Fab断片、Fv断片、および一本鎖Fv断片(scFv)からなる群より選択される。一価抗体断片がシングルドメインラクダまたはサメシングルドメイン抗体の断片であることも可能である。好ましくは、抗体断片は、腫瘍関連表面抗原へ特異的に結合することができる。

【0079】

受容体結合分子は、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子であり得る。受容体結合分子として用いることができる、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子の例としては、アプタマー、リポカリンファミリーのポリペプチドに基づくムテイン、グルボディ(glubody)、アンキリン足場に基づくタンパク質、クリスタリン足場に基づくタンパク質、アドネクチン、アビマー、EGF様ドメイン、クリングルドメイン、フィブロ

ネクチンI型ドメイン、フィブロネクチンII型ドメイン、フィブロネクチンIII型ドメイン、PANDドメイン、G1aドメイン、SRCRドメイン、クニッツ/ウシ脾臓トリプシンインヒビタードメイン、テンダミスタット、カザル型セリンプロテアーゼインヒビタードメイン、トレフォイル(P型)ドメイン、フォンヴィレブランド因子C型ドメイン、アナフィラトキシン様ドメイン、CUBドメイン、サイログロブリンI型リピート、LDL受容体クラスAドメイン、スシドメイン、リンクドメイン、トロンボスポンジンI型ドメイン、免疫グロブリンドメインまたは免疫グロブリン様ドメイン(例えば、ドメイン抗体またはラクダ重鎖抗体)、C型レクチンドメイン、MAMドメイン、フォンヴィレブランド因子A型ドメイン、ソマトメジンBドメイン、WAP型4ジスルフィドコアドメイン、F5/8 C型ドメイン、ヘモペキシンドメイン、SH2ドメイン、SH3ドメイン、ラミニン型EGF様ドメイン、C2ドメイン、「カッパボディ(Kappabody)」(Ill. et al. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" *Protein Eng* 10:949-57 (1997))、「ミニボディ」(Martin et al. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" *EMBO J* 13:5303-9 (1994))、「ヤヌシン(Janusin)」(Traunecker et al. "Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" *EMBO J* 10:3655-3659 (1991)およびTraunecker et al. "Janusin: new molecular design for bispecific reagents" *Int J Cancer Suppl* 7:51-52 (1992)、ナノボディ、アドネクチン、テトラネクチン、ミクロボディ、アフィリン(affilin)、アフィボディまたはアンキリン、クリスタリン、ノッチン、ユビキチン、ジンクフィンガータンパク質、自己蛍光タンパク質、アンキリンもしくはアンキリンリピートタンパク質またはロインリッチリピートタンパク質、アビマー(Silverman, Lu Q, Bakker A, To W, Duguay A, Alba BM, Smith R, Rivas A, Li P, Le H, Whitehorn E, Moore KW, Swimmer C, Perlroth V, Vogt M, Kolkman J, Stemmer WP 2005, *Nat Biotech*, Dec;23(12):1556-61, E-Publication in *Nat Biotech*. 2005 Nov 20 edition); ならびにSilverman J, Lu Q, Bakker A, To W, Duguay A, Alba BM, Smith R, Rivas A, Li P, Le H, Whitehorn E, Moore KW, Swimmer C, Perlroth V, Vogt M, Kolkman J, Stemmer WP, *Nat Biotech*, Dec;23(12):1556-61, E-Publication in *Nat. Biotechnology*. 2005 Nov 20 edition)にも記載されるようなヒト受容体ドメインファミリーのエキソンシャッフリングにより進化した多価アビマータンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子は、リポカリンファミリーのポリペプチドに基づくムテイン、グルボディ、アンキリン足場に基づくタンパク質、クリスタリン足場に基づくタンパク質、アドネクチン、アビマー、DARPin、およびアフィボディからなる群より選択される。好ましくは、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子は、腫瘍関連表面抗原へ特異的に結合することができる。

10

20

30

40

50

【0080】

基Y

基Yは、NR⁵、S、O、およびCR⁶R⁷からなる群より選択される。R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR⁵はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁵はHである。R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR⁶はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁶はHである。R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR⁷はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁷はHである。

【0081】

好ましくは、Yは、NH、S、OおよびCH₂からなる群より選択される。より好ましくは、YはNH、SまたはOである。いくつかの態様において、YはCH₂である。いくつかの態

様において、YはOである。いくつかの態様において、YはSである。

【0082】

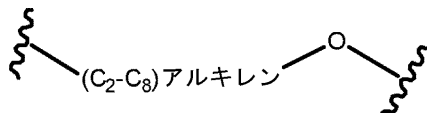
非常に好ましい態様において、YはNHである。

【0083】

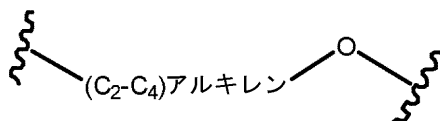
基 R^1 ：

第1ポリアルキレングリコール単位 R^F

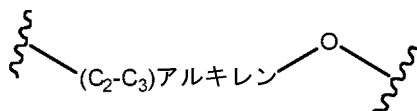
R^1 は第1ポリアルキレングリコール単位 R^F である。「第1ポリアルキレングリコール単位」という用語は、本明細書で用いる場合、リン(V)部分のリンへ接続されている、O原子へ結合されたポリアルキレングリコール単位を指す。第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む。好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、以下の構造：



を有するアルキレングリコールサブユニットを3個以上含む。より好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、以下の構造：



を有するアルキレングリコールサブユニットを3個以上含む。したがって、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、ポリテトラメチレングリコール単位、ポリプロピレングリコール単位、またはポリエチレングリコール単位であり得る。さらにより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、以下の構造：



を有するアルキレングリコールサブユニットを3個以上含む。

【0084】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～100個含む。より好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～50個含む。さらにより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～45個含む。さらにより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを4～40個含む。さらにより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを6～35個含む。なおより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを8～30個含む。

【0085】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～20個含む。より好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～12個含む。さらにより好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～11個含む。

【0086】

第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

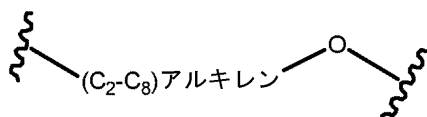
10

20

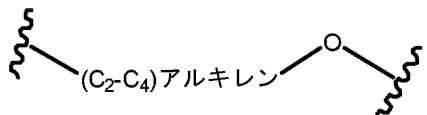
30

40

50

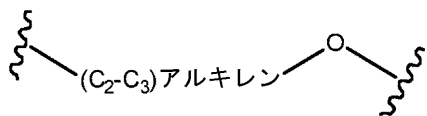


を有するサブユニットを3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：



10

を有するサブユニットを3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。より好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：



20

を有するサブユニットを3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。非常に好ましい態様において、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

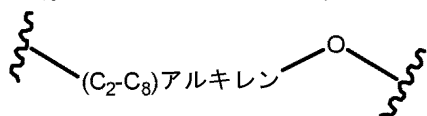


をそれぞれが有するサブユニットを3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリエチレングリコール単位であり得る。

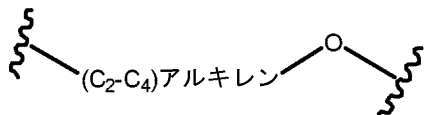
30

【0087】

第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

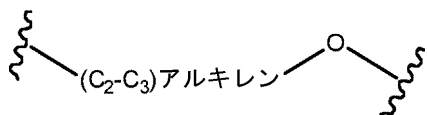


を有するサブユニットを3～20、好ましくは3～12、より好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：



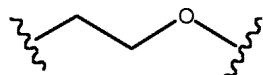
40

を有するサブユニットを3～20、好ましくは3～12、より好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。より好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：



50

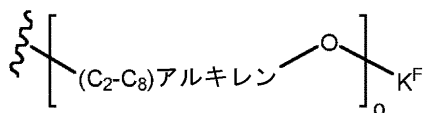
を有するサブユニットを3～20、好ましくは3～12、より好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。非常に好ましい態様において、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：



をそれぞれが有するサブユニットを3～20、好ましくは3～12、より好ましくは3～11個含むポリエチレングリコール単位であり得る。

【0088】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、



であり、

ここで、



は、リンへ接続されたOの位置を示し；

K^F は、Hまたは第1キャッピング基であり；好ましくは K^F は、-H(水素)、- PO_3H 、-(C_1 - C_{10})アルキル、-(C_1 - C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2 - C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2 - C_{10})アルキル-OH、-(C_2 - C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2 - C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2 - C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より選択され；より好ましくは K^F はHであり；かつ

o は3～100の範囲の整数である。

【0089】

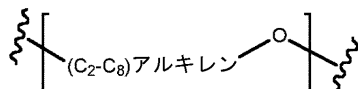
「第1キャッピング基」は、本明細書で参照される場合、第1ポリアルキレングリコール単位の末端基として機能することができる任意の部分であり得る。本開示において使用することができる第1キャッピング基の例としては、- PO_3H 、-(C_1 - C_{10})アルキル、-(C_1 - C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2 - C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2 - C_{10})アルキル-OH、-(C_2 - C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2 - C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2 - C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ が挙げられる。いくつかの態様において、第1キャッピング基は、-(C_1 - C_{10})アルキル、特にメチルであり得る。

【0090】

好ましくは、 K^F はH(水素)である。

【0091】

整数 o は、第1ポリアルキレングリコール単位中の繰り返し単位：



の数を表示する。整数 o は3～100の範囲であり得る。好ましくは、 o は3～50の範囲である。より好ましくは、 o は3～45の範囲である。さらにより好ましくは、 o は4～40の範囲である。さらにより好ましくは、 o は6～35の範囲である。なおより好ましくは、 o は8～30の範囲である。なおより好ましくは、 o は4～16の範囲である。なおより好ましくは、 o は8～16の範囲である。なおより好ましくは、 o は10、11、12、13または14である。なおより好ましくは、 o は11、12または13である。好ましい態様において、 o は12または約12である。なおより好ましくは、 o は16～30の範囲である。なおより好ましくは、 o は20～28の範囲である。なおより好ましくは、 o は22、23、24、25また

10

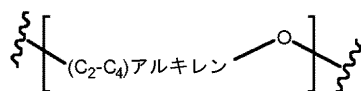
20

30

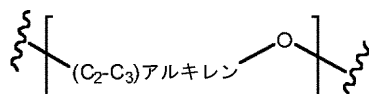
40

50

は26である。なおより好ましくは、 α は23、24または25である。好ましい態様において、 α は24または約24である。好ましくは、繰返し単位は、

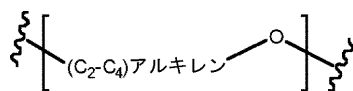


である。より好ましくは、繰返し単位は、

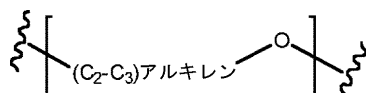


10

である。第1ポリアルキレングリコール単位において、整数 α は3～20の範囲であり得る。好ましくは、 α は3～12の範囲である。より好ましくは、 α は3～11の範囲である。好ましくは、繰返し単位は、



である。より好ましくは、繰返し単位は、

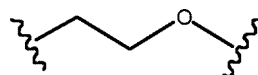


20

である。

【0092】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、以下の構造：

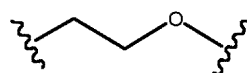


をそれぞれが有するエチレングリコールサブユニットを含み、即ち、このサブユニットはエチレングリコールサブユニットと表示される。したがって、好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位は、第1ポリエチレングリコール単位である。第1ポリエチレングリコール単位は、少なくとも1つのエチレングリコールサブユニットを含む。

30

【0093】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

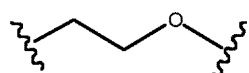


をそれぞれが有するエチレングリコールサブユニットを3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含む第1ポリエチレングリコール単位であり得る。

40

【0094】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

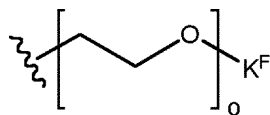


をそれぞれが有するエチレングリコールサブユニットを3～20、好ましくは3～12、より好ましくは3～11個含む第1ポリエチレングリコール単位であり得る。

【0095】

好ましくは、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F は、構造：

50



を有する第1ポリエチレングリコール単位であり、
ここで、



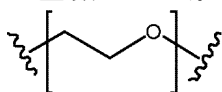
は、リンへ接続されたOの位置を示し；

10

K^F は、H(水素)または本明細書に記載されるような第1キャッピング基であり；好ましくは K^F は、-H、- PO_3H 、-(C_1-C_{10})アルキル、-(C_1-C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2-C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2-C_{10})アルキル-OH、-(C_2-C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2-C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2-C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より選択され；より好ましくは K^F はHであり；かつ

o は3～100の範囲の整数である。

整数 o は、第1ポリエチレングリコール単位中の繰り返し単位：



20

の数を表示する。整数 o は3～100の範囲であり得る。好ましくは、 o は3～50の範囲である。より好ましくは、 o は3～45の範囲である。さらにより好ましくは、 o は4～40の範囲である。さらにより好ましくは、 o は6～35の範囲である。なおより好ましくは、 o は8～30の範囲である。なおより好ましくは、 o は4～16の範囲である。なおより好ましくは、 o は8～16の範囲である。なおより好ましくは、 o は10、11、12、13または14である。なおより好ましくは、 o は11、12または13である。好ましい態様において、 o は12または約12である。なおより好ましくは、 o は16～30の範囲である。なおより好ましくは、 o は20～28の範囲である。なおより好ましくは、 o は22、23、24、25または26である。なおより好ましくは、 o は23、24または25である。好ましい態様において、 o は24または約24である。

30

【0096】

第1ポリエチレングリコール単位において、整数 o は3～20の範囲であり得る。好ましくは、 o は3～12の範囲である。より好ましくは、 o は3～11の範囲である。

【0097】

一般に、第1ポリアルキレングリコール単位 R^F 、(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)において、多分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、多分散ポリエチレングリコール)、単分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、単分散ポリエチレングリコール)、および個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)を用いることができる。多分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、多分散ポリエチレングリコール)は、サイズおよび分子量の不均一混合物であるのに対し、単分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、単分散ポリエチレングリコール)は、典型的には、不均一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提供する。好ましい第1ポリアルキレングリコール単位は、個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)、即ち、重合プロセスによってではなく段階的に合成される化合物である。個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)は、規定および指定された鎖長を有する単一分子を提供する。

40

【0098】

本明細書に提供される第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)は、1つまたは複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリ

50

エチレングリコール鎖)を含む。ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)は、例えば、線状、分岐または星形構成で一緒に連結することができる。任意で、ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)の少なくとも1つは、リンへ結合された酸素原子への共有結合的接続のために一方の末端で誘導体化されていてもよい。

【0099】

第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)は、リンへ結合されている酸素原子でコンジュゲート(またはその中間体)へ接続される。第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)の他方の末端(複数可)は、遊離しており繋がれておらず、水素、メトキシ、カルボン酸、アルコール、または、例えば、本明細書に記載されるような任意の第1キャッピング基などの他の好適な官能基の形態をとってもよい。メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の好適な官能基は、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)の末端ポリアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、ポリエチレングリコールサブユニット)のキャップとして作用する。繋がれていないということは、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)が、その繋がれていない部位において、薬物部分(D)へ、受容体結合分子へ、または薬物部分および/もしくは受容体結合分子を連結するリンカー(L)の成分へ接続されないことを意味する。第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)が1つを超えるポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含む態様について、複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)は、同じまたは異なる化学部分(例えば、異なる分子量またはサブユニット数の、ポリアルキレングリコール、特にポリエチレングリコール)であってもよい。複数の第1ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、第1ポリエチレングリコール鎖)は、単一の接続部位で、リンへ結合された酸素原子へ接続されている。当業者は、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)は、繰り返しポリアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、ポリエチレングリコールサブユニット)を含むことに加えて、(例えば、複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)の互いへのカップリングを促進するために、またはリンへ結合された酸素原子へのカップリングを促進するために)、非ポリアルキレングリコール材料(好ましくは、非ポリエチレングリコール材料)をさらに含有し得ることを理解するだろう。非ポリアルキレングリコール材料(好ましくは、非ポリエチレングリコール材料(non-polyethylene glycol material))は、繰り返しアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ サブユニット)の一部ではない、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)中の原子を指す。本明細書に提供される態様において、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)は、非ポリアルキレングリコール(非ポリエチレングリコール)要素を介して互いへ連結された2つの単量体ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含むことができる。本明細書に提供される他の態様において、第1ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第1ポリエチレングリコール単位)は、リンへ結合された酸素原子へ接続されている中央コアへ接続された2つの線状ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含むことができる(即ち、ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、ポリエチレングリコール単位)は分岐している)。

【0100】

当業者に利用可能な多数のポリアルキレングリコール(好ましくは、ポリエチレングリコール)接続方法がある[例えば、EP 0 401 384 (G-CSFへのPEGカップリング)；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(バイオテクノロジー適用のためのプロピオン酸またはブタン酸およびその官能性誘導体で一置換されたポリエチレングリコール)および関連ポリマー)；米国特許第6,077,939号(ペプチドのN-末端 α -炭素のPEG化)；およびVeronese (2001) Biomaterials 22:405-417 (ペ

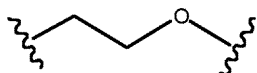
ブチドおよびタンパク質PEG化に関する総説)を参照されたい]。

【0101】

好ましい態様において、第1ポリアルキレングリコール単位、より好ましくは第1ポリエチレングリコール単位は、リンへ結合された酸素原子へ直接接続されている。これらの態様において、第1ポリアルキレングリコール単位、好ましくは第1ポリエチレングリコール単位は、リンへ結合された酸素原子への接続のための官能基を含まず、即ち、酸素原子は、第1ポリアルキレングリコール単位の炭素原子へ、好ましくは第1ポリエチレングリコール単位のCH₂へ、直接結合されている。

【0102】

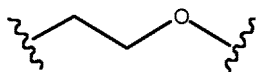
態様の一群において、第1ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも3個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも4個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニット、なにより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを含む。いくつかのそのような態様において、第1ポリアルキレングリコール単位は、約100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは約50個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約45個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約40個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約35個以下のサブユニット、なにより好ましくは約30個以下のアルキレングリコールサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は第1ポリエチレングリコール単位である。

【0103】

態様の一群において、第1ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも3個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも4個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニット、なにより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットをそれぞれが有する1つまたは複数の線状ポリアルキレングリコール鎖を含む。好ましい態様において、第1ポリアルキレングリコール単位は、合計で少なくとも3個、さらにより好ましくは少なくとも4個、さらにより好ましくは少なくとも6個、またはなにより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを含む。いくつかのそのような態様において、第1ポリアルキレングリコール単位は、合計で約100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは合計で約50個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは合計で約45個以下のサブユニット、さらにより好ましくは合計で約40個以下のサブユニット、さらにより好ましくは合計で約35個以下のサブユニット、なにより好ましくは合計で約30個以下のサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコール

サブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は、1つまたは複数の線状ポリエチレングリコール鎖を含む第1ポリエチレングリコール単位である。

【0104】

態様の別の群において、第1ポリアルキレングリコール単位は、合計で3～100個、好ましくは3～50個、より好ましくは3～45個、さらにより好ましくは4～40個、さらにより好ましくは6～35個、なおより好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

10



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は第1ポリエチレングリコール単位である。

【0105】

態様の別の群において、第1ポリアルキレングリコール単位は、合計で3～100個、好ましくは3～50個、より好ましくは3～45個、さらにより好ましくは4～40個、さらにより好ましくは6～35個、なおより好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを有する1つまたは複数の線状ポリアルキレングリコール鎖を含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

20



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は、1つまたは複数の線状ポリエチレングリコール鎖を含む第1ポリエチレングリコール単位である。

30

【0106】

態様の別の群において、第1ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも3個のサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のサブユニット、なおより好ましくは少なくとも8個のサブユニットを有する線状の単一のポリアルキレングリコール鎖である。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

40

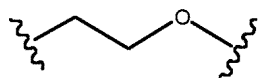


を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は、線状の単一のポリエチレングリコール鎖である第1ポリエチレングリコール単位である。任意で、これらの態様のいずれか1つにおいて、線状の単一のポリアルキレングリコール鎖は誘導体化され得る。

【0107】

50

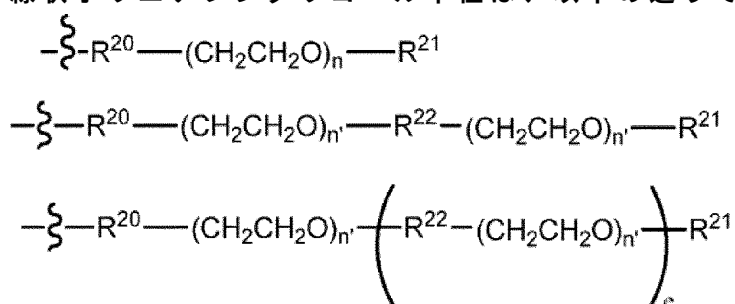
態様の別の群において、ポリアルキレングリコール単位は、3～100個、好ましくは3～50個、より好ましくは3～45個、より好ましくは4～40個、より好ましくは6～35個、より好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを有する線状の単一のポリアルキレングリコール鎖である。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位は、線状の単一のポリエチレングリコール鎖である第1ポリエチレングリコール単位である。任意で、これらの態様のいずれか1つにおいて、線状の単一のポリアルキレングリコール鎖は誘導体化され得る。

【0108】

本明細書に提供される態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位として、特に第1ポリエチレングリコール単位として、使用することができる例示的な線状ポリエチレングリコール単位は、以下の通りであり：



ここで、波線は、リンへ結合された酸素原子への接続部位を示し；

R^{20} はPEG接続単位であり；好ましくは、 R^{20} は存在せず；

R^{21} はPEGキャッピング単位であり(本明細書で、 R^{21} は「 KF 」とも表示される)；

R^{22} はPEGカップリング単位であり(即ち、複数のPEGサブユニット鎖を一緒にカップリングするため)；

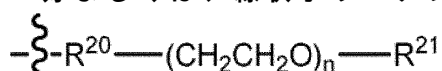
n は、3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30より独立して選択され；

e は2～5であり；

各 n' は、1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30より独立して選択される。好ましい態様において、ポリエチレングリコール単位中に少なくとも3個、より好ましくは少なくとも4個、より好ましくは少なくとも6個、なおより好ましくは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニットがある。いくつかの態様において、ポリエチレングリコール単位中に100個以下、好ましくは50個以下、より好ましくは45個以下、より好ましくは40個以下、より好ましくは35個以下、なおより好ましくは30個以下のエチレングリコールサブユニットがある。 R^{20} が存在しない場合、 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ サブユニットは、リンへ結合されている酸素原子へ直接結合されている。

【0109】

好ましくは、線状ポリエチレングリコール単位は、



であり、

ここで、波線は、リンへ結合された酸素原子への接続部位を示し； R^{20} 、 R^{21} (本明細書で「 K^F 」とも表示される)および n は、本明細書に定義される通りであり；より好ましくは R^{20} は存在しない。好ましい態様において、 n は12または約12である。好ましい態様において、 n は24または約24である。好ましくは、 R^{21} はHである。

【0110】

ポリエチレングリコール接続単位 R^{20} は、存在する場合、第1ポリエチレングリコール単位のパーツであり、第1ポリエチレングリコール単位を、リンへ結合された酸素原子へ連結するように作用する。この点に関して、リンへ結合された酸素原子は、第1ポリエチレングリコール単位と結合を形成する。例示的な態様において、PEG接続単位 R^{20} は、存在する場合、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-#、 * -アリーレン-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-O-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-C(O)-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-C(O)O-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-NH-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-S-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-C(O)-NH-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-NH-C(O)-#、および $^*CH_2-CH_2SO_2-(C_1-C_{10})$ アルキル-#からなる群より選択され；ここで、 * は、リンへ結合された酸素への接続点を表示し、かつ#は、エチレングリコール単位への接続点を表示する。

10

【0111】

PEGカップリング単位 R^{22} は、存在する場合、ポリエチレングリコール単位のパーツであり、繰り返し $-CH_2CH_2O-$ サブユニットの2つ以上の鎖を連結するように作用する非PEG材料である。例示的な態様において、PEGカップリング単位 R^{22} は、存在する場合、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-C(O)-NH-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-NH-C(O)-#、 $^*(C_2-C_{10})$ アルキル-NH-#、 $^*(C_2-C_{10})$ アルキル-O-#、 $^*(C_1-C_{10})$ アルキル-S-#、または $^*(C_2-C_{10})$ アルキル-NH-#からなる群より独立して選択され；ここで、 * は、エチレングリコールサブユニットの酸素原子への接続点を表示し、かつ#は、別のエチレングリコールサブユニットの炭素原子への接続点を表示する。

20

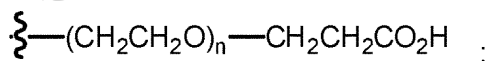
【0112】

本明細書で「 K^F 」とも表示される、基 R^{21} は、例示的な態様においてH(水素)であり、または、本明細書に記載されるような、第1キャッピング基であってもよく；好ましくは、 R^{21} は、 $-H$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル- SO_3H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- CO_2H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル-OH、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- NH_2 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル-NH (C_1-C_3) アルキルおよび $-(C_2-C_{10})$ アルキル-N $((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より独立して選択される。いくつかの態様において、 R^{21} は、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、特にメチルであり得る。より好ましくは、 R^{21} はHである。

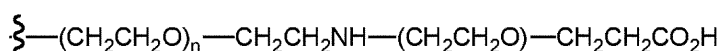
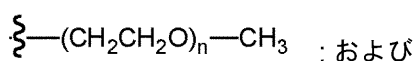
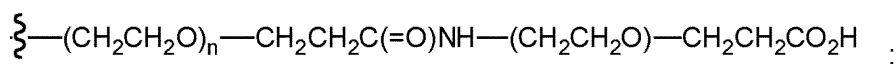
30

【0113】

本明細書に提供される態様のいずれか1つにおいて、第1ポリアルキレングリコール単位として使用することができる、説明的な線状第1ポリエチレングリコール単位は、以下の通りであり：



40



50

ここで、波線は、リンへ結合されている酸素原子への接続部位を示し；かつ各 n は、3～100、好ましくは3～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30である。いくつかの態様において、 n は約12である。いくつかの態様において、 n は約24である。

【0114】

いくつかの態様において、第1ポリアルキレングリコール単位は、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。いくつかのそのような局面において、第1ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを有し得る。いくつかのそのような局面において、第1ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニット、しかし100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは50個以下のアルキレングリコールサブユニットを有し得る。いくつかの態様において、第1ポリアルキレングリコール単位は、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第1ポリエチレングリコール単位である。いくつかのそのような局面において、第1ポリエチレングリコール単位は、少なくとも6個のエチレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニットを有し得る。いくつかのそのような局面において、第1ポリエチレングリコール単位は、少なくとも6個のエチレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニット、しかし100個以下のエチレングリコールサブユニット、好ましくは50個以下のエチレングリコールサブユニットを有する。

【0115】

いくつかの態様において、 R^1 が第1ポリアルキレングリコール単位 R^F である場合、式(1)のコンジュゲート中に他のアルキレングリコールサブユニットは存在しない(即ち、アルキレングリコールサブユニットは、例えば本明細書に提供されるようなリンカー L 中など、コンジュゲートの他の成分のいずれにも存在しない)。他の局面において、 R^1 が第1ポリアルキレングリコール単位である場合、式(1)のコンジュゲート中に8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下または1個以下の他のアルキレングリコールサブユニットが存在する(即ち、8、7、6、5、4、3、2、または1個以下の他のアルキレングリコールサブユニットが、例えば本明細書に提供されるようなリンカー L 中など、コンジュゲートの他の成分中に存在する)。

【0116】

好ましくは、他の態様において、 R^1 が第1ポリアルキレングリコール単位 R^F である場合、コンジュゲートは、本明細書に記載されるような、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S をさらに含む。好ましくは、 R^1 が第1ポリエチレングリコール単位であり、かつコンジュゲートが第2ポリアルキレングリコール単位 R^S をさらに含む場合、第2ポリアルキレングリコール単位は、本明細書に記載されるような、第2ポリエチレングリコール単位である。

【0117】

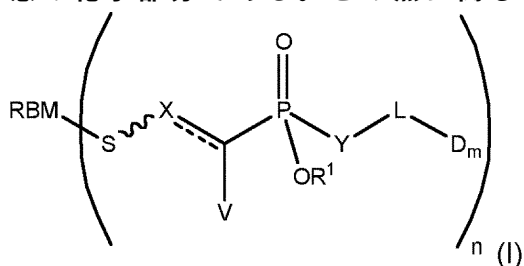
アルキレングリコールサブユニット、特にエチレングリコールサブユニットに言及する際に、および文脈に応じて、サブユニットの数は、例えば、コンジュゲートまたは中間化合物の集団に言及しかつ多分散ポリアルキレングリコール、特に多分散ポリエチレングリコールを使用する場合、平均数を表し得ることが理解されるであろう。

【0118】

「 L 」：リンカー

本開示は、本明細書に記載されるような受容体結合分子が薬物部分へ連結されているコンジュゲートを提供する。本開示によれば、受容体結合分子は、基 Y およびリンカー L に

よる共有結合的接続を介して、薬物部分へ連結され得る。本明細書で用いる場合、「リンカー」Lは、例えばNHなどの基Yを、薬物部分などの別の部分へ連結することができる任意の化学部分である。この点に関して、本明細書に記載される式(I)を再び参照する。



10

したがって、薬物部分Dは、リンカーLを介してYへ連結され得る。式(I)において、RBM

、V、X、Y、R¹、L、D、mおよびnは、本明細書に定義される通りである。リンカーLは、Yを薬物部分(D)と連結する役割を果たす。リンカーLは、Yを薬物部分Dへ連結することができる任意の化学部分である。特に、リンカーLは、共有結合によって薬物部分DへYを接続する。リンカー試薬は二官能性または多官能性部分であり、これは、薬物部分DおよびYを連結して式(I)のコンジュゲートを形成するために使用され得る。「リンカー試薬」、「架橋試薬」、「架橋試薬に由来するリンカー」および「リンカー」という用語は、本開示全体を通して交換可能に使用され得る。

20

【0119】

リンカーは、酵素的切断、酸誘導切断、光誘導切断およびジスルフィド結合切断などの切断を受けやすい(切断性リンカー)。酵素的切断としては、好ましくは薬物部分および/または受容体結合分子が活性のままである条件下での、プロテアーゼ誘導切断、ペプチダーゼ誘導切断、エステラーゼ誘導切断、グリコシダーゼ誘導切断、ホスファターゼ誘導切断、およびスルファターゼ誘導切断が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、リンカーは切断に対して実質的に耐性を有することができる(例えば、安定リンカーまたは非切断性リンカー)。いくつかの局面において、リンカーは、プロチャージドリンカー(procharged linker)、親水性リンカー、PEGベースのリンカー、またはジカルボン酸ベースのリンカーであり得る。したがって、本明細書に開示される抗体薬物コンジュゲートのうちのいずれか1つのいくつかの態様において、リンカー(L)は、切断性リンカー、非切断性リンカー、親水性リンカー、PEGベースのリンカー、プロチャージドリンカー、ペプチド性リンカー、およびジカルボン酸ベースのリンカーからなる群より選択される。好ましくは、リンカーLは切断性リンカーである。いくつかの態様において、リンカーLは非切断性リンカーである。

30

【0120】

好ましくは、本明細書に記載されるように、リンカーLは切断可能である。いくつかの態様において、Lは酵素的切断を受けやすいリンカーである。いくつかの態様において、Lは、酸不安定性リンカー、光不安定性リンカー、ペプチダーゼ切断性リンカー、プロテアーゼ切断性リンカー、エステラーゼ切断性リンカー、グリコシダーゼ切断性リンカー、ホスファターゼ切断性リンカー、スルファターゼ切断性リンカー、ジスルフィド結合還元性リンカー、親水性リンカー、プロチャージドリンカー、PEGベースのリンカー、またはジカルボン酸ベースのリンカーである。好ましくは、リンカーLは、プロテアーゼ、グルクロニダーゼ、スルファターゼ、ホスファターゼ、エステラーゼによって、またはジスルフィド還元によって切断可能である。好ましくは、リンカーはペプチダーゼ切断性リンカーである。他の好ましいリンカーはプロテアーゼによって切断可能である。

40

【0121】

非切断性リンカーは、薬物部分をYへ安定な共有結合様式で連結することができる任意

50

の化学的部分であり、切断性リンカーについて本明細書に列挙されたカテゴリーに入らない。したがって、非切断性リンカーは、酸誘導切断、光誘導切断、ペプチダーゼ誘導切断、プロテアーゼ誘導切断、グリコシダーゼ誘導切断、ホスファターゼ誘導切断、エステラーゼ誘導切断およびジスルフィド結合切断に対して実質的に耐性を有する。さらに、非切断性とは、リンカー内またはリンカーに隣接する化学結合が、薬物部分または受容体結合分子がその活性を失わない条件下で、酸、光不安定性切断剤、ペプチダーゼ、プロテアーゼ、グリコシダーゼ、ホスファターゼ、エステラーゼ、またはジスルフィド結合を切断する化学的もしくは生理学的化合物によって誘導される切断に耐える能力を指す。

【0122】

酸不安定性リンカーは、酸性pHで切断可能なリンカーである。例えば、エンドソームおよびリソソームなどの特定の細胞内区画は、酸性pH(pH 4~5)を有し、酸不安定性リンカーを切断するのに適した条件を提供する。

10

【0123】

いくつかのリンカーはペプチダーゼによって切断され得る；即ち、ペプチダーゼ切断性リンカー。この点に関して、特定のペプチドは細胞内または細胞外で容易に切断され、例えば、Trout et al., 79 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 626-629 (1982)およびUmemoto et al. 43 Int. J. Cancer, 677-684 (1989)を参照されたい。ペプチドは α -アミノ酸およびペプチド結合から構成されており、ペプチド結合は、化学的には、一つのアミノ酸のカルボキシレートともう一つのアミノ酸のアミノ基との間のアミド結合である。

20

【0124】

いくつかのリンカーはエステラーゼによって切断され得る；即ち、エステラーゼ切断性リンカー。この点に関して、特定のエステルは、細胞の内側または外側に存在するエステラーゼによって切断され得る。エステルはカルボン酸とアルコールの縮合によって形成される。単純エステルは、脂肪族アルコール、ならびに小さな環式および小さな芳香族アルコールなどの、単純アルコールを用いて生成されたエステルである。

【0125】

プロチャージドリンカーは、抗体薬物コンジュゲートへの組み込み後にそれらの電荷を保持する荷電架橋試薬に由来する。プロチャージドリンカーの例は、US 2009/0274713に見られ得る。

30

【0126】

好ましくは、本明細書に記載されるように、リンカーLは切断可能である。説明的な例として、リンカーは、プロテアーゼ、グルクロニダーゼ、スルファターゼ、ホスファターゼ、エステラーゼによって、またはジスルフィド還元によって切断可能であり得る。好ましくは、リンカーLはプロテアーゼによって切断可能である。より好ましくは、リンカーは、特にカテプシンBなどのカテプシンによって切断可能である。リンカーは、カテプシンBなどのカテプシンによって切断され得る、例えばバリン-シトルリン部分またはバリン-アラニン部分のような、ジペプチド部分を含み得る。したがって、いくつかの態様において、リンカーはバリン-シトルリン部分を含む。いくつかの態様において、リンカーはバリン-アラニン部分を含む。リンカーは切断部位を含み得る。「切断部位」という用語は、酵素によって認識され、続いて、例えば加水分解による切断が起こる化学部分を指し得る。説明的な例として、切断部位は、プロテアーゼまたはペプチダーゼによって認識され、前記プロテアーゼまたはペプチダーゼによって加水分解されるアミノ酸の配列である。いくつかの態様において、切断部位はジペプチドである。いくつかの態様において、切断サイド(cleavage side)はバリン-シトルリン部分である。いくつかの態様において、切断部位はバリン-アラニン部分である。

40

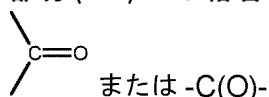
【0127】

第2スペーサー単位

好ましい態様において、リンカー(L)は、-Y-へ結合されている第2スペーサー単位-A-を含む。第2スペーサー単位は、-Y-をリンカーの別のパーツ(存在する場合)へ、また

50

は薬物部分(-D)へ連結する役割を果たす。当業者によって容易に理解されるように、これは、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存する。第2スペーサー単位(-A-)は、-Y-を、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへ、または薬物部分(-D)へ連結することができる任意の化学基または部分であり得る。この点に関して、-Y-は、本明細書に記載されるように、第2スペーサー単位(-A-)へ結合されている。第2スペーサー単位(-A-)は、リンカーの別のパーツ（存在する場合）への、または薬物部分(-D)への結合を形成することができる官能基を含んでもよく、または該官能基であってもよい。繰り返しになるが、これは、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存する。好ましくは、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への結合を形成することができる官能基は、例えば、



10

として描写されるカルボニル基である。

【0128】

第2スペーサー単位は、当業者に公知の任意のスペーサー、例えば、直鎖または分岐鎖炭化水素系部分であり得る。第2スペーサー単位はまた、例えば、限定するものではないが、芳香族部分などの、環状部分を含むことができる。第2スペーサー単位が炭化水素系部分である場合、第2スペーサー部分の主鎖は、炭素原子のみを含んでもよいが、酸素(O)、窒素(N)または硫黄(S)原子などのヘテロ原子を含むこともでき、かつ/またはカルボニル基(C=O)を含むことができる。第2スペーサー単位は、例えば、(C₁-C₂₀)炭素原子鎖を含んでもよく、または(C₁-C₂₀)炭素原子鎖であってもよい。炭化水素系第2スペーサー単位の典型的な態様において、スペーシング部分は、1～約150、1～約100、1～約75、1～約50、または1～約40、または1～約30、または1～約20（2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18および19を含む）の主鎖原子を含む。当業者は、好適な第2スペーサー単位を選択することを知っている。

20

【0129】

いくつかの態様において、第2スペーサー単位(-A-)は、存在する場合、*-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#、*-(C₃-C₈)カルボシクロ-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)-#、および*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#からなる群より選択され；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、第2スペーサー単位(-A_a-)は、存在する場合、*-(C₃-C₈)カルボシクロ-C(O)-#、*-アリーレン-C(O)-#、および*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-C(O)-#からなる群より選択され；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

30

40

【0130】

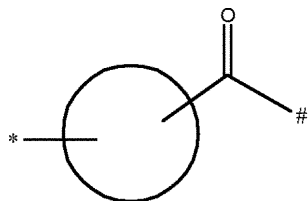
他の態様において、第2スペーサー単位(-A-)は、存在する場合、*-(C₁-C₁₀)アルキレン-#、*-(C₃-C₈)カルボシクロ-#、*-アリーレン-#、*-(C₁-C₁₀)アルキレン-アリーレン-#、*-アリーレン-(C₁-C₁₀)アルキレン-#、*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)カルボシクロ-#、*-(C₃-C₈)カルボシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-#、*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#、*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#、および*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-#からなる群より選択され得；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、第2スペーサー

50

単位(-A-)は、存在する場合、*-(C₃-C₈)カルボシクロ-#、*-アリーレン-#、および*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#からなる群より選択され得；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

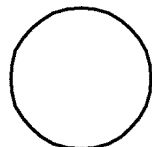
【0131】

好ましくは、第2スペーサー単位-A-は、



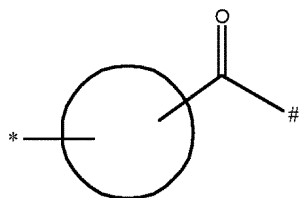
10

であり、ここで、

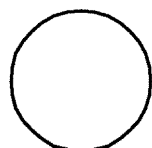


は、五または六員炭素環式環であり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。炭素環式環は芳香族または非芳香族であり得る。好ましくは、第2スペーサー単位-A-は、

20



であり、ここで、



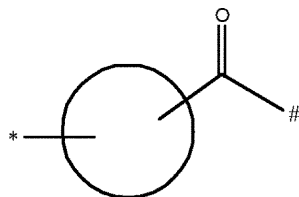
30

は、N、OおよびSからなる群より独立して選択される1、2、または3つのヘテロ原子を含む五または六員ヘテロ環式環であり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。ヘテロ環式環は芳香族または非芳香族であり得る。

40

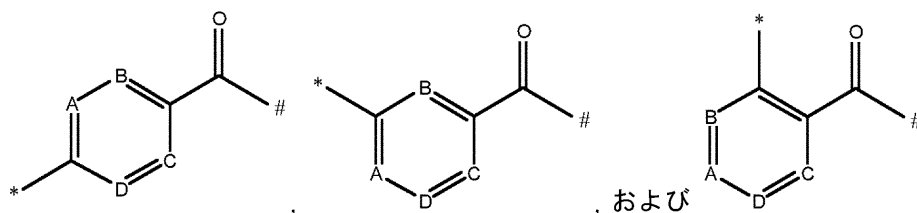
【0132】

より好ましくは、



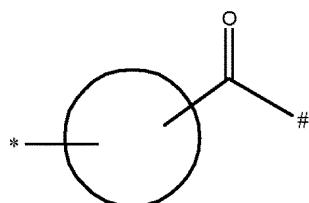
は、

50



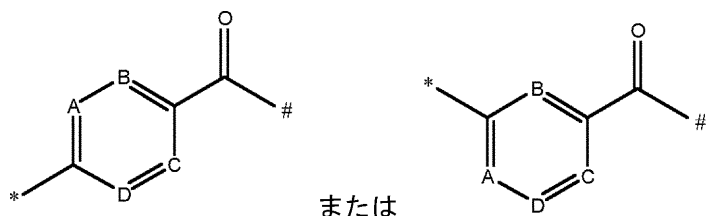
からなる群より選択され、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれは、N(窒素)およびC-Hより独立して選択され；好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも1つはC-Hであり；より好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも2つはC-Hであり；さらにより好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも3つはC-Hであり、なおより好ましくは、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。さらにより好ましくは、

10



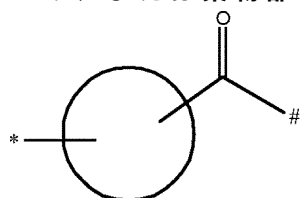
20

は、



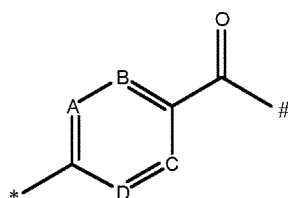
であり、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれは、N(窒素)およびC-Hより独立して選択され；好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも1つはC-Hであり；より好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも2つはC-Hであり；さらにより好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも3つはC-Hであり、なおより好ましくは、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり；ここで、*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。なおより好ましくは、

30



40

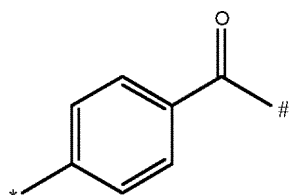
は、



であり、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれは、N(窒素)およびC-Hより独立して選択

50

され；好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも1つはC-Hであり；より好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも2つはC-Hであり；さらにより好ましくは、A、B、CおよびDのうちの少なくとも3つはC-Hであり、なおより好ましくは、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり；ここで、*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。非常に好ましい態様において、第2 (second) スペーサー単位Aは、

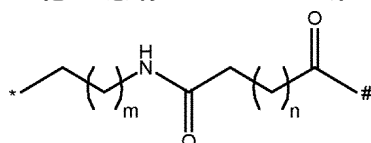


10

であり、ここで、*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0133】

他の態様において、第2スペーサー単位(-A-)は、



20

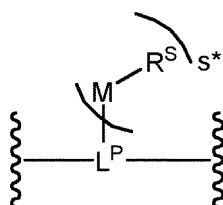
であり得；かつmおよびnは、それぞれ、独立して、例えば、0～20、0～15、1～10、1～8、1～6、1～4、1～3、1～2、または1の整数であり、好ましくはmは1でありかつnは1であり；*は-Y-の位置を示し、かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。そのような第2スペーサー単位は、特にアスタリスク(*)に隣接する炭素において、例えば1つまたは2つ(C₁-C₈)アルキルで、置換されていてもよい。

【0134】

30

基Z

好ましい態様において、第2スペーサー単位-A-は基Zであり、基Zは以下の構造：



を有し、ここで、

40

L^Pは並列コネクター単位であり；

R^Sは、それぞれ独立して、第2ポリアルキレングリコール単位であり；

Mは、それぞれ独立して、R^SとL^Pとを結合する結合または部分であり；

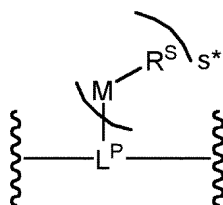
s*は1～4の範囲の整数であり；かつ

波線は、-Y-への、および、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への、接続点を示す。

【0135】

式：

50



で示されるように、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、好適な部分 M を介して並列コネクタ単位 L^P へ結合されている。いくつかの態様において、 M は結合である。いくつかの態様において、 M は、ポリアルキレングリコール単位を並列コネクタ単位 L^P と結合させることができる任意の部分であり得る。説明的な例として、 M は、それぞれ独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 S 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ および $-(C_1-C_{10})$ アルキレンからなる群より選択され得る。好ましくは、 M は、それぞれ独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ および $-S-$ からなる群より選択される。より好ましくは、各 M は $-O-$ である。

【0136】

整数 s^* は1～4の範囲を有し得る。好ましくは、整数 s^* は1～3の範囲を有する。より好ましくは、整数 s^* は1または2である。なおより好ましくは、整数 s^* は1である。整数 s^* は、並列コネクタ単位 L^P へ接続されている基- $M-R^S$ の数を表示する。

【0137】

並列コネクタ単位(L^P)は、 $-Y-$ を、リンカー(L)の別のパーツへ、および、 M を介して、整数 s^* によって示されるような、1つまたは複数の第2ポリアルキレングリコール単位へ、連結する役割を果たす。したがって、存在する場合、 L^P は、 $-Y-$ を、リンカーの別のパーツへ、および、 M を介して、第2ポリアルキレングリコール単位へ、連結することができる任意の化学基または部分であり得る。あるいは、並列コネクタ単位(L^P)は、 Y を、リンカーの他のパーツが存在しない場合は、薬物部分(D)へ、および、 M を介して、第2ポリアルキレングリコール単位へ、連結し得る。この点に関して、 Y は、本明細書に記載されるように、並列コネクタ単位(L^P)へ結合されている。並列コネクタ単位(L^P)は、リンカー(L)の別のパーツが存在するか否かに依存して、リンカー(L)の別のパーツへの、または薬物部分(D)への結合を形成することができる官能基を含んでもよく、または該官能基であってもよい。好ましくは、リンカー(L)の別のパーツへの、または薬物部分($-D$)への結合を形成することができる官能基は、例えば、



、または $-C(O)-$ 、または $-(C=O)-$ として描写されるカルボニル基である。

【0138】

並列コネクタ単位(L^P)は、例えば、直鎖または分岐鎖炭化水素系部分であり得る。並列コネクタ単位(L^P)はまた、環状部分を含むことができる。並列コネクタ単位(L^P)が炭化水素系部分である場合、第2スペーサ部分の主鎖は、炭素原子のみを含んでもよいが、酸素(O)、窒素(N)または硫黄(S)原子などのヘテロ原子を含むこともでき、かつ/またはカルボニル基($C=O$)を含むことができる。並列コネクタ単位(L^P)は、例えば、 (C_1-C_{20}) 炭素原子鎖を含んでもよく、または (C_1-C_{20}) 炭素原子鎖であってもよい。炭化水素系並列コネクタ単位(L^P)の典型的な態様において、リンキング部分は、1～約150、1～約100、1～約75、1～約50、または1～約40、または1～約30、または1～約20(2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18および19を含む)の主鎖原子を含む。並列コネクタ単位 L^P は、 M を介して第2ポリアルキレングリコール単位 R^S へ結合することができる。当業者は好適な並列コネクタ単位(L^P)を選択することを知っている。

【0139】

10

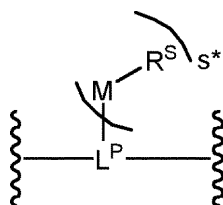
20

30

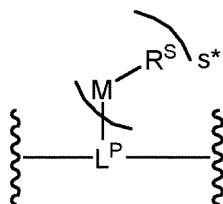
40

50

いくつかの態様において、基Z：



は、存在する場合、1～4、好ましくは1～3、より好ましくは1または2、さらにより好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-アリーレン-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)カルボシクロ-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-C(O)-#；および1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-C(O)-#からなる群より選択され；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、基Z：



は、存在する場合、1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-C(O)-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-C(O)-#；および1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-C(O)-#からなる群より選択され；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0140】

他の態様において、基Z：

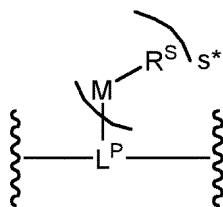
10

20

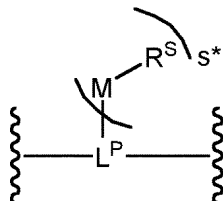
30

40

50



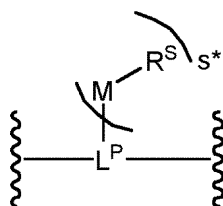
は、存在する場合、1～4、好ましくは1～3、より好ましくは1または2、さらにより好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-アリーレン-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-(C₁-C₁₀)アルキレン-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)カルボシクロ-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#；および1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-#からなる群より選択され得；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、基Z：



は、存在する場合、1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)カルボシクロ-#；1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-アリーレン-#；および1～4、好ましくは1または2、より好ましくは1つの基-M-R^Sで、それぞれ独立して、置換された*-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-#からなる群より選択され得；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0141】

いくつかの態様において、基Z：

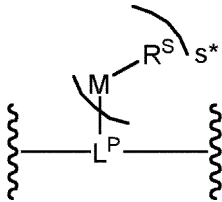


中のL^Pは1つまたは複数のアミノ酸であり得、これは好適な部分Mを含み、その結果、第

2 ポリアルキレングリコール単位が接続され得；好ましくは s^* は1である。アミノ酸は、天然または非天然アミノ酸であり得る。例えば、アミノ酸は、リジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、セリン、チロシン、トレオニン、システイン、セレノシステイン、グリシン、およびホモアラニンからなる群より選択され得る。特に、アミノ酸は、チロシン、セリン、トレオニン、グルタミン酸、リジンおよびグリシンからなる群より選択され得る。他の好適な部分 L^P は、アミノアルコール、アミノアルデヒド、およびポリアミンからなる群より選択され得る。ポリアルキレングリコール単位を接続するための好適なアミノ酸およびさらなる基は、例えば、WO 2015/057699に記載されている。

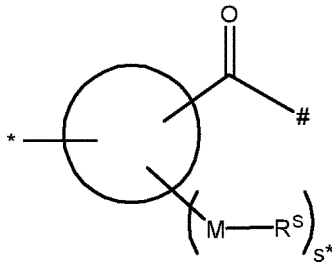
【0142】

好ましくは、基Z：



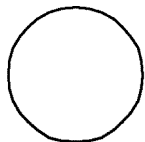
10

は、



20

であり、ここで、



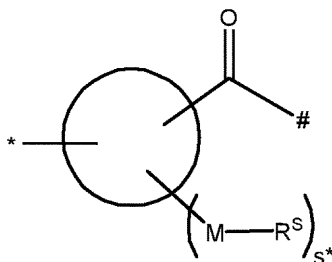
30

は、五または六員炭素環式環であり；炭素環式環は芳香族または非芳香族であり得；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは、各Mは-O-であり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり； s^* は1～3の範囲の整数であり、好ましくは s^* は1または2であり、より好ましくは s^* は1である；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

40

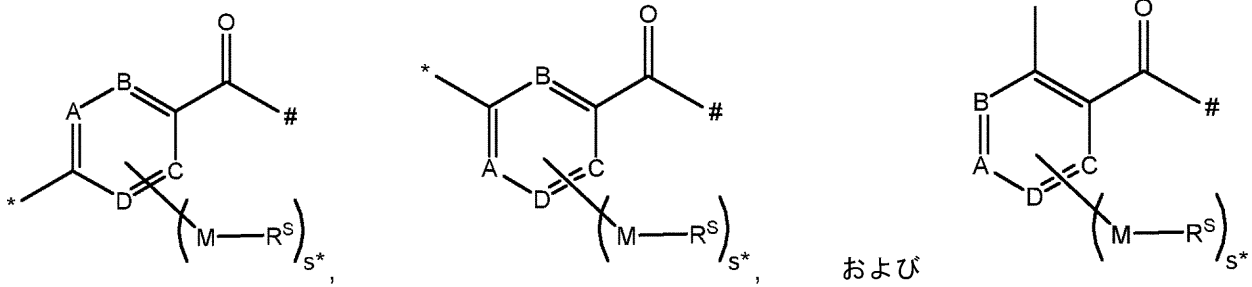
【0143】

より好ましくは、



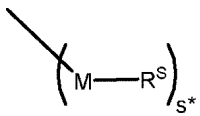
50

は、

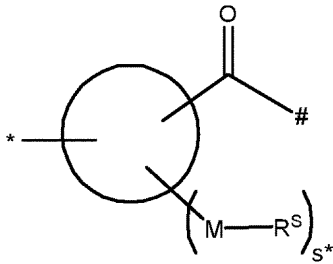


10

からなる群より選択され、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



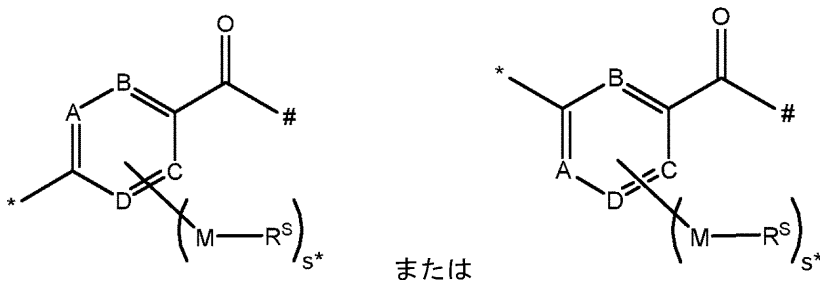
によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M- R^S で置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M- R^S で置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツ(例えばアミノ酸単位- W_w -)への、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。さらにより好ましくは、



20

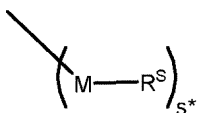
30

は、



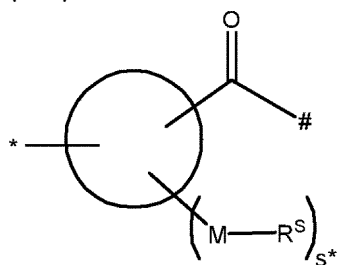
40

であり、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



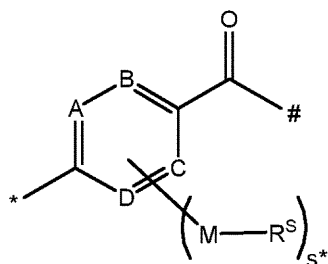
50

によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。さらにより好ましくは、



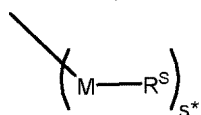
10

は、



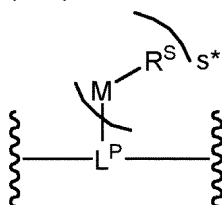
20

であり、ここで、A、B、CおよびDのそれぞれはC-Hであり；R^Sは、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各R^Sは、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



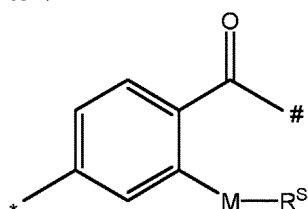
30

によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。非常に好ましい態様において、基Z：



40

は、

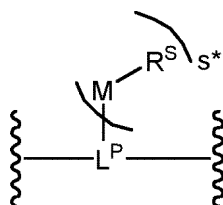


50

であり、ここで、 R^S は、本明細書に記載されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは本明細書に記載される通りであり；好ましくはMは-O-であり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

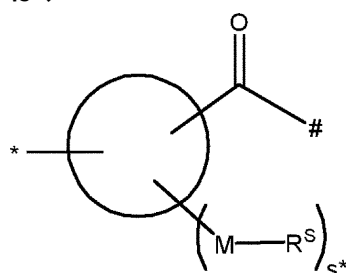
【0144】

いくつかの態様において、基Z：



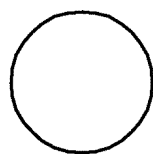
10

は、



20

であり、ここで、

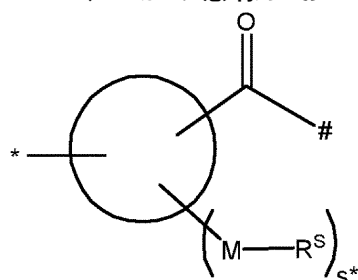


は、N、OまたはSからなる群より独立して選択される1または2つのヘテロ原子を含む五または六員ヘテロ環式環であり；ヘテロ環式環は芳香族または非芳香族であり得；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり； s^* は1または2であり(特に、六員ヘテロ環式環の場合)、好ましくは s^* は1であり(特に、五員または六員ヘテロ環式環の場合)；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

30

【0145】

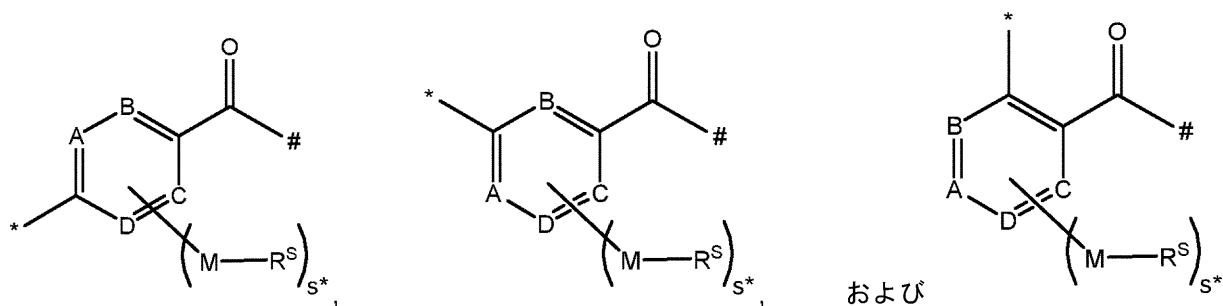
いくつかの態様において、



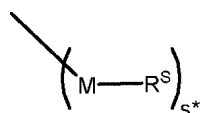
40

は、

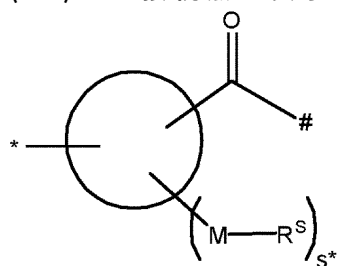
50



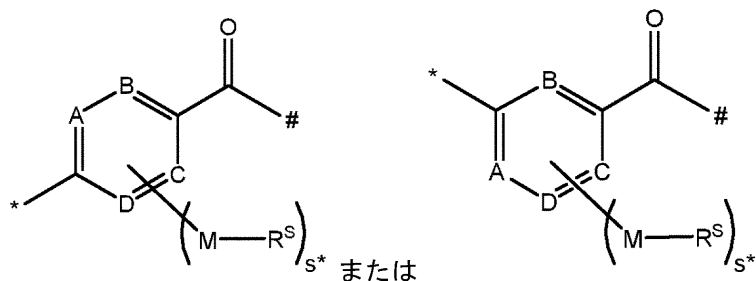
からなる群より選択され、ここで、A、B、CおよびDのうちの3つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの1つが、独立して、Nであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



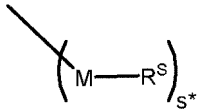
によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R ^{S} で置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R ^{S} で置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。いくつかの態様において、



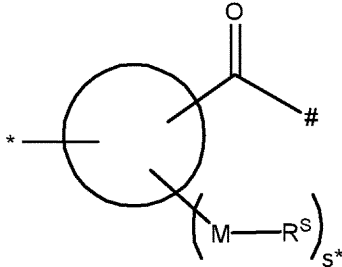
は、



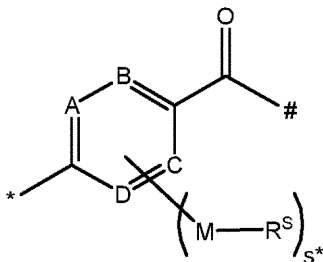
であり、ここで、A、B、CおよびDのうちの3つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの1つが、独立して、Nであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



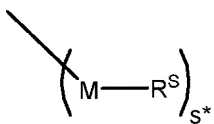
によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。いくつかの態様において、



は、



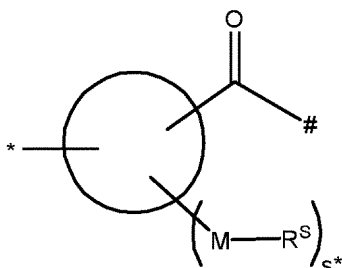
であり、ここで、A、B、CおよびDのうちの3つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの1つが、独立して、Nであり；R^Sは、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各R^Sは、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



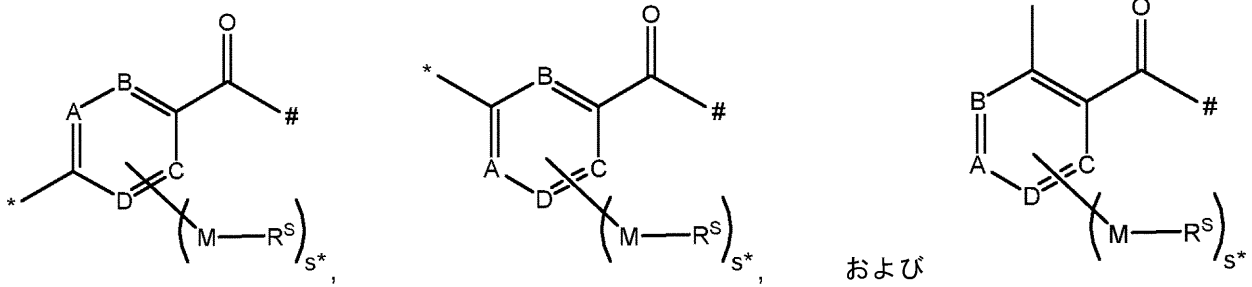
によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0146】

いくつかの態様において、

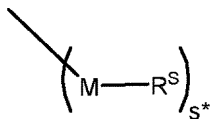


は、



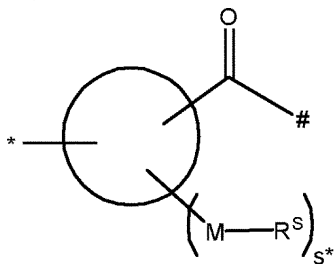
10

からなる群より選択され、ここで、A、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、Nであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；



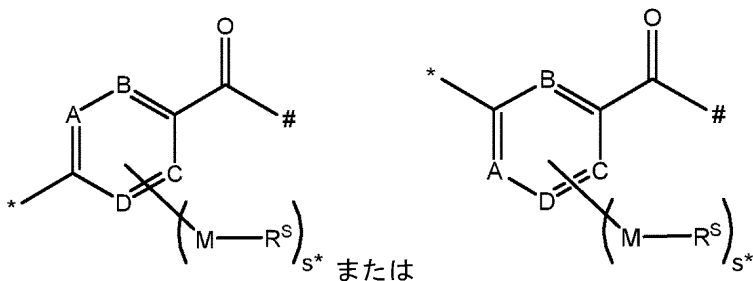
20

によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは R^S で置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。いくつかの態様において、



30

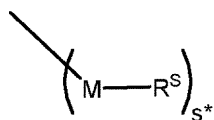
は、



40

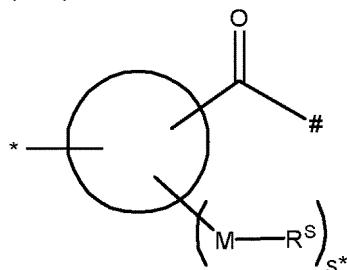
であり、ここで、A、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、Nであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；

50



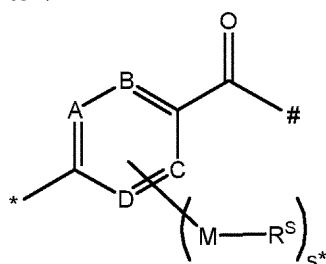
によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。いくつかの態様において、

10



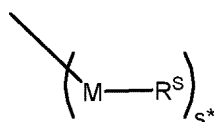
は、

20



であり、ここで、A、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、C-Hであり、かつA、B、CおよびDのうちの2つが、独立して、Nであり；R^Sは、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各R^Sは、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；整数 s^* は1または2であり、好ましくは s^* は1であり；

30



によって示されるように、 s^* が2である場合、2つのC-Hにおいて、独立して、Hは-M-R^Sで置き換えられており、または、 s^* が1である場合、1つのC-Hにおいて、Hは-M-R^Sで置き換えられており；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、リンカーの別のパーツが存在するか否かに依存して、存在する場合は、リンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への接続点を表示する。

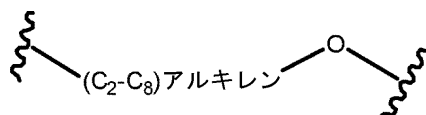
40

【0147】

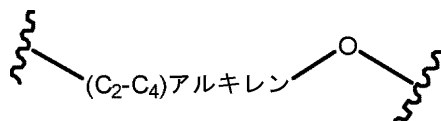
第2ポリアルキレングリコール単位R^S

「第2ポリアルキレングリコール単位」という用語は、本明細書で用いる場合、Mを介して、基Z中に存在する、並列コネクター単位(L^P)へ結合されたポリアルキレングリコール単位を指す。第2ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも1つのアルキレングリコールサブユニットを含む。好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、以下の構造：

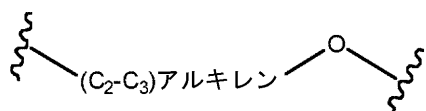
50



を有する1つまたは複数のアルキレングリコールサブユニットを含む。より好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、以下の構造：



を有する1つまたは複数のアルキレングリコールサブユニットを含む。したがって、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、ポリ(テトラメチレングリコール)単位、ポリ(プロピレングリコール)単位、またはポリ(エチレングリコール)単位であり得る。さらにより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、以下の構造：



を有する1つまたは複数のアルキレングリコールサブユニットを含む。

【0148】

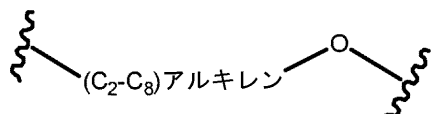
好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを1～100個含む。より好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 (second polyalkylene glycol unit) R^S は、それぞれ独立して、アルキレングリコールサブユニットを2～50個含む。さらにより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～45個含む。さらにより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを4～40個含む。さらにより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを6～35個含む。なおより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを8～30個含む。

【0149】

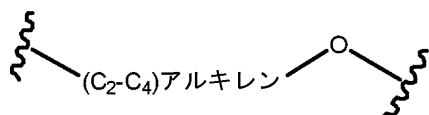
好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを1～20個含む。より好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、アルキレングリコールサブユニットを2～12個含む。さらにより好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるようなアルキレングリコールサブユニットを3～11個含む。

【0150】

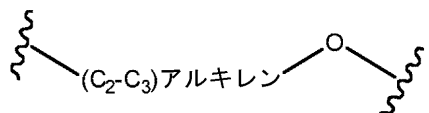
第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、構造：



を有するサブユニットを1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、構造：



を有するサブユニットを1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。より好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：



10

を有するサブユニットを1～100、より好ましくは2～50、さらにより好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。非常に好ましい態様において、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：

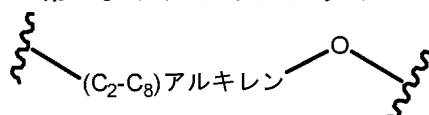


を有するサブユニットを1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含むポリエチレングリコール単位であり得る。

20

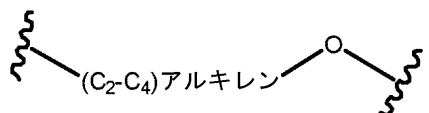
【0151】

第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：

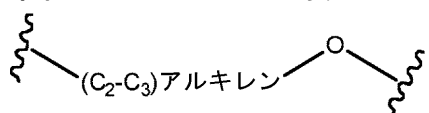


を有するサブユニットを1～20、好ましくは2～12、より好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：

30



を有するサブユニットを1～20、好ましくは2～12、より好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。より好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：



40

を有するサブユニットを1～20、より好ましくは2～12、さらにより好ましくは3～11個含むポリアルキレングリコール単位であり得る。非常に好ましい態様において、第2ポリアルキレングリコール単位R^Sは、それぞれ独立して、構造：

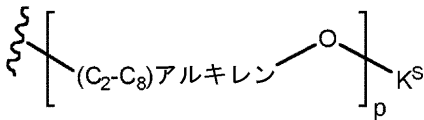


を有するサブユニットを1～20、好ましくは2～12、より好ましくは3～11個含むポリエチレングリコール単位であり得る。

50

【0152】

好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、



であり、

ここで、



10

は、基Z中のMの位置を示し；

K^S は、Hまたは第2キャッピング基であり；好ましくは、 K^S は、-H(水素)、- PO_3H 、-(C_1-C_{10})アルキル、-(C_1-C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2-C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2-C_{10})アルキル-OH、-(C_2-C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2-C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2-C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より選択され；より好ましくは K^S はHであり；かつ

pは、1～100の範囲の整数である。

【0153】

「第2キャッピング基」は、本明細書で参照される場合、第2ポリアルキレングリコール単位の末端基として機能することができる任意の部分であり得る。本開示において使用することができる第2キャッピング基の例としては、- PO_3H 、-(C_1-C_{10})アルキル、-(C_1-C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2-C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2-C_{10})アルキル-OH、-(C_2-C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2-C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2-C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ が挙げられる。いくつかの態様において、第1キャッピング基は、-(C_1-C_{10})アルキル、特にメチルであり得る。

20

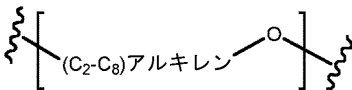
【0154】

好ましくは、 K^S はH(水素)である。

【0155】

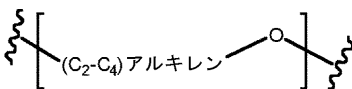
整数pは、第2ポリアルキレングリコール単位中の繰り返し単位：

30



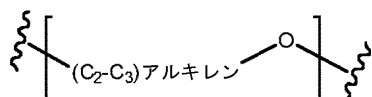
の数を表示する。整数pは1～100の範囲であり得る。好ましくは、pは2～50の範囲である。より好ましくは、pは3～45の範囲である。より好ましくは、pは4～40の範囲である。さらにより好ましくは、pは6～35の範囲である。なおより好ましくは、pは8～30の範囲である。なおより好ましくは、pは4～16の範囲である。なおより好ましくは、pは8～16の範囲である。なおより好ましくは、pは10、11、12、13または14である。なおより好ましくは、pは11、12または13である。好ましい態様において、pは12または約12である。なおより好ましくは、pは16～30の範囲である。なおより好ましくは、pは20～28の範囲である。なおより好ましくは、pは22、23、24、25または26である。なおより好ましくは、pは23、24または25である。好ましい態様において、pは24または約24である。好ましくは、繰り返し単位は、

40



である。より好ましくは、繰り返し単位は、

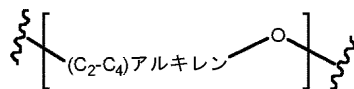
50



である。

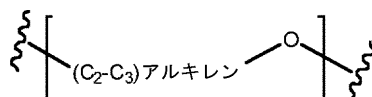
【 0 1 5 6 】

第2ポリアルキレングリコール単位において、整数 p は1～20の範囲であり得る。好ましくは、 p は2～12の範囲である。より好ましくは、 p は3～11の範囲である。好ましくは、繰り返し単位は、



10

である。より好ましくは、繰り返し単位は、

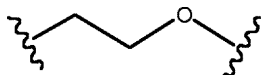


である。

【 0 1 5 7 】

20

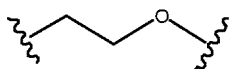
好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、以下の構造：



をそれぞれが有するエチレングリコールサブユニットを含み、即ち、このサブユニットは「エチレングリコールサブユニット」と表示される。したがって、好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位は、第2ポリエチレングリコール単位である。第2ポリエチレングリコール単位は、少なくとも1つのエチレングリコールサブユニットを含む。

【 0 1 5 8 】

好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、構造：

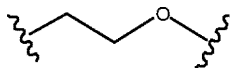


30

を有するサブユニットを1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30個含む第2ポリエチレングリコール単位であり得る。

【 0 1 5 9 】

好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、構造：

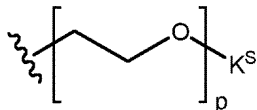


40

を有するサブユニットを1～20、好ましくは2～12、より好ましくは3～11個含む第2ポリエチレングリコール単位であり得る。

【 0 1 6 0 】

好ましくは、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S は、それぞれ独立して、構造：



を有する第2ポリエチレングリコール単位であり、

50

ここで、



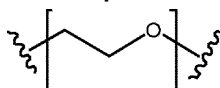
は、基Z中のMの位置を示し；

K^S は、H(水素)または本明細書に記載されるような第2キャッピング基であり；好ましくは、 K^S は、-H(水素)、- PO_3H 、-(C_1-C_{10})アルキル、-(C_1-C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2-C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2-C_{10})アルキル-OH、-(C_2-C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2-C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2-C_{10})アルキル-N((C_1-C_3)アルキル)₂からなる群より選択され；より好ましくは K^S はHであり；かつ

pは、1～100の範囲の整数である。

【0161】

整数pは、第2ポリエチレングリコール単位中の繰り返し単位：



の数を表示する。整数pは1～100の範囲であり得る。好ましくは、pは2～50の範囲である。より好ましくは、pは3～45の範囲である。さらにより好ましくは、pは4～40の範囲である。さらにより好ましくは、pは6～35の範囲である。なおより好ましくは、pは8～30の範囲である。なおより好ましくは、pは4～16の範囲である。なおより好ましくは、pは8～16の範囲である。なおより好ましくは、pは10、11、12、13または14である。なおより好ましくは、pは11、12または13である。好ましい態様において、pは12または約12である。なおより好ましくは、pは16～30の範囲である。なおより好ましくは、pは20～28の範囲である。なおより好ましくは、pは22、23、24、25または26である。なおより好ましくは、pは23、24または25である。好ましい態様において、pは24または約24である。

【0162】

第2ポリエチレングリコール単位において、整数pは1～20の範囲であり得る。好ましくは、pは2～12の範囲である。より好ましくは、pは3～11の範囲である。

【0163】

一般に、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S 、(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)において、多分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、多分散ポリエチレングリコール)、単分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、単分散ポリエチレングリコール)、および個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)を用いることができる。多分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、多分散ポリエチレングリコール)は、サイズおよび分子量の不均一混合物であるのに対し、単分散ポリアルキレングリコール(好ましくは、単分散ポリエチレングリコール)は、典型的には、不均一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提供する。好ましい第2ポリアルキレングリコール単位は、個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)、即ち、重合プロセスによってではなく段階的に合成される化合物である。個別のポリアルキレングリコール(好ましくは、個別のポリエチレングリコール)は、規定および指定された鎖長を有する単一分子を提供する。

【0164】

本明細書に提供される第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)は、1つまたは複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含む。ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)は、例えば、線状、分岐または星形構成で一緒に連結することができる。任意で、ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)の少なくとも1つは、基Z中のMへの共有結合的接続のために一方の末端で誘導体化されていても

よい。

【0165】

第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)は、基Z中のMでコンジュゲート(またはその中間体)へ接続される。第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)の他方の末端(複数可)は、遊離しており繋がれておらず、水素、メトキシ、カルボン酸、アルコール、または、例えば、本明細書に記載されるような任意の第2キャッピング基などの他の好適な官能基の形態をとってもよい。メトキシ、カルボン酸、アルコールまたは他の好適な官能基は、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)の末端ポリアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、ポリエチレングリコールサブユニット)のキャップとして作用する。繋がれていないということは、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)が、その繋がれていない部位において、薬物部分(D)へ、受容体結合分子へ、または薬物部分および/もしくは受容体結合分子を連結するリンカー(L)の成分へ接続されないことを意味する。第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)が1つを超えるポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含む態様について、複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)は、同じまたは異なる化学部分(例えば、異なる分子量またはサブユニット数の、ポリアルキレングリコール、特にポリエチレングリコール)であってもよい。複数の第2ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、第2ポリエチレングリコール鎖)は、単一の接続部位で、基Z中のMへ接続されている。当業者は、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)は、繰り返しポリアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、ポリエチレングリコールサブユニット)を含むことに加えて、(例えば、複数のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)の互いへのカップリングを促進するために、または基Z中のMへのカップリングを促進するために)、非ポリアルキレングリコール材料(好ましくは、非ポリエチレングリコール材料)をさらに含有し得ることを理解するだろう。非ポリアルキレングリコール材料(好ましくは、非ポリエチレングリコール材料)は、繰り返しアルキレングリコールサブユニット(好ましくは、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ サブユニット)の一部ではない、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)中の原子を指す。本明細書に提供される態様において、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)は、非ポリアルキレングリコール(好ましくは、非ポリエチレングリコール)要素を介して互いへ連結された2つの単量体ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含むことができる。本明細書に提供される他の態様において、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)は、基Z中のMへ接続されている中央コアへ接続された2つの線状ポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)を含むことができる(即ち、ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、ポリエチレングリコール単位)は分岐している)。

【0166】

当業者に利用可能な多数のポリアルキレングリコール(好ましくは、ポリエチレングリコール)接続方法がある[例えば、EP 0 401 384 (G-CSFへのPEGカップリング)；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(バイオテクノロジー適用のためのプロピオン酸またはブタン酸およびその官能性誘導体で置換されたポリエチレングリコール)および関連ポリマー)；米国特許第6,077,939号(ペプチドのN-末端 α -炭素のPEG化)；およびVeronese (2001) Biomaterials 22:405-417 (ペプチドおよびタンパク質PEG化に関する総説)を参照されたい]。

【0167】

例えば、ポリアルキレングリコール(好ましくは、ポリエチレングリコール)は、反応基を介してアミノ酸残基へ共有結合され得る。反応基は、活性化ポリアルキレングリコール分子(好ましくは、ポリエチレングリコール分子)が結合され得るもの(例えば、遊離アミ

ノまたはカルボキシル基)である。例えば、N末端アミノ酸残基およびリジン(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。スルフヒドリル基(例えば、システイン残基に見出されるようなもの)もまた、ポリアルキレングリコール(好ましくは、ポリエチレングリコール)を接続するための反応基として使用され得る。さらに、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)をポリペプチドのC末端に特異的に導入するための酵素支援法が記載されている(Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* 184:160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* 2: 154; および Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem.* 269:7224を参照のこと]。
【0168】

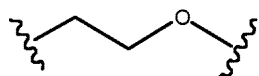
いくつかの態様において、第2ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、第2ポリエチレングリコール単位)を構成するポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)の少なくとも1つは官能化され得、その結果、それは、基Z中のMへ、またはMが結合である場合は基Z中の並列コネクター単位L^Pへ接続することができる。官能化は、例えば、アミン、チオール、NHSエステル、アルキン、アジド、カルボニル、または他の官能基によって行うことができる。ポリアルキレングリコール単位(好ましくは、ポリエチレングリコール単位)は、基Z中のMへのもしくは並列コネクター単位(Mが結合である場合)へのカップリングを促進するために、または2つ以上のポリアルキレングリコール鎖(好ましくは、ポリエチレングリコール鎖)のカップリングを促進するために、非ポリアルキレングリコール材料(好ましくは、非ポリエチレングリコール材料、即ち、-CH₂CH₂O-から構成されない材料)をさらに含むことができる。

【0169】

好ましい態様において、第2ポリアルキレングリコール単位、より好ましくは第2ポリエチレングリコール単位は、基Z中のMへ直接接続されている。これらの態様において、第2ポリアルキレングリコール単位、好ましくは第2ポリエチレングリコール単位は、基Z中のMへの接続のための官能基を含まず、即ち、Mは、第2ポリアルキレングリコール単位の炭素原子へ、より好ましくは第2ポリエチレングリコール単位のCH₂へ、直接結合されている。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、Mは結合ではない。

【0170】

態様の一群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも1個のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは少なくとも2個のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは少なくとも3個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも4個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニット、なおより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを含む。いくつかのそのような態様において、第2ポリアルキレングリコール単位は、約100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは約50個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約45個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約40個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは約35個以下のサブユニット、なおより好ましくは約30個以下のアルキレングリコールサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は第2ポリエチレングリコール単位である。

【0171】

10

20

30

40

50

態様の一群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも1個のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは少なくとも2個のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは少なくとも3個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも4個のアルキレングリコールサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニット、なおより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットをそれぞれが有する1つまたは複数の線状ポリアルキレングリコール鎖を含む。好ましい態様において、第2ポリアルキレングリコール単位は、合計で少なくとも1個のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは少なくとも2個のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは少なくとも3個、さらにより好ましくは少なくとも4個、さらにより好ましくは少なくとも6個、またはなおより好ましくは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを含む。いくつかのそのような態様において、第2ポリアルキレングリコール単位は、合計で約100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは合計で約50個以下のアルキレングリコールサブユニット、より好ましくは合計で約45個以下のサブユニット、さらにより好ましくは合計で約40個以下のサブユニット、さらにより好ましくは合計で約35個以下のサブユニット、なおより好ましくは合計で約30個以下のサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

10

20

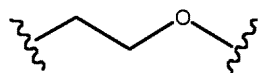


を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は、1つまたは複数の線状ポリエチレングリコール鎖を含む第2ポリエチレングリコール単位である。

【0172】

態様の別の群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、合計で1～100個、好ましくは2～50個、より好ましくは3～45個、さらにより好ましくは4～40個、さらにより好ましくは6～35個、なおより好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

30



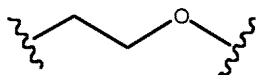
を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は第2ポリエチレングリコール単位である。

40

【0173】

態様の別の群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、合計で1～100個、好ましくは2～50個、より好ましくは3～45個、さらにより好ましくは4～40個、さらにより好ましくは6～35個、なおより好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを有する1つまたは複数の線状ポリアルキレングリコール鎖を含む。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：

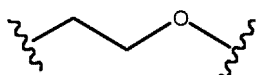
50



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は、1つまたは複数の線状ポリエチレングリコール鎖を含む第2ポリエチレングリコール単位である。

【0174】

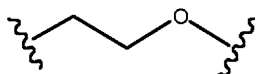
態様の別の群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも1個のサブユニット、好ましくは少なくとも2個のサブユニット、より好ましくは少なくとも3個のサブユニット、さらにより好ましくは少なくとも6個のサブユニット、なおより好ましくは少なくとも8個のサブユニットを有する線状の単一のポリアルキレングリコール鎖である。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は、線状の単一のポリエチレングリコール鎖である第2ポリエチレングリコール単位である。任意で、これらの態様のいずれか1つにおいて、線状の単一のポリアルキレングリコール鎖は誘導体化され得る。

【0175】

態様の別の群において、第2ポリアルキレングリコール単位は、1～100個、好ましくは2～50個、より好ましくは3～45個、より好ましくは4～40個、より好ましくは6～35個、より好ましくは8～30個のアルキレングリコールサブユニットを有する線状の単一のポリアルキレングリコール鎖である。これらの態様のいずれか1つにおいて、アルキレングリコールサブユニットは、本明細書に記載されるような任意のアルキレングリコールサブユニットであり得る。好ましくは、これらの態様のいずれか1つにおいて、各アルキレングリコールサブユニットは、以下の構造：



を有するエチレングリコールサブユニットである。好ましくは、各アルキレングリコールサブユニットがエチレングリコールサブユニットである場合、これらの態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位は、線状の単一のポリエチレングリコール鎖である第2ポリエチレングリコール単位である。任意で、これらの態様のいずれか1つにおいて、線状の単一のポリアルキレングリコール鎖は誘導体化され得る。

【0176】

本明細書に提供される態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位として、特に第2ポリエチレングリコール単位として使用することができる例示的な線状ポリエチレングリコール単位は、以下の通りであり：

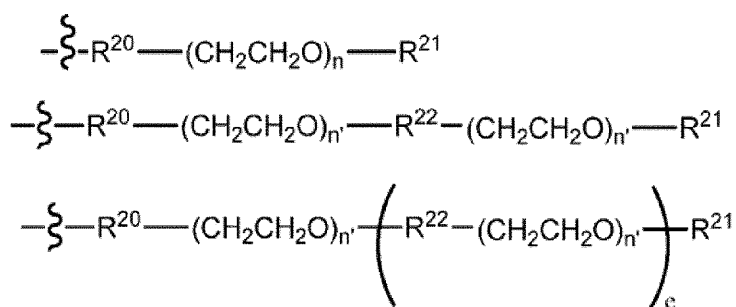
10

20

30

40

50



ここで、波線は、基Z中のMへの接続部位を示し；

R^{20} はPEG接続単位であり；好ましくは、 R^{20} は存在せず；より好ましくは、Mは結合ではなく；

R^{21} はPEGキャッピング単位であり(本明細書で、 R^{21} は「 K^S 」とも表示される)；

R^{22} はPEGカップリング単位であり(即ち、複数のPEGサブユニット鎖を一緒にカップリングするため)；

n は、1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30より独立して選択され；

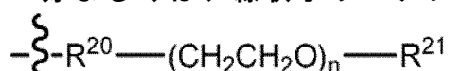
e は2～5であり；

各 n' は、1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、より好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおより好ましくは8～30より独立して選択される。

好ましい態様において、ポリエチレングリコール単位中に少なくとも1個、好ましくは少なくとも2個、より好ましくは少なくとも3個、より好ましくは少なくとも4個、より好ましくは少なくとも6個、なおより好ましくは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニットがある。いくつかの態様において、ポリエチレングリコール単位中に100個以下、好ましくは50個以下、より好ましくは45個以下、より好ましくは40個以下、より好ましくは35個以下、なおより好ましくは30個以下のエチレングリコールサブユニットがある。 R^{20} が存在しない場合、 (CH_2CH_2O) サブユニットは、基Z中のMへ直接結合されており；より好ましくは、そのような態様において、Mは結合ではない。

【0177】

好ましくは、線状ポリエチレングリコール単位は、



であり、

ここで、波線は、基Z中のMへの接続部位を示し； R^{20} 、 R^{21} (本明細書で「 K^S 」とも表示される)および n は、本明細書に定義される通りであり；より好ましくは R^{20} は存在せず；さらにより好ましくは、Mは結合ではない。好ましい態様において、 n は12または約12である。好ましい態様において、 n は24または約24である。好ましくは、 R^{21} はHである。

【0178】

ポリエチレングリコール接続単位 R^{20} は、存在する場合、第2ポリエチレングリコール単位のパーツであり、第2ポリエチレングリコール単位をMへ連結するように作用する。これらの態様において、好ましくは、Mは結合ではなく、第2ポリエチレングリコール単位と結合を形成する。例示的な態様において、PEG接続単位 R^{20} は、存在する場合、*-C(O)-#、*-S(O)-#、*-C(O)O-#、*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-#、*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-O-#、*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-CO₂-#、*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-NH-#、*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-S-#；*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-C(O)-NH-#；*-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-NH-C(O)-#；-(C₁-C₁₀)アルキル-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-O-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-C(O)-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-C(O)O-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-NH-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-S-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-C(O)-NH-#、*-(C₁-C₁₀)アル

キル-NH-C(O)-#、および*-CH₂-CH₂SO₂-(C₁-C₁₀)アルキル-#、*-CH₂-C(O)-(C₁-C₁₀)アルキル-#からなる群より選択され；ここで、*は、Z中のMへの接続点を表示し、かつ#は、エチレングリコール単位への接続点を表示する。

【0179】

PEGカップリング単位R²²は、存在する場合、第2ポリエチレングリコール単位のパーツであり、繰り返し-CH₂CH₂O-サブユニットの2つ以上の鎖を連結するように作用する非PEG材料である。例示的な態様において、PEGカップリング単位R²²は、存在する場合、*-(C₁-C₁₀)アルキル-C(O)-NH-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-NH-C(O)-#、*-(C₂-C₁₀)アルキル-NH-#、*-(C₂-C₁₀)アルキル-O-#、*-(C₁-C₁₀)アルキル-S-#、または*-(C₂-C₁₀)アルキル-NH-#からなる群より独立して選択され；ここで、*は、エチレングリ

10

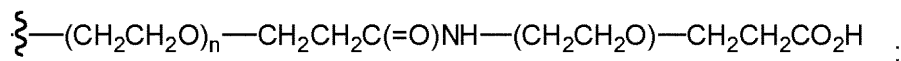
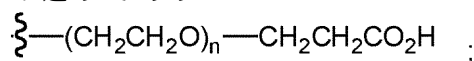
【0180】

本明細書で「K^S」とも表示される、基R²¹は、例示的な態様においてH(水素)であり、または、本明細書に記載されるような、第2キャッピング基であってもよく；好ましくは、R²¹は、-H、-PO₃H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)アルキル-SO₃H、-(C₂-C₁₀)アルキル-CO₂H、-(C₂-C₁₀)アルキル-OH、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH₂、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より独立して選択される。いくつかの態様において、R²¹は、-(C₁-C₁₀)アルキル、特にメチルであり得る。より好ましくはR²¹はHである。

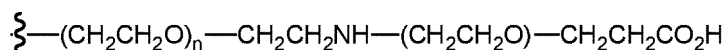
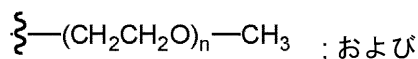
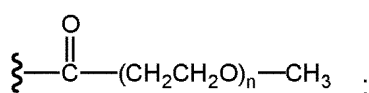
20

【0181】

本明細書に提供される態様のいずれか1つにおいて、第2ポリアルキレングリコール単位として使用することができる、説明的な線状第2ポリエチレングリコール単位は、以下の通りであり：



30



40

ここで、波線は、基Z中のMへの接続部位を示し；好ましくは、Mは結合ではなく；かつ各nは、1～100、好ましくは2～50、より好ましくは3～45、さらにより好ましくは4～40、さらにより好ましくは6～35、なおよびより好ましくは8～30である。いくつかの態様において、nは約12である。いくつかの態様において、nは約24である。

【0182】

いくつかの態様において、第2ポリアルキレングリコール単位は、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。いくつかのそのような局面において、第2ポリアルキレングリコール単位は、少なく

50

とも6個のアルキレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニットを有する。いくつかのそのような局面において、第2ポリアルキレングリコール単位は、少なくとも6個のアルキレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のアルキレングリコールサブユニット、しかし100個以下のアルキレングリコールサブユニット、好ましくは50個以下のアルキレングリコールサブユニットを有し得る。いくつかの態様において、第2ポリアルキレングリコール単位は、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第2ポリエチレングリコール単位である。いくつかのそのような局面において、第2ポリエチレングリコール単位は、少なくとも6個のエチレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニットを有し得る。いくつかのそのような局面において、第2ポリエチレングリコール単位は、少なくとも6個のエチレングリコールサブユニットまたは少なくとも8個のエチレングリコールサブユニット、しかし100個以下のエチレングリコールサブユニット、好ましくは50個以下のエチレングリコールサブユニットを有し得る。

10

【0183】

いくつかの態様において、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S が存在する場合、式(I)のコンジュゲート中に他のアルキレングリコールサブユニットは存在しない(即ち、アルキレングリコールサブユニットは、例えば本明細書に提供されるようなリンカーLの別のパーツ中など、コンジュゲートの他の成分のいずれにも存在しない)。他の局面において、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S が存在する場合、式(I)のコンジュゲート中に8個以下、7個以下、6個以下、5個以下、4個以下、3個以下、2個以下または1個以下の他のアルキレングリコールサブユニットが存在する(即ち、8、7、6、5、4、3、2、または1個以下の他のアルキレングリコールサブユニットが、例えば本明細書に提供されるようなリンカーLの別のパーツ中など、コンジュゲートの他の成分中に存在する)。

20

【0184】

好ましくは、他の態様において、第2ポリアルキレングリコール単位 R^S が存在する場合、コンジュゲートは、本明細書に記載されるような、 R^1 としての第1ポリアルキレングリコール単位 R^F をさらに含む。好ましくは、 R^S が第2ポリエチレングリコール単位であり、かつコンジュゲートが第1ポリアルキレングリコール単位 R^F をさらに含む場合、第1ポリアルキレングリコール単位は、本明細書に記載されるような、第1ポリエチレングリコール単位である。

30

【0185】

アルキレングリコールサブユニット、特にエチレングリコールサブユニットに言及する際に、および文脈に応じて、サブユニットの数は、例えば、コンジュゲートまたは中間化合物の集団に言及しかつ多分散ポリアルキレングリコール、特に多分散ポリエチレングリコールを使用する場合、平均数を表し得ることが理解されるであろう。

【0186】

リンカー*-A_a-W_w-B_b-##

いくつかの態様において、リンカーLは式：*-A_a-W_w-B_b-##を有し、式中：-A-は、本明細書に記載されるような、第2スペーサー単位であり、；aは0または1であり；各-W-は独立してアミノ酸であり；wは、独立して、0～12の範囲の整数であり；-B-は第1スペーサー単位であり；かつbは0または1であり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分への接続点を表示する。本明細書において、表記「W_w」、または「-W_w-」など、即ち、Wおよび付随する整数wの組み合わせは、「アミノ酸単位」とも表示される。好適な第2スペーサー単位、アミノ酸単位および第1スペーサー単位についての例は、例えば、WO 2004/010957 A2に記載されている。

40

【0187】

構造*-A_a-W_w-B_b-##を有するリンカーにおいて、第2スペーサー単位は、-Y-をアミノ酸単位-W_w-へ連結する役割を果たす。第2スペーサー単位(-A-)は、本明細書に記載さ

50

れるような任意の第2スペーサー単位であり得る。存在する場合、第2スペーサー単位(-A-)は、-Y-をアミノ酸単位へ連結することができる任意の化学基または部分であり得る。あるいは、第2スペーサー単位は、アミノ酸単位が存在しない場合、-Y-を第1スペーサー単位へ連結し得る。あるいは、第2スペーサー単位は、第1スペーサー単位およびアミノ酸単位が存在しない場合、-Y-を薬物部分(-D)へ連結し得る。この点に関して、-Y-は、本明細書に記載されるように、第2スペーサー単位(-A-)へ結合されている。第2スペーサー単位(-A-)は、アミノ酸単位(-W_w-)および/または第1スペーサー単位(-B_b-)が存在するか否かに依存して、アミノ酸単位(-W_w-)への、または第1スペーサー単位(-B_b-)への、または薬物部分(-D)への結合を形成することができる官能基を含んでもよく、または該官能基であってもよい。好ましくは、アミノ酸単位(-W_w-)への、特にアミノ酸単位のN末端への、または第1スペーサー単位(-B_b-)への、またはd部分(-D)への結合を形成することができる官能基は、例えば、

10

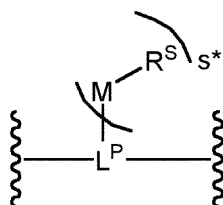


または-C(O)-として描写されるカルボニル基である。第2スペーサー単位に付随する整数aは0または1であり得る。好ましくは、整数aは1である。あるいは、他の態様において、第2スペーサー単位は存在しない(a = 0)。

20

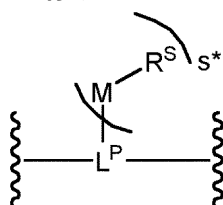
【0188】

リンカー*-A_a-W_w-B_b-##において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合、本明細書に記載されるような任意の第2スペーサー単位であり得る。リンカー*-A_a-W_w-B_b-##の好ましい態様において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合(a = 1)、構造：



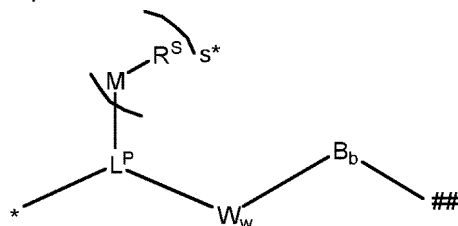
30

を有する基Zであり得、ここで、



は、本明細書に定義される通りである。したがって、好ましい態様において、リンカー(L)は、構造：

40



を有し得、ここで、L^P、R^S、s^{*}、M、W、w、Bおよびbは、本明細書に定義される通りであり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

50

【0189】

アミノ酸単位(-W_w-)は、存在する場合、第1スペーサー単位が存在する場合、第2スペーサー単位Aを第1スペーサー単位Bへ連結し得る。あるいは、アミノ酸単位は、第1スペーサー単位が存在しない場合、第2スペーサー単位を薬物部分(D)へ連結し得る。あるいは、アミノ酸単位は、第2スペーサー単位が存在しない場合、Yを第1スペーサー単位へ連結し得る。あるいは、アミノ酸単位は、第1スペーサー単位および第2スペーサー単位が存在しない場合、Yを薬物部分へ連結し得る。

【0190】

アミノ酸単位-W_w-は、ジペプチド(w = 2)、トリペプチド(w = 3)、テトラペプチド(w = 4)、ペンタペプチド(w = 5)、ヘキサペプチド(w = 6)、ヘプタペプチド(w = 7)、オクタペプチド(w = 8)、ノナペプチド(w = 9)、デカペプチド(w = 10)、ウンデカペプチド(w = 11)またはドデカペプチド(w = 12)であり得る。

10

【0191】

いくつかの態様において、アミノ酸単位は天然アミノ酸を含むことができる。いくつかの態様において、アミノ酸単位は非天然アミノ酸を含むことができる。

【0192】

本明細書に記載される態様のいずれか1つにおいて、アミノ酸単位の各アミノ酸は、例えばグリシンなどのキラルでないアミノ酸を除いて、独立して、L立体配置またはD立体配置であり得る。好ましくは、本明細書に記載される態様のいずれか1つにおいて、アミノ酸単位の各アミノ酸は、例えばグリシンなどのキラルでないアミノ酸を除いて、L立体配置(即ち、天然に存在する立体配置)である。

20

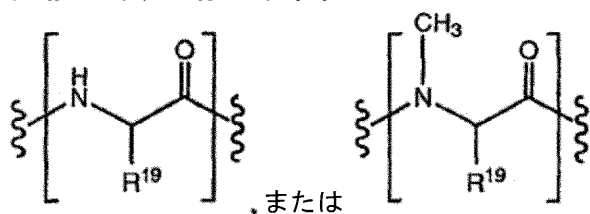
【0193】

好ましくは、第2スペーサー単位(-A-)が存在する場合、本明細書に記載される態様のいずれか1つにおいて、アミノ酸単位-W_w-のN末端は、より好ましくは第2スペーサー単位のカルボニル基を介して、第2スペーサー単位(A)へ結合される。好ましくは、本明細書に記載される態様のいずれか1つにおいて、アミノ酸単位-W_w-のC末端は、第1スペーサー単位が存在する場合、第1スペーサー単位(B)へ結合される。あるいは、本明細書に記載される態様のいずれか1つにおいて、アミノ酸単位-W_w-のC末端は、第1スペーサー単位が存在しない場合、薬物部分(-D)へ結合され得る。他の態様において、アミノ酸単位-W_w-のN末端は、存在する場合、第1スペーサー単位(B)へ結合され得、C末端は、存在する場合、第2スペーサー単位Aへ結合され得る。

30

【0194】

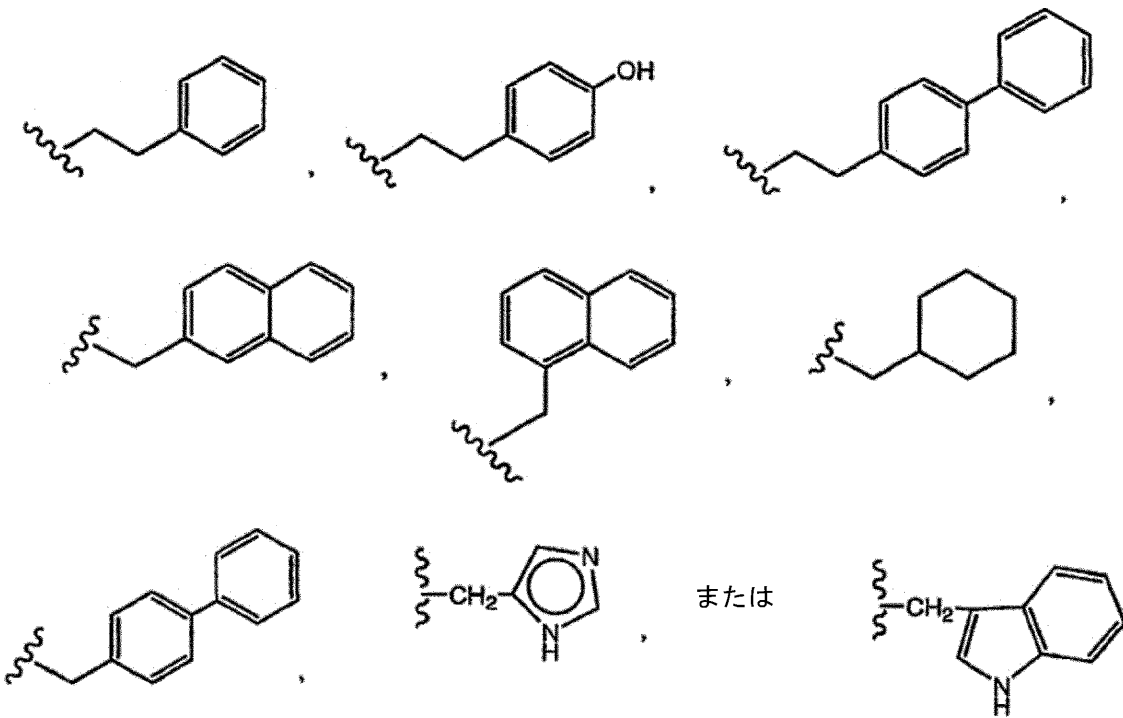
各-W-単位は、独立して、角括弧で下記に表示される式を有してもよく、wは0~12の範囲の整数であり；好ましくはwは1~5の範囲の整数であり；より好ましくはwは2~4の範囲の整数であり；さらにより好ましくはwは2または3であり；非常に好ましい態様において、wは2であり：



40

ここで、R¹⁹は、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、-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-、フェニル、シクロヘキシル、

50



10

20

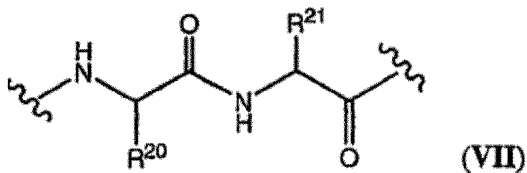
である。

【0195】

アミノ酸単位は、腫瘍関連プロテアーゼ、好ましくはカテプシン、より好ましくはカテプシンBを含むがこれらに限定されない1つまたは複数の酵素によって酵素的に切断され、薬物部分(-D)を遊離させることができ、これは、一態様において、遊離薬物部分(D)を提供するために放出時にインビボでプロトン化される。説明的な $-W_w$ -単位は、式(VII)~(IX)で表される。

【0196】

したがって、 $-W_w$ -単位は、式(VII)のジペプチドであり得：



30

式中、 R^{20} および R^{21} は以下の通りである：

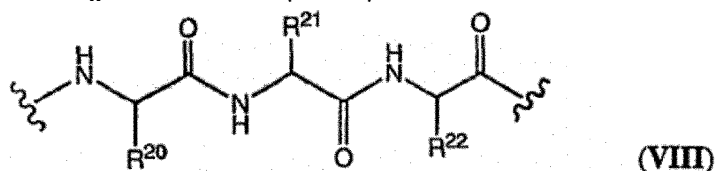
R^{20}	R^{21}
ベンジル	$(CH_2)_4NH_2$
メチル	$(CH_2)_4NH_2$
イソプロピル	$(CH_2)_4NH_2$
イソプロピル	$(CH_2)_3NHCONH_2$
ベンジル	$(CH_2)_3NHCONH_2$
イソブチル	$(CH_2)_3NHCONH_2$
sec-ブチル	$(CH_2)_3NHCONH_2$
	$(CH_2)_3NHCONH_2$
ベンジル	メチル; および
ベンジル	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$

40

50

。【0197】

-W_w-単位は、式(VIII)のトリペプチドであり得：



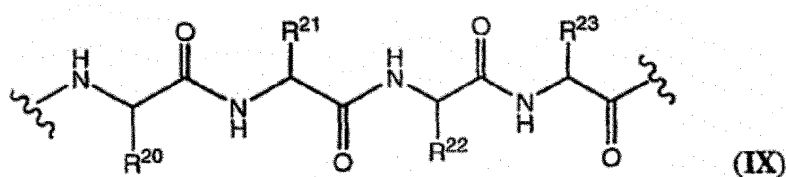
式中、R²⁰、R²¹およびR²²は以下の通りである：

R ²⁰	R ²¹	R ²²
ベンジル	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;
イソプロピル	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ; および
H	ベンジル	(CH ₂) ₄ NH ₂ ;

10

。【0198】

W_w単位は、式(IX)のトリペプチドであり得：



20

式中、R²⁰、R²¹、R²²およびR²³は以下の通りである：

R ²⁰	R ²¹	R ²²	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

30

。【0199】

例示的なアミノ酸単位としては、R²⁰がベンジルでありかつR²¹が-(CH₂)₄NH₂である(Phe-Lys)；R²⁰がイソプロピルでありかつR²¹が-(CH₂)₄NH₂である(Val-Lys)；R²⁰がイソプロピルでありかつR²¹が-(CH₂)₃NHCONH₂である(Val-Cit)、式(VII)の単位が挙げられるが、これらに限定されない。別の例示的なアミノ酸単位は、R²⁰がベンジルであり、R²¹がベンジルであり、かつR²²が-(CH₂)₄NH₂である(Phe-Phe-Lys)、式(VIII)の単位である。

40

【0200】

有用な-W_w-単位は、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れらの選択性において設計および最適化され得る。一態様において、-W_w-単位は、その切断がカテプシンB、Cおよび/もしくはD、またはプラスミンプロテアーゼ(「腫瘍関連プロテアーゼ」)によって触媒されるものである。好ましくは、-W_w-単位はカテプシンBによって切断される。プロテアーゼによって切断され得る好適なリンカーは、例えば、G.M. Dubowchik et al., "Cathepsin B-Labile Dipeptide Linkers for Lysosomal Release of Doxorubicin from Internalizing Immunoconjugates; Model Studies of Enzymatic Drug Release and Antigen-Specific In Vitro Anticancer Activity", Bioconjugate Chem., Vol. 13, No. 4, 2002, 855-86

50

9; S.C. Jeffrey et al., "Dipeptide-based highly potent doxorubicin antibody conjugate", Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 358-362; および M.S. Kung Sutherland et al., "SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody-drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML", Blood, 22 August 2013, volume 122, number 8, 1455-1463 に記載されている。

【0201】

一態様において、 $-W_w-$ は、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチドまたはペンタペプチドである。好ましくは、 $-W_w-$ は、ジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドである。より好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチドまたはトリペプチドである。非常に好ましい態様において、 $-W_w-$ はジペプチドである(即ち $w = 2$)。

10

【0202】

R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} または R^{23} が水素以外である場合、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} または R^{23} が接続されている炭素原子はキラルである。 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} または R^{23} が接続されている各炭素原子は、独立して、(S) または (R) 立体配置であり得る。好ましくは、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} または R^{23} が接続されている各炭素原子は、(S) 立体配置である。

【0203】

一つの好ましい態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ち Val-Cit または VC) である。別の好ましい態様において、アミノ酸単位はバリン-アラニン(即ち Val-Ala または VA) である。別の好ましい態様において、アミノ酸単位はアラニン-アラニン(即ち Ala-Ala または AA) である。別の好ましい態様において、アミノ酸単位はフェニルアラニン-リジン(即ち Phe-Lys または FK) である。そのようなリンカーは、例えばカテプシン B などのプロテアーゼによって切断され得るリンカーの説明的な例である。

20

【0204】

本明細書全体を通じて本明細書で用いられるペプチドの表記は、従来の命名法に従う。したがって、ペプチドの N 末端は左側に書かれており、ペプチドの C 末端は右側に書かれている。説明的ではあるが非限定的な例として、ジペプチド バリン-シトルリン(即ち Val-Cit または VC) において、バリンは N 末端を有し、シトルリンは C 末端を有する。好ましくは、本明細書に記載される態様のいずれか 1 つにおいて、第 2 スペーサー単位(-A-)が存在する場合、例えばジペプチド(説明的な非限定例として: Val-Cit) のような、ペプチドの N 末端は、より好ましくは第 2 スペーサー単位のカルボニル基を介して、第 2 スペーサー単位(-A-)へ結合され、ペプチドの C 末端は、第 1 スペーサー単位(-B-)が存在する場合は第 1 スペーサー単位(-B-)へ、または第 1 スペーサー単位(-B-)が存在しない場合は薬物部分(-D)へ結合される。

30

【0205】

さらに別の態様において、アミノ酸単位は N-メチルバリン-シトルリンである。さらに別の態様において、アミノ酸単位は、5-アミノ吉草酸、ホモフェニルアラニン-リジン、テトライソキノリンカルボキシレート-リジン、シクロヘキシルアラニン-リジン、イソネペコチン酸(isonepetic acid)-リジン、 β アラニン-リジン、グリシン-セリン-バリン-グルタミン、およびイソネペコチン酸からなる群より選択される。

40

【0206】

好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ち Val-Cit または VC)、バリン-アラニン(即ち Val-Ala または VA)、アラニン-アラニン(即ち Ala-Ala または AA) およびフェニルアラニン-リジン(即ち Phe-Lys または FK) からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ち Val-Cit または VC)、バリン-アラニン(即ち Val-Ala または VA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ち Phe-Lys または FK) からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ち Val-Cit または VC) または バリン-アラニン(即ち Val-Ala または VA) である。なおより好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-シトルリ

50

ン(即ちVal-CitまたはVC)である。

【0207】

いくつかの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択される。好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択される。より好ましくは、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)である。これらの態様に従うアミノ酸単位を含むリンカーは、特に例えばカテプシン(例えば、カテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。これらの態様のアミノ酸単位およびさらなる好適なアミノ酸単位は、例えば、Salomon et al., "Optimizing Lysosomal Activation of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) by Incorporation of Novel Cleavable Dipeptide Linkers", Mol. Pharmaceutics 2019, 16, 12, 4817-4825に開示されている。

【0208】

第1スペーサー単位(-B-)は、存在する場合、アミノ酸単位が存在する場合はアミノ酸単位(W_w)を薬物部分へ連結し得る。あるいは、第1スペーサー単位(B)は、アミノ酸単位が存在しない場合は第2スペーサー単位(A)を薬物部分(C)へ連結し得る。第1スペーサー単位は、アミノ酸単位および第2スペーサー単位の両方が存在しない場合は、薬物部分をYへ連結し得る。

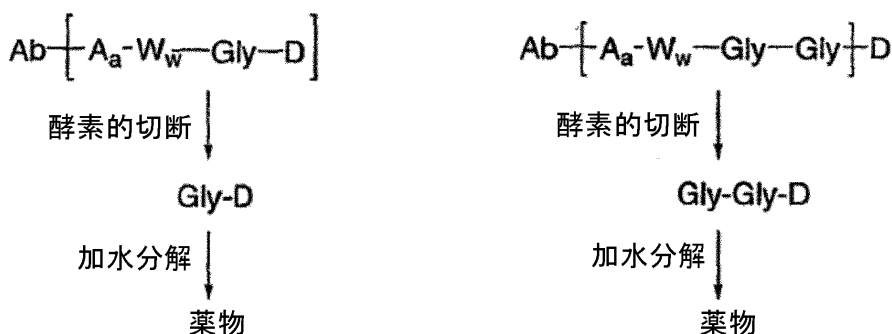
【0209】

整数bは0または1であり得る。好ましい態様において、整数bは1である。あるいは、他の態様において、整数bは0であり、第1スペーサー単位は存在しない。

【0210】

第1スペーサー単位(-B-)は、2つの一般型：自己犠牲性(self-immolative)および非自己犠牲性であり得る。非自己犠牲性第1スペーサー単位は、第1スペーサー単位の一部または全部が、リンカー(L)のアミノ酸単位(- W_w -)の切断(特に酵素的)後に薬物部分(D)に結合したままであるものである。非自己犠牲性第1スペーサー単位の例としては、(グリシン-グリシン)第1スペーサー単位およびグリシン第1スペーサー単位(両方ともスキーム1に描写されている)(下記)が挙げられるが、これらに限定されない。グリシン-グリシン第1スペーサー単位またはグリシン第1スペーサー単位を含有する例示的な化合物が、腫瘍細胞関連プロテアーゼ、がん細胞関連プロテアーゼまたはリンパ球関連プロテアーゼを介して酵素的切断を受けると、グリシン-グリシン-薬物部分(「D」は薬物部分を表す)またはグリシン-薬物部分(D)は、- A_a-W_w -から切断される。一態様において、独立した加水分解反応が標的細胞内で起こり、グリシン-薬物部分結合を切断し、薬物(D)を遊離させる。

スキーム1



10

20

30

40

50

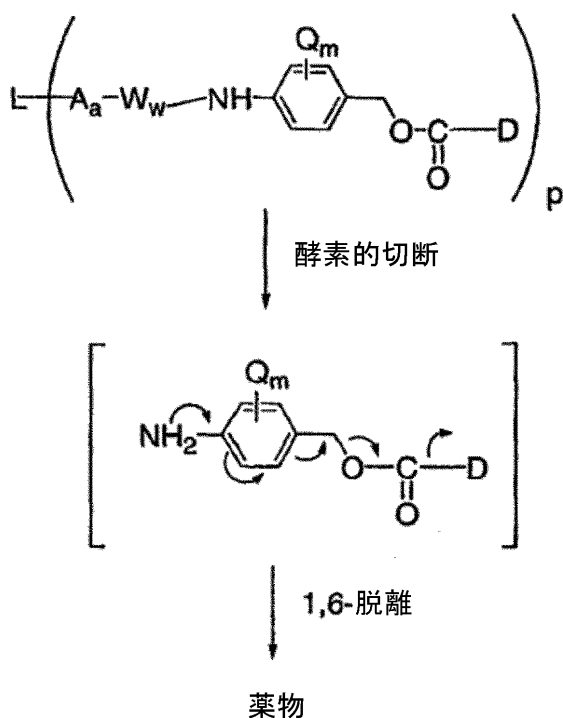
【0211】

一態様において、非自己犠牲性第1スペーサー単位は-Gly-Gly-である。別の態様において、非自己犠牲性第1スペーサー単位は-Gly-である。

【0212】

あるいは、自己犠牲性第1スペーサー単位を含有する例示的な化合物は、別個の加水分解ステップを必要とせずに薬物部分-Dを放出することができる。例示的な態様において、自己犠牲性第1スペーサー単位は、PAB基のアミノ窒素原子を介して-Ww-へ連結され、カーボネート、カルバメート基またはエーテル基を介して-Dへ直接連結される、PAB基である。いかなる特定の理論またはメカニズムによっても拘束されることなく、スキーム2は、Toki et al. (2002) J Org. Chem. 67:1866-1872によって支持されている、カルバメートまたはカーボネート基を介して-Dへ直接接続されているPAB基の薬物放出の可能なメカニズムを描写している。

スキーム2

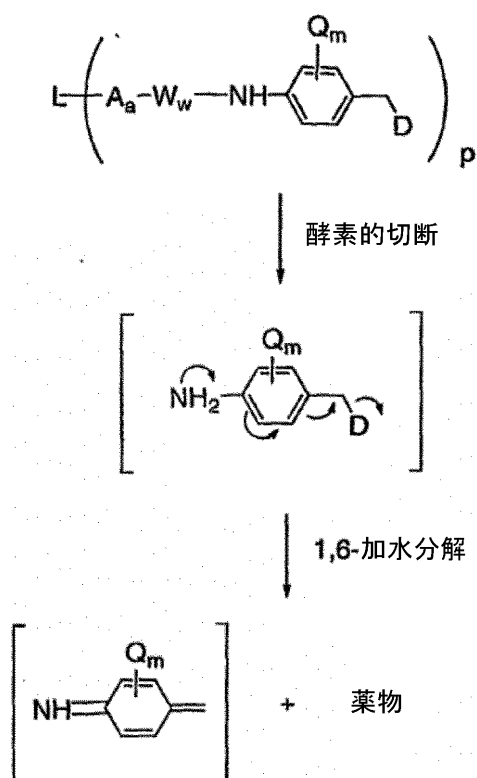


ここで、Qは、-(C₁-C₈)アルキル、-O-(C₁-C₈)アルキル、-ハロゲン、-ニトロまたは-シアノであり；mは0～4の範囲の整数であり、好ましくはmは0、1または2であり、より好ましくはmは0または1であり、さらにより好ましくはmは0であり；かつpは1～20の範囲である。

【0213】

いかなる特定の理論またはメカニズムによっても拘束されることなく、スキーム3は、エーテルまたはアミン結合を介して薬物部分-Dへ直接接続されているPAB基の薬物放出の可能なメカニズムを描写している。

スキーム3



10

20

ここで、Qは、 $-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-ハロゲン$ 、 $-ニトロ$ または $-シアノ$ であり；mは0～4の範囲の整数であり、好ましくはmは0、1または2であり、より好ましくはmは0または1であり、さらにより好ましくはmは0であり；かつpは1～20の範囲である。

【0214】

自己犠牲性スパーサーの他の例としては、2-アミノイミダゾール-5-メタノール誘導体 (Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) およびオルトまたはパラ-アミノベンジルアセタールなどの、PAB基に電子的に類似している芳香族化合物が挙げられるが、これらに限定されない。置換および非置換の4-アミノ酪酸アミド (Rodrigues et al., Chemistry Biology, 1995, 2, 223)、適切に置換されたピシクロ[2.2.1]およびピシクロ[2.2.2]環系 (Storm, et al., J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 5815) ならびに2-アミノフェニルプロピオン酸アミド (Amsberry, et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 5867) などの、アミド結合加水分解時に環化を受けるスパーサーを使用することができる。グリシンの α 位で置換されているアミン含有薬物の脱離 (Kingsbury, et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 1447) もまた、例示的な化合物において有用な自己犠牲性スパーサーの例である。

30

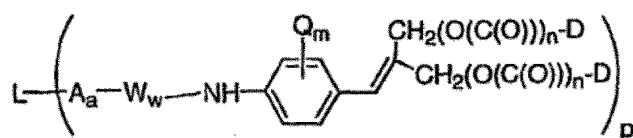
【0215】

一態様において、第1スパーサー単位は、スキーム4に描写されるような分岐ビス(ヒドロキシメチル)スチレン(BHMS)単位であり、これは、複数の薬物(D)を組み込んで放出するために使用され得る。

40

50

スキーム 4



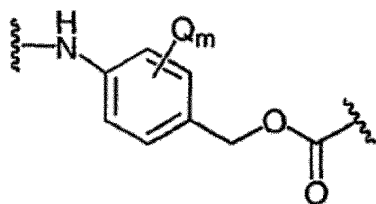
酵素的切断

2つの薬物

ここで、Qは、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ニトロ}$ または $-\text{シアノ}$ であり；mは0～4の範囲の整数であり；好ましくはmは0、1または2であり；より好ましくはmは0または1であり；さらにより好ましくはmは0であり；かつpは1～10の範囲であり；nは0または1であり；かつpは1～20の範囲である。

【0216】

好ましい態様において、第1スペーサー単位は式(X)：

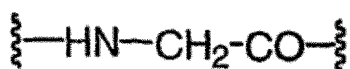


X

によって表され、ここで、Qは、 $-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル、 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_8)$ アルキル、 $-\text{ハロゲン}$ 、 $-\text{ニトロ}$ または $-\text{シアノ}$ であり；かつmは0～4の範囲の整数であり；好ましくはmは0、1または2であり；より好ましくはmは0または1であり；非常に好ましい態様においてmは0である。

【0217】

いくつかの態様において、第1スペーサー単位は式(XI)：

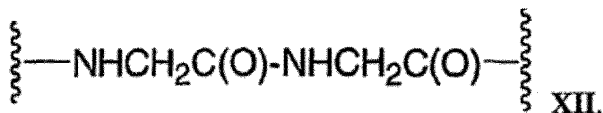


XI

によって表される。

【0218】

いくつかの態様において、第1スペーサー単位は式(XII)：



XII.

によって表される。

【0219】

好ましくは、アミノ酸単位が存在する場合、式(X)、(XI)および(XII)のいずれか1つにおいて、特に式(X)において、NH基はアミノ酸単位のC末端へ結合される。好ましくは、式(X)、(XI)および(XII)のいずれか1つにおいて、特に式(X)において、C(O)基は、薬物部分(D)へ結合される。

【0220】

非常に好ましい態様において、第1スペーサー単位は、以下の構造：

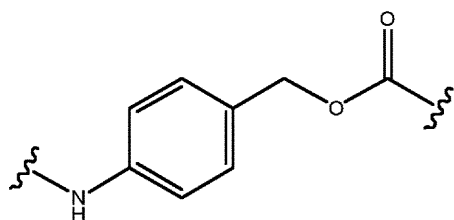
10

20

30

40

50



を有するPAB基である。好ましくは、アミノ酸単位が存在する場合、NH基は、アミノ酸単位(-W_w-)へ、より好ましくはアミノ酸単位のC末端へ結合される。好ましくは、C(O)基は薬物部分(D)へ結合される。

10

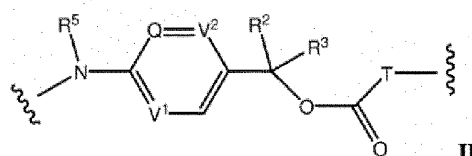
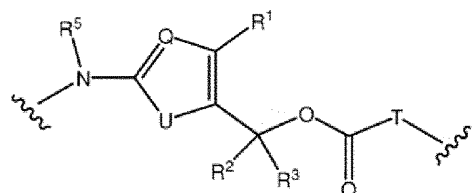
【0221】

いくつかの態様において、第1スペーサー基(-B-)は、薬物部分へ結合された式I、IIまたはIIIのヘテロ環式「自己犠牲性部分」であり、アミド基を組み込み、これは、細胞内プロテアーゼによる加水分解時に、薬物が活性形態でコンジュゲートから放出されるように薬物部分から第1スペーサー単位(-B-)を最終的に切断する反応を開始する。リンカー部分は、第1スペーサー基(-B-)と共有されるアミド結合においてペプチドを切断する、細胞内酵素、例えば、カテプシン(例えばカテプシンB)などの細胞内プロテアーゼの基質である、第1スペーサー基(-B-)に隣接するアミノ酸単位(-W_w-)をさらに含む。ヘテロ環式自己犠牲性部分は、例えば、WO 2019/236954に記載されている。

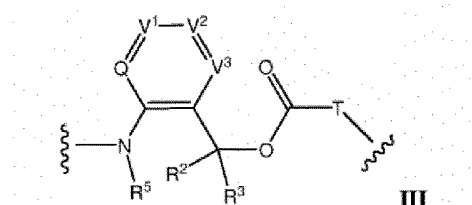
20

【0222】

いくつかの態様において、第1スペーサー単位(-B-)は、式I、IIおよびIIIより選択されるヘテロ環式自己犠牲性基である：



30



式中、波線は、アミノ酸単位-W_w-および薬物部分への共有結合的接続部位を示し、UはO、SまたはNR⁶であり；QはCR⁴またはNであり；V¹、V²およびV³は独立してCR⁴またはNであり、但し、式IIおよびIIIについて、Q、V¹およびV²のうちの少なくとも1つはNであり；Tは薬物部分(-D)からペンディングしているOであり；R¹、R²、R³およびR⁴は、H、F、Cl、Br、I、OH、-N(R⁵)₂、-N(R⁵)₃⁺、-(C₁-C₈)アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、-SO₂R⁵、-S(=O)R⁵、-SR⁵、-SO₂N(R⁵)₂、-C(=O)R⁵、-CO₂R⁵、-C(=O)N(R⁵)₂、-CN、-N₃、-NO₂、-(C₁-C₈)アルコキシ、-(C₁-C₈)ハロ置換アルキル、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、ホスフェート、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)置換アルキル、-(C₂-C₈)アルケニル、-(C₂-C₈)置換アルケニル、-(C₂-C₈)アルキニル、-(C₂-C₈)置換アルキニル、-(C₆-C₂₀)アリール、-(C₆-C₂₀)置換アリール、-(C₃-C₂₀)ヘテロ環、および-(C₃-C₂₀)置換ヘテ

40

50

口環からなる群より独立して選択され；または一緒になる場合、 R^2 および R^3 は、カルボニル($=O$)、または3～7炭素原子のスピロ炭素環式環を形成し；かつ、 R^5 および R^6 は、 H 、 $-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-(C_1-C_8)$ 置換アルキル、 $-(C_2-C_8)$ アルケニル、 $-(C_2-C_8)$ 置換アルケニル、 $-(C_2-C_8)$ アルキニル、 $-(C_2-C_8)$ 置換アルキニル、 $-(C_6-C_{20})$ アリール、 $-(C_6-C_{20})$ 置換アリール、 $-(C_3-C_{20})$ ヘテロ環、および $-(C_3-C_{20})$ 置換ヘテロ環より独立して選択され；ここで、 $-(C_1-C_8)$ 置換アルキル、 $-(C_2-C_8)$ 置換アルケニル、 $-(C_2-C_8)$ 置換アルキニル、 $-(C_6-C_{20})$ 置換アリール、および $-(C_3-C_{20})$ 置換ヘテロ環は、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 OH 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N(R^5)_3^+$ 、 $-(C_1-C_8)$ アルキルハライド、カルボキシレート、スルフェート、スルファメート、スルホネート、 $-(C_1-C_8)$ アルキルスルホネート、 $-(C_1-C_8)$ アルキルアミノ、4-ジアルキルアミノピリジニウム、 $-(C_1-C_8)$ アルキルヒドロキシル、 $-(C_1-C_8)$ アルキルチオール、 $-SO_2R^5$ 、 $-S(=O)R^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-C(=O)R^5$ 、 $-CO_2R^5$ 、 $-C(=O)N(R^5)_2$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-(C_1-C_8)$ アルコキシ、 $-(C_1-C_8)$ トリフルオロアルキル、 $-(C_1-C_8)$ アルキル、 $-(C_3-C_{12})$ 炭素環、 $-(C_6-C_{20})$ アリール、 $-(C_3-C_{20})$ ヘテロ環、ポリエチレンオキシ、ホスホネート、およびホスフェートからなる群より選択される1つまたは複数の置換基で独立して置換される。

10

20

【0223】

ヘテロ環式自己犠牲性を含むコンジュゲートは、細胞外で、または自己犠牲性部分のアミド結合を切断することができる酵素の非存在下で安定である。しかし、細胞内への侵入、または好適な酵素への曝露により、アミド結合が切断され、自発的な自己犠牲反応が開始され、自己犠牲性部分を薬物部分へ共有結合する結合が切断され、それによって、その誘導体化されていないかまたは薬理学的に活性な形態での薬物の放出がもたらされる。

【0224】

コンジュゲート中の自己犠牲性部分は、1つまたは複数のヘテロ原子を組み込み、それによって、改善された溶解性を提供し得、切断速度を改善し得、かつ/またはコンジュゲートの凝集傾向を減少させ得る。したがって、ヘテロ環式自己犠牲性リンカー構築物は、場合によっては、有効性の増加、毒性の低下、ならびに/または望ましい薬物動態学のおよび/もしくは薬力学的特性をもたらし得る。

【0225】

式I～III中のTは、薬物部分のラクトン環部分上の第3級ヒドロキシル($-OH$)に由来するため、Oであると理解される。

30

【0226】

理論またはいかなる特定のメカニズムによっても制限されることなく、式I、IIまたはIIIのヘテロ環式環上の電子求引基の存在は、切断速度を緩やかにし得る。

【0227】

一態様において、自己犠牲性部分は、QがNであり、かつUがOまたはSである、式Iの基である。そのような基は、コンジュゲートの溶解性を改善する非直線性構造的特徴を有する。この文脈において、Rは、時には、H、メチル、ニトロ、または CF_3 である。一態様において、QはNでありかつUはOであり、それによってオキサゾール環を形成し、かつRはHである。別の態様において、QはNでありかつUはSであり、それによって、RにおいてMeまたは CF_3 基で置換されていてもよいチアゾール環を形成する。

40

【0228】

別の例示的な態様において、自己犠牲性部分は、QがNであり、かつ V^1 および V^2 が独立してNまたはCHである、式IIの基である。別の態様において、Q、 V^1 および V^2 はそれぞれNである。別の態様において、Qおよび V^1 はNであり、一方、 V^2 はCHである。別の態様において、Qおよび V^2 はNであり、一方、 V^1 はCHである。別の態様において、Qおよび V^1 は両方ともCHであり、かつ V^2 はNである。別の態様において、QはNであり、一方、 V^1 および V^2 は両方ともCHである。

【0229】

別の態様において、自己犠牲性部分は、Q、 V^1 、 V^2 および V^3 がそれぞれ独立してNまたはCHである、式IIIの基である。別の態様において、QはNであり、一方、 V^1 、 V^2 お

50

よび V^3 はそれぞれNである。別の態様において、Q、 V^1 、および V^2 はそれぞれCHであり、一方、 V^3 はNである。別の態様において、Q、 V^2 および V^3 はそれぞれCHであり、一方、 V^1 はNである。別の態様において、Q、 V^1 および V^3 はそれぞれCHであり、一方、 V^2 はNである。別の態様において、Qおよび V^2 は両方ともNであり、一方、 V^1 および V^3 は両方ともCHである。別の態様において、Qおよび V^2 は両方ともCHであり、一方、 V^1 および V^3 は両方ともNである。別の態様において、Qおよび V^3 は両方ともNであり、一方、 V^1 および V^2 は両方ともCHである。

【0230】

好ましくは、リンカー(L)は式： $*-A_a-W_w-B_b-##$ を有し、式中、整数aは1であり、整数bは1であり、かつ整数wは2、3または4であり、より好ましくは整数wは2または3であり；非常に好ましい態様において、整数wは2であり；かつ-A-、各-W-および-B-は、本明細書に定義される通りであり；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(D)への接続点を表示する。

10

【0231】

好ましくは、リンカー(L)は以下の構造を有し：

$*-A_a-W_w-B_b-##$

ここで、-A-は、本明細書に記載されるような第2スペーサー単位であり；aは、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくはaは1であり；

-B-は、本明細書に記載されるような第1スペーサー単位であり；bは、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくはbは1であり；

20

*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示し；

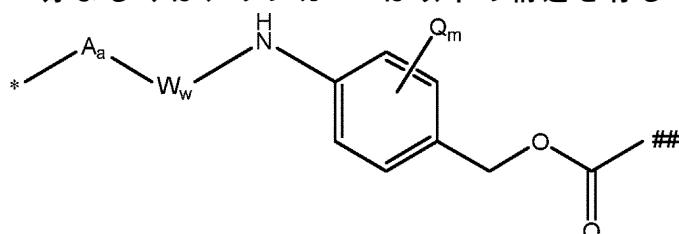
-W_w-は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なおより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位-W_w-は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

30

40

【0232】

好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



50

ここで、 $-A_a-$ は、本明細書に記載されるような第2スペーサー単位であり； a は、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくは a は1であり；

$-W_w-$ は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり； w は、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくは、 w は2、3または4であり（即ち、好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり）、より好ましくは、 w は2または3であり（即ち、より好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチドまたはトリペプチドであり）、非常に好ましい態様において、 w は2であり（即ち、さらにより好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチドであり）；

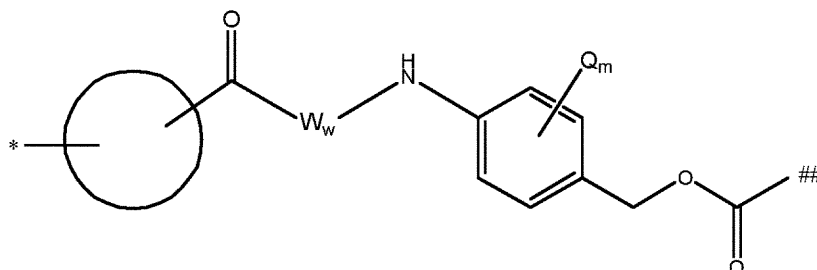
Q は、本明細書に定義される通りであり；

m は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは m は0であり；

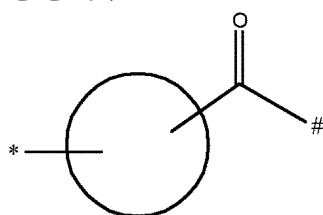
*は Y への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位 $-W_w-$ は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、アラニン-アラニン（即ちAla-AlaまたはAA）およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）またはバリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）である。なにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位 $-W_w-$ は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）、ロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）、フェニルアラニン-グルタミン（即ちPhe-GlnまたはFQ）およびトレオニン-トレオニン（即ちThr-ThrまたはTT）からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）、ロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）、およびフェニルアラニン-グルタミン（即ちPhe-GlnまたはFQ）からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）またはロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン（例えばカテプシンB）などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

【0233】

より好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



ここで、



は、本明細書に定義される通りであり；*は Y への接続点を表示し；かつ#は、アミノ酸単

位- W_w - (存在する場合) への、またはNH基への接続点を表示し；

- W_w -は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり； w は、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくは、 w は2、3または4であり(即ち、好ましくは、- W_w -はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり)、より好ましくは、 w は2または3であり(即ち、より好ましくは、- W_w -はジペプチドまたはトリペプチドであり)、非常に好ましい態様において、 w は2であり(即ち、さらにより好ましくは、- W_w -はジペプチドであり)；

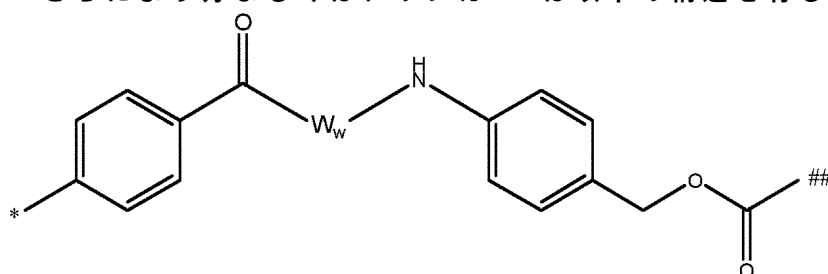
Q は、本明細書に定義される通りであり；

m は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは m は0であり；

*は Y への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なおより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

【0234】

さらにより好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



ここで、

- W_w -は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり； w は、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくは、 w は2、3または4であり(即ち、好ましくは、- W_w -はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり)、より好ましくは、 w は2または3であり(即ち、より好ましくは、- W_w -はジペプチドまたはトリペプチドであり)、非常に好ましい態様において、 w は2であり(即ち、さらにより好ましくは、- W_w -はジペプチドであり)；

*は Y への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-Alaま

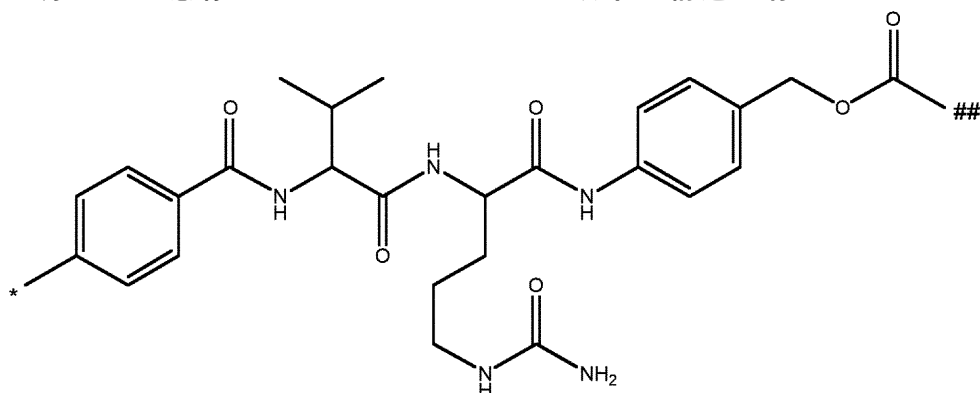
たはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なおより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位-W_w-は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

10

【0235】

好ましい態様において、リンカーLは以下の構造を有し：

20



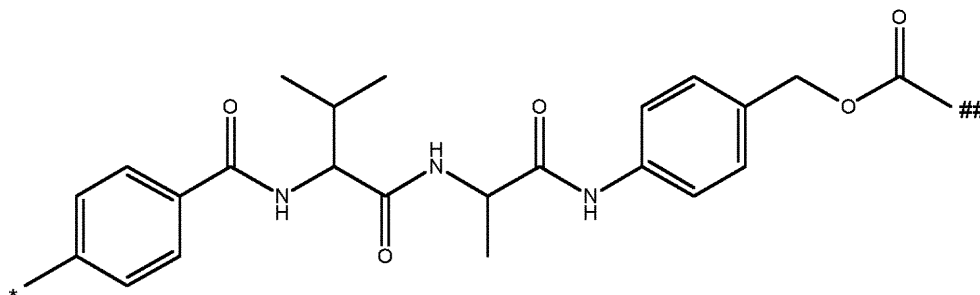
30

これは、アミノ酸単位-W_w-としてジペプチドであるバリン-シトルリンを含み；かつここで、*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。そのようなリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例である。

【0236】

別の好ましい態様において、リンカーLは以下の構造を有し：

40



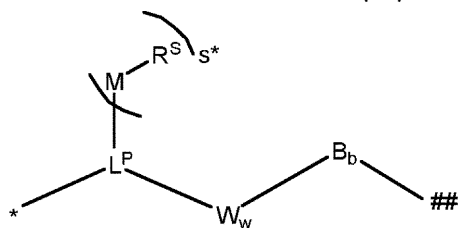
これは、アミノ酸単位-W_w-としてジペプチドであるバリン-アラニンを含み；かつここで、*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。そのようなリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼに

50

よって、切断可能であるリンカーについての説明的な例である。

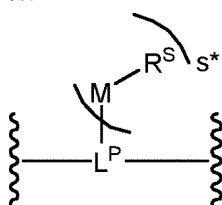
【0237】

好ましくは、リンカー(L)は、式：



10

を有し、式中、整数bは1であり、かつ整数wは2、3または4であり、より好ましくは整数wは2または3であり、非常に好ましい態様において、整数wは2であり；かつ



は、本明細書に記載される通りであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に記載されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に記載される通りであり、好ましくは各Mは-O-であり； s^* は、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくは、 s^* は1であり；各-W-、および-B-は、本明細書に定義される通りであり；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_W -は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_W -は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

20

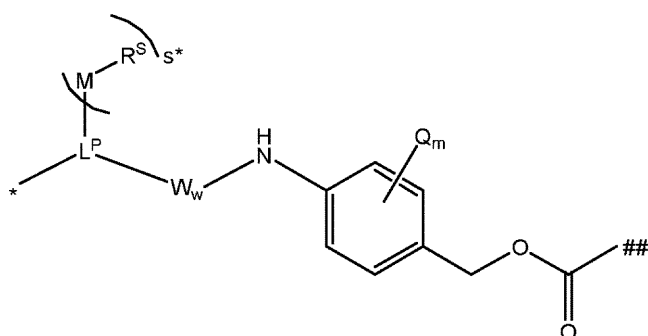
30

40

【0238】

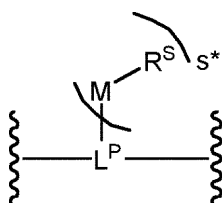
好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：

50



10

ここで、



は、本明細書に記載される通りであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に記載されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に記載されるような第2ポリエチレングリコール単位であり； M は、それぞれ独立して、本明細書に記載される通りであり、好ましくは各 M は-O-であり； s^* は、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくは、 s^* は1であり；

20

- W_w -は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり； w は、本明細書に記載されるような整数であり；好ましくは、 w は2、3または4であり（即ち、好ましくは、- W_w -はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり）、より好ましくは、 w は2または3であり（即ち、より好ましくは、- W_w -はジペプチドまたはトリペプチドであり）、非常に好ましい態様において、 w は2であり（即ち、さらにより好ましくは、- W_w -はジペプチドであり）；

Q は、本明細書に記載される通りであり；

30

m は、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくは m は0であり；

*は Y への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、アラニン-アラニン（即ちAla-AlaまたはAA）およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）またはバリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）である。なにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）、ロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）、フェニルアラニン-グルタミン（即ちPhe-GlnまたはFQ）およびトレオニン-トレオニン（即ちThr-ThrまたはTT）からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）、ロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）、およびフェニルアラニン-グルタミン（即ちPhe-GlnまたはFQ）からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）またはロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に

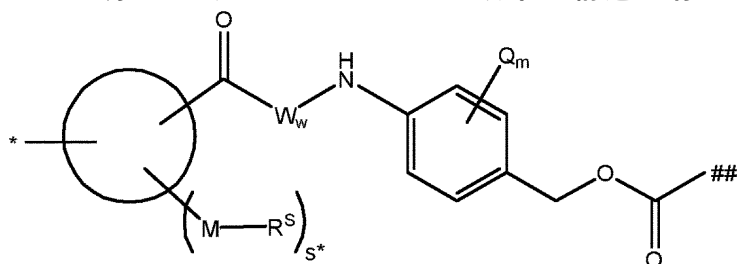
40

50

、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

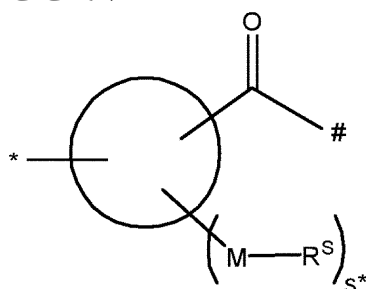
【0239】

より好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



10

ここで、



20

は、本明細書に定義される通りであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり； s^* は、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくは s^* は1であり；*はYへの接続点を表示し；かつ#は、アミノ酸単位- W_w -（存在する場合）への、またはNH基への接続点を表示し；- W_w -は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり；wは、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくは、wは2、3または4であり（即ち、好ましくは、- W_w -はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり）、より好ましくは、wは2または3であり（即ち、より好ましくは、- W_w -はジペプチドまたはトリペプチドであり）、非常に好ましい態様において、wは2であり（即ち、さらにより好ましくは、- W_w -はジペプチドであり）；

30

Qは、本明細書に定義される通りであり；

mは、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくはmは0であり；

*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、アラニン-アラニン（即ちAla-AlaまたはAA）およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）、バリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）、およびフェニルアラニン-リジン（即ちPhe-LysまたはFK）からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）またはバリン-アラニン（即ちVal-AlaまたはVA）である。なにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン（即ちVal-CitまたはVC）である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-グルタミン（即ちVal-GlnまたはVQ）、ロイシン-グルタミン（即ちLeu-GlnまたはLQ）、フェニルアラニン-グルタミン（即ちPhe-GlnまたはFQ）およびトレオニン-トレオニン（即ちThr-ThrまたはTT）からなる群より選択されるジペプチドであり得る。

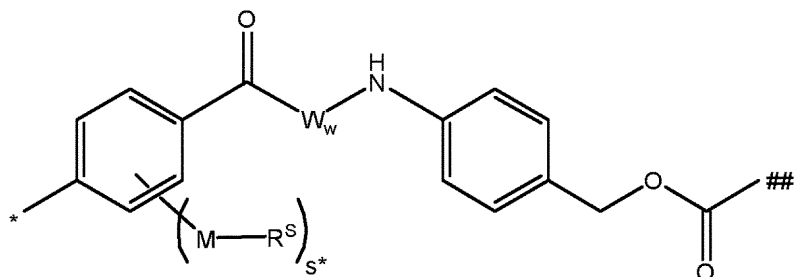
40

50

これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

【0240】

さらにより好ましくは、リンカー-Lは以下の構造を有し：



10

ここで、

R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり、好ましくは各Mは-O-であり； s^* は、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくは s^* は1であり；

20

- W_w -は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり；wは、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくは、wは2、3または4であり(即ち、好ましくは、- W_w -はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり)、より好ましくは、wは2または3であり(即ち、より好ましくは、- W_w -はジペプチドまたはトリペプチドであり)、さらにより好ましくは、wは2であり(即ち、さらにより好ましくは、- W_w -はジペプチドであり)；

30

*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w -は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能である

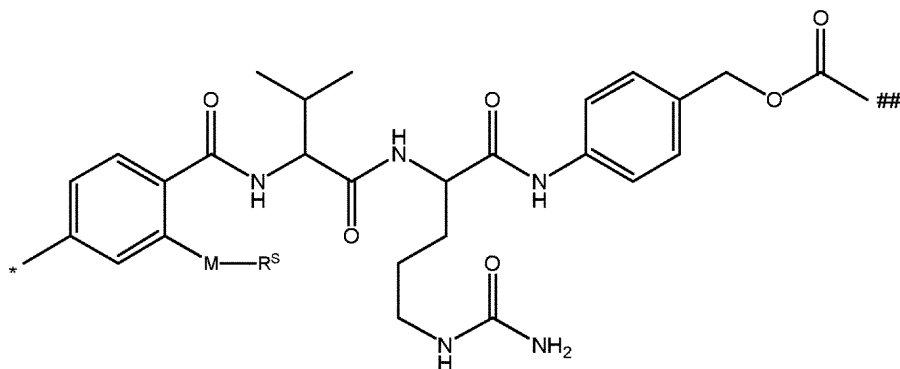
40

50

リンカーについての説明的な例であり得る。

【0241】

好ましい態様において、リンカー-Lは以下の構造を有し：



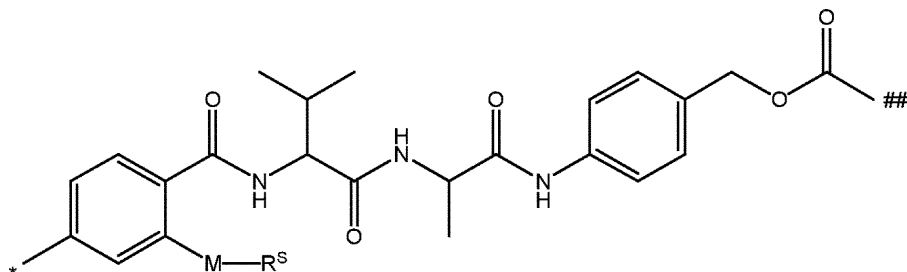
10

これは、アミノ酸単位- W_w -としてジペプチドであるバリン-シトルリンを含み；ここで、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、本明細書に定義される通りであり；好ましくはMは-O-であり；かつ*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

20

【0242】

別の好ましい態様において、リンカー-Lは以下の構造を有し：



30

これは、アミノ酸単位- W_w -としてジペプチドであるバリン-アラニンを含み；かつここで、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、本明細書に定義される通りであり；好ましくはMは-O-であり；かつ*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様に従うリンカーは、特に、例えばカテプシン(例えばカテプシンB)などのプロテアーゼによって、切断可能であるリンカーについての説明的な例であり得る。

【0243】

いくつかの態様において、リンカー-Lは式： $*-A_a-W_w-##$ を有し、式中、 $-A_a-$ は、本明細書に定義されるような第2スペーサー単位であり；第2スペーサー単位に付随する整数aは、本明細書に定義される通りであり； $-W_w-$ は、本明細書に定義されるようなアミノ酸単位であり；アミノ酸単位Wに付随する整数wは、本明細書に定義される通りであり；第1スペーサー単位(- B_b-)は存在せず；*はYへの接続点を表示し；かつ#は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、整数aは1である。好ましくは、整数wは2、3または4であり、より好ましくは整数wは2または3であり、さらにより好ましくは、整数wは2である。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w- は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、

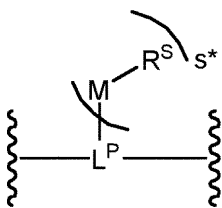
40

50

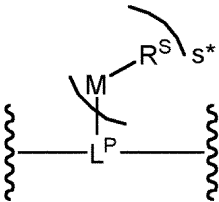
アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位-W_w-は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。これらの態様のいずれか1つにおいて、第2スペーサー単位-A-は、構造：

10

20



を有する基Zであり得、ここで、

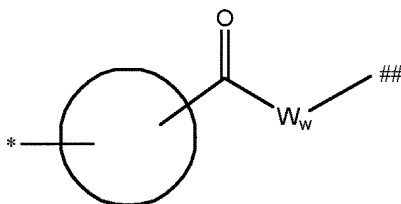


30

は、本明細書に定義される通りである。

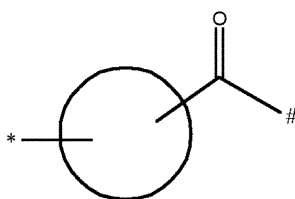
【0244】

リンカーLは以下の構造を有し得：



40

ここで、



は、本明細書に定義される通りであり；*はYへの接続点を表示し；かつ#はアミノ酸単位-W_w-への接続点を表示し；

-W_w-は、本明細書に記載されるようなアミノ酸単位であり；wは、本明細書に記載さ

50

れるような整数であり、好ましくは、 w は2、3または4であり(即ち、好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチド、トリペプチドまたはテトラペプチドであり)、より好ましくは、整数 w は2または3であり(即ち、より好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチドまたはトリペプチドであり)、さらにより好ましくは、 w は2であり(即ち、さらにより好ましくは、 $-W_w-$ はジペプチドであり)；

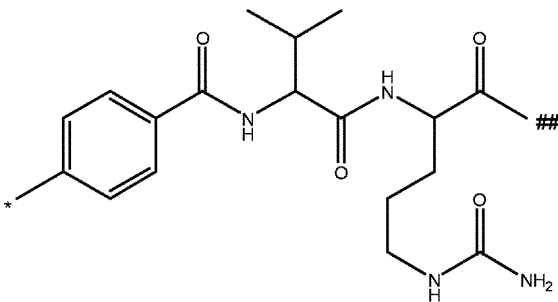
*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w- は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、アラニン-アラニン(即ちAla-AlaまたはAA)およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。より好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)、バリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)、およびフェニルアラニン-リジン(即ちPhe-LysまたはFK)からなる群より選択されるジペプチドである。さらにより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)またはバリン-アラニン(即ちVal-AlaまたはVA)である。なおより好ましくは、これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-シトルリン(即ちVal-CitまたはVC)である。あるいは、これらの態様において、アミノ酸単位- W_w- は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、フェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)およびトレオニン-トレオニン(即ちThr-ThrまたはTT)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)、ロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)、およびフェニルアラニン-グルタミン(即ちPhe-GlnまたはFQ)からなる群より選択されるジペプチドであり得る。これらの態様において、アミノ酸単位は、バリン-グルタミン(即ちVal-GlnまたはVQ)またはロイシン-グルタミン(即ちLeu-GlnまたはLQ)であり得る。

10

20

【0245】

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し得：

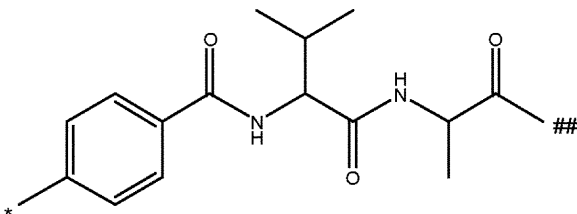


30

これは、アミノ酸単位- W_w- としてジペプチドであるバリン-シトルリンを含み；かつここで、*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0246】

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し得：



40

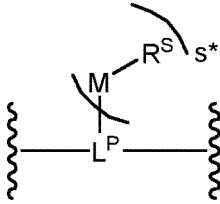
これは、アミノ酸単位- W_w- としてジペプチドであるバリン-アラニンを含み；かつここで、*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0247】

いくつかの態様において、リンカー(-L-)は式： $*-A_a-##$ を有し、式中、-A-は、本明

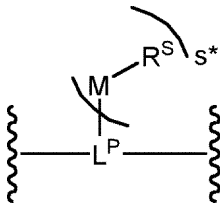
50

細書に定義されるような第2スペーサー単位であり；第2スペーサー単位に付随する整数 a は1であり；アミノ酸単位- W_w -は存在せず；第1スペーサー単位(-B-)は存在せず；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様のいずれか1つにおいて、第2スペーサー単位- A_a -は、構造：



10

を有する基Zであり得、ここで、

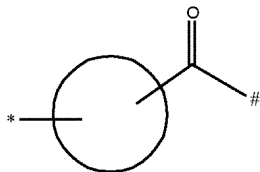


は、本明細書に定義される通りである。

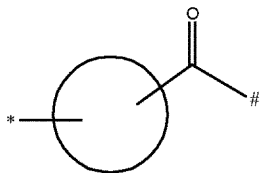
20

【0248】

リンカー(-L-)は以下の構造を有し得：



ここで、

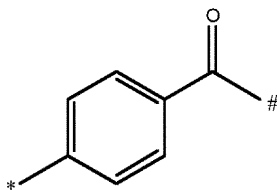


30

は、本明細書に定義される通りであり；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0249】

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し得：



40

ここで、*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0250】

リンカー*- A_a - Q^{CO}_q -G-##

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造：*- A_a - Q^{CO}_q -G-##を有し、ここで、-A-は、本明細書に記載されるような、第2スペーサー単位であり；aは、本明細書に記

50

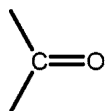
載されるように、0または1であり；各- Q^{CO} -は、独立して、コネクター単位であり；qは0または1であり；かつ-G-は、糖部分を含む第1スペーサー単位であり；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。例えばグルクロン酸部分などの、糖部分を含むリンカーは、例えば、Jeffrey et al., “Development and Properties of beta-Glucuronide Linkers for Monoclonal Antibody-Drug Conjugates”, Bioconjugate Chem. 2006, 17, 831-840, doi: 10.1021/bc0600214；WO 2019/236954；およびWO 2015/057699に記載されている。

【0251】

リンカー*- $A_a-Q^{CO}_q-G-##$ において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合、本明細書に記載されるような任意の第2スペーサー単位であり得る。構造*- $A_a-Q^{CO}_q-G-##$ を有するリンカーにおいて、第2スペーサー単位は、Yを、コネクター単位 Q^{CO} （存在する場合）と、または糖部分を含む第1スペーサー単位とを連結する役割を果たす。第2スペーサー単位(-A-)は、存在する場合、Yをコネクター単位(Q^{CO})へ連結することができる任意の化学基または部分であり得る。あるいは、第2スペーサー単位(-A-)は、コネクター単位 Q^{CO} が存在しない場合、Yを、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)へ連結し得る。この点に関して、Yは、本明細書に記載されるように、第2スペーサー単位(-A-)へ結合されている。第2スペーサー単位(-A-)は、コネクター単位(- Q^{CO} -)が存在するか否かに依存して、コネクター単位(- Q^{CO} -)への、または糖部分を有する第1スペーサー単位(-G-)への結合を形成することができる官能基を含むか、または該官能基である。好ましくは、コネクター単位(- Q^{CO} -)への、または糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への結合を形成することができる官能基は、例えば、

10

20

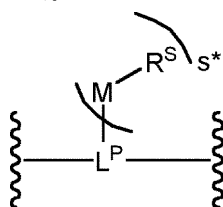


または-C(O)-として描写されるカルボニル基である。第2スペーサー単位に付随する整数aは0または1であり得る。好ましくは、整数aは1である。あるいは、他の態様において、第2スペーサー単位は存在しない(a = 0)。

【0252】

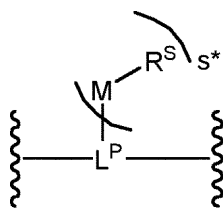
リンカー*- $A_a-Q^{CO}_q-G-##$ において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合、本明細書に記載されるような任意の第2スペーサー単位であり得る。いくつかの態様において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合、構造：

30



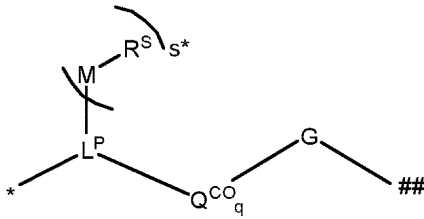
を有する基Zであり得、ここで、

40



は、本明細書に定義される通りである。したがって、いくつかの態様において、リンカー(L)は、構造：

50



を有し得、ここで、 L^P 、 R^S 、 s^* 、 M 、 Q^{CO} 、 q 、および G は、本明細書に定義される通りであり； $*$ は-Y-への接続点を表示し；かつ $##$ は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0253】

コネクター単位(- Q^{CO} -)は、-Y-と、または、存在する場合は、第2スペーサー単位(-A-)と、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)との間に、さらなる距離を加えることが望ましい場合に含まれ得る。いくつかの態様において、余分な距離は、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)内での活性化を助け得る。したがって、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、存在する場合、リンカー(-L-)のフレームワークを延長する。この点に関して、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、一方の末端で、-Y-と、または、第2スペーサー単位-A-が存在する場合は、第2スペーサー単位(-A-)と共有結合され、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、その他方の末端で、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)へ共有結合される。コネクター単位 Q^{CO} に付随する整数 q は、0または1であり得る。好ましくは、整数 q は1である。あるいは、他の態様において、コネクター単位 Q^{CO} は存在しない($q = 0$)。

【0254】

コネクター単位(- Q^{CO} -)は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位 (first spacer unit) (-G-)を、第2スペーサー単位(-A-) (存在する場合) へ、または-Y-へ連結する役割を果たす。コネクター単位 Q^{CO} は、第2スペーサー単位(-A-) (存在する場合) への、または-Y-への、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)の接続を提供する役割を果たす任意の化学基または部分であり得る。コネクター単位は、例えば、1つまたは複数 (例えば、1~10、好ましくは、1、2、3、または4)の天然または非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、およびジアミノ残基から構成され得る。いくつかの態様において、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、単一の天然または非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、またはジアミノ残基である。いくつかの態様において、コネクター単位として作用することができるアミノ酸は β -アラニンである。特に、コネクター単位は、単一の β -アラニンであり得る。

【0255】

いくつかの態様において、コネクター単位(- Q^{CO} -)は下記に表示される式を有し：

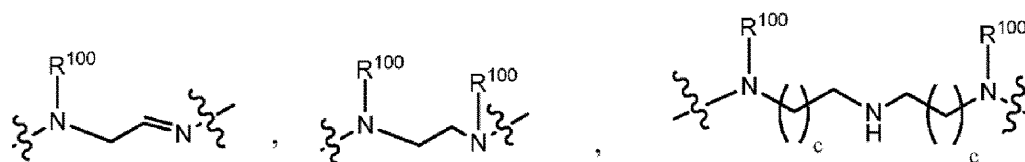
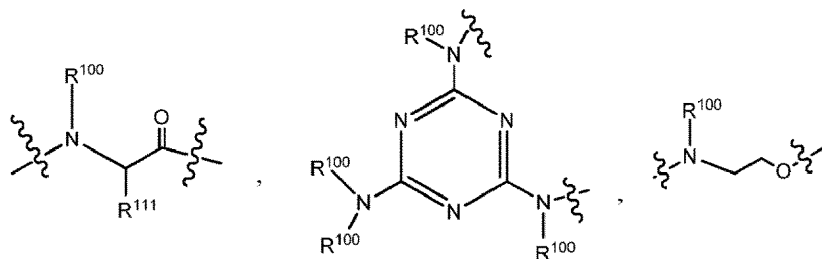
10

20

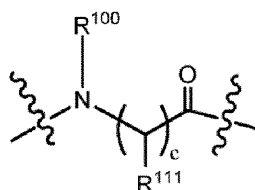
30

40

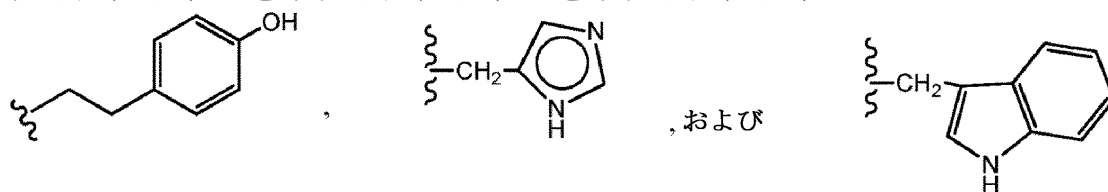
50



または



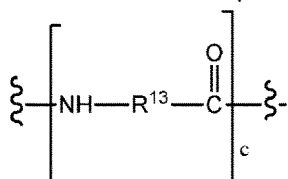
ここで、波線は、リンカー(-L-)内での、または、第2スペーサー単位(-A-)が存在しない場合は、-Y-への、コネクター単位の接続を示し；かつここで、 R^{111} は、水素、ヒドロキシベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル-、



からなる群より独立して選択され、かつ各 R^{100} は、水素または $-(\text{C}_1-\text{C}_3)$ アルキル、好ましくは水素または CH_3 より独立して選択され；かつ下付き文字 c は、1~10、好ましくは1~3の独立して選択される整数である。

【0256】

好ましい態様において、コネクター単位は以下の構造(-Q^{C0}-)を有し、これは、以下の通り、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への接続のためのNH基を有し：

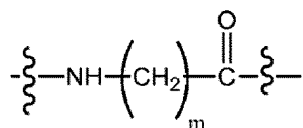


ここで、各場合において、 R^{13} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ カルボシクロ-、-アリーレン-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ ヘテロシクロ-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アル

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-、-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、および-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字cは1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンであり、かつcは1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンであり、かつcは1である。

【0257】

より好ましくは、コネクター単位(-Q^{C0}-)は以下の構造を有し：

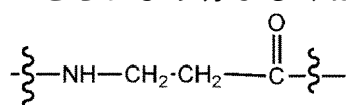


10

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示し；かつ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。

【0258】

さらにより好ましくは、コネクター単位(-Q^{C0}-)は以下の構造を有し：

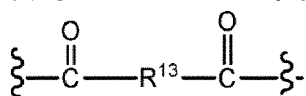


20

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示す。

【0259】

糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続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(-Q^{C0}-)は、以下の通りであり：

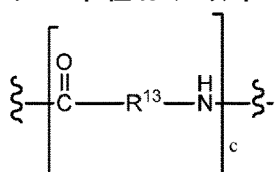


30

ここで、R¹³は、-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₃-C₈)カルボシクロ-、-アリーレン-、-(C₁-C₁₀)ヘテロアルキレン-、-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、-(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-、-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、または-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-である。いくつかの態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンである。

【0260】

糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)へ接続するNH部分を有する別の代表的なコネクター単位は、以下の通りであり：



40

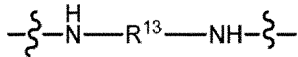
ここで、各場合において、R¹³は、-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₃-C₈)カルボシクロ-、-アリーレン-、-(C₁-C₁₀)ヘテロアルキレン-、-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、-(C₁-C₁₀)アル

50

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-、-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、および-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字cは1~14である。いくつかの態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンであり、かつ下付き文字cは1である。

【0261】

糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)へ接続するNH部分を有する別の代表的なコネクター単位(-Q^{C0}-)は、以下の通りであり：



10

ここで、R¹³は、-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₃-C₈)カルボシクロ-、-アリーレン-、-(C₁-C₁₀)ヘテロアルキレン-、-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、-(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-、-(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-、-C(=O)(C₁-C₁₀)アルキレン-または-(C₁-C₆)アルキレン-C(=O)-(C₁-C₆)アルキレンである。

【0262】

糖部分を有する第1スパーサー単位(-G-)は、存在しなければならない、構造*-A_a-Q^{C0}_q-G-##を有するリンカーの唯一の成分である。いくつかの態様において、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、薬物部分(-D)と切断可能な結合を形成する。いくつかの態様において、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、コネクター単位(-Q^{C0}-)（存在する場合）と切断可能な結合を形成する。いくつかの態様において、切断可能な結合は、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)内にあり、しかし、遊離薬物の放出を可能にする（例えば、切断後の1,6-脱離反応による）。切断可能な結合を形成するための官能基は、例えば、グリコシド結合を形成するための糖を含むことができる。

20

【0263】

糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)の構造および配列は、標的部位に存在する酵素の作用によって単位が切断されるようなものであり得る。他の態様において、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、他の機構によって切断可能であり得る。糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、1つまたは複数の切断部位を含み得る。

30

【0264】

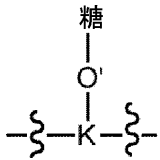
好ましくは、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、糖切断部位を含む。いくつかのそのような態様において、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、酸素グリコシド結合を介して自己犠牲性基へ連結された糖部分(Su)を含む。そのような局面において、自己犠牲性基は、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)のパーツであると考えられる。この点に関して、「自己犠牲性基」は、3つの間隔をあけた化学部分（即ち、糖部分(グリコシド結合を介して)、薬物部分(-D)、および、-Q^{C0}-単位および/または-A-単位が存在するか否かに依存して、コネクター単位-Q^{C0}-、第2スパーサー単位-A-、または-Y-)を共有結合的に一緒に連結することができる三官能性化学部分であり得る。グリコシド結合は、薬物の放出につながる自己犠牲反応シーケンスを開始するために標的部位で切断され得るものであり得る。特定の糖部分は、例えば、グルクロン酸、ガラクトース、グルコース、アラビノース、マンノース-6-リン酸、フコース、ラムノース、グロース、アロース、6-デオキシ-グルコース、ラクトース、マルトース、セロビオース、ゲンチオビオース、マルトトリオース、GlcNAc、GalNAcおよびマルトヘキサオースからなる群から選択され得る。

40

【0265】

したがって、糖部分を含む第1スパーサー単位(-G-)は、式：

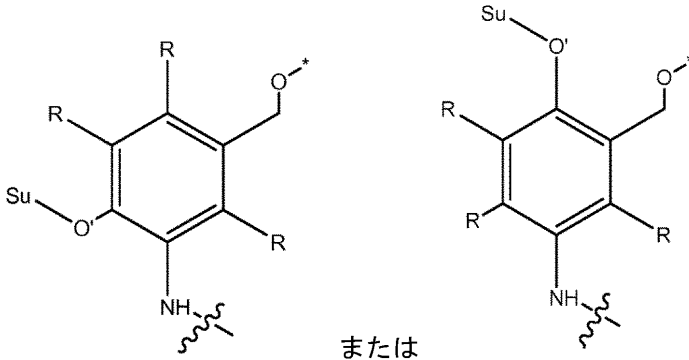
50



の、グリコシド結合(-O'-)を介して自己犠牲性基(K)へ連結された糖部分(Su)を含み得、式中、自己犠牲性基Kは、薬物部分と共有結合を、および-Q^{CO}-、-A-、または-Y-（状況に応じて）と共有結合を形成する。

【0266】

糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)は、例えば、式：

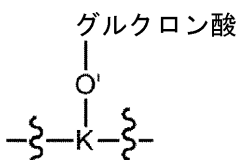


によって表され得、

式中、Suは糖部分であり、-O'-は酸素グリコシド結合を表し；各Rは、独立して、水素、ハロゲン、-CN、または-NO₂であり；かつ、波線は、-Q^{CO}-、-A-、または-Y-（状況に応じて）への接続を示し、かつアスタリスクは、薬物部分への接続を示す（直接的にまたはスペーサー単位を介して間接的に；スペーサー単位は、存在する場合、例えば-(C=O)-であり得る）。

【0267】

いくつかのそのような態様において、糖切断部位はβ-グルクロニダーゼによって認識され、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)はグルクロニド単位を含む。グルクロニド単位は、式：



の、グリコシド結合(-O'-)を介して自己犠牲性基(K)へ連結されたグルクロン酸を含み得、式中、自己犠牲性基Kは、薬物部分と共有結合（直接的にまたはスペーサー単位を介して間接的に；スペーサー単位は、存在する場合、例えば-(C=O)-であり得る）を、および-Q^{CO}-、-A-、または-Y-（状況に応じて）と共有結合を形成する。

【0268】

グルクロニド単位は、例えば、式：

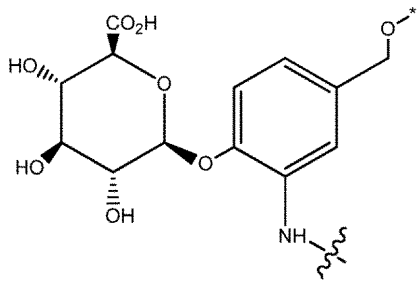
10

20

30

40

50

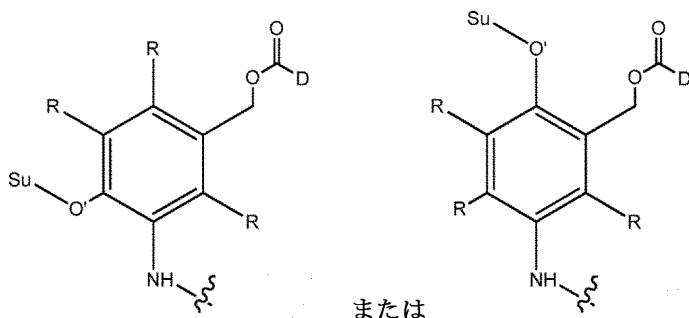
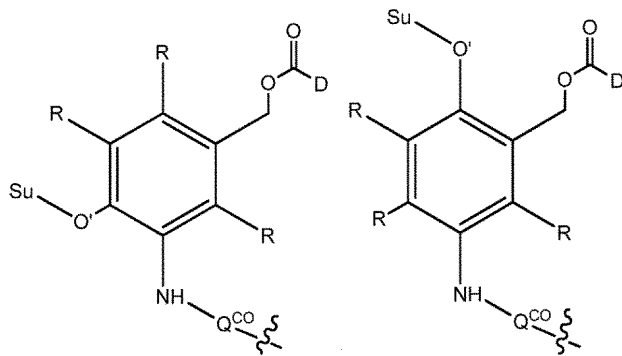


によって表され得、

式中、波線は、 $-Q^{CO}-$ 、 $-A-$ または $-Y-$ （状況に応じて）への共有結合的接続を示し、アスタリスクは、薬物部分-Cへの共有結合的接続を示す（直接的にまたはスペーサー単位を介して間接的に；スペーサー単位は、存在する場合、例えば $-(C=O)-$ であり得る）。

【0269】

いくつかの態様において、糖部分を含む第1スペーサー単位 $(-G-)$ は糖切断部位を含み、 $-S-C$ 、即ち、糖部分を含む第1スペーサー単位 $(-G-)$ と薬物部分 $(-D)$ との組み合わせは、以下の式によって表され：



式中、 Su は糖部分であり、 D は薬物部分であり、 $-O'-$ は酸素グリコシド結合を表し；各 R は、それぞれ独立して、水素またはハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ もしくは他の電子求引基であり、 $-Q^{CO}-$ は、本明細書に記載されるようなコネクター単位であり；ここで、波状結合は、 $-A-$ または $-Y-$ （状況に応じて）への共有結合的接続を示す。

【0270】

糖部分を含む第1スペーサー単位 $(-G-)$ がグルクロニド単位を含む場合、 $-S-C$ 、即ち、糖部分を含む第1スペーサー単位 $(-G-)$ と薬物部分 $(-D)$ との組み合わせは、例えば、以下の式によって表され得：

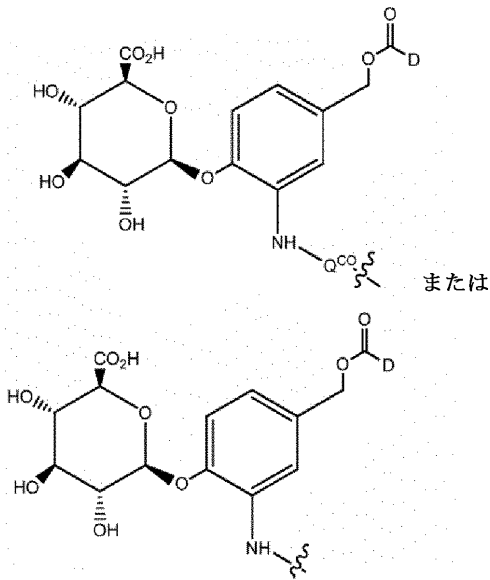
10

20

30

40

50



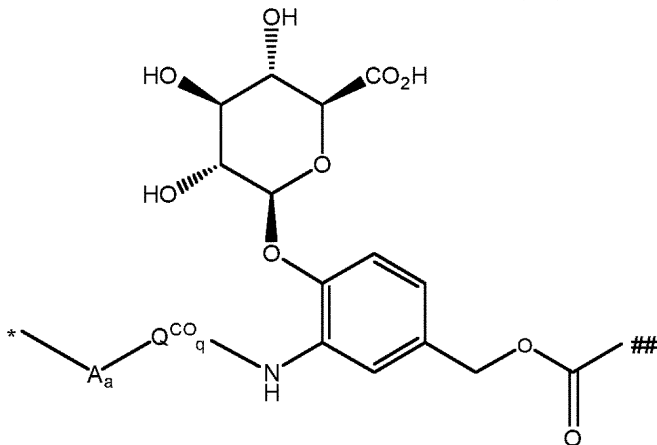
10

式中、波状結合は、-A-または-Y-（状況に応じて）への共有結合的接続を示し；Dは薬物部分であり；かつ-Q^{C0}-は、本明細書に記載されるようなコネクター単位である。

20

【0271】

好ましい態様において、リンカー(L)は以下の構造を有し：



30

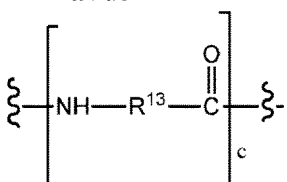
ここで、

-A-は、本明細書に記載されるような第2スペーサー単位であり；aは、本明細書に記載されるような整数であり、好ましくはaは1であり；

-Q^{C0}-は、本明細書に記載されるようなコネクター単位であり；qは、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくはqは1であり；

*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位(Q^{C0})は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への接続のためのNH基を有し得、以下の通りであり得：

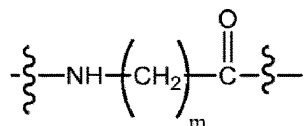
40



ここで、各場合において、R¹³は、-(C₁-C₆)アルキレン-、-(C₃-C₈)カルボシクロ-、-

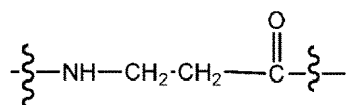
50

アリーレン-、-(C₁-C₁₀)ヘテロアルキレン-、-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、-(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-、-(C₁-C₁₀)アルキレン-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-、および-(C₃-C₈)ヘテロシクロ-(C₁-C₁₀)アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字cは1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンであり、かつcは1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、R¹³は-(C₁-C₆)アルキレンであり、かつcは1であり；好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(-Q^{C0}-)は、存在する場合、以下の構造を有し得：



10

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A_a-)（存在する場合）への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示し；かつmは、1~6、好ましくは2~6、より好ましくは2~4の範囲の整数であり；より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(-Q^{C0}-)は、存在する場合、以下の構造を有し：

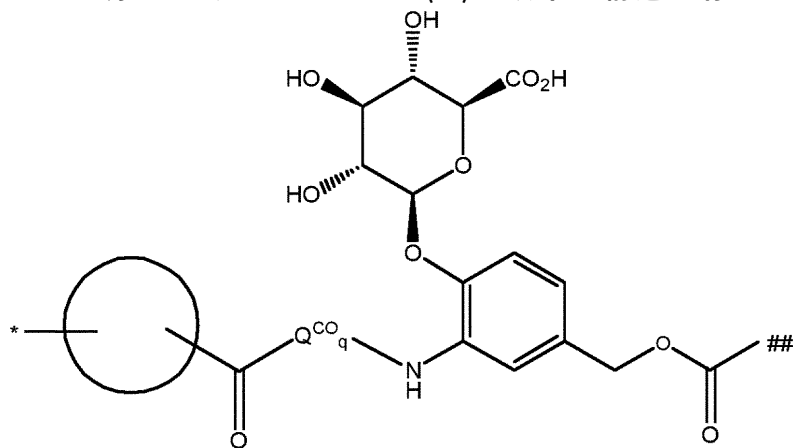


20

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A_a-)（存在する場合）への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示す。

【0272】

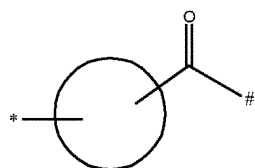
より好ましくは、リンカー(L)は以下の構造を有し：



30

40

ここで、

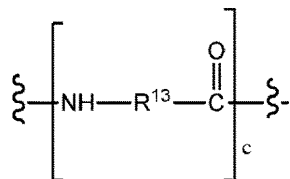


は、本明細書に定義される通りであり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ#は、コネクター単位(-Q^{C0}-)（存在する場合）への、またはNH基への接続点を表示し；

50

$-Q^{C^0}-$ は、本明細書に定義されるようなコネクター単位であり； q は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは q は1であり；

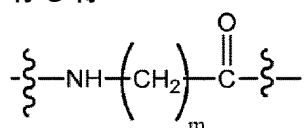
*は Y への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位(Q^{C^0})は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)への接続のためのNH基を有し得、以下の通りであり得：



10

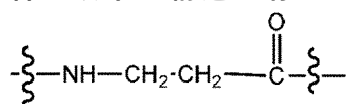
ここで、各場合において、 R^{13} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-、 $-(C_3-C_8)$ カルボシクロ-、 $-\text{アリーレン}-$ 、 $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアルキレン-、 $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロ-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-アリーレン-、 $-\text{アリーレン}-$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $-(C_3-C_8)$ カルボシクロ-、 $-(C_3-C_8)$ カルボシクロ- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロ-、および $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロ- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字 c は1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、 R^{13} は $-(C_1-C_6)$ アルキレンであり、かつ c は1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、 R^{13} は $-(C_1-C_6)$ アルキレンであり、かつ c は1である。好ましくは、これらの態様において、コネクター単位($-Q^{C^0}_p-$)は、存在する場合、以下の構造を有し得：

20



ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示し；かつ 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。より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位($-Q^{C^0}-$)は、存在する場合、以下の構造を有し：

30



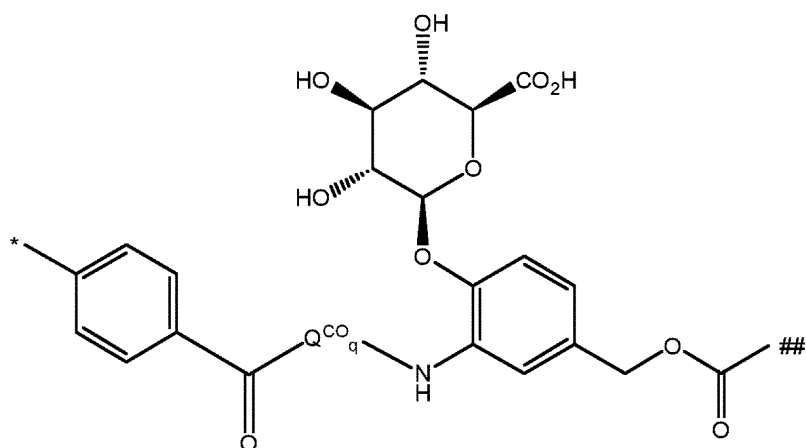
ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A_a-)（存在する場合）への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示す。

40

【0273】

さらにより好ましくは、リンカー(L)は以下の構造を有し：

50



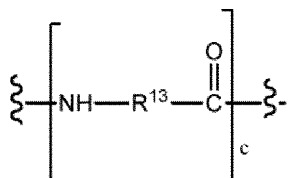
10

ここで、

Q^{CO} は、本明細書に定義されるようなコネクター単位であり； q は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは q は1であり；

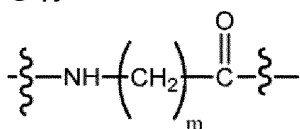
*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位(Q^{CO})は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)への接続のためのNH基を有し得、以下の通りであり得：

20



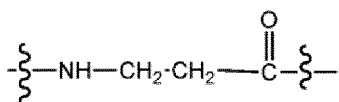
ここで、各場合において、 R^{13} は、-(C_1-C_6)アルキレン-、-(C_3-C_8)カルボシクロ-、-アリーレン-、-(C_1-C_{10})ヘテロアルキレン-、-(C_3-C_8)ヘテロシクロ-、-(C_1-C_{10})アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-(C_1-C_{10})アルキレン-、-(C_1-C_{10})アルキレン-(C_3-C_8)カルボシクロ)-、-(C_3-C_8)カルボシクロ-(C_1-C_{10})アルキレン-、-(C_1-C_{10})アルキレン-(C_3-C_8)ヘテロシクロ-、および-(C_3-C_8)ヘテロシクロ-(C_1-C_{10})アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字 c は1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、 R^{13} は-(C_1-C_6)アルキレンであり、かつ c は1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、 R^{13} は-(C_1-C_6)アルキレンであり、かつ c は1である。好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、存在する場合、以下の構造を有し得：

30



40

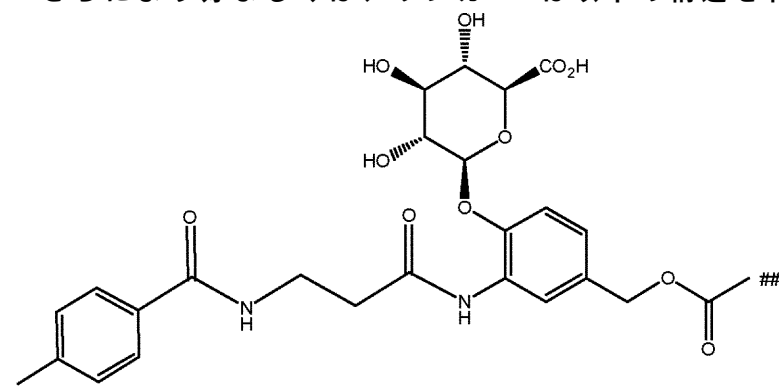
ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示し；かつ m は、1~6、好ましくは2~6、より好ましくは2~4の範囲の整数であり；より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、存在する場合、以下の構造を有し：



50

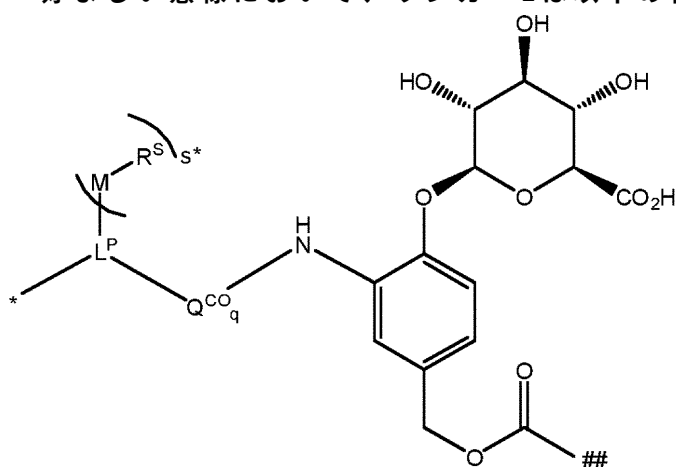
【 0 2 7 4 】

10



【 0 2 7 5 】

20



30

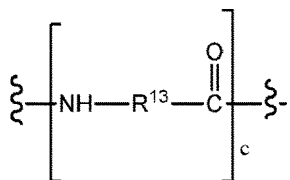
The diagram shows a central metal atom M coordinated to a ligand L^P (represented by a horizontal line with wavy ends) and a substituent R^S (represented by a curved line). A label S^* is placed near the R^S group.

40

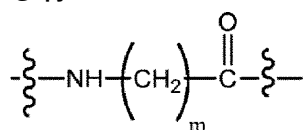
*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位(Q^{C0})は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)への接続のための

50

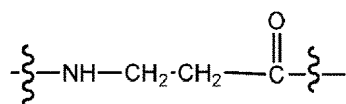
NH基を有し得、以下の通りであり得：



ここで、各場合において、 R^{13} は、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ カルボシクロ-、 $-\text{アリーレン}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ ヘテロアルキレン-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ ヘテロシクロ-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン-アリーレン-、 $-\text{アリーレン}-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- (C_3-C_8) カルボシクロ)-、 $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ カルボシクロ- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン-、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン- (C_3-C_8) ヘテロシクロ-、および $-(\text{C}_3-\text{C}_8)$ ヘテロシクロ- $(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字 c は1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、 R^{13} は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキレンであり、かつ c は1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、 R^{13} は $-(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキレンであり、かつ c は1である。好ましくは、これらの態様において、コネクター単位 $(-\text{Q}^{\text{CO}}-)$ は、存在する場合、以下の構造を有し得：



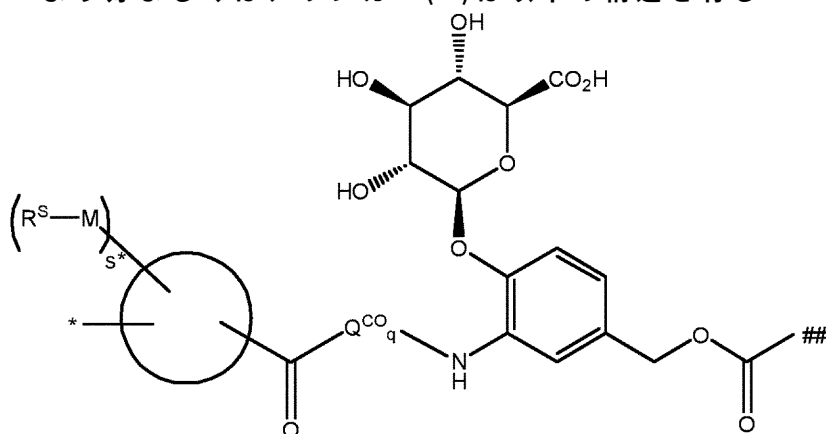
ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位 $(-\text{A}-)$ への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基 $(-\text{G}-)$ への共有結合的接続を示し；かつ m は、1~6、好ましくは2~6、より好ましくは2~4の範囲の整数である。より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位 $(-\text{Q}^{\text{CO}}-)$ は、存在する場合、以下の構造を有し：



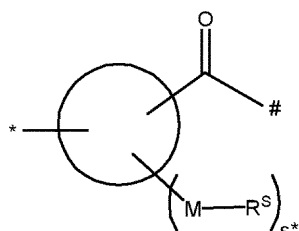
ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位 $(-\text{A}-)$ への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基 $(-\text{G}-)$ への共有結合的接続を示す。

【0276】

より好ましくは、リンカー(L)は以下の構造を有し：



ここで、



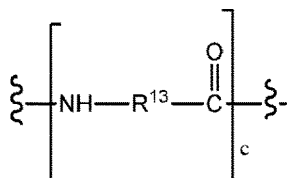
は、本明細書に定義される通りであり； R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリ(アルキレン)グリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり； M は、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各 M は $-O-$ であり； s^* は、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくは s^* は1であり； $*$ は Y への接続点を表示し； $*$ は $-Y-$ への接続点を表示し；かつ $\#$ は、コネクター単位 $(-Q^{C^0}-)$ （存在する場合）への、または NH 基への接続点を表示し；

10

$-Q^{C^0}-$ は、本明細書に定義されるようなコネクター単位であり； q は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは q は1であり；

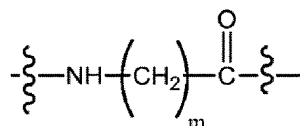
$*$ は Y への接続点を表示し；かつ $\#\#$ は薬物部分 $(-D)$ への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位 (Q^{C^0}) は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位 $(-G-)$ への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位 $(-A-)$ への接続のための NH 基を有し得、以下の通りであり得：

20



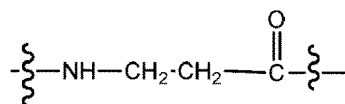
ここで、各場合において、 R^{13} は、 $-(C_1-C_6)$ アルキレン-、 $-(C_3-C_8)$ カルボシクロ-、 $-$ アリーレン-、 $-(C_1-C_{10})$ ヘテロアルキレン-、 $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロ-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-アリーレン-、 $-$ アリーレン- $-(C_1-C_{10})$ アルキレン-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_8) カルボシクロ)-、 $-(C_3-C_8)$ カルボシクロ- (C_1-C_{10}) アルキレン-、 $-(C_1-C_{10})$ アルキレン- (C_3-C_8) ヘテロシクロ-、および $-(C_3-C_8)$ ヘテロシクロ- (C_1-C_{10}) アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字 c は1～4の範囲の整数である。いくつかの態様において、 R^{13} は $-(C_1-C_6)$ アルキレンであり、かつ c は1～4の範囲の整数である。好ましい態様において、 R^{13} は $-(C_1-C_6)$ アルキレンであり、かつ c は1である。好ましくは、これらの態様において、コネクター単位 $(-Q^{C^0}-)$ は以下の構造を有し得：

30



40

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位 $(-A-)$ への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基 $(-G-)$ への共有結合的接続を示し；かつ 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。より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位 $(-Q^{C^0}-)$ は、存在する場合、以下の構造を有し：



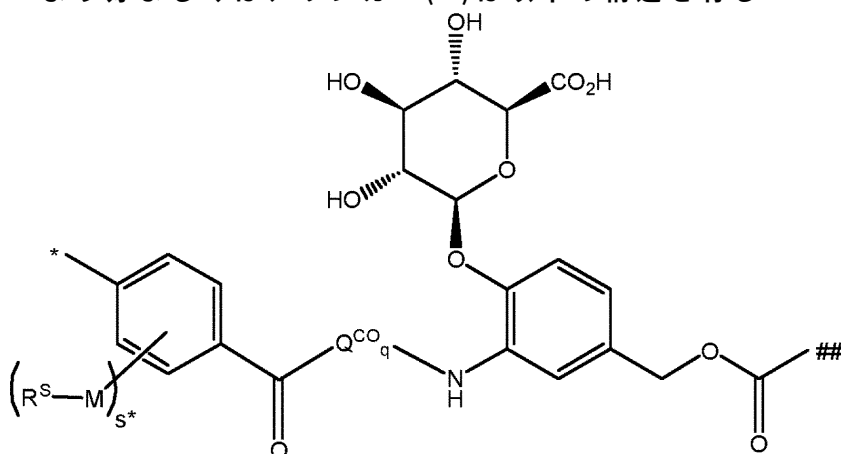
ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位 $(-A-)$ への共有結合的接続を示し、

50

かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示す。

【0277】

より好ましくは、リンカー(L)は以下の構造を有し：



10

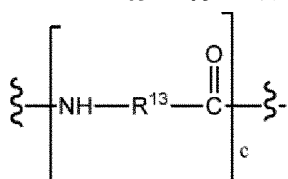
ここで、

R^S は、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各 R^S は、独立して、本明細書に記載されるような第2ポリエチレングリコール単位であり； M は、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各 M は-O-であり； s^* は、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくは s^* は1である。

20

Q^{CO} は、本明細書に定義されるようなコネクター単位であり； q は、本明細書に定義されるような整数であり、好ましくは q は1であり；

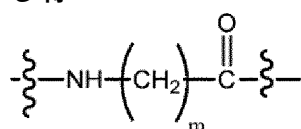
*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。これらの態様において、コネクター単位(Q^{CO})は、存在する場合、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)への接続のためのカルボニル基、および第2スペーサー単位(-A-)への接続のためのNH基を有し得、以下の通りであり得：



30

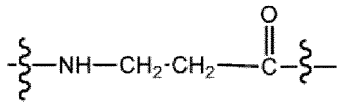
ここで、各場合において、 R^{13} は、-(C_1 - C_6)アルキレン-、-(C_3 - C_8)カルボシクロ-、-アリーレン-、-(C_1 - C_{10})ヘテロアルキレン-、-(C_3 - C_8)ヘテロシクロ-、-(C_1 - C_{10})アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-(C_1 - C_{10})アルキレン-、-(C_1 - C_{10})アルキレン-(C_3 - C_8)カルボシクロ)-、-(C_3 - C_8)カルボシクロ-(C_1 - C_{10})アルキレン-、-(C_1 - C_{10})アルキレン-(C_3 - C_8)ヘテロシクロ-、および-(C_3 - C_8)ヘテロシクロ-(C_1 - C_{10})アルキレン-からなる群より独立して選択され、かつ下付き文字 c は1~4の範囲の整数である。いくつかの態様において、 R^{13} は-(C_1 - C_6)アルキレンであり、かつ c は1~4の範囲の整数である。好ましい態様において、 R^{13} は-(C_1 - C_6)アルキレンであり、かつ c は1である。好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(- Q^{CO} -)は、存在する場合、以下の構造を有し得：

40



50

ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示し；かつ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。より好ましくは、これらの態様において、コネクター単位(-Q^{C0}-)は、存在する場合、以下の構造を有し：

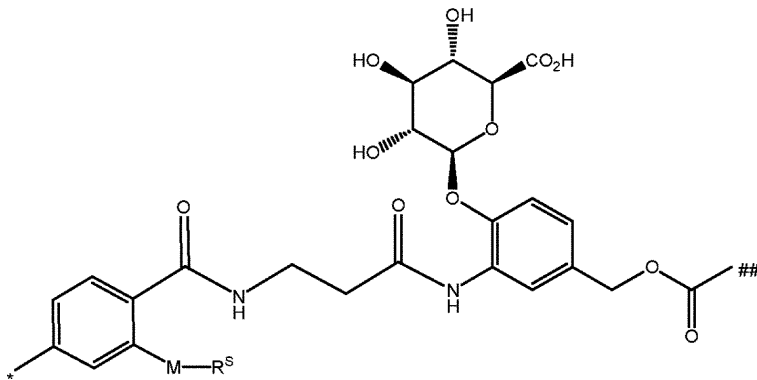


ここで、窒素に隣接する波線は、第2スペーサー単位(-A-)への共有結合的接続を示し、かつカルボニルに隣接する波線は、糖部分を含む第1スペーサー基(-G-)への共有結合的接続を示す。

10

【0278】

さらにより好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



20

ここで、

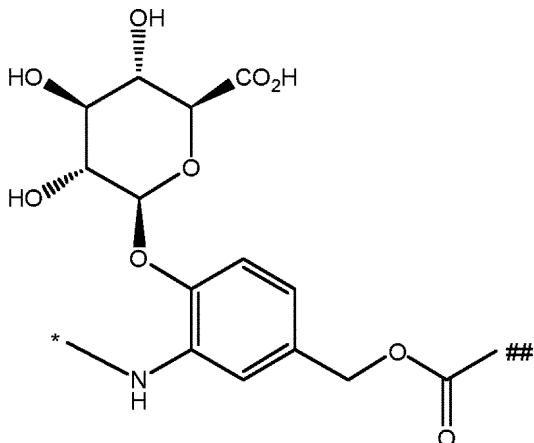
R^Sは、それぞれ独立して、本明細書に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、各R^Sは、独立して、本明細書に記載されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；Mは、それぞれ独立して、本明細書に定義される通りであり；好ましくは各Mは-O-であり；s*は、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくはs*は1である。

30

*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0279】

また好ましくは、リンカーLは以下の構造を有し：



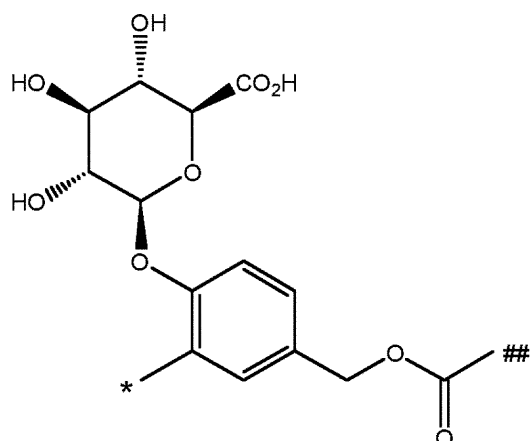
40

ここで、*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0280】

一態様において、リンカーLは以下の構造を有し：

50



10

ここで、*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。この態様において、Yは本明細書に定義される通りであり得；好ましくは、YはNHであり得る。

【0281】

リンカー*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-##

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し：*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-##、式中：-A-は第2スペーサー単位であり；aは0または1であり；各-U^{AT}_u-は独立して接続単位であり；uは0または1であり；かつ-Sulf-は、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位であり；*はYへの接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。スルファターゼ切断性リンカーについては、例えば、Bargh et al., "Sulfatase-cleavable linkers for antibody-drug conjugates", Chemical Science, 2020, 11, 2375-2380, doi: 10.1039/c9sc06410aを参照されたい。

20

【0282】

構造*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-##を有するリンカーにおいて、第2スペーサー単位(-A-)は、存在する場合、Yを、接続単位(U^{AT})（存在する場合）へ、またはスルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位へ連結する役割を果たす。第2スペーサー単位(-A-)は、Yを接続単位(U^{AT})へ連結することができる任意の化学基または部分であり得る。あるいは、第2スペーサー単位(-A-)は、接続単位(U^{AT})が存在しない場合、Yを、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)へ連結し得る。この点に関して、Yは、本明細書に記載されるように、第2スペーサー単位(-A-)へ結合されている。第2スペーサー単位(-A-)は、接続単位(-U^{AT}-)が存在するか否かに依存して、接続単位(-U^{AT}-)への、またはスルファターゼ切断性部分を有する第1スペーサー単位(-Sulf-)への結合を形成することができる官能基を含むか、または該官能基である。好ましくは、接続単位(-U^{AT}-)への、またはスルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)への結合を形成することができる官能基は、例えば、

30



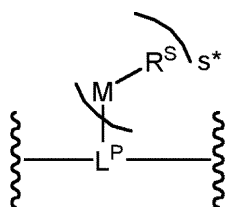
40

または-C(O)-として描写されるカルボニル基である。第2スペーサー単位に付随する整数aは0または1であり得る。好ましくは、整数aは1である。あるいは、他の態様において、第2スペーサー単位は存在しない(a = 0)。

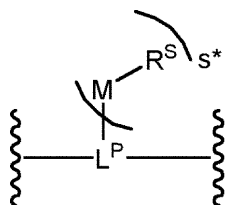
【0283】

リンカー*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-##において、第2スペーサー単位-A-は、本明細書に記載されるような任意の第2スペーサー単位であり得る。いくつかの態様において、第2スペーサー単位-A-は、存在する場合、構造：

50

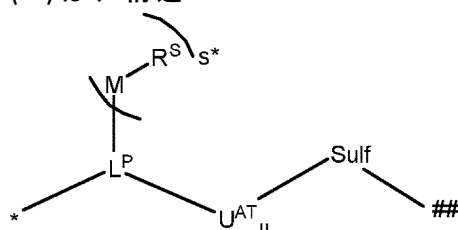


を有する基Zであり得、ここで、



10

は、本明細書に定義される通りである。したがって、いくつかの態様において、リンカー(L)は、構造：



20

を有し得、ここで、 L^P 、 R^S 、 s^* 、 M 、 U^{AT} 、 u 、およびSulfは、本明細書に定義される通りであり；*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0284】

接続単位(- U^{AT} -)は、-Y-と、または、存在する場合は、第2スペーサー単位(-A-)と、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)との間に、さらなる距離を加えることが望ましい場合に含まれ得る。したがって、接続単位(- U^{AT} -)は、存在する場合、リンカー(-L-)のフレームワークを延長する。この点に関して、接続単位(- U^{AT} -)は、一方の末端で、-Y-と、または、第2スペーサー単位-A-が存在する場合は、第2スペーサー単位(-A-)と共有結合され得、接続単位(- U^{AT} -)は、その他方の末端で、スルファターゼ切断性基を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)へ共有結合される。

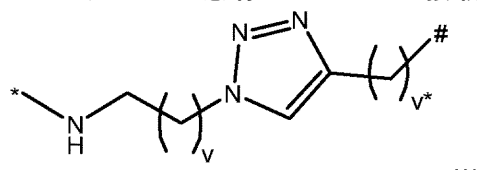
30

【0285】

接続単位(- U^{AT} -)は、第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への、または-Y-への、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)の接続を提供する役割を果たす任意の化学基または部分であり得る。

【0286】

いくつかの態様において、接続単位(U^{AT})は下記に表示される式を有し：



40

式中、 v は1～6の範囲の整数であり；好ましくは、 v は1または2であり；より好ましくは v は2であり；かつ

v^* は1～6の範囲の整数であり；好ましくは、 v^* は1または2であり；より好ましくは v

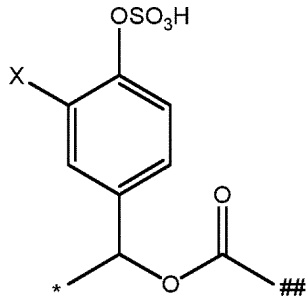
50

*は1であり；

*は、第2スペーサー単位(-A-)（存在する場合）への接続点を表示し、#は、スルファターゼ切断性部分(Sulf)への接続点を表示する。

【0287】

好ましくは、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(Sulf)は、下記に表示される式を有し：

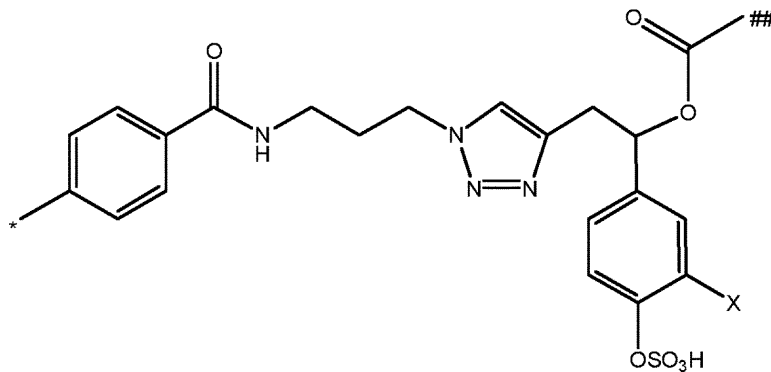


10

式中、Xは、水素(H)または電子求引基、例えばNO₂であり；*は、接続単位(U^{AT})（存在する場合）または(-A-)（存在する場合）への接続点を表示し；かつ#は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0288】

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し得：



20

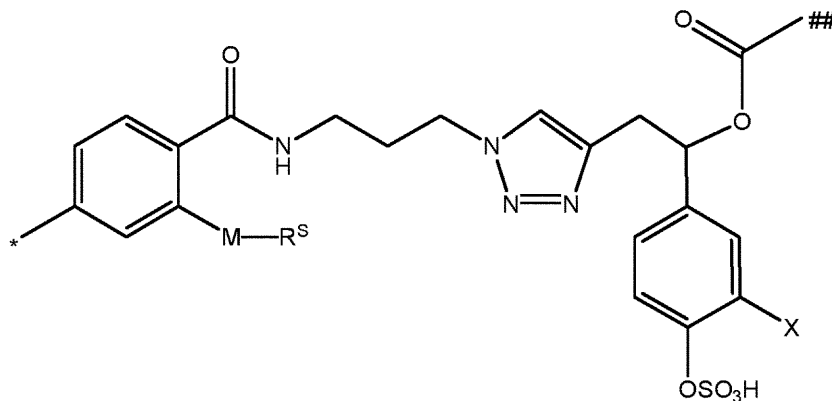
30

ここで、XはHまたはNO₂であり；

*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0289】

いくつかの態様において、リンカーLは以下の構造を有し得：



40

ここで、

XはHまたはNO₂であり；

R^Sは、本明細書に定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好まし

50

くは、 R^S は、本明細書に定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；

Mは、本明細書に定義される通りであり；好ましくはMは-O-であり；

*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0290】

第3スペーサー単位

いくつかの態様において、第1スペーサー単位(-B-)、または糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)、またはスルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(Sulf)が存在する場合、リンカー(L)は、任意選択の第3スペーサー単位(-E-)を含み得、これは、第1スペーサー単位(-B-)、または糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)、またはスルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(Sulf)と薬物部分(-D)との間に配置される。第3スペーサー単位は、第1スペーサー単位(-B-)、または糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)、またはスルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(Sulf)の薬物部分(-D)への接続を促進し得る官能基であり得、または、それは、コンジュゲートの残りの部分からの薬物部分(-D)の放出を促進し得る追加の構成成分を提供することができる。好適な第3スペーサー単位は、例えば、WO 2019/236954に記載されている。

【0291】

いくつかの態様において、第3スペーサー単位(-E-)は、第1スペーサー単位(-B-)および薬物部分(-D)へ結合される。したがって、リンカー(-L-)は構造 $*-A_a-W_w-B_b-E-##$ を有し得；ここで、-E-は、本明細書に記載されるような第3スペーサー単位であり；ここで、-A-、a、-W-、w、および-B-は、特に構造 $*-A_a-W_w-B_b-##$ を有するリンカー(L)に関して、本明細書に記載される通りであり；bは1であり；ここで、各場合において、*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0292】

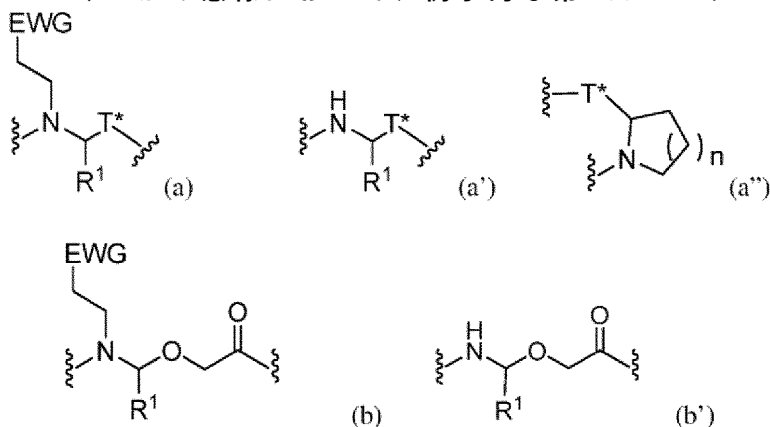
他の態様において、第3スペーサー単位(-E-)は、糖部分を含む第1スペーサー単位(-G-)および薬物部分(-D-)へ結合される。したがって、リンカー(-L-)は構造 $*-A_a-Q^{C^O}_q-G-E-##$ を有し得；ここで、-E-は、本明細書に記載されるような第3スペーサー単位であり；ここで、-A-、a、-Q^{C^O}-、q、およびGは、特に構造 $*-A_a-Q^{C^O}_q-G-##$ を有するリンカー(L)に関して、本明細書に記載される通りであり；ここで、各場合において、*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0293】

他の態様において、第3スペーサー単位(-E-)は、スルファターゼ切断性部分を含む第1スペーサー単位(-Sulf-)および薬物部分(-D)へ結合される。したがって、リンカー(-L-)は構造 $*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-E-##$ を有し得；ここで、-E-は、本明細書に記載されるような第3スペーサー単位であり；ここで、-A-、a、-U^{AT}-、u、およびSulfは、特に構造 $*-A_a-U^{AT}_u-Sulf-##$ を有するリンカー(L)に関して、本明細書に記載される通りであり；ここで、各場合において、*は-Y-への接続点を表示し；かつ##は薬物部分(-D)への接続点を表示する。

【0294】

いくつかの態様において、例示的な第3スペーサー単位-E-は、式：



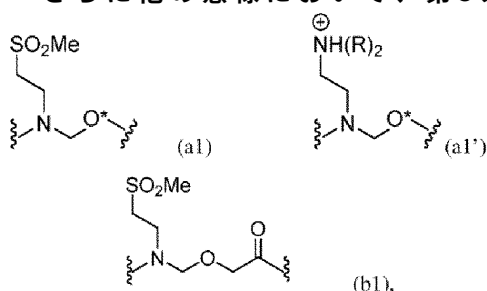
によって表され、

式中、EWGは電子求引基を表し、 R^1 は-Hまたは (C_1-C_4) アルキルであり、かつ下付き文字 n は1または2である。いくつかの態様において、EWGは、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CX_3$ 、 $-X$ 、 $C(=O)OR'$ 、 $-C(=O)N(R')_2$ 、 $-C(=O)R'$ 、 $-C(=O)X$ 、 $-S(=O)_2R'$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)_2NHR'$ 、 $-S(=O)_2N(R')_2$ 、 $-P(=O)(OR')_2$ 、 $-P(=O)(CH_3)NHR'$ 、 $-NO$ 、 $-N(R')_3$ からなる群より選択され、ここで、 X は-F、-Br、-Cl、または-Iであり、かつ R' は、水素および (C_1-C_6) アルキルからなる群より独立して選択され、かつここで、式(a)、(a')、(a'')、(b)および(b')のそれぞれにおける窒素原子に隣接する波線は、第1スペーサー単位(-B-)への共有結合的接続点であり、式(b)および式(b')のカルボニル炭素原子に隣接する波線は、薬物部分(-D)のヒドロキシルまたは第1級もしくは第2級アミンのヘテロ原子への共有結合的接続点であり；かつここで、式(a)、式(a')および式(a'')は例示的な単位を表し、ここで、 T^* は、薬物部分(-D)のヒドロキシルまたは第1級もしくは第2級アミン官能基由来のヘテロ原子であり；かつここで、 T^* に隣接する波線は、薬物部分の残りの部分への共有結合的接続点である。これらの態様において、第3スペーサー単位-E-は、遊離薬物としての薬物部分の放出を促進し得る。

10

【0295】

さらに他の態様において、第3スペーサー単位は、式：



20

によって表され、

式中、各 R が独立して-Hまたは (C_1-C_4) アルキルである式(a1)および式(a1')は、 O^* が薬物部分(-D)のヒドロキシル置換基由来の酸素原子である単位を表し；かつ、式(a1)、式(a1')および式(b1)の波線は、それぞれ、式(a)、(a')および(b)からのそれらの前述の意味を保持する。式(a1')において、 $-CH_2CH_2N^+(R)_2$ 部分は、プロトン化形態の例示的な塩基性単位を表す。

30

【0296】

薬物部分(-D)

本開示は、薬物部分を含む、例えば抗体薬物コンジュゲートなどのコンジュゲートを提供する。「薬物部分」または「ペイロード」という用語は、いずれも交換可能に用いることができるが、本明細書で用いる場合、例えば抗体または抗原結合断片などの受容体結合分子(RBM)へコンジュゲートされる化学的または生化学的部分を指す。この点に関して、本明細書に記載される式(1)のコンジュゲートを再び参照する。受容体結合分子(RBM)は、本明細書に記載されるかまたは当技術分野において公知の任意の方法を用いて、いくつかの同一または異なる薬物部分へコンジュゲートすることができる。いくつかの態様において、薬物部分は、哺乳類細胞に対して細胞傷害効果を有し、アポトーシスをもたらし得、かつ/または、悪性細胞に対して調節効果を有し得る、分子であり得る。薬物部分は疎水性であり得る。

40

【0297】

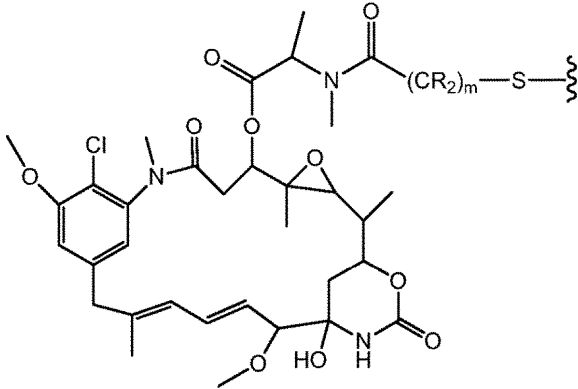
いくつかの好ましい態様において、薬物部分は抗がん剤である。したがって、薬物は、メイタンシノイド、カリケアマイシン、ツブリシン、アマトキシシン、ドラスタチン、およびモノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)などのアウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノ-ベンゾジアゼピン二量体、エメチン、放射性同位体、治療用タンパク質およびペプチド(またはその断片)、キナ

50

ーゼ阻害剤、CDK阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、ならびにそれらの類似体またはプロドラッグからなる群より選択され得る。好ましい態様において、薬物部分はMMAEまたはMMAFである。より好ましくは、薬物部分はMMAEである。

【0298】

いくつかの態様において、薬物部分はメイタンシノイド薬物部分であり、構造：

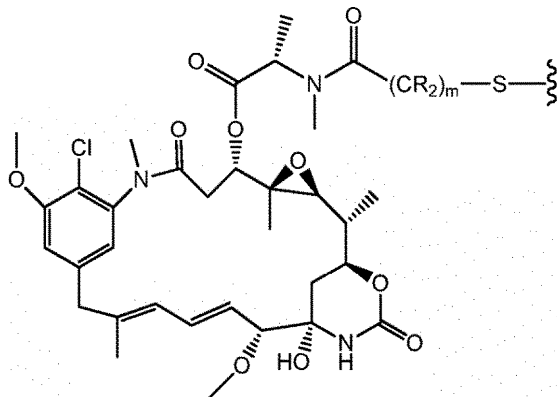


を有するものを含み、

ここで、波線は、例えば抗体薬物コンジュゲートなどの、コンジュゲートのリンカーへのメイタンシノイドの硫黄原子の共有結合的接続を示す。各出現でのRは独立してHまたはC1-C6アルキルである。硫黄原子へアミド基を接続するアルキレン鎖は、メタニル、エタニル、プロパニルであり得、即ち、mは1、2、または3である(米国特許第633,410号、米国特許第5,208,020号、Chari et al. (1992) Cancer Res. 52; 127-131、Lui et al. (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. 93 :8618-8623)。

【0299】

メイタンシノイド薬物部分のすべての立体異性体、即ち、メイタンシノイドのキラル炭素におけるRおよびS立体配置の任意の組み合わせが、本明細書に開示されるコンジュゲートについて企図される。いくつかの態様において、メイタンシノイド薬物部分は、以下の立体化学：



を有する。

【0300】

いくつかの態様において、メイタンシノイド薬物部分は、N^{2'}-デアセチル-N^{2'}-(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-メイタンシン(DM1としても公知)である。DM1は以下の構造的構造：

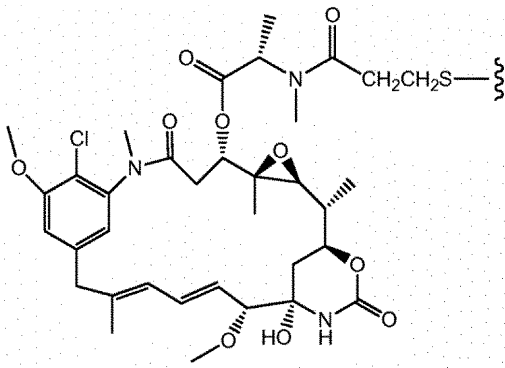
10

20

30

40

50

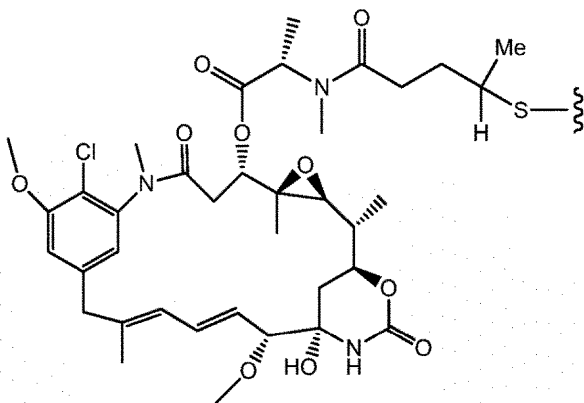
DM1

10

によって表される。

【0301】

いくつかの態様において、メイタンシノイド薬物部分は、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メルカプト-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM3としても公知)である。DM3は以下の構造的構造：

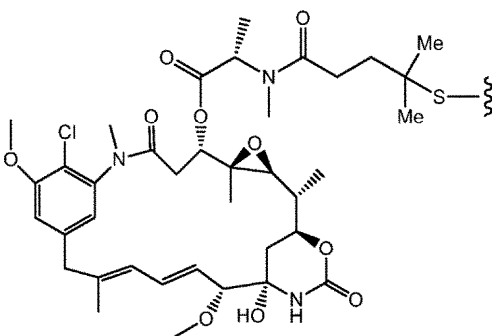
DM3

20

によって表される。

【0302】

いくつかの態様において、メイタンシノイド薬物部分は、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メチル-4-メルカプト-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4としても公知)である。DM4は以下の構造的構造：

DM4

40

によって表される。

【0303】

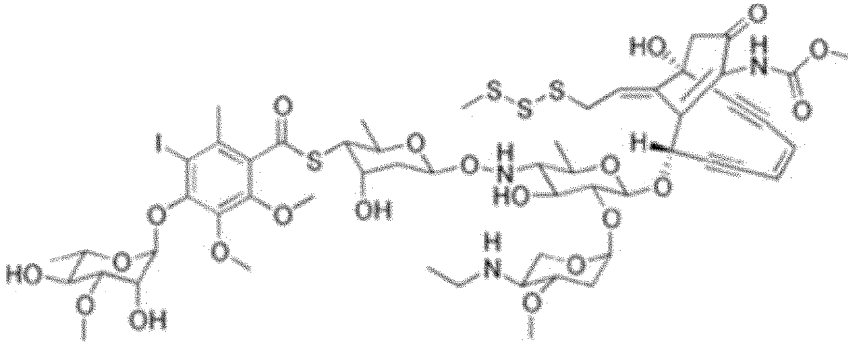
好ましくは、メイタンシノイド薬物部分を含む本明細書に開示されるコンジュゲートにおいて、メイタンシノイドは、 $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(3-メルカプト-1-オキソプロピル)-

50

メイタンシン(DM1)または $N^{2'}$ -デアセチル- $N^{2'}$ -(4-メルカプト-4-メチル-1-オキソペンチル)-メイタンシン(DM4)である。

【0304】

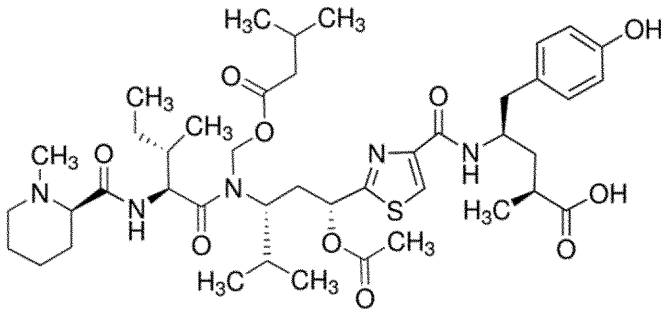
薬物部分はカリケアマイシンであり得る。「カリケアマイシン」は、本明細書で用いる場合、細菌ミクロモノスポラ・エキノスポラ (*Micromonospora echinospora*) に由来するエンジイン抗腫瘍抗生物質のクラスに関し、カリケアマイシン γ 1が最も注目に値する。それは、もともとは1980年代半ばに、テキサス州カービルにある白亜土、または「カリーチ・ピッツ」から単離された。それはすべての細胞に対して非常に有毒である。したがって、薬物部分は、リンカーおよび/または受容体結合分子へのカップリングのために置換または誘導体化されていてもよい、以下の構造：



によって例示されるカリケアマイシン γ 1であり得る。

【0305】

薬物部分はツブリシンであり得る。ツブリシンは、抗微小管剤、抗有糸分裂剤、アポトーシス誘導剤、抗がん剤、抗血管新生剤、および抗増殖剤としての機能を有する。ツブリシンは、9つのメンバー(A~I)を含む細胞傷害性ペプチドである。好ましくは、ツブリシンはツブリシンAである。ツブリシンAは抗がん剤としての潜在的な応用を有する。それはG2/M期の細胞を停止させる。ツブリシンAは以下の構造：

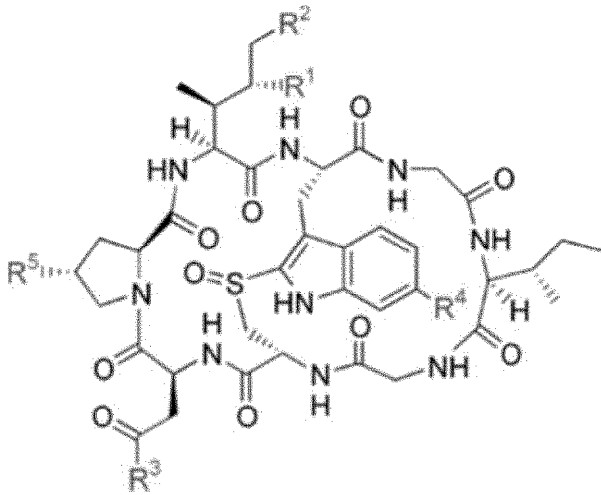


を有する。

【0306】

薬物部分はアマトキシシンであり得る。アマトキシシンは、毒キノコのいくつかの属、特にタマゴテングタケ(アマニタ・ファロイデス (*Amanita phalloides*))およびアマニタ (*Amanita*) 属の他のいくつかのメンバー、ならびにいくつかのコノシベ (*Conocybe*)、ガレリナ (*Galerina*)、およびレピオタ (*Lepiota*) キノコ種に見られる、少なくとも8つの関連する毒性化合物のサブグループの総称である。アマトキシシンは少量でも致命的である。これらの化合物は、保存された大環状二環式モチーフ(プロリンおよびトリプトファン由来の残基に内在する環を数えた場合に全体的に五環式の構造)に配置された8つのアミノ酸残基の構造である、類似した構造を有する。すべてのアマトキシシンは、35アミノ酸のプロタンパク質として合成され、そこから最後の8つのアミノ酸がプロリルオリゴペプチダーゼによって切断される、オリゴペプチドである。アマトキシシンの概略的なアミノ酸配列はIle-Trp-Gly-Ile-Gly-Cys-Asn-Proであり、スルホキシド($S=O$)部分を介したTrpとCysとの間の架橋、および分子のバリエーションにおけるヒドロキシル化が

ある。現在、10個の公知のアマトキシンがあり、これらは薬物部分であり得る。



名称	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
α-アマニチン	OH	OH	NH ₂	OH	OH
β-アマニチン	OH	OH	OH	OH	OH
γ-アマニチン	OH	H	NH ₂	OH	OH
ε-アマニチン	OH	H	OH	OH	OH
アマヌリン	H	H	NH ₂	OH	OH
アマヌリン酸	H	H	OH	OH	OH
アマニンアミド	OH	OH	NH ₂	H	OH
アマニン	OH	OH	OH	H	OH
プロアマヌリン	H	H	NH ₂	OH	H

【0307】

薬物部分は、ドラスタチン10またはドラスタチン15などのドラスタチンであり得る。両方ともインド洋アメフラシであるドラベラ・アウリクラリア (*Dollabella auricularia*) から単離された海洋天然物である。この強力な抗腫瘍剤はパラオの海洋シアノバクテリア・シンプロカ種 (*Symploca* sp.) VP642からも単離されている。小さい直鎖ペプチド分子である、ドラスタチン10および15は、乳がん、肝臓がん、固形腫瘍およびいくつかの白血病に対して効力を示す抗がん薬と考えられている。前臨床研究では、実験的な抗新生物およびチューブリン会合系において効力が示された。ドラスタチンは有糸分裂阻害物質である。チューブリンの形成を妨害することにより微小管会合を阻害し、それによって有糸分裂による細胞分裂を妨害し、いくつかの悪性細胞型においてアポトーシスおよびBcl-2リン酸化を誘導する。ドラスタチン (Dolostatin) 10 (N,N-ジメチル-L-バリン-N-[(3R,4S,5S)-3-メトキシ-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ-3-[(1S)-2-フェニル-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]アミノ}プロピル]-1-ピロリジニル]-5-メチル-1-オキソ-4-ヘプタニル]-N-メチル-L-バリンアミド)は、以下の構造：

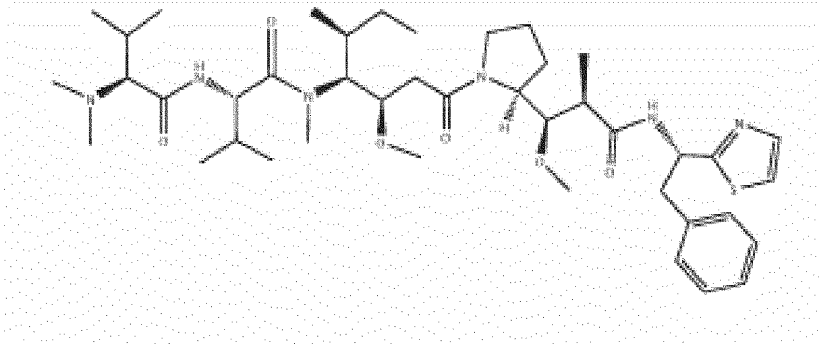
10

20

30

40

50

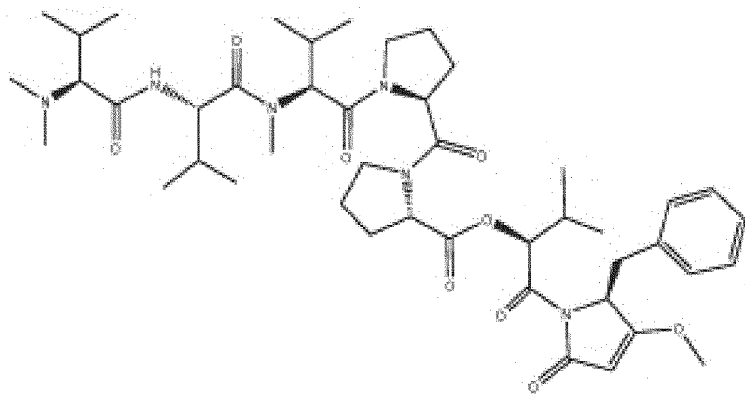


10

を有する。

【0308】

ドラスタチン15 ((2S)-1-[(2S)-2-ベンジル-3-メトキシ-5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]-3-メチル-1-オキソ-2-ブタニル N,N-ジメチル-L-バリル-L-バリル-N-メチル-L-バリル-L-プロリル-L-プロル)は、以下の構造：



20

を有する。

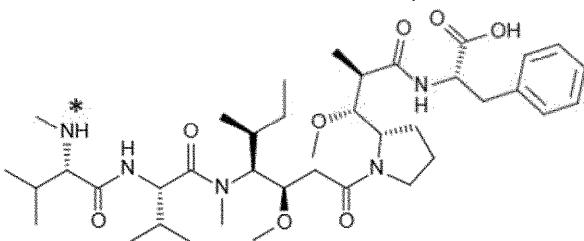
【0309】

本明細書に開示される、例えば抗体薬物コンジュゲートなどの、コンジュゲートの好ましい態様において、薬物部分はアウリスタチンである。好ましくは、アウリスタチンは、モノメチルアウリスタチンF(MMAF)またはモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である。より好ましくは、アウリスタチンはモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である。

30

【0310】

本明細書に記載される抗体薬物コンジュゲートのいくつかの態様において、薬物部分はモノメチルアウリスタチンF(MMAFとしても公知)である。MMAFは以下の構造式：



MMAF

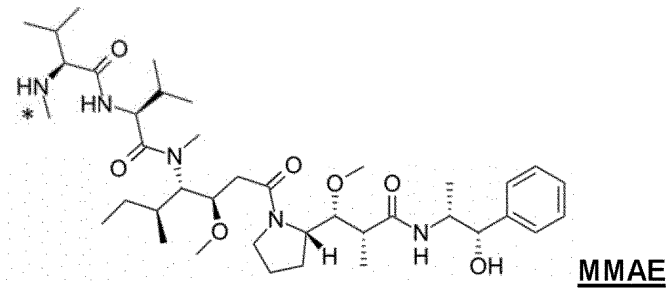
40

によって表される。好ましくは、MMAFは、アスタリスク(「*」)で示されたN末端を介してリンカーLへ結合される。

【0311】

いくつかの態様において、アウリスタチン薬物部分はモノメチルアウリスタチンE(MMAEとしても公知)である。MMAEは以下の構造式：

50



によって表される。好ましくは、MMAEは、アスタリスク(「*」)で示されたN末端を介してリンカーLへ結合される。

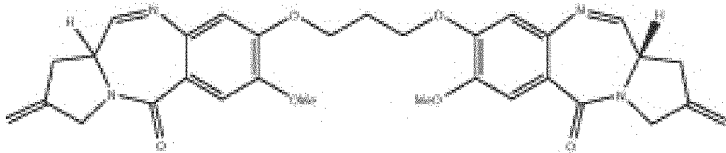
10

【0312】

これらの分子は、ビンクリスチンのチューブリンへの結合（ビンカ/ペプチド領域として公知の位置で）を非競合的に阻害するが、RZX/MAY領域に結合することが明らかにされている。

【0313】

薬物部分は、リンカーおよび/または受容体結合分子へのカップリングのために置換または誘導体化されていてもよい、以下の構造：

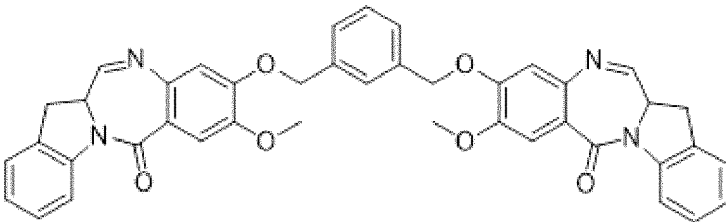


20

を有する化合物などの、ピロロベンゾジアゼピン二量体であり得る。

【0314】

薬物部分は、以下の構造：



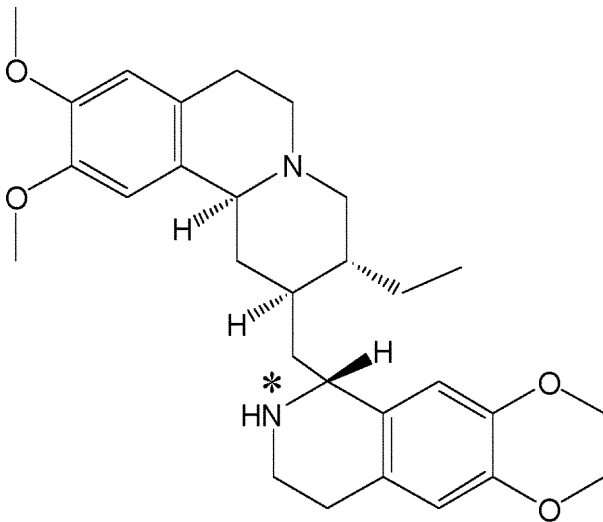
30

を有する化合物などの、インドリノベンゾジアゼピン二量体であり得る。

【0315】

薬物部分はエメチンであり得る。エメチンは、タンパク質生合成の阻害、DNA相互作用、およびアポトーシス促進因子の調節などのメカニズムを介して、アポトーシスによって抗腫瘍効果を示す(例えば、Uzor, “Recent Developments on Potential New Applications of Emetine as Anti-Cancer Agent”, EXCLI Journal 2016; 15:323-238, <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-280>を参照されたい)。エメチンは、以下の構造：

40



を有する。エメチンは、アスタリスク(「*」)でマークされた窒素原子を介してリンカーLへ結合され得る。

【0316】

薬物部分は放射性同位体であり得る。本明細書に記載される典型的な放射性同位体は、小線源、通常はヨウ素-125、ヨウ素-131、イリジウム-192またはパラジウム-103などのγまたはβ放射体に関連し得る。

【0317】

薬物部分は治療用タンパク質もしくはペプチドまたはその断片であり得る。典型的な例は、インターロイキン、リシン、ジフテリア毒素、緑膿菌外毒素PE38などのサイトカインである。

【0318】

薬物部分は、キナーゼ阻害剤、好ましくは腫瘍形成促進機能に関連するキナーゼの阻害剤であり得る。例示的なキナーゼ阻害剤には、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、ボナチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アフアチニブ、オシメルチニブ、ラパチニブ、ネラチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、パゾパニブ、アキシチニブ、レンバチニブ、カボザチニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、セルチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロラチニブ、イブルチニブ、アカリブルチニブ、ミドスタウリン、ルキシソリチニブ、イデラリシブ、コパンリシブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、またはアベマシクリブが含まれる。

【0319】

薬物部分はCDK(サイクリン依存性キナーゼ)阻害剤であり得る。「CDK阻害剤」は、本明細書で用いる場合、CDK(サイクリン依存性キナーゼ)の機能を阻害する任意の化学物質または薬物を意味する。本開示において薬物部分として使用され得るCDK阻害剤はAT7519である(例えば、Santo et al., AT7519, “A novel small molecule multi-cyclin-dependent kinase inhibitor, induces apoptosis in multiple myeloma via GSK-3β activation and RNA polymerase II inhibition”, *Oncogene* (2010) 29, 2325-2336, doi: 10.1038/onc.2009.510を参照されたい)。AT7519は、以下の構造:

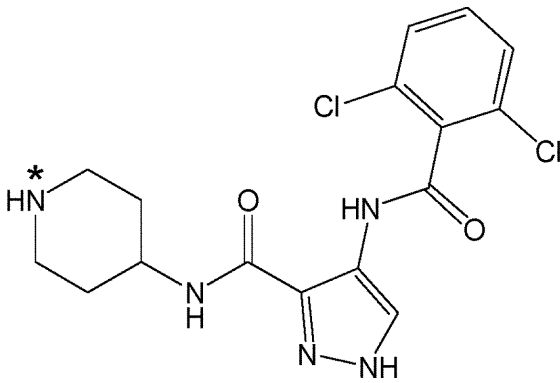
10

20

30

40

50



10

を有する。AT7519は、アスタリスク(「*」)でマークされた窒素原子を介してリンカーLへ結合され得る。

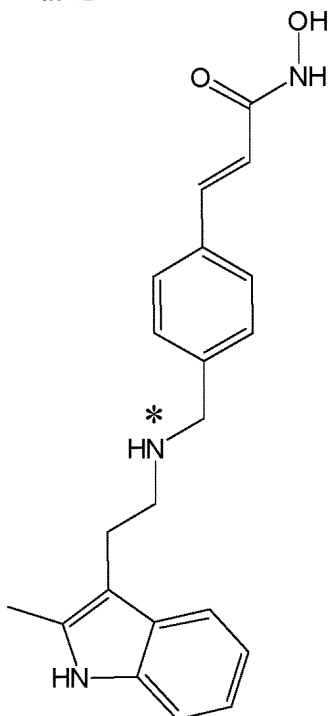
【0320】

薬物部分はヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤であり得る。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)を阻害する化合物である。本開示において薬物部分として使用され得るヒストンデアセチラーゼ阻害剤(histone deacetylase inhibitor)はパノビノスタットである(例えば、Rasmussen et al., “Panobinostat, a histone deacetylase inhibitor, for latent-virus reactivation in HIV-infected patients on suppressive antiretroviral therapy: a phase 1/2, single groups, clinical trial”, Lancet HIV 2014, 1:e13-21, [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(14\)70014-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(14)70014-1)を参照されたい)。パノビノスタットは、以下の構造:

20

30

40



を有する。AT7519は、アスタリスク(「*」)でマークされた窒素原子を介してリンカーLへ結合され得る。

【0321】

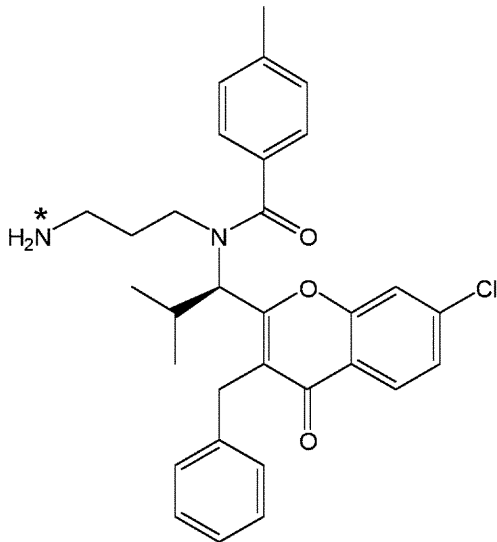
薬物部分はMEK阻害剤であり得る。MEK阻害剤は、本明細書で用いる場合、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ酵素MEK1および/またはMEK2を阻害する化学物質または薬物を表す。それらは、いくつかのがんにおいて過活性であることが多いMAPK/ERK経路に影響を及ぼすために使用することができる。したがって、MEK阻害剤は

50

いくつかのがん、特にBRAF変異メラノーマ、およびKRAS/BRAF変異結腸直腸がんの処置に有望である。典型的なMEK阻害剤には、トラメチニブ(GSK1120212)、コビメチニブもしくはXL518、ピニメチニブ(MEK162)、セルメチニブ、PD-325901、CI-1040、PD035901、またはTAK-733が含まれる。

【0322】

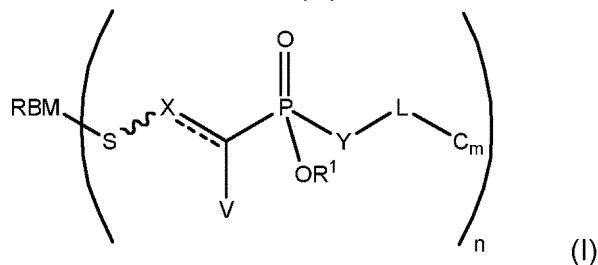
薬物部分はKSP(キネシンスピンドルタンパク質)阻害剤であり得る。KSP阻害剤の例には、イスピネシブ(SB-715992)、SB743921、AZ 3146、GSK923295、BAY 1217389、MPI-0479605、およびARQ 621が含まれる。いくつかの態様において、SB743921は、本開示において薬物部分として使用され得る(例えば、Song et al., “KSP inhibitor SB743921 induces death of multiple myeloma cells via inhibition of the NF-κB signaling pathway”, BMB Reports 2015, 48(10): 571-576, <http://dx.doi.org/10.5483/BMBRep.2015.48.10.015>を参照されたい)。SB743921は、以下の構造：



を有する。SB743921は、アスタリスク(「*」)でマークされた窒素原子を介してリンカーLへ結合され得る。

【0323】

本発明はまた、式(I)を有するコンジュゲート：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し；

式中：

RBMは抗体であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

Vは、



が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、



が単結合である場合はHであり；

Xは、



10

が二重結合である場合は R_3-C であり；または

Xは、



が単結合である場合は

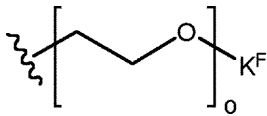


であり；

20

YはNHであり；

R^1 は、構造：



を有するポリエチレングリコール単位であり、

ここで、



30

はOの位置を示し；

K^F は、本明細書に定義される通りであり；好ましくは K^F はHであり；かつ

o は、本明細書に定義されるような整数であり；

好ましくは、 o は8～30の範囲の整数であり；

より好ましくは、 o は4～16；さらにより好ましくは8～16の範囲の整数であり；さらにより好ましくは o は10、11、12、13または14であり；さらにより好ましくは o は11、12または13であり；なおより好ましくは o は12であり；または

より好ましくは o は16～30；さらにより好ましくは20～28の範囲の整数であり；さらにより好ましくは o は22、23、24、25または26であり；さらにより好ましくは、 o は23、24または25であり；なおより好ましくは o は24であり；

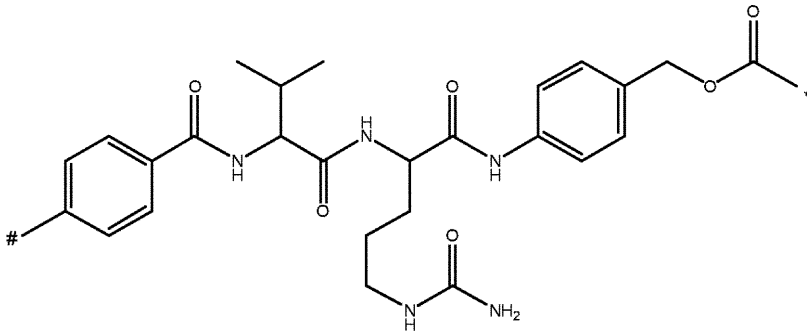
40

R^3 はHであり；

R^4 はHであり；

Lは、以下の構造：

50



を有するリンカーであり、ここで、#はYへの接続点を示し、かつ*は薬物部分(D)への接続点を示し；

Dは薬物部分であり；

mは1であり；かつ

nは、本明細書に定義されるような整数であり；

好ましくはnは1～10；より好ましくは2～10；さらにより好ましくは4～10；さらにより好ましくは6～10、さらにより好ましくは7～10の範囲の整数であり、なおより好ましくはnは8であり；または

好ましくはnは1～10、より好ましくは2～8、さらにより好ましくは3～6の範囲の整数であり、さらにより好ましくはnは4または5であり、なおより好ましくはnは4である。

【0324】

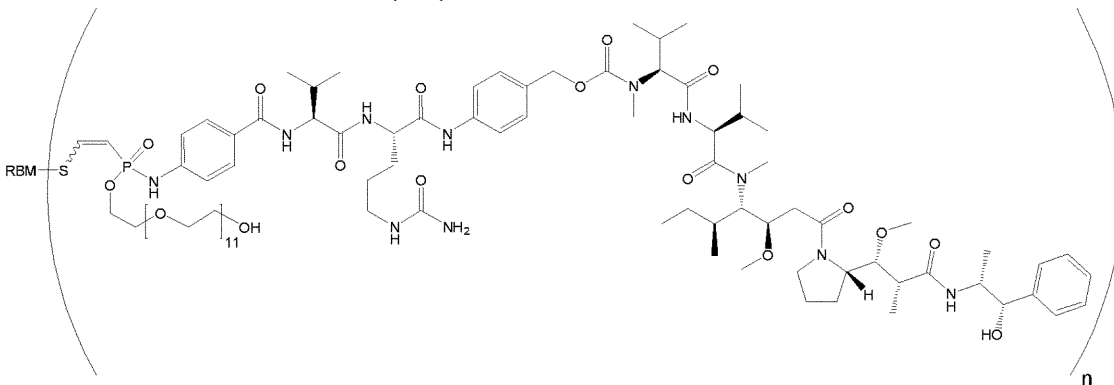
好ましくは、薬物部分Dは、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)である。

【0325】

より好ましくは、薬物部分DはモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である。

【0326】

本発明はまた、以下の式(1a)を有するコンジュゲートに関し：



(1a)

式中：

RBMは抗体であり；かつ

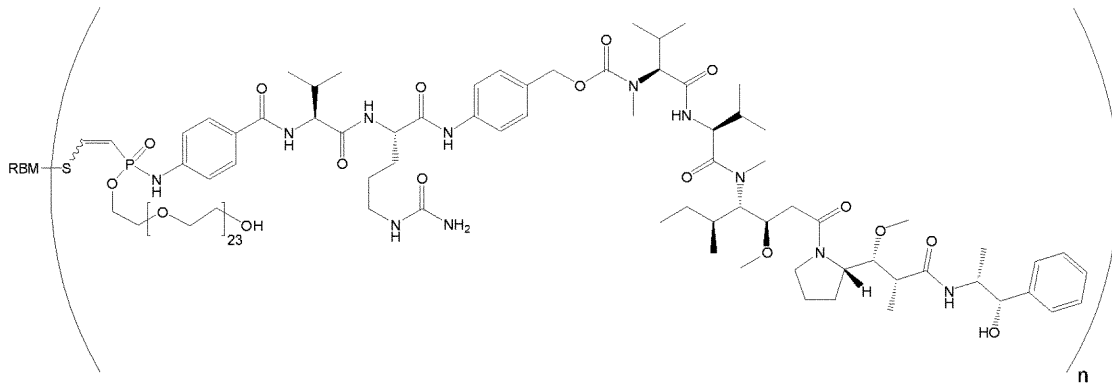
nは、本明細書に定義されるような整数であり；

好ましくはnは1～10；より好ましくは2～10；さらにより好ましくは4～10；さらにより好ましくは6～10、さらにより好ましくは7～10の範囲の整数であり、なおより好ましくはnは8であり；または

好ましくはnは1～10、より好ましくは2～8、さらにより好ましくは3～6の範囲の整数であり、さらにより好ましくはnは4または5であり、なおより好ましくはnは4である。

【0327】

本発明はまた、以下の式(1b)を有するコンジュゲートに関し：



10

(1b)

式中：

RBMは抗体であり；かつ

nは、本明細書に定義されるような整数であり；好ましくはnは1～10；より好ましくは2～10；さらにより好ましくは4～10；さらにより好ましくは6～10、さらにより好ましくは7～10の範囲の整数であり、なおよびより好ましくはnは8であり；または

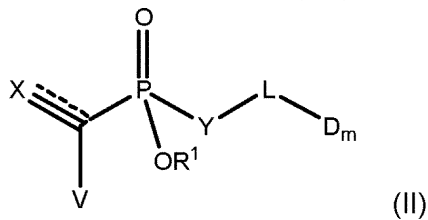
20

好ましくはnは1～10、より好ましくは2～8、さらにより好ましくは3～6の範囲の整数であり、さらにより好ましくはnは4または5であり、なおよびより好ましくはnは4である。

【0328】

式(II)の化合物

本発明はまた、式(II)を有する化合物：



30

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し、

式中：



は三重結合であり；または



40

は二重結合であり；

Vは、



が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、



50

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、



が二重結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である。

【0329】

好ましくはR³はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³はHである。好ましくはR⁴は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁴は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁵は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁵は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁶は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁶は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁷は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁷は、存在する場合、Hである。

【0330】

好ましくは、



は三重結合であり；Vは存在せず；XはR₃-Cであり；かつR³は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR³はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³はHである。

【0331】

より好ましくは、



10

20

30

40

50

は三重結合を表し；Vは存在せず；Xは R_3-C を表し、かつ R_3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルを表す。好ましくは、 R_3 は、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルを表す。なおより好ましくは、 R^3 はHである。

【0332】

いくつかの態様において、

10

は二重結合であり得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは、VはHであり；Xは、



であり； R_3 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；より好ましくは R^3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、より好ましくは R^3 はHであり； R^4 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは、 R^4 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは R^4 はHである。

20

【0333】

いくつかの態様において、

は二重結合を表し得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり得；Xは、



30

を表し得；かつ R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは (C_1-C_8) アルキルを表し得る。好ましくは、 R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルを表す。好ましくは、 R_3 および R_4 は同じであり；なおより好ましくは、 R_3 、 R_4 およびVは同じである。より好ましくは、 R_3 および R_4 は両方ともHである。好ましくは、Vは、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルである。なおより好ましくは、VはHである。好ましい態様において、 R_3 、 R_4 およびVはそれぞれHである。

40

【0334】

式(II)の化合物のいずれか1つにおいて、変数は、特に式(I)のコンジュゲートおよび/または式(III)のチオール含有分子に関して、本明細書に記載されるように定義され得る。したがって、RBM、

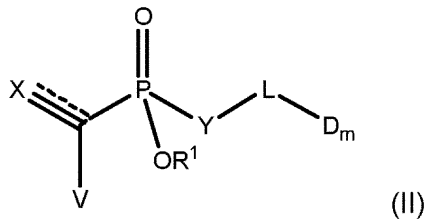
、V、X、Y、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、L、D、mおよびnは、本明細書に定義される通りである。好ましくは、YはNHである。

【0335】

式(I)のコンジュゲートを調製する方法

50

本発明はまた、式(I)のコンジュゲートを調製する方法に関し、該方法は、
式(II)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

は

は三重結合であり；または

は

は二重結合であり；

Vは、

は

が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、

は

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

は

が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

は

が二重結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

10

20

30

40

50

R^5 は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^6 は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R^7 は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

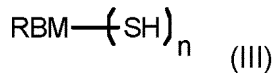
Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である、

式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

式(III)のチオール含有分子であって、



式中、

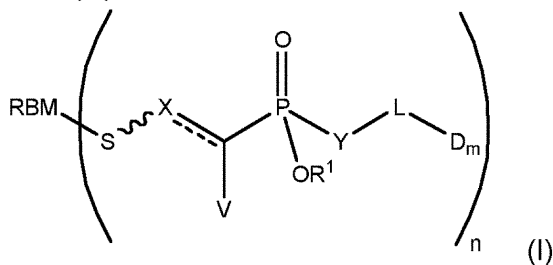
RBMは受容体結合分子であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

式(III)のチオール含有分子と

を反応させて、

式(I)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

式中：

は、式(II)の化合物中の

が三重結合である場合は二重結合であり；または

は、式(II)の化合物中の

が二重結合である場合は単結合であり；

Vは、

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、



が単結合である場合は



10

であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

20

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

30

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を生じさせる段階を含む。

【0336】

好ましくはR³はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³はHである。好ましくはR⁴は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁴は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁵は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁵は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁶は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁶は、存在する場合、Hである。好ましくはR⁷は、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁷は、存在する場合、Hである。

40

【0337】

好ましくは、



は三重結合であり；Vは存在せず；XはR₃-Cであり；かつR³は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR³はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³はHであり；かつ



50

は二重結合を表す。

【0338】

より好ましくは、

は三重結合を表し；Vは存在せず；Xは R_3-C を表し、 R_3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルを表し；かつ

10

は二重結合を表す。好ましくは、 R_3 は、Hまたは (C_1-C_6) アルキル、より好ましくはHまたは (C_1-C_4) アルキル、さらにより好ましくはHまたは (C_1-C_2) アルキルを表す。なおより好ましくは、 R_3 はHである。

【0339】

いくつかの態様において、

は二重結合であり得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは、VはHであり；Xは、

20



であり； R_3 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；かつ

は結合を表し得；より好ましくは R^3 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、より好ましくは R^3 はHであり； R^4 は、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは、 R^4 はHまたは (C_1-C_8) アルキルであり、好ましくは R^4 はHである。

30

【0340】

いくつかの態様において、

は二重結合を表し得；VはHまたは (C_1-C_8) アルキルであり得；Xは、



40

を表し得； R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは (C_1-C_8) アルキルを表し得；かつ

は結合を表し得る。好ましくは、 R_3 および R_4 は、独立して、Hまたは C_1-C_6 -アルキル、より好ましくはHまたは C_1-C_4 -アルキル、さらにより好ましくはHまたは C_1-C_2 -アルキルを表す。好ましくは、 R_3 および R_4 は同じであり；なおより好ましくは、 R_3 、 R_4 およびVは同じである。より好ましくは、 R_3 および R_4 は両方ともHである。好ましくは、Vは、Hまたは C_1-C_6 -アルキル、より好ましくはHまたは C_1-C_4 -アルキル、さらにより好ましくはHまたは C_1-C_2 -アルキルである。なおより好ましくは、VはHである。好ましい態様において、 R_3 、 R_4 およびVはそれぞれHである。

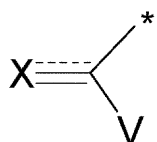
50

【0341】

本明細書で用いられる表現

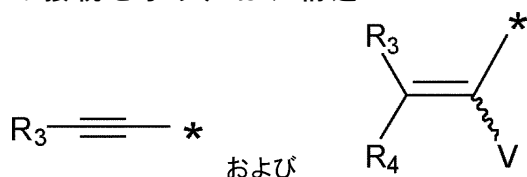
および

に関して、当業者に一般に知られているように、各炭素原子は四価であることに留意されたい。したがって、構造：



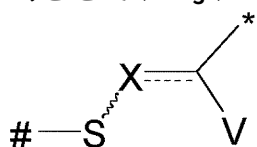
10

(ここで、XおよびVは本明細書に定義される通りであり、かつアスタリスク(*)はリンへの接続を示す) は、構造：

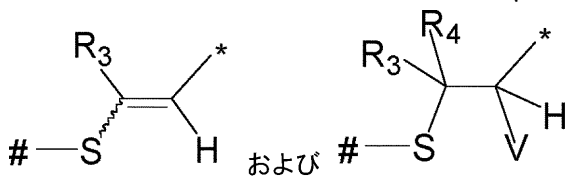


20

(ここで、R₃、R₄およびVは本明細書に定義される通りである) を含む。構造：



(ここで、XおよびVは本明細書に定義される通りであり、アスタリスク(*)はリンへの接続を示し、かつ#は受容体結合分子(RBM)への接続を示す) は、構造：



30

(ここで、R₃、R₄およびVは本明細書に定義される通りであり、かつHは水素である) を含む。波状結合は、二重結合の立体配置がEまたはZであってもよいことを示す。また、化合物がE異性体とZ異性体の混合物として存在することも可能である。

40

【0342】

例えば抗体など、受容体結合分子が1つまたは複数のジスルフィド架橋を含む場合、方法は、チオール基(SH)を形成するために還元剤の存在下で受容体結合分子の少なくとも1つのジスルフィド架橋を還元する段階をさらに含み得る。次いで、式(I)のコンジュゲートを生成するために、式(III)の得られた化合物を式(II)の化合物と反応させ得る。還元剤は、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、ジチオトレイトール(DTT)、亜ジチオン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムからなる群より選択され得る。したがって、還元剤はジチオトレイトール(DTT)であり得る。還元剤は亜ジチオン酸ナトリウムであり得る。還元剤は亜硫酸ナトリウムであり得る。好ましくは、還元剤はトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)である。

50

【0343】

好ましくは、少なくとも1つのジスルフィド架橋の還元は、還元される1ジスルフィド架橋当たり約1～約3当量、好ましくは約1～約2当量、より好ましくは約1当量の還元剤を使用することを含む。この文脈において、1つのジスルフィド架橋を還元して2つのチオール基(SH)を得るために、理論的には1当量の還元剤、特に本明細書に記載されるような還元剤が必要であることに留意されたい。

【0344】

好ましくは、式(III)のチオール含有分子を、1チオール基(SH)当たり、約1～約4当量、好ましくは約1～約3当量、より好ましくは約1～約2当量、さらにより好ましくは約1.5当量の式(II)の化合物と反応させる。

10

【0345】

好ましくは、式(II)の化合物と式(III)のチオール含有分子との反応を水性媒体中で行う。

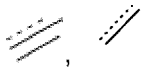
【0346】

好ましくは、式(II)の化合物と式(III)のチオール含有分子との反応を、中性pHまたはわずかに塩基性の条件下で行う。さらにより好ましくは、反応をpH 6～10で行う。なおより好ましくは、反応をpH 7～9で行う。

【0347】

方法のいずれか1つにおいて、変数は、特に式(I)のコンジュゲートおよび/または式(I)の化合物に関して、本明細書に記載されるように定義され得る。したがって、RBM、

20



、V、X、Y、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、L、D、mおよびnは、本明細書に定義される通りである。好ましくは、YはNHである。

【0348】

式(II)の化合物を調製する方法は当技術分野において公知である。説明的な例として、基YがNHである式(II)の化合物は、例えば、参照により本明細書に組み入れられるWO 2018/041985 A1に記載されるような技術および条件、例えばシュタウディンガーホスホナイト反応を用いることによって調製され得る。YがSまたはOである式(II)の化合物は、例えば、参照により本明細書に組み入れられるWO 2019/170710に記載されるような技術および条件を用いることによって調製され得る。WO 2019/170710に記載されるように、YがSまたはOである式(I)の化合物に類似した方法で、Yが CR^6R^7 である式(II)の化合物は、説明的な例として、例えば、例えばグリニャール化合物または有機リチウム化合物などの好適な有機金属化合物を用いてリン原子において置換することによって調製され得る。当業者は、式(II)の化合物を調製するために好適な方法および条件を容易に選択する。本開示の実施例セクションはまた、式(II)の化合物および/または式(I)のコンジュゲートを調製または取得する方法に関するガイダンスを含む。

30

【0349】

本発明はまた、本明細書に記載されるような式(I)のコンジュゲートを調製する任意の方法によって得ることができるかまたは得られる式(I)のコンジュゲートに関する。

40

【0350】

薬学的組成物

本発明は、さらに、式(I)のコンジュゲートを含む薬学的組成物に関する。

【0351】

薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み得、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、0より多い～約14、好ましくは約1～約14、より好ましくは約2～約14、さらにより好ましくは約4～約14、さらにより好ましくは約5～約12、さらにより好ましくは約6～約12、さらにより好ましくは約7～約10、なおより好ましくは約8である。したがって、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を

50

含み得、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、0より多い～約14である。好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約1～約14である。より好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約2～約14である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約4～約14である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約5～約12である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約6～約12である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約6～約10である。なおより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約8である。受容体結合分子が、いくつかの好ましい態様において、抗体または抗体断片である場合、そのような平均数は「平均薬物抗体比(DAR_{av})」とも表示される。この文脈において、当業者は、組成物は、1受容体結合分子当たりの薬物部分の数が異なってもよく、かつ、非コンジュゲート化受容体結合分子を任意で含んでもよい、コンジュゲートの集団を含み得、その結果、1受容体結合分子当たりの薬物部分 (drug moiety) の平均数となることを理解する。

10

20

【0352】

薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み得、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、0より多い～約14、好ましくは約1～約14、より好ましくは約1～約12、さらにより好ましくは約2～約10、さらにより好ましくは約2～約8、さらにより好ましくは約2～約6、さらにより好ましくは約3～約5、なおより好ましくは約4である。したがって、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み得、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、0より多い～約14である。好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約1～約14である。より好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約1～約12である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約2～約10である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約2～約8である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約2～約6である。さらにより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約3～約5である。なおより好ましくは、薬学的組成物は式(I)のコンジュゲートの集団を含み、ここで、1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数は、約4である。受容体結合分子が抗体または抗体断片である場合、そのような平均数は「平均薬物抗体比(DAR_{av})」とも表示される。

30

40

【0353】

薬学的組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体をさらに含んでもよい。特定の態様において、「薬学的に許容される」という用語は、動物、特にヒトにおける使用について規制当局または他の一般に認められた薬局方によって承認されたことを意味する。薬学的に許容される担体は当技術分野において周知であり、例えば、ヒトまたは非ヒト対象への投与に適した、水、5%のデキストロース、もしくは生理的緩衝食塩水などの水溶液、またはグリコール、グリセロール、オリーブ油などの油、もしくは注射用有機エステルなどの他の溶媒もしくはビヒクルが含まれる。特定の例示的な薬学的に許容される担体には、(生分解性)リポソーム；生分解性ポリマーであるD,L-乳酸グリコール酸共重

50

合体 (PLGA) のミクロスフェア、アルブミンミクロスフェア；合成ポリマー（可溶性）；ナノファイバー、タンパク質-DNA複合体；タンパク質コンジュゲート；赤血球；またはピロソームが含まれる。様々な単体を基剤とする剤形は、固体脂質ナノ粒子 (SLN)、ポリマーナノ粒子、セラミックナノ粒子、ヒドロゲルナノ粒子、共重合ペプチドナノ粒子、ナノ結晶およびナノ懸濁液、ナノ結晶、ナノチューブおよびナノワイヤー、官能基付加されたナノキャリア、ナノスフェア、ナノカプセル、リポソーム、脂質エマルジョン、脂質マイクロチューブル/マイクロシリンダー、脂質マイクロバブル、リポスフェア、リポポリプレックス、逆脂質ミセル、デンドリマー、エトソーム、マルチコンボジット超薄型カプセル、アクアソーム、ファーマコソーム、コロイドソーム、ニオソーム、ディスコーム、プロニオソーム、ミクロスフェア、マイクロエマルジョン、およびポリマーミセルを含む。他の適切な薬学的に許容される担体および賦形剤は、特に、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991) および Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 5th Ed., Govi-Verlag Frankfurt (1997) に記載されている。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition; Lippincott Williams & Wilkins, 2005 を参照されたい。

10

【0354】

いくつかの態様において、薬学的に許容される担体または組成物は無菌である。薬学的組成物は、活性剤に加えて、例えば、増量剤、充填剤、可溶化剤、安定化剤、浸透剤、吸収増強剤などとして作用する、生理学的に許容される化合物を含むことができる。生理学的に許容される化合物には、例えば、炭水化物、例えばグルコース、スクロース、ラクトース；デキストラン；ポリオール、例えばマンニトール；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸もしくはグルタチオン；保存剤；キレート化剤；緩衝剤；または他の安定化剤もしくは賦形剤が含まれる。

20

【0355】

薬学的に許容される担体および/または生理学的に許容される化合物の選択は、例えば、活性剤の性質、例えば、溶解性、適合性（通常の使用状況下で薬学的組成物の薬学的有効性を実質的に低下させる様式で相互作用することなく、物質が組成物中に共に存在し得ることを意味する）および/または組成物の投与経路に依存し得る。

30

【0356】

本発明の薬学的組成物は、本明細書に記載される式(1)のコンジュゲートの治療的有効量を含み、様々な形態、例えば、固体、液体、気体または凍結乾燥形態で構成することができ、特に、軟膏、クリーム、経皮パッチ、ゲル、散剤、錠剤、液剤、エアロゾル、顆粒、丸薬、懸濁剤、乳剤、カプセル、シロップ、液剤、エリキシル剤、エキス剤、チンキ剤、もしくは流エキスの形態、または局所もしくは経口投与に特に適した形態であり得る。式(1)のコンジュゲートの投与には様々な経路が適用可能で、限定されないが、経口、局所、経皮、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、または眼内が含まれる。しかし、必要に応じて、当業者は任意の他の経路を容易に選択し得る。

40

【0357】

処置の方法における使用

実施例に示されるように、本発明の式(1)のコンジュゲートは処置、特にがんの処置のために使用することができる。したがって、本発明はさらに、疾患を処置する方法であって、その必要がある対象または患者に本発明のコンジュゲートまたは本発明の薬学的組成物の有効量を投与する段階を任意で含む、方法における使用のための、本発明の式(1)のコンジュゲートに関する。また、本発明は、疾患を処置する方法であって、その必要がある対象または患者に本発明のコンジュゲートまたは本発明の薬学的組成物の有効量を投与する段階を任意で含む、方法における使用のための、本発明の薬学的組成物に関する。疾患はCD30の過剰発現に関連し得る。疾患はHer2の過剰発現に関連し得る。疾患はがんであり得る。がんは固形腫瘍であり得る。疾患は、CD30の過剰発現に関連するがんであり得る。疾患は、Her2の過剰発現に関連するがんであり得る。

50

【0358】

本発明はまた、疾患を処置するための医薬の製造のための、本発明の式(I)のコンジュゲートの使用にも関する。本発明はまた、疾患を処置するための医薬の製造のための、本発明の薬学的組成物の使用にも関する。疾患はCD30の過剰発現に関連し得る。疾患はHer2の過剰発現に関連し得る。疾患はがんであり得る。がんは固形腫瘍であり得る。疾患は、CD30の過剰発現に関連するがんであり得る。疾患は、Her2の過剰発現に関連するがんであり得る。

【0359】

本発明はまた、疾患を処置する方法であって、その必要がある対象または患者に本発明の式(I)のコンジュゲートの有効量を投与する段階を含む、方法にも関する。本発明はまた、疾患を処置する方法であって、その必要がある対象または患者に本発明の薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、方法にも関する。疾患はCD30の過剰発現に関連し得る。疾患はHer2の過剰発現に関連し得る。疾患はがんであり得る。がんは固形腫瘍であり得る。疾患は、CD30の過剰発現に関連するがんであり得る。疾患は、Her2の過剰発現に関連するがんであり得る。

【0360】

「有効量」という語句は、一般に、単独でまたは別の治療剤と組み合わせて使用する場合、対象を疾患の発症から保護するか、あるいは疾患症状の重症度の減少、疾患症状のない期間の頻度および期間の増加、または疾患の苦痛による欠陥もしくは障害の予防によって証明される疾患退縮を促進する、治療剤（例えば、本発明のコンジュゲート）の量を指す。疾患退縮を促進する治療剤の能力は、臨床試験中のヒト対象で、ヒトにおける有効性を予測する動物モデル系で、またはインビトロ検定における前記剤の活性の検定によるなどの、当業者には公知の様々な方法を用いて評価することができる。正確な量は処置の目的に依存することになり、当業者であれば公知の技術（例えば、Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compoundingを参照されたい）を用いて確認できるであろう。

【0361】

さらに、本発明は、患者のがんを処置する方法における使用のための、本明細書に記載されるような式(I)のコンジュゲートに関する。本発明はまた、患者のがんを処置する方法における使用のための、本明細書に記載されるような薬学的組成物に関する。「患者」という用語は、本発明によれば、ヒト、非ヒト霊長類または別の動物、特に、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、または、マウスおよびラットなどのげっ歯類などの哺乳動物を意味する。特に好ましい態様において、患者はヒトである。特に記載がない限り、「患者」または「対象」という用語は本明細書において交換可能に使用される。「処置」という用語は、すべてのその文法的形態において、治療的または予防的処置を含む。「治療的または予防的処置」は、臨床および/または病理学的症状の完全な予防を目的とした予防的処置、または臨床および/または病理学的症状の改善もしくは寛解を目的とした治療的処置を含む。したがって、「処置」という用語には、疾患の改善または予防も含まれる。

【0362】

「がん」という用語は、本明細書で用いる場合、任意のがんを示すことができ、例えば、前記がんは、青年期のがん、副腎皮質がん、肛門がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、子宮頸がん、脊索腫、慢性骨髄増殖性腫瘍、大腸がん、頭蓋咽頭腫、胎児性腫瘍、髄芽腫および他の中枢神経系、小児(脳がん)、子宮内膜がん(子宮がん)、上衣腫、小児(脳がん)、食道がん、感覚神経芽細胞腫(頭頸部がん)、ユーイング肉腫(骨がん)、頭蓋外胚細胞腫瘍、小児、性腺外胚細胞腫瘍、卵管がん、胆嚢がん、胃(胃)がん、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍(GIST)、妊娠性絨毛性疾患、頭頸部がん、心臓腫瘍、肝細胞(肝臓)がん、組織球症、ランゲルハンス細胞、下咽頭がん(頭頸部がん)、眼内黒色腫、腭島細胞腫瘍、腭神経内分泌腫瘍、カポジ肉腫(軟部肉腫)、腎臓(腎細胞)がん、ランゲル

ハンス細胞組織球症、喉頭がん(頭頸部がん)、口唇口腔がん(頭頸部がん)、肝臓がん、肺がん、男性乳がん、黒色腫、黒色腫、眼内(眼)、メルケル細胞がん(皮膚がん)、中皮腫、悪性、口腔がん(頭頸部がん)、多発性内分泌腫瘍症候群、鼻腔および副鼻腔がん(頭頸部がん)、上咽頭がん(頭頸部がん)、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌、口腔がん、口唇および口腔がんおよび中咽頭がん(頭頸部がん)、骨肉腫、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症(小児喉頭)、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん(頭頸部がん)、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん(頭頸部がん)、褐色細胞腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫(肺がん)、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、肺炎症性筋線維芽細胞腫瘍(肺がん)、直腸がん、腎細胞(腎臓)がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、小児(軟部肉腫)、唾液腺がん(頭頸部がん)、皮膚がん、小細胞肺癌、小腸がん、軟部肉腫、皮膚扁平上皮がん - 皮膚がんを参照、原発不明の頸部扁平上皮がん、転移性(頭頸部がん)、胃(stomach)(胃(gastric))がん、精巣がん、胸腺腫および胸腺がん、甲状腺がん、気管気管支腫瘍(肺がん)、腎盂および尿管の移行上皮がん(腎臓(腎細胞)がん)、尿管および腎盂、移行上皮がん(腎臓(腎細胞)がん)、尿道がん、子宮がん、子宮内膜、子宮肉腫、膣がん、血管腫瘍(軟部肉腫)、外陰がん、ならびにウィルムス腫瘍および他の小児腎臓腫瘍からなる群より選択されてもよい。前記がんは、例えば、また、リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫(HL)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、大細胞型B細胞リンパ腫、小児リンパ腫、T細胞リンパ腫および腸症関連T細胞リンパ腫(EATL)、白血病、例えば、急性骨髄性白血病(AML)、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、および肥満細胞白血病、胚細胞がん、移植片対宿主病(GvHD)、ならびに狼瘡、特に全身性エリテマトーデス(SLE)、好ましくはホジキンリンパ腫(HL)または未分化大細胞リンパ腫(ALCL)からなる群より選択されてもよい。がんは、末梢T細胞リンパ腫-非特異型(PTCL-NOS)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、腸症関連T細胞リンパ腫(EATL)、成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)、節外性ナチュラルキラー/T細胞リンパ腫(ENKTCL)、肝臓および腸γ/δ-T細胞リンパ腫、TFH形質を伴う節性末梢性T細胞リンパ腫、ならびに濾胞性T細胞リンパ腫からなる群より選択されてもよい。がんは、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)を含む、末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)であってもよい。がんは、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫(pALCL)を含む、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)であってもよい。がんはホジキンリンパ腫(HL)であってもよい。

10

20

30

【0363】

「腫瘍」とは、誤制御された細胞増殖によって形成された細胞群または組織、特にがんを意味する。腫瘍は、構造的構成および正常組織との機能的協調を部分的または完全に欠くことがあり、通常は組織の明確な塊を形成し、これは良性または悪性であり得る。特に、「腫瘍」という用語は悪性腫瘍を指す。「腫瘍」という用語は固形腫瘍を指し得る。1つの態様によれば、「腫瘍」または「腫瘍細胞」という用語は、非固形がんおよび白血病細胞などの非固形がんの細胞も指す。別の態様によれば、それぞれの非固形がんまたはその細胞は、「腫瘍」および「腫瘍細胞」という用語には包含されない。

【0364】

「転移」とは、がん細胞が元の部位から体の別の部分に伝播することを意味する。転移の形成は非常に複雑なプロセスであり、通常はがん細胞が原発腫瘍から脱離し、体循環に入り、体内の他の正常組織内で定着して増殖することを含む。腫瘍細胞が転移すると、新しい腫瘍は二次腫瘍または転移腫瘍と呼ばれ、その細胞は通常は元の腫瘍の細胞と似ている。つまり、例えば、乳がんが肺に転移すると、二次腫瘍は異常な肺細胞ではなく、異常な乳房細胞からなる。したがって肺の腫瘍は、肺がんではなく、転移乳がんと呼ばれる。

40

【0365】

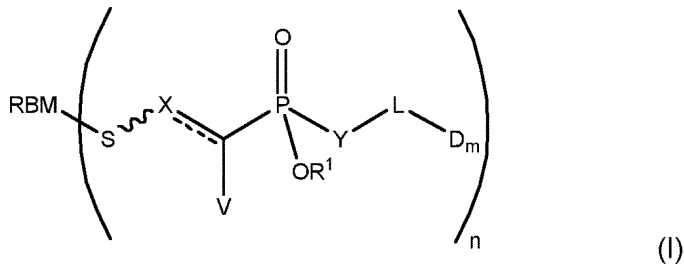
本発明の項目

本発明はさらに下記の項目に関する。

【0366】

1. 式(1)を有するコンジュゲート：

50



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

10

RBMは、受容体結合分子であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

Vは、

20

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

30

が単結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

40

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

50

Lはリンカーであり；
 Dは薬物部分であり；
 mは1～10の範囲の整数であり；かつ
 nは1～20の範囲の整数である、

前記コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0367】

2.

R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^3 がHであり；

R^4 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^4 が、存在する場合、Hであり；

R^5 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^5 が、存在する場合、Hであり；

R^6 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^6 が、存在する場合、Hであり；かつ

R^7 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^7 が、存在する場合、Hである、項目1のコンジュゲート。

【0368】

3.

が二重結合であり；Vが存在せず；Xが R_3-C であり；かつ R^3 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；より好ましくは R^3 がHである、項目1または2のコンジュゲート。

【0369】

4.

が単結合であり；VがHまたは(C_1-C_8)アルキルであり、好ましくは、VがHであり；Xが、



であり； R_3 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；より好ましくは R^3 がHであり； R^4 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^4 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；より好ましくは R^4 がHである、項目1または2のコンジュゲート。

【0370】

5. 受容体結合分子が、抗体、抗体断片、および抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子からなる群より選択される、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0371】

6. 受容体結合分子が抗体であり、

好ましくはここで、抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、およびラクダまたはサメシングルドメイン抗体などのシングルドメイン抗体からなる群より選択される、項目5のコンジュゲート。

【0372】

7. 受容体結合分子が抗体断片であり、

好ましくはここで、抗体断片は二価抗体断片であり、

より好ましくはここで、二価抗体断片は、(Fab)₂断片、二価一本鎖Fv断片、二重親

10

20

30

40

50

和性再標的化(DART)抗体、およびダイアボディからなる群より選択され；または
好ましくはここで、抗体断片は一価抗体断片であり、

より好ましくはここで、一価抗体断片は、Fab断片、Fv断片、および一本鎖Fv断片(sc Fv)からなる群より選択される、項目5のコンジュゲート。

【0373】

8. 受容体結合分子が、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子であり、

好ましくはここで、抗体様結合特性を有するタンパク質性結合分子は、リポカリンファミリーのポリペプチドに基づくムテイン、グルボディ、アンキリン足場に基づくタンパク質、クリスタリン足場に基づくタンパク質、アドネクチン、アビマー、DARPin、およびアフィボディからなる群より選択される、項目5のコンジュゲート。

【0374】

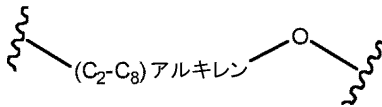
9. YがNHである、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0375】

9a. 受容体結合分子が抗体である、項目9のコンジュゲート。

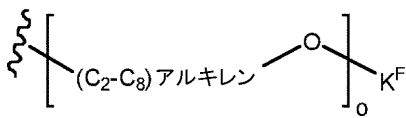
【0376】

10. 第1ポリアルキレングリコール単位 R^F が、構造：



を有するサブユニットを3~100個含み；

好ましくはここで、 R^F が、



であり、

ここで、



はOの位置を示し；

K^F は、-H、- PO_3H 、-(C_1-C_{10})アルキル、-(C_1-C_{10})アルキル- SO_3H 、-(C_2-C_{10})アルキル- CO_2H 、-(C_2-C_{10})アルキル-OH、-(C_2-C_{10})アルキル- NH_2 、-(C_2-C_{10})アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび-(C_2-C_{10})アルキル- $N((C_1-C_3)$ アルキル) $_2$ からなる群より選択され；好ましくは K^F はHであり；かつ

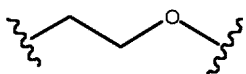
o は3~100の範囲の整数である、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0377】

11. R^F が、少なくとも3つのエチレングリコールサブユニットを含む第1ポリエチレングリコール単位である、項目10のコンジュゲート。

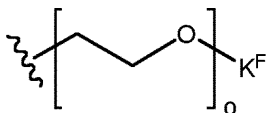
【0378】

12. 第1ポリエチレングリコール単位 R^F が、構造：



を有するサブユニットを3~100個含み；

好ましくはここで、 R^F が、



10

20

30

40

50

であり、
ここで、


はOの位置を示し；

K^F は、 $-H$ 、 $-PO_3H$ 、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル- SO_3H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- CO_2H 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- OH 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- NH_2 、 $-(C_2-C_{10})$ アルキル- $NH(C_1-C_3)$ アルキルおよび $-(C_2-C_{10})$ アルキル- $N((C_1-C_3)アルキル)_2$ からなる群より選択され；好ましくは K^F はHであり；かつ

o は3～100の範囲の整数である、項目11のコンジュゲート。

【0379】

12a. K^F がHである、項目12のコンジュゲート。

【0380】

12b. o が8～30の範囲である、項目12または12aのコンジュゲート。

【0381】

12c. o が8～16の範囲である、項目12bのコンジュゲート。

【0382】

12d. o が10、11、12、13または14である、項目12cのコンジュゲート。

【0383】

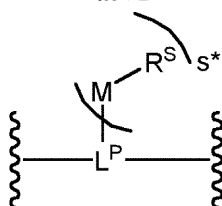
12e. o が20～28の範囲である、項目12dのコンジュゲート。

【0384】

12f. o が22、23、24、25または26である、項目12eのコンジュゲート。

【0385】

13. リンカーLが第2スペーサー単位Aを含み、該第2スペーサー単位が基Zであり、該基Zが構造：



を有し、
ここで、

L^P は並列コネクター単位であり；

R^S は、それぞれ独立して、第2ポリアルキレングリコール単位であり；

Mは、それぞれ独立して、 R^S と L^P とを結合する結合または部分であり；

s^* は1～4の範囲の整数であり；好ましくは、 s^* は1であり；かつ

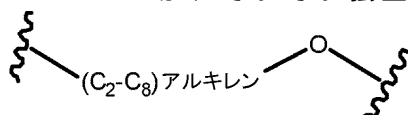
波線は、 $-Y-$ への、および存在する場合はリンカーの別のパーツへの、または薬物部分(-D)への、接続点を示す、項目1～12fのいずれか1つのコンジュゲート。

【0386】

14. Mが、それぞれ独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-C(O)-NH-$ および $-(C_1-C_{10})$ アルキレンからなる群より選択され；好ましくは各Mが $-O-$ である、項目13のコンジュゲート。

【0387】

15. R^S が、それぞれ独立して、構造：



10

20

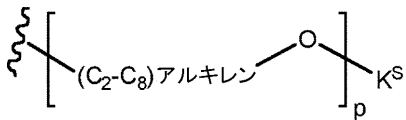
30

40

50

を有するサブユニットを1～100個含み；

好ましくはここで、 R^S は、それぞれ独立して、



であり、

ここで、



10

は、基Z中のMの位置を示し；

K^S は、-H、-PO₃H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)アルキル-SO₃H、-(C₂-C₁₀)アルキル-CO₂H、-(C₂-C₁₀)アルキル-OH、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH₂、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より選択され；好ましくは K^S はHであり；かつ

pは、1～100の範囲の整数である、項目13または14のコンジュゲート。

【0388】

16. R^S が、それぞれ独立して、少なくとも1つのエチレングリコールサブユニットを含む第2ポリエチレングリコール単位である、項目13～15のいずれか1つのコンジュゲート。

20

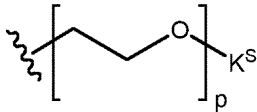
【0389】

17. 第2ポリエチレングリコール単位 R^S が、それぞれ独立して、構造：



を有するサブユニットを1～100個含み、

好ましくはここで、 R^S は、それぞれ独立して、



30

であり、

ここで、



は、基Z中のMの位置を示し；

K^S は、-H、-PO₃H、-(C₁-C₁₀)アルキル、-(C₁-C₁₀)アルキル-SO₃H、-(C₂-C₁₀)アルキル-CO₂H、-(C₂-C₁₀)アルキル-OH、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH₂、-(C₂-C₁₀)アルキル-NH(C₁-C₃)アルキルおよび-(C₂-C₁₀)アルキル-N((C₁-C₃)アルキル)₂からなる群より選択され；好ましくは K^S はHであり；かつ

40

pは、1～100の範囲の整数である、項目16のコンジュゲート。

【0390】

18. リンカーLが切断可能である、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0391】

19. リンカーLが、プロテアーゼ、グルクロニダーゼ、スルファターゼ、ホスファターゼ、エステラーゼによって、またはジスルフィド還元によって切断可能である、項目18のコンジュゲート。

【0392】

50

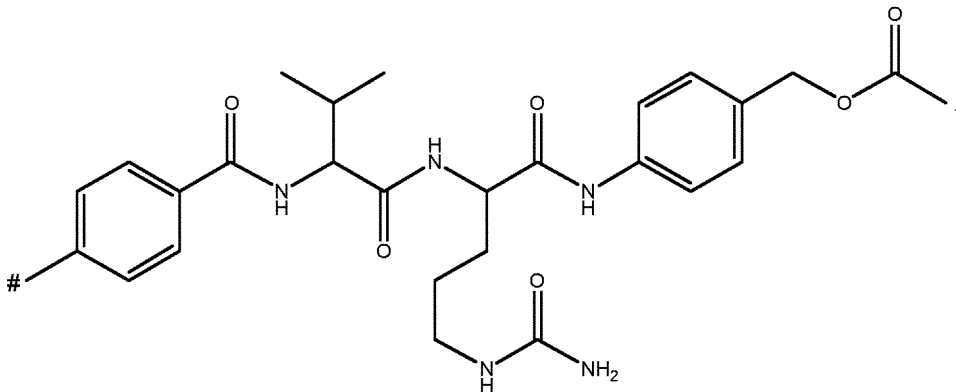
20. リンカーLが、プロテアーゼによって、好ましくはカテプシンBなどのカテプシンによって切断可能である、項目19のコンジュゲート。

【0393】

21. リンカーLが、バリン-シトルリンまたはバリン-アラニン部分を含む、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0394】

22. リンカーLが、



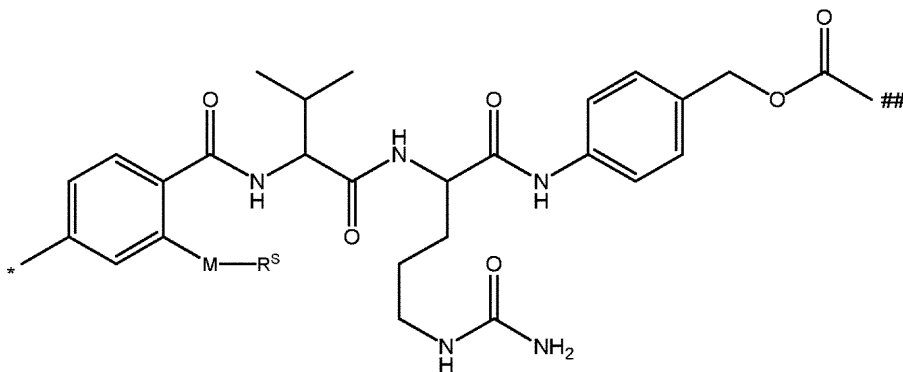
10

であり、ここで、#はYへの接続点を示し、かつ*は薬物部分への接続点を示す、項目21のコンジュゲート。

20

【0395】

23. リンカーLが、



30

であり、

ここで、

R^S は、項目13～17のいずれか1つに定義されるような第2ポリアルキレングリコール単位であり；好ましくは、 R^S は、項目16または17のいずれか1つに定義されるような第2ポリエチレングリコール単位であり；

Mは、項目13または14のいずれか1つに定義される通りであり；好ましくはMは-O-であり；かつ

40

*はYへの接続点を示し；かつ

##は薬物部分への接続点を示す、項目21のコンジュゲート。

【0396】

24. 薬物部分Dが疎水性である、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0397】

25. 薬物部分が、メイタンシノイド、カリケアマイシン、ツブリシン、アマトキシシン、ドラスタチン、およびモノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)などのアウリスタチン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、インドリノベンゾジアゼピン二量体、エメチン、放射性同位体、治療用タンパク質およびペプチド(

50

またはその断片)、キナーゼ阻害剤、CDK阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、ならびにそれらの類似体またはプロドラッグからなる群より選択される、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

【0398】

26. 薬物部分Dが、アウリスタチン、好ましくはモノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)、より好ましくはモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、項目25のコンジュゲート。

【0399】

27. 1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数が、1~14、好ましくは2~14、より好ましくは4~14、さらにより好ましくは5~12、さらにより好ましくは6~12、さらにより好ましくは7~10、なおより好ましくは8である、前述の項目のいずれか1つのコンジュゲート。

10

【0400】

28. 1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの数が、1~14、好ましくは1~12、より好ましくは2~10、さらにより好ましくは2~8、さらにより好ましくは2~6、さらにより好ましくは3~5、なおより好ましくは4である、項目1~26のいずれか1つのコンジュゲート。

【0401】

29. mが1~4の範囲の整数、好ましくは1または2、より好ましくは1であり；かつnが1~20、好ましくは1~10、より好ましくは2~10、さらにより好ましくは4~10、さらにより好ましくは6~10、さらにより好ましくは7~10の範囲の整数、なおより好ましくは8である、項目1~26のいずれか1つのコンジュゲート。

20

【0402】

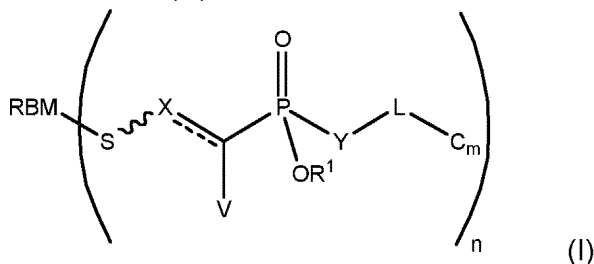
30.

mが1~4の範囲の整数、好ましくは1または2、より好ましくは1であり；かつnが1~20、好ましくは1~10、より好ましくは2~8、さらにより好ましくは3~6の範囲の整数、さらにより好ましくは4または5、なおより好ましくは4である、項目1~26のいずれか1つのコンジュゲート。

【0403】

30a. 式(I)を有するコンジュゲート：

30



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：

40

RBMは抗体であり；

は二重結合であり；または

は単結合であり；

Vは、

50

が二重結合である場合は存在せず；または
Vは、



が単結合である場合はHであり；
Xは、



が二重結合である場合は R_3-C であり；または
Xは、



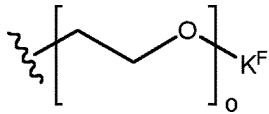
が単結合である場合は



であり；

YはNHであり；

R^1 は、構造：



を有するポリエチレングリコール単位であり、
ここで、



はOの位置を示し；

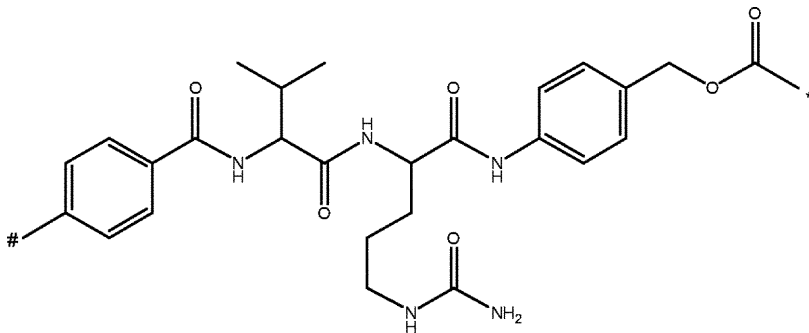
K^+ はHであり；かつ

o は8～30の範囲の整数であり；

R^3 はHであり；

R^4 はHであり；

Lは、以下の構造：



を有するリンカーであり、ここで、#はYへの接続点を示し、かつ*は薬物部分(D)への接続点を示し；

Dは薬物部分であり；

mは1であり；かつ

nは1～10の範囲の整数である、

前記コンジュゲート、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0404】

30b. 薬物部分Dが、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)またはモノメチルアウリスタチンF(MMAF)である、項目33aのコンジュゲート。

【0405】

30c. 薬物部分DがモノメチルアウリスタチンE(MMAE)である、項目30bのコンジュゲート。

【0406】

30d. oが8～16の範囲である、項目30a～30cのいずれか1つのコンジュゲート。

【0407】

30e. oが10、11、12、13または14である、項目30dのコンジュゲート。

10

【0408】

30f. oが20～28の範囲である、項目30a～30cのいずれか1つのコンジュゲート。

【0409】

30g. oが22、23、24、25または26である、項目30gのコンジュゲート。

【0410】

30h. nが2～10の範囲である、項目30a～30gのいずれか1つのコンジュゲート。

【0411】

30i. nが4である、項目30hのコンジュゲート。

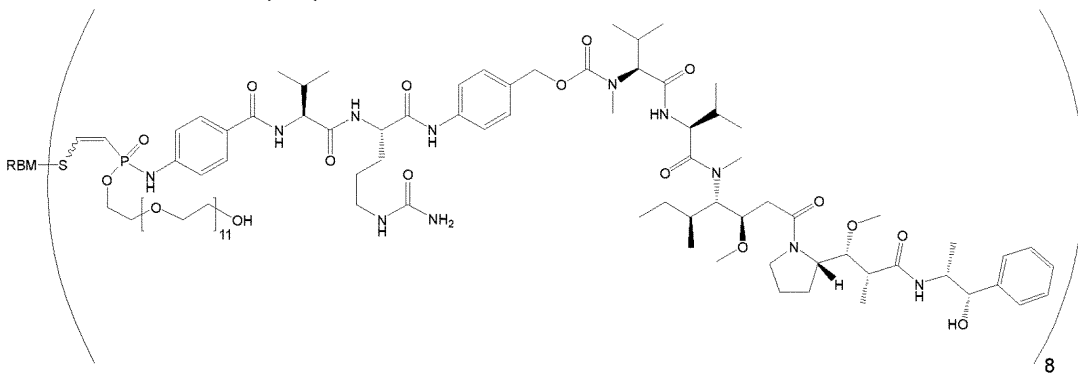
【0412】

30j. nが8である、項目30hのコンジュゲート。

20

【0413】

30k. 以下の式(1a)を有するコンジュゲート：



30

(1a)

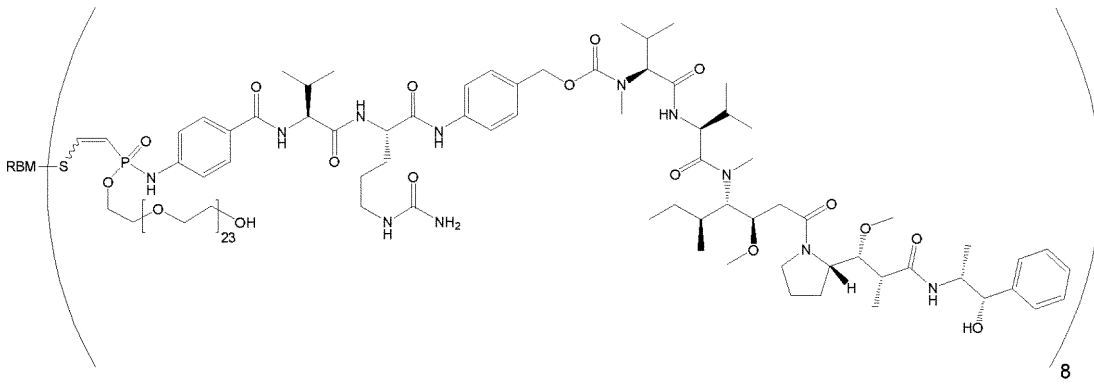
であって、式中、RBMが抗体である、コンジュゲート。

【0414】

30k. 以下の式(1b)を有するコンジュゲート：

40

50



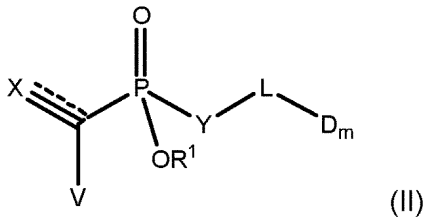
10

(Ib)

であって、式中、RBMが抗体である、コンジュゲート。

【 0 4 1 5 】

31. 式(II)を有する化合物：



20

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、
式中：



は三重結合であり；または



30

は二重結合であり；

Vは、



が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、



40

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

50



が二重結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【0416】

32.

R³がHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；好ましくはR³がHであり；

R⁴が、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；好ましくはR⁴が、存在する場合、Hであり；

R⁵が、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；好ましくはR⁵が、存在する場合、Hであり；

R⁶が、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；好ましくはR⁶が、存在する場合、Hであり；かつ

R⁷が、存在する場合、Hまたは(C₁-C₈)アルキルであり；好ましくはR⁷が、存在する場合、Hである、項目31の化合物。

【0417】

33.



が三重結合であり；Vが存在せず；XがR₃-Cであり；かつR³が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR³がHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³がHである、項目31または32の化合物。

【0418】

34.



10

20

30

40

50

が二重結合であり；VがHまたは(C₁-C₈)アルキルであり、好ましくは、VがHであり；Xが、



であり；R³が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR³がHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR³がHであり；R⁴が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくはR⁴がHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；より好ましくはR⁴がHである、項目31または32の化合物。

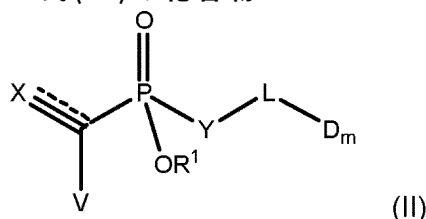
10

【0419】

35. RBM、V、X、Y、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、D、mおよびnが、項目1～30iのいずれか1つに定義される通りであり；好ましくは、YがNHである、項目31～33のいずれか1つの化合物。

【0420】

36. 式(I)のコンジュゲートを調製する方法であって、該方法が、式(II)の化合物：



20

、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中：



は三重結合であり；または



30

は二重結合であり；

Vは、



が三重結合である場合は存在せず；または

Vは、



40

が二重結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、



が三重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

50

が二重結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

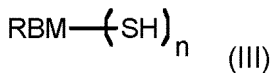
Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；かつ

mは1～10の範囲の整数である、

式(II)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、

式(III)のチオール含有分子であって、



式中、

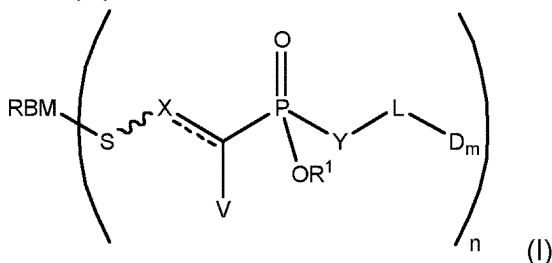
RBMは受容体結合分子であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である

式(III)のチオール含有分子と

を反応させて、

式(I)の化合物：



、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

式中：

は、式(II)の化合物中の

10

20

30

40

50

が三重結合である場合は二重結合であり；または

は、式(II)の化合物中の

が二重結合である場合は単結合であり；

Vは、

10

が二重結合である場合は存在せず；または

Vは、

が単結合である場合はHまたは(C₁-C₈)アルキルであり；

Xは、

が二重結合である場合はR₃-Cであり；または

Xは、

20

が単結合である場合は



であり；

Yは、NR⁵、S、O、またはCR⁶R⁷であり；

R¹は、少なくとも3つのアルキレングリコールサブユニットを含む第1ポリアルキレングリコール単位R^Fであり；

30

R³は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁴は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁵は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁶は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

R⁷は、H；または置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；

40

Lはリンカーであり；

Dは薬物部分であり；

mは1～10の範囲の整数であり；かつ

nは1～20の範囲の整数である、

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を生じさせる段階を含む、方法。

【0421】

37.

50

R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^3 がHであり；

R^4 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^4 が、存在する場合、Hであり；

R^5 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^5 が、存在する場合、Hであり；

R^6 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^6 が、存在する場合、Hであり；かつ

R^7 が、存在する場合、Hまたは(C_1-C_8)アルキルであり；好ましくは R^7 が、存在する場合、Hである、項目36の方法。

【0422】

38.

10

が三重結合であり；Vが存在せず；Xが R_3-C であり； R^3 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり、好ましくは R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり；より好ましくは R^3 がHであり、かつ

が二重結合である、項目36または37の方法。

20

【0423】

39.

が二重結合であり；VがHまたは(C_1-C_8)アルキルであり、好ましくは、VがHであり；Xが、



30

であり、 R^3 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり、好ましくは R^3 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり、より好ましくは R^3 がHであり； R^4 が、Hまたは置換されていてもよい脂肪族残基もしくは置換されていてもよい芳香族残基であり；好ましくは R^4 がHまたは(C_1-C_8)アルキルであり、より好ましくは R^4 がHであり；かつ

が単結合である、項目36または37の方法。

【0424】

40. 反応を中性pHまたはわずかに塩基性の条件下で、好ましくはpH 6~10で行う、項目36~39のいずれか1つの方法。

40

【0425】

41. チオール基(SH)を形成するために、還元剤の存在下で受容体結合分子の少なくとも1つのジスルフィド架橋を還元する段階をさらに含む、項目36~40のいずれか1つの方法。

【0426】

42. 還元剤が、トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)、ジチオトレイトール(DTT)、亜ジチオン酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、および亜硫酸ナトリウムからなる群より選択され；

好ましくは、還元剤がトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)である、項目4

50

1の方法。

【0427】

43. 少なくとも1つのジスルフィド架橋の還元が、還元される1ジスルフィド架橋当たり約1～約3当量、好ましくは約1～約2当量、より好ましくは約1当量の還元剤を使用することを含む、項目41または42の方法。

【0428】

44. 式(III)のチオール含有分子を、1チオール基(SH)当たり、約1～約4当量、好ましくは約1～約3当量、より好ましくは約1～約2当量、さらにより好ましくは約1.5当量の式(II)の化合物と反応させる、項目36～43のいずれか1つの方法。

【0429】

45. 式(II)の化合物と式(III)のチオール含有分子との反応を水性媒体中で行う、項目36～44のいずれか1つの方法。

【0430】

46. RBM、V、X、Y、R¹、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、L、D、mおよびnが、項目1～35のいずれか1つに定義される通りであり；好ましくはYがNHである、項目36～45のいずれか1つの方法。

【0431】

47. 項目36～46のいずれか1つの方法によって得ることができるかまたは得られる、式(I)のコンジュゲート。

【0432】

48. 項目1～30kまたは47のいずれか1つのコンジュゲートを含む、薬学的組成物。

【0433】

49. 薬学的組成物が項目1～30のいずれか1つのコンジュゲートの集団を含み、かつ、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数が、0より多い～約14、好ましくは約1～約14、より好ましくは約2～約14、さらにより好ましくは約4～約14、さらにより好ましくは約5～約12、さらにより好ましくは約6～約12、さらにより好ましくは約7～約10、なおより好ましくは約8である、項目48の薬学的組成物。

【0434】

50. 薬学的組成物が項目1～30のいずれか1つのコンジュゲートの集団を含み、かつ、組成物中の1受容体結合分子当たりの薬物部分Dの平均数が、0より多い～約14、好ましくは約1～約14、より好ましくは約1～約12、さらにより好ましくは約2～約10、さらにより好ましくは約2～約8、さらにより好ましくは約2～約6、さらにより好ましくは約3～約5、なおより好ましくは約4である、項目48の薬学的組成物。

【0435】

51. 疾患を処置する方法における使用のための、項目1～30kまたは47のいずれか1つのコンジュゲート。

【0436】

52. 疾患ががんである、項目51の使用のためのコンジュゲート。

【0437】

53. 疾患を処置する方法における使用のための、項目48～50のいずれか1つの薬学的組成物。

【0438】

54. 疾患ががんである、項目53の使用のための薬学的組成物。

【0439】

54a. がんが固形腫瘍である、項目54の使用のための薬学的組成物。

【0440】

55. 疾患を処置するための医薬の製造のための、項目1～30kまたは47のいずれか1つのコンジュゲートの使用。

【0441】

56. 疾患ががんである、項目55の使用。

10

20

30

40

50

【0442】

56a. がんが固形腫瘍である、項目56の使用。

【0443】

57. 疾患を処置するための医薬の製造のための、項目48～50のいずれか1つの薬学的組成物の使用。

【0444】

58. 疾患ががんである、項目57の使用。

【0445】

58a. がんが固形腫瘍である、項目58の使用。

【0446】

59. その必要がある対象または患者に項目1～30kまたは47のいずれか1つのコンジュゲートの有効量を投与する段階を含む、疾患を処置する方法。

【0447】

60. 疾患ががんである、項目59の方法。

【0448】

60a. がんが固形腫瘍である、項目60の方法。

【0449】

61. その必要がある対象または患者に項目48～50のいずれか1つの薬学的組成物の有効量を投与する段階を含む、疾患を処置する方法。

【0450】

62. 疾患ががんである、項目61の方法。

【0451】

62a. がんが固形腫瘍である、項目62の方法。

【0452】

本明細書において用いられる、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、および「その(the)」は、文脈が明らかにそうでないと示さない限り、複数形の言及を含むことに留意される。したがって、例えば、「試薬」への言及は、そのような異なる試薬の1つまたは複数を含み、「方法」への言及は、本明細書に記載の方法のために変更または置き換えられ得る、当業者には公知の等価の段階および方法への言及を含む。

【0453】

特に記載がない限り、一連の要素の前にある「少なくとも」なる用語は、その一連の要素のすべてを指すと理解されるべきである。当業者であれば、本明細書に記載の本発明の特定の態様に対する多くの等価物を認識すると、または日常的な実験だけを用いて確認することができると考えられる。そのような等価物は、本発明に包含されることが意図される。

【0454】

本明細書においてどこでも用いられる「および/または」なる用語は、「および」、「または」、および「前記用語によって接続される要素のすべてまたは任意の他の組み合わせ」の意味を含む。

【0455】

「未満」または「より多い」なる用語は具体的な数を含まない。例えば、20未満は示された数より少ないことを意味する。同様に、より多い、またはより大きいとは、示された数より多い、または大きいことを意味し、例えば、80%より多いとは、示された80%の数値より多い、または大きいことを意味する。

【0456】

本明細書および添付の特許請求の範囲の全体にわたって、文脈がそうではないことを要求しない限り、「含む(comprise)」なる語および「含む(comprises)」、「含む(comprising)」などの変形は、述べられた整数もしくは段階、または整数もしくは段階の群の包含を意味するが、任意の他の整数もしくは段階、または整数もしくは段階の群の除外を意味しないと理解される。本明細書において用いる場合、「含む(comprisi

10

20

30

40

50

ng)」なる用語は、「含む (containing)」または「含む (including)」なる用語と置き換えることができ、または時には本明細書において用いる場合、「有する」なる用語と置き換えることもできる。本明細書において用いる場合、「からなる」は、特定されていない任意の要素、段階、または成分を除外する。

【0457】

「含む」なる用語は、「含むが、これに限定されない」を意味する。「含む」および「含むが、これに限定されない」は交換可能に使用される。

【0458】

本明細書において用いられる「約」、「およそ」または「本質的に」なる用語は、所与の値または範囲の20%以内、好ましくは15%以内、好ましくは10%以内、より好ましくは5%以内を意味する。また、具体的な数値、即ち「約20」は20という数値も含む。

【0459】

本発明は、本明細書に記載の特定の方法論、プロトコル、材料、試薬、および物質などに限定されず、したがって変動し得ることが理解されるべきである。本明細書において用いられる用語は、特定の態様を説明するためにすぎず、特許請求の範囲によってのみ定義される、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0460】

本明細書の本文の全体にわたって引用するすべての出版物（すべての特許、特許出願、科学出版物、説明書などを含む）は、上述または下述のいずれであっても、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本明細書のなにもものも、本発明が先行発明によってそのような開示に先行する資格を有しないことの自認であると解釈されるべきではない。参照により組み入れられる材料が本明細書と矛盾する、または一致しない場合、本明細書が任意のそのような材料に取って代わる。

【0461】

本明細書において引用するすべての文書および特許文書の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【実施例】

【0462】

本発明およびその利点のさらに十分な理解は、例示のためにのみ提供する以下の実施例から明らかになるであろう。実施例は、本発明の範囲をいかなる形でも限定することを意図するものではない。

【0463】

一般情報、材料および方法
化学物質、溶媒および抗体

化学物質および溶媒は、Merck (Merck group, Germany)、TCI (Tokyo chemical industry CO., LTD., Japan)、Iris Biotech (Iris Biotech GmbH, Germany)、MCE (MedChemExpress, USA)およびCarl Roth (Carl Roth GmbH + Co. KG, Germany)から購入し、それ以上精製せずに使用した。アミノ酸はすべて、反対の指示がない限り、天然に存在する配置(即ち、L立体配置)を有した。無水溶媒はMerck (Merck group, Germany)から購入した。トラスツズマブはRoche (Hoffmann-La Roche AG, Switzerland)から購入した。ブレンツキシマブはEvitria (evitria AG, Switzerland)が製造した。PEG24はBiochemPEG (Pure Chemistry Scientific Inc., United States)から購入した。

【0464】

分取HPLC

分取HPLCは、より小さなスケールについては、BUCHI Pure C-850 Flash-Prep システム(BUCHI Labortechnik AG, Switzerland)で、VP 250/10 Macherey-Nagel Nucleodur C18 HTec Spumカラム(Macherey-Nagel GmbH & Co. Kg, Germany)を用いて実施した。以下の勾配を用いた：方法C：(A = H₂O + 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸)、B = MeCN (アセトニトリル) + 0.1% TFA、流速6 ml/分、30%

B 0～5分、30～70% B 5～35分、99% B 35～45分。より大きなスケールについては、VP 250/21 Macherey-Nagel Nucleodur C18 HTec Spumカラム(Macherey-Nagel GmbH & Co. Kg, Germany)を、以下の勾配を用いて使用した：方法D：(A = H₂O + 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸)、B = MeCN (アセトニトリル) + 0.1% TFA、流速14 ml/分、30% B 0～5分、30～70% B 5～35分、99% B 35～45分。

【0465】

LC/MS

小分子を、Waters XSelect Peptide HSS T3 XPカラム(2.1 x 150 mm, 100 Å, 2.5 μm)を用い、バイナリーソルベントマネージャー、サンプルマネージャーおよびTUV検出器を備えたWater Acquity UPLCを用いて分析した。サンプルをカラム温度45℃で溶出した。以下の勾配を用いた：A：H₂O中0.1%ギ酸；B：MeCN中0.1%ギ酸。5% B 0～0.5分、5～95% B 0.5～3.5分、95% B 3.5～4分、95～5% B 4～4.01分、5% B 4.01～5分。化合物を220および254 nmで検出した。質量分析をwaters 3100質量検出器で行った。

【0466】

LC/MS(高分解能)

小分子、リンカー-ペイロード、抗体およびADCは、抗体およびADCについてはAcquity UPLCタンパク質BEH C4カラム(300 Å, 1.7 μm, 2.1 mm x 50 mm)を用い、クオタナリーソルベントマネージャー、Watersサンプルマネージャー-FTN、Waters PDA検出器およびWatersカラムマネージャーを備えたWaters H-class装置を用いて分析した。ここで、サンプルをカラム温度80℃で溶出した。以下の勾配を用いた：A：H₂O中0.1%ギ酸；B：MeCN中0.1%ギ酸。25% B 0～1分、0.4 mL/分、25～95% B 1～3.5分 0.2 mL/分、95% B 3.5～4.5分 0.2 mL/分、95～25% B 4.5～5分 0.4 mL/分、25～95% B 5～5.5分 0.4 mL/分、95～25% B 5.5～7.5分 0.4 mL/分。質量分析はWaters XEVO G2-XS QToF分析器で行った。タンパク質は、40 kVのコロン電圧をかけて陽イオンモードでイオン化した。生データをMaxEnt 1で解析した。小分子およびリンカー-ペイロードは、Acquity UPLC-BEH C18カラム(300 Å, 1.7 μm, 2.1 mm x 50 mm)で分析した。ここで、サンプルを、流速0.4 mL/分を用いてカラム温度45℃で溶出した。以下の勾配を用いた：A：H₂O中0.1%ギ酸；B：MeCN中0.1%ギ酸。2% B 0～1分、2～98% B 1～5分、98% B 5～5.5分、98～2% B 5.5～6分、2% B 6～7分。

【0467】

NMR

NMRスペクトルは、Bruker Ultrashield 300 MHz分光計およびBruker Avance III 600 MHz分光計(Bruker Corp., USA)を用いて、周囲温度で記録した。化学シフトδは、残留溶媒ピークに対してppmで報告される(¹H-スペクトルについてCDCl₃: 7.26 [ppm]; DMSO-d₆: 2.50 [ppm]、および¹³C-スペクトルについてCDCl₃: 77.16 [ppm]; DMSO-d₆: 39.52 [ppm])。結合定数JはHzで表される。シグナル多重度は次のように省略される：s：シングレット；d：ダブルット；t：トリプレット；q：カルテット；m：マルチプレット。

【0468】

分取サイズ排除クロマトグラフィー

サイズ排除クロマトグラフィーによるタンパク質精製は、F9-Cフラクションコレクターを備えたAKTA Pure FPLCシステム(GE Healthcare, United States)を用いて行った。

【0469】

ADC濃度測定

ADC濃度は、ウシガンマグロブリン(Thermo Fisher Scientific, USA)の希釈済みタンパク質アッセイ標準と共にBradford試薬B6916 (Merck, Germany)およびPierce (商標) Rapid Gold BCAタンパク質アッセイキット(Thermo Fisher Scientific,

10

20

30

40

50

USA)を用いて、96-ウェルプレート中で測定した。両方のアッセイの結果を算術的に平均化した。

【0470】

MSのためのADCおよび抗体のサンプル調製

PNGase-F溶液0.5 µl(Pomera, Germany、組み換え、エリザベトキングア・ミリコーラ (Elizabethkingia miricola) からクローン化 10 u/µl)および水中のDTTの100 mM溶液5 µlを、PBS中の0.2 mg/mL抗体またはADC 50 µlへ添加し、溶液を37°Cで少なくとも2時間インキュベートした。各サンプルについて2 µlを注入して、サンプルをLC/MSへ供した。

【0471】

分析サイズ排除クロマトグラフィー

ADCの分析サイズ排除クロマトグラフィー(A-SEC)は、流速0.15 mL/分でMabPac SEC-1 300 Å, 4 x 300 mmカラム(Thermo Fisher Scientific, USA)を用いて、DAD検出器、スプリットサンプラーFT (4°C)、カラムコンパートメントH (25°C)およびバイナリーポンプFを備えたVanquish Flex UHPLCシステム(Thermo Fisher Scientific, USA)上で実施した。異なるADC/mAb集団の分離が、移動相としてpH 7のリン酸緩衝液(20 mM Na₂HPO₄/NaH₂PO₄, 300 mM NaCl, 5% v/vイソプロピルアルコール)を用いる30分間アイソクラチック勾配中に達成された。8 µgのADC/mAbをA-SEC分析のためにカラム上へロードした。UVクロマトグラムを220および280 nmで記録した。

【0472】

分析疎水性相互作用クロマトグラフィー

測定は、MabPac HIC Butyl 4.6 x 100 mmカラム(Thermo Fischer Scientific, USA)を備えたVanquish Flex UHPLCシステム(2.9)上で実施した。異なるADC/抗体の分離が、700 uL/分の流速を用いて以下の勾配で達成された：A：1 M (NH₄)₂SO₄、500 mM NaCl、100 mM NaH₂PO₄ pH 7.4 B：20 mM NaH₂PO₄、20% (v/v)イソプロピルアルコール、pH 7.4。0% B：0～1分、0～95% B：1～15分、95% B：15～20分、95～0% B：20～23分、0% B：23～25分。15 µgのサンプルを各分析のためにカラム上へロードした。UVクロマトグラムを220および280 nmで記録した。

【0473】

DAR8を達成するための抗体へのP5ベースのリンカー-ペイロード構築物のコンジュゲーションについての一般的方法

100 mM NH₄HCO₃を含有する緩衝液中の10.0 mg/mlの抗体溶液50 µlを、P5-コンジュゲーション緩衝液中の10 mM TCEP溶液3.33 µlと混合した。その直後に、DMSOに溶解されたP5-リンカー-ペイロード構築物の40 mM溶液1.67 µlを添加した。混合物を350 rpmおよび25°Cで16時間振盪した。反応混合物を、25 ml Superdex (商標) 200 Increase 10/300GL (Cytiva, Sweden)および滅菌PBS (Merck, Germany)で溶出する0.8 mL/分の流速を用いて、分取サイズ排除クロマトグラフィーによって精製した。抗体含有フラクションをプールし、スピン濾過(Amicon (登録商標) Ultra-2 mL MWCO: 30 kDa, Merck, Germany)によって濃縮した。

【0474】

インビトロ細胞傷害性

ADCの直接細胞傷害性を調べるために、それぞれの細胞を、ADCの濃度を増加させて(0～3 µg/ml)、ブレンツキシマブADCについて4日間、トラスツズマブADCについて7日間インキュベートして、用量反応曲線を作成した。最終濃度55 µMでレサズリン細胞生存率色素(Sigma-Aldrich)を用いて、培地中の対照細胞からの蛍光をADC処理細胞の蛍光で割ることにより、殺滅を分析した。590 nmでの蛍光発光をマイクロプレートリーダーInfinite M1000 Pro (Tecan)で測定した。

【0475】

10

20

30

40

50

インビトロバースタンダー能

標的陰性細胞上のADCのバースタンダー活性を分析するために、20,000個の標的陽性細胞(ブレンツキシマブADCについてはL-540)を、ADCの濃度を増加させて(0~3 µg/ml)インキュベートした。5日後、細胞培養上清量の半分を5,000個の標的陰性細胞(ブレンツキシマブADCについてはHL-60)に移し、さらに5日間インキュベートした。殺滅を上述のようにレサズリンベースの生存率測定によって分析した。

【0476】

インビボPK研究

雌性Sprague-Dawleyラットを、それぞれのADCを用いて、1キログラム体重当たり5mgのADC(ボラス)で尾静脈を介して静脈内処置した。0.5時間後、1時間後、4時間後、24時間後、48時間後、96時間後、168時間後、336時間後、および504時間後におよそ1mLの血液を採取した。血液サンプルを室温で30分間放置して凝固させた。血清は、遠心分離および上清の採取後にサンプルから単離した。血液サンプルをELISAで以下のように分析した。

【0477】

総抗体についてのELISAによるインビボサンプルの分析

インビボにおけるADCのPKを評価するために、ADC処置SDラットの血清中の異なる時点で総抗体濃度を測定した。総ヒト化抗CD30抗体を2000~15.6 ng/mlの範囲にわたってラット血清中で分析した。Nunc 96-ウェルプレート(100 µl/ウェル)を、PBSに希釈された組換えヒトCD30/TNFRSF8(必要濃度: 0.25 µg/ml)でコーティングし、PCRホイルで密封した。プレートを冷蔵庫内でインキュベートし、一晚2~8℃の温度を維持した。コーティングされたプレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。200 µl/ウェルのブロッキング溶液(PBST中2%アルブミン)を添加し、プレートを密封し、室温で1時間インキュベートした。コーティングされたプレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。100 µl/ウェルの調製した標準(2000~15.6 ng/mlのそれぞれのADC、QCおよび試験サンプルを添加し、プレートを密封し、室温で1時間インキュベートした。プレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。100 µl/ウェルの抗ヒトIgG(γ鎖特異的)-ペルオキシダーゼ抗体(PBS中希釈1:60000)を添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。50 µl/ウェルのTMBを添加し、プレートを密封し、室温で15分間インキュベートした。50 µl/ウェルの1M硫酸を添加した。Tecanプレートリーダーを用いて、450 nmの波長での吸光度を測定した。

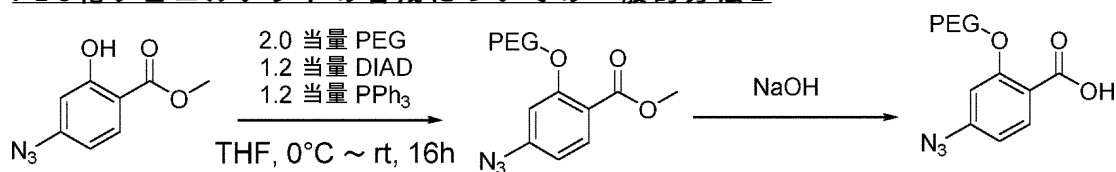
【0478】

インタクトADCについてのELISAによるインビボサンプルの分析

インビボにおけるADCの安定性を評価するために、ADC処置SDラットの血清中の異なる時点でインタクトADC濃度を測定した。インタクトADCを2000~15.6 ng/mlの範囲にわたってラット血清中で分析した。Nunc 96-ウェルプレート(100 µl/ウェル)を、PBSに希釈されたウサギ抗-vc-PAB-MMAE pAb(必要濃度: 1 µg/ml)でコーティングし、PCRホイルで密封した。プレートを冷蔵庫内でインキュベートし、一晚2~8℃の温度を維持した。コーティングされたプレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。200 µl/ウェルのブロッキング溶液(PBST中2%アルブミン)を添加し、プレートを密封し、室温で1時間インキュベートした。コーティングされたプレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。100 µl/ウェルの調製した標準(2000~15.6 ng/mlのそれぞれのADC、QCおよび試験サンプルを添加し、プレートを密封し、室温で1時間インキュベートした。プレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。100 µl/ウェルのヤギ抗-ヒトIgG(H+L)吸着処理済み(PBS中希釈1:25000)を添加し、室温で1時間インキュベートした。プレートを300 µlのPBSTで3回洗浄した。100 µl/ウェルのTMBを添加し、プレートを密封し、室温で10分間インキュベートした。100 µl/ウェルの1M硫酸を添加した。Tecanプレートリーダーを用いて、450 nmの波長での吸光度を測定した。

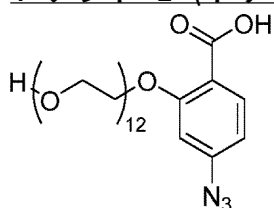
【0479】

実施例1: 化学合成

PEG化フェニルアジドの合成についての一般的方法1**【0480】**

25-mL丸底フラスコにおいて、50 mgのメチル-4-アジド-2-ヒドロキシベンゾエート(0.259 mmol, 1.0当量)、0.518mmolの所望のPEG-アルコール(2.0当量)および82 mgのトリフェニルホスフィン(0.311 mmol, 1.2当量)を5 mLの乾燥THFに溶解し、反応混合物を0°Cへ冷却した。54 mgのアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.311 mmol, 1.2当量)を滴下し、溶液を攪拌しながら一晩室温へ加温した。すべての揮発性物質をN₂流下で除去し、固体を1 mLの2N NaOHに溶解した。混合物を室温で30分間攪拌し、2N HCLで中和し、粗生成物を分取HPLCによって精製した。

10

【0481】**4-アジド-2-(ドデカエチレングリコール)安息香酸メチル**

20

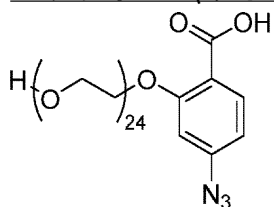
【0482】

標題化合物を、一般的方法1に従って、18 mgのメチル-4-アジド-2-ヒドロキシベンゾエート(91 μmol, 1.00当量)、100 mgのドデカエチレングリコール(183 μmol, 2.0当量)、29 mgのトリフェニルホスフィン(110 μmol, 1.2当量)、19 mgのアゾジカルボン酸ジイソプロピル(110 μmol, 1.2当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(6.2 mg, 8.8 μmol, 10%)。HR for C₃₁H₅₄N₃O₁₅⁺ [M+H]⁺ calcd.: 708.3550, found 708.74。

30

【0483】

図1は、化合物4-アジド-2-(ドデカエチレングリコール)安息香酸メチルの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0484】**4-アジド-2-(テトラコサエチレングリコール)安息香酸メチル**

40

【0485】

標題化合物を、一般的方法1に従って、36 mgのメチル-4-アジド-2-ヒドロキシベンゾエート(186 μmol, 1.00当量)、400 mgのPEG24 (372 μmol, 2.0当量)、59 mgのトリフェニルホスフィン(223 μmol, 1.2当量)、39 mgのアゾジカルボン酸ジイソプロピル(223 μmol, 1.2当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた。(58 mg, 46.9 μmol, 10%)。MS for C₅₅H₁₀₂N₃O₂₇⁺ [M+H]⁺ calcd.: 1236.6696, found 1237.05。

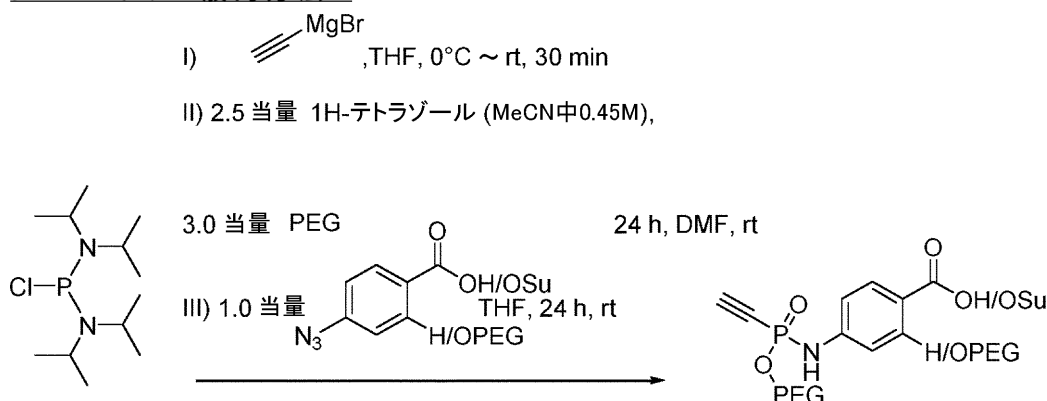
50

【0486】

図2は、化合物メチル メチル 4-アジド-2-(テトラコサエチレングリコール)ベンゾエートの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0487】

シュタウディンガーホスホナイト反応を介してのPEG化P5ビルディングブロックの合成について的一般的方法2



10

【0488】

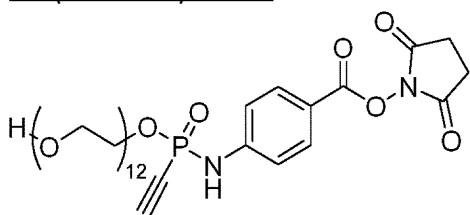
25-mlシュレンクフラスコに、アルゴン雰囲気下で267 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(1.00 mmol, 1.00当量)を加え、0°Cへ冷却し、2.20 mLのエチルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 1.10 mmol, 1.10当量)を滴下した。黄色がかった溶液を室温へ加温し、さらに30分間攪拌した。5.56 mL 1Hテトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 2.50 mmol, 2.50当量)に溶解された、3.00 mmol (3.0当量)の所望のPEG-アルコールを添加し、白色懸濁液を室温で一晩攪拌した。所望のホスホナイトの形成を³¹P-NMRによってモニターした。2 mLのDMF、THFまたはMeCNに溶解された1.0 mmol (1.0当量)の所望のアジドを添加し、懸濁液を室温で24時間さらに攪拌した。粗製反応混合物を分取HPLCを用いて精製した。

20

【0489】

P5(PEG12)-OSu

30



【0490】

標題化合物を、一般的方法2に従って、19.5 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(73 μmol, 1.00当量)、146 μLのエチルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 73 μmol, 1.00当量)、100 mgのドデカエチレングリコール(183 μmol, 2.50当量)、400 μLの1H-テトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 183 μmol)および19 mgの4-アジド安息香酸-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(73 μmol, 1.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(42.5 mg, 50 μmol, 68%)。

40

50

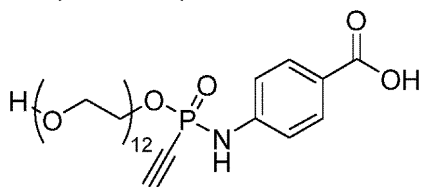
^1H NMR (300 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.06 (d, $J = 8.7$

Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.40 – 4.14 (m, 2H), 3.79 – 3.69 (m, 2H), 3.66 – 3.47 (m, 40H), 3.21 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.86 (s, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.13 – 0.79 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ 169.77, 169.46, 161.66, 161.47, 152.75, 146.09, 132.90, 132.24, 117.82, 113.97, 113.29, 89.25, 88.92, 77.27, 77.06, 76.85, 74.69, 72.57, 71.19, 70.62, 70.54, 70.51, 70.47, 70.44, 70.36, 70.27, 70.20, 69.74, 69.70, 68.14, 65.77, 65.73, 61.63, 61.60, 40.72, 30.34, 25.68. ^{31}P NMR (122 MHz, アセトニトリル- d_3) δ -10.87. HRMS $\text{C}_{37}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_{19}\text{P}^+$ calc.: 851.3573 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 851.3571.

10

【0491】

P5(PEG12)-COOH



20

【0492】

標題化合物を、一般的方法2に従って、40 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(150 μmol , 1.00当量)、360 μL のエチルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 180 μmol , 1.2当量)、245 mgのPEG12 (450 μmol , 3.0当量)、0.83 mLの1H-テトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 450 μmol , 2.5当量)および39 mgの4-アジド安息香酸(150 μmol , 1.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(25 mg, 34 μmol , 23%)。HR-MS for $\text{C}_{33}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_{16}\text{P}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd.: 754.3410, found 754.3398.

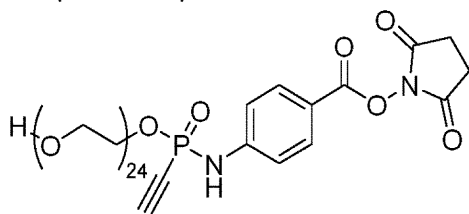
【0493】

図3は、化合物P5(PEG12)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。

30

【0494】

P5(PEG24)-OSu



【0495】

標題化合物を、一般的方法2に従って、41 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(159 μmol , 1.00当量)、370 μL のエチルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 185 μmol , 1.2当量)、450 mgのPEG24 (388 μmol , 2.50当量)、1.02 mLの1H-テトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 466 μmol , 3.0当量)および40 mgの4-アジド安息香酸-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(155 μmol , 1.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(79 mg, 57 μmol , 37%)。MS for $\text{C}_{61}\text{H}_{109}\text{N}_2\text{O}_{30}\text{P}^{2+}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ calcd.: 690.3396, found 690.81.

40

【0496】

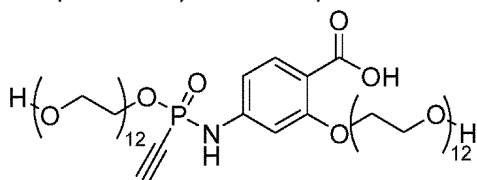
図4は、化合物P5(PEG24)-OSuの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保

50

持時間を描写する。

【0497】

P5(PEG12, PEG12)-COOH

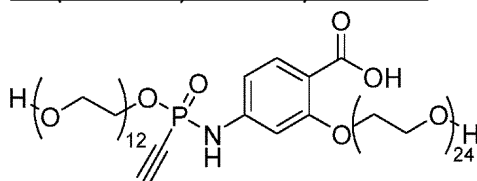


【0498】

標題化合物を、一般的方法2に従って、6.8 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(25 μmol , 1.00当量)、61 μL のエチニルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 31 μmol , 1.2当量)、42 mgのドデカエチレングリコール(76 μmol , 3.0当量)、164 μL の1H-テトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 64 μmol , 2.5当量)および18.4 mgのメチル-4-アジド-2-(ドデカエチレングリコール)ベンゾエート(25 μmol , 1.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(4.8 mg, 3.4 μmol , 13%)。MS for $\text{C}_{57}\text{H}_{106}\text{NO}_{29}\text{P}^{2+} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ calcd.: 649.8289, found 650.22。

【0499】

P5(PEG12, PEG24)-COOH



【0500】

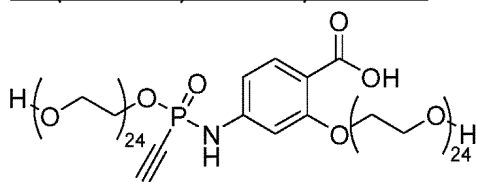
標題化合物を、一般的方法2に従って、5.4 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(20 μmol , 1.00当量)、50 μL のエチニルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 24 μmol , 1.2当量)、33 mgのドデカエチレングリコール(61 μmol , 3.0当量)、115 μL の1H-テトラゾール溶液(MeCN中0.45 M, 51 μmol , 3.0当量)および25 mgのメチル-4-アジド-2-(テトラコサエチレングリコール)ベンゾエート(20 μmol , 1.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法D)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(6.6 mg, 3.6 μmol , 18%)。MS for $\text{C}_{81}\text{H}_{154}\text{NO}_{41}\text{P}^{2+} [\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ calcd.: 913.9862, found 914.45。

【0501】

図5は、化合物P5(PEG12, PEG24)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0502】

P5(PEG24, PEG24)-COOH



【0503】

標題化合物を、一般的方法2に従って、5.4 mgのビス(ジイソプロピルアミノ)クロロホスフィン(20 μmol , 1.00当量)、50 μL のエチニルマグネシウムブロミド溶液(THF中0.5 M, 24 μmol , 1.2当量)、65 mgのPEG24 (61 μmol , 3.0当量)、115 μL の1

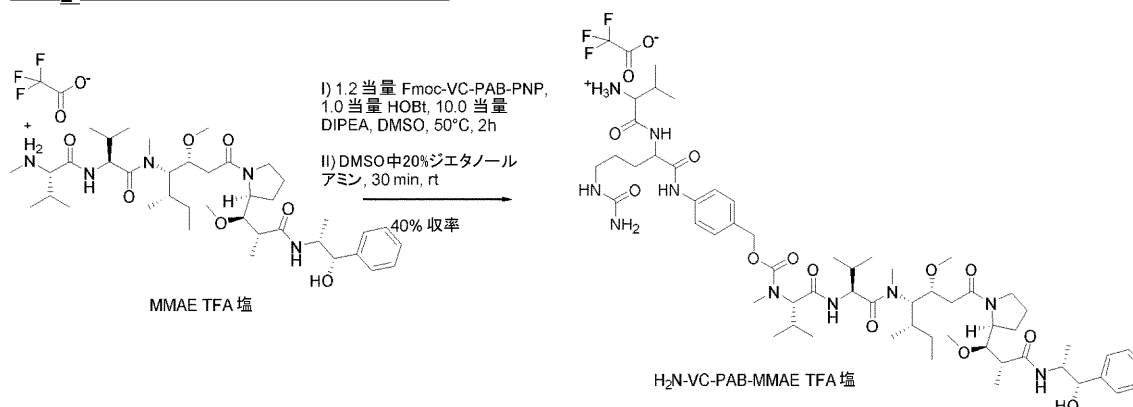
H-テトラゾール溶液 (MeCN中0.45 M, 51 μ mol, 3.0当量) および 25 mg のメチル-4-アジド-2-(テトラコサエチレングリコール)ベンゾエート (20 μ mol, 1.00当量) から合成した。生成物が、分取HPLC (方法D) および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた (18.4 mg, 7.5 μ mol, 37%)。MS for $C_{105}H_{202}NO_{53}P^{2+}$ $[M+2H]^{2+}$ calcd.: 1178.6451, found 1178.69。

【0504】

図6は、化合物P5 (PEG24, PEG24)-COOHの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0505】

NH₂-VC-PAB-MMAE TFA塩



【0506】

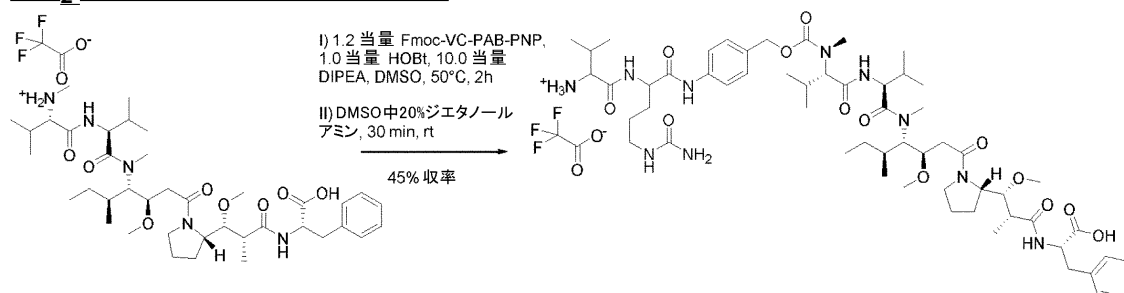
10-mlネジ蓋バイアルに、DMSO中のMMAE TFA塩の1 mol/l溶液60 μ l (50 mg, 0.06 mmol, 1.0当量)、DMSO中のFmoc-VC-PAB-PNP溶液の0.4 mol/L溶液180 μ l (0.072 mmol, 1.2当量) およびDMSO中のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の1 mol/l溶液60 μ l (0.06 mmol, 1.0当量) を加えた。105 μ lのDIPEA (0.6 mmol, 10.0当量) を添加し、黄色溶液を室温で3時間攪拌した。UPLC/MSによってモニターされた、MMAE出発物質の完全消費後、DMSO中のジエタノールアミンの50% (w/w) 溶液120 μ lを添加し、黄色溶液を1時間さらに攪拌した。1.5 mlのアセトニトリルおよび3 mlの水を添加し、溶液を、方法Dを用いて分取HPLCによって精製した。所望の生成物が、凍結乾燥後に白色粉末としてTFA塩で得られた (29.5 mg, 39.7%)。HR-MS for $C_{58}H_{95}N_{10}O_{12}^{+}$ $[M+H]^{+}$ calcd.: 1123.7125, found 1123.7130。

【0507】

図7は、化合物NH₂-VC-PAB-MMAE TFA塩の分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0508】

NH₂-VC-PAB-MMAF TFA塩



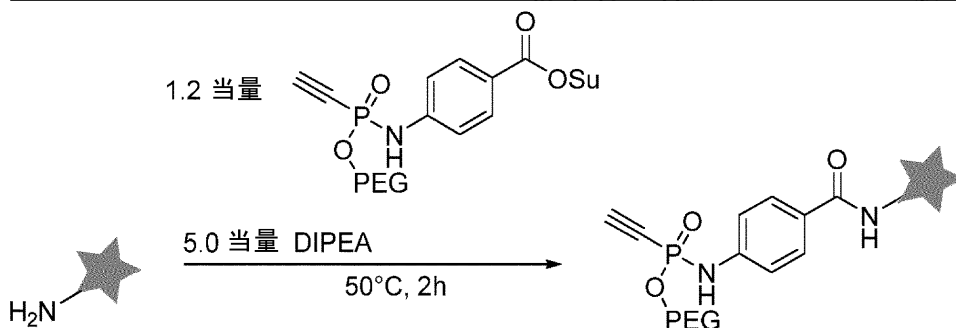
【0509】

10-mlネジ蓋バイアルに、DMSO中のMMAF TFA塩の1 mol/l溶液60 μ l (0.06 mmol, 1.0当量)、DMSO中のFmoc-VC-PAB-PNP溶液の0.4 mol/L溶液180 μ l (0.072

mmol, 1.2当量)およびDMSO中のヒドロキシベンゾトリアゾール水和物の1 mol/l溶液60 μ l (0.06 mmol, 1.0当量)を加えた。105 μ l DIPEA (0.6 mmol, 10.0当量)を添加し、黄色溶液を室温で3時間攪拌した。UPLC/MSによってモニターされた、MMAF出発物質の完全消費後、DMSO中のジエタノールアミンの50% (w/w)溶液120 μ lを添加し、黄色溶液を1時間さらに攪拌した。1.5 mlのアセトニトリルおよび3 mlの水を添加し、溶液を、方法Dを用いて分取HPLCによって精製した。所望の生成物が、凍結乾燥後に白色粉末としてTFA塩で得られた(33.7 mg, 44.9%)。MS for $C_{58}H_{93}N_{10}O_{13}^+$ $[M+H]^+$ calcd.: 1137.6919, found 1138.27。

【0510】

P5-OSuからのリンカー-ペイロード構築物の合成についての一般的方法4

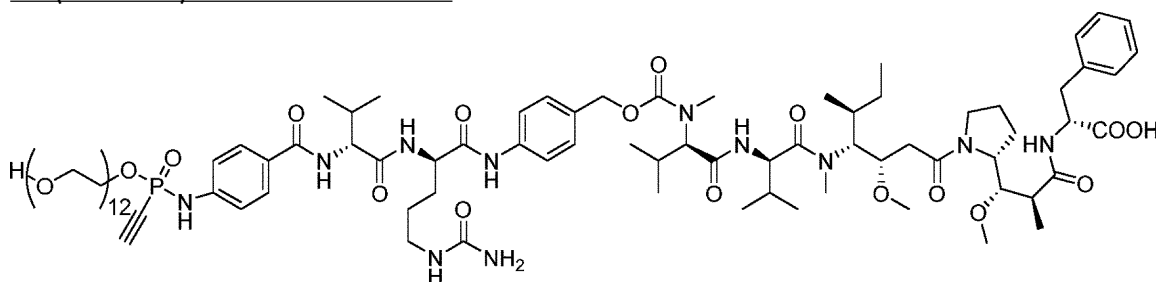


【0511】

ネジ蓋バイアルに、乾燥DMSO中の所望のP5(OR,OR)-COOHの200 mM溶液48 μ L (9.6 μ mol, 1.20当量)および乾燥DMSO中のアミノ含有リンカーペイロードの200 mM溶液40 μ L (8 μ mol, 1.00当量)を加え、7 μ LのDIPEA (40 μ mol, 5.00当量)を添加した。溶液を50°Cで2時間かき混ぜ、溶液を室温へ加温し、1.5 mLのMeCNおよび3 mLのH₂Oに溶解し、精製のために分取HPLCへ直接注入した。

【0512】

P5(PEG12)-VC-PAB-MMAF



【0513】

化合物を、一般的方法4に従って、乾燥DMSO中のP5(PEG12)-OSuの200 mM溶液60 μ L (12 μ mol, 1.00当量)、乾燥DMSO中のH₂N-VC-PAB-MMAFの200 mM溶液60 μ L (12 μ mol, 1.00当量)および10.5 μ LのDIPEA (120 μ mol, 10.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法C)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(8.45 mg, 4.56 μ mol, 38%)。HR-MS for $C_{91}H_{148}N_{11}O_{28}P^2+$ $[M+2H]^2+$ calcd.: 937.0111, found 937.5。

【0514】

図8は、化合物P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0515】

P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE

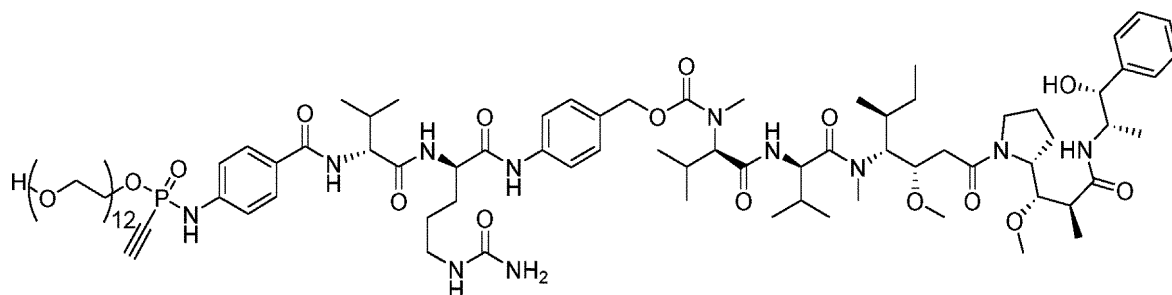
10

20

30

40

50



【0516】

10

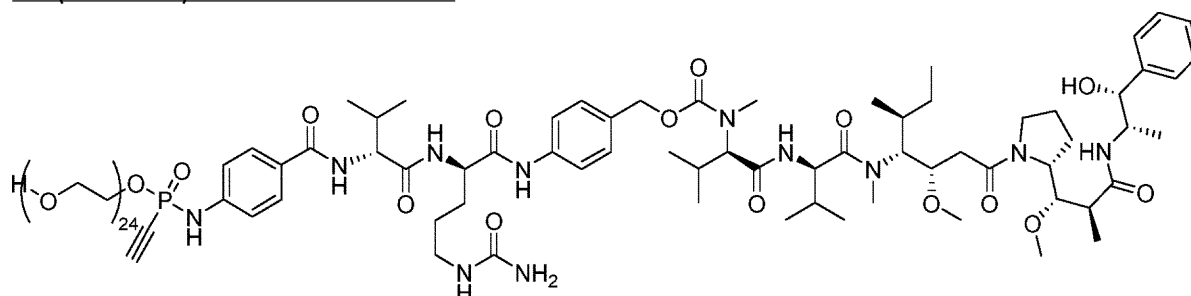
攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、20.7 mgのH₂N-Val-Cit-PAB-MMAE (18.4 μmol, 1.00当量)および15.7 mg P5(PEG12)-OSu (18.4 μmol, 1当量)を200 μl DMSOに溶解した。12 μlのDIPEA (73.6 μmol, 4.00当量)を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、分取HPLC精製(方法D)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(11.9 mg, 6.44 μmol, 35.2%)。HRMS C₉₁H₁₅₀N₁₁O₂₇P²⁺ calcd.: 930.0215 [M+2H]²⁺, exp.: 930.0211。

【0517】

図9は、化合物P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEのHPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

20

【0518】

P5(PEG24)-VC-PAB-MMAE

30

【0519】

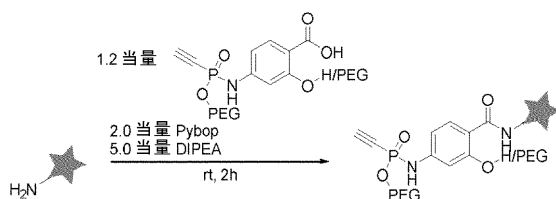
化合物を、一般的方法4に従って、乾燥DMSO中のP5(PEG24)-OSuの200 mM溶液15 μl (3 μmol, 1.00当量)、乾燥DMSO中のH₂N-VC-PAB-MMAEの250 mM溶液15 μl (3.8 μmol, 1.25当量)および5 μlのDIPEAから合成した。生成物が、分取HPLC(方法C)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(1.31 mg, 0.55 μmol, 18%)。HR-MS for C₁₁₅H₁₉₉N₁₁O₃₉P³⁺ [M+3H]³⁺ calcd.: 796.7894, found 796.7839。

【0520】

図10は、化合物P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。

40

【0521】

P5-COOHからのリンカー-ペイロード構築物の合成についての一般的方法5

【0522】

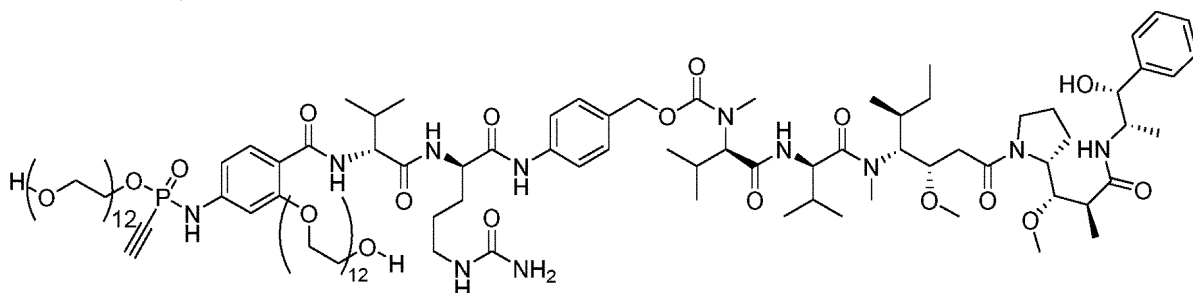
ネジ蓋バイアルに、乾燥DMSO中の所望のP5(OR,OR)-COOHの200 mM溶液60 μl

50

(12 μmol , 1.20当量)、乾燥DMSO中のPybobの400 mM溶液50 μL (20 μmol , 2.00当量)および乾燥DMSO中のアミノ含有リンカーペイロードの200 mM溶液50 μL (10 μmol , 1.00当量)を加え、8.7 μL のDIPEA (50 μmol , 5.00当量)を添加した。溶液を室温で2時間かき混ぜ、1.5 mLのMeCNおよび3 mLの H_2O に溶解し、精製のために分取HPLCへ直接注入した。

【0523】

P5(PEG12, PEG12)-VC-PAB-MMAE



10

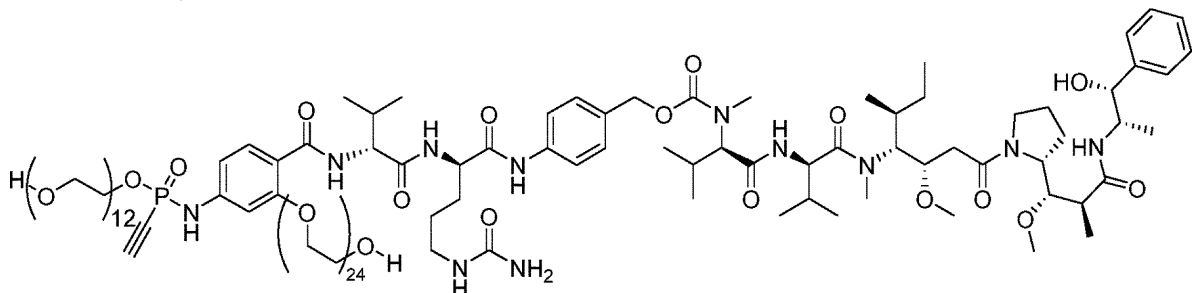
【0524】

化合物を、一般的方法5に従って、4.8 mgのP5(PEG12, PEG12)-COOH (3.7 μmol , 1.00当量)、乾燥DMSO中のPybobの200 mM溶液27.7 μL (5.54 μmol , 1.50当量)、乾燥DMSO中の $\text{H}_2\text{N-VC-PAB-MMAE}$ の500 mM溶液8.9 μL (4.45 μmol , 1.20当量)および2.4 μL のDIPEA (18.5 μmol , 5.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法C)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(6.41 mg, 2.66 μmol , 72%)。MS for $\text{C}_{115}\text{H}_{198}\text{N}_{11}\text{O}_{240}\text{P}^{2+}$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$ calcd.: 1202.6779, found 1202.74。

20

【0525】

P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAE



30

【0526】

化合物を、一般的方法5に従って、乾燥DMSO中の所望のP5(PEG12)-COOHの200 mM溶液9.8 μL (1.9 μmol , 1.20当量)、乾燥DMSO中のPybobの400 mM溶液8.2 μL (3.2 μmol , 2.00当量)、乾燥DMSO中のアミノ含有リンカーペイロードの200 mM溶液8.2 μL (1.6 μmol , 1.00当量)および1.4 μL のDIPEA (8 μmol , 5.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法C)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(4.16 mg, 1.42 μmol , 86%)。MS for $\text{C}_{139}\text{H}_{247}\text{N}_{11}\text{O}_{52}\text{P}^{3+}$ $[\text{M}+3\text{H}]^{3+}$ calcd.: 978.2259, found 978.74。

40

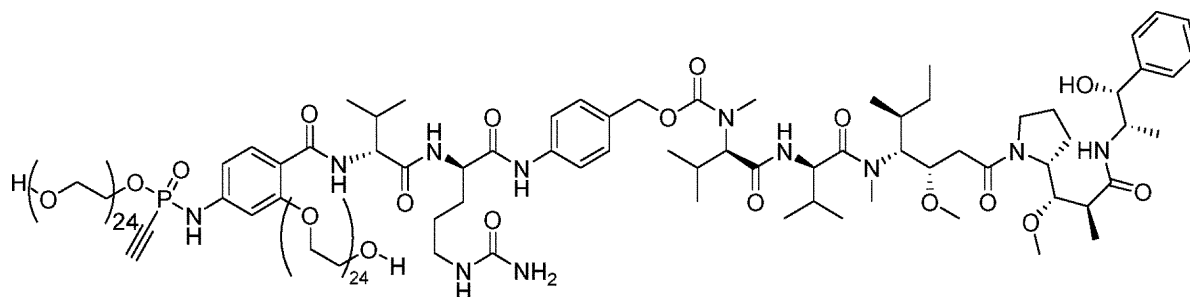
【0527】

図11は、化合物P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

【0528】

P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAE

50



【0529】

化合物を、一般的方法5に従って、乾燥DMSO中の所望のP5(OR,OR)-COOHの200 mM 溶液26 μ L (5.3 μ mol, 1.20当量)、乾燥DMSO中のPybobの400 mM 溶液22 μ L (8.8 μ mol, 2.00当量)、乾燥DMSO中のアミノ含有リンカーペイロードの200 mM 溶液22 μ L (4.4 μ mol, 1.00当量)および3.9 μ LのDIPEA (22 μ mol, 5.00当量)から合成した。生成物が、分取HPLC(方法C)および凍結乾燥後に無色オイルとして得られた(3.6 mg, 1.04 μ mol, 23%)。MS for C₁₆₃H₂₉₅N₁₁O₆₄P³⁺ [M+3H]³⁺ calcd.: 1154.3308, found 1154.77。

【0530】

図12は、化合物P5(PEG24,PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HPLCクロマトグラムを示す。横軸は分での保持時間を描写する。

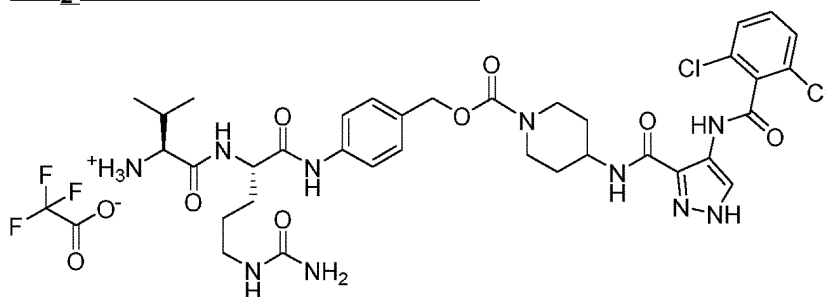
【0531】

バリン-シトルリン-PAB-またはバリン-アラニン-PAB-薬物リンカー化合物の合成についての一般的手順

攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、Fmoc-Val-Cit-PAB-PNP (1.00当量)またはFmoc-Val-Ala-PAB-PNP (1.00当量)、HOBT*H₂O (1.00当量)および所望のアミン(1.00当量)をDMFまたはDMSOに溶解した。次いで、DIPEA (2.00当量)を添加し、溶液を室温で1時間または完了まで攪拌した。次いで、100 μ Lのピペリジンを20% v/vの最終濃度に達するまで添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。

【0532】

NH₂-VC-PAB-AT7519 TFA塩



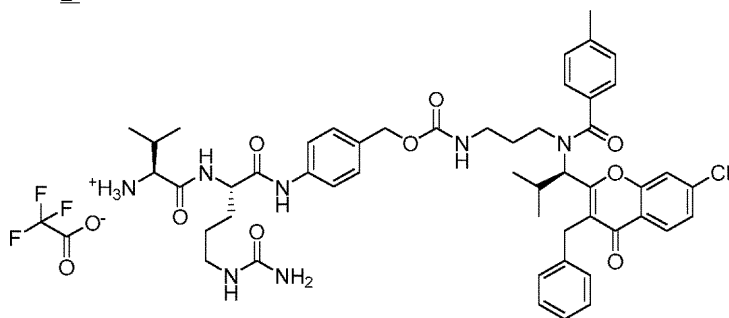
【0533】

上述の化合物を、VC-PAB-薬物リンカーの合成についての一般的手順に従って、500 μ L DMF中の10 mgのFmoc-Val-Cit-PAB-PNP (13 μ mol, 1.00当量)、2 mgのHOBT*H₂O (13 μ mol, 1.00当量)および5 mgのAT7519 (13 μ mol, 1当量)、ならびに4.5 μ L DIPEA (26 μ mol, 2.00当量)から合成した。次いで、100 μ Lのピペリジンを20% v/vの最終濃度に達するまで添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(4.5 mg, 5.0 μ mol, 38.4%)。MS for C₃₅H₄₅Cl₂N₁₀O₇⁺, calcd.: 7

87,28 [M+H]⁺, exp.: 787.19。

【0534】

NH₂-VC-PAB-SB743921 TFA塩



10

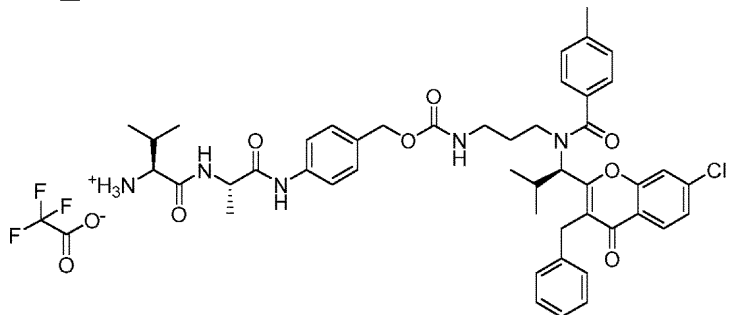
【0535】

上述の化合物を、VC-PAB-薬物リンカーの合成についての一般的手順に従って、500 μL DMF中の11.3 mgのFmoc-Val-Cit-PAB-PNP (14.8 μmol, 1.00当量)、1.9 mgのHOBt・H₂O (12.3 μmol, 1.00当量)および6.8 mgのSB743921 (12.3 μmol, 1当量)、ならびに4 μL DIPEA (24.6 μmol, 2.00当量)から合成した。次いで、100 μLのピペリジンを20% v/vの最終濃度に達するまで添加し、溶液を室温で30分間撹拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(6.4 mg, 6.17 μmol, 41.7%)。MS for C₅₀H₆₁ClN₇O₈⁺, calcd.: 922.43 [M+H]⁺, exp.: 922.76。

20

【0536】

NH₂-VA-PAB-SB743921 TFA塩



30

【0537】

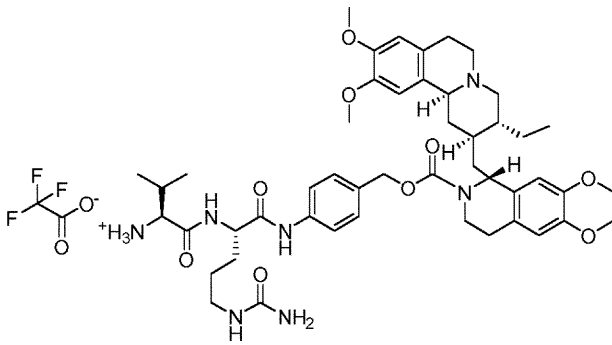
上述の化合物を、VA-PAB-薬物リンカーの合成についての一般的手順に従って、300 μL DMSO中の10.3 mgのFmoc-Val-Cit-PAB-PNP (13.56 μmol, 1.00当量)、1.9 mgのHOBt・H₂O (12.3 μmol, 1.36当量)および5 mgのSB743921 (9.04 μmol, 1当量)、ならびに4 μL DIPEA (24.6 μmol, 2.72当量)から合成した。次いで、100 μLのピペリジンを20% v/vの最終濃度に達するまで添加し、溶液を室温で30分間撹拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(5.5 mg, 5.79 μmol, 64.0%)。MS for C₄₇H₅₅ClN₅O₇⁺, calcd.: 836.3785 [M+H]⁺, exp.: 836.39416。

40

【0538】

NH₂-VC-PAB-エメチンTFA塩

50



10

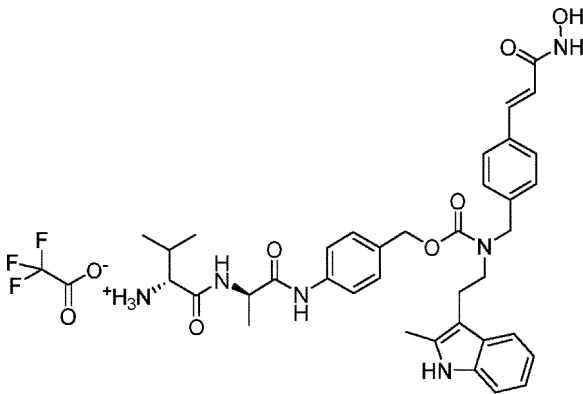
【0539】

上述の化合物を、VC-PAB-薬物リンカーの合成についての一般的手順に従って、500 μ L DMF中の57 mgのFmoc-Val-Cit-PAB-PNP (74 μ mol, 1.20当量)、9.4 mgのHOBt $\cdot$ H₂O (61.6 μ mol, 1.00当量)および34 mgのエメチン $\cdot$ HCl (61.6 μ mol, 1当量)、ならびに21 μ L DIPEA (123 μ mol, 2.00当量)から合成した。次いで、100 μ Lのピペリジンを20% v/vの最終濃度に達するまで添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(30.5 mg, 30.5 μ mol, 41.2%)。MS for C₄₈H₆₈N₇O₉⁺, calcd.: 886.51 [M+H]⁺, exp.: 886.88。

20

【0540】

NH₂-VA-PAB-パノビノスタットTFA塩



30

【0541】

上述の化合物を、VA-PAB-薬物リンカーの合成についての一般的手順に従って、300 μ L DMSO中の60 mgのFmoc-Val-Ala-PAB-PNP (88.14 μ mol, 1.54当量)、13.5 mgのHOBt $\cdot$ H₂O (100 μ mol, 1.74当量)および20 mgのパノビノスタット(57.2 μ mol, 1当量)、ならびに100 μ L DIPEA (588 μ mol, 10.28当量)から合成した。次いで、50 μ Lのピペリジンを添加し、溶液を室温で30分間攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(19.5 mg, 24.9 μ mol, 43.5%)。MS for C₃₇H₄₅N₆O₆⁺, calcd.: 669.3396 [M+H]⁺, exp.: 669.36175。

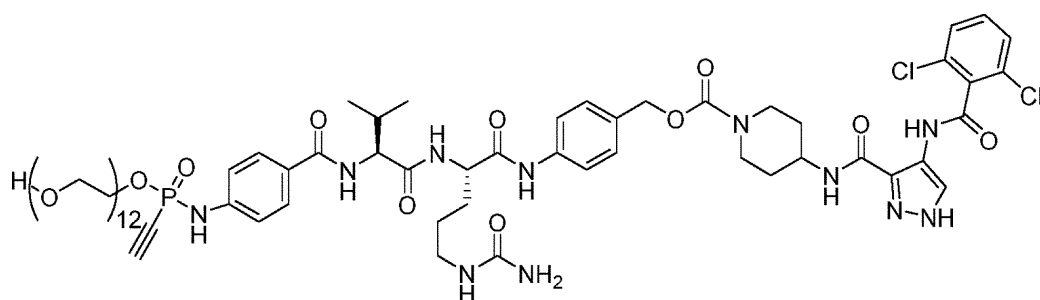
40

【0542】

ジペプチドベースの切断サイドを有するP5化合物

P5(PEG12)-VC-PAB-AT7519

50

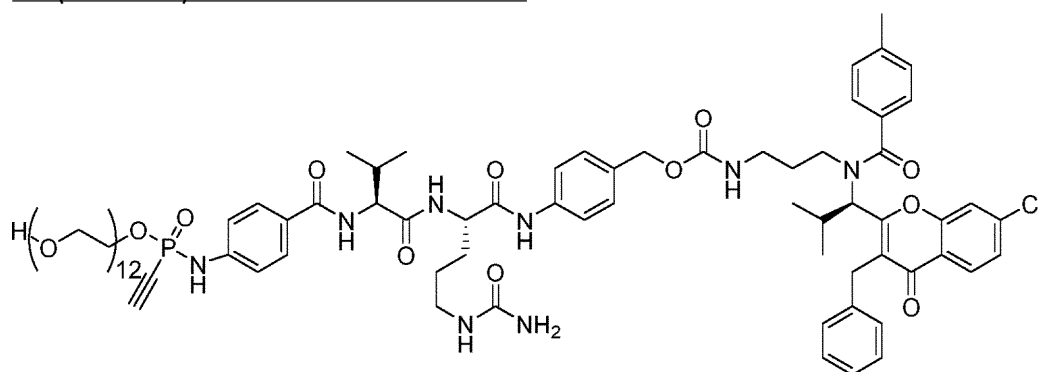


【0543】

攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、4.5 mgのH₂N-Val-Cit-PAB-AT7519 TFA塩(5.0 μmol, 1.00当量)および4.8 mg P5(PEG12)-OSu (5.7 μmol, 1.14当量)を500 μl DMSOに溶解した。4 μl DIPEA (22.8 μmol, 4.56当量)を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。溶液をH₂O中30% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中30~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(1.5 mg, 0.98 μmol, 19.6%)。HR MS C₉₁H₁₅₀N₁₁O₂₇P²⁺ calcd.: 930.0215 [M+2H]²⁺, exp.: 930.0211。

【0544】

P5(PEG12)-VC-PAB-SB743921

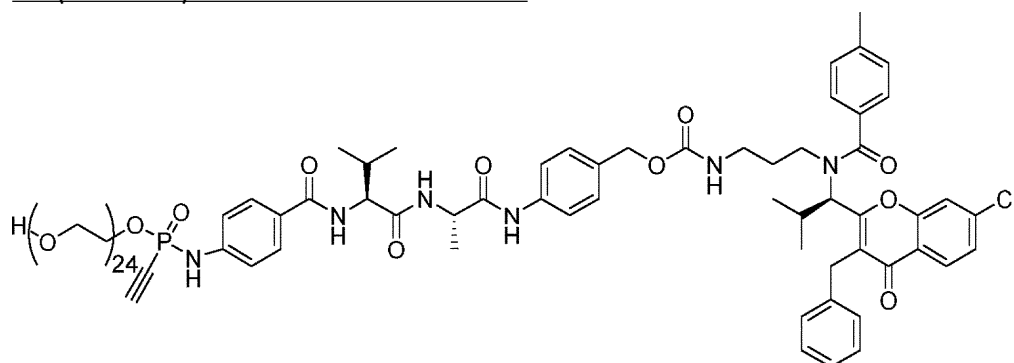


【0545】

攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、6.4 mgのH₂N-Val-Cit-PAB-SB743921 TFA塩(6.2 μmol, 1.00当量)および7 mg P5(PEG12)-OSu (8.3 μmol, 1.34当量)を500 μl DMSOに溶解した。3 μl DIPEA (17.2 μmol, 2.77当量)を添加し、溶液を50℃で一晩攪拌した。溶液をH₂O中40% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中40~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(5.9 mg, 3.58 μmol, 57.7%)。HRMS C₈₃H₁₁₅ClN₈O₂₃P⁺ calcd.: 1657.7496 [M+H]⁺, exp.: 1657.7438。

【0546】

P5(PEG24)-VA-PAB-SB743921

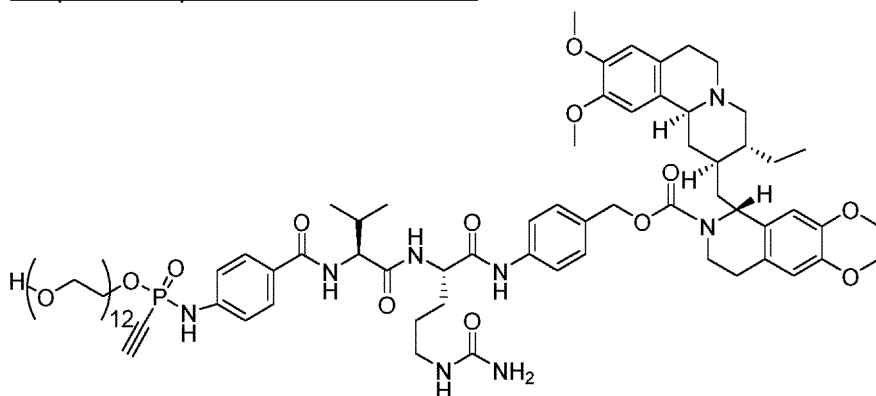


【0547】

攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、5.5 mgのH₂N-Val-Ala-PAB-SB743921 TFA塩(5.7 μmol, 1.00当量)および9.4 mg P5(PEG24)-OSu (6.8 μmol, 1.2当量)を500 μl DMSOに溶解した。3 μl DIPEA (17.2 μmol, 3.02当量)を添加し、溶液を50℃で一晩攪拌した。溶液をH₂O中40% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中40~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(8.79 mg, 4.27 μmol, 74.9%)。HRMS C₁₀₄H₁₅₈ClN₆O₃₄P²⁺ calcd.: 1051.0134 [M+H]⁺, exp.: 1051.01605。

【0548】

P5(PEG12)-VC-PAB-エメチン

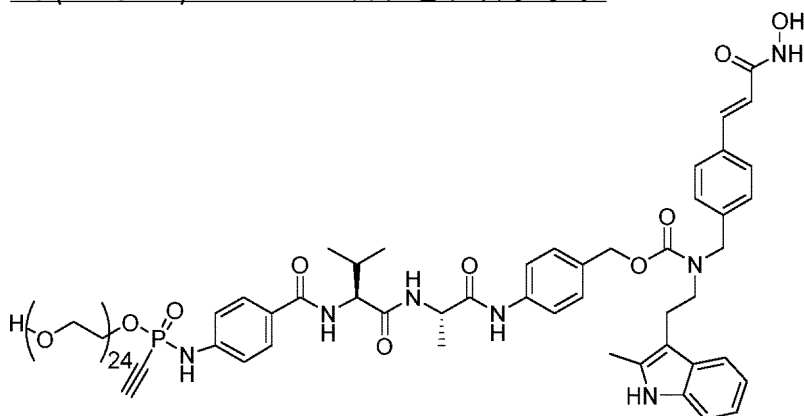


【0549】

攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、10.3 mgのH₂N-Val-Cit-PAB-エメチンTFA塩(10.3 μmol, 1.00当量)および12 mg P5(PEG12)-OSu (14 μmol, 1.36当量)を500 μl DMSOに溶解した。5 μl DIPEA (28 μmol, 2.72当量)を添加し、溶液を50℃で一晩攪拌した。溶液をH₂O中40% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中40~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(9.37 mg, 5.78 μmol, 456.1%)。HRMS C₈₁H₁₂₂N₈O₂₄P⁺ calcd.: 1621.8304 [M+H]⁺, exp.: 1621.8298。

【0550】

P5(PEG24)-VA-PAB-パノビノスタット



【0551】

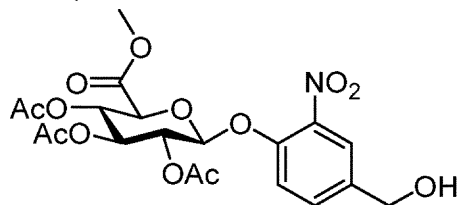
攪拌子を備えたネジ蓋バイアルにおいて、3.9 mgのNH₂-VA-PAB-パノビノスタットTFA塩(5 μmol, 1.00当量)および8.2 mg P5(PEG24)-OSu (6 μmol, 1.2当量)を500 μl DMSOに溶解した。3 μl DIPEA (17.2 μmol, 3.44当量)を添加し、溶液を50℃で一晩攪拌した。溶液をH₂O中40% MeCN 3 mlで希釈し、半分取HPLC精製(40分間にわたってH₂O + 0.1% TFA中40~90% MeCN + 0.1% TFA)へ供した。所望の化

化合物が凍結乾燥後に白色固体として得られた(2.51 mg, 1.30 μ mol, 26.0%)。HRMS $C_{94}H_{148}N_7O_{33}P^2+$ calcd.: 967.4939 $[M+2H]^+$, exp.: 967.5337。

【0552】

グルコロン酸 (glucuronic acid) ベースの切断サイド

(3-ニトロ-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール



10

【0553】

4-(2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)-3ニトロベンズアルデヒドを以前に公表された手順(例えば、Walther et al., “Combating implant-associated biofilms through localized drug synthesis”, Journal of Controlled Release 287 (2018) 94-10s, doi: 10.1016/j.jconrel.2018.08.025を参照されたい)に従って合成し、その後は記載される通りに使用した。火炎乾燥フラスコにおいて、アルデヒド誘導体(207 μ mol, 1.0当量)を $CHCl_3$ /i-PrOH (2.0 mL/0.5 mL)に溶解し、 N_2 の雰囲気下で0°Cへ冷却した。次いで、シリカゲル(100 mg)を添加し、10分間攪拌した。 $NaBH_4$ (0.414 mmol, 2.0当量)を一度に添加する。反応をTLCによってモニターした。反応は通常30~45分以内に完了し、そうでない場合は、追加の $NaBH_4$ (0.23 mmol, 1.0当量)を添加した。完了後、反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、セライト(登録商標)のブラック(pluck)で濾過し、 CH_2Cl_2 で数回洗浄した。濾液を鹹水(3 x 20 mL)で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物がオフホワイト固体として単離された(96 mg, 198 μ mol, 95.7%)。

20

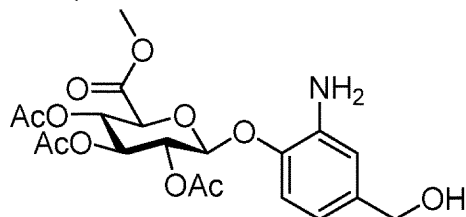
^1H NMR (600 MHz,

クロロホルム-d) δ 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.51 – 5.31 (m, 3H), 5.27 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 172.75, 172.04, 172.02, 169.45, 150.91, 144.08, 140.07, 134.64, 125.94, 123.04, 102.65, 79.95, 79.74, 79.52, 75.29, 73.88, 72.95, 71.49, 66.20, 55.78, 55.44, 23.27, 16.92。

30

【0554】

(3-アミノ-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール



40

【0555】

890 mgの化合物(3-ニトロ-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル- β -D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール(1.8 mmol)を、少量のEtOAcを含むMeOHに溶解する。アルゴンフラッシュしたフラスコにおいて、200 mg Pd-Cを置き、(3-ニトロ-4

50

-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノールを含有するMeOH/EtOAcに懸濁する。懸濁液を激しく攪拌する。真空ポンプを用いて、フラスコを排気し、アルゴンで3回フラッシュする。次いで、アルゴンバルーンをH₂バルーンと交換し、懸濁液を再び排気し、次いでH₂で3回フラッシュする。懸濁液を一晩攪拌する。固体をセライトで濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、標題化合物(733 mg, 1.61 mmol, 90%)が得られた。

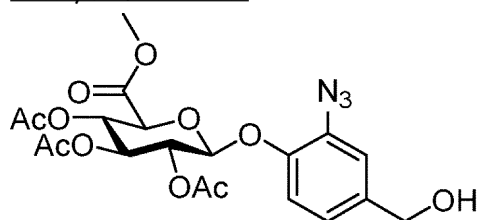
¹H NMR (600 MHz,

DMSO-*d*₆) δ 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 5.54 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.25 – 5.10 (m, 2H), 5.03 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 6H). ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 172.68, 172.66, 172.48, 170.36, 145.36, 141.36, 118.93, 117.64, 116.54, 102.08, 74.09, 74.06, 74.02, 72.27, 65.97, 55.76, 51.78, 23.75, 23.68, 23.50, 23.40.

10

【0556】

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール



20

【0557】

500-ml丸底フラスコに、733 mg (3-アミノ-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール(1.61 mmol)を加え、2.5 mL 水に懸濁し、0℃へ冷却した。800 μLの濃HCl水溶液を添加し、続いて、水1.5 mL中の167 mg亜硝酸ナトリウム(2.4 mmol, 1.50当量)溶液を滴下した。混合物を0℃で20分間攪拌し、15 mL EtOAcを添加し、水750 μL中のアジ化ナトリウム157 mg(2.4 mmol, 1.5当量)の溶液を滴下した。溶液を室温へ加温し、もう1時間攪拌した。相を分離し、水相をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機画分を水で2回洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、すべての揮発性物質を減圧下で除去し、718 mgの標題化合物(1.5 mmol, 92.7%)が得られた。

30

¹H NMR (600 MHz,

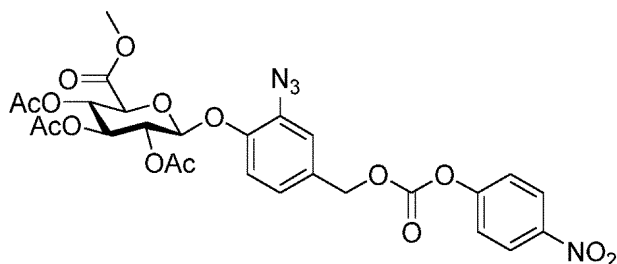
クロロホルム-*d*) δ 7.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 2H), 5.44 – 5.37 (m, 2H), 5.36 – 5.32 (m, 1H), 5.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.23 – 4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 173.91, 172.84, 171.98, 169.52, 150.32, 140.63, 133.39, 126.73, 121.96, 102.91, 79.97, 79.76, 79.55, 75.35, 74.51, 73.59, 71.79, 71.64, 66.94, 63.13, 55.71, 25.40, 23.32, 16.90, 16.82.

40

【0558】

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート

50



【0559】

718 mgの(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)フェニル)メタノール(1.5 mmol)を8.5 mL DMFに溶解し、912 mgの炭酸ビスニトロフェニル(3 mmol)を523 μL DIPEA (3 mmol)と共に添加した。反応物を室温で2時間攪拌し、DCMで希釈した。有機溶液を鹹水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固した。トルエンとの共蒸発によって残存DMFを除去した。粗製物をシリカカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc 2:1~1:1)で精製し、553 mgの標題化合物(0.856 mmol, 57%)が得られた。

¹H NMR (600 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 2H), 7.40 (dd, *J* = 8.9, 1.2 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 5.41 – 5.29 (m, 3H), 5.24 (s, 2H), 5.17 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.12 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.07 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 170.09, 169.29, 169.15, 166.71, 155.40, 152.34, 148.94, 145.49, 130.91, 130.86, 118.82, 99.76, 77.22, 77.01, 76.80, 72.72, 71.70, 70.86, 69.84, 68.95, 60.38, 53.03, 21.04, 20.63, 20.60, 20.49, 14.20. HRMS C₂₇H₂₆KN₄O₁₅⁺ calcd.: 685.1026 [M+H]⁺, exp.: 685.1028.

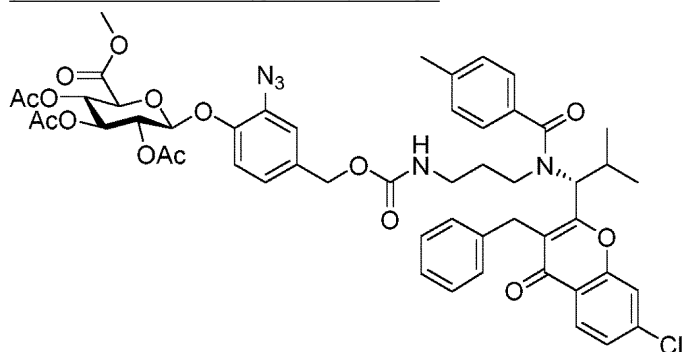
【0560】

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルカルバメートの合成についての一般的手順

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート(1.2当量)を、ナシ型フラスコ中に置き、アルゴン雰囲気下にセットする。所望のアミン(1当量)を乾燥DMF (60 μmol/mL)に溶解し、(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネートへ添加して、すべてを溶解させる。HOBT (0.1当量)およびDIPEA (2.3当量)を添加し、反応物を室温で1時間または完了まで攪拌する。DMFをロトバップで除去し、残渣をH₂O中40% MeCNに溶解し、半分取HPLC精製へ供する。

【0561】

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルSB743921カルバメート



10

20

30

40

50

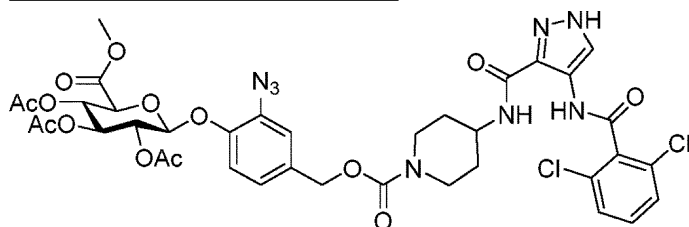
【0562】

上述の化合物を、(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルカルバメートの合成についての一般的手順に従って、10 mg SB 743921 (18 μmol)、14 mg (3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート(21.6 μmol)、1.8 μL HOBt溶液(DMSO中1 M)および7.3 μL DIPEAから合成した。12.3 mgの標題化合物が単離された(12 μmol, 67%)。

【0563】

(3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルAT7519カルバメート

10



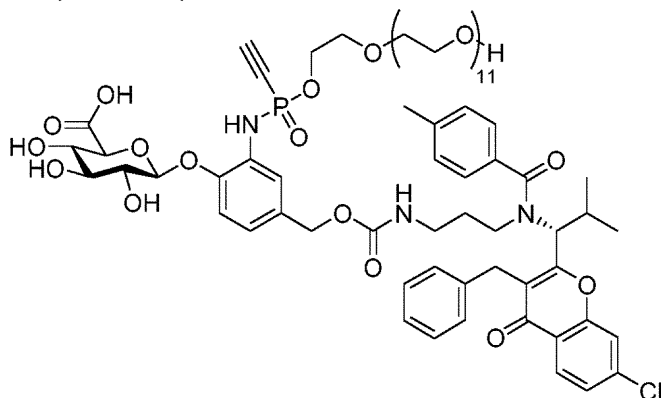
【0564】

上述の化合物を、ベンジルカルバメートの合成についての一般的手順に従って、8.8 mg AT7519 (23.2 μmol)、15 mg (3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート(23.2 μmol)、2.3 μL HOBt溶液(DMSO中1 M)および8 μL DIPEAから合成した。11.7 mgの標題化合物が単離された(13.2 μmol, 56.7%)。HRMS C₃₇H₃₉Cl₂N₈O₁₄+ calcd.: 889.1957 [M+H]⁺, exp.: 889.1942。

20

【0565】

P5(PEG12)-GlcA-SB743921



30

【0566】

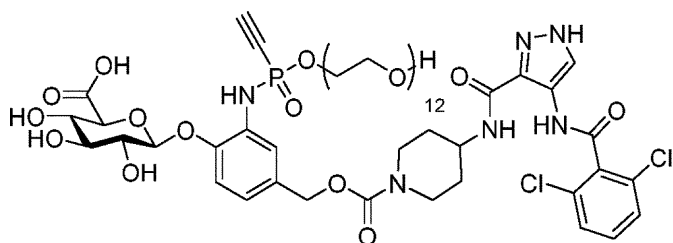
12.3 mg (3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルSB743921カルバメート(12 μmol)を1 mL MeOHに溶解し、1 mL H₂Oに溶解された4.4 mg LiOH (104 μmol)を添加した。反応物を0℃で15分間攪拌し、次いで酢酸(8 μL)を用いて中和した。溶媒を蒸発させ、真空乾燥した。残渣をアルゴン雰囲気下に置き、500 μL DMFに溶解した。次いで、214 μLの新たに調製したジ-(ドデカエチレングリコール)エチニルホスホナイト(24 μmol, THF/MeCN中111 μM)を添加し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物をH₂O中40% MeCNに溶解し、半分取HPLC精製へ供した。2.2 mgの上述の化合物が単離された(1.5 μmol, 12.5%)。

40

【0567】

P5(PEG12)-GlcA-AT7519

50



【0568】

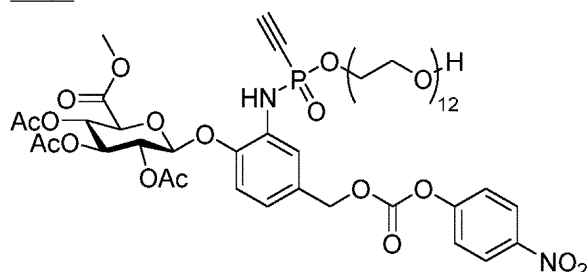
11.7 mg (3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルAT7519カルバメート(13.2 μmol)を1 mL MeOHに溶解し、1 mL H₂Oに溶解された4.8 mg LiOH (114.4 μmol)を添加した。反応物を0℃で15分間攪拌し、次いで酢酸(8 μL)を用いて中和した。溶媒を蒸発させ、真空乾燥した。残渣をアルゴン雰囲気下に置き、500 μL DMFに溶解した。次いで、180 μLの新たに調製したジ-(ドデカエチレングリコール)エチニルホスホナイト(19.8 μmol, THF/MeCN中111 μM)を添加し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物をH₂O中40% MeCNに溶解し、半分取HPLC精製へ供した。2.73 mgの上述の化合物が単離された(2.04 μmol, 15%)。

10

【0569】

(3-O-ドデカエチレングリコール-P-エチニル-ホスホンアミデート-4-(2,3,4-トリ-O-アセチルβ-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート

20



30

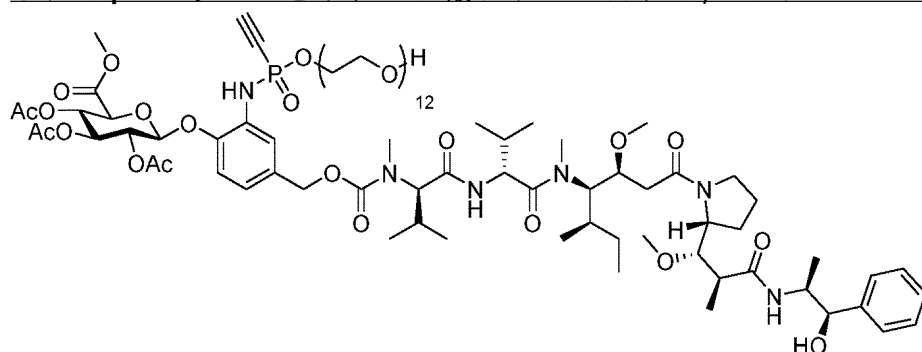
【0570】

31.3 mg (3-アジド-4-(2,3,4-トリ-O-アセチル-β-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート(48.5 μmol)をナシ型丸底フラスコに置き、1 mL DMFに溶解し、520 μLの新たに調製したジ-(ドデカエチレングリコール)エチニルホスホナイト(58.2 μmol, THF/MeCN中111 μM)を添加し、24時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗製物をH₂O中40% MeCNに溶解し、半分取HPLC精製へ供した。12 mgの上述の化合物が単離された(9.7 μmol, 20%)。

【0571】

(3-O-ドデカエチレングリコール-P-エチニル-ホスホンアミデート-4-(2,3,4-トリ-O-アセチルβ-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルMMAEカルバメート

40

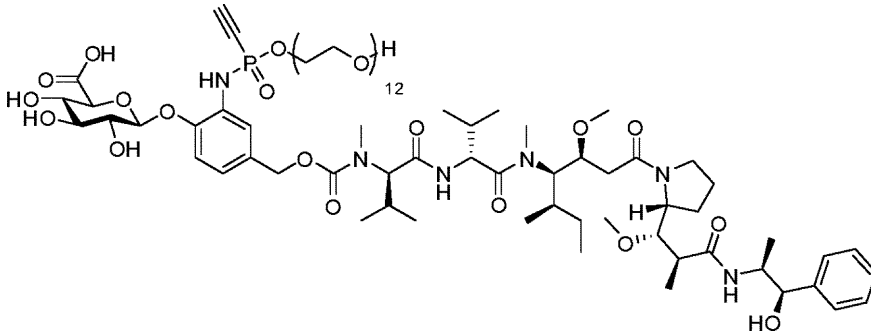


50

【0572】

(3-O-ドデカエチレングリコール-P-エチニル-ホスホンアミデート-4-(2,3,4-トリ-O-アセチルβ-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジル(4-ニトロフェニル)カーボネート(1.00当量)をナシ型フラスコ中に置き、アルゴン雰囲気下にセットし、500 μL DMFに溶解する。10 μLのMMAE溶液(10 μmol, DMSO中1M, 1.1当量)を添加し、続いて1 μL HOBt (1 μmol 0.1当量)および3.5 μL DIPEA (2.3当量)を添加する。反応物を室温で1時間攪拌する。DMFをロトバップで除去し、残渣をH₂O中40% MeCNに溶解し、半分取HPLC精製へ供し、4.7 mgの標題化合物(2.6 μmol, 26.7%)が得られる。

【0573】

P5(PEG12)-GlcA-MMAE

【0574】

4.7 mgの(3-O-ドデカエチレングリコール-P-エチニル-ホスホンアミデート-4-(2,3,4-トリ-O-アセチルβ-D-グルコピラヌロン酸メチルエステル)ベンジルMMAEカルバメートをナシ型フラスコ中に置き、100 μL MeOHに溶解し、100 μLのLiOH溶液(H₂O中104.8 mM, 10.4 μmol)を添加し、反応物を室温で30分間攪拌した。0.1% TFAを含むH₂O中40% MeCN 3 mLを添加し、混合物を半分取HPLC精製へ供し、2.47 mgの標題化合物(1.47 μmol, 57%)が得られる。

【0575】

実施例2：合成されたADCおよび抗体出発物質の分析結果

10

20

30

40

50

抗体/ADC	分析 SEC	分析 HIC	完全コンジュ ゲート化 DAR8, DAR のMS分析
 トラスツズマブ	図13参照	図14参照	LC: calcd.: 23439 found: 23438 HC: calcd.: 49146 found: 49149
 ブレンツキシマブ	図15参照	図16参照	LC: calcd.: 23724 found: 23724 HC: calcd.: 48878 found: 48877

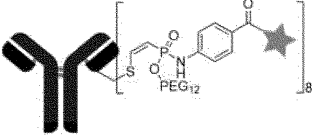
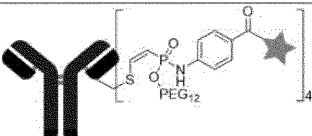
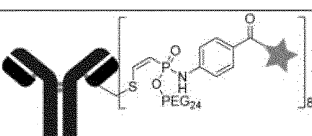
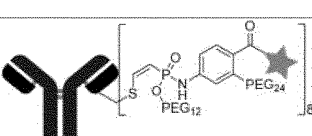
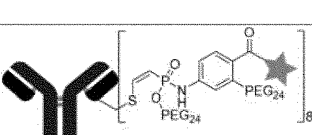
10

20

30

40

50

 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE	図17参照	図18参照	DARav:8.0 LC: calcd.: 25582 found: 25583 HC: calcd.: 54452 found: 54454
 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAE	図19参照		DARav: 4.0 LC: calcd.: 25528 found: 25583 HC: calcd.: 54452 found: 54454
 ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAE	図20参照	図21参照	DARav: 8.0 LC: calcd.: 26111 found: 26110 HC: calcd.: 56039 found: 56040
 ブレンツキシマブ-P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAE	図22参照	図23参照	DARav: 8.0 LC: calcd.: 26655 found: 26655 HC: calcd.: 57672 found: 57673
 ブレンツキシマブ-P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAE	図24参照	図25参照	DARav: 8.0 LC: calcd.: 27183 found: 27184 HC: calcd.: 59261 found: 59260

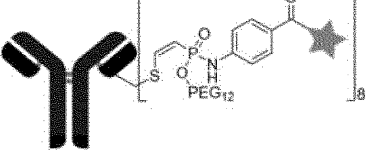
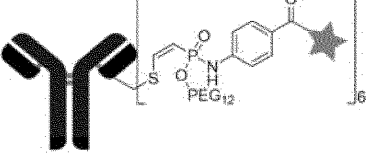
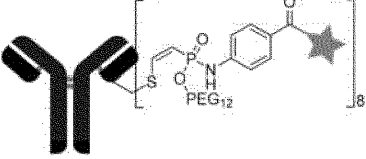
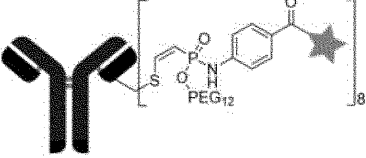
10

20

30

40

50

 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)- VC-PAB-MMAF		図26参照	DARav: 8.0
 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)- Cy5			DARav: 5.9 LC: calcd.: 24941 found: 24942 HC: calcd.: 52528 found: 52529
 トラスツズマブ-P5(PEG12)- VC-PAB-MMAE	図27参照	図28参照	DARav: 8.0 LC: calcd.: 25297 found: 25298 HC: calcd.: 54720 found: 54728
 トラスツズマブ-P5(PEG12)- VC-PAB-MMAF	図29参照	図30参照	DARav: 8.0

DARavは平均薬物抗体比を意味する。LC：軽鎖の質量；HC：重鎖の質量。

【0576】

図13は、トラスツズマブの分析SECクロマトグラムを示す。SECはサイズ排除クロマトグラフィーを意味する。

【0577】

図14は、トラスツズマブの分析HICクロマトグラムを示す。HICは疎水性相互作用クロマトグラフィーを意味する。

【0578】

図15は、ブレンツキシマブの分析SECクロマトグラムを示す。

【0579】

図16は、ブレンツキシマブの分析HICクロマトグラムを示す。

【0580】

図17は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0581】

10

20

30

40

50

図18は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析HICクロマトグラムを示す。

【0582】

図19は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0583】

図20は、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0584】

図21は、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HICクロマトグラムを示す。

【0585】

図22は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0586】

図23は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12, PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HICクロマトグラムを示す。

【0587】

図24は、ブレンツキシマブ-P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0588】

図25は、ブレンツキシマブ-P5(PEG24, PEG24)-VC-PAB-MMAEの分析HICクロマトグラムを示す。

【0589】

図26は、ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFの分析HICクロマトグラムを示す。

【0590】

図27は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析SECクロマトグラムを示す。

【0591】

図28は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの分析HICクロマトグラムを示す。

【0592】

図29は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFの分析SECクロマトグラムを示す。

【0593】

図30は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFの分析HICクロマトグラムを示す。

【0594】

SECクロマトグラム(SEC=サイズ排除クロマトグラフィー)は、コンジュゲートが低い凝集を呈することから実質的に全く凝集を呈さないことを示している。本発明者らのSECデータは、単量体性の高いADCを示しており、試験したすべてのバリエーションで精製後の凝集体は5%未満であった。コンジュゲーションプロセス前後の抗体濃度測定に基づいて典型的には80~90%の範囲の、高いコンジュゲーション収率と組み合わせて、これは、本明細書に記載されるP5コンジュゲーション技術を使用する場合、コンジュゲーションプロセス中に形成される凝集体の割合はごくわずかであることを明確に示す。

【0595】

HICクロマトグラム(HIC=疎水性相互作用クロマトグラフィー)は、コンジュゲーションプロセス中に形成される唯一の主要なDAR8 ADC種の優れた均一性と組み合わせて、コンジュゲートが良好な親水性を呈することを示している。

10

20

30

40

50

【0596】

実施例3：PEG化エチニルホスホンアミデートによる抗体コンジュゲーション

・エチニルホスホンアミデートによる抗体修飾は、一般に、TCEPとの単純なワンポット反応で実施することができる(例えば、Kasper et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2019, 58, 11631-11636に以前記載された通り)。

・本発明者らは、一般に、完全に標識されたDAR 8 ADC(「DAR」は薬物抗体比を意味する)を達成するために、より長いPEG鎖により、より少ない当量の細胞傷害性で高価なリンカーペイロード誘導体を使用することが可能になることを観察した。これはPEG2誘導体(参照例)ではより困難である。

・考えられる理由は、抗体へのコンジュゲーション反応が水性反応媒体中でより高い濃度で行われ得ることである。

・DAR 8 ADCを生成するための最適条件を見つけるためのスクリーニング実験の結果が図31に見られ得る。ごくわずかなリンカーペイロード過剰が、完全に修飾されたDAR 8 ADCを生成するために必要である。

【0597】

図31は、PEG化ホスホンアミデートによる抗体修飾のための最適条件を特定するためのスクリーニング実験を示す。薬物抗体比(DAR)をMSによって測定した。左のグラフ：10当量のP5(PEG12)-VC-PAB-MMAEを上記の条件で使用し、TCEP当量を変化させた。最大修飾度が8当量のTCEPで達された。右のグラフ：それらの8当量を第2の実験に引き継ぎ、ここで、最大DAR8を達成するためにP5(PEG12)-VC-PAB-MMAE当量をさらに増加させた。DAR8を達成するための最適条件は、抗体に対してTCEP 8当量およびP5(PEG12)-VC-PAB-MMAE 12当量と特定された(=1 Cys当たりわずか1.5当量)。

・異なるPEG鎖長を有するブレンツキシマブ-P5-VC-PAB-MMAEコンジュゲートを合成し、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)によって親水性をさらに分析した(図32)。

【0598】

図32は、市販のアドセトリス(ブレンツキシマブ-マレイミドカプリル-VC-PAB-MMAE、DAR4av、黒色)との直接比較における、P5(PEG2)-、P5(PEG12)-およびP5(PEG24)-VC-PAB-MMAEへコンジュゲートされたブレンツキシマブの疎水性相互作用クロマトグラフィーを示す。

・市販のアドセトリスは、1ブレンツキシマブ当たり平均4つのMC-VC-PAB-MMAE分子がコンジュゲートされており、DAR0、DAR2、DAR4、DAR6およびDAR8の混合物からなる。アドセトリス(ブレンツキシマブ-ベドチン)を、再発性または難治性ホジキンリンパ腫(HL)およびT細胞非ホジキンリンパ腫の一種である全身性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)の処置について承認および販売されているため、リファレンスとして選択した。アドセトリスは4の平均薬物抗体比を有する。

・非常に均質なDAR8 ADC(クロマトグラムにはシャープなピークが1つだけ)を合成するために、P5(PEG12)-およびP5(PEG24)-VC-PAB-MMAEを使用することができ

る。

・DAR8種は、PEG鎖が長くなるほど、より短い保持時間へシフトされる(=極性が高くなる)。DAR8 ブレンツキシマブ-P5-VC-PAB-MMAEの極性は、アドセトリスのDAR5種の極性に等しい。

・PEG12およびPEG24のトレースは、DAR8の1つのシャープな主要種の望ましいパターンを示している。対照的に、PEG2誘導体(参照例)は非常にブロードであり、DAR7およびDAR6についての余分な2つのピークがあり、これはコンジュゲーションプロセスでの不十分な溶解性に起因し得る。

・デュアル-PEG-ADCをそれに応じて分析した(図33)。追加のPEG鎖はADCをより低い保持時間へさらにシフトさせる。

【0599】

図33は、市販のアドセトリス(ブレンツキシマブ-マレイミドカプリル-VC-PAB-MMA

10

20

30

40

50

E、DAR4av、黒色)との直接比較における、P5(PEG24,PEG12)-、P5(PEG24,PEG24)-およびP5(PEG24)-VC-PAB-MMAEへコンジュゲートされたブレンツキシマブの疎水性相互作用クロマトグラフィーを示す。#追加のピークは同定されていない。

・貯蔵試験は非常に良好な安定性を示唆している。長時間の貯蔵にわたって、凝集体は形成されず、ペイロード喪失は観察されない(図34)。

【0600】

図34は、数週間にわたるDAR8 ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEの貯蔵後の分析サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)(左)およびHIC(右)を示す。SECにおいて凝集体は認められず、HICにおいて薬物喪失は認められない。

【0601】

実施例4：構築物のインビトロ細胞傷害性評価

・最後の段落で記載したADCを、抗原陽性(標的)および抗原陰性(非標的)細胞株に対するインビトロ効能について評価した。

・抗原陽性細胞株についての選択性が、すべての試験した構築物で観察された。

【0602】

図35は、抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。未修飾ブレンツキシマブに対する、PEG置換基の長さのみが相違する3つの異なるDAR8 ADC(PEG2対PEG12対PEG24)の比較を示す。

・PEG鎖の長さは構築物の細胞傷害性に対して影響を有さない。

【0603】

図36は、抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。市販のアドセトリス(DAR4)に対するブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAE(DAR8)の比較を示す。

・ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAE (DAR8)は市販のアドセトリスよりも強力である。

【0604】

図37は、抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。1抗体当たり4(DAR4)または8(DAR8)のリンカーペイロード分子で修飾された、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAEの比較を示す。

・ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-vc-PAB-MMAE DAR8構築物は、より高い薬物負荷に恐らく起因して、DAR4よりも強力である。

【0605】

図38は、抗原陽性細胞株(Karpas 299、左)および抗原陰性細胞株(HL-60、右)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-vc-PAB-MMAE (DAR8)と、MMAFペイロードを担持する同じ構築物との比較を示す。

・MMAF構築物は、対応するMMAE構築物よりも強力である。

【0606】

図39は、抗原陽性細胞株(SKBR3、左)および抗原陰性細胞株(MDAMB、右)におけるトラスツズマブ(抗Her2)ADCのインビトロ細胞傷害性を示す。未修飾トラスツズマブ(Trastuzumab)に対するトラスツズマブ-P5(PEG12)-vc-PAB-MMAF(DAR8)の比較を示す。

・P5(PEG12)-VC-PAB-MMAFベースのADCはまた、Her2陽性固形腫瘍がん細胞を使用したHer2ベースの設定でも機能する。

【0607】

実施例5：インビトロバスタナー効果

・長いPEG置換基の問題は、VC-PAB切断サイドの立体的ブロッキングに起因して、

10

20

30

40

50

細胞内でのMMAEの放出が不十分となる可能性がある」と想定された。

- ・未切断MMAEは依然として強力であるため、この効果は、上記のような単純な細胞殺滅アッセイでは評価できない。

- ・しかし、切断は、非標的隣接細胞の殺滅であるバイスタンダー効果を誘発するために必要である。

- ・したがって、本発明者らは、異なるようにPEG化されたVC-PAB-MMAE構築物と共に標的細胞(L-540)をインキュベートし、L-540培養の上清で非標的細胞(HL60)を処理する実験を設計した。HL60細胞は、この設定では、放出されたMMAEによってのみ殺滅され得る。

- ・驚くべきことに、試験したすべての構築物でバイスタンダー効果に差は見られず、これは、VC-PABのカテプシンB媒介切断は長いPEG置換基によって損なわれないことを示唆している。

【0608】

図40は、異なるようにPEG化されたブレンツキシマブ-P5-VC-PAB-MMAE構築物に依存するバイスタンダー効果の評価を示す。左上：2つの抗原陽性細胞株(Karpas 299、左、およびL-540、右)および抗原陰性細胞株(HL-60、左下)におけるブレンツキシマブ(抗CD30)ADCのインビトロ細胞傷害性。バイスタンダー殺滅を評価するために、L-540とADCとをインキュベートした後の上清をHL-60へ移した(HL60、右下)。

【0609】

実施例6：構築物のインビボ評価

- ・ブレンツキシマブ(PEG12)-VC-PAB-MMAEを、DAR4およびDAR8バージョンとしてインビボ有効性研究において評価した。

- ・DAR4は、同じ投薬および等しいペイロード量で、市販のアドセトリスよりも優れた効果を既に示す。

- ・DAR8はこの効果をさらに高めることができる。驚くべきことに、これは処置されたマウスの90%で腫瘍の完全寛解をもたらす。

【0610】

図41は、1群当たり10匹の動物を用いたSCIDマウスにおけるKarpas299ベースの腫瘍異種移植モデルにおけるブレンツキシマブ-(PEG12)-VC-PAB-MMAE(DAR8およびDAR4)、アドセトリス(DAR4)、および未処置対照のインビボ評価を示す。マウスを0.5 mg/kgの構築物で4日毎に4回処置した。左のグラフは、1群当たり10匹すべてのマウスの平均腫瘍体積を示す。犠牲にした動物の最後の観察点を繰り越した(LOCF)。右のグラフは、各群における生存のカプラン-マイヤープロットを示す。

【0611】

実施例7：構築物のインビボ薬物動態評価

- ・インビボPK(薬物動態)実験を、アドセトリスとの直接比較においてブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEで行った。

- ・雌性Sprague Dawleyラットを、5 mg/kgのブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEまたは比較としてアドセトリス(再発性または難治性ホジキンリンパ腫(HL)および全身性未分化大細胞リンパ腫(ALCL)の処置について承認されたADC)で処置した。

- ・採血を異なる時点の後に行い、ADC量を総ブレンツキシマブ抗体ELISAアッセイにおいて定量化した。

【0612】

図42は、ELISAによる、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEまたはアドセトリスのいずれかでの雌性Sprague-Dawleyラットの処置後の血液循環中の総抗体量の定量化を示す。

- ・実験は、特にDARavがわずかに4の承認済みアドセトリスと比較した場合、薬物抗体比(DAR)が8と高いにもかかわらず妥当なクリアランス速度を有し、本発明の態様に従うコンジュゲートの良好なPK挙動を明確に示す。

10

20

30

40

50

・さらに、ブレンツキシマブ-P5(PEG24)-VC-PAB-MMAEについて、インタクトADCおよび総抗体曲線が互いに有意に離れていないため、非常に高い安定性が示されている。

【0613】

実施例8：P5(PEG12)-VC-PAB-SB743921およびP5(PEG24)-VA-PAB-SB743921を用いたADC合成およびインビトロ評価

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、両方のリンカー-ペイロードとの反応においてHer2結合抗体トラスツズマブから合成した。抗体に対するリンカー-ペイロード当量を増やして、反応を駆動した。

【0614】

図43は、A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-SB743921およびP5(PEG24)-VA-PAB-SB743921のコンジュゲーション；B)質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率を示す。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算し；この実施例において、短いPEG2残基(即ち、2個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、ほんのわずかなまたは遅いコンジュゲーションが観察され、一方、PEG12(即ち、12個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、より効率的なコンジュゲーション反応が達成され、また、より高い薬物抗体比(DAR)によって示されるように、PEG24(即ち、24個のPEG単位を含むPEG残基)を使用した場合、さらにより効率的なコンジュゲーション反応が達成されたことに留意されたい；C)トラスツズマブへのP5(PEG24)-VA-PAB-SB743921のコンジュゲーションの例示的なMSスペクトル。質量スペクトルは、未修飾軽鎖(23438 Da)、修飾軽鎖(25439 Da)、未修飾重鎖(49149 Da)、三重修飾重鎖(55452 Da)を示す。

【0615】

図44は、標的陰性細胞株(L-540)およびいくつかの固形腫瘍Her2+細胞株におけるADCトラスツズマブ-P5(PEG24)-VA-PAB-SB743921の有効性を示す。トラスツズマブ-P5(PEG24)-VA-PAB-SB743921は、試験された最高濃度で非標的L-540に対して効果を示すに過ぎないが、試験されたすべての標的陽性細胞株に対しては遥かに優れた有効性を示すことができた。

【0616】

ホスホンアミデートにおけるPEG鎖はmAbへのコンジュゲーションを可能にする。PEG2はmAbへのコンジュゲーションを示さず(データは示さず)、PEG12は修飾を可能にし、PEG24は良好なコンジュゲーション効率をもたらす、これは、多種多様な固形腫瘍がん細胞について示されたように、インビトロで有効であり標的細胞株に対して選択的であるADCをもたらす。

【0617】

実施例9：P5(PEG12)-VC-PAB-エメチンを用いたADC合成

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG12)-VC-PAB-エメチンとの反応においてHer2結合抗体トラスツズマブから合成した。

【0618】

図45は、A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-エメチンのコンジュゲーション；B)質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率を示す。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した；C)DAR 8.0 ADCをもたらす、トラスツズマブへの16当量のP5(PEG12)-VC-PAB-エメチンのコンジュゲーションの例示的なHICスペクトル。未修飾抗体の既知の保持時間(約8~9分)では、非コンジュゲート化トラスツズマブは認められなかった。

【0619】

図46は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-エメチンDAR8およびアドセトリス(ブレンツキシマブベドチン)の正規化HICクロマトグラムを示す。理解され得るように、DAR8エメチンADCは、承認薬アドセトリスのDAR3 ADCと同程度に極性である。アドセトリスは、4の混合物中平均DARを有する異なるDAR種(0~8)の不均一な混合物から

10

20

30

40

50

なる。P5(PEG12)単位は、インビボでクリアランス速度を増加させることなく循環中で安定していると想定されるDAR8 ADCの形成を容易にする。HICによる測定された疎水性は、DAR4アドセトリス分子の疎水性よりも低い。

【0620】

実施例10：P5(PEG12)-VC-PAB-AT7519を用いたADC合成

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG12)-VC-PAB-AT7519との反応においてHer2結合抗体トラスツズマブから合成した。

【0621】

図47は、A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-VC-PAB-エメチンのコンジュゲーション；B)サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)および疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析を示す。SECクロマトグラムにおいて凝集体は認められなかった。たった一つのDAR8種がHICクロマトグラムにおいて認められた；C)DAR8.0 ADCをもたらし、トラスツズマブへの16当量のP5(PEG12)-VC-PAB-AT7519のコンジュゲーションのMS分析。非コンジュゲート化トラスツズマブは観察されなかった。

10

【0622】

したがって、P5(PEG12)と組み合わせてAT7519ペイロードを持つDAR8を有するADCの合成の成功が実証された。

【0623】

実施例11：P5(PEG24)-VA-PAB-パノビノスタットを用いたADC合成

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG24)-VA-PAB-パノビノスタットとの反応においてHer2結合抗体トラスツズマブから合成した。

【0624】

図48は、A)トラスツズマブへのP5(PEG24)-VA-PAB-パノビノスタットのコンジュゲーション；B)疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析を示す。

20

【0625】

したがって、DAR8を有するADCを形成するための、トラスツズマブへのP5(PEG24)単位と組み合わせたパノビノスタットペイロードのコンジュゲーションの成功が、HICクロマトグラフィーによって確認されたように、実証された。

30

【0626】

実施例12：P5(PEG12)-GlcA-AT7519を用いたADC合成

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG12)-GlcA-AT7519との反応においてHer2結合抗体トラスツズマブから合成した。

【0627】

図49は、A)トラスツズマブへのP5(PEG12)-GlcA-AT7519のコンジュゲーション；B)P5(PEG12)-GlcA-AT7519の当量に依存する、MSによって推定されたコンジュゲーション効率。反応を8当量のTCEPを用いて本明細書に記載されるように行った。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した；C)DAR 3.9 ADCをもたらし、トラスツズマブへの6当量のP5(PEG12)-GlcA-AT7519のコンジュゲーションの例示的なMSスペクトル、を示す。

40

【0628】

図50は、トラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-AT7519およびアドセトリス(ブレンツキシマブベドチン)の正規化HICクロマトグラム；ならびにトラスツズマブ-P5(PEG12)-GlcA-AT7519のSECクロマトグラムを示す。

【0629】

HIC分析は、DAR8(即ち、薬物抗体比8)を有するAT7519を有するDAR8 ADCが、承認薬アドセトリスのDAR3 ADCと同程度に極性であることを示している。アドセトリスは、4の混合物中平均DARを有する異なるDAR種(0~8)の不均一な混合物からなる。P5(PEG12)単位サイドは、インビボでクリアランス速度を増加させることなく循環中で

50

安定していると想定されるDAR8 ADCの形成を容易にする。HICによる測定された疎水性は、DAR4アドセトリス分子の疎水性よりも低い。さらに、SEC分析は、凝集が存在しないことを明確に示している。

【0630】

実施例13：P5(PEG12)-GlcA-MMAEを用いたADC合成およびインビトロ評価

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG12)-P5(PEG12)-GlcA-MMAEとの反応においてCD30結合抗体ブレンツキシマブから合成した。薬物抗体比8(DAR8)を有するADCを単離し、インビトロで有効性について試験した。ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEも比較のために試験した。GlcA切断サイドを有するブレンツキシマブ-P5(PEG12)-GlcA-MMAEは、カテプシンBによって切断することができるVC-PAB切断サイドを有するブレンツキシマブ-P5(PEG12)-VC-PAB-MMAEと同程度の有効性を有することが判明した。

10

【0631】

図51は、A)ブレンツキシマブへのP5(PEG12)-GlcA-MMAEのコンジュゲーション；B)標的陰性細胞株(HL-60、下)および標的陽性細胞株(Karpas299、上)に対する有効性を示し；ブレンツキシマブ-P5(PEG12)-GlcA-MMAEは、標的陰性細胞株(HL-60)に対して効果を示さないが、標的陽性細胞株Karpas299に対しては遥かにより良い有効性を示すことができた。

【0632】

実施例14：P5(PEG12)-GlcA-SB743921を用いたADC合成およびインビトロ評価

ADCを、一般情報、材料および方法で上述されるように、P5(PEG12)-GlcA-SB743921との反応においてHer2結合抗体トラストズマブから合成した。

20

【0633】

図52は、A)トラストズマブへのP5(PEG12)-GlcA-SB743921のコンジュゲーション；B)P5(PEG12)-GlcA-SB743921の当量に依存する、質量分析(MS)によって推定されたコンジュゲーション効率。反応を8当量のTCEPを用いて上記実施例3に記載されるように行った。薬物抗体比を、修飾および未修飾重鎖および軽鎖種のMS強度から計算した；C)サイズ排除クロマトグラフィー(SEC)および疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)による精製DAR8 ADCの分析、を示す。SECクロマトグラムでは凝集体はほとんど認められなかった。

30

【0634】

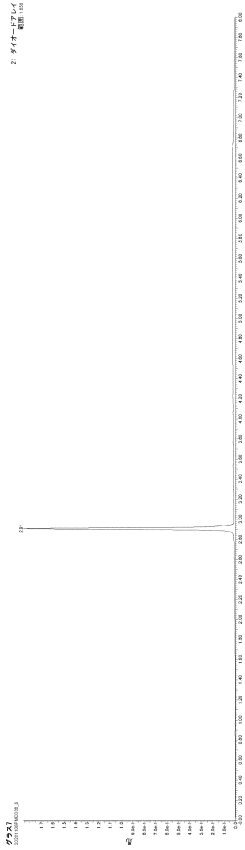
図53は、標的陰性細胞株(MDA-MB468)および標的陽性細胞株(SKBR3)におけるトラストズマブ-P5(PEG12)GlcA-SB743921の有効性試験結果を示す。トラストズマブ-P5(PEG12)-GlcA-SB743921は、標的陰性細胞株(MDA-MB468)に対して効果を示さないが、SKBR-3に対しては遥かにより良い有効性を示すことができた。

【0635】

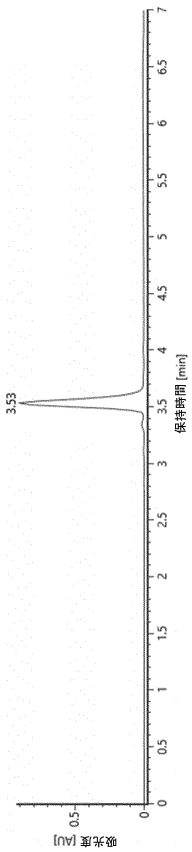
標的特異的細胞傷害性(cytotoxicity)が、試験したトラストズマブ-P5(PEG12)GlcA-SB743921 ADCのすべてのDARについて観察された。結果は、細胞傷害性のDAR依存的増加を示しており、P5(PEG12)-GlcAリンカーを介したペイロードの送達が成功したことを明確に示している。

40

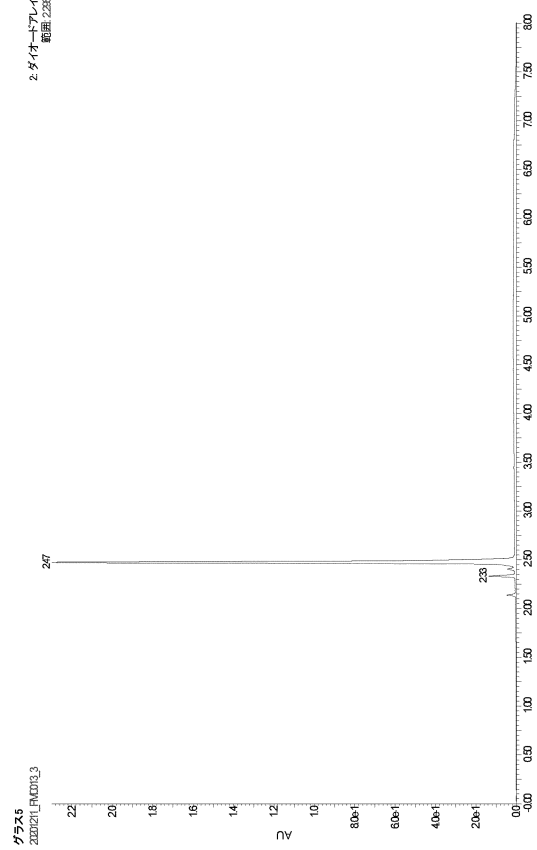
【図面】
【図 1】



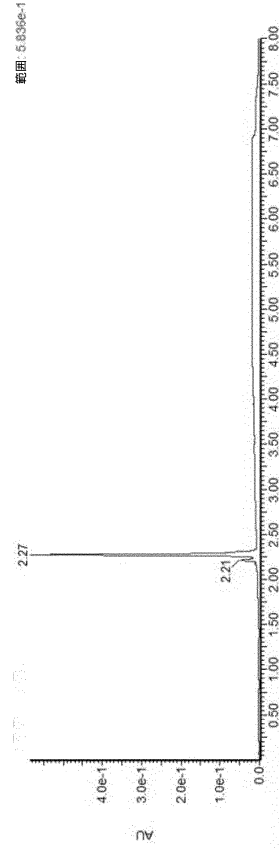
【図 3】



【図 2】



【図 4】



10

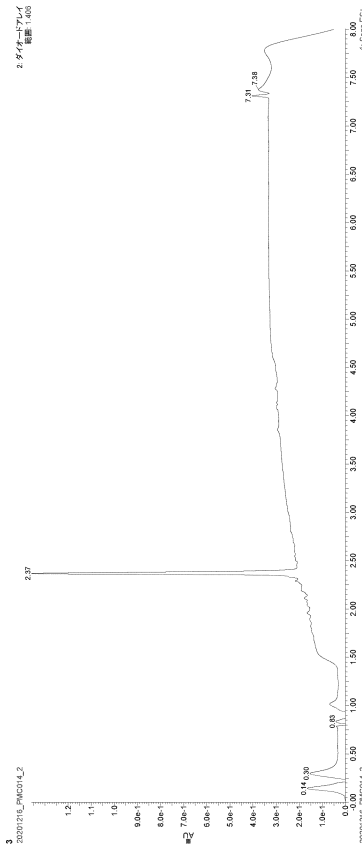
20

30

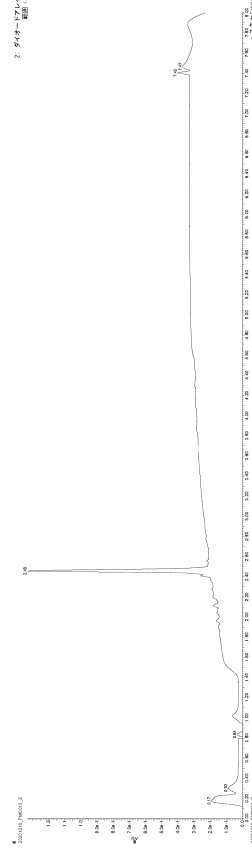
40

50

【図 5】



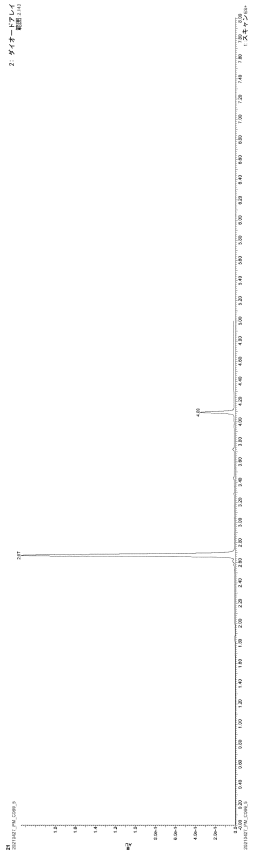
【図 6】



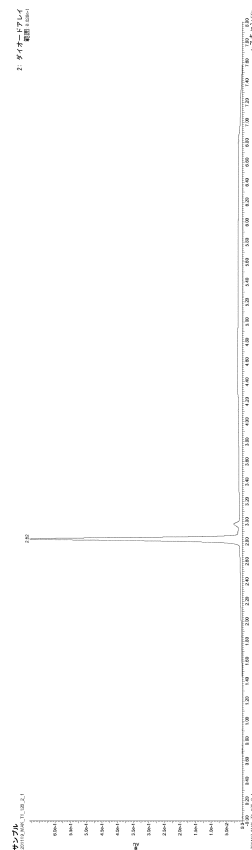
10

20

【図 7】



【図 8】

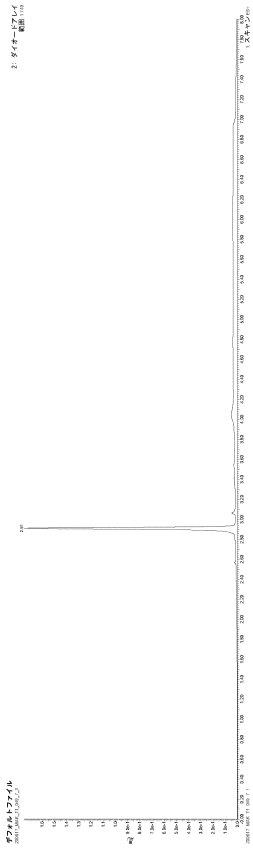


30

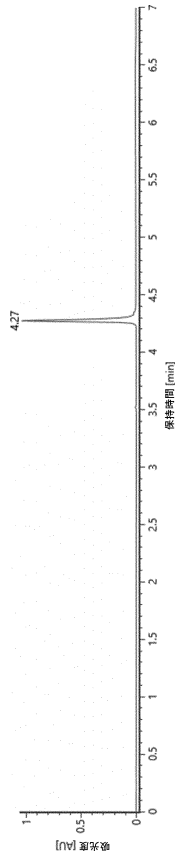
40

50

【図 9】



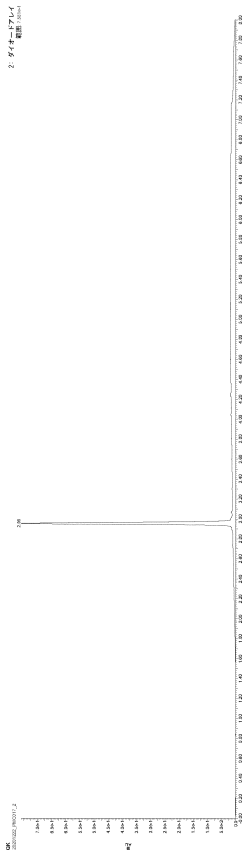
【図 10】



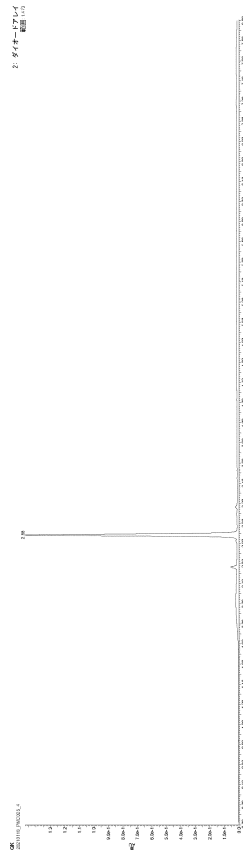
10

20

【図 11】



【図 12】

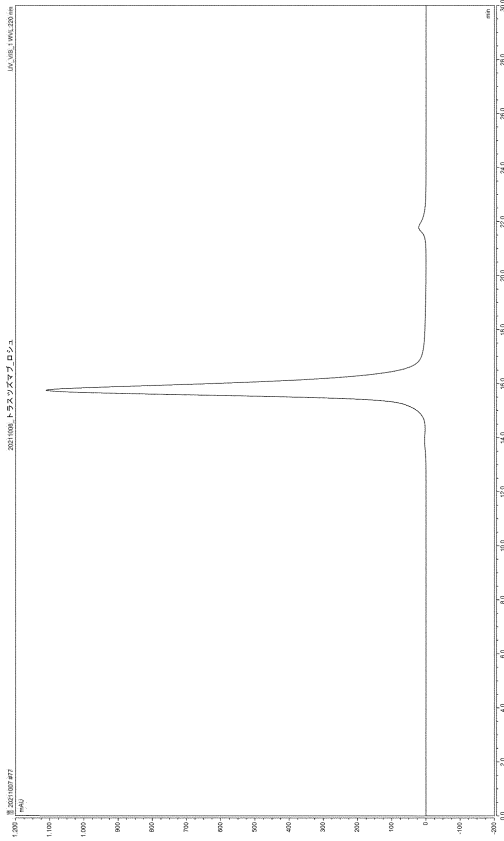


30

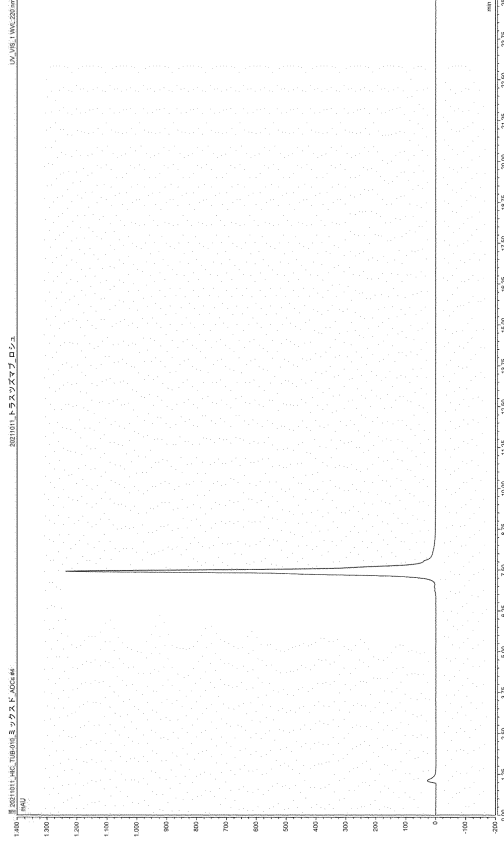
40

50

【図 1 3】



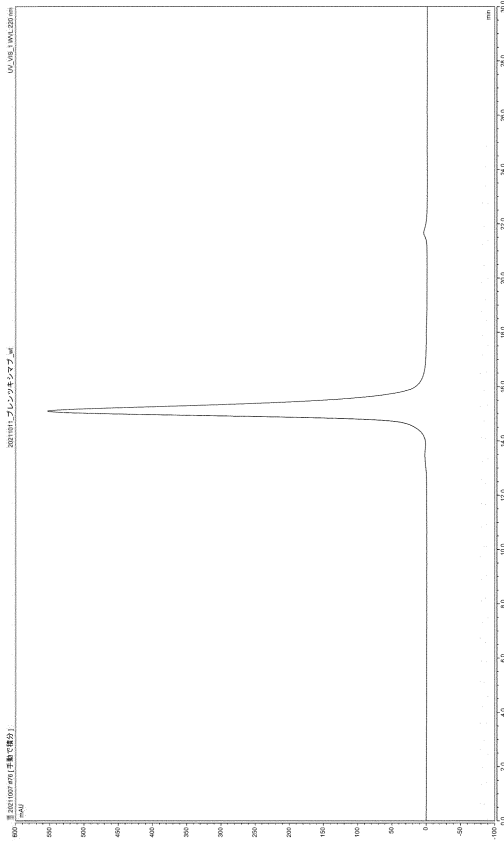
【図 1 4】



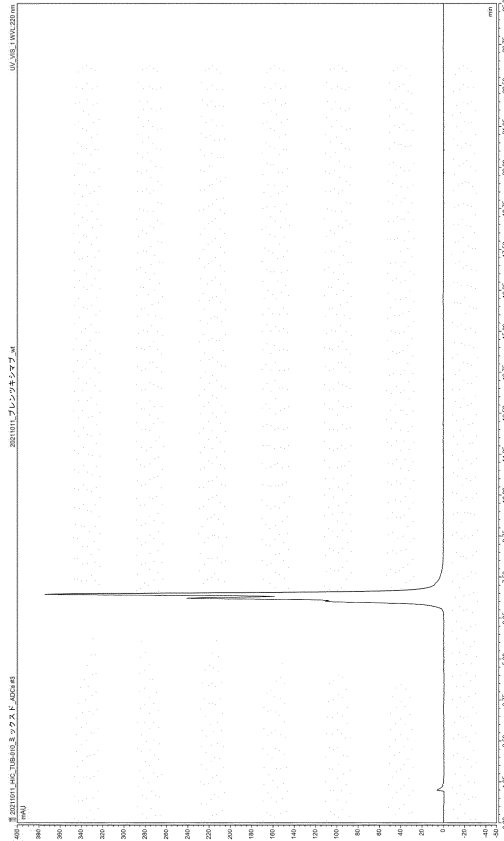
10

20

【図 1 5】



【図 1 6】

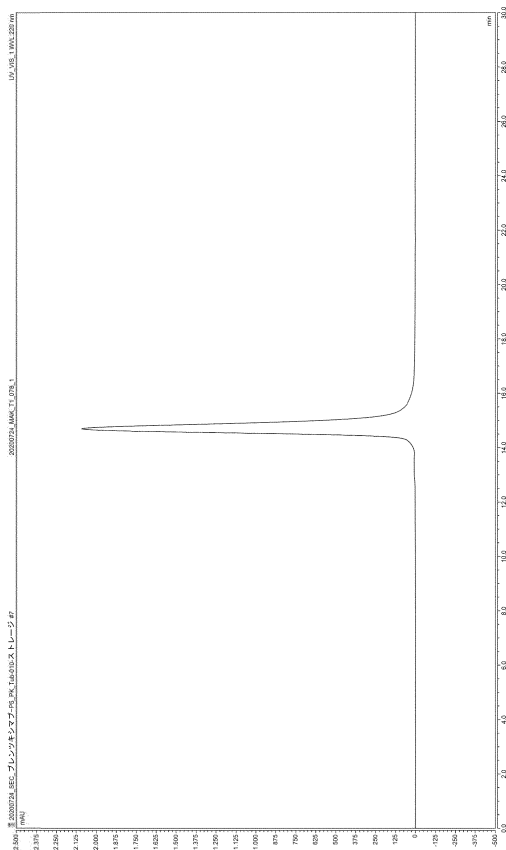


30

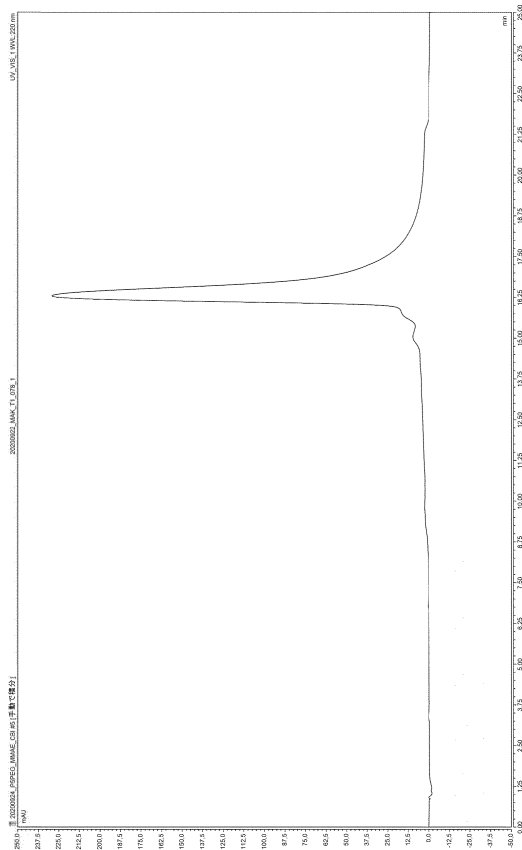
40

50

【図 17】



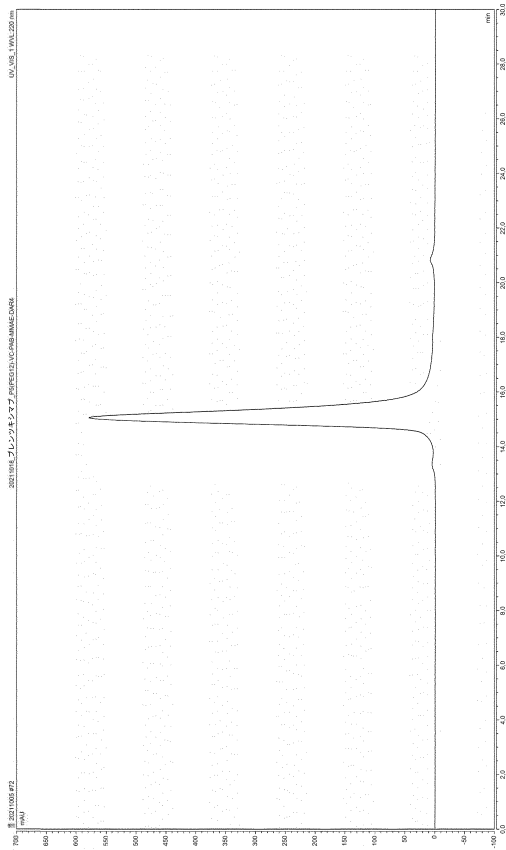
【図 18】



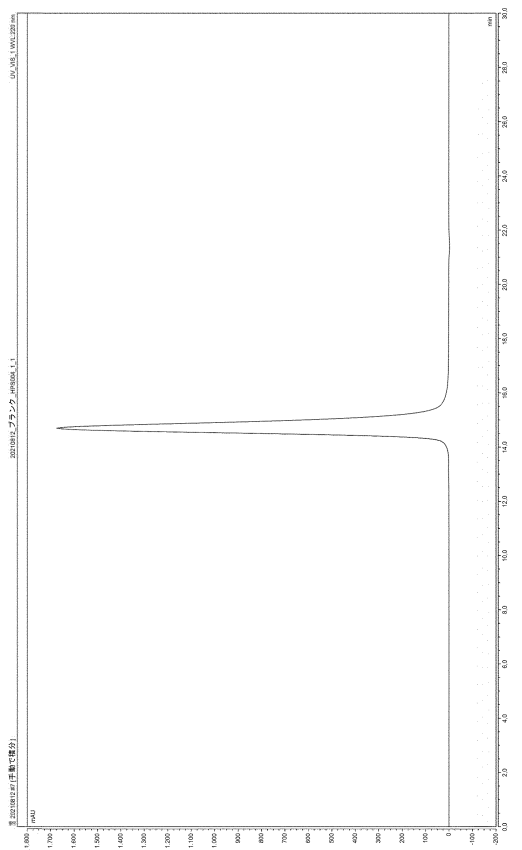
10

20

【図 19】



【図 20】

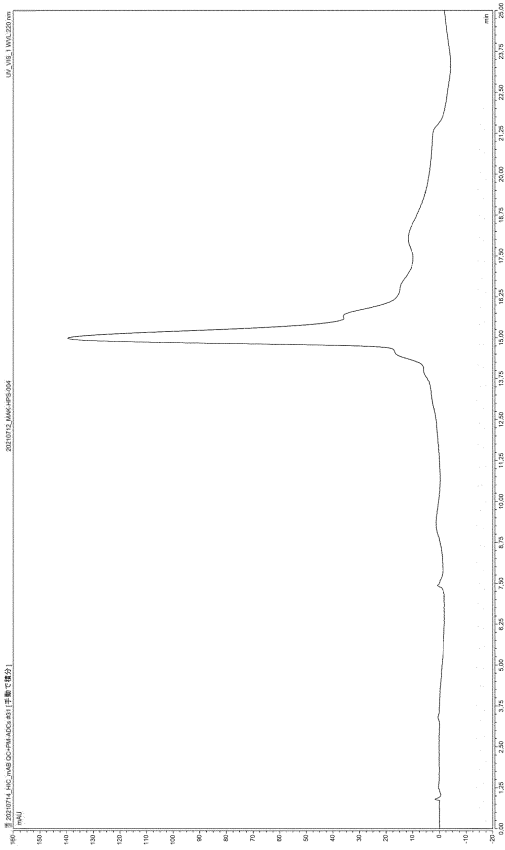


30

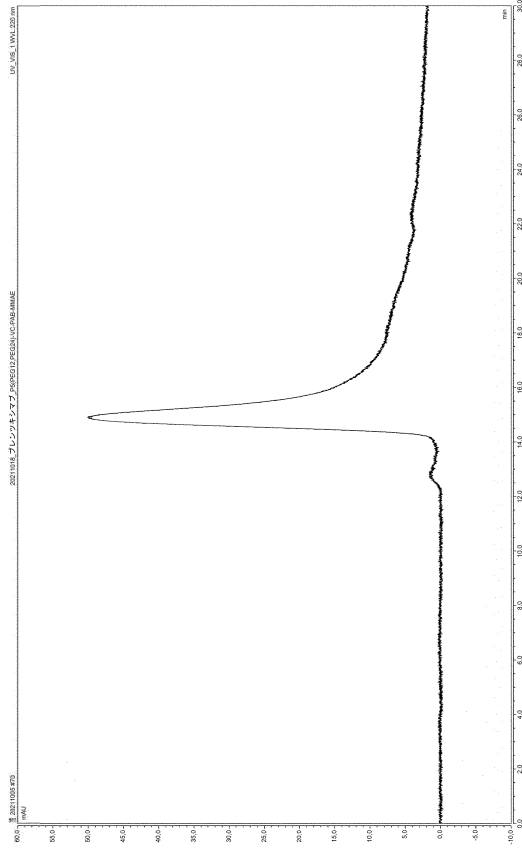
40

50

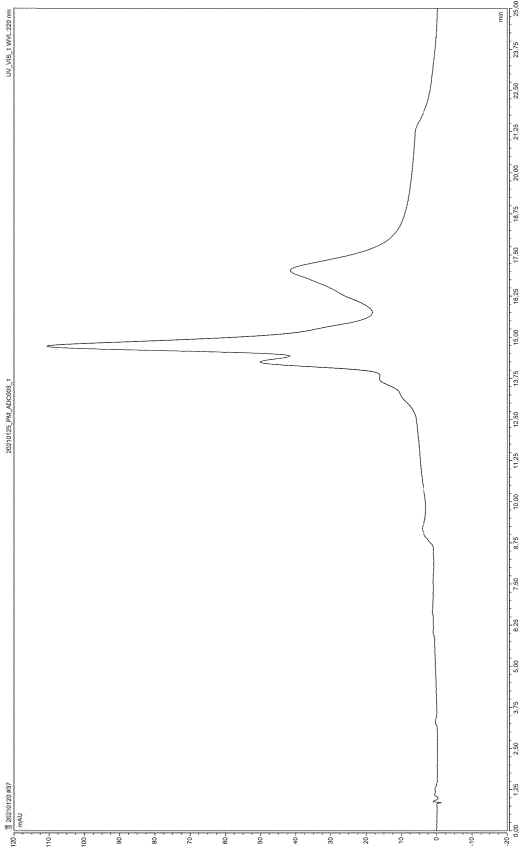
【図 2 1】



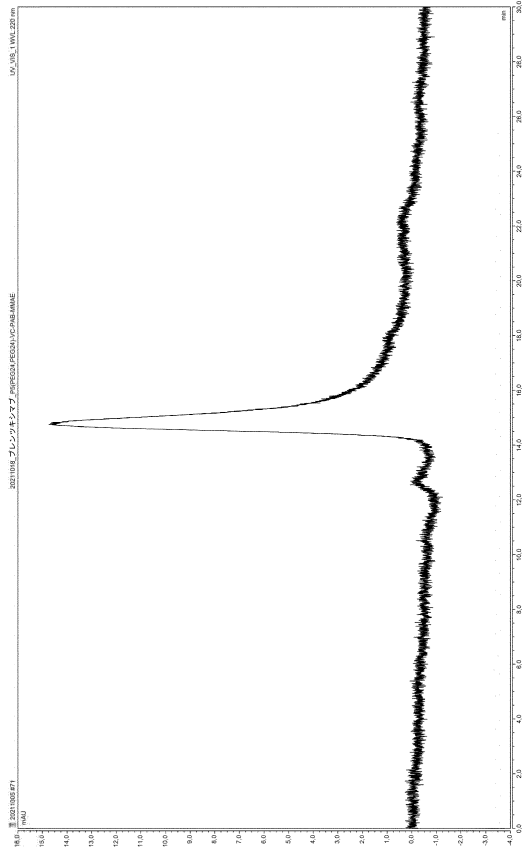
【図 2 2】



【図 2 3】



【図 2 4】



10

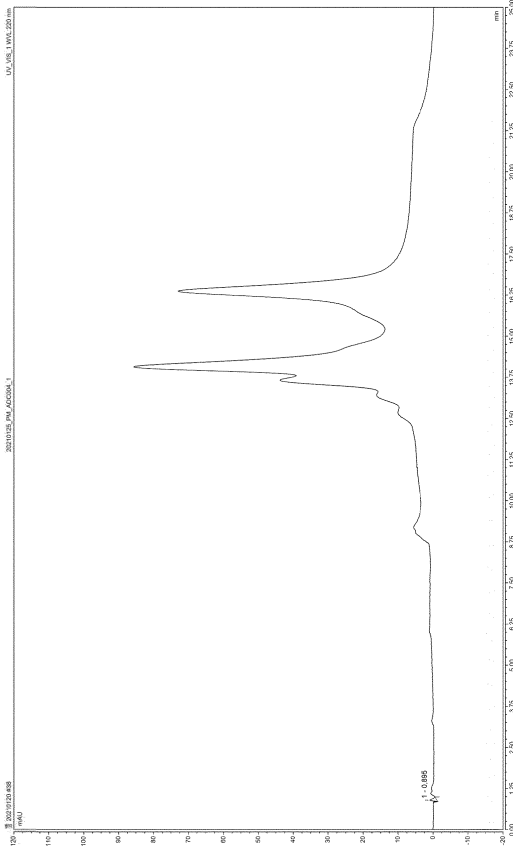
20

30

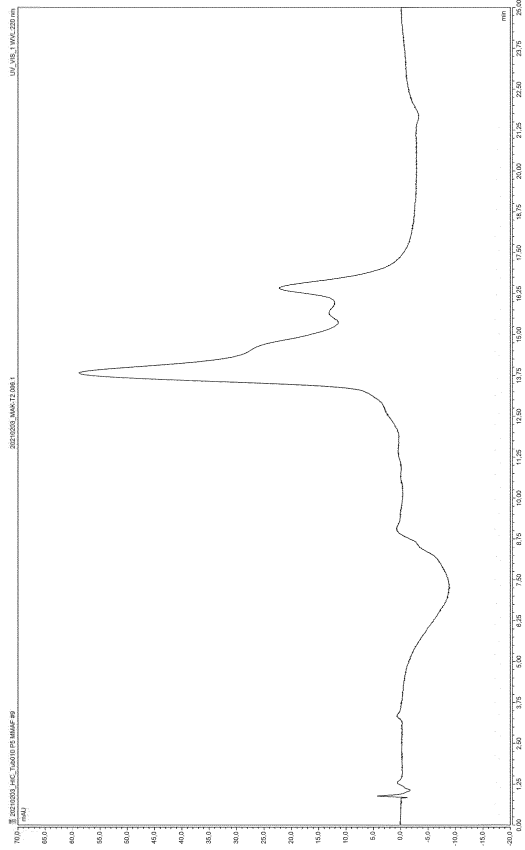
40

50

【図 2 5】



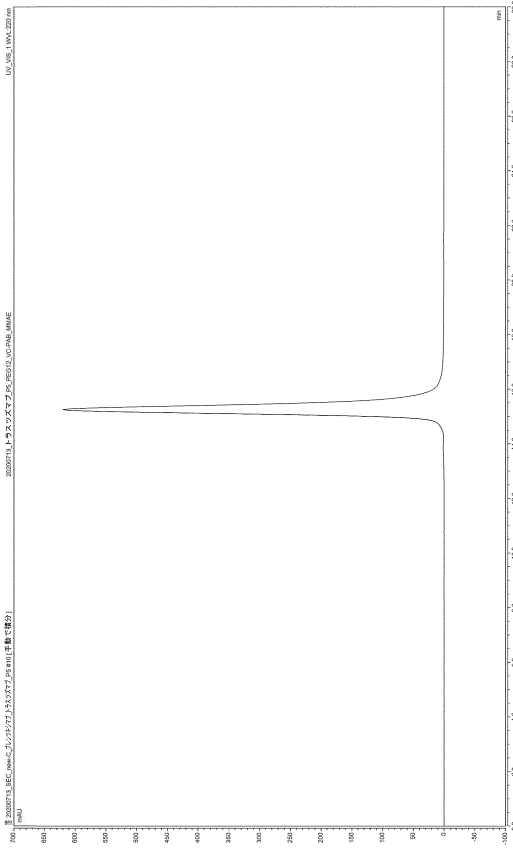
【図 2 6】



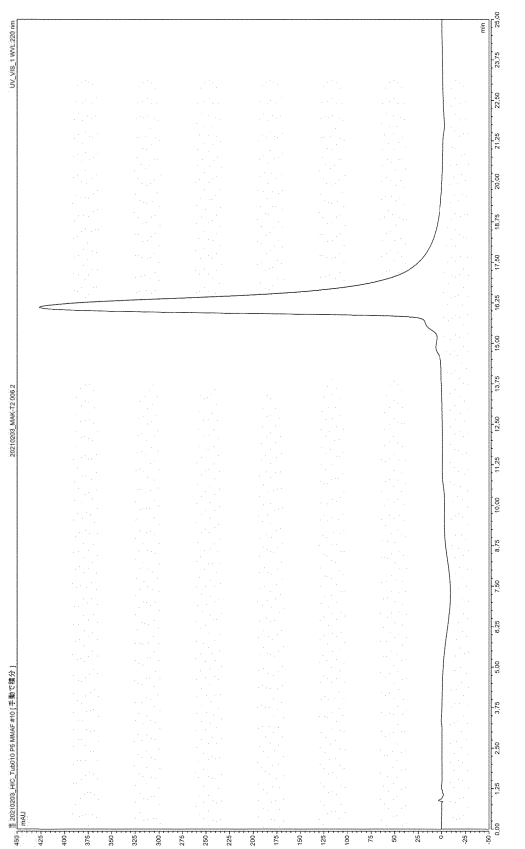
10

20

【図 2 7】



【図 2 8】

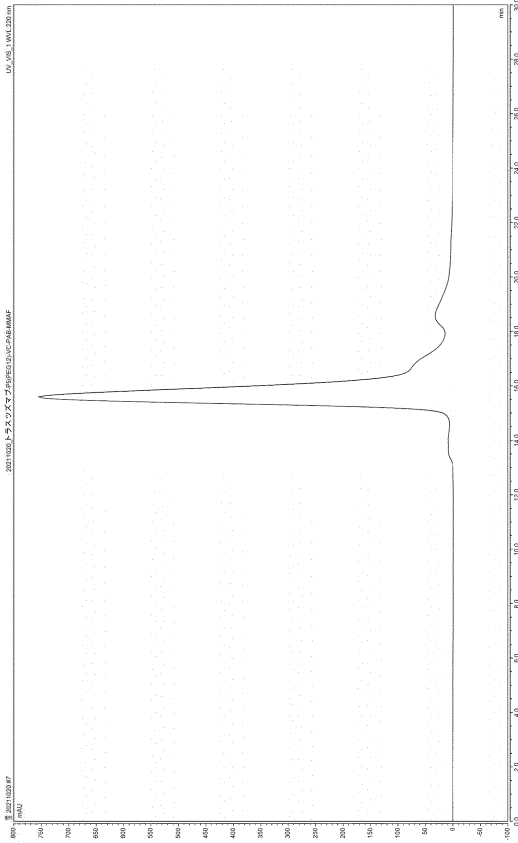


30

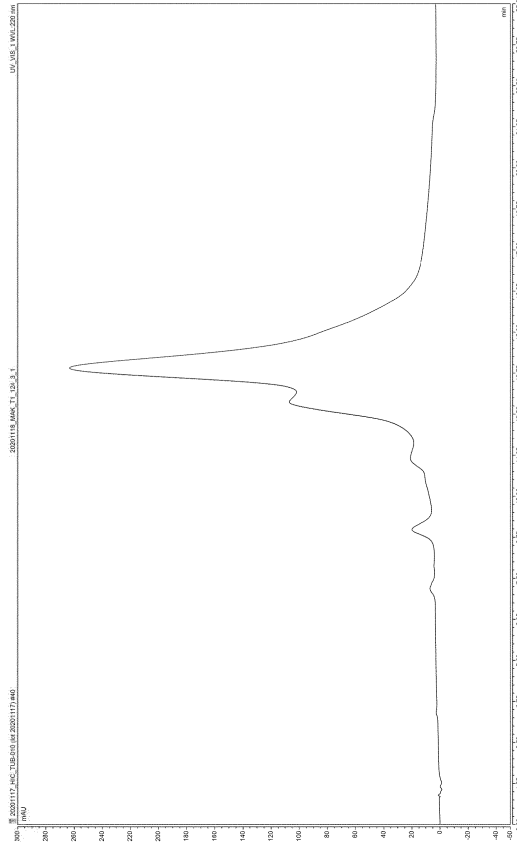
40

50

【図 29】



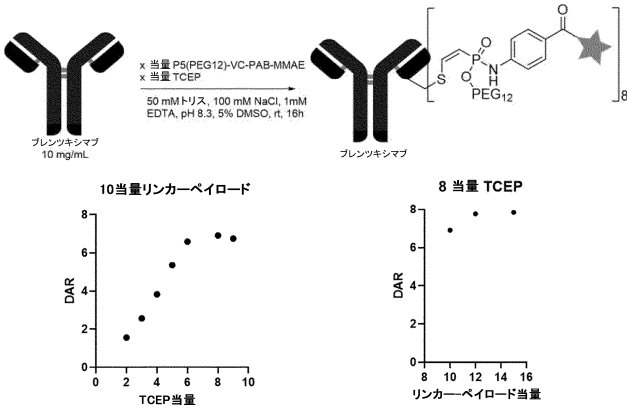
【図 30】



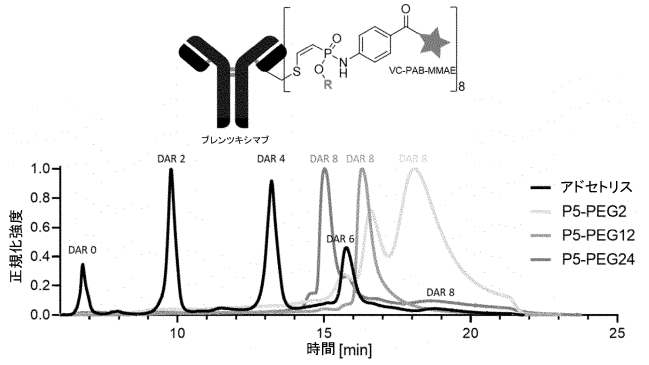
10

20

【図 31】



【図 32】

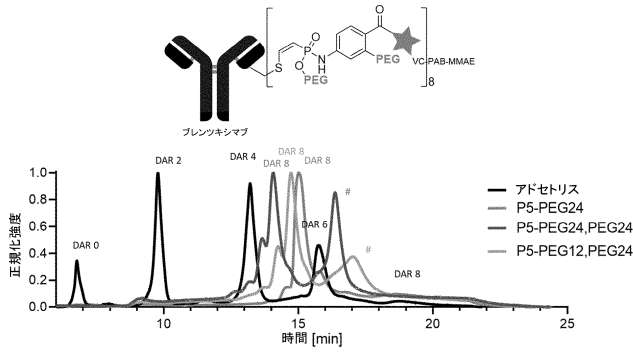


30

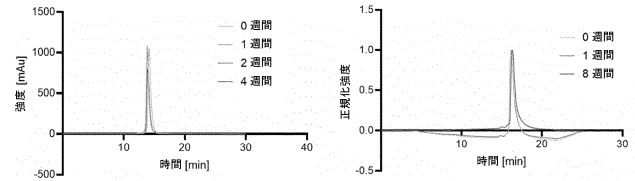
40

50

【図 3 3】

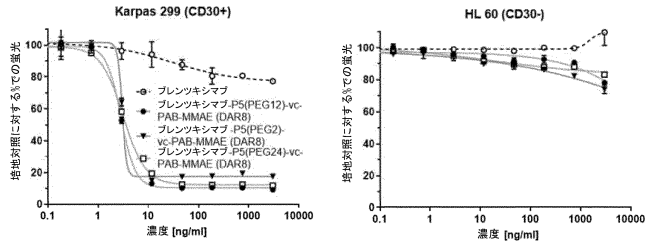


【図 3 4】

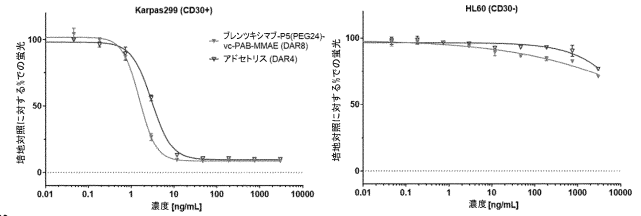


10

【図 3 5】

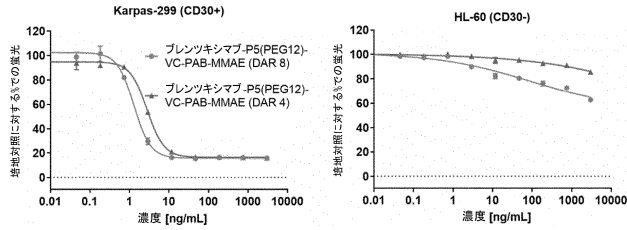


【図 3 6】

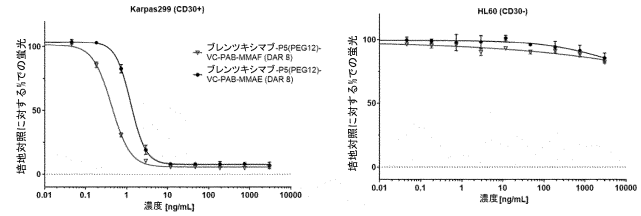


20

【図 3 7】



【図 3 8】

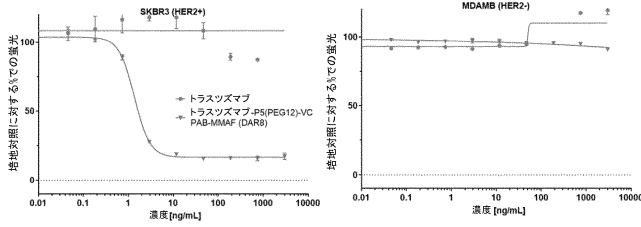


30

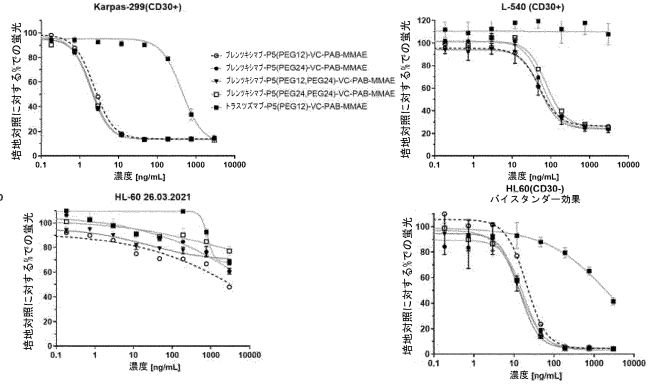
40

50

【図 39】

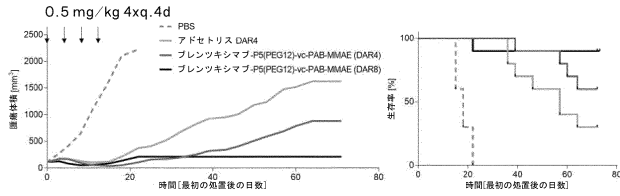


【図 40】

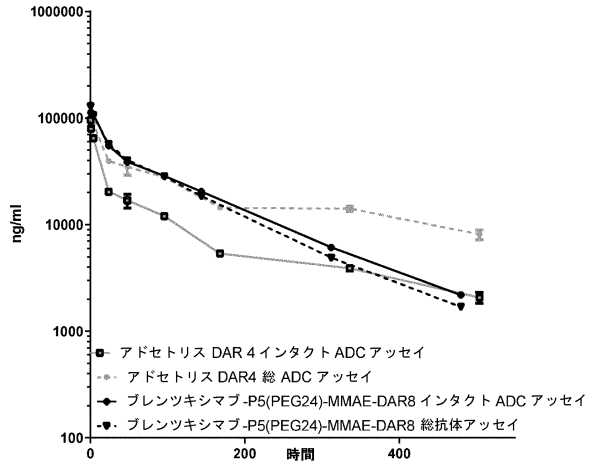


10

【図 41】



【図 42】



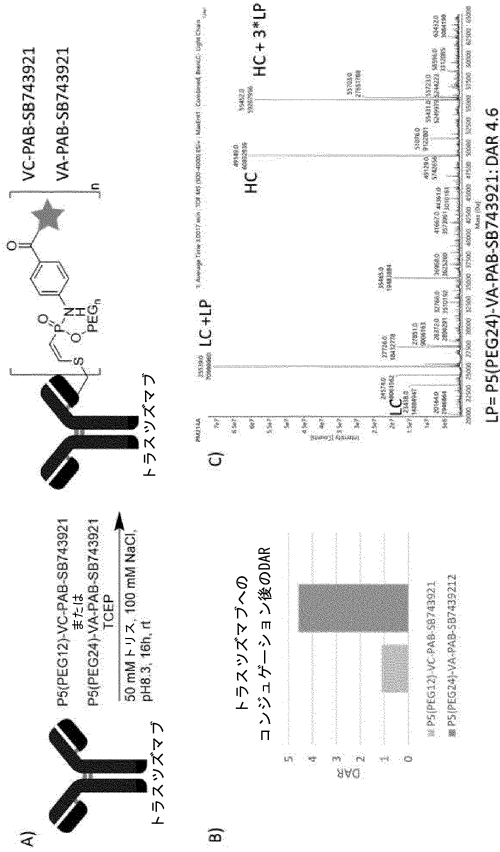
20

30

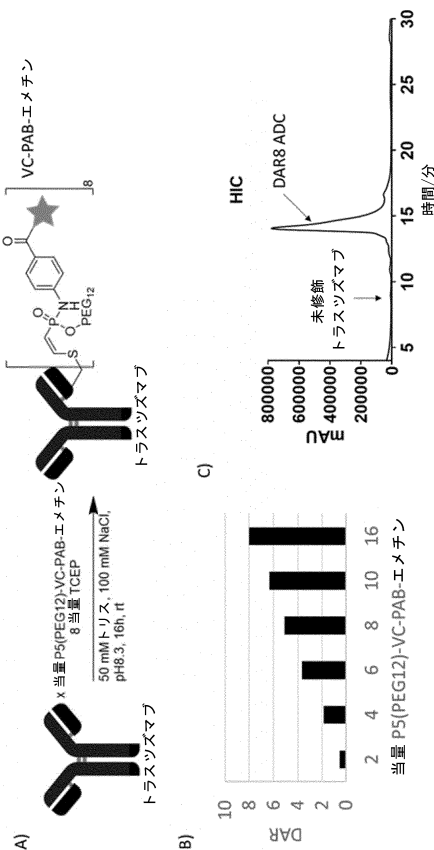
40

50

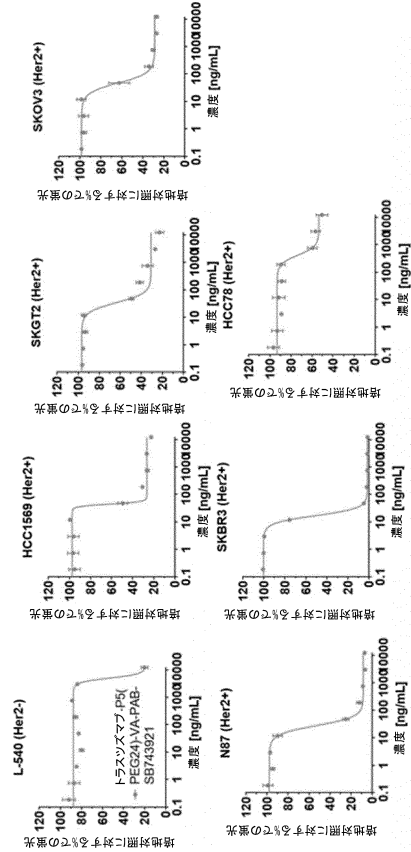
【図 4 3】



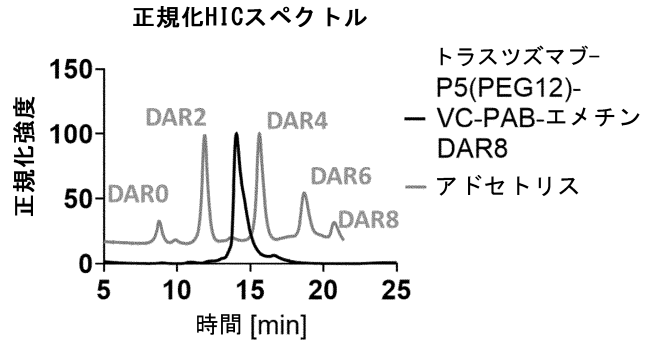
【図 4 5】



【図 4 4】



【図 4 6】



10

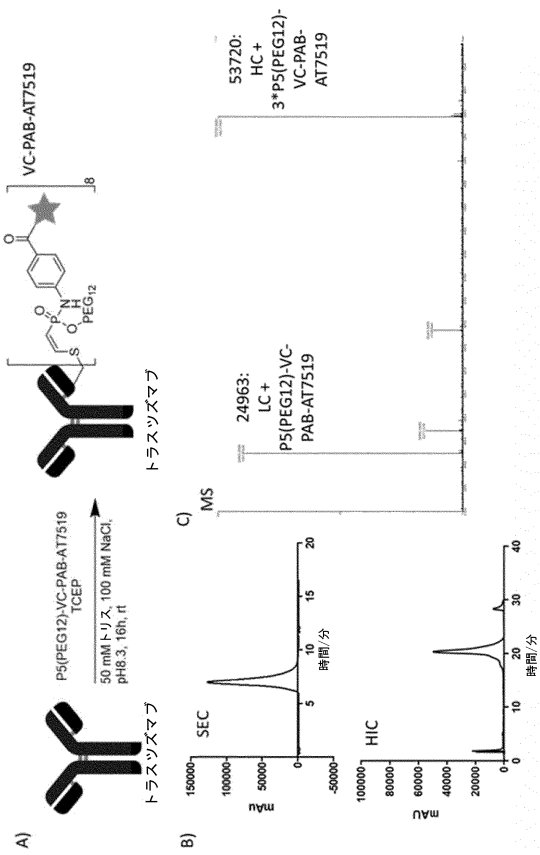
20

30

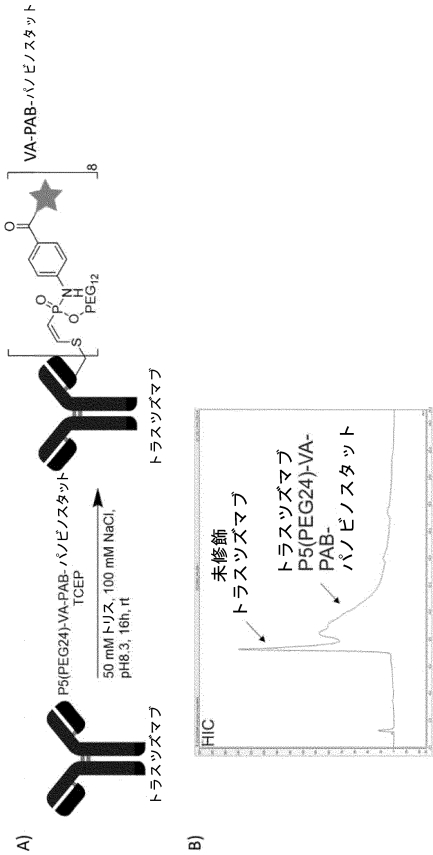
40

50

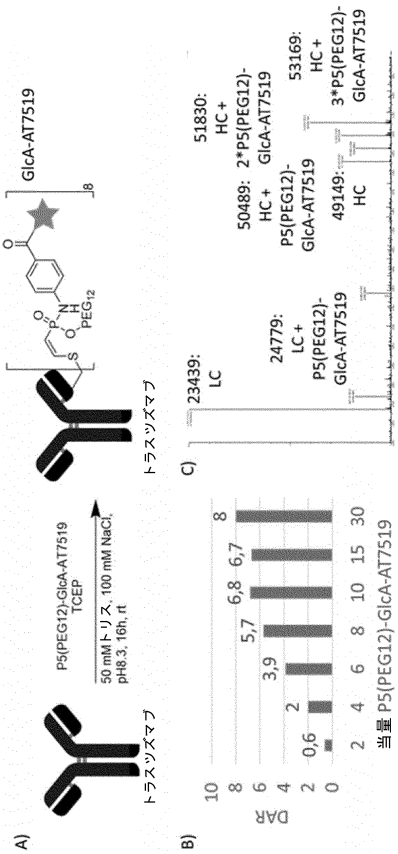
【図 4 7】



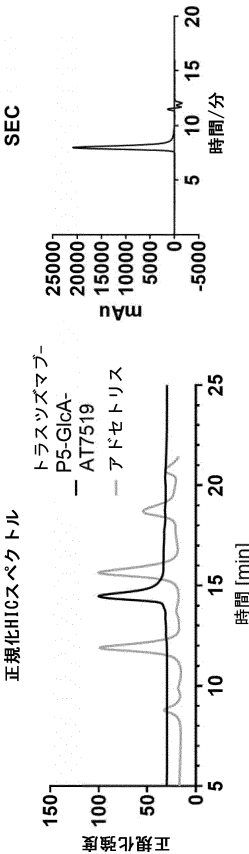
【図 4 8】



【図 4 9】



【図 5 0】



10

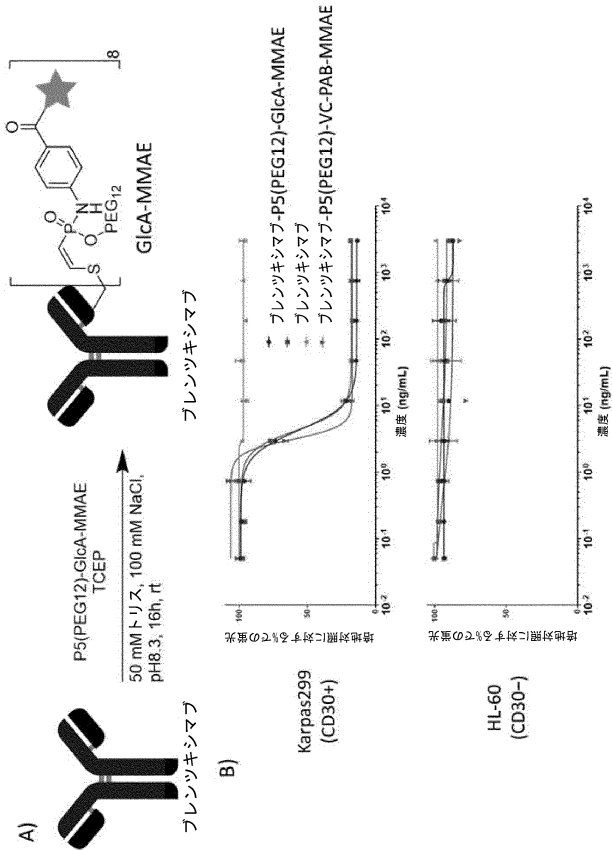
20

30

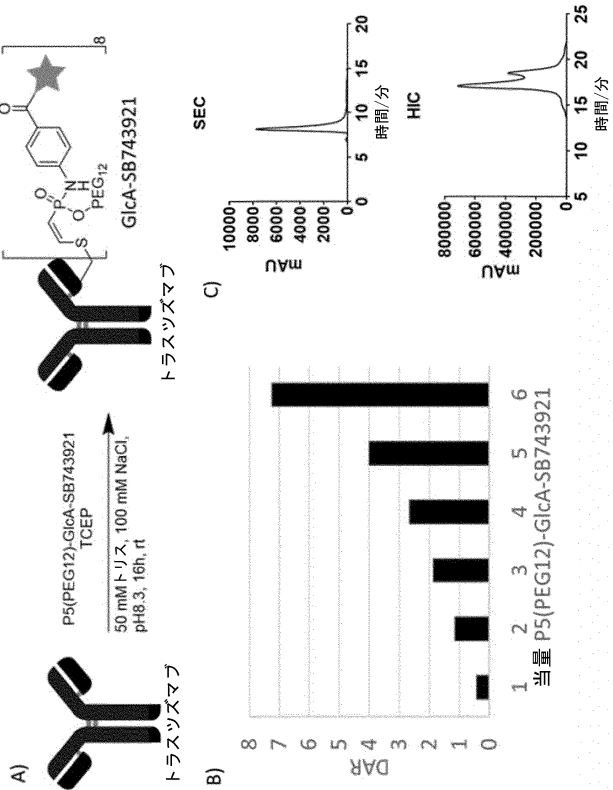
40

50

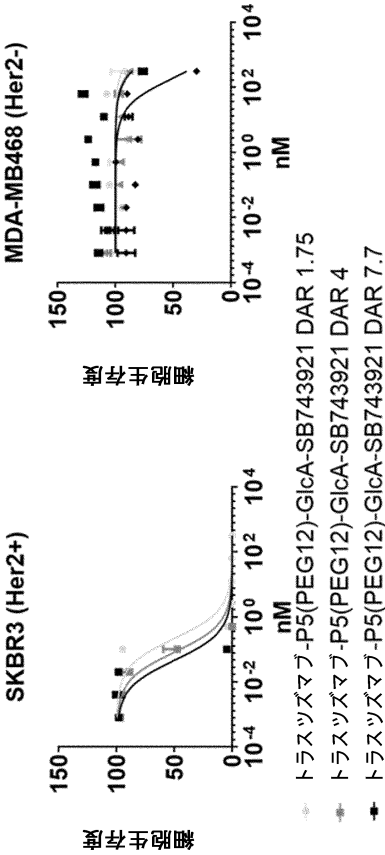
【図 5 1】



【図 5 2】



【図 5 3】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/081345

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/68
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	OCHTROP PHILIPP ET AL: "Recent advances of thiol-selective bioconjugation reactions", CURRENT OPINION IN CHEMICAL BIOLOGY, CURRENT BIOLOGY LTD, LONDON, GB, vol. 58, 7 July 2020 (2020-07-07), pages 28-36, XP086377109, ISSN: 1367-5931, DOI: 10.1016/J.CBPA.2020.04.017 [retrieved on 2020-07-07]	1-36, 46-51
A	figure 4 the whole document ----- -/--	37-45

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 February 2023

Date of mailing of the international search report

13/02/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Langer, Miren

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/081345

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KASPER MARC-ANDRÉ ET AL: "Ethynylphosphonamidates for the Rapid and Cysteine-Selective Generation of Efficacious Antibody-Drug Conjugates", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION , vol. 58, no. 34 19 August 2019 (2019-08-19), pages 11631-11636, XP055911394, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201904193 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/anie.201904193 figures 1-3 the whole document	1-51
A	KASPER MARC-ANDRÉ ET AL: "N -Hydroxysuccinimide-Modified Ethynylphosphonamidates Enable the Synthesis of Configurationally Defined Protein Conjugates", CHEMBIOCHEM , vol. 21, no. 1-2 15 January 2020 (2020-01-15), pages 113-119, XP055911400, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.201900587 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/cbic.201900587	1-51
A	WO 2018/041985 A1 (FORSCHUNGSVERBUND BERLIN EV [DE] ET AL.) 8 March 2018 (2018-03-08) cited in the application	1-51
A	KASPER MARC-ANDRÉ ET AL: "Cysteine-Selective Phosphonamidate Electrophiles for Modular Protein Bioconjugations", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION , vol. 58, no. 34 19 August 2019 (2019-08-19), pages 11625-11630, XP055911580, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201814715 Retrieved from the Internet: URL:https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full-xml/10.1002/anie.201814715	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/081345

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	INA WILKENING ET AL: "Synthesis of phosphoramidate peptides by Staudinger reactions of silylated phosphinic acids and esters", CHEMICAL COMMUNICATIONS, vol. 47, no. 1, 1 January 2011 (2011-01-01), pages 349-351, XP055422987, UK ISSN: 1359-7345, DOI: 10.1039/C0CC02472D -----	1-51

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International application No	
Information on patent family members				PCT/EP2022/081345	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2018041985 A1	A1	08-03-2018	AU 2017320913 A1	07-02-2019	
			CA 3032251 A1	08-03-2018	
			CN 109689112 A	26-04-2019	
			EP 3506949 A1	10-07-2019	
			JP 2019532041 A	07-11-2019	
			US 2019330264 A1	31-10-2019	
			US 2022106356 A1	07-04-2022	
			WO 2018041985 A1	08-03-2018	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 38/07

A 6 1 P 35/00

テーマコード (参考)

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,
MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100188433

弁理士 梅村 幸輔

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100214396

弁理士 塩田 真紀

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(74)代理人 100221741

弁理士 酒井 直子

(74)代理人 100114926

弁理士 枝松 義恵

(72)発明者 ハッケンベルガー クリスティアン

ドイツ連邦共和国 1 0 7 7 7 ベルリン ヴィンターフェルトシュトラッセ 8 6

(72)発明者 オホトロプ フィリップ

ドイツ連邦共和国 8 1 3 7 1 ミュンヘン アルラムシュトラッセ 2 6

(72)発明者 ジャーゼラー ジャハジエル

ドイツ連邦共和国 1 2 4 3 7 ベルリン エルンシュトラッセ 6

(72)発明者 マヒュイ ポール

ドイツ連邦共和国 8 1 6 7 1 ミュンヘン ローゼンハイマー シュトラッセ 1 9 5

(72)発明者 シューマッハー ドミニク

ドイツ連邦共和国 8 1 2 4 5 ミュンヘン ゴットフリートーケラーシュトラッセ 1 3

(72)発明者 ヘルマースメッツ ヨナス

ドイツ連邦共和国 8 1 6 6 7 ミュンヘン プロイジングシュトラッセ 4 0

(72)発明者 マイ イザベル

ドイツ連邦共和国 8 1 3 7 3 ミュンヘン ハイターヴァンガー シュトラッセ 4 2

(72)発明者 キャスパール マークーアンドレ

ドイツ連邦共和国 8 1 2 4 5 ミュンヘン フィリップネーシッケーアレー 1 3

F ターム (参考) 4C076 AA06 AA09 AA11 AA17 AA22 AA24 AA30 AA31 AA36 AA53

F ターム (参考)

AA95 BB01 BB13 BB15 BB16 BB24 BB31 CC27 CC41 EE23
EE41 EE59 FF67

4C084 AA02 AA17 BA01 BA10 BA14 BA23 BA32 BA41 DA27 MA13
MA17 MA22 MA23 MA28 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA58
MA63 MA66 NA05 NA13 ZB26

4C085 AA13 AA14 AA24 AA26 BB31 CC22 CC23 EE01 GG01 GG02
GG03 GG04 GG08 GG10