

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7291629号

(P7291629)

(45)発行日 令和5年6月15日(2023.6.15)

(24)登録日 令和5年6月7日(2023.6.7)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 47/68

Z N A

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

T

A 6 1 K 31/433 (2006.01)

A 6 1 K 31/433

請求項の数 17 (全312頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-547601(P2019-547601)

(86)(22)出願日 平成29年11月22日(2017.11.22)

(65)公表番号 特表2020-510669(P2020-510669
A)

(43)公表日 令和2年4月9日(2020.4.9)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/063002

(87)国際公開番号 WO2018/098269

(87)国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

審査請求日 令和2年11月20日(2020.11.20)

(31)優先権主張番号 62/425,895

(32)優先日 平成28年11月23日(2016.11.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/572,010

(32)優先日 平成29年10月13日(2017.10.13)

最終頁に続く

(73)特許権者 506226212

メルサナ セラピューティクス インコー
ポレイテッドアメリカ合衆国、マサチューセッツ州、
ケンブリッジ、メモリアル ドライブ 8
4 0

(74)代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74)代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

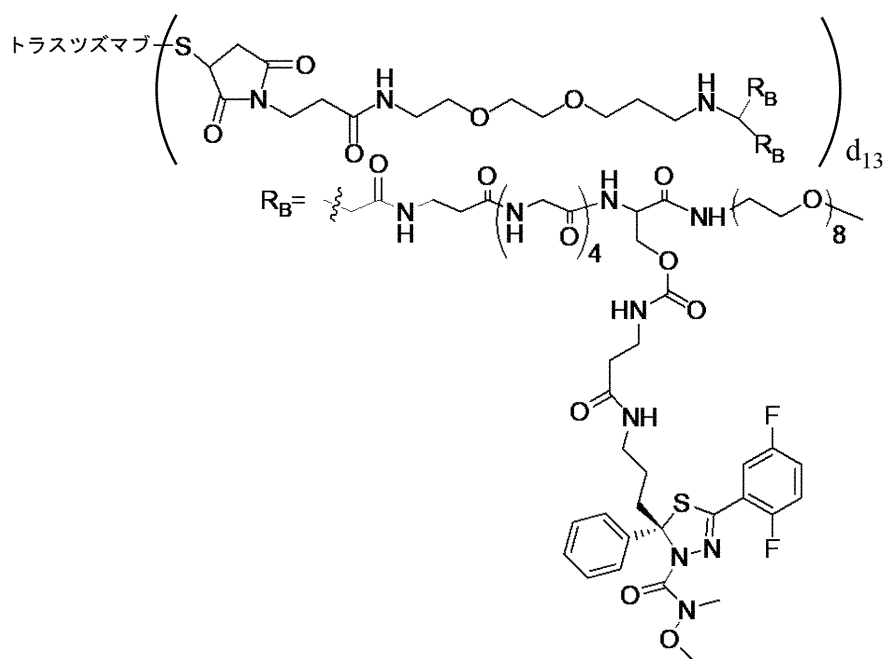
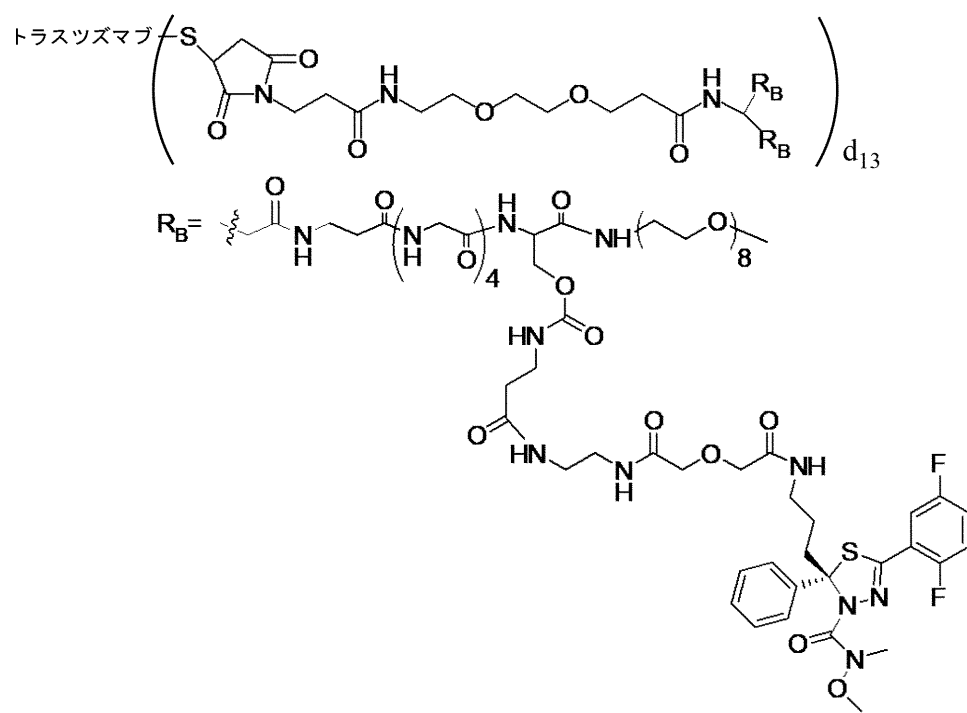
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗体-薬物コンジュゲートのためのペプチド含有リンカー

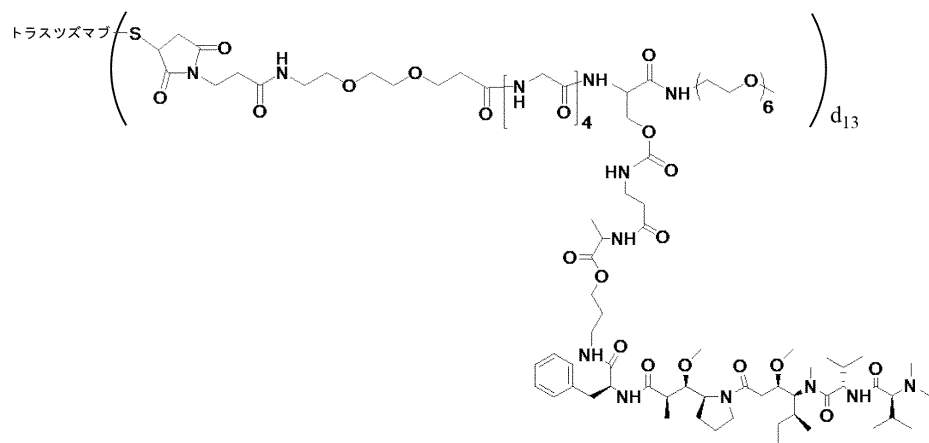
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

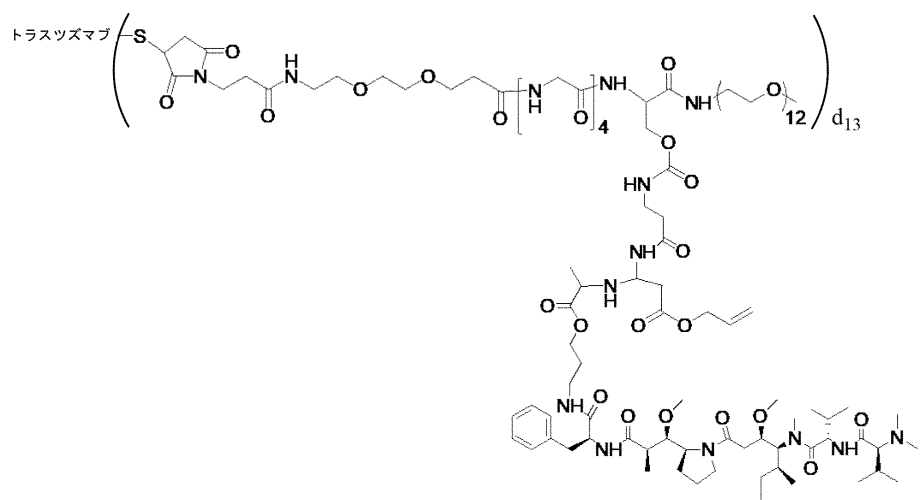
下記からなる群より選択されるコンジュゲート：



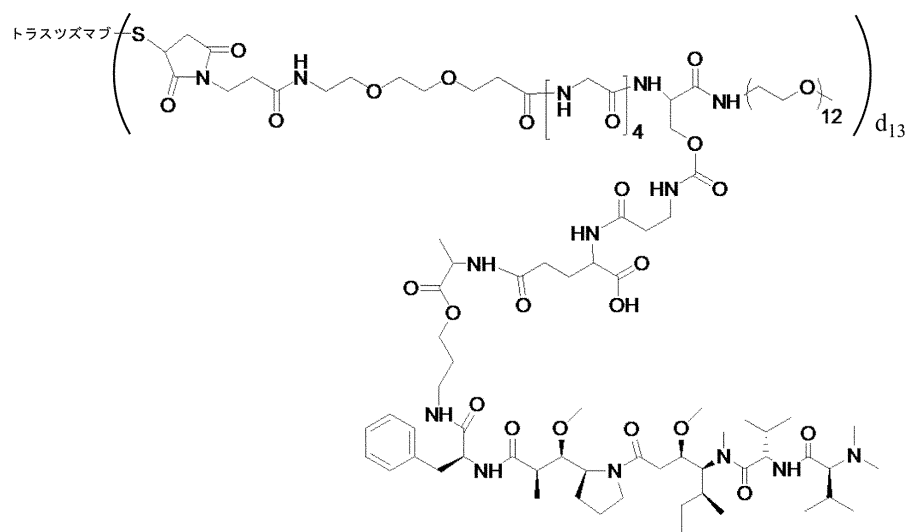




10



20



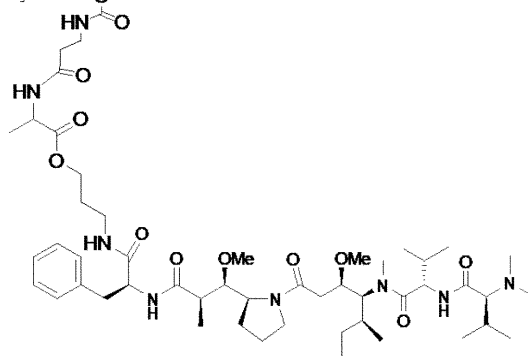
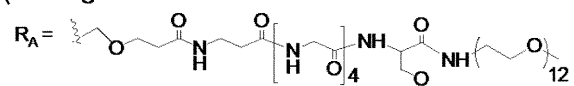
30

40

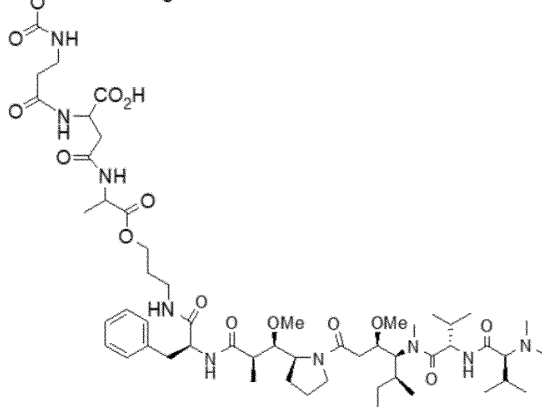
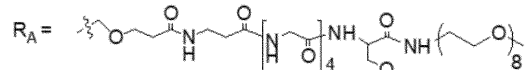
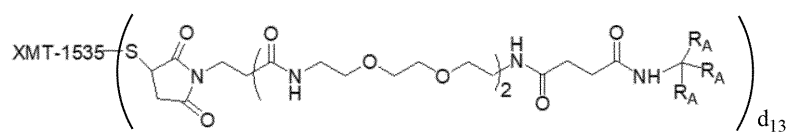
50







10



20

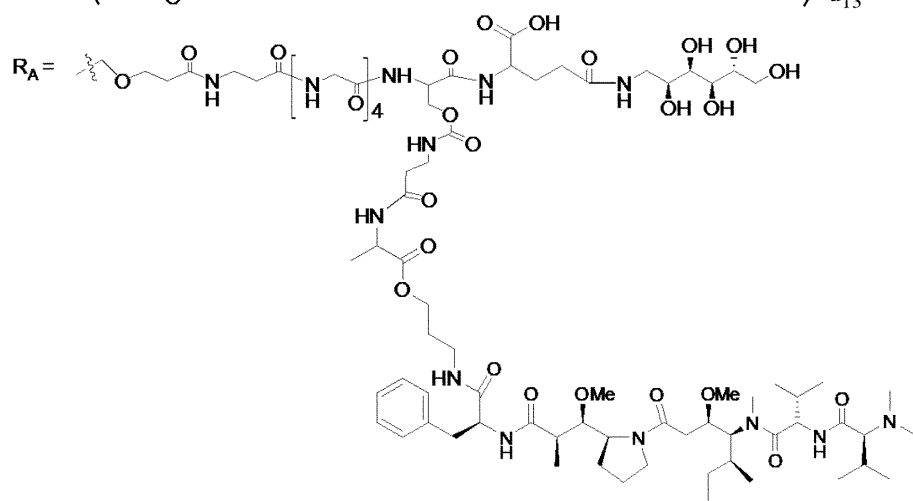
30

40

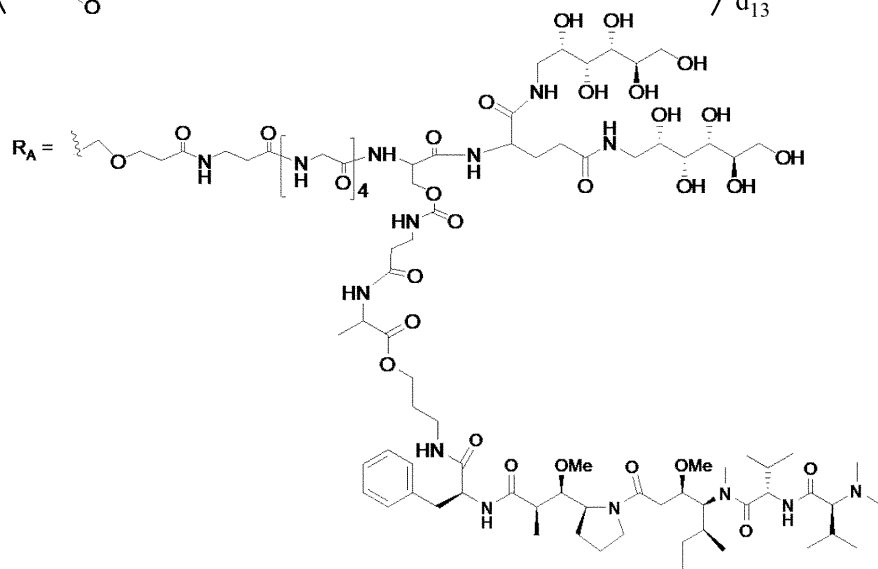
50







10



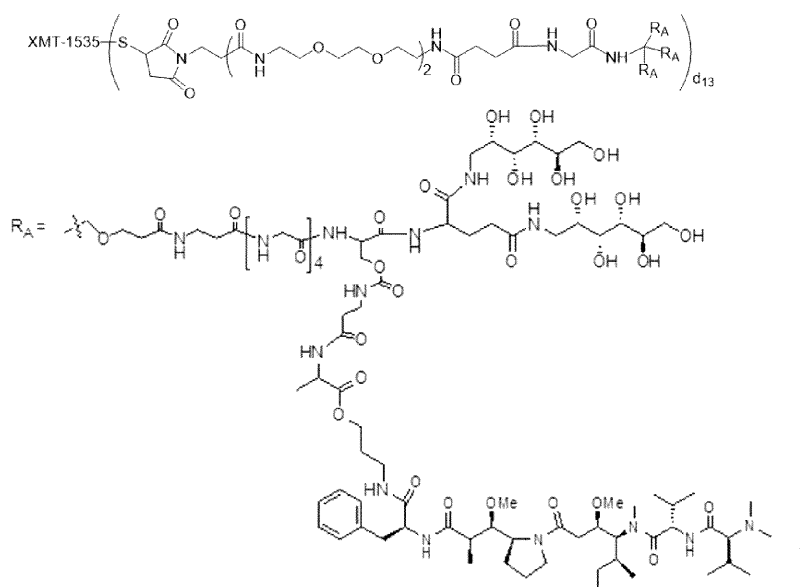
20

30

40

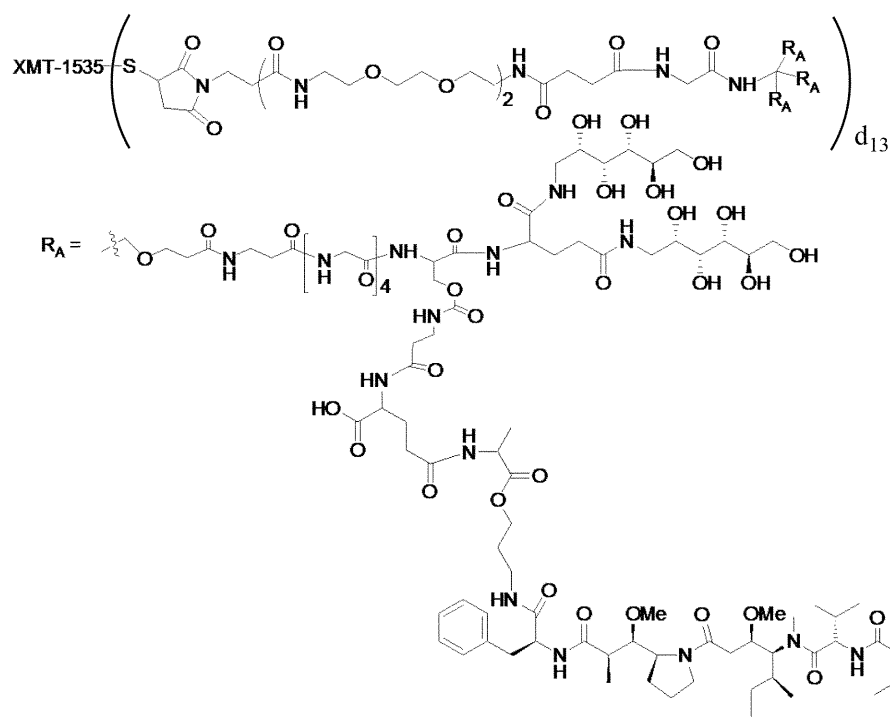
50





10

および



20

30

式中、

d_{13} は、4または5であり；

PBRMは、抗体であり；

XMT-1535は、

アミノ酸配列

SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)

を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (CDRL1)；

アミノ酸配列

YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)

40

50

を含む可変軽鎖相補性決定領域2 (CDRL2) ;
 アミノ酸配列
 QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)

を含む可変軽鎖相補性決定領域3 (CDRL3) ;
 アミノ酸配列
 GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)

を含む可変重鎖相補性決定領域1 (CDRH1) ;
 アミノ酸配列
 AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)

10

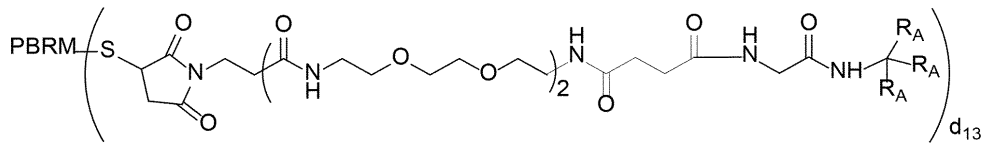
を含む可変重鎖相補性決定領域2 (CDRH2) ; および
 アミノ酸配列
 GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)

を含む可変重鎖相補性決定領域3 (CDRH3)を含む、NaPi2b抗体である、
 該コンジュゲート。

【請求項2】

式(XXX)のコンジュゲートであって、

20



(XXX)

式中、

d_{13} は、4または5であり ;

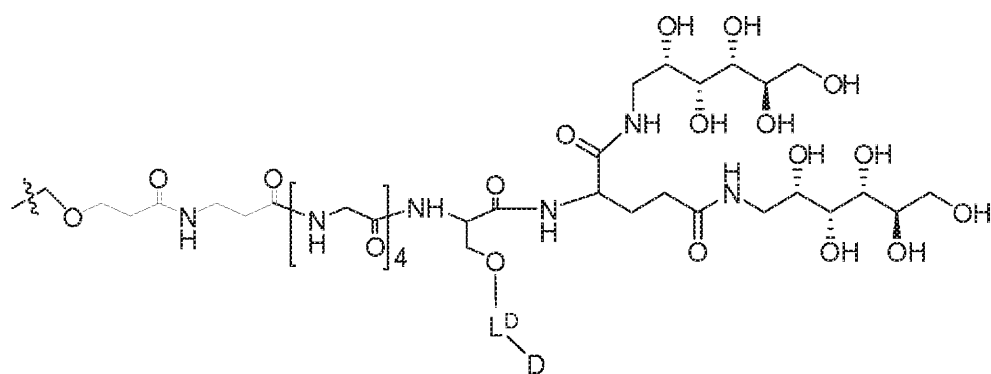
PBRMは、抗体であり ;

各 R_A が、

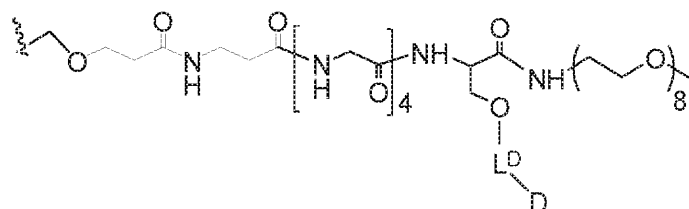
30

40

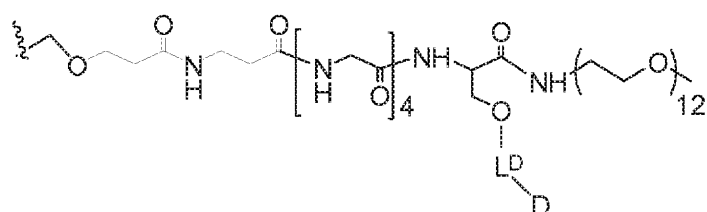
50



10



, または



20

であり、

D の各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤であり；かつ

L^D の各出現は、独立して、二価リンカー部分であり、かつ少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されると D がその意図される治療効果についての活性形態で放出される、該コンジュゲート。

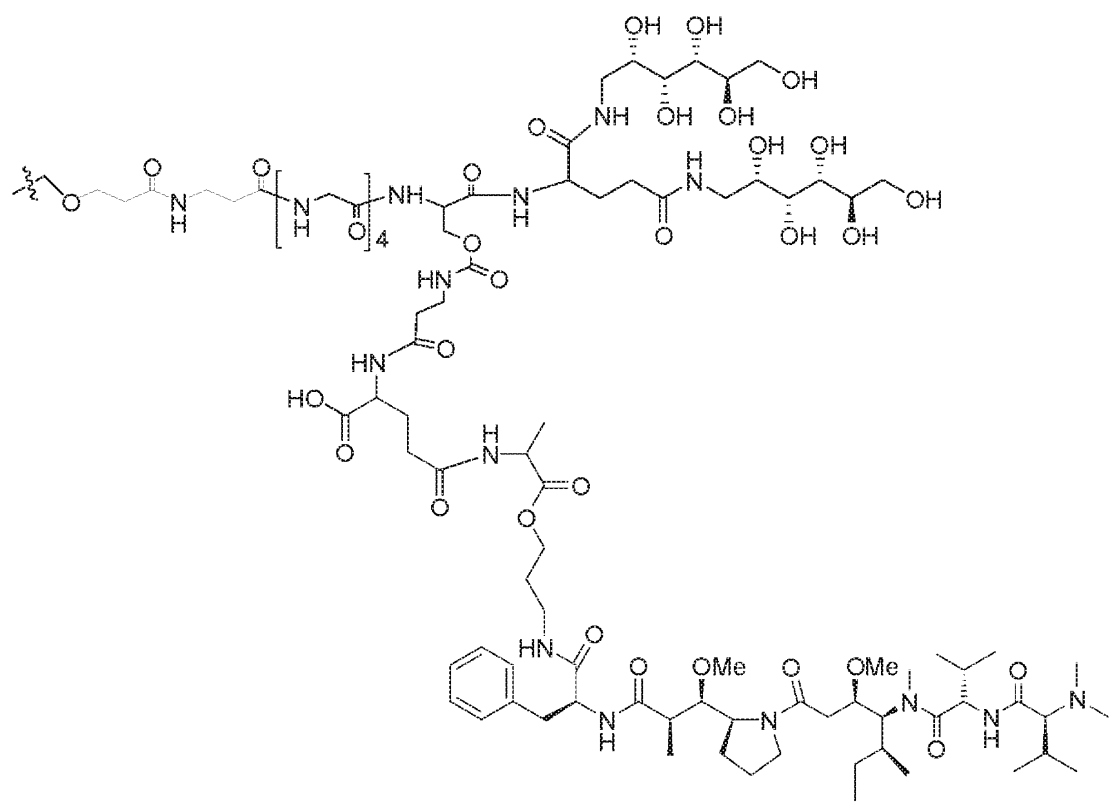
【請求項3】

式中、各 R_A が、

30

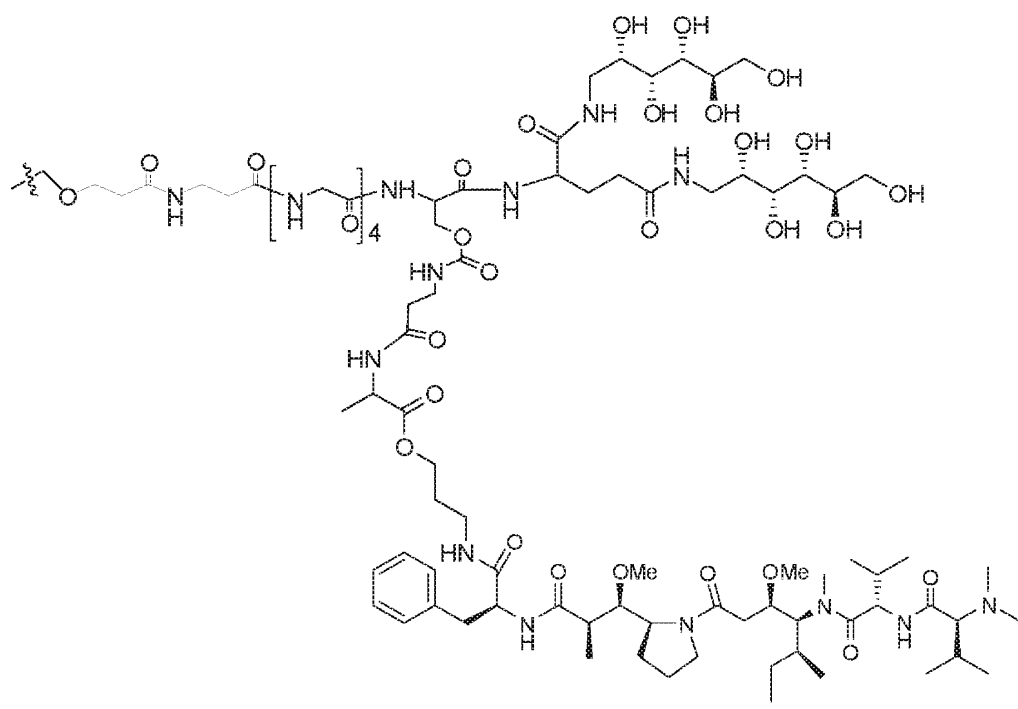
40

50



10

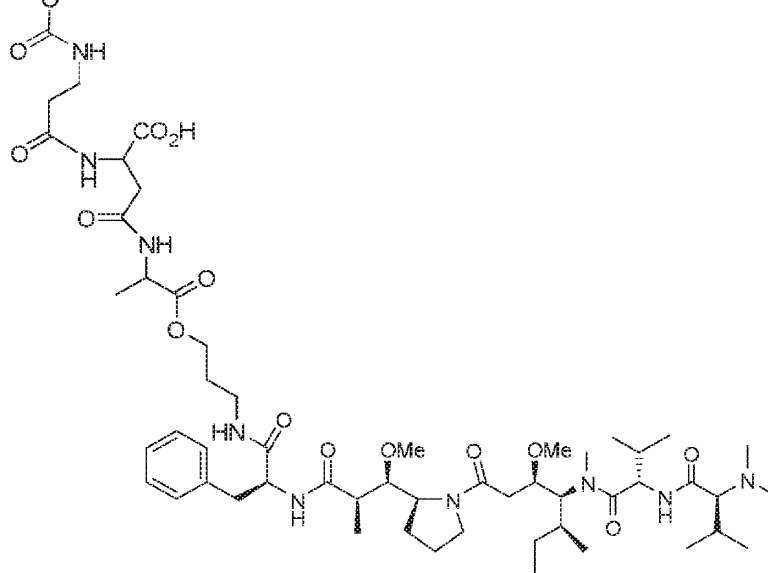
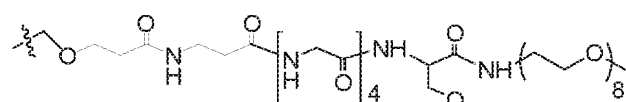
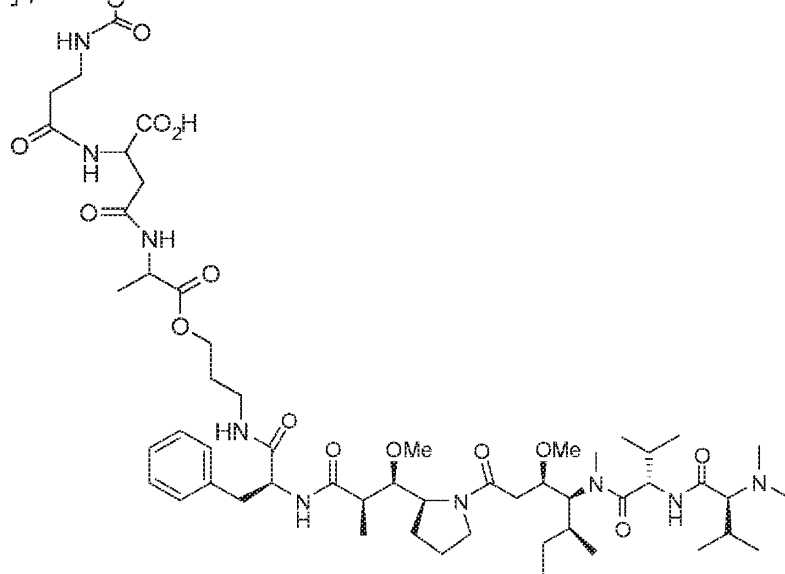
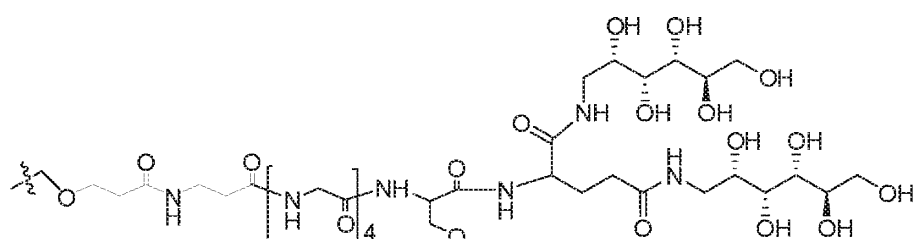
20



30

40

50



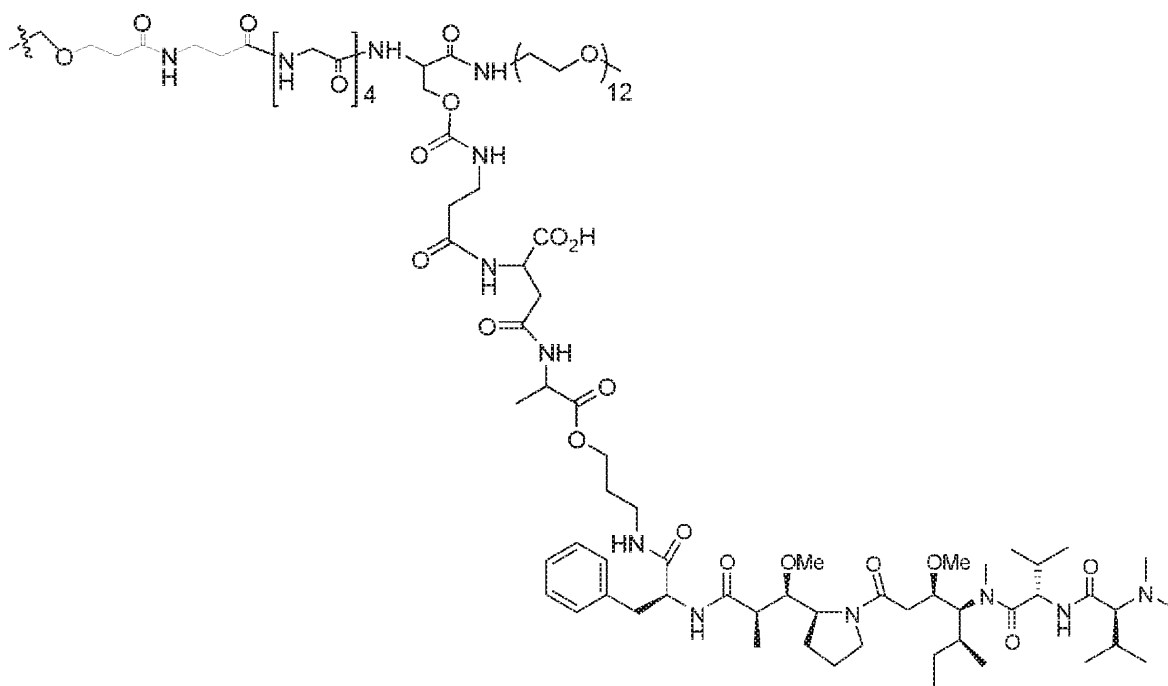
10

20

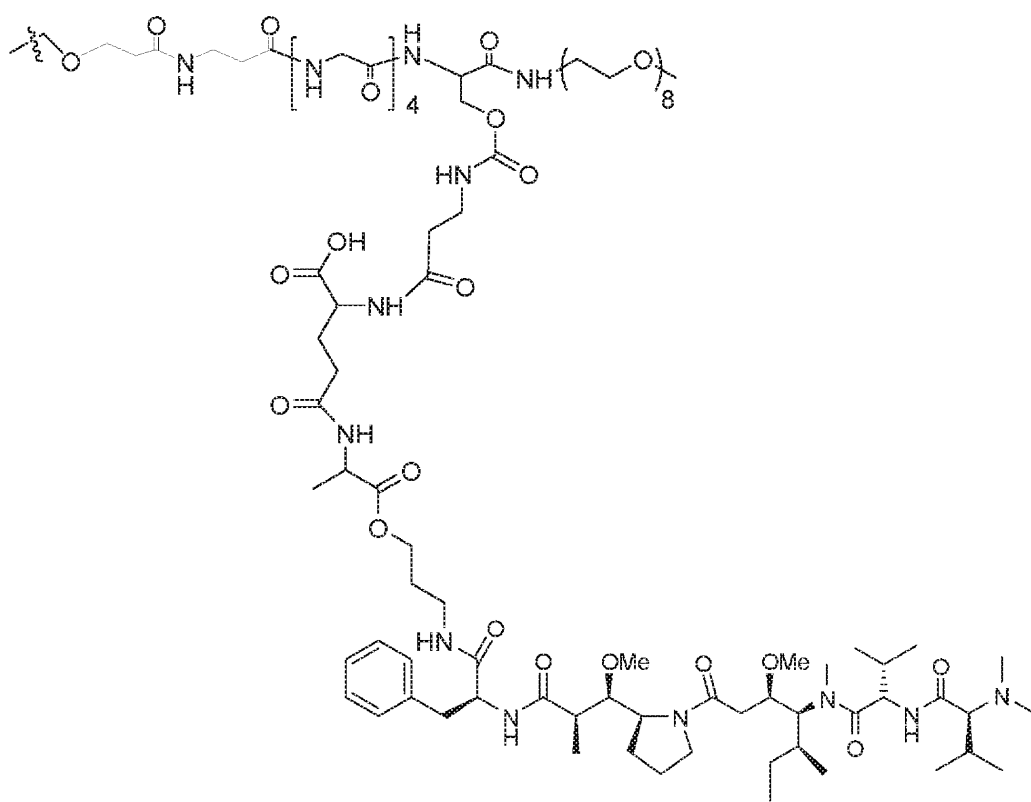
30

40

50



10

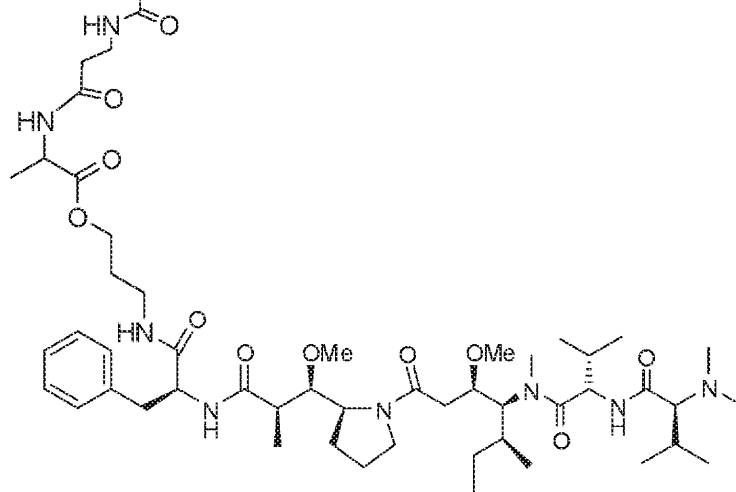
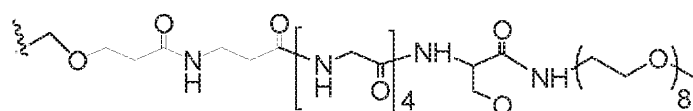
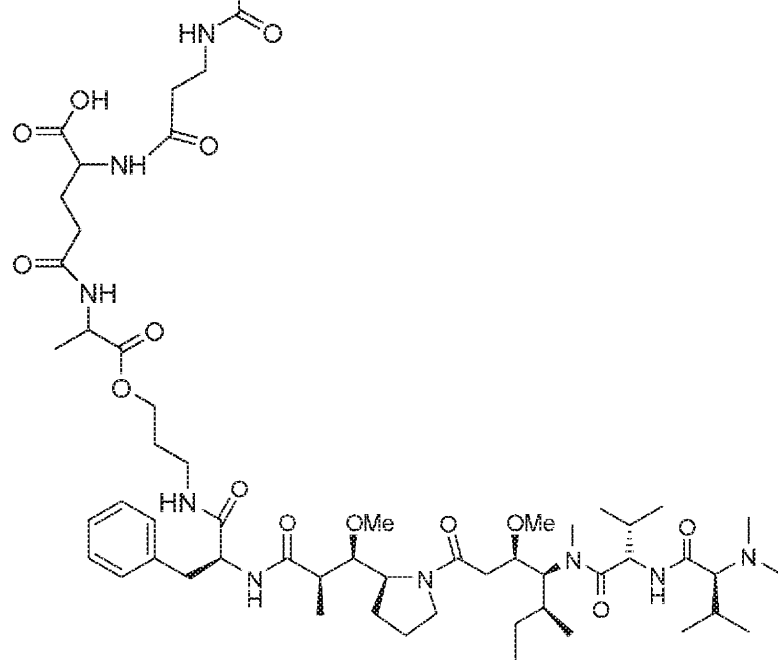
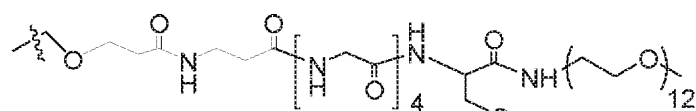


20

30

40

50



,または

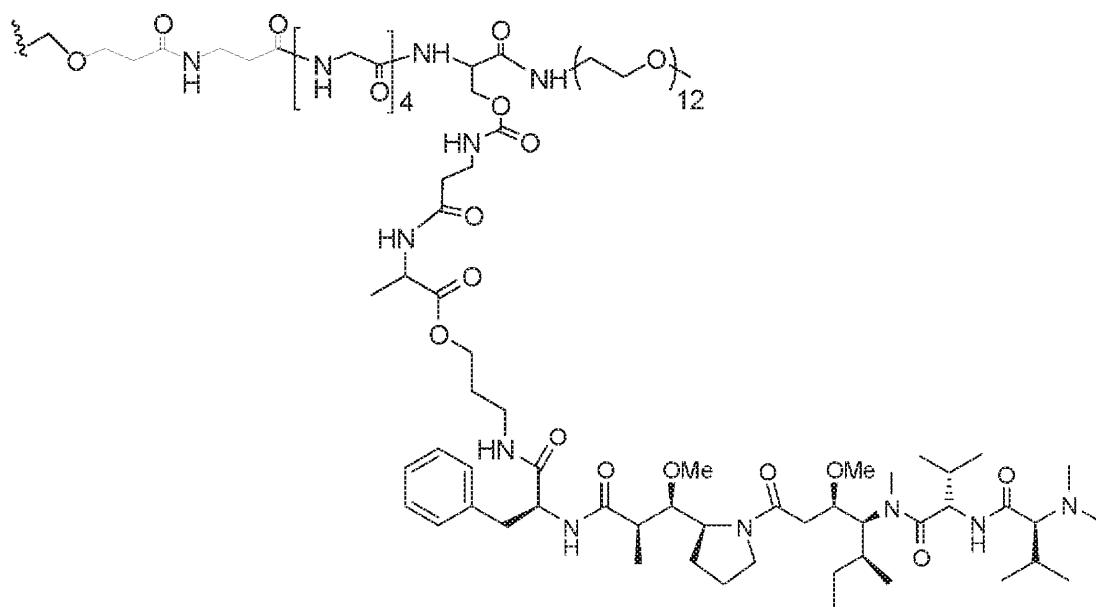
10

20

30

40

50



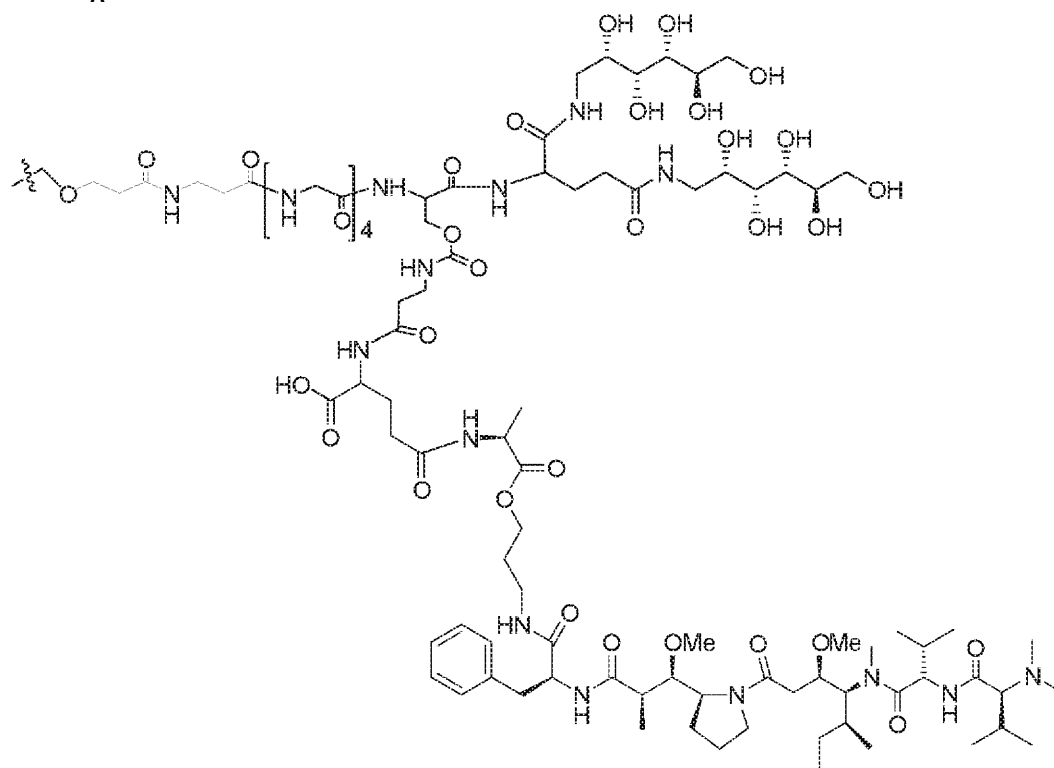
10

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

各 R_A が、

20



30

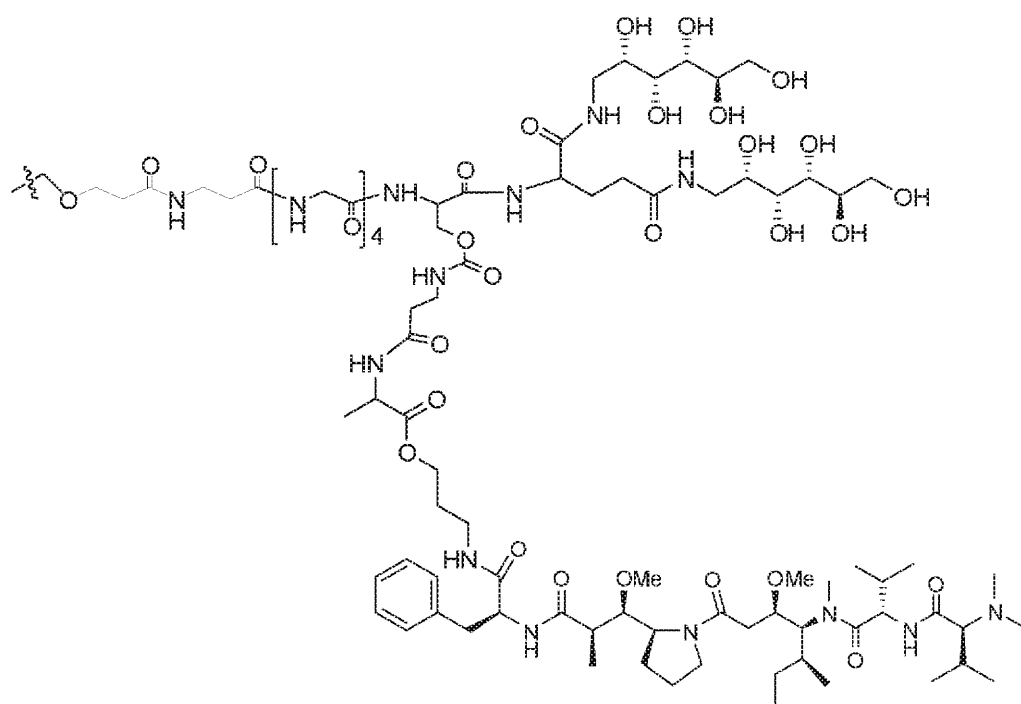
40

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

各 R_A が、

50



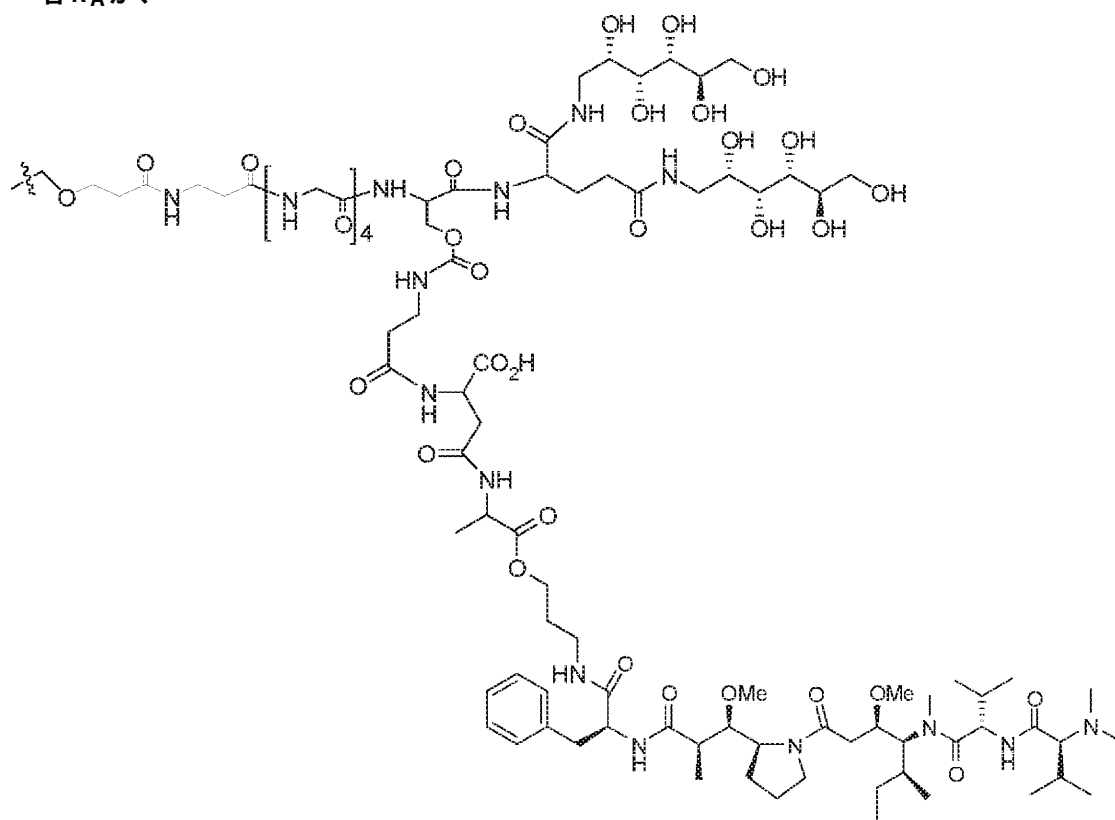
10

20

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

各 R_A が、



30

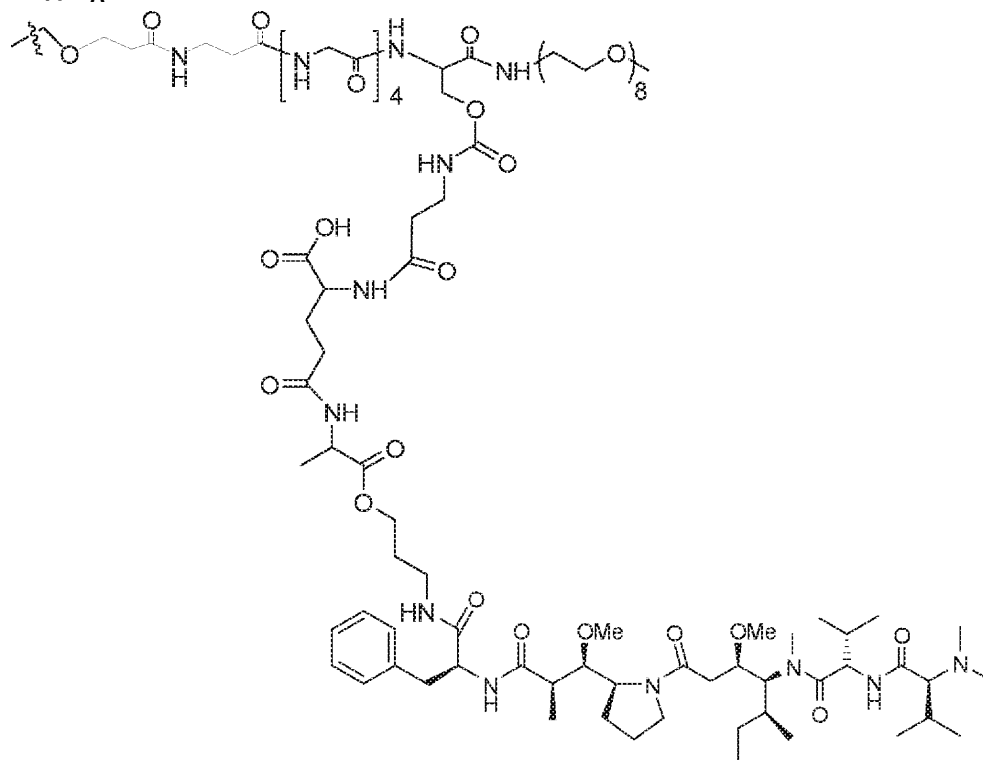
40

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

50

各 R_A が、



10

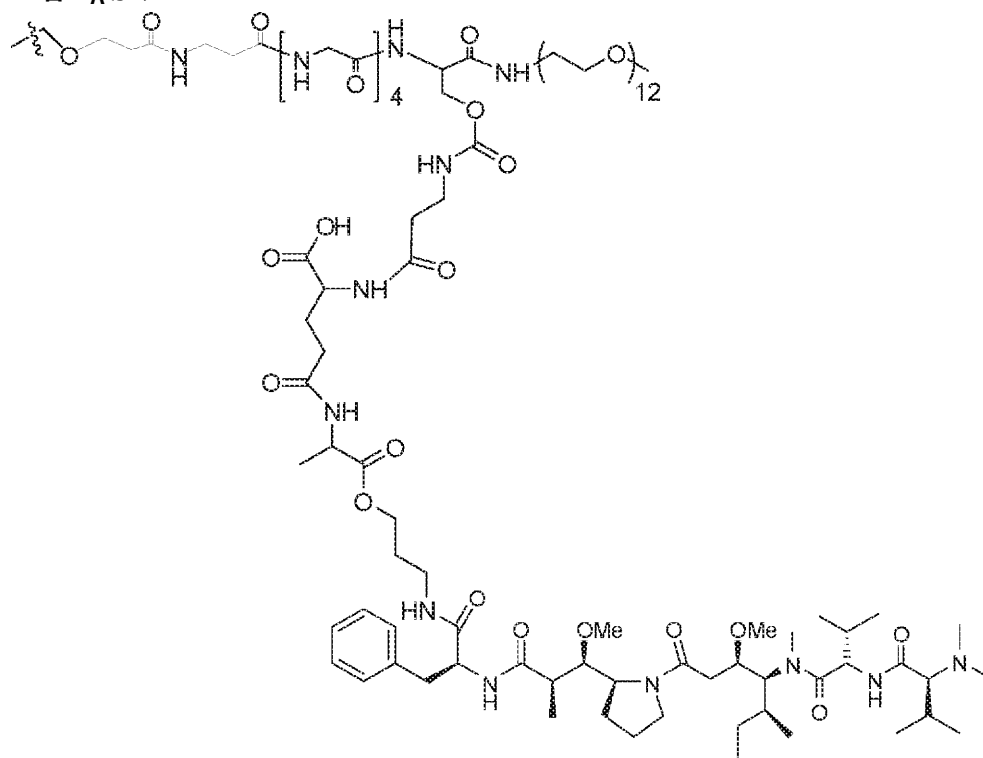
20

である、

請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

各 R_A が、



30

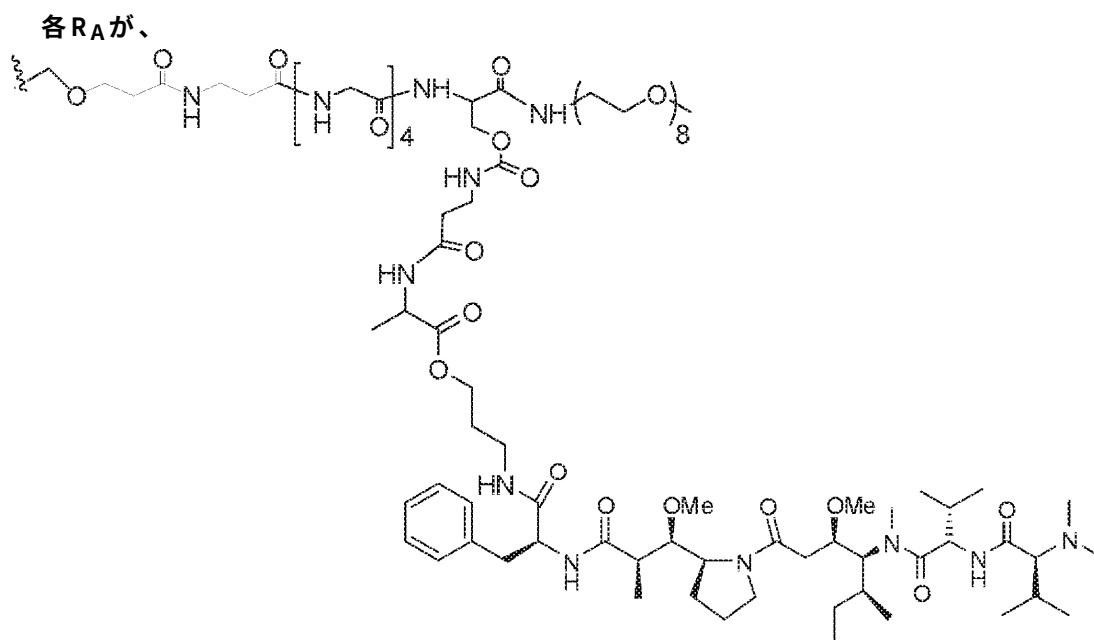
40

である、

請求項 2 に記載のコンジュゲート。

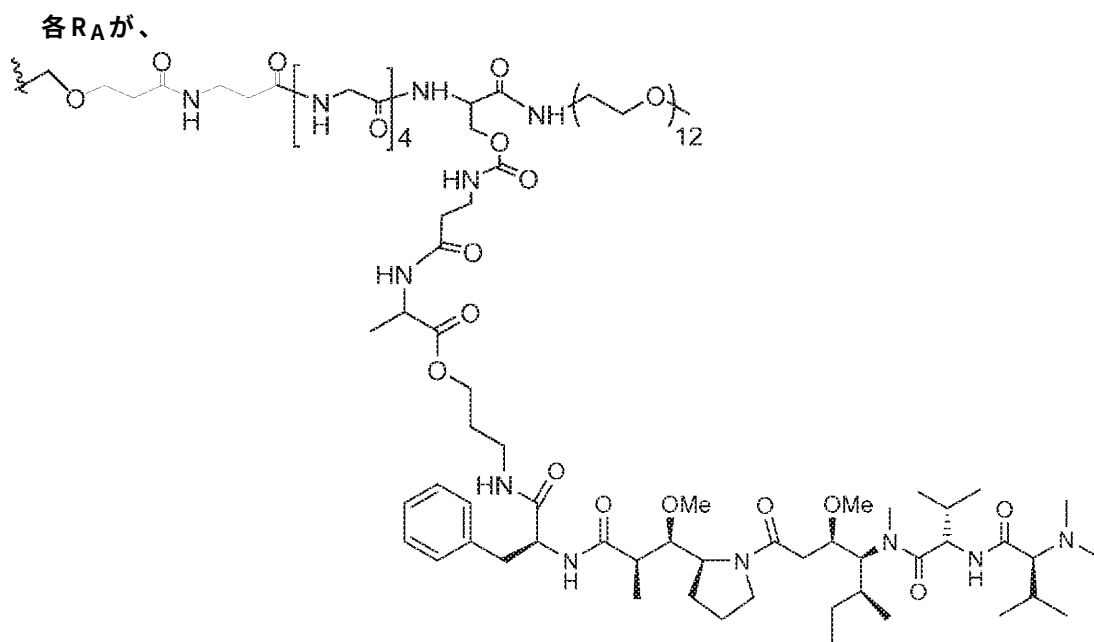
【請求項 9】

50



である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 10】



である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 11】

各 R_A が、

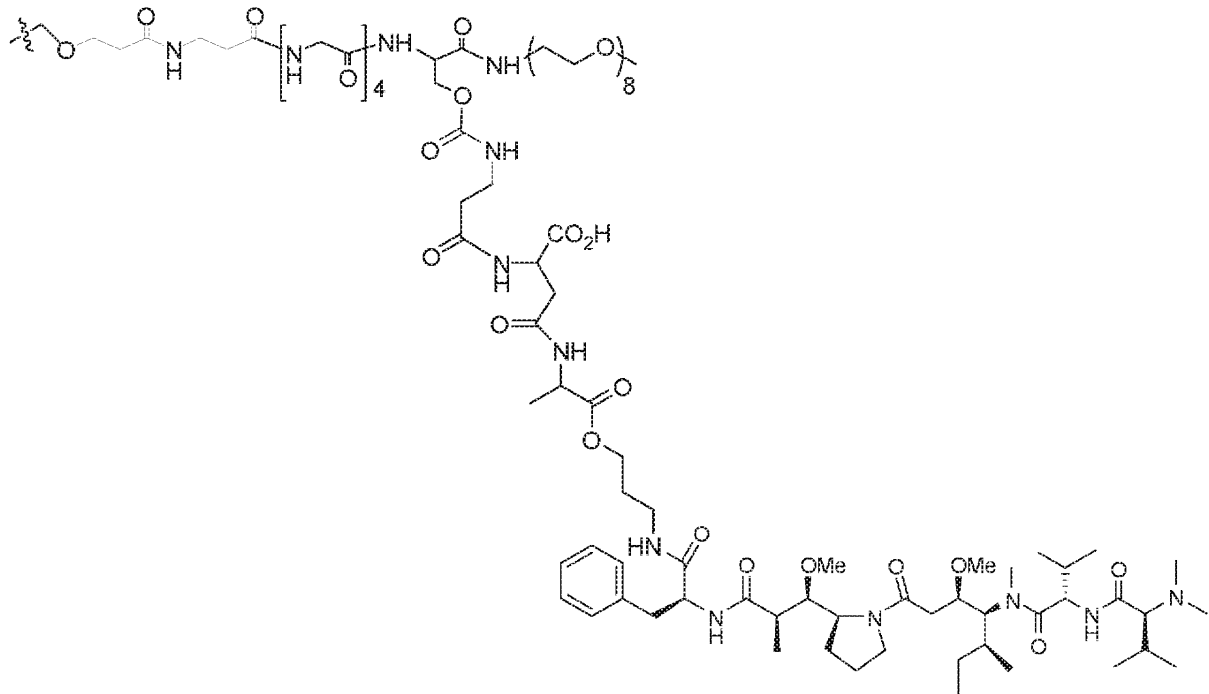
10

20

30

40

50



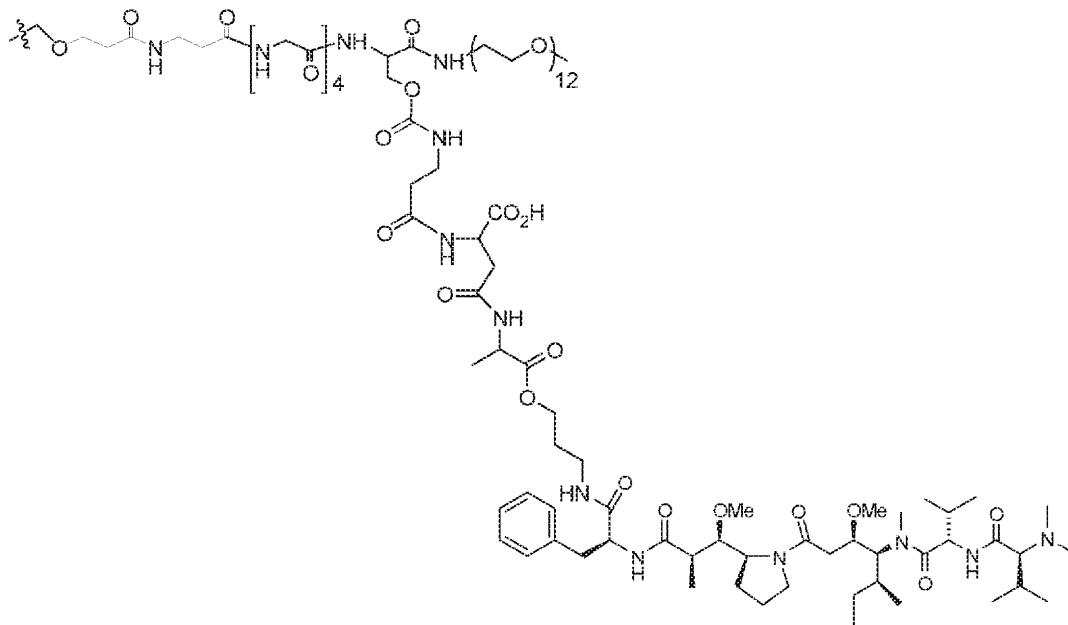
10

20

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 2】

各 R_A が、



30

40

である、
請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 3】

請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 4】

その必要がある対象における障害を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート、または請求項 1 3 に記載の薬学的組成物の使用。

50

【請求項 15】

請求項 1 または 2 に記載のコンジュゲート、または請求項 13 に記載の薬学的組成物を
含む、それを必要とする対象におけるがんを処置するための薬学的組成物。

【請求項 16】

前記がんが、肛門がん、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部がん、肝臓がん、精巣
がん、子宮頸がん、肉腫、血管腫、食道がん、眼がん、喉頭がん、口がん、中皮腫、皮膚
がん、骨髄腫、口腔がん、直腸がん、咽頭がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん
、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、および胃がんからなる群より選
択される、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記がんが、乳がん、胃がん、非小細胞肺癌(NSCLC)、前立腺がん、および卵巣がん
からなる群より選択される、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、35 USC § 119(e)の下で、2016年11月23日に
出願された米国仮出願第62/425,895号および2017年10月13日に
出願された同第62/572,010号の優先権および恩
典を主張する。これらの出願の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れら
れる。

【背景技術】

【0002】

背景

伝統的に、医薬品は主に、経口的に（固体丸剤および液剤として）または注射剤として
投薬される小分子からなっている。過去30年間で、製剤（即ち、薬物送達の経路および／
または速度を制御し、治療剤の必要とされる部位における送達を可能にする組成物）が、
ますます普及し複雑化している。それにもかかわらず、新たな処置の開発、ならびにそれ
らを施すための機構に関する多くの問題および課題は対処されないままである。例えば、
多くの薬物は一般的に、それらが体内の望ましい標的に到達する前に部分的分解にさらさ
れるか、もしくは標的以外の組織中に蓄積するかのいずれかのために、または両方のため
に、限定された、さもないれば低減された効力および治療効果を示す。

【0003】

従って、薬物送達システムの分野における一つの目的は、生理学的もしくは化学的機構
のいずれか、または両方を利用して、薬物を安定させ、治療剤のインビボ移送を制御す
ることができるシステムを通じて、体の特異的に標的とされる領域へ医薬を完全な状態で送
達することである。

【0004】

抗体-薬物コンジュゲートは、標的・特異的治療剤として開発された。様々ながん細胞表面
抗原に対する抗体が、微小管（例えば、マイタシンノイド類、アウリスチン類、および
タキサン類；例えば、米国特許第5,208,020号（特許文献1）；同第5,416,064号（特許
文献2）；同第6,333,410号（特許文献3）；同第6,441,163号（特許文献4）；同第6,3
40,701号（特許文献5）；同第6,372,738号（特許文献6）；同第6,436,931号（特許
文献7）；同第6,596,757号（特許文献8）；および同第7,276,497号（特許文献9）を
参照のこと）；DNA（例えば、カリケアマイシン、ドキシソルピシン、およびCC-1065アナ
ログ；例えば、米国特許第5,475,092号（特許文献10）；同第5,585,499号（特許文献
11）；同第5,846,545号（特許文献12）；同第6,534,660号（特許文献13）；同第6,7
56,397号（特許文献14）；および同第6,630,579号（特許文献15）を参照のこと）の
ような様々な必須の細胞標的を阻害する種々の細胞傷害剤とコンジュゲートされた。これ
らの細胞傷害性薬物のいくつかの抗体コンジュゲートは、がん療法のための病院におい
て積極的に研究されている（例えば、Ricart, A. D., and Tolcher, A. W., 2007, Natur

10

20

30

40

50

e Clinical Practice, 4, 245-255 (非特許文献1) ; Krop et al., 2010, J. Clin. Oncol., 28, 2698-2704 (非特許文献2) を参照のこと)。しかし、既存の抗体-薬物コンジュゲートはいくつかの制限を示した。主要な制限は、標的とする抗原の数が限定されていること、ならびにメトトレキサート、ダウノルビシン、マイタンシノイド類、タキサン類、およびビンクリスチンのようながん薬物の細胞傷害性が比較的穏やかであることに起因して、標的部位へ十分な濃度の薬物を送達することができないことである。有意な細胞傷害性の達成への一つのアプローチは、大量の薬物分子を抗体へ直接的または間接的に連結することである。しかし、そのような大きく修飾された抗体はしばしば、標的抗原への結合が損なわれ、かつ／または血流からの速いインビボクリアランスを示す。従って、薬物について最大の細胞傷害性が達成されるように、十分な濃度の薬物を標的へ送達する能力を改善する必要性がある。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【文献】米国特許第5,208,020号

米国特許第5,416,064号

米国特許第6,333,410号

米国特許第6,441,163号

米国特許第6,340,701号

米国特許第6,372,738号

米国特許第6,436,931号

米国特許第6,596,757号

米国特許第7,276,497号

米国特許第5,475,092号

米国特許第5,585,499号

米国特許第5,846,545号

米国特許第6,534,660号

米国特許第6,756,397号

米国特許第6,630,579号

20

【非特許文献】

【0006】

【文献】 Ricart, A. D., and Tolcher, A. W., 2007, Nature Clinical Practice, 4, 245-255

Krop et al., 2010, J. Clin. Oncol., 28, 2698-2704

【発明の概要】

【0007】

概要

本開示は、生分解性であり、生体適合性であり、かつ高い薬物ロードおよび標的抗原への強い結合を示す、ターゲティング部分-薬物コンジュゲートを特徴とする。例えば、ターゲティング部分は、タンパク質ベースの認識分子 (protein based recognition-molecule, PBRM) である。本開示はまた、PBRM、薬物、または両方とコンジュゲートさせてターゲティング部分-薬物コンジュゲートを得るために有用なペプチド含有スキャフォールドを特徴とする。

40

【0008】

一局面において、本開示は、ターゲティング部分とターゲティング部分に共有結合した1つまたは複数のリンカー-薬物部分とを含むコンジュゲートであって、

各リンカー-薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットについての放出可能アセンブリユニットを介して、ターゲティング部分を1つまたは複数の薬物ユニットへ連結し、かつ、各リンカー-薬物部分の薬物ユニットへ親水基を連結し、

50

放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができ、かつ

多官能性リンカーは、ターゲティング部分と親水基との間にペプチド部分を含み、ペプチド部分は、少なくとも2個のアミノ酸を含む、
コンジュゲートに関する。

【0009】

別の局面において、本開示は、ターゲティング部分とターゲティング部分に共有結合した1つまたは複数のリンカー-薬物部分とを含むコンジュゲートであって、

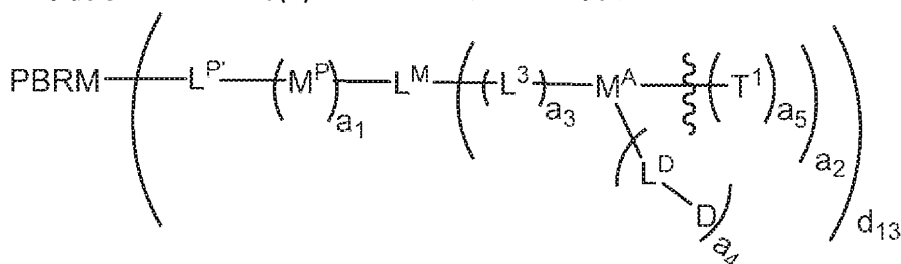
各リンカー-薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットについての放出可能アセンブリユニットを介して、ターゲティング部分を1つまたは複数の薬物ユニットへ連結し、かつ、各リンカー-薬物部分の薬物ユニットへポリアルコールまたはその誘導体を連結し、

10

放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができる、
コンジュゲートに関する。

【0010】

本開示はまた、式(I)のコンジュゲートに関する：



20

(I)

式中、

a_1 は、0～1の整数であり；

a_2 は、1～3の整数であり；

30

a_3 は、0～1の整数であり；

a_4 は、1～約5の整数であり；

a_5 は、1～3の整数であり；

d_{13} は、1～約14の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

L^{P} は、PBRMを M^{P} へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 L^{P} は、PBRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^{P} を含有し；

M^{P} は、ストレッチャーユニットであり；

L^{M} は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^{M} が結合である場合、 a_2 は1であり、 L^{M} が三価リンカーである場合、 a_2 は2であり、または L^{M} が四価リンカーである場合、 a_2 は3であり；

40

L^3 は、カルボニル含有部分であり；

M^{A} は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

T^1 は親水基であり、かつ、 T^1 と M^{A} の間の



は、 T^1 および M^{A} の直接的または間接的接続を意味し；

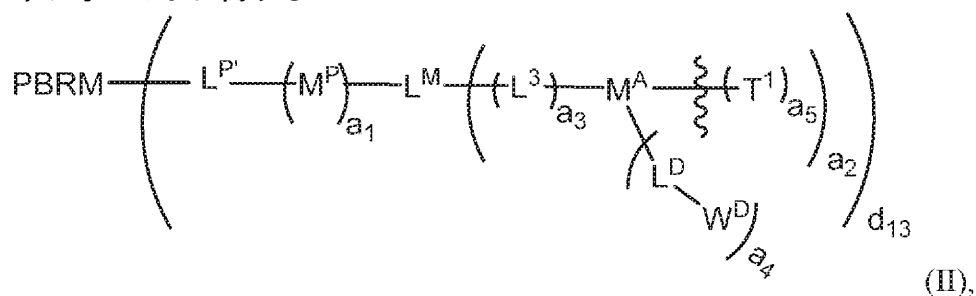
Dの各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤であり；かつ

50

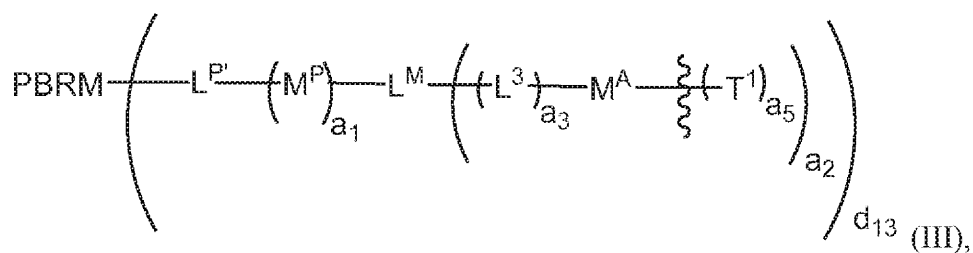
L^D の各出現は、独立して、Dを M^A へ連結する二価リンカー部分であり、かつ少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される。

【0011】

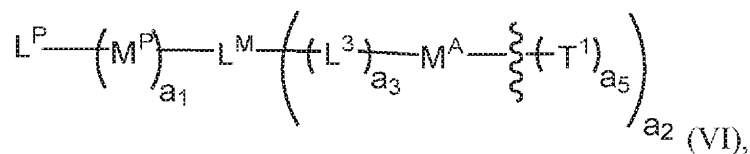
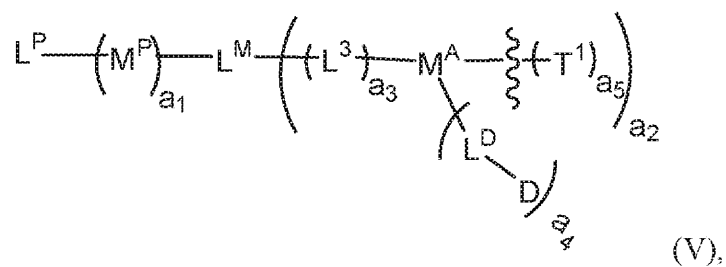
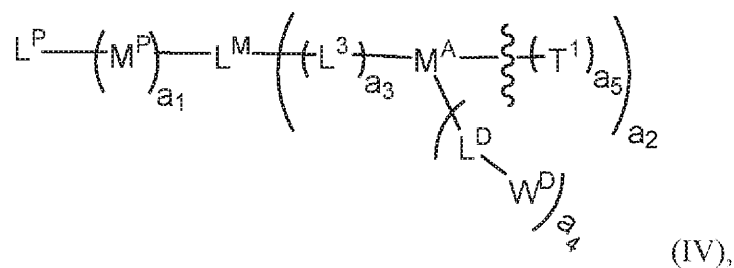
さらに別の局面において、本開示は、式(II)～(IX)のいずれかであるペプチド含有スキヤフォールドに関する：



10



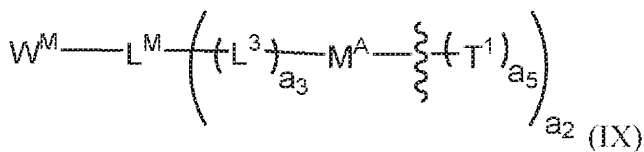
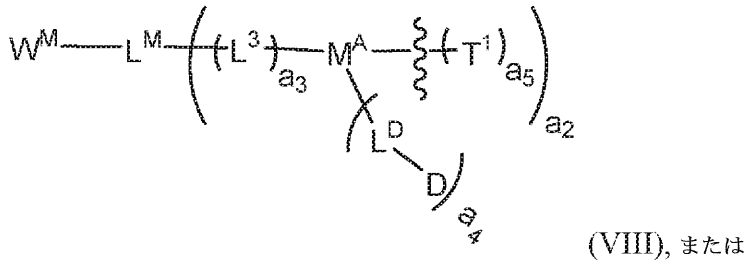
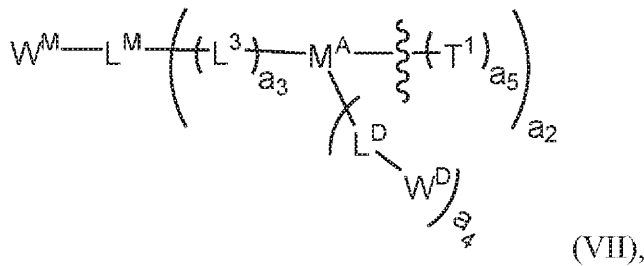
20



30

40

50



式中、

a_1 は、0～1の整数であり；

a_2 は、1～3の整数であり；

a_3 は、0～1の整数であり；

a_4 は、1～約5の整数であり；

a_5 は、1～3の整数であり；

d_{13} は、1～約14の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

L^P は、PBRMを M^P へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 L^P は、PBRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^P を含有し；

M^P は、ストレッチャーユニットであり；

L^M は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^M が結合である場合、 a_2 は1であり、 L^M が三価リンカーである場合、 a_2 は2であり、または L^M が四価リンカーである場合、 a_2 は3であり；

L^3 は、カルボニル含有部分であり；

M^A は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

T^1 は、親水基であり、かつ、 T^1 と M^A の間の



は、 T^1 および M^A の直接的または間接的接続を意味し；

W^M の各出現は、独立して、水素、保護基、脱離基、または共有結合を形成することによって L^M を M^P へ連結することができる官能基であり；

W^D の各出現は、独立して、≦約5 kDaの分子量を有する治療剤(「D」)の官能基と共有結合を形成することができる官能基であり；かつ

L^D の各出現は、独立して、 W^D またはDを M^A へ連結する二価リンカー部分であり、かつ、 L^D は、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される。

【0012】

本開示のコンジュゲートおよびスキファールドは、適用可能な場合、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。

【0013】

例えば、薬物ユニットおよび親水基の各々は、並列配向で多官能性リンカーへ連結される。

【0014】

例えば、ターゲティング部分はタンパク質ベースの認識分子(PBRM)である。例えば、PBRMは抗体または抗体断片である。

【0015】

例えば、多官能性リンカー中のペプチド部分は、3～約16個のアミノ酸、例えば、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個のアミノ酸を含む。

10

【0016】

例えば、多官能性リンカー中のペプチド部分は、3～約10個のアミノ酸、例えば、約4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸を含む。

【0017】

例えば、ペプチド部分は、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、その立体異性体（例えば、イソグルタミン酸またはイソアスパラギン酸）、およびそれらの組み合わせより選択される、3～約10個のアミノ酸を含有する。

【0018】

例えば、ペプチド部分は、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のセリンを含有する。

20

【0019】

例えば、ペプチド部分は、少なくとも4個のグリシン、少なくとも1個のセリン、および少なくとも1個のグルタミン酸またはイソグルタミン酸を含有する。

【0020】

例えば、親水基は、ポリアルコールもしくはその誘導体、ポリエーテルもしくはその誘導体、またはそれらの組み合わせを含む。

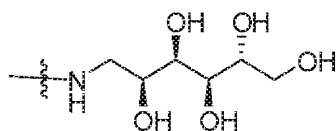
【0021】

例えば、親水基は、アミノポリアルコール、例えばグルカミンまたはビス-グルカミンを含む。

30

【0022】

例えば、親水基は、

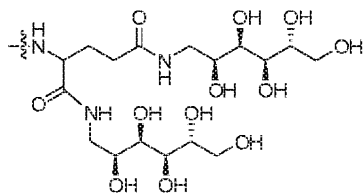


を含む。

【0023】

例えば、親水基は、

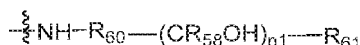
40



を含む。

【0024】

例えば、アミノポリアルコールは、



50

であり、ここで、

n_1 は、0～約6の整数であり；

各 R_{58} は、独立して、水素または $C_1\sim 8$ アルキルであり；

R_{60} は、結合、 $C_1\sim 6$ アルキルリンカー、または $-CHR_{59}-$ であり、ここで、 R_{59} は、H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；

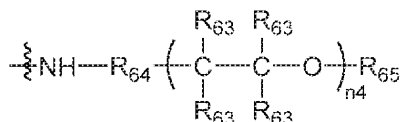
R_{61} は、 CH_2OR_{62} 、 $COOR_{62}$ 、 $-(CH_2)_{n_2}COOR_{62}$ 、または1つもしくは複数のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R_{62} は、Hまたは $C_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

n_2 は、1～約5の整数である。

【0025】

例えば、親水基は、



10

を含み、ここで、

n_4 は、1～約25の整数であり；

各 R_{63} は、独立して、水素または $C_1\sim 8$ アルキルであり；

R_{64} は、結合または $C_1\sim 8$ アルキルリンカーであり；

R_{65} は、H、 $C_1\sim 8$ アルキルまたは $-(CH_2)_{n_2}COOR_{62}$ であり；

R_{62} は、Hまたは $C_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

n_2 は、1～約5の整数である。

【0026】

例えば、親水基は、ポリエチレングリコール、例えば、約6～約24個のPEGサブユニット、好ましくは約6～約12個のPEGサブユニットまたは約8～約12個のPEGサブユニットを有するポリエチレングリコールを含む。

20

【0027】

例えば、 L^3 は、存在する場合、 $-X-C_1\sim 10$ アルキレン- $C(O)-$ を含み、 X は L^M へ直接連結されており、ここで、 X は、 CH_2 、O、または NR_5 であり、かつ、 R_5 は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_1\sim 6$ アルキルである。

30

【0028】

例えば、 L^3 は、存在する場合、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ または $-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、ここで、各 v は独立して1～10の整数である（例えば、各 v は独立して、1～6もしくは2～4の整数、または2である）。例えば、 L^3 は、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である。

【0029】

例えば、 a_4 は、1、2、または3である。

【0030】

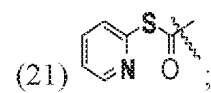
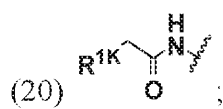
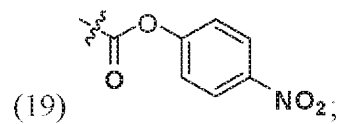
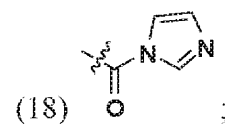
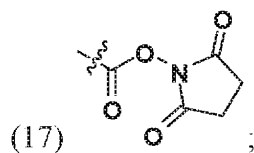
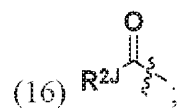
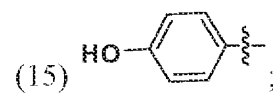
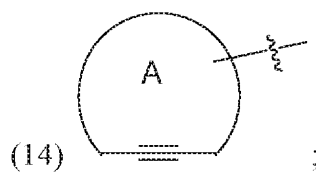
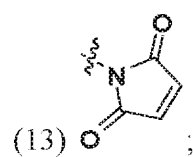
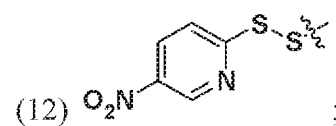
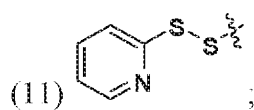
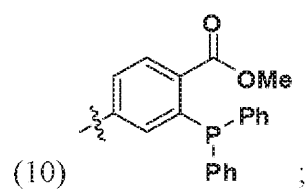
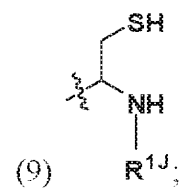
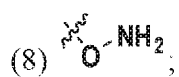
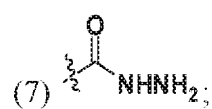
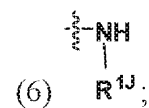
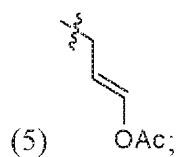
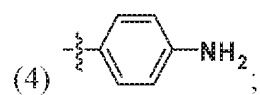
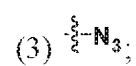
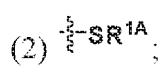
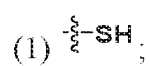
例えば、 d_{13} は1～約10の整数であり、例えば、 d_{13} は4または5である。

40

【0031】

例えば、各 W^P は、存在する場合、独立して、

50



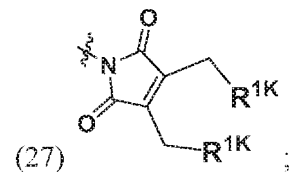
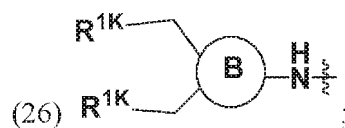
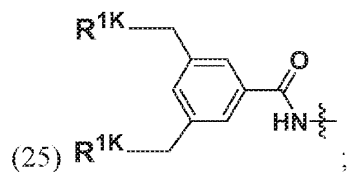
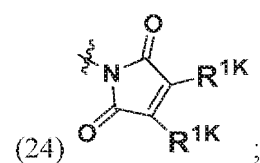
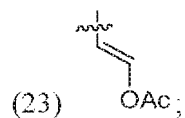
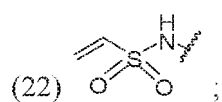
10

20

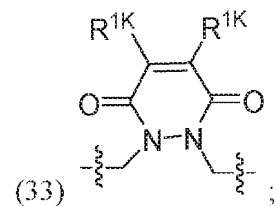
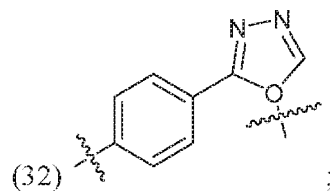
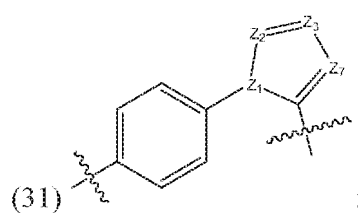
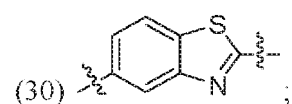
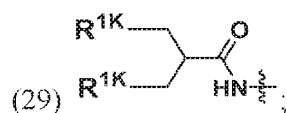
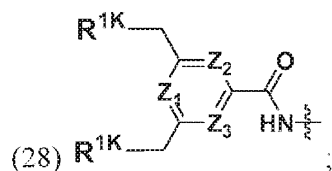
30

40

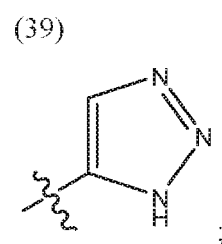
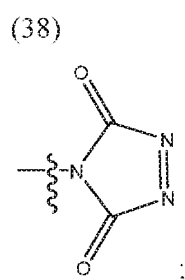
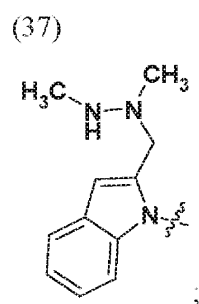
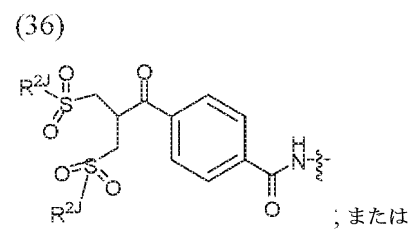
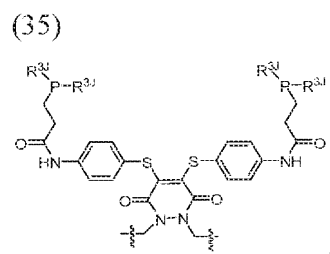
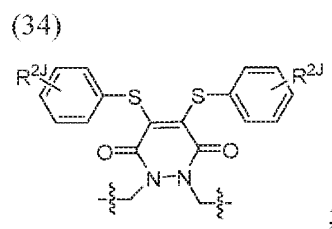
50



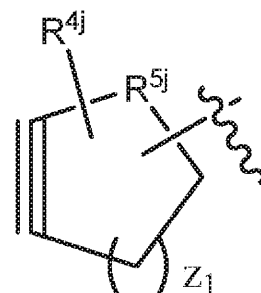
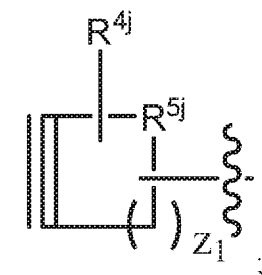
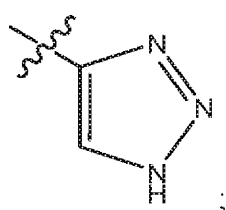
10



20



30



40

であり、ここで、

環Aは、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

環Bは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールで

50

あり；

R^{1K} は、脱離基であり；

R^{1A} は、硫黄保護基であり；

R^{1J} は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり；

R^{2J} は、水素、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり；

R^{3J} は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、かつ、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、および Z_7 の各々は、独立して、炭素または窒素原子であり；

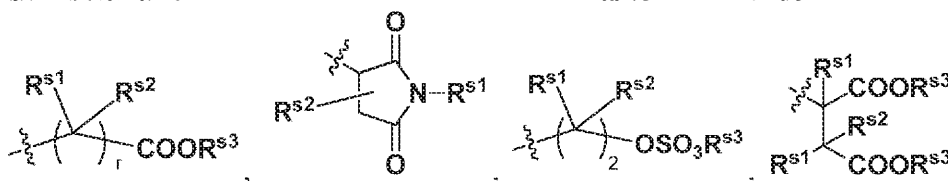
R^{4j} は、水素、ハロゲン、OR、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $C_1\sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1\sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールは、1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリールで置換されてもよく；または、2つの R^{4j} が、一緒に、縮環したシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを形成し；Rは、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

R^{5j} は、 $C(R^{4j})_2$ 、O、S、またはNRであり；かつ

z_1 は、整数1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0032】

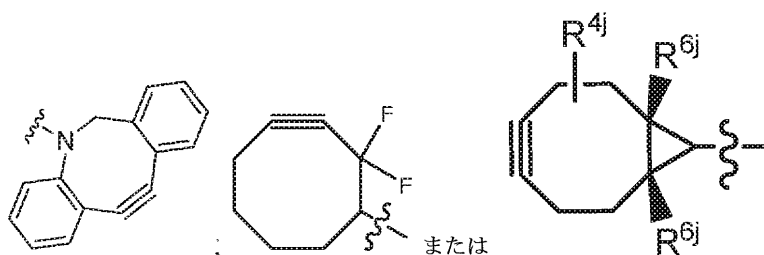
例えば、 R^{1K} はハロまたは $RC(O)O-$ であり、ここで、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。例えば、 R^{1A} は、



であり、ここで、rは1または2であり、 R^{s1} 、 R^{s2} 、および R^{s3} の各々は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0033】

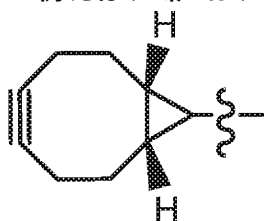
例えば、環Aは、



であり得；ここで、 R^{6j} は、水素、ハロゲン、 $C_1\sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1\sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールは、1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリールで置換されてもよい。

【0034】

例えば、環Aは、



10

20

30

40

50

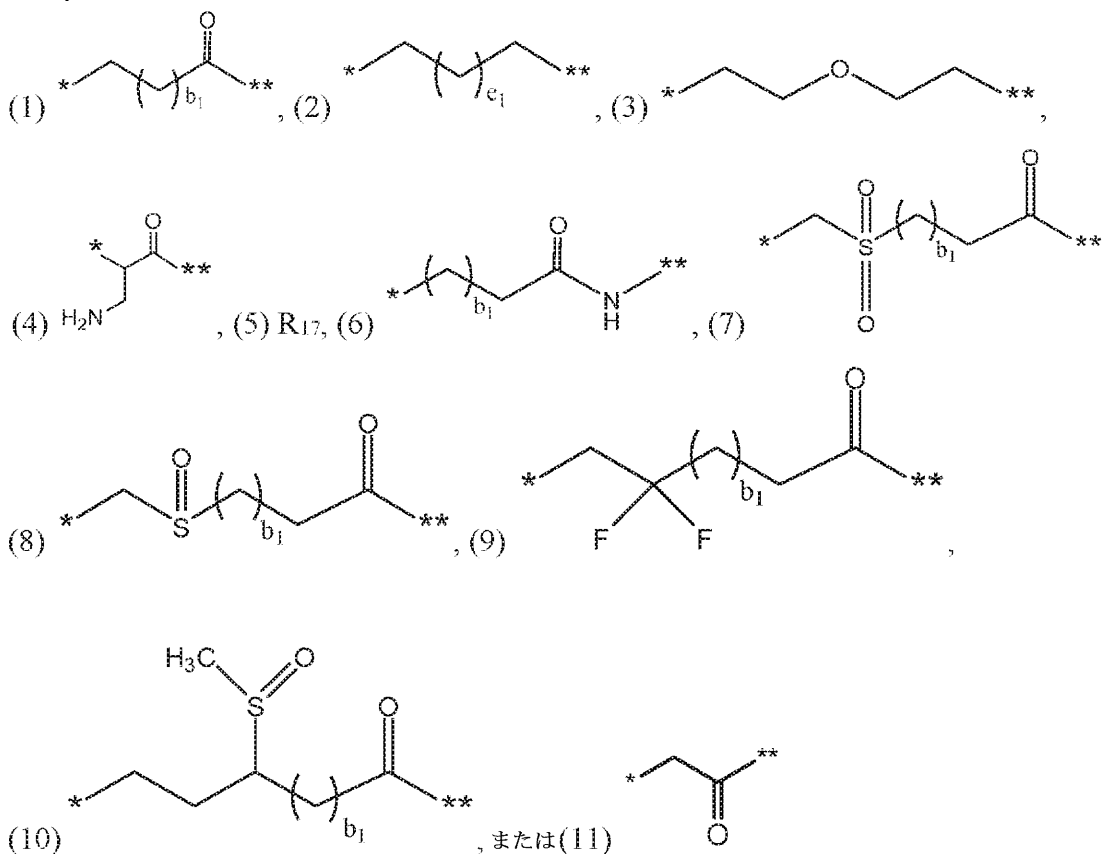
であり得る。

【0035】

例えば、 M^P は、存在する場合、 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ であり、 Z_4 は L^P または L^P へ連結されており、 Z_6 は L^M へ連結されており；ここで、

z は、1、2、または3であり；

Z_4 は、



であり、ここで、 $*$ は L^P または L^P への接続を意味し、かつ、 $**$ は、存在する場合は Z_5 もしくは Z_6 への、または Z_5 および Z_6 が両方とも存在しない場合は L^M への接続を意味し；

b_1 は、0～6の整数であり；

e_1 は、0～8の整数であり、

R_{17} は、 $C_1\sim 10$ アルキレン、 $C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン、 $C_3\sim 8$ シクロアルキレン、 $O-(C_1\sim 8$ アルキレン、アリーレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン- $C_1\sim 10$ アルキレン-、 $4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_3\sim 8$ シクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-O-(C_1\sim 8$ アルキル)- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン-NH-、 $-C_3\sim 8$ シクロアルキレン-NH-、 $-O-(C_1\sim 8$ アルキル)-NH-、 $-アリーレン-NH-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-NH-、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-NH-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-NH-、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-

C₁~10アルキレン-NH-、-C₁~10アルキレン-S-、-C₁~10ヘテロアルキレン-S-、-C₃~8シクロアルキレン-S-、-O-C₁~8アルキル)-S-、-アリーレン-S-、-C₁~10アルキレン-アリーレン-S-、-アリーレン-C₁~10アルキレン-S-、-C₁~10アルキレン-(C₃~8シクロアルキレン)-S-、-(C₃~8シクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-S-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-S-、-C₁~10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-S-、または-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁~C₁₀アルキレン-S-であり；

各Z₅は、独立して、非存在、R₅₇-R₁₇、またはポリエーテルユニットであり；

各R₅₇は、独立して、結合、NR₂₃、S、またはOであり；

各R₂₃は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、C₃~8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁~6アルキルであり；かつ

各Z₆は、独立して、非存在、-C₁~10アルキル-R₃-、-C₁~10アルキル-NR₅-、-C₁~10アルキル-C(O)-、-C₁~10アルキル-O-、-C₁~10アルキル-S-、または-(C₁~10アルキル-R₃)_{g1}-C₁~10アルキル-C(O)-であり；

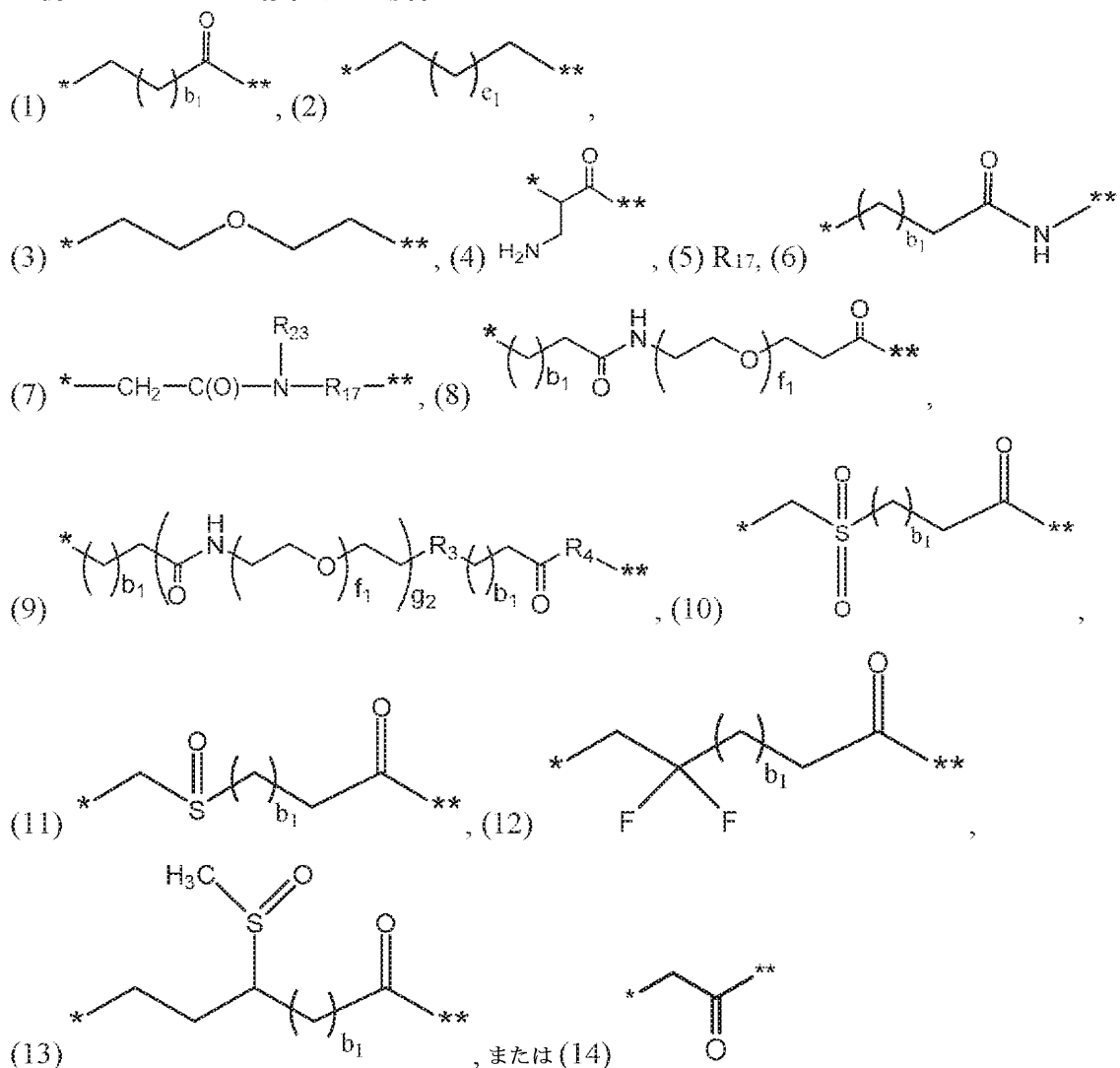
各R₃は、独立して、-C(O)-NR₅-または-NR₅-C(O)-であり；

各R₅は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、C₃~8シクロアルキル、COOH、またはCOO-C₁~6アルキルであり；かつ

g₁は、1~4の整数である。

【0036】

例えば、M^Pは、存在する場合、



であり、ここで、*はL^PまたはL^Pへの接続を意味し、かつ、**はL^Mへの接続を意味し；

R₃は、-C(O)-NR₅または-NR₅-C(O)-であり；

R₄は、結合または-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-であり；

R₅は、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、C₃~8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁~6アルキルであり；

R₁₇は、C₁~10アルキレン、C₁~10ヘテロアルキレン、C₃~8シクロアルキレン、O-(C₁~8アルキレン、アリーレン、-C₁~10アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁~10アルキレン-、-C₁~10アルキレン-(C₃~8シクロアルキレン)-、-(C₃~8シクロアルキレン-C₁~10アルキレン-、4~14員ヘテロシクロアルキレン、-C₁~10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-、-C₁~10アルキレン-C(=O)-、-C₁~10ヘテロアルキレン-C(=O)-、-C₃~8シクロアルキレン-C(=O)-、-O-(C₁~8アルキル)-C(=O)-、-アリーレン-C(=O)-、-C₁~10アルキレン-アリーレン-C(=O)-、-アリーレン-C₁~10アルキレン-C(=O)-、-C₁~10アルキレン-(C₃~8シクロアルキレン)-C(=O)-、-(C₃~8シクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-C(=O)-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-C(=O)-、-C₁~10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C(=O)-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-C(=O)-、-C₁~10アルキレン-NH-、-C₁~10ヘテロアルキレン-NH-、-C₃~8シクロアルキレン-NH-、-O-(C₁~8アルキル)-NH-、-アリーレン-NH-、-C₁~10アルキレン-アリーレン-NH-、-アリーレン-C₁~10アルキレン-NH-、-C₁~10アルキレン-(C₃~8シクロアルキレン)-NH-、-(C₃~8シクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-NH-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-NH-、-C₁~10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-NH-、-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-NH-、-C₁~10アルキレン-S-、-C₁~10ヘテロアルキレン-S-、-C₃~8シクロアルキレン-S-、-O-C₁~8アルキル-S-、-アリーレン-S-、-C₁~10アルキレン-アリーレン-S-、-アリーレン-C₁~10アルキレン-S-、-C₁~10アルキレン-(C₃~8シクロアルキレン)-S-、-(C₃~8シクロアルキレン)-C₁~10アルキレン-S-、-4~14員ヘテロシクロアルキレン-S-、-C₁~10アルキレン-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-S-、または-(4~14員ヘテロシクロアルキレン)-C₁~C₁₀アルキレン-S-であり；

各R₂₀およびR₂₁は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、ヒドロキシル化C₆~10アリール、ポリヒドロキシル化C₆~10アリール、5~12員ヘテロ環、C₃~8シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃~8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃~8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

各R₂₃は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、C₃~8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁~6アルキルであり；

各b₁は、独立して0~6の整数であり；

e₁は、0~8の整数であり、

各f₁は、独立して1~6の整数であり；かつ

g₂は、1~4の整数である。

【0 0 3 7】

例えば、M^Pは、存在する場合、

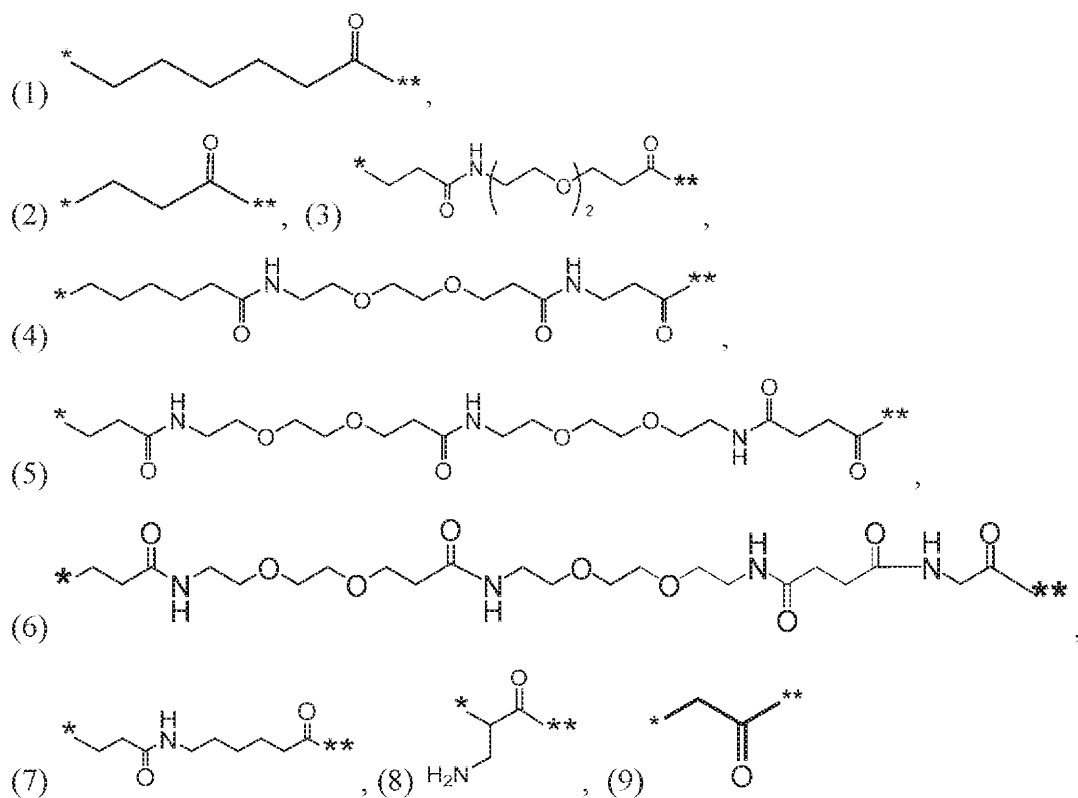
10

20

30

40

50



10

20

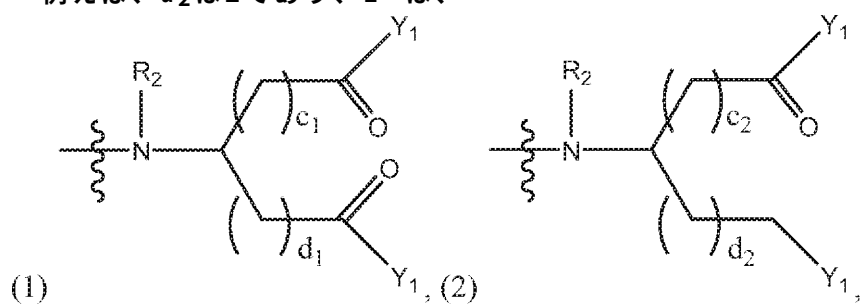
であり、ここで、*は L^P または L^P への接続を意味し、かつ、**は L^M への接続を意味する。

【0038】

例えば、 L^M は結合であり、 a_2 は1である。

【0039】

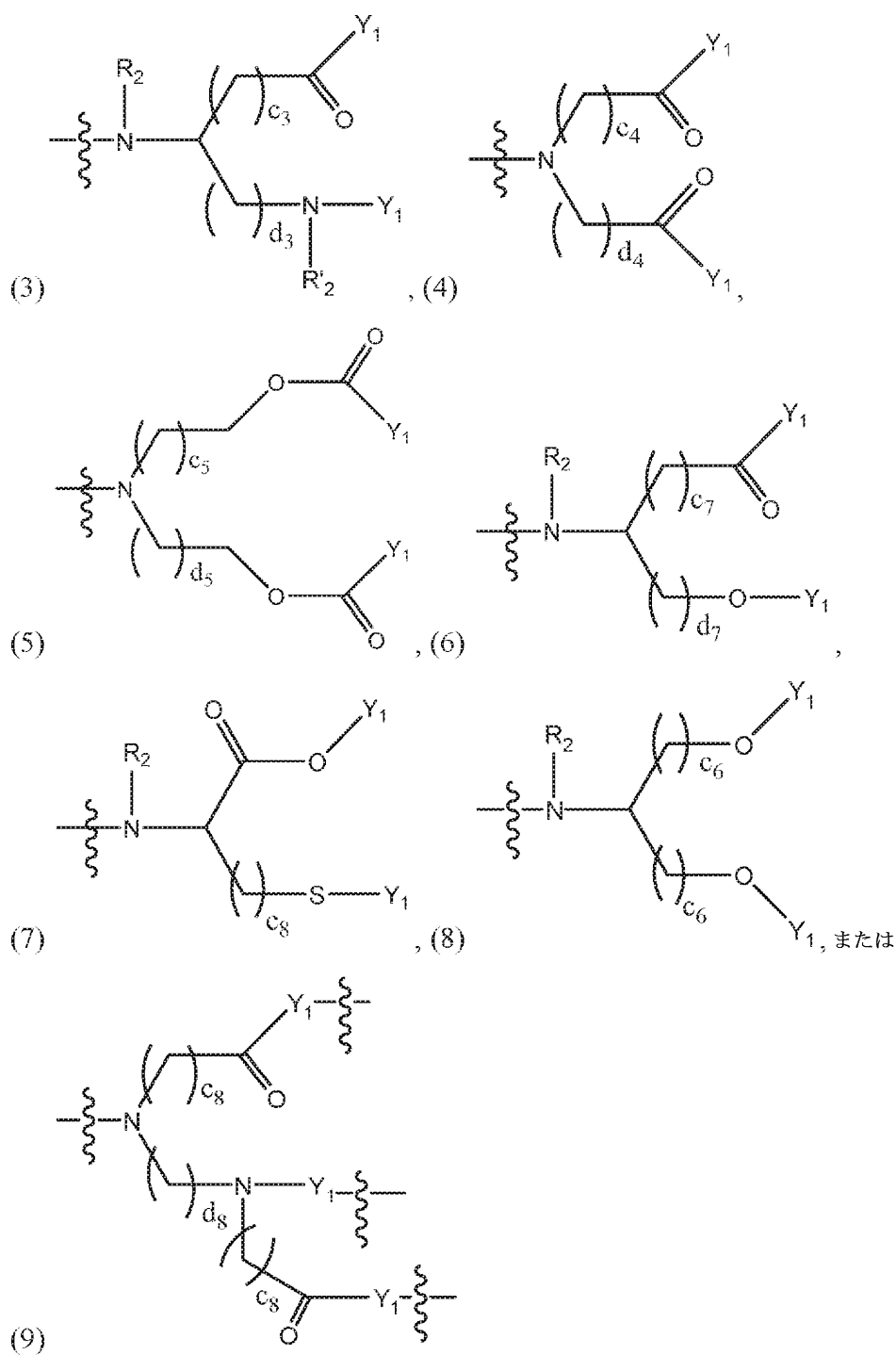
例えば、 a_2 は2であり、 L^M は、



30

40

50



であり、ここで、



は、存在する場合は M^P への接続を、または M^P が存在しない場合は L^P または L^P' への接続を意味し；

Y_1 は、存在する場合は L^3 への接続を、または L^3 が存在しない場合は M^A への接続を意味し；

R_2 および R'_2 は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルケニル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルキニル、置換されてもよい $C_3\sim 19$ 分

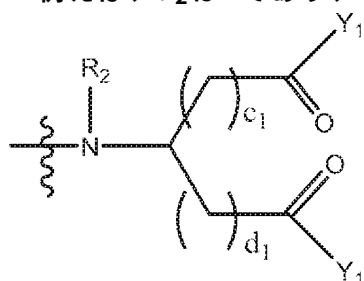
岐鎖アルキル、置換されてもよい $C_3\sim 8$ シクロアルキル、置換されてもよい $C_6\sim 10$ アリアル、置換されてもよいヘテロアリアル、置換されてもよい $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリアルオキシ、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよいアリアルカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルコシカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_7 、および c_8 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；かつ

d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数である。

【0040】

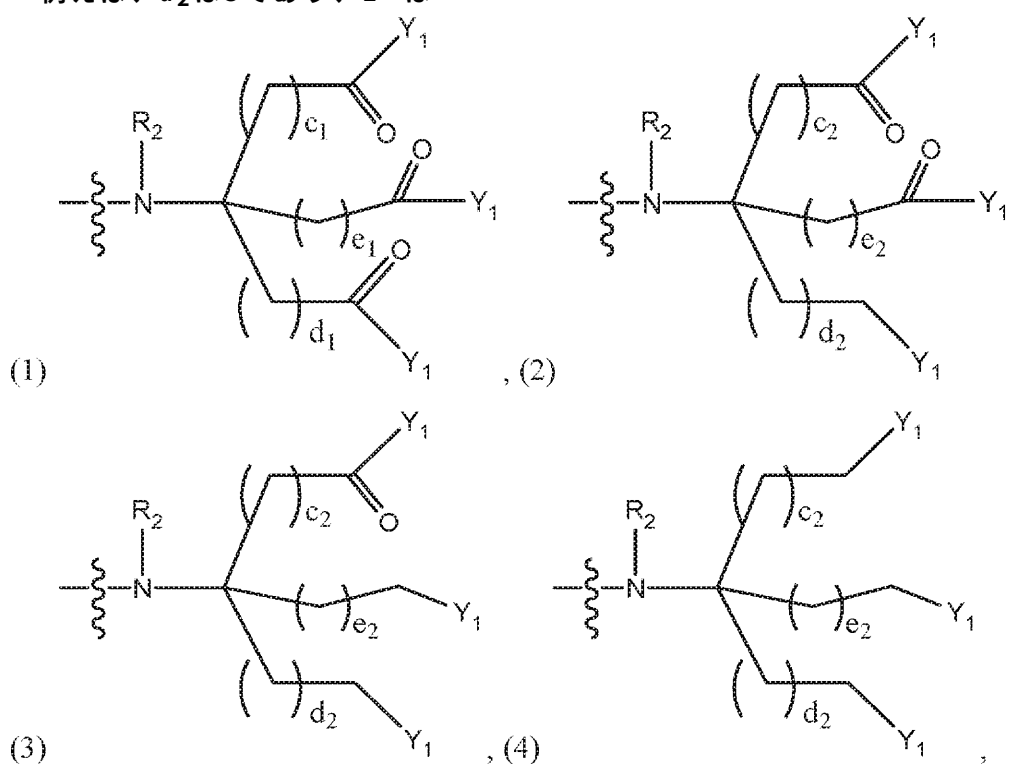
例えば、 a_2 は2であり、 L^M は



である。

【0041】

例えば、 a_2 は3であり、 L^M は



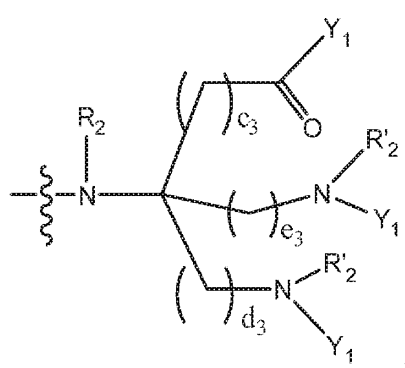
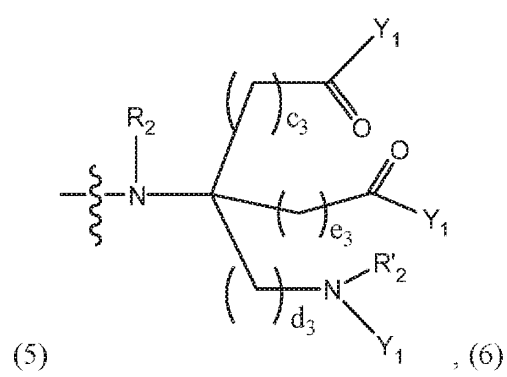
10

20

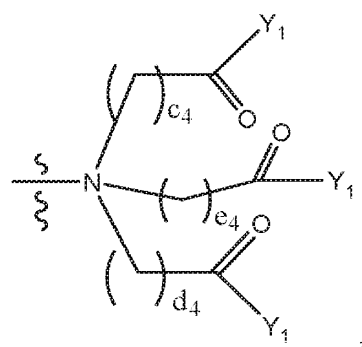
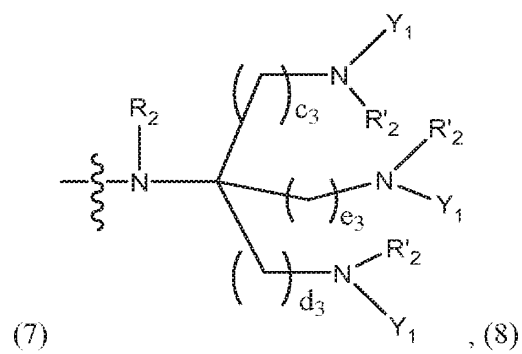
30

40

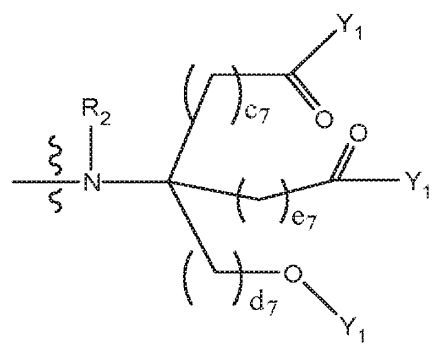
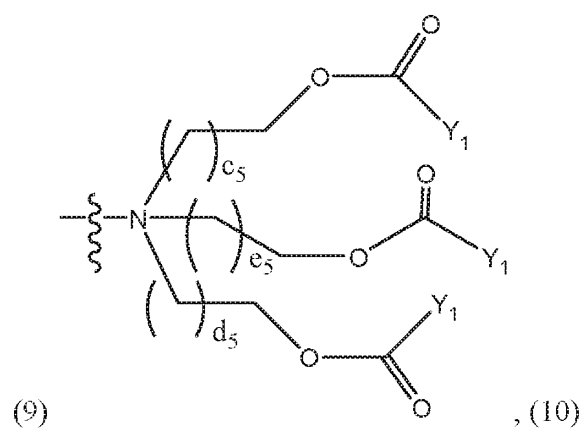
50



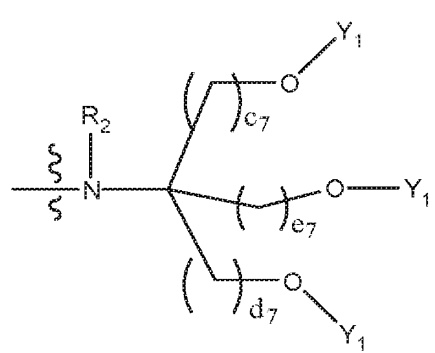
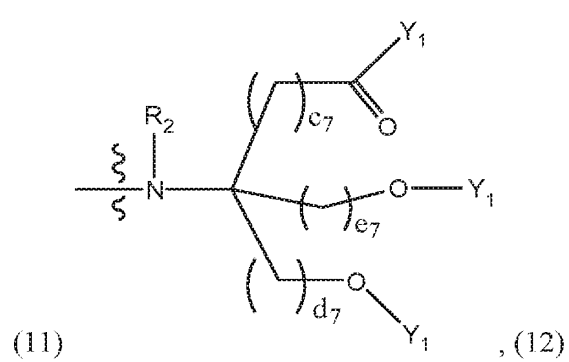
10



20

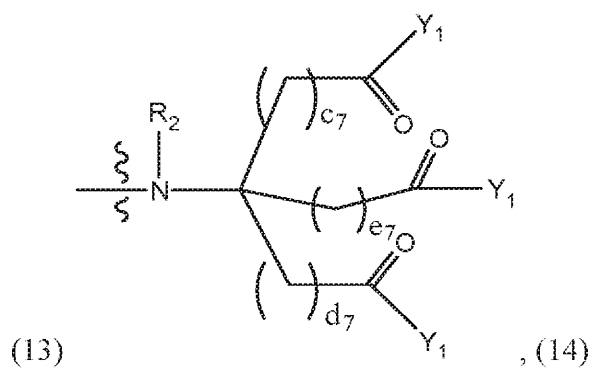


30

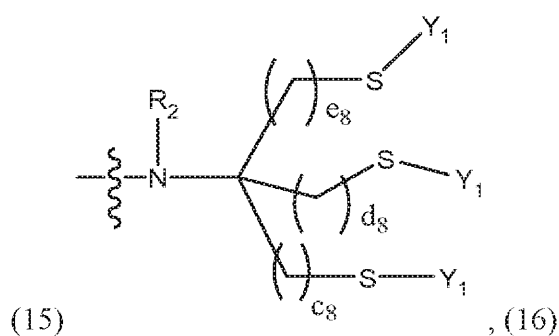


40

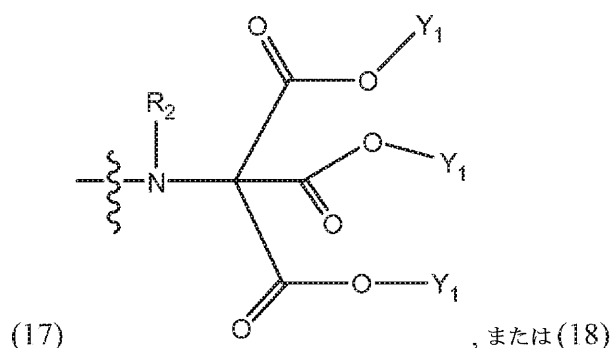
50



10



20



30

であり；

ここで、

~~~~~

は、存在する場合は $M^P$ への接続を、または $M^P$ が存在しない場合は $L^P$ または $L^P'$ への接続を意味し；

$Y_1$ は、存在する場合は $L^3$ への接続を、または $L^3$ が存在しない場合は $M^A$ への接続を意味し；

40

$R_2$ および $R_2$ は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルケニル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルキニル、置換されてもよい $C_3\sim 19$ 分岐鎖アルキル、置換されてもよい $C_3\sim 8$ シクロアルキル、置換されてもよい $C_6\sim 10$ アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよいアリールカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルコシカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

$c_1$ 、 $c_2$ 、 $c_3$ 、 $c_4$ 、 $c_5$ 、 $c_6$ 、 $c_7$ 、および $c_8$ の各々は、独立して0～10の範囲にある整数

50

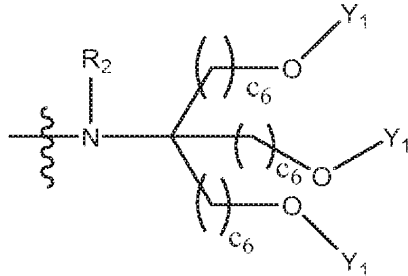
であり；

$d_1$ 、 $d_2$ 、 $d_3$ 、 $d_4$ 、 $d_5$ 、 $d_6$ 、 $d_7$ 、および $d_8$ の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；かつ

$e_1$ 、 $e_2$ 、 $e_3$ 、 $e_4$ 、 $e_5$ 、 $e_6$ 、 $e_7$ 、および $e_8$ の各々は、独立して0～10の範囲にある整数である。

【0042】

例えば、 $a_2$ は3であり、 $L^M$ は、



10

である。

【0043】

例えば、 $M^A$ は、少なくとも約5個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む。例えば、 $M^A$ は、多くとも約16個のアミノ酸、例えば、約4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、または16個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む。例えば、 $M^A$ は、多くとも約10個のアミノ酸、例えば、約4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む。

20

【0044】

例えば、 $M^A$ は、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、その立体異性体（例えば、イソグルタミン酸またはイソアスパラギン酸）、およびそれらの組み合わせより選択される3～約10個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む。

【0045】

例えば、 $M^A$ は、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のセリンを含有するペプチド部分を含む。

30

【0046】

例えば、 $M^A$ は、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のグルタミン酸を含有するペプチド部分を含む。

【0047】

例えば、 $M^A$ は、少なくとも4個のグリシン、少なくとも1個のセリン、および少なくとも1個のグルタミン酸を含有するペプチド部分を含む。

【0048】

例えば、DとPBRMの比または薬物ユニットとターゲティング部分の比は、1:1より大きくかつ50:1まで、例えば、2:1～40:1；5:1～20:1；10:1～50:1、25:1～50:1、または30:1～50:1であり得る。PBRMの例としては、IgGおよびIgMなどの全長抗体、Fab、scFv、ラクダ科のもの、Fab2などの抗体断片、小タンパク質、ならびにペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0049】

例えば、DとPBRMの比または薬物ユニットとターゲティング部分の比は、約50:1、40:1、25:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、または2:1である。

【0050】

例えば、DとPBRMの比または薬物ユニットとターゲティング部分の比は、約25:1、20:1、15:1、10:1、5:1、または2:1であり得る。

【0051】

50

例えば、本明細書に開示されるコンジュゲートは、細胞の異常成長を特徴とするような障害（例えば、がん）の処置または重症度の低下に有用な医薬の製造のために使用される。

【0052】

例えば、薬物ユニットまたはDは、特定の標的細胞、組織、または器官へ局所送達される。

【0053】

本開示はまた、コンジュゲートを含む組成物、それらの製造方法、および、がんを含むがこれに限定されない様々な障害の処置におけるそれらの使用方法を提供する。

【0054】

一局面において、本開示はさらに、本明細書に記載されるスキャフォールドまたはコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物に関する。

【0055】

別の局面において、本開示は、有効量の本明細書に開示されるコンジュゲートを対象へ投与する工程を含む、その必要がある対象における障害を処置する方法に関する。

【0056】

さらに別の局面において、本開示は、障害の疑われる対象において障害を診断する方法に関する。この方法は、障害の疑われる対象へ有効量の本明細書に記載されるコンジュゲートを投与するか、または対象からのサンプル中の標的抗原／受容体を検出するためのアッセイを行い、対象が標的抗原または受容体を発現しているかどうかを決定する工程を含む。

【0057】

別に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書において、単数形は、文脈において明確に指定されない限り、複数形も含む。本明細書に記載されるものと同様または等価の方法および材料が本明細書の実施または試験において使用され得るが、好適な方法および材料を下に記載する。本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照により組み入れられる。本明細書において援用される参考文献は、特許請求される発明に対する先行技術であると認めるものではない。矛盾する場合、本明細書が、定義を含めて、統制する。さらに、材料、方法、および例は、例示に過ぎず、限定であるようには意図されない。

【0058】

[本発明1001]

ターゲティング部分とターゲティング部分に共有結合した1つまたは複数のリンカー-薬物部分とを含むコンジュゲートであって、

各リンカー-薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットについての放出可能アセンブリユニットを介して、ターゲティング部分を1つまたは複数の薬物ユニットへ連結し、かつ、各リンカー-薬物部分の薬物ユニットへ親水基を連結し、放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができ、かつ、

多官能性リンカーは、ターゲティング部分と親水基との間にペプチド部分を含み、ペプチド部分は、少なくとも2個のアミノ酸を含む、  
コンジュゲート。

[本発明1002]

ターゲティング部分がタンパク質ベースの認識分子（protein based recognition-molecule, PBRM）である、本発明1001のコンジュゲート。

[本発明1003]

PBRMが抗体または抗体断片である、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1004]

ペプチド部分が3～約10個のアミノ酸を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1005]

ペプチド部分が少なくとも4個のアミノ酸または少なくとも5個のアミノ酸を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1006]

親水基が、ポリアルコールもしくはその誘導体、ポリエーテルもしくはその誘導体、またはそれらの組み合わせを含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1007]

親水基がアミノポリアルコールを含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1008]

アミノポリアルコールが、



10

であり、ここで、

$n_1$ は、0～約6の整数であり；

各 $\text{R}_{58}$ は、独立して、水素または $\text{C}_1\sim 8$ アルキルであり；

$\text{R}_{60}$ は、結合、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルリンカー、または $-\text{CHR}_{59}-$ であり、ここで、 $\text{R}_{59}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；

$\text{R}_{61}$ は、 $\text{CH}_2\text{OR}_{62}$ 、 $\text{COOR}_{62}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{COOR}_{62}$ 、または1つもしくは複数のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；かつ

$\text{R}_{62}$ は、Hまたは $\text{C}_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

$n_2$ は、1～約5の整数である、

20

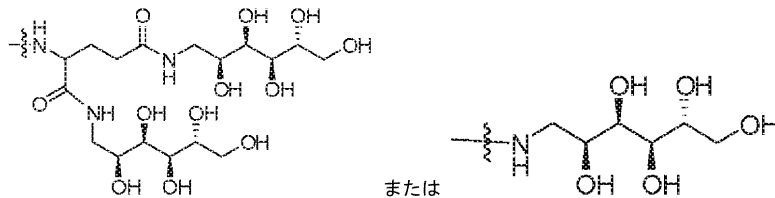
前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1009]

親水基がグルカミンを含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1010]

親水基が、

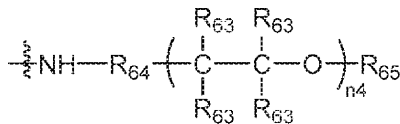


30

を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1011]

親水基が、



を含み、ここで、

$n_4$ は、1～約25の整数であり；

40

各 $\text{R}_{63}$ は、独立して、水素または $\text{C}_1\sim 8$ アルキルであり；

$\text{R}_{64}$ は、結合または $\text{C}_1\sim 8$ アルキルリンカーであり；

$\text{R}_{65}$ は、H、 $\text{C}_1\sim 8$ アルキル、または $-(\text{CH}_2)_{n_2}\text{COOR}_{62}$ であり；

$\text{R}_{62}$ は、Hまたは $\text{C}_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

$n_2$ は、1～約5の整数である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1012]

親水基がポリエチレングリコールを含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1013]

親水基が、約6～約24個のPEGサブユニット、好ましくは約6～約12個のPEGサブユニ

50

ットまたは約8～約12個のPEGサブユニットを有するポリエチレングリコールを含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1014]

ターゲティング部分とターゲティング部分に共有結合した1つまたは複数のリンカー-薬物部分とを含むコンジュゲートであって、

各リンカー-薬物部分は、多官能性リンカーを含み、多官能性リンカーは、各薬物ユニットについての放出可能アセンブリユニットを介して、ターゲティング部分を1つまたは複数の薬物ユニットへ連結し、かつ、各リンカー-薬物部分の薬物ユニットへポリアルコールまたはその誘導体を連結し、放出可能アセンブリユニットは、ターゲティング部分によって標的とされる標的部位の近くで遊離薬物を放出することができる、

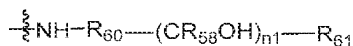
コンジュゲート。

[本発明1015]

ポリアルコールまたはその誘導体がアミノポリアルコールを含む、本発明1014のコンジュゲート。

[本発明1016]

アミノポリアルコールが、



であり、ここで、

$n_1$ は、0～約6の整数であり；

各 $R_{58}$ は、独立して、水素または $C_1\sim 8$ アルキルであり；

$R_{60}$ は、結合、 $C_1\sim 6$ アルキルリンカー、または $\text{---CHR}_{59}\text{---}$ であり、ここで、 $R_{59}$ は、H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；

$R_{61}$ は、 $\text{CH}_2\text{OR}_{62}$ 、 $\text{COOR}_{62}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_{n2}\text{COOR}_{62}$ 、 $\text{---}(\text{CH}_2)_{1\sim 5}\text{COOH}$ 、または1つもしくは複数のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；

$R_{62}$ は、Hまたは $C_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

$n_2$ は、1～約5の整数である、

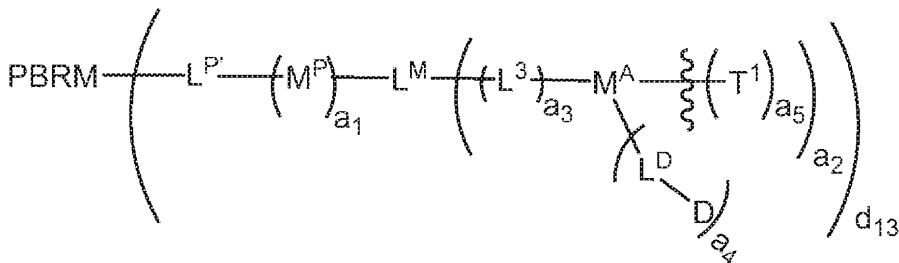
本発明1015のコンジュゲート。

[本発明1017]

ポリアルコールまたはその誘導体がグルカミンを含む、本発明1014～1016のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1018]

式(I)のコンジュゲートであって、



式中、

$a_1$ は、0～1の整数であり；

$a_2$ は、1～3の整数であり；

$a_3$ は、0～1の整数であり；

$a_4$ は、1～約5の整数であり；

$a_5$ は、1～3の整数であり；

$d_{13}$ は、1～約14の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

$L^P$ は、PBRMを $M^P$ へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 $L^P$ は、PBRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 $W^P$ を含有し；

$M^P$ は、ストレッチャーユニットであり；

$L^M$ は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 $L^M$ が結合である場合、 $a_2$ は1であり、 $L^M$ が三価リンカーである場合、 $a_2$ は2であり、または $L^M$ が四価リンカーである場合、 $a_2$ は3であり；

$L^3$ は、カルボニル含有部分であり；

$M^A$ は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

$T^1$ は、親水基であり、かつ、 $T^1$ と $M^A$ の間の



10

は、 $T^1$ および $M^A$ の直接的または間接的接続を意味し；

Dの各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤であり；かつ

$L^D$ の各出現は、独立して、Dを $M^A$ へ連結する二価リンカー部分であり、かつ少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

20

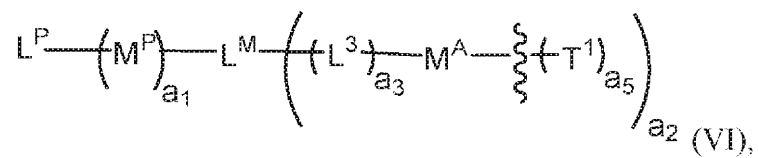
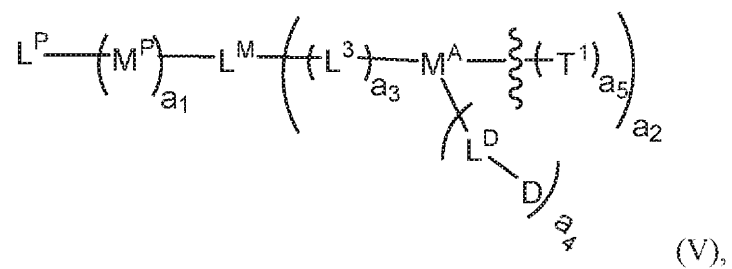
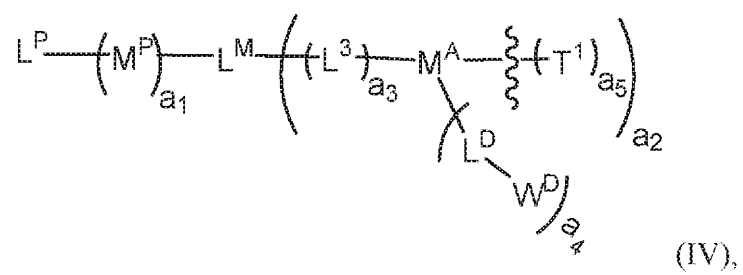
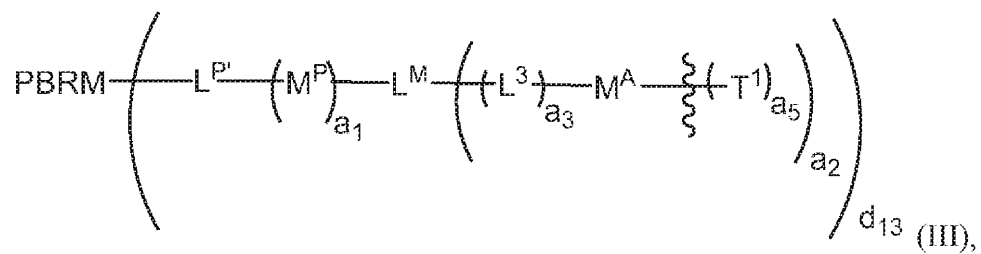
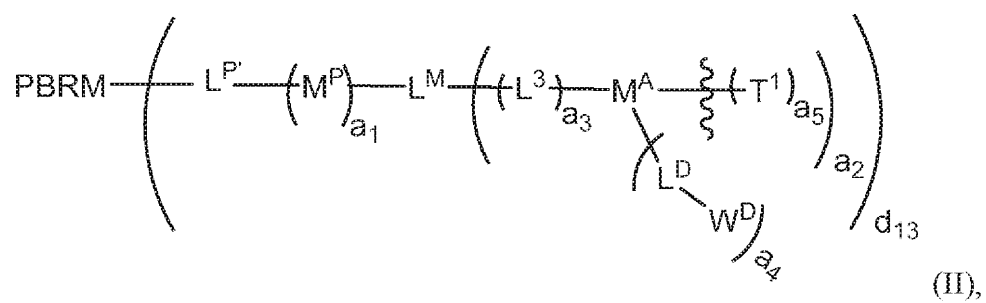
[本発明1019]

式(II)～(XIV)のいずれかである、ペプチド含有スキャフォールドであって、

30

40

50



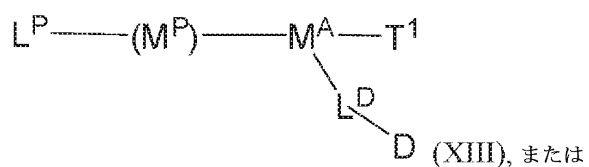
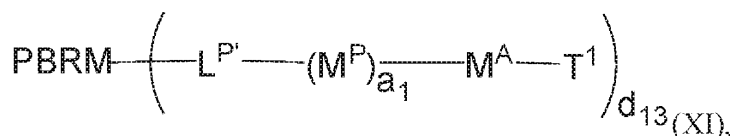
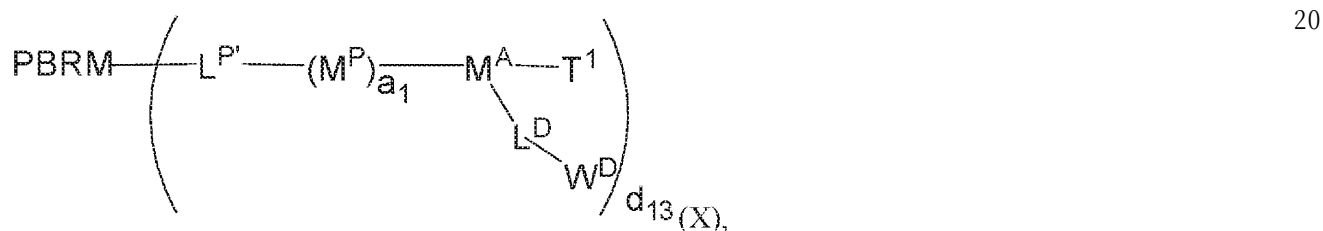
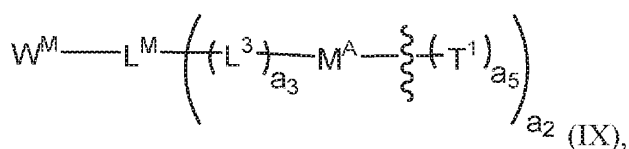
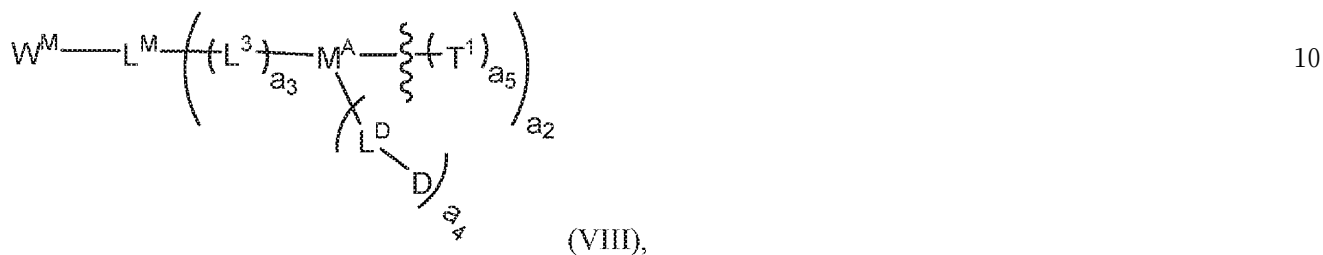
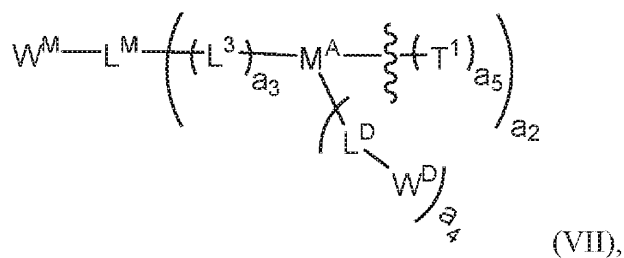
10

20

30

40

50



式中、

$a_1$ は、0～1の整数であり；

$a_2$ は、1～3の整数であり；

$a_3$ は、0～1の整数であり；

$a_4$ は、1～約5の整数であり；

$a_5$ は、1～3の整数であり；

$d_{13}$ は、1～約14の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

$L^P$ は、PBRMを $M^P$ へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 $L^P$ は、P



BRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 $W^P$ を含有し；

$M^P$ は、ストレッチャーユニットであり；

$L^M$ は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 $L^M$ が結合である場合、 $a_2$ は1であり、 $L^M$ が三価リンカーである場合、 $a_2$ は2であり、または $L^M$ が四価リンカーである場合、 $a_2$ は3であり；

$L^3$ は、カルボニル含有部分であり；

$M^A$ は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

$T^1$ は、親水基であり、かつ、 $T^1$ と $M^A$ の間の



10

は、 $T^1$ および $M^A$ の直接的または間接的接続を意味し；

$W^M$ の各出現は、独立して、水素、保護基、脱離基、または共有結合を形成することによって $L^M$ を $M^P$ へ連結することができる官能基であり；

$W^D$ の各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤(「D」)の官能基と共有結合を形成することができる官能基であり；かつ

$L^D$ の各出現は、独立して、 $W^D$ またはDを $M^A$ へ連結する二価リンカー部分であり、かつ、 $L^D$ は、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される、  
ペプチド含有スキャフォールド。

20

[本発明1020]

$L^3$ が、存在する場合、 $-X-C_{1\sim 10}$ アルキレン- $C(O)-$ を含み、Xは $L^M$ へ直接連結されており、ここで、Xは、 $CH_2$ 、O、または $NR_5$ であり、かつ、 $R_5$ は、水素、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、 $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_{1\sim 6}$ アルキルである、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1021]

$L^3$ が、存在する場合、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ または $-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、ここで、各vは独立して1~10の整数である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

30

[本発明1022]

$L^3$ が、存在する場合、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1023]

各vが、独立して、1~6もしくは2~4の整数であるか、または2である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1024]

$a_4$ が、1、2、または3である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1025]

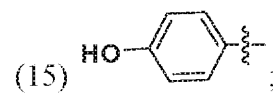
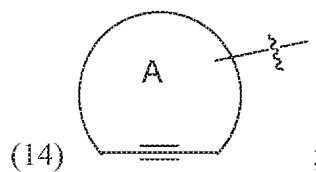
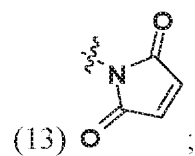
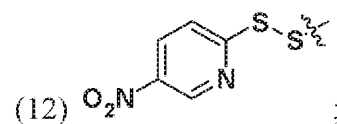
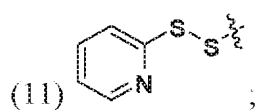
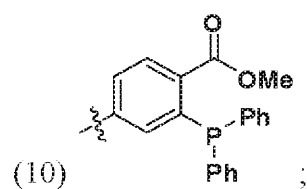
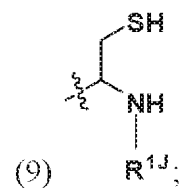
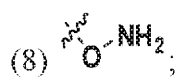
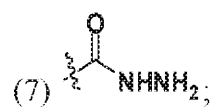
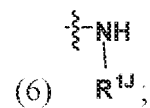
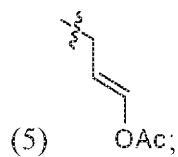
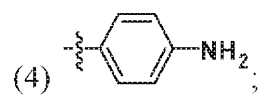
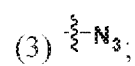
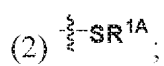
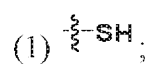
$d_{13}$ が4または5である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

40

[本発明1026]

各 $W^P$ が、存在する場合、独立して、

50



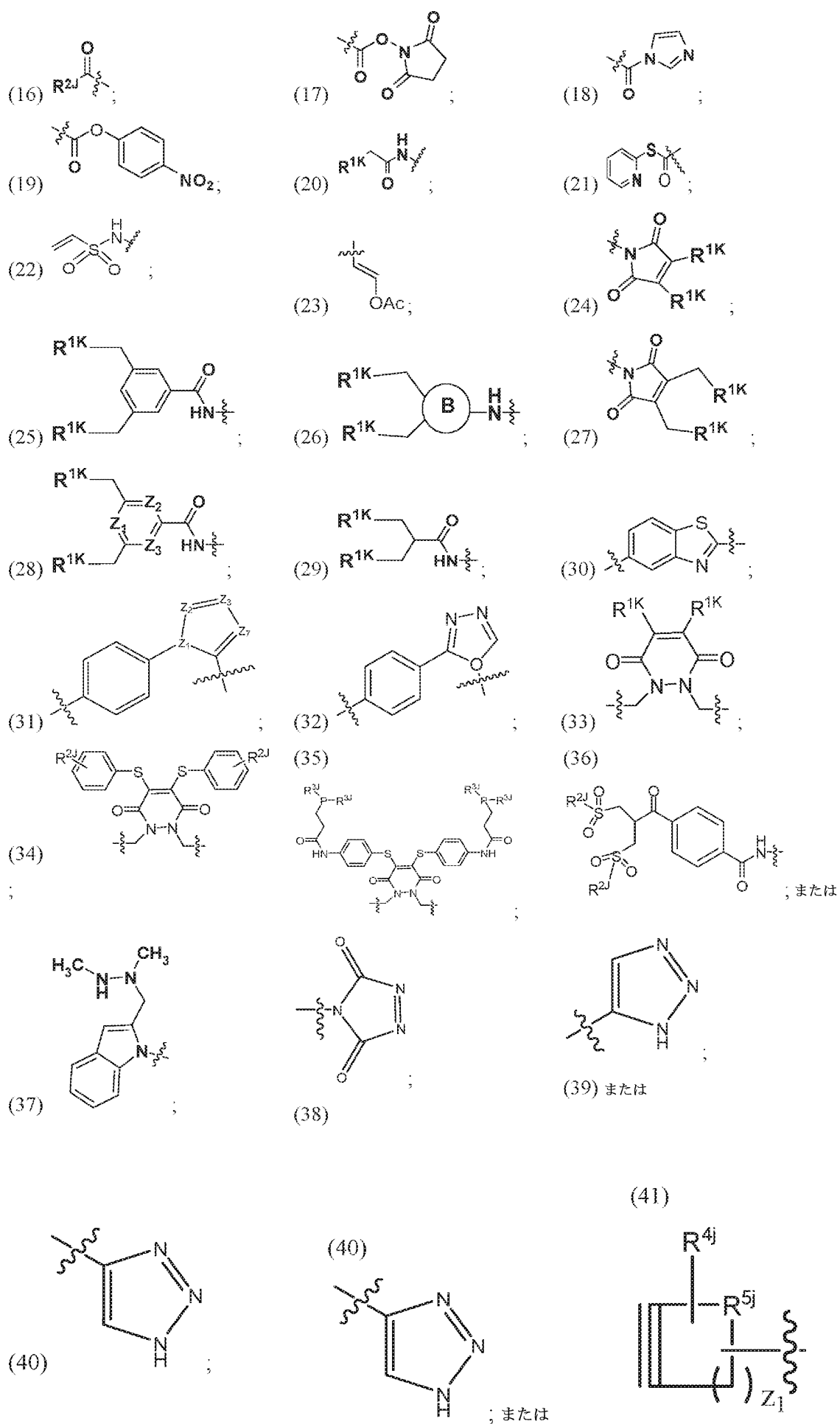
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

であり、ここで、

環Aは、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

環Bは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

$R^{1K}$ は、脱離基であり；

$R^{1A}$ は、硫黄保護基であり；

$R^{1J}$ は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり；

$R^{2J}$ は、水素、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり；

$R^{3J}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、かつ、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、および $Z_7$ の各々は、独立して、炭素または窒素原子であり；

$R^{4i}$ は、水素、ハロゲン、OR、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $C_1 \sim 24$ アルキル、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim 24$ アルキル、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールは、1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリールで置換されてもよく；または、2つの $R^{4i}$ が、一緒に、縮環したシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを形成し；Rは、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

$R^{5j}$ は、 $C(R^{4i})_2$ 、O、S、またはNRであり；かつ

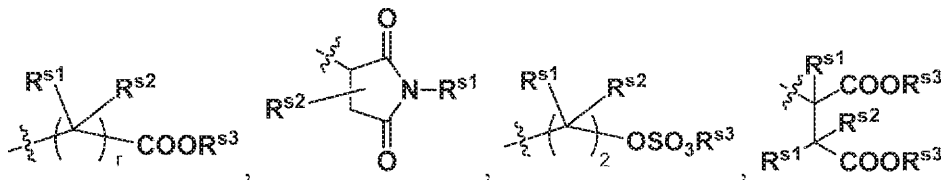
$z_1$ は、整数1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である、  
前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスカフォールド。

[本発明1027]

$R^{1K}$ がハロまたは $RC(O)O$ -であり、ここで、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスカフォールド。

[本発明1028]

$R^{1A}$ が、



であり、ここで、 $r$ は1または2であり、 $R^{s1}$ 、 $R^{s2}$ 、および $R^{s3}$ の各々は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である、  
前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスカフォールド。

[本発明1029]

$M^P$ が、存在する場合、 $-(Z_4)-(Z_5)-(Z_6)]_z-$ であり、 $Z_4$ は $L^P$ または $L^P$ へ連結されており、 $Z_6$ は $L^M$ へ連結されており；ここで、

$z$ は、1、2、または3であり；

$Z_4$ は、

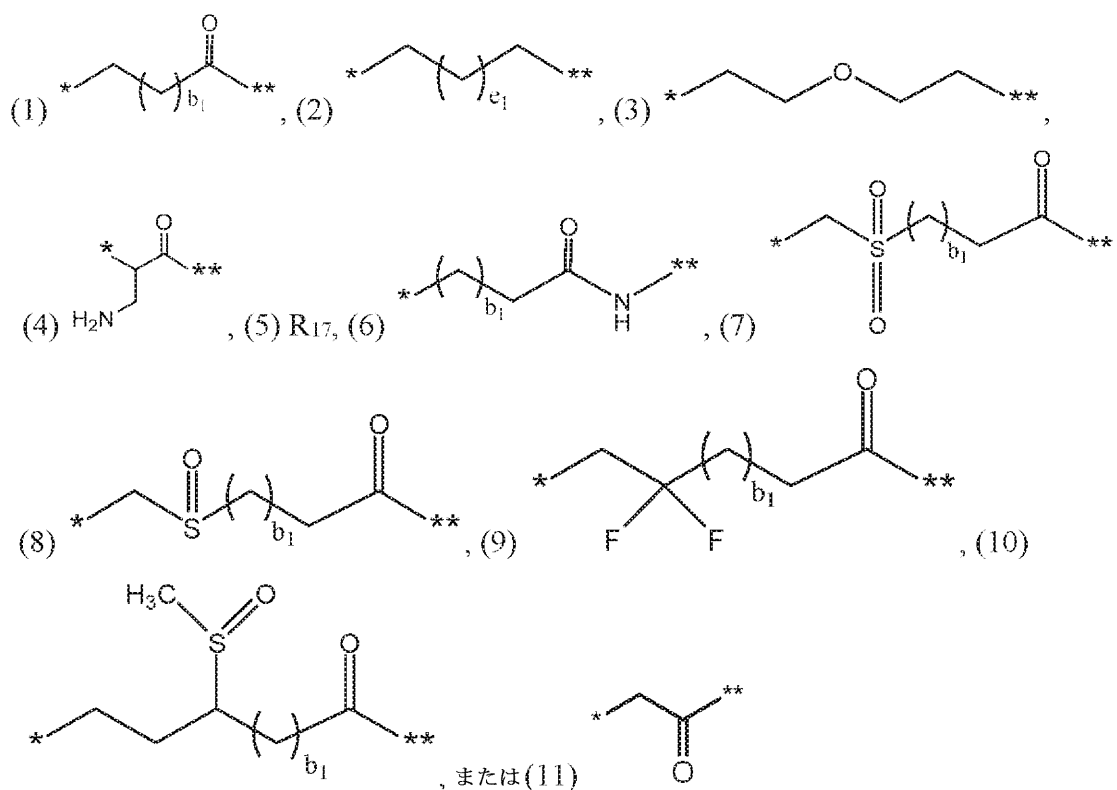
10

20

30

40

50



10

20

であり、ここで、\*は $L^P$ または $L^P$ への接続を意味し、かつ、\*\*は、存在する場合は $Z_5$ もしくは $Z_6$ への、または $Z_5$ および $Z_6$ が両方とも存在しない場合は $L^M$ への接続を意味し；

$b_1$ は、0～6の整数であり；

$e_1$ は、0～8の整数であり、

$R_{17}$ は、 $C_1\sim 10$ アルキレン、 $C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン、 $C_3\sim 8$ シクロアルキレン、 $O-(C_1\sim 8$ アルキレン、アリーレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-、-アリーレン- $C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン- $C_1\sim 10$ アルキレン-、4～14員ヘテロシクロアルキレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_3\sim 8$ シクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-O-(C_1\sim 8$ アルキル)- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、4～14員ヘテロシクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン-NH-、 $-C_3\sim 8$ シクロアルキレン-NH-、 $-O-(C_1\sim 8$ アルキル)-NH-、 $-アリーレン-NH-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-NH-、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-NH-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、4～14員ヘテロシクロアルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-NH-、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-NH-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-S-、 $-C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン-S-、 $-C_3\sim 8$ シクロアルキレン-S-、 $-O-(C_1\sim 8$ アルキル)-S-、 $-アリーレン-S-$ 、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-S-、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン-S-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-S-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-S-、4～14員ヘテロシクロアルキレン-S-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-S-、または $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-S-であり；

30

40

各 $Z_5$ は、独立して、非存在、 $R_{57}$ - $R_{17}$ 、またはポリエーテルユニットであり；

各 $R_{57}$ は、独立して、結合、 $NR_{23}$ 、S、またはOであり；

50

各 $R_{23}$ は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；かつ

各 $Z_6$ は、独立して、非存在、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $R_3$ -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $NR_5$ -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $C(O)$ -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $O$ -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $S$ -、または $-(C_1\sim 10$ アルキル- $R_3)_{g1}$ - $C_1\sim 10$ アルキル- $C(O)$ -であり；

各 $R_3$ は、独立して、 $-C(O)-NR_5$ または $-NR_5-C(O)-$ であり；

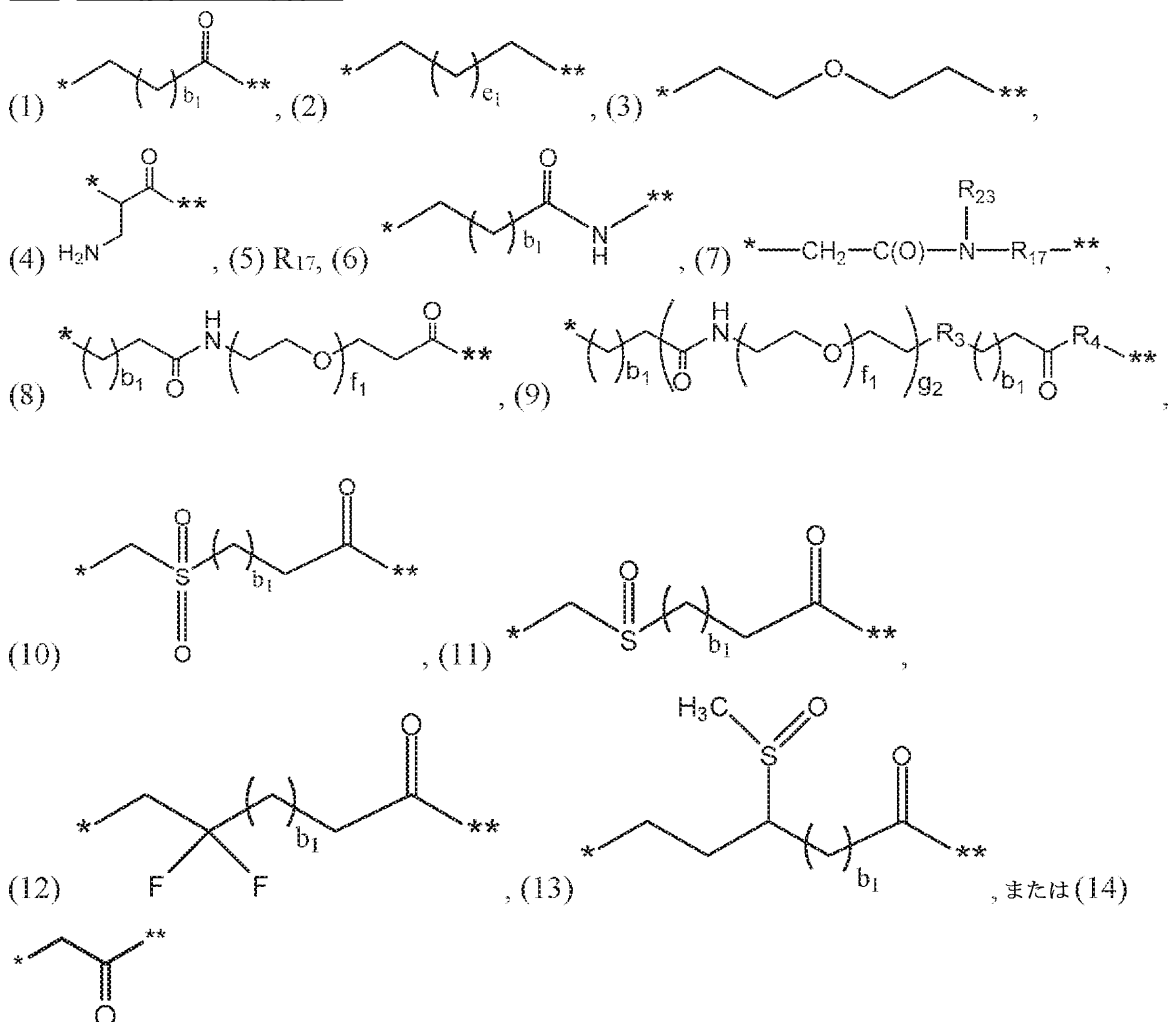
各 $R_5$ は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；かつ

$g_1$ は、1~4の整数である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1030]

$M^P$ が、存在する場合、



であり、ここで、\*は $L^P$ または $L^P$ への接続を意味し、かつ、\*\*は $L^M$ への接続を意味し；

$R_3$ は、 $-C(O)-NR_5$ または $-NR_5-C(O)-$ であり；

$R_4$ は、結合または $-NR_5-(CR_{20}R_{21})-C(O)-$ であり；

$R_5$ は、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

$R_{17}$ は、 $C_1\sim 10$ アルキレン、 $C_1\sim 10$ ヘテロアルキレン、 $C_3\sim 8$ シクロアルキレン、 $O-(C_1\sim 8$ アルキレン、アリーレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン-アリーレン-、 $-アリーレン-C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(C_3\sim 8$ シクロアルキレン)-、 $-(C_3\sim 8$ シクロアルキレン- $C_1\sim 10$ アルキレン)-、4~14員ヘテロシクロアルキレン、 $-C_1\sim 10$ アルキレン- $(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)-、 $-(4\sim 14$ 員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1\sim 10$ アルキレン-、 $-C_1\sim 1$

$0$  アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim 10$  ヘテロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_3 \sim 8$  シクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-O-(C_1 \sim 8$  アルキル)- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン-アリーレン- $C(=O)-$ 、 $-アリーレン-C_1 \sim 10$  アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)- $C_1 \sim 10$  アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)- $C(=O)-$ 、 $-(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1 \sim 10$  アルキレン- $C(=O)-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン-NH-、 $-C_1 \sim 10$  ヘテロアルキレン-NH-、 $-C_3 \sim 8$  シクロアルキレン-NH-、 $-O-(C_1 \sim 8$  アルキル)-NH-、 $-アリーレン-NH-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン-アリーレン-NH-、 $-アリーレン-C_1 \sim 10$  アルキレン-NH-、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)-NH-、 $-(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)- $C_1 \sim 10$  アルキレン-NH-、 $-4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン-NH-、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)-NH-、 $-(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1 \sim 10$  アルキレン-NH-、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン-S-、 $-C_1 \sim 10$  ヘテロアルキレン-S-、 $-C_3 \sim 8$  シクロアルキレン-S-、 $-O-C_1 \sim 8$  アルキル)-S-、 $-アリーレン-S-$ 、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン-アリーレン-S-、 $-アリーレン-C_1 \sim 10$  アルキレン-S-、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)-S-、 $-(C_3 \sim 8$  シクロアルキレン)- $C_1 \sim 10$  アルキレン-S-、 $-4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン-S-、 $-C_1 \sim 10$  アルキレン- $(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)-S-、または $-(4 \sim 14$  員ヘテロシクロアルキレン)- $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン-S-であり；

10

各 $R_{20}$ および $R_{21}$ は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、ヒドロキシル化 $C_6 \sim 10$  アリール、ポリヒドロキシル化 $C_6 \sim 10$  アリール、 $5 \sim 12$  員ヘテロ環、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、ヒドロキシル化 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

20

各 $R_{23}$ は、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、 $C_3 \sim 8$  シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1 \sim 6$  アルキルであり；

各 $b_1$ は、独立して $0 \sim 6$ の整数であり；

$e_1$ は、 $0 \sim 8$ の整数であり、

各 $f_1$ は、独立して $1 \sim 6$ の整数であり；かつ

$g_2$ は、 $1 \sim 4$ の整数である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

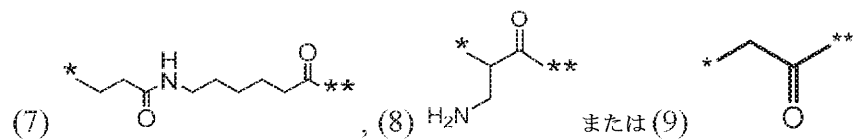
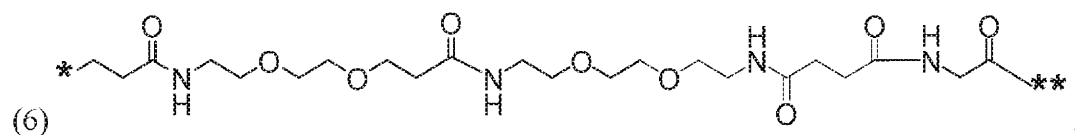
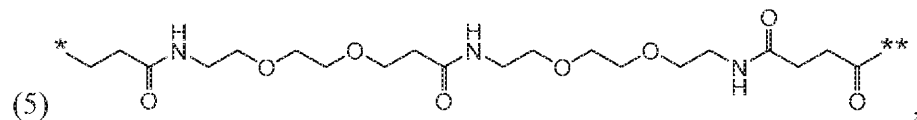
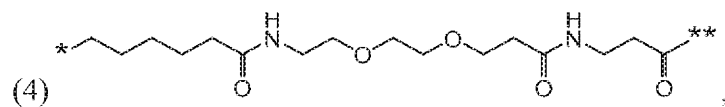
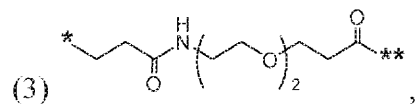
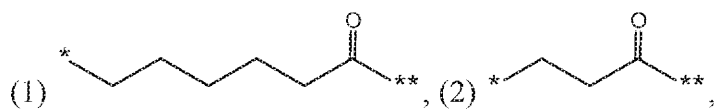
[本発明1031]

$M^P$ が、存在する場合、

30

40

50



であり、ここで、\*は $L^P$ または $L^P$ への接続を意味し、かつ、\*\*は $L^M$ への接続を意味する、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1032]

$L^M$ が結合であり、 $a_2$ が1である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1033]

$a_2$ が2であり、 $L^M$ が、

10

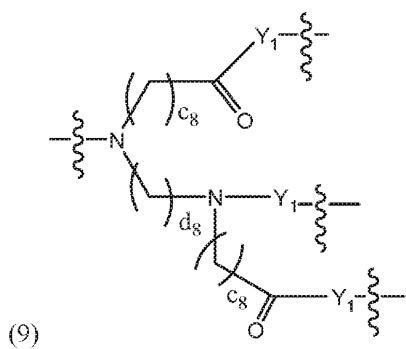
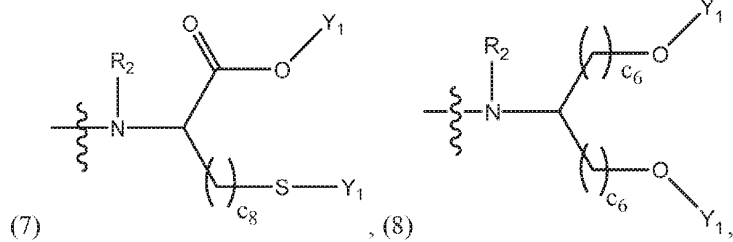
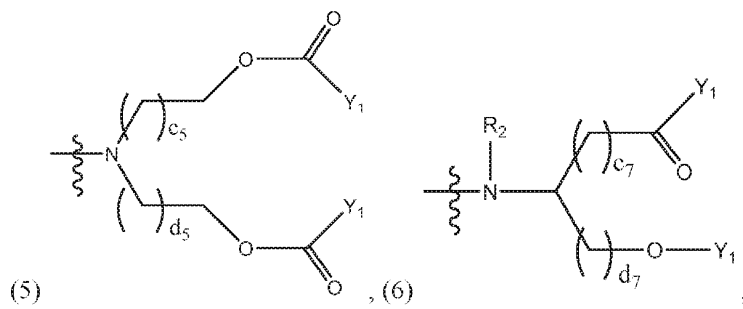
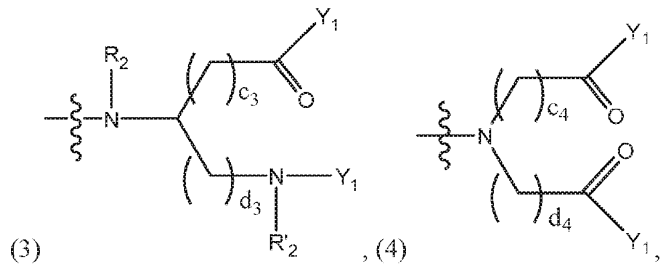
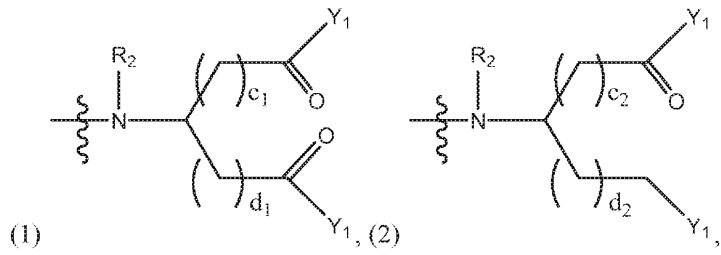
20

30

40

50





であり、ここで、



は、存在する場合は $M^P$ への接続を、または $M^P$ が存在しない場合は $L^P$ または $L^{P'}$ への接続を意味し；

$Y_1$ は、存在する場合は $L^3$ への接続を、または $L^3$ が存在しない場合は $M^A$ への接続を意味し；

10

20

30

40

50

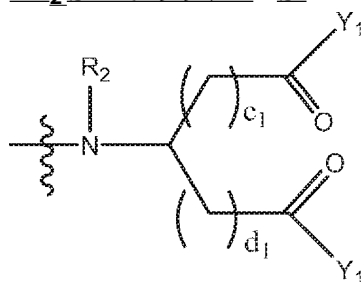
$R_2$ および $R_2$ は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルケニル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルキニル、置換されてもよい $C_3\sim 19$ 分岐鎖アルキル、置換されてもよい $C_3\sim 8$ シクロアルキル、置換されてもよい $C_6\sim 10$ アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよいアリールカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルコシカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

$c_1$ 、 $c_2$ 、 $c_3$ 、 $c_4$ 、 $c_5$ 、 $c_7$ 、および $c_8$ の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；かつ

$d_1$ 、 $d_2$ 、 $d_3$ 、 $d_4$ 、 $d_5$ 、および $d_7$ の各々は、独立して0～10の範囲にある整数である、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1034]

$a_2$ が2であり、 $L^M$ が



である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1035]

$a_2$ が3であり、 $L^M$ が

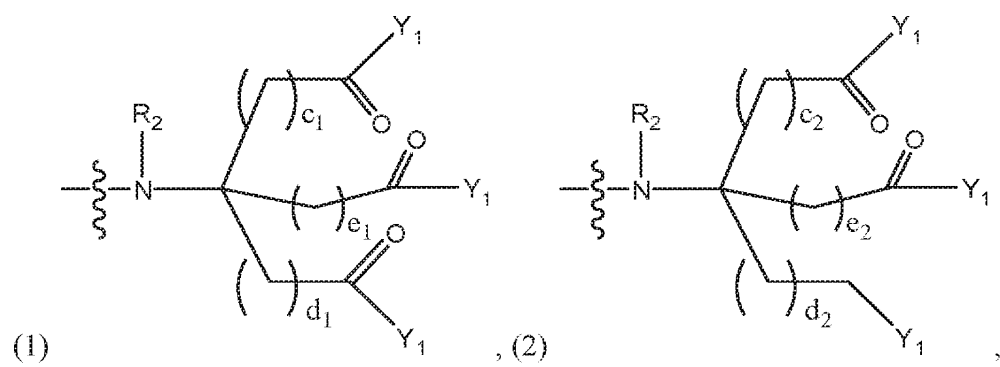
10

20

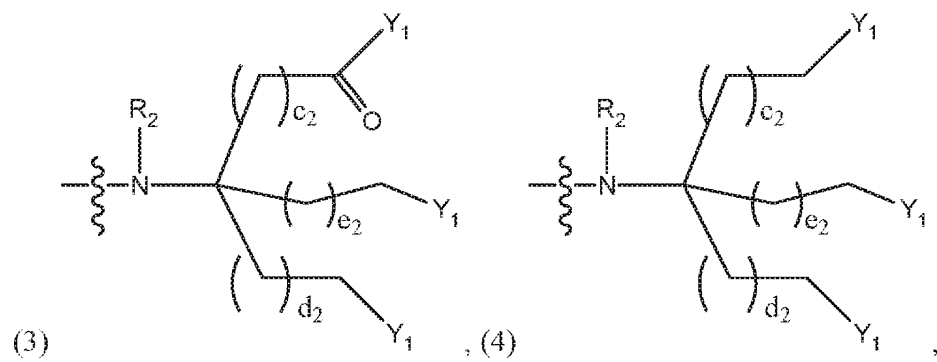
30

40

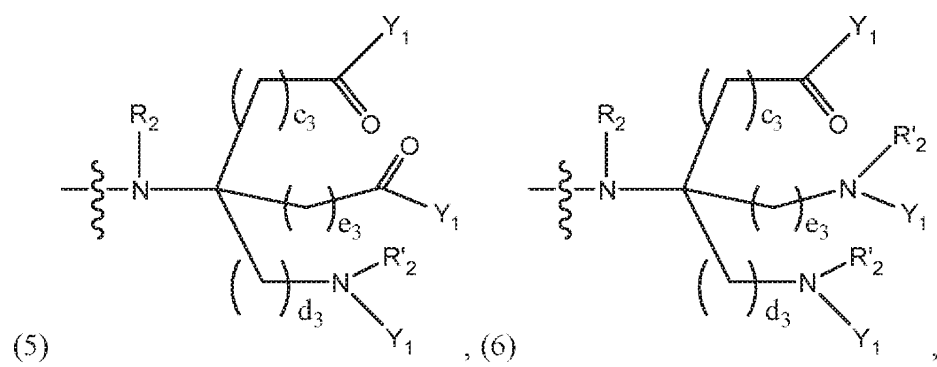
50



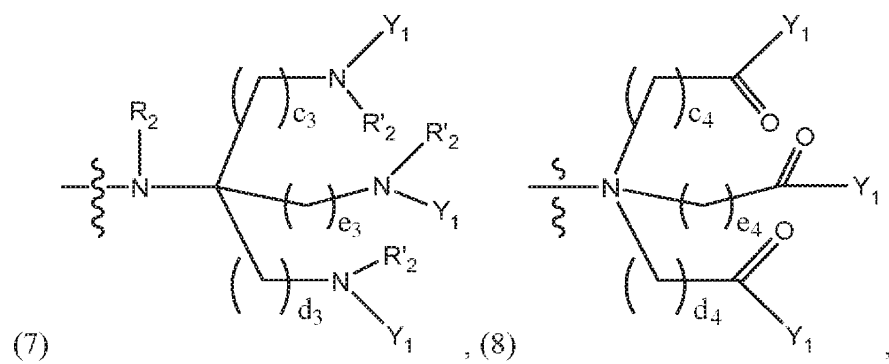
10



20

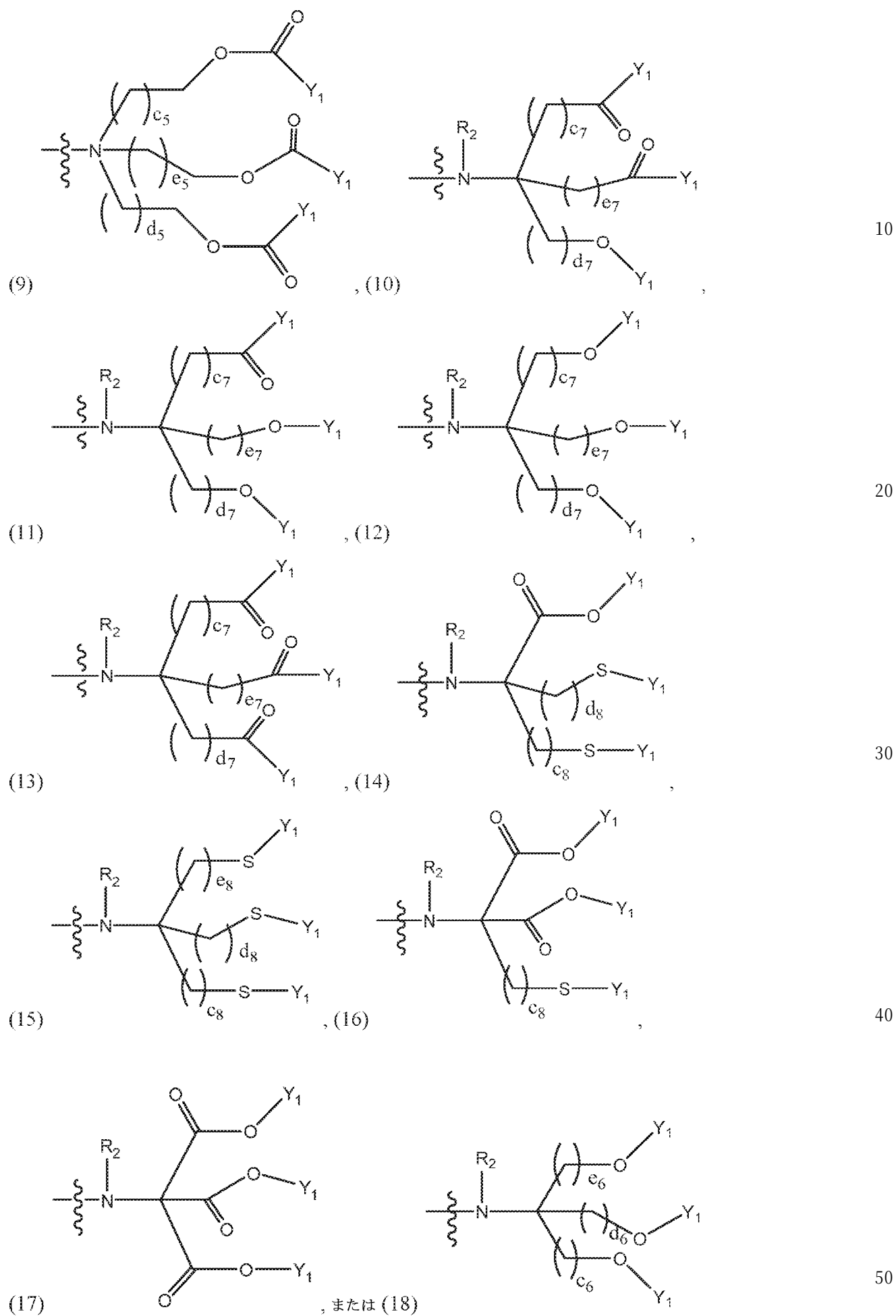


30



40

50



であり、  
 式中、  
 ~~~~~

は、存在する場合は M^P への接続を、または M^P が存在しない場合は L^P または $L^{P'}$ への接続を意味し；

Y_1 は、存在する場合は L^3 への接続を、または L^3 が存在しない場合は M^A への接続を意味し；

R_2 および R_3 は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルケニル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルキニル、置換されてもよい $C_3\sim 19$ 分岐鎖アルキル、置換されてもよい $C_3\sim 8$ シクロアルキル、置換されてもよい $C_6\sim 10$ アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよいアリールカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルコシカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_6 、 c_7 、および c_8 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；

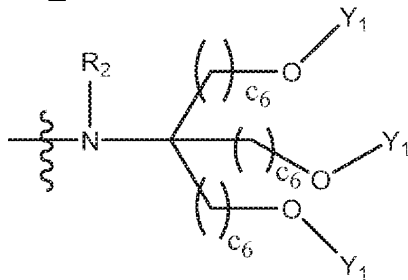
d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、 d_6 、 d_7 、および d_8 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；かつ

e_1 、 e_2 、 e_3 、 e_4 、 e_5 、 e_6 、 e_7 、および e_8 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1036]

a_2 が3であり、 L^M が



である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1037]

M^A が、少なくとも約5個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1038]

M^A が、多くとも約10個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1039]

M^A が、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、リジン、システイン、およびそれらの組み合わせより選択される3～約10個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1040]

M^Aが、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のセリンを含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1041]

M^Aが、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のグルタミン酸を含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1042]

M^Aが、少なくとも4個のグリシン、少なくとも1個のセリン、および少なくとも1個のグルタミン酸を含有するペプチド部分を含む、前記本発明のいずれかのコンジュゲートまたはスキャフォールド。

[本発明1043]

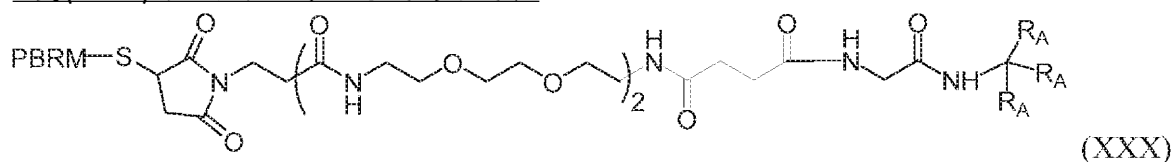
表B中のものより選択される、前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1044]

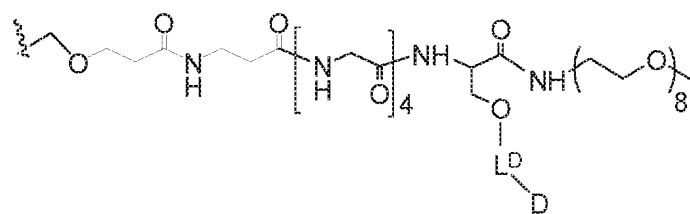
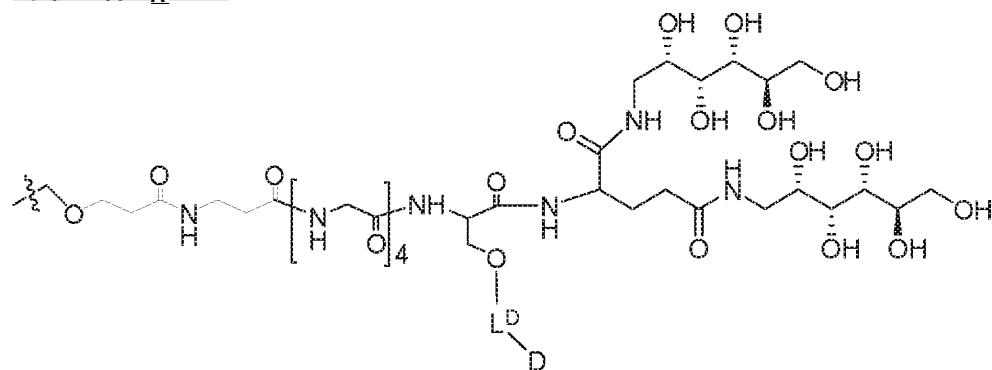
表C中のものより選択される、前記本発明のいずれかのスキャフォールド。

[本発明1045]

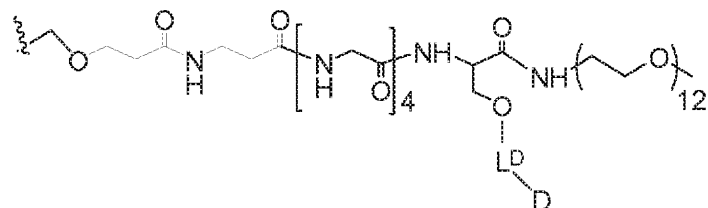
式(XXX)のコンジュゲートであって、



式中、各R_Aが、



, または



である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1046]

式(XXX)のコンジュゲートであって、

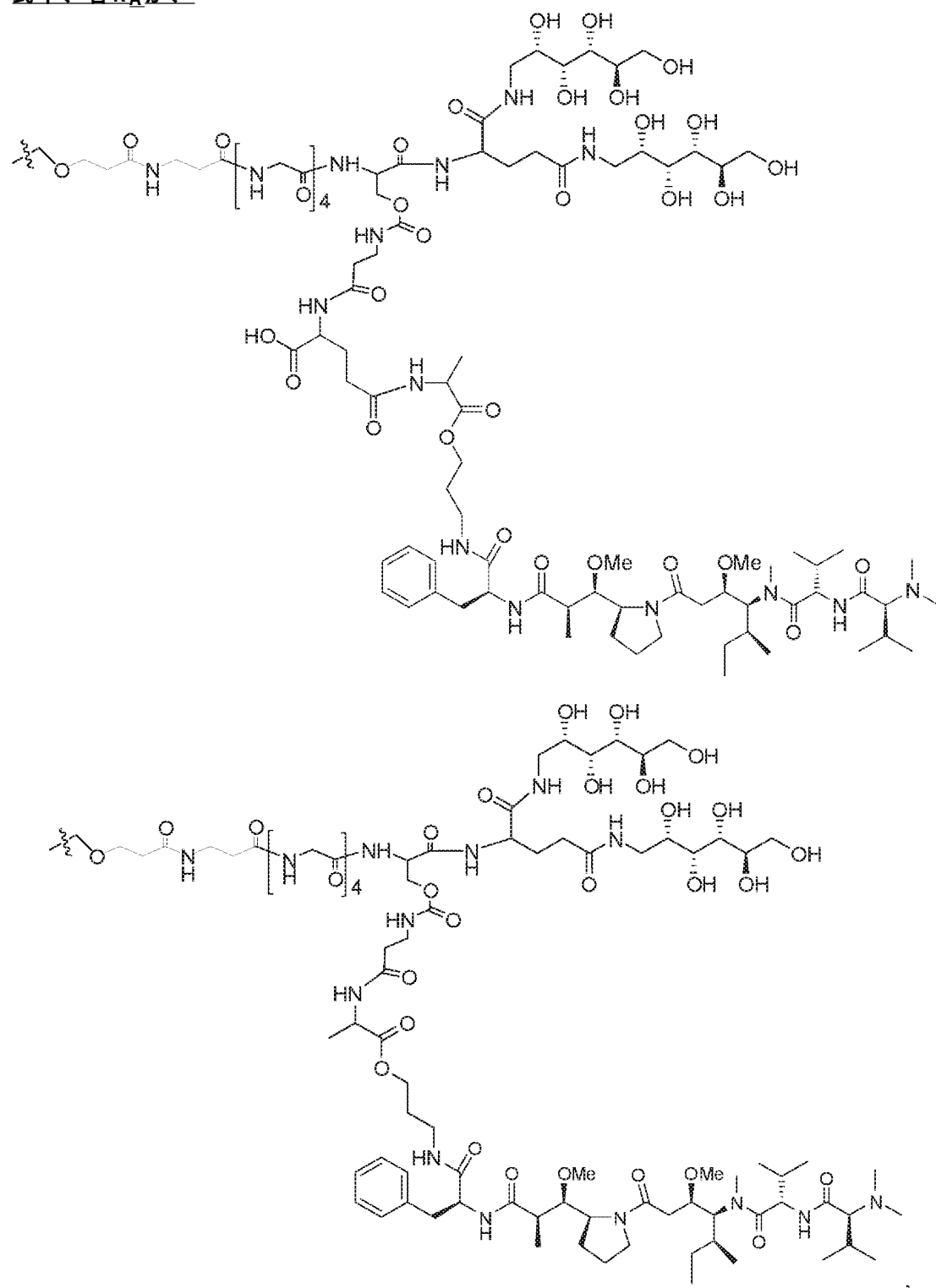
10

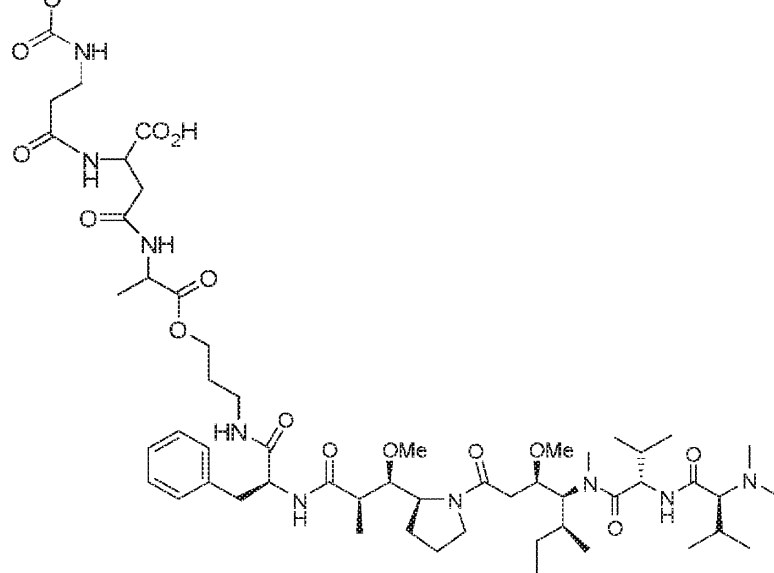
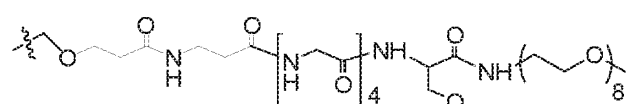
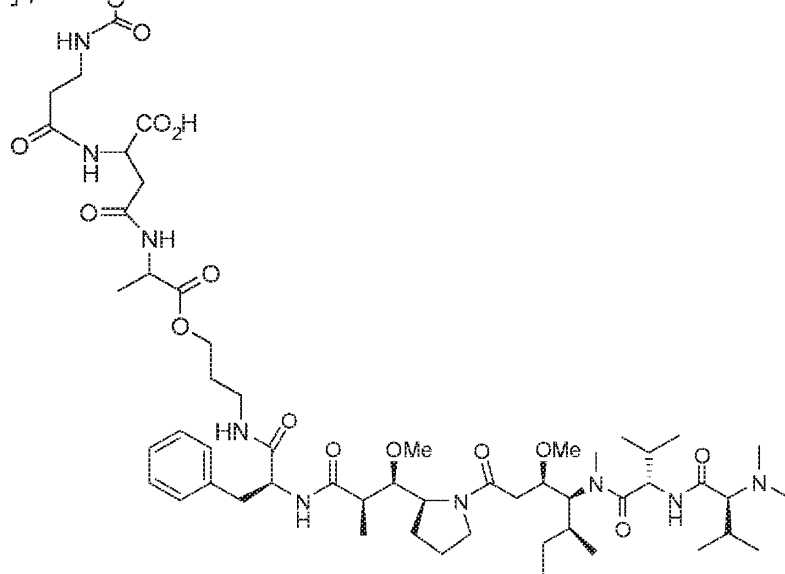
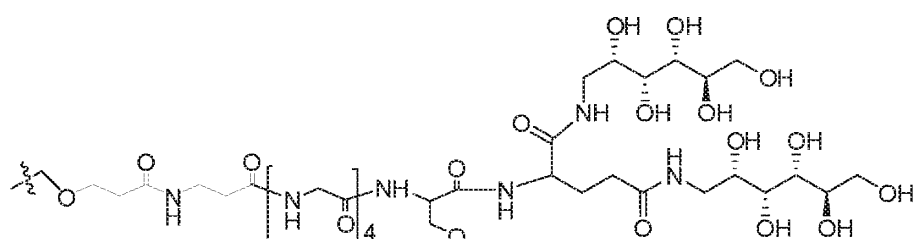
20

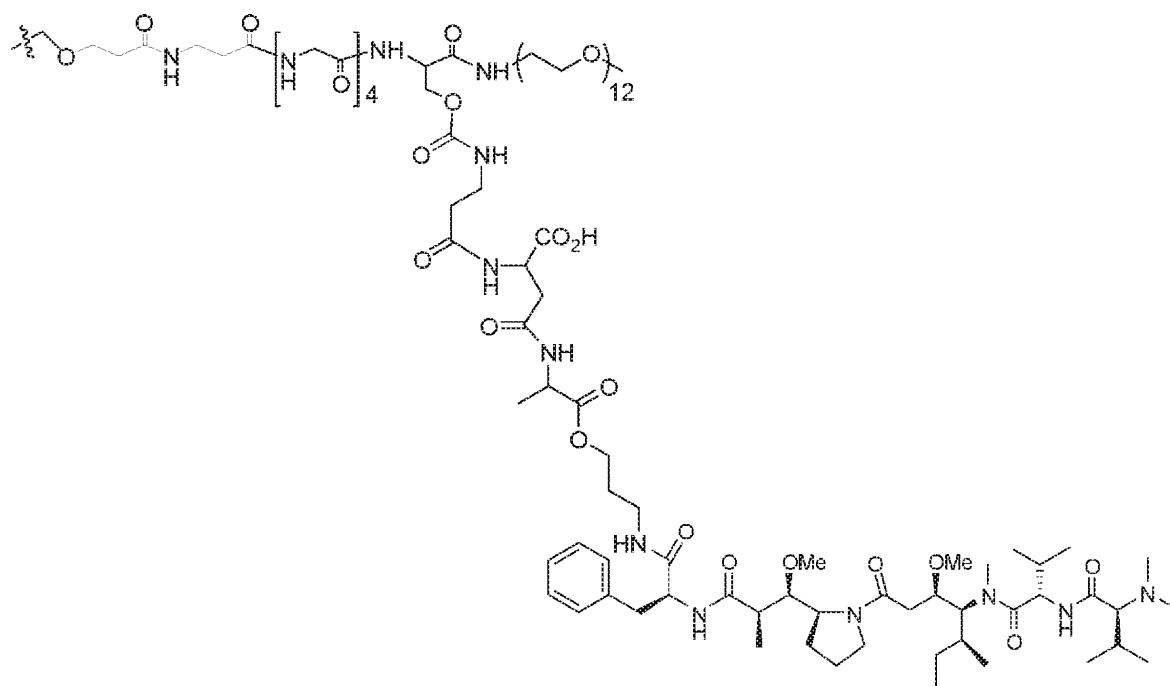
30

40

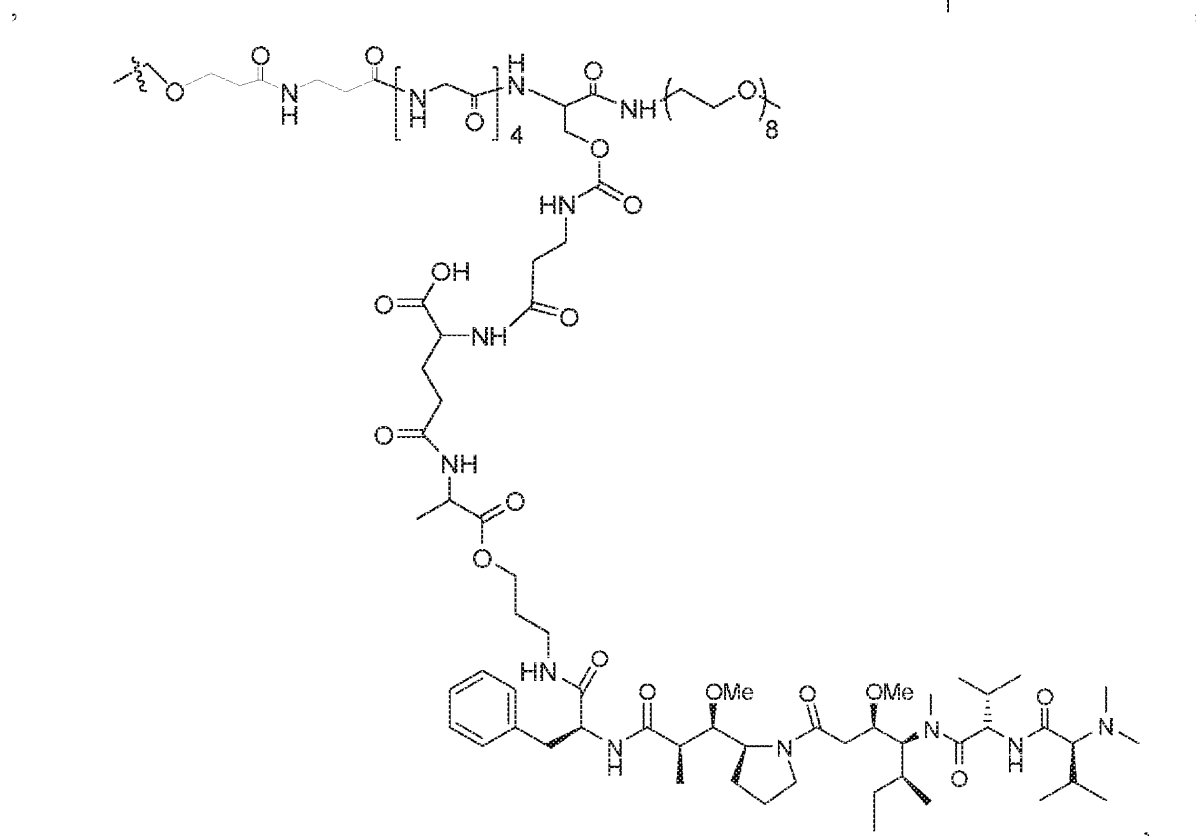
50







10

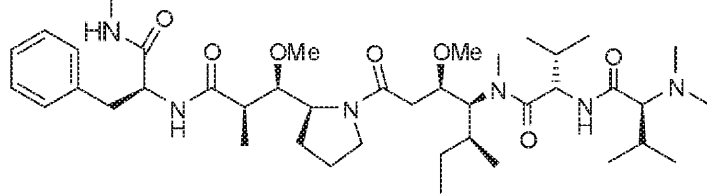
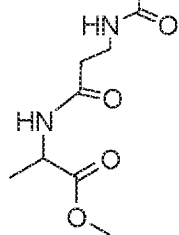
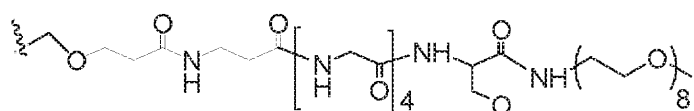
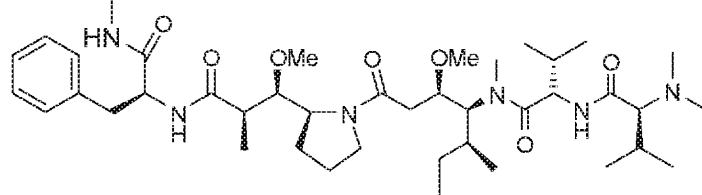
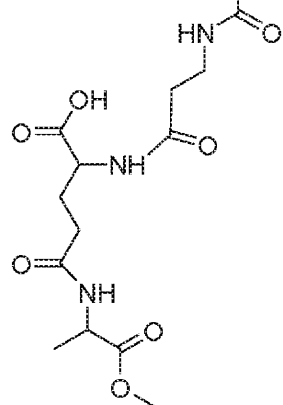
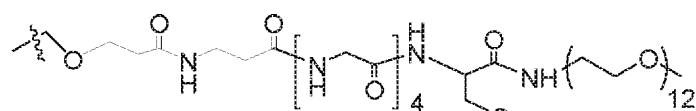


20

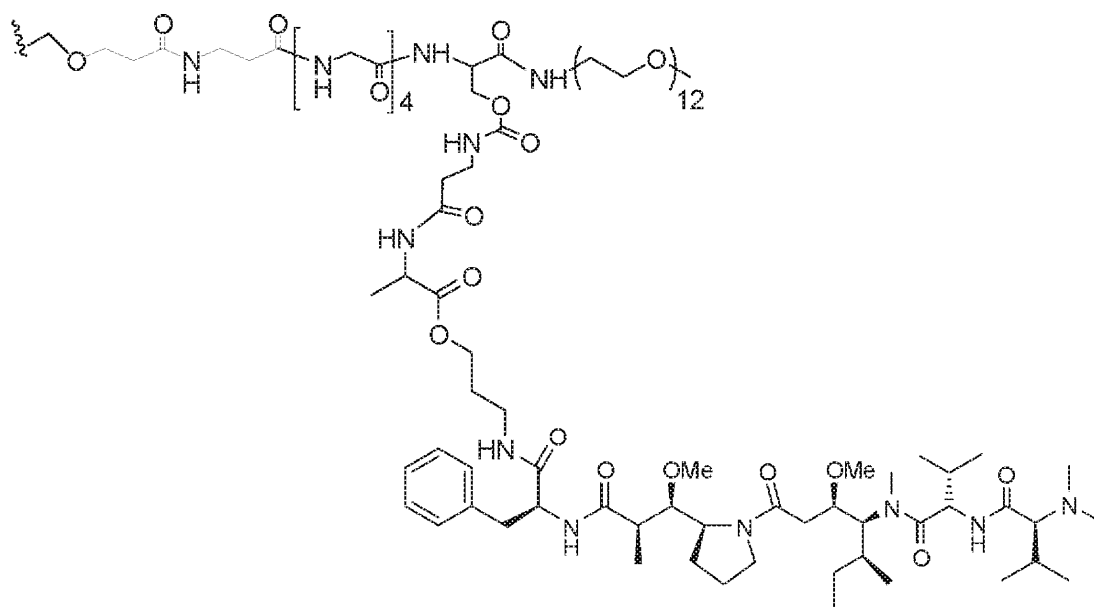
30

40

50



, または



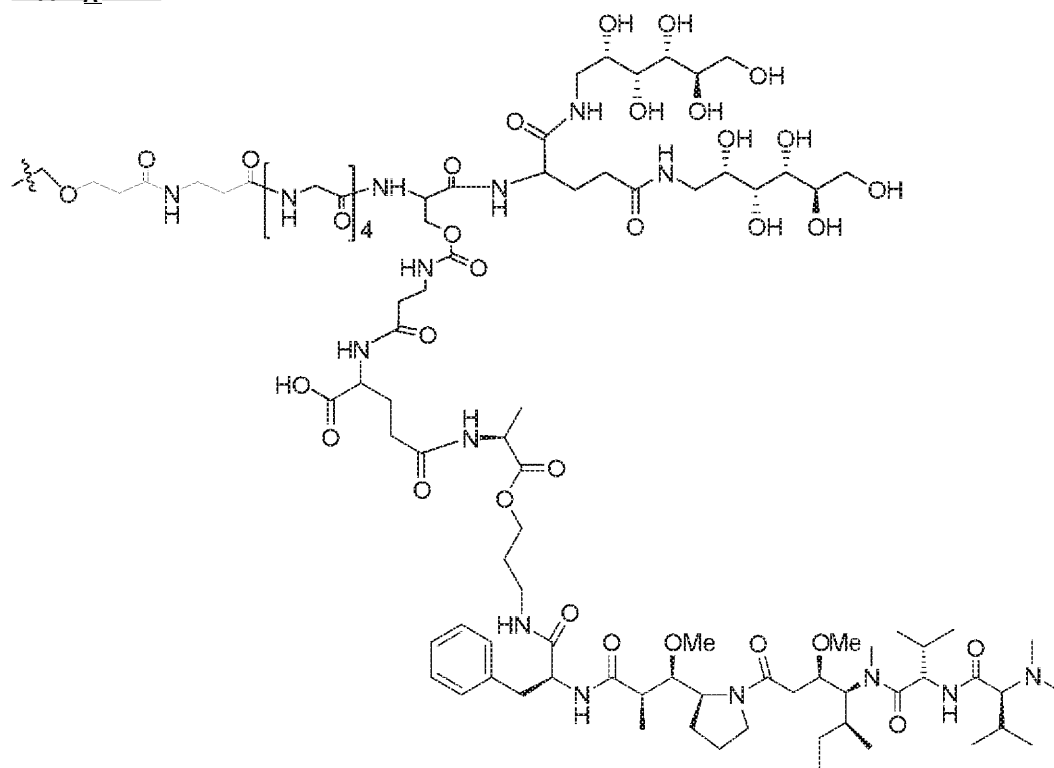
10

である、
前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1047]

20

各 R_A が、



30

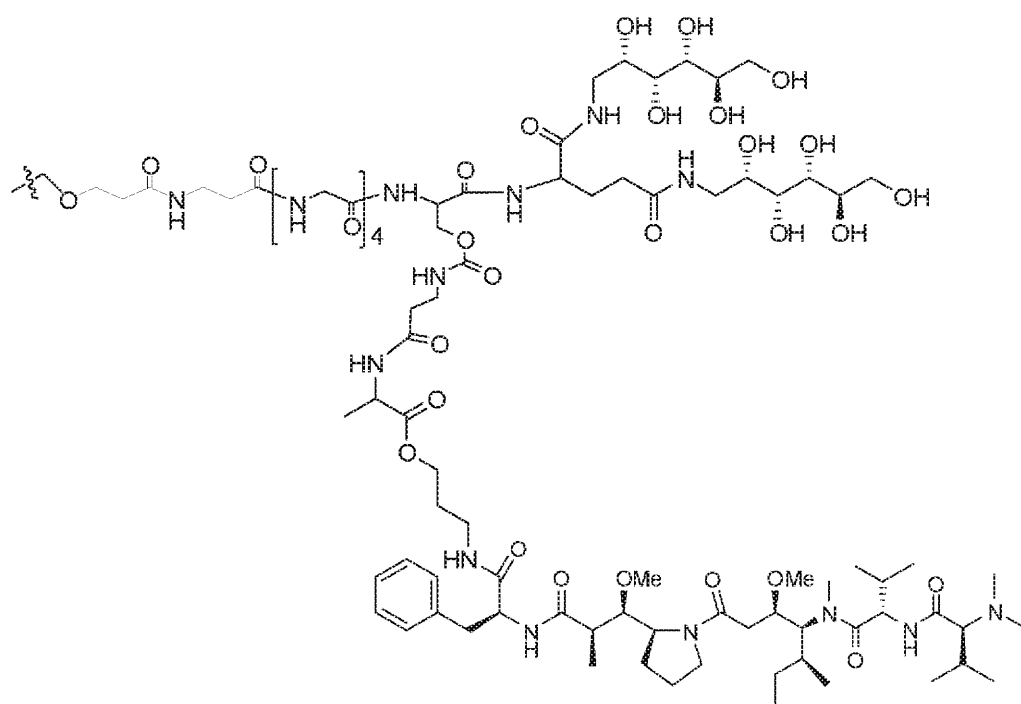
40

である、
前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1048]

各 R_A が、

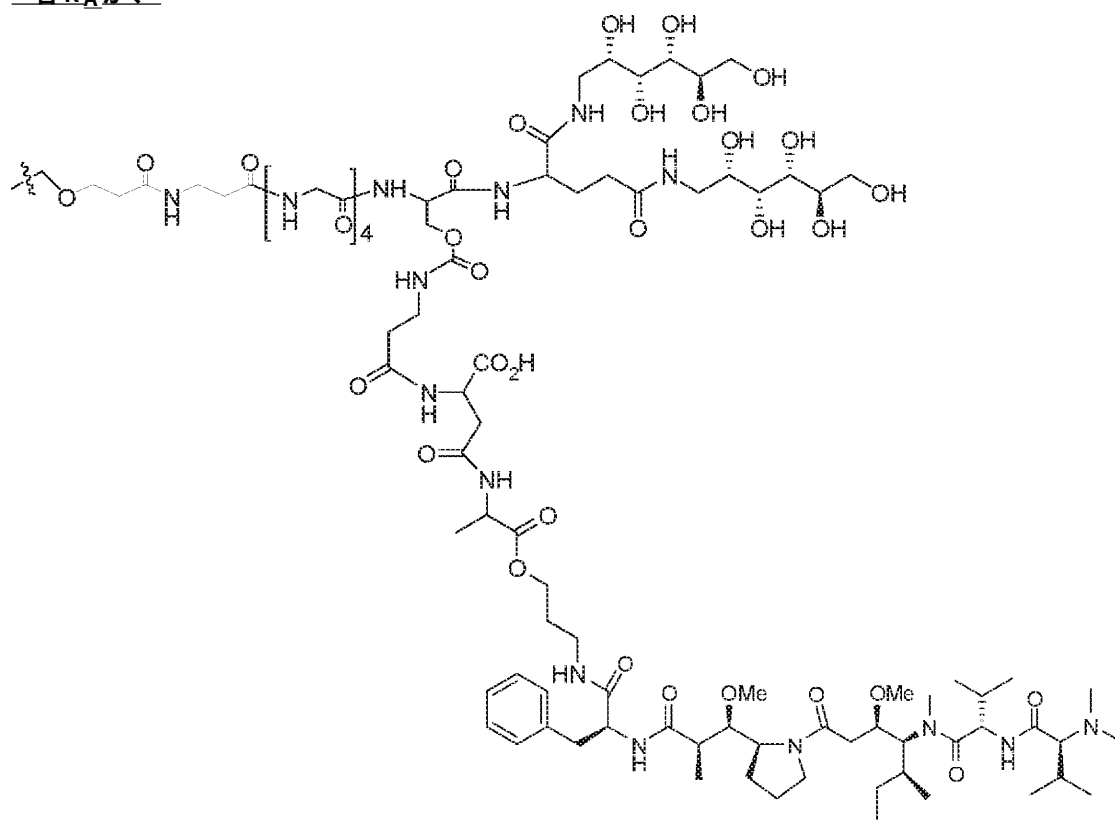
50



10

20

である、
 前記本発明のいずれかのコンジュゲート。
 [本発明1049]
 各 R_A が、



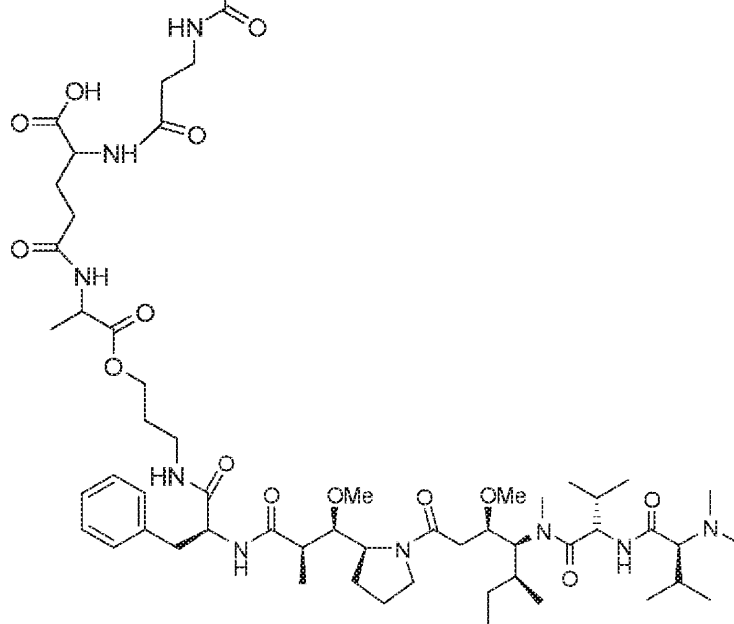
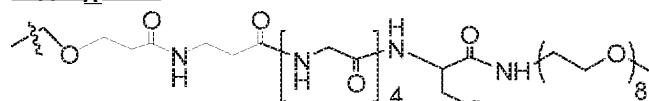
30

40

である、
 前記本発明のいずれかのコンジュゲート。
 [本発明1050]

50

各 R_A が、



10

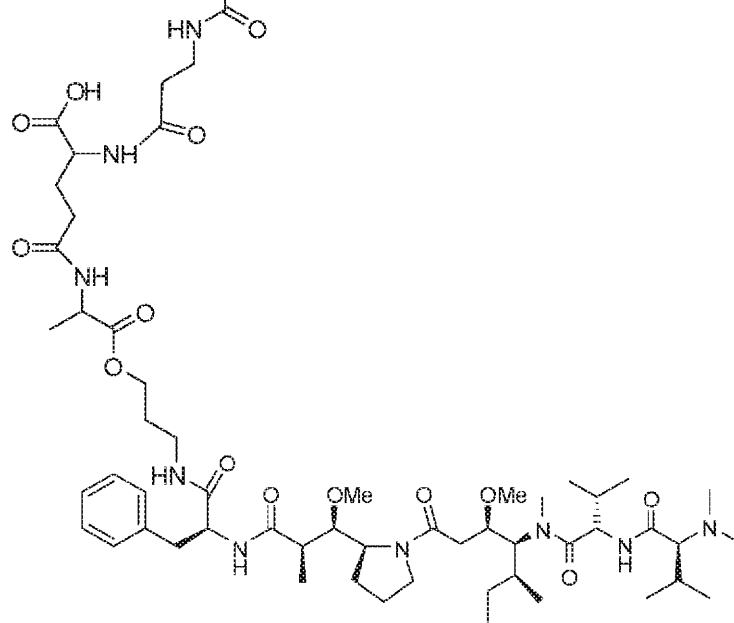
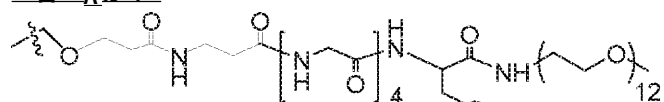
20

である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1051]

各 R_A が、



30

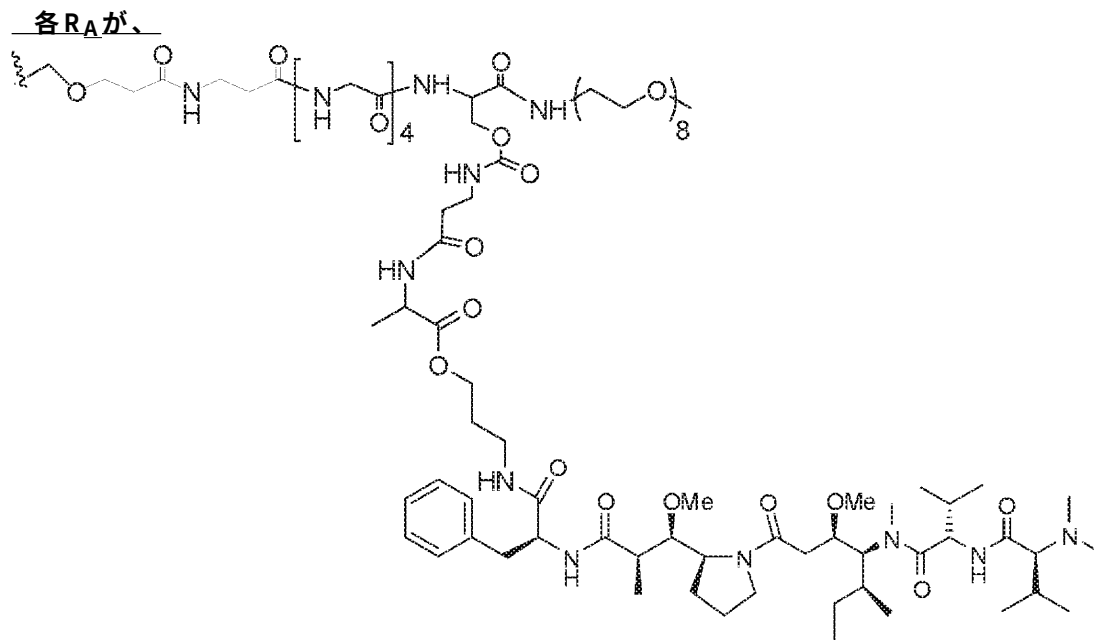
40

である、

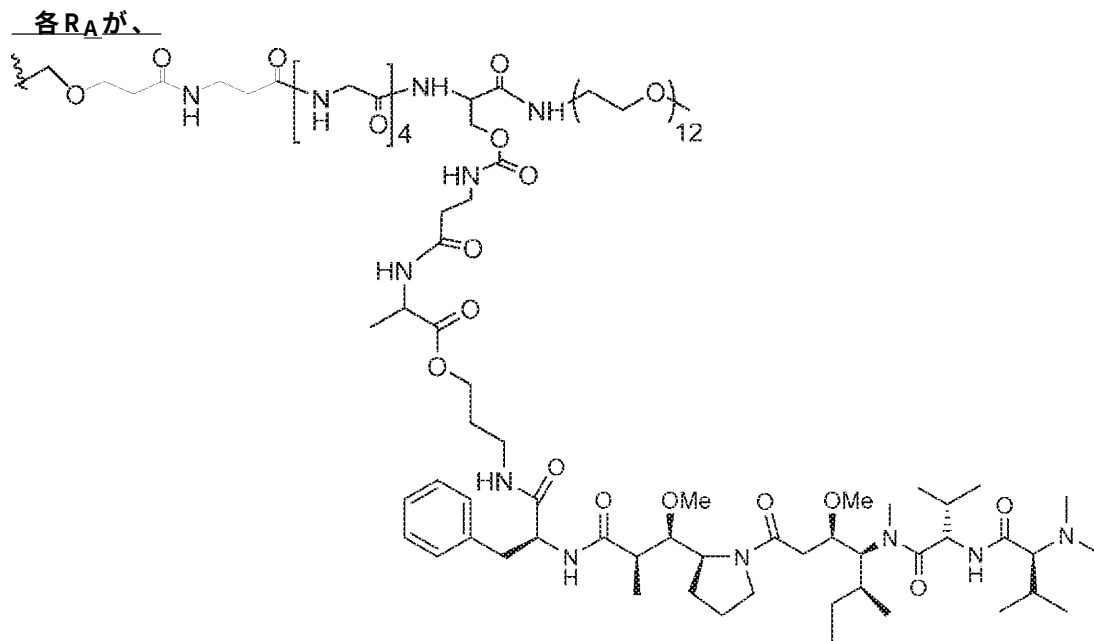
前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1052]

50



である、
 前記本発明のいずれかのコンジュゲート。
 [本発明1053]



である、
 前記本発明のいずれかのコンジュゲート。
 [本発明1054]
 各 R_A が、

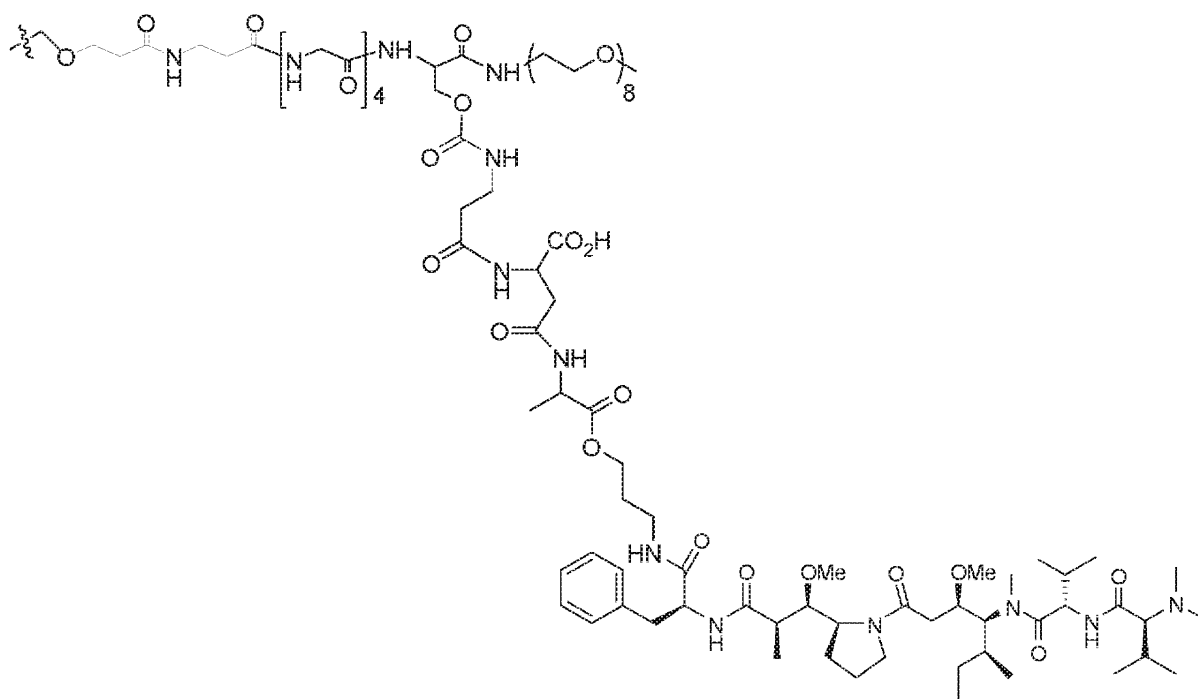
10

20

30

40

50



10

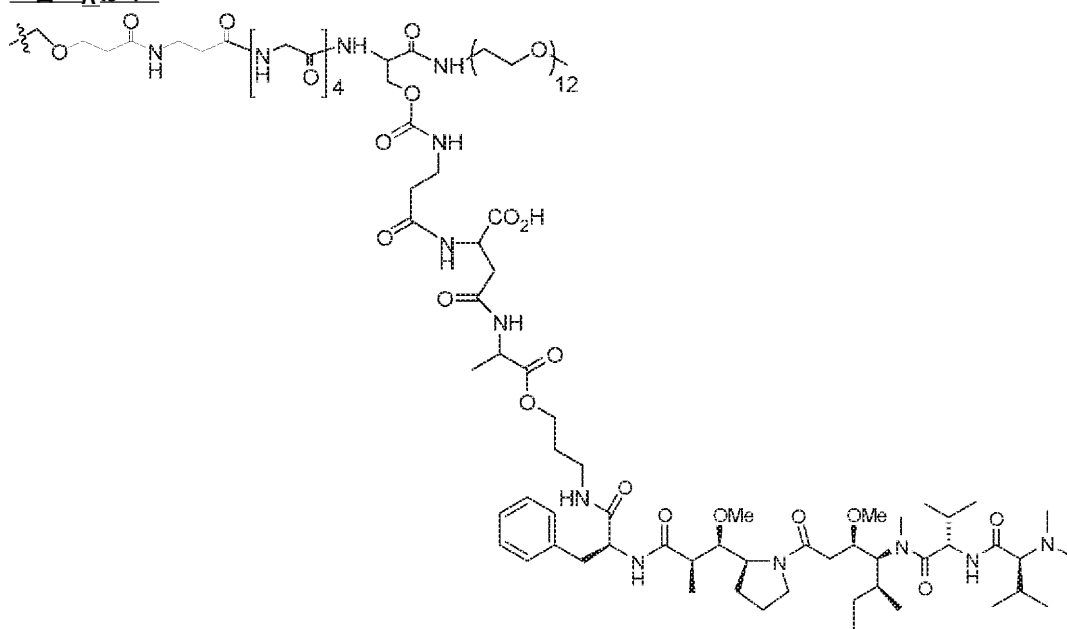
20

である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1055]

各R_Aが、



30

40

である、

前記本発明のいずれかのコンジュゲート。

[本発明1056]

前記本発明のいずれかのコンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

[本発明1057]

有効量の前記本発明のいずれかのコンジュゲートを対象へ投与する工程を含む、その必要がある対象における障害を処置する方法。

50

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1】 N-87マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、トラスツズマブ-薬物コンジュゲート（コンジュゲート43B、実施例18参照）の抗腫瘍有効性を示す。

【図2】 OVCAR3マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、XMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例24、コンジュゲート53D；実施例25、コンジュゲート55A；実施例29、コンジュゲート66）の抗腫瘍有効性を示す。XMT-1535は、2017年3月13日に出版された同時係属出願US 15/457,574に開示される抗体である。

【図3】 OVCAR3マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、XMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例25、コンジュゲート55C；実施例26、コンジュゲート57；実施例28、コンジュゲート61；および実施例27、コンジュゲート59）の抗腫瘍有効性を示す。

【図4】 Calu-3マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、トラスツズマブ-薬物コンジュゲート（実施例30、コンジュゲート67；および実施例31、コンジュゲート68）の抗腫瘍有効性を示す。

【図5】 OVCAR3マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、XMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例33、コンジュゲート76；実施例26、コンジュゲート57；実施例25、コンジュゲート55C；および実施例27、コンジュゲート59）の抗腫瘍有効性を示す。

【図6】 OVCAR3マウス腫瘍異種移植モデルにおいて測定された、XMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例26、コンジュゲート57；実施例33、コンジュゲート76；および実施例34、コンジュゲート78）の抗腫瘍有効性を示す。

【図7A】 マウスへのコンジュゲートの投与後に測定された、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート（実施例35、コンジュゲート79A；実施例35、コンジュゲート7B；実施例37、コンジュゲート83；および実施例38、コンジュゲート85）についての、総抗体を示す。

【図7B】 マウスへのコンジュゲートの投与後に測定された、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート（実施例35、コンジュゲート79A；実施例35、コンジュゲート7B；実施例37、コンジュゲート83；および実施例38、コンジュゲート85）についての、総AF-HPAを示す。

【図7C】 マウスへのコンジュゲートの投与後に測定された、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート（実施例35、コンジュゲート79A；実施例35、コンジュゲート7B；実施例37、コンジュゲート83；および実施例38、コンジュゲート85）についての、コンジュゲートされたAF-HPAの濃度を示す。

【発明を実施するための形態】

【0060】

詳細な説明

本開示は、新規のターゲティング部分-薬物コンジュゲート、コンジュゲートを作製するためのスキャフォールド、コンジュゲートまたはスキャフォールドを作製するための合成方法、それらを含む薬学的組成物、およびコンジュゲートの様々な使用を提供する。

【0061】

また、本開示の一部の化合物および特定の官能基の定義を、本明細書においてより詳細に記載する。本開示の目的のため、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., 内表紙に従って同定され、特定の官能基は概して、本明細書において記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般的な原理だけでなく、特定の官能部分および反応性は、“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。さらに、本明細書に記載されるような合成方法は様々な保護基を利用することが、当業者によって認識されるであろう。

【0062】

以下の説明および特許請求の範囲の両方における冠詞「1つの (a)」、「1つの (an)」、および「その (the)」の使用は、本明細書において特に示されるかまたは文脈によって明確に否定されない限り、単数形および複数形の両方を包含するように解釈されるものとする。用語「含む」、「有する」、「化学式のものである」におけるような「のものである」、「包含する」、および「含有する」は、特に断りのない限り、非限定用語（即ち、「包含するが限定されない」を意味する）として解釈されるべきであり、追加の要素または工程の包含を認めるが、必要としない。例えば、ある式のスキュフォールドは、その式に示される全てのコンポーネントを含み、その式に示されない追加のコンポーネントも含んでもよい。さらに、「含む」または別の非限定的な用語がある態様において使用される場合は常に、同じ態様が、中間の用語「から本質的になる」または限定用語「からなる」を使用してより狭く特許請求され得ることが理解されるべきである。

10

【0063】

本明細書において使用される場合、表現「A、B、またはCのうちの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、またはC」、「A、B、およびCのうちの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、およびC」などは、交換可能に使用され、全てが、A、B、および／またはCからなる群からの選択物、即ち、1つもしくは複数のA、1つもしくは複数のB、1つもしくは複数のC、またはそれらの任意の組み合わせを指す。

【0064】

用語「約」、「およそ」、または「おおよその」は、数値に関して使用される場合、値の集合または範囲が含まれることを意味する。例えば、「約X」は、Xの±25%、±20%、±15%、±10%、±5%、±2%、±1%、±0.5%、±0.2%、または±0.1%である値の範囲を含み、ここで、Xは数値である。一態様において、用語「約」は、指定の値と比べて5%より多いまたはより少ない値の範囲を指す。別の態様において、用語「約」は、指定の値と比べて2%より多いまたはより少ない値の範囲を指す。別の態様において、用語「約」は、指定の値と比べて1%より多いまたはより少ない値の範囲を指す。

20

【0065】

値の範囲の記載は、本明細書中で特に示されていない限り、範囲内に入るそれぞれ別々の値を個々に言及することの簡便な方法として役立てることが単に意図されており、本明細書中に個々に記載されているかのように、それぞれ別々の値が、本明細書中に組み入れられる。本明細書において使用される範囲は、特別の定めのない限り、範囲の2つの限界値を含む。例えば、表現「xは1と6との間の整数である」および「xは1～6の整数である」は両方とも「xは1、2、3、4、5、または6である」を意味し、即ち、用語「XとYとの間」および「X～Yの範囲」は、XおよびYならびにそれらの間の整数を含む。

30

【0066】

「保護基」：本明細書において使用される場合、保護基という用語は、特定の官能部分、例えば、O、S、またはNが、一時的にブロックされ、反応が多官能性化合物中の別の反応性部位で選択的に行われ得ることを意味する。好ましい態様において、保護基は、高収率で選択的に反応して、予定された反応に対して安定な保護基質を与え；保護基は、他の官能基を攻撃しない簡単に入手可能な、好ましくは無毒の試薬によって、高収率で選択的に除去されなければならない；保護基は、簡単に分離可能な誘導体を形成し（より好ましくは、新しい立体形成中心を生成することなく）；かつ、保護基は、官能性の追加が最小限で反応部位がさらに増えることを避ける。本明細書で詳しく説明するように、酸素、硫黄、窒素、および炭素の保護基が利用されてよい。例えば、ある態様において、ある例示的な酸素保護基が利用され得る。これらの酸素保護基としては、メチルエーテル、置換メチルエーテル（例えば、MOM（メトキシメチルエーテル）、MTM（メチルチオメチルエーテル）、BOM（ベンジルオキシメチルエーテル）、およびPMBM（p-メトキシベンジルオキシメチルエーテル））、置換エチルエーテル、置換ベンジルエーテル、シリルエーテル（例えば、TMS（トリメチルシリルエーテル）、TES（トリエチルシリルエーテル）、TIPS（トリイソプロピルシリルエーテル）、TBDMS（t-ブチルジメチルシリルエーテル）、トリベンジルシリルエーテル、およびTBDPS（t-ブチルジフェニルシリルエーテル）、エステル（例えば、

40

50

ギ酸エステル、酢酸エステル、安息香酸エステル(Bz)、トリフルオロ酢酸エステル、およびジクロロ酢酸エステル)、カルボナート、環状アセタールおよびケタールが挙げられるが、これらに限定されない。ある他の例示的な態様において、窒素保護基が利用される。窒素保護基ならびに保護および脱保護方法は、当技術分野において公知である。窒素保護基としては、カルバメート(メチル、エチルおよび置換エチルカルバメート(例えば、Troc)が含まれる)、アミド、環状イミド誘導体、N-アルキルおよびN-アリアルアミン、イミン誘導体、ならびにエナミン誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。さらに他の態様において、ある例示的な硫黄保護基が利用され得る。硫黄保護基としては、先に記載した酸素保護基、ならびに脂肪族カルボン酸(例えば、アクリル酸)、マレイミド、ビニルスルホニル、および置換されてもよいマレイン酸が挙げられるが、これらに限定されない。ある他の例示的な保護基が、本明細書に詳述されるが、本開示は、これらの保護基に限定することを意図するものではなく;むしろ、様々な追加の等価の保護基が、上記基準を使用して容易に同定され、本開示において利用できることが、認識されるであろう。さらに、様々な保護基が“Protective Groups in Organic Synthesis” Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999に記載されており、その全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0067】

「脱離基」は、異方性結合の開裂の際に電子対と共に外れる分子断片を指す。脱離基は、陰イオンまたは中性分子であり得る。脱離基としては、ハロゲン化物、例えば、Cl⁻、Br⁻、およびI⁻、スルホン酸エステル、例えば、パラ-トルエンスルホナート(「トシラート」、TsO⁻)、ならびにRC(O)O⁻が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0068】

「抗体」は、免疫グロブリンを含む抗体の全長抗体または機能的断片を指す。「機能的断片」とは、免疫グロブリンまたは抗体の十分な部分が提供されることを意味し、その部分は、その標的細胞集団に関する細胞表面分子、例えばヒト胎児性がん抗原に効果的に結合するかまたはこれと複合体形成する。

【0069】

免疫グロブリンは、当業者に公知の技術を使用して、精製、組換えによる作製、合成による作製、またはそれらの組み合わせが行われ得る。IgG抗体内のまたはIgG抗体由来の免疫グロブリンが本開示のコンジュゲートまたはスクフォールドにおける使用に特によく適しているが、任意のクラスまたはサブクラス由来の免疫グロブリン、例えば、IgG、IgA、IgM、IgD、およびIgEが選択されてもよい。好適には、免疫グロブリンは、抗原の特定のエピトープへ特異的に結合することができる、IgGサブクラス(IgG1、2、3、および4)を含むがこれらに限定されないクラスIgG、またはクラスIgMのものである。抗体は、天然の供給源または組換え供給源由来のインタクトな免疫グロブリンであり得、インタクトな免疫グロブリンの免疫反応性部分であり得る。抗体は、以下を含む様々な形態で存在し得る:例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ラクダ化単ドメイン抗体、細胞内抗体(「イントラボディ」)、組換え抗体、抗イディオタイプ抗体、ドメイン抗体、直鎖抗体、多重特異性抗体、抗体断片、例えば、Fv、Fab、F(ab)₂、F(ab)₃、Fab'、Fab'-SH、F(ab)₂'、単鎖可変断片抗体(scFv)、タンデム/bis-scFv、Fc、pFc'、scFvFc(またはscFv-Fc)、ジスルフィドFv(dsFv)、二重特異性抗体(bc-scFv)、例えばBiTE抗体;ラクダ科抗体、再表面化抗体(resurfaced antibody)、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、単ドメイン抗体(sdAb、NANOBODY(登録商標)としても公知)、キメラ抗体、少なくとも1つのヒト定常領域を含むキメラ抗体、デュアル-アフィニティー抗体、例えば、デュアル・アフィニティー・リターゲティング・プロテイン(DART(商標))、二価(divalent)(または二価(bivalent))単鎖可変断片(di-scFv、bi-scFv)、例えばこれらに限定されないが、ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディまたはトリボディ、テトラボディなど、および多価抗体。「抗体断片」は、その標的へ結合する免疫グロブリン分子の可変領域の少なくとも一部分、即ち、抗原結合領域を指す。本明細書において使用される場合、

用語「抗体」は、特別の定めのない限り、全長抗体および抗体断片の両方を指す。

【0070】

「タンパク質ベースの認識分子」または「PBRM」は、細胞表面マーカーまたは受容体、例えば、膜貫通タンパク質、表面固定化タンパク質、またはプロテオグリカンを認識して、それに結合する分子を指す。PBRMの例としては、抗体（例えば、トラスツマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、エブラツズマブ、ベルツズマブ、ラベツズマブ、B7-H4、B7-H3、CA125、CD33、CXCR2、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HER2、NaPi2b、c-Met、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、c-Kit、MUC1、MUC13、および抗5T4）またはペプチド（LHRH受容体ターゲティングペプチド、EC-1ペプチド）、リポカリン、例えば、アンチカリン、タンパク質、例えば、インターフェロン、リンフォカイン、増殖因子、コロニー刺激因子など、ペプチドまたはペプチド模倣物などが挙げられるが、これらに限定されない。タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートに特定の細胞、組織、または場所をターゲティングさせることに加えて、標的細胞または経路に対する抗増殖性（細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性）活性のような特定の治療効果も有し得る。タンパク質ベースの認識分子は、少なくとも1つの化学反応性基、例えば、-COOH、第一級アミン、第二級アミン、-NHR、-SH、または化学反応性アミノ酸部分もしくは側鎖、例えば、チロシン、ヒスチジン、システイン、もしくはリジンを含むかまたは含むように改変操作され得る。一態様において、PBRMは、所与の標的細胞集団について、細胞表面受容体または抗原のような細胞表面分子に特異的に結合するかまたはこれと複合体形成するリガンド(LG)またはターゲティング部分であり得る。リガンドとその受容体との特異的結合または複合体形成後、細胞は、リガンドまたはリガンド-薬物-コンジュゲートの取込みを許容し、これは次いで、細胞中へ内部移行される。本明細書において使用される場合、細胞表面分子「に特異的に結合するかまたはこれと複合体形成する」または「をターゲティングする」リガンドは、分子間力を介して細胞表面分子と優先的に会合する。例えば、リガンドは、約50 nM未満、約5 nM未満、または500 pM未満のKdで細胞表面分子と優先的に会合することができる。細胞表面分子へのリガンドの結合親和性を測定するための技術は周知であり；例えば、一つの好適な技術は、表面プラズモン共鳴(SPR)と称される。一態様において、リガンドは、ターゲティングに使用され、それが送達する薬物から分離している場合には検出可能な治療効果を有さない。別の態様において、リガンドは、ターゲティング部分、および治療剤または免疫調節剤（例えば、活性薬物またはプロドラッグの活性を高めるため）の両方として機能する。

【0071】

「生体適合性」は、本明細書において使用される場合、体液または生きている細胞もしくは組織と接触している間に最小限の破壊的なまたはホストの応答作用しか生じない化合物を記述することが意図されている。従って、生体適合性基は、本明細書において使用される場合、上記および本明細書で定義した生体適合性という用語の定義内に入る脂肪族、シクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリール部分を指す。用語「生体適合性」はまた、本明細書において使用される場合、化合物が、認識タンパク質、例えば天然に生じる抗体、細胞タンパク質、細胞および生物系の他の成分との最小の相互作用を、そのような相互作用が特に望まれない限り、生じることを意味すると見なされる。従って、上記の最小の相互作用をもたらすことが特に意図されている物質および官能基、例えば薬物およびプロドラッグは、生体適合性であると解釈される。好ましくは（例えば抗新生物薬などの細胞傷害性であることが意図されている化合物を除いて）、意図されている全身インビボ濃度と同様の濃度でのインビトロでの正常細胞へのその添加が、インビボでの化合物の半減期（例えばインビボ投与された化合物のうちの50%が除去／クリアランスされるために必要な期間）と同等の時間の間に1%以下の細胞死をもたらす、そのインビボ投与が、最小限かつ医学的に許容される炎症、異物反応、免疫毒性、化学的毒性、および／または他のそのような有害作用を誘発するならば、化合物は「生体適合性」である。上記の文章において、「正常細胞」という用語は、試験される化

10

20

30

40

50

合物によって破壊されたり、そうでなければ有意な影響を受けたりすることが意図されていない細胞を指す。

【0072】

「生分解性」：本明細書において使用される場合、「生分解性」化合物または部分は、細胞によって取り込まれると、リソソームもしくは他の化学的機序によって、または加水分解によって、細胞が再利用するか、細胞に対する有意な毒性作用なしに片付けることができる成分へと壊され得る化合物である。「生体切断性」という用語は、本明細書において使用される場合、「生分解性」と同じ意味を有する。分解断片は、好ましくは、臓器もしくは細胞過負荷またはそのような過負荷もしくは他の有害作用が原因である病的プロセスをインビボで誘発しないか、またはほとんど誘発しない。生分解性プロセスの例には、酵素および非酵素加水分解、酸化、ならびに還元が含まれる。本明細書中に記載した生分解性コンジュゲート（またはそれらのコンポーネント、例えば、ペプチド含有スキャフォールド、およびスキャフォールドと抗体もしくは薬物分子との間のリンカー）を非酵素加水分解するための適切な条件には、例えば、リソソームの細胞内区画の温度およびpHで生分解性コンジュゲートを水に曝露することが含まれる。一部のコンジュゲート（またはそれらのコンポーネント、例えば、ペプチド含有スキャフォールド、およびスキャフォールドと抗体もしくは薬物分子との間のリンカー）の生分解はまた、細胞外で、例えば動物の身体の低pH領域、例えば炎症部分で、分解を促進する因子を放出している活性化マクロファージまたは他の細胞の近くで、増大させることができる。本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドの完全性は、例えばサイズ排除HPLCによって測定することができる。より早急な分解が一部の場合には好ましいこともあるが、一般に、本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドは、細胞内で、細胞による断片の代謝または排出の速度を超えない速度で分解することがより望まれ得る。好ましい態様において、本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドの生分解副産物は、生体適合性である。

【0073】

「生物学的利用能」：用語「生物学的利用能」は、対象に投与された所定の量の薬物または化合物の全身の利用能（即ち、血液／血漿レベル）を指す。生物学的利用能は、投与された剤形から体循環に達する薬物または化合物の時間（速度）と総量（程度）の両方の尺度を示す絶対項である。

【0074】

「親水性」：用語「親水性」は、当技術分野におけるこの用語に共通する意味と本質的に変わらず、イオン性、極性もしくは分極性原子を含有するか、またはそうでなければ水分子によって溶媒和され得る化学部分を示している。従って、親水性部分または基は、本明細書において使用される場合、上記で定義した親水性という用語の定義内に入る脂肪族、シクロアルキル、ヘテロ脂肪族、ヘテロシクロアルキル、アリアル、またはヘテロアリアル部分を指す。適切な特定の親水性有機部分の例には、限定ではないが、約1から12個の間の原子範囲の原子からなる鎖を含む脂肪族またはヘテロ脂肪族基、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アミン、カルボキシル、アミド、カルボン酸エステル、チオエステル、アルデヒド、ニトリル、イソニトリル、ニトロソ、ヒドロキシルアミン、メルカプトアルキル、ヘテロ環、カルバメート、カルボン酸およびその塩、スルホン酸およびその塩、スルホン酸エステル、リン酸およびその塩、リン酸エステル、ポリグリコールエーテル、ポリアミン、ポリカルボキシレート、ポリエステル、ポリチオエステル、ポリアルコール、ならびにそれらの誘導体が含まれる。ある態様において、親水性置換基は、カルボキシル基(COOH)、アルデヒド基(CHO)、ケトン基(COC_{1~4}アルキル)、メチロール(CH₂OH)またはグリコール(例えば、CHOH-CH₂OHもしくはCH-(CH₂OH)₂)、NH₂、F、シアノ、SO₃H、PO₃Hなどを含む。

【0075】

本明細書に開示される化合物（薬物、コンジュゲート、およびスキャフォールドを含む）の親水性は、水和エネルギーの決定を介して直接的に測定することができ、または

2つの液相の間の検査を介して、または例えばC4もしくはC18などの既知の疎水性を有する固相上でのクロマトグラフィーによって決定することができる。

【0076】

「生理学的条件」：句「生理学的条件」は、本明細書において使用される場合、生体組織の細胞外液体中で遭遇するであろう化学的（例えばpH、イオン強度）および生化学（例えば酵素濃度）条件の範囲に関する。大抵の正常な組織では、生理学的pHは、約7.0から7.4である。循環血漿および正常な間隙液が、正常な生理学的条件の典型的な例を代表する。

【0077】

「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」：用語「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」は、当技術分野において公知であり、一般に、化学式 $(CH_2O)_n$ を有する物質およびそれらの誘導体を指し、ここで、一般に、 $n \geq 2$ である。炭水化物とは、ポリヒドロキシアリアルデヒドまたはポリヒドロキシケトン、または簡単な化学変換（例えば、加水分解、酸化、または還元）でのこのような物質への変化である。典型的には、炭水化物は、環状アセタールまたはケタール（例えば、グルコースまたはフルクトース）の形状で存在している。これらの環状ユニット（単糖）は、互いに連結され得、少数（オリゴ糖）または多数（多糖）の単糖ユニットを備えた分子を形成する。しばしば、はっきりと規定された数、種類、および配置の単糖ユニットを備えた炭水化物はオリゴ糖と呼ばれ、一方、可変の数および／または配置の単糖ユニットの分子の混合物からなる炭水化物は、多糖と呼ばれている。「多糖」、「炭水化物」、または「オリゴ糖」という用語は、本明細書中では交換可能に使用される。多糖は、天然の糖（例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース、アラビノース、リボース、およびキシロース）および／または天然の糖の誘導体（例えば、2'-フルオロリボース、2'-デオキシリボースおよびヘキソース）を含み得る。

【0078】

「薬物」：本明細書において使用される場合、用語「薬物」は、生物学的に活性であり、その必要がある対象への投与後に所望の生理効果を提供する化合物（例えば、活性な薬学成分）を指す。

【0079】

「プロドラッグ」：本明細書において使用される場合、用語「プロドラッグ」は、活性薬物の前駆体、即ち、活性薬物へ変換され得る化合物を指す。典型的に、そのようなプロドラッグは、インビボでプロセッシングへ供され、これは薬物を生理学的活性形態へ変換する。場合によっては、プロドラッグ自体が所望の生理学的効果を有し得る。所望の生理学的効果は、例えば、治療効果、細胞傷害効果、免疫調節効果などであり得る。

【0080】

「細胞傷害性」：本明細書において使用される場合、用語「細胞傷害性」は、細胞または選択された細胞集団（例えば、がん細胞）に毒性であることを意味する。毒性効果は細胞死および／または溶解を生じさせ得る。ある場合において、毒性効果は、細胞を死には至らしめない破壊的な効果、例えば、細胞増殖の減速または阻止であり得る。細胞傷害効果を達成するために、薬物またはプロドラッグは、特に、DNA損傷剤、微小管破壊剤、または細胞傷害性タンパク質もしくはポリペプチドからなる群より選択され得る。

【0081】

「細胞増殖抑制性」：本明細書において使用される場合、用語「細胞増殖抑制性」は、細胞成長および／または増殖を阻害または停止する薬物または他の化合物を指す。

【0082】

「小分子」：本明細書において使用される場合、用語「小分子」は、天然に存在しようと人工的に作り出され（例えば、化学合成により）ようと、比較的到低い分子量を有する分子を指す。好ましい小分子は、動物、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトにおいて局所効果または全身効果を生じる点で、生物学的に活性である。ある好ましい態様において、小分子は薬物であり、小分子は、「薬物分子」または「薬物」または「治療剤」と

10

20

30

40

50

呼ばれる。ある態様において、薬物分子は、約5 kDa以下のMWを有する。他の態様において、薬物分子は、約1.5 kDa以下のMWを有する。態様において、薬物分子は、ビンカアルカロイド類、アウリスタチン類、デュオカルマイシン類、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、カリケアマイシン類、SN38、カンプトテシン、トポイソメラーゼ阻害剤、非天然カンプトテシン類、タンパク質合成阻害剤、RNAポリメラーゼ阻害剤、ピロロベンゾジアゼピン類、マイタンシノイド類、DNA結合薬、DNAインターカレーション薬、およびそれらのアナログより選択される。好ましくは、必須ではないものの、この薬剤は、適当な政府機関または行政体、例えばFDAにより既に使用に安全かつ有効であると見なされたものである。例えば、参照により本明細書に組み入れられる、21 C.F.R. § § 330.5, 331~361および440~460にてFDAが挙げたヒトに使用する薬剤；21 C.F.R. § § 500~589にてFDAが挙げた動物に使用する薬剤は、全て、本明細書に開示される方法、コンジュゲート、およびスキャフォールドに適していると見なされる。本発明を実施する際に使用できる種類の薬物分子には、抗がん物質、放射性核種、ビタミン、抗エイズ物質、抗生物質、免疫抑制薬、抗ウイルス物質、酵素阻害剤、神経トキシン、オピオイド、催眠薬、抗ヒスタミン剤、潤滑剤、精神安定薬、抗痙攣薬、筋肉弛緩薬および抗パーキンソン物質、鎮痙薬および筋肉収縮薬（チャンネル遮断薬、縮腫薬、および抗コリン薬を含めて）、抗緑内障化合物、抗寄生虫および／または抗原生動物化合物、細胞-細胞外マトリックス相互作用のモジュレーター（細胞成長阻害剤および抗接着分子を含めて）、血管拡張薬、DNA、RNA、またはタンパク質合成の阻害剤、抗高血圧薬、鎮痛薬、解熱薬、ステロイド性および非ステロイド性抗炎症薬、抗血管新生因子、抗分泌因子、抗凝血薬および／または抗血栓薬、局所麻酔薬、眼薬、プロスタグランジン、抗うつ薬、抗精神病物質、制吐薬、造影剤が挙げられるが、これらに限定されない。多くの大分子もまた薬物であり、そのような大分子が、本明細書に記載されるコンジュゲートおよび他の構築物において使用されてもよい。好適な大分子の例としては、例えば、アミノ酸ベースの分子が挙げられる。アミノ酸ベースの分子は、特に、例えば、ペプチド、ポリペプチド、酵素、抗体、免疫グロブリン、またはそれらの機能的断片を包含し得る。

【0083】

本開示で使用するのに適当なさらに完全な（全てを網羅するものではないが）クラスおよび特定の薬物のリストは、“Pharmaceutical Substances: Syntheses, Patents, Applications” by Axel Kleemann and Jurgen Engel, Thieme Medical Publishing, 1999およびthe “Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals”, Edited by Susan Budavari et al., CRC Press, 1996に見出すことができ、これらは両方とも参照により本明細書に組み入れられる。好ましい態様において、本開示において使用される薬物は、標的細胞または経路に対して抗増殖性（細胞増殖抑制性および／または細胞傷害性）活性を有する治療剤である。薬物は、化学反応性基、例えば、-COOH、第一級アミン、第二級アミン、-NHR、-OH、-SH、-C(O)H、-C(O)R、-C(O)NHR^{2b}、C(S)OH、-S(O)₂OR^{2b}、-P(O)₂OR^{2b}、-CN、-NC、または-ONOを有し得、ここで、Rは、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式またはヘテロシクロアルキル部分であり、R^{2b}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロ環式部分である。

【0084】

「活性形態」は、本明細書において使用される場合、インビボまたはインビトロにおいて意図した薬学的有効性を示す化合物の形態を指す。特に、本開示のコンジュゲートによって送達されるように意図される薬物分子がコンジュゲートから放出される場合、活性形態は、意図される治療特性を発揮する薬物自体またはその誘導体であり得る。コンジュゲートからの薬物の放出は、薬物を本開示のスキャフォールドまたはコンジュゲートに結合させているリンカーの生分解性結合の開裂によって達成できる。従って、活性薬物誘導体は、リンカーの一部を含み得る。

【0085】

「診断標識」：本明細書において使用される場合、診断標識という用語は、原子、原子群、部分または官能基、ナノ結晶、または他の個別の物質組成物の要素であって、インビ

10

20

30

40

50

ボまたはエキスピボで、当業界で公知の分析方法を使用して検出できるものを指す。本発明のコンジュゲートと結び付けられる場合、そのような診断標識は、インピボでのコンジュゲートのモニタリングを可能にする。あるいはまたは加えて、診断標識を含む構築物および組成物は、生物学的機能または構造をモニターするために使用することができる。診断標識の例として、限定されないが、医療診断処置で使用できる標識、例えば、 γ -シンチグラフィおよびポジトロン放射断層撮影（PET）用の放射性アイソトープ（放射性核物質）、磁気共鳴画像法（MRI）用の造影剤（例えば、常磁性原子および超常磁性ナノ結晶）、コンピューター断層撮影および他のX線に基づく画像検査法用の造影剤、超音波に基づく診断方法（超音波検査）用の薬剤、中性子活性化用の薬剤（例えば、ホウ素、ガドリニウム）、種々の光学処置用の蛍光体、ならびに、一般に、放射、反射、吸収、散乱できる、またはそうでなければ電磁界もしくは電磁波に影響を与えることのできる部分（例えば、 γ 線、X線、電波、マイクロ波、光）、粒子（例えば、 α 粒子、電子、陽電子、中性子、陽子）、または他の放射形態、例えば超音波が挙げられる。

【0086】

「動物」：動物という用語は、本明細書において使用される場合、例えば、哺乳類、鳥類、爬虫類、両生類、魚類、虫類、および単細胞など、どのような発達段階のものも含む、ヒトおよび非ヒト動物を指す。細胞培養物および生組織サンプルは、複数の動物であると見なされる。好ましくは、非ヒト動物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、マウス、ラット、ウサギ、サル、イヌ、ネコ、霊長動物、またはブタ）である。動物は、トランスジェニック動物であってもヒトクローンであってもよい。用語「対象」は動物を包含する。

【0087】

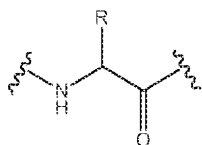
「有効量」：一般に、活性薬剤または薬物送達デバイスに関して言う場合、用語「有効量」は、所望の生物学的反応を発現させるのに必要な量を言う。当業者には認識されるように、薬剤またはデバイスの有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達されるべき薬剤、封入しているマトリックスの組成、標的組織などの因子に依存して、変動し得る。例えば、個体を免疫するために送達されるべき抗原を含有する微粒子の有効量は、投与された抗原を有する生物の感染を予防するのに十分な免疫応答を生じさせる量である。

【0088】

「天然アミノ酸」は、本明細書において使用される場合、天然に存在するタンパク質中に見られる一般的な、天然に存在するL-アミノ酸のいずれか1つ、例えば、グリシン(Gly)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)、リジン(Lys)、アルギニン(Arg)、ヒスチジン(His)、プロリン(Pro)、セリン(Ser)、トレオニン(Thr)、フェニルアラニン(Phe)、チロシン(Tyr)、トリプトファン(Trp)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、システイン(Cys)、メチオニン(Met)、またはその立体異性体、例えば、イソグルタミン酸(iGlu)またはイソアスパラギン酸(iAsp)を指す。特別の定めのない限り、アミノ酸への言及は、アミノ酸それ自体およびその立体異性体を含む。例えば、用語「グルタミン酸」はGluおよびiGluの両方を含み、一方、用語「アスパラギン酸」はAspおよびiAspの両方を含む。

【0089】

「非天然アミノ酸」は、本明細書において使用される場合、天然アミノ酸ではない任意のアミノ酸を指す。これには、例えば、 α -、 β -、 γ -、D-、L-アミノアシル残基を含むアミノ酸が含まれる。より一般に、非天然アミノ酸は、一般式



の残基を含み、ここで、側鎖Rは、天然に存在するアミノ酸側鎖以外の鎖である。例示的な非天然アミノ酸としては、サルコシン(N-メチルグリシン)、シトルリン(cit)、ホモシトルリン、 β -ウレイドアラニン、チオシトルリン、ヒドロキシプロリン、アロトレオニン、

ピペコリン酸(ホモプロリン)、 α -アミノイソ酪酸、tert-ブチルグリシン、tert-ブチルアラニン、アロ-イソロイシン、ノルロイシン、 α -メチルロイシン、シクロヘキシルグリシン、 β -シクロヘキシルアラニン、 β -シクロペンチルアラニン、 α -メチルプロリン、フェニルグリシン、 α -メチルフェニルアラニン、およびホモフェニルアラニンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0090】

「アルキル」は、それ自体でまたは別の用語の一部分として、本明細書において使用される場合、示される数の炭素原子を有する、置換または非置換、直鎖または分岐鎖、飽和または不飽和の炭化水素を指す（例えば、「 $-C_{1\sim 8}$ アルキル」または「 $-C_{1\sim 10}$ アルキル」は、それぞれ、1～8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個の炭素原子を有する。代表的な直鎖「 $-C_{1\sim 8}$ 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；一方、分岐鎖- $C_{1\sim 8}$ アルキルとしては、-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、これらに限定されず；不飽和- $C_{2\sim 8}$ アルキルとしては、-ビニル、-アリル、-1-ブテニル、-2-ブテニル、-イソブチレニル、-1-ペンテニル、-2-ペンテニル、-3-メチル-1-ブテニル、-2-メチル-2-ブテニル、-2,3-ジメチル-2-ブテニル、-1-ヘキシル、-2-ヘキシル、-3-ヘキシル、-アセチレニル、-プロピニル、-1-ブチニル、-2-ブチニル、-1-ペンチニル、-2-ペンチニル、および-3-メチル-1-ブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、アルキル基は非置換である。アルキル基は、1つまたは複数の基で置換され得る。他の局面において、アルキル基は飽和されている。

【0091】

「アルキレン」は、それ自体でまたは別の用語の一部分として、本明細書において使用される場合、親アルカンの同じまたは2つの異なる炭素原子からの2つの水素原子の除去によって誘導される2つの一価のラジカル中心を有し、かつ、指定数の炭素原子、典型的に1～10個の炭素原子の、置換または非置換、飽和または不飽和、分岐鎖または直鎖または環式炭化水素基を指す。典型的なアルキレン基としては、メチレン ($-CH_2-$)、1,2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1,3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、アルキレンは、分岐鎖または直鎖炭化水素である（即ち、それは環式炭化水素ではない）。本明細書において提供される態様のいずれかにおいて、アルキレンは飽和アルキレンであり得る。

【0092】

「アリール」は、それ自体でまたは別の用語の一部分として、本明細書において使用される場合、親芳香族環系の単一の炭素原子からの1つの水素原子の除去によって誘導される6～20個の炭素（好ましくは6～14個の炭素）原子の置換または非置換の一価炭素環式芳香族炭化水素基を意味する。いくつかのアリール基は、「Ar」としての例示的な構造で表される。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、ビフェニルなどから誘導される基が挙げられるが、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。

【0093】

「アリーレン」は、それ自体でまたは別の用語の一部分として、本明細書において使用される場合、上記に定義される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た（即ち、それは二価である）アリール基であり、フェニルを例示的な基として、下記の構造

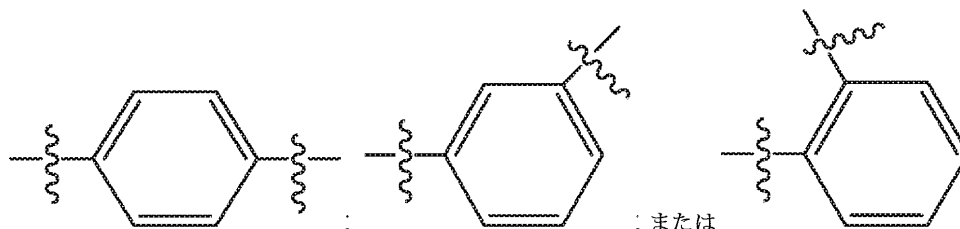
10

20

30

40

50



において示されるようなオルト、メタ、またはパラ配向にあり得る。

【0094】

いくつかの態様において、例えば、多官能性リンカーまたは薬物ユニットがアリーレンを含む場合、アリーレンは、上記に定義されるアリール基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたアリール基である（即ち、アリーレンは二価または三価であり得る）。

【0095】

「ヘテロ環」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書において使用される場合、ある数の（例えば3～8個のまたは $C_3 \sim 8$ ）炭素原子（環員とも呼ばれる）と、N、O、P、またはSより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の1つの水素原子の除去によって誘導される、一価の置換または非置換芳香族（「ヘテロアリール」）または非芳香族（「ヘテロシクロアルキル」）の単環式、二環式、三環式、または四環式環系を指す。ヘテロ環中の1つまたは複数のN、C、またはS原子が酸化され得る。ヘテロ原子を含む環は芳香族であっても非芳香族であってもよい。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にてそのペンダント基へ結合される。ヘテロ環（例えば、 $C_3 \sim 8$ 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、ベンゾチオフェン、インドリル、ベンゾピラゾリル、ピロリル、チオフェニル（チオフェン）、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。

【0096】

「ヘテロシクロ」または「ヘテロシクロ-」は、本明細書において使用される場合、上記に定義されるヘテロ環の追加の水素原子のうちの1つまたは複数が結合で置き換えられたヘテロ環基（例えば、 $C_3 \sim 8$ ヘテロ環）を指す（即ちそれは多価、例えば二価または三価である）。いくつかの態様において、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がヘテロシクロを含む場合、ヘテロシクロは、上記に定義されるヘテロ環基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたヘテロ環基である（即ち、ヘテロシクロは二価または三価であり得る）。

【0097】

「炭素環」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書において使用される場合、親環系の環原子からの1つの水素原子の除去によって誘導される、ある数の（例えば、3～8個のまたは $C_3 \sim 8$ ）炭素原子（環員とも呼ばれる）を有する、一価の置換または非置換芳香族（「アリール」）または飽和もしくは不飽和非芳香族（「シクロアルキル」）の単環式、二環式、三環式、または四環式炭素環式環系である。炭素環は、3、4、5、6、7、または8員であり得る。代表的な $C_3 \sim 8$ 炭素環としては、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、フェニル、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。

【0098】

「カルボシクロ」または「カルボシクロ-」は、それ自体でまたは別の用語の一部として、本明細書において使用される場合、上記に定義される $C_3 \sim 8$ 炭素環基の水素原子の別

のものが結合で置き換えられた炭素環基を指す（即ち、それは二価である）。選択される態様において、例えば、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がカルボシクロを含む場合、カルボシクロは、上記に定義される炭素環基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられた炭素環基である（即ち、カルボシクロは二価または三価であり得る）。

【0099】

「ヘテロアルキル」は、それ自体でまたは別の用語と組み合わせて、本明細書において使用される場合、特別の定めのない限り、指定数の炭素原子と、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り、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、安定した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、ここで、窒素および硫黄原子は酸化されてもよく、窒素ヘテロ原子は四級化されてもよい。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の位置に、または、アルキル基が分子の残りへ結合される位置に、配置され得る。ヘテロ原子Siは、アルキル基が分子の残り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得る。例としては、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{H})=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ および $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ のように、2つまでのヘテロ原子が連続してもよい。好ましい態様において、 $\text{C}_1\sim 4$ ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1～4個の炭素原子および1または2個のヘテロ原子を有し、 $\text{C}_1\sim 3$ ヘテロアルキルまたはヘテロアルキレンは、1～3個の炭素原子および1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されている。

【0100】

「ヘテロアルキレン」は、それ自体でまたは別の置換基の一部として、本明細書において使用される場合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ および $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ によって例示されるような、ヘテロアルキル（上記に議論される通り）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、鎖末端のいずれかまたは両方を占めることができる。さらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基について、連結基の配向は暗示されない。選択される態様において、例えば、親水基、多官能性リンカー、またはリンカー-薬物部分がヘテロアルキレンを含む場合、ヘテロアルキレンは、上記に定義されるヘテロアルキル基の水素原子のうちの1つまたは2つが結合で置き換えられたヘテロアルキル基である（即ち、ヘテロアルキレンは二価または三価であり得る）。

【0101】

「置換されてもよい」は、本明細書において使用される場合、化学部分（例えば、アルキル、ヘテロアルキル、炭素環、およびヘテロ環など）が置換されるかまたは非置換であるかのいずれかであることを意味する。特別の定めのない限り、本明細書に開示される化学部分は置換されてもよい。化学部分が置換される場合、1つまたは複数の水素原子が、各々独立して、置換基で置き換えられる。典型的な置換基としては、 $-\text{X}'$ 、 $-\text{R}'$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_3$ 、 $=\text{NR}'$ 、 $-\text{C}(\text{X}')_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{NCS}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}')_2$ 、 $-\text{PO}_3^-$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{AsO}_2\text{H}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{X}'$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{OR}'$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{SR}'$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{SR}'$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}')_2$ 、または $\text{C}(=\text{NR}')\text{N}(\text{R}')_2$ 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、 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1\sim 20}$ アルキル、 $-\text{C}_{6\sim 20}$ アリール、 $-\text{C}_3\sim \text{C}_{14}$ 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オキソ(=O)も含まれる。

【0102】

「リンカー-薬物部分」は、本明細書において使用される場合、本明細書に開示されるコ

ンジュゲートの非ターゲティング部分を指す。リンカー-薬物部分のリンカーコンポーネントは、多官能性リンカーと薬物ユニットとの間に挿入された、放出可能アセンブリユニットと呼ばれる放出機構を有する。

【0103】

「多官能性リンカー」は、本明細書において使用される場合、1つまたは複数の親水基、1つまたは複数の薬物ユニット、およびターゲティング部分（例えば、PBRM）を連結して、本明細書に開示されるようなコンジュゲートまたはスキャフォールドを形成する、リンカーを指す。多官能性リンカーへのこれらのコンポーネントの連結は、並列または直列のいずれであってもよい。いくつかの態様において、多官能性リンカーは、ターゲティング部分と親水基との間のペプチド部分を含み、ここで、ペプチド部分は少なくとも2個のアミノ酸を含む。他の態様において、親水基がポリアルコールまたはその誘導体である場合、多官能性リンカーは、少なくとも2個のアミノ酸のペプチド部分を含む必要がない。他の態様において、親水基がグルコシル-アミン、ジ-グルコシル-アミン、トリ-グルコシル-アミン、またはそれらの誘導体である場合、多官能性リンカーは、少なくとも2個のアミノ酸のペプチド部分を含む必要がない。

【0104】

本明細書において使用される場合、句「並列配向」、「並列配置」、「並列連結」、または同様の用語は、並列配置または並列配向または並列連結されたコンポーネントが、各々が多官能性リンカーへ拘束された1つの末端と1つの遊離末端とを有するように、多官能性リンカーへ接続されているコンフィギュレーションを指す。用語「並列」は、本明細書において使用され、2つのコンポーネントが、空間で並んでいることや、いくらかまたはそれらの全長にわたってそれらの間で同じ距離を有することを表すために使用されるものではない。並列配向されたコンポーネント自体が分岐して複数の末端を有する場合、それは依然として拘束末端を1つのみ有する。いくつかの態様において、所与のリンカー-薬物部分についての疎水性をマスクするために必要とされる親水基のみが、薬物ユニットに対して並列配向にあり、これは、多官能性リンカーへ連結された薬物ユニットおよび親水基の全てが互いに対して並列配向にあることを必ずしも必要とするとは限らない。他の態様において、多官能性リンカーへ連結された薬物ユニットおよび親水基の全てが互いに対して並列配向にある。

【0105】

句「直列配向」または「直列配置」または「直列連結」または同様の用語は、直列配向されたコンポーネントが2つの拘束末端を有するように接続されている、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールド中のコンポーネントのコンフィギュレーションを指し、各末端は、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドの異なるコンポーネントへ連結されている。例えば、PEGユニットまたはサブユニットを特徴付ける、1つまたは複数の(OC₂H₄)サブユニットが、薬物ユニットとターゲティング部分との間に挿入されている。

【0106】

「遊離薬物」は、本明細書において使用される場合、親水基またはリガンドユニットの分解産物に直接的にも間接的にも共有結合していない、薬物部分の生物学的に活性な形態を指す。遊離薬物は薬物を指すことがあり、これは、リンカー-薬物部分中の放出可能アセンブリユニットによって提供される放出機構を介して多官能性リンカーから開裂された直後に、または、細胞内変換もしくは代謝後に (to subsequent)、存在するためである。いくつかの局面において、遊離薬物は、形態H-Dを有するか、または荷電部分として存在し得る。遊離薬物は、所望の生物学的効果を発揮することができる薬理活性種である。いくつかの局面において、薬理活性種は親薬物でなくともよく、後続の細胞内代謝を受けていないターゲティング部分へ薬物を連結するリンカーのコンポーネントを含んでもよい。

【0107】

疎水性は、SlogPを使用して測定することができる。SlogPは、オクタノール／水分配係数（暗示的な水素を含む）の対数として定義され、Chemical Computing Groupから

10

20

30

40

50

のプログラムMOE（商標）を使用して計算することができる（SlogP値は、Wildman, S. A., Crippen, G.M.; Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions; J. Chem. Inf. Comput. Sci. 39 No. 5 (1999) 868-873)を使用して計算される）。

【0108】

ある態様において、本開示は、ターゲティング部分-薬物コンジュゲートの集団を含む、ターゲティング部分-薬物コンジュゲート組成物を提供する。ターゲティング部分-薬物コンジュゲートは、1つのターゲティング部分ユニットおよびそれへ接続された複数のリンカー-薬物部分を含む。好ましくは、コンジュゲート中においてターゲティング部分1つ当たり平均約2～約14、約3～約10、または約3～約5個のリンカー-薬物部分（例えば、式(I)のd₁₃）がある。ターゲティング部分への例示的な接続はチオエーテル結合による。ターゲティング部分の例示的なコンジュゲーション部位は、鎖間ジスルフィド残基の還元から得られるチオール基、および／またはターゲティング部分中へ導入されたチオール含有残基（例えば、導入されたシステイン）である。接続は、例えば、鎖間ジスルフィド由来および0～8個の導入されたシステイン残基由来のチオール残基によるものであり得る。

10

【0109】

本明細書において使用される場合、ポリマーの「分子量」または「MW」は、特別の定めのない限り、重量平均分子量を指す。

【0110】

本開示は、本化合物において生じる原子の全ての同位体を包含するように意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子が包含される。一般的な例であって限定ではないが、水素の同位体には、トリチウムおよび重水素が包含される。炭素の同位体には、C-13およびC-14が包含される。

20

【0111】

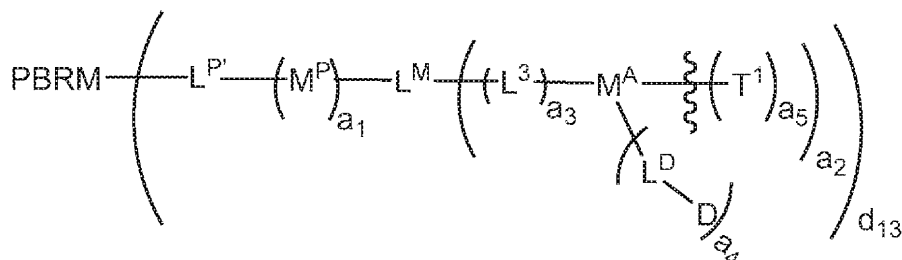
本開示は、化合物（例えば、本明細書に開示される薬物、コンジュゲート、およびスキヤフォールド）の全ての異性体を含むように意図され、この異性体とは、光学異性体および互変異性体を指し、そして、これらを含み、ここで、光学異性体としては、鏡像異性体とジアステレオマー、キラル異性体、および非キラル異性体が挙げられ、光学異性体には、単離された光学異性体、ならびにラセミおよび非ラセミ混合物を含めた光学異性体の混合物が含まれ；ここで、異性体は、単離された形態か、または1つもしくは複数の他の異性体との混合物の状態で存在し得る。

30

【0112】

コンジュゲートおよびペプチド含有スキヤフォールド

一局面において、本開示は、タンパク質ベースの認識分子（PBRM）を有する式(I)のコンジュゲートに関する：



40

(I)

式中、

- a₁は、0～1の整数であり；
- a₂は、1～3の整数であり；
- a₃は、0～1の整数であり；
- a₄は、1～約5の整数であり；

50

a_5 は、1～3の整数であり；

d_{13} は、1～約14の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

L^P は、PBRMを M^P へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 L^P は、PBRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^P を含有し；

M^P は、ストレッチャーユニットであり；

L^M は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^M が結合である場合、 a_2 は1であり、 L^M が三価リンカーである場合、 a_2 は2であり、または L^M が四価リンカーである場合、 a_2 は3であり；

L^3 は、カルボニル含有部分であり；

M^A は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

T^1 は、親水基であり、かつ、 T^1 と M^A の間の



は、 T^1 および M^A の直接的または間接的接続を意味し；

D の各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤であり；かつ

L^D の各出現は、独立して、 D を M^A へ連結する二価リンカー部分であり、かつ少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されると D がその意図される治療効果についての活性形態で放出される。

【0113】

別の局面において、本開示は、式(II)～(XIV)のいずれか1つのペプチド含有スキャフォールドに関する：

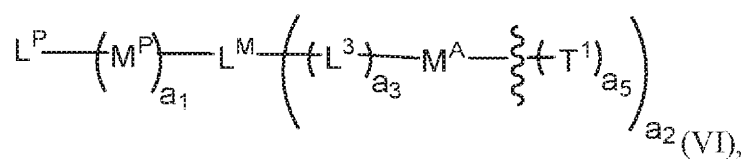
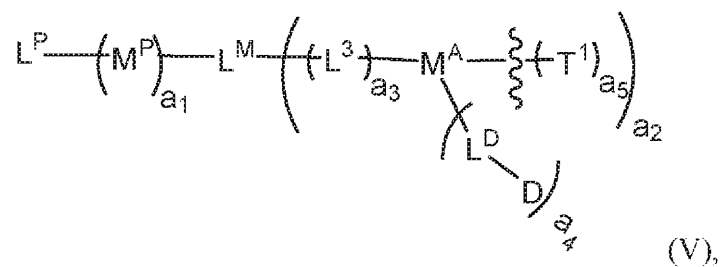
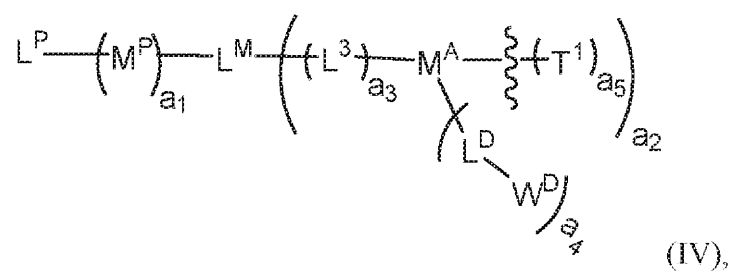
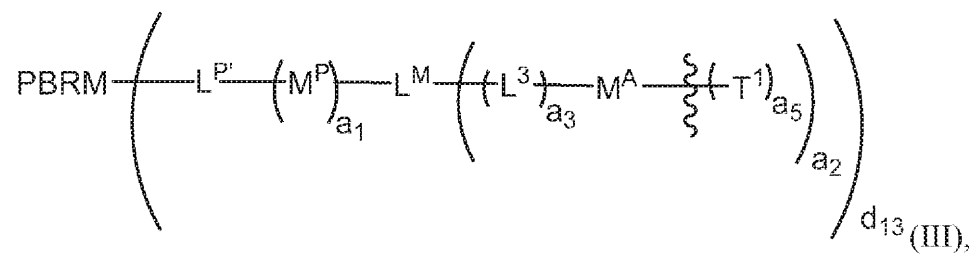
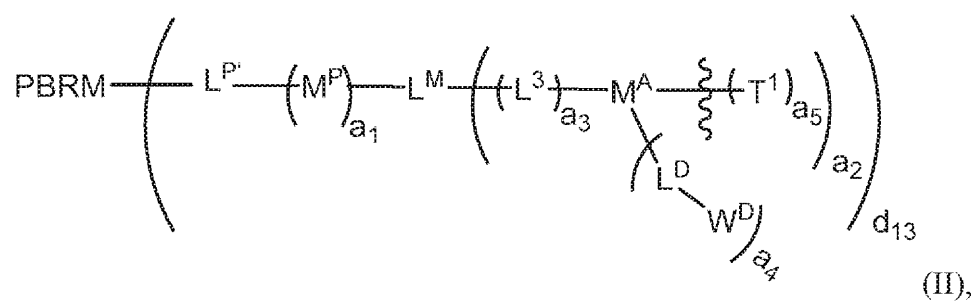
10

20

30

40

50



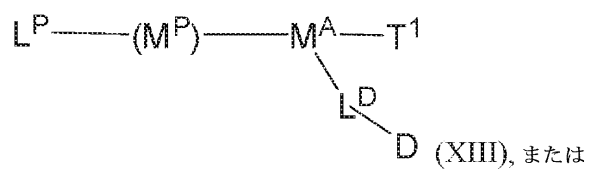
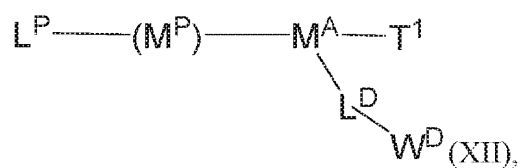
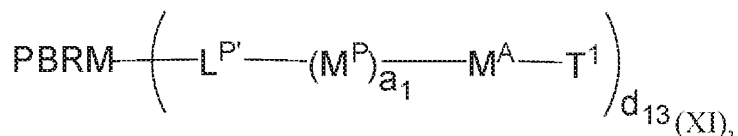
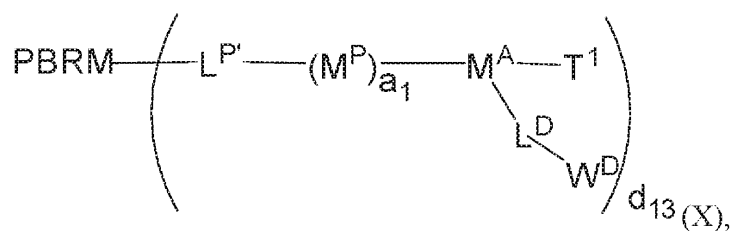
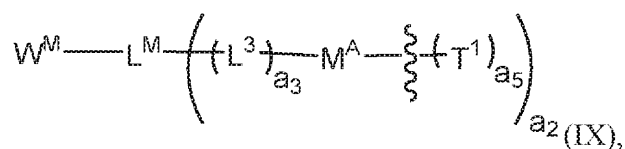
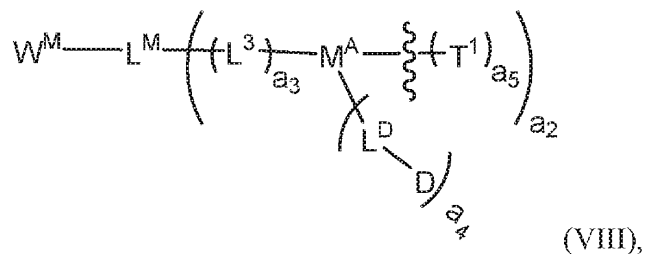
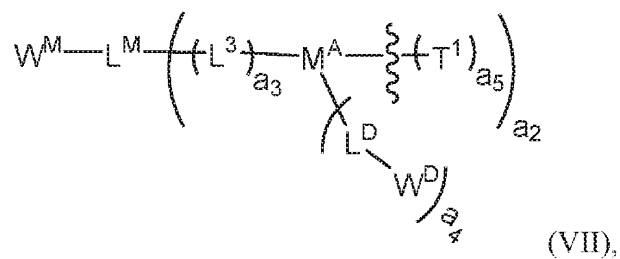
10

20

30

40

50



式中、

a_1 は、0～1の整数であり；

a_2 は、1～3の整数であり；

a_3 は、0～1の整数であり；

a_4 は、1～約5の整数であり；

a_5 は、1～3の整数であり；

d_{13} は、1～約10の整数であり；

PBRMは、タンパク質ベースの認識分子を意味し；

L^P は、PBRMを M^P へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分 L^P は、

10

20

30

40

50

PBRMの官能基と共有結合を形成することができる官能基 W^P を含有し；

M^P は、ストレッチャーユニットであり；

L^M は、結合、または三価もしくは四価リンカーであり、 L^M が結合である場合、 a_2 は1であり、 L^M が三価リンカーである場合、 a_2 は2であり、または L^M が四価リンカーである場合、 a_2 は3であり；

L^3 は、カルボニル含有部分であり；

M^A は、少なくとも2個のアミノ酸を含有するペプチド部分を含み；

T^1 は、親水基であり、かつ、 T^1 と M^A の間の



10

は、 T^1 および M^A の直接的または間接的接続を意味し；

W^M の各出現は、独立して、水素、保護基、脱離基、または共有結合を形成することによって L^M を M^P へ連結することができる官能基であり；

W^D の各出現は、独立して、 $\leq$ 約5 kDaの分子量を有する治療剤(「D」)の官能基と共有結合を形成することができる官能基であり；かつ

L^D の各出現は、独立して、 W^D またはDを M^A へ連結する二価リンカー部分であり、かつ、 L^D は、少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される。

20

【0114】

本開示のコンジュゲートおよびスキャフォールドは、適用可能な場合、以下の特徴のうちの1つまたは複数を含むことができる。

【0115】

一態様において、 d_{13} は、2~14、2~12、2~10、2~8、2~6、2~4、4~10、4~8、4~6、6~14、6~12、6~10、6~8、8~14、8~12、または8~10の整数である。

【0116】

一態様において、 d_{13} は2~4の整数である（例えば、 d_{13} は2、3、または4である）。

【0117】

一態様において、 d_{13} は4~6の整数である（例えば、 d_{13} は4、5、または6である）。

30

【0118】

一態様において、 d_{13} は6~8の整数である（例えば、 d_{13} は6、7、または8である）。

【0119】

一態様において、 d_{13} は6~10の整数である（例えば、 d_{13} は6、7、8、9、または10である）。

【0120】

特定の態様において、 d_{13} は4または5である。

【0121】

いくつかの態様において、 L^3 は、存在する場合、 $-X-C_{1\sim10}$ アルキレン- $C(O)-$ を含み、Xは L^M へ直接連結されており、ここで、Xは、 CH_2 、O、または NR_5 であり、かつ、 R_5 は、水素、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 $C_{3\sim8}$ シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_{1\sim6}$ アルキルである。

40

【0122】

いくつかの態様において、 L^3 は、 $-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ または $-CH_2-(CH_2)_v-C(O)-NR_5-(CH_2)_v-C(O)-$ であり、ここで、各vは独立して1~10の整数である。例えば、 L^3 は、存在する場合、 $-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ または $-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_2-C(O)-$ である。

【0123】

一態様において、各vは独立して1~6もしくは2~4の整数であり、またはvは2である。

【0124】

50

一態様において、 a_4 は1である。

【0125】

一態様において、 a_4 は2である。

【0126】

一態様において、 a_4 は3である。

【0127】

L^P および $L^{P'}$

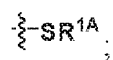
L^P は、PBRMへ連結されていない場合、末端基 W^P を含み、ここで、各 W^P は、独立して

:

(1)



(2)

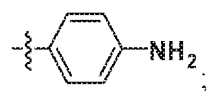


(3)



10

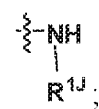
(4)



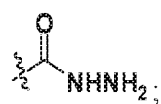
(5)



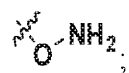
(6)



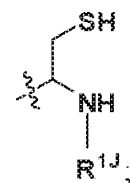
(7)



(8)



(9)



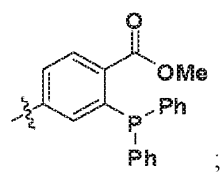
20

30

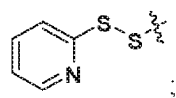
40

50

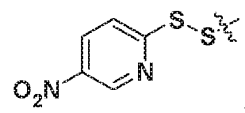
(10)



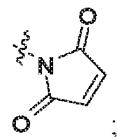
(11)



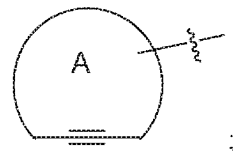
(12)



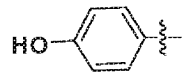
(13)



(14)

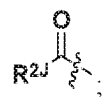


(15)

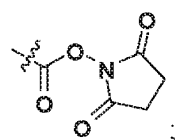


10

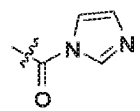
(16)



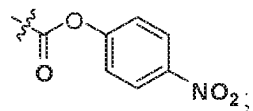
(17)



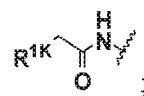
(18)



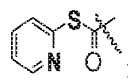
(19)



(20)

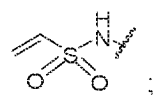


(21)

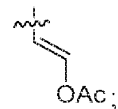


20

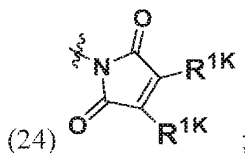
(22)



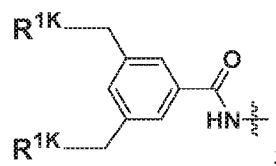
(23)



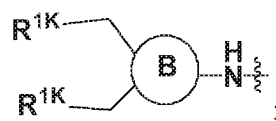
(24)



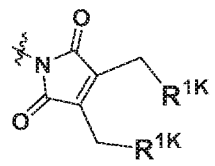
(25)



(26)

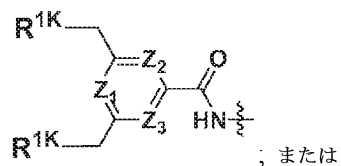


(27)

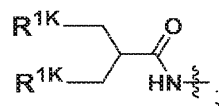


30

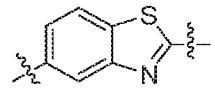
(28)



(29)

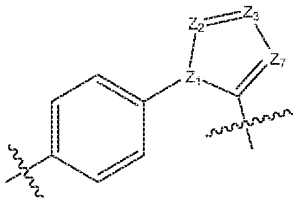


(30)

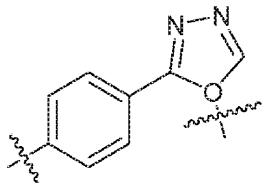


40

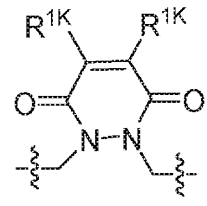
(31)



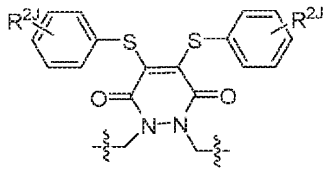
(32)



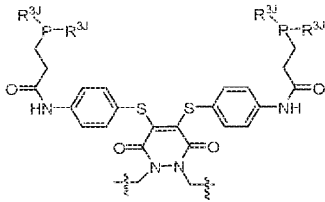
(33)



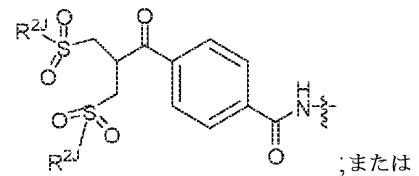
(34)



(35)

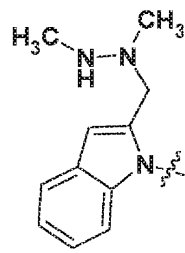


(36)

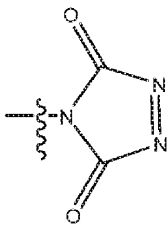


10

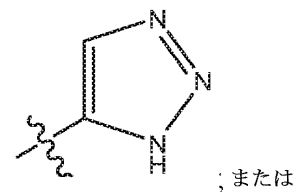
(37)



(38)

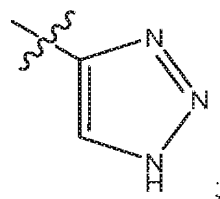


(39)

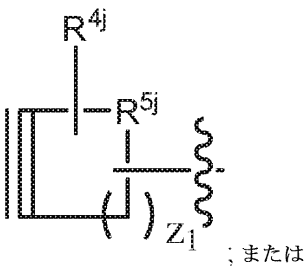


20

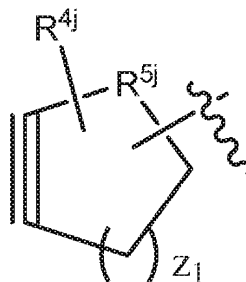
(40)



(41)



(43)



30

であり、ここで、

環Aは、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり；

環Bは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

R^{1K}は、脱離基であり；

R^{1A}は、硫黄保護基であり；

R^{1J}は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり；

R^{2J}は、水素、脂肪族、アリール、ヘテロ脂肪族、または炭素環式部分であり；

R^{3J}は、C₁~6アルキルであり、かつ、Z₁、Z₂、Z₃、およびZ₇の各々は、独立して、炭素または窒素原子であり；

R^{4j}は、水素、ハロゲン、OR、-NO₂、-CN、-S(O)₂R、C₁~24アルキル（例えば、C₁~6アルキル）、または6~24員のアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、C₁~24アルキル（例えば、C₁~6アルキル）、または6~24員のアリールもしくはヘテロアリールは、1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリールで置換されてもよく；または2つの

40

50

R^{4j} が、一緒に、縮環したシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールを形成し； R は、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

R^{5j} は、 $C(R^{4j})_2$ 、 O 、 S 、または NR であり；かつ

z_1 は、整数1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0128】

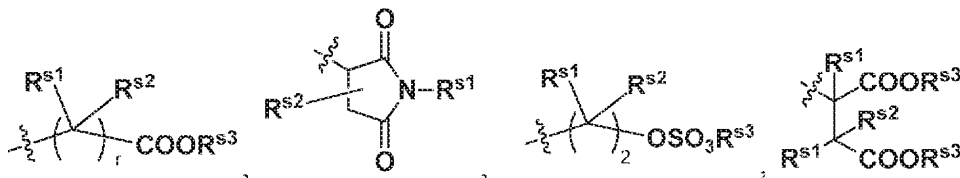
L^P は、PBRMを M^P へ連結する二価リンカー部分であり；その対応する一価部分は L^P である。

【0129】

例えば、各 R^{1K} はハロまたは $RC(O)O-$ であり、ここで、 R は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0130】

例えば、各 R^{1A} は、独立して、



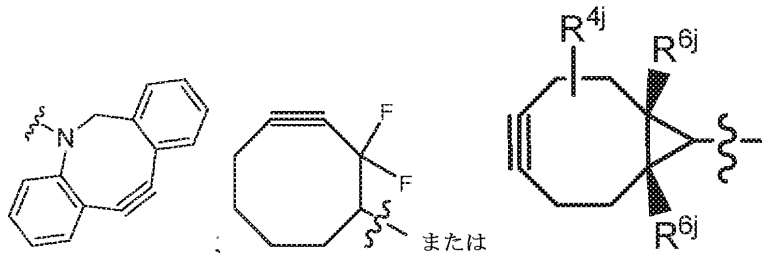
であり、ここで、 r は1または2であり、 R^{s1} 、 R^{s2} 、および R^{s3} の各々は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である。

【0131】

例えば、環Aは、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは5～19員のヘテロシクロアルキルであり得る。

【0132】

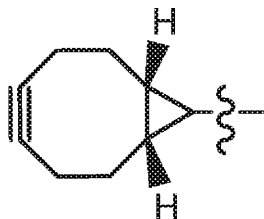
例えば、環Aは、



であり得；ここで、 R^{6j} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim 24$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル）、または6～24員のアリールもしくはヘテロアリールは、1つまたは複数のアリールまたはヘテロアリールで置換されてもよい。

【0133】

例えば、環Aは、



であり得る。

【0134】

例えば、環AまたはBは、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルまたは3～12員のヘテロシクロアルキル

であり得る。

【0135】

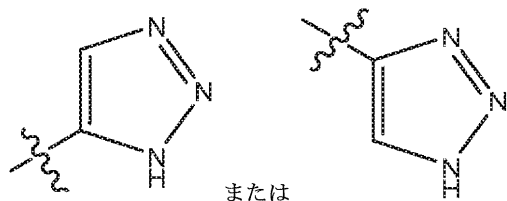
例えば、環AまたはBは、ピペラジニルまたはピペリジニルであり得る。

【0136】

例えば、 R^{s1} 、 R^{s2} 、および R^{s3} の各々は、水素または $C_1\sim 6$ アルキルであり得る。

【0137】

いくつかの態様において、 W^P は、

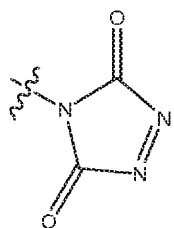


10

である。

【0138】

いくつかの態様において、 W^P は、

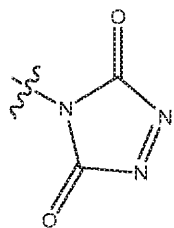


20

である。

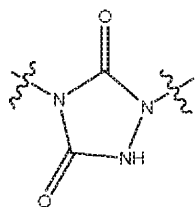
【0139】

いくつかの態様において、 W^P が



30

である場合、 L^P は、

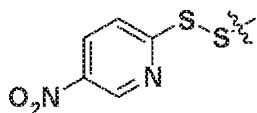


40

を含む。

【0140】

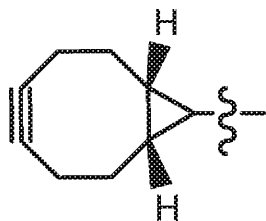
いくつかの態様において、 W^P が



である場合。

50

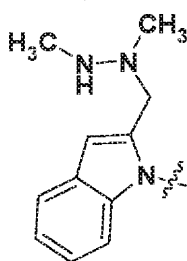
【 0 1 4 1 】

いくつかの態様において、 W^P が

である場合。

10

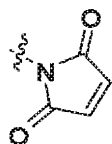
【 0 1 4 2 】

いくつかの態様において、 W^P が

である場合。

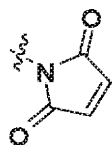
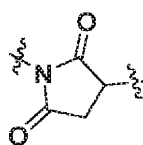
20

【 0 1 4 3 】

いくつかの態様において、 W^P は、

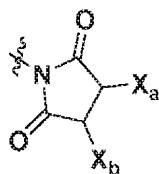
である。

【 0 1 4 4 】

いくつかの態様において、 W^P がである場合、 L^P は、

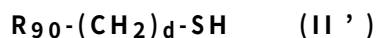
を含む。

【 0 1 4 5 】

いくつかの態様において、 W^P は、

50

であり、ここで、 X_a および X_b の一方はHであり、他方はマレイミドブロッキング部分である。例えば、マレイミドブロッキング化合物（即ち、マレイミドと反応し、それをスクシンイミドへ変換することができる化合物）は、例えば、リンカー-薬物部分とPBRMとの反応をクエンチするために使用され得、マレイミドブロッキング部分は、変換でスクシンイミドへ結合された化学部分を指す。例えば、マレイミドブロッキング部分は、マレイミド基と式(II')のチオール含有化合物との反応で2つのオレフィン炭素原子のうちの1つに共有結合し得る部分である：



式中、

R_{90} は、 NHR_{91} 、 OH 、 $COOR_{93}$ 、 $CH(NHR_{91})COOR_{93}$ 、または置換フェニル基であり；

R_{93} は、水素または $C_1\sim 4$ アルキルであり；

R_{91} は、水素、 CH_3 、または CH_3CO であり、かつ

d は、1～3の整数である。

【0146】

例えば、マレイミドブロッキング化合物は、システイン、N-アセチルシステイン、システインメチルエステル、N-メチルシステイン、2-メルカプトエタノール、3-メルカプトプロパン酸、2-メルカプト酢酸、メルカプトメタノール（即ち、 $HOCH_2SH$ ）、ベンジルチオール（ここで、フェニルは1つまたは複数の親水性置換基で置換されている）、または3-アミノプロパン-1-チオールであり得る。フェニルの1つまたは複数の親水性置換基は、 O 、 H 、 SH 、メトキシ、エトキシ、 $COOH$ 、 CHO 、 $COC_1\sim 4$ アルキル、 NH_2 、 F 、シアノ、 SO_3H 、 PO_3H などを含む。

【0147】

例えば、マレイミドブロッキング基は $-S-(CH_2)_d-R_{90}$ であり、ここで、

R_{90} は、 OH 、 $COOH$ 、または $CH(NHR_{91})COOR_{93}$ であり；

R_{93} は、水素または CH_3 であり；

R_{91} は、水素または CH_3CO であり；かつ

d は、1または2である。

【0148】

例えば、マレイミドブロッキング基は $-S-CH_2-CH(NH_2)COOH$ である。

【0149】

ストレッチャーユニット M^P

M^P は、存在する場合、 $-(Z_4)-[(Z_5)-(Z_6)]_z-$ であり、 Z_4 は L^P または L^P へ連結されており、 Z_6 は L^M へ連結されており；ここで、

z は、1、2、または3であり；

Z_4 は、

10

20

30

40

50



40

50

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；かつ

各 Z_6 は、独立して、非存在、 $-C_1\sim 10$ アルキル- R_3 -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- NR_5 -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- $C(O)$ -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- O -、 $-C_1\sim 10$ アルキル- S -、または $-(C_1\sim 10$ アルキル- $R_3)_{g1}-C_1\sim 10$ アルキル- $C(O)$ -であり；

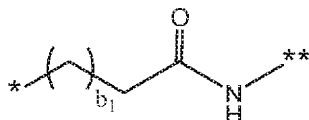
各 R_3 は、独立して、 $-C(O)-NR_5$ -または $-NR_5-C(O)-$ であり；

各 R_5 は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $COOH$ 、または $COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；かつ

g_1 は、1～4の整数である。

【0150】

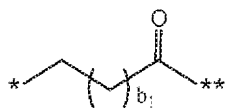
一態様において、 Z_4 は、



であり、例えば、ここで b_1 は1または4である。

【0151】

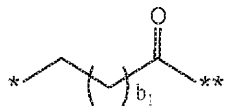
別の態様において、 Z_4 は、



であり、例えば、ここで b_1 は4である。

【0152】

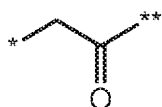
別の態様において、 Z_4 は、



であり、例えば、ここで b_1 は0である。

【0153】

別の態様において、 Z_4 は、



である。

【0154】

いくつかの態様において、各 Z_5 は、独立して、ポリアルキレングリコール(PAO)、例えばこれらに限定されないが、低級アルキレンオキシドのポリマー、例えばプロピレンオキシド、特に、エチレンオキシドのポリマー、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらの共重合体、およびそれらのブロック共重合体である。他の態様において、ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコール(PEG)であり、多分散PEG、単分散PEG、およびディスクリートPEG (discrete PEG)を含むがこれらに限定されない。多分散PEGは、サイズおよび分子量の不均一な混合物であり、一方、単分散PEGは、典型的に、不均一な混合物から精製され、従って、単一の鎖長および分子量を提供する。別の態様において、PEGユニットは、ディスクリートPEGであり、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。いくつかの態様において、ポリエチレングリコールはmPEGである。

【0155】

10

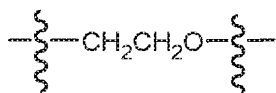
20

30

40

50

本明細書において使用される場合、サブユニットは、PEGユニットを指す場合、式



を有するポリエチレングリコールサブユニットを指す。いくつかのそのような態様において、PEGユニットは複数のPEGサブユニットを含む。

【0156】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、ポリアルキレングリコール(PAO)、例えば、PEGユニットである。

【0157】

一態様において、PEGユニットは1~6個のサブユニットを含む。

【0158】

別の態様において、PEGユニットは1~4個のサブユニットを含む。

【0159】

他の態様において、PEGユニットは1~3個のサブユニットを含む。

【0160】

一態様において、PEGユニットは2個のサブユニットを含む。

【0161】

別の態様において、PEGユニットは1個のサブユニットを含む。

【0162】

他の態様において、PEGユニットは、PEG連結ユニットによって一緒に連結された1つまたは複数のPEGサブユニットを含む。繰り返し $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ -サブユニットの1つまたは複数の鎖を連結するPEG連結ユニットは、 Z_6 であり得る。例えば、 Z_6 は、 $-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル- R_3 -、 $-\text{C}_{2\sim 10}$ アルキル-NH-、 $-\text{C}_{2\sim 10}$ アルキル-C(O)-、 $-\text{C}_{2\sim 10}$ アルキル-O-、または $-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル-Sであり、ここで、 R_3 は、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_5$ -または $-\text{NR}_5-\text{C}(\text{O})-$ である。

【0163】

いくつかの態様において、PEG連結ユニットは、 $-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル-C(O)-NH-または $-\text{C}_{1\sim 10}$ アルキル-NH-C(O)-である。一態様において、PEG連結ユニットは $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ である。

【0164】

いくつかの態様において、各 Z_5 は存在しない（非存在である）。

【0165】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は存在しない。

【0166】

いくつかの態様において、各 Z_5 は $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_2-$ である。

【0167】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_2-$ である。

【0168】

いくつかの態様において、各 Z_5 は、独立して、 R_{57} - R_{17} である。例えば、各 Z_5 は、独立して、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} である。

【0169】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_5 は、 R_{57} - R_{17} 、例えば、 R_{17} 、 NHR_{17} 、 OR_{17} 、または SR_{17} である。

【0170】

いくつかの態様において、各 Z_6 は存在しない。

【0171】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_6 は存在しない。

【0172】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、 Z_5 および Z_6 のうちの少なくとも1つは非存在ではない。

【0173】

いくつかの態様において、各 Z_6 は、独立して、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル- R_3 -、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-NH-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-C(O)-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-O-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-S-、または $-(C_{1\sim 10}$ アルキル- R_3) $_{g_1}$ - $C_{1\sim 10}$ アルキル-C(O)-である。例えば、 g_1 は1~4の整数である。

【0174】

いくつかの態様において、 z が2または3である場合、少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル- R_3 -、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-NH-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-C(O)-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-O-、 $-C_{1\sim 10}$ アルキル-S-、または $-(C_{1\sim 10}$ アルキル- R_3) $_{g_1}$ - $C_{1\sim 10}$ アルキル-C(O)-である。例えば、 g_1 は1~4の整数である。

10

【0175】

いくつかの態様において、各 Z_6 は独立して、または少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_{2\sim 10}$ アルキル-C(O)-、例えば、 $-(CH_2)_2$ -C(O)-である。

【0176】

いくつかの態様において、各 Z_6 は独立して、または少なくとも1つの Z_6 は、 $-C_{2\sim 10}$ アルキル- R_3 - $C_{2\sim 10}$ アルキル-C(O)-、例えば、 $-(CH_2)_2$ -C(O)NH- $(CH_2)_2$ -C(O)-である。

【0177】

いくつかの態様において、各 Z_6 は独立して、または少なくとも1つの Z_6 は、 $-(C_{2\sim 10}$ アルキル- R_3) $_{g_1}$ - $C_{2\sim 10}$ アルキル-C(O)-、例えば、 $-(CH_2)_2$ -C(O)NH- $(CH_2)_2$ -NHC(O)- $(CH_2)_2$ -C(O)-である。

20

【0178】

一態様において、 $-[(Z_5)-(Z_6)]_z$ -は非存在ではない。

【0179】

一態様において、 $-[(Z_5)-(Z_6)]_z$ -は結合である。

【0180】

一態様において、 $-[(Z_5)-(Z_6)]_z$ -は、 $-(CH_2CH_2O)_2$ - $(CH_2)_2$ -C(O)-NH- $(CH_2CH_2O)_2$ -である。

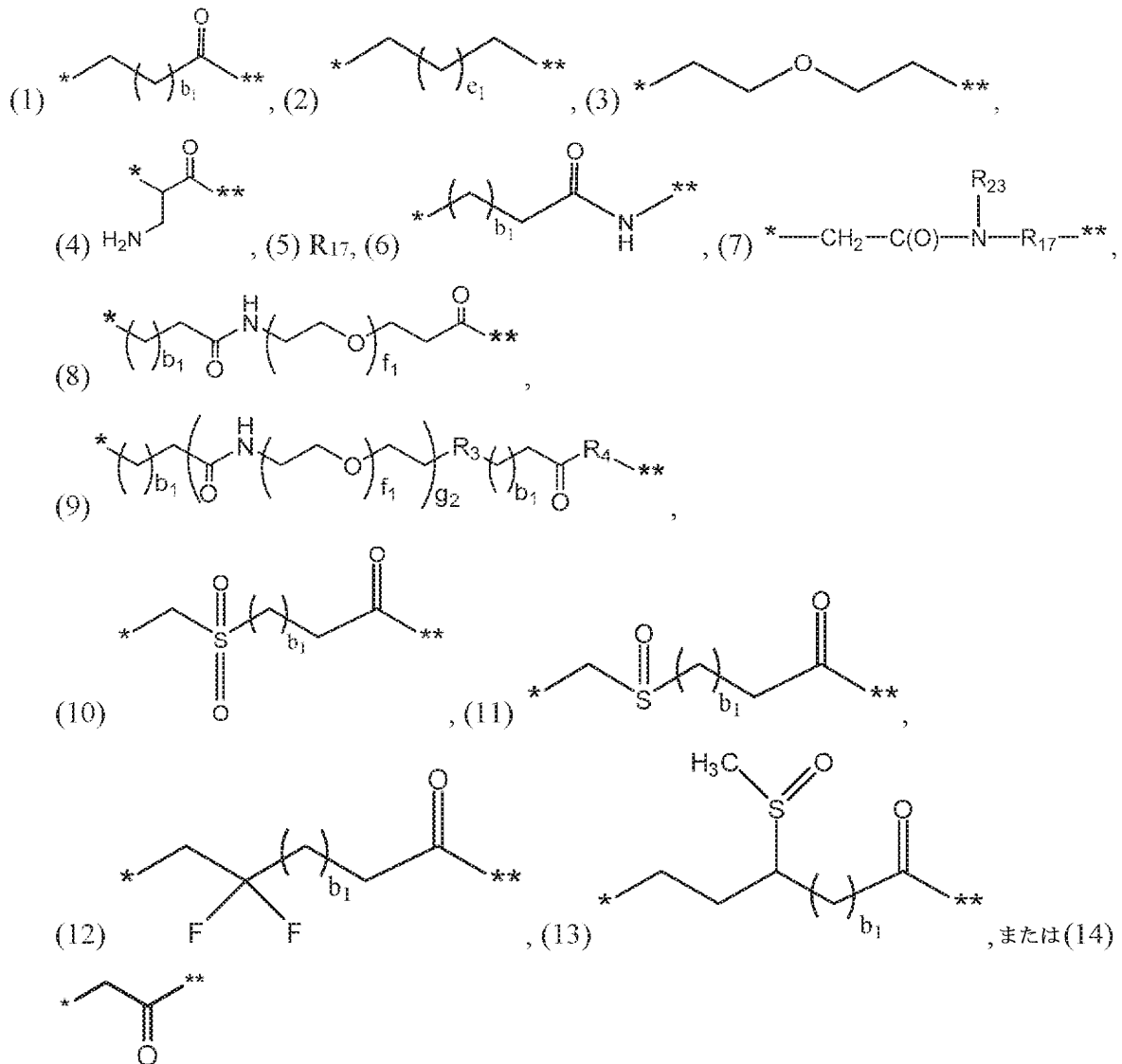
【0181】

いくつかの態様において、 M^P は、存在する場合、

30

40

50



であり、ここで、*はL^PまたはL^Pへの接続を意味し、かつ、**はL^Mへの接続を意味し；

R₃、R₅、R₁₇、およびR₂₃は、本明細書に定義される通りであり；

R₄は、結合または-NR₅-(CR₂₀R₂₁)-C(O)-であり；

各R₂₀およびR₂₁は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、ヒドロキシル化C₆~10アリール、ポリヒドロキシル化C₆~10アリール、5~12員ヘテロ環、C₃~8シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃~8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃~8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

各b₁は、独立して0~6の整数であり；

e₁は、0~8の整数であり、

各f₁は、独立して1~6の整数であり；かつ

g₂は、1~4の整数である。

【0182】

いくつかの態様において、b₁は1である。

【0183】

いくつかの態様において、各f₁は独立して1または2である。

【0184】

いくつかの態様において、f₁は2である。

【0185】

いくつかの態様において、g₂は1または2である。

【0186】

いくつかの態様において、 g_2 は2である。

【0187】

いくつかの態様において、 R_{17} は非置換である。

【0188】

いくつかの態様において、 R_{17} は置換されてもよい。

【0189】

いくつかの態様において、 R_{17} は、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換されてもよく、ここで、 x は1~4の整数であり、かつ、各 R^a は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキルおよび $C_1\sim 6$ ハロアルキルより選択され、または、2つの R^a 基は、それらが結合されている窒素と組み合わせられて、アゼチジニル、ピロリジニル、またはピペリジニル基を形成する。

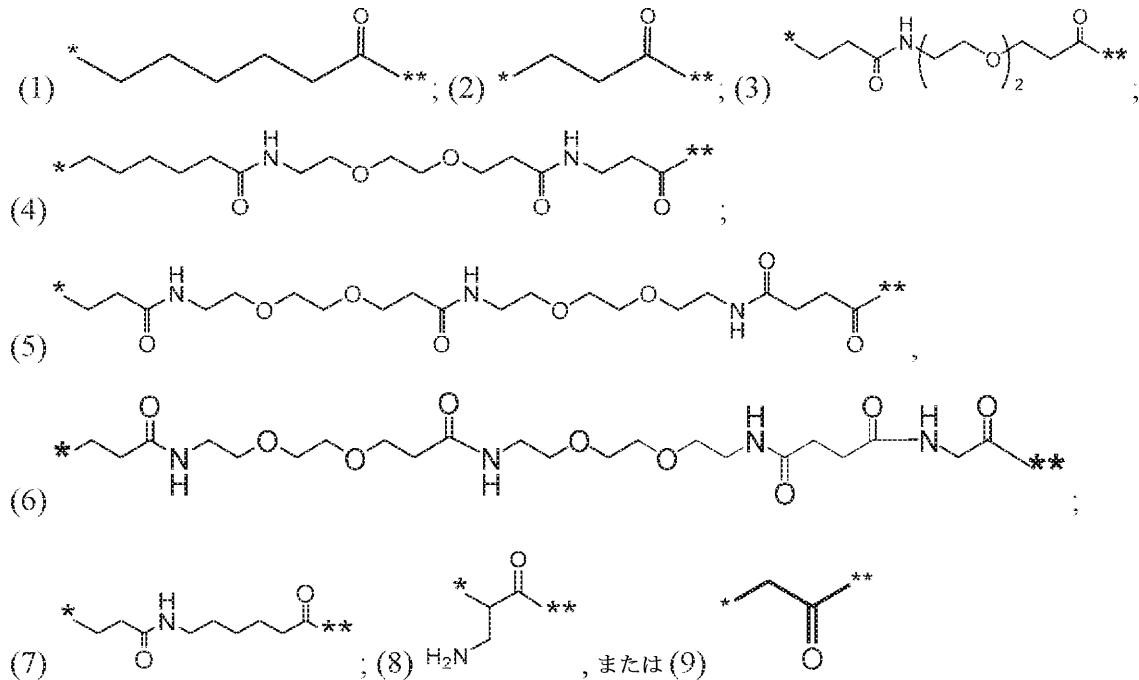
10

【0190】

いくつかの態様において、 R^{17} は、 $-C_2\sim 5$ アルキレン- $C(=O)-$ であり、ここで、アルキレンは、基本ユニット、例えば、 $-(CH_2)_xNH_2$ 、 $-(CH_2)_xNHR^a$ 、および $-(CH_2)_xN(R^a)_2$ によって置換されてもよく、ここで、 x および R^a は本明細書に定義される通りである。

【0191】

いくつかの態様において、 M^P は、存在する場合、



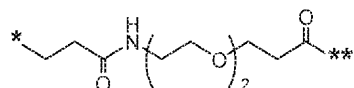
20

30

であり、ここで、*は L^P または L^P への接続を意味し、かつ、**は L^M への接続を意味する。

【0192】

いくつかの態様において、 M^P は、存在する場合、

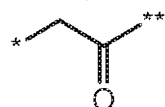


40

であり、ここで、*は L^P または L^P への接続を意味し、かつ、**は L^M への接続を意味する。

【0193】

いくつかの態様において、 M^P は、存在する場合、



50

であり、ここで、*は L^P または L^P への接続を意味し、かつ、**は L^M への接続を意味する。

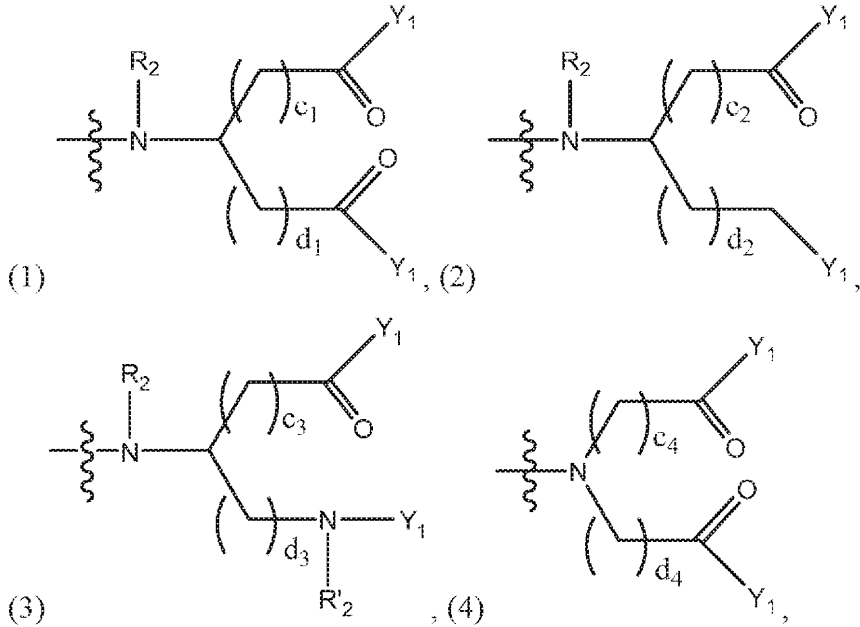
【0194】

L^M および W^M

L^M は、結合、またはマルチアームドリンカー（例えば、三価もしくは四価、または3つもしくは4つのアームを有する）であり、ここで、各アームは同じであっても異なってもよい。

【0195】

いくつかの態様において、 a_2 は2であり、 L^M は、



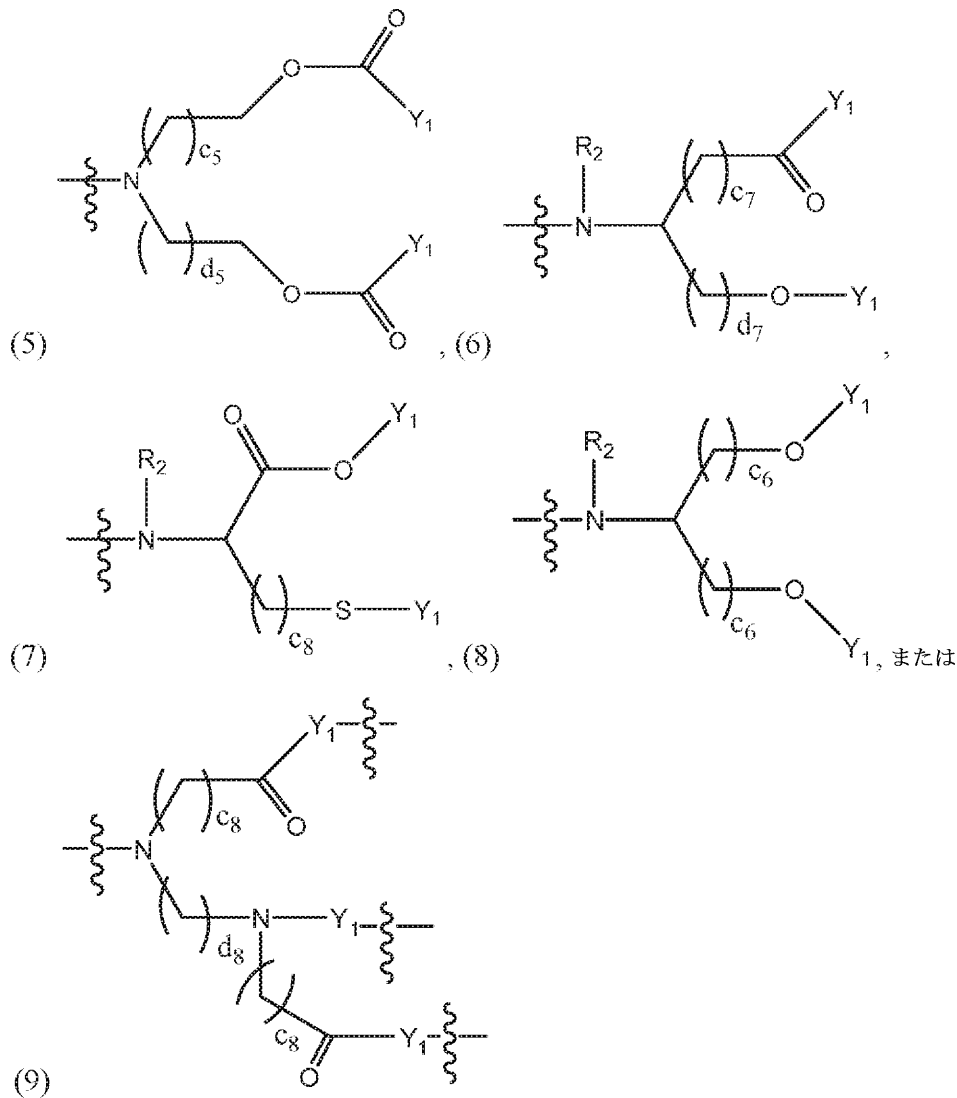
10

20

30

40

50



10

20

30

であり、ここで、



は、存在する場合は M^P への接続を、または M^P が存在しない場合は L^P または L^P' への接続を意味し；

Y_1 は、存在する場合は L^3 への接続を、または L^3 が存在しない場合は M^A への接続を意味し；

R_2 および R_2 は、各々独立して、水素、置換されてもよい $C_1\sim 6$ アルキル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルケニル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルキニル、置換されてもよい $C_3\sim 19$ 分岐鎖アルキル、置換されてもよい $C_3\sim 8$ シクロアルキル、置換されてもよい $C_6\sim 10$ アリール、置換されてもよいヘテロアリール、置換されてもよい $C_1\sim 6$ ヘテロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_1\sim 6$ ヘテロアルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよいアリールカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルコシカルボニル、 $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、アリールカルボニルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイル、置換されてもよい $C_2\sim 6$ アルカノイルオキシ、置換されてもよい $C_2\sim 6$ 置換アルカノイルオキシ、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_7 、および c_8 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数であり；かつ

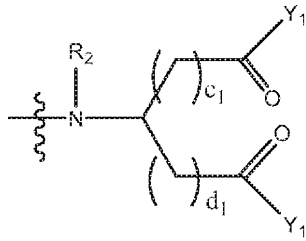
40

50

d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 の各々は、独立して0～10の範囲にある整数である。

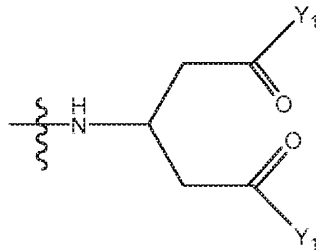
【0196】

いくつかの態様において、 a_2 は2であり、 L^M は、



10

例えば、



20

である。

【0197】

いくつかの態様において、 c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_7 、および c_8 は、各々独立して、0または1である。

【0198】

いくつかの態様において、 c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_7 、および c_8 は、各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0199】

いくつかの態様において、 c_1 、 c_2 、 c_3 、 c_4 、 c_5 、 c_7 、および c_8 は、各々独立して、0、1、または2である。

30

【0200】

いくつかの態様において、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は、各々独立して、0または1である。

【0201】

いくつかの態様において、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は、各々独立して、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である。

【0202】

いくつかの態様において、 d_1 、 d_2 、 d_3 、 d_4 、 d_5 、および d_7 は、各々独立して、1、2、3、または4である。

【0203】

いくつかの態様において、 R_2 および R_2 は、各々独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルである。

【0204】

いくつかの態様において、 R_2 および R_2 は、各々独立して、水素または $C_1\sim 6$ アルキルである。

40

【0205】

いくつかの態様において、 R_2 および R_2 は、各々独立して、水素である。

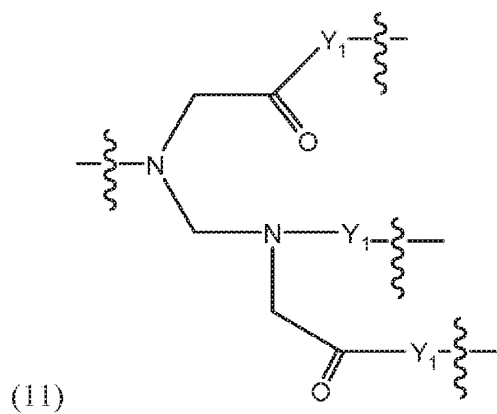
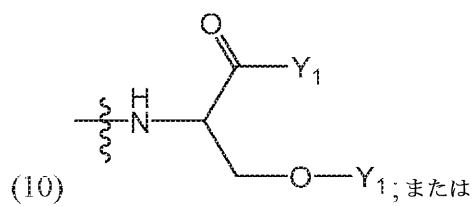
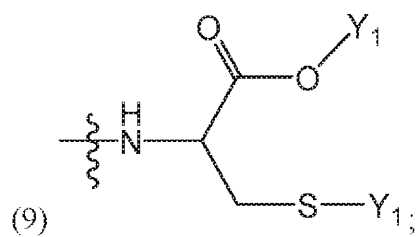
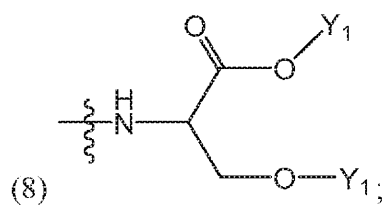
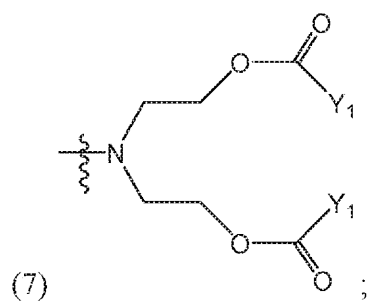
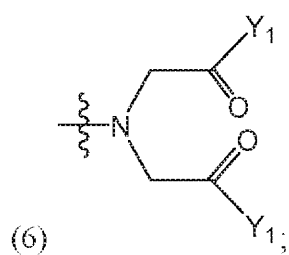
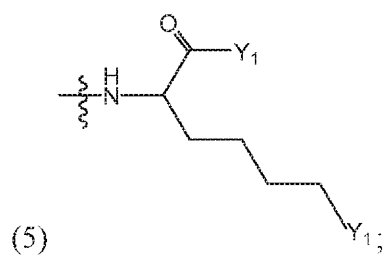
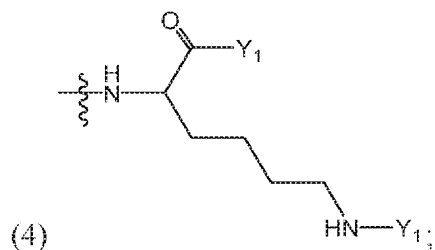
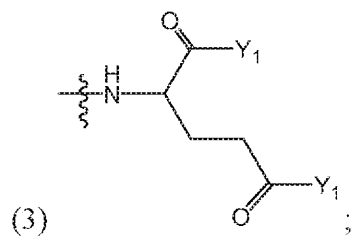
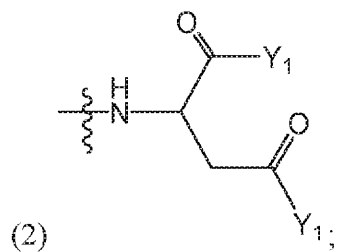
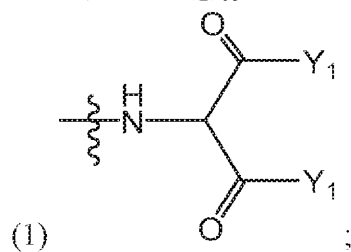
【0206】

いくつかの態様において、 R_2 および R_2 は、各々独立して、 $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0207】

50

いくつかの態様において、 L^M は、



10

20

30

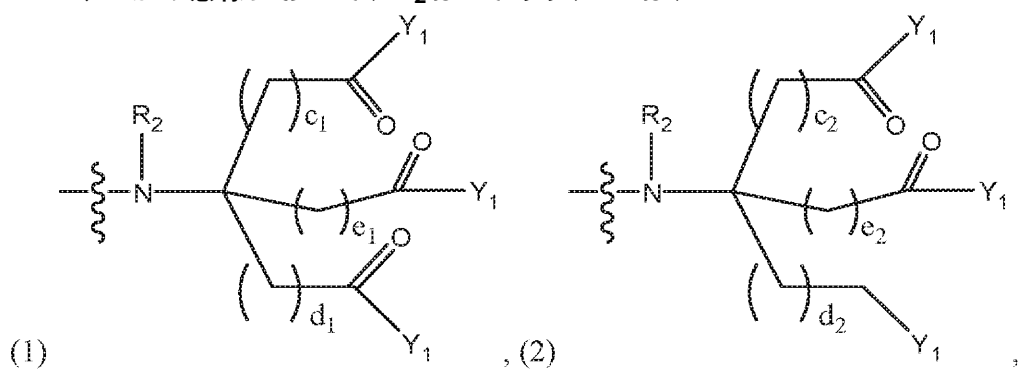
40

50

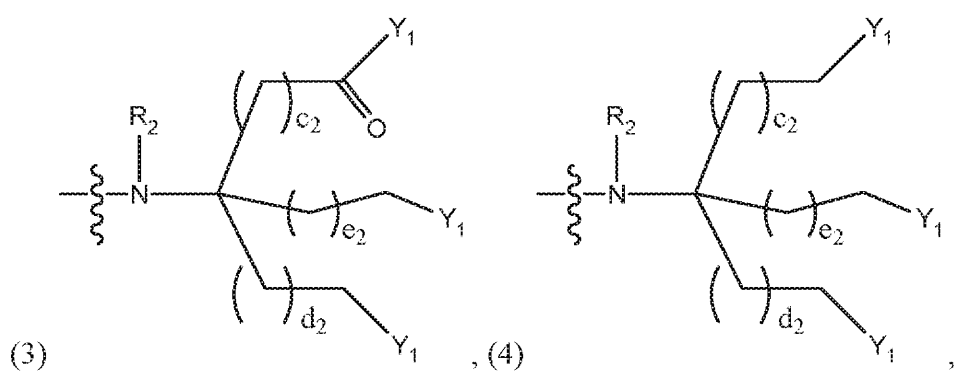
である。

【0208】

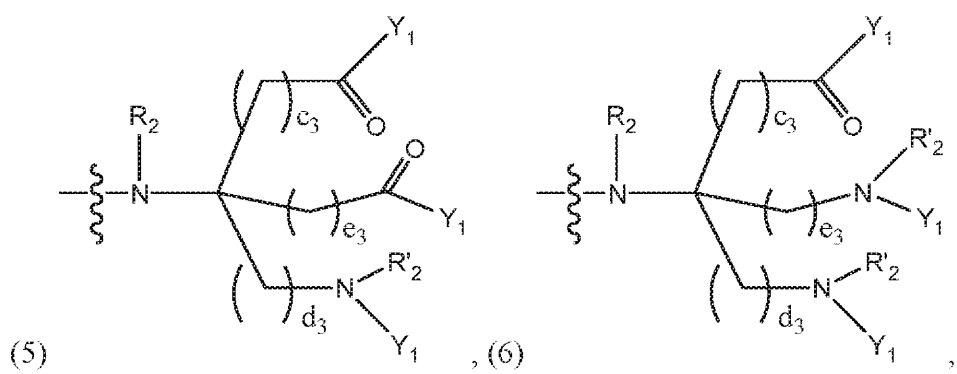
いくつかの態様において、 a_2 は3であり、 L^M は、



10



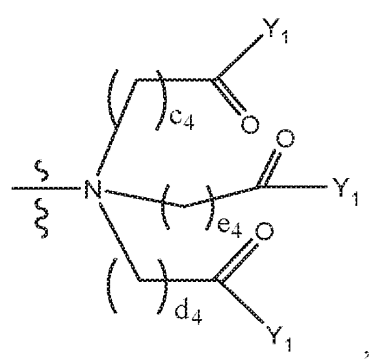
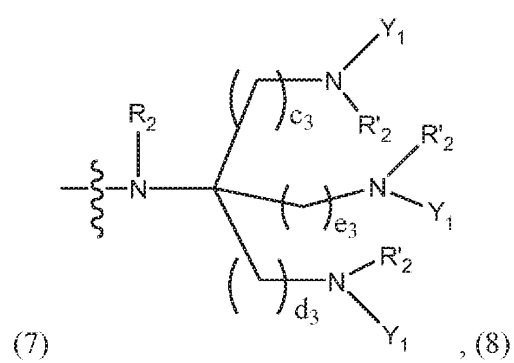
20



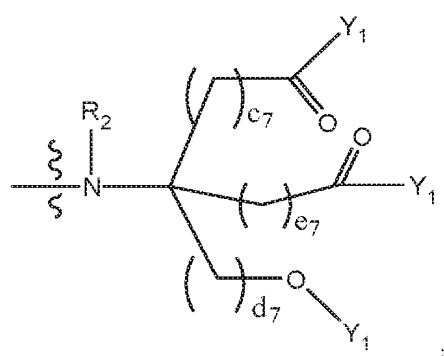
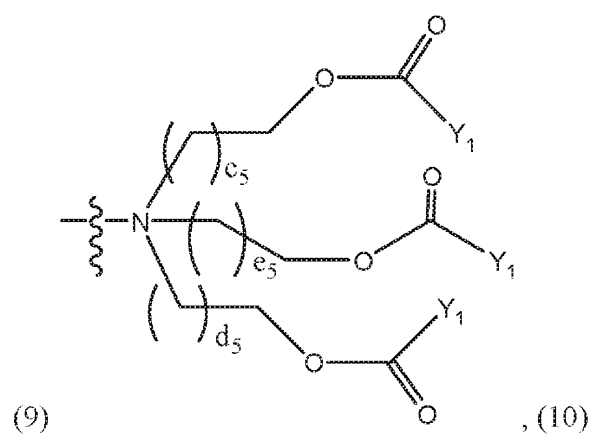
30

40

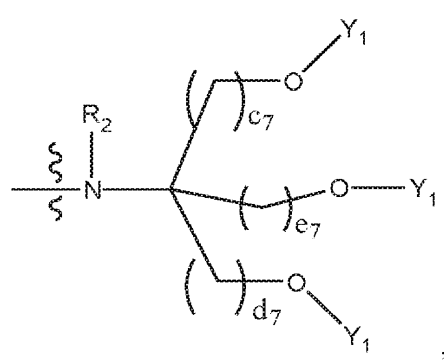
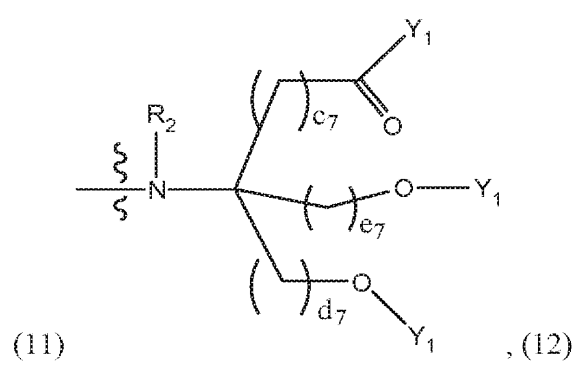
50



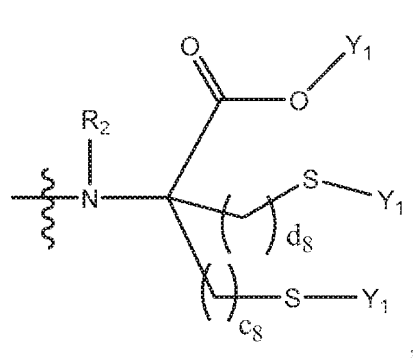
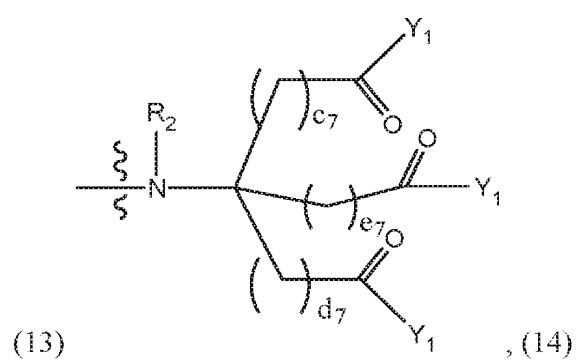
10



20

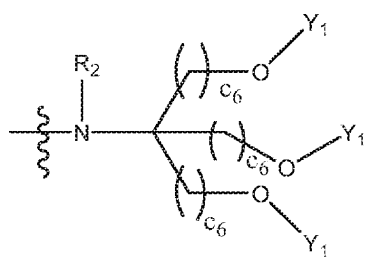


30

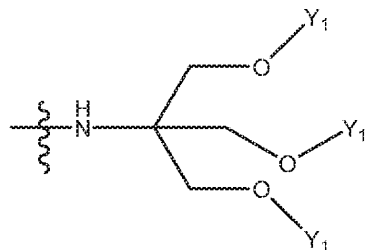


40

50



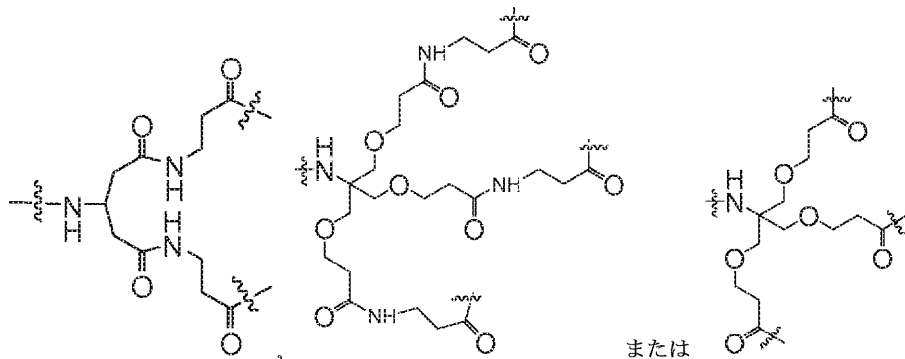
、例えば、



である。

【0210】

いくつかの態様において、 $-L^M-(L^3)_{a_2}-$ は、



または

である。

【0211】

ある態様において、 a_2 は2であり、 L^M は、

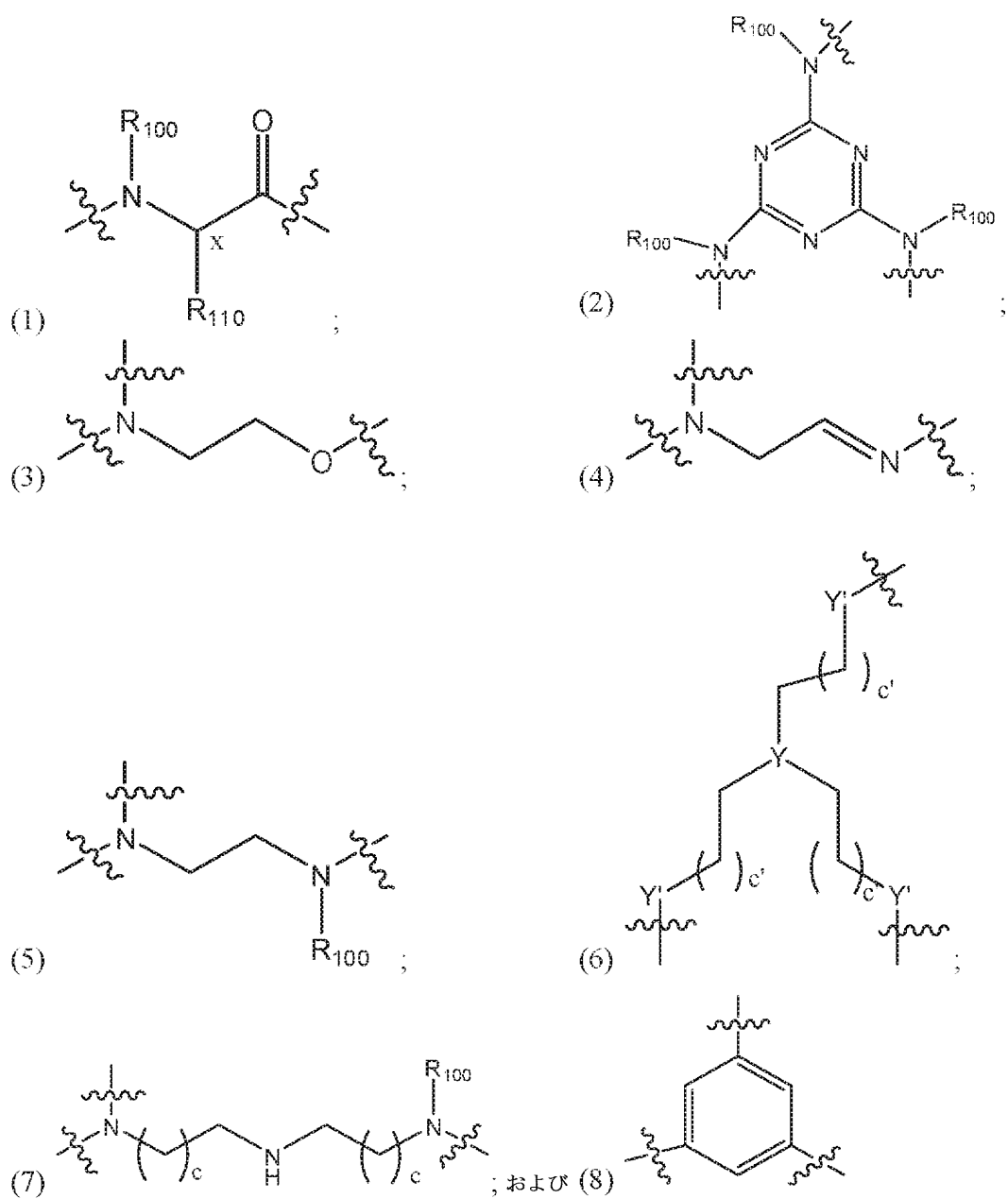
10

20

30

40

50



より選択され、ここで、

波線は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示し；

R₁₁₀は、

10

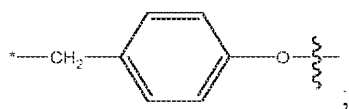
20

30

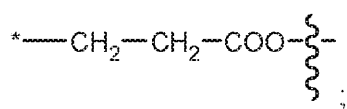
40

50

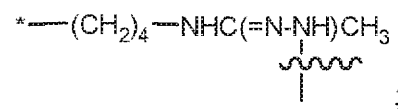
(1)



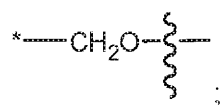
(2)



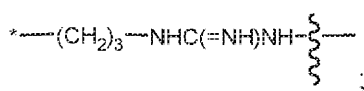
(3)



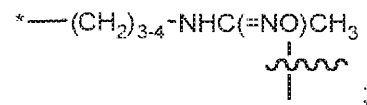
(4)



(5)

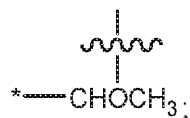


(6)

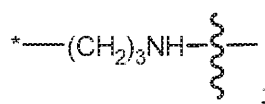


10

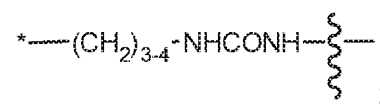
(7)



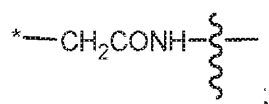
(8)



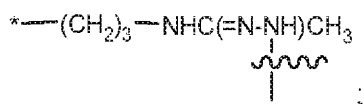
(9)



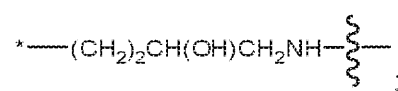
(10)



(11)

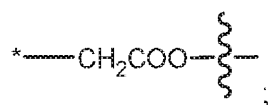


(12)

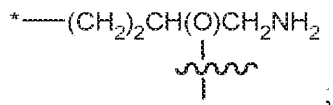


20

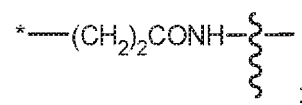
(13)



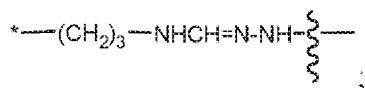
(14)



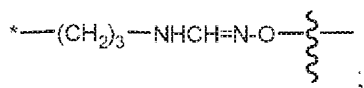
(15)



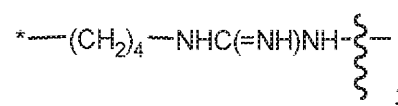
(16)



(17)

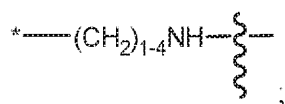


(18)

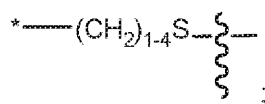


30

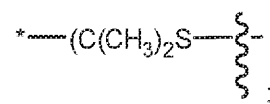
(19)



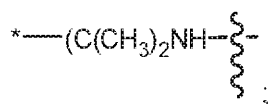
(20)



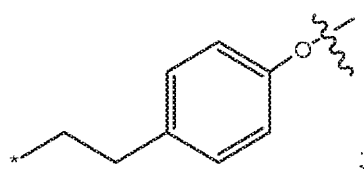
(21)



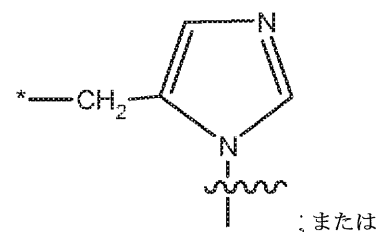
(22)



(23)

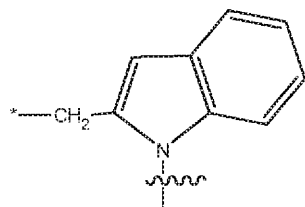


(24)



40

(26)



50

であり、ここで、アスタリスクは、xで示した炭素への接続を示し、かつ、波線は、3つの接続部位のうちの1つを示し；

R_{100} は、独立して、水素または $-C_1\sim_3$ アルキルより選択され；

Yは、NまたはCHであり；

Y'の各出現は、独立して、NH、O、またはSより選択され、かつ

c'の各出現は、独立して、1~10の整数である。

【0212】

いくつかの態様において、 R_{100} は、独立して、水素および CH_3 より選択される。

【0213】

いくつかの態様において、YはNである。

10

【0214】

いくつかの態様において、YはCHである。

【0215】

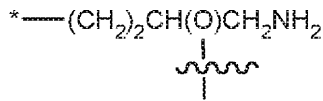
いくつかの態様において、 R_{100} はHまたは CH_3 である。

【0216】

いくつかの態様において、各c'は、独立して、1~3の整数である。

【0217】

いくつかの態様において、 R_{110} は、



20

ではない。

【0218】

いくつかの態様において、AAユニットが2つの接続部位（即ち、末端薬物ユニット）を有する場合、上に示される接続部位のうちの1つは、例えば、H、OH、または $C_1\sim_3$ 非置換アルキル基によって置き換えられ得る。

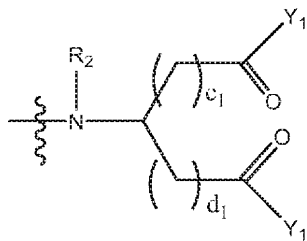
【0219】

L^M がマルチアームドリンカーであり、かつ、ストレッチャーユニット M^P へまだ連結されていない場合、 W^M は L^M の末端であり、かつ、 W^M の各出現は、独立して、水素、保護基、脱離基、または共有結合を形成することによって L^M を M^P へ連結することができる官能基である。

30

【0220】

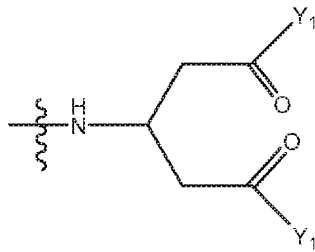
いくつかの態様において、 W^M は、アミン保護基、例えば、BOCである。いくつかの態様において、 W^M は、アミン保護基、例えば、BOCであり、 L^M は、



40

、例えば、

50



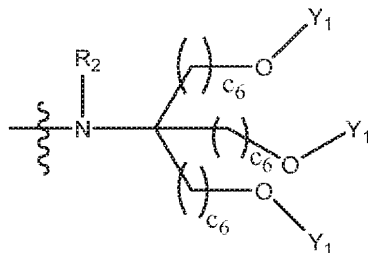
である。

【0221】

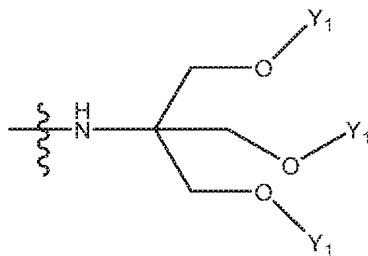
いくつかの態様において、 W^M は、アミン基、例えば、 $-C(O)-(CH_2)_w-NH_2$ を含み、ここで、 w は1～6の整数である。

【0222】

いくつかの態様において、 W^M は $-C(O)-CH_2-NH_2$ である。いくつかの態様において、 W^M は $-C(O)-CH_2-NH_2$ であり、 L^M は、



、例えば、



である。

【0223】

いくつかの態様において、 W^M は水素である。

【0224】

M^A

M^A は、1つまたは複数の薬物および1つまたは複数の親水基を L^P または L^P' へ連結することができるリンカー部分である。いくつかの態様において、 M^A は、少なくとも2個のアミノ酸(AA)のペプチド部分を含む。

【0225】

ペプチド部分は、 $-L^D$ -Dユニットと共有結合を形成することができる部分であり、複数の薬物の接続を可能にする。いくつかの態様において、ペプチド部分は、単一のAAユニットを含み、または、2個以上のAAユニット（例えば、2～10個、好ましくは2～6個、例えば、2、3、4、5、または6個）を有し、ここで、AAユニットは、各々独立して、天然もしくは非天然アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、ジアミン、またはポリアミン、またはそれらの組み合わせである。必要に応じて、必要な接続数を有するために、AAユニットのうちの少なくとも1つは、 $-L^D$ -Dユニットの接続を提供するために官能化側鎖を有する。例示的な官能化AAユニット（例えば、アミノ酸、アミノアルコール、またはアミノアルデヒド）としては、例えば、アジドまたはアルキン官能化AAユニット（例えば

、クリック化学を使用して接続のためのアジド基またはアルキン基を有するように修飾されたアミノ酸、アミノアルコール、またはアミノアルデヒド) が挙げられる。

【0226】

いくつかの態様において、ペプチド部分は2～12個のAAユニットを有する。

【0227】

いくつかの態様において、ペプチド部分は2～10個のAAユニットを有する。

【0228】

別の態様において、ペプチド部分は2～6個のAAユニットを有する。

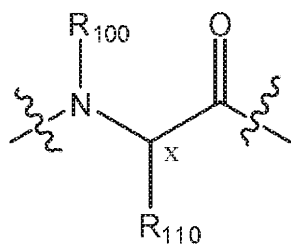
【0229】

さらに別の態様において、ペプチド部分は2、3、4、5、または6個のAAユニットを有する。

10

【0230】

いくつかの態様において、AAユニットは、(例えば、 L^M 、親水基または別のAAユニット、および $-L^D$ -Dユニットへの接続のための) 3つの接続部位を有する。例えば、AAユニットは、下記式：



20

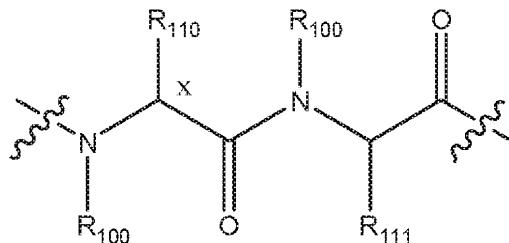
を有し、式中、波線は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示し；かつ、 R_{100} および R_{110} は本明細書に定義される通りである。

【0231】

いくつかの態様において、AAユニットは2つの接続部位(即ち、末端ユニット)を有し、上に示される接続部位のうちの1つは、例えば、H、OH、または非置換 $C_1\sim_3$ アルキル基によって置き換えられ得る。

【0232】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、以下の式の少なくとも2つのAAユニット：



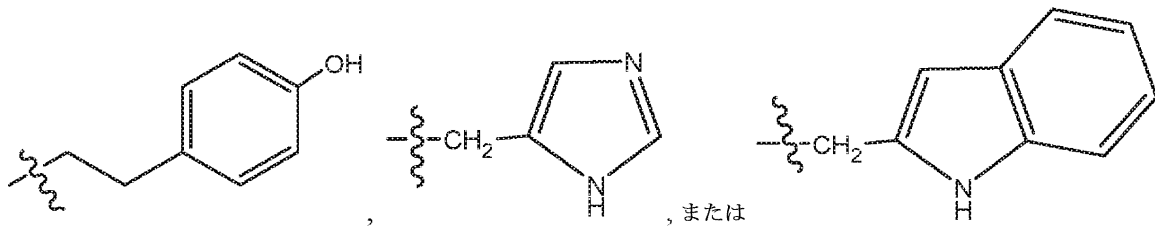
30

を含み、式中、

40

各 R_{111} は、独立して、H、p-ヒドロキシベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCOCH}_3$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCHO}$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHCONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル、

50



であり；

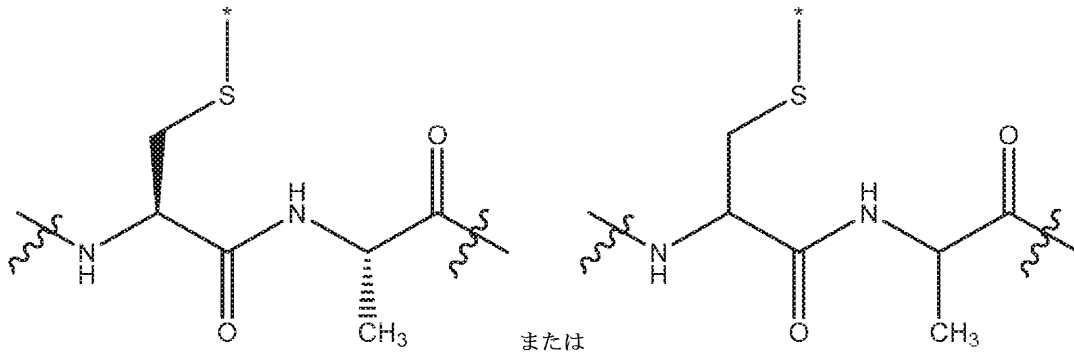
波線は、コンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示し；かつ

R₁₀₀およびR₁₁₀は本明細書に定義される通りである。

10

【0233】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、少なくとも2つのAAユニット、例えば、下記に示されるようなシステイン-アラニン：



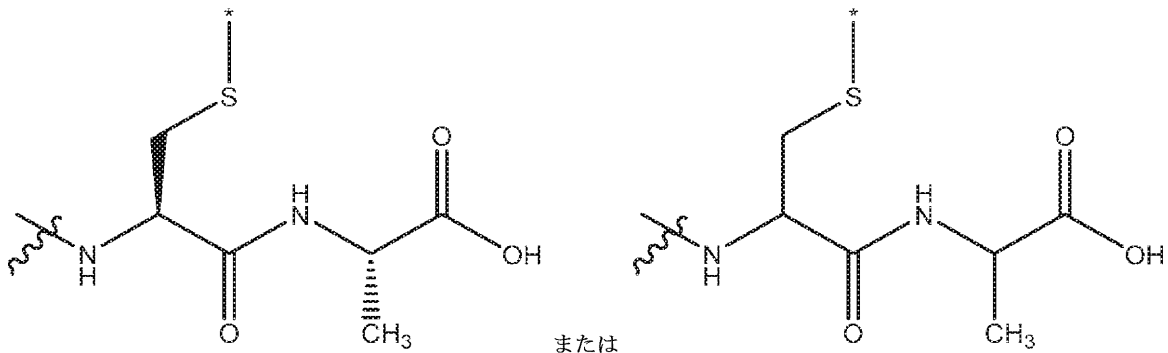
20

を含み、ここで、波線およびアスタリスクは、コンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示す。例えば、アスタリスクは、-L^D-Dユニットまたは親水基の接続部位を示す。例えば、カルボニル基に隣接する波線は、-L^D-Dユニットまたは親水基の接続部位を示す。例えば、アミン基に隣接する波線は、-L^D-Dユニットまたは親水基の接続部位を示す。例えば、波線およびアスタリスクのうちの1つまたは2つは、1つもしくは複数の-L^D-Dユニットまたは1つもしくは複数の親水基の接続部位を示す。

30

【0234】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、2つの接続部位を提供する、少なくとも2つのAAユニット、例えば、下記に示されるようなシステイン-アラニン：



40

を含み、ここで、波線およびアスタリスクは、コンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示す。例えば、アスタリスクは、-L^D-Dユニットまたは親水基の接続部位を示す。例えば、波線は、-L^D-Dユニットまたは親水基の接続部位を示す。

【0235】

ペプチド部分の1つまたは複数のAAユニット（例えば、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、またはポリアミン）は、本明細書に記載されるような、置換されても

50

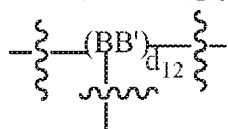
よい $C_1\sim 20$ ヘテロアルキレン（例えば、置換されてもよい $C_1\sim 12$ ヘテロアルキレン）、置換されてもよい $C_3\sim 8$ ヘテロシクロ、置換されてもよい $C_6\sim 14$ アリーレン、または置換されてもよい $C_3\sim 8$ カルボシクロによって置き換えられ得る。置換されてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、コンジュゲートまたはその中間体内の接続のための1つまたは複数の官能基を有し得る。好適な置換基としては、 $(=O)$ 、 $-R^{1C}$ 、 $-R^{1B}$ 、 $-OR^{1B}$ 、 $-SR^{1B}$ 、 $-N(R^{1B})_2$ 、 $-N(R^{1B})_3$ 、 $=NR^{1B}$ 、 $C(R^{1C})_3$ 、 CN 、 OCN 、 SCN 、 $N=C=O$ 、 NCS 、 NO 、 NO_2 、 $=N_2$ 、 N_3 、 $NR^{1B}C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)N(R^{1B})_2$ 、 SO_3^- 、 SO_3H 、 $S(=O)_2R^{1B}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{1B}$ 、 $-S(=O)_2NR^{1B}$ 、 $-S(=O)R^{1B}$ 、 $-OP(=O)(OR^{1B})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{1B})_2$ 、 PO_3^- 、 PO_3H_2 、 AsO_2H_2 、 $C(=O)R^{1B}$ 、 $C(=O)R^{1C}$ 、 $C(=S)R^{1B}$ 、 CO_2R^{1B} 、 CO_2- 、 $C(=S)OR^{1B}$ 、 $C(=O)SR^{1B}$ 、 $C(=S)SR^{1B}$ 、 $C(=O)N(R^{1B})_2$ 、 $C(=S)N(R^{1B})_2$ 、および $C(=NR^{1B})N(R^{1B})_2$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、各 R^{1C} は、独立して、ハロゲン（例えば、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、または $-I$ ）であり、各 R^{1B} は、独立して、 $-H$ 、 $-C_1\sim 20$ アルキル、 $-C_6\sim 20$ アリール、 $-C_3\sim 14$ ヘテロ環、保護基、またはプロドラッグ部分である。

【0236】

いくつかの態様において、ヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロについての1つまたは複数の置換基は、 $(=O)$ 、 R^{1C} 、 R^{1B} 、 OR^{1B} 、 SR^{1B} 、および $N(R^{1B})_2$ より選択される。

【0237】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、直鎖、または式：



を有する分岐鎖部分であり得、式中、

各 BB' は、独立して、アミノ酸、置換されてもよい $C_1\sim 20$ ヘテロアルキレン（例えば、置換されてもよい $C_1\sim 12$ ヘテロアルキレン）、置換されてもよい $C_3\sim 8$ ヘテロシクロ、置換されてもよい $C_6\sim 14$ アリーレン、または置換されてもよい $C_3\sim 8$ カルボシクロであり；

d_{12} は、1～10の整数であり；かつ

波線は、コンジュゲートまたはその中間体内の共有結合的接続部位を示す。

【0238】

いくつかの態様において、 d_{12} は2～10の整数である。

【0239】

いくつかの態様において、 d_{12} は2～6の整数である。

【0240】

いくつかの態様において、 d_{12} は4、5、または6の整数である。

【0241】

いくつかの態様において、 d_{12} は5または6の整数である。

【0242】

いくつかの態様において、置換されてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、 BB' サブユニット間の接続のためおよび／または本明細書に開示されるコンジュゲートもしくはその中間体内の接続のための官能基を有する。

【0243】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、2つを超えない、置換されてもよい $C_1\sim 20$ ヘテロアルキレン、置換されてもよい $C_3\sim 18$ ヘテロシクロ、置換されてもよい $C_6\sim 14$ アリーレン、または置換されてもよい $C_3\sim 8$ カルボシクロを含む。

【0244】

他の態様において、ペプチド部分は、1つを超えない、置換されてもよい $C_1\sim 20$ ヘテロアルキレン、置換されてもよい $C_3\sim 18$ ヘテロシクロ、置換されてもよい $C_6\sim 14$ アリーレン

、または置換されてもよい $C_3\sim 8$ カルボシクロを含む。置換されてもよいヘテロアルキレン、ヘテロ環、アリーレン、またはカルボシクロは、BB' サブユニット間の接続のためおよび／または本明細書に開示されるコンジュゲートもしくはその中間体内の接続のための官能基を有する。

【0245】

いくつかの態様において、少なくとも1つのBB' はアミノ酸である。例えば、アミノ酸は、天然または非天然であり得るアルファ、ベータ、またはガンマアミノ酸であり得る。アミノ酸はDまたはL異性体であり得る。

【0246】

いくつかの態様において、ペプチド部分内のまたはコンジュゲート（またはその中間体、またはスカフォールド）の他のコンポーネントとの接続は、例えば、アミノ、カルボキシ、または他の官能性によるものであり得る。

【0247】

一態様において、ペプチド部分の各アミノ酸は、独立して、チオール含有アミノ酸のDまたはL異性体であり得る。チオール含有アミノ酸は、例えば、システイン、ホモシステイン、またはペニシラミンであり得る。

【0248】

別の態様において、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は、独立して、以下のアミノ酸のLまたはD異性体であり得る：アラニン（ β -アラニンを含む）、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システイン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、メチオニン、セリン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、プロリン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、それらの立体異性体（例えば、イソアスパラギン酸およびイソグルタミン酸）、およびそれらの誘導体。

【0249】

一態様において、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は、独立して、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、オルニチン、リジン、セリン、トレオニン、グリシン、グルタミン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セレノシステイン、プロリン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、バリン、アラニン、またはそれらの立体異性体（例えば、イソアスパラギン酸およびイソグルタミン酸）である。

【0250】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、モノペプチド、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を含む。

【0251】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、少なくとも約5個のアミノ酸（例えば、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸）を含有する。

【0252】

いくつかの態様において、ペプチド部分は、多くとも約10個のアミノ酸を含有する。

【0253】

一態様において、ペプチド部分はペンタペプチドを含む。

【0254】

一態様において、ペプチド部分を構成する各アミノ酸は、独立して、グリシン、セリン、グルタミン酸、リジン、アスパラギン酸、およびシステインである。

【0255】

別の態様において、ペプチド部分は、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のセリン、例えば、(グリシン)₄およびセリン（ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある）、例えば、(セリン)-(グリシン)₄；(グリシン)-(セリン)-(グリシン)₃；(グリシン)₂-(セリン)-(グリシン)₂；(グリシン)₃-(セリン)-(グリシン)；または(グリシン)₄-(セリン)を含む。

【0256】

別の態様において、ペプチド部分は、(グリシン)₄-(セリン)または(セリン)-(グリシン)₄を含む。

【0257】

別の態様において、ペプチド部分は、少なくとも4個のグリシンおよび少なくとも1個のグルタミン酸、例えば、(グリシン)₄およびグルタミン酸（ここで、グルタミン酸はペプチド鎖に沿った任意の位置にある）、例えば、(グルタミン酸)-(グリシン)₄；(グリシン)-(グルタミン酸)-(グリシン)₃；(グリシン)₂-(グルタミン酸)-(グリシン)₂；(グリシン)₃-(グルタミン酸)-(グリシン)；または(グリシン)₄-(グルタミン酸)を含む。

【0258】

別の態様において、ペプチド部分は、(グルタミン酸)-(グリシン)₄または(グリシン)₄-(グルタミン酸)を含む。

【0259】

別の態様において、ペプチド部分は、(β-アラニン)-(グリシン)₄-(セリン)（ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある）、例えば、(β-アラニン)-(セリン)-(グリシン)₄；(β-アラニン)-(グリシン)-(セリン)-(グリシン)₃；(β-アラニン)-(グリシン)₂-(セリン)-(グリシン)₂；(β-アラニン)-(グリシン)₃-(セリン)-(グリシン)；または(β-アラニン)-(グリシン)₄-(セリン)を含む。

【0260】

別の態様において、ペプチド部分は、(グリシン)₄-(セリン)-(グルタミン酸)（ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある）、例えば、(セリン)-(グリシン)₄-(グルタミン酸)；(グリシン)-(セリン)-(グリシン)₃-(グルタミン酸)；(グリシン)₂-(セリン)-(グリシン)₂-(グルタミン酸)；(グリシン)₃-(セリン)-(グリシン)-(グルタミン酸)；または(グリシン)₄-(セリン)-(グルタミン酸)を含む。別の態様において、ペプチド部分は、(β-アラニン)-(グリシン)₄-(セリン)-(グルタミン酸)（ここで、セリンはペプチド鎖に沿った任意の位置にある）、例えば、(β-アラニン)-(セリン)-(グリシン)₄-(グルタミン酸)；(β-アラニン)-(グリシン)-(セリン)-(グリシン)₃-(グルタミン酸)；(β-アラニン)-(グリシン)₂-(セリン)-(グリシン)₂-(グルタミン酸)；(β-アラニン)-(グリシン)₃-(セリン)-(グリシン)-(グルタミン酸)；または(β-アラニン)-(グリシン)₄-(セリン)-(グルタミン酸)を含む。

【0261】

他の態様において、親水基(またはT¹)のうちの少なくとも1つがポリアルコールもしくはその誘導体(例えば、アミノポリアルコール)またはグルコシル-アミンもしくはジ-グルコシル-アミンもしくはトリ-グルコシル-アミンである場合、M^Aは、ペプチド部分を含む必要がなく、例えば、M^Aは、L^Mについて本明細書において列挙されるようなマルチアームドリンカーを含む。例えば、M^Aは、以下のうちの1つまたは複数を含む：

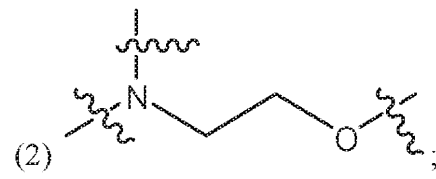
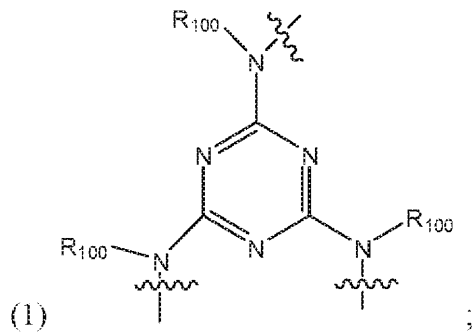
10

20

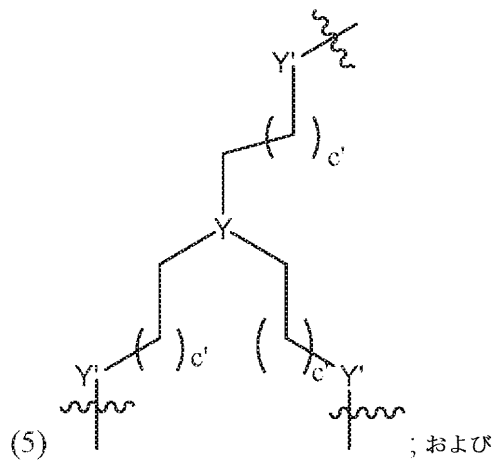
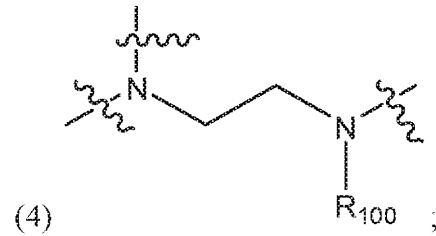
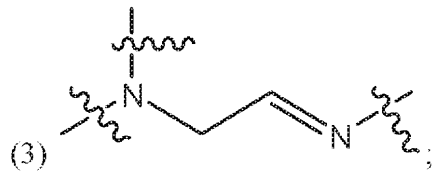
30

40

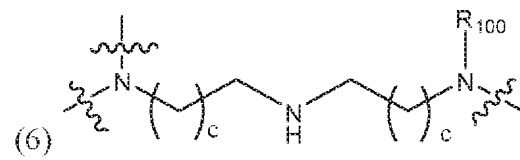
50



10



20



ここで、

30

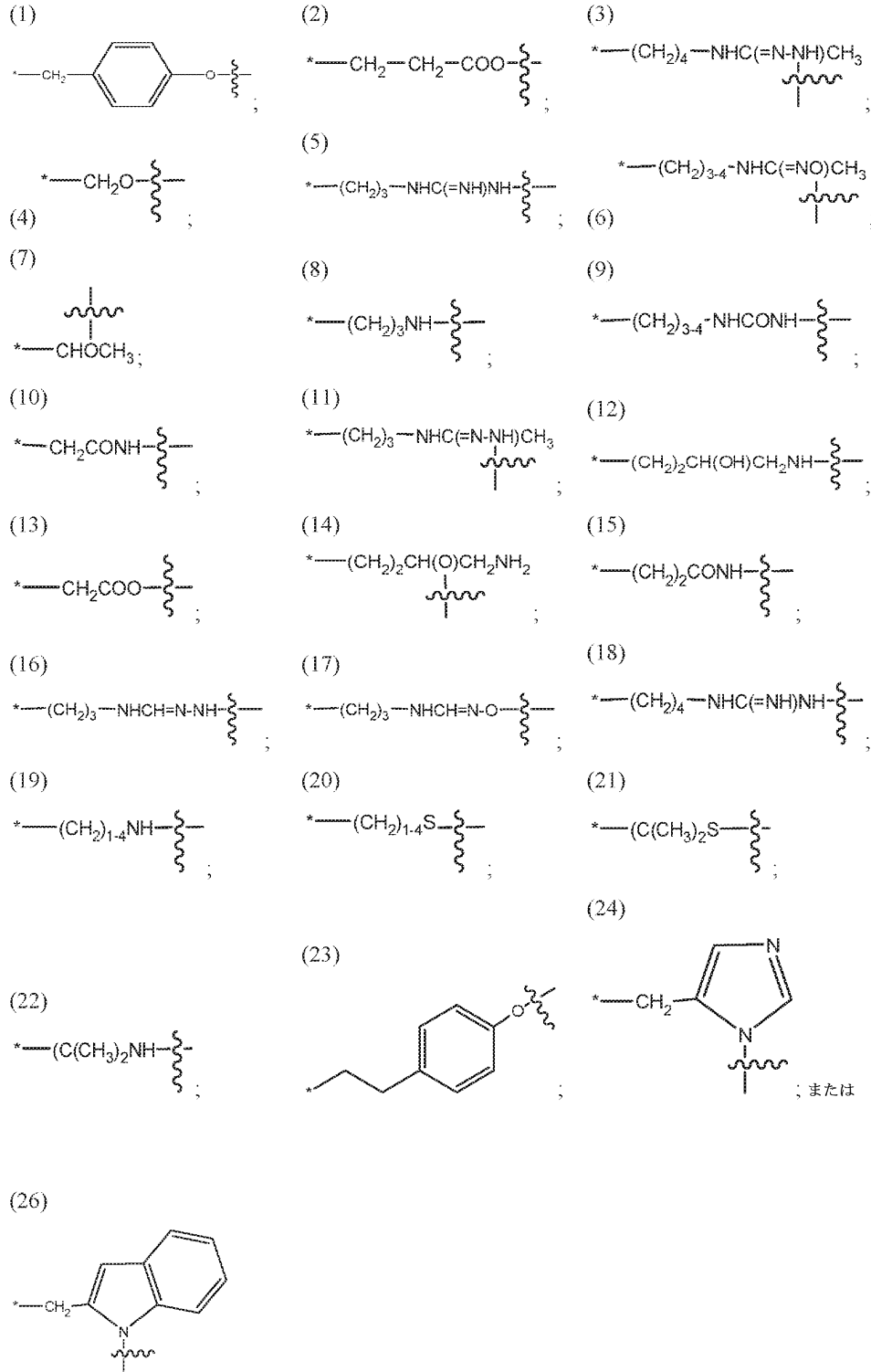
波線は、本開示のコンジュゲートまたはその中間体内の接続部位を示し；かつ、 R_{100} および R_{110} は本明細書に定義される通りである。

【0262】

いくつかの態様において、 R_{110} は、

40

50



10

20

30

40

であり、ここで、アスタリスクは、xで示した炭素への接続を示し、かつ、波線は、3つの接続部位のうちの1つを示す。

【0263】

いくつかの態様において、R₁₀₀は、独立して、水素およびCH₃より選択される。

【0264】

いくつかの態様において、YはNである。

【0265】

いくつかの態様において、YはCHである。

【0266】

50

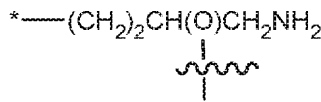
いくつかの態様において、 R_{100} はHまたは CH_3 である。

【0267】

いくつかの態様において、各 c' は、独立して、1～3の整数である。

【0268】

いくつかの態様において、 R_{110} は、



ではない。

【0269】

L^D および W^D

L^D の各出現は、独立して、Dを M^A へ連結する二価リンカー部分であり、かつ少なくとも1つの開裂可能結合を含み、そして、結合が破壊されるとDがその意図される治療効果についての活性形態で放出される。

【0270】

いくつかの態様において、 L^D は、放出可能アセンブリユニットのコンポーネントである。他の態様において、 L^D は放出可能アセンブリユニットである。

【0271】

いくつかの態様において、 L^D は1つの開裂可能結合を含む。

【0272】

いくつかの態様において、 L^D は、複数の開裂部位または結合を含む。

【0273】

開裂可能結合を形成するための官能基は、例えば、ジスルフィド結合を形成するためのスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するためのアルデヒド、ケトン、もしくはヒドラジン基、オキシム結合を形成するためのヒドロキシルアミン基、ペプチド結合を形成するためのカルボキシルもしくはアミノ基、エステル結合を形成するためのカルボキシルもしくはヒドロキシ基、およびグリコシド結合を形成するための糖を含み得る。いくつかの態様において、 L^D は、ジスルフィド交換によって開裂可能であるジスルフィド結合、酸性pHで開裂可能である酸不安定結合、および／または加水分解酵素（例えば、ペプチダーゼ、エステラーゼ、およびグルクロニダーゼ）によって開裂可能である結合を含む。いくつかの態様において、 L^D は、カルバメート結合（即ち、 $-O-C(O)-NR-$ 、ここで、RはHまたはアルキルなどである）を含む。

【0274】

L^D 中の開裂可能結合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結合が開裂されるようなものであり得る。他の態様において、開裂可能結合は他の機構によって開裂可能であり得る。

【0275】

いくつかの態様において、開裂可能結合は、腫瘍関連プロテアーゼを含む1つまたは複数の酵素によって酵素的に開裂され、薬物ユニットまたはDを遊離し得、これは、一態様において、放出時にインビボでプロトン化され、薬物ユニットまたはDを提供する。

【0276】

ある態様において、 L^D は1つまたは複数のアミノ酸を含むことができる。開裂可能結合が存在するという条件で、例えば、 L^D 中の各アミノ酸は、天然もしくは非天然および／またはDもしくはL異性体であり得る。いくつかの態様において、 L^D は、天然または非天然であり得るアルファ、ベータ、またはガンマアミノ酸を含む。いくつかの態様において、 L^D は、1～12個（例えば、1～6、もしくは1～4、もしくは1～3、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12個）のアミノ酸を連続配列で含む。

【0277】

ある態様において、 L^D は天然アミノ酸のみを含み得る。他の態様において、 L^D は非天然

10

20

30

40

50

アミノ酸のみを含み得る。いくつかの態様において、 L^D は、非天然アミノ酸へ連結された天然アミノ酸を含み得る。いくつかの態様において、 L^D は、天然アミノ酸のD異性体へ連結された天然アミノ酸を含み得る。例示的な L^D は、ジペプチド、例えば、-Val-Cit-、-Phe-Lys-、または-Val-Ala-を含む。

【0278】

いくつかの態様において、 L^D は、モノペプチド、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、ペンタペプチド、ヘキサペプチド、ヘプタペプチド、オクタペプチド、ノナペプチド、デカペプチド、ウンデカペプチド、またはドデカペプチドユニットを含む。

【0279】

いくつかの態様において、 L^D は、薬物ユニットへ直接コンジュゲートされた（例えば、1~12個のアミノ酸の）ペプチドを含む。いくつかのそのような態様において、ペプチドは、単一のアミノ酸またはジペプチドである。

10

【0280】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、独立して、アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、セレノシステイン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルカン酸、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、アミノ安息香酸、アミノ-ヘテロシクロ-アルカン酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、およびそれらの誘導体より選択される。

20

【0281】

いくつかの態様において、各アミノ酸は、独立して、アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、システイン、メチオニン、シトルリン、およびセレノシステインより選択される。

【0282】

いくつかの態様において、各アミノ酸は、独立して、アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、プロリン、トリプトファン、バリン、シトルリン、およびそれらの誘導体からなる群より選択される。

30

【0283】

いくつかの態様において、各アミノ酸は、タンパク質原性アミノ酸または非タンパク質原性アミノ酸より選択される。

【0284】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、独立して、以下のアミノ酸のLまたはD異性体より選択され得る：アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、システイン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、メチオニン、セリン、チロシン、トレオニン、トリプトファン、プロリン、オルニチン、ペニシラミン、アミノアルキン酸、アミノアルカン二酸、ヘテロシクロ-カルボン酸、シトルリン、スタチン、ジアミノアルカン酸、バリン、シトルリン、またはそれらの誘導体。

40

【0285】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、独立して、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、オルニチン、リジン、セリン、トレオニン、グリシン、グルタミン、アラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、セレノシステイン、プロリン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、バリン、シトルリン、またはアラニンである。

【0286】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、独立して、以下のアミノ酸のL異性体

50

より選択される：アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、シトルリン、またはバリン。

【0287】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、独立して、以下のアミノ酸のD異性体より選択される：アラニン、 β -アラニン、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、ヒスチジン、グリシン、グルタミン酸、グルタミン、フェニルアラニン、リジン、ロイシン、セリン、チロシン、トレオニン、イソロイシン、トリプトファン、シトルリン、またはバリン。

10

【0288】

いくつかの態様において、 L^D 中の各アミノ酸は、アラニン、 β -アラニン、グルタミン酸、イソグルタミン酸、イソアスパラギン酸、バリン、シトルリン、またはアスパラギン酸である。

【0289】

一態様において、 L^D は β -アラニンを含む。

【0290】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(アラニン)を含む。

【0291】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(グルタミン酸)を含む。

20

【0292】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(イソグルタミン酸)を含む。

【0293】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(アスパラギン酸)を含む。

【0294】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(イソアスパラギン酸)を含む。

【0295】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(バリン)を含む。

【0296】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(バリン)-(アラニン)を含む。

30

【0297】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(アラニン)-(アラニン)を含む。

【0298】

別の態様において、 L^D は(β -アラニン)-(バリン)-(シトルリン)を含む。

【0299】

いくつかの態様において、 L^D は、1つまたは複数のアミノ酸に加えてカルバメート結合を含む。

【0300】

ある態様において、 L^D 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開裂についての選択性において設計および最適化され得る。

40

【0301】

一態様において、 L^D は、開裂がカテプシンB、C、およびD、またはプラスミンプロテアーゼによって触媒される結合を含む。

【0302】

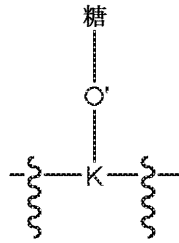
別の態様において、 L^D は糖開裂部位を含む。いくつかのそのような態様において、 L^D は、酸素グリコシド結合を介して自壊性基 (self-immolative group) へ連結された糖部分 (Su)を含む。「自壊性基」は、間隔を置いた3つの化学部分 (即ち、糖部分 (グリコシド結合を介して)、薬物ユニット (直接的にまたは間接的に)、および M^A (直接的にまたは間接的に)) を一緒に共有結合することができる三官能性化学部分であり得る。グリコシド結合は、標的部位で開裂され、薬物の放出に至る自壊性反応シーケンスを開始すること

50

ができるものである。

【0303】

例えば、 L^D は、式：



10

の自壊性基(K)ヘグリコシド結合(-O'-)を介して連結された糖部分(Su)を含み、式中、自壊性基(K)は、薬物ユニットと（直接的にまたは間接的に）共有結合を形成し、さらに、 M^A と（直接的にまたは間接的に）共有結合を形成する。自壊性基の例は、例えばWO 2015/057699に記載されており、この内容は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0304】

薬物へ連結されていないかまたは薬物へ連結される前である場合、 L^D は、官能基 W^D を含む。各 W^D は、独立して、 W^D について列挙されるような官能基であり得る。例えば、各 W^D は、独立して、

20

30

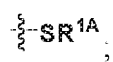
40

50

(1)



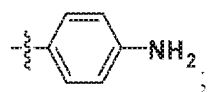
(2)



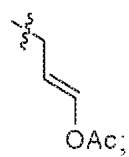
(3)



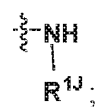
(4)



(5)

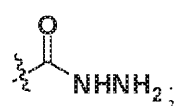


(6)

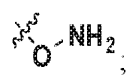


10

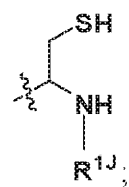
(7)



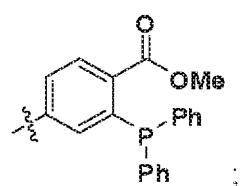
(8)



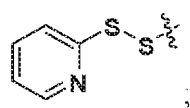
(9)



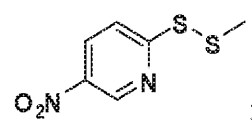
(10)



(11)

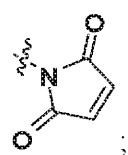


(12)

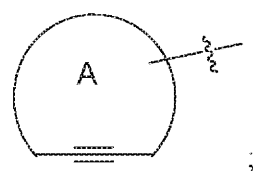


20

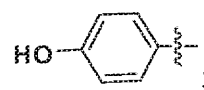
(13)



(14)



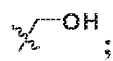
(15)



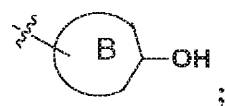
(16)



(17)

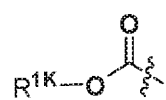


(18)



30

(19)



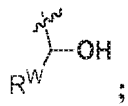
(20)



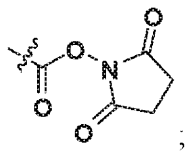
40

50

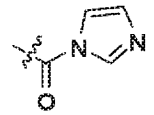
(21)



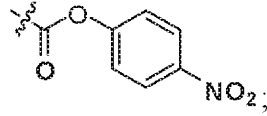
(22)



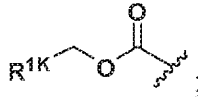
(23)



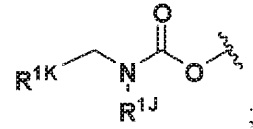
(24)



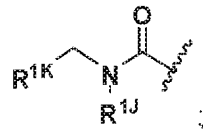
(25)



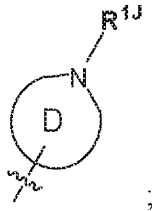
(26)



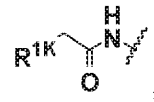
(27)



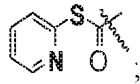
(28)



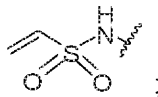
(29)



(30)



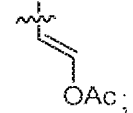
(31)



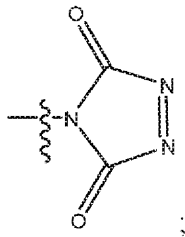
(32)

-COOH;

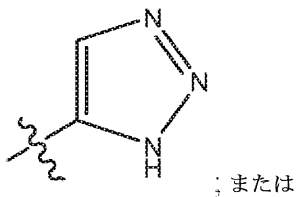
(33)



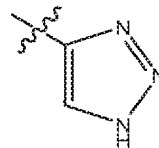
(34)



(35)

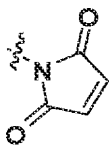


(36)



であり、ここで、 R^{1A} は硫黄保護基であり、環AおよびBの各々は、独立して、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、 R^W は、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり；環Dはヘテロシクロアルキルであり； R^{1J} は、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分であり；かつ、 R^{1K} は、脱離基（例えば、ハロゲン化物または $RC(O)O^-$ 、ここで、Rは、水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環式、またはヘテロシクロアルキル部分である）である。

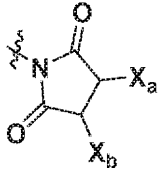
【0305】

いくつかの態様において、 W^D は、

である。

【0306】

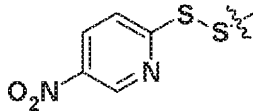
いくつかの態様において、 W^D は、



であり、ここで、 X_a および X_b の一方はHであり、他方はマレイミドブロッキング部分である。

【0307】

いくつかの態様において、 W^D は、



である。

【0308】

治療剤、薬物ユニット、またはD

ある態様において、治療剤は、好ましくは $\leq$ 約5 kDa、より好ましくは $\leq$ 約4 kDa、より好ましくは $\leq$ 約3 kDa、最も好ましくは $\leq$ 約1.5 kDaまたは $\leq$ 約1 kDaの分子量を有する小分子である。

【0309】

ある態様において、治療剤は約1 nM未満の IC_{50} を有する。

【0310】

別の態様において、治療剤は約1 nMより大きい IC_{50} を有し、例えば、治療剤は約1~50 nMの IC_{50} を有する。

【0311】

約1 nMより大きい IC_{50} を有するいくつかの治療剤（例えば、「低効力薬物」）は、当技術分野において認識されているコンジュゲーション技術を使用しての抗体とのコンジュゲーションに不适当である。理論によって束縛されることを望まないが、そのような治療剤は、十分なコピーの薬物（即ち、8個を超える）が、コンジュゲートの薬物動態学的および生理化学的特性を損なうことなく、当技術分野において認識されている技術を使用してコンジュゲートすることができないため、従来の技術を使用してのターゲティング抗体-薬物コンジュゲートにおける使用に不十分な効力を有する。しかし、本明細書に記載されるコンジュゲーション戦略を使用して、これらの低効力薬物の十分に高いローディングを達成することができ、それによって、望ましい薬物動態学的および生理化学的特性を維持しながら治療剤の高ローディングをもたらすことができる。従って、本開示はまた、抗体、スクヤフォールド、および少なくとも8個の治療剤部分を含む抗体-薬物コンジュゲートに関し、ここで、治療剤は約1 nMより大きい IC_{50} を有する。

【0312】

本開示において使用される小分子治療剤（例えば、本開示のリンカーを介してターゲティング部分へ連結され得る抗増殖性（細胞傷害性および細胞増殖抑制性）薬剤）としては、細胞傷害性化合物（例えば、広域）、血管新生阻害剤、細胞周期進行阻害剤、PI3K/mTOR/AKT経路阻害剤、MAPKシグナル伝達経路阻害剤、キナーゼ阻害剤、タンパク質シヤペロン阻害剤、HDAC阻害剤、PARP阻害剤、ニコチンアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ(NAMPT)阻害剤、Wnt/ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤、およびRNAポリメラーゼ阻害剤が挙げられる。

【0313】

広域細胞毒としては、DNA結合性インターカレーティングまたはアルキル化薬物、微小管安定化および不安定化剤、白金化合物、トポイソメラーゼI阻害剤、およびタンパク質合

10

20

30

40

50

成阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0314】

例示的なDNA結合性インターカレーションまたはアルキル化薬としては、CC-1065およびそのアナログ、アントラサイクリン類（ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ネモルビシン、およびその誘導体、PNU-159682）、ビスナフタルイミド（bisnaphthalimide）化合物、例えば、エリナフィド（LU79553）およびそのアナログ、アルキル化剤、例えば、カリケアマイシン類、ダクチノマイシン類、マイトマイシン類、ピロロベンゾジアゼピン類などが挙げられる。例示的なCC-1065アナログとしては、デュオカルマイシンSA、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンD、DU-86、KW-2189、アドゼレシン、ビゼレシン、カルゼレシン、セコ-アドゼレシン、ならびに関連するアナログおよびプロドラッグ形態が挙げられ、これらの例は、米国特許第5,475,092号；同第5,595,499号；同第5,846,545号；同第6,534,660号；同第6,586,618号；同第6,756,397号および同第7,049,316号に記載されている。ドキソルビシンおよびそのアナログとしては、米国特許第6,630,579号に記載されるものが挙げられる。カリケアマイシン類としては、例えば、エンジン類、例えば、エスペラマイシン、ならびに米国特許第5,714,586号および同第5,739,116号に記載されるものが挙げられる。デュオカルマイシン類としては、米国特許第5,070,092号；同第5,101,038号；同第5,187,186号；同第6,548,530号；同第6,660,742号；および同第7,553,816 B2号；ならびにLi et al., Tet Letts., 50:2932 - 2935 (2009)に記載されるものが挙げられる。

10

20

【0315】

ピロロベンゾジアゼピン類(PBD)およびそれらのアナログとしては、Denny, Exp. Opin. Ther. Patents., 10(4):459-474 (2000)およびAntonow and Thurston, Chem Rev., 2815-2864 (2010)に記載されるものが挙げられる。

【0316】

例示的な微小管安定化および不安定化剤としては、タキサン化合物、例えば、パクリタキセル、ドセタキセル、テセタキセル、およびカバジタキセル；マイタンシノイド類、アウリスタチン類、およびそれらのアナログ、ピンカルカロイド誘導体、エポチロン類、ならびにクリプトフィシン類が挙げられる。

【0317】

例示的なマイタンシノイド類またはマイタンシノイドアナログとしては、マイタンシノールおよびマイタンシノールアナログ、マイタンシンまたはDM-1およびDM-4、ならびに米国特許第5,208,020号；同第5,416,064号；同第6,333,410号；同第6,441,163号；同第6,716,821号；同第RE39,151号および同第7,276,497号に記載されるものが挙げられる。ある態様において、細胞傷害剤は、マイタンシノイド、抗チューブリン剤の別の群（ImmunoGen, Inc.; Chari et al., 1992, Cancer Res. 52:127-131も参照のこと）、マイタンシノイド類、またはマイタンシノイドアナログである。好適なマイタンシノイドの例としては、マイタンシノールおよびマイタンシノールアナログが挙げられる。好適なマイタンシノイド類は、米国特許第4,424,219号；同第4,256,746号；同第4,294,757号；同第4,307,016号；同第4,313,946号；同第4,315,929号；同第4,331,598号；同第4,361,650号；同第4,362,663号；同第4,364,866号；同第4,450,254号；同第4,322,348号；同第4,371,533号；同第6,333,410号；同第5,475,092号；同第5,585,499号；および同第5,846,545号に開示されている。

30

40

【0318】

例示的なアウリスタチン類としては、アウリスタチンE（ドラスタチン-10の誘導体としても公知）、アウリスタチンEB（AEB）、アウリスタチンEFP（AEFP）、モノメチルアウリスタチンE（MMAE）、モノメチルアウリスタチンF（MMAF）、アウリスタチンF、アウリスタチンFフェニレンジアミン（AFP）、アウリスタチンFヒドロキシルプロピルアミド（AF HPA）、モノメチルアウリスタチンFヒドロキシルプロピルアミド（MMAF HPA）、およびドラスタチンが挙げられる。好適なアウリスタチン類はまた、米国特許出願公開第2003/008

50

3263号、同第2011/0020343号、および同第2011/0070248号；PCT出願公開番号W O 09/117531、WO 2005/081711、WO 04/010957；WO 02/088172およびWO 01/24763、ならびに米国特許第7,498,298号；同第6,884,869号；同第6,323,315号；同第6,239,104号；同第6,124,431号；同第6,034,065号；同第5,780,588号；同第5,767,237号；同第5,665,860号；同第5,663,149号；同第5,635,483号；同第5,599,902号；同第5,554,725号；同第5,530,097号；同第5,521,284号；同第5,504,191号；同第5,410,024号；同第5,138,036号；同第5,076,973号；同第4,986,988号；同第4,978,744号；同第4,879,278号；同第4,816,444号；および同第4,486,414号に記載されており、これらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0319】

例示的なピンカルカロイドとしては、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ビンデシン、およびナベルピン（ピノレルピン）が挙げられる。本開示において使用され得る好適なピンカルカロイドはまた、米国特許出願公開第2002/0103136号および同第2010/0305149号、ならびに米国特許第7,303,749 B1号に開示されており、これらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0320】

例示的なエポチロン化合物としては、エポチロンA、B、C、D、E、およびF、ならびにそれらの誘導体が挙げられる。好適なエポチロン化合物およびそれらの誘導体は、例えば、米国特許第6,956,036号；同第6,989,450号；同第6,121,029号；同第6,117,659号；同第6,096,757号；同第6,043,372号；同第5,969,145号；および同第5,886,026号；ならびにWO 97/19086；WO 98/08849；WO 98/22461；WO 98/25929；WO 98/38192；WO 99/01124；WO 99/02514；WO 99/03848；WO 99/07692；WO 99/27890；およびWO 99/28324に記載されており；これらの開示は参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0321】

例示的なクリプトフィシン化合物は、米国特許第6,680,311号および同第6,747,021号に記載されている。

【0322】

例示的な白金化合物としては、シスプラチン(PLATINOL (登録商標))、カルボプラチン(PARAPLATIN (登録商標))、オキサリプラチン(ELOXATINE (登録商標))、イプロプラチン、オルマプラチン、およびテトラプラチンが挙げられる。

【0323】

さらに他のクラスの化合物またはこれらのもしくは他の細胞傷害性作用様式を有する化合物が選択されてもよく、これらとしては、例えば、マイトマイシンC、マイトマイシンA、ダウノルビシン、ドキソルビシン、モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、アミノプテリン、ブレオマイシン、1-(クロロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]インドール-5-オール、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)ポリアミドおよびその二量体が挙げられる。他の好適な細胞傷害剤としては、例えば、ピューロマイシン類、トポテカン、リゾキシシン、エキノマイシン、コンプレタスタチン、ネトロプシン、エストラムスチン、クリプトフィシン類、セマドチン、ジスコデルモリド、エロイテロビン、およびミトキサントロンが挙げられる。

【0324】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤としては、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体、カンプトテシンアナログ、および非天然カンプトテシン類、例えば、CPT-11 (イリノテカン)、SN-38、GI-147211C、トポテカン、9-アミノカンプトテシン、7-ヒドロキシメチルカンプトテシン、7-アミノメチルカンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、(20S)-カンプトテシン、ルビテカン、ギマテカン、カレニテシン、シラテカン、ルルトテカン、イクザテカン、ジフロモテカン、ベロテカン、ルルトテカン、およびS39625が挙げられる。本開示において使用され得る他のカンプトテシン化合物としては、例えば、J. Med. Chem., 29:2358-2363 (1986); J. Med. Chem., 23:554 (1980); J. Med. Chem., 3

10

20

30

40

50

0:1774 (1987)に記載されるものが挙げられる。

【0325】

血管新生阻害剤としては、MetAP2阻害剤、VEGF阻害剤、PIGF阻害剤、VGFR阻害剤、PDGFR阻害剤、MetAP2阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。例示的なVGFRおよびPDGFR阻害剤としては、ソラフェニブ(Nexavar)、スニチニブ(Sutent)、およびバタラニブが挙げられる。例示的なMetAP2阻害剤としては、フマギルアミンを含む、フマギリンコア構造を含む任意の化合物を意味する、フマギロールアナログが挙げられ、これは、Rodeschini et al., J. Org. Chem., 69, 357-373, 2004およびLiu, et al., Science 282, 1324-1327, 1998に記載されるように、タンパク質からNH₂末端メチオニンを除去するMetAP-2の能力を阻害する。「フマギロールアナログ」の非限定的な例は、J. Org. Chem., 69, 357, 2004; J. Org. Chem., 70, 6870, 2005; European Patent Application 0 354 787; J. Med. Chem., 49, 5645, 2006; Bioorg. Med. Chem., 11, 5051, 2003; Bioorg. Med. Chem., 14, 91, 2004; Tet. Lett. 40, 4797, 1999; WO99/61432; 米国特許第6,603,812号; 同第5,789,405号; 同第5,767,293号; 同第6,566,541号; および同第6,207,704号に開示されている。

10

【0326】

例示的な細胞周期進行阻害剤としては、CDK阻害剤、例えば、BMS-387032およびPD0332991; Rho-キナーゼ阻害剤、例えば、GSK429286; チェックポイントキナーゼ阻害剤、例えば、AZD7762; オーロラキナーゼ阻害剤、例えば、AZD1152、MLN8054、およびMLN8237; PLK阻害剤、例えば、BI 2536、BI6727 (ボラセルチブ)、GSK461364、ON-01910 (エスチボン (Estybon)); ならびにKSP阻害剤、例えば、SB 743921、SB 715992 (イスピネシブ)、MK-0731、AZD8477、AZ3146、およびARRY-520が挙げられる。

20

【0327】

例示的なPI3K/m-TOR/AKTシグナル伝達経路阻害剤としては、ホスホイノシチド3キナーゼ(PI3K)阻害剤、GSK-3阻害剤、ATM阻害剤、DNA-PK阻害剤、およびPDK-1阻害剤が挙げられる。

【0328】

例示的なPI3キナーゼ阻害剤は、米国特許第6,608,053号に開示されており、BEZ235、BGT226、BKM120、CAL101、CAL263、デメトキシビリジン、GDC-0941、GSK615、IC87114、LY294002、Palomid 529、ペリホシン、PI-103、PF-04691502、PX-866、SAR245408、SAR245409、SF1126、ウォルトマンニン、XL147、およびXL765を含む。

30

【0329】

例示的なAKT阻害剤としては、AT7867が挙げられるが、これに限定されない。

【0330】

例示的なMAPKシグナル伝達経路阻害剤としては、MEK、Ras、JNK、B-Raf、およびp38 MAPK阻害剤が挙げられる。

【0331】

例示的なMEK阻害剤は、米国特許第7,517,994号に開示されており、GDC-0973、GSK1120212、MSC1936369B、AS703026、RO5126766およびRO4987655、PD0325901、AZD6244、AZD 8330、ならびにGDC-0973を含む。

40

【0332】

例示的なB-raf阻害剤としては、CDC-0879、PLX-4032、およびSB590885が挙げられる。

【0333】

例示的なB p38 MAPK阻害剤としては、BIRB 796、LY2228820、およびSB 202190が挙げられる。

【0334】

受容体チロシンキナーゼ(RTK)は、がん細胞の無制限増殖および血管新生を刺激するシ

50

グナル伝達経路に関連付けられることが多い細胞表面受容体である。過剰発現するか、または受容体の構成的活性化を導く変異を有する、多くのRTKが同定されており、これらとしては、VEGFR、EGFR、FGFR、PDGFR、EphR、およびRET受容体ファミリー受容体が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な特定のRTK標的としては、ErbB2、FLT-3、c-Kit、およびc-Metが挙げられる。

【0335】

ErbB2受容体(EGFRファミリー)の例示的な阻害剤としては、AEE788 (NVP-AEE 788)、BIBW2992、(アファチニブ)、ラパチニブ、エルロチニブ(Tarceva)、およびゲフィチニブ(Iressa)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0336】

2つ以上のシグナル伝達経路を標的とする例示的なRTK阻害剤(多標的キナーゼ阻害剤)としては、FGFR、FLT-3、VEGFR-PDGFR、およびBcr-Abl受容体を標的とするAP24534 (ボナチニブ); FLT-3およびVEGFR-PDGFR受容体を標的とするABT-869 (リニファニブ); VEGFR-PDGFR、Flt-1、およびVEGF受容体を標的とするAZD2171; VEGFR-PDGFR、FGFR、Flt-3、およびc-Kit受容体を標的とするCHR-258 (ドビチニブ); VEGFR、PDGFR、KIT、FLT-3、およびCSF-1Rを標的とするスニチニブ(Sutent); VEGFR、PDGFR、およびRaf/Mek/Erk経路中の細胞内セリン/トレオニンキナーゼを標的とするソラフェニブ(Nexavar)およびバタラニブが挙げられる。

【0337】

例示的なタンパク質シャペロン阻害剤としては、HSP90阻害剤が挙げられる。例示的なHSP90阻害剤としては、17AAG誘導体、BIIB021、BIIB028、SNX-5422、NVP-AUY-922、およびKW-2478が挙げられる。

【0338】

例示的なHDAC阻害剤としては、ベリノスタット(PXD101)、CUDC-101、ドロキシノスタット、ITF2357 (ギビノスタット、ガビノスタット)、JNJ-26481585、LAQ824 (NVP-LAQ824、ダシノスタット)、LBH-589 (パノビノスタット)、MC1568、MGCD0103 (モセチノスタット)、MS-275 (エンチノスタット)、PCI-24781、ピロキサミド(NSC 696085)、SB939、トリコスタチンA、およびボリノスタット(SAHA)が挙げられる。

【0339】

例示的なPARP阻害剤としては、イニパリブ(BSI 201)、オラパリブ(AZD-2281)、ABT-888 (ベリパリブ)、AG014699、CEP 9722、MK 4827、KU-0059436 (AZD2281)、LT-673、3-アミノベンズアミド、A-966492、およびAZD2461が挙げられる。

【0340】

例示的なNAMPT阻害剤としては、FK866 (APO866)およびCHS828、GPP78、GMX 1778 (CHS828)、STF-118804、STF-31、CB 300919、CB 30865、GNE-617、IS 001、TP201565、Nampt-IN-1、P7C3、MPC-9528、CB30865、MPI0479883、および(E)-N-(5-((4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)(イソプロピル)アミノ)メチル)フェニル)アミノ)ペンチル)-3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミドが挙げられる。

【0341】

例示的なWnt/ヘッジホッグシグナル伝達経路阻害剤としては、ビスモデギブ(RG3616/GDC-0449)、シクロパミン(11-デオキシジェルピン)(ヘッジホッグ経路阻害剤)、およびXAV-939 (Wnt経路阻害剤)が挙げられる。

【0342】

例示的なRNAポリメラーゼ阻害剤としてはアマトキシン類が挙げられる。例示的なアマトキシン類としては、 α -アamaniチン類、 β -アamaniチン類、 γ -アamaniチン類、 ϵ -アamaniチン類、アマヌリン、アマヌリン酸、アマニンアミド、アマニン、およびプロアマヌリンが挙げられる。

【0343】

例示的なタンパク質合成阻害剤としてはトリコセン化合物が挙げられる。

【0344】

10

20

30

40

50

R_{19} は、水素、OH、アミノ基、アルキルアミノ、または $-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ であり；

R_{20} および R_{21} の各々は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、ポリヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、5～12員ヘテロ環、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{22} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、または $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ であり；

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有ヘテロ環式部分を形成し；

R_{82} は、 $-NR_{23}$ または酸素であり；

a は、1～6の整数であり；

c は、0～3の整数であり；

d は、1～3の整数であり；かつ

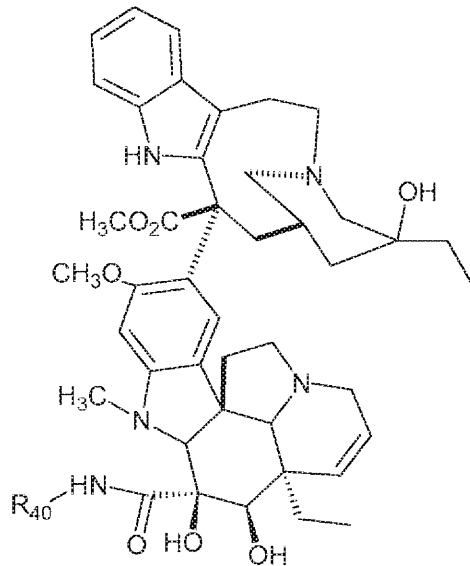
f は、1～12の整数である。

【0348】

ピンカアルカロイド類のさらなる例は、US8524214B2およびUS 2002/0103136に記載されている。

【0349】

一態様において、式(V1)のピンカアルカロイドは、式(VI1)の化合物：



(VI1)

であり、

式中、

R_{40} は、水素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、または以下の構造のいずれか：

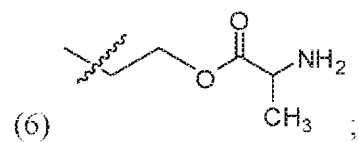
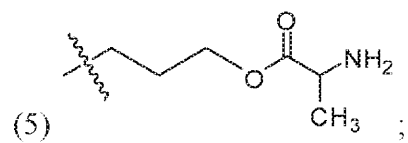
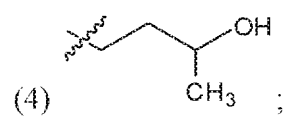
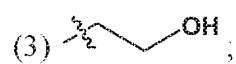
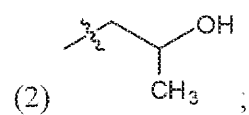
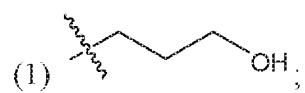
10

20

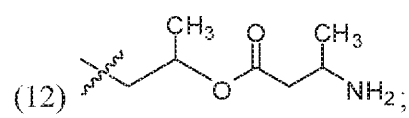
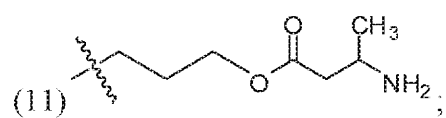
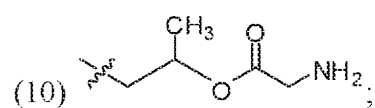
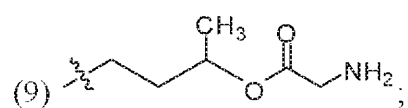
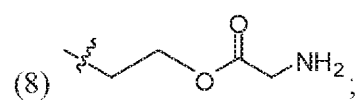
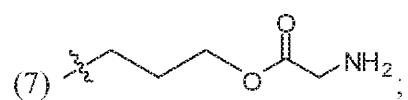
30

40

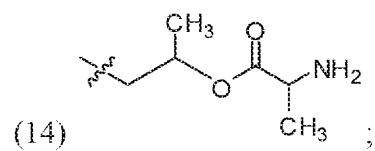
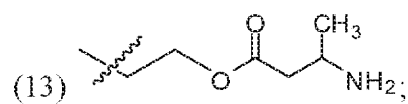
50



10



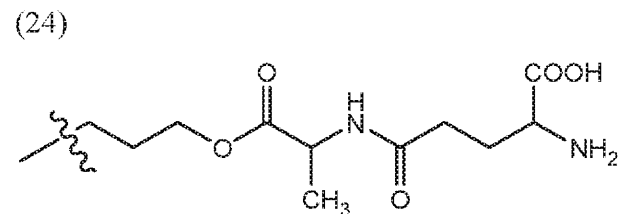
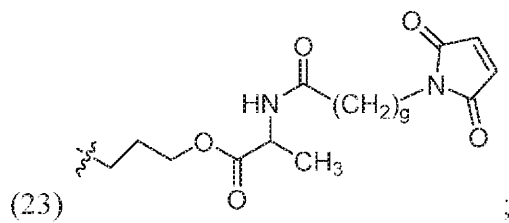
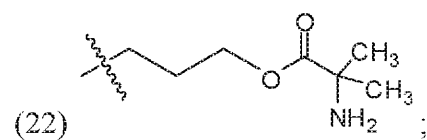
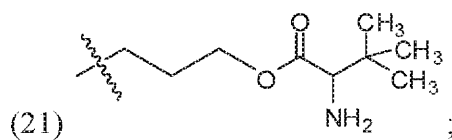
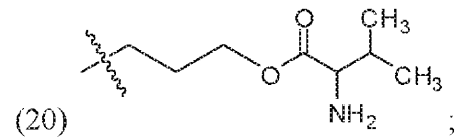
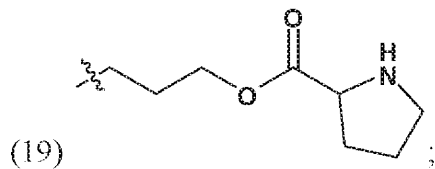
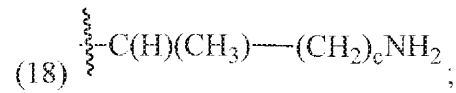
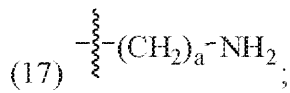
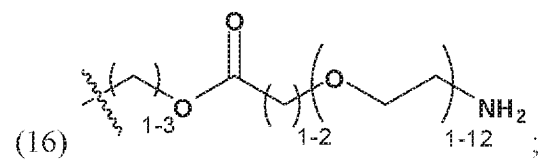
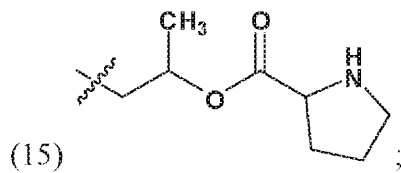
20



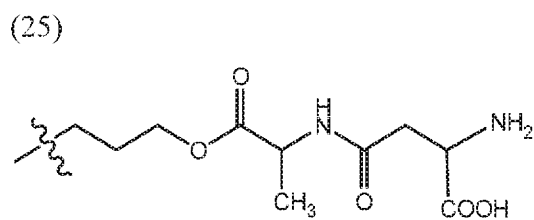
30

40

50



; および



であり、ここで、

aは、1～6の整数であり；

gは、2～6の整数であり；かつ

cは、0～3の整数である。

【0350】

一態様において、式(VI1)において、R40は、

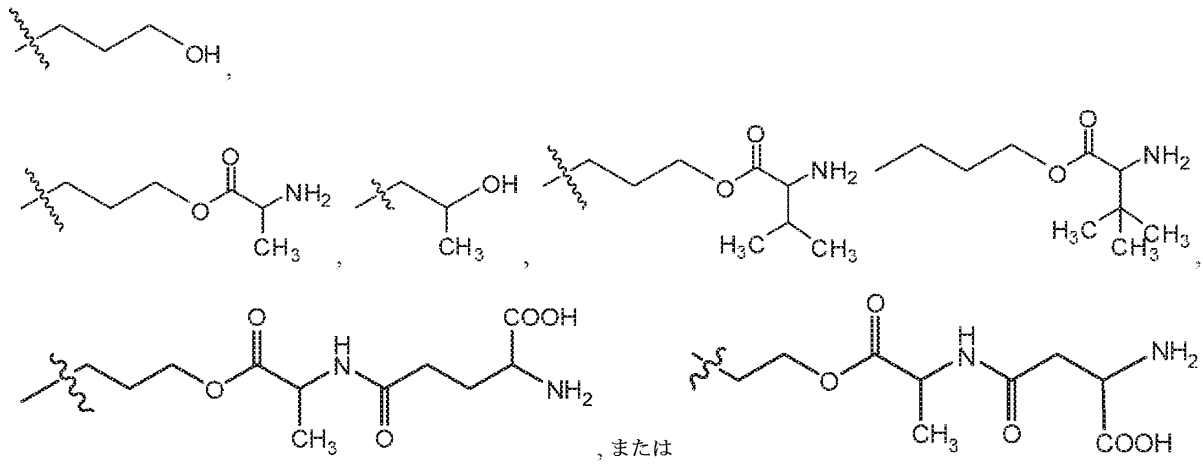
10

20

30

40

50



である。

【0351】

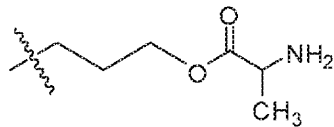
別の態様において、R₄₀は、



である。

【0352】

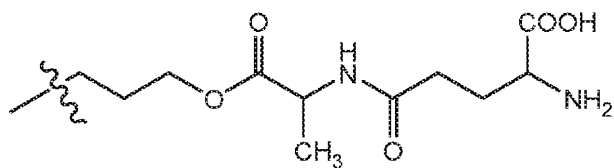
別の態様において、R₄₀は、



である。

【0353】

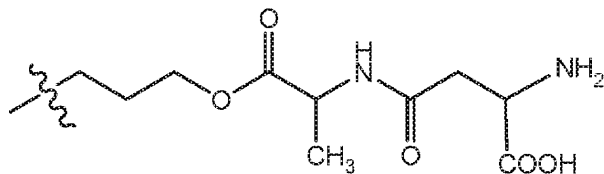
別の態様において、R₄₀は、



である。

【0354】

別の態様において、R₄₀は、



である。

【0355】

別の態様において、式(VI1)の化合物は、式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VId)、(VIf)、または(VIf)の化合物：

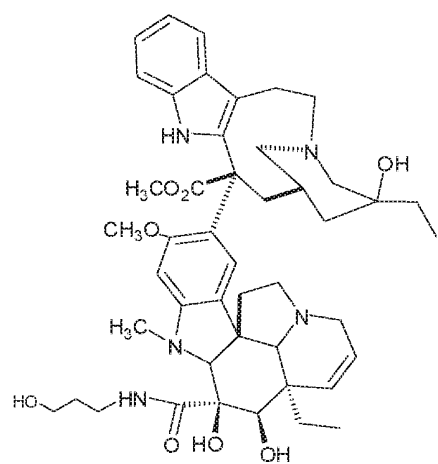
10

20

30

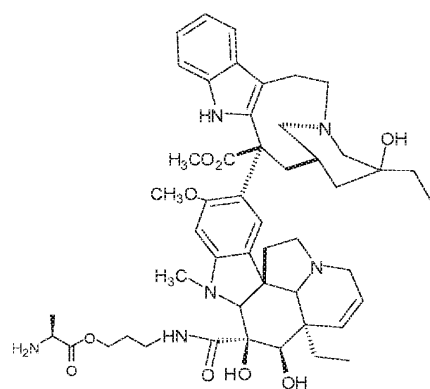
40

50



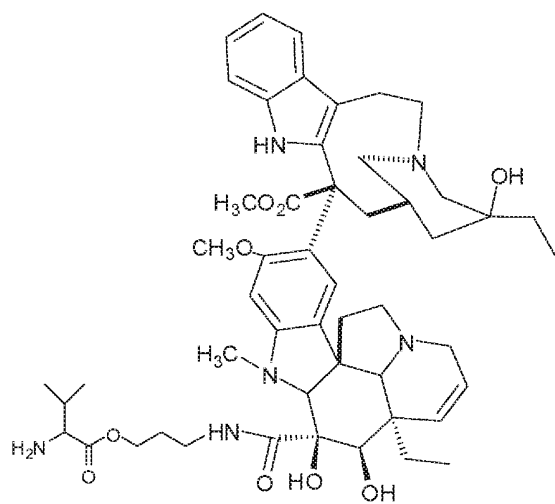
(VIa),

10



(VIb),

20

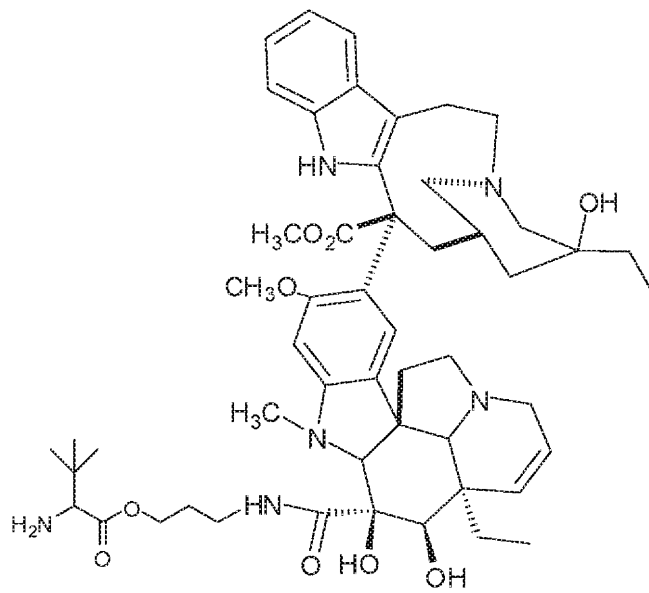


(VIc)

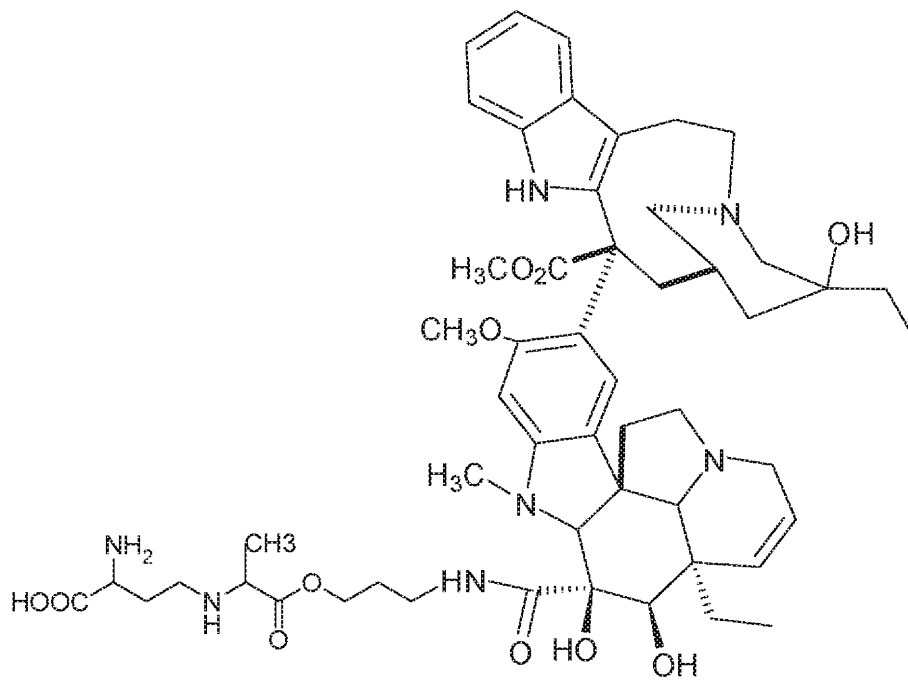
30

40

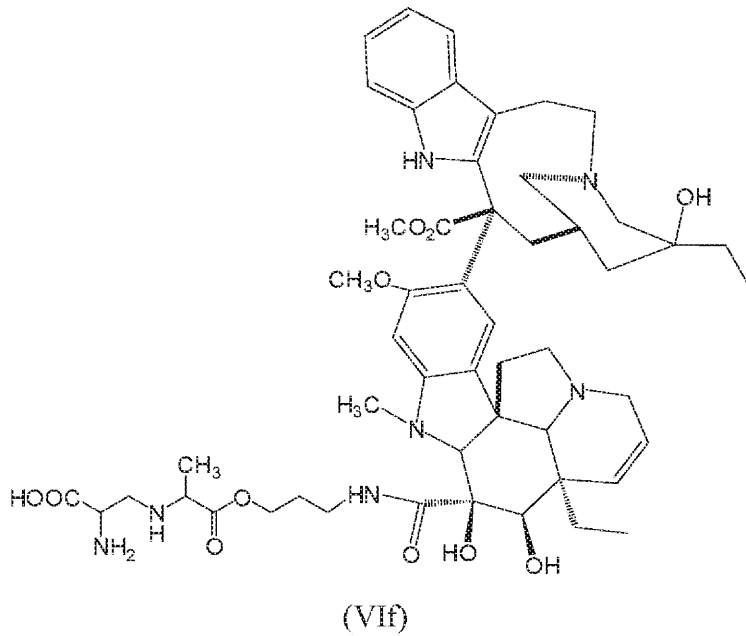
50



(VIId);



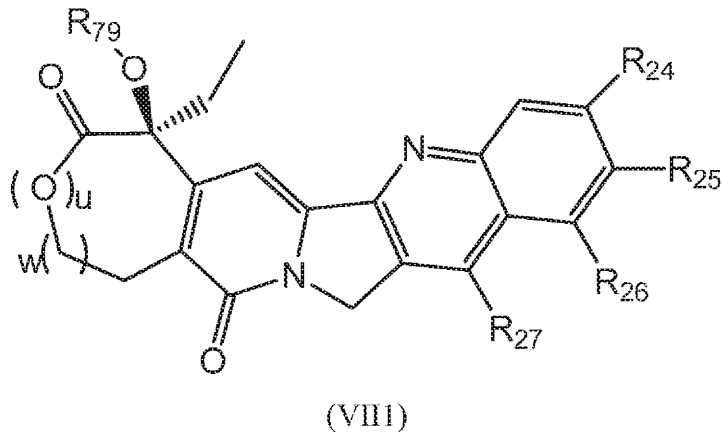
(VIle); または



である。

【 0 3 5 6 】

別の態様において、トポイソメラーゼ阻害剤は、式(VII1)のカンプトテシン化合物：



であり、

式中、

R₂₄は、-H、-Cl、-F、-OH、もしくはアルキルであり；または、R₂₄およびR₂₅は、一緒になって、置換されてもよい五もしくは六員環を形成してもよく；

R₂₅は、-H、-F、-OH、-CH₃、-CH=N-O-t-ブチル、-CH₂CH₂Si(CH₃)₃、-Si((CH₃)₂)-t-ブチル、-O-C(O)-R₂₉であり；

R₂₉は、-NH₂、-R₂₈-C₁~6アルキル-R₂₂、5~12員ヘテロシクロアルキル、R₂₈-C₅~12ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-R₂₂、もしくは-R₂₈-C₁~6アルキル-C₆~12アリール-C₁~6アルキル-R₂₂であり；または、R₂₉は、本明細書に定義される通りのR₄₇であり；

R₂₆は、-H、-CH₂-N(CH₃)₂、NH₂、またはNO₂であり；

R₂₇は、-H、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、-CH₂OH、-CH₂CH₂NHCH(CH₃)₂、または-N-4-メチルシクロヘキシルアミンであり；

R₇₉は、-Hまたは-C(O)-R₂₈-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂であり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C₁~6アルキル、C₆~10アリール、ヒドロキシル化C₆~10アリール、ポリヒドロキシル化C₆~10アリール、5~12員ヘテロ環、C₃

10

20

30

40

50

～₈シクロアルキル、ヒドロキシル化 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{22} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、または $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ であり；

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_6\sim_{10}$ アリール、 $C_3\sim_8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim_6$ アルキルであり；

X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有環状化合物を形成し；

R_{82} は、 $-NR_{23}$ または酸素であり；

あるいは、 R_{26} および R_{27} は、それらが結合する2つの炭素原子、およびこれらの2つの炭素原子を連結する第3の炭素原子と一緒にする場合、置換されてもよい六員環を形成し；

R_{28} は、非存在、 NR_{23} または酸素であり；

a は、1～6の整数であり；

c は、0～3の整数であり；

d は、1～3の整数であり；

f は、1～12の整数であり；

u は、整数0または1であり；

w は、整数0または1であり；かつ、

但し、式(VII1)の化合物は、 R_{29} および R_{79} のうちの少なくとも1つを含有しなければならない。

【0357】

一態様において、式(VII1)のカンプトテシン化合物は、式(VIII1)、(VIIIa)、もしくは(VIIIb)、または式(XXV)もしくは(XXVa)の化合物：

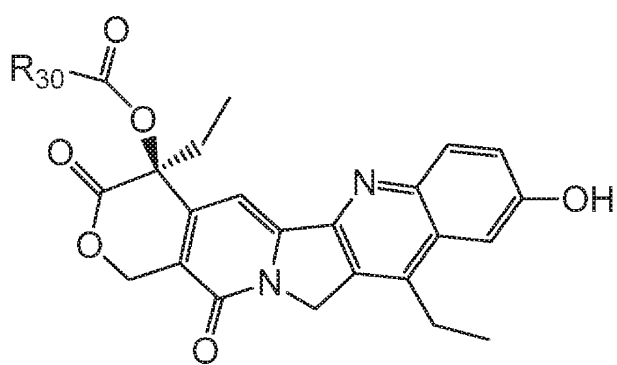
10

20

30

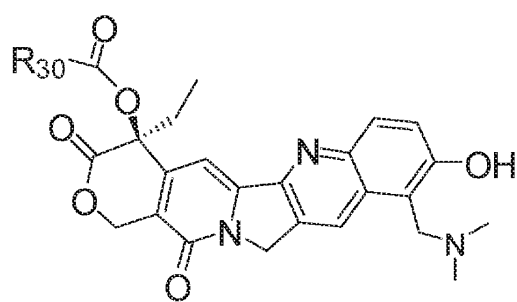
40

50



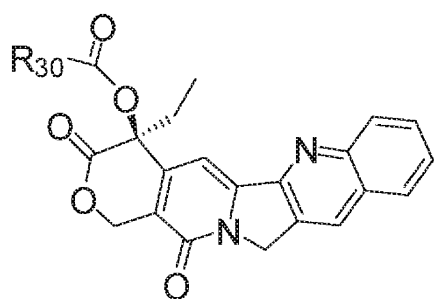
(VIII)

10



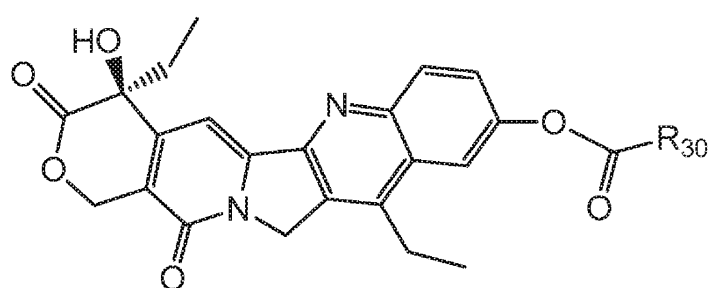
(VIIIa)

20



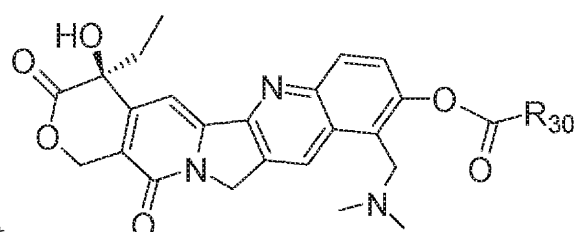
(VIIIb)

30



(XXV)

40



または

(XXVa)

50

であり、
式中、

R_{30} は、 $-NH_2$ 、 $-R_{28}-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ 、 $-R_{28}-C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} 、5～12員ヘテロシクロアルキル、 $R_{28}-C_5\sim 12$ ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} または $-R_{28}-C_1\sim 6$ アルキル- $C_6\sim 12$ アリール- $C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} であり；

R_{28} は、非存在、 NR_{23} 、または酸素であり；

R_{20} および R_{21} の各々は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、ポリヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、5～12員ヘテロ環、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{22} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、または $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NR_{23})_d-R_{77}$ であり；

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有環状化合物を形成し；

R_{82} は、 $-NR_{23}$ または酸素であり；

a は、1～6の整数であり；

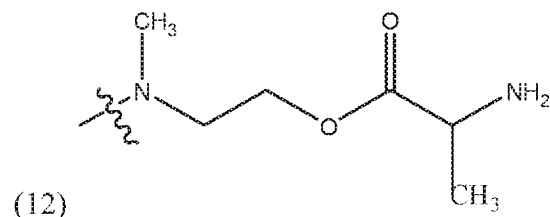
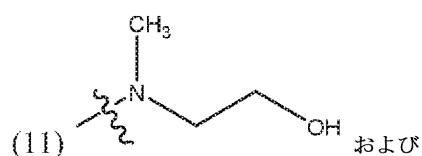
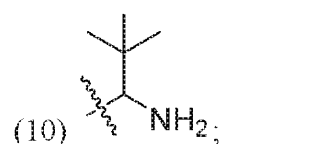
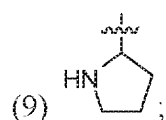
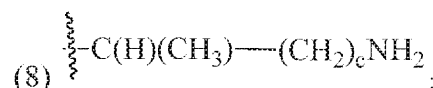
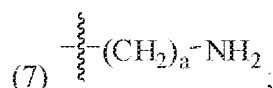
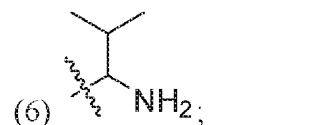
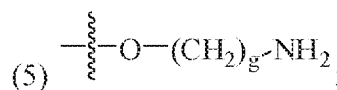
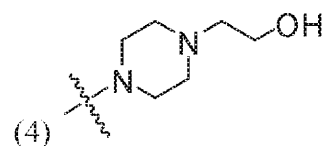
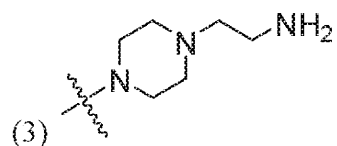
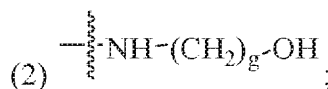
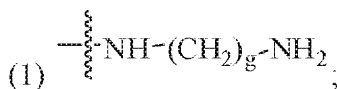
c は、0～3の整数であり；

d は、1～3の整数であり；かつ

f は、1～12の整数である。

【0358】

いくつかの態様において、 R_{30} は、以下の構造のいずれか1つ：



であり、ここで、

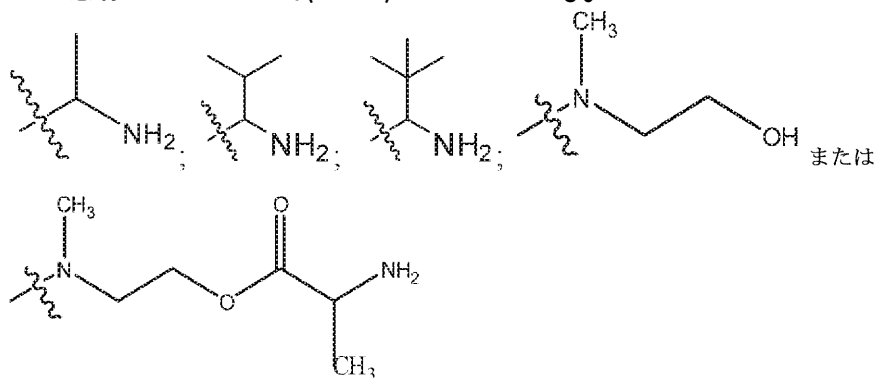
a は、1～6の整数であり；

cは、0～3の整数であり；かつ

gは、2～6の整数である。

【0359】

一態様において、式(VII1)において、R₃₀は、



10

である。

【0360】

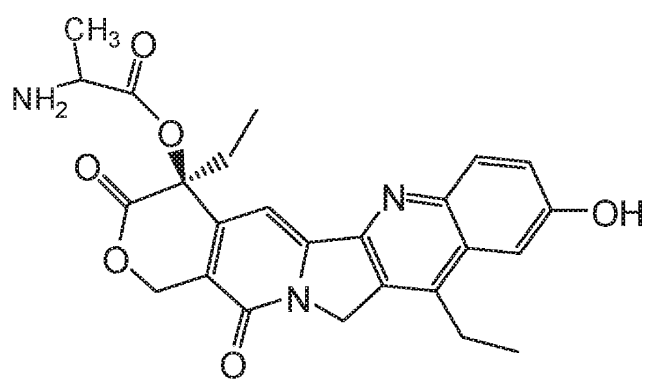
別の態様において、式(VII1)の化合物は、式(VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、(VIIf)、(VIIg)、(VIIh)、(VIIi)、または(VIIj)の化合物：

20

30

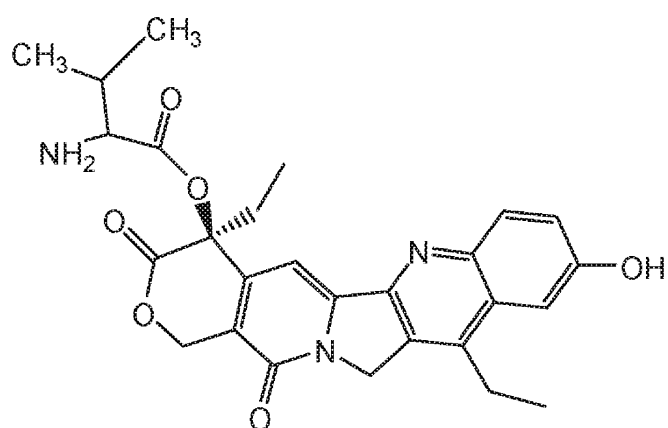
40

50



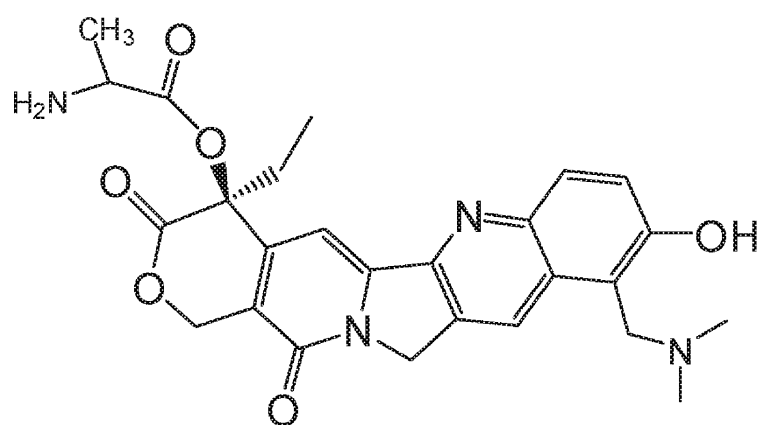
(VIIa)

10



(VIIb)

20

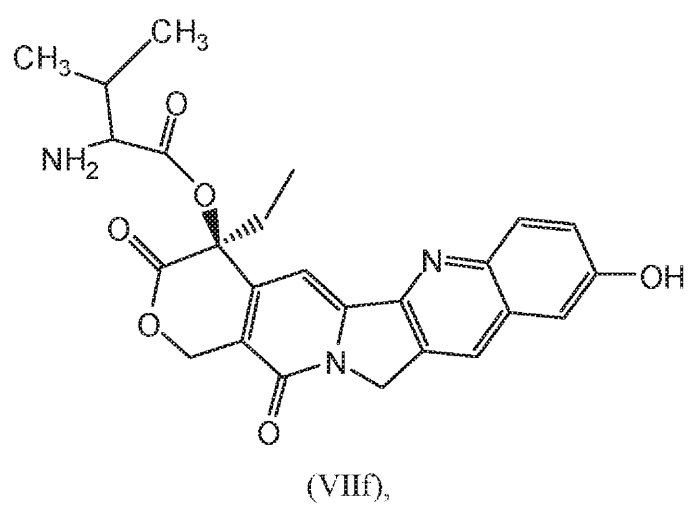
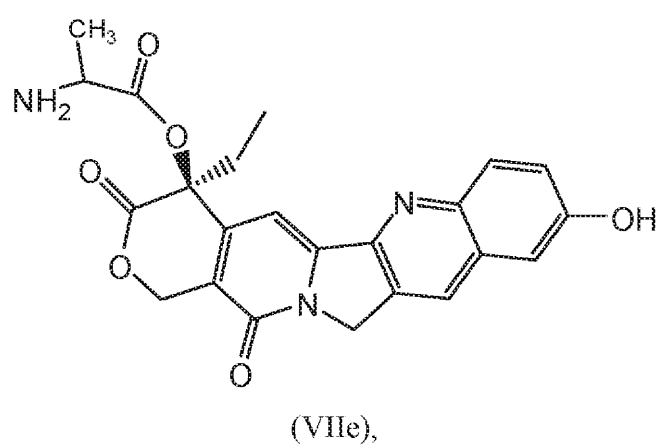
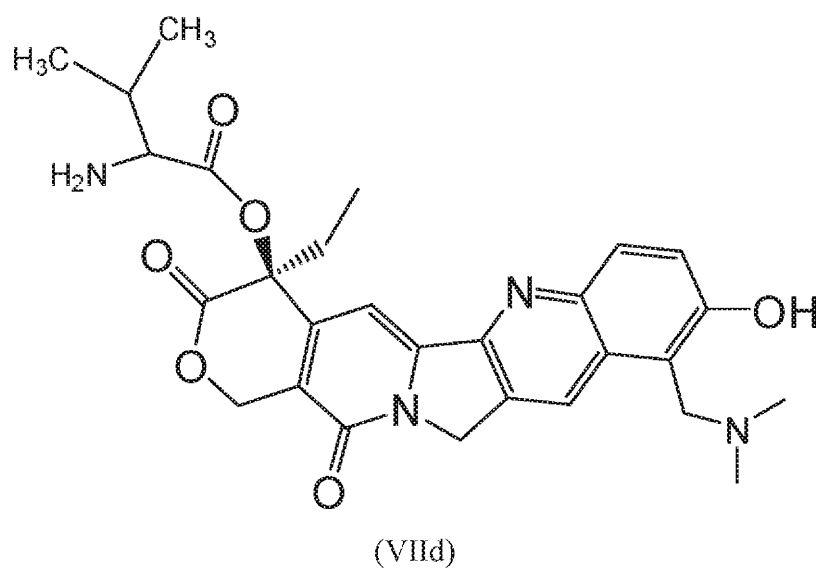


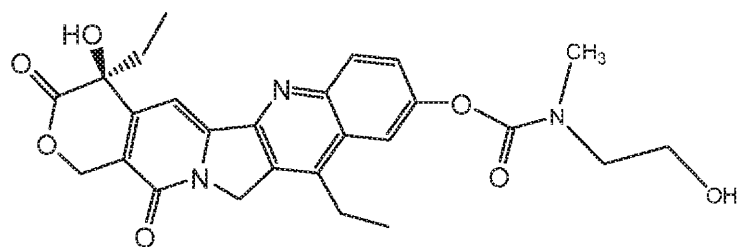
(VIIc)

30

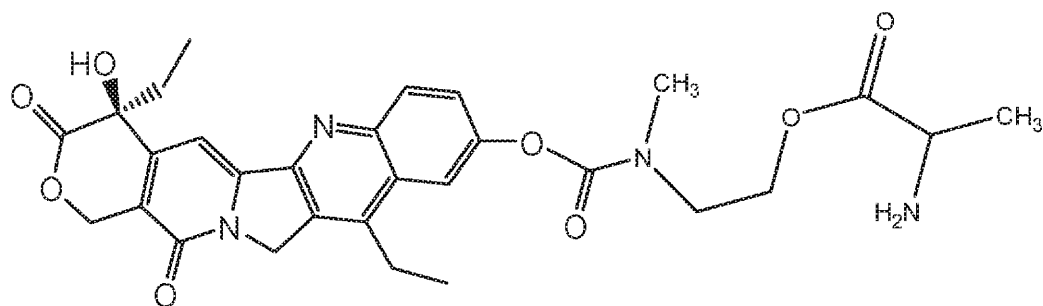
40

50

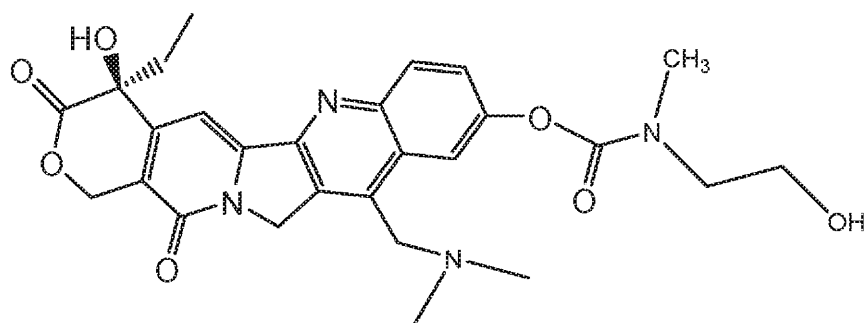




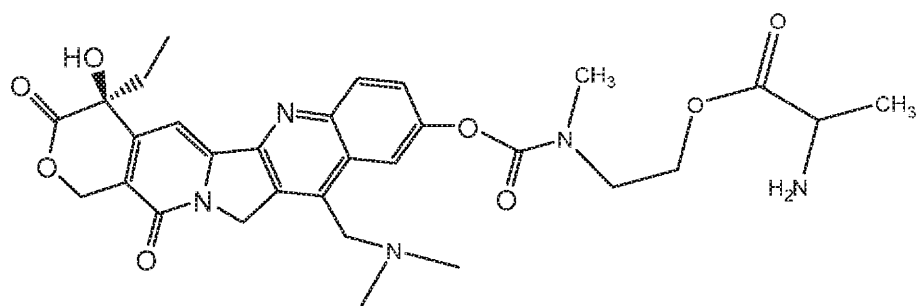
(VIIg),



(VIIh),



(VIIi), または



(VIIj)

である。

【0361】

別の態様において、PI3キナーゼ阻害剤は、式(IX1)の化合物：

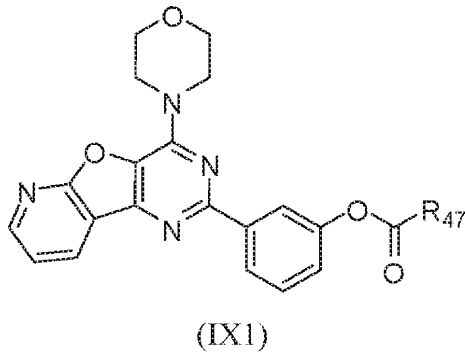
10

20

30

40

50



10

であり、

式中、

R₄₇は、アミノ基、-R₉-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₁₀、-R₉-C_{5~12}ヘテロシクロアルキル-C_{1~6}アルキル-R₁₀、5~12員ヘテロシクロアルキル、または-R₉-C_{6~10}アリールであり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、ヒドロキシル化C_{6~10}アリール、ポリヒドロキシル化C_{6~10}アリール、5~12員ヘテロ環、C_{3~8}シクロアルキル、ヒドロキシル化C_{3~8}シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C_{3~8}シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₁₀は、-OH、-NHR₈₃、-N-(R₈₃)R₁₁、-COOH、-R₈₂-C(O)(CH₂)_c-C(H)(R₂₃)-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-C(O)(CH₂)_d-(O-CH₂-CH₂)_f-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-(C(O)-CH(X²)-NH)_d-R₇₇、または-R₈₂-C(O)-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₈₂-R₈₃であり；

20

各R₂₃は、独立して、水素、C_{1~6}アルキル、C_{6~10}アリール、C_{3~8}シクロアルキル、-COOH、または-COO-C_{1~6}アルキルであり；

X²は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₇₇は水素であるか、またはX²およびNR₇₇は窒素含有環状化合物を形成し；

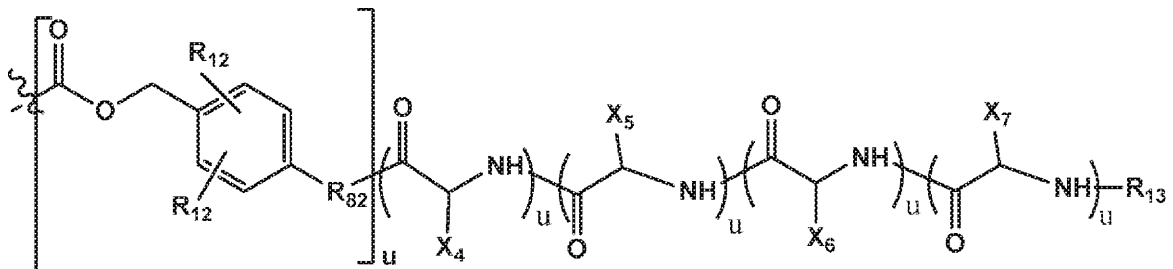
R₈₂は、-NR₂₃または酸素であり；

R₉は、非存在、N-(R₈₃)または酸素であり；

R₈₃は、水素またはCH₃であり；あるいは

R₁₁：

30



各R₁₂は、独立して、水素、クロリド、-CH₃、または-OCH₃であり；

R₁₃は、水素または-C(O)-(CH₂)_d-(O-CH₂-CH₂)_f-NH₂であり；

40

R₈₂は、-NR₂₃または酸素であり、

X₄は、リジン、アルギニン、シトルリン、アラニン、またはグリシンの側鎖であり；

X₅は、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、またはトリプトファンの側鎖であり；

X₆およびX₇の各々は、独立して、グリシン、アラニン、セリン、バリン、またはプロリンの側鎖であり；

aは、1~6の整数であり；

cは、0~3の整数であり；

dは、1~3の整数であり；

fは、1~12の整数であり；かつ

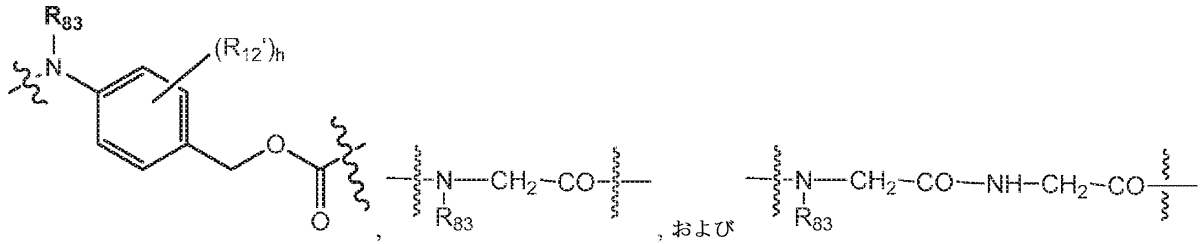
50

各 u は、独立して、整数0または1であり；

あるいは、 R_{11} は $-Y_u-W_q-R_{88}$ であり、

ここで、

Y は、以下の構造のいずれか1つ：



10

であり；これらの各々において、 Y の末端 NR_{83} 基は R_{88} の近位にあり；

R_{83} は、水素または CH_3 であり；

各 W は、アミノ酸ユニットであり；

各 R_{12}' は、独立して、ハロゲン、 $-C_1\sim 8$ アルキル、 $-O-C_1\sim 8$ アルキル、ニトロ、またはシアノであり；

R_{88} は、水素または $-C(O)-(CH_2)_{ff}-(NH-C(O))_{aa}-E_j-(CH_2)_{bb}-R_{85}$ であり、

R_{85} は、 NH_2 または OH であり；

E は、 $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2O-$ であり；

20

u は、整数0または1であり；

q は、0～12の整数であり；

aa は、整数0または1であり；

bb は、整数0または2であり；

ff は、0～10の整数であり；

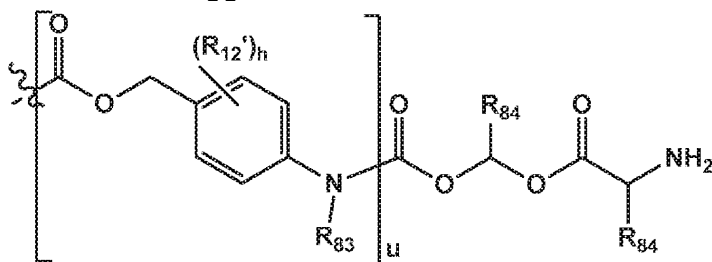
h は、0～4の整数であり；

j は、0～12の整数であり；かつ

E が $-CH_2-$ である場合、 bb は0でありかつ j は0～10の整数であり；かつ、 E が $-CH_2CH_2O-$ である場合、 bb は2でありかつ j は1～12の整数であり；

あるいは、 R_{11} は、

30



であり；ここで、

R_{83} は、水素または CH_3 であり；

40

R_{84} は、 $C_1\sim 6$ アルキルまたは $C_6\sim 10$ アリールであり；

各 R_{12}' は、独立して、ハロゲン、 $-C_1\sim 8$ アルキル、 $-O-C_1\sim 8$ アルキル、ニトロ、またはシアノであり；

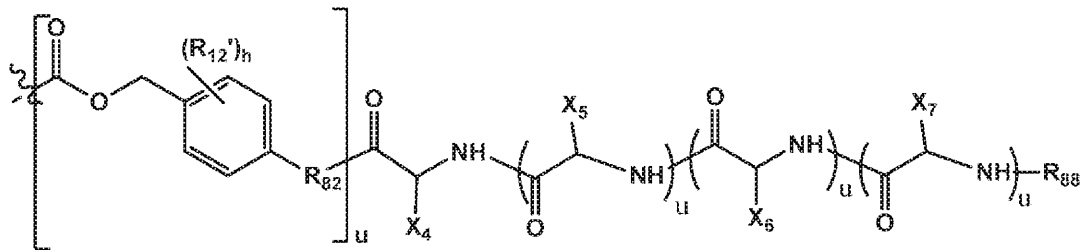
h は、0～4の整数であり；かつ

u は、整数0または1である。

【0362】

いくつかの態様において、 R_{11} は、

50



であり、ここで、

各 R_{12}' は、独立して、クロリド、 $-\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCH}_3$ であり；

R_{88} は、水素または $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{ff}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_j-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ であり；

R_{82} は、 $-\text{NR}_{23}$ または酸素であり、

X_4 は、リジン、アルギニン、シトルリン、アラニン、またはグリシンの側鎖であり；

X_5 は、フェニルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、またはトリプトファンの側鎖であり；

X_6 および X_7 の各々は、独立して、グリシン、アラニン、セリン、バリン、またはプロリンの側鎖であり；

ff は、1～3の整数であり；

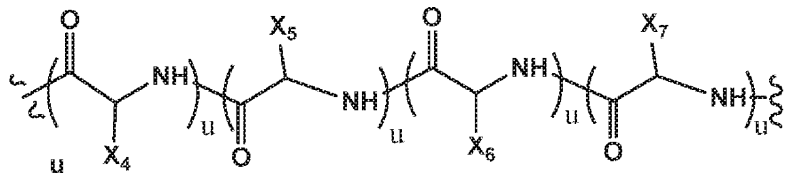
j は、1～12の整数であり、

h は、0～4の整数であり；かつ

各 u は、独立して、整数0または1である。

【0363】

いくつかの態様において、



は、シトルリン-バリン；リジン-フェニルアラニン；シトルリン-フェニルアラニン；シトルリン-ロイシン；シトルリン-バリン-グリシン-グリシン；グリシン-フェニルアラニン-グリシン-グリシン；バリン；プロリン；ロイシンまたはイソロイシンである。

【0364】

別の態様において、 R_{11} は、以下の構造のいずれか1つ：

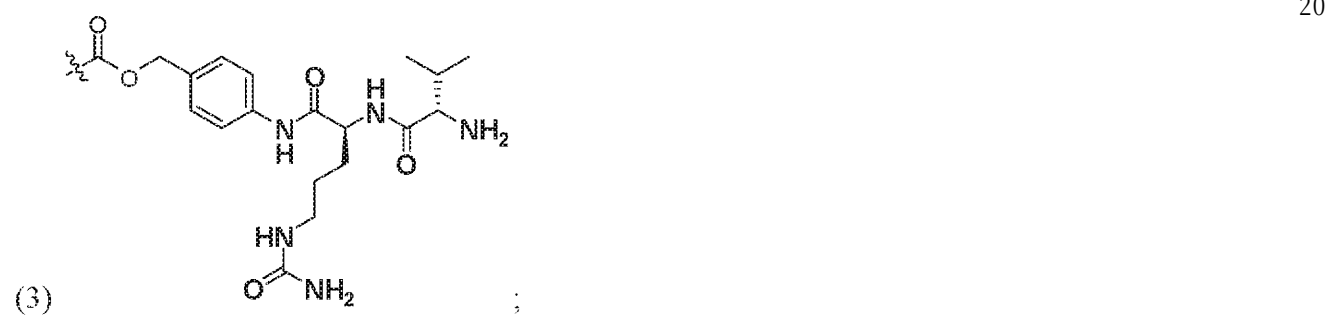
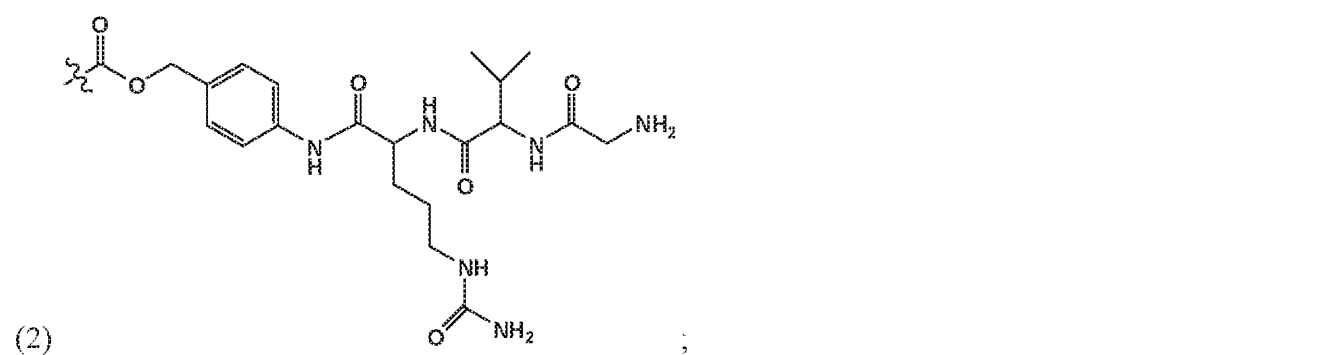
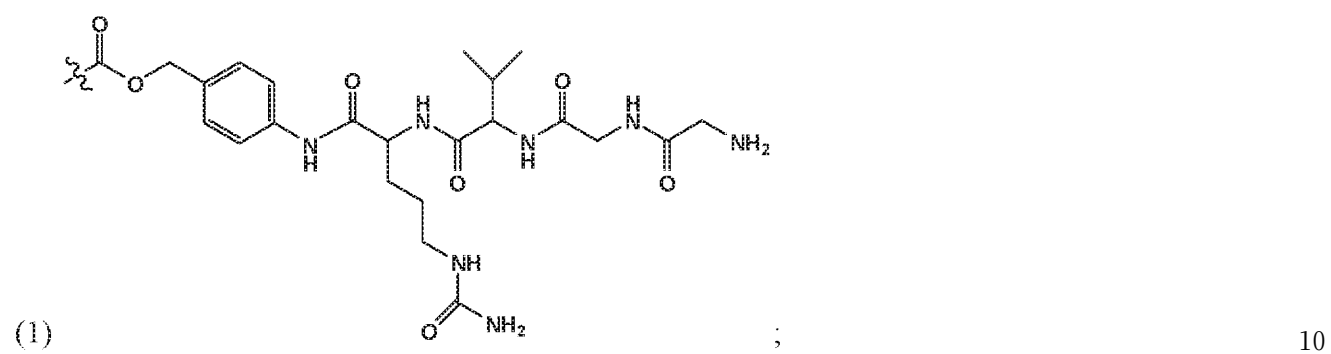
10

20

30

40

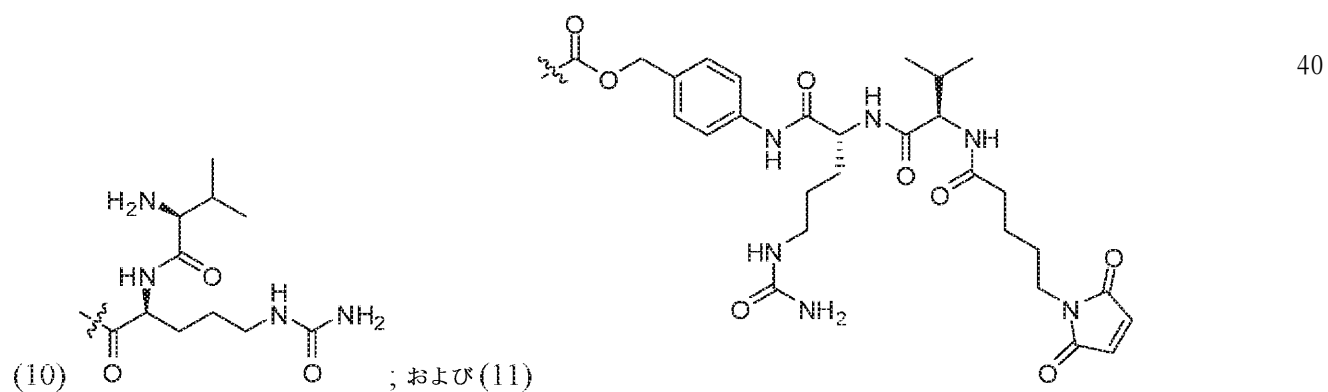
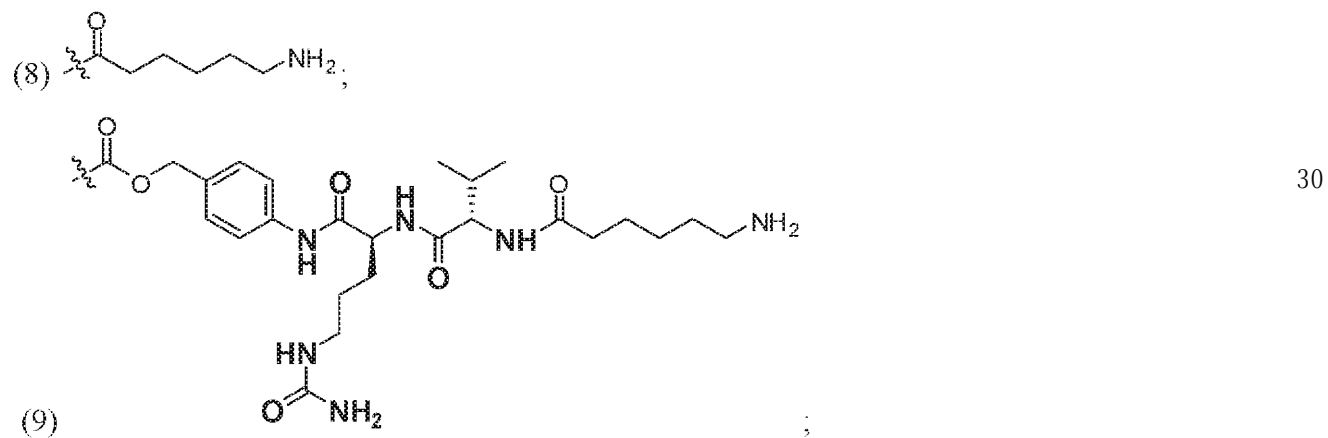
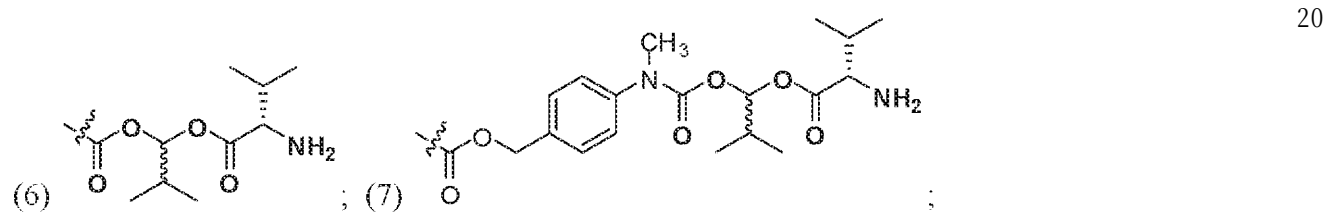
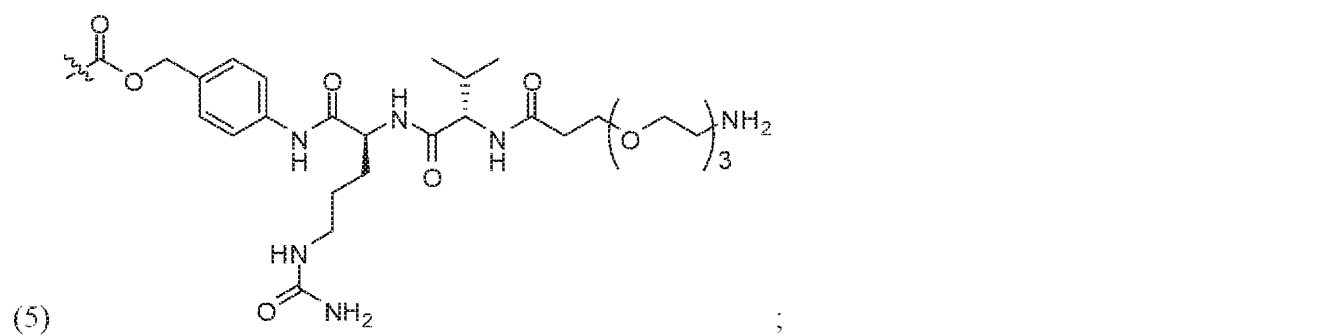
50



40

50

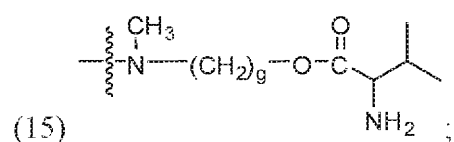
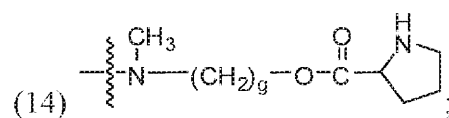
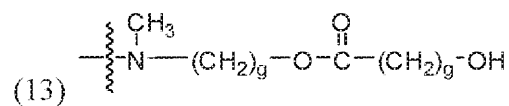
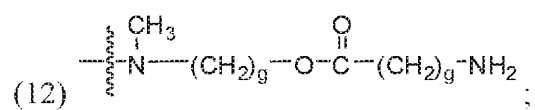
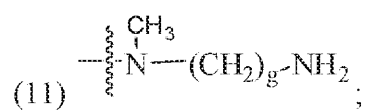
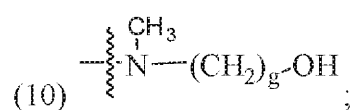
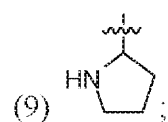
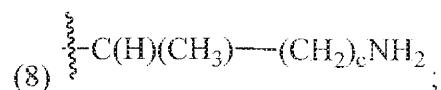
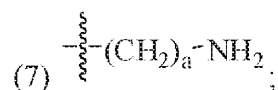
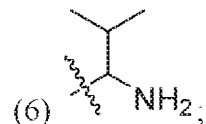
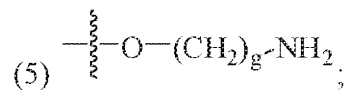
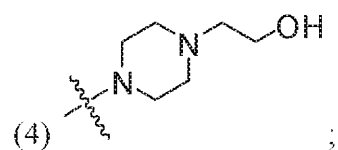
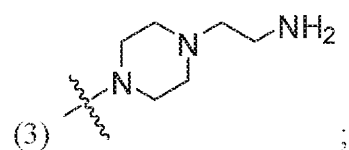
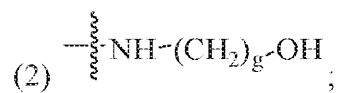
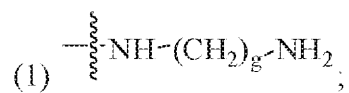
50



である。

【 0 3 6 5 】

いくつかの態様において、 R_{47} は、以下の構造のいずれか1つ：



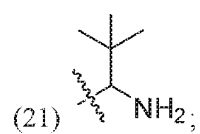
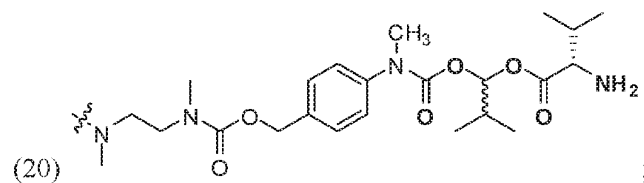
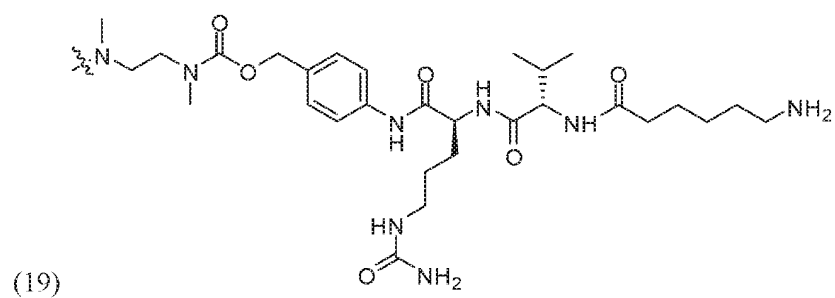
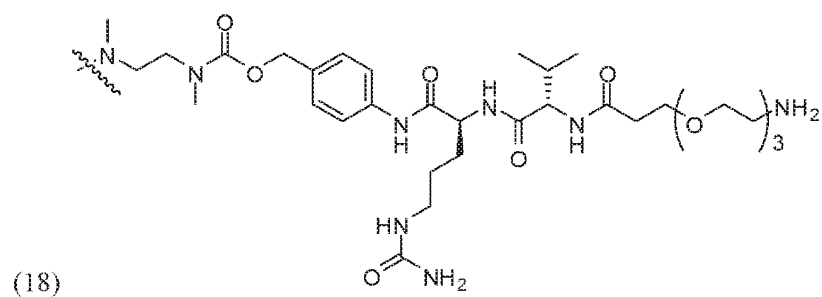
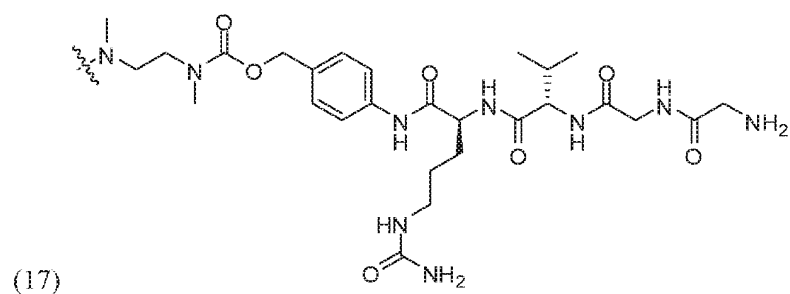
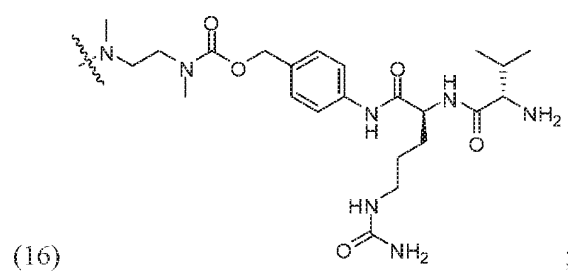
10

20

30

40

50



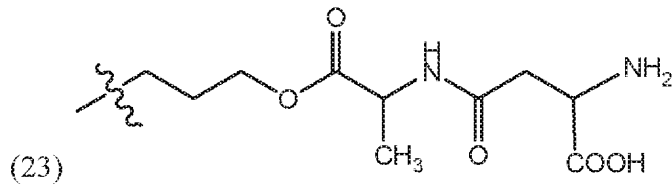
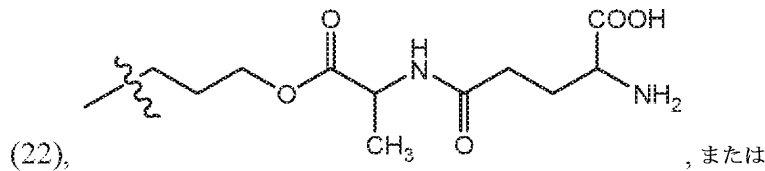
10

20

30

40

50



であり；

ここで、

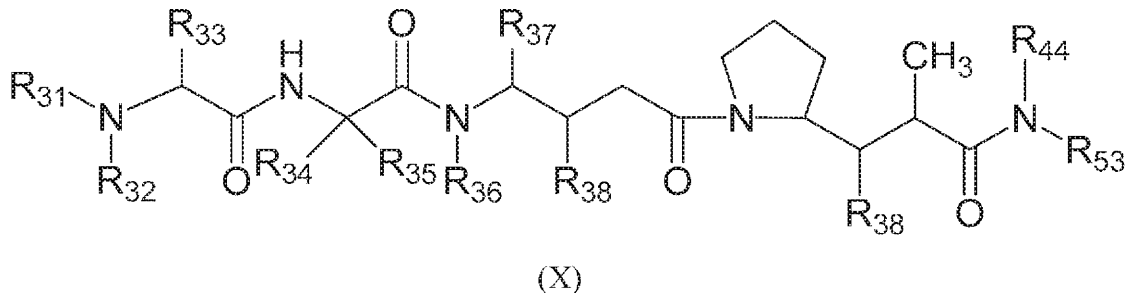
aは、1～6の整数であり；

cは、0～3の整数であり；かつ

gは、2～6の整数である。

【0366】

別の態様において、アウリスタチンは、式(X)の化合物：



であり、

式中、

R₃₁およびR₃₂の各々は、独立して、水素またはC₁～8アルキルであり、かつ、R₃₁およびR₃₂のうちの多くとも1つは水素であり；

R₃₃は、水素、C₁～8アルキル、C₃～8炭素環、C₆～10アリール、C₁～8アルキル-C₆～10アリール、X¹-(C₃～8炭素環)、C₃～8ヘテロ環、またはX¹-(C₃～8ヘテロ環)であり；

R₃₄は、水素、C₁～8アルキル、C₃～8炭素環、C₆～10アリール、X¹-C₆～10アリール、X¹-(C₃～8炭素環)、C₃～8ヘテロ環、またはX¹-(C₃～8ヘテロ環)であり；

R₃₅は、水素またはメチルであり；

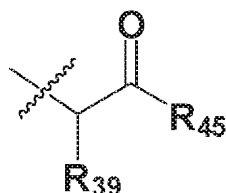
あるいは、R₃₄およびR₃₅は、それらが結合する炭素原子と一緒に、式-(CR₅₅R₄₁)_b-を有する炭素環式環を形成し、式中、R₅₅およびR₄₁の各々は、独立して、水素またはC₁～8アルキルであり、かつ、bは3～7の整数であり；

R₃₆は、水素またはC₁～8アルキルであり；

R₃₇は、水素、C₁～8アルキル、C₃～8炭素環、C₆～10アリール、-X¹-C₆～10アリール、-X¹-(C₃～8炭素環)、C₃～8ヘテロ環、または-X¹-(C₃～8ヘテロ環)であり；

各R₃₈は、独立して、水素、OH、C₁～8アルキル、C₃～8炭素環、またはO-(C₁～8アルキル)であり；

R₅₃は、



10

20

30

40

50

またはR₅₄であり；

R₃₉は、H、C₁~₈アルキル、C₆~₁₀アリール、-X¹-C₆~₁₀アリール、C₃~₈炭素環、C₃~₈ヘテロ環、-X¹-C₃~₈ヘテロ環、-C₁~₈アルキレン-NH₂、または(CH₂)₂SCH₃であり；

各X¹は、独立して、C₁~₁₀アルキレンまたはC₃~₁₀シクロアルキレンであり；

R₄₄は、水素またはC₁~₈アルキルであり；

R₄₅は、X³-R₄₂またはNH-R₁₉であり；

X³は、OまたはSであり；

R₁₉は、水素、OH、アミノ基、アルキルアミノ、または-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂であり；

R₄₂は、アミノ基、C₁~₆アルキルアミノ、または-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂であり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₆~₁₀アリール、ヒドロキシル化C₆~₁₀アリール、ポリヒドロキシル化C₆~₁₀アリール、5~12員ヘテロ環、C₃~₈シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃~₈シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃~₈シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₂₂は、-OH、-NHR₂₃、-COOH、-R₈₂-C(O)(CH₂)_c-C(H)(R₂₃)-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-C(O)(CH₂)_d-(OCH₂-CH₂)_f-N(H)(R₂₃)、または-R₈₂-(C(O)-CH(X²)-NH)_d-R₇₇であり；

各R₂₃は、独立して、水素、C₁~₆アルキル、C₆~₁₀アリール、C₃~₈シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁~₆アルキルであり；

X²は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₇₇は水素であるか、またはX²およびNR₇₇は窒素含有環状化合物を形成し；

R₈₂は、-NR₂₃または酸素であり；

R₅₄は、-C(R₅₆)₂--C(R₅₆)₂-C₆~₁₀アリール、-C(R₅₆)₂--C(R₅₆)₂-C₃~₈ヘテロ環、または-C(R₅₆)₂--C(R₅₆)₂-C₃~₈炭素環であり；

R₅₆は、独立して、H、OH、C₁~₈アルキル、C₃~₈炭素環、-O-C₁~₈アルキル、-O-C(O)-R₂₉、および-O-R₂₃-O-C₁~₆アルキル-NH₂より選択され；

R₂₉は、アミノ基、5~12員ヘテロシクロアルキル、-R₂₈-C₁~₆アルキル-R₂₂、R₂₈-C₅~₁₂ヘテロシクロアルキル-C₁~₆アルキル-R₂₂、-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂、または-R₂₈-C₁~₆アルキル-C₆~₁₂アリール-C₁~₆アルキル-R₂₂であり；または、R₂₉は、本明細書に定義される通りのR₄₇であり；

R₂₈は、非存在、NR₂₃、または酸素であり；

aは、1~6の整数であり；

cは、0~3の整数であり；

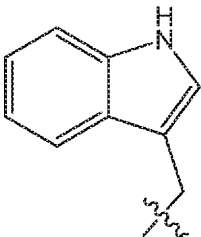
dは、1~3の整数であり；かつ

fは、1~12の整数である。

【0367】

いくつかの態様において、式(X)のアウリスタチン化合物において、

R₃₉は、ベンジルまたは



であり；かつ

R₄₄は、水素である。

【0368】

別の態様において、アウリスタチンは式(Xa)の化合物：

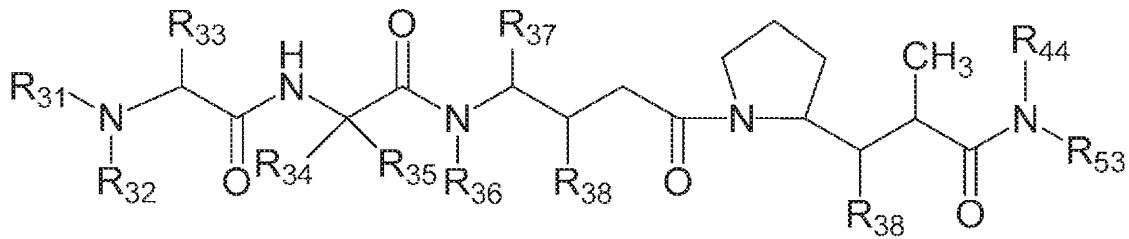
10

20

30

40

50



(Xa)

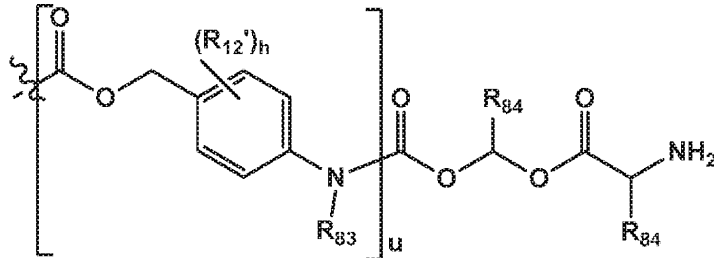
であり、

10

式中、

R₃₃～R₃₈およびR₄₄は、本明細書に定義される通りであり、

R₃₁およびR₃₂の一方は、水素またはC₁～8アルキルであり、かつ、他方は、



20

であり、ここで、

R₈₃は、水素またはCH₃であり；

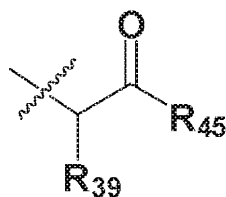
R₈₄は、C₁～6アルキルまたはC₆～10アリールであり；

各R₁₂'は、独立して、ハロゲン、-C₁～8アルキル、-O-C₁～8アルキル、ニトロ、またはシアノであり；

hは、0～4の整数であり；かつ

uは、整数0または1であり；

R₅₃は、



30

またはR₅₄であり、

R₃₉は、H、C₁～8アルキル、C₆～10アリール、-X¹-C₆～10アリール、C₃～8炭素環、C₃～8ヘテロ環、-X¹-C₃～8ヘテロ環、-C₁～8アルキレン-NH₂、または(CH₂)₂SCH₃であり、

各X¹は、独立して、C₁～10アルキレンまたはC₃～10シクロアルキレンであり；

40

R₄₅は、X³-R₄₂またはNH-R₁₉であり；

X³は、OまたはSであり；

R₁₉は、水素、OH、アミノ基、アルキルアミノ、または-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂であり；

R₄₂は、H、アミノ基、C₁～6アルキルアミノ、または-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂であり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C₁～6アルキル、C₆～10アリール、ヒドロキシル化C₆～10アリール、ポリヒドロキシル化C₆～10アリール、5～12員ヘテロ環、C₃～8シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

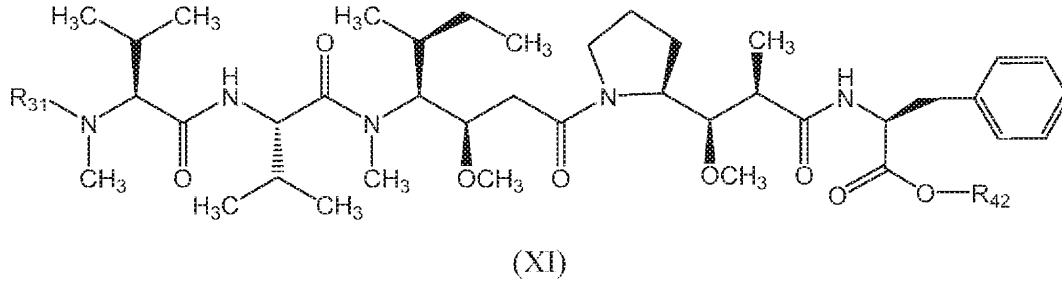
R₂₂は、-OH、-NHR₂₃、-COOH、-R₈₂-C(O)(CH₂)_c-C(H)(R₂₃)-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-C(O)(CH₂)_d-(O-CH₂-CH₂)_f-N(H)(R₂₃)、または-R₈₂-(C(O)-CH(X²)-NH)_d-R₇₇であり；

50

【0370】

一態様において、式(X)のアウリスタチンは、式(XI)、式(XII)、または式(XIII)の化合物であり、

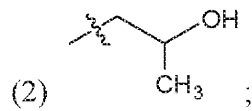
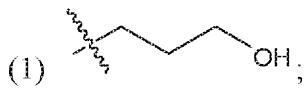
ここで、式(XI)の化合物は、



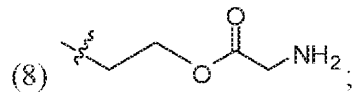
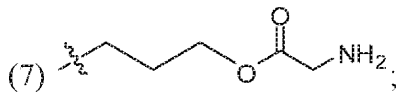
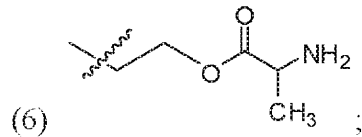
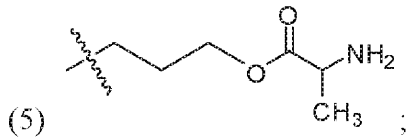
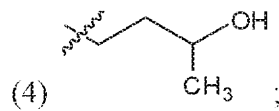
10

であり、

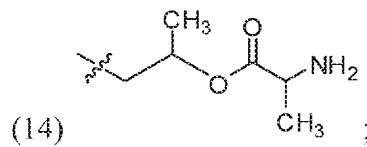
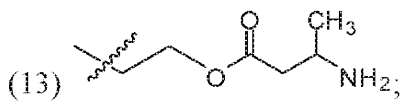
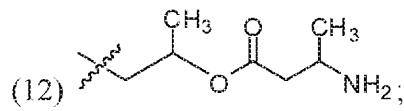
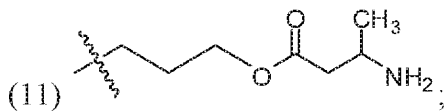
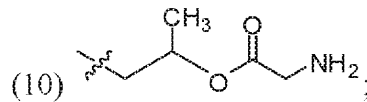
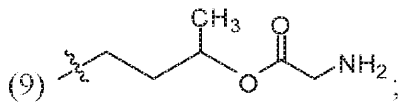
式中、 R_{31} は、Hまたは CH_3 であり、かつ、 R_{42} は、 $-CH_3$ または以下の構造のいずれか1つ：



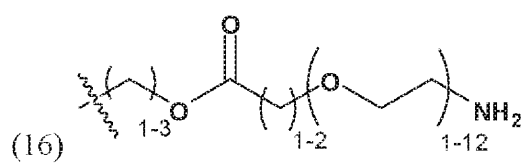
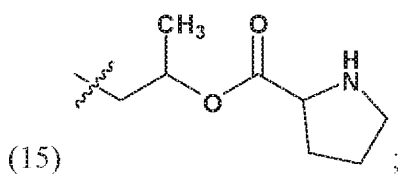
20



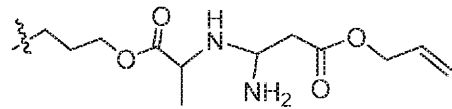
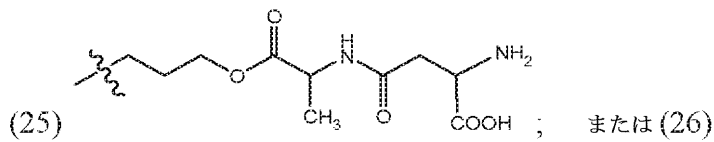
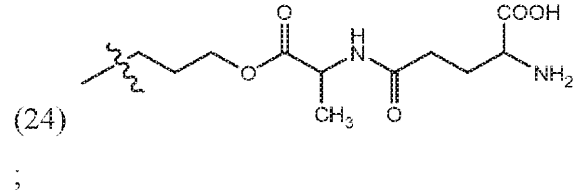
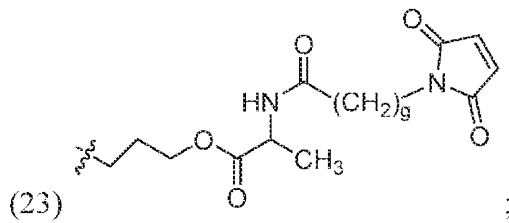
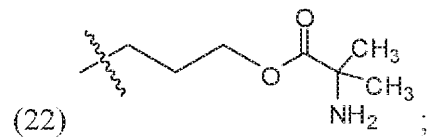
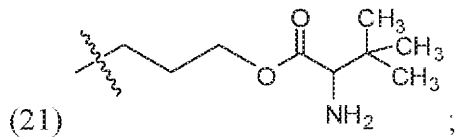
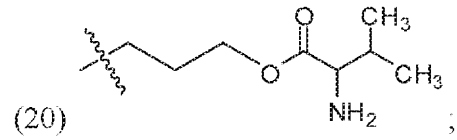
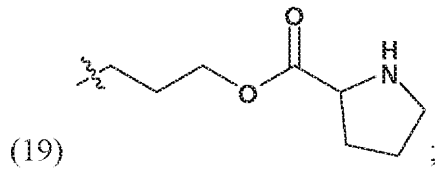
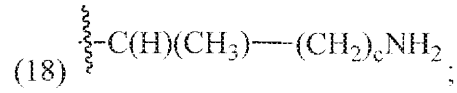
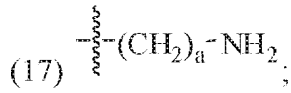
30



40



50



であり；

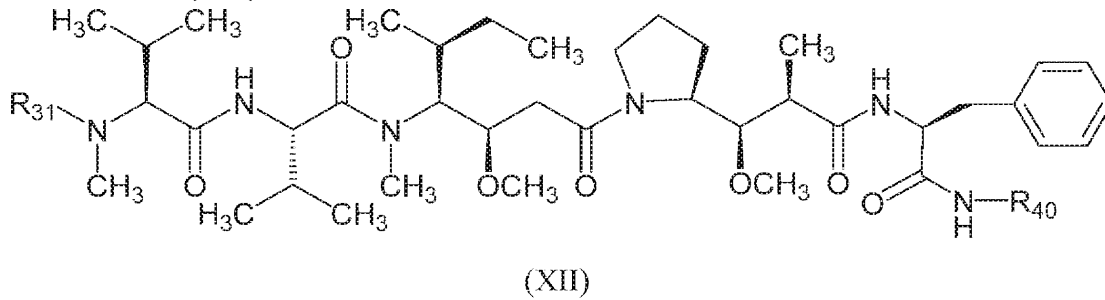
ここで、

aは、1～6の整数であり；

cは、0～3の整数であり；かつ

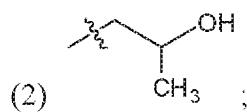
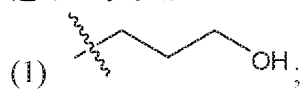
gは、2～6の整数であり；

ここで、式(XII)の化合物は、



であり、

式中、R₃₁は、HまたはCH₃であり、かつ、R₄₀は、水素、-OH、-NH₂、または以下の構造のいずれか：



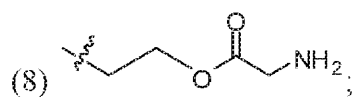
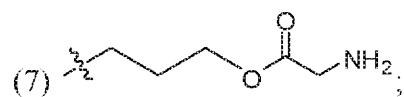
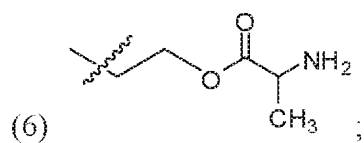
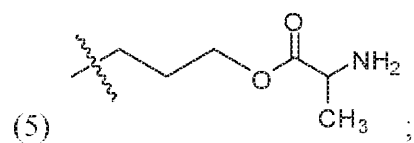
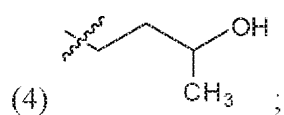
10

20

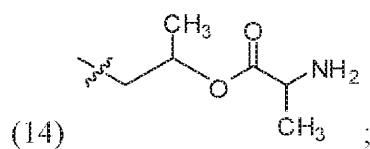
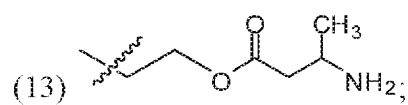
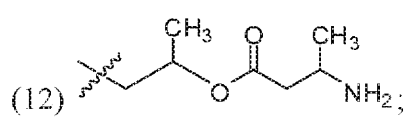
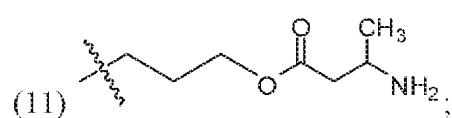
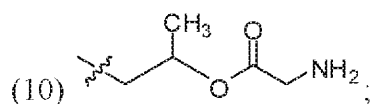
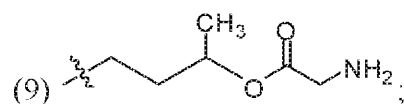
30

40

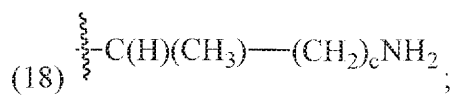
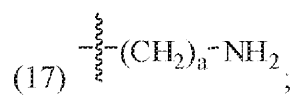
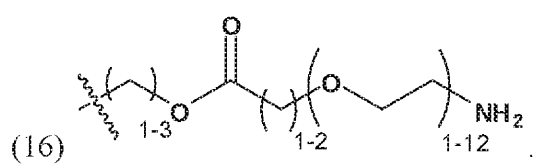
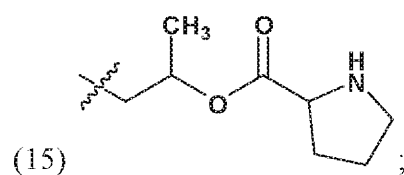
50



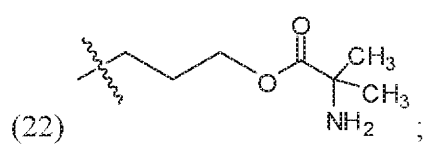
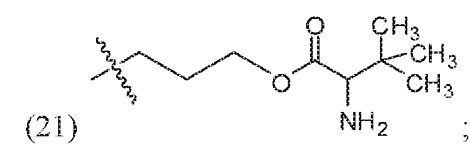
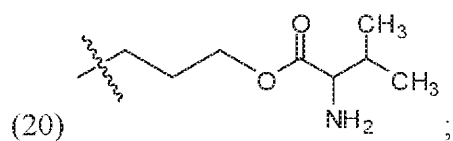
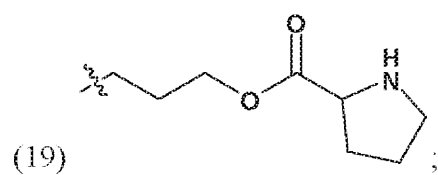
10



20

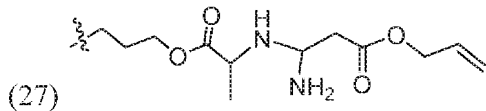
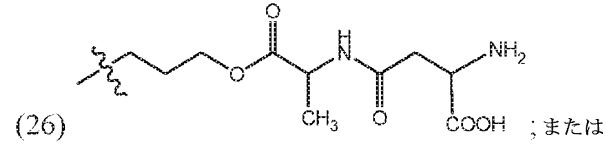
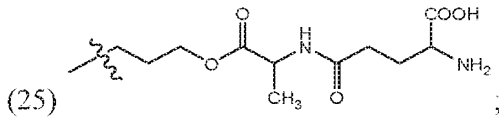
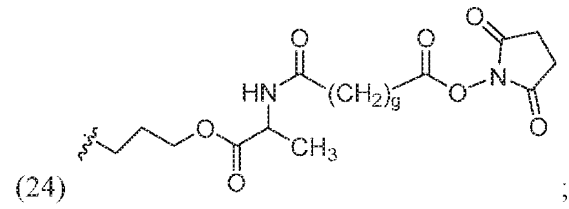
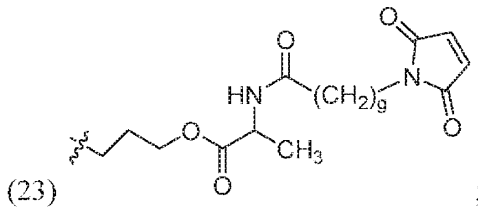


30



40

50



であり；

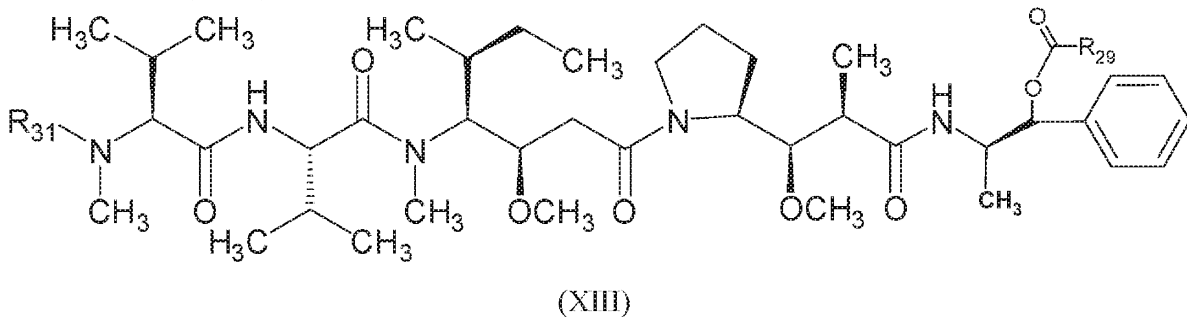
ここで、

aは、1～6の整数であり；

gは、2～6の整数であり；かつ

cは、0～3の整数であり；

ここで、式(XIII)の化合物は、



であり、

ここで、

R₃₁は、HまたはCH₃であり；

R₂₉は、アミノ基、5～12員ヘテロシクロアルキル、-R₂₈-C₁～6アルキル-R₂₂、R₂₈-C₅～12ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-R₂₂、-R₂₈-[C(R₂₀R₂₁)]_a-R₂₂、または-R₂₈-C₁～6アルキル-C₆～12アリール-C₁～6アルキル-R₂₂であり；あるいは、R₂₉は、本明細書に定義される通りのR₄₇であり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C₁～6アルキル、C₆～10アリール、ヒドロキシル化C₆～10アリール、ポリヒドロキシル化C₆～10アリール、5～12員ヘテロ環、C₃～8シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₂₂は、-OH、-NHR₂₃、-COOH、-R₈₂-C(O)(CH₂)_c-C(H)(R₂₃)-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-C(O)(CH₂)_d-(OCH₂-CH₂)_f-N(H)(R₂₃)、または-R₈₂-(C(O)-CH(X²)-NH)_d-R₇₇であり；

各R₂₃は、独立して、水素、C₁～6アルキル、C₆～10アリール、C₃～8シクロアルキル、-COOH、または-COO-C₁～6アルキルであり；

X²は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₇₇は水素であるか、またはX²およびNR₇₇は窒素含有環状化合物を形成し；

R₈₂は、-NR₂₃または酸素であり；

R₂₈は、非存在、NR₂₃、または酸素であり；

aは、1～6の整数であり；

10

20

30

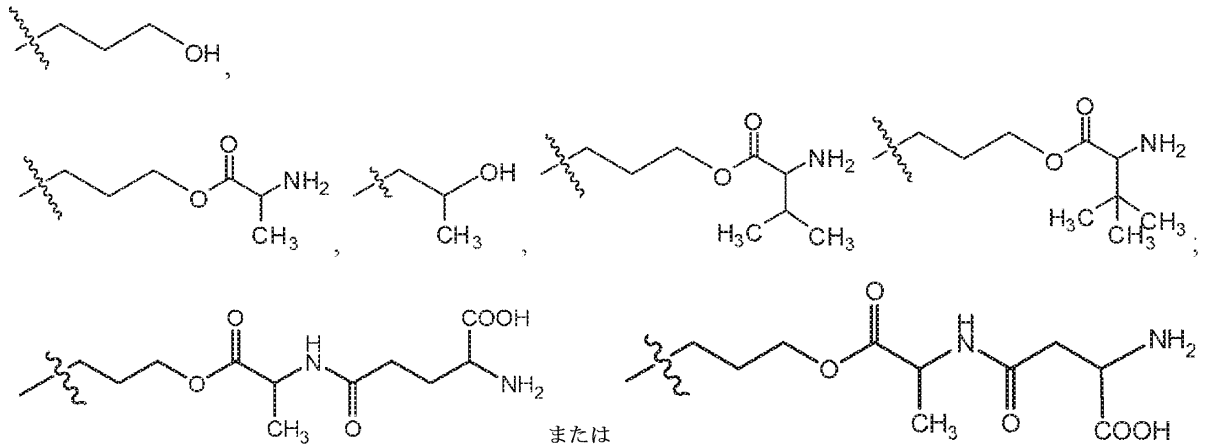
40

50

cは、0～3の整数であり；
dは、1～3の整数であり；かつ
fは、1～12の整数である。

【0371】

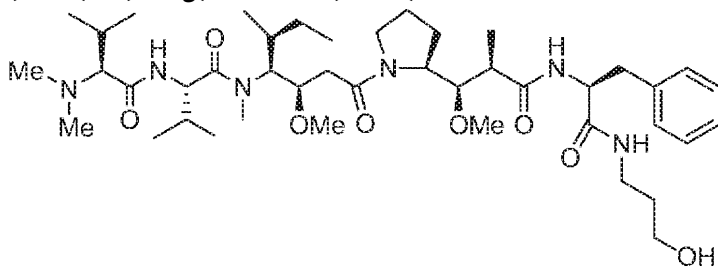
一態様において、式(XII)中、 R_{40} は、



である。

【0372】

別の態様において、式(XII)の化合物は、式(XIIa)、(XIIb)、(XIIc)、(XIId)、(XIIe)、(XIIf)、(XIIg)、または(XIIh)の化合物：



(XIIa)

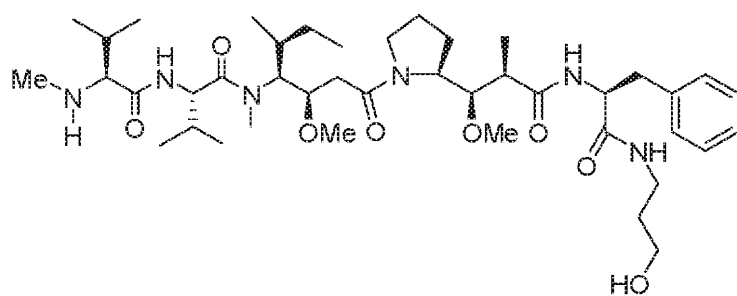
10

20

30

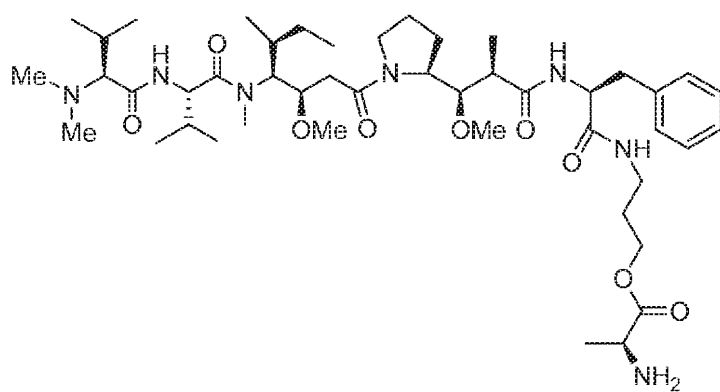
40

50



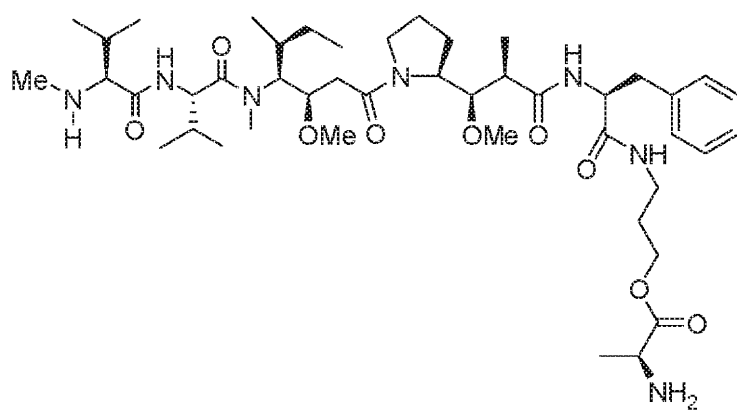
(XIIb)

10



(XIIc)

20

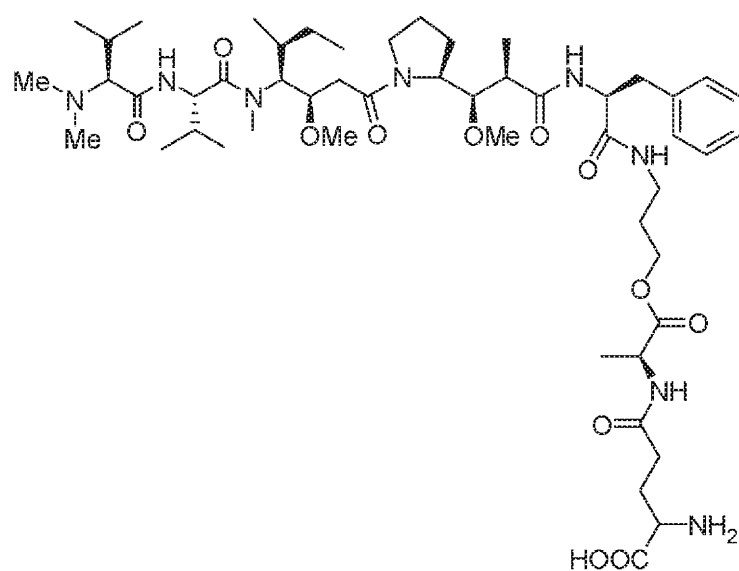


(XIId)

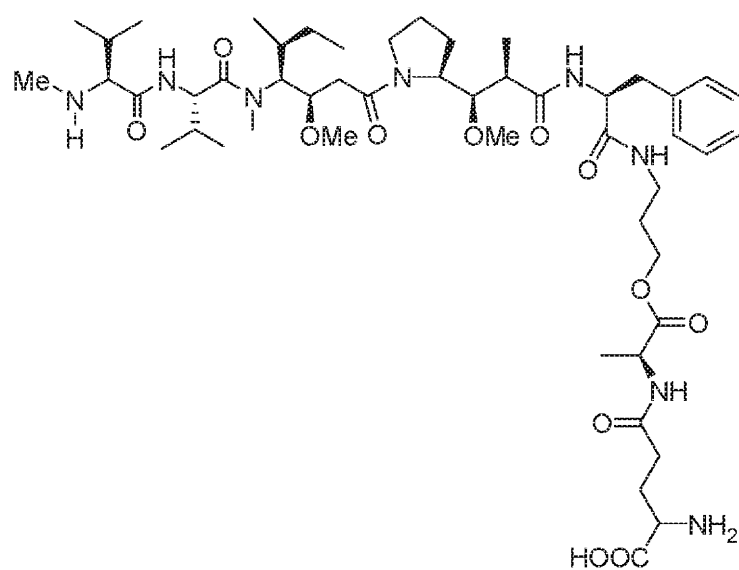
30

40

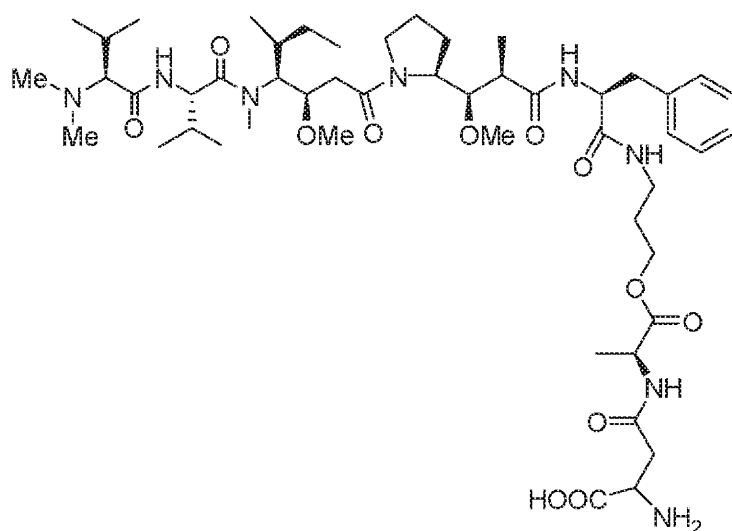
50



(XIIe)

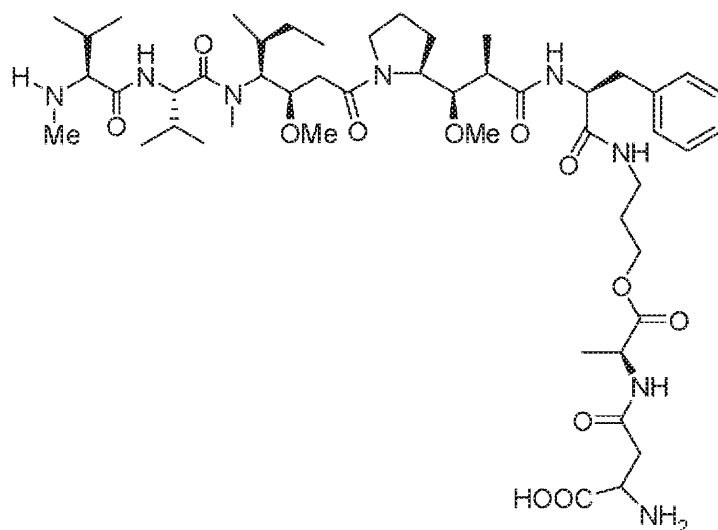


(XIIIf)



10

(XIIg), または



20

(XIIIh)

30

である。

【0373】

一態様において、式(XIII)の化合物中、 R_{29} は、 $-NH_2$ 、5員ヘテロシクロアルキル、 $-R_2$
 $8-C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} 、 $R_{28}-C_5\sim 12$ ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} 、または-
 $R_{28}-C_1\sim 6$ アルキル- $C_6\sim 12$ アリール- $C_1\sim 6$ アルキル- R_{22} であり；あるいは、 R_{29} は、本
 明細書に定義される通りの R_{47} であり；

R_{28} は、非存在、 NR_{23} 、または酸素であり；

40

R_{22} は、 $-OH$ 、 $-NHR_{23}$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、 $-R_{82}-C$
 $(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、または $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ であり；

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、
 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有環状化合物を形成し；

R_{82} は、 $-NR_{23}$ または酸素であり；

c は、0～3の整数であり；

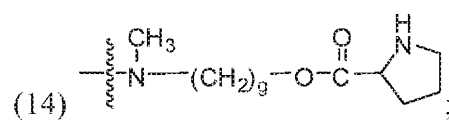
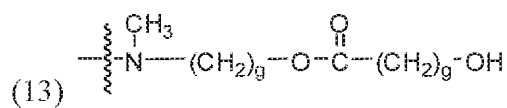
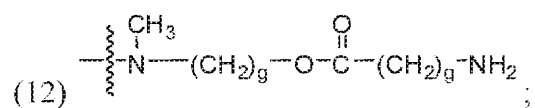
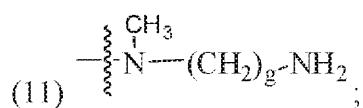
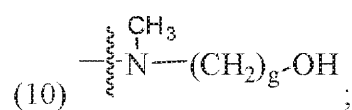
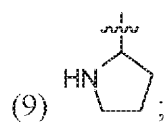
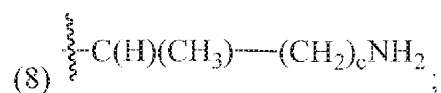
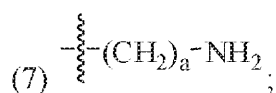
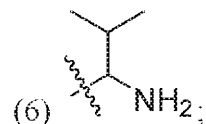
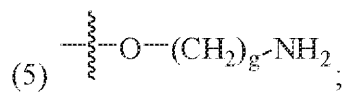
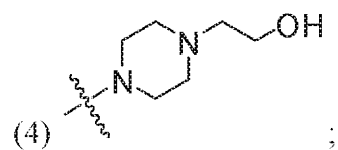
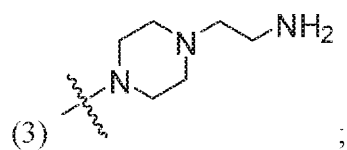
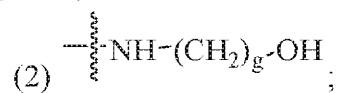
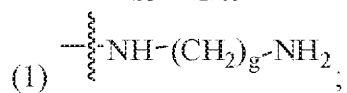
d は、1～3の整数であり；かつ

f は、1～12の整数である。

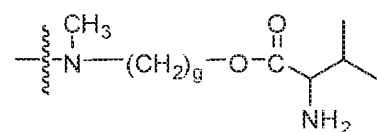
50

【0374】

さらに別の態様において、 R_{29} は、以下の構造のいずれか1つ：



(15)



10

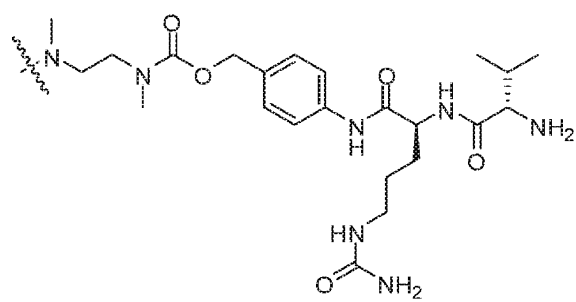
20

30

40

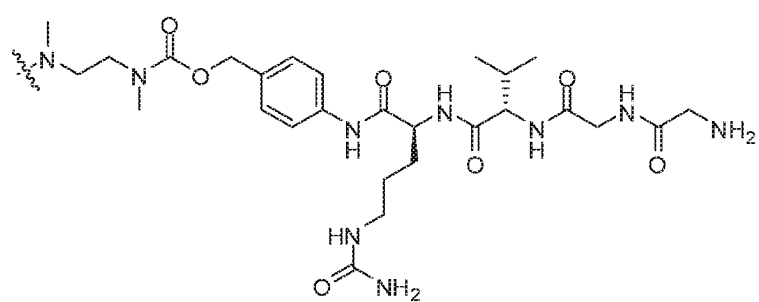
50

(16)



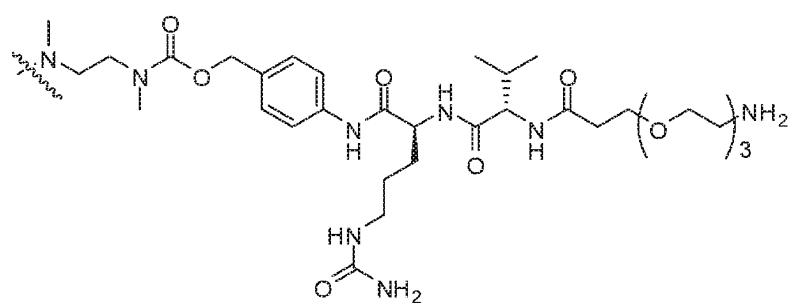
10

(17)



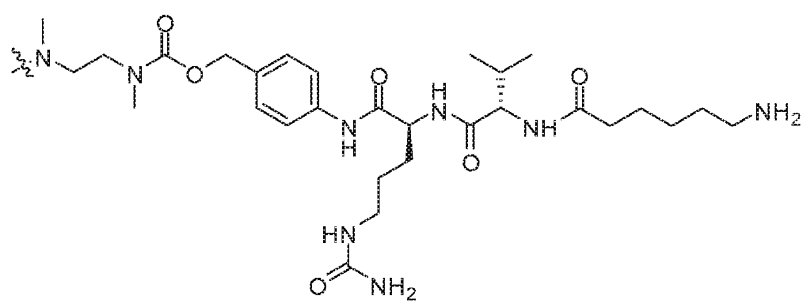
20

(18)



30

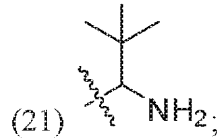
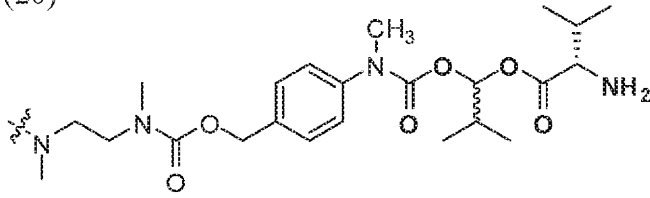
(19)



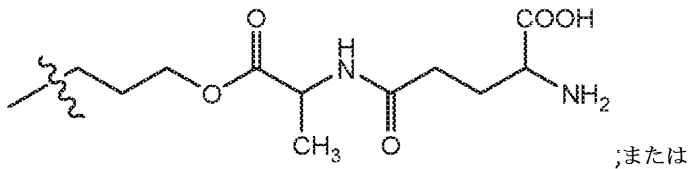
40

50

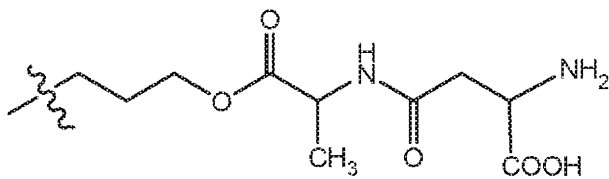
(20)



(22)



(23)



であり；

ここで、

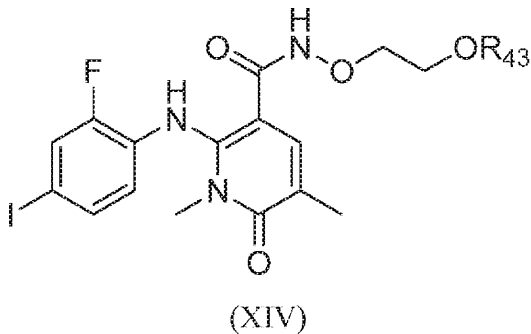
aは、1～6の整数であり；

cは、0～3の整数であり；かつ

gは、2～6の整数である。

【0375】

一態様において、MEK阻害剤は、式(XIV)の化合物：



であり、

式中、

R₄₃は、Hまたは-R₄₆-R₄₇であり；

R₂₀およびR₂₁の各々は、独立して、水素、C₁～6アルキル、C₆～10アリール、ヒドロキシル化C₆～10アリール、ポリヒドロキシル化C₆～10アリール、5～12員ヘテロ環、C₃～8シクロアルキル、ヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、ポリヒドロキシル化C₃～8シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R₂₂は、-OH、-NH₂、-COOH、-R₈₂-C(O)(CH₂)_c-C(H)(R₂₃)-N(H)(R₂₃)、-R₈₂-C(O)

$(\text{CH}_2)_d-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_f-\text{N}(\text{H})(\text{R}_{23})$ 、または $-\text{R}_{82}-(\text{C}(\text{O})-\text{CH}(\text{X}^2)-\text{NH})_d-\text{R}_{77}$ であり；
 各 R_{23} は、独立して、水素、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $\text{C}_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-\text{COOH}$ 、または $-\text{COO}-\text{C}_1\sim 6$ アルキルであり；
 X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；
 R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有環状化合物を形成し；
 R_{82} は、 $-\text{NR}_{23}$ または酸素であり；
 R_{46} は、 $-\text{C}(\text{O})-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ； $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 、または非存在であり；
 R_{47} は、本明細書に定義される通りであり；
 a は、1～6の整数であり；
 c は、0～3の整数であり；
 d は、1～3の整数であり；かつ
 f は、1～12の整数である。

【0376】

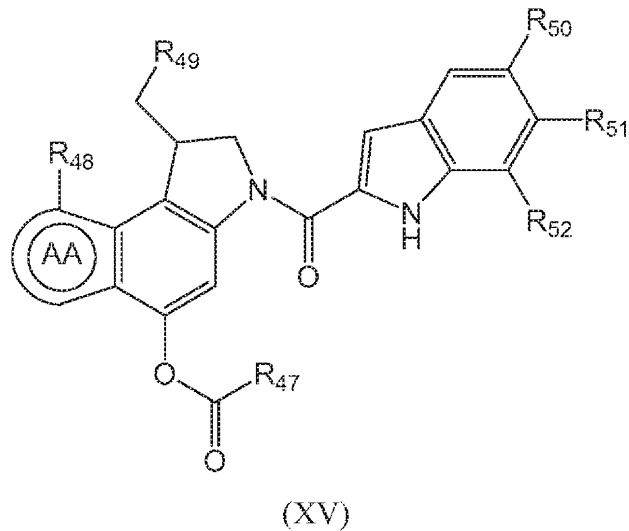
MEK阻害剤のさらなる例はUS 7,517,994 B2に開示されている。

【0377】

いくつかの態様において、 R_{43} は、 $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_a-\text{NH}_2$ または $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_c-\text{NH}_2$ であり；ここで、 a は1～6の整数であり；かつ、 c は0～3の整数である。

【0378】

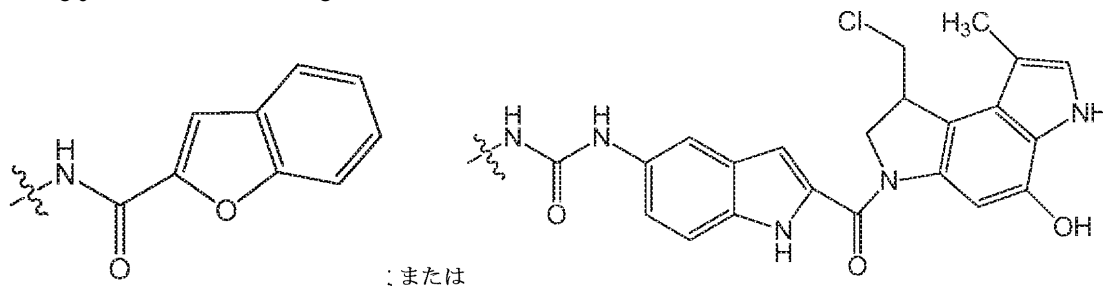
別の態様において、デュオカルマイシン化合物は、式(XV)の化合物：



であり、

式中、

R_{47} は、本明細書に定義される通りであり；
 R_{48} は、水素、 $-\text{COOC}_1\sim 6$ アルキル、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、または $-\text{CH}_3$ であり；
 R_{49} は、 Cl 、 Br 、または $-\text{OH}$ であり；
 R_{50} は、水素、 $-\text{OCH}_3$ 、



であり；

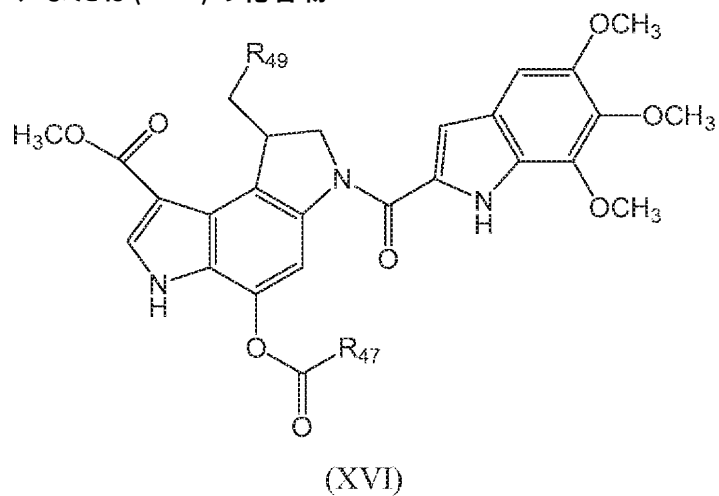
R₅₁およびR₅₂の各々は、独立して、水素または-OCH₃であり；かつ、環AAは、フェニルまたはピロリル環のいずれかである。

【0379】

デュオカルマイシン化合物のさらなる例はUS 7,553,816に開示されている。

【0380】

一態様において、式(XV)のデュオカルマイシン化合物は、式(XVI)、(XVII)、(XVIII)、または(XIX)の化合物：



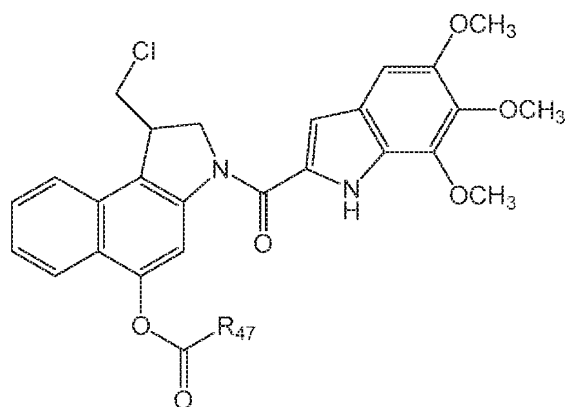
10

20

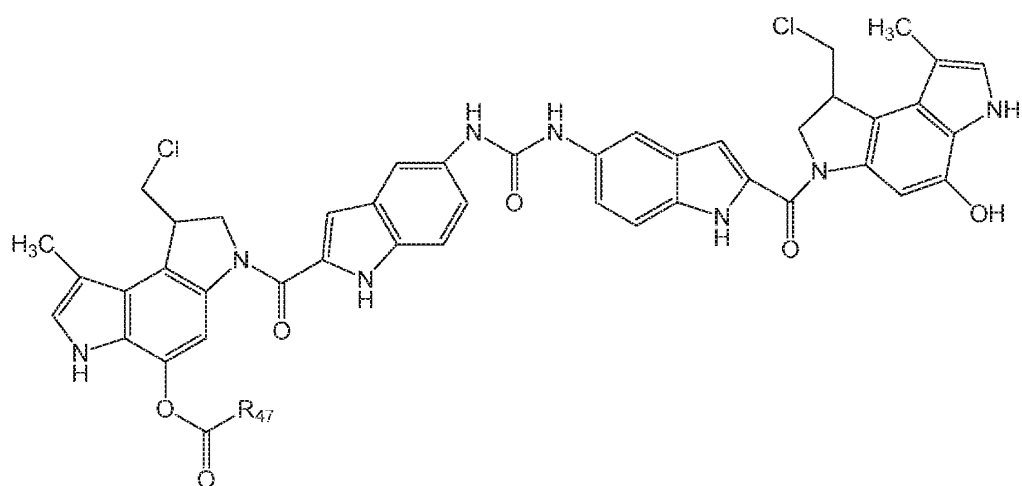
30

40

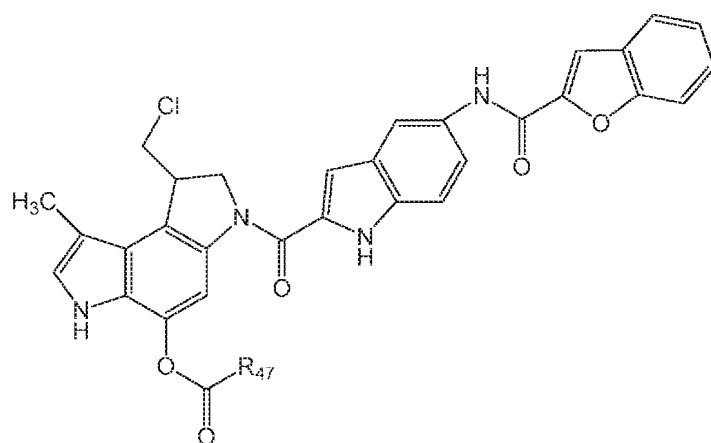
50



(XVII)



(XVIII)



(XIX)

であり；

式中、

R₄₉は、Cl、Br、または-OHであり；かつ

R₄₇は、本明細書に定義される通りである。

【0381】

別の態様において、デュオカルマイシン化合物は、式(XX)または(XXI)のデュオカルマイシンSA化合物：

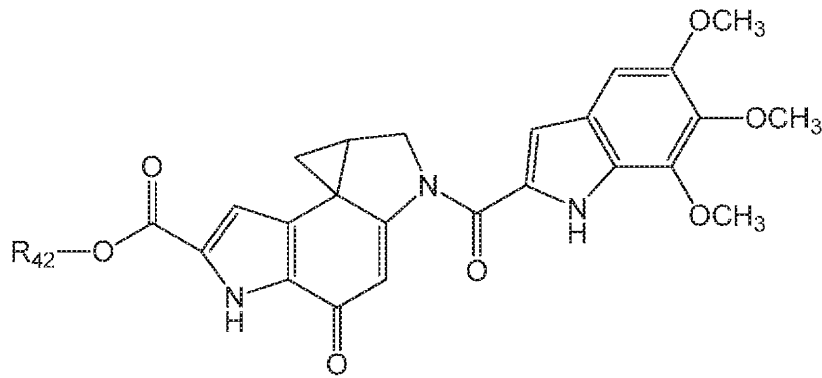
10

20

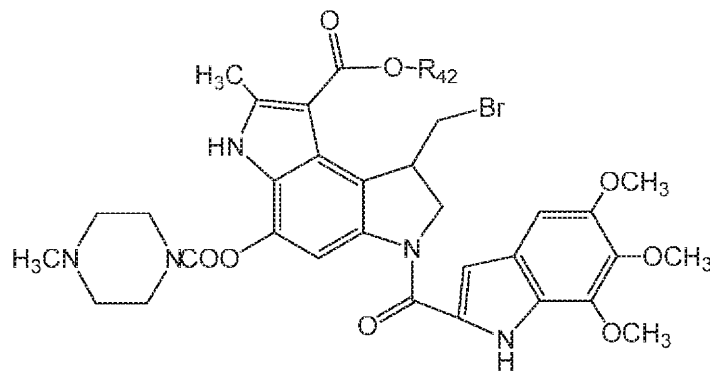
30

40

50



(XX), または



(XXI)

であり、
式中、

R_{42} は、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノまたは $-[C(R_{20}R_{21})]_a-R_{22}$ であり；

R_{20} および R_{21} の各々は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、ヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、ポリヒドロキシル化 $C_6\sim 10$ アリール、5～12員ヘテロ環、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、ポリヒドロキシル化 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、または天然もしくは非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{22} は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_c-C(H)(R_{23})-N(H)(R_{23})$ 、 $-R_{82}-C(O)(CH_2)_d-(OCH_2-CH_2)_f-N(H)(R_{23})$ 、または $-R_{82}-(C(O)-CH(X^2)-NH)_d-R_{77}$ であり；

各 R_{23} は、独立して、水素、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $C_3\sim 8$ シクロアルキル、 $-COOH$ 、または $-COO-C_1\sim 6$ アルキルであり；

X^2 は、天然または非天然アミノ酸の側鎖であり；

R_{77} は水素であるか、または X^2 および NR_{77} は窒素含有環状化合物を形成し；

R_{82} は、 $-NR_{23}$ または酸素であり；

a は、1～6の整数であり；

c は、0～3の整数であり；

d は、1～3の整数であり；かつ

f は、1～12の整数である。

【0382】

いくつかの態様において、 R_{42} は、以下の構造のいずれか1つ：

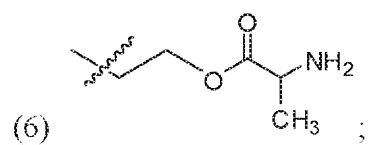
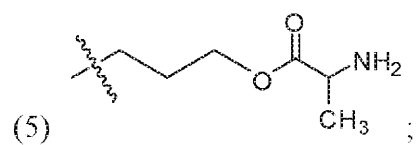
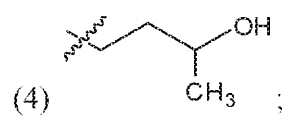
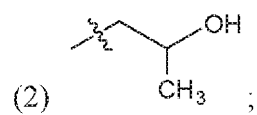
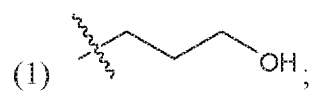
10

20

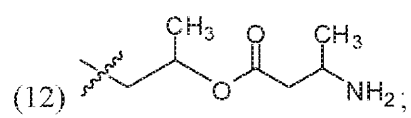
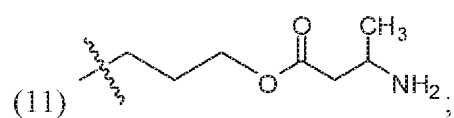
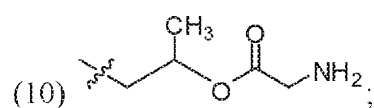
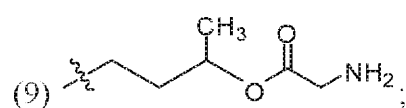
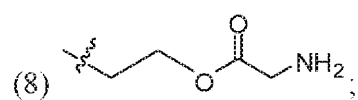
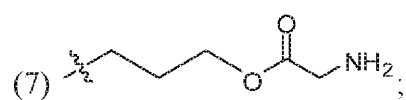
30

40

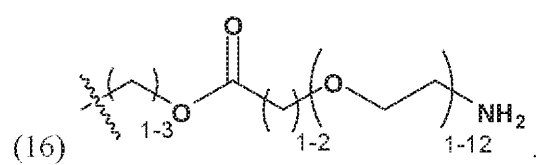
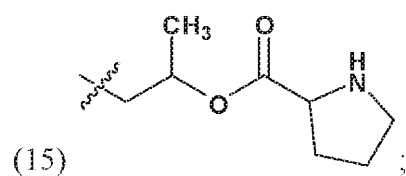
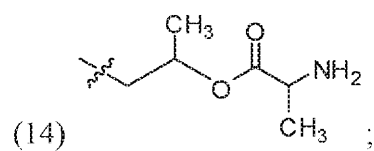
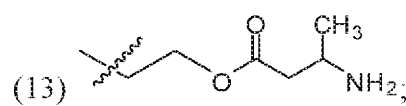
50



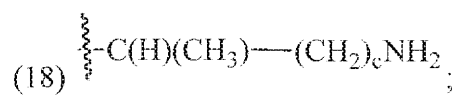
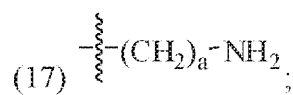
10



20

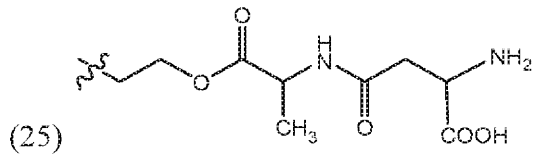
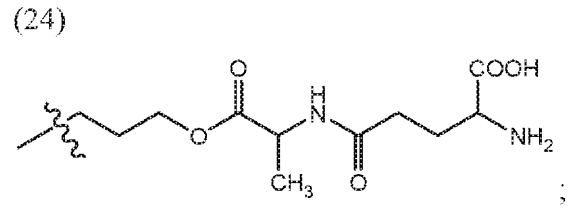
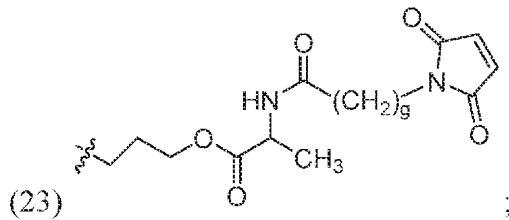
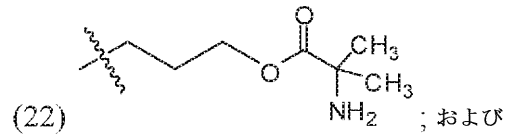
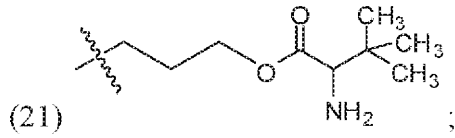
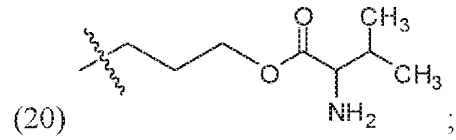
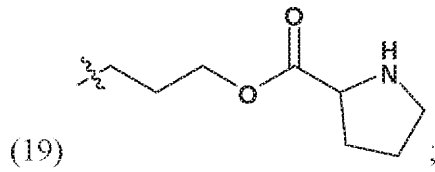


30



40

50



であり、
ここで、

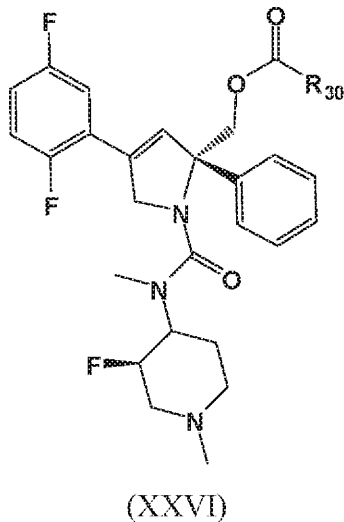
aは、1～6の整数であり；

gは、2～6の整数であり；かつ

cは、0～3の整数である。

【0383】

別の態様において、KSP阻害剤化合物は、式(XXVI)の化合物：



であり、式中、R₃₀は本明細書に定義される通りである。

【0384】

いくつかの態様において、R₃₀は、

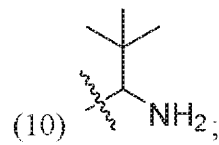
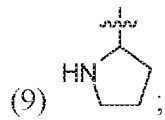
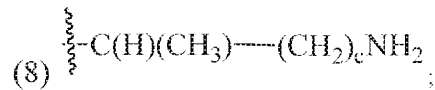
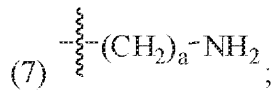
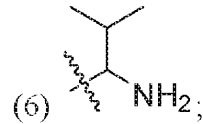
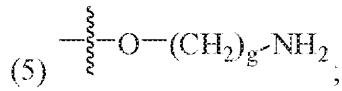
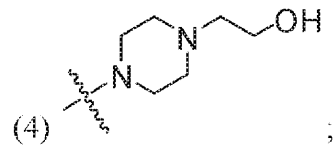
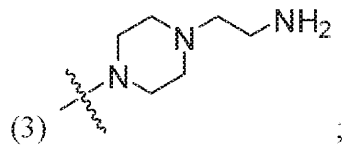
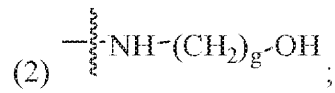
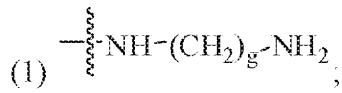
10

20

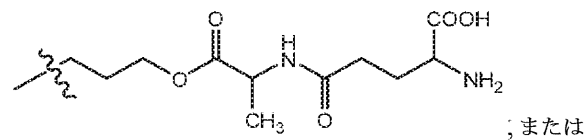
30

40

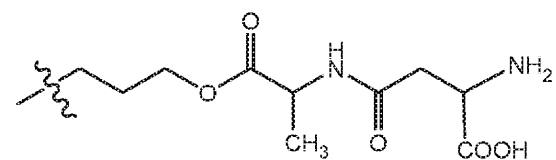
50



(11)



(12)



であり、

ここで、

aは、1～6の整数であり；

cは、0～3の整数であり；かつ

gは、2～6の整数である。

【0385】

別の態様において、デュオカルマイシン化合物は、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、CC-1065、アドゼレシン、ビゼレシン、またはカルゼレシンである。本開示のコンジュゲート、スキャフォールド、および方法に適した追加のデュオカルマイシン化合物は、US 5101038に記載されている。

【0386】

別の態様において、KSP阻害剤化合物は、式(XXVII)、(XXVIII)、または(XXIX)の化合物：

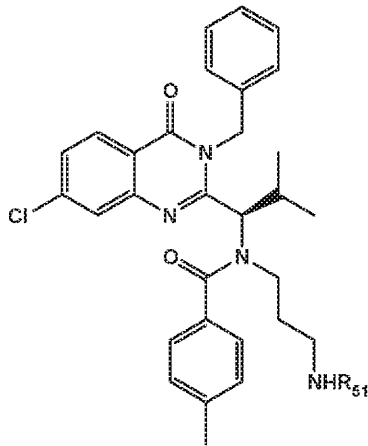
10

20

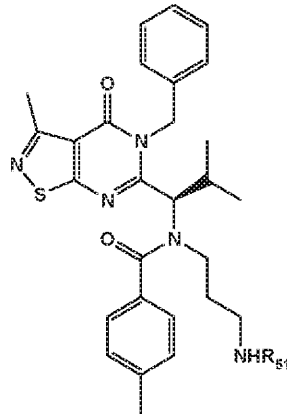
30

40

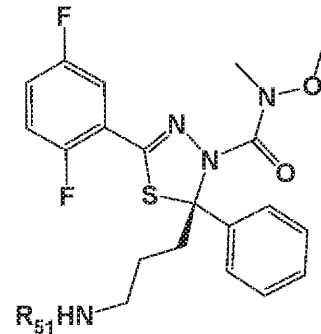
50



(XXVII)



(XXVIII)



(XXIX)

であり、
式中、

R_{51} は、結合、 $-C(O)-(CH_2)-C(O)NH-(CH_2)_2-NH-$ 、 $-C(O)-(CH_2O-CH_2)-C(O)NH-(CH_2)_2-NH-$ であり、または R_{11} は本明細書に定義される通りである。

【0387】

治療剤分野の当業者は、本明細書に記載される治療剤の各々は、結果として生じる化合物が元の化合物の特異性および／または活性を依然として保持するような方法で、修飾され得ることを容易に理解するであろう。当業者はまた、これらの化合物の多くが、本明細書に記載される治療剤の代わりに使用され得ることを理解するであろう。従って、本明細書に開示される治療剤は、本明細書に記載される化合物のアナログおよび誘導体を包含する。

【0388】

下記表Aは、本開示の抗体-薬物コンジュゲートまたは薬物担持スキャフォールドを形成するためのコンジュゲーションに適した治療剤およびそれらの誘導体のさらなる例を提供する。特定の化合物のスペクトルデータも提供する（表中のNDは「決定されず」を意味する）。これらの例はまた、インビトロまたはインビボでコンジュゲートから放出される場合の、薬物の活性形態であり得る。

【0389】

（表A）

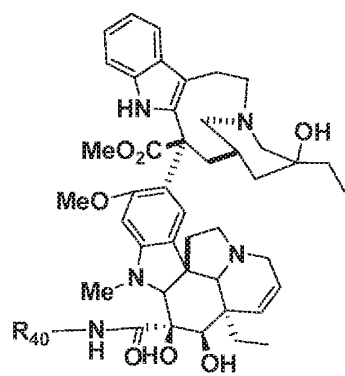
10

20

30

40

50



(VII)

R_{40}

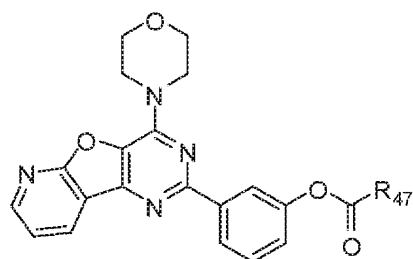
10

20

30

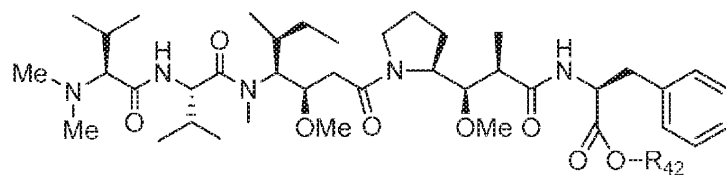
40

50



(IX1)

R₄₇	m/z
	ND
	ND
	ND
	ND



(XI)

R₄₂	m/z
H	
-CH ₃	760
	802.6
	790
	804

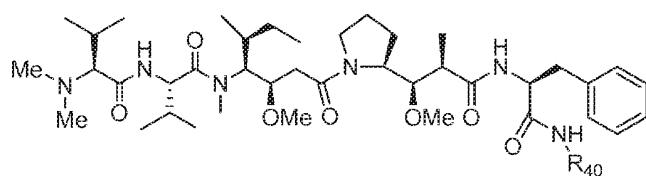
10

20

30

40

50



(XII)

R_{40}	m/z
-H	
	803.5
	789.1
	974.2
	874.5
	902.2
	ND
	ND
-OH	788
	803.4
	803.4
	874.4
	874.4

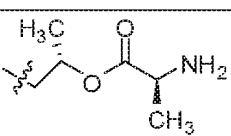
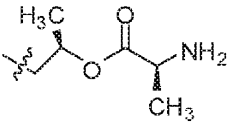
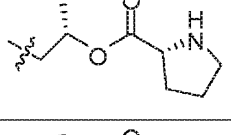
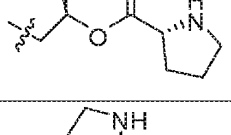
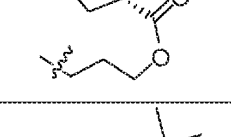
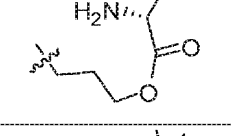
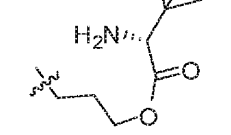
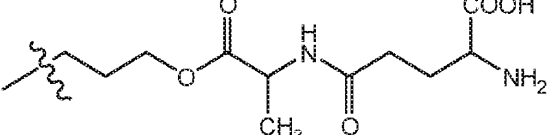
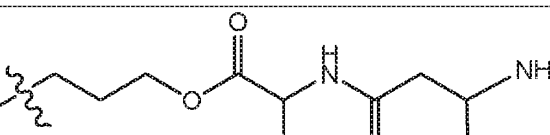
10

20

30

40

50

R_{40}	m/z
	874.4
	874.4
	900.2
	900.2
	900.5
	900.5
	1016.6
	989.5
	975.5

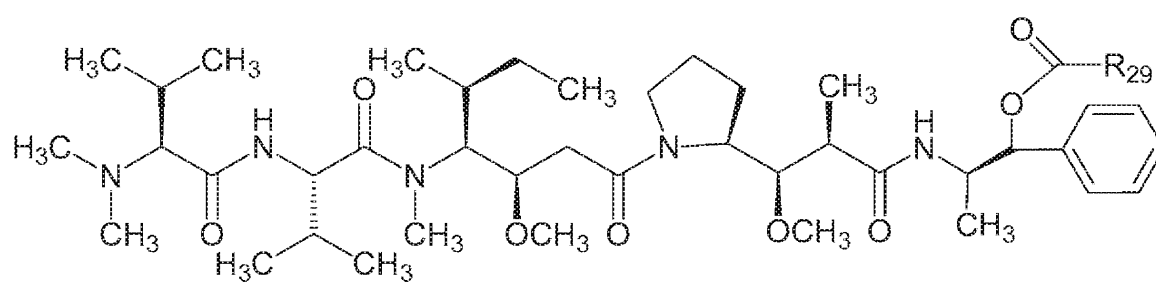
10

20

30

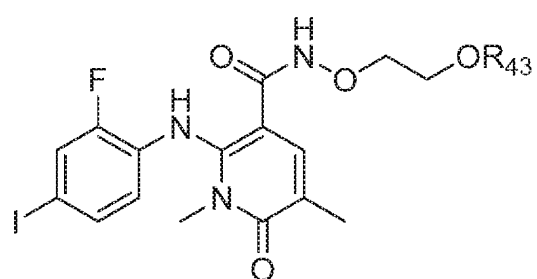
40

50

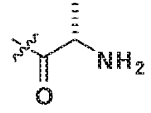
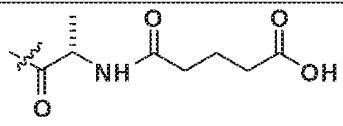


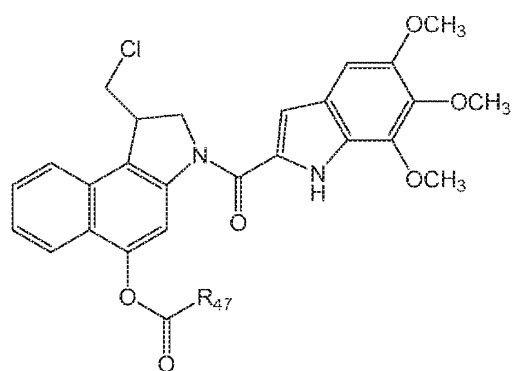
(XIII)

-C(O)-R_{29}	m/z
	903.2
	803.1
	790
	832.6
	829.1
	802

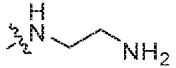
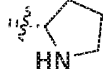
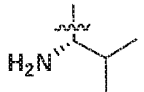
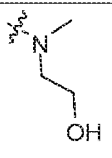
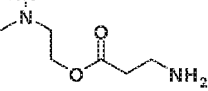


(XIV)

R_{43}	m/z
	ND
	644.9



(XVII)

R_{47}	m/z
	553.1
	538.1
	564.1
	566.1
	568.1
	ND

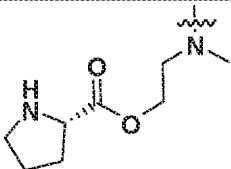
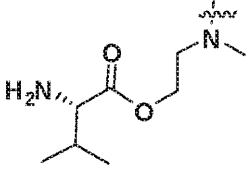
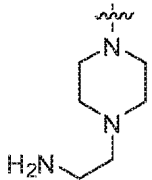
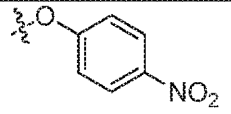
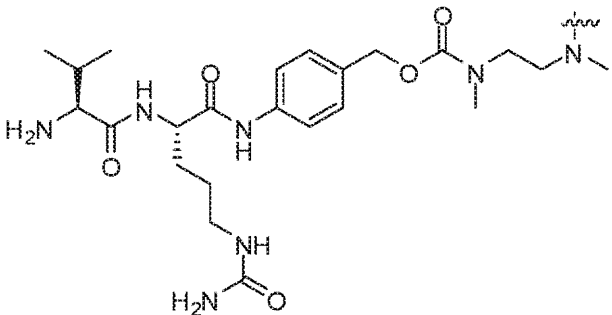
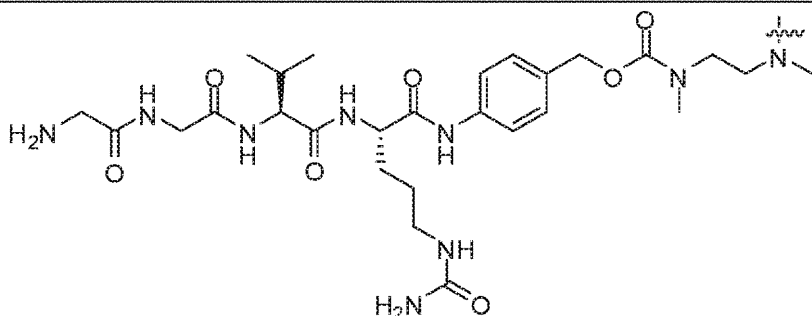
10

20

30

40

50

R_{47}	m/z
	ND
	667.2
	622.2
	632.02
	986.2
	ND

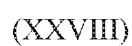
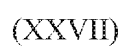
10

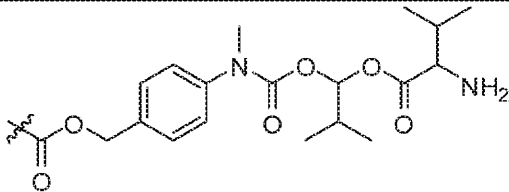
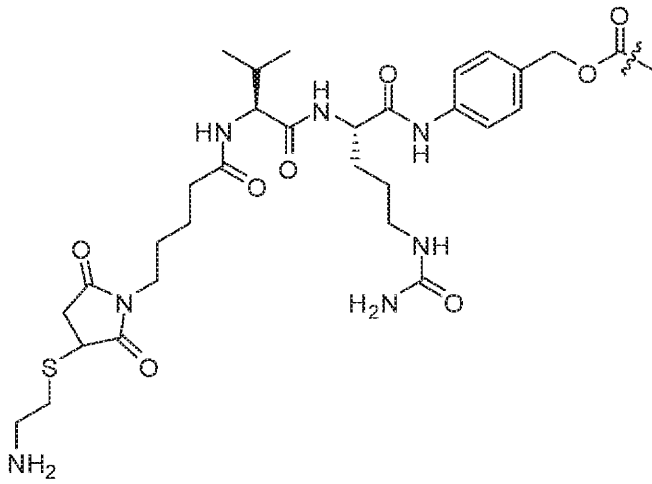
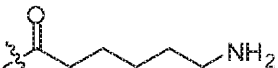
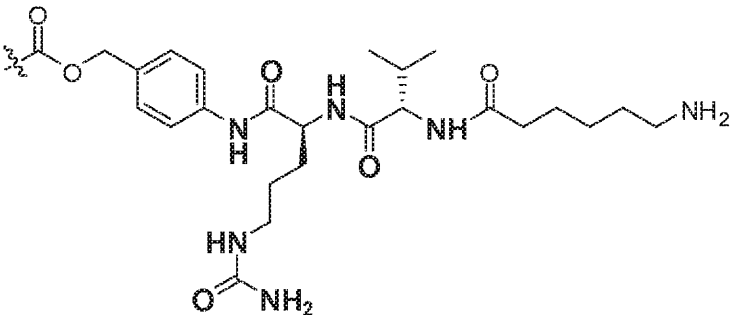
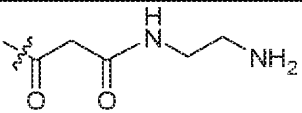
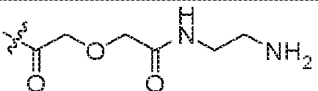
20

30

40

50

10203040

R ₁₁	m/z (XXVII)
	ND
	ND
	ND
	ND
	
	

【0390】

親水基またはT¹

一態様において、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールド中に含まれる親水基は、水溶性かつ実質的に非抗原性のポリマーである。親水基の例としては、ポリアルコール、ポリエーテル、ポリアニオン、ポリカチオン、ポリリン酸、ポリアミン、多糖、ポリヒドロキシ化合物、ポリリジン、およびそれらの誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。親水基の1つの末端は、非開裂可能結合によってまたは開裂可能結合を介して、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーに（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸に）共有結合できるように、官能化され得る。官能化は、例えば、アミン、チオール、NHSエステル、マレイミド、アルキン、アジド、カルボニル、または他の官能基を介してであり得る。親

水基の他方の末端（単数または複数）は遊離しており拘束されていない。「拘束されていない」とは、親水基が、Dもしくは薬物ユニット、放出可能アセンブリユニット、または本開示のコンジュゲートもしくはスキャフォールドの他のコンポーネントのような別の部分へ接続されていないことを意味する。親水基の遊離した拘束されていない末端は、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を含み得る。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、親水基の末端（単数または複数）についてのキャップとして作用する。

【0391】

開裂可能結合とは、血漿中に循環している間は開裂に対して実質的に感受性ではないが、細胞内または腫瘍内環境においては開裂に対して感受性である結合を指す。非開裂可能結合は、いかなる生物学的環境においても開裂に対して実質的に感受性ではないものである。ヒドラゾンの化学的加水分解、ジスルフィドの還元、およびペプチド結合またはグリコシド結合の酵素的開裂は、開裂可能結合の例である。親水基の例示的な接続は、アミド結合、エーテル結合、エステル結合、ヒドラゾン結合、オキシム結合、ジスルフィド結合、ペプチド結合、またはトリアゾール結合によるものである。いくつかの態様において、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへの（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸への）親水基の接続は、アミド結合による。

【0392】

本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドが2つ以上の親水基を含む態様について、複数の親水基は、同じまたは異なる化学部分であり得る（例えば、異なる分子量、サブユニットの数、または化学構造の親水基）。複数の親水基は、単一の接続部位または異なる部位で多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへ接続され得る。

【0393】

親水基の付加は、結果として生じるコンジュゲートの薬物動態に対して2つの潜在的な影響を有し得る。望ましい影響は、薬物または薬物-リンカーの露出した疎水性要素によって引き起こされる非特異的相互作用の減少に起因するクリアランスの減少（および必然的な曝露の増加）である。第2の影響は、望ましくない影響であり、コンジュゲートの分子量の増加に起因し得る分布の量および速度の減少である。親水基の分子量の増加は、コンジュゲートの流体力学的半径を増加させ、拡散率を減少させ、これは、コンジュゲートが腫瘍中に浸透する能力を低下させ得る。これらの2種類の競合する薬物動態効果のために、コンジュゲートのクリアランスを減少させ、従って血漿曝露を増加させるために十分に大きい、その拡散率を大幅に減少させる（これは、意図される標的細胞集団に達するコンジュゲートの能力を低下させ得る）ほどには大きくない親水基を使用することが望ましい。

【0394】

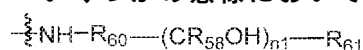
いくつかの態様において、親水基としては、糖アルコール（ポリアルコール、多価アルコール、アルジトール、またはグリシトール、例えば、イノシトール、グリセロール、エリトリトール、トレイトール、アラビトール、キシリトール、リビトール、ガラクトトール、マンニトール、ソルビトールなどとしても公知）またはその誘導体（例えば、アミノポリアルコール）、炭水化物（例えば、糖類）、ポリビニルアルコール、炭水化物ベースのポリマー（例えば、デキストラン）、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド(HPMA)、ポリアルキレンオキシド、および／またはその共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0395】

一態様において、親水基は、複数のヒドロキシル（「-OH」）基、例えば、単糖、オリゴ糖、多糖などを組み込む部分を含む。さらに別の態様において、親水基は複数の-(CR₅₈OH)-基を含み、ここで、R₅₈は水素またはC₁~₈アルキルである。

【0396】

いくつかの態様において、親水基は、以下の式の断片のうちの1つまたは複数を含み：



10

20

30

40

50

ここで、

n_1 は、0～約6の整数であり；

各 R_{58} は、独立して、水素または $C_1\sim 8$ アルキルであり；

R_{60} は、結合、 $C_1\sim 6$ アルキルリンカー、または- CHR_{59} -であり、ここで、 R_{59} は、H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；

R_{61} は、 CH_2OR_{62} 、 $COOR_{62}$ 、 $-(CH_2)_{n_2}COOR_{62}$ 、または1つもしくは複数のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキルであり；

R_{62} は、Hまたは $C_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

n_2 は、1～約5の整数である。

【0397】

例えば、 R_{58} は水素であり、 R_{60} は結合または $C_1\sim 6$ アルキルリンカーであり、 n_1 は1～約6の整数であり、かつ、 R_{61} は CH_2OH または $COOH$ である。例えば、 R_{58} は水素であり、 R_{60} は- CHR_{59} -であり、 n_1 は0であり、かつ、 R_{61} は、1つもしくは複数のヒドロキシルで置換されたヘテロシクロアルキル、例えば、単糖である。

【0398】

いくつかの態様において、親水基は、グルコシルアミン、ジアミン、またはトリアミンを含む。

【0399】

いくつかの態様において、親水基は、以下の断片またはその立体異性体のうちの1つまたは複数を含み：

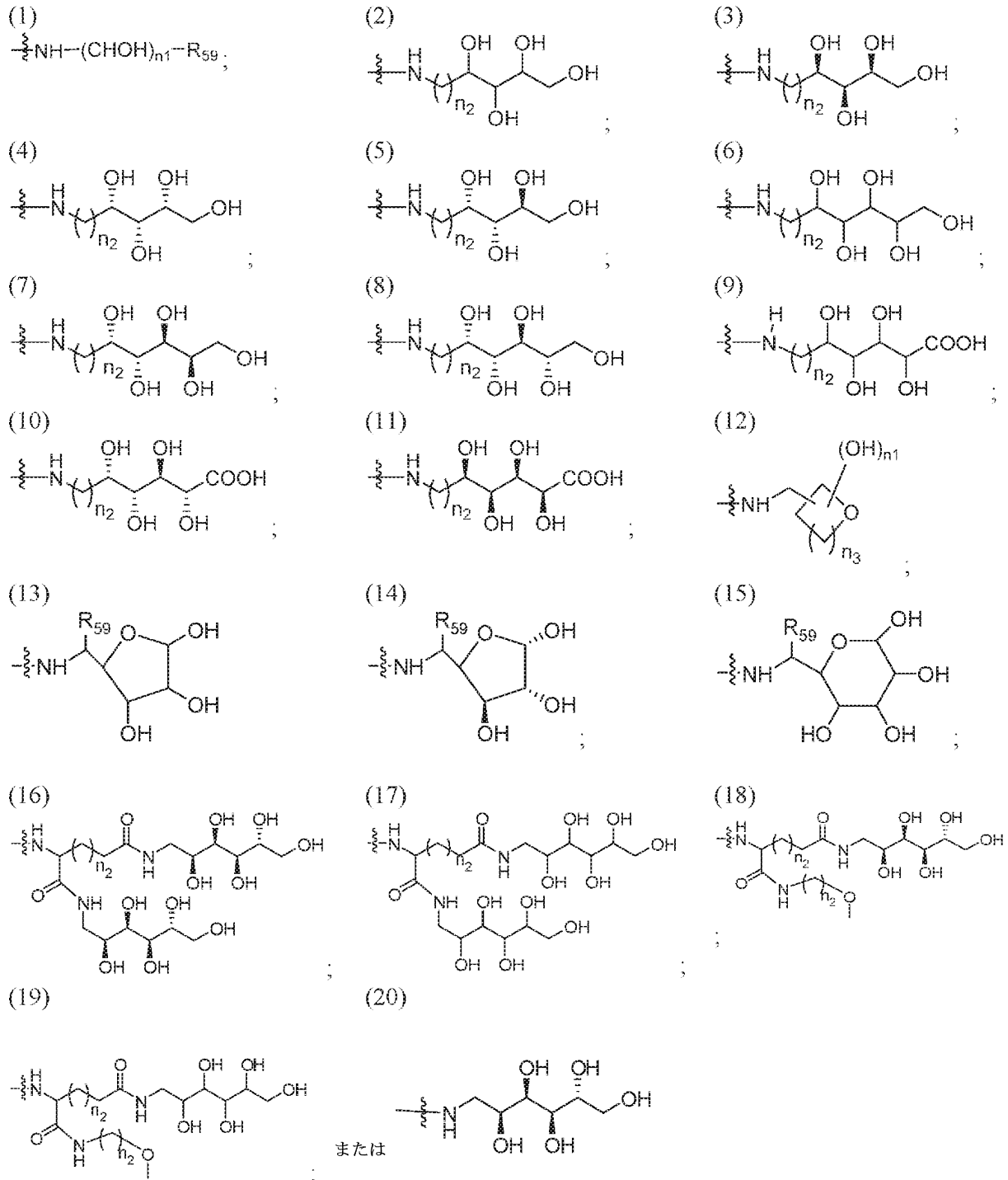
10

20

30

40

50



ここで、

R_{59} は、H、アルキル、シクロアルキル、またはアリールアルキルであり；

n_1 は、1～約6の整数であり；

n_2 は、1～約5の整数であり；かつ

n_3 は、約1～約3の整数である。

【0400】

親水基の全ての立体化学形態が本明細書において意図されることが理解される。例えば、上記の式において、親水基は、リボース、キシロース、グルコース、マンノース、ガラクトース、または他の糖から誘導され得、それらの分子に存在するペンダントヒドロキシルおよびアルキル基の立体化学配置を保持し得る。さらに、前述の式において、様々なデオキシ化合物も意図されることが理解されるべきである。例示として、親水基について、

適用可能な場合、以下の特徴のうちの1つまたは複数が意図される。

【0401】

例えば、 n_3 は2または3である。

【0402】

例えば、 n_1 は、1、2、または3である。

【0403】

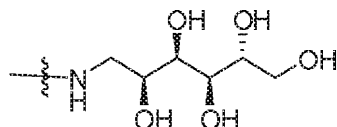
例えば、 n_2 は1である。

【0404】

例えば、 R_{59} は水素である。

【0405】

例えば、親水基は、

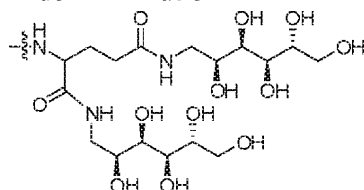


10

を含む。

【0406】

例えば、親水基は、

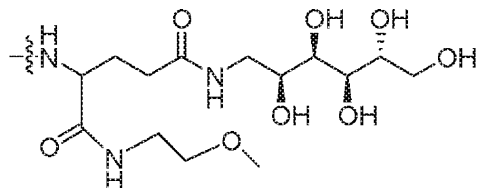


20

を含む。

【0407】

例えば、親水基は、

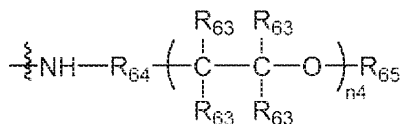


30

を含む。

【0408】

いくつかの態様において、親水基は、



40

を含み、ここで、

n_4 は、1～約25の整数であり；

各 R_{63} は、独立して、水素または $C_1\sim 8$ アルキルであり；

R_{64} は、結合または $C_1\sim 8$ アルキルリンカーであり；

R_{65} は、H、 $C_1\sim 8$ アルキル、または $-(CH_2)_{n_2}COOR_{62}$ であり；

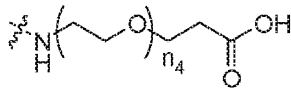
R_{62} は、Hまたは $C_1\sim 8$ アルキルであり；かつ

n_2 は、1～約5の整数である。

【0409】

いくつかの態様において、親水基は、

50



を含む。

【0410】

例えば、 n_4 は、約2～約20、約4～約16、約6～約12、約8～約12の整数である。

【0411】

例えば、 n_4 は、6、7、8、9、10、11、または12である。

【0412】

他の態様において、親水基は、ポリエーテル、例えば、ポリアルキレングリコール(PAO)を含む。PAOとしては、低級アルキレンオキシドのポリマー、例えばプロピレンオキシド、特に、エチレンオキシドのポリマー、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリオキシエチレン化ポリオール、それらの共重合体、およびそれらのブロック共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。他の態様において、ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコール(PEG)であり、多分散PEG、単分散PEG、およびディスクリートPEGを含むがこれらに限定されない。多分散PEGは、サイズおよび分子量の不均一な混合物であり、一方、単分散PEGは、典型的に、不均一な混合物から精製され、従って、単一の鎖長および分子量を提供する。別の態様において、PEGユニットは、ディスクリートPEGであり、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。いくつかの態様において、ポリエチレングリコールはmPEGである。

【0413】

いくつかの態様において、親水基は、1つまたは複数のポリエチレングリコール鎖を含むPEGユニットを含む。ポリエチレングリコール鎖は、例えば、直鎖、分岐鎖、または星形コンフィギュレーションで、一緒に連結され得る。PEGユニットは、繰り返し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、非PEG材料も含有してもよい(例えば、複数のPEG鎖の互いへのカップリングを容易にするため、またはアミノ酸へのカップリングを容易にするため)。非PEG材料は、繰り返し-CH₂CH₂O-サブユニットの一部ではない、PEG鎖中の原子を指す。一態様において、PEG鎖は、非PEG要素を介して互いへ連結された2つの単量体PEG鎖を含み得る。別の態様において、PEGユニットは、アミノ酸へ結合されている中心コアへ結合された2つの直鎖PEG鎖を含み得る(即ち、PEGユニット自体が分岐している)。

【0414】

PEGユニットは、反応性基を介して多官能性リンカーまたはM^Aリンカーに(例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸に)共有結合し得る。反応性基は、活性化PEG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末端アミノ酸およびリジン(K)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られるような)もまた、PEGを結合するための反応性基として使用され得る。

【0415】

いくつかの態様において、PEGユニットは、以下を含むがこれらに限定されない、異なる反応性部分を有するメトキシル化PEG(「mPEG」)を使用することによって、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへ(例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸へ)結合させてもよい：スクシンイミジルスクシナート(SS)、スクシンイミジルカルボナート(SC)、mPEG-イミダート、パラ-ニトロフェニルカルボナート(NPC)、スクシンイミジルプロピオナート(SPA)、および塩化シアヌル。mPEGの例としては、mPEG-スクシンイミジルスクシナート(mPEG-SS)、mPEG₂-スクシンイミジルスクシナート(mPEG₂-SS)、mPEG-スクシンイミジルカルボナート(mPEG-SC)、mPEG₂-スクシンイミジルカルボナート(mPEG₂-SC)、mPEG-イミダート、mPEG-パラ-ニトロフェニルカルボナート(mPEG-NPC)、mPEG-イミダート、mPEG₂-パラ-ニトロフェニルカルボナート(mPEG₂-NPC)、mPEG-スクシンイミジ

ルプロピオナート(mPEG-SPA)、mPEG₂-スクシンイミジルプロピオナート(mPEG₂-SPA)、mPEG-N-ヒドロキシ-スクシンイミド(mPEG-NHS)、mPEG₂-N-ヒドロキシ-スクシンイミド(mPEG₂-NHS)、mPEG-塩化シアヌル、mPEG₂-塩化シアヌル、mPEG₂-リシノール-NPC、およびmPEG₂-Lys-NHSが挙げられるが、これらに限定されない。多種多様のPEG種が使用され得、実質的に任意の好適な反応性PEG試薬が使用され得る。いくつかの態様において、反応性PEG試薬は、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへの（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸への）結合で、カルバメートまたはアミド結合の形成を生じさせる。反応性PEG試薬としては、mPEG₂-N-ヒドロキシ-スクシンイミド(mPEG₂-NHS)、二官能基性PEGプロピオンアルデヒド(mPEG₂-ALD)、マルチアームPEG、マレイミド含有PEG (mPEG(MAL)₂、mPEG₂(MAL))、mPEG-NH₂、mPEG-スクシンイミジルプロピオナート(mPEG-SPA)、mPEGブタノアート酸のスクシンイミド(mPEG-SBA)、mPEG-チオエステル、mPEG-ダブルエステル、mPEG-BTC、mPEG-ButyrALD、mPEG-アセトアルデヒドジエチルアセタール(mPEG-ACET)、ヘテロ官能性PEG（例えば、NH₂-PEG-COOH、Boc-PEG-NHS、Fmoc-PEG-NHS、NHS-PEG-ビニルスルホン(NHS-PEG-VS)、またはNHS-PEG-MAL)、PEGアクリラート(ACRL-PEG-NHS)、PEG-リン脂質(例えば、mPEG-DSP E)、SUNBRITE（商標）シリーズのマルチアームドPEG、例えば、当業者によって選ばれる化学によって活性化されるグリセリンベースのPEG、任意のSUNBRITE活性化PEG（例えばこれらに限定されないが、カルボキシル-PEG、p-NP-PEG、トレシル-PEG、アルデヒドPEG、アセタール-PEG、アミノ-PEG、チオール-PEG、マレイミド-PEG、ヒドロキシル-PEG-アミン、アミノ-PEG-COOKヒドロキシル-PEG-アルデヒド、カルボン酸無水物型-PEG、官能化PEG-リン脂質、ならびに他の同様かつ／または好適な反応性PEGが挙げられるが、これらに限定されない。

【0416】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個の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、PEGユニットは、最高約72個のサブユニットを含む。

【0417】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを含む。

【0418】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、または少なくとも18個のサブユニットを含む。

【0419】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニット、少なくと

10

20

30

40

50

も7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、または少なくとも12個のサブユニットを含む。

【0420】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、または少なくとも12個のサブユニットを含む。

【0421】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、または少なくとも8個のサブユニットを含む。

【0422】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも2個のサブユニット、少なくとも3個のサブユニット、少なくとも4個のサブユニット、少なくとも5個のサブユニット、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを各々が有する、1つまたは複数の直鎖PEG鎖を含む。別の態様において、PEGユニットは、合計して、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも8個、少なくとも10個のサブユニット、または少なくとも12個の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、PEGユニットは、合計して最高約72個のサブユニット、好ましくは合計して最高約36個のサブユニットを含む。

【0423】

いくつかの態様において、PEGユニットは、合計して、4~72、4~60、4~48、4~36、もしくは4~24個のサブユニット、5~72、5~60、5~48、5~36、もしくは5~24個のサブユニット、6~72、6~60、6~48、6~36、もしくは6~24個のサブユニット、7~72、7~60、7~48、7~36、もしくは7~24個のサブユニット、8~72、8~60、8~48、8~36、もしくは8~24個のサブユニット、9~72、9~60、9~48、9~36、もしくは9~24個のサブユニット、10~72、10~60、10~48、10~36、もしくは10~24個のサブユニット、11~72、11~60、11~48、11~36、もしくは11~24個のサブユニット、12~72、12~60、12~48、12~36、もしくは12~24個のサブユニット、13~72、13~60、13~48、13~36、もしくは13~24個のサブユニット、14~72、14~60、14~48、14~36、もしくは14~24個のサブユニット、15~72、15~60、15~48、15~36、もしくは15~24個のサブユニット、16~72、16~60、16~48、16~36、もしくは16~24個のサブユニット、17~72、17~60、17~48、17~36、もしくは17~24個のサブユニット、18~72、18~60、18~48、18~36、もしくは18~24個のサブユニット、19~72、19~60、19~48、19~36、もしくは19~24個のサブユニット、20~72、20~60、20~48、20~36、もしくは20~24個のサブユニット、21~72、21~60、21~48、21~36、もしくは21~24個のサブユニット、22~72、22~60、22~48、22~36、もしくは22~24個のサブユニット、23~72、23~60、23~48、23~36、もしくは23~24個のサブユニット、または24~72、24~60、24~48、24~36、もしくは24個のサブユニットを含む。

【0424】

いくつかの態様において、PEGユニットは、合計して、4~72、4~60、4~48、4~36、もしくは4~24個のサブユニット、5~72、5~60、5~48、5~36、もしくは5~24個のサブユニット、6~72、6~60、6~48、6~36、もしくは6~24個のサブユニット、7~72、7~60、7~48、7~36、もしくは7~24個のサブユニット、8~72、8~60

10

20

30

40

50

0、8～48、8～36、もしくは8～24個のサブユニット、9～72、9～60、9～48、9～36、もしくは9～24個のサブユニット、10～72、10～60、10～48、10～36、もしくは10～24個のサブユニット、11～72、11～60、11～48、11～36、もしくは11～24個のサブユニット、12～72、12～60、12～48、12～36、もしくは12～24個のサブユニット、13～72、13～60、13～48、13～36、もしくは13～24個のサブユニット、14～72、14～60、14～48、14～36、もしくは14～24個のサブユニット、15～72、15～60、15～48、15～36、もしくは15～24個のサブユニット、16～72、16～60、16～48、16～36、もしくは16～24個のサブユニット、17～72、17～60、17～48、17～36、もしくは17～24個のサブユニット、18～72、18～60、18～48、18～36、もしくは18～24個のサブユニット、19～72、19～60、19～48、19～36、もしくは19～24個のサブユニット、20～72、20～60、20～48、20～36、もしくは20～24個のサブユニット、21～72、21～60、21～48、21～36、もしくは21～24個のサブユニット、22～72、22～60、22～48、22～36、もしくは22～24個のサブユニット、23～72、23～60、23～48、23～36、もしくは23～24個のサブユニット、または24～72、24～60、24～48、24～36、もしくは24個のサブユニットを有する、1つまたは複数の直鎖PEG鎖を含む。

【0425】

いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも2個のサブユニット、少なくとも3個のサブユニット、少なくとも4個のサブユニット、少なくとも5個のサブユニット、少なくとも6個のサブユニット、少なくとも7個のサブユニット、少なくとも8個のサブユニット、少なくとも9個のサブユニット、少なくとも10個のサブユニット、少なくとも11個のサブユニット、少なくとも12個のサブユニット、少なくとも13個のサブユニット、少なくとも14個のサブユニット、少なくとも15個のサブユニット、少なくとも16個のサブユニット、少なくとも17個のサブユニット、少なくとも18個のサブユニット、少なくとも19個のサブユニット、少なくとも20個のサブユニット、少なくとも21個のサブユニット、少なくとも22個のサブユニット、少なくとも23個のサブユニット、または少なくとも24個のサブユニットを有する、誘導体化直鎖一本PEG鎖である。

【0426】

いくつかの態様において、PEGユニットは、6～72、6～60、6～48、6～36、もしくは6～24個のサブユニット、7～72、7～60、7～48、7～36、もしくは7～24個のサブユニット、8～72、8～60、8～48、8～36、もしくは8～24個のサブユニット、9～72、9～60、9～48、9～36、もしくは9～24個のサブユニット、10～72、10～60、10～48、10～36、もしくは10～24個のサブユニット、11～72、11～60、11～48、11～36、もしくは11～24個のサブユニット、12～72、12～60、12～48、12～36、もしくは12～24個のサブユニット、13～72、13～60、13～48、13～36、もしくは13～24個のサブユニット、14～72、14～60、14～48、14～36、もしくは14～24個のサブユニット、15～72、15～60、15～48、15～36、もしくは15～24個のサブユニット、16～72、16～60、16～48、16～36、もしくは16～24個のサブユニット、17～72、17～60、17～48、17～36、もしくは17～24個のサブユニット、18～72、18～60、18～48、18～36、もしくは18～24個のサブユニット、19～72、19～60、19～48、19～36、もしくは19～24個のサブユニット、20～72、20～60、20～48、20～36、もしくは20～24個のサブユニット、21～72、21～60、21～48、21～36、もしくは21～24個のサブユニット、22～72、22～60、22～48、22～36、もしくは22～24個のサブユニット、23～72、23～60、23～48、23～36、もしくは23～24個のサブユニット、または24～72、24～60、24～48、24～36、もしくは24個のサブユニットを有する、誘導体化直鎖一本PEG鎖である。

【0427】

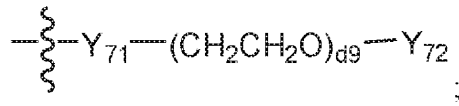
いくつかの態様において、PEGユニットは、2～72、2～60、2～48、2～36、もしくは2～24個のサブユニット、2～72、2～60、2～48、2～36、もしくは2～24個のサブユニット、3～72、3～60、3～48、3～36、もしくは3～24個のサブユニット、3～72

、3～60、3～48、3～36、もしくは3～24個のサブユニット、4～72、4～60、4～48、4～36、もしくは4～24個のサブユニット、5～72、5～60、5～48、5～36、もしくは5～24個のサブユニットを有する、誘導体化直鎖一本PEG鎖である。

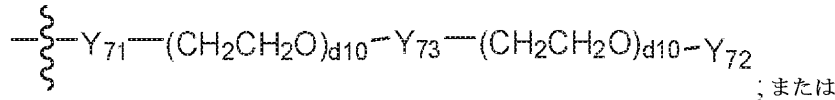
【0428】

例えば、直鎖PEGユニットは、

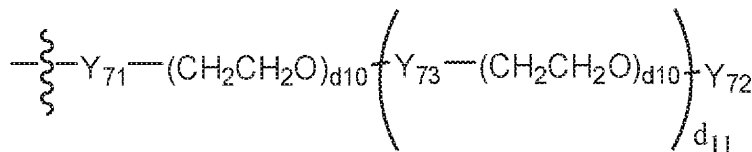
(i)



(ii)



(iii)



であり、

ここで、

波線は、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへの（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸への）接続の部位を示し；

Y₇₁は、PEG接続ユニットであり；

Y₇₂は、PEGキャッピングユニットであり；

Y₇₃は、PEGカップリングユニット（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のもの）であり；

d₉は、2～72、好ましくは4～72、より好ましくは6～72、8～72、10～72、12～72、または6～24の整数であり；

各d₁₀は、独立して、1～72の整数であり、

d₁₁は、2～5の整数である。

【0429】

いくつかの態様において、少なくとも6個、好ましくは少なくとも8個、少なくとも10個、または少なくとも12個のPEGサブユニットが、PEGユニット中にある。いくつかの態様において、最高72または36個のPEGサブユニットがPEGユニット中にある。

【0430】

いくつかの態様において、d₉は、8または約8、12または約12、24または約24である。

【0431】

いくつかの態様において、各Y₇₂は、独立して、-C₁～₁₀アルキル、-C₂～₁₀アルキル-CO₂H、-C₂～₁₀アルキル-OH、-C₂～₁₀アルキル-NH₂、-C₂～₁₀アルキル-NH(C₁～₃アルキル)、またはC₂～₁₀アルキル-N(C₁～₃アルキル)₂である。

【0432】

いくつかの態様において、Y₇₂は、-C₁～₁₀アルキル、-C₂～₁₀アルキル-CO₂H、-C₂～₁₀アルキル-OH、または-C₂～₁₀アルキル-NH₂である。

【0433】

PEGカップリングユニットは、PEGユニットの一部であり、繰り返しCH₂CH₂O-サブユニットの2個以上の鎖を連結するように作用する非PEG材料である。いくつかの態様において、PEGカップリングユニットY₇₃は、-C₂～₁₀アルキル-C(O)-NH-、-C₂～₁₀アルキル

10

20

30

40

50

ル-NH-C(O)-、-C₂~₁₀アルキル-NH-、-C₂~₁₀アルキル-C(O)-、-C₂~₁₀アルキル-O-、
または-C₂~₁₀アルキル-S-である。

【0434】

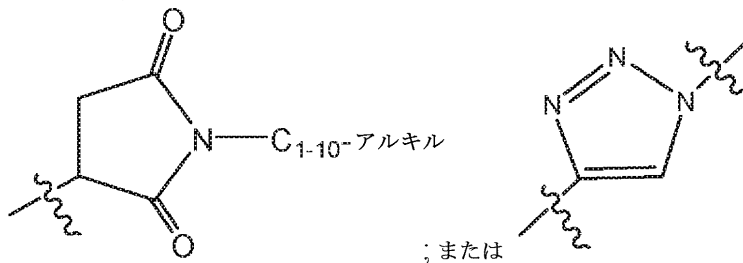
いくつかの態様において、各Y₇₃は、独立して、-C₁~₁₀アルキル-C(O)-NH-、-C₁~₁₀アルキル-NH-C(O)-、-C₂~₁₀アルキル-NH-、-C₂~₁₀アルキル-O-、-C₁~₁₀アルキル-S-、
または-C₁~₁₀アルキル-NH-である。

【0435】

PEG接続ユニットは、PEGユニットの一部であり、PEGユニットを多官能性リンカー
またはM^Aリンカーへ（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸へ）連結するように作用する。
例えば、アミノ酸は、PEGユニットと結合を形成する官能基を有する。アミノ酸へのPEG
ユニットの接続のための官能基としては、ジスルフィド結合またはチオエーテル結合を形
成するためのスルフヒドリル基、ヒドラゾン結合を形成するためのアルデヒド、ケトン、
もしくはヒドラジン基、オキシム結合を形成するためのヒドロキシルアミン、ペプチド結
合を形成するためのカルボキシルもしくはアミノ基、エステル結合を形成するためのカル
ボキシルもしくはヒドロキシ基、スルホンアミド結合を形成するためのスルホン酸、カル
バメート結合を形成するためのアルコール、およびスルホンアミド結合またはカルバメ
ート結合またはアミド結合を形成するためのアミンが挙げられる。従って、PEGユニットは
、例えば、ジスルフィド、チオエーテル、ヒドラゾン、オキシム、ペプチド、エステル、
スルホンアミド、カルバメート、またはアミド結合を介して、アミノ酸へ接続され得る。
典型的に、PEGユニットを接続するための反応は、適用可能な場合、環化付加、付加、付
加／脱離もしくは置換反応、またはそれらの組み合わせであり得る。

【0436】

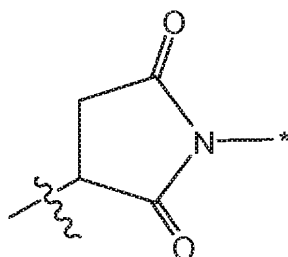
いくつかの態様において、PEG接続ユニットY₇₁は、結合、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-
、-S(O)₂-、-NR₅-、-C(O)O-、-C(O)-C₁~₁₀アルキル、-C(O)-C₁~₁₀アルキル-O-、-C(
O)-C₁~₁₀アルキル-CO₂-、-C(O)-C₁~₁₀アルキル-NR₅-、-C(O)-C₁~₁₀アルキル-S-、-
C(O)-C₁~₁₀アルキル-C(O)-NR₅-、-C(O)-C₁~₁₀アルキル-NR₅-C(O)-、-C₁~₁₀アルキ
ル、-C₁~₁₀アルキル-O-、-C₁~₁₀アルキル-CO₂-、-C₁~₁₀アルキル-NR₅-、-C₁~₁₀アル
キル-S-、-C₁~₁₀アルキル-C(O)-NR₅-、-C₁~₁₀アルキル-NR₅-C(O)-、-CH₂CH₂SO₂
-C₁~₁₀アルキル-、-CH₂C(O)-C₁~₁₀アルキル-、=N-(OまたはN)-C₁~₁₀アルキル-O-、
=N-(OまたはN)-C₁~₁₀アルキル-NR₅-、=N-(OまたはN)-C₁~₁₀アルキル-CO₂-、=N-(O
またはN)-C₁~₁₀アルキル-S-、



である。

【0437】

いくつかの態様において、Y₇₁は、-NH-、-C(O)-、トリアゾール基、-S-、またはマレ
イミド-基、例えば、

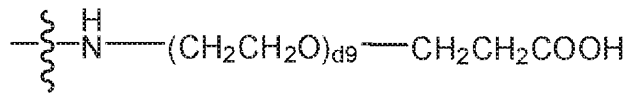


であり、ここで、波線は、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへの（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸への）接続を示し、アスタリスクは、PEGユニット内の接続の部位を示す。

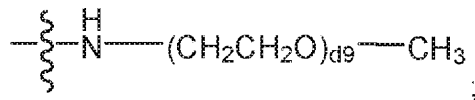
【0438】

直鎖PEGユニットの例としては、

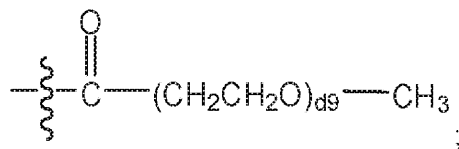
(i)



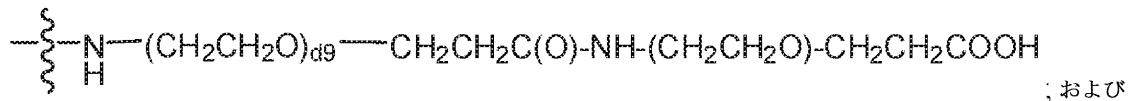
(ii)



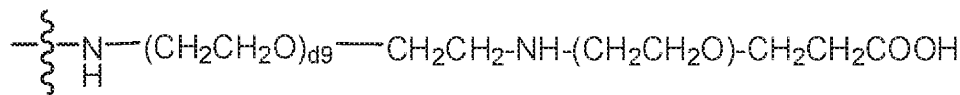
(iii)



(iv)



(v)



が挙げられ；

ここで、波線は、多官能性リンカーまたはM^Aリンカーへの（例えば、M^Aリンカー中のアミノ酸への）接続の部位を示し、かつ、各d₉は、独立して、4～24、6～24、8～24、10～24、12～24、14～24、または16～24の整数である。

【0439】

いくつかの態様において、d₉は、約8、約12、または約24である。

【0440】

他の態様において、PEGユニットは、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、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニットまたは少なくとも8、10、もしくは12個のサブユニットを有する。いくつかの態様において、PEGユニットは、少なくとも6個のサブユニットまたは少なくとも8、10、もしくは12個のサブユニット、しかし最高72個のサブユニット、好ましくは最高36個のサブユニットを有する。

【0441】

好適なポリエチレングリコールは、ポリマー分子の各末端に遊離ヒドロキシ基を有してもよく、低級アルキル、例えばメチル基でエーテル化された1つのヒドロキシ基を有してもよい。エステル化可能なカルボキシ基を有するポリエチレングリコールの誘導体も、本開示の実施に適している。ポリエチレングリコールは、通常、平均分子量によって特徴付けられるポリマーの混合物として、商標PEGで市販されている。約300～約5000の平均分子量を有するポリエチレングリコールが好ましく、約600～約1000の平均分子量を有

するものが特に好ましい。

【0442】

本明細書に開示されるコンジュゲート、スキャフォールド、および方法に適している親水基の他の例は、例えば、US 8,367,065第13欄；US 8524696第6欄；WO2015/057699およびWO 2014/062697に見出すことができ、これらの各々の内容は参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0443】

タンパク質ベースの認識分子（PBRM）

タンパク質ベースの認識分子は、ペプチドリンカーを含むコンジュゲートを特定の組織、細胞、または細胞中の場所へ向かわせる。タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを培養物へ、または生物全体へ、またはそれら両方へ向かわせることができる。いずれの場合も、タンパク質ベースの認識分子には、標的とする細胞の細胞表面上に存在するリガンドがあり、それへ、有効な特異性、親和性、およびアビディティで結合する。いくつかの態様において、タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを肝臓以外の組織へターゲティングさせる。他の態様において、タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを肝臓、腎臓、肺、または脾臓などの特定の組織へターゲティングさせる。タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを、がん細胞などの標的細胞、例えば、がん細胞などの細胞上に発現される受容体、マトリックス組織、または腫瘍抗原などのがんに関連するタンパク質などへターゲティングさせることができる。あるいは、腫瘍血管系を含む細胞へターゲティングさせ得る。タンパク質ベースの認識分子は、クッパー細胞ではなく肝臓中の肝細胞への特異的ターゲティングなど、コンジュゲートを特異的な種類の細胞へ向かわせることができる。他の場合において、タンパク質ベースの認識分子は、コンジュゲートを細網内皮もしくはリンパ系の細胞へ、またはマクロファージもしくは好酸球などの専門の食細胞へ向かわせることができる。（そのような場合、コンジュゲート自体もまた、特異的ターゲティングを必要としない有効な送達系であり得る）。

【0444】

さらに他の態様において、タンパク質ベースの認識分子は、例えば、核、細胞質、またはエンドソームなどの細胞内のある場所へコンジュゲートをターゲティングさせることができる。特定の態様において、タンパク質ベースの認識分子は、受容体への細胞結合、または核への細胞質輸送、および核進入またはエンドソームもしくは他の細胞内小胞からの放出を増大させ得る。

【0445】

特定の態様において、タンパク質ベースの認識分子としては、抗体、タンパク質、およびペプチドまたはペプチド模倣物が挙げられる。

【0446】

好ましい態様において、タンパク質ベースの認識分子はスルフヒドリル基を含み、タンパク質ベースの認識分子は、スルフヒドリル基およびリンカー-薬物部分の官能基を介して共有結合を形成することによって、リンカー-薬物部分へコンジュゲートされる。

【0447】

細胞表面マーカーに対して特異的なFab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖フラグメントから得られた例示的な抗体は、5T4、AOC3、ALK、AXL、C242、C4.4a、CA-125、CCL11、CCR 5、CD2、CD3、CD4、CD5、CD15、CA15-3、CD18、CD19、CA19-9、CDH6、CD20、CD22、CD23、CD25、CD28、CD30、CD31、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD44 v6、CD51、CD52、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD74、CD79-B、CD80、CD125、CD138、CD141、CD147、CD152、CD 154、CD326、CEA、CEACAM-5、クランピング因子、CTLA-4、CXCR 2、EGFR (HER1)、ErbB2、ErbB3、EpCAM、EPHA2、EPHB2、EPHB4、FGFR (即ち、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4)、FLT3、葉酸受容体、FAP、GD2、GD3、GPNMB、GCC (GUCY2C)、HGF、HER2、HER3、HML24、ICAM、ICOS-L、IGF-1受容体、VEGFR1、EphA2、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、c-KIT、c-MET、ACE、

APP、アドレナリン受容体- $\beta 2$ 、クローディン3、LIV1、LY6E、メソテリン、MUC1、MUC13、NaPi2b、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、RON、ROR1、PD-L1、PD-L2、PTK7、B7-H3、B7-B4、IL-2受容体、IL-4受容体、IL-13受容体、TROP-2、フリズルド-7、インテグリン($\alpha 4$ 、 $\alpha_v \beta 3$ 、 $\alpha_v \beta 5$ 、 $\alpha_v \beta 6$ 、 $\alpha_1 \beta 4$ 、 $\alpha_4 \beta 1$ 、 $\alpha_4 \beta 7$ 、 $\alpha_5 \beta 1$ 、 $\alpha_6 \beta 4$ 、 $\alpha_{IIb} \beta 3$ インテグリンを含む)、IFN- α 、IFN- γ 、IgE、IgE、IGF-1受容体、IL-1、IL-12、IL-23、IL-13、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、インターフェロン受容体、ITGB2 (CD18)、LFA-1 (CD11a)、L-セレクトイン(CD62L)、ムチン、ミオスタチン、NCA-90、NGF、PDGFR α 、ホスファチジルセリン、前立腺がん細胞、シュードモナス・エルギノーサ (*Pseudomonas aeruginosa*)、狂犬病、RANKL、呼吸器合胞体ウイルス、アカゲザル因子、SLAMF7、スフィンゴシン-1-ホスファート、TAG-72、T細胞受容体、テネイシンC、TGF-1、TGF- $\beta 2$ 、TGF- β 、TNF- α 、TRAIL-R1、TRAIL-R2、腫瘍抗原CTAA16.88、VEGF-A、VEGFR2、ビメンチンなどを含むが、これらに限定されない。

【0448】

一態様において、細胞表面マーカーに対して特異的なFab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖フラグメントから得られた抗体は、CA-125、C242、CD3、CD19、CD22、CD25、CD30、CD31、CD33、CD37、CD40、CD44、CD51、CD54、CD56、CD62E、CD62P、CD62L、CD70、CD138、CD141、CD326、CEA、CTLA-4、EGFR (HER1)、ErbB2、ErbB3、FAP、葉酸受容体、IGF-1受容体、GD3、GPNMB、HGF、HER2、VEGF-A、VEGFR2、VEGFR1、EphA2、EpCAM、5T4、TAG-72、テネイシンC、TRPV1、CFTR、gpNMB、CA9、Cripto、ACE、APP、PDGFR α 、ホスファチジルセリン、前立腺がん細胞、アドレナリン受容体- $\beta 2$ 、クローディン3、ムチン、MUC1、NaPi2b、B7H3、B7H4、C4.4a、CEACAM-5、MUC13、TROP-2、フリズルド-7、メソテリン、IL-2受容体、IL-4受容体、IL-13受容体およびインテグリン($\alpha_v \beta 3$ 、 $\alpha_v \beta 5$ 、 $\alpha_v \beta 6$ 、 $\alpha_1 \beta 4$ 、 $\alpha_4 \beta 1$ 、 $\alpha_5 \beta 1$ 、 $\alpha_6 \beta 4$ インテグリンを含む)、テネイシンC、TRAIL-R2、およびビメンチンを含む。

【0449】

例示的な抗体としては、3F8、アバゴボマブ、アブシキシマブ (REOPRO)、アダリムマブ (HUMIRA)、アデカツムマブ、アフエリモマブ、アフツズマブ、アラシズマブ、ALD518、アレムツズマブ (CAMPATH)、アルツモマブ、アマツキシマブ、アナツモマブ、アンルキンズマブ、アポリズマブ、アルシツモマブ (CEA-SCAN)、アセリズマブ、アトリズマブ (トシリズマブ、アクテムラ、ロアクテムラ)、アトロリムマブ、バビノイズマブ、バシリキシマブ (シムレクト)、バビツキシマブ、ベクツモマブ (LYMPHOSCAN)、ベリムマブ (BENLYSTA)、ベンラリズマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ (SCINITIMUN)、ベバシズマブ (AVASTIN)、ビシロマブ (FIBRISCINT)、ビバツズマブ、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブ、ブリアキヌマブ、カナキヌマブ (ILARIS)、カンツズマブ、カプロマブ、カツマキソマブ (REMOVAB)、CC49、セデリズマブ、セルトリズマブ、セツキシマブ (ERBITUX)、シタツズマブ、シキスツムマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、CR6261、ダセツズマブ、ダクリズマブ (ZENAPAX)、ダラツムマブ、デノスマブ (PROLIA)、デツモマブ、ドルリモマブ、ドルリキシマブ、エクロメキシマブ、エクリズマブ (SOLIRIS)、エドバコマブ、エドレコロマブ (PANOREX)、エファリズマブ (RAPTIVA)、エフングマブ (MYCOGRAB)、エロツズマブ、エルシリモマブ、エンリモマブ、エピツモマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ (REXOMUN)、エタラシズマブ (ABEGRIN)、エキスピビルマブ、ファノレソマブ (NEUTROSPEC)、ファラリモマブ、ファルレツズマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィギツムマブ、ホントリズマブ (HuZAF)、ホラビルマブ、フレソリムマブ、ガリキシマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲムツズマブ、ギレンツキシマブ、グレンバツムマブ、ゴリムマブ (SIMPONI)、ゴミリキシマブ、イバリズマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ (INDIMACIS-125)、イムシロマブ (MYOSCINT)、インフリキシマブ (REMICADE)、インテツムマブ、イノリモマブ、イノツズマブ、イピリム

10

20

30

40

50

マブ、イラツムマブ、ケリキシマブ、ラベツズマブ (CEA-CIDE)、レブリキズマブ、レマレソマブ、レルデリムマブ、レキサツムマブ、リビビルマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マバツムマブ、マスリモマブ、マツズマブ、メポリズマブ (BOS ATRIA)、メテリムマブ、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミツモマブ、モロリムマブ、モタビズマブ (NUMAX)、ムロモナブ-CD3 (ORTHOCLONE OKT3)、ナコロマブ、ナブツモマブ、ナタリズマブ (TYSABRI)、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネレリモマブ、ニモツズマブ (THERACIM)、ノフェツモマブ、オクレリズマブ、オズリモマブ、オフアツムマブ (ARZERRA)、オララツマブ、オマリズマブ (XOLAIR)、オンテシズマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ (OVAREX)、オテリキシズマブ、パギバキシマブ、パリビズマブ (SYNAGIS)、パニツムマブ (VECTIBIX)、パノバクマブ、パスコリズマブ、ペムツモマブ (THERAGYN)、ペルツズマブ (OMNITARG)、ペキセリズマブ、ピンツモマブ、プリリキシマブ、プリツムマブ、PRO140、ラフィビルマブ、ラムシルマブ、ラニビズマブ (LUCENTIS)、ラキシバクマブ、レガビルマブ、レスリズマブ、リロツムマブ、リツキシマブ (RITUXAN)、ロバツムマブ、ロンタリズマブ、ロベリズマブ (LEUKARR EST)、ルブリズマブ (ANTOVA)、サツモマブベンデチド、セビルマブ、シブロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シブリズマブ、ソラネズマブ、ソネブシズマブ、ソんツズマブ、スタムルマブ、スレソマブ (LEUKOSCAN)、タカツズマブ (AFP-CIDE)、テトラキセタン、タドシズマブ、タリズマブ、タネズマブ、タブリツモマブパプトキス、テフィバズマブ (AUREXIS)、テリモマブ、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、TGN1412、チシリムマブ (トレメリムマブ)、チガツズマブ、TNX-650、トシリズマブ (アトリズマブ、ACTEMRA)、トラリズマブ、トシツモマブ (BEXXAR)、トラスツズマブ (HERCEPTIN)、トレメリムマブ、ツコツズマブ、ツビルマブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ (STELERA)、バパリキシマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリモマブ、ビシリズマブ (NUVION)、ボロシキシマブ (HUMASPECT)、ボツムマブ、ザルツムマブ (HuMEX-EGFr)、ザノリムマブ (HuMAX-CD4)、ジラリムマブ、およびゾリモマブが挙げられる。

【0450】

いくつかの態様において、抗体は、5T4、CA-125、CEA、CDH6、CD3、CD19、CD20、CD22、CD30、CD33、CD40、CD44、CD51、CTLA-4、CEACAM5、EpCAM、HER2、EGFR (HER1)、FAP、葉酸受容体、GCC (GUCY2C)、HGF、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 、インテグリン $\alpha_5\beta_1$ 、IGF-1受容体、GD3、GPNMB、ムチン、LIV1、LY6E、メソテリン、MUC1、MUC13、PTK7、ホスファチジルセリン、前立腺がん細胞、PDGFR α 、TAG-72、テネイシンC、TRAIL-R2、VEGF-A、およびVEGFR2についての細胞表面マーカーへ向けられる。この態様において、抗体は、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アラシズマブ、アルツモマブ、アナツモマブ、アルシツモマブ、バビツキシマブ、ベバシズマブ (AVASTIN)、ビバツズマブ、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブ、カンツズマブ、カツマキソマブ、カプロマブ、セツキシマブ、シタツズマブ、クリバツズマブ、コナツムマブ、ダセツズマブ、エドレコロマブ、エプラツズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、ファルレツズマブ、フィギツムマブ、ゲムツズマブ、グレンバツムマブ、イブリツモマブ、イゴボマブ、インテツムマブ、イノツズマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ルカツムマブ、マツズマブ、ミツモマブ、ナブツモマブ、エスタフェナトキス、ネシツムマブ、オポルツズマブ、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、プリツムマブ、リツキシマブ (RITUXAN)、リロツムマブ、ロバツムマブ、サツモマブ、シブロツズマブ、タブリツモマブ、テナツモマブ、テナツモマブ、チシリムマブ (トレメリムマブ)、チガツズマブ、トラスツズマブ (HERCEPTIN)、トシツモマブ、トレメリムマブ、ツコツズマブ、セルモロイキン、ボロシキシマブ、およびザルツムマブである。

【0451】

特定の態様において、HER2について、細胞表面マーカーに対する抗体は、ペルツズマブまたはトラスツズマブであり、EGFR (HER1)について、抗体はセツキシマブまたはパニ

10

20

30

40

50

ツムマブであり；CD20について、抗体はリツキシマブであり、VEGF-Aについて、抗体はベバシズマブであり、CD-22について、抗体はエブラツズマブまたはベルツズマブであり、CEAについて、抗体はラベツズマブである。

【0452】

例示的なペプチドまたはペプチド模倣物としては、インテグリンターゲットティングペプチド(RGDペプチド)、LHRH受容体ターゲットティングペプチド、ErbB2 (HER2)受容体ターゲットティングペプチド、前立腺特異的膜結合抗原(PSMA)ターゲットティングペプチド、リポタンパク質受容体LRP1ターゲットティングApoEタンパク質由来ペプチド、ApoAタンパク質ペプチド、ソマトスタチン受容体ターゲットティングペプチド、クロロトキシン由来ペプチド、およびボンベシンが挙げられる。

【0453】

特定の態様において、ペプチドまたはペプチド模倣物は、LHRH受容体ターゲットティングペプチドおよびErbB2 (HER2)受容体ターゲットティングペプチドである。

【0454】

例示的なタンパク質には、インスリン、トランスフェリン、フィブリノーゲンγ断片、トロンスポンジン、クローディン、アポタンパク質E、アフィボディ分子、例えばABY-025、アンキリン反復タンパク質、アンキリン様反復タンパク質、および合成ペプチドが含まれる。

【0455】

いくつかの態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、以下の細胞表面マーカーとの組み合わせで、広域細胞毒を含む：HER2について、例えばペルツズマブまたはトラスツズマブ；EGFRについて、例えばセツキシマブおよびパニツムマブ；CEAについて、例えばラベツズマブ；CD20について、例えばリツキシマブ；VEGF-Aについて、例えばベバシズマブ；CD-22について、例えばエブラツズマブまたはベルツズマブ。

【0456】

他の態様において、本開示において使用されるタンパク質-薬物コンジュゲートまたはタンパク質コンジュゲートは、2個以上のタンパク質ベースの認識分子の組み合わせ、例えば、腫瘍細胞上のEGF受容体(EGFR)ならびにT細胞上のCD3およびCD28に対する二重特異性抗体の組み合わせ；Fab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖フラグメント由来の抗体と、ペプチドまたはペプチド模倣物との組み合わせ；Fab、Fab2、scFv、またはラクダ抗体重鎖フラグメント由来の抗体と、タンパク質との組み合わせ；2つの二重特異性抗体の組み合わせ、例えば、CD3xCD19およびCD28xCD22二重特異性抗体を含む。

【0457】

他の態様において、本開示において使用されるタンパク質-薬物コンジュゲートまたはタンパク質コンジュゲートは、抗原に対する抗体であるタンパク質ベースの認識分子を含む：例えば、トラスツズマブ、セツキシマブ、リツキシマブ、ベバシズマブ、エブラツズマブ、ベルツズマブ、ラベツズマブ、B7-H4、B7-H3、CA125、CDH6、CD33、CXCR2、CEACAM5、EGFR、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、GCC (GUCY2C)、HER2、LIV1、LY6E、NaPi2b、c-Met、メソテリン、NOTCH1、NOTCH2、NOTCH3、NOTCH4、PD-L1、PTK7、c-Kit、MUC1、MUC13、および5T4。

【0458】

特定の態様において、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートまたはタンパク質コンジュゲートは、5T4に対する抗体、例えば、ヒト化抗5T4 scFvFc抗体である、タンパク質ベースの認識分子を含む。

【0459】

好適な5T4ターゲットティングリガンドまたは免疫グロブリンの例としては、市販されているか、または特許もしくは非特許文献、例えば、US 8,044,178、US 8,309,094、US 7,514,546、EP1036091 (TroVax (商標)として市販、Oxford Biomedica)、EP2368914A1、WO 2013041687 A1 (Amgen)、US 2010/0173382、およびP. Sapra, et al., Mol. Cancer Ther. 2013, 12:38-47に記載されたものが挙げられる。抗5T4抗体

10

20

30

40

50

は、2013年9月13日に出願された米国仮出願第61/877,439号および2013年6月17日に出願された米国仮出願第61/835,858号に開示されている。特許文献および科学刊行物の各々の内容は、参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0460】

本明細書において使用される場合、用語「5T4抗原結合部分」は、5T4抗原へ選択的に結合することができるポリペプチド配列を指す。例示的なコンジュゲートにおいて、5T4抗原結合部分は、一般に、抗5T4抗体から改変操作された単鎖scFv-Fc形態を含む。単鎖可変断片(scFv-Fc)は、リンカーペプチドで連結され、かつ、抗体のヒンジ領域ならびにC H2およびCH3領域を含むFc領域へさらに連結された、免疫グロブリンの重鎖(VH)および軽鎖(VL)の可変領域の融合タンパク質である（互いのまたは他のペプチド配列との抗体部分の任意のそのような組み合わせは、本明細書において「免疫融合」分子と呼ぶことがある）。そのようなscFvFc分子内で、scFv部分は、リンカーペプチドによってFc部分のN末端へC末端で連結され得る。

10

【0461】

他の特定の態様において、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートまたはタンパク質コンジュゲートは、Her-2またはNaPi2b抗体であるタンパク質ベースの認識分子を含む。

【0462】

例えば、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドに適したHer-2抗体は、以下を含む：

アミノ酸配列

FTFSSYSMN (SEQ ID NO: 25)

20

を含む可変重鎖相補性決定領域1 (CDRH1)；

アミノ酸配列

YISSSSTIYYADSVKG (SEQ ID NO: 26)

を含む可変重鎖相補性決定領域2 (CDRH2)；

アミノ酸配列

GGHGYFDL (SEQ ID NO: 27)

30

を含む可変重鎖相補性決定領域3 (CDRH3)；

アミノ酸配列

RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 28)

を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (CDRL1)；

アミノ酸配列

GASSRAT (SEQ ID NO: 21)

を含む可変軽鎖相補性決定領域2 (CDRL2)；および

アミノ酸配列

QQYHHSPLT (SEQ ID NO: 29)

40

を含む可変軽鎖相補性決定領域3 (CDRL3)（例えば、2015年12月24日に公開されたUS20150366987(A1)を参照のこと）。

【0463】

例えば、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドに適したNaPi2b抗体は、以下を含む：

アミノ酸配列

SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 8)

50

を含む可変軽鎖相補性決定領域1 (CDRL1) ;
アミノ酸配列
YTSSLYS (SEQ ID NO: 9)

を含む可変軽鎖相補性決定領域2 (CDRL2) ;
アミノ酸配列
QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 10)

を含む可変軽鎖相補性決定領域3 (CDRL3) ;
アミノ酸配列
GYTFTGYNIH (SEQ ID NO: 5)

10

を含む可変重鎖相補性決定領域1 (CDRH1) ;
アミノ酸配列
AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 6)

を含む可変重鎖相補性決定領域2 (CDRH2) ; および
アミノ酸配列
GETARATFAY (SEQ ID NO: 7)

20

を含む可変重鎖相補性決定領域3 (CDRH3) (例えば、2017年3月13日に出願された同時係属出願US15/457,574を参照のこと)。

【0464】

PBRM-薬物コンジュゲート

本開示のコンジュゲートは、Dの1つまたは複数の存在を含み、ここで、Dは、治療剤、例えば薬物であり、ここで、Dの1つまたは複数の存在は、同じであっても異なってもよい。

【0465】

ある他の態様において、PBRMの1つまたは複数の存在は、リンカー-薬物部分へ接続されており、ここで、PBRMの1つまたは複数の存在は、同じであっても異なってもよい。ある他の態様において、Dの1つまたは複数の存在を含有する1つまたは複数のリンカー-薬物部分は、1つのPBRM (例えば、抗体) へ連結されている。

30

【0466】

一態様において、Dは、a)アウリスタチン化合物；(b)カリケアマイシン化合物；(c)デュオカルマイシン化合物；(d)トポイソメラーゼ阻害剤、(e)ピロロベンゾジアゼピン化合物；(f)ピンカ化合物；(g)タンパク質合成阻害剤；(h) RNAポリメラーゼ阻害剤；(i)チューブリン結合化合物；(j)NAMPT阻害剤、またはそれらのアナログである。

【0467】

ある態様において、Dは、(a)アウリスタチン化合物；(b)カリケアマイシン化合物；(c)デュオカルマイシン化合物；(d)カンプトテシン化合物、(e)ピロロベンゾジアゼピン化合物；(f)ピンカ化合物；またはそれらのアナログである。

40

【0468】

例えば、アウリスタチン化合物は、アウリスタチン、ドラスタチン、モノメチルアウリスタチンE (MMAE)、モノメチルアウリスタチンF (MMAF)、アウリスタチンF、AF HPA、MMAF HPA、またはフェニレンジアミン(AFP)である。

【0469】

例えば、デュオカルマイシンまたはそのアナログは、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、デュオカルマイシンSA、CC-1065、アドゼレシン、ビゼレシン、またはカルゼレシンである。

50

【0470】

例えば、カンプトテシン化合物は、カンプトテシン、CPT-11 (イリノテカン)、SN-38、またはトポテカンである。

【0471】

例えば、ピロロベンゾジアゼピン化合物は、ピロロベンゾジアゼピン単量体、対称ピロロベンゾジアゼピン二量体、または非対称ピロロベンゾジアゼピン二量体である。

【0472】

本開示のPBRM-薬物コンジュゲートは、約40 kDa以上（例えば、60 kDa以上；80 kDa以上；100 kDa以上；120 kDa以上；140 kDa以上；160 kDa以上；180 kDa以上；もしくは200 kDa以上、または約40～200 kDa、40～180 kDa、40～140 kDa、60～200 kDa、60～180 kDa、60～140 kDa、80～200 kDa、80～180 kDa、80～140 kDa、100～200 kDa、100～180 kDa、もしくは100～140 kDa）の分子量を有するPBRMを含む。

10

【0473】

例えば、PBRMは、約40 kDa以上（例えば、60 kDa以上；80 kDa以上；100 kDa以上；120 kDa以上；140 kDa以上；160 kDa以上；180 kDa以上；もしくは200 kDa以上、または約40～200 kDa、40～180 kDa、40～140 kDa、60～200 kDa、60～180 kDa、60～140 kDa、80～200 kDa、80～180 kDa、80～140 kDa、100～200 kDa、100～180 kDa、もしくは100～140 kDa）の分子量を有し、かつ、スルフヒドリル（即ち、-SHまたはチオール）基を有する。

20

【0474】

例えば、PHFとPBRMとの間で形成されるスルフィド結合の総数（または接続点の総数）は、10個以下である。

【0475】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、40 kDa以上（例えば、60 kDa以上、80 kDa以上、100 kDa以上、120 kDa以上、140 kDa以上、160 kDa以上もしくは180 kDa以上、または約40～200 kDa、40～180 kDa、40～140 kDa、60～200 kDa、60～180 kDa、60～140 kDa、80～200 kDa、80～180 kDa、80～140 kDa、100～200 kDa、100～180 kDa、もしくは100～140 kDa）の分子量を有する。

30

【0476】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、40 kDa～200 kDaの分子量を有する。

【0477】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、40 kDa～80 kDaの分子量を有する。

【0478】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば、抗体断片、例えばFabが挙げられるが、これらに限定されない。

【0479】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、60 kDa～120 kDaの分子量を有する。

40

【0480】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば、ラクダ科のもの、Fab2、scFvFcなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0481】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、140 kDa～180 kDaの分子量を有する。

【0482】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば全長抗体、例えばIgG、IgMが挙げられるが

50

、これらに限定されない。

【0483】

本明細書に記載されるこれらのターゲティングリガンド、リンカー、および薬物またはプロドラッグフラグメントは、例えば開示される技術および方法に従って、本開示のコンジュゲートまたはスキャフォールドへ組み立てることができる。本開示の治療およびターゲティングコンジュゲート、ならびにそれらの製造方法を、非限定的な例によって下記に説明する。

【0484】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMとの間で形成されるスルフィド結合の総数（または接続点の総数）は、14個以下である。

【0485】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMの比は、1:1より大きく、かつ、14:1以下である。

【0486】

例えば、リンカー-薬物部分との比は、約14:1、12:1、13:1、12:1、11:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、または2:1である。

【0487】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMの比は、2:1～10:1である。

【0488】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMの比は、約10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、または2:1である。

【0489】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMの比は、2:1～4:1である。

【0490】

例えば、リンカー-薬物部分とPBRMの比は、約4:1、3:1、または2:1である。

【0491】

いくつかの態様において、リンカー-薬物部分は、システインベースのバイオコンジュゲーション戦略を利用することによって、PBRMとコンジュゲートされる。例えば、WO2010100430およびUS 7,595,292を参照のこと；これらの内容は参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。一態様において、1つまたは複数のリンカー-薬物部分は、抗体ヒンジ領域中のシステインを介してPBRM（例えば、抗体）とコンジュゲートする。理論によって束縛されることを望まないが、結果として生じたコンジュゲートは、鎖間架橋構造の形成によって安定化される。

【0492】

従って、本開示はまた、少なくとも2つの部分を含むリンカー-薬物部分に関し、ここで、各部分は、PBRM中のアミノ酸（例えば、システイン）由来のチオール基へコンジュゲートし、タンパク質-リンカー-薬物コンジュゲートを形成することができる。

【0493】

複数の態様において、PBRMの1つまたは複数の遊離チオール基は、タンパク質を還元することによって生成される。PBRMの1つまたは複数の遊離チオールは、次いで、アミノ酸由来のチオール基へコンジュゲートすることができる1つまたは複数のリンカー-薬物部分と反応し、PBRMがリンカー-薬物部分とコンジュゲートされる。一態様において、PBRMへ連結された少なくとも2つの部分は、マレイミド基である。

【0494】

複数の態様において、コンジュゲーションのために使用されるPBRMの遊離チオール基は、天然タンパク質のジスルフィド架橋、またはジスルフィド架橋によって連結された2個以上のタンパク質鎖からなるタンパク質複合体のジスルフィド架橋から誘導される。ジスルフィド架橋は、鎖内または鎖間架橋であり得る。あるいは、PBRMの遊離チオール基は、鎖間もしくは鎖内ジスルフィド架橋形成に関与しない天然タンパク質の不對チオール基またはシステインに由来する。

【0495】

ジスルフィド結合は、例えば、従来の方法を使用して、ジチオトレイトール、メルカプトエタノール、トリス-カルボキシエチルホスフィン、デヒドロアスコルビン酸、硫酸銅で還元することができる。タンパク質は1つまたは複数のジスルフィド架橋を含有し得る。遊離チオール基を与えるための還元は、タンパク質中の1つまたは複数の特定のジスルフィド架橋を還元するように制御することができる。ジスルフィド還元の程度およびリンカー-薬物部分における部分の化学量論に依存して、1つまたは複数のリンカー-薬物部分をタンパク質へコンジュゲートすることが可能である。総数よりも少ないジスルフィドを還元することが望ましい場合、種々の還元条件または変性剤の添加を使用して部分的な還元が可能であるため、固定化還元剤を使用してもよい。

【0496】

10

例えば、リンカー-薬物部分のコンジュゲーションについて、PBRMは、40 kDa以上（例えば、60 kDa以上；80 kDa以上；または100 kDa以上；120 kDa以上；140 kDa以上；160 kDa以上または180 kDa以上）の分子量を有する。この態様において、PBRM対リンカー-薬物部分の比は、約1:1～約1:10、約1:1～約1:9、約1:1～約1:8、約1:1～約1:7、約1:1～約1:6、約1:1～約1:5、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3、約1:1～約1:2、約1:2～約1:6、約1:2～約1:5、約1:2～約1:4、または約1:2～約1:3である。

【0497】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば全長抗体、例えばIgG、IgMが挙げられるが、これらに限定されない。

【0498】

20

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、60 kDa～120 kDaの分子量を有する。この態様において、PBRM対リンカー-薬物部分の比は、約1:1～約1:10、約1:1～約1:9、約1:1～約1:8、約1:1～約1:7、約1:1～約1:6、約1:1～約1:5、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3、約1:1～約1:2、約1:2～約1:6、約1:2～約1:5、約1:2～約1:4、または約1:2～約1:3である。

【0499】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば抗体断片、例えばFab2、scFcFv、およびラクダ科のものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0500】

例えば、1つまたは複数のリンカー-薬物部分とのコンジュゲーションについて、PBRMは、40 kDa～80 kDaの分子量を有する。この態様において、PBRM対リンカー-薬物部分の比は、約1:1～約1:10、約1:1～約1:9、約1:1～約1:8、約1:1～約1:7、約1:1～約1:6、約1:1～約1:5、約1:1～約1:4、約1:1～約1:3、約1:1～約1:2、約1:2～約1:6、約1:2～約1:5、約1:2～約1:4、または約1:2～約1:3である。

【0501】

この分子量範囲内のPBRMとしては、例えば抗体断片、例えばFabが挙げられるが、これらに限定されない。

【0502】

別の局面において、本開示は、タンパク質ベースの認識分子(PBRM)および治療剤(D)のいずれかまたは両方とコンジュゲートするために有用なスキファールド、例えば本明細書に開示される式(II)～(IX)のいずれかのスキファールドを特徴とする。

40

【0503】

いくつかの態様において、本明細書に記載される薬物担持スキファールド（即ち、PBRMへの連結無し）はそれぞれ典型的には、1の多分散指数(PDI)を有する。

【0504】

本明細書に開示されるコンジュゲートおよびスキファールドは、広範囲なダイアフィльтраーションによって精製することができる（即ち、出発材料の除去）。必要に応じて、サイズ排除クロマトグラフィーによる追加の精製が、凝集したコンジュゲートを除去するために行われ得る。一般に、精製されたコンジュゲートは、典型的に、SECにより決定される場合に5%未満（例えば、<2% w/w）の凝集したコンジュゲート；RP-HPLCにより

50

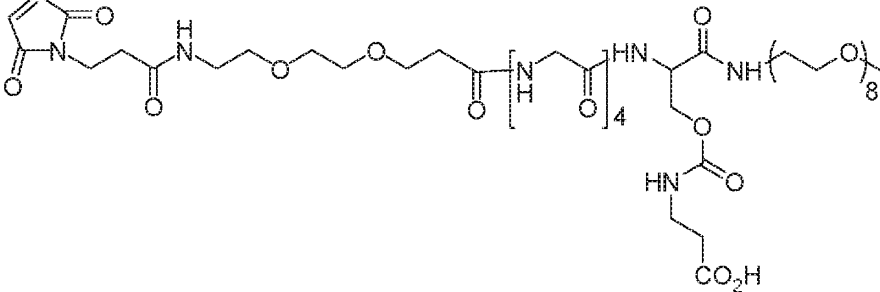
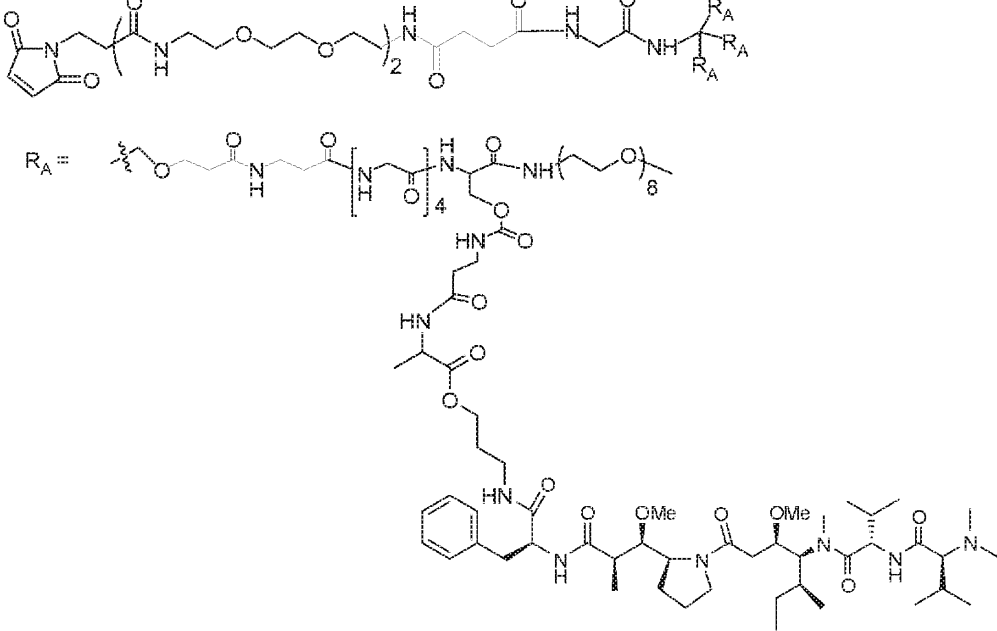
決定される場合に0.5%未満(例えば、 $<0.1\%$ w/w)の遊離(コンジュゲートされていない)薬物；SECにより決定される場合に1%未満の薬物担持ペプチド含有スキャフォールド、およびHIC-HPLCにより決定される場合に2%未満(例えば、 $<1\%$ w/w)のコンジュゲートされていないPBRMを含有する。

【0505】

下記表BおよびCはそれぞれ、本開示の薬物担持ペプチド含有スキャフォールドおよびコンジュゲートの例を提供する。

【0506】

(表B)

スキャフォールド番号	構造
スキャフォールド番号 7 実施例1	
スキャフォールド番号 17 実施例2	

10

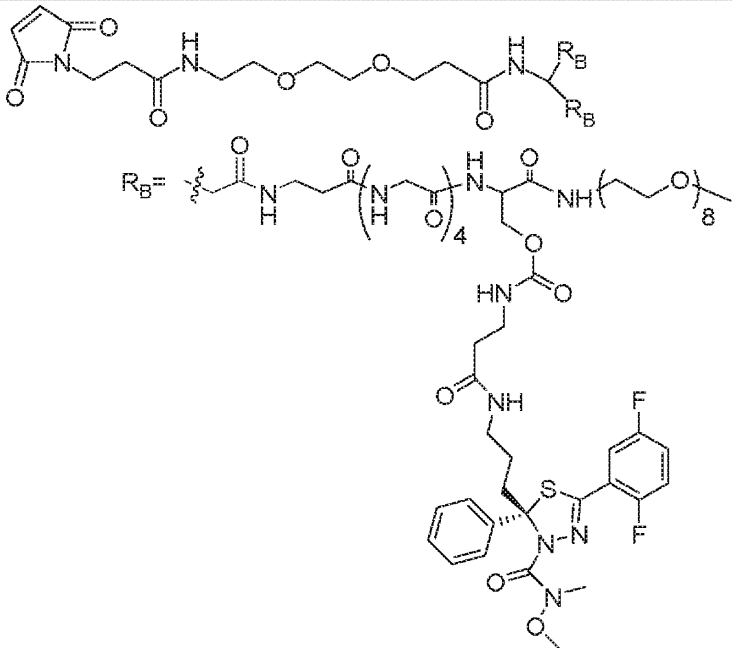
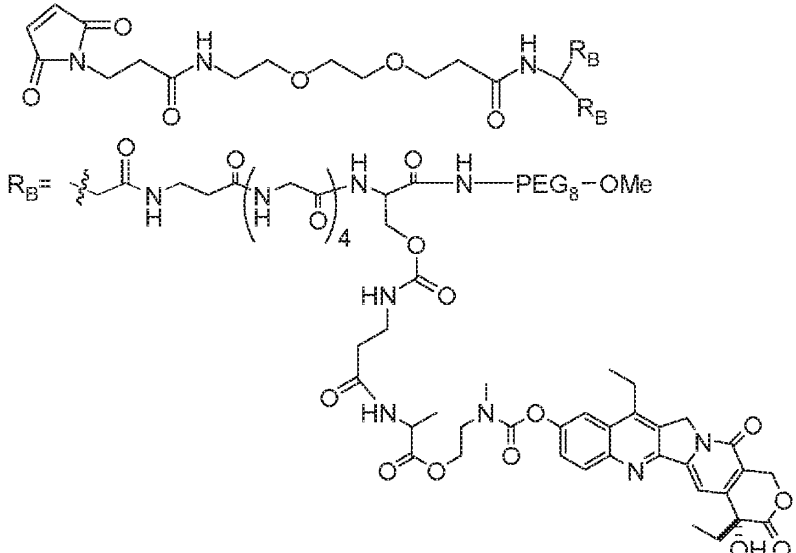
20

30

40

50

スキヤフ ールド番号	構造
スキヤフ ールド番号 24	
実施例 6	
スキヤフ ールド番号 27	
実施例 8	

スキヤフ ールド番号	構造
スキヤフ ールド番号 30 実施例10	
スキヤフ ールド番号 33 実施例12	

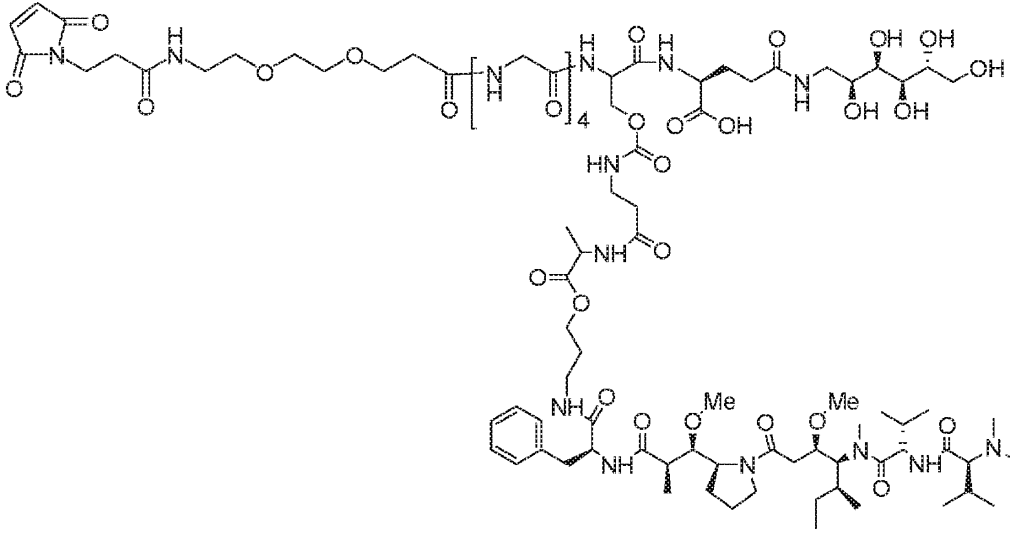
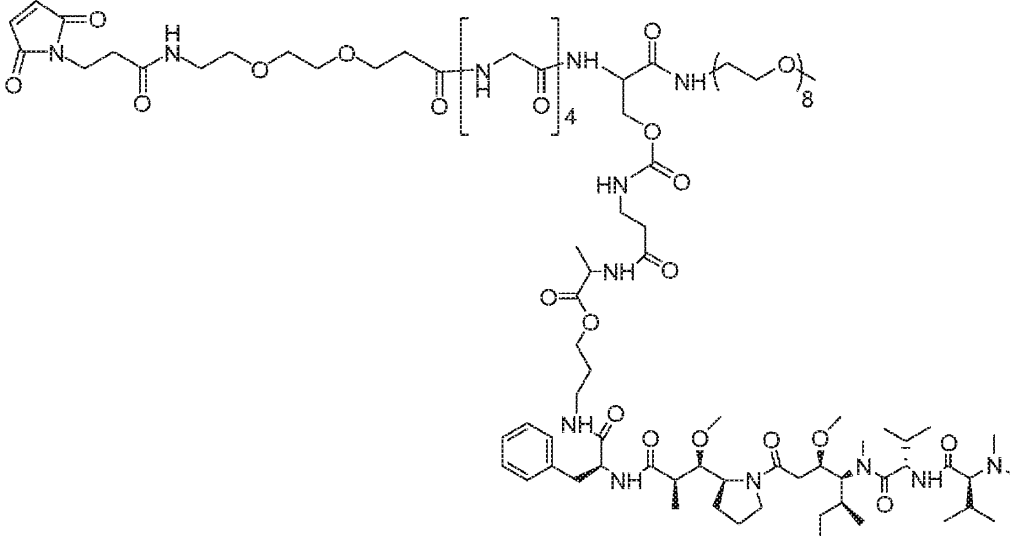
10

20

30

40

50

スキヤフオールド番号	構造
スキヤフオールド番号 42 実施例 17	
スキヤフオールド番号 45 実施例 19	

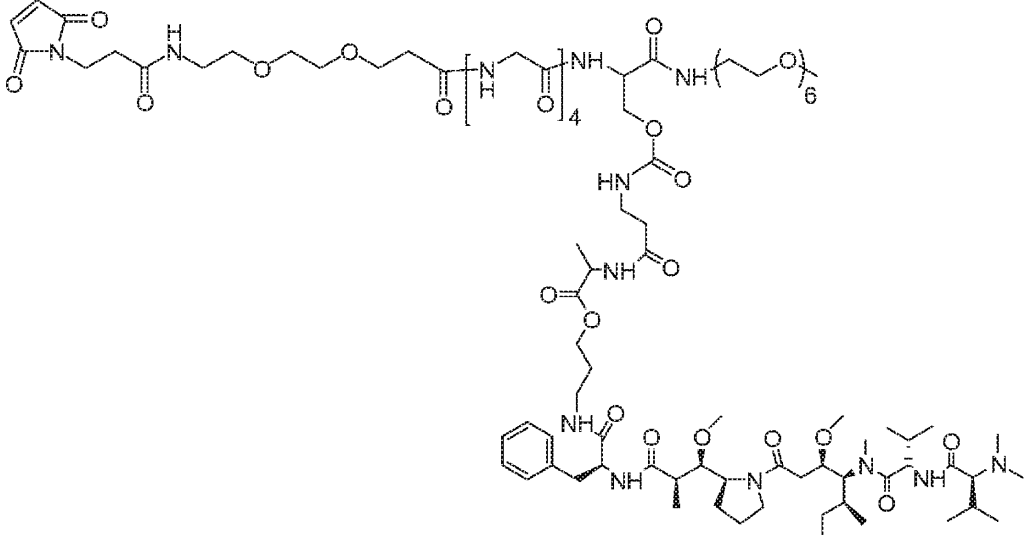
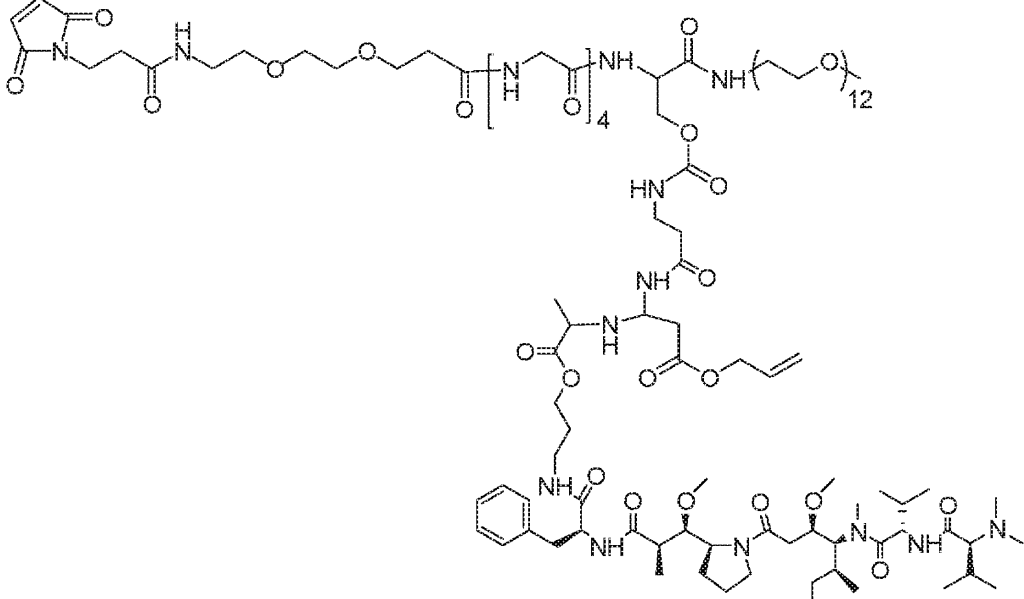
10

20

30

40

50

スキヤフオールド番号	構造
スキヤフオールド番号 47 実施例 21	
スキヤフオールド番号 49 実施例 22	

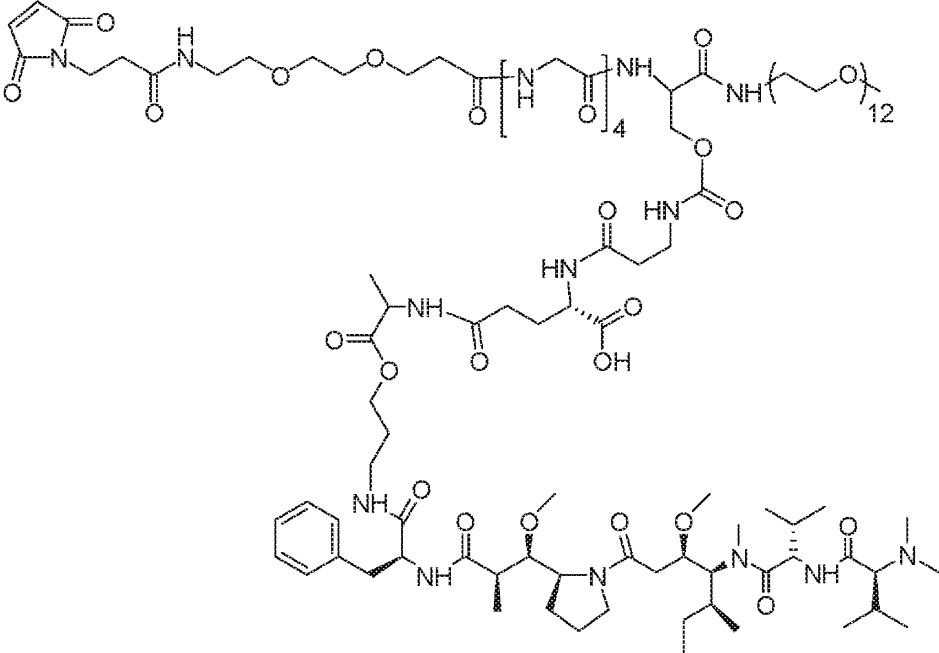
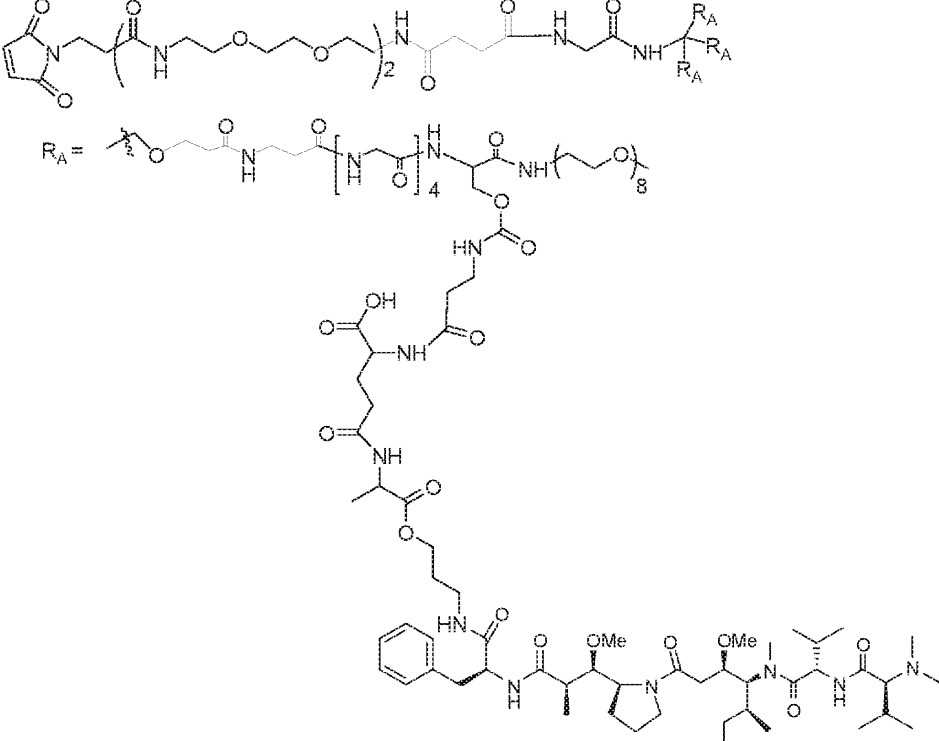
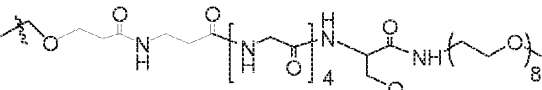
10

20

30

40

50

スキャフォールド番号	構造
スキャフォールド番号 51 実施例 23	
スキャフォールド番号 54 実施例 25	 $R_A =$ 

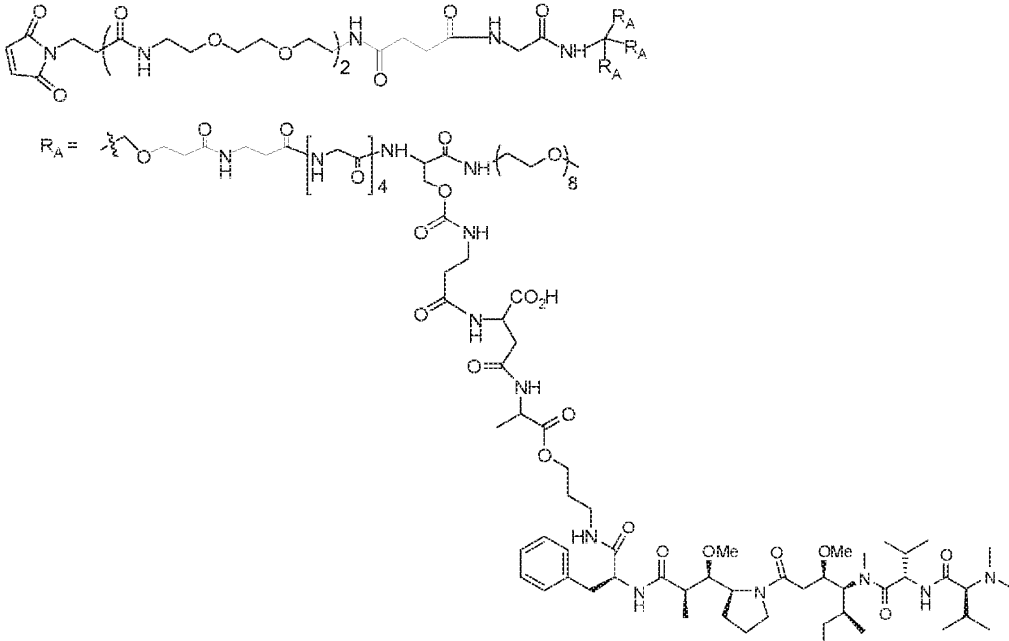
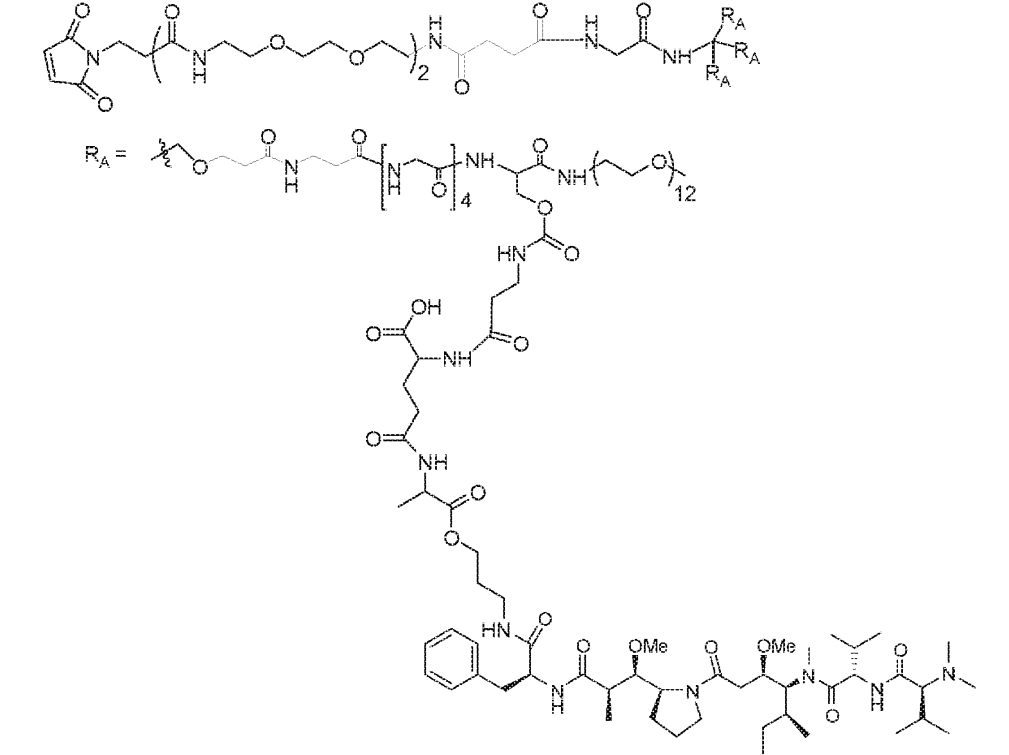
10

20

30

40

50

スキヤフ ールド番号	構造
スキヤフ ールド番号 56 実施例 26	
スキヤフ ールド番号 58 実施例 27	

10

20

30

40

50

スキャフォールド番号	構造
スキャフォールド番号 60 実施例 28	$R_A =$
スキャフォールド番号 65 実施例 29	$R_A =$

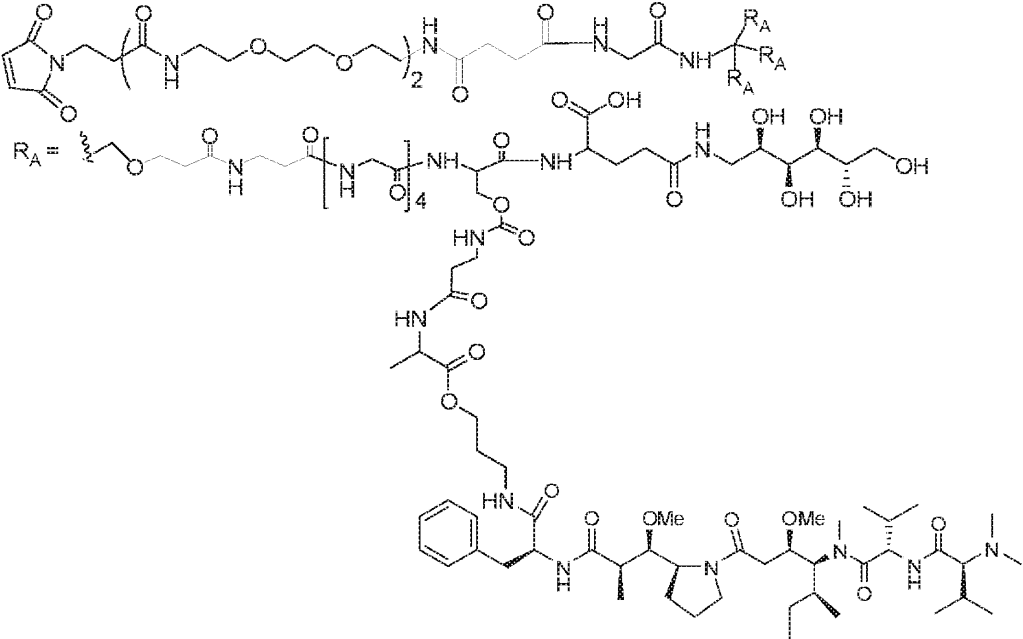
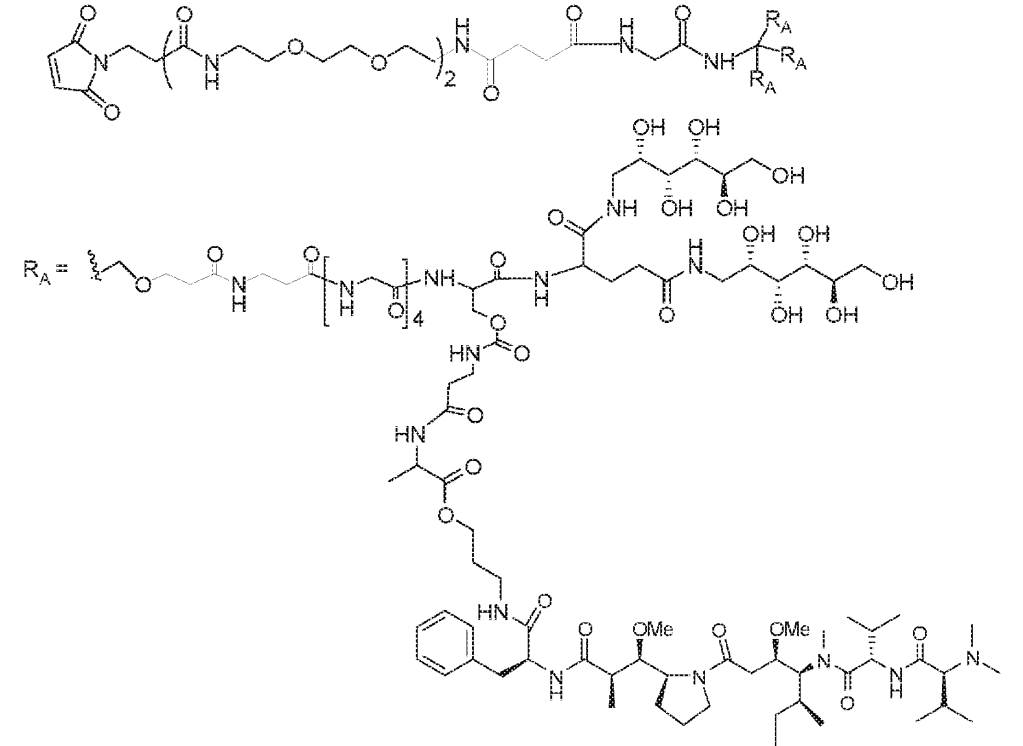
10

20

30

40

50

スキヤフ ールド番号	構造
	 Chemical structure of a complex molecule, likely a polymer or a large molecule, featuring a succinimide ring, a polyether chain, a polyamide chain, and a complex side chain with a benzamide, a pyrrolidine, and several amide and ester groups. The structure is labeled with R_A and R_B.
	 Chemical structure of a complex molecule, similar to the one above, but with different substituents. It features a succinimide ring, a polyether chain, a polyamide chain, and a complex side chain with a benzamide, a pyrrolidine, and several amide and ester groups. The structure is labeled with R_A and R_B.

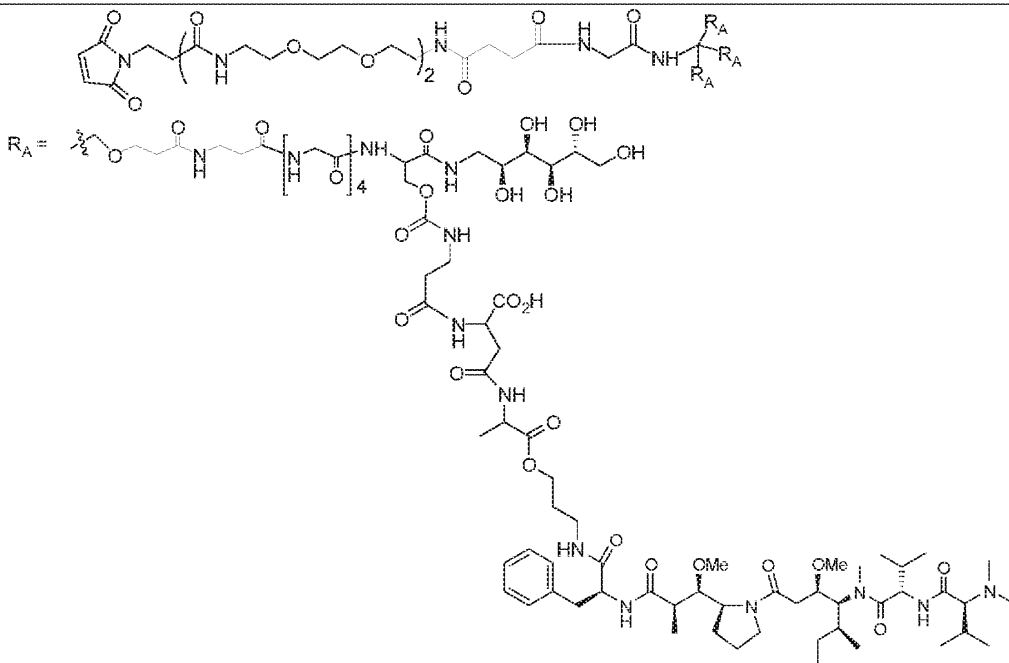
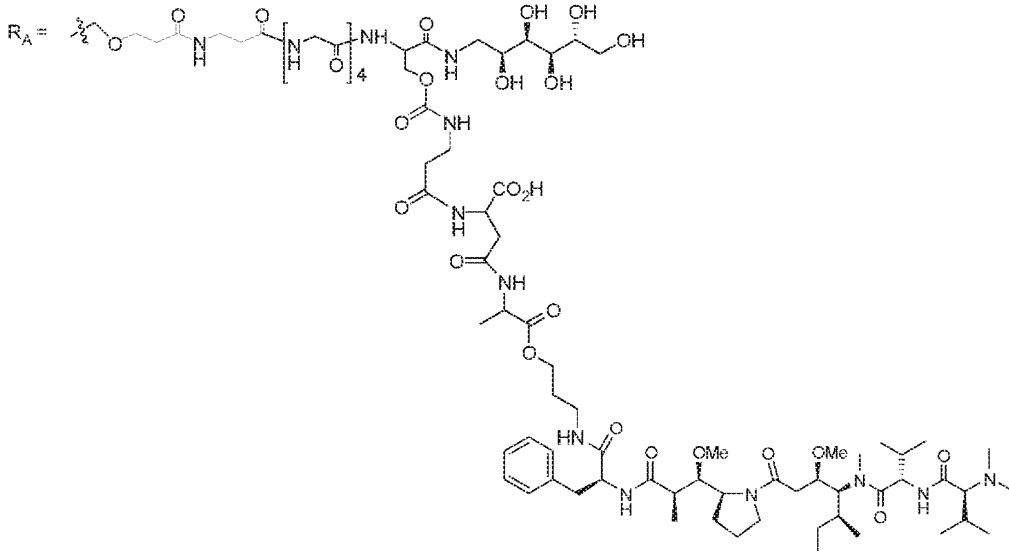
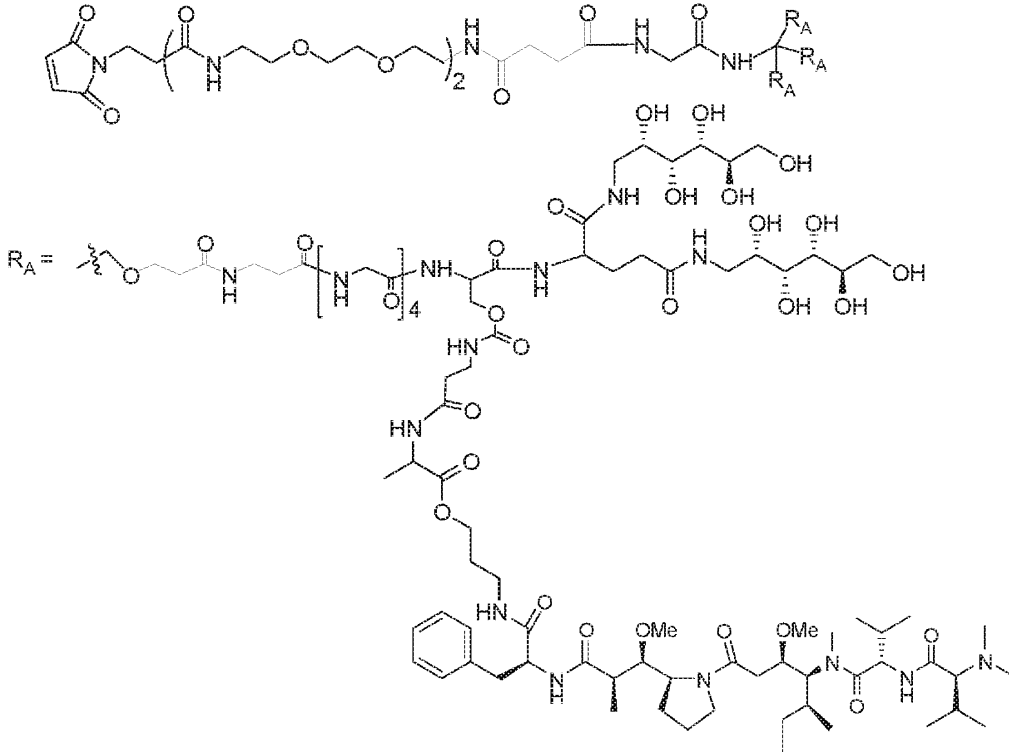
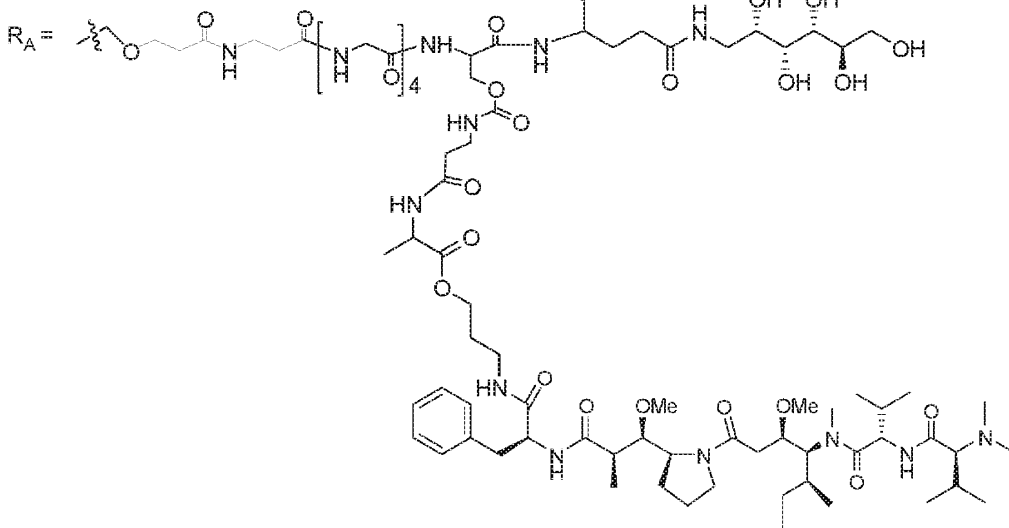
10

20

30

40

50

スクヤフ ールド番号	構造
	 $R_A =$ 
スクヤフ ールド番号 75 実施例 32 実施例 36	 $R_A =$ 

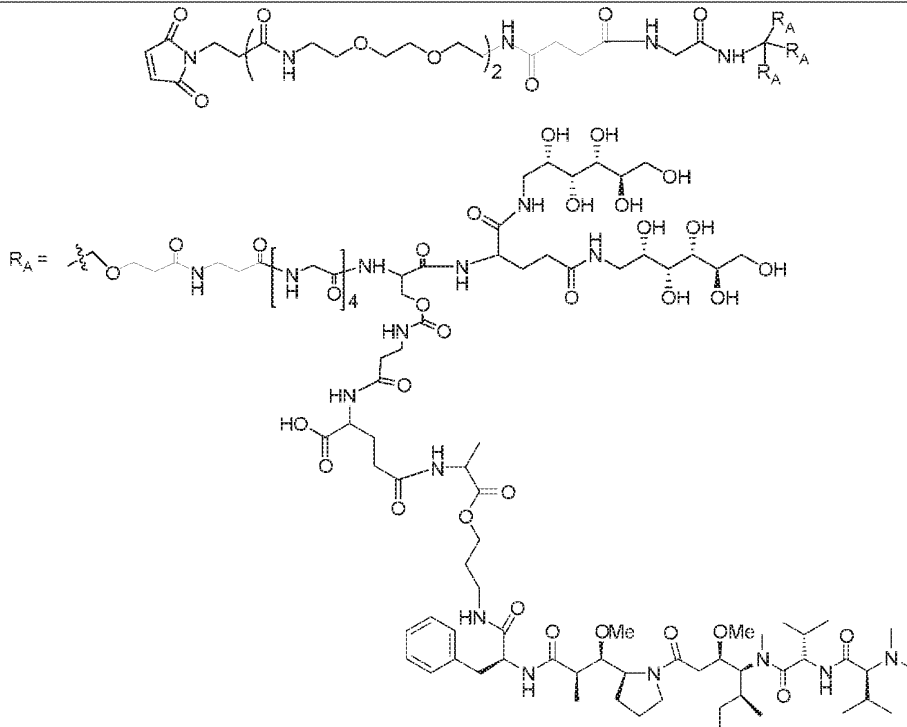
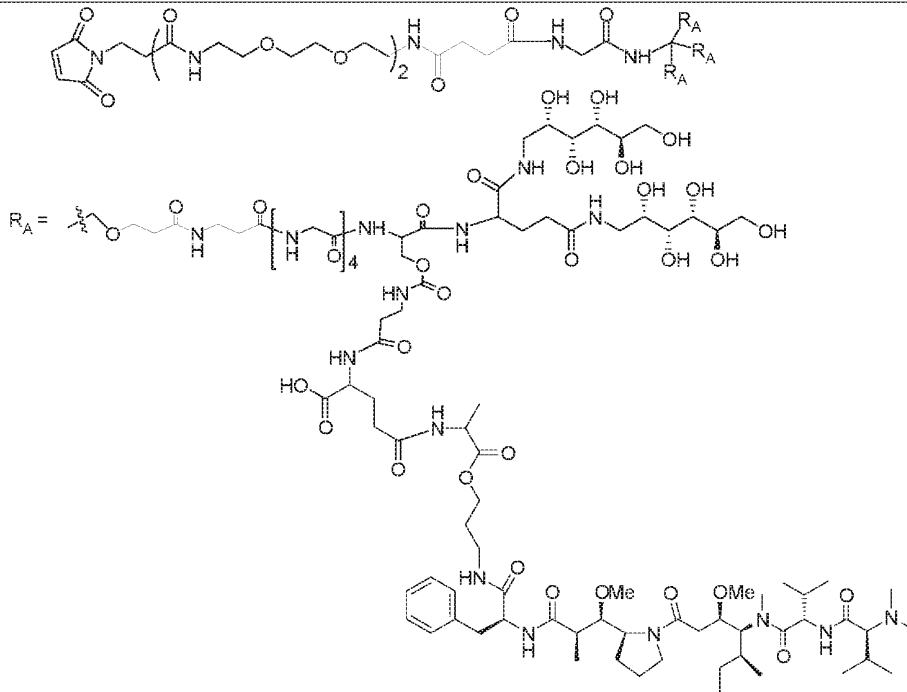
10

20

30

40

50

スキヤフ ールド番号	構造
スキヤフ ールド番号 77 実施例 33	
スキヤフ ールド番号 84 実施例 38	

【 0 5 0 7 】
(表 C)

40

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 31 実施例 11	トラスツズマブ-S $R_B =$ $\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH---CH}_2\text{---C(=O)---(NH---CH}_2\text{---C(=O))}_4\text{---NH---CH}_2\text{---C(=O)---NH---CH}_2\text{---O---(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_8\text{---CH}_3$
コンジュ ゲート番号 34 実施例 13	トラスツズマブ-S $R_B =$ $\text{---CH}_2\text{---C(=O)---NH---CH}_2\text{---C(=O)---(NH---CH}_2\text{---C(=O))}_4\text{---NH---CH}_2\text{---C(=O)---NH---CH}_2\text{---O---(CH}_2\text{CH}_2\text{O)}_8\text{---CH}_3$

[illegible]

[illegible]

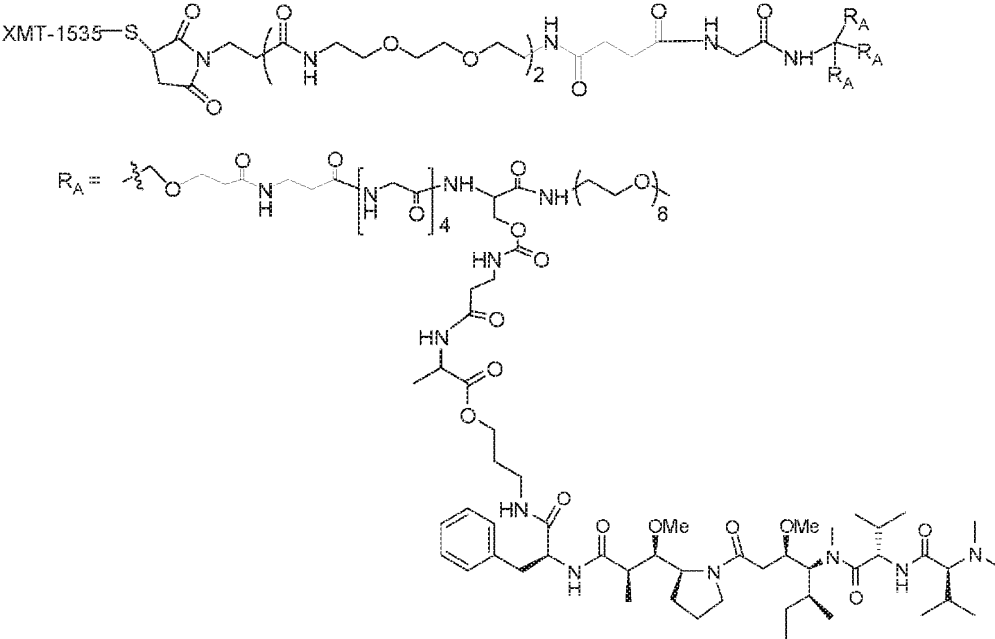
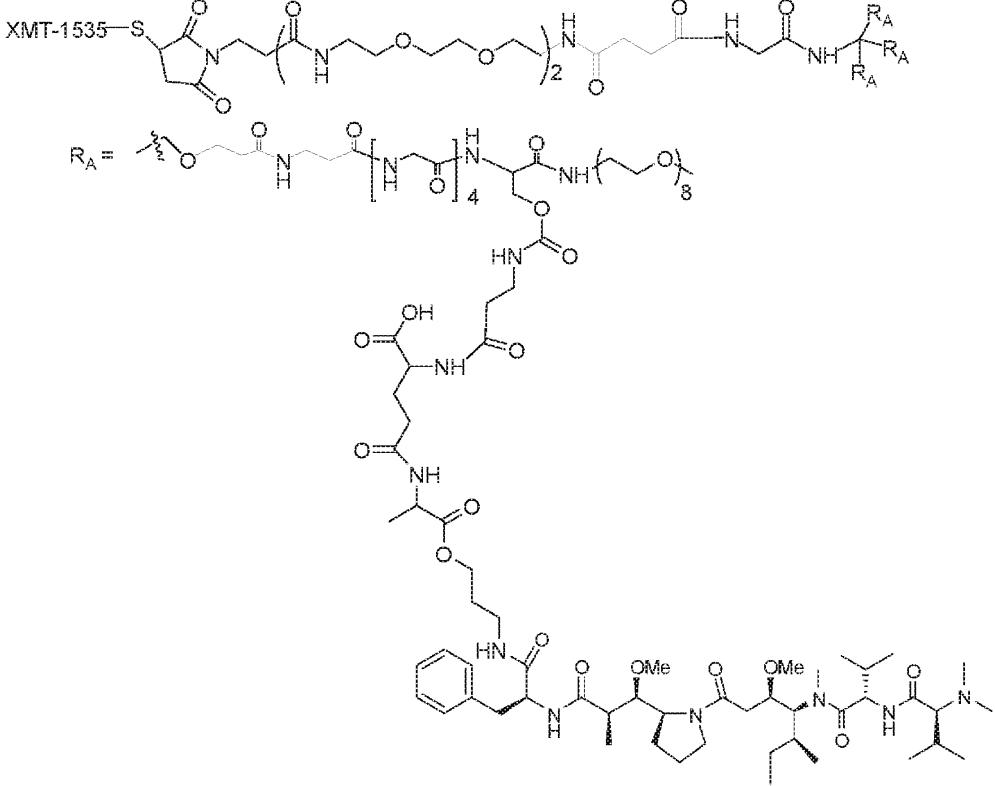
10

20

30

40

50

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 53 実施例 24	 XMT-1535-S $\text{R}_A =$
コンジュ ゲート番号 55 実施例 25	 XMT-1535-S $\text{R}_A =$

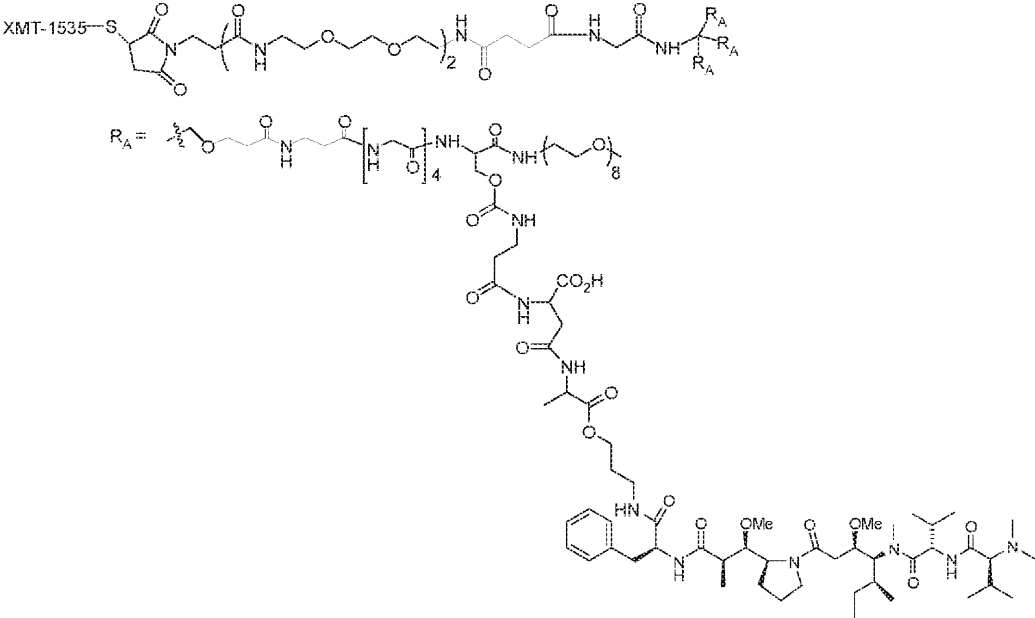
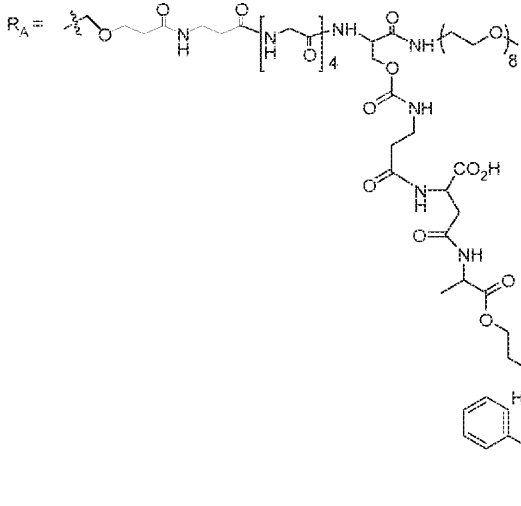
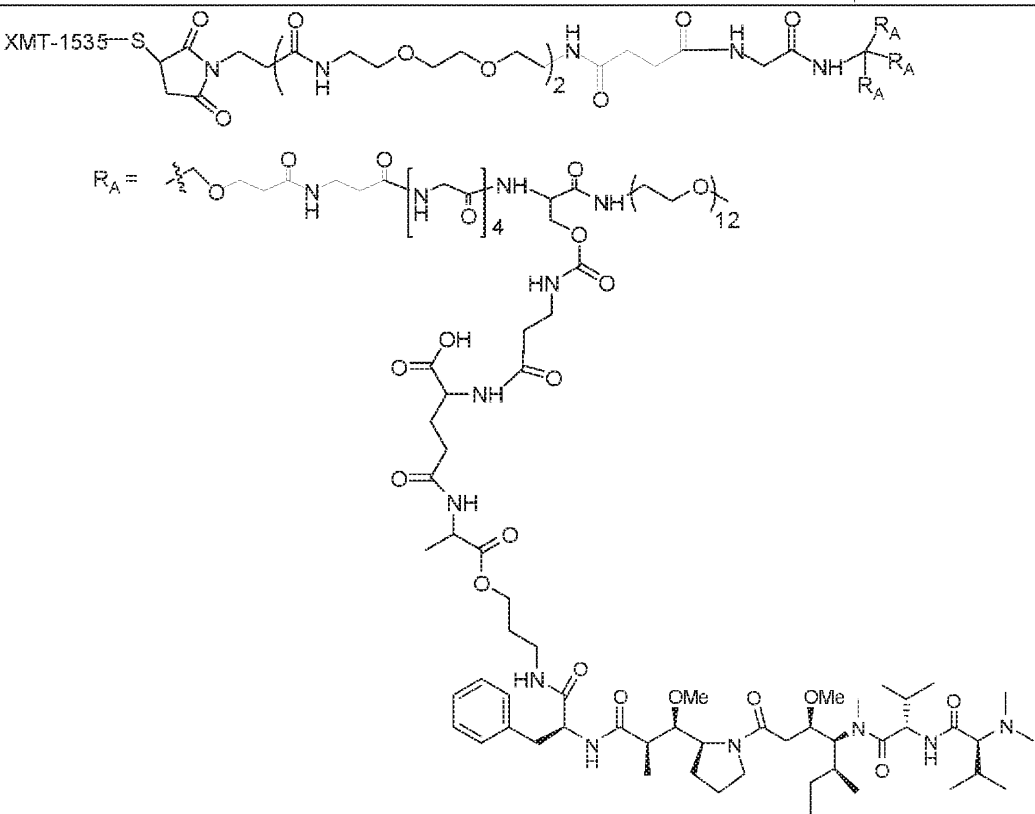
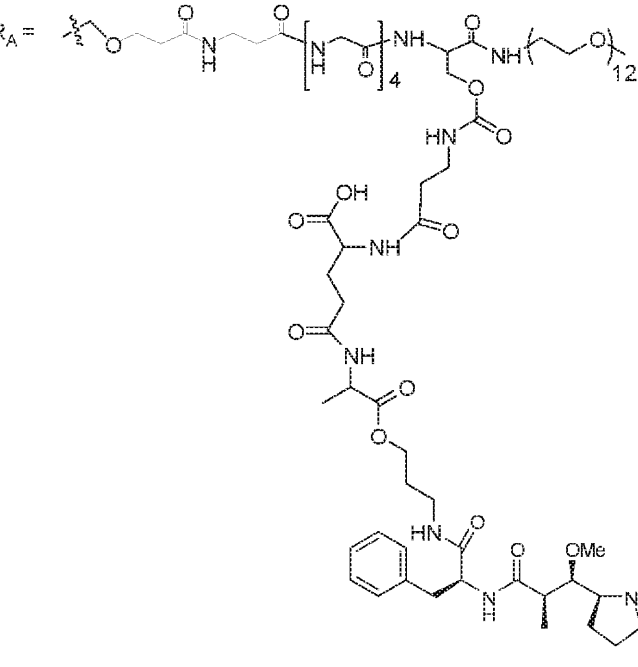
10

20

30

40

50

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 57 実施例 26	 $R_A =$ 
コンジュ ゲート番号 59 実施例 27	 $R_A =$ 

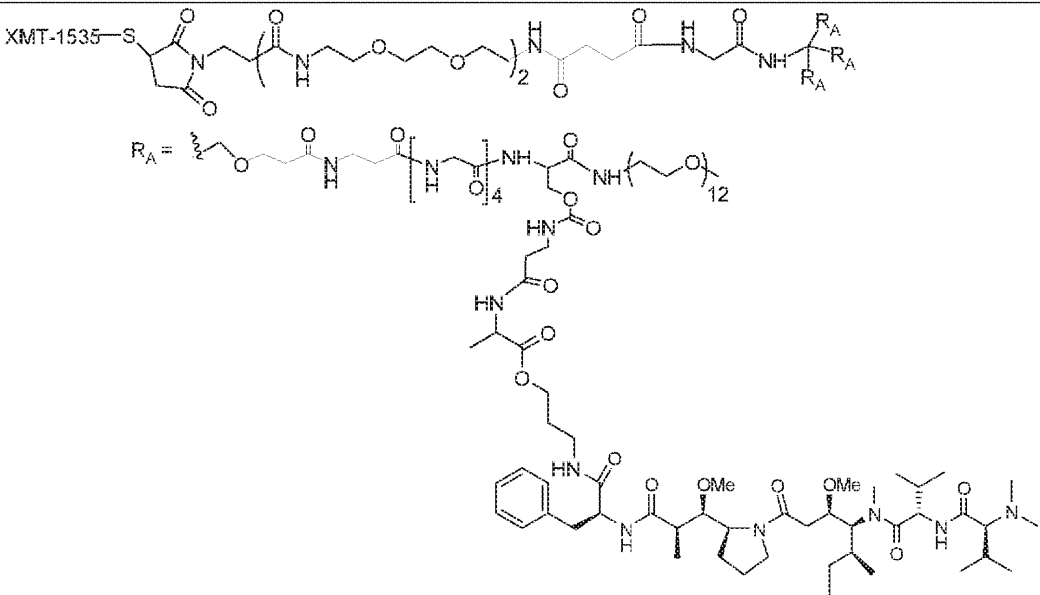
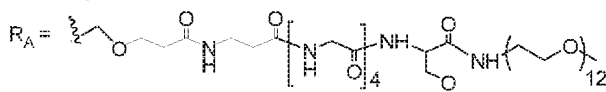
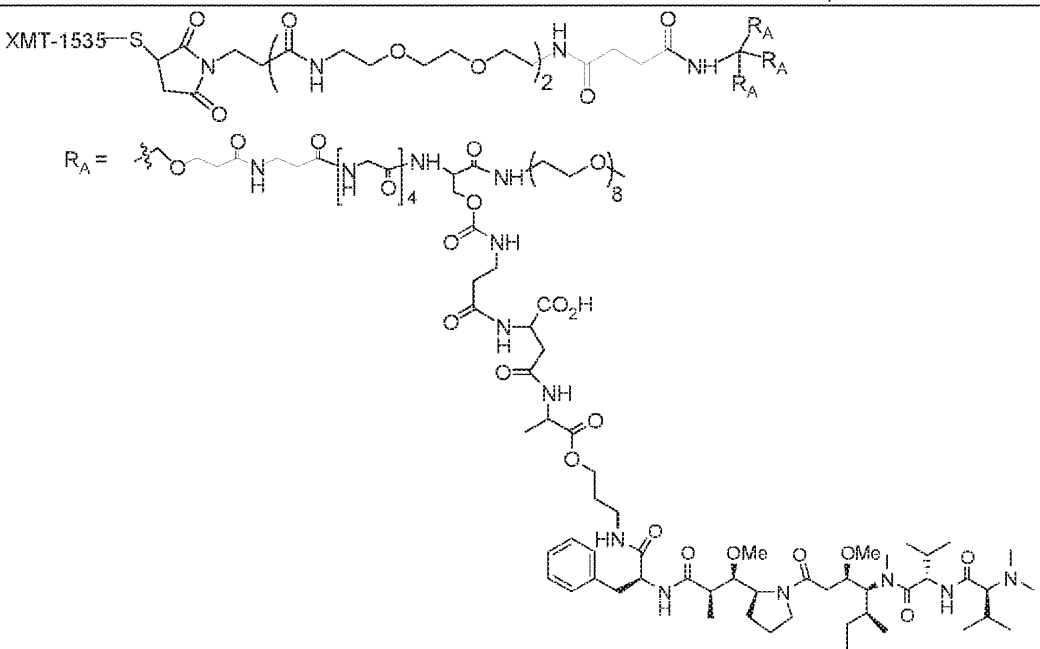
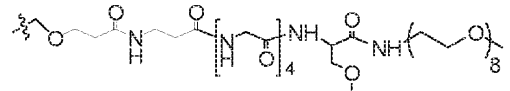
10

20

30

40

50

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 61 実施例28	 $R_A =$ 
コンジュ ゲート番号 66 実施例 29 コンジュ ゲート 79, 実施例 35	 $R_A =$ 

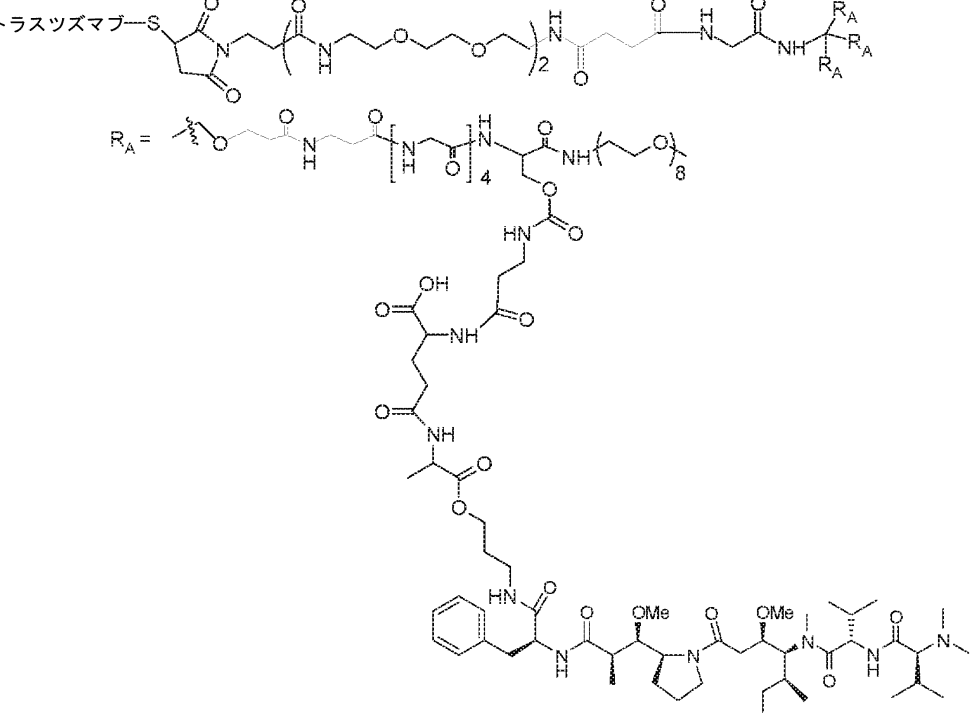
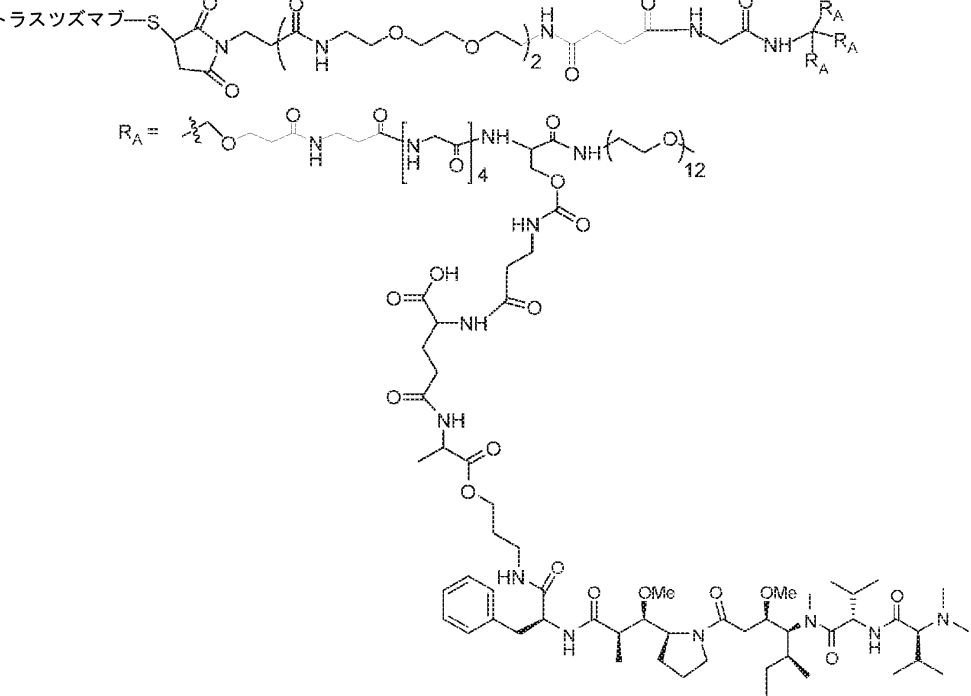
10

20

30

40

50

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 67 実施例 30	
コンジュ ゲート番号 68 実施例 31	

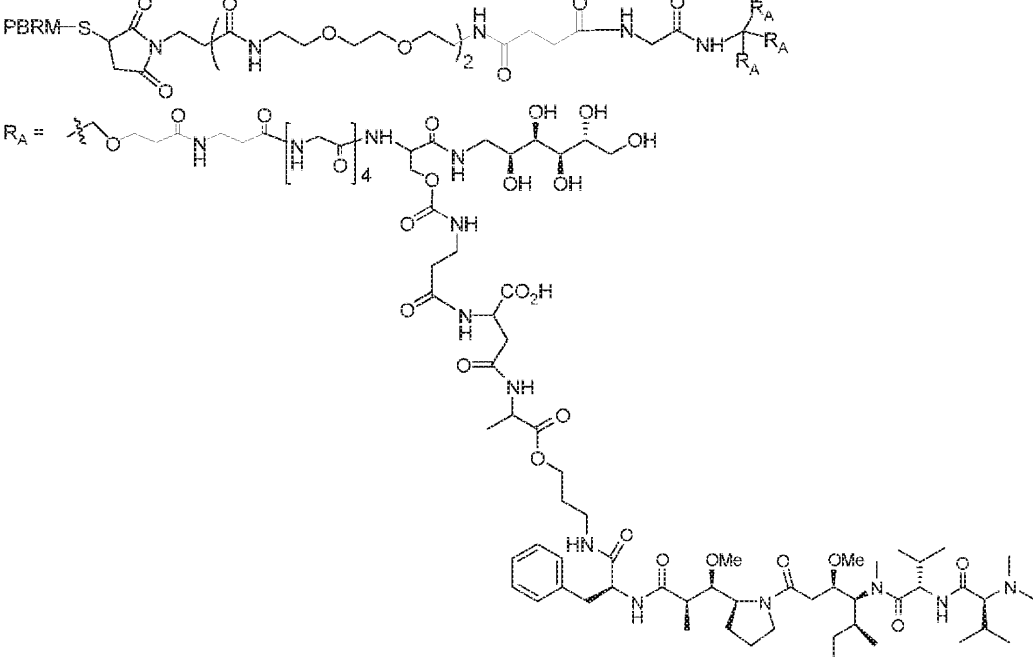
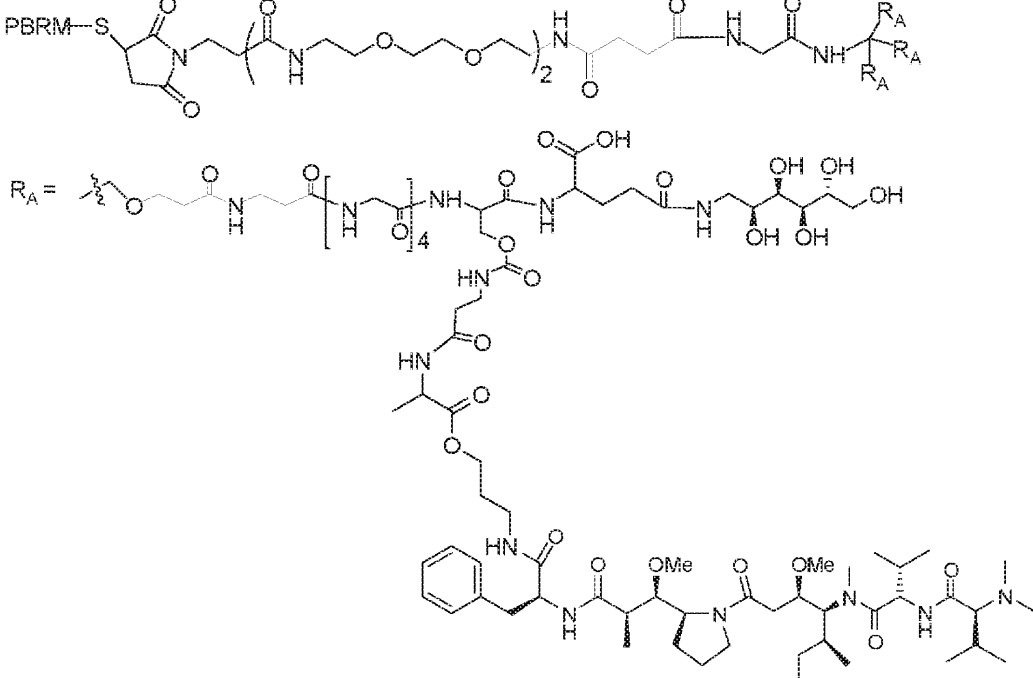
10

20

30

40

50

コンジュ ゲート番号	構造
	 Chemical structure of a conjugate (10) showing a PBRM-S group linked to a complex molecule. The molecule features a long chain with multiple amide, ester, and hydroxyl groups, and a branched amide structure at the end. The structure is labeled with R_A and includes a repeating unit of $[-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-]_2$.
	 Chemical structure of a conjugate (30) showing a PBRM-S group linked to a complex molecule. The molecule features a long chain with multiple amide, ester, and hydroxyl groups, and a branched amide structure at the end. The structure is labeled with R_A and includes a repeating unit of $[-NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-]_2$.

10

20

30

40

50

[illegible]

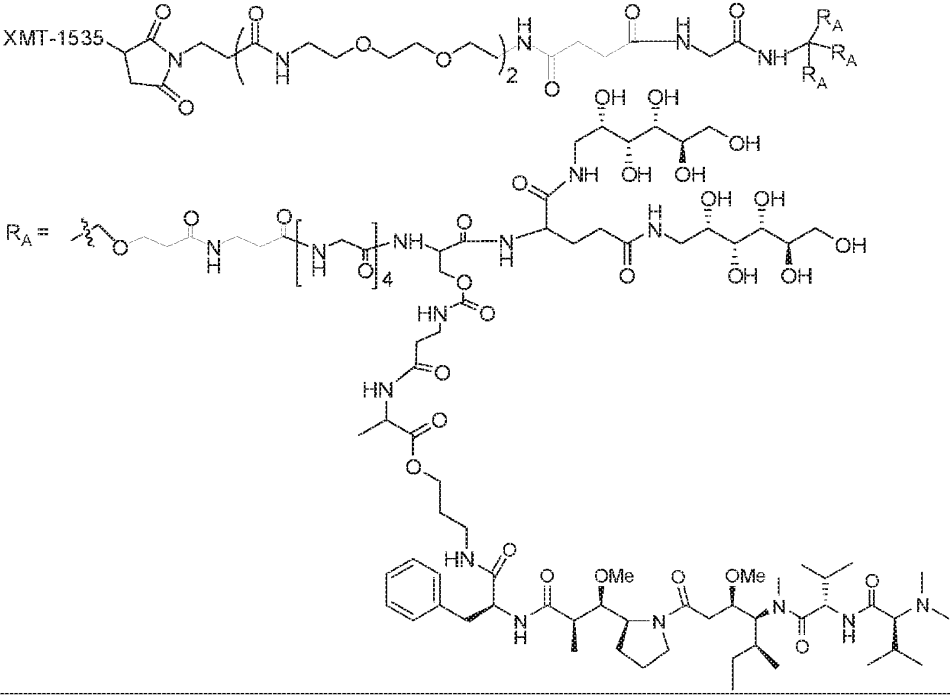
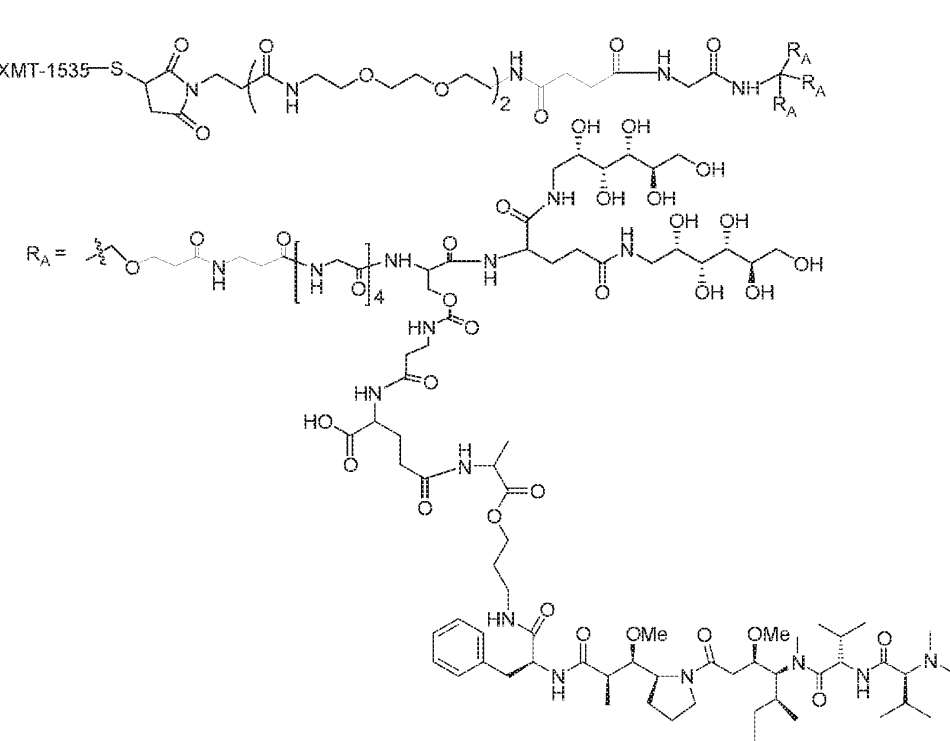
10

20

30

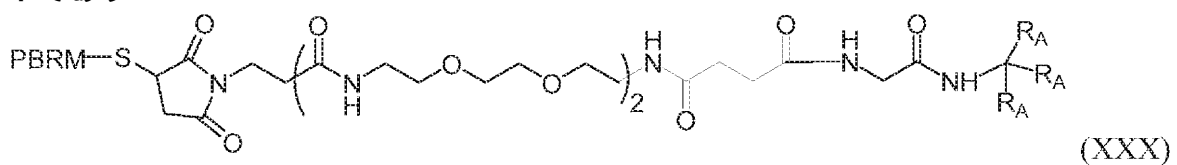
40

50

コンジュ ゲート番号	構造
コンジュ ゲート番号 76 実施例 33 コンジュ ゲート番号 83 実施例 37	
コンジュ ゲート番号 78 実施例 34 コンジュ ゲート番号 85 実施例 38	

【 0 5 0 8 】

いくつかの態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のコンジュゲートであり：



式中、各 R_A は、

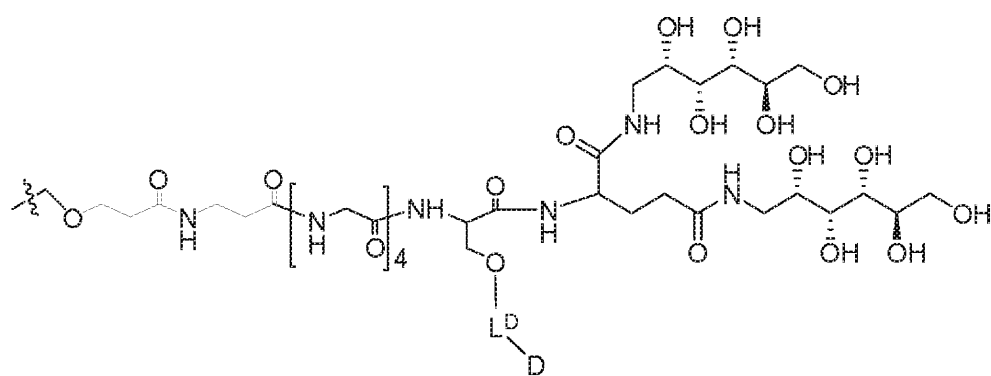
10

20

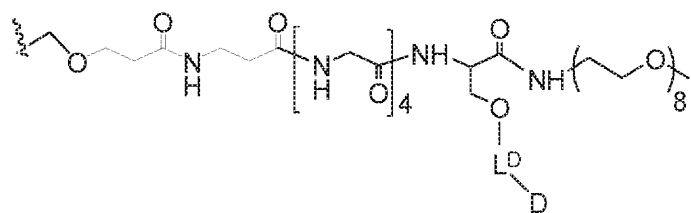
30

40

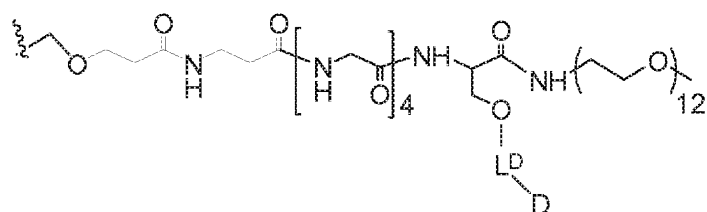
50



10



, または

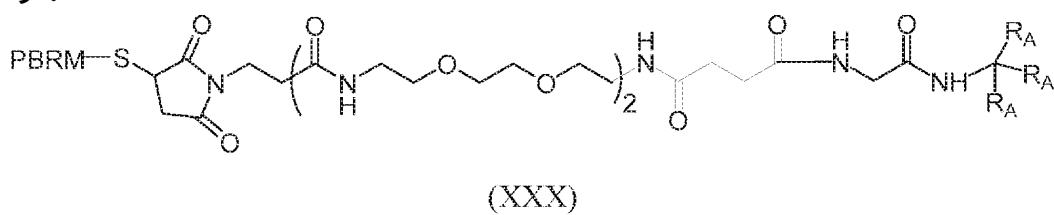


20

である。

【 0 5 0 9 】

他の態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のコンジュゲートであり：

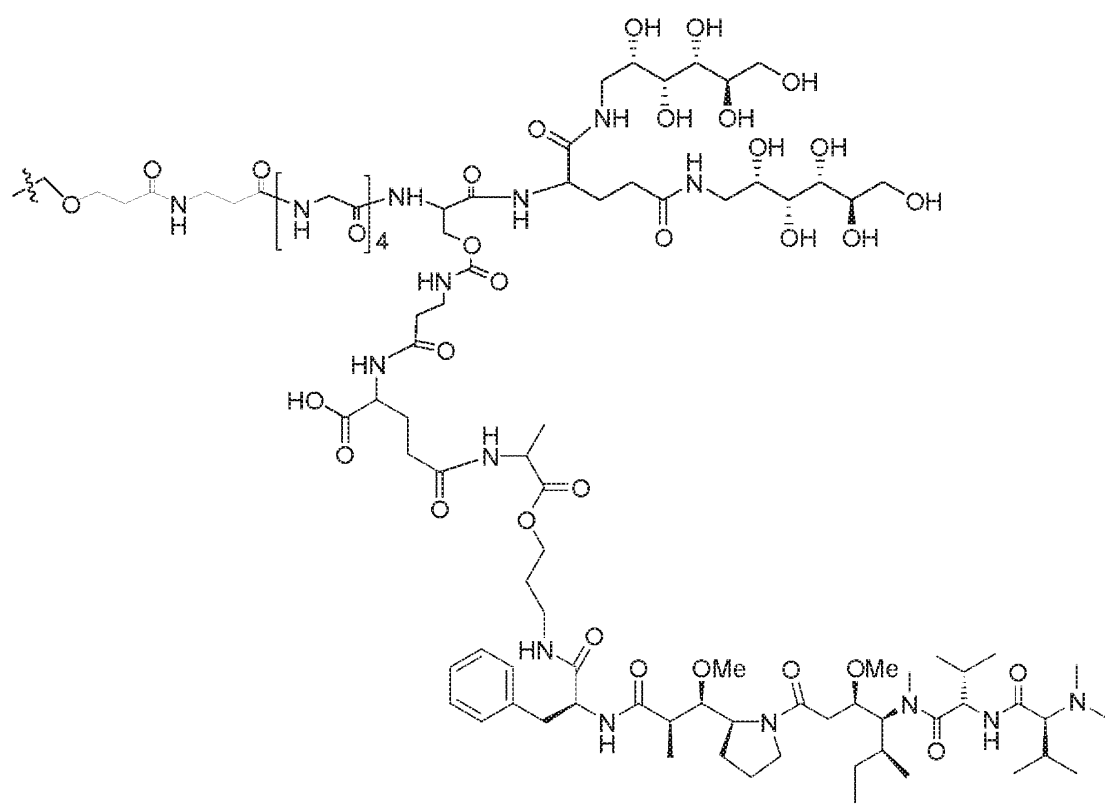


30

式中、各 R_A は、

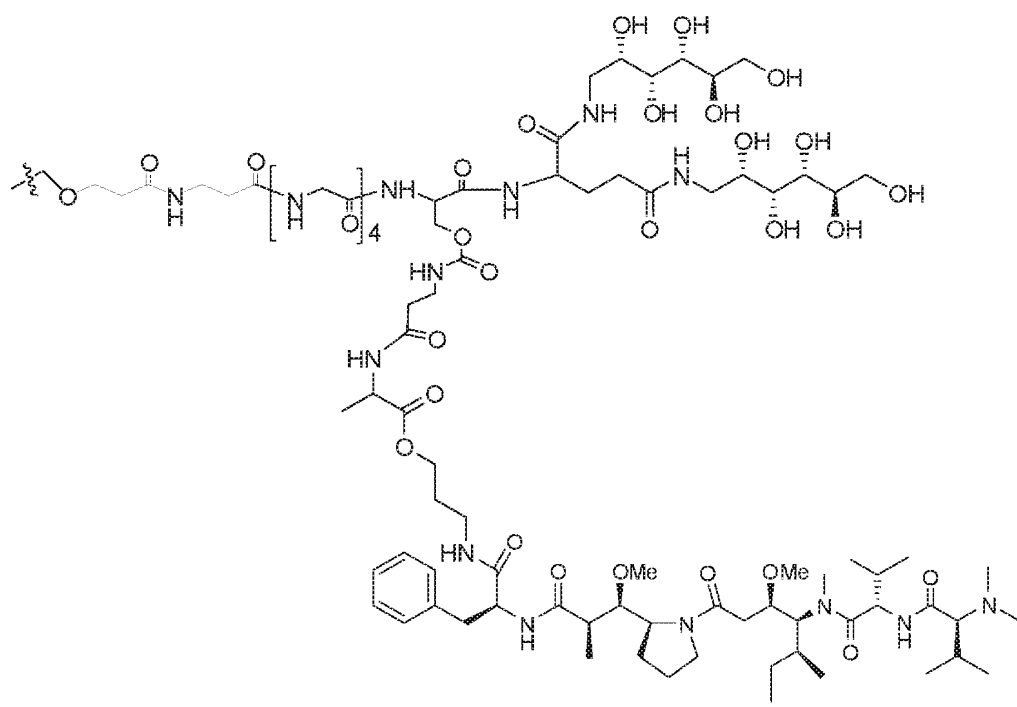
40

50



10

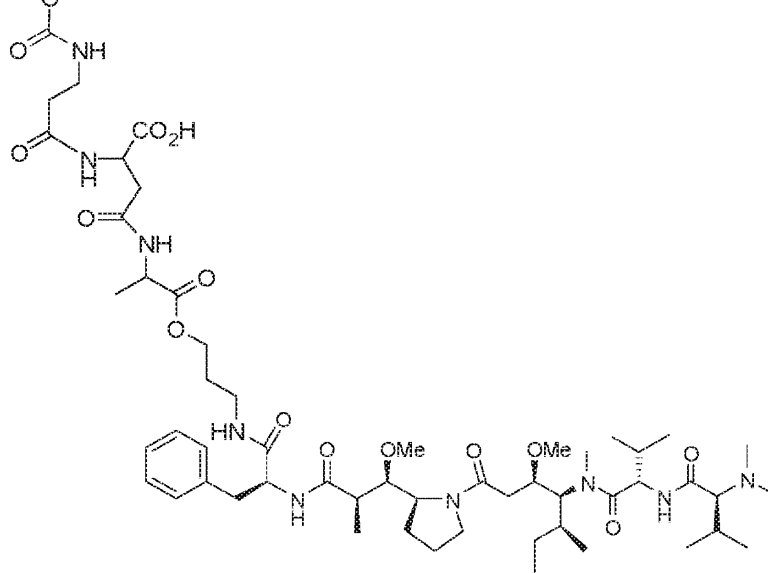
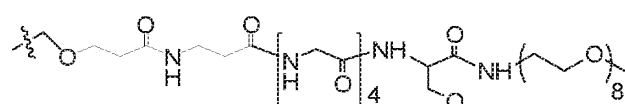
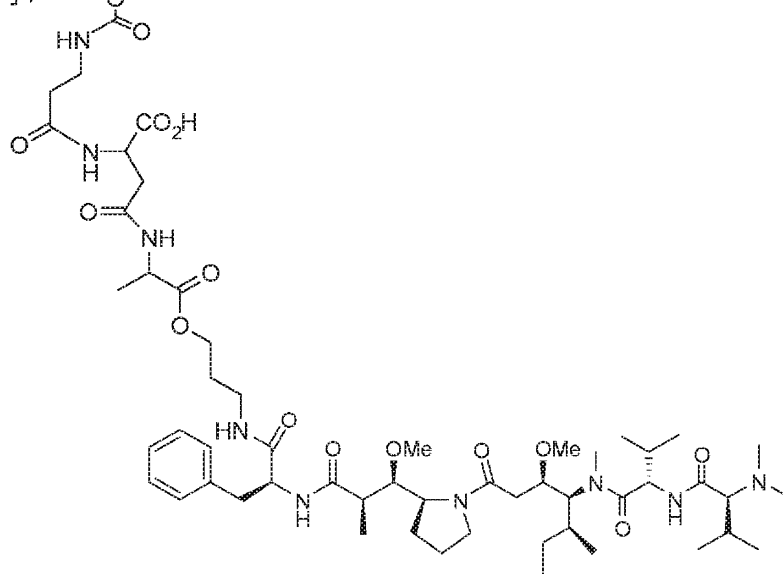
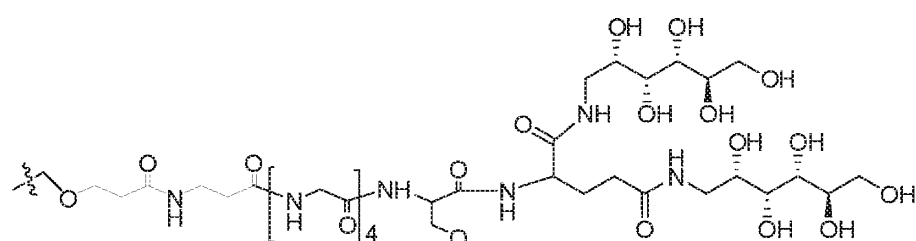
20



30

40

50



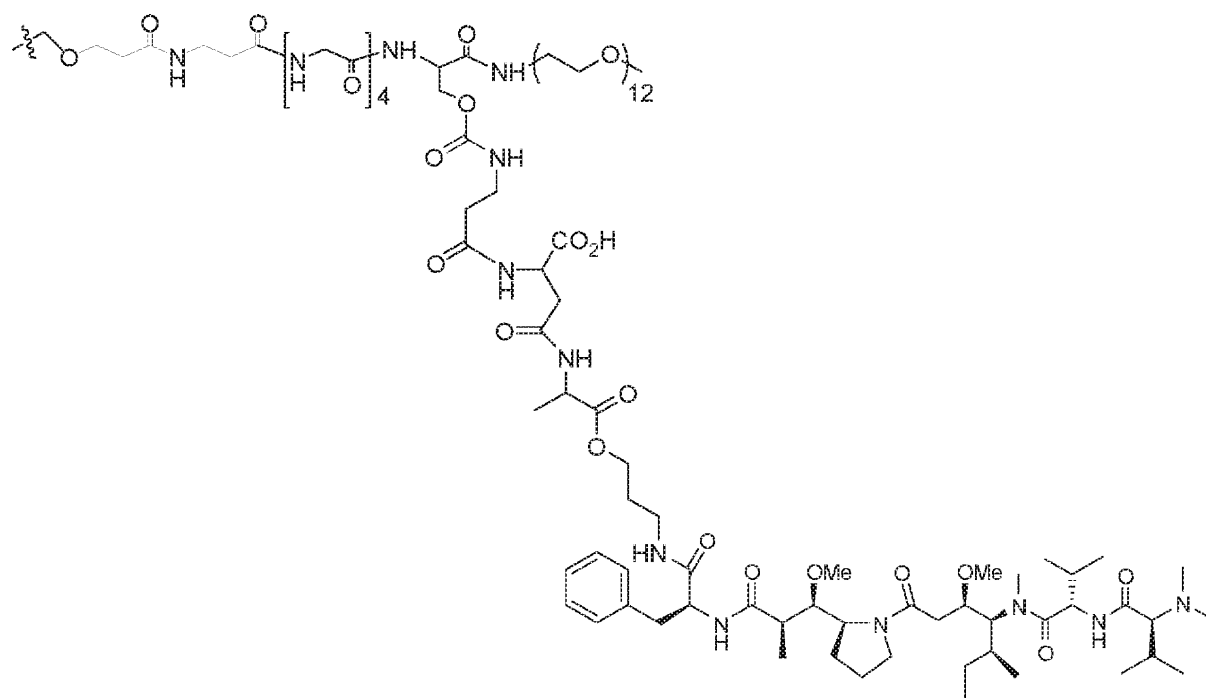
10

20

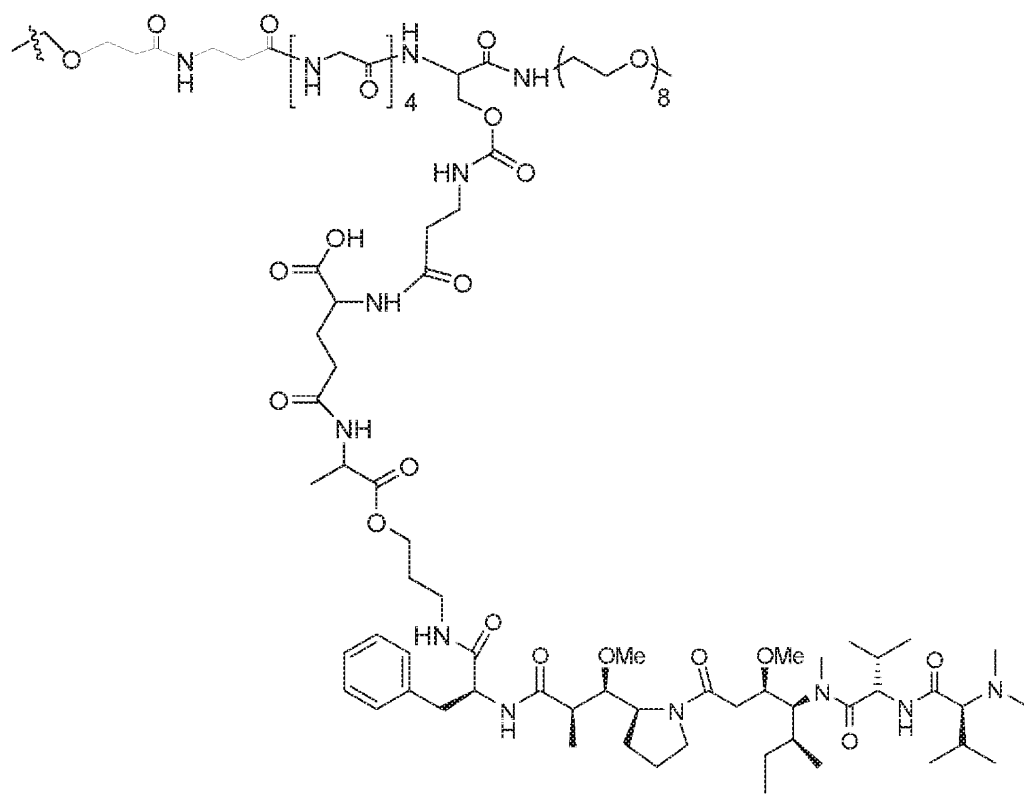
30

40

50



10

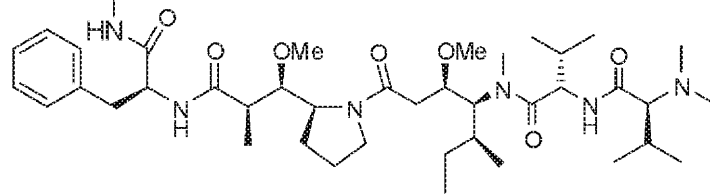
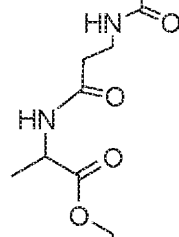
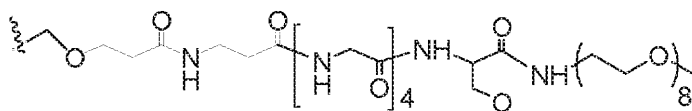
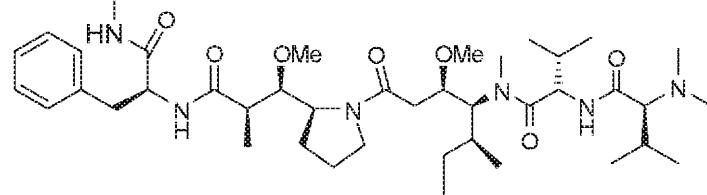
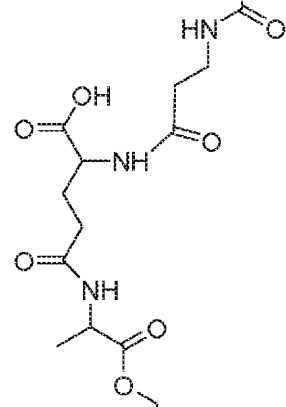
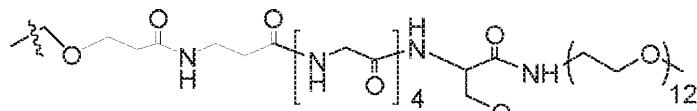


20

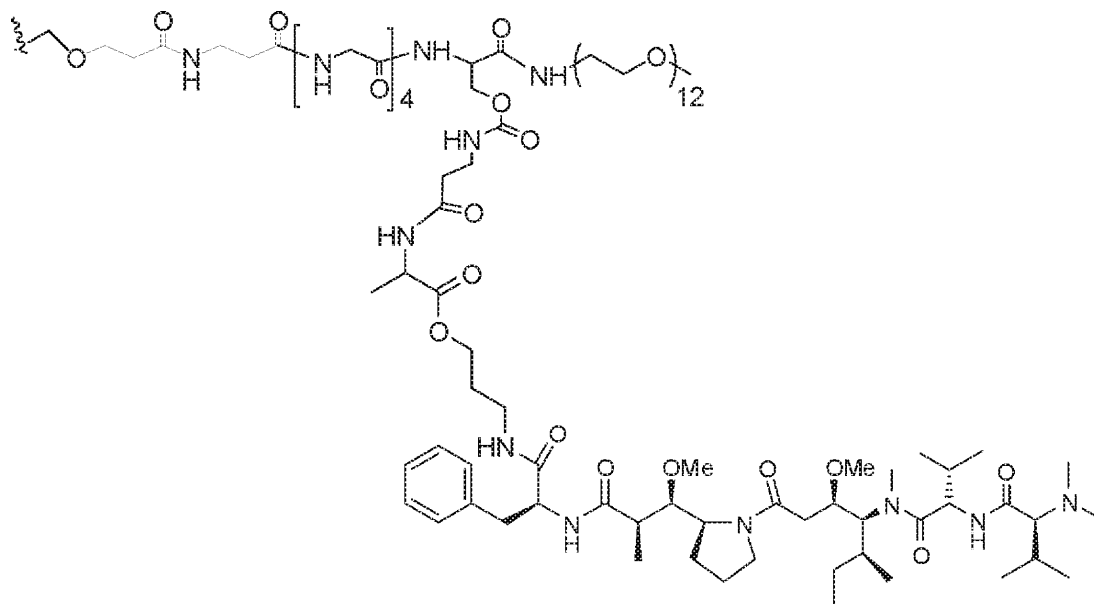
30

40

50



,または



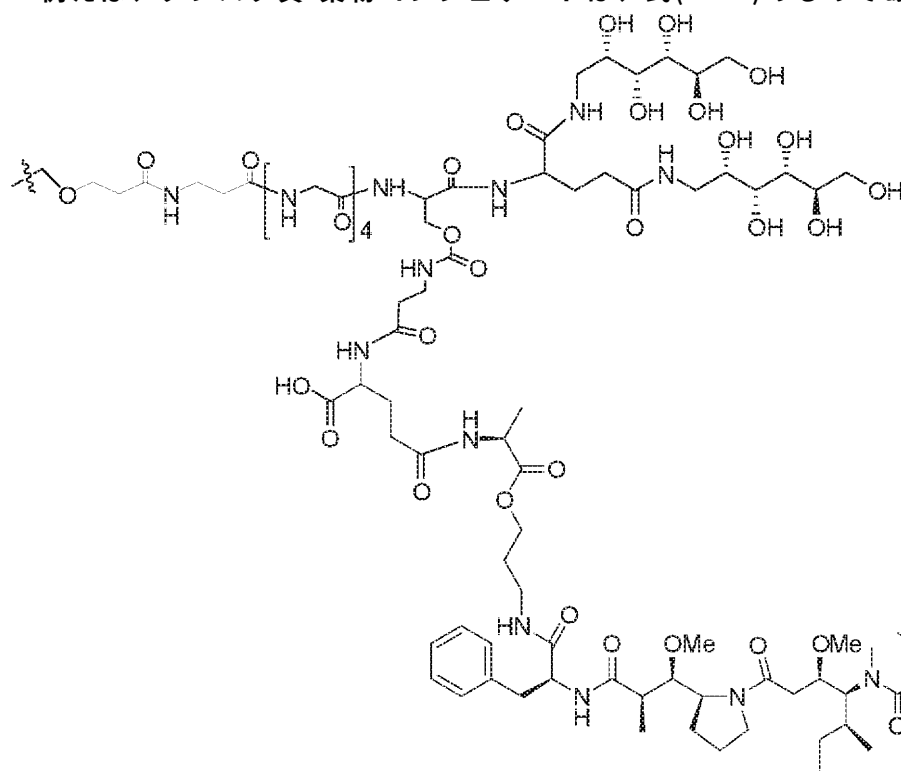
10

である。

【0510】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、

20



30

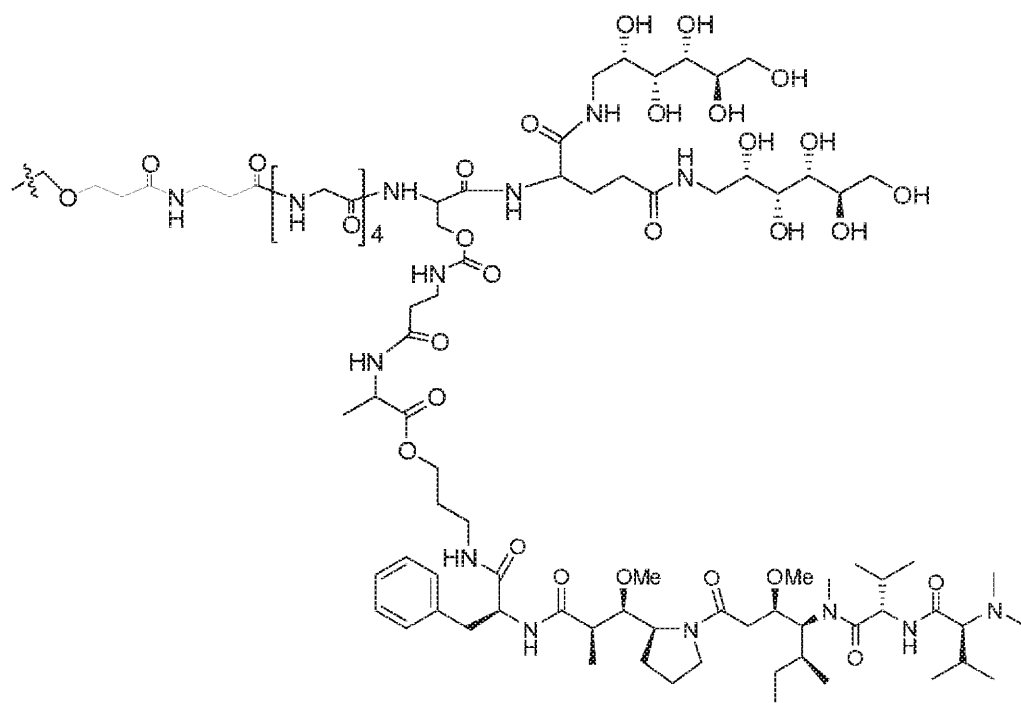
40

である。

【0511】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、

50



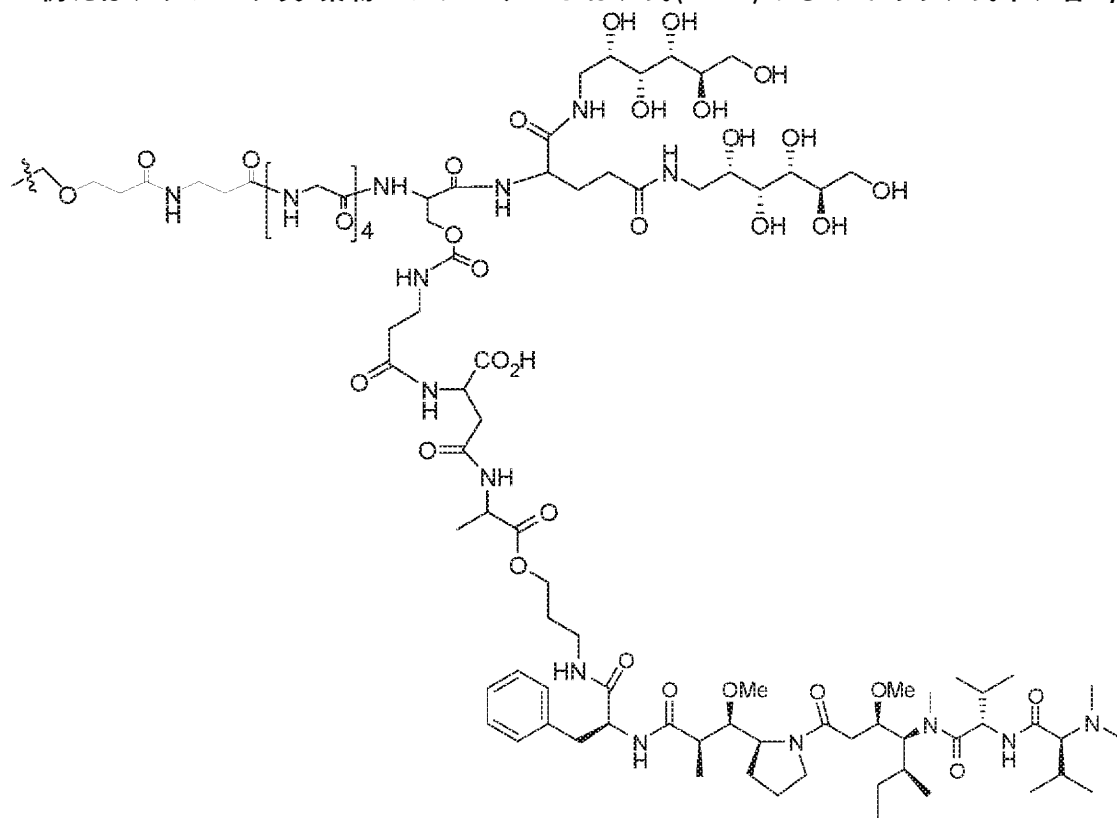
10

20

である。

【0512】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、



30

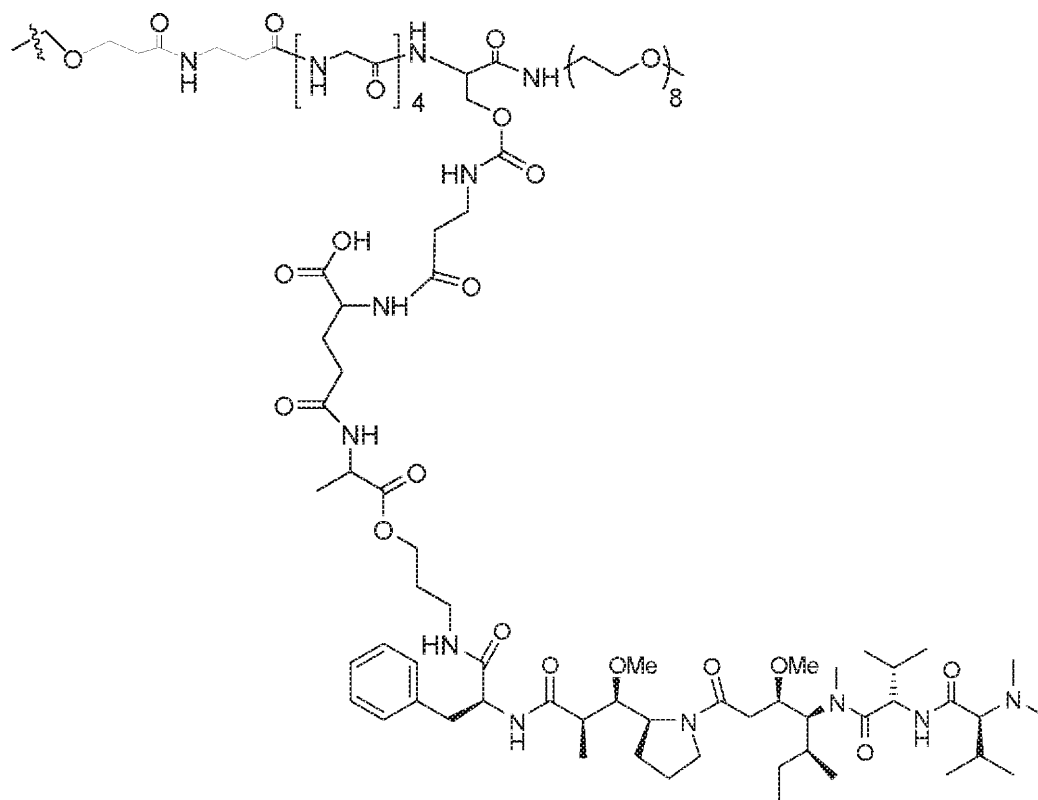
40

である。

【0513】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、

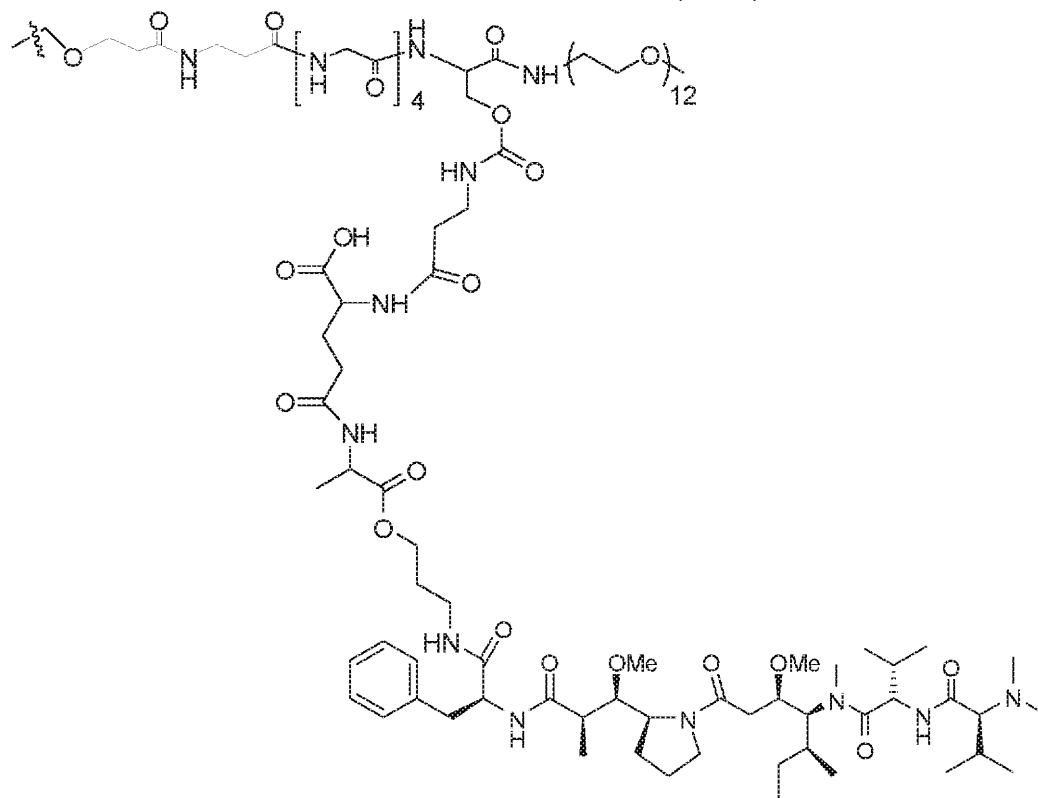
50



である。

【0514】

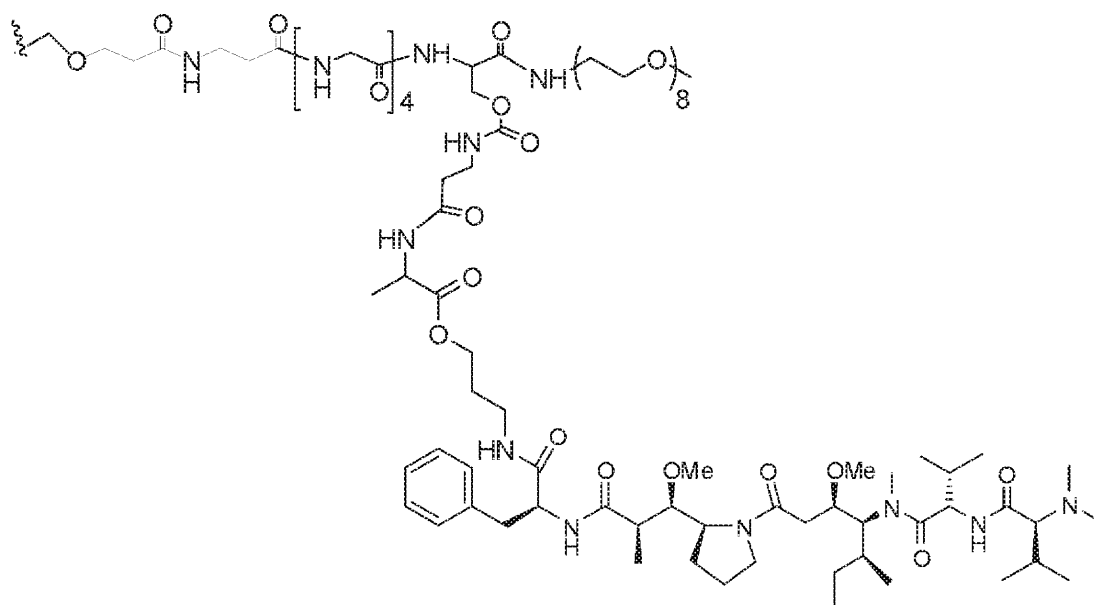
例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、



である。

【0515】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、



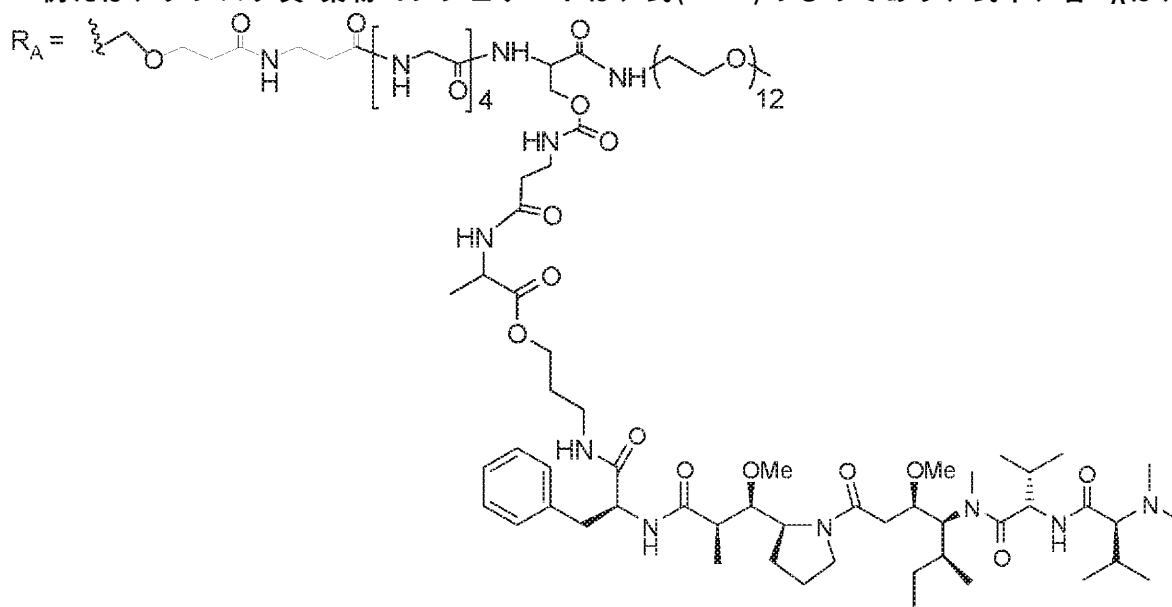
10

である。

【0516】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、

20



30

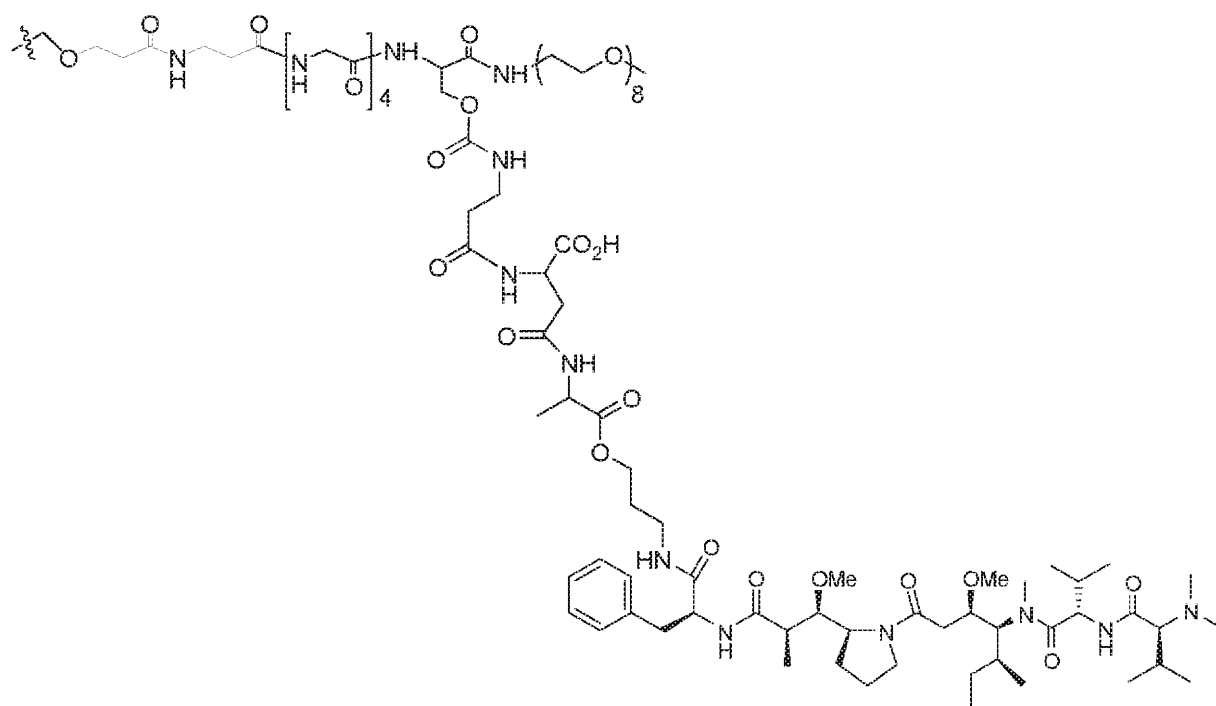
である。

【0517】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、

40

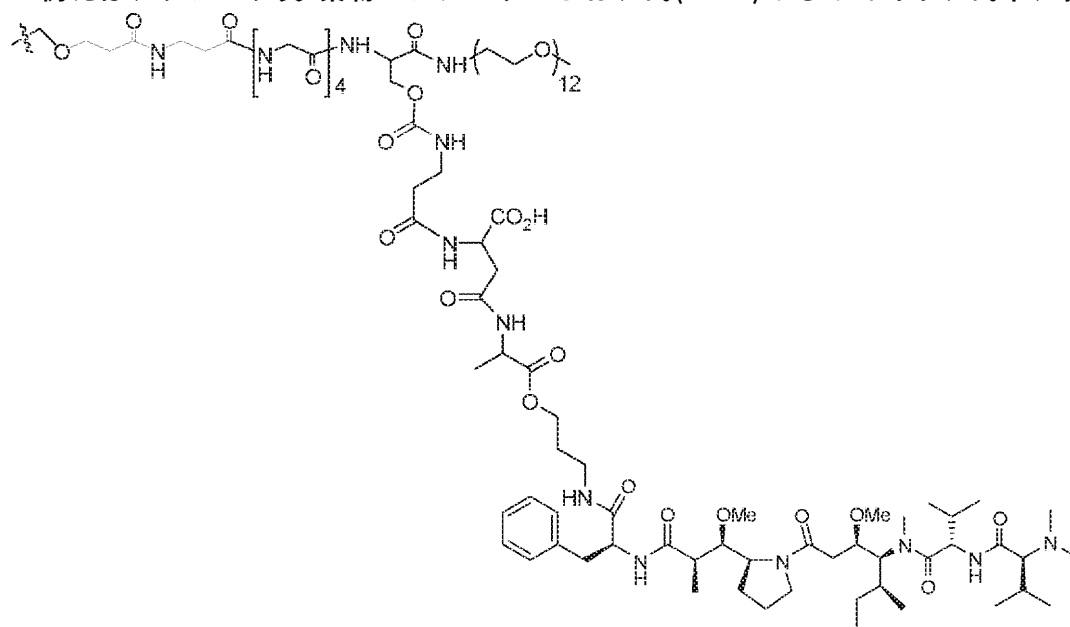
50



である。

【0518】

例えば、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXX)のものであり、式中、各 R_A は、



である。

【0519】

いくつかの態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXXII-1)、(XXXII-2)、(XXXII-3)、または(XXXII-4)のコンジュゲート：

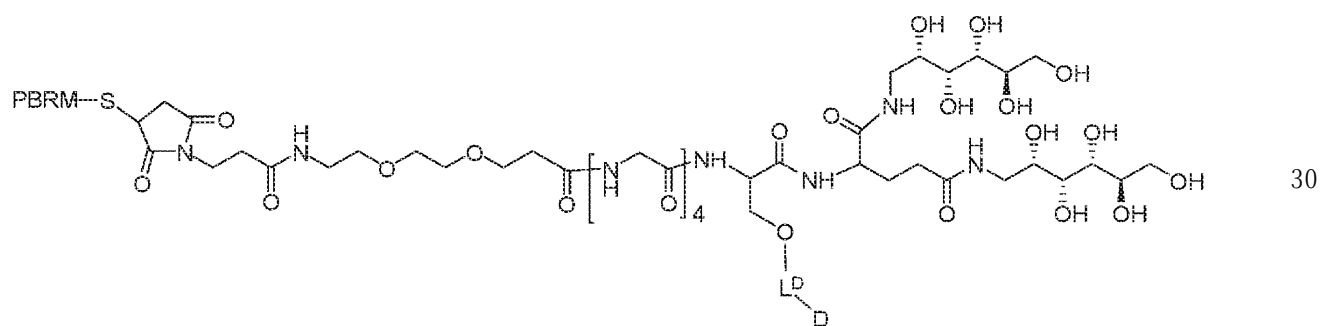
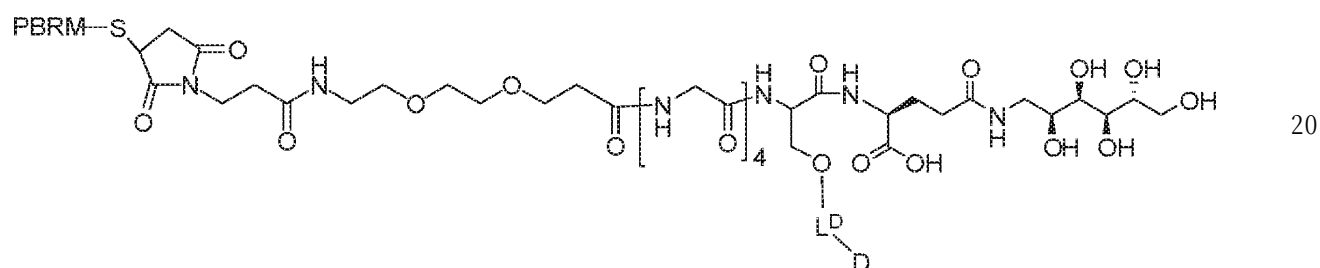
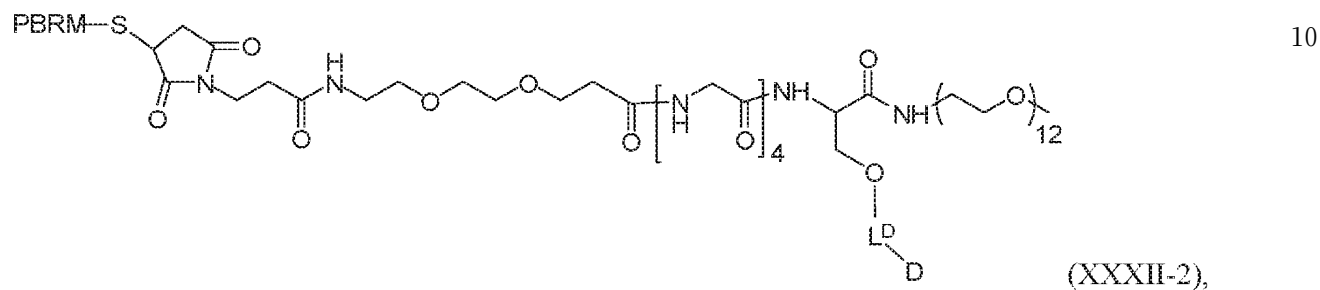
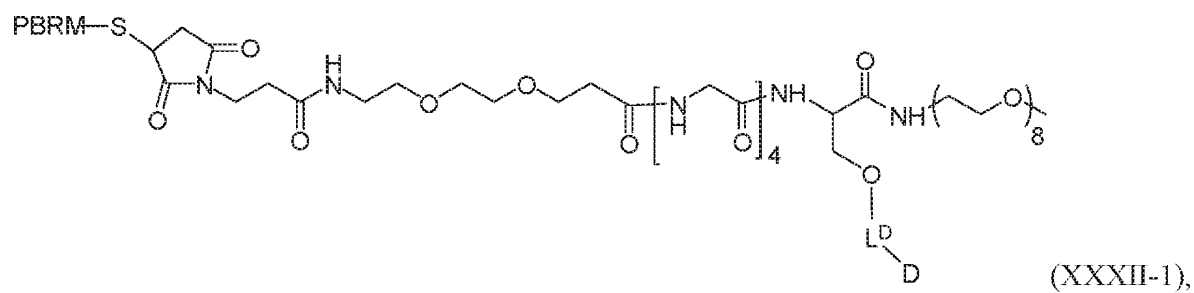
10

20

30

40

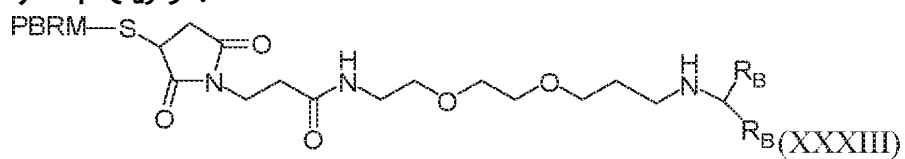
50



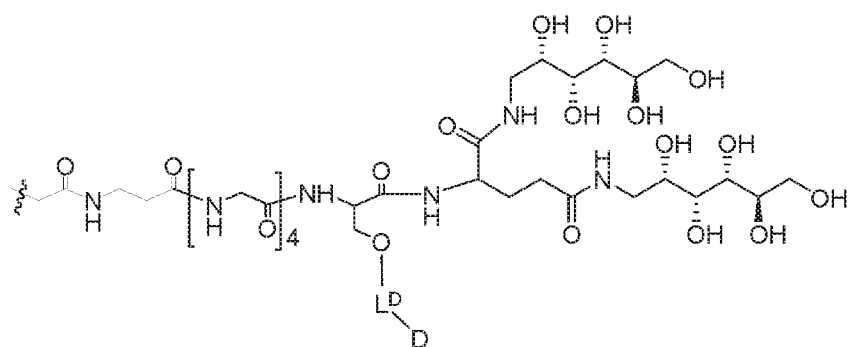
である。

【 0 5 2 0 】

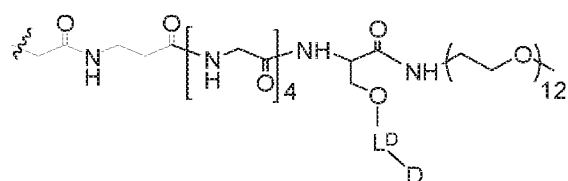
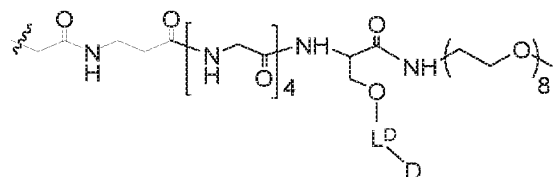
いくつかの態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXXIII)のコンジュゲートであり：



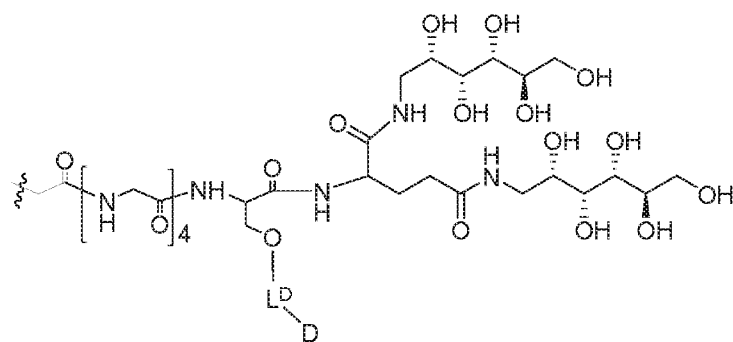
式中、各 R_B は、



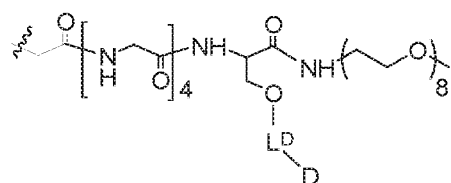
10



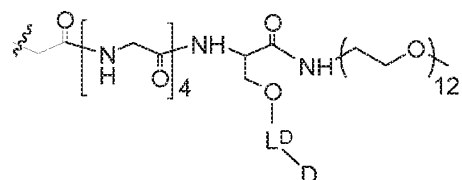
20



30



, または

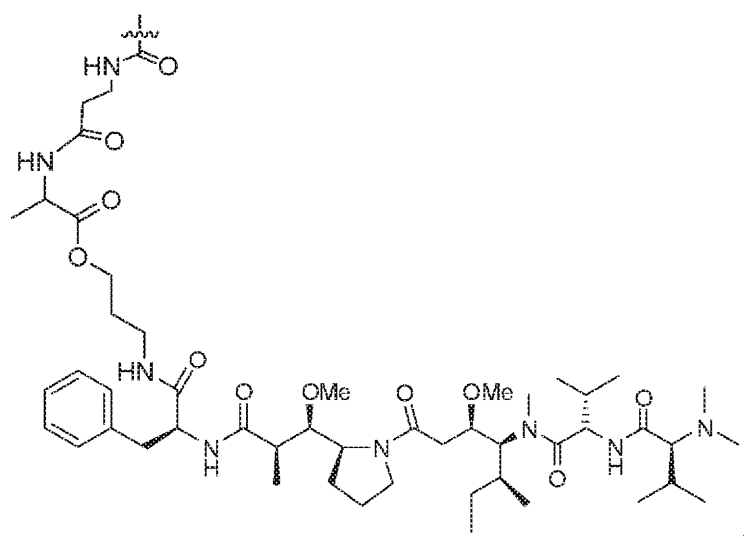


40

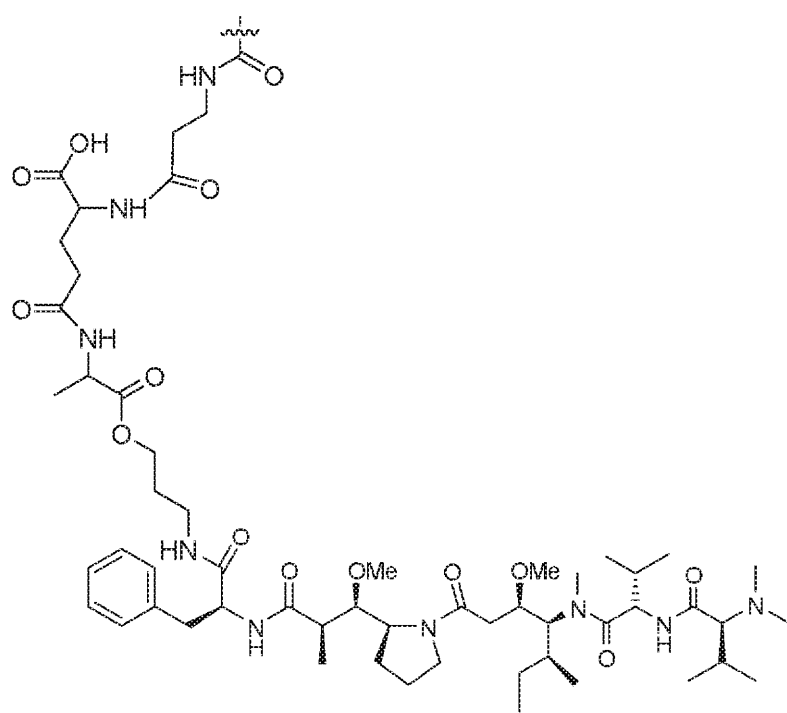
である。

【0521】

いくつかの態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXXII-1)、(XXXII-2)、(XXXII-3)、(XXXII-4)、または(XXXII-5)のコンジュゲートであり、変数-L^D-Dは、



10



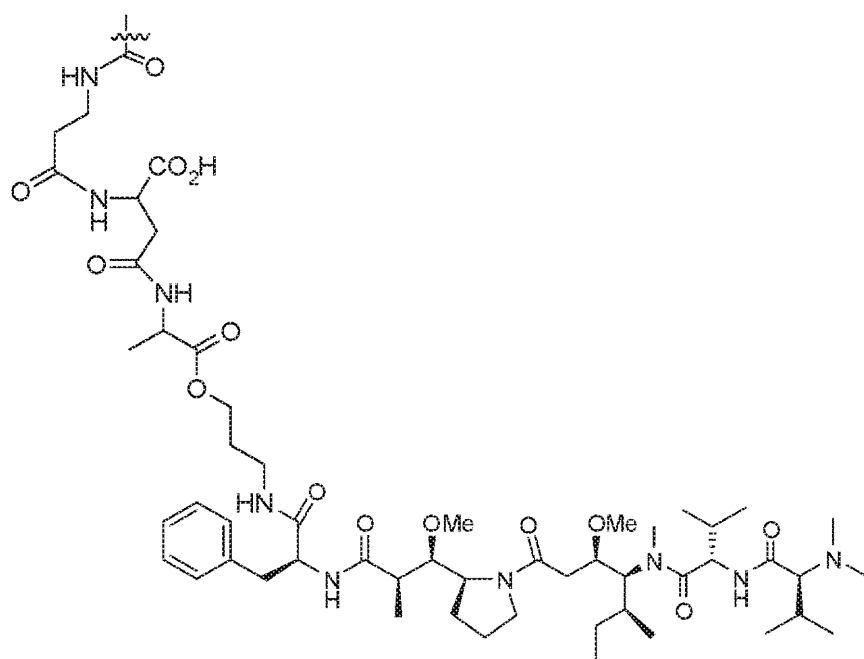
20

30

,または

40

50



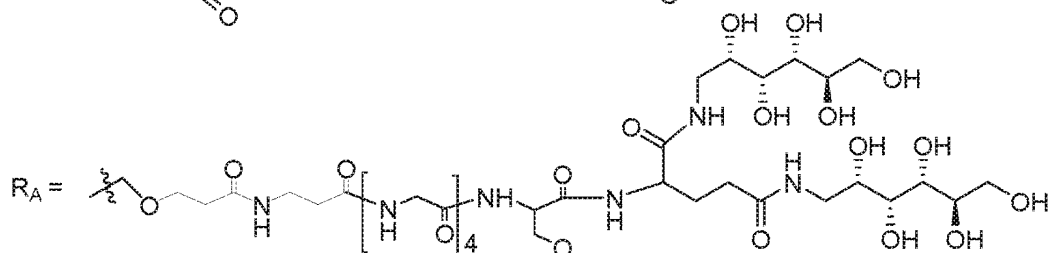
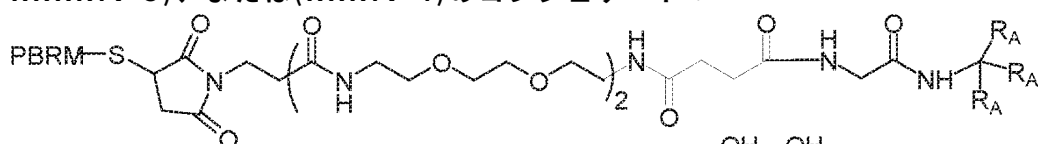
10

である。

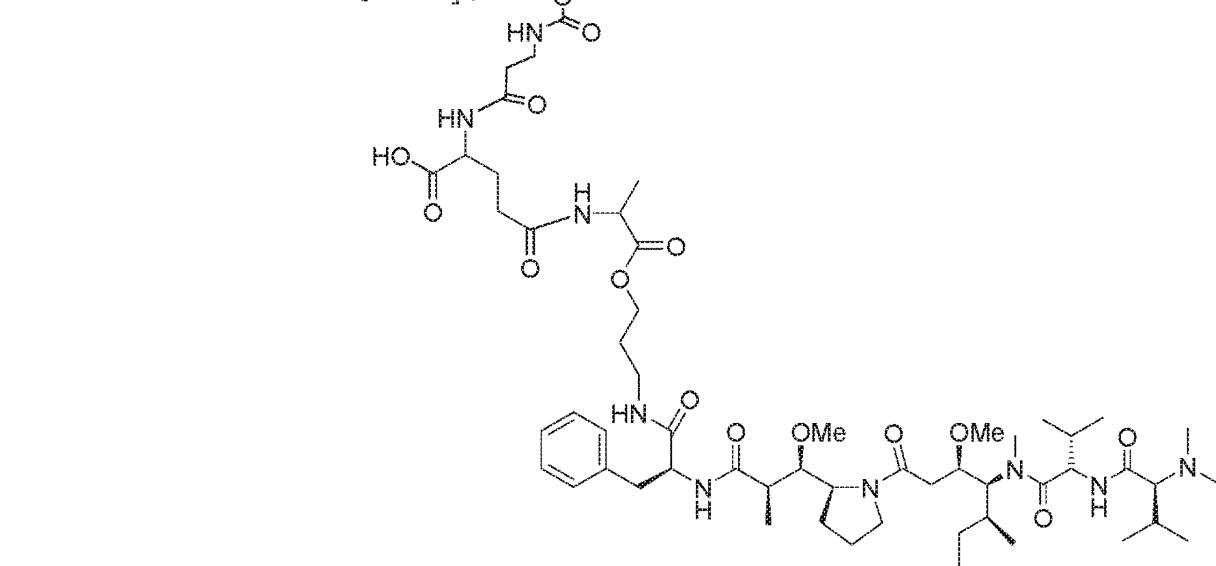
20

【0522】

他の態様において、タンパク質-薬物コンジュゲートは、式(XXXIV-1)、(XXXIV-2)、(XXXIV-3)、または(XXXIV-4)のコンジュゲート：



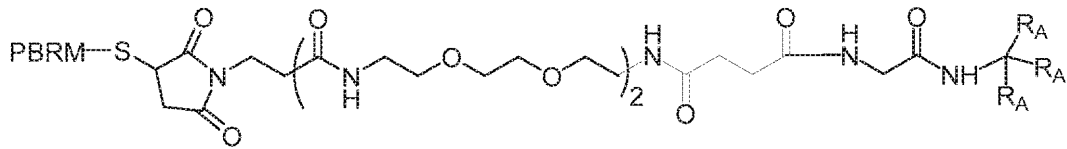
30



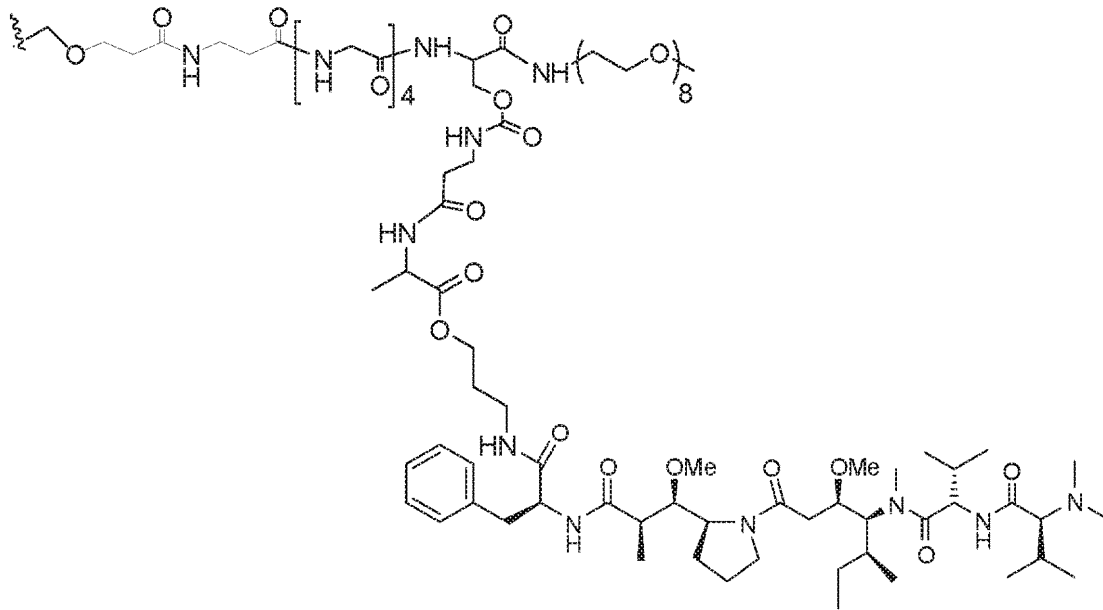
40

(XXXIV-1),

50



$R_A =$



(XXXIV-4)

である。

【0523】

薬学的組成物

安定剤、緩衝剤などのような許容される担体中に本明細書に開示される1つまたは複数のコンジュゲートを含む薬学的組成物も、包含される。コンジュゲートは、標準的な手段によって、薬学的組成物を形成するための安定剤、緩衝剤などを用いてまたは用いずに、対象に投与および導入することができる。投与は、局所投与（眼ならびに膣および直腸送達を包含する粘膜への投与を包含する）、例えばネブライザーによる投与を包含する散剤またはエアロゾルの吸入または注入による肺投与；気管内、鼻腔内、表皮および経皮、経口投与、または静脈内、動脈内、皮下、腹腔内もしくは筋肉内注射もしくは点滴もしくは頭蓋内、例えばクモ膜下もしくは脳室内投与を包含する非経口投与であってよい。コンジュゲートは、注射投与のための無菌液剤および／または懸濁剤；注射／点滴の前に再構成するための凍結乾燥散剤；局所組成物；経口投与のための錠剤、カプセル剤、またはエリキシル剤；あるいは直腸投与のための坐剤、ならびに当技術分野で公知の他の組成物として、製剤化し、使用することができる。

【0524】

薬理学的組成物または製剤は、投与、例えば細胞または例えばヒトを包含する対象に全身投与するために適した形態の組成物または製剤を指す。適切な形態は、部分的には、使用または進入経路、例えば経口、吸入、経皮、または注射／点滴に依存する。そのような形態は、組成物または製剤が標的細胞（即ち、薬物が送達されることが望ましい細胞）に達するのを妨げるべきではない。例えば、血流に注射される薬理学的組成物は、可溶性であるべきである。他の因子は当技術分野で公知であり、組成物または製剤がその作用を発揮することを妨げる毒性および形態などの検討を包含する。

【0525】

「全身投与」とは、血流へのコンジュゲートのインビボでの全身吸収または蓄積、それ

に続く身体全体への分布を意味する。全身吸収をもたらす投与経路には、限定ではないが、静脈内、皮下、腹腔内、吸入、経口、肺内、および筋肉内が包含される。これらの投与経路はそれぞれ、コンジュゲートをアクセス可能な疾患組織に曝露する。循環への活性薬剤の進入速度は、分子量またはサイズの関数であることが示されている。本開示のコンジュゲートを使用することによって、薬物送達をPBRMの特異性を介して、がん細胞などの特定の細胞へ局在させることができる。

【0526】

「薬学的に許容される製剤」は、その所望の活性に最も適した身体的位置にコンジュゲートを有効に分布させることを可能にする組成物または製剤を意味する。一態様において、有効な送達は、細網内皮系によるクリアランスの前か、あるいは効力の低下または毒性をもたらし得る標的外結合の生じる前に起こる。コンジュゲートを有する製剤に適した薬剤の非限定的例には：CNSへの活性薬剤の進入を増大させ得るP-糖タンパク質阻害因子（Pluronic P85など）；脳内インプラント後に持続放出送達するためのポリ(DL-ラクチド-コグリコリド)マイクロスフェアなどの生分解性ポリマー；および血液脳関門を通過させて活性薬物を送達することができ、神経取り込み機構を変えることができるポリブチルシアノアクリレートから製造されるものなどの負荷ナノ粒子が包含される。

【0527】

薬学的有効量の所望のコンジュゲートを薬学的に許容される担体または希釈剤中に含む、貯蔵または投与のために調製された薬学的組成物もまた、本明細書には包含される。治療のための使用に許容される担体、希釈剤、および／または賦形剤は、製薬分野で周知である。例えば緩衝剤、保存剤、増量剤、分散剤、安定剤、色素を加えることができる。加えて、抗酸化剤および懸濁化剤を使用することができる。好適な担体、希釈剤、および／または賦形剤の例としては、(1)ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水、pH約6.5（約1 mg/ml〜25 mg/mlヒト血清アルブミンを含む）、(2)0.9%生理食塩水(0.9% w/v NaCl)、および(3)5%(w/v)デキストロースが挙げられるが、これらに限定されない。

【0528】

用語「薬学的有効量」は、本明細書において使用される場合、同定された疾患もしくは状態を処置、改善、もしくは予防するか、または検出可能な治療もしくは阻害効果を示す薬学的作用物質の量を指す。当技術分野で公知の任意のアッセイ方法によって、効果を検出することができる。対象についての厳密な有効量は、対象の体重、体格、および健康状態；状態の性質および程度；ならびに投与のために選択される治療薬または治療薬の組合せに左右される。臨床医の技能および判断の範囲内である常套的な実験によって、所定の状況での薬学的有効量を決定することができる。好ましい局面において、遺伝子サイレンシングを介して、疾患または状態を処置することができる。

【0529】

任意のコンジュゲートについて、初めに例えば腫瘍細胞の細胞培養アッセイで、または動物モデル、通常はラット、マウス、ウサギ、イヌ、またはブタで、薬学的有効量を推定することができる。また、動物モデルを使用して、適切な濃度範囲および投与経路を決定することもできる。次いで、そのような情報を使用して、ヒトにおける有用な用量および投与経路を決定することができる。細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順によって、治療的／予防的効力および毒性、例えばED₅₀（個体群の50%において治療的に有効な用量）およびLD₅₀（個体群の50%に対して致死的な用量）を決定することができる。毒性と治療効果との用量比は、治療指数であり、比LD₅₀/ED₅₀として表され得る。大きな治療指数を示す薬学的組成物が好ましい。使用される剤形、患者の感受性、および投与経路に応じて、投薬量はこの範囲内で変動し得る。

【0530】

例えば、薬物もしくはその誘導体、薬物-コンジュゲート、またはPBRM-薬物コンジュゲートは、Cell titer Gloを使用して、いくつかの細胞株中における腫瘍成長を阻害するそれらの能力について評価することができる。用量応答曲線は、SoftMax Proソフトウェアを使用して作成することができ、IC₅₀値は、4パラメータ曲線フィッティングから決定

10

20

30

40

50

することができる。用いられる細胞株は、PBRMの標的である細胞株、および試験コンジュゲート中に含有されるPBRMの標的ではない対照細胞株を含み得る。

【0531】

一態様において、従来のカテーテル技術または点滴の使用を包含する注射による非経口投与のために、コンジュゲートを製剤化する。注射用の製剤は、単位剤形で、例えばアンプルで、または複数回投与用の容器で、保存剤を添加して提供することができる。コンジュゲートは、無菌媒体中で非経口投与することができる。コンジュゲートは、使用されるビヒクルおよび濃度に応じて、ビヒクル中に懸濁または溶解させることができる。有利には、局所麻酔薬、保存剤、および緩衝剤などのアジュバントをビヒクルに溶解させることができる。「非経口」という用語には、本明細書において使用される場合、経皮、皮下、血管内（例えば静脈内）、筋肉内、もしくはクモ膜下注射、または点滴技術などが含まれる。加えて、コンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む薬学的製剤を提供する。コンジュゲートのうちの1つまたは複数は、1つまたは複数の非毒性で薬学的に許容される担体および／または希釈剤および／またはアジュバントおよび所望の場合には他の活性成分と一緒に存在してよい。

10

【0532】

無菌の注射用調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としての無菌の注射用液剤または懸濁剤であってよい。特に使用することができる許容されるビヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液、および等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として従来使用されている。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを包含する無刺激の不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用の調製物で使用される。

20

【0533】

本明細書に記載されるコンジュゲートおよび組成物は、適当な形態で、好ましくは非経口的に、より好ましくは静脈内に投与され得る。非経口投与について、コンジュゲートまたは組成物は、水溶性もしくは非水性の無菌液剤、懸濁剤、または乳剤であり得る。プロピレングリコール、植物油、および、例えばオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが、溶媒またはビヒクルとして使用できる。組成物はまた、アジュバント、乳化剤、または分散剤を含むこともできる。

30

【0534】

1日当たり体重1キログラム当たり約0.001 mg～約140 mgの間のオーダーの投薬量レベルが、上記で示された状態を処置する際に有用である（1日当たり1対象当たり約0.05 mg～約7 g）。いくつかの態様において、患者に投与される投薬量は、対象の体重に対して約0.001 mg/kg～約100 mg/kgである。いくつかの態様において、患者に投与される投薬量は、対象の体重に対して約0.01 mg/kg～約15 mg/kgである。いくつかの態様において、患者に投与される投薬量は、対象の体重に対して約0.1 mg/kg～約15 mg/kgである。いくつかの態様において、患者に投与される投薬量は、対象の体重に対して約0.1 mg/kg～約20 mg/kgである。いくつかの態様において、投与される投薬量は、対象の体重に対して約0.1 mg/kg～約5 mg/kgまたは約0.1 mg/kg～約10 mg/kgである。いくつかの態様において、投与される投薬量は、対象の体重に対して約1 mg/kg～約15 mg/kgである。いくつかの態様において、投与される投薬量は、対象の体重に対して約1 mg/kg～約10 mg/kgである。単一剤形を製造するために担体物質と組み合わせることができるコンジュゲートの量は、処置される受容者および特定の投与方法に応じて変動する。投薬単位形態は、一般に、約0.001 mg～約100 mg；約0.01 mg～約75 mg；または約0.01 mg～約50 mg；または約0.01 mg～約25 mgのコンジュゲートを含有してよい。

40

【0535】

静脈内投与について、投薬量レベルは、前段落に記載される範囲、または動物の体重1 kg当たり約0.01～約200 mgのコンジュゲートを含むことができる。一局面において、組成物は、動物の体重の1 kg当たり約1～約100 mgのコンジュゲートを含むことができる

50

。別の局面において、投与される量は、約0.1～約25 mg/kg体重の化合物の範囲にある。

【0536】

いくつかの態様において、コンジュゲートは、次の通りに投与できる。コンジュゲートは、約5日間、毎日の静脈注射、ボラスとして、または約5日間の連続点滴として、約5日間、毎日与えられ得る。

【0537】

あるいは、コンジュゲートは、6週間以上にわたり1週間に一度投与され得る。別の代替手段として、コンジュゲートは、2週間または3週間毎に一度投与され得る。ボラス用量は、約5～約10 mlのヒト血清アルブミンが添加され得る約50～約400 mlの生理食塩水中に与えられる。連続点滴は、24時間当たり、約25～約50 mlのヒト血清アルブミンが添加され得る約250～約500 mlの生理食塩水中に与えられる。

10

【0538】

いくつかの態様において、処置の約1～約4週間後に、患者は、第二の処置過程を受けることができる。投与経路、賦形剤、希釈剤、投薬量、および回数に関する具体的な臨床試験計画書が、臨床状況を根拠として当業者によって決定され得る。

【0539】

他の態様において、治療有効量は、別の規則的なスケジュールに基づいて、即ち、毎日、毎週、毎月、もしくは毎年、または、様々な投与日、週、月などを伴う不規則なスケジュールに基づいて、提供され得る。あるいは、投与されるべき治療有効量は変動し得る。一態様において、第1の投与についての治療有効量は、次の投与のうちの1つまたは複数についての治療有効量よりも高い。別の態様において、第1の投与についての治療有効量は、次の投与のうちの1つまたは複数についての治療有効量よりも低い。等価な投薬量が、約2時間毎、約6時間毎、約8時間毎、約12時間毎、約24時間毎、約36時間毎、約48時間毎、約72時間毎、約1週間毎、約2週間毎、約3週間毎、約1ヶ月毎、および約2ヶ月毎を含むが、これらに限定されない、様々な期間にわたって投与され得る。完成した治療過程に対応する投薬の数および頻度は、関連する規制団体の推奨および医療関係者の判断に従って決定されるであろう。本明細書に記載される治療有効量は、所定の期間の間に投与される総量を指し；即ち、1つを超える異なる本明細書に記載のコンジュゲートが投与される場合、治療有効量は、投与される総量に対応する。特定の対象のための具体的な用量レベルは、具体的なコンジュゲート活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、および排泄速度、他の活性薬剤との組合せ、および治療を受ける特定の疾患の重症度を包含する様々な因子に左右されることが理解される。

20

30

【0540】

いくつかの態様において、本明細書に開示されるコンジュゲートの治療有効量は、一般に、治療目的を達成するために必要な量を指す。上述したように、これは、抗体とその標的抗原との結合相互作用であり得、これは、ある場合において、標的の機能に干渉する。投与されることが要求される量は、さらに、その特異的抗原についての抗体の結合親和性に依存し、また、投与された抗体が、それが投与される対象の自由体積から除かれる速度に依存する。本明細書に開示されるコンジュゲートの治療有効用量についての通常範囲は、非限定的な例として、約0.1 mg/kg体重～約50 mg/kg体重、約0.1 mg/kg体重～約100 mg/kg体重または約0.1 mg/kg体重～約150 mg/kg体重であり得る。通常の投薬頻度は、例えば、1日2回から月1回まで（例えば、1日1回、毎週1回；1週おきに1回；3週間毎または毎月1回）の範囲であり得る。例えば、本明細書に開示されるコンジュゲートは、約0.1 mg/kg～約20 mg/kg（例えば、0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、または20 mg/kg）で（例えば、単回投与として毎週、2週間毎に、3週間毎に、または毎月）投与することができる。例えば、本明細書に開示されるコンジュゲートは、がんを処置するために、約0.1 mg/kg～約20 mg/kg（例えば、0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg、3

40

50

mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、19 mg/kg、または20 mg/kg)で(例えば、単回投与として毎週、2週間毎に、3週間毎に、または毎月)投与することができる。

【0541】

非ヒト動物への投与について、コンジュゲートを動物用の食餌または飲料水に加えることもできる。動物が治療的に適切な量のコンジュゲートをその食事と共に摂取できるように、動物用の食餌および飲料水を配合するのが簡便であり得る。また、コンジュゲートを食餌または飲料水に加えるためのプレミックスとして提供することも簡便であり得る。

【0542】

コンジュゲートはまた、対象へ他の治療用化合物と組み合わせて投与して、全体的な治療効果を上げることができる。適応症を処置するために複数の化合物を使用することで、有利な効果を上げつつ、副作用の存在を減らすことができる。いくつかの態様において、コンジュゲートは、例えば米国特許第7,303,749号に開示されているものなどの化学療法剤と組み合わせて使用される。他の態様において、化学療法剤としては、レトロゾール、オキサリプラチン、ドセタキセル、5-FU、ラパチニブ、カペシタビン、ロイコボリン、エルロチニブ、ペルツズマブ、ベバシズマブ、およびゲムシタビンが挙げられるが、これらに限定されない。本開示はまた、1つまたは複数の化学療法剤を含む、1つまたは複数の本開示のコンジュゲートおよび／または組成物の入った1つまたは複数の容器を含む、薬学的キットも提供する。そのようなキットはまた、例えば、他の化合物および／または組成物、その化合物および／または組成物を投与するためのデバイス、ならびに医薬品または生物学的製剤の製造、使用、または販売を管轄する政府機関によって定められた様式の書面による取扱説明書を含むことができる。本明細書に記載される組成物は、単回用量として、または連続投与もしくは周期的不連続投与用にパッケージされ得る。連続投与について、パッケージまたはキットは、各投薬単位(例えば、溶液、または上述されるかもしくは薬物送達において利用される他の単位)中のコンジュゲート、ならびに任意で、用量を毎日、毎週、または毎月、所定の期間または処方された通りに投与するための説明書を含み得る。組成物、組成物の成分の濃度、または組成物中のコンジュゲートもしくは薬剤の相対的な比率を経時的に変えることが望ましい場合、パッケージまたはキットは、所望の可変性を提供する一連の投薬単位を含有し得る。

【0543】

周期的経口使用のための薬学的作用物質を分配するための複数のパッケージまたはキットが、当技術分野において公知である。一態様において、パッケージは、各期間についてのインジケータを有する。別の態様において、パッケージは、ラベルが貼られたブリスターパッケージ、ダイヤルディスペンサーパッケージ、またはボトルである。キットのパッケージング手段は、それ自体、投与を目的としているもの、例えば、注射器、ピペット、点眼器、または他のそのような装置であり得、ここから、製剤が、身体の患部へ適用され得、対象へ注射され得、またはさらにはキットの他の成分に適用され、混合され得る。

【0544】

使用方法

処置方法

ある好ましい態様において、本開示のタンパク質-薬物コンジュゲートは、動物(好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトであり、男性、女性、幼児、子供、および成人を含む)を処置する方法において使用される。一態様において、本開示のコンジュゲートは、本開示の生分解性の生体適合性コンジュゲートを動物に投与することを含む、動物を処置する方法において使用されてもよい。例えば、本開示のコンジュゲートは、可溶性直鎖重合体、共重合体、コンジュゲート、コロイド、粒子、ゲル、固形状物、繊維、フィルムなどの形で投与することができる。本明細書に開示される生分解性の生体適合性コンジュゲートは、薬物担体および薬物担体コンポーネントとして、制御された薬物放出のシステム、低侵襲外科処置用の調製物などに使用することができる。薬学的製剤は、注射可能、移植

可能などであり得る。

【0545】

さらに別の局面において、本開示は、有効量の少なくとも1つの本開示のコンジュゲートを対象へ投与する工程を含む、その必要がある対象の疾患または障害を処置する方法を提供し；ここで、コンジュゲートは生分解後に1つまたは複数の治療剤を放出する。

【0546】

別の態様において、コンジュゲートは、患者を処置するため、および／または、例えばがんを含む選択された細胞集団の増殖を調節するために、インビトロ、インビボ、および／またはエキスピボにおいて投与できる。いくつかの態様において、コンジュゲートで処置できるがんの具体的なタイプとしては、これらに限定されないが、次のものが挙げられる：（1）これらに限定されないが、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸がん、結腸直腸がん、腎臓がん、膵臓がん、骨がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、食道がん、胃がん、口腔がん、鼻腔がん、咽喉がん、扁平上皮がん、基底細胞がん、腺がん、汗腺がん、脂腺がん、乳頭状がん、乳頭状腺がん、嚢胞腺がん、髄様がん、気管支がん、腎細胞がん、肝がん胆汁腺管がん、絨毛がん、セミノーマ、胚性癌腫、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、膀胱がん、肺がん、上皮性癌腫、神経膠腫、神経膠芽腫、多形性星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、希突起神経膠腫、髄膜腫、皮膚がん、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫を含む、固形腫瘍；（2）これらに限定されないが、急性リンパ芽球性白血病「ALL」、急性リンパ芽球性B細胞白血病、急性リンパ芽球性T細胞性白血病、急性骨髄芽球性白血病「AML」、急性前骨髄球性白血病「APL」、急性単芽球性白血病、急性赤白血病性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ性白血病、急性未分化白血病、慢性骨髄性白血病「CML」、慢性リンパ球性白血病「CLL」、ヘアリー細胞白血病、多発性骨髄腫、急性および慢性白血病、例えば、リンパ芽球性、骨髄性、およびリンパ球性、骨髄性白血病を含む、血液-骨がん；ならびに（3）リンパ腫、例えばホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、H鎖病、および真性赤血球増加症。

【0547】

別の態様において、コンジュゲートは、肛門がん、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部がん、肝臓がん、精巣がん、子宮頸がん、肉腫、血管腫、食道がん、眼がん、喉頭がん、口がん、中皮腫、皮膚がん、骨髄腫、口腔がん、直腸がん、咽頭がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、または胃がんを有する患者における選択された細胞集団の増殖を調節するためおよび／または患者を処置するために、インビトロ、インビボ、および／またはエキスピボで投与することができる。

【0548】

別の態様において、がんは、乳がん、胃がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、前立腺がん、および卵巣がんからなる群より選択される。

【0549】

別の態様において、コンジュゲートは、ある病状または障害、例えばがんを処置する、予防する、それを発症するリスクを低下させる、かつ／またはその発症を遅らせるために、インビトロ、インビボ、および／またはエキスピボで投与することができる。例えば、本開示のコンジュゲートは、肛門がん、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部がん、肝臓がん、精巣がん、子宮頸がん、肉腫、血管腫、食道がん、眼がん、喉頭がん、口がん、中皮腫、皮膚がん、骨髄腫、口腔がん、直腸がん、咽頭がん、膀胱がん、乳がん、子宮がん、卵巣がん、前立腺がん、肺がん、非小細胞肺がん(NSCLC)、結腸がん、膵臓がん、腎臓がん、および胃がんからなる群より選択されるがんを処置する、予防する、その進行を遅らせる、またはそうでなければその症状を改善することにおいて有用である。

【0550】

別の態様において、コンジュゲートは、自己免疫疾患、例えば全身性ループス、関節リウマチ、乾癬、および多発性硬化症など；移植片拒絶反応、例えば腎臓移植拒絶反応、肝臓移植拒絶反応、肺移植拒絶反応、心臓移植拒絶反応、および骨髄移植拒絶反応など；移植片対宿主病；ウイルス感染症、例えばCMV感染症、HIV感染症、およびAIDSなど；ならびに寄生虫感染症、例えばランブル鞭毛虫症、アメーバ症、住血吸虫症などを処置するためにインビトロ、インビボ、および／またはエクスビボで投与することができる。

【0551】

ある態様において、コンジュゲートはまた、細胞の異常増殖を特徴とするような障害（例えば、がん）の処置または重症度の低下に有用な医薬の製造のために使用することができる。

10

【0552】

ある態様において、治療剤は、特定の標的細胞、組織、または器官へ局所送達される。

【0553】

ある態様において、本開示の方法の実施において、コンジュゲートは、さらに診断標識を含むか、または診断標識と結合される。ある例示的な態様において、診断標識は、 γ シンチグラフィおよびPET用の放射性薬剤または放射性アイソトープ、磁気共鳴画像法（MRI）用造影剤、CT検査法用造影剤、X線画像検査法用造影剤、超音波診断法用薬剤、中性子活性化用薬剤、X線、超音波、電波、およびマイクロ波を反射、散乱、またはこれらに作用し得る部分、ならびに蛍光体からなる群より選択される。ある例示的な態様において、コンジュゲートはさらにインビボでモニターされる。

20

【0554】

診断標識の例としては、 γ シンチグラフィおよびPET用の診断的放射性薬剤または放射性アイソトープ、磁気共鳴画像法（MRI）用造影剤（例えば、常磁性原子および超常磁性ナノ結晶）、CT検査法用造影剤、X線画像検査法用造影剤、超音波診断法用薬剤、中性子活性化用薬剤、ならびにX線、超音波、電波、およびマイクロ波を反射、散乱、またはこれらに作用することのできる部分、種々の光学処置における蛍光体などが挙げられるが、これらに限定されない。診断的放射性薬剤としては、 α -放出放射性核種、例えば、インジウム-111、テクネチウム-99m、およびヨウ素-131などが挙げられる。MRI（磁気共鳴画像法）用造影剤としては、磁性化合物、例えば、常磁性イオン、鉄、マンガン、ガドリニウム、ランタン系、有機常磁性部分、ならびに超常磁性、強磁性、および反強磁性化合物、例えば酸化鉄コロイド、フェライトコロイドなどが挙げられる。CT検査法および他のX線系画像検査法用の造影剤としては、X線を吸収する化合物、例えば、ヨウ素、バリウムなどが挙げられる。超音波に基づく方法用の造影剤としては、超音波を吸収、反射、および散乱することができる化合物、例えば、エマルジョン、結晶、気泡などが挙げられる。さらに他の例として、中性子活性化に有用な物質、例えばホウ素およびガドリニウムが挙げられる。さらに、X線、超音波、電波、マイクロ波、および診断的処置に有用な他の放射線を反射、屈折、散乱、またはそうでなければそれらに影響を与えることのできる標識も使用することができる。蛍光性標識は、写真撮像のために使用することができる。ある態様において、修飾物質は、常磁性のイオンまたは基を含む。

30

40

【0555】

別の局面において、本開示は、対象における疾患または障害を処置する方法であって、少なくとも1つの本開示のコンジュゲートの水性製剤を調製し、この製剤を対象に非経口的に注射することを含む、方法を提供する。

【0556】

別の局面において、本開示は、対象における疾患または障害を処置する方法であって、本開示のコンジュゲートを少なくとも1つ含む移植片を調製し、この移植片を対象に移植することを含む、方法を提供する。ある例示的な態様において、移植片は、生分解性ゲルマトリックスである。

【0557】

50

別の局面において、本開示は、その必要がある動物を処置するための方法であって、上述の方法に従ってコンジュゲートを投与することを含む、方法を提供する。

【0558】

別の局面において、本開示は、動物において免疫応答を誘発するための方法であって、上述の方法に従ってコンジュゲートを投与することを含む、方法を提供する。

【0559】

別の局面において、本開示は、動物において疾患を診断する方法であって、上述の方法に従ってコンジュゲートを投与する工程であって、このコンジュゲートが検出可能な分子を含む、工程；および
検出可能な分子を検出する工程
を含む、方法を提供する。

10

【0560】

ある例示的な態様において、検出可能な分子を検出する工程は、非侵襲的に行われる。
ある例示的な態様において、検出可能な分子を検出する工程は、適切な画像機器を使用して行われる。

【0561】

一態様において、動物を処置するための方法は、動物に本開示の生分解性の生体適合性コンジュゲートを、腫瘍または増殖が取り除かれた外科創傷のための充填剤として、投与することを含む。生分解性の生体適合性コンジュゲート充填剤は、回復中には腫瘍部位と置き換わり、創傷が癒えるにつれて分解して消える。

20

【0562】

ある態様において、コンジュゲートは、インビボモニタリング用の診断標識と結合される。

【0563】

上述のコンジュゲートは、動物の治療的、予防的、および分析的（診断的）処置のために使用することができる。コンジュゲートは一般的に、非経口投与用であるが、いくつかの場合において、他の経路によって投与されてもよい。

【0564】

一態様において、可溶性またはコロイド状コンジュゲートは、静脈内投与される。別の態様において、可溶性またはコロイド状コンジュゲートは、局所（例えば、皮下、筋肉）注射によって投与される。別の態様において、固体コンジュゲート（例えば、粒子、移植片、薬物送達システム）は、移植または注射によって投与される。

30

【0565】

別の態様において、検出可能な標識を含むコンジュゲートは、動物体内の標識分布のパターンおよび動態を研究するために投与される。

【0566】

ある態様において、本明細書に開示されるいずれか1つまたは複数のコンジュゲートは、本明細書に記載される方法のいずれかの実施において使用してもよい。

【0567】

本明細書に記載されるコンジュゲートの薬学的組成物は、投与についての説明書と一緒に、容器、パック、またはディスペンサー中に含まれ得る。

40

【0568】

ある態様において、組成物はまた、処置される特定の適応症に必要な2つ以上の活性化化合物、好ましくは、互いに悪影響を与えない補足的な活性を有するものを含有することができる。あるいは、またはさらに、組成物は、その機能を増強する薬剤、例えば、細胞傷害剤、サイトカイン、化学療法剤、または増殖阻害剤を含むことができる。そのような分子は、意図される目的について有効である量で組み合わせられて適切に存在する。

【0569】

一態様において、活性化化合物（例えば、本開示のコンジュゲートまたは薬物）は、併用療法で、即ち、他の薬剤、例えば、様々な形態のがん、自己免疫疾患、および炎症性疾患

50

などの病理学的な状態または障害を処置するために有用である治療剤と組み合わせて、投与される。用語「組み合わせて」は、本文脈において、薬剤が実質的に同時期に、同時にまたは連続してのいずれかで、与えられることを意味する。連続して与えられる場合、第2の化合物の投与開始時に、2つの化合物のうちの第1のものが、好ましくは、処置部位にて有効濃度で依然として検出可能である。

【0570】

例えば、併用療法は、コンジュゲートを形成するために使用された抗体と同じであり得るかまたは異なる抗体であり得る、1つまたは複数の追加の抗体と共製剤化され、かつ／または共投与される、1つまたは複数の本明細書に開示されるコンジュゲートを含むことができる。

【0571】

例えば、併用療法は、1つまたは複数の治療剤および／またはアジュバントを含むことができる。ある態様において、追加の治療剤は、小分子阻害剤、別の抗体ベースの療法、ポリペプチドもしくはペプチドベースの療法、核酸ベースの療法、および／または他の生物製剤である。

【0572】

ある態様において、追加の治療剤は、細胞傷害剤、化学療法剤、増殖阻害剤、血管新生阻害剤、PARP（ポリ(ADP)-リボースポリメラーゼ）阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗薬、抗微小管剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞傷害性抗生物質、任意の他の核酸損傷剤または免疫チェックポイント阻害剤である。一態様において、がんの処置において使用される治療剤としては、白金化合物（例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン）；タキサン（例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル）；トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、イリノテカンまたはトポテカン）；アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン(ADRIAMYCIN（登録商標）)もしくはリポソームドキソルビシン(DOXIL（登録商標）)）；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタビン、ペメトレキセド）；シクロホスファミド；ビノレルビン(NAVELBINE（登録商標）)；ヘキサメチルメラミン；イホスファミド；エトポシド；血管新生阻害剤（例えば、ベバシズマブ(Avastin（登録商標）)）、サリドマイド、TNP-470、血小板因子4、インターフェロン、もしくはエンドスタチン）；PARP阻害剤（例えば、オラパリブ(Lynparza（商標）)）；免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1もしくはPD-Lのいずれか（(ペンブロリズマブ(Keytruda（登録商標）)、アテゾリズマブ(MPDL3280A)、もしくはニボルマブ(Opdivo（登録商標）)）、またはCTA-4（イピリムマブ(Yervoy（登録商標）)）を標的とするモノクローナル抗体、キナーゼ阻害剤（例えば、ソラフェニブまたはエルロチニブ）、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブまたはカルフィルゾミブ）、免疫調節剤（例えば、レナリドマイドもしくはIL-2）、放射線剤、ALK阻害剤（例えば、クリゾチニブ(Xalkori)、セリチニブ(Zykadia)、アレクチニブ(Alecensa)、ダランテルセプト(ACE-041)、ブリガチニブ(AP26113)、エントレクチニブ(NMS-E628)、PF-06463922 TSR-011、CEP-37440、およびX-396）、ならびに／またはそれらのバイオシミラーならびに／またはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。他の好適な薬剤としては、当業者によって標準治療と考えられる薬剤および／または当業者に周知の化学療法剤が挙げられる。

【0573】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対するモノクローナル抗体である。他の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に対するヒトまたはヒト化抗体である。一態様において、抗CTLA-4抗体は、抗原提示細胞上に発現されたCD80 (B7-1)および／またはCD86 (B7-2)へのCTLA-4の結合を遮断する。CTLA-4に対する例示的な抗体としては、Bristol Meyers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ(Yervoy（登録商標）)、MDX-010、BMS-734016、およびMDX-101としても公知)；Millipore製の抗CTLA4抗体、クローン9H10；Pfizerのトレメリムマブ(CP-675,2

10

20

30

40

50

06、チシリムマブ)；ならびにAbcam製の抗CTLA4抗体クローンBNI3が挙げられるが、これらに限定されない。

【0574】

いくつかの態様において、抗CTLA-4抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み入れられる）のいずれかに開示される抗CTLA-4抗体である：WO 2001014424；WO 2004035607；US2005/0201994；EP 1212422 B1；WO2003086459；WO2012120125；WO2000037504；WO2009100140；WO200609649；WO2005092380；WO2007123737；WO2006029219；WO20100979597；WO200612168；およびWO1997020574。追加のCTLA-4抗体は、米国特許第5,811,097号、同第5,855,887号、同第6,051,227号、および同第6,984,720号；PCT公開番号WO 01/14424およびWO 00/37504；ならびに米国特許出願公開第2002/0039581号および同第2002/086014号；ならびに／または米国特許第5,977,318号、同第6,682,736号、同第7,109,003号、および同第7,132,281号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載されている。いくつかの態様において、抗CTLA-4抗体は、例えば：WO 98/42752；米国特許第6,682,736号および同第6,207,156号；Hurwitz et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95(17): 10067-10071 (1998)；Camacho et al, J. Clin. Oncol., 22(145): Abstract No. 2505 (2004) (抗体CP-675206)；Mokyr et al, Cancer Res., 58:5301-5304 (1998)（参照により本明細書に組み入れられる）に開示されるものである。

10

【0575】

いくつかの態様において、CTLA-4阻害剤は、WO1996040915に開示されるようなCTLA-4リガンドである。

20

【0576】

いくつかの態様において、CTLA-4阻害剤は、CTLA-4発現の核酸阻害剤である。例えば、抗CTLA4 RNAi分子は、Mello and FireによりPCT公開番号WO 1999/032619およびWO 2001/029058；米国特許出願公開第2003/0051263号、同第2003/0055020号、同第2003/0056235号、同第2004/265839号、同第2005/0100913号、同第2006/0024798号、同第2008/0050342号、同第2008/0081373号、同第2008/0248576号、および同第2008/055443号；ならびに／または米国特許第6,506,559号、同第7,282,564号、同第7,538,095号、および同第7,560,438号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載される分子の形態をとり得る。場合によっては、抗CTLA4 RNAi分子は、Tuschlにより欧州特許第EP 1309726号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載される二本鎖RNAi分子の形態をとる。場合によっては、抗CTLA4 RNAi分子は、Tuschlにより米国特許第7,056,704号および同第7,078,196号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載される二本鎖RNAi分子の形態をとる。いくつかの態様において、CTLA4阻害剤は、PCT公開番号WO2004081021に記載されるアプタマーである。

30

【0577】

さらに、本開示の抗CTLA4 RNAi分子は、Crookeにより米国特許第5,898,031号、同第6,107,094号、同第7,432,249号、および同第7,432,250号、ならびに欧州出願第EP 0928290号（参照により本明細書に組み入れられる）に記載されるRNA分子の形態をとり得る。

40

【0578】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するモノクローナル抗体である。他のまたは追加の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するヒトまたはヒト化抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、1つまたは複数の免疫チェックポイントタンパク質、例えばPD-L1の発現または活性を低減させる。別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L1と間の相互作用を低減させる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、抗体(例えば、抗PD-L1抗体)、RNAi分子(例えば、抗PD-L1 RNAi)、アンチセンス分子(例えば、抗PD-L1アン

50

チセンスRNA)、ドミナントネガティブタンパク質(例えば、ドミナントネガティブPD-L1タンパク質)、および小分子阻害剤が挙げられる。抗体としては、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、およびIg融合タンパク質が挙げられる。例示的な抗PD-L1抗体としては、クローンEH12が挙げられる。PD-L1に対する例示的な抗体としては: GenentechのMPDL3280A (RG7446); BioXcell製の抗マウスPD-L1抗体クローン10F.9G2 (Cat #BE0101); Bristol-Meyer's Squibb製の抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559)およびBMS-935559; MSB0010718C; マウス抗PD-L1クローン29E.2A3; およびAstraZenecaのMED14736が挙げられる。いくつかの態様において、抗PD-L1抗体は、以下の特許公報(参照により本明細書に組み入れられる)のいずれかに開示される抗PD-L1抗体である: WO2013079174; CN101104640; WO2010036959; WO2013056716; WO2007005874; WO2010089411; WO2010077634; WO2004004771; WO2006133396; WO201309906; US 20140294898; WO2013181634またはWO2012145493。

【0579】

いくつかの態様において、PD-L1阻害剤は、PD-L1発現の核酸阻害剤である。いくつかの態様において、PD-L1阻害剤は、以下の特許公報(参照により本明細書に組み入れられる)の1つに開示されている: WO2011127180またはWO2011000841。いくつかの態様において、PD-L1阻害剤はラパマイシンである。

【0580】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するモノクローナル抗体である。他のまたは追加の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するヒトまたはヒト化抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、1つまたは複数の免疫チェックポイントタンパク質、例えばPD-L2の発現または活性を低減させる。他の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L2との相互作用を低減させる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、抗体(例えば、抗PD-L2抗体)、RNAi分子(例えば、抗PD-L2 RNAi)、アンチセンス分子(例えば、抗PD-L2アンチセンスRNA)、ドミナントネガティブタンパク質(例えば、ドミナントネガティブPD-L2タンパク質)、および小分子阻害剤が挙げられる。抗体としては、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫抗体、およびIg融合タンパク質が挙げられる。

【0581】

いくつかの態様において、PD-L2阻害剤は、GlaxoSmithKlineのAMP-224 (Amplimmune)である。いくつかの態様において、PD-L2阻害剤はrHIgM12B7である。

【0582】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対するモノクローナル抗体である。他の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対するヒトまたはヒト化抗体である。例えば、米国特許第7,029,674号; 同第6,808,710号; または米国特許出願公開第20050250106号および同第20050159351号に開示されるPD-1生物学的活性の阻害剤(またはそのリガンド)は、本明細書において提供される組み合わせにおいて使用することができる。PD-1に対する例示的な抗体としては: BioXcell製の抗マウスPD-1抗体クローンJ43 (Cat #BE0033-2); BioXcell製の抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14 (Cat #BE0146); マウス抗PD-1抗体クローンEH12; MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体(Keytruda(登録商標)、ペンブロリズマブ、ランブロリズマブ、h409A11); およびAnaptysBioの抗PD-1抗体(ANB011として公知); 抗体MDX-1106(ONO-4538); Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ(Opdivo(登録商標)、BMS-936558、MDX1106); AstraZenecaのAMP-514、およびAMP-224; ならびにピジリズマブ(CT-011またはhBAT-1), CureTech Ltdが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0583】

追加の例示的な抗PD-1抗体は、Goldberg et al, Blood 110(1): 186-192 (2007), Thompson et al, Clin. Cancer Res. 13(6): 1757-1761 (2007)、およびKorman et al, 国際出願番号PCT/JP2006/309606 (公開番号WO 2006/121168 A1)によって記載されており、これらの各々は参照により本明細書に明示的に組み入れられる。いくつかの態様において、抗PD-1抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み入れられる）のいずれかに開示される抗PD-1抗体である：WO014557; WO2011110604; WO2008156712; US2012023752; WO2011110621; WO2004072286; WO2004056875; WO20100036959; WO2010029434; WO201213548; WO2002078731; WO2012145493; WO2010089411; WO2001014557; WO2013022091; WO2013019906; WO2003011911; US20140294898; およびWO2010001617。

10

【0584】

いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、WO200914335（参照により本明細書に組み入れられる）に開示されるようなPD-1結合タンパク質である。

【0585】

いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、WO2013132317（参照により本明細書に組み入れられる）に開示されるような、PD-1のペプチド模倣阻害剤である。

【0586】

いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、抗マウスPD-1 mAb: クローンJ43, BioXCell (West Lebanon, N.H.)である。

20

【0587】

いくつかの態様において、PD-1阻害剤は、PD-L1タンパク質、PD-L2タンパク質、または断片、ならびに特定の悪性腫瘍の処置について臨床研究において試験された抗体MDX-1106 (ONO-4538)(Brahmer et al., J Clin Oncol. 2010 28(19): 3167-75, Epub 2010 Jun. 1)である。他の遮断抗体は、上記で議論されるように、PD-1とPD-L1/PD-L2と間の相互作用の既知のドメインに基づいて、当業者によって容易に同定および作製され得る。例えば、PD-1またはPD-L1/PD-L2のIgV領域（またはこの領域の一部）に対応するペプチドは、当技術分野において周知の方法を使用して、遮断抗体を開発するために抗原として使用することができる。

【0588】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、IDO1の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、IDO1に対する小分子である。IDO1に対する例示的な小分子としては、IncyteのINCB024360、NSC-721782 (1-メチル-D-トリプトファンとしても公知)、およびBristol Meyers SquibbのF001287が挙げられる。

30

【0589】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 (CD223)の阻害剤である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するモノクローナル抗体である。他のまたは追加の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するヒトまたはヒト化抗体である。追加の態様において、LAG3に対する抗体は、LAG3と主要組織適合遺伝子複合体(MHC)クラスII分子との相互作用を遮断する。LAG3に対する例示的な抗体としては、eBioscience製の抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W (C9B7W); LifeSpan Biosciences製の抗Lag3抗体LS-B2237; Immutep製のIMP321 (ImmuFact); 抗Lag3抗体BMS-986016; およびLAG-3キメラ抗体A9H12が挙げられる。いくつかの態様において、抗LAG3抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み入れられる）のいずれかに開示される抗LAG3抗体である：WO2010019570; WO2008132601; またはWO2004078928。

40

【0590】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 (HAVCR2としても

50

公知)に対する抗体である。いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するモノクローナル抗体である。他のまたは追加の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するヒトまたはヒト化抗体である。追加の態様において、TIM3に対する抗体は、TIM3とガレクチン-9 (Gal9)との相互作用を遮断する。いくつかの態様において、抗TIM3抗体は、以下の特許公報（参照により本明細書に組み入れられる）のいずれかに開示される抗TIM3抗体である：WO2013006490；WO201155607；WO2011159877；またはWO200117057。別の態様において、TIM3阻害剤は、WO2009052623に開示されるTIM3阻害剤である。

【0591】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はB7-H3に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はMGA271である。

【0592】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はMRに対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はリリルマブ(IPH2101)である。いくつかの態様において、MRに対する抗体は、KIRとHLAとの相互作用を遮断する。

【0593】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CD137 (4-1BBまたはTNFRSF9としても公知)に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ウレルマブ(BMS-663513, Bristol-Myers Squibb)、PF-05082566 (抗4-1BB, PF-2566, Pfizer)、またはXmAb-5592 (Xencor)である。一態様において、抗CD137抗体は、米国特許出願公開第US 2005/0095244号に開示される抗体；発行された米国特許第7,288,638号に開示される抗体(例えば、20H4.9-IgG4 [1007もしくはBMS-663513]または20H4.9-IgG1 [BMS-663031])；発行された米国特許第6,887,673号に開示される抗体[4E9またはBMS-554271]；発行された米国特許第7,214,493号に開示される抗体；発行された米国特許第6,303,121号に開示される抗体；発行された米国特許第6,569,997号に開示される抗体；発行された米国特許第6,905,685号に開示される抗体；発行された米国特許第6,355,476号に開示される抗体；発行された米国特許第6,362,325号に開示される抗体[1D8もしくはBMS-469492；3H3もしくはBMS-469497；または3E1]；発行された米国特許第6,974,863号に開示される抗体(例えば、53A2)；または発行された米国特許第6,210,669号に開示される抗体(例えば、1D8、3B8、または3E1)である。さらなる態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、WO 2014036412に開示されるものである。別の態様において、CD137に対する抗体は、CD137とCD137Lとの相互作用を遮断する。

【0594】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はPSに対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はバビツキシマブである。

【0595】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD52に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はアレムツズマブである。

【0596】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD30に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はブレンツキシマブベドチンである。別の態様において、CD30に対する抗体は、CD30とCD30Lとの相互作用を遮断する。

【0597】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD33に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はゲムツズマブオゾガマイシンである。

【0598】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤はCD20に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤はイブリツモマブチウキセタンである。別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤はオフアツムマブである。別の態様におい

10

20

30

40

50

て、免疫チェックポイント阻害剤はリツキシマブである。別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤はトシツモマブである。

【0599】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CD27 (TNFRSF7としても公知)に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CDX-1127 (Celldex Therapeutics)である。別の態様において、CD27に対する抗体は、CD27とCD70との相互作用を遮断する。

【0600】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、OX40 (TNFRSF4またはCD134としても公知)に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、抗OX40マウスIgGである。別の態様において、OX40に対する抗体は、OX40とOX40Lとの相互作用を遮断する。

【0601】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘導腫瘍壊死因子受容体(GITR)に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、TRX518 (GITR, Inc.)である。別の態様において、GITRに対する抗体は、GITRとGITRLとの相互作用を遮断する。

【0602】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、誘導性T細胞共刺激分子(ICOS、CD278としても公知)に対する抗体である。一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、MEDI570 (MedImmune, LLC)またはAMG557 (Amgen)である。別の態様において、ICOSに対する抗体は、ICOSとICOSLおよび／またはB7-H2との相互作用を遮断する。

【0603】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、BTLA (CD272)、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤である。本明細書の他の箇所に記載されるように、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫チェックポイント分子へ結合する1つまたは複数の結合性タンパク質、抗体（またはその断片もしくはバリエーション）、免疫チェックポイント分子の発現をダウンレギュレートする核酸、または免疫チェックポイント分子へ結合する任意の他の分子（即ち、有機小分子、ペプチド模倣薬、アプタマーなど）であり得る。場合によっては、BTLA (CD272)の阻害剤はHVEMである。場合によっては、CD160の阻害剤はHVEMである。場合によっては、2B4の阻害剤はCD48である。場合によっては、LAIR1の阻害剤はコラーゲンである。場合によっては、TIGHTの阻害剤は、CD112、CD113、またはCD155である。場合によっては、CD28の阻害剤はCD80またはCD86である。場合によっては、LIGHTの阻害剤はHVEMである。場合によっては、DR3の阻害剤はTL1Aである。場合によっては、CD226の阻害剤はCD155またはCD112である。場合によっては、CD2の阻害剤はCD48またはCD58である。場合によっては、SLAMは自己阻害性であり、SLAMの阻害剤はSLAMである。

【0604】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA4 (細胞傷害性Tリンパ球抗原4、CD152としても公知)、PD-L1 (プログラム細胞死1リガンド1、CD274としても公知)、PDL2 (プログラム細胞死タンパク質2)、PD-1 (プログラム細胞死タンパク質1、CD279としても公知)、B-7ファミリーリガンド(B7-H1、B7-H3、B7-H4) BTLA (BおよびTリンパ球アテニュエータ、CD272としても公知)、HVEM、TIM3 (T細胞膜タンパク質3)、GAL9、LAG-3 (リンパ球活性化遺伝子3；CD223)、VISTA、KIR (キラー免疫グロブリン受容体)、2B4 (CD244としても公知)、CD160、CGEN-15049、CHK1 (チェックポイントキナーゼ1)、CHK2 (チェックポイントキナーゼ2)、A2aR (アデノシンA2a受容体)、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1 (インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1)、IDO2 (インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ2)、ICOS (誘導性T細胞共刺激分子)

10

20

30

40

50

、LAIR1、LIGHT (TNFファミリーメンバー、TNFSF14としても公知)、MARCO (コラーゲン様構造マクロファージ受容体)、OX40 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー4、TNFRSF4、およびCD134としても公知)およびそのリガンドOX40L (CD252)、SLAM、TIGHT、VTCN1、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、チェックポイントタンパク質を阻害する。

【0605】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PDL、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンド、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD226、CD276、DR3、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導性T細胞共刺激分子)、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン様構造マクロファージ受容体)、OX-40、SLAM、TIGHT、VTCN1、またはそれらの組み合わせを含む、チェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。

【0606】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PD1、またはそれらの組み合わせを含むチェックポイントタンパク質を阻害する。

【0607】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4およびPD1またはそれらの組み合わせを含むチェックポイントタンパク質を阻害する。

【0608】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ペンブロリズマブ(MK-3475)、ニボルマブ(BMS-936558)、ピジリズマブ(CT-011)、AMP-224、MDX-1105、デュルバルマブ(MEDI4736)、MPDL3280A、BMS-936559、IPH2101、TSR-042、TSR-022、イピリムマブ、リリルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、トレメリムマブ、またはそれらの組み合わせを含む。

【0609】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ(BMS-936558)、イピリムマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、トレメリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、またはそれらの組み合わせである。

【0610】

ある態様において、免疫チェックポイント阻害剤はペンブロリズマブである。

【0611】

説明を通じて、化合物、スキャフォールド、および組成物が、具体的なコンポーネントを有する、包含する、または含むと記載されている場合、組成物はまた、記載されるコンポーネントから実質的になるか、またはからなることが意図される。同様に、方法またはプロセスが、具体的なプロセス工程を有する、包含する、または含むと記載されている場合、そのプロセスはまた、記載されるプロセッシング工程から実質的になるか、またはからなる。さらに、工程の順序またはある動作を行うための順序は、本発明が実施可能である限り、重要ではないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に行うことができる。

【0612】

本明細書に記載される全ての方法は、本明細書中で特に示されていない限り、または文脈によって特に明確に否定されていない限り、任意の好適な順序で行うことができる。本明細書に提供されるありとあらゆる例、または例示的な記載(例えば、「など」)の使用は、単に本発明をよりよく説明するように意図され、特に明示して請求されていない限り、特許請求の範囲に対する限定として解釈されるべきではない。本明細書中のいかなる記載も、何らかの請求されていない要素が、請求されていることの必須要素であることを示していると解釈されるべきではない。

【0613】

合成方法

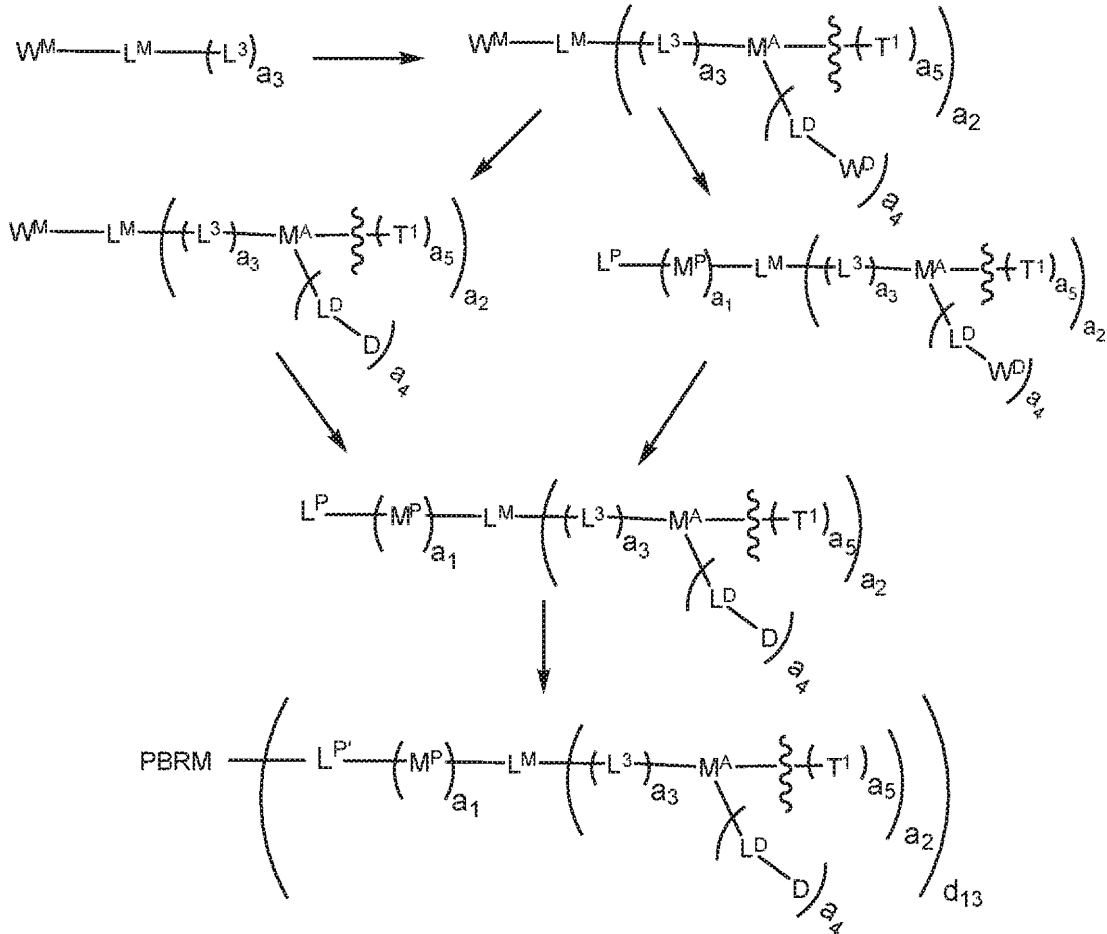
コンジュゲートまたはそれらの組成物、ならびにそれらを作製するために有用な中間体およびコンポーネント（例えば、スキャフォールド）を作製するために、任意の利用可能な技術を使用することができる。例えば、半合成方法および完全合成方法を使用し得る。

【0614】

本明細書に開示されるコンジュゲートまたはスキャフォールドを製造する一般的な方法を、下のスキーム1および2に示す。より具体的な合成方法を実施例において記載する。これらのスキーム中の変数（例えば、 M^P 、 M^A 、 L^3 、 W^D 、 W^M 、 L^D 、および L^P など）は、特別の定めのない限り、本明細書に記載されるのと同じ定義を有する。

【0615】

スキーム1



【0616】

スキーム2

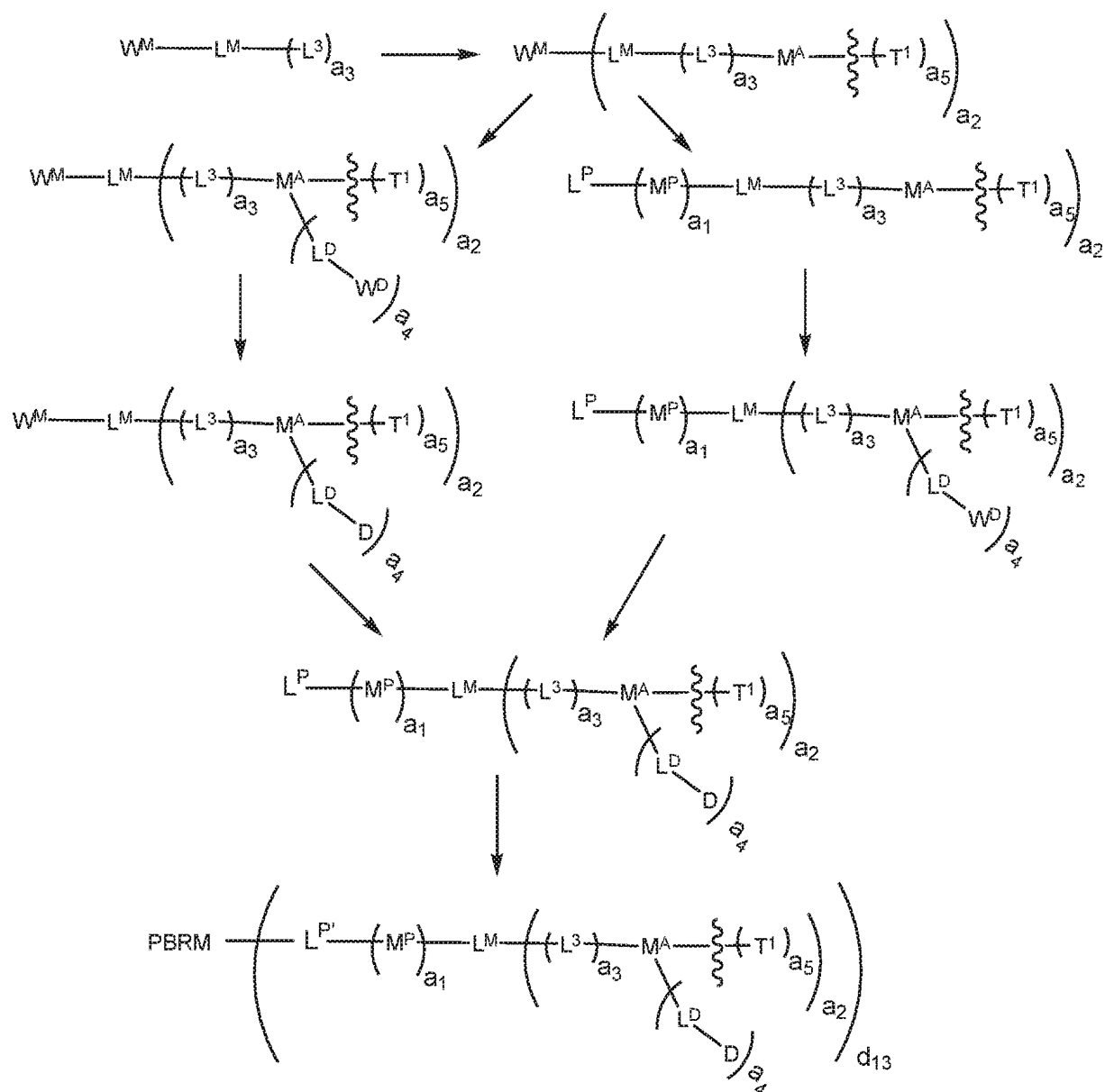
10

20

30

40

50



【0617】

本開示の合成プロセスは多種多様の官能基を許容し得；従って、様々な置換された出発物質を使用することができる。これらプロセスは、一般に、全プロセスの最後またはその付近で所望の最終化合物を与えるが、場合によっては、化合物を、薬学的に許容されるその塩、エステル、またはプロドラッグへとさらに変換することが望ましい場合がある。

【0618】

本開示のコンジュゲートに使用される薬物化合物は、市販の出発物質、文献において公知の化合物を使用して、または、容易に調製される中間体から、当業者に公知であるか、または本明細書中の教示を踏まえて当業者に明らかになるであろう標準的な合成方法および手順を用いることによって、様々な方法で調製することができる。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献またはその分野の標準教本から得ることができる。いずれか1つのまたはいくつかのソースに限定されないが、Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; および Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999 (参照により本明細書に組み入れられる) などの古典的教本が、当業者に知られている有用でありかつ認識さ

れている有機合成の参考教本である。合成方法の下記の説明は、本開示の化合物の調製のための一般手順を説明することを目的としているが、限定することを目的とするものではない。

【0619】

本開示のコンジュゲートおよびそこに含まれる薬物化合物は、当業者にとって身近な様々な方法によって都合よく調製できる。本明細書に記載される各式を有する本開示のコンジュゲートまたは化合物は、以下の手順に従って、市販の出発物質から、または文献手順を使用して調製できる出発物質から、調製することができる。これらの手順は、本開示の代表的なコンジュゲートの調製を示す。

【0620】

上述した方法によって設計され、選択され、かつ／または最適化されたコンジュゲートは、製造されると、コンジュゲートが生物学的活性を有するか否かを決定するために、当業者に公知の様々なアッセイを使用して特徴付けることができる。例えば、コンジュゲートは、それらが予測された活性、結合活性、および／または結合特異性を有するか否かを決定するために、下に記載されるアッセイを含むがこれらに限定されない従来のアッセイによって特徴付けることができる。

【0621】

さらに、ハイスループットスクリーニングが、そのようなアッセイを使用した分析の速度を上げるために使用できる。その結果、当技術分野で公知の技術を使用して、本明細書に記載されるコンジュゲート分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法論は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号に記載されている。ハイスループットアッセイは、下に記載されるものを含むがこれらに限定されない、1つまたは複数の異なるアッセイ技術を使用することができる。

【0622】

本明細書において援用される全ての刊行物および特許文献は、各々のそのような刊行物または文献が参照により本明細書に組み入れられるように具体的かつ個々に示されているかのように、参照により本明細書に組み入れられる。刊行物および特許文献の援用は、いずれかが妥当な先行技術であるという承認として意図されるものではなく、それらの内容または日付についてのいかなる承認も構成しない。本発明を書面による説明によってここに記載したが、当業者は、本発明は様々な態様で実施され得ること、ならびに、前述の説明および下記の実施例は以下の特許請求の範囲の限定ではなく説明のためのものであることを認識するであろう。

【実施例】

【0623】

下記の実施例は、リンカー、薬物分子、および抗体または抗体断片、ならびにそれらの製造方法を例示する。これらは限定的であるようには意図されず、他の試薬または方法が利用され得ることが、当業者によって容易に理解されるであろう。

【0624】

略語

下記の略語を、下記の反応スキームおよび合成実施例において使用する。このリストは、本出願で使用される略語の包括的なリストであることを意図したものではなく、有機合成の分野の当業者によって容易に理解されるさらなる標準的な略語もまた、合成スキームおよび実施例において使用することができる。

【0625】

略語：

ACN アセトニトリル
Alloc アリルオキシカルボニル
AcOH 酢酸
BOC tert-ブチルオキシカルボニル

CDI ビス(1H-イミダゾール-1-イル)メタノン
 EDTA エチレンジアミン四酢酸
 DCM ジクロロメタン
 DIEA N,N-ジイソプロピルエチルアミン
 DMAP N,N-ジメチルピリジン-4-アミン
 DMF ジメチルホルムアミド
 EDC.HCl 1-エチル-3-[3-ジメチルアミノプロピル]カルボジイミド塩酸塩
 HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート)
 HOAt 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール
 HOBt ヒドロキシベンゾトリアゾール
 NHS 1-ヒドロキシピロリジン-2,5-ジオン (即ち、N-ヒドロキシ-スクシンイミド)
 TEAA 酢酸トリエチルアンモニウム
 TCEP トリス[2-カルボキシエチル]ホスフィン
 THF テトラヒドロフラン
 MI マレイミド (maleimide) またはマレイミド (maleimido)
 PDI 多分散指数
 RP-HPLC 逆相高速液体クロマトグラフィー
 SEC サイズ排除クロマトグラフィー
 WCX 弱カチオン交換クロマトグラフィー

10

20

【0626】

一般情報

8,8-ビス((2-カルボキシエトキシ)メチル)-3,6-ジオキソ-1-フェニ-2,10-ジオキサ-4,7-ジアザデカン-12-カルボン酸は、eNovation Chemicals LLC, Bridgewater, NJから購入した。

【0627】

2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパノアートは、QuantaBiodesign Ltdから購入した。

【0628】

Boc-Glu(OtBu)-OH、ジ-tert-ブチルジカルボナート、(S)-ベンジル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノアート、3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-アンモニウムクロリド、Boc-Asp(OAll)-OHは、Sigma-Aldrichから購入した。

【0629】

2-(2-(2-(2-アミノアセトアミド)アセトアミド)アセトアミド)酢酸は、Bachem Americas Inc. Torrance, CAから購入した。

【0630】

H₂N-PEG₁₂-OMeは、Quanta Biodesign, Ltdから購入した。

【0631】

H₂N-PEG₈-OMeは、ChemPep Inc., Wellington, FLから購入した。

【0632】

H₂N-PEG₆-OMeは、BroadPharm, San Diego, CAから購入した。

【0633】

グルカミンは、TCI Americaから購入した。

【0634】

tert-ブチル (2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)カルバメートは、A1 BioChem Labs, Wilmington, NCから購入した。

【0635】

XMT-1535は、2017年3月13日に出願された同時係属出願US 15/457,574に開示されている。

30

40

50

【0636】

腫瘍成長阻害(%TGI)を、処置群と対照群との腫瘍体積中央値(MTV)のパーセント差と定義した。

【0637】

研究中に観察された腫瘍サイズの退縮応答の発生および大きさから処置効果を決定した。処置は、動物中の腫瘍の部分退縮(PR)または完全退縮(CR)を引き起こし得る。PR応答において、腫瘍体積は、研究過程中的3連続測定について、その1日目の体積の50%以下、かつ、これらの3つの測定のうちの1つまたは複数について13.5 mm³以上であった。CR応答において、腫瘍体積は、研究過程中的3連続測定について13.5 mm³未満であった。研究の終了時にCR応答を有した動物を、無腫瘍生存体(TFS)としてさらに分類した。動物を退縮応答についてモニターした。

10

【0638】

HPLC精製を、Phenomenex Gemini 5 μm 110 Å, 250 x 10 mm, 5ミクロン, セミ分取カラムにおいて行った。

【0639】

可能な場合は常に、コンジュゲートの薬物含有量をクロマトグラフィーによって定量的に決定した。

【0640】

タンパク質-ポリマー-薬物コンジュゲートのタンパク質含有量を、280 nmで分光測光法によってまたはELISAによって決定した。

20

【0641】

抗体-ポリマー-薬物コンジュゲート、薬物担持ポリマー性スキャフォールド、または抗体担持ポリマースキャフォールドは、広範囲なダイアフィルトレーションによって精製することができる(即ち、残存する未反応の薬物、抗体、またはポリマー性出発材料の除去)。必要に応じて、サイズ排除クロマトグラフィーによる追加の精製が、凝集した抗体-ポリマー-薬物コンジュゲートを除去するために行われ得る。一般に、精製された抗体-ポリマー-薬物コンジュゲートは、典型的に、SECにより決定される場合に < 5% (例えば、< 2% w/w)の凝集した抗体-ポリマー-薬物コンジュゲート; RP-HPLCまたはLC-MS/MSにより決定される場合に < 0.5% (w/w) (例えば、< 0.1% w/w)の遊離(コンジュゲートされていない)薬物; SECおよび/またはRP-HPLCにより決定される場合に < 1% (w/w)の遊離ポリマー-薬物コンジュゲート、ならびにHIC-HPLCおよび/またはWCX HPLCにより決定される場合に < 2% (w/w) (例えば、< 1% w/w)のコンジュゲートされていない抗体または抗体断片を含有する。還元されたまたは部分的に還元された抗体を、文献に記載される手順を使用して調製した; 例えば、Francisco et al., Blood 102 (4): 1458-1465 (2003)を参照のこと。総薬物(コンジュゲートされたものおよびコンジュゲートされていないもの)濃度を、RP-HPLCによって、またはCE-SDSによって測定されたDARからの逆算によって、決定した。

30

【0642】

RP-HPLC、またはCE-SDSを、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート中のシステインバイオコンジュゲーション部位の特異性および分布を特徴付けるために使用した。結果は、PBRMの重鎖(H)および軽鎖(L)における薬物-ポリマーコンジュゲートの位置分布を与えた。

40

【0643】

生物学的サンプル中の遊離薬物の濃度を決定するために、酸性化サンプルをアセトニトリルで処理した。遊離薬物を抽出し、アセトニトリル上澄みを分析した。コンジュゲートされたAF-HPAの濃度を決定するために、サンプルを、徹底的な塩基性加水分解、続いて、抗IgG1抗体磁気ビーズを使用する免疫捕捉へ供した。放出されたAF-HPAおよびAFを含有するアセトニトリル上澄みをRP-HPLCによって分析した。総抗体を、消化後の特有のペプチドを使用して測定した。

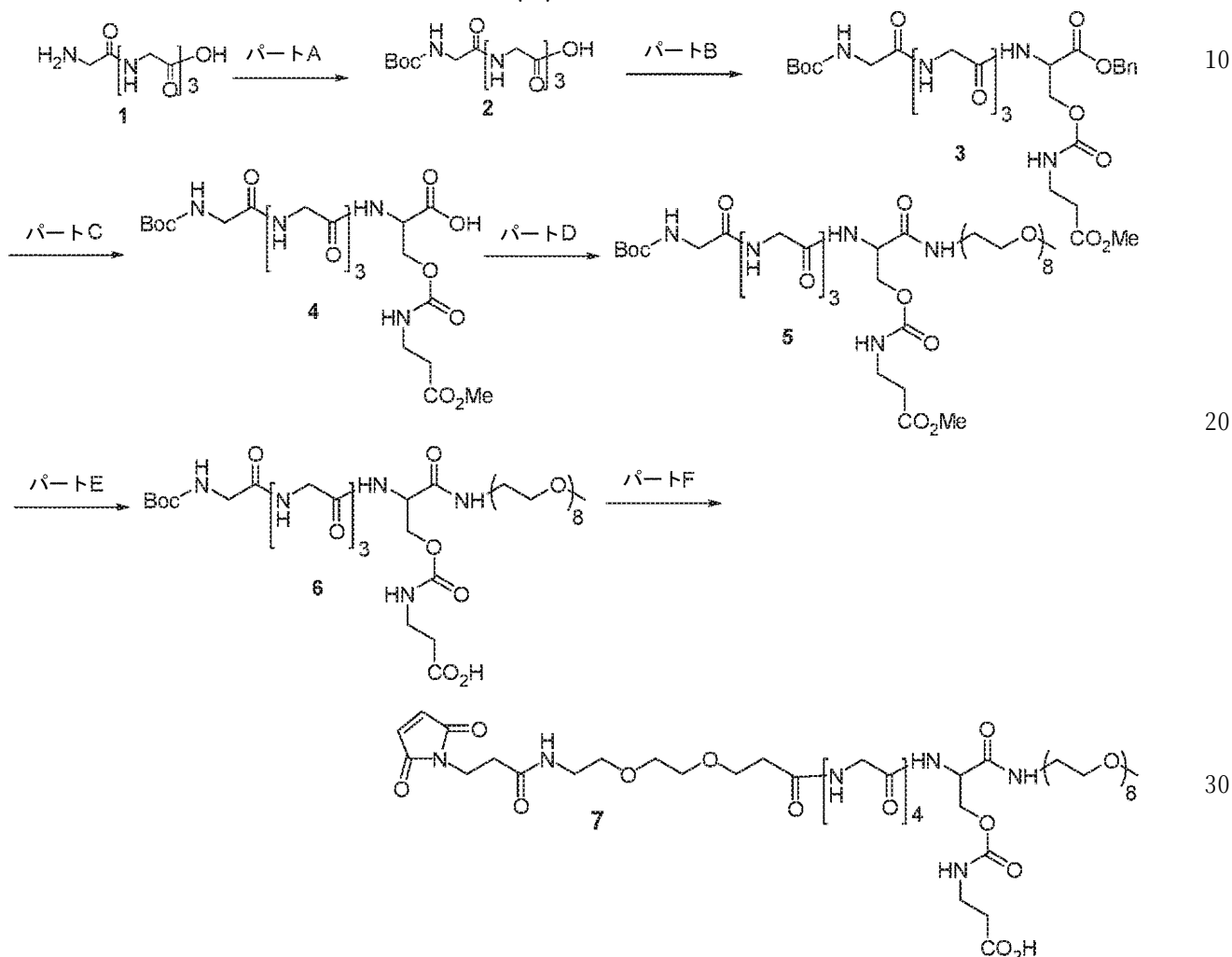
【0644】

50

遊離AFおよびAF-HPAの分析を、C-4カラム、アセトニトリル勾配、およびUV検出を使用して、RP-HPLCによって行った。ピーク面積を積分し、AFおよびAF-HPA標準と比較する。方法は、血漿および組織ホモジネート中のAF-HPAおよびAFについて定量的 (quantitative) であり、0.1~150 ng/mLの濃度範囲にわたって線形である。NaOHでの加水分解後に放出された総薬物(AF-HPA)を、1 ng/mL~5000 ng/mLの動的範囲で同じ条件下にて測定した。総抗体標準は、0.1 μg/mL~100 μg/mLの範囲である。

【0645】

実施例1：単量体PEG8スキャフォールド(7)の合成



パートA：

炭酸カリウム(2.245 g, 16.25 mmol)を室温でジオキサン/水(2:1, 120 mL)中に溶解し、次いで、2-(2-(2-(2-アミノアセトアミド)アセトアミド)アセトアミド)酢酸(化合物1, 2 g, 8.12 mmol)を一度に添加し、混合物を、試薬が溶解するまで攪拌した。次いで、1, 4-ジオキサン(5 mL)中のジ-tert-ブチルジカルボナート(3.55 g, 16.25 mmol)を滴下し、反応混合物を室温で25時間攪拌し、この時点で、LC-MS分析は反応が完了したことを示した。粗製混合物を1 M HClで約pH 7へ中和し、次いで、クエン酸(0.9当量)でpH 2へ調節し、次いで、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、RP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物2 (2.57 g, 91%収率)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.06-8.20 ppm (m,

2H, 2NH), 8.01 (bs, 1H, NH), 6.98 (bs, 1H, NH), 3.73 (s, 6H, 3CH₂), 3.5-3.6 (d, 2H, CH₂), 1.37

(s, 9H, *t*-Bu). ESI MS: C₁₃H₂₂N₄O₇ [M+H]⁺ 347.16 found 347.1

【0646】

パートB:

CDI (0.659 g, 4.06 mmol)を、0°CのTHF (5 mL)中の(S)-ベンジル2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシプロパノアート(1 g, 3.39 mmol)へ一度に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、この時点で、LC-MS分析は反応が完了したことを示した。次いで、DMF (3 mL)中の3-メトキシ-3-オキソプロパン-1-アンモニウムクロリド(1.182 g, 8.47 mmol)およびDIEA (1.774 mL, 10.16 mmol)を添加し、攪拌を室温で3.5時間継続し、この時点で、LC-MSは反応が完了したことを示した。粗製混合物を濃縮し、中和し、RP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、Boc-Ser(O-β-Ala-OMe)-Oベンジル(1.085 g, 75%収率)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.3-5.42 (bs, 1H, NH), 5.1-5.28 (m, 3H, OCH₂-Ar), 4.5-4.6 (bs, 1H, CHN), 4.25-4.38 (dd, 2H, CH₂O), 3.71 (s, 3H, OMe), 3.35-3.50 (m, CH₂N), 2.53 (t, 2H, CH₂CO), 1.45 (s, 9H, *t*-Bu). ESI MS: C₂₀H₂₈N₂O₈ [M+Na]⁺ 447.17; found 447.1

10

【0647】

Boc-Ser(β-Ala-OMe)-Oベンジル(1.085 g, 2.56 mmol)を、0°Cで1時間、TFA (1.1 mL)を含有するDCM (3.3 mL)中に溶解し、次いで、LC-MSが反応の完了を示すまで、室温で30分間攪拌した。ベンジル2-アミノ-3-(((3-メトキシ-3-オキソプロピル)カルバモイル)オキシ)プロパノアートのTFA塩をロータリーエバポレーションによって濃縮した。

20

【0648】

化合物2 (805 mg, 2.324 mmol)をDMF (17 mL)中に溶解し、0°Cへ冷却し、NHS (401 mg, 3.49 mmol)、続いて、DMF (6 mL)中のEDC (668 mg, 3.49 mmol)を添加した。これとは別に、ベンジル2-アミノ-3-(((3-メトキシ-3-オキソプロピル)カルバモイル)オキシ)プロパノアートのTFA塩(829 mg, 2.56 mmol)をDMF (10 mL)中に溶解し、0°Cで10分間攪拌し、次いで、DIEA (0.812 mL, 4.65 mmol)を添加した。この均一混合物を、化合物2を含有する反応混合物へ添加した。結果として生じた混合物を、0°Cで約1時間、次いで室温で一晩攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し(pH 5~7)、続いてRP HPLCによって精製し、化合物3 (149 mg, 80%収率)を得た。ESI MS: C₂₈H₄₀N₆O₁₂ [M+H]⁺ 653.28, 実測値653.2。

30

【0649】

パートC:

化合物3 (1.213 g, 1.859 mmol)を、加熱および攪拌をしながら、エタノール(80 mL)中に溶解し、次いで、室温へ冷却し、10% Pd/C (198 mg)をH₂下で添加した。室温で2時間後、LC-MSは反応が完了したことを示した。粗製生成物を濾過し、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、化合物4 (1.103 g, 約99%収率)を得た。ESI MS: C₂₁H₃₄N₆O₁₂ [M+H]⁺ 563.23, 実測値563.1。

【0650】

パートD:

化合物4 (1.05 g, 1.86 mmol)を、トルエン/DMFの混合物中に溶解し、ロータリーエバポレーションによって複数回濃縮し、残存エタノールを除去し、次いで、DMF (15 mL)中のH₂N-PEG₈-OMe (856 mg, 2.231 mmol)を添加した。反応混合物を0°Cへ冷却し、次いで、HOAt (380 mg, 2.79 mmol)、HATU (848 mg, 2.231 mmol)、DMF (5 mL)およびDIEA (0.812 mL, 4.65 mmol)を添加した。LC-MSは、反応が不完全であったことを示した。追加のHOAt (253 mg)およびHATU (353 mg)を添加し、混合物を室温へ温めた。室温で5時間後、反応混合物を約45分間35°Cへ温め、このとき、LC-MSは反応の完了を示した。粗製反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物5 (1.26 g, 73%収率)を得た。

40

50

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-8.25 (m, 5H, NH), 7.20 (t, 1H, NH), 7.00 (t, 1H, NH), 4.35-4.55 (m, 1H, CH), 3.93-4.20 (m, 2H, CH₂), 3.65-3.85 (m, 6H, CH₂), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.55-3.63 (m, 2H, CH₂), 3.50 (bs, 26H, CH₂O), 3.35-3.45 (m, 4H, CH₂), 3.23 (s, 3H, OMe), 3.12-3.25 (m, 4H, CH₂N), 2.45 (t, 2H, CH₂CO), 1.37 (s, 9H, *tert*-Bu). ESI MS:

C₃₈H₆₉N₇O₁₉ [M+H]⁺ 928.47, found 928.3

【0651】

パートE:

化合物5 (300 mg, 0.323 mmol)を水(3.5 mL)中に溶解し、0°CのLiOH (77 μLの4 M溶液)を添加した。反応をLC-MSによってモニターした。1.5時間後、追加の水性LiOH (38 μLの4 M溶液)を添加した。0°Cで20分後、反応を1 M HCl, pH約5で中和し、続いて、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用してC18 RP CombiFlashカラムにおいて精製し、化合物6 (253 mg, 86%収率)を得た。ESI MS: C₃₇H₆₇N₇O₁₉ [M+H]⁺ 914.45, 実測値914.0。

【0652】

パートF:

化合物6 (117 mg, 0.128 mmol)をDCM (3.75 mL)中に溶解し、0°CにてTFA (1.25 mL)で処理した。45分後、反応混合物を0°Cでロータリーエバポレーションによって濃縮し、TFA塩を得た。

【0653】

化合物6のTFA塩(119 mg, 0.128 mmol)をDMF (1.7 mL)中に溶解し、次いで、DIEA (5当量)を添加した。反応混合物を0°Cへ冷却し、次いで、DMF (0.5 mL)中の2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパノアート(109 mg, 0.256 mmol)を添加した。攪拌を0°Cで30分間、次いで室温で30分間継続し、このとき、LC-MS分析は反応が完了したことを示した。反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物7 (86 mg, 60%収率)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆ + 20 μL of D₂O) δ 12.07-12.25 (bs, 1H, CO₂H),

7.9-8.37 (m, 7H, NH), 7.11 (t, 1H, NH), 6.90-7.05 (s, 2H, CH=CH), 4.35-4.57 (m, 1H, CH),

3.95-4.20 (m, 2H, CH₂), 3.65-3.83 (m, 8H, CH₂), 3.25-3.65 (m, 40H, CH₂), 3.23 (s, 3H, OMe),

3.07-3.25 (m, 6H, CH₂), 2.20-2.43 (m, 6H, CH₂CO)

ESI MS: C₄₆H₇₇N₉O₂₃ [M+H]⁺ 1124.52, found 1124.0

【0654】

実施例2: 三量体PEG8 スキャフォールド(17)の合成

パートA:

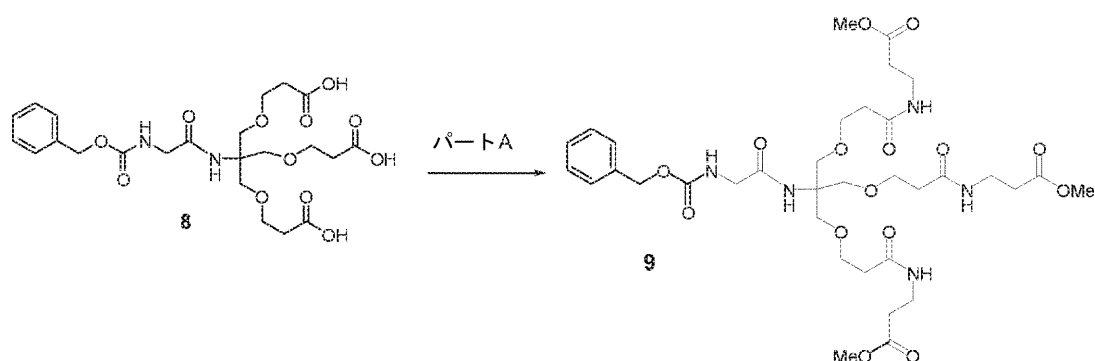
10

20

30

40

50



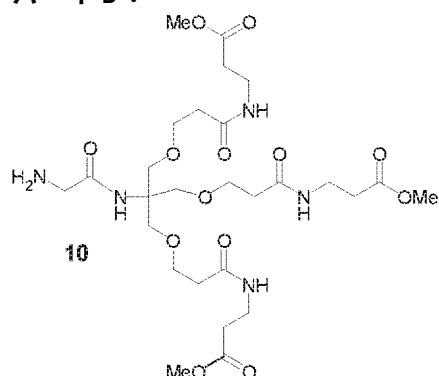
10

化合物8 (0.5 g, 0.946 mmol)をDCM/DMF (90:10, 25 mL)中に溶解し、次いで、H OAt (0.386 g, 2.84 mmol)およびEDC (0.635 g, 3.31 mmol)を添加し、結果として生じた混合物を0℃で15～20分間撹拌した。これとは別に、DCM/DMF (9:1, 5 mL)中のβ-Ala-OMe塩酸塩(0.462 g, 3.31 mmol)をDIEA (0.578 mL, 3.31 mmol)で処理し、次いで、反応混合物へ添加した。追加のDIEA (0.578 mL)を添加し、反応混合物を室温へ温め、一晩撹拌した。LC-MSは、反応がほぼ完了したことを示した。粗製反応混合物をDCMで希釈し、HCl (鹼水中0.2 M)、鹼水および水性NaOH (鹼水中0.2 M)、そして鹼水で、連続的に洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、化合物9が得られ、これをそのまま使用した。ESI MS: C₃₅H₅₃N₅O₁₅ [M+H]⁺ 784.35; 実測値784.0。

20

【0655】

パートB:

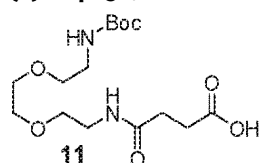


30

エタノール(50 mL)中の化合物9 (735 mg, 0.938 mmol)へ、10% Pd/C (100 mg, 0.094 mmol)をH₂下で添加した。LC-MSが反応の完了を示したとき、反応混合物をCeliteによって濾過し、濃縮し、化合物10 (0.565 g, 93%収率)を得た。ESI MS: C₂₇H₄₇N₅O₁₃ [M+H]⁺ 650.32; 実測値650.0。

【0656】

パートC:



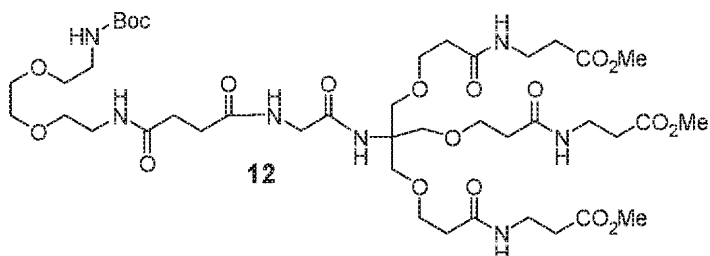
40

0℃の、CHCl₃ (25 mL)中のtert-ブチル (2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル)カルバメート(1 g, 4.03 mmol)へ、ジヒドロフラン-2,5-ジオン(0.403 g, 4.03 mmol)を添加し、反応混合物を室温へ温めた。20時間後、反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、化合物11 (1.535 g)を得た。ESI MS: C₁₅H₂₈N₂O₇ [M-H]⁻ 347.19; 実測値347.2。

【0657】

50

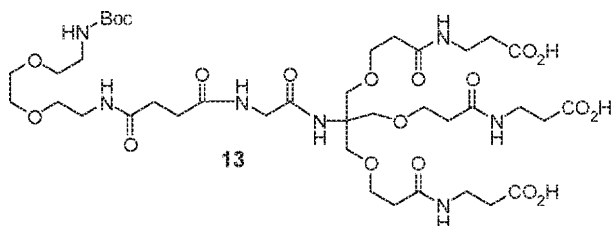
パートD:



0℃のDMF (4.3 mL)中の化合物11 (201 mg, 0.576 mmol)へ、HOAt (115 mg, 0.847 mmol)およびEDC (162 mg, 0.847 mmol)を添加した。15分後、DMF (0.7 mL)中の化合物10 (220 mg, 0.339 mmol)、続いてDIEA (0.148 mL, 0.847 mmol)を添加した。反応混合物を室温へ徐々に温め、一晩攪拌し、次いで、ロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物12 (250 mg, 75%収率)を得た。ESI MS: $C_{42}H_{73}N_7O_{19}$ $[M+H]^+$ 979.5; 実測値980.0。

【0658】

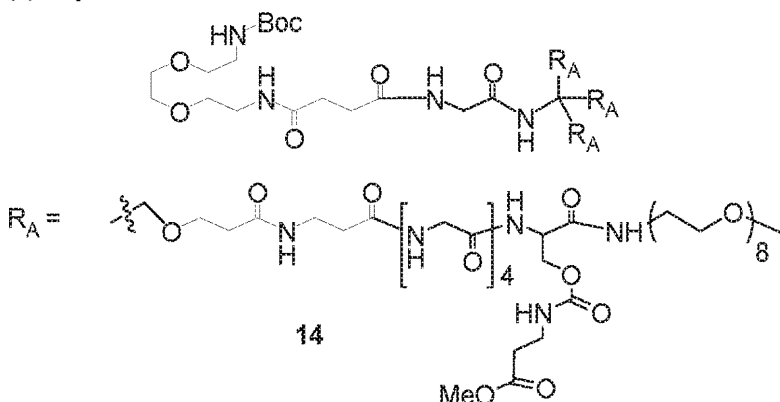
パートE:



0℃のMeOH (4 mL)および水(0.5 mL)中の化合物12 (250 mg, 0.255 mmol)へ、NaOH (水(0.5 mL)中51.0 mg, 1.275 mmol)を添加した。45分後、反応混合物を室温へ温め、室温で3時間攪拌し、次いで、水性HCl (1M)で中和し、濃縮し、C18 RPクロマトグラフィーによって精製し、化合物13 (207 mg, 87%収率)を得た。ESI MS: $C_{39}H_{67}N_7O_{19}$ $[M+H]^+$ 938.45; 実測値938.0。

【0659】

パートF:

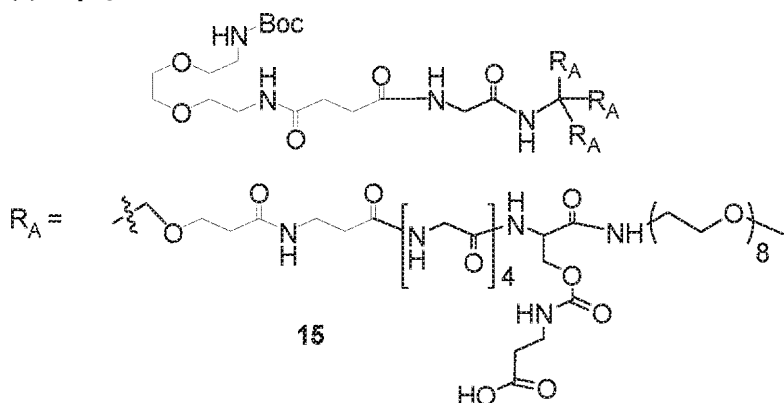


0℃の水(1.5 mL)中の化合物13 (90 mg, 0.096 mmol)へ、NMP (350 μ L)中のHOAt (65.3 mg, 0.480 mmol)、続いてEDC (92 mg, 0.480 mmol)を添加した。反応混合物を15分間攪拌した。これとは別に、化合物5 (294 mg, 0.355 mmol)を、TFAを使用して脱保護し、中和し、反応混合物へ添加した。結果として生じた反応混合物のpHをpH 7へ調節し、反応混合物を室温へ徐々に温め、一晩攪拌した。粗製材料をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C

18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物14 (258 mg, 80%収率)を得た。ESI MS: $C_{138}H_{244}N_{28}O_{67}$ $[M+2H]^{2+}/2 = 1683.3$; 実測値1683.3。

【0660】

パートG:



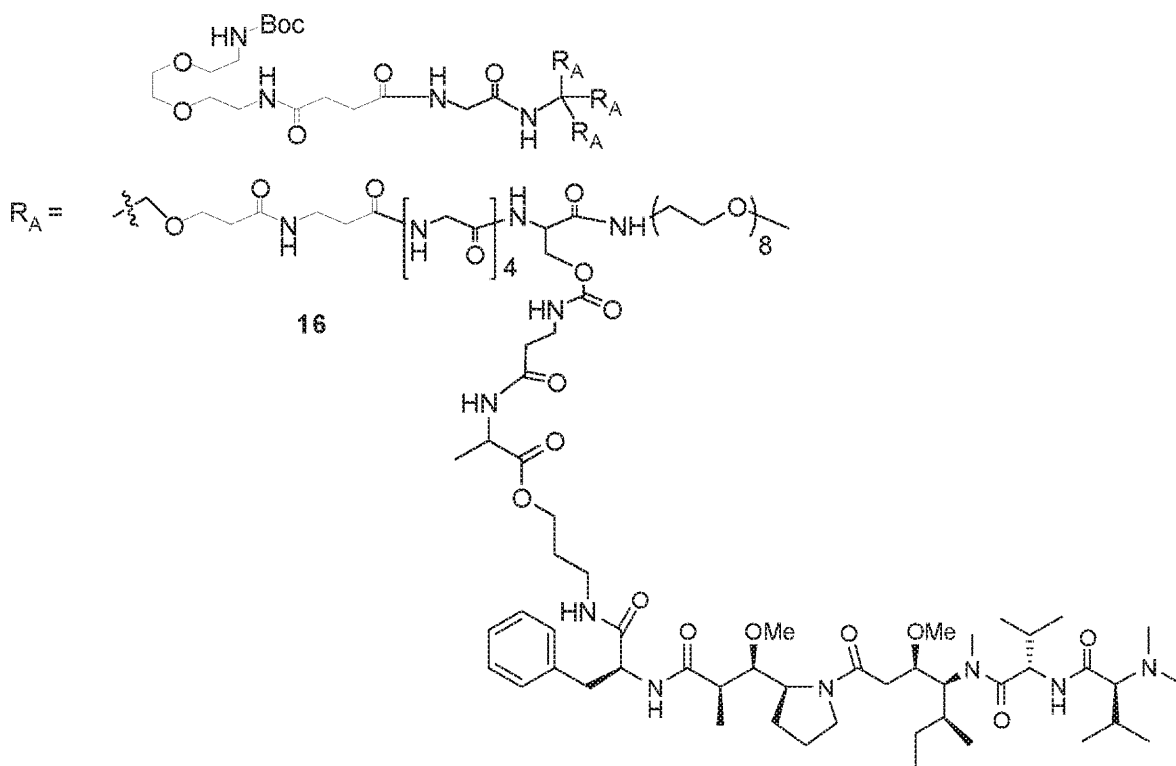
10

水(3 mL)中の化合物14 (222 mg, 0.066 mmol)を、実施例1、パートEに記載されるようにLiOH (16 mg)と反応させ、化合物15 (180 mg, 82%収率)を得た。ESI MS: $C_{135}H_{238}N_{28}O_{67}$ $[M+2H]^{2+}/2 = 1662.8$; 実測値1662.3。

【0661】

20

パートH:



30

40

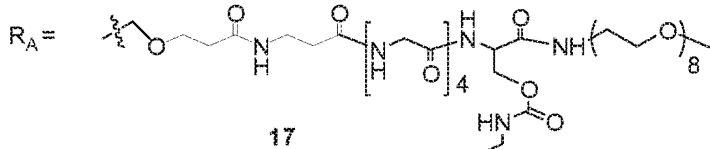
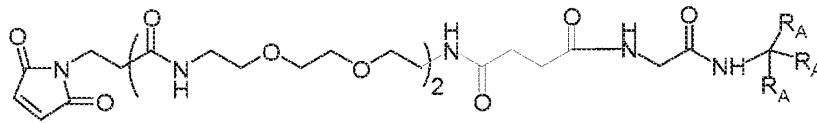
0℃の水(4.5 mL)中の化合物15 (157 mg, 0.047 mmol)へ、NMP (500 μL)中のHOAt (32.1 mg, 0.236 mmol)、およびEDC (27.2 mg, 0.142 mmol)を添加し、結果として生じた反応混合物を15分間攪拌した。これとは別に、水(1.5 mL)中のアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(182 mg, 0.165 mmol; US 8,865,383に記載されるように調製)およびNMP (250 μL)の混合物を、中和し、次いで、0℃の反応混合物へ添加した。攪拌を0℃で1.5時間継続し、次いで、室温で23時間攪拌し、このとき、LC-MSは反応の完了を示した。粗製反応混合物をロータリーエバポレーションによ

50

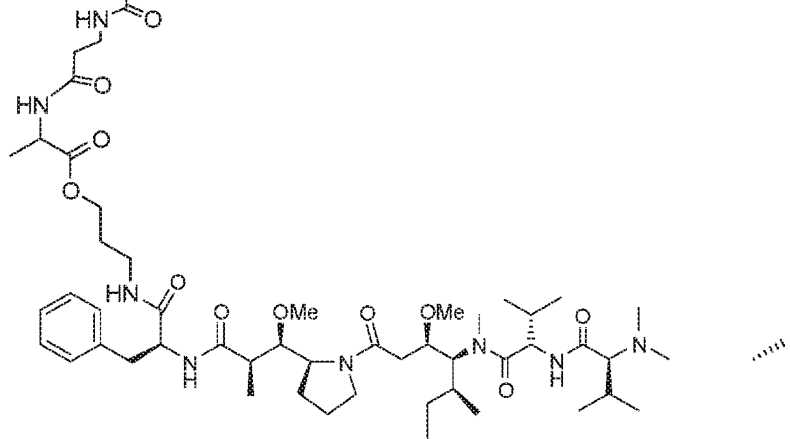
て濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物16 (177 mg, 63%収率)を得た。ESI MS: $C_{273}H_{469}N_{49}O_{91}$ $[M+3H]^{3+}/3 = 1964.46$; 実測値1964.5。

【0662】

パートI:



17



10

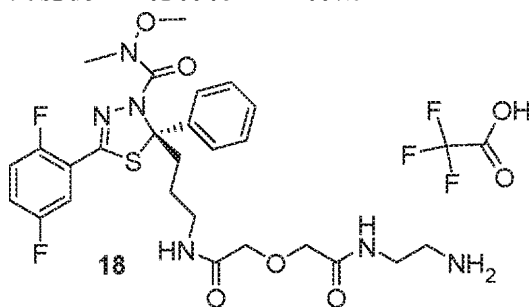
20

DCM中の化合物16のTFA塩(40.3 mg, 6.96 μ mol)を、反応混合物が塩基性になるまでDIEAで処理し、次いで、0°Cへ冷却し、その後、2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパノアート(14.80 mg, 34.8 μ mol)を添加した。45分後、LC-MS分析は反応が完了したことを示した。粗製反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、スキャフォールド17 (30 mg, 71%収率)を得た。ESI MS: $C_{282}H_{479}N_{51}O_{95}$ $[M+5H]^{5+}/5 = 1221.084$ 実測値1221.0; $[M+7H]^{7+}/7 = 872.49$ 実測値872.4。

30

【0663】

実施例3：化合物18の合成



18

40

0°CのDMF (150 μ L)中の2,2-ジメチル-4,9-ジオキソ-3,11-ジオキサ-5,8-ジアザトリデカン-13-酸(4.60 mg, 0.017 mmol; WO 2014/124317A1に記載されるように調製)およびARRY-520 (7 mg, 0.017 mmol)へ、HOAt (3.40 mg, 0.025 mmol)およびHATU (9.49 mg, 0.025 mmol)、続いてDIEA (5.82 μ L, 0.033 mmol)を添加し、攪拌を95分間継続した。

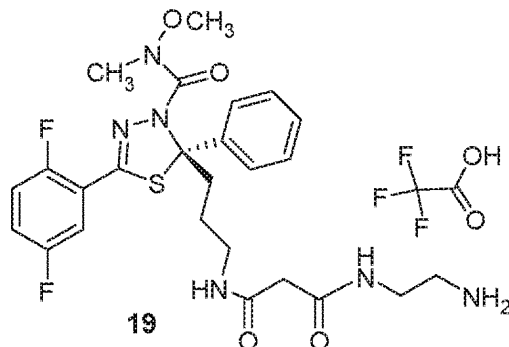
50

【0664】

反応を酢酸の添加によってクエンチし、粗製混合物をC18 RP HPLCによって精製し、Boc保護化合物18 (7 mg, 62%収率)を得た。ESI MS: $C_{31}H_{40}F_2N_6O_7S$ $[M+H]^+$ 679.26; 実測値678.9。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物18を得た。

【0665】

実施例4：化合物19の合成

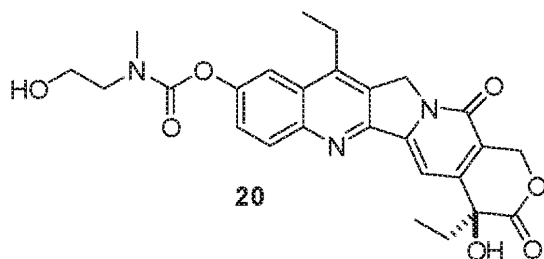


化合物19を、2,2-ジメチル-4,9-ジオキソ-3,11-ジオキサ-5,8-ジアザトリデカン-13-酸の代わりに2,2-ジメチル-4,9-ジオキソ-3,11-ジオキサ-5,8-ジアザトリデカン-13-酸(.86 mg, 0.024 mmol)を使用したことを除いて、実施例3に記載されるように調製した。Boc保護化合物19: ESI MS: $C_{30}H_{38}F_2N_6O_6S$ $[M+H]^+$ 649.25; 実測値648.8。

【0666】

実施例5：化合物21の合成

パートA：



0°CのTHF (380 mL)中のSN38 (4.415 g, 11.25 mmol)へ、THF (65 mL)中のHOBt水和物(1.725 g, 11.25 mmol)を徐々に添加し、続いて、THF (30 mL)中の4-ニトロフェニルカルボノクロリダート(4.54 g, 22.50 mmol)を滴下し、その後、DIEA (9.83 mL, 56.6 mmol)を添加した。1時間後、THF (65 mL)中の追加のHOBt水和物(1.725 g, 11.25 mmol)、DIEA (9.83 mL, 56.6 mmol)、およびTHF (10 mL)中の4-ニトロフェニルカルボノクロリダート(1.135 g, 5.6 mmol)を添加した。2.5時間後、純粋な2-(メチルアミノ)エタノール(5.02 mL, 62.4 mmol)を添加し、結果として生じた反応混合物を、一晩、室温へ温めた。粗製反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物20 (3.695 g, 71.4%収率)を得た。ESI MS: $C_{26}H_{27}N_3O_7$ $[M+H]^+$ 494.18; 実測値494.0。

【0667】

パートB：

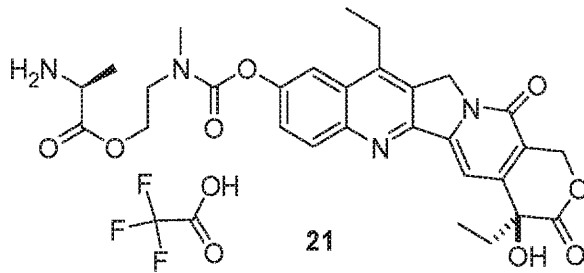
10

20

30

40

50

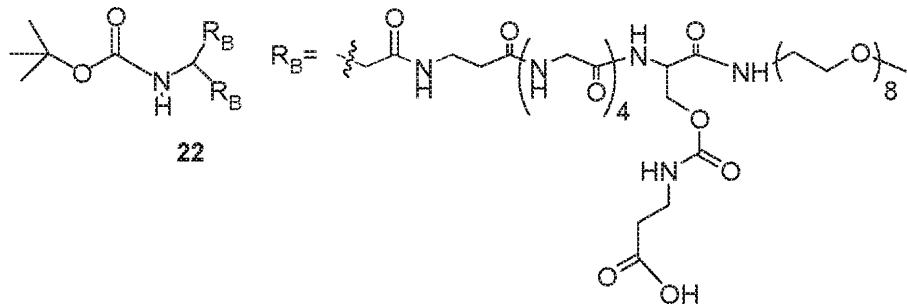


0°Cの無水DCM (170 mL)中のBoc-アラニン(0.767 g, 4.05 mmol)へ、EDC (1.554 g, 8.11 mmol)、続いてDMAP (0.495 g, 4.05 mmol)を添加した。10分後、無水DCM (55)中の化合物20 (2.0 g, 4.05 mmol)を35分間にわたって添加した。反応混合物を、1～1.5時間にわたって徐々に室温へ温めた。LC-MS分析は反応が完了したことを示した。粗製反応混合物をロータリーエバポレーションによって濃縮し、溶離剤としてHOAc (0.1 %)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、Boc保護化合物21 (1.70 g, 63%収率)を得た。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物21 (1.97 g, 51%収率)を得た。ESI MS: $C_{29}H_{32}N_4O_8$ $[M+H]^+$ 565.2; 実測値565.4。

【0668】

実施例6：二量体PEG8スキャフォールド(24)の合成

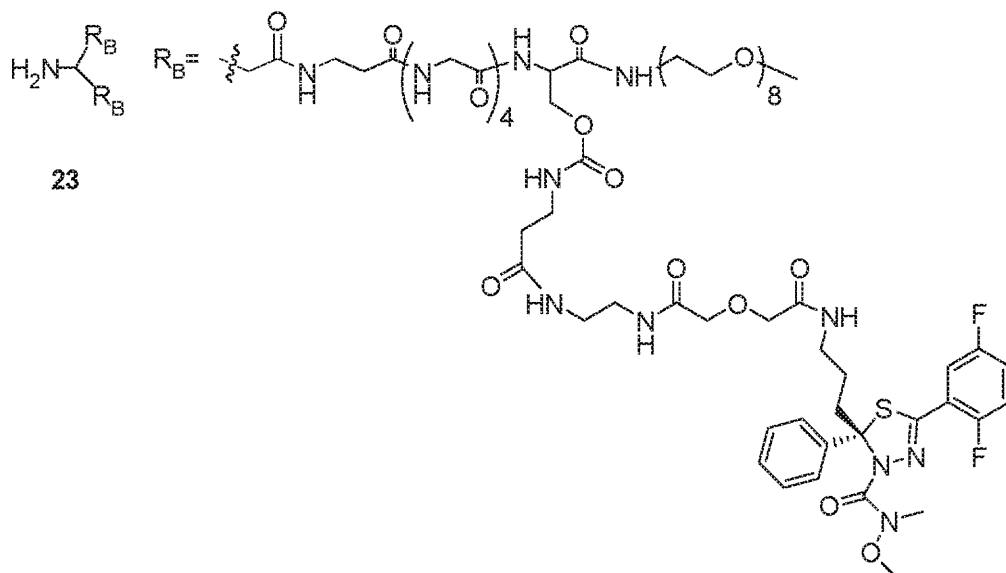
パートA：



化合物22のメチルエステル(0.495 g, 91%収率)を、実施例2、パートFに記載の手順を使用して、3,3'-((3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタンジオイル)ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸(105 mg, 0.271 mmol; Atwell et al, Journal of Medicinal Chemistry, 29(1), 69-74; 1986およびW02004089362に記載の手順を使用してBoc保護ホモアスパラギン酸から調製)および化合物5から合成した。ESI MS: $C_{82}H_{145}N_{17}O_{40}$ m/z : $[M+2H]^{2+}/2$ 1004.99 実測値1004.5。化合物22のメチルエステルを、実施例1、パートEに記載の手順を使用して、LiOHでの処理によって除去し、化合物22 (456 mg, 93%収率)を得た。ESI MS: $C_{80}H_{141}N_{17}O_{40}$: $[M+H]$ 1980.95; 実測値1980.9。

【0669】

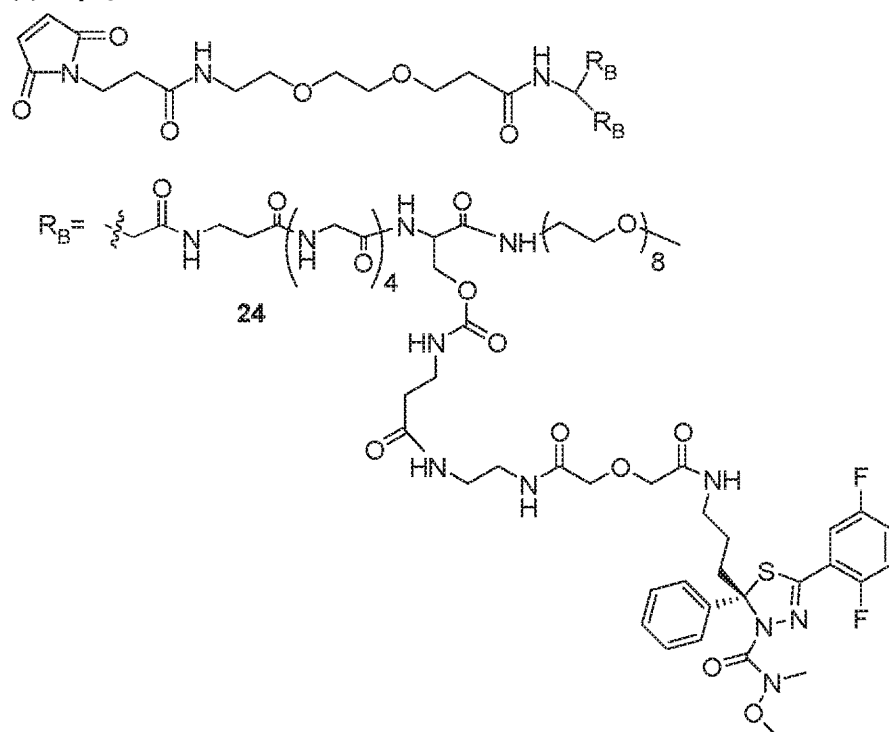
パートB：



Boc保護化合物23を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物22 (5.14 mg, 2.59 μ mol)および化合物18 (3 mg, 5.18 μ mol)より調製した。ESI MS: $C_{132}H_{201}F_4N_{29}O_{48}S_2$: $[M+2H]^{2+}/2$ 1551.18; 実測値1550.7。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物23を得た。

【0670】

パートC



スキファールド24 (3.05 mg)を、実施例2、パートIに記載の手順を使用して、化合物23より調製した。ESI MS: $C_{141}H_{211}F_4N_{31}O_{52}S_2$: $[M+3H]^{3+}/3$ 1105.17; 実測値1105.15。

【0671】

実施例7：スキファールド24のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート25)の合成

10

20

30

40

50



30

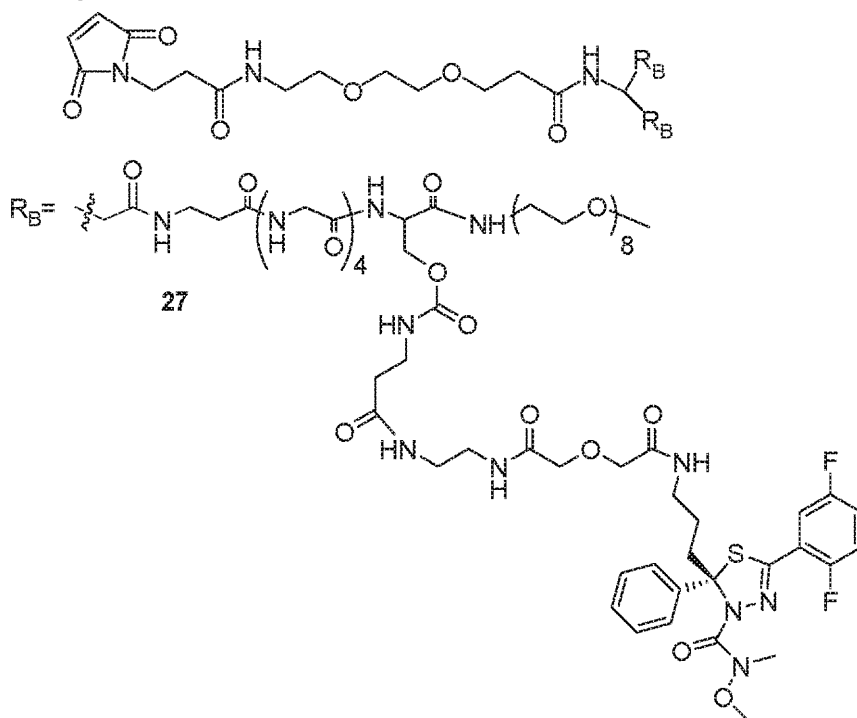
実施例8：二量体PEG8スキャフォールド(27)の合成

40

Boc保護化合物26を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物22 (8.76 mg, 4.42 μmol)および化合物19 (4.85 mg, 8.84 μmol)より調製した。ESI MS: $\text{C}_{130}\text{H}_{197}\text{F}_4\text{N}_{29}\text{O}_{46}\text{S}_2$ $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}/2$ 1521.16 実測値1521.2。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物26を得た。

【0673】

パートB:



スキファールド27 (4.05 mg)を、実施例2、パートIに記載の手順を使用して、化合物26より調製した。ESI MS: $\text{C}_{139}\text{H}_{207}\text{F}_4\text{N}_{31}\text{O}_{50}\text{S}_2$ m/z : $[\text{MH}+2\text{H}]^{2+}/2 = 1626.7$ 実測値1626.70; $[\text{MH}+3\text{H}]^{3+}/3 = 1084.80$ 実測値1084.81。

【0674】

実施例9: スキファールド27のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート28)の合成

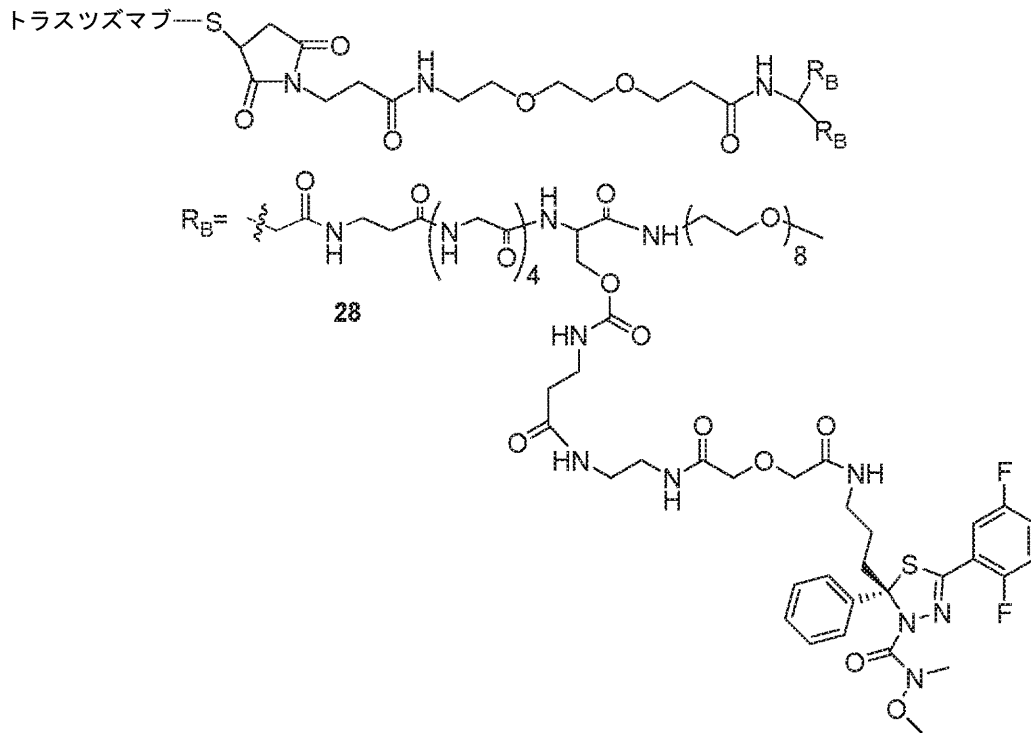
10

20

30

40

50



10

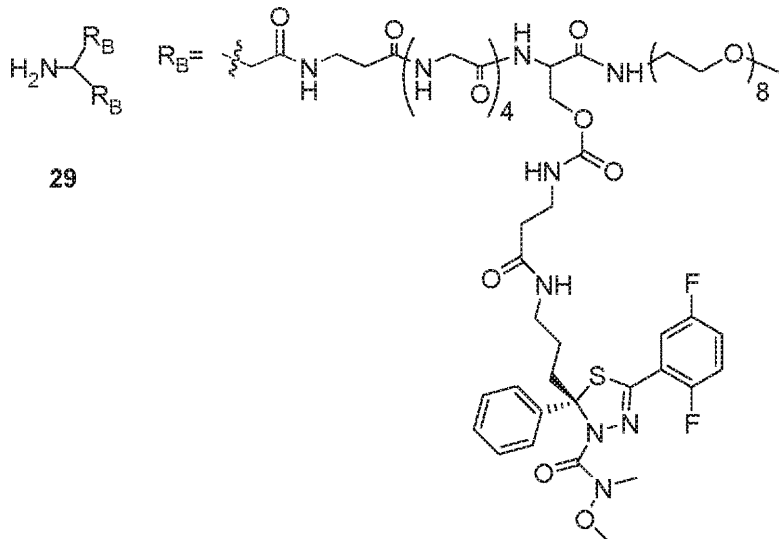
20

コンジュゲート28を、実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド27より調製した。精製コンジュゲートは、トラスツズマブに対する薬物の比率が2.8であった。

【0675】

実施例10：二量体PEG8スキャフォールド(30)の合成

パートA：



30

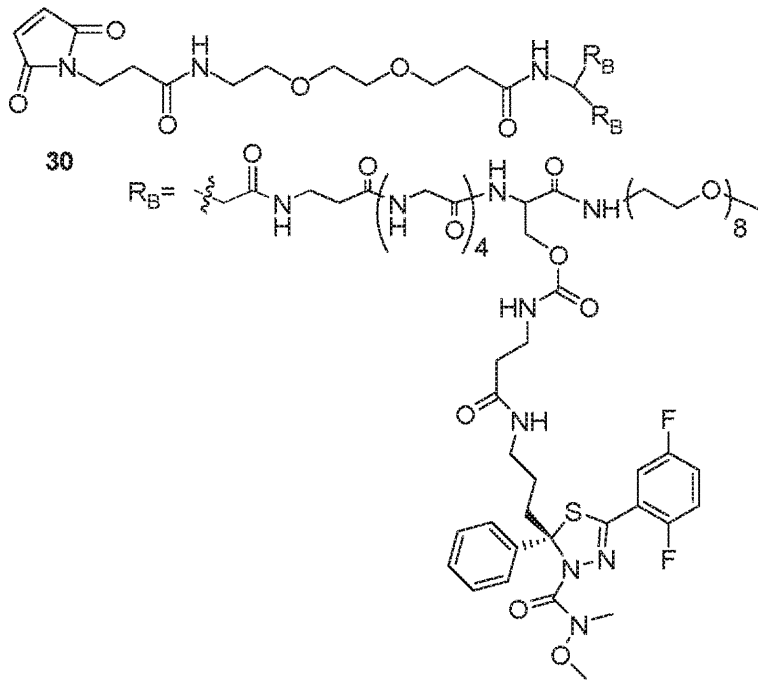
40

Boc保護化合物29を、EDCの代わりにHATU (7.20 mg, 0.019 mmol)を使用したことを除いて、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物22 (7.5 mg, 3.79 μ mol) およびARRY-520 (1.910 mg, 4.54 μ mol)より調製した。ESI MS: $C_{120}H_{181}F_4N_{25}O_{42}S_2$; $[M+2H]^{2+}/2$ 1393.11; 実測値1392.8。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物29を得た。

【0676】

パートB：

50

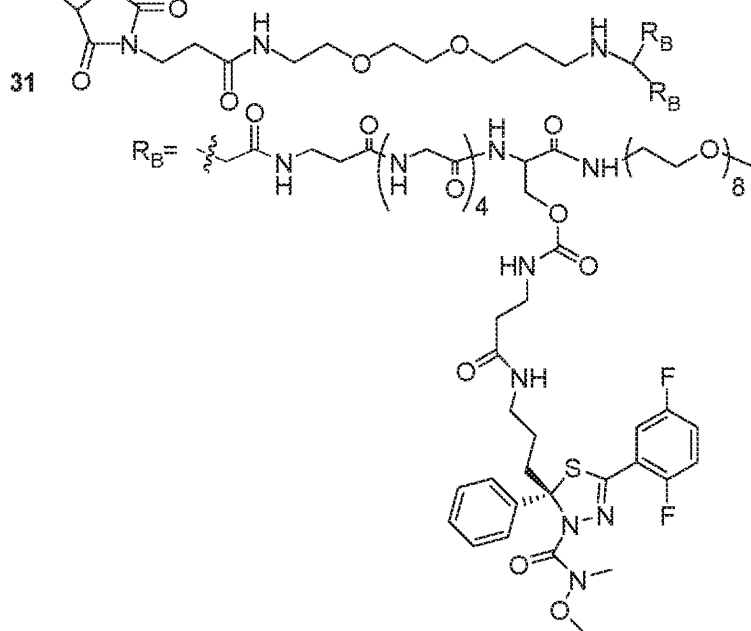


スキファールド30 (5 mg, 75%収率)を、実施例2、パートIに記載の手順を使用して、化合物29より調製した。ESI MS: $C_{129}H_{191}F_4N_{27}O_{46}S_2$ m/z $[M+2H]^{2+}/2$ 1498.14; 実測値1497.8。

【0677】

実施例11：スキファールド30のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート31Aおよび31B)の合成

トラスツズマブ—S



コンジュゲート31Aおよび31Bを、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド30より調製した。精製コンジュゲート30Aは、トラスツズマブに対する薬物の比率が7.8であり、コンジュゲート30Bは、トラスツズマブに対する薬物の比率が7.6であった。

【0678】

実施例12：二量体PEG8スキファールド(33)の合成
パートA：



【 0 6 7 9 】

20



【 0 6 8 0 】

40



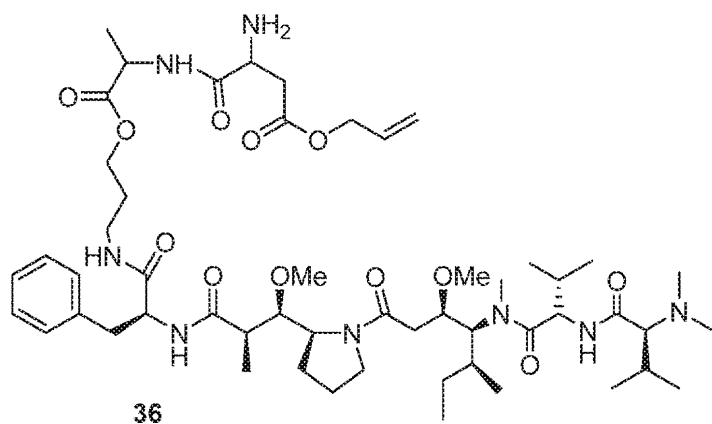
20

30

40



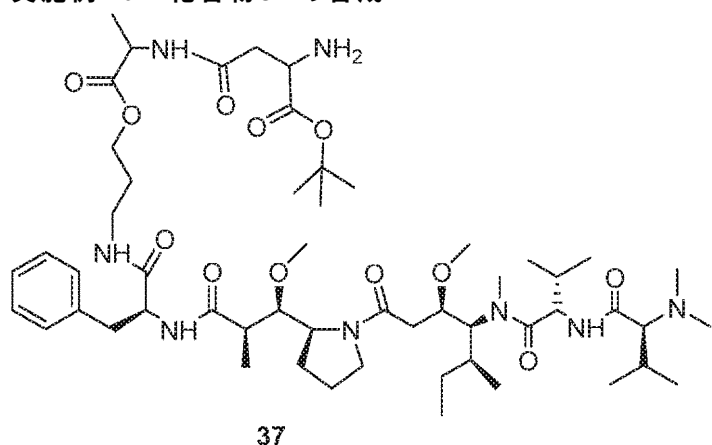
実施例15：化合物36の合成



化合物36を、Boc-Glu(OtBu)-OHの代わりにBoc-Asp(OAll)-OH (80 mg, 0.292 mmol)を使用したことを除いて、実施例14に記載されるように調製した。ESI MS (Boc保護化合物36): $C_{58}H_{96}N_8O_{14}$ $[M+H]^+$ 1129.70; 実測値1129.6。

【0683】

実施例16：化合物37の合成



化合物37を、Boc-Glu(OtBu)-OHの代わりにBoc-Asp(OtBu)-OH (1 g, 0.857 mmol)を使用したことを除いて、実施例14に記載されるように調製した。ESI MS: $C_{58}H_{96}N_8O_{14}$ $[M+H]^+$ 1129.70; 実測値1129.6。

【0684】

実施例17：グルカミンスキャフォールド42の合成

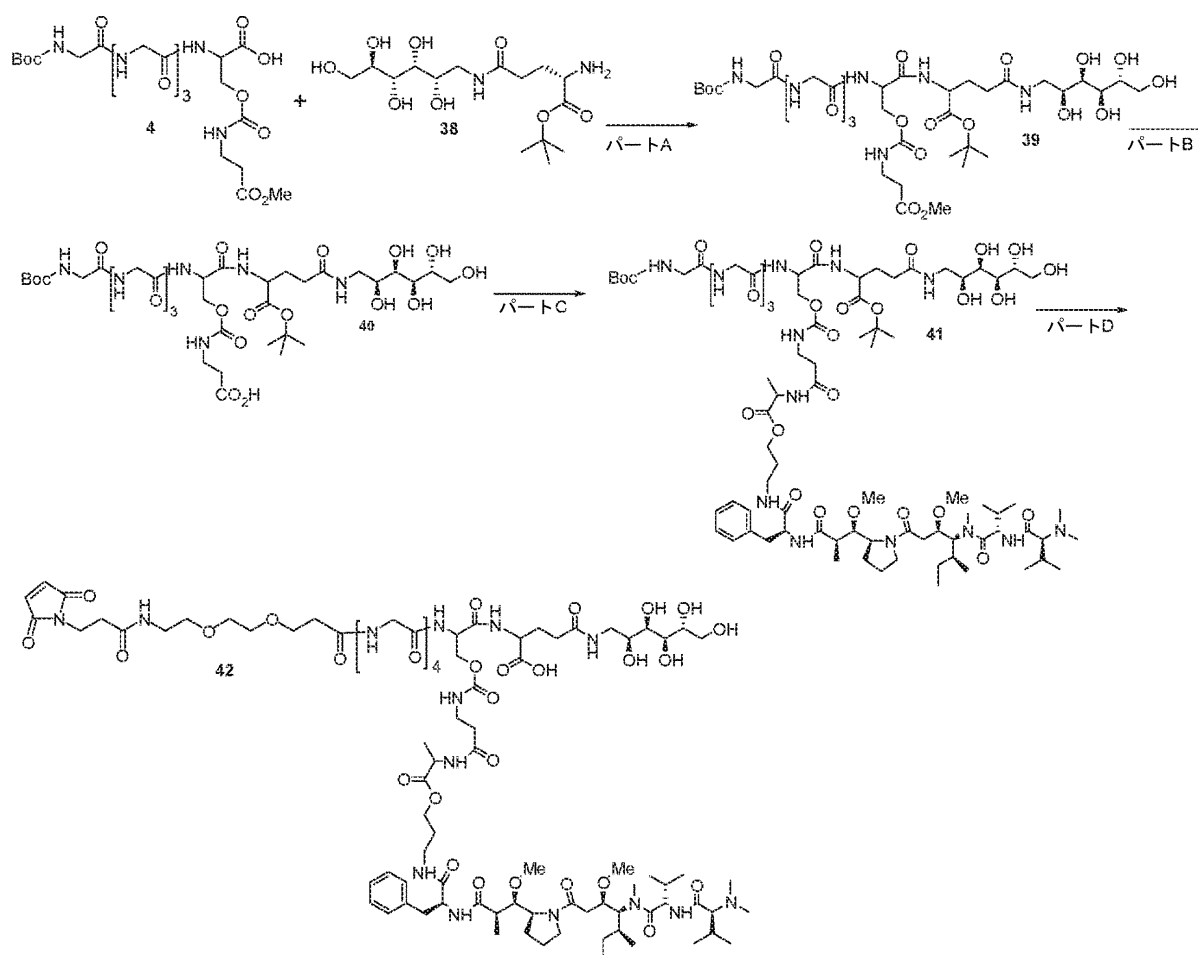
10

20

30

40

50



パートA:

Boc保護化合物38を、実施例1、パートBに記載の手順に従って、0℃のDMF (5 mL)中のBoc-Glu-OH (837 mg, 2.76 mmol)をNHS (476 mg, 4.14 mmol)およびEDC (794 mg, 4.14 mmol)と反応させ、続いて、8 mLのDMF (8 mL)および水(2.5 mL)中のD-グルカミン(500 mg, 2.76 mmol)を添加することによって、調製した。生成物を、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製した(737 mg, 57%収率)。ESI MS: $C_{20}H_{38}N_2O_{10}$ $[M+H]^+$ 467.25; 実測値467.3。Boc保護基をTFAでの処理によって除去し、化合物38を得た。ESI MS: $C_{15}H_{30}N_2O_8$ $[M+H]^+$ 367.2; 実測値367.1。

【0685】

化合物39を、実施例1、パートDに記載の手順を使用して、化合物4 (80 mg, 0.143 mmol)および化合物38 (80 mg, 0.218 mmol)から合成した(72 mg, 55%収率)。ESI MS: $C_{36}H_{62}N_8O_{19}$ $[M+H]^+$ 911.4; 実測値911.3。

【0686】

パートB:

化合物40を、Nicolaou, K.C. et al. Angew. Chem. Int. Ed. 44, 1378-1382, 2005に記載の手順を使用して、化合物39 (21 mg, 0.023 mmol)およびトリメチルスタナノール(29.2 mg, 0.161 mmol)から合成し、続いて、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製した(15 mg, 72.5%収率)。ESI MS: $C_{35}H_{60}N_8O_{19}$ $[M+H]^+$ 897.4; 実測値897.3。

【0687】

パートC:

化合物41を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物40 (15.0 mg, 0.017 mmol)およびアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(19.52 mg,

0.017 mmol ; US 8,865,383に記載されるように調製)から合成した(18 mg, 61%収率)。
。ESI MS: $C_{81}H_{137}N_{15}O_{27}$ m/z: $[M+2H]^{2+}/2$ 877.5; 実測値877.5。

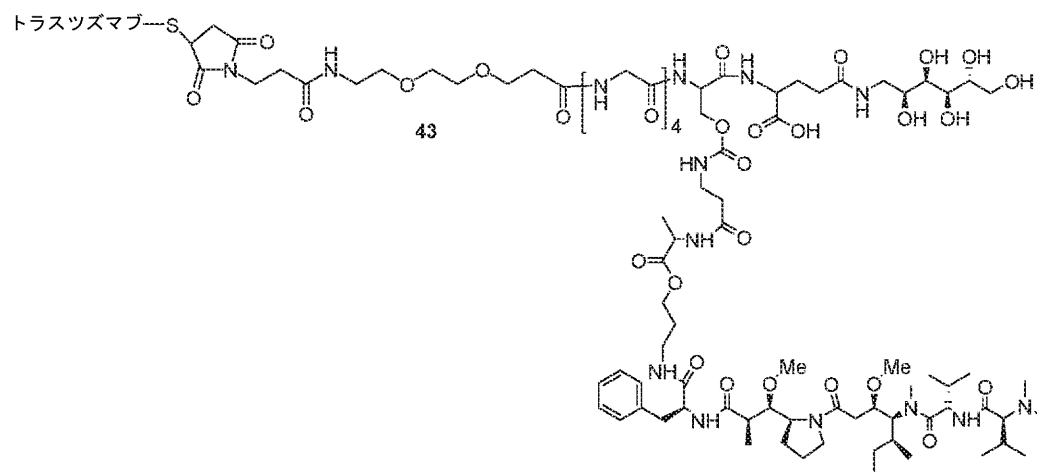
【0688】

パートD:

スキファールド42を、実施例2、パートIに記載の手順を使用して、化合物41 (18 mg, 10.27 μ mol)および2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシプロパノアト(6.39 mg, 0.015 mmol)から合成した(7 mg, 53%収率)。ESI MS: $C_{86}H_{139}N_{17}O_{31}$ m/z: $[M+2H]^{2+}/2$ 953.99; 実測値953.9。

【0689】

実施例18: スキファールド42のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート43Aおよび43B)の合成



コンジュゲート43Aおよび43Bを、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド42から調製した。精製コンジュゲート43Aは、トラスツズマブに対する薬物の比率が6.6であり、コンジュゲート43Bは、トラスツズマブに対する薬物の比率が6.5であった。

【0690】

実施例19: 単量体PEG8スキファールド(45)の合成

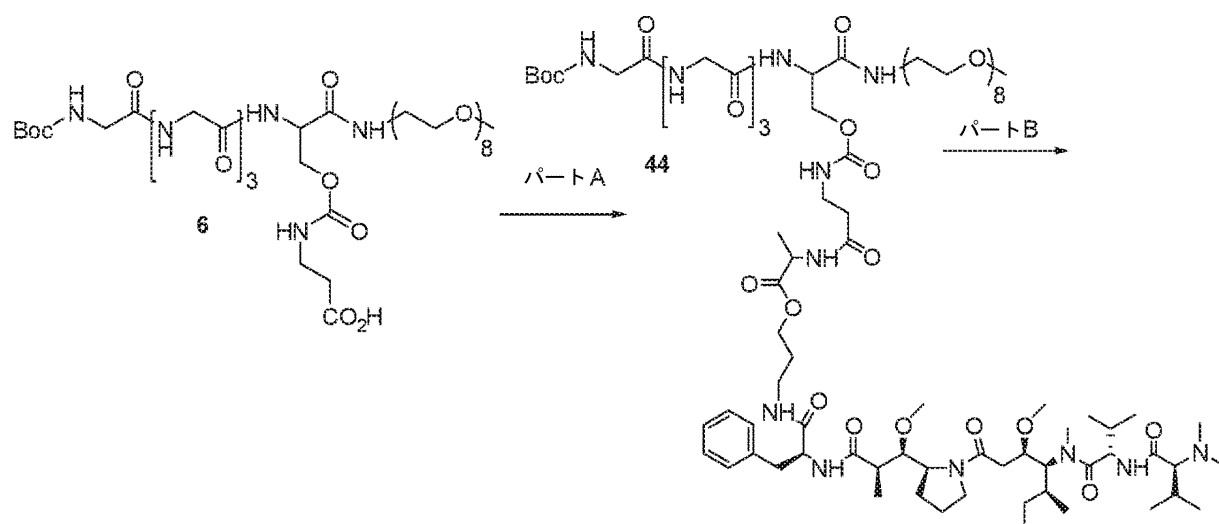
10

20

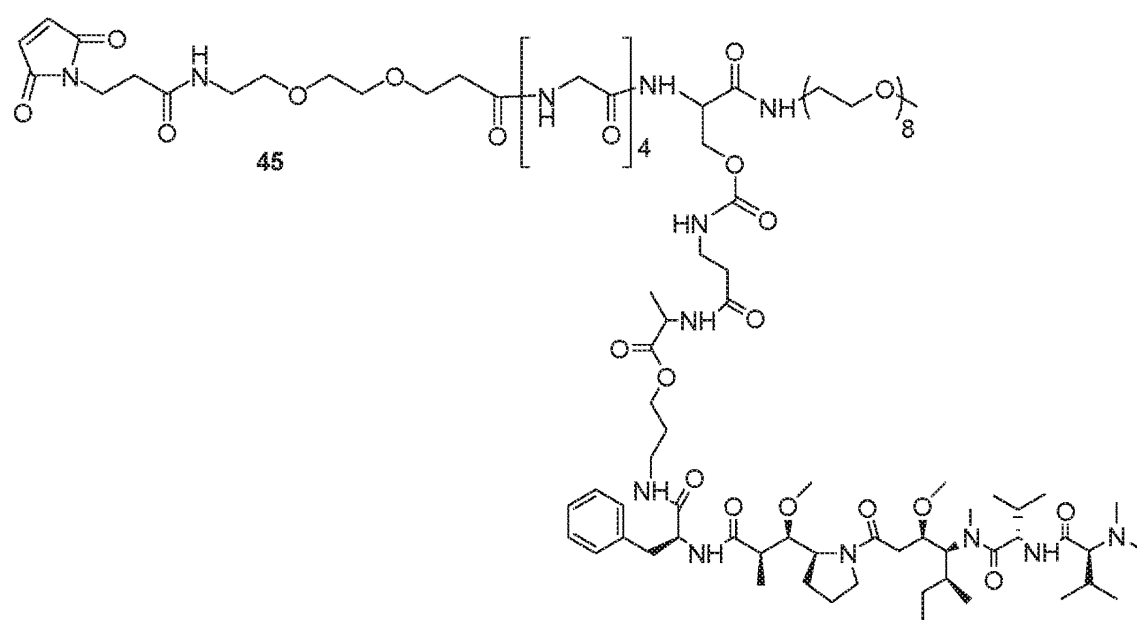
30

40

50



10



20

30

パート A :

化合物44を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物6 (20 mg, 0.022 mmol)およびアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(25.5 mg, 0.022 mmol; US 8,865,383に記載されるように調製)から合成した(10 mg, 25%収率)。ESI MS: $C_{83}H_{144}N_{14}O_{27}$ m/z : $[M+2H]^{2+}/2$ 885.5 実測値885.6。

【0691】

パート B :

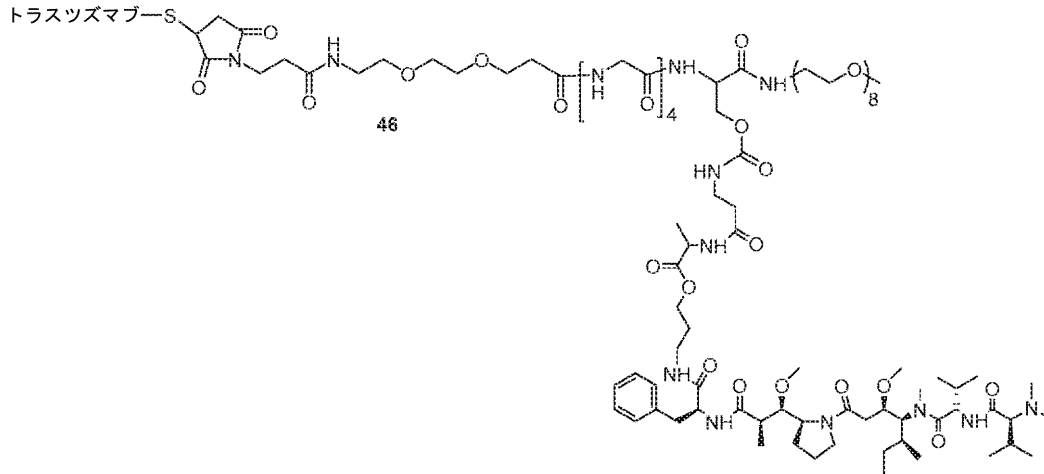
スキャフォールド45を、実施例2、パートIに記載の手順を使用して、化合物44 (9.5 mg, 5.65 μ mol)および2,5-ジオキソピロリジン-1-イル3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシプロパノート(4.84 mg, 0.011 μ mol)から合成した(8 mg, 71%収率)。ESI MS: $C_{92}H_{154}N_{16}O_{31}$ $[M+H]^{2+}/2$ 990.55 実測値990.6。

40

【0692】

実施例20：スキャフォールド45のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート46Aおよび46B)の合成

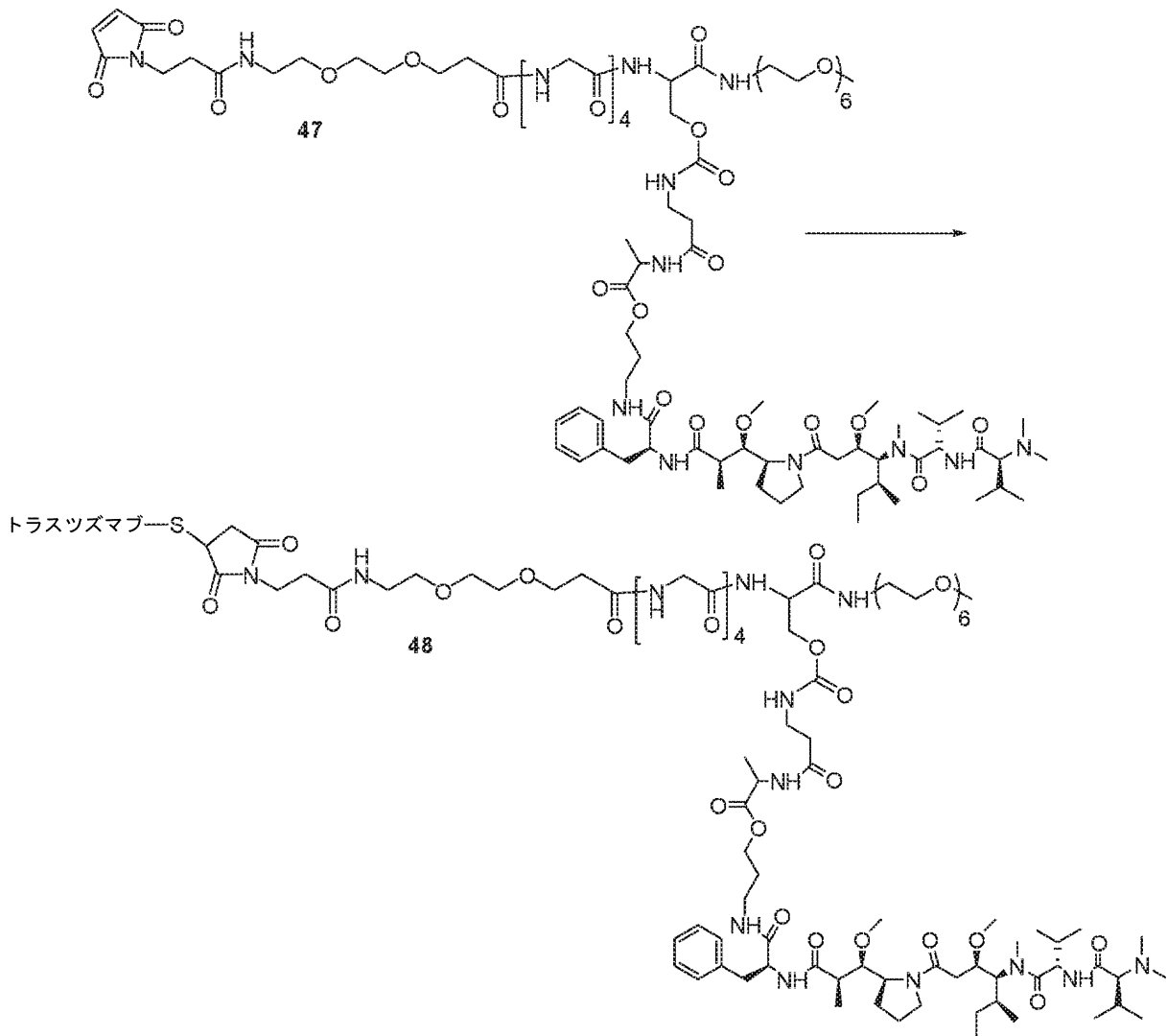
50



コンジュゲート46Aおよび46Bを、実施例7に記載の手順を使用して、スキファオール
ド45から調製した。精製コンジュゲート46Aは、トラスツズマブに対する薬物の比率が6.
8であり、コンジュゲート46Bは、トラスツズマブに対する薬物の比率が6.5であった。

【0693】

実施例21：スキファオール47のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート48)の
合成



10

20

30

40

50

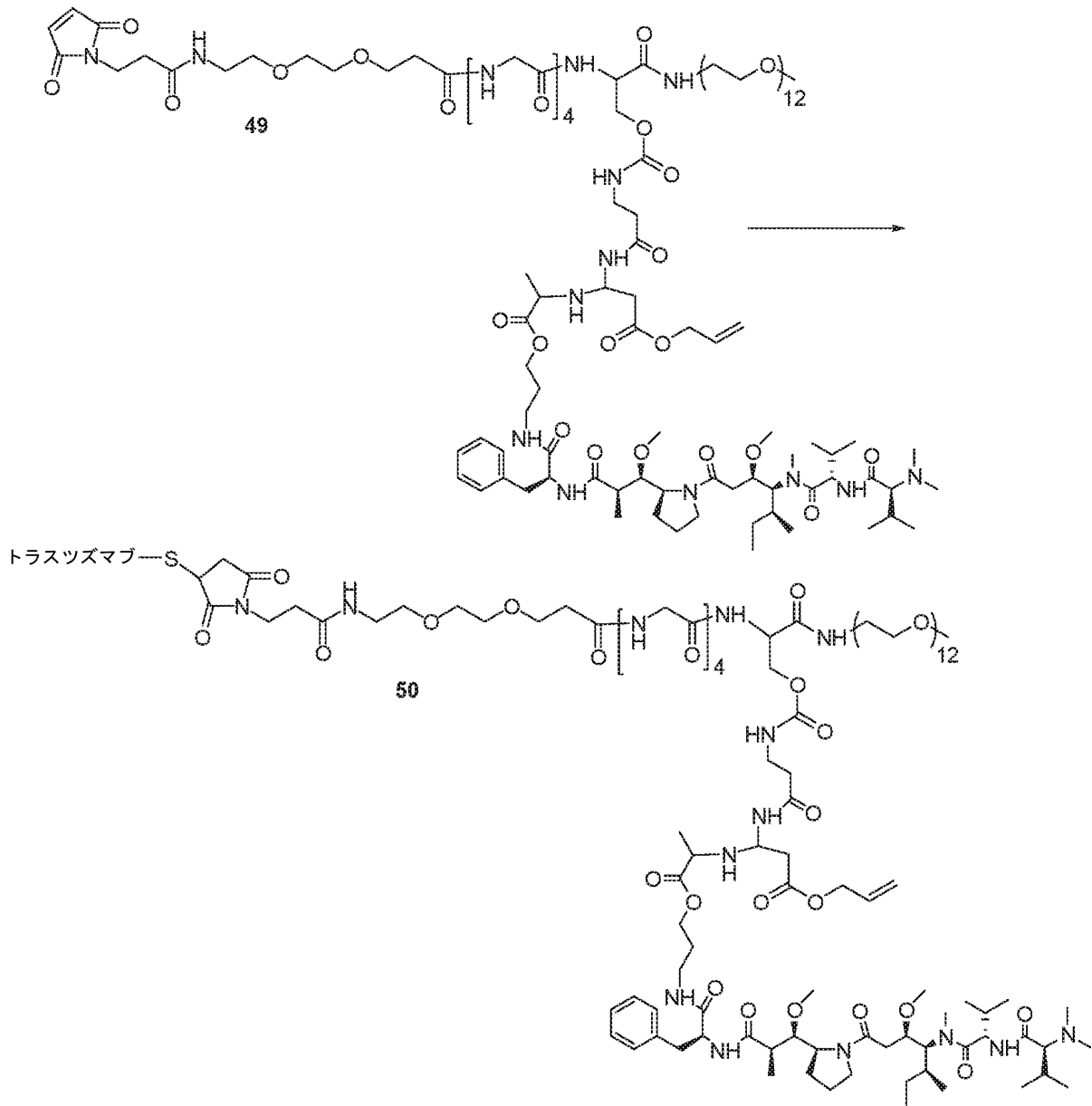
スキファールド47を、化合物6のPEG6類似体(20 mg, 0.024 mmol)およびアウリス
タチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(29.7 mg, 0.025 mmol; US 8,865
,383に記載されるように調製)を実施例19、パートAにおいて使用したことを除いて、実
施例19に記載されるように合成した。ESI MS (化合物47): $C_{88}H_{146}N_{16}O_{29}$ $[M+2H]^{2+}$
/2 946.52; 実測値946.5。

【0694】

コンジュゲート48を、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド47より調製
した。精製コンジュゲート48は、トラスツズマブに対する薬物の比率が5.5であった。

【0695】

実施例22：スキファールド49のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート50)の
合成



スキファールド49を、化合物6のPEG12類似体(101 mg, 0.092 mmol)および化合
物36 (95 mg, 0.092 mmol)を実施例19、パートAにおいて使用したことを除いて、実
施例19に記載されるように合成した。ESI MS (化合物49): $C_{103}H_{172}N_{16}O_{35}$; $[M+2H]$
 $^{2+}$ /2 1097.6 実測値1098.0; $[M+Na+H]^{2+}$ /2 1108.6; 実測値1108.5。

【0696】

10

20

30

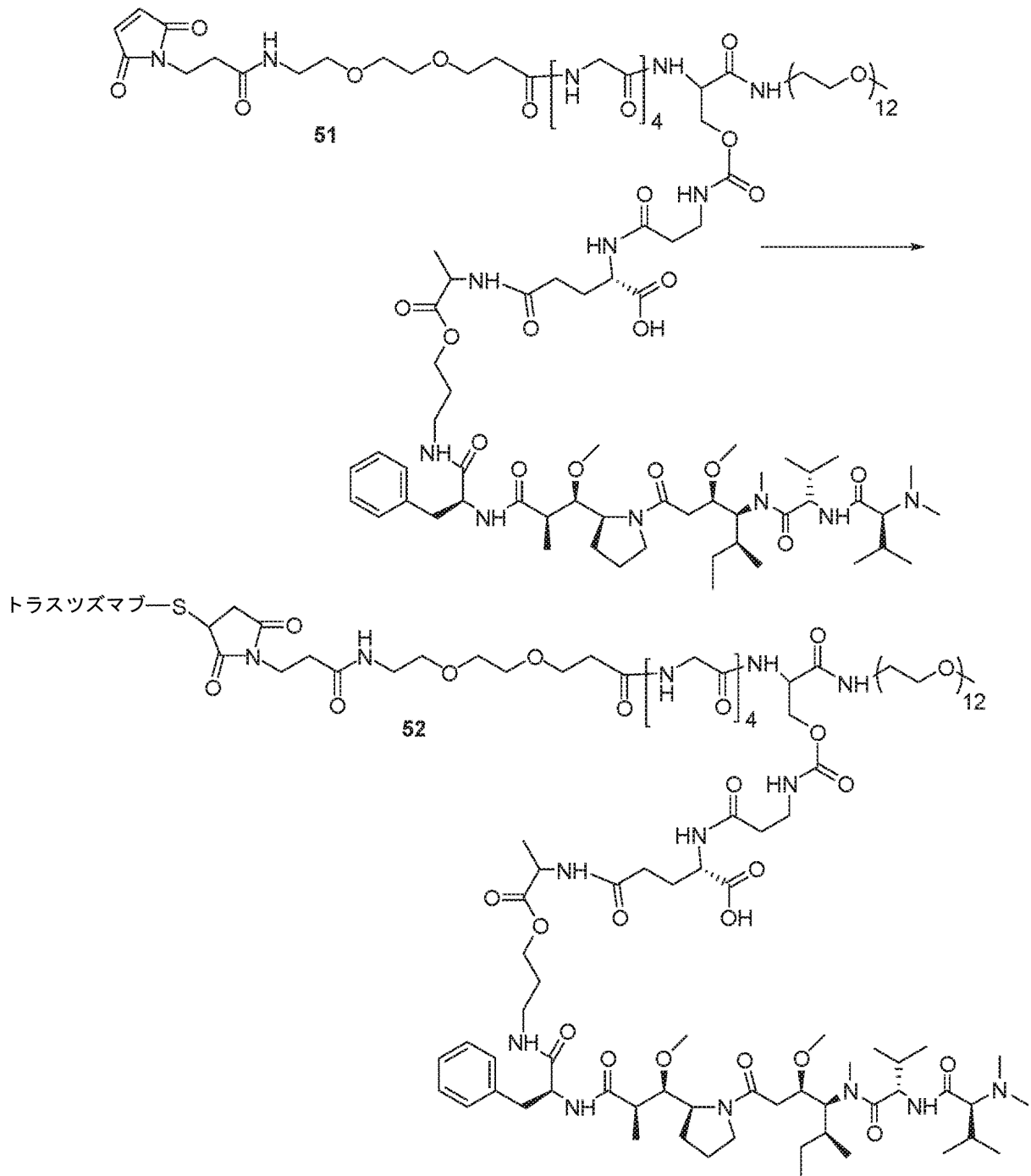
40

50

コンジュゲート50を、実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド49より調製した。

【0697】

実施例23：スキャフォールド51のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート52)の合成



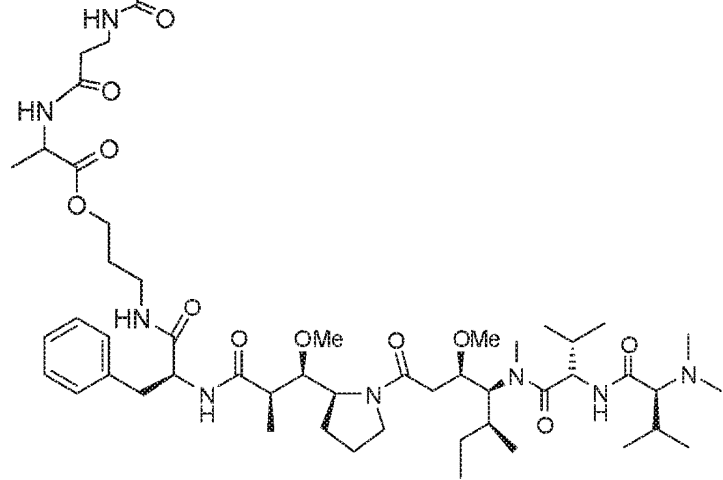
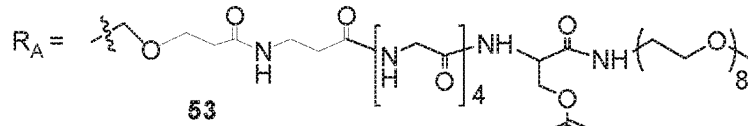
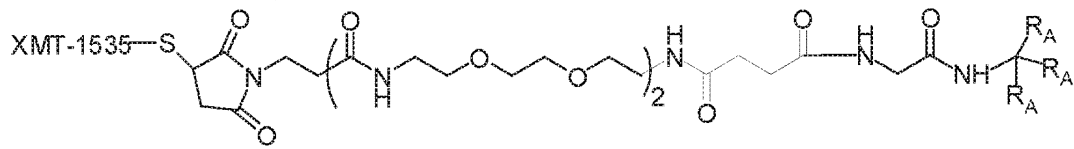
スキャフォールド51を、化合物6のPEG12類似体(100 mg, 0.092 mmol)および化合物35 (102 mg, 0.096 mmol)を実施例19、パートAにおいて使用したことを除いて、実施例19に記載されるように合成した。ESI MS (化合物51): $C_{105}H_{177}N_{17}O_{38} [M+2H]^+ / 2$ 1143.8 実測値1143.6。

【0698】

コンジュゲート52を、実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド51より調製した。精製コンジュゲート52は、トラスツズマブに対する薬物の比率が12.6であった。

【0699】

実施例24：スキファールド17のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート53A、53B、53C、53D、53E)の合成



コンジュゲート53A～53Eを、トラスツズマブの代わりにXMT-1535を使用したことを除いて、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド17より調製し、XMT-1535の還元を使用したTCEPの量は、表1に示すとおりに変えた。

【0700】

(表1)

コンジュゲート 番号	TCEP 当量	XMT-1535に対する 薬物の比率
53A	2	10.3
53B	3	16.4
53C	3	16.9
53D	3	15.2
53E	4	21.8

【0701】

実施例25 — スキファールド54のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート55A、55B、55C)の合成

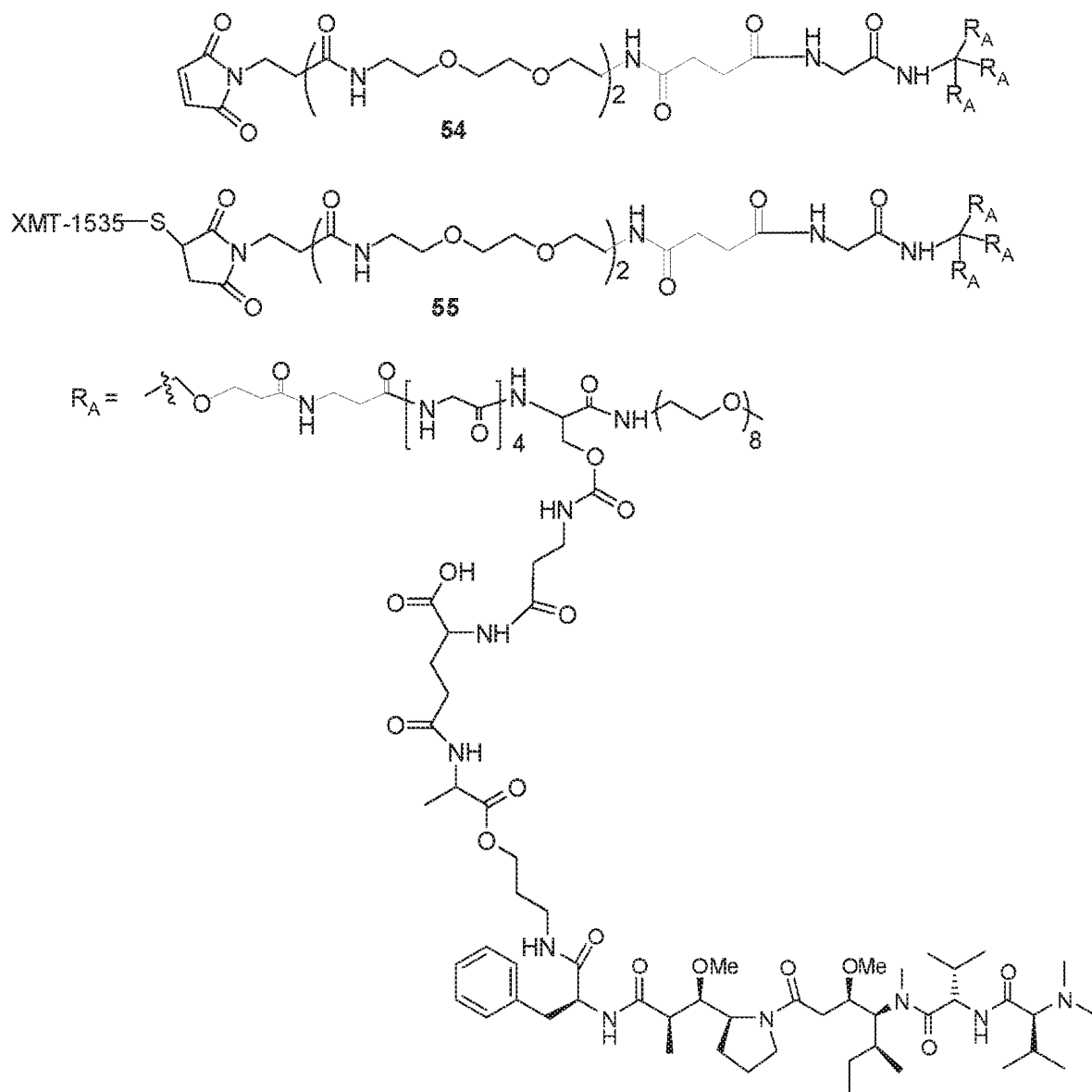
10

20

30

40

50



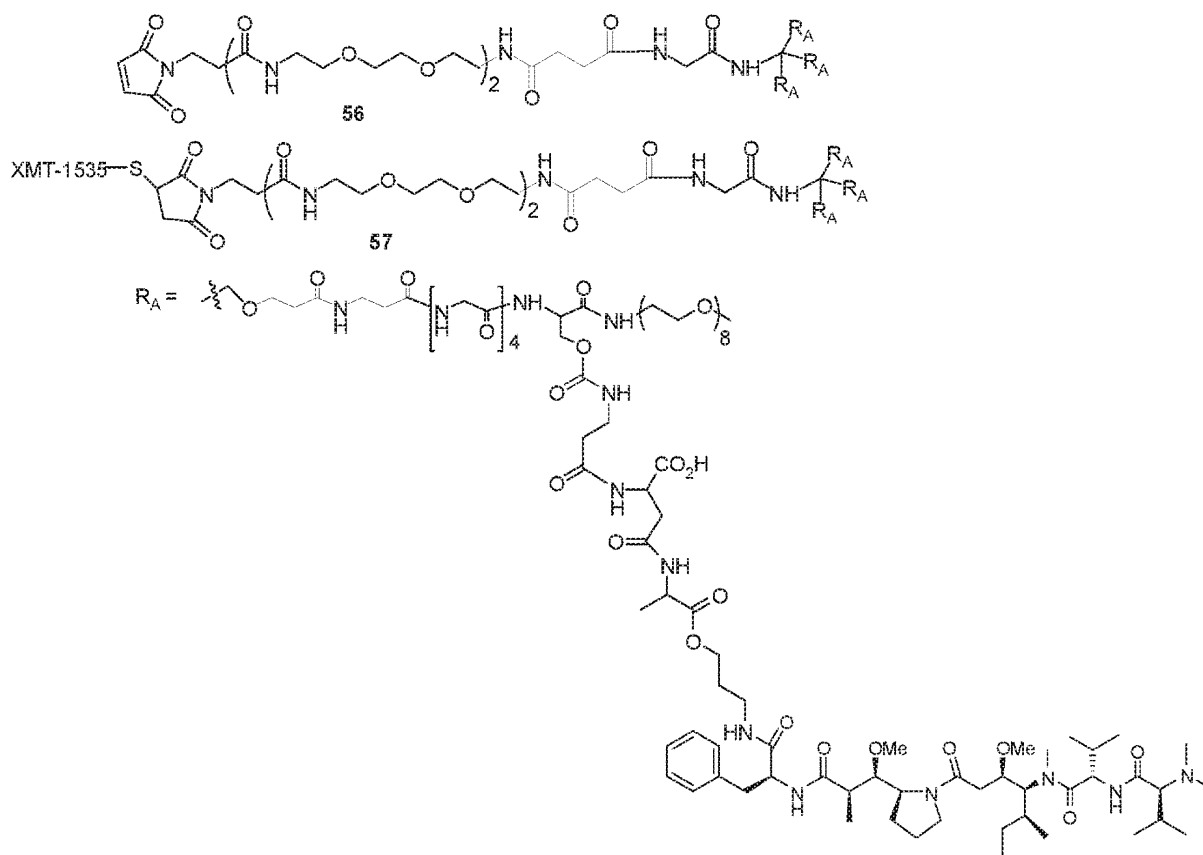
スキファールド54を、化合物35 (104 mg, 0.068 mmol)を実施例2、パートHにおいて使用したことを除いて、実施例2に記載されるように合成した。ESI MS: $C_{297}H_{500}N_{54}O_{104}$ m/z: $[M+5H]^{5+}/5 = 1298.51$; 実測値1298.4; $[M+6H]^{6+}/6 = 1082.258$; 実測値1082.2; $[M+7H]^{7+}/7 = 927.793$; 実測値927.8。

【0702】

コンジュゲート55を、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド54およびXMT-1535より調製した。精製コンジュゲート55Aは、XMT-1535に対する薬物の比率が24.7であり、コンジュゲート55Bは、XMT-1535に対する薬物の比率が19.7であり、コンジュゲート55Cは、XMT-1535に対する薬物の比率が14.5であった。

【0703】

実施例26：スキファールド56のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート57)の合成



スキュフォールド56を、化合物37 (138 mg, 0.116 mmol)を実施例2、パートHにおいて使用したことを除いて、実施例2に記載されるように合成した。ESI MS: $C_{294}H_{494}N_{54}O_{104}$: $[M+5H]^{5+}/5 = 1290.10$ 実測値1289.7; $[M+7H]^{7+}/7 = 921.78$ 実測値921.8。
【0704】

コンジュゲート57を、実施例7に記載の手順を使用して、スキュフォールド56およびXMT-1535より調製した。精製コンジュゲート57は、XMT-1535に対する薬物の比率が16.5であった。

【0705】

実施例27：スキュフォールド58のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート59)の合成

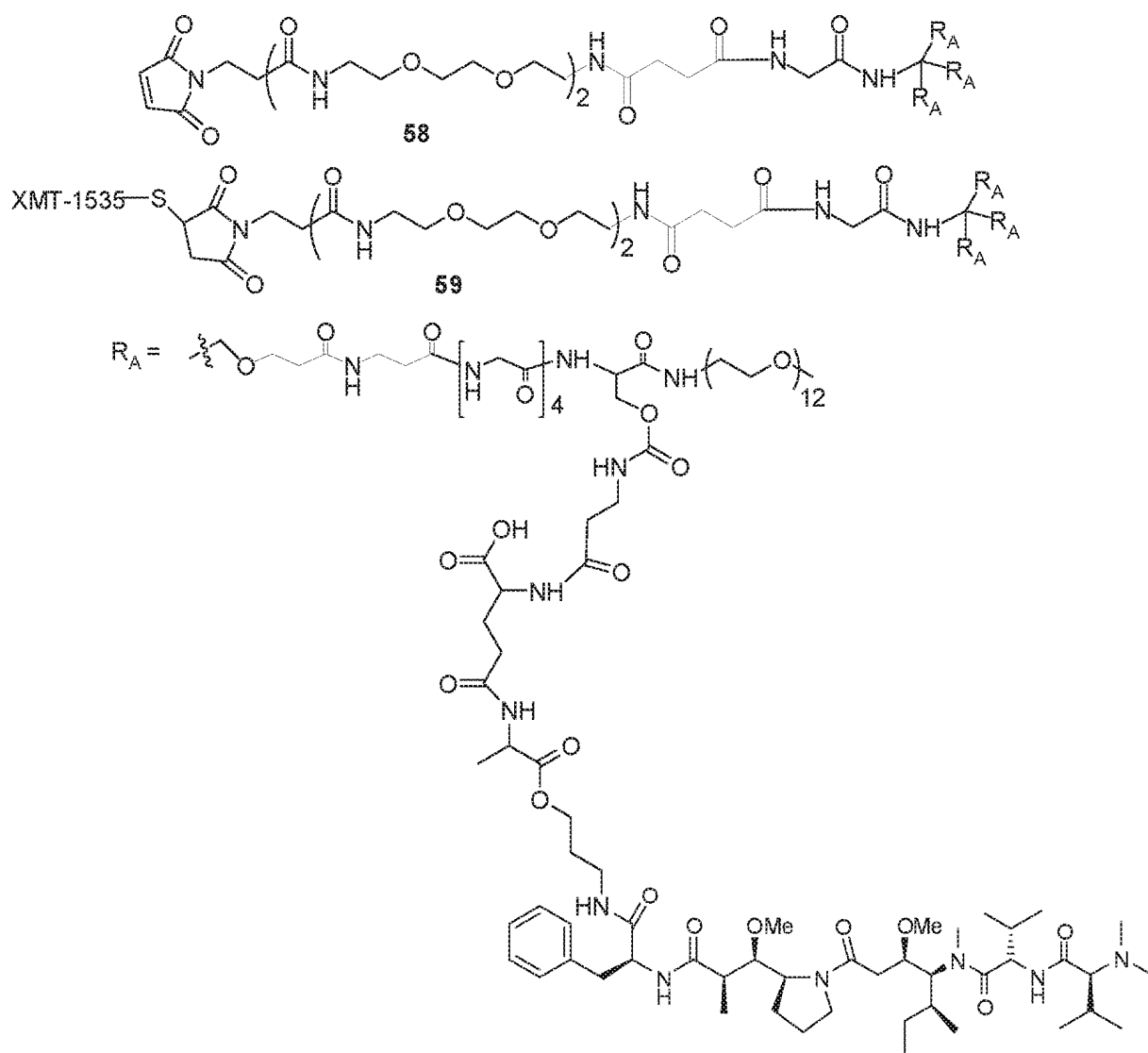
10

20

30

40

50



10

20

30

スキファールド58を、化合物15のPEG12類似体(152 mg, 0.039 mmol)および化合物35 (176 mg, 0.146 mmol)を実施例2、パートHにおいて使用したことを除いて、実施例2に記載されるように合成した。ESI MS (化合物58): $C_{321}H_{548}N_{54}O_{116}$ [M] 7015.86; 実測値7015.86。

【0706】

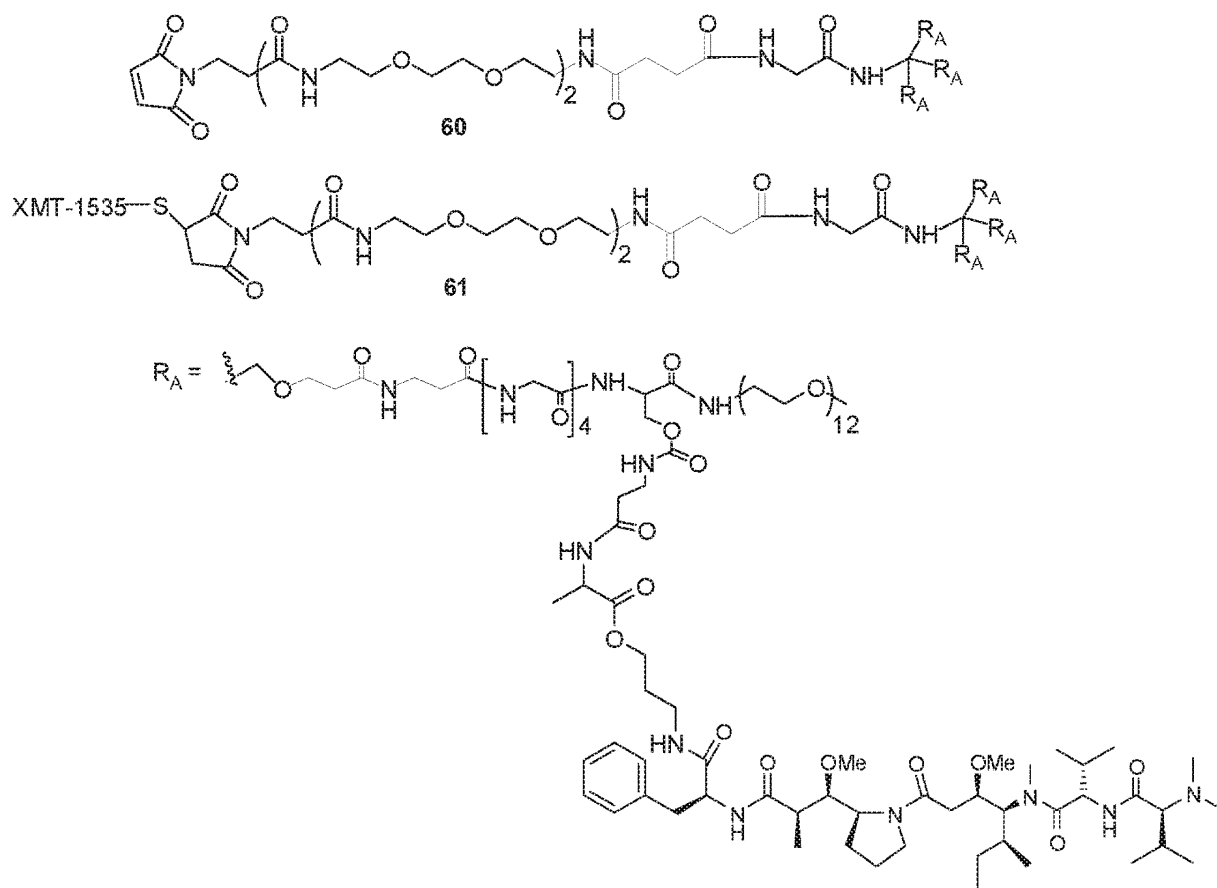
コンジュゲート59を、実施例7に記載の手順を使用して、スキファールド58およびXMT-1535より調製した。精製コンジュゲート59は、XMT-1535に対する薬物の比率が15.9であった。

【0707】

実施例28：スキファールド60のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート61)の合成

40

50



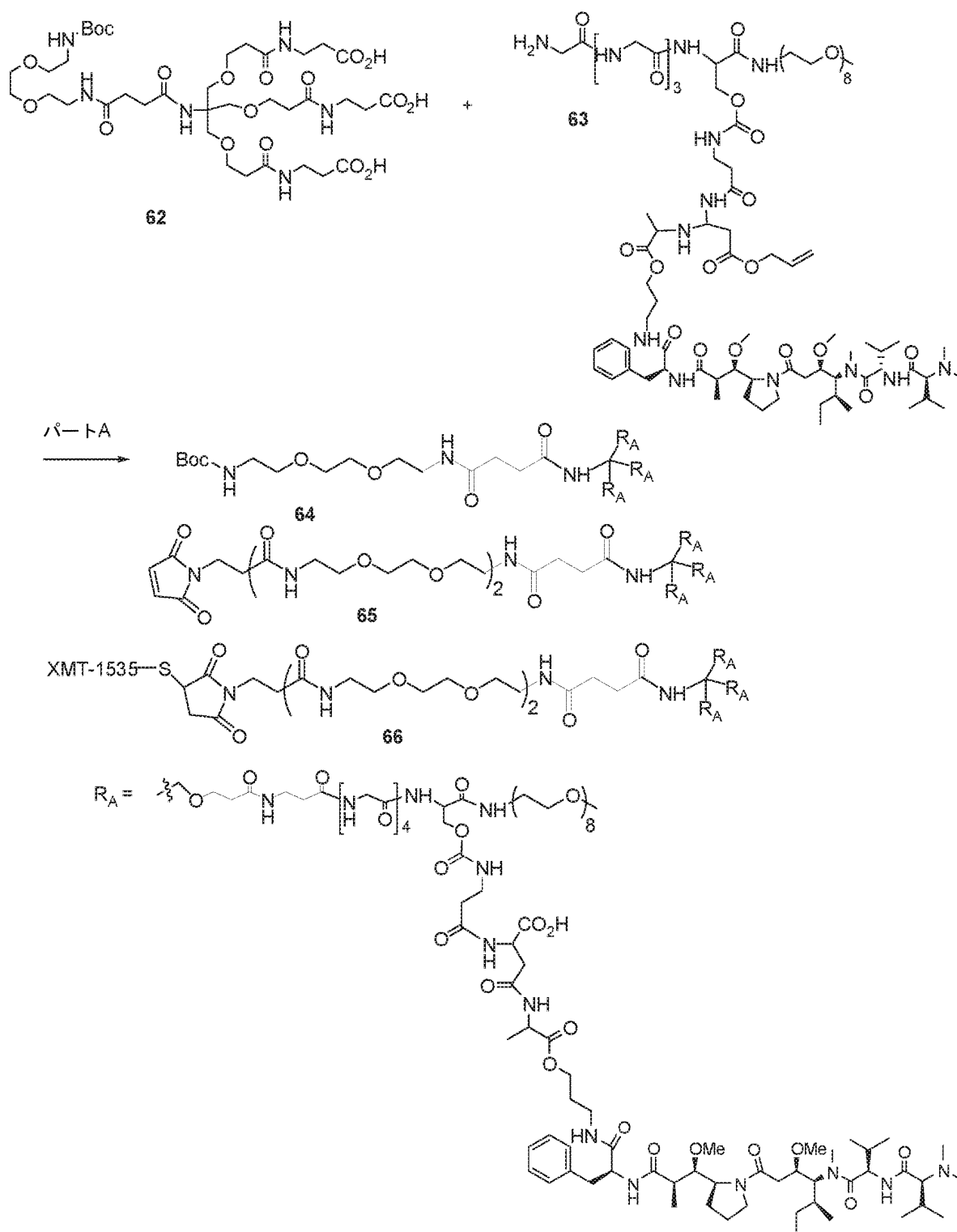
スキャフォールド60を、化合物15のPEG12類似体(170 mg, 0.044 mmol)およびアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(179 mg, 0.163 mmol; US 8, 865,383に記載されるように調製)を実施例2、パートHにおいて使用したことを除いて、実施例2に記載されるように合成した。ESI MS: C₃₀₆H₅₂₇N₅₁O₁₀₇ [M] 6628.74; 実測値6628.75。

【0708】

コンジュゲート61を、実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド60およびXMT-1535より調製した。精製コンジュゲート61は、XMT-1535に対する薬物の比率が16.3であった。

【0709】

実施例29：スキャフォールド65のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート66)の合成



パートA：

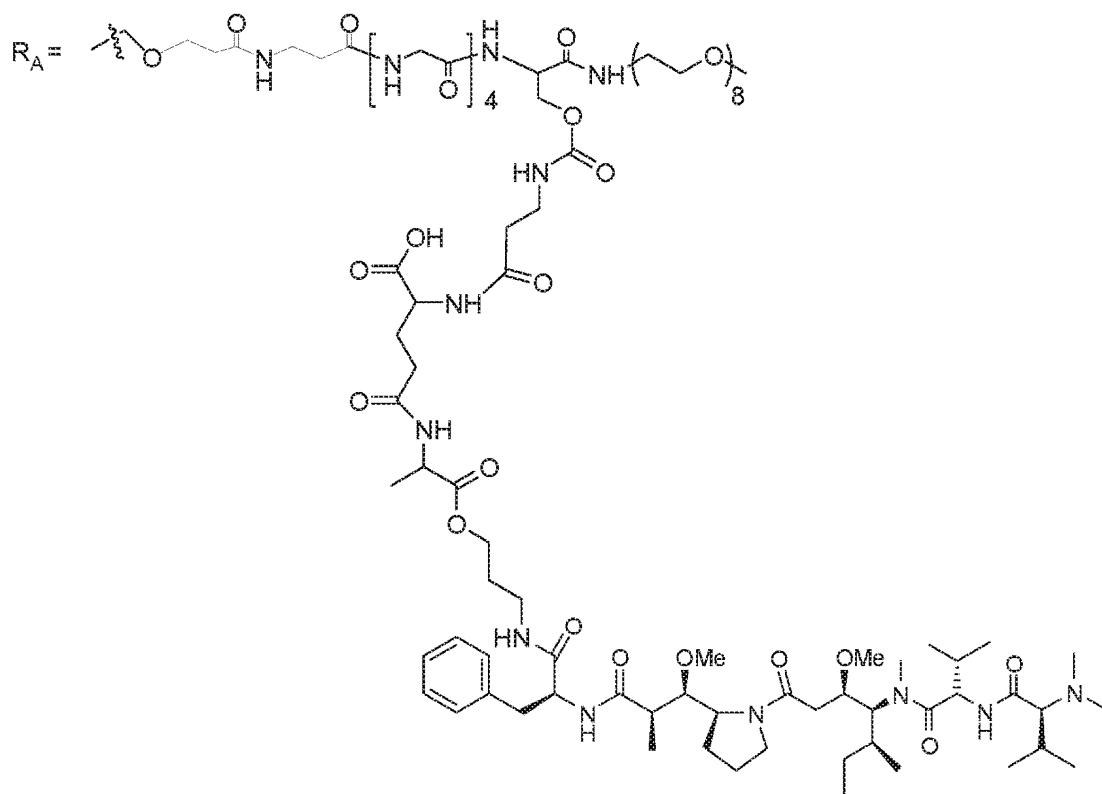
化合物64を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物62 (5.03 mg, 5.71 μ mol；化合物10の代わりにジメチル 3,3'-(2-アミノ-2-((3-メトキシ-3-オキソプロポキシ)メチル)プロパン-1,3-ジイル)ビス(オキシ)ジプロパノートを使用したことを除いて、実施例2、パートEに記載されるように調製)を、化合物63 (40 mg, 0.019 mmol；化合物6 (100 mg, 0.092 mmol)と化合物36 (153 mg, 0.135 mmol)との反応によって調製)と反応させることによって調製した。ESI MS (化合物64): C₃₁₆H₅₄₁N₅₁O₁₁₁ [M] 6826.83; 実測値6826.842。

【0710】

【 0 7 1 1 】

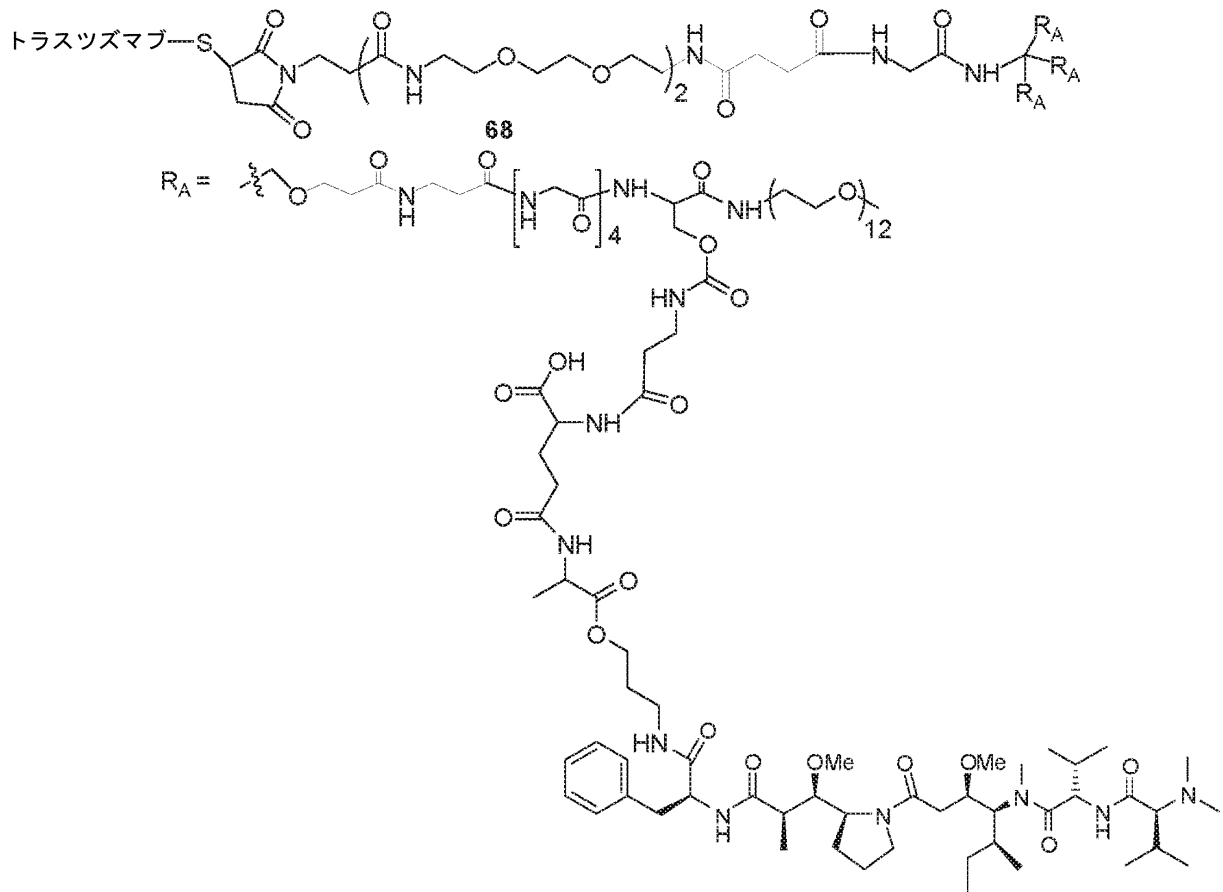
【 0 7 1 2 】

トラスツズマブ-S-



【 0 7 1 3 】

実施例31：スキャフォールド58のトラスツズマブコンジュゲート(コンジュゲート68)の合成

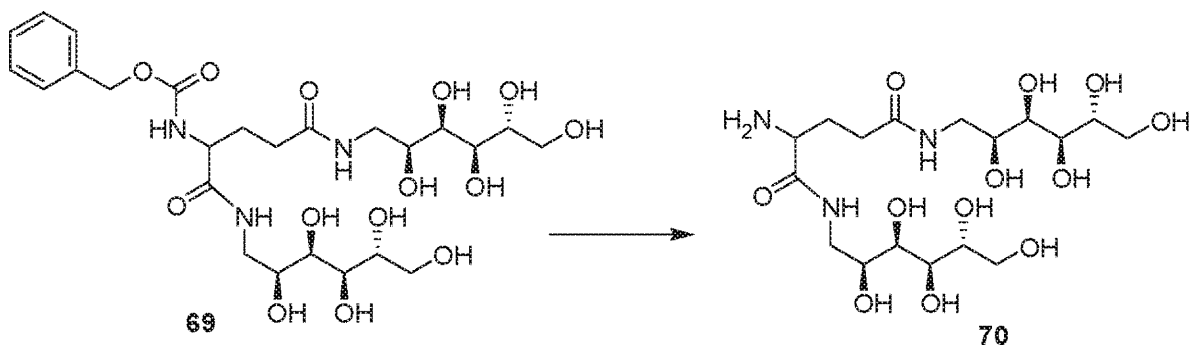


コンジュゲート68を、実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド58およびトラスツズマブより調製した。精製コンジュゲート68は、XMT-1535に対する薬物の比率が12.1であった。

【0714】

実施例32：ビス-グルカミンスキャフォールド75の合成

パートA：



水(75 mL)中の2-(((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)ペンタン二酸(2 g, 7.11 mmol)へ、炭酸カリウム(0.491 g, 3.56 mmol)を添加した。0℃の、結果として生じた混合物へ、HOAt (2.420 g, 17.78 mmol)およびEDC (4.09 g, 21.33 mmol)を添加した。10～15分後、水(20 mL)中のD-グルカミン(2.96 g, 16.35 mmol)、続いて、pH約7まで水(1 mL)中の追加の炭酸カリウム(0.491 g, 3.56 mmol)を添加した。24時間後、LC-MSは、反応が不完全であったことを示した。追加のHOAt (500 mg)、水(3 mL)中のD-グルカミン(0.9 g)、およびEDC (1.5 g)を添加し、結果として生じた混合物のpHを、 K_2CO_3 (250 mg)で7～8へ調節した。反応混合物を濃縮乾固し、DCM中10% MeOH中に溶解し、先ず、溶離剤としてEtOAc/DCM 10～50%を使用する SiO_2 カラムクロマトグラフに

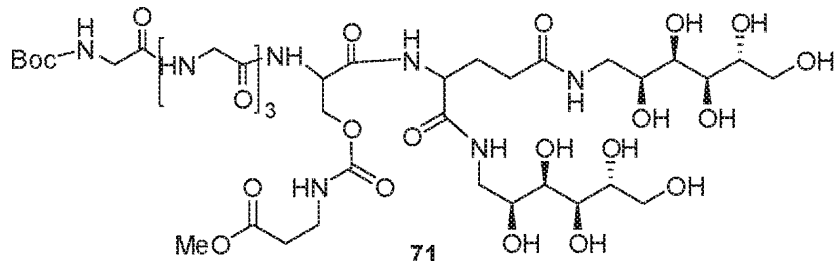
よって精製し、続いて、さらに精製し、化合物69 (2.02 g, 47%収率)を得た。ESI MS: $C_{25}H_{42}N_3O_{14}$ $[M+H]^+ = 608.27$; 実測値608.3。

【0715】

化合物69 (2.015 g, 3.32 mmol)を、実施例1、パートCに記載されるように、 H_2 下で10% Pd/C (0.35 g, 0.332 mmol)で処理し、粗製化合物70が定量的に得られた。ESI MS: $C_{17}H_{36}N_3O_{12}$ $[M+H]^+ = 474.2$; 実測値474.3。

【0716】

パートB:



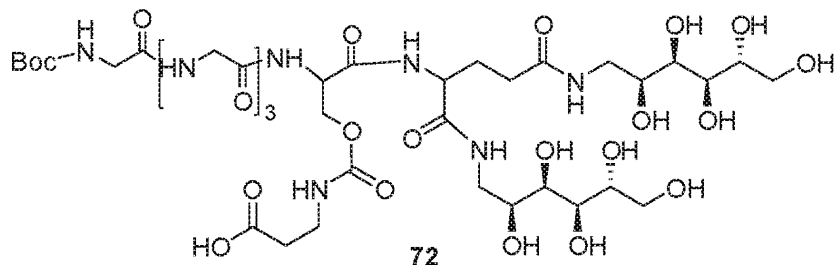
10

DMF中の化合物4 (750 mg, 1.333 mmol)を、実施例1、パートDに記載の手順を使用して、 $0^\circ C$ で化合物70 (574 mg, 1.212 mmol)と反応させ、化合物71 (559 mg, 45%収率)を得た。ESI MS: $C_{38}H_{68}N_9O_{23}$ $[M+H]^+ 1018.4$, 実測値1018.3。

【0717】

20

パートC:



$0^\circ C$ の水中の化合物71 (555 mg, 0.545 mmol)を、2時間にわたってLiOHの合計(408 μL の2 M溶液)で処理し、続いて、反応をHOAc (35 μL)でクエンチした。粗製生成物を、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物72 (333 mg, 61%収率)を得た。ESI MS: $C_{37}H_{66}N_9O_{23}$ $[M+H]^+ 1004.4$, 実測値1004.4。

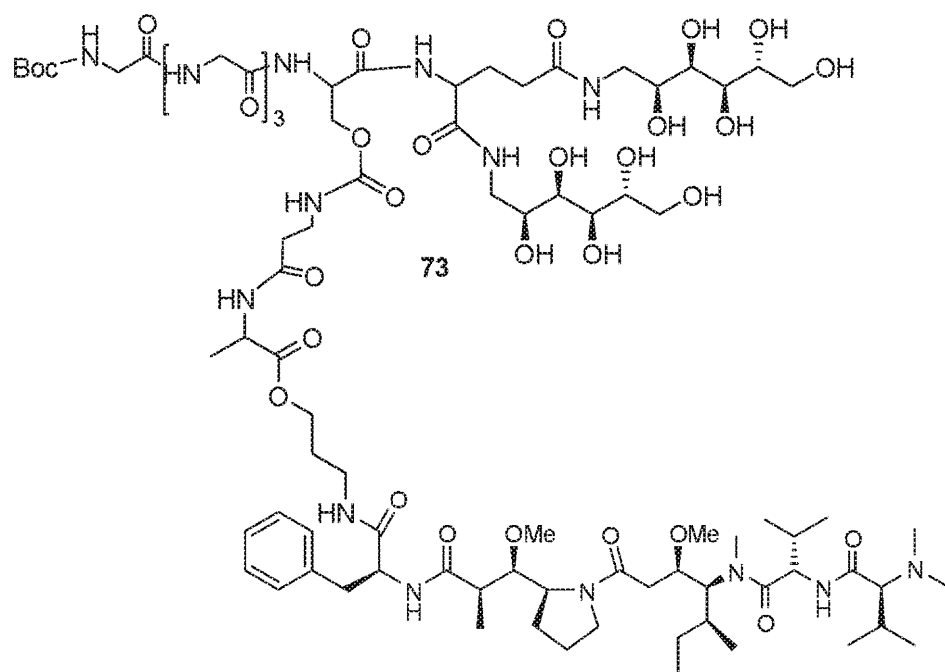
【0718】

パートD:

30

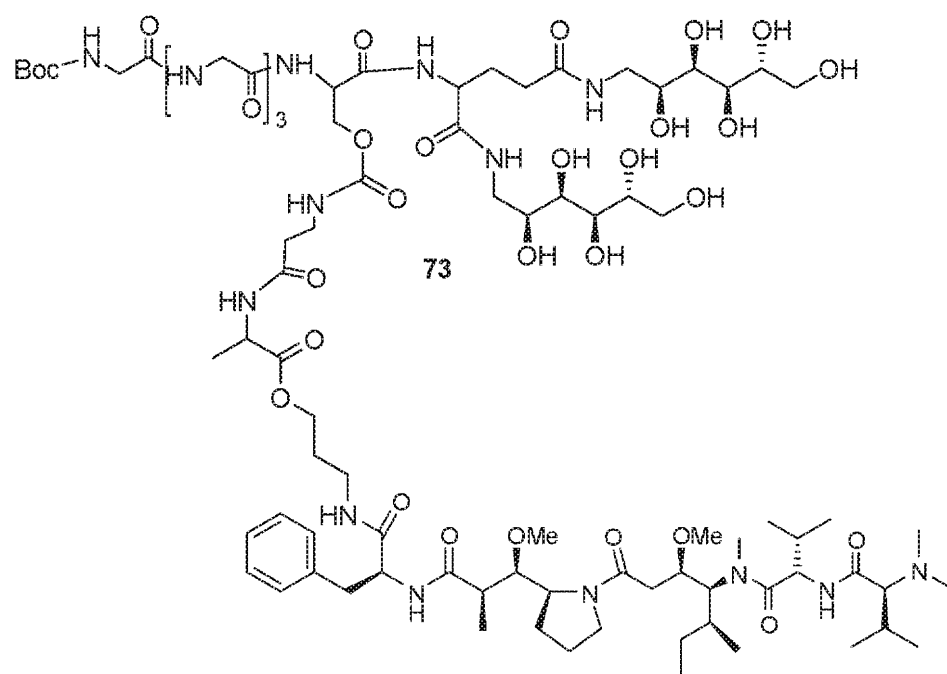
40

50



10

20



30

化合物73を、実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物72 (175.0 mg, 0.174 mmol)およびアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(168 mg, 0.192 mmol)から合成した(67 mg, 21%収率)。ESI MS: $C_{83}H_{142}N_{16}O_{31}$ m/z: $[M+2H]^{2+}/2$ 930.5; 実測値930.5。

40

【0719】

パートE:

50

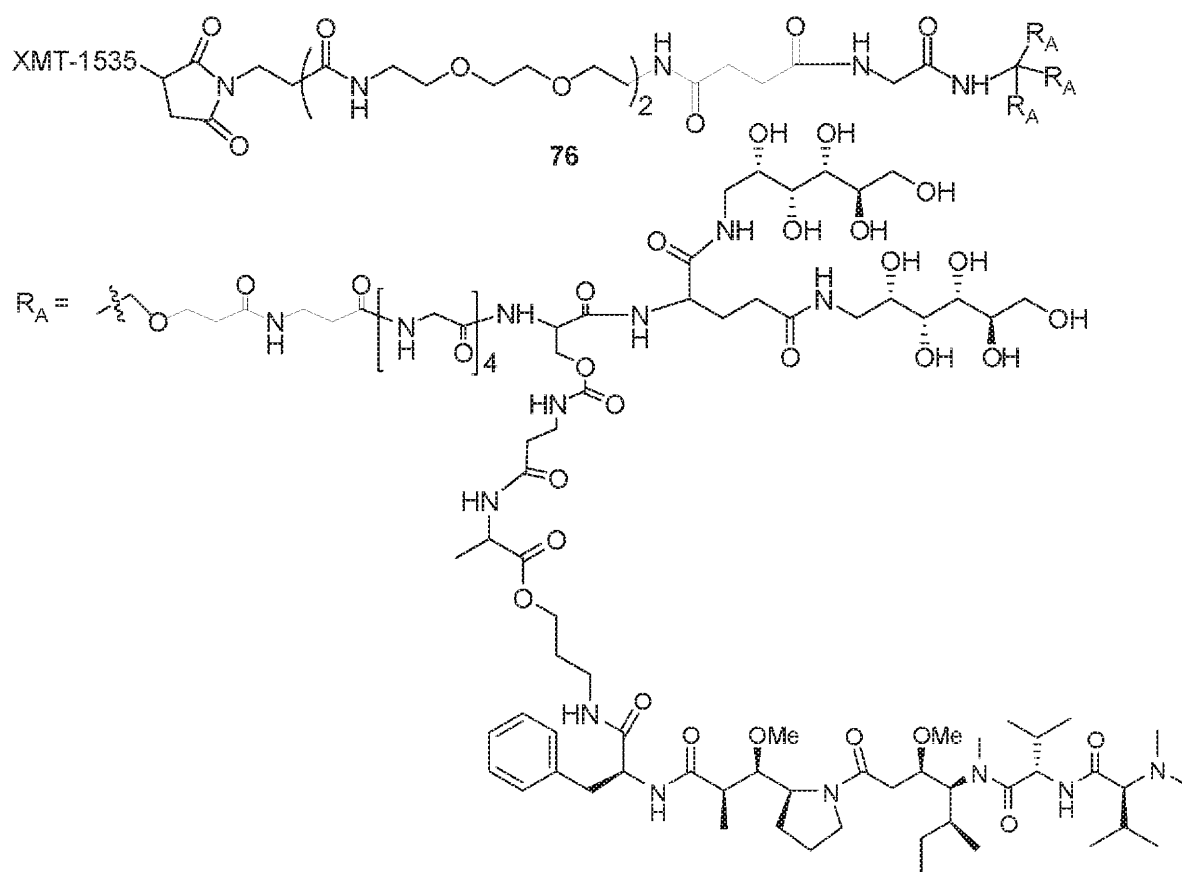


30

スキャフォールド75を、実施例2、パートIに記載されるように、化合物74から合成した。ESI MS (スキャフォールド75): $C_{282}H_{473}N_{57}O_{107}$ [M] 6370.33; 実測値6370.35。

実施例33：スキャフォールド75のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート76)の合成

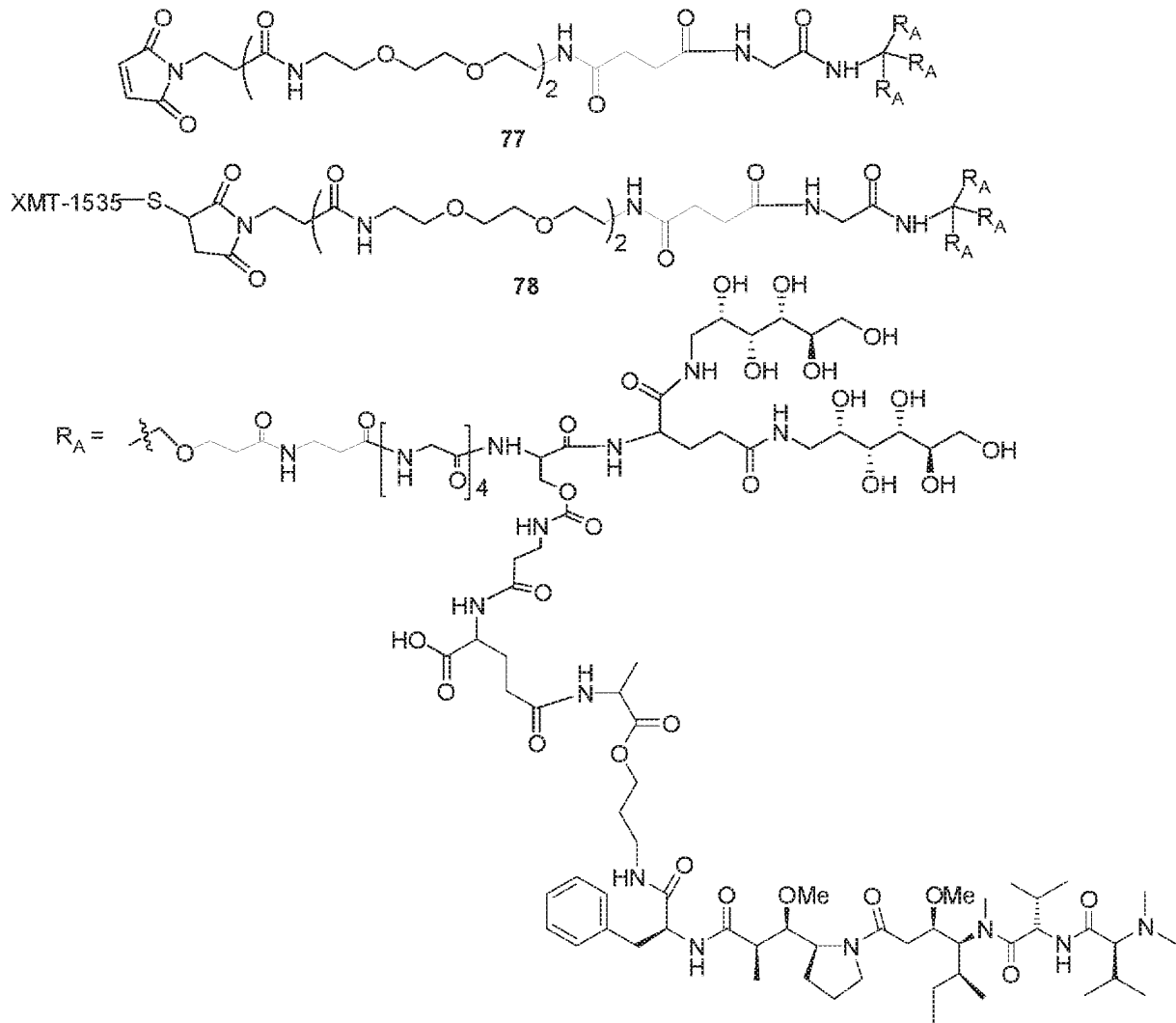
40



抗体に対するTCEPの比率が3.25であったことを除いて実施例7に記載の手順を使用し、スキャフォールド75およびXMT-1535から、コンジュゲート76を調製した。精製コンジュゲート76は、XMT-1535に対する薬物の比率が9.3であった。

【0722】

実施例34：スキャフォールド77のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート78)の合成



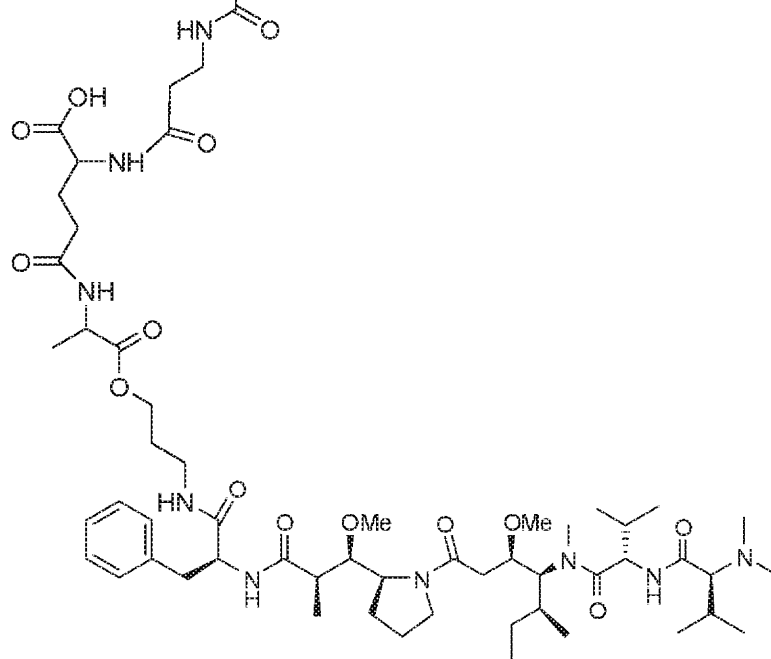
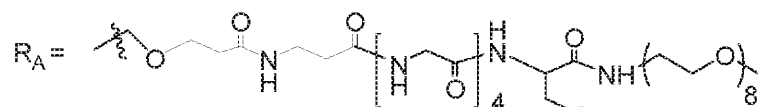
ベンジル保護化合物35 (259 mg, 0.214 mmol)を実施例32、パートDにおいて使用したことを除いて実施例32に記載されるように、スキャフォールド77を合成した。ESI MS (スキャフォールド77 MK2-079): C₂₉₇H₄₉₄N₆₀O₁₁₆ m/z: [M+6H]⁶⁺/6 1127.20 実測値1127.24。

【0723】

抗体に対するTCEPの比率が3.25であったことを除いて実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド75およびXMT-1535から、コンジュゲート78を調製した。精製コンジュゲート78は、XMT-1535に対する薬物の比率が16.3であった。

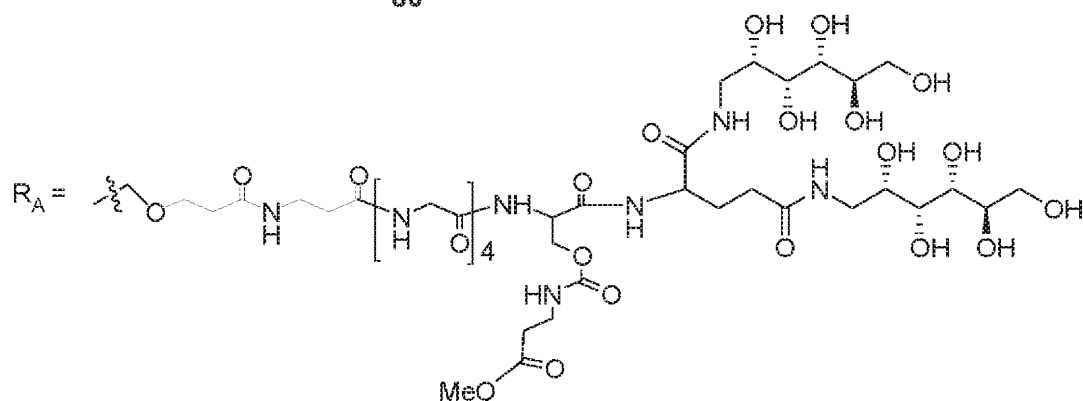
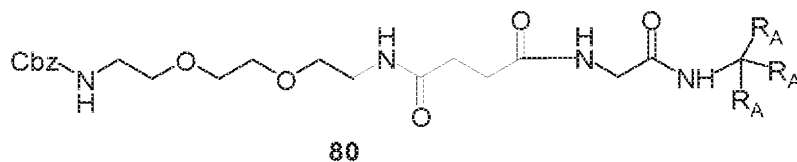
【0724】

実施例35：XMT-1535コンジュゲート79Aおよびコンジュゲート79Bの合成



【 0 7 2 5 】

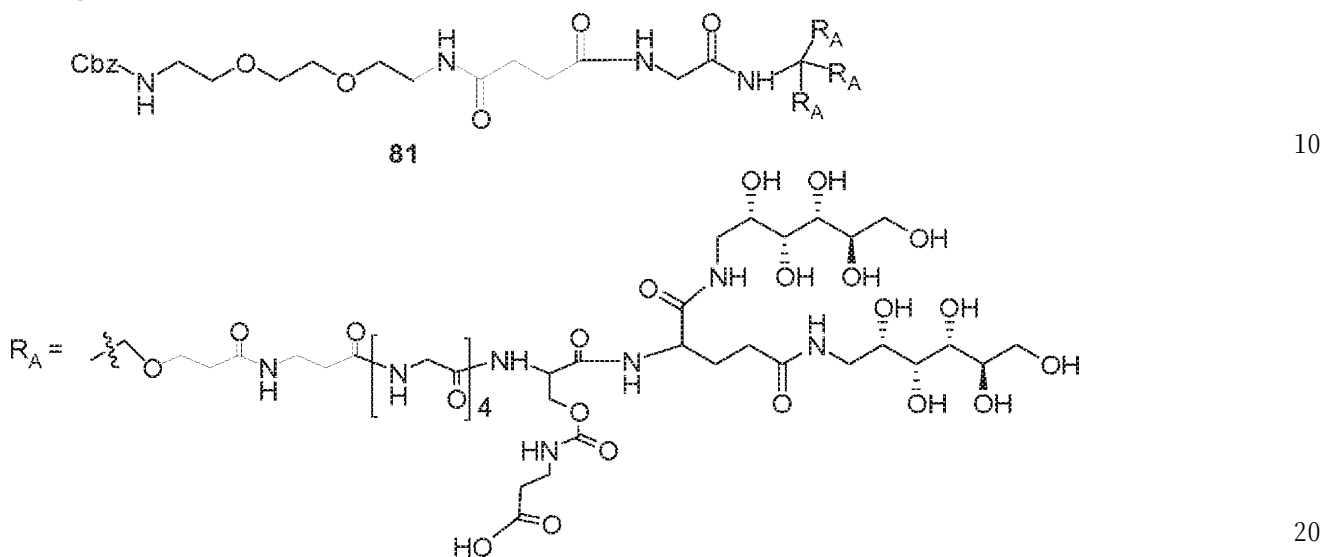
パートA:



NMP/水(1 : 2) 2.0 mL中の化合物13のCbz保護類似体(93 mg, 0.096 mmol)を、実施例2、パートFに記載されるように、そのHCl塩形態の脱保護化合物71 (291 mg, 0.317 mmol)と反応させ、化合物80 (276 mg, 78%収率)を得た。ESI MS: $C_{141}H_{237}N_{34}O_{79}$ $[M+H]^+$ 3670.56; 実測値3670.25。

【0726】

パートB:



0°Cの4.9 mLの水(4.9 mL)中の化合物80 (175 mg, 0.048 mmol)を、水性LiOH (1 M溶液、合計6当量)で処理し、加水分解された酸化合物を得た。粗製生成物を、溶離剤としてHOAc (0.1%)含有ACN/水勾配を使用するRP C18カラムCombiFlashクロマトグラフィーによって精製し、化合物81 (105 mg, 35%収率)を得た。ESI MS: $C_{138}H_{231}N_{34}O_{79}$ $[M+H]^+$ 3628.51; 実測値3628.57。

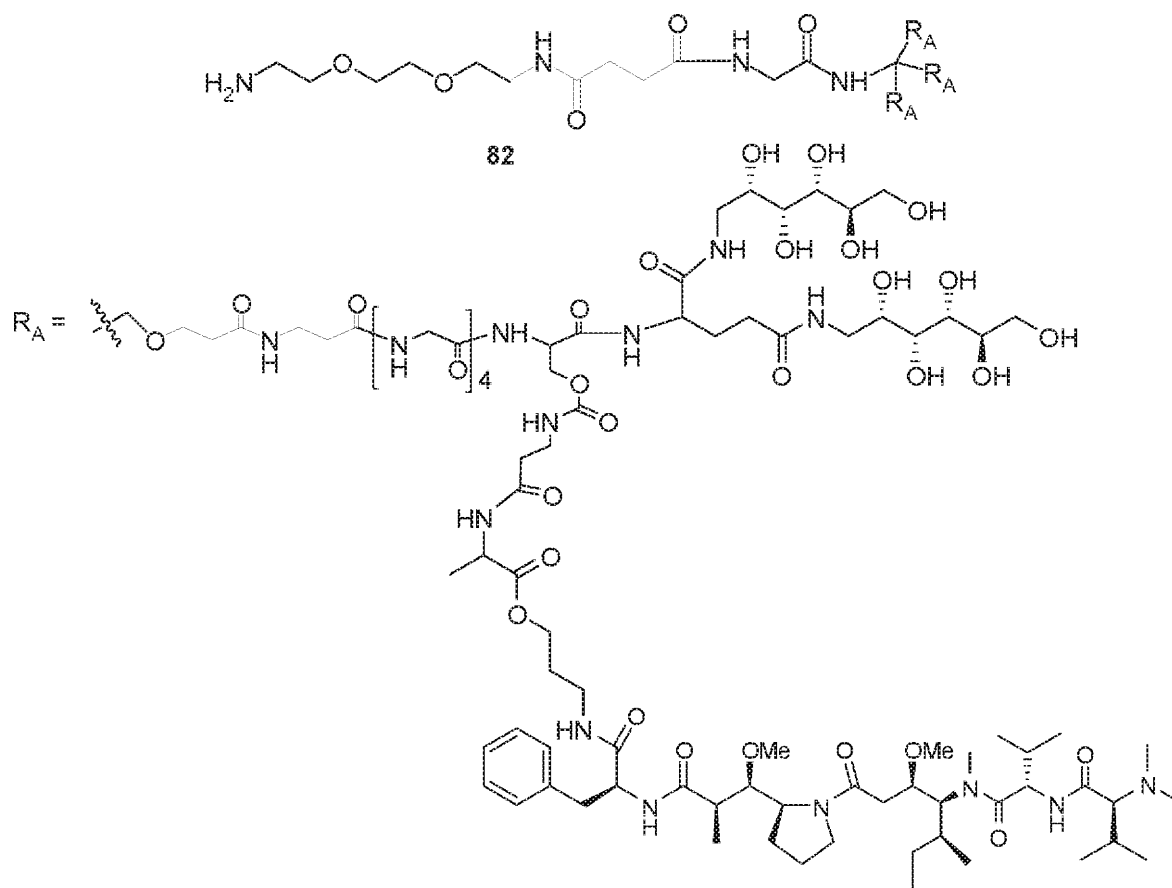
【0727】

パートC:

30

40

50



実施例2、パートHに記載の手順を使用して、化合物81 (88 mg, 0.024 mmol)およびアウリスタチンF-ヒドロキシプロピルアミド-アラニンTFA塩(84 mg, 0.085 mmol)から、CBz保護化合物82を合成した(40.5 mg, 27%収率)。ESI MS: $C_{276}H_{462}N_{55}O_{103} [M+H]^+$: 6195.26; 実測値6195.37。

【0728】

実施例2、パートBに記載されるように、 H_2 下でEtOH/水(1 : 1)中10% Pd/C (198 mg)を使用して保護基を除去し、化合物82 (10 mg, 43%収率)を得た。ESI MS: $C_{268}H_{456}N_{55}O_{101} [M+H]^+$: 6061.23; 実測値6061.27。

【0729】

パートD:

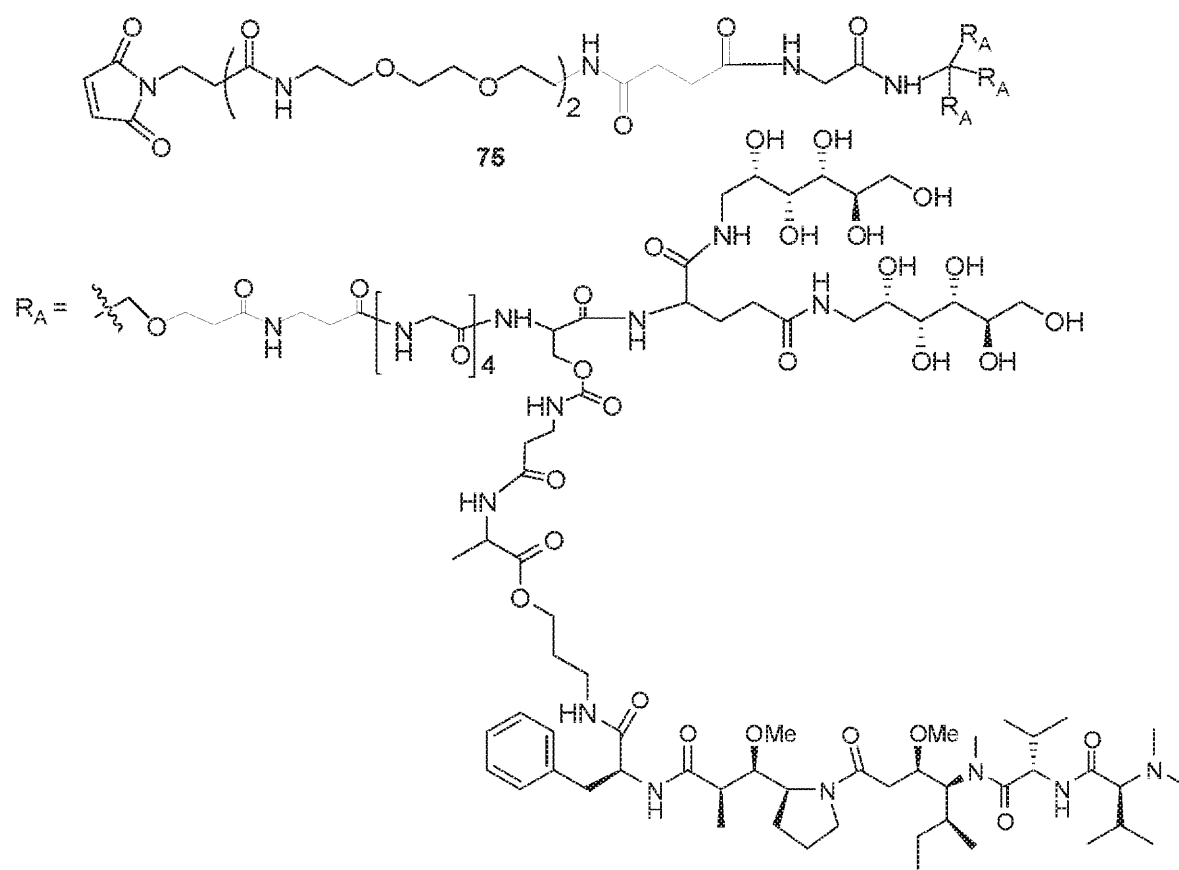
10

20

30

40

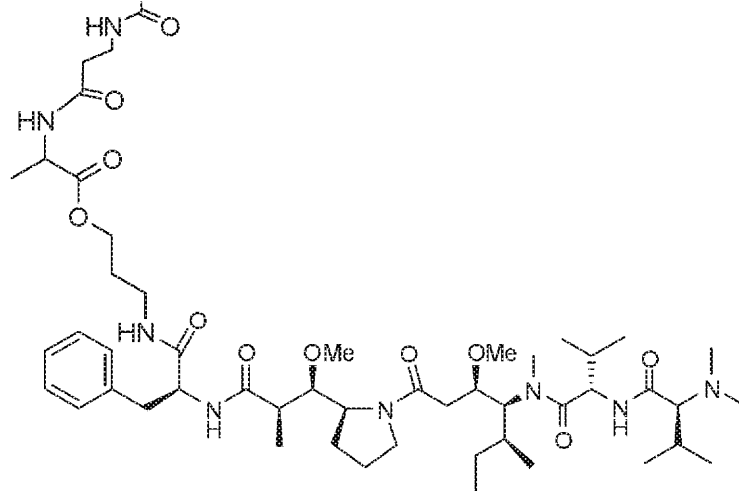
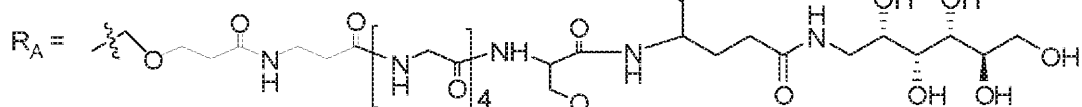
50



スキャフォールド75を、実施例2、パートIに記載されるように、化合物82から合成し、1 kDa膜を備えた透析セルを使用して精製した(収率82%)。ESI MS (スキャフォールド75): $C_{282}H_{473}N_{57}O_{107}$ [M] 6370.33; 実測値6370.50。

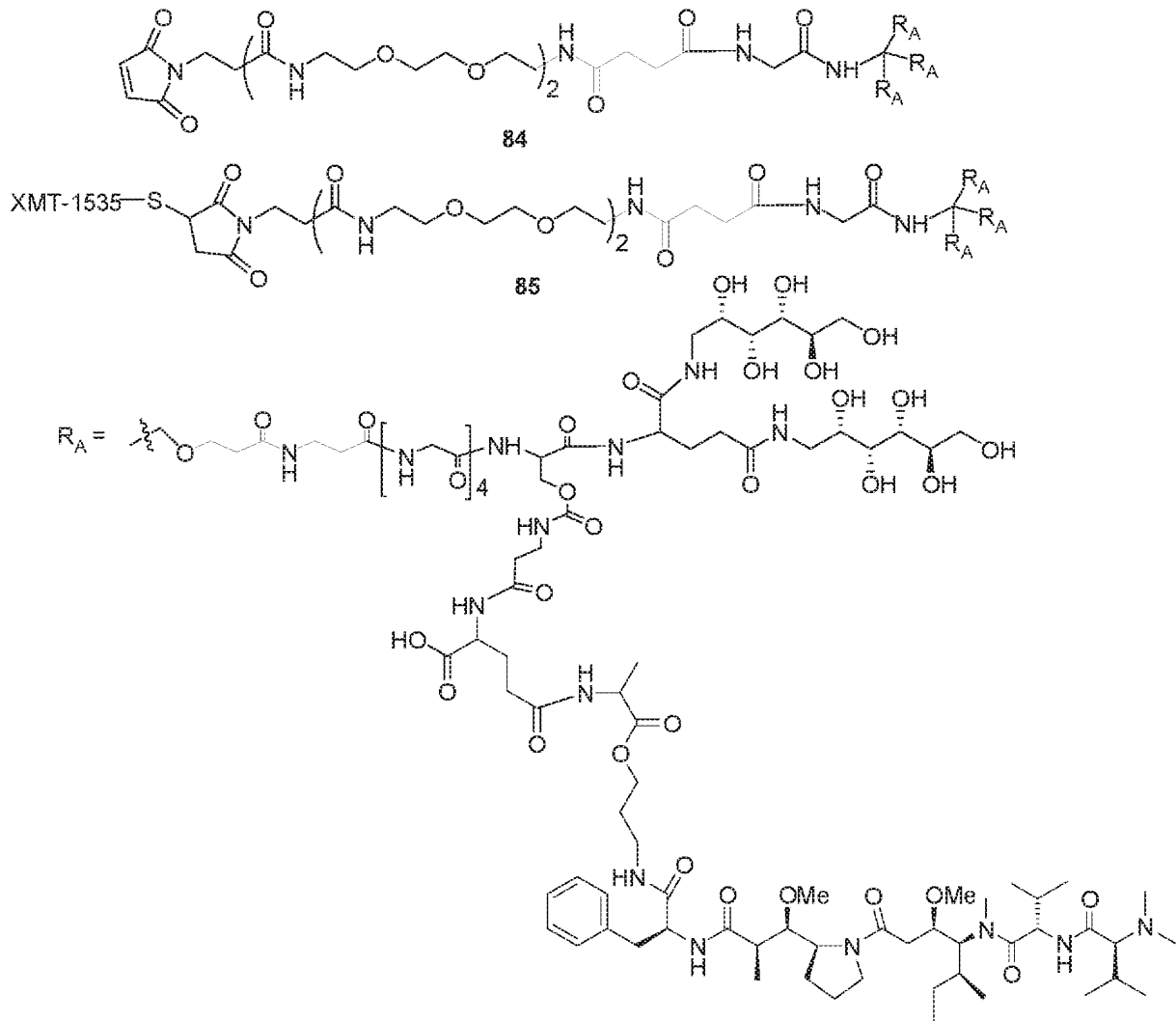
【0730】

実施例37：スキャフォールド75のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート83)の合成



【 0 7 3 1 】

実施例38：スキャフォールド84のXMT-1535コンジュゲート(コンジュゲート85)の合成



10

20

化合物35のベンジル誘導体(13.97 mg, 0.012 mmol)をパートCにおいて使用したことを除いて実施例36に記載されるように、スキャフォールド84を調製した。ESI MS (スキャフォールド84): $C_{297}H_{494}N_{60}O_{116}$ m/z: $[M+6H]^{6+}$ 1127.25; 実測値1127.20。

30

【0732】

抗体に対するTCEPの比率が4.0であったことを除いて実施例7に記載の手順を使用して、スキャフォールド84およびXMT-1535から、コンジュゲート85を調製した。精製コンジュゲート85は、XMT-1535に対する薬物の比率が13.1であった。

【0733】

実施例39：PBRM-薬物コンジュゲートについての細胞生存度アッセイ

コンジュゲートを、CellTiter-Glo (登録商標) (Promega Corp)を使用して、インビトロで腫瘍細胞株中のそれらの抗増殖特性について評価した。細胞を、黒色壁の96ウェルプレート中に1ウェル当たり5,000個の細胞密度でプレーティングし、5% CO_2 の加湿雰囲気中において37℃で一晩接着させた。BT474、SKBR3、NCI-N87細胞(HER2発現細胞)、JIMT1細胞(HER2中発現レベル細胞)、MCF7細胞(HER2低発現レベル細胞)、およびOVCAR3 (卵巣腺がん細胞株、増殖せず)をプレーティングした。CellTiter-Glo (登録商標) 試薬を室温でウェルへ添加し、発光シグナルを、SpectraMax M5プレートリーダー(Molecular Devices)を使用して10分後に測定した。用量応答曲線を、SoftMax Proソフトウェアを使用して作製した。IC₅₀値を4パラメータ曲線フィッティングから決定した。

40

【0734】

表Iおよび表IIは、PBRM-薬物コンジュゲートの抗増殖特性についての例示的な結果を与える。

50

【0735】

(表I)

コンジュ ゲート 番号	BT474 IC ₅₀ (nmol/L)	SKBR3 IC ₅₀ (nmol/L)	N87 IC ₅₀ (nmol/L)	JIMI1 IC ₅₀ (nmol/L)	MCF7 IC ₅₀ (nmol/L)
50	0.309	0.04	0.34	14.84	1.19
52	0.18	0.02	0.20	15.82	0.14
46A	0.1	0.02	0.07	14.56	0.14
46B	0.11	0.03	0.11	100	0.13
43A	0.09	0.02	0.1	17.69	0.14
43B	0.1	0.01	0.04	13.53	0.15
48	0.13	0.02	0.09	18.47	0.17
34A	29.14	11.06	22.07	27.7	21.91
34B	11.73	9.962	29.39	17.97	20.99
31A	<100	<100	<100	<100	<100
31B	<100	<100	<100	<100	<100
25	<300	<300	<300	<300	<300
28	<300	<300	<300	<300	<300

10

【0736】

(表II)

コンジュゲート 番号	OVCAR3 IC ₅₀ (nmol/L)
66	0.03
53A	0.01
53B	0.01
53E	0.01
53C	0.03
53D	0.02
55A	0.05
55C	0.03
78	0.015
79A	0.015
83	0.03

20

30

【0737】

表IおよびIIに示されるように、PBRM-薬物コンジュゲートは、試験された細胞株において有効性を示す。

【0738】

実施例40：PBRM-薬物コンジュゲートの投与に対する腫瘍成長応答

雌性CB-17 SCIDマウスにNCI-N87細胞を皮下接種した（各群についてn=10）。試験化合物またはビヒクルを、1日目に単回用量としてIV投与した。腫瘍サイズを、デジタルノギスを使用して、図1に示される時点で測定した。腫瘍体積を計算し、腫瘍成長の遅延を決定するために使用した。腫瘍体積を各群について平均値±SEMとして報告する。図1は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびトラスツズマブ-薬物コンジュゲート（コンジュゲート43B、実施例18、1.5 mg/kg）をIV投与した後の、NCI-N87細胞が皮下接種されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。結果は、70日目に、コンジュゲート43Bが、10個の完全奏効からなる100%の客観的な退縮をもたらしたことを示す。

40

【0739】

雌性CB-17 SCIDマウスに、OVCAR-3を皮下移植した（各群についてn=10）。試験化合物またはビヒクルを、1日目に単回用量としてIV投与した。腫瘍サイズを、デジタルノギスを使用して、図2および3に示される時点で測定した。腫瘍体積を計算し、腫瘍成長の

50

遅延を決定するために使用した。腫瘍が1000 mm³のサイズに達した時に、マウスを殺した。腫瘍体積を各群について平均値±SEMとして報告する。

【0740】

図2は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびXMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例24、コンジュゲート53D；実施例25、コンジュゲート55A；実施例29、コンジュゲート66；各々3 mg/kg）をIV投与した後の、OVCAR-3腫瘍断片が皮下移植されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。64日目に、コンジュゲート53Dは、6部分奏功、3完全奏効、および1無腫瘍生存体を有し；コンジュゲート66は、1部分奏功、9完全奏効、および5無腫瘍生存体を有し；コンジュゲート55Aは、10完全奏効および8無腫瘍生存体を有した。

10

【0741】

図3は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびXMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例25、コンジュゲート55C、6部分奏功、4完全奏効、および1無腫瘍生存体を有した；実施例26、コンジュゲート57、4部分奏功、6完全奏効、および5無腫瘍生存体を有した；実施例28、コンジュゲート61、2部分奏功を有した；および実施例27、コンジュゲート59、7部分奏功および1完全奏効を有した；各々3 mg/kg）をIV投与した後の、OVCAR-3腫瘍断片が皮下移植されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。

【0742】

図5は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびXMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例33、コンジュゲート76、1部分奏功、9完全奏効、および4無腫瘍生存体を有した；実施例26、コンジュゲート57、1部分奏功、8完全奏効、および7無腫瘍生存体を有した；実施例25、コンジュゲート55C、2部分奏功、8完全奏効、および5無腫瘍生存体を有した；各々3 mg/kg、および、1日目に単回用量として、実施例27、コンジュゲート59、3.72 mg/kg、1部分奏功、6完全奏効、および2無腫瘍生存体を有した）をIV投与した後の、OVCAR-3腫瘍断片が皮下移植されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。

20

【0743】

図6は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびXMT-1535-薬物コンジュゲート（実施例26、コンジュゲート57；実施例33、コンジュゲート76；および実施例34、コンジュゲート78；各々1.5 mg/kg、ならびに、1日目に単回用量として、実施例34、コンジュゲート78、3.0 mg/kg、4部分奏功、6完全奏効、および3無腫瘍生存体を有した）をIV投与した後の、OVCAR-3腫瘍断片が皮下移植されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。

30

【0744】

雌性CB-17 SCIDマウスにCalu-3細胞を皮下移植した（各群についてn=10）。試験化合物またはビヒクルを、1日目に単回用量としてIV投与した。腫瘍サイズを、デジタルノギスを使用して、図4に示される時点で測定した。腫瘍体積を計算し、腫瘍成長の遅延を決定するために使用した。腫瘍体積を各群について平均値±SEMとして報告する。

【0745】

図4は、1日目に単回用量として、ビヒクルおよびトラスツズマブ-薬物コンジュゲート（実施例30、コンジュゲート67；実施例31、コンジュゲート68；各々1 mg/kg）をIV投与した後の、Calu-3細胞が皮下移植されたマウス（各群についてn=10）における腫瘍応答についての結果を与える。

40

【0746】

実施例41. PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲートの投与後のマウス血漿PK

雌性CD-1マウスを、最初の投薬の前の少なくとも4日間、馴化させた。全てのマウスに、通常の餌および水を適宜与え、化合物投与前に絶食させなかった。試験化合物またはビヒクルを、1日目に単回用量としてIV投与した。

【0747】

50

マウスに、ビヒクル(n= 3)またはPBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート（実施例35、コンジュゲート79A；実施例35、コンジュゲート7B；実施例37、コンジュゲート83；および実施例38、コンジュゲート85、各々3 mg/kg）を静脈内注射した（各群についてn=27）。投薬後5分、1時間、3時間、6時間、24時間、48時間、72時間、7日目、および14日目に、血漿を採取した。1日目の投薬の前、ならびに1、7、および14日目に、体重を測定した。全ての動物を死亡状態または病的状態について14日期間にわたって観察した。

【0748】

総AF-HPA（コンジュゲートされたAF-HPAおよびコンジュゲートされていない（遊離）薬物、即ち、AF-HPAおよびAF）濃度、ならびにコンジュゲートされたAF-HPA濃度を、LC-MS/MS分析によって決定した。

【0749】

表IIIは、血漿PKを与える。図7Aは総抗体濃度を示し、図7Bは総AF-HPA濃度を示し、図7CはPBRM-ポリマー-薬物コンジュゲートについてのコンジュゲートされたAF-HPA濃度を示す。

【0750】

（表III）

血漿PK（PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲート）

試験サンプル	抗体に対する AF-HPAの比率	T _{1/2} (hr)	AUC _{0 to 336} (μg·hr/mL)
C2344 実施例 35, コンジュゲート 79B	13.7	160	557
C2345 実施例 38, コンジュゲート 85	13.1	134	462
C2262 実施例 35, コンジュゲート 79A	15.5	202	718
C2269 実施例 37, コンジュゲート 83	15.7	114	402

【0751】

表IIIの結果は、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲートが、約402～718 μg·hr/mLのAUC_{0～336}を伴う約114～202時間（約4.75～8.42日間）の半減期を有し、PBRM-ポリマー-薬物コンジュゲートの、抗体に対するAF-HPAの比率とは無関係であったことを示した。

【0752】

本明細書において援用された、例えば、非特許文献、特許出願、および特許を含む、全ての刊行物は、全ての目的について参照により本明細書に組み入れられる。本発明は、その精神または本質的特徴から逸脱することなく他の特定の形態で具体化され得る。従って、前述の態様は、本明細書に記載される本発明に対する限定ではなく例示と全ての点において見なされるべきである。従って、本発明の範囲は、前述の説明ではなく添付の特許請求の範囲によって示され、特許請求の範囲の均等の意味および範囲内にある全ての変更が、その中に包含されるように意図される。

10

20

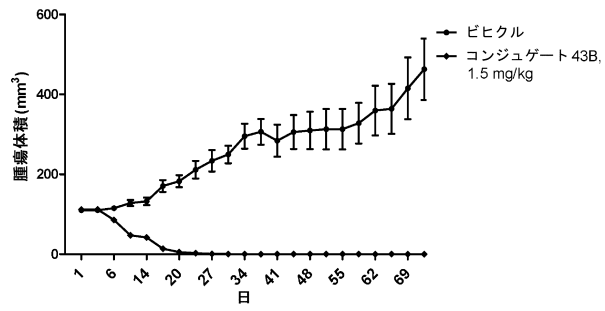
30

40

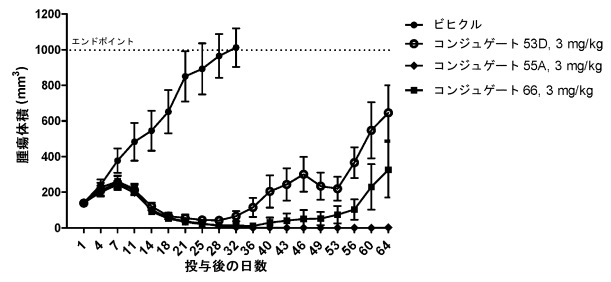
50

【図面】

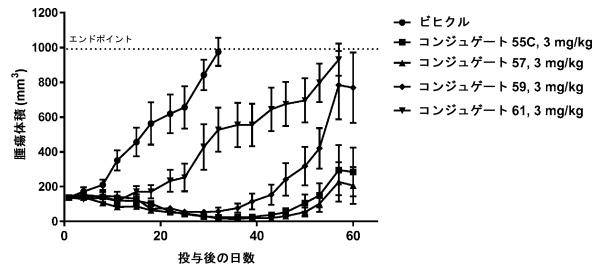
【図 1】



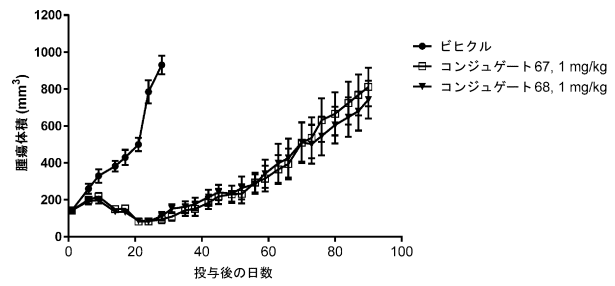
【図 2】



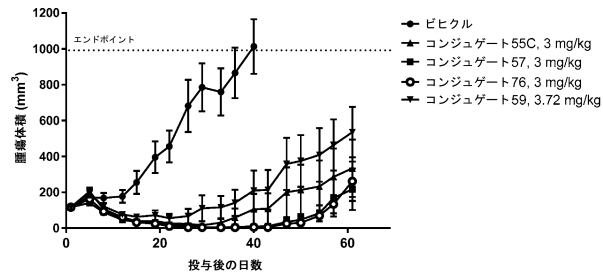
【図 3】



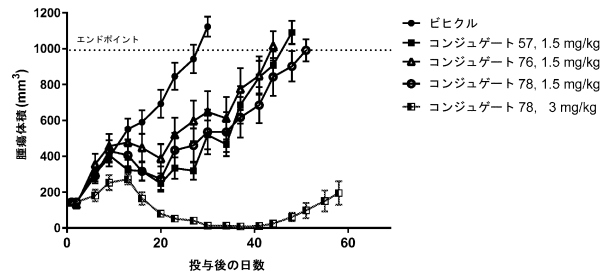
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

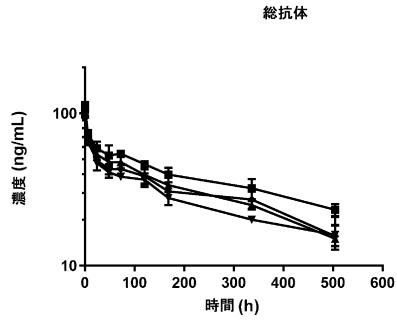
20

30

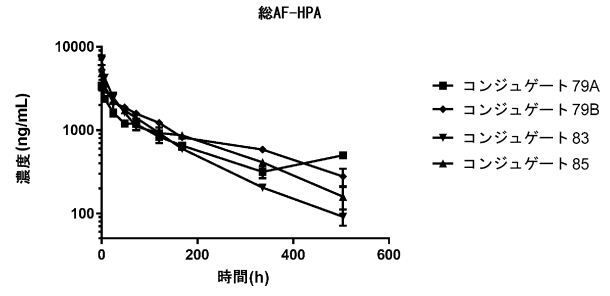
40

50

【図 7 A】

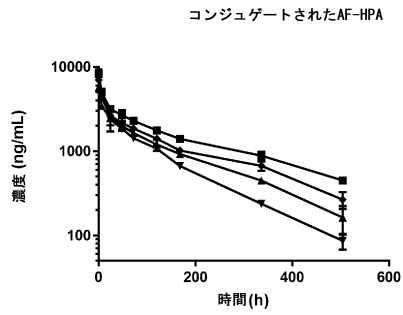


【図 7 B】



10

【図 7 C】



20

【配列表】

0007291629000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/4745(2006.01)
A 6 1 K 38/08 (2019.01)

F I

A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 38/08
A 6 1 K 39/395

E

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 15/819,650

(32)優先日 平成29年11月21日(2017.11.21)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(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 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ユルコフェツキー アレクサンドル ブイ.

アメリカ合衆国 01460 マサチューセッツ州 リトルトン オールド ファーム ロード 2

(72)発明者 ボッドヤク ナタリア ディー.

アメリカ合衆国 02135 マサチューセッツ州 ボストン エバンス ロード 103

(72)発明者 ドウ ビンファン

アメリカ合衆国 02141 マサチューセッツ州 ケンブリッジ ウィンター ストリート 76 ア
パートメント 1

(72)発明者 グメロフ ドミトリー アール.

アメリカ合衆国 02451 マサチューセッツ州 ウォルサム ウィンター ストリート 34 ユニ
ット エー4

(72)発明者 コズイツカ マリヤ

アメリカ合衆国 02446 マサチューセッツ州 ブルックライン ビーコン ストリート 1530
アパートメント 802

(72)発明者 ローウィンガー ティモシー ビー.

アメリカ合衆国 01741 マサチューセッツ州 カーライル スクール ストリート 352

(72)発明者 スティーブンソン シェリ エー.

アメリカ合衆国 01832 マサチューセッツ州 ヘイバリル オールド ヤンキー ロード 81

(72)発明者 イン マオ

アメリカ合衆国 02492 マサチューセッツ州 ニーダム マウント バーノン アベニュー 50

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献 特表2016-534990(JP, A)

特表2010-503708(JP, A)

特表2010-521485(JP, A)

nature biotechnology, 2015年, Vol.33(7), pp.733-735, Supplementary information

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 K 3 9 / 0 0
A 6 1 K 3 8 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 0 0