

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和6年5月31日(2024.5.31)

【公開番号】特開2022-105640(P2022-105640A)

【公開日】令和4年7月14日(2022.7.14)

【年通号数】公開公報(特許)2022-128

【出願番号】特願2022-84444(P2022-84444)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/07(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 35/02(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 47/60(2017.01)

A 6 1 K 47/54(2017.01)

C 0 7 K 16/30(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 38/07

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 C

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 47/54

C 0 7 K 16/30

20

30

【誤訳訂正書】

【提出日】令和6年5月23日(2024.5.23)

【誤訳訂正1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

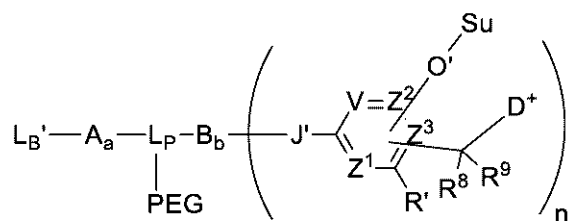
【特許請求の範囲】

【請求項1】

薬剤リンカー化合物であって、前記化合物が、以下の式I A：

40

【化416】



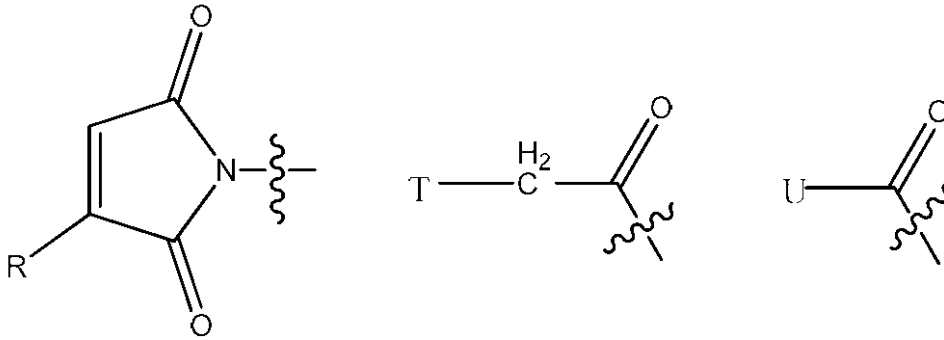
(式 I A)

50

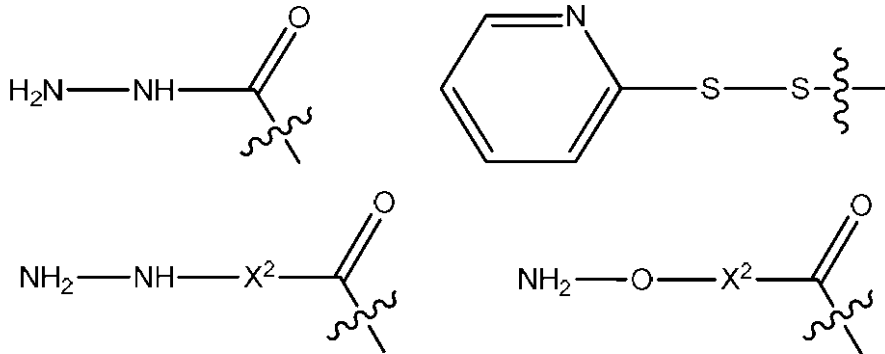
またはその塩の構造を有し、

式中、 $L_B'$  は、リガンド共有結合単位前駆体であつ、ここで、 $L_B'$  は、以下：

【化 4 1 8 A】

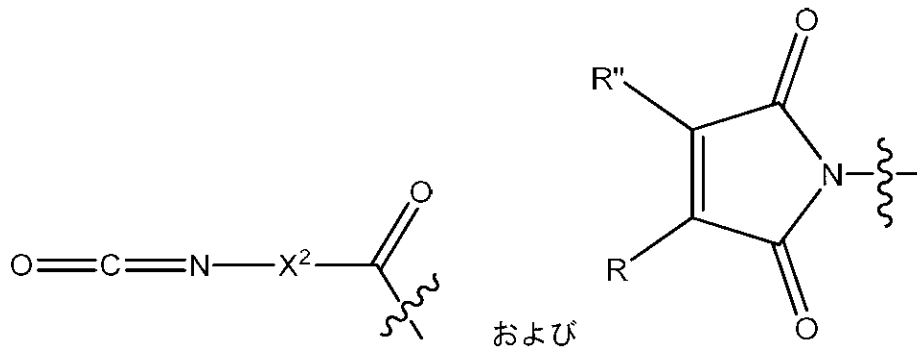


10



20

【化 4 1 8 B】



30

からなる群から選択される構造を有し、

式中、

$R$  は、水素または  $C_1 - C_6$  の任意で置換されるアルキルである；

$R''$  は、水素もしくはハロゲンであるか、または  $R$  と  $R'$  は独立して選択されるハロゲンである；

$T$  は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ -メシル、または  $-O$ -トシル、または他のスルホン酸脱離基である；

40

$U$  は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ - $N$ -スクシンイミド、 $-O$ - $(4$ -ニトロフェニル)、 $-O$ -ペンタフルオロフェニル、 $-O$ -テトラフルオロフェニルまたは  $-O$ - $C(=O)$ - $OR^{5,7}$  である；および

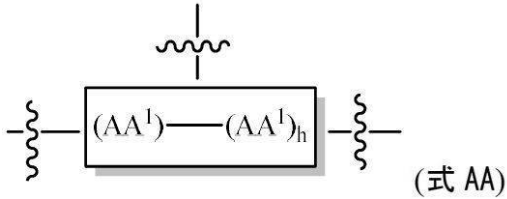
$X^2$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキレン、 $-C_3 - C_8$ -炭素環、 $-O$ - $(C_1 - C_6$  アルキル)、 $-アリーレン$ 、 $-C_1 - C_{10}$  アルキレン-アリーレン、 $-アリーレン - C_1 - C_{10}$  アルキレン、 $-C_1 - C_{10}$  アルキレン- $(C_3 - C_6$ -炭素環)、 $-C_3 - C_8$  炭素環- $C_1 - C_{10}$  アルキレン、 $-C_3 - C_8$ -複素環、 $-C_1 - C_{10}$  アルキレン- $(C_3 - C_8$  ヘテロシクロ)、 $-C_3 - C_8$ -ヘテロシクロ- $C_1 - C_{10}$  アルキレン、 $-(CH_2CH_2O)_u$ 、または  $-CH_2CH_2O)_u - CH_2-$  であり

50

式中、下付き文字の  $u$  は、 $1 \sim 10$  の範囲の整数であり、および  $R^{5,7}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである；

$L_p$  は、平行コネクター単位であり、式 AA：

【化 1 A】



10

により表され、

ここで、 $AA^1$  は、 $L_p$  のサブ単位であり、独立して、アミノ酸、任意で置換される  $C_1 - C_{20}$  ヘテロアルキレン、任意で置換される  $C_3 - C_8$  ヘテロシクロ、任意で置換される  $C_6 - C_{14}$  アリーレン、または任意で置換される  $C_3 - C_8$  カルボシクロから選択される；

ここで、下付き文字の  $h$  は、独立して、 $0 \sim 4$  から選択される；および

ここで、波線は、前記薬剤リンカー化合物またはその中間体内の共有結合部位を示す；

PEG は、ポリエチレングリコール単位である；

下付き文字の  $a$  は、 $0$  または  $1$  である；

下付き文字の  $b$  は、 $0$  または  $1$  である；

20

$A$  は、第一の任意のストレッチャー単位であり、 $A$  が存在しない場合には下付き文字の  $a$  は  $0$  であり、 $A$  が存在する場合には下付き文字の  $a$  は  $1$  であり、および  $A$  は、任意で  $2$  個、 $3$  個、または  $4$  個の独立して選択されるサブ単位 ( $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ ) を含む；

$B$  は、分枝単位であって天然または非天然アミノ酸または官能化側鎖を有する他のアミン含有酸化合物を含むか、または第二の任意のストレッチャー単位 ( $A_0$ ) であり、下付き文字の  $b$  は、 $B$  が存在しない場合には  $0$  であり、 $B$  が存在する場合には下付き文字  $b$  は  $1$  であり、および任意で  $2$  個、 $3$  個、または  $4$  個の独立して選択される  $A$  のサブ単位を含む；

ここで、 $A$  は、 $- [ C ( R^{b,1} ) ( R^{b,1} ) ]_q - [ H E ] -$  であり、ここで：

30

$H E$  は、任意の加水分解エンハンサー ( $H E$ ) 単位である；

下付き文字の  $q$  は、 $0 \sim 6$  の範囲の整数である；

各  $R^{b,1}$  は、独立して、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または  $2$  個の  $R^{b,1}$  が、それらが結合される炭素 (複数含む) とともに、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルを規定し、または  $1$  個の  $R^{b,1}$  および  $H E$  が、それらが結合される炭素とともに、 $5$  員もしくは  $6$  員のシクロアルキル、または  $5$  員もしくは  $6$  員のヘテロシクロアルキルを規定し、および他の  $R^{b,1}$  は、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールである；

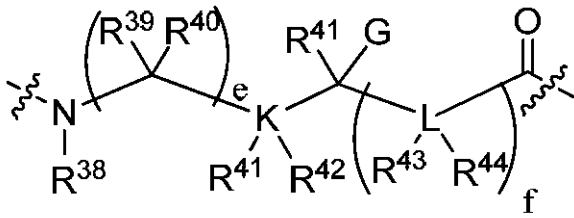
$A$  は、 $- N H - R^{1,3} - C ( O ) -$  であり、式中、 $R^{1,3}$  は、 $C_1 - C_{10}$  アルキレン、 $- C_3 - 8$  カルボシクロ、アリーレン、 $C_1 - 30$  ヘテロアルキレン、 $- C_3 - 8$  ヘテロシクロ、 $C_1 - 10$  アルキレン - アリーレン、アリーレン -  $C_1 - 10$  アルキレン、 $C_1 - 10$  アルキレン - ( $C_3 - 8$  カルボシクロ) -、 $- ( C_3 - 8$  カルボシクロ) -  $C_1 - 10$  アルキレン、 $C_1 - 10$  アルキレン - ( $C_3 - 8$  ヘテロシクロ) -、 $- ( C_3 - 8$  ヘテロシクロ) -  $C_1 - 10$  アルキレン、 $- ( C H_2 C H_2 O )_{1 - 10} ( C H_2 )_{1 - 3} -$ 、または  $- ( C H_2 C H_2 N H )_{1 - 10} ( - C H_2 )_{1 - 3} -$  である；または

40

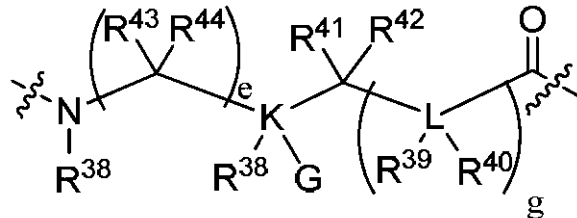
$A$  は、式 7 または式 8：

50

【化 4 2 7 A】



(式 7)



(式 8)

10

の構造を有し、

ここで、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分内の共有結合を示した、ここで、KとLは独立してC、N、OまたはSであるが、ただし、KまたはLがOまたはSである場合、 $R^{4.1}$ および $R^{4.2}$ または $R^{4.3}$ および $R^{4.4}$ は存在せず、そしてKまたはLがNである場合、 $R^{4.1}$ および $R^{4.2}$ のうちの1つまたは $R^{4.2}$ および $R^{4.3}$ のうちの1つは存在せず、ただし、2つの隣接するLは、独立して、N、OまたはSとして選択されない；

ここで、下付き文字のeおよびfは、独立して選択される0～12の範囲の整数であり、そして下付き文字のgは、1～12の範囲の整数である；

ここで、Gは、水素、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{P.R}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{P.R}$  [ここで、 $R^{P.R}$ は、適切な保護である]、 $-N(R^{P.R})(R^{P.R})$  [ここで、 $R^{P.R}$ は、独立して保護基であるかまたは $R^{P.R}$ はともに適切な保護基を形成する]、または $-N(R^{4.5})(R^{4.6})$  [ここで、 $R^{4.5}$ および $R^{4.6}$ のうちの1つは水素または $R^{P.R}$ であり、ここで、 $R^{P.R}$ は適切な保護基であり、そして他方は水素または任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキルである]である；

20

ここで、 $R^{3.8}$ は、水素または任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキルである； $R^{3.9} - R^{4.4}$ は、独立して水素、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールであるが、または $R^{3.9}$ および $R^{4.0}$ の両方が、それらが結合する炭素とともに $C_3 - C_6$ シクロアルキルを含み、または $R^{4.1}$ および $R^{4.2}$ は、KがCである場合、それらが結合されるKとともに、

30

または $R^{4.3}$ および $R^{4.4}$ は、Lが炭素原子である場合、それらが結合されるLとともに $C_3 - C_6$ シクロアルキルを含み、または $R^{4.0}$ と $R^{4.1}$ 、もしくは $R^{4.0}$ と $R^{4.3}$ 、もしくは $R^{4.1}$ と $R^{4.3}$ は、それらが結合される炭素原子もしくはヘテロ原子と、それらの炭素原子および/もしくはヘテロ原子の間に介在する原子とともに、5員もしくは6員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、ただし、KがOまたはSである場合、 $R^{4.1}$ と $R^{4.2}$ は存在せず、KがNである場合、 $R^{4.1}$ および $R^{4.2}$ のうちの1つは存在せず、LがOまたはSである場合、 $R^{4.3}$ と $R^{4.4}$ は存在せず、そしてLがNである場合、 $R^{4.3}$ および $R^{4.4}$ のうちの1つは存在せず、

ここで、 $A_0$ は、 $-NH - R^{1.3} - C(O) -$ であり、式中、 $R^{1.3}$ は、上記で定義されたとおりである；または

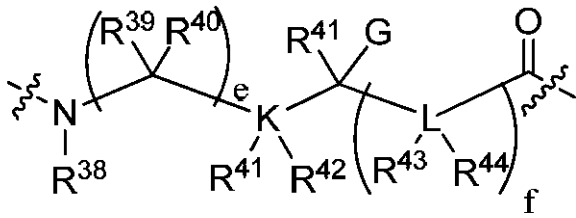
40

$A_0$ は、アルファ-アミノ、ベータ-アミノまたは他のアミン含有酸に対応する構造を有する；または

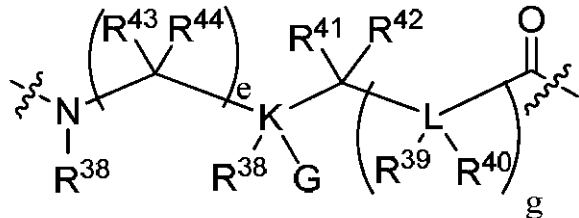
$A_0$ は、独立して、式7または式8；

50

【化 4 2 7 A】



(式 7)



(式 8)

10

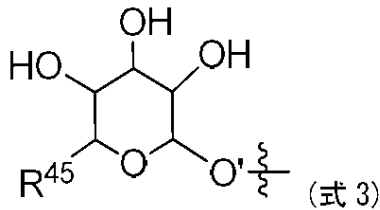
の構造を有し、

式中、波線、K、L、G、 $R^{3,8}$ 、 $R^{3,9}$ 、 $R^{4,0}$ 、 $R^{4,1}$ 、 $R^{4,2}$ 、 $R^{4,3}$ 、 $R^{4,4}$ 、  
e、f、およびgは、上記で定義したとおりである；

下付き文字のbが1であれば、下付き文字のnは1、2、3、または4であり、下付き文字のnが2、3、または4であればBは分枝しており、および下付き文字のnが1の場合、BはA<sub>0</sub>であるか、または存在しない；

- O' - Suは式3；

【化 3】



(式 3)

20

の構造を有する；

ここで、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分へのO'の共有結合を表す；そして $R^{4,5}$ は、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CO<sub>2</sub>Hである；

- O' - は、グリコシダーゼにより開裂可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す；

- J' - は、ヘテロ原子を表し、窒素の場合、任意で置換され、Bが存在する場合にはBの官能基由来、またはBが存在しない場合にはL<sub>p</sub>の官能基由来である；

30

V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、=N-または=C(R<sup>2,4</sup>)-であり、式中、R<sup>2,4</sup>は、水素、または任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアルケニル、任意で置換されるアルキニル、またはハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CNもしくは他の電子吸引基、電子供与基、-O'-Su、または-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>であり、式中、V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、およびZ<sup>3</sup>のうちの少なくとも2つは、=C(R<sup>2,4</sup>)-であり、

ただし、任意の1つのR<sup>2,4</sup>のみが-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>であり、そのため、-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>は、V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>のうちの1つに、その可変基が=C(R<sup>2,4</sup>)-である場合に結合され、および他の1つのR<sup>2,4</sup>のみが-O'-Suであり、そのため、-O'-Suは、V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>のうちの別の1つに、その可変基が=C(R<sup>2,4</sup>)-である場合に結合され、および-O'-Suと-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>の置換基は、互いにオルトまたはパラである；

40

R<sup>8</sup>とR<sup>9</sup>は、独立して水素、または任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアルケニル、任意で置換されるアルキニル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールである；

R'は、水素もしくはハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CN、または別の電子吸引基である；

D<sup>+</sup>は、四級化チューブリシン薬剤単位であり、それは、組み込まれた三級アミン含有チューブリシン化合物(D)であるかまたはそのような化合物に対応し、ここで、前記三級アミンの窒素は、前記化合物構造中に四級アミン塩として存在し、ここで、前記薬剤リンカー化合物の残りへの複合体化の部位は、前記四級化チューブリシンの四級窒素である

50

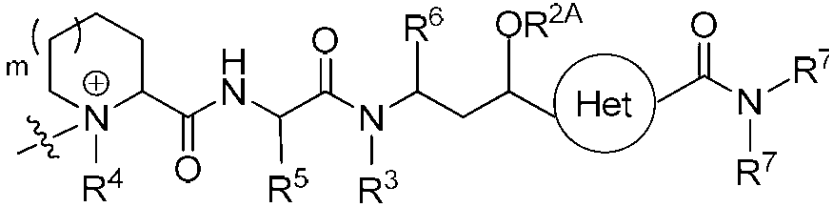
;

ここで前記グリコシダーゼの開裂が、前記薬剤リンカー化合物、またはリンカー薬剤化合物から調製されたりガンド薬剤複合体化合物からのチューブリシン化合物(D)の放出を生じさせる、化合物。

## 【請求項2】

請求項1に記載の薬剤リンカー化合物であって、ここで、前記四級化チューブリシン薬剤単位が、以下：

## 【化417】



10

またはその塩の構造を有し、  
式中、

円は、5員の窒素含有ヘテロアリーレンを表し、式中、そのヘテロアリーレンに対し指定される必須置換基は、互いに1, 3 - の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

下付き文字のmは0または1である；

R<sup>2A</sup>は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、またはR<sup>2A</sup>は、これが結合される酸素原子とともに、-OH以外のO結合型置換基を規定する；

R<sup>3</sup>は、水素または任意で置換されるアルキルである；

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、任意で置換されるアルキルである；

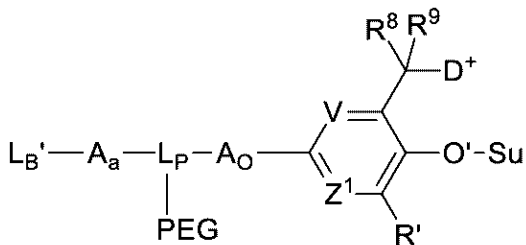
1つのR<sup>7</sup>は、任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリールアルキル、または任意で置換されるヘテロアリーールアルキルであり、その他のR<sup>7</sup>は水素または任意で置換されるアルキルである；および

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分への、D<sup>+</sup>の共有結合を示す、化合物。

## 【請求項3】

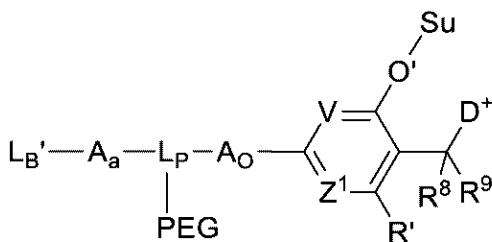
前記化合物が、以下の式I I A ~ I I F：

## 【化419 - 1】



(式I I A)

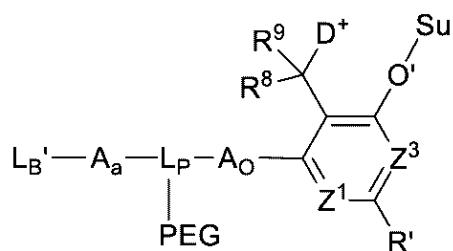
40



50

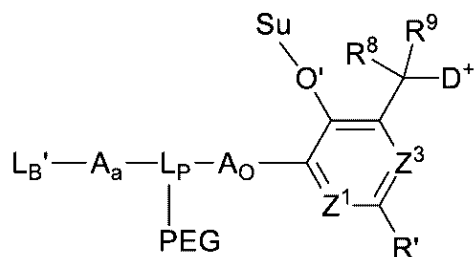
【化 4 1 9 - 2】

(式 I I B)



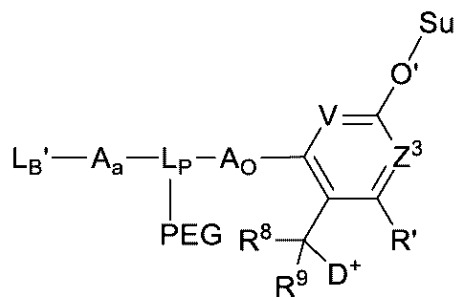
10

(式 I I C)



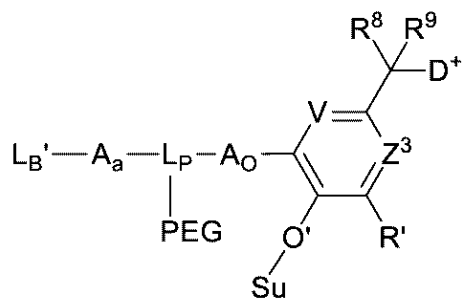
(式 I I D)

20



(式 I I E)

30



(式 I I F)

40

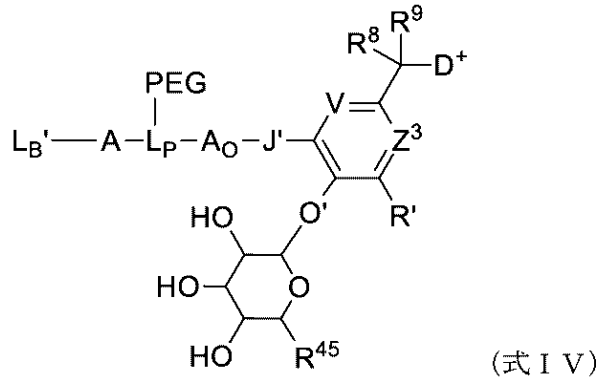
または前述のいずれかの塩のうちの1つの構造を有する、請求項1に記載の薬剤リンカー化合物。

【請求項4】

前記化合物が、以下の式IV：

50

## 【化 4 2 1】



10

またはその塩の構造を有する、請求項 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、  
 式中、J' は、 $-N(R^{33})-$  であり、式中、 $R^{33}$  は、水素またはメチルである；  
 V と  $Z^3$  は、各々独立して、 $=CH-$  または  $=N-$  である；

$R'$  は、水素または電子吸引基である；

$R^8$  は、水素である；

$R^9$  は、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、または任意で置換されるフェニルである；および

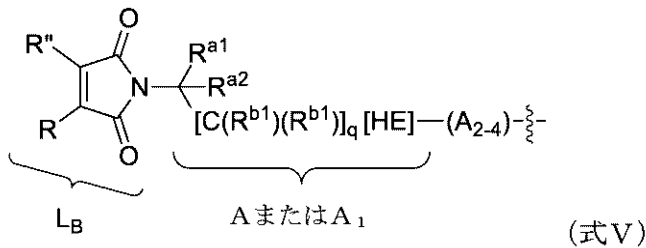
$R^{45}$  は、 $-CO_2H$  である、化合物。

20

## 【請求項 5】

下付き文字の a が 1 であり；および式 I A の  $L_B' - A -$  が、以下の式 V の構造を有する、請求項 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 2 2】



30

式中、

$-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q - [HE] -$  部分は、A または  $A_1$  であり、式中、 $A_1$  は、A のサブ単位である；

$A_{2-4}$  は、A の任意のサブ単位である；

R は、水素、クロロ、または  $C_1 - C_4$  アルキルである；

$R''$  は、水素またはクロロである；

$R^{a1}$  は、水素、任意で置換されるアルキル、または塩基性単位 (BU) であり、任意で保護される；

40

$R^{a2}$  は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または

$R^{a1}$  および  $R^{a2}$  は、それらが結合される炭素原子とともに、窒素含有ヘテロシクロアルキルを規定する；

HE は、任意の加水分解エンハンサー (HE) 単位である；

下付き文字の q は、0 ~ 6 の範囲の整数である；

各  $R^{b1}$  は、独立して、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または 2 個の  $R^{b1}$  が、それらが結合される炭素 (複数含む) とともに、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルを規定し、または 1 個の  $R^{b1}$  および HE が、それらが結合される炭素とともに、5 員もしくは 6 員のシクロアルキル、または 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキルを規定し、および他

50

の  $R^{b1}$  は、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールである；

$BU$  は、任意で保護され、 $- [C(R^1)(R^1)] - [C(R^2)(R^2)]_r - N(R^{22})(R^{23})$ 、またはその酸付加塩の構造を有し、

式中、下付き文字の  $r$  は、0、1、2、または3である；

各  $R^1$  は、独立して、水素または  $C_1 - C_4$  アルキルであるか、または2個の  $R^1$  が、それらが結合される炭素とともに  $C_3 - C_6$  シクロアルキルを含み、および各  $R^2$  は、独立して、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または2個の  $R^2$  が、それらが結合される炭素（複数含む）と任意の介在炭素とともに、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルを規定するか、または1個の  $R^1$  と1個の  $R^2$  が、それらが結合される炭素と任意の介在炭素とともに、5員または6員のシクロアルキルを規定し、残りの  $R^1$  と  $R^2$  は、規定されるとおりである；および

10

$R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、または酸不安定保護基であるか、またはそれらが結合される窒素とともに、5員または6員のヘテロシクロアルキルを規定し、または  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  のうちの1つが水素であり、他方が酸不安定保護基である；および

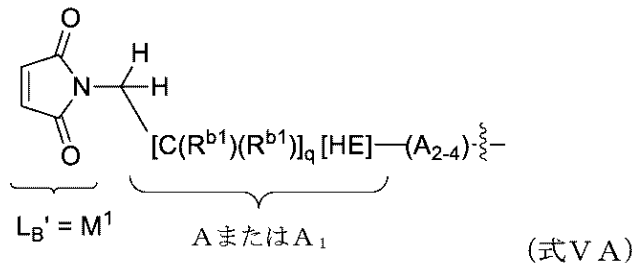
式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分への共有結合部位を示す、化合物。

【請求項6】

20

式Vが、以下の式VAの構造を有する、請求項5に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化423】



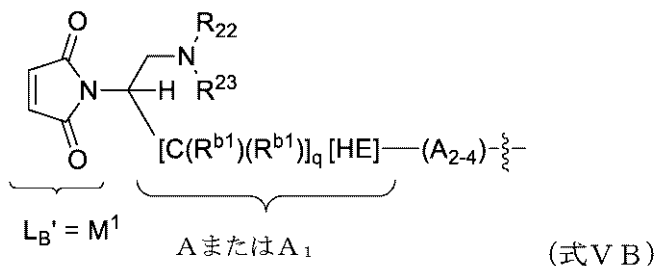
30

式中、下付き文字の  $q$  は、0 ~ 4 の範囲の整数である、化合物。

【請求項7】

式Vが、以下の式VBの構造を有する、請求項5に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化424】



40

式中、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  のうちの1つが水素であり、他方が酸不安定カルバミン酸保護基である；および下付き文字の  $q$  は、0 ~ 4 の範囲の整数である、化合物。

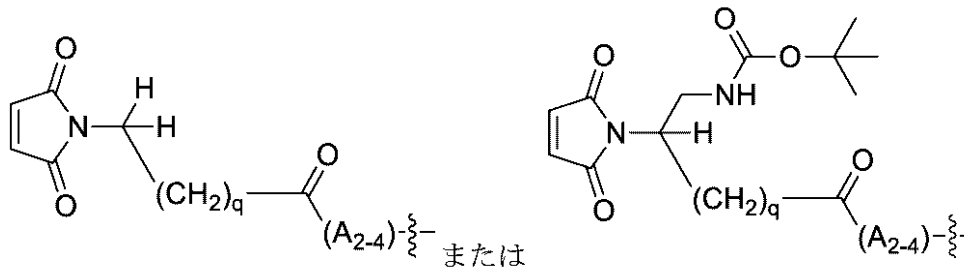
【請求項8】

式VAまたは式VBが、それぞれ以下の構造を有する、請求項6または7に記載の薬剤

50

リンカー化合物。

【化 4 2 5】

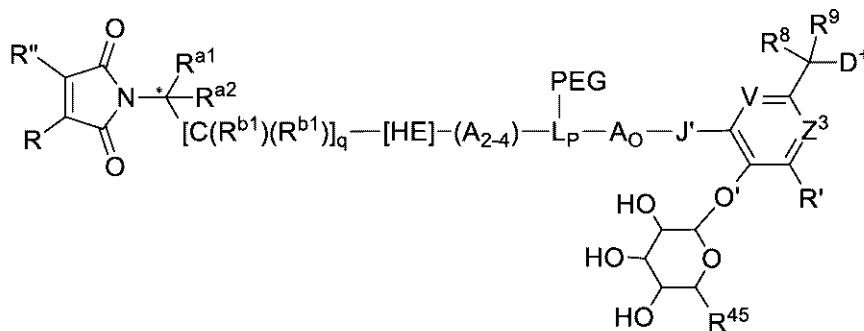


10

【請求項 9】

前記化合物が、以下の式 V I :

【化 4 2 6】



20

(式 V I)

またはその塩の構造を有する、請求項 5 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

式中、アスタリスクは ( \* ) は、示される炭素でのキラリティーまたはその非存在を指定する；

A<sub>2-4</sub> は、独立して選択される任意の A のサブ単位であり、式中、 - [ C ( R<sup>b1</sup> ) ( R<sup>b1</sup> ) ]<sub>q</sub> - [ H E ] - は、1 つ以上のかかるサブ単位が存在する場合には A<sub>1</sub> である；

30

R と R<sup>''</sup> のうちの 1 つは水素であり、他方は水素またはクロロである；

R<sup>'</sup> は、水素または電子吸引基である；

R<sup>a1</sup> は、水素または塩基性単位 ( B U ) であり、任意で保護され、 - C H<sub>2</sub> - N ( R<sup>22</sup> ) ( R<sup>23</sup> ) またはその酸付加塩の構造を有し、ここで R<sup>22</sup> と R<sup>23</sup> は、独立して、水素、メチル、もしくはエチルであるか、または R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> の両方が結合される窒素原子とともに、5 員または 6 員のヘテロシクロアルキルを規定し、または R<sup>22</sup> および R<sup>23</sup> のうちの 1 つは水素であり、他方は酸不安定カルバミン酸保護基である；

R<sup>a2</sup> は、水素である；

下付き文字の q は、H E が存在する場合には 0 ~ 5 の範囲の整数であり、または H E が存在しない場合には 1 ~ 5 の範囲の整数である；

40

各 R<sup>b1</sup> は、独立して、水素または任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである；

H E は存在しないか、または - C ( = O ) - である；

R<sup>45</sup> は、- C O<sub>2</sub> H である；

J<sup>'</sup> は、- N H - である；

V と Z<sup>3</sup> は、= C H - である；

R<sup>8</sup> は、水素である；および

R<sup>9</sup> は、水素またはメチルである、化合物。

【請求項 10】

前記指定される星印 ( \* ) の炭素は、その指定炭素がキラルである場合には、L - アミ

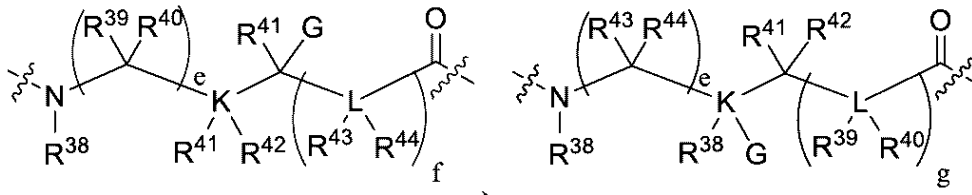
50

ノ酸のアルファ炭素として主に同じ絶対配置にある、請求項 9 に記載の薬剤リンカー化合物。

【請求項 1 1】

A および A<sub>0</sub> が、独立して以下の式 7 または式 8 の構造を有する、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 7】



(式 7)

(式 8)

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分内の共有結合を示し、式中、K および L は独立して C、N、O または S であるが、ただし、K または L が、O または S である場合、R<sup>41</sup> および R<sup>42</sup>、または R<sup>43</sup> および R<sup>44</sup> は存在せず、および K または L が、N である場合、R<sup>41</sup> および R<sup>42</sup> のうちの 1 つ、または R<sup>42</sup> および R<sup>43</sup> のうちの 1 つは存在せず、および、2 つの隣接する L は、独立して、N、O または S として選択されない；

式中、下付き文字の e および f は、独立して選択される 0 ~ 12 の範囲の整数であり、下付き文字の g は、1 ~ 12 の範囲の整数である；

式中、G は水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、-OH、-OR<sup>PR</sup>、-CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R<sup>PR</sup> であり、式中、R<sup>PR</sup> は、適切な保護基、-N(R<sup>PR</sup>)(R<sup>PR</sup>) であり、式中、R<sup>PR</sup> は、独立して保護基であるか、または R<sup>PR</sup> はともに適切な保護基もしくは -N(R<sup>45</sup>)(R<sup>46</sup>) を形成し、式中、R<sup>45</sup> および R<sup>46</sup> のうちの 1 つは水素または R<sup>PR</sup> であり、式中、R<sup>PR</sup> は適切な保護基であり、他方は水素または任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである；

式中、R<sup>38</sup> は、水素または任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである；R<sup>39</sup> - R<sup>44</sup> は、独立して水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、任意で置換されるアリーール、または任意で置換されるヘテロアリーールであるか、または R<sup>39</sup> および R<sup>40</sup> の両方が、それら結合される炭素とともに、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、または R<sup>41</sup> および R<sup>42</sup> は、K が C である場合、それらが結合される K とともに C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、

または R<sup>43</sup> および R<sup>44</sup> は、L が炭素原子である場合、それらが結合される L とともに C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、または R<sup>40</sup> と R<sup>41</sup>、もしくは R<sup>40</sup> と R<sup>43</sup>、もしくは R<sup>41</sup> と R<sup>43</sup> は、それらが結合される炭素原子もしくはヘテロ原子と、それら炭素原子および/もしくはそれらヘテロ原子の間に介在する原子とともに、5 員もしくは 6 員のシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを含むが、ただし、K が O または S である場合、R<sup>41</sup> と R<sup>42</sup> は存在せず、K が N である場合、R<sup>41</sup> および R<sup>42</sup> のうち 1 つは存在せず、L が O または S である場合、R<sup>43</sup> と R<sup>44</sup> は存在せず、および L が N である場合、R<sup>43</sup> および R<sup>44</sup> の内の 1 つは存在しないが、または

式中、A<sub>0</sub> は、アルファアミノ、ベータアミノ、または別のアミン含有酸残基である、化合物。

【請求項 1 2】

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の薬剤リンカー化合物であって、

10

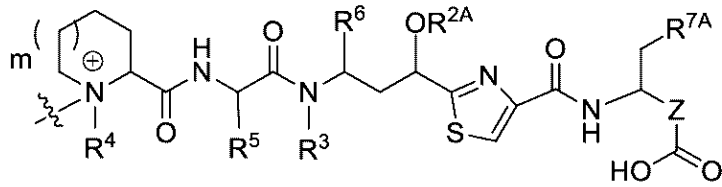
20

30

40

50

## 【化 4 2 8】



式中、

下付き文字の m は、0 または 1 である；

10

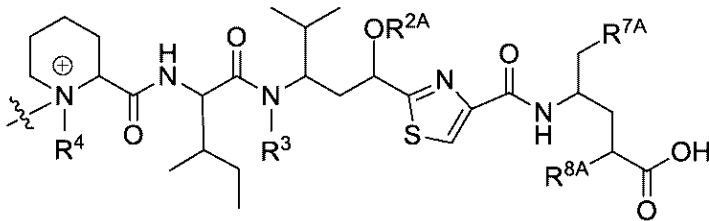
Z は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、化合物。

## 【請求項 1 3】

前記四級化チュープリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、請求項 1 2 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 2 9】



20

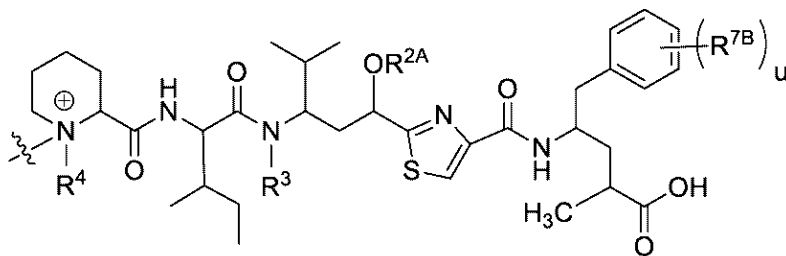
式中、R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるフェニルであり、および R<sup>8A</sup> は、水素またはメチルである、化合物。

## 【請求項 1 4】

前記四級化チュープリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、請求項 1 3 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

30

## 【化 4 3 0】



式中、R<sup>4</sup> は、メチルである；

40

下付き文字の u は、0、1、または 2 である；

R<sup>3</sup> は、H、メチル、エチル、プロピル、-CH<sub>2</sub>-OC(O)R<sup>3A</sup>、-CH<sub>2</sub>CH(R<sup>3B</sup>)C(O)R<sup>3A</sup>、または -CH(R<sup>3B</sup>)C(O)NHR<sup>3A</sup> であり、式中、R<sup>3A</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、および R<sup>3B</sup> は H、または R<sup>3A</sup> から独立して選択される C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである；

R<sup>2A</sup> は、それが結合される酸素原子とともに、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OC(O)R<sup>2B</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2B</sup>、-OC(O)N(R<sup>2B</sup>)(R<sup>2C</sup>)、および -OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>2B</sup>)(R<sup>2C</sup>) からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、R<sup>2B</sup> および R<sup>2C</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル および C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルからなる群から選択される；および

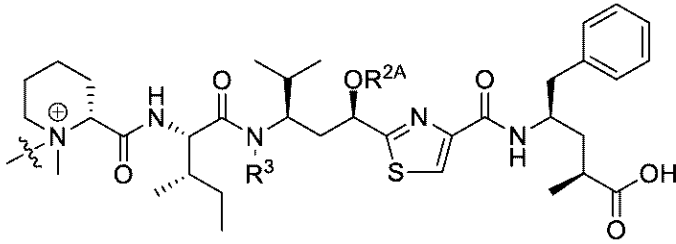
50

各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、化合物。

【請求項 15】

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、請求項 14 に記載の薬剤リンカー化合物。

【化 431】



10

【請求項 16】

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  である、請求項 15 に記載の薬剤リンカー化合物。

【請求項 17】

$R^{2A}$  が、 $-CH_2-CH=CH_2$  である、請求項 15 に記載の薬剤リンカー化合物。

【請求項 18】

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$  または  $-CH_2C(CH_3)=CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、および下付き文字の  $u$  が 0 であるか、または

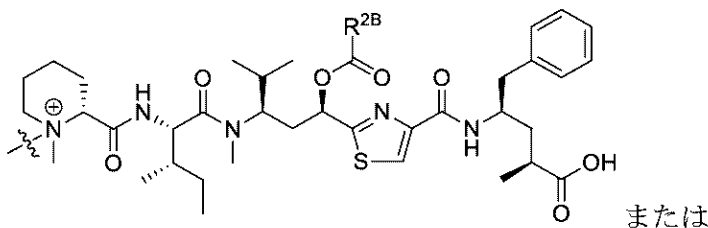
$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2-CH=CH_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3)=CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、下付き文字の  $u$  が 1 であり、ここで  $R^{7B}$  が、 $-OH$  である、請求項 14 に記載の薬剤リンカー化合物。

20

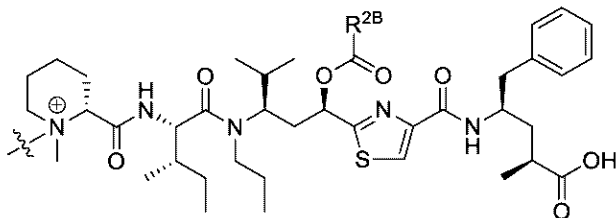
【請求項 19】

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、請求項 14 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 432】



30



40

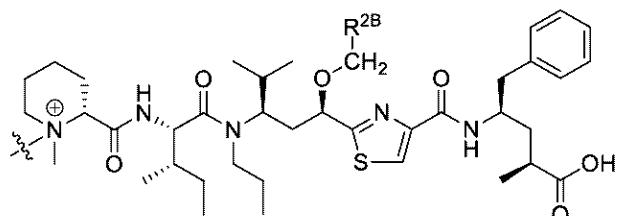
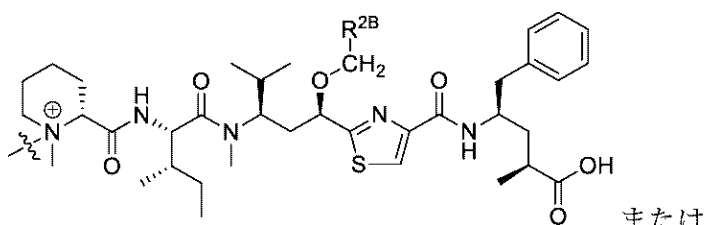
式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3)_3$  である、化合物。

【請求項 20】

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、請求項 14 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 3 3】



10

式中、

$R^{2B}$  は、水素、メチル、もしくは  $-OCH_3$  であるか、または

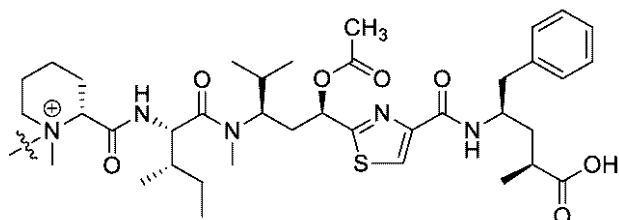
$-OCH_2R^{2B}$  は、 $-OCH_2CH=CH_2$  もしくは  $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$  である、化合物。

20

## 【請求項 2 1】

前記四級化チューブリシン薬剤単位 -  $D^+$  が、以下の構造である、チューブリシン M のそれである、請求項 1 4 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【化 4 3 4】



30

## 【請求項 2 2】

$L_P$  が、アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アルカン二酸、硫黄置換アミノアルカン酸、ジアミノアルカノール、アミノアルカンジオール、ヒドロキシル置換アルカン二酸、ヒドロキシル置換アミノアルカン酸、または硫黄置換アミノアルカノール残基であり、任意で置換され、ここで硫黄置換基は、還元型または酸化型であるか、または、 $L_P$  が、リシン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、オルニチン、シトルリン、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、スレオニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、チロシン、ヒスチジンまたはトリプトファンのアミノ酸残基であり、ここで前記アミノ酸は D - 立体配置または L - 立体配置にある、請求項 1 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の薬剤リンカー化合物。

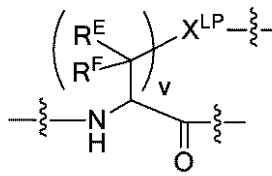
40

## 【請求項 2 3】

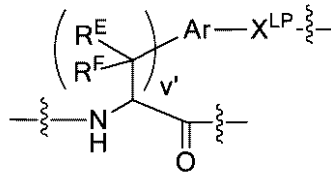
前記アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アミノアルカン酸、またはヒドロキシル置換アミノアルカン酸の残基が以下の式 A または式 B の構造を有する、請求項 2 2 の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 3 5】



(式A)



(式B)

式中、

下付き文字の  $v$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の  $v'$  は、0 ~ 4 の範囲の整数である；

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、および  $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$  からなる群から選択され、式中、各  $R^{LP}$  は、独立して、水素および任意で置換されるアルキルからなる群から選択されるか、または  $R^{LP}$  のうちの 2 つが、その介在原子とともに、任意で置換されるヘテロシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^{LP}$  は、上述に規定されるとおりである；

$Ar$  は、任意で置換されるアリーレンまたは任意で置換されるヘテロアリーレンである；

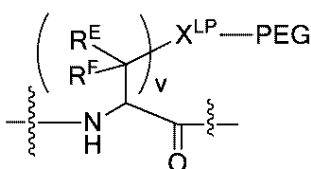
各  $R^E$  および  $R^F$  は、独立して、水素および任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択されるか、または  $R^E$  および  $R^F$  は、それらが結合される同じ炭素とともに、または隣接する炭素からの  $R^E$  および  $R^F$  はこれら炭素とともに、任意で置換されるシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^E$  および  $R^F$  の置換基は、上述に規定されるとおりである；および

式中、波線は、薬剤リンカー構造内の式 A 構造または式 B 構造の共有結合を示す、化合物。

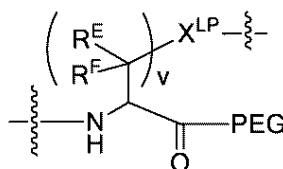
## 【請求項 2 4】

$-L_P(PEG)-$  が、以下の式 A 1 または式 A 2 の構造を有する、請求項 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 3 6】



(式A1)



(式A2)

式中、 $X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$  および  $-C(=O)-$  からなる群から選択される；

$R^E$  と  $R^F$  は、独立して、 $-H$  および  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から選択される；および

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造内の式 A 1 または式 A 2 の共有結合を示す、化合物。

## 【請求項 2 5】

前記化合物が、以下：

10

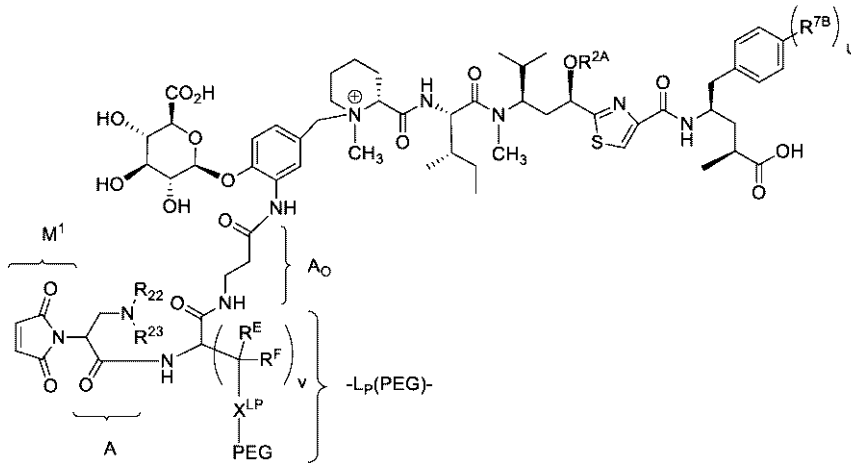
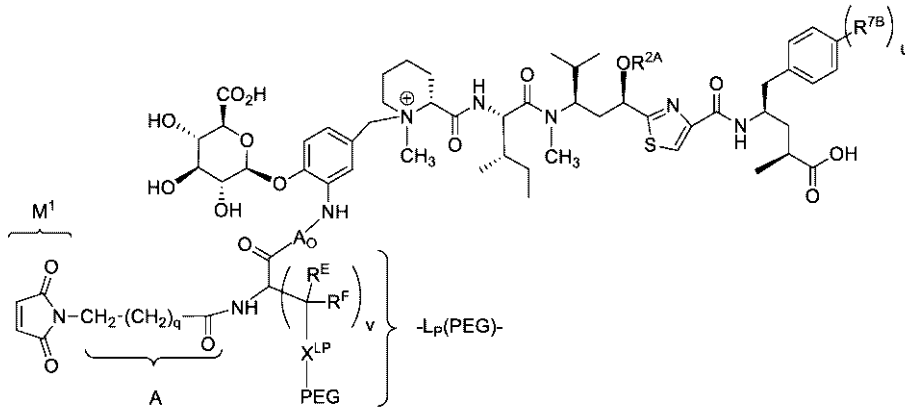
20

30

40

50

## 【化 4 3 7】



30

またはその塩の構造により表される、請求項 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、式中、

$R^{2A}$  は、飽和  $C_1 - C_4$  アルキル、不飽和  $C_2 - C_4$  アルキル、 $-C(=O)R^{2B}$  であり、ここで  $R^{2B}$  は、 $C_1 - C_4$  アルキルである；

$A_0$  は、存在しないか、またはアミン含有酸残基である；

下付き文字の  $q$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の  $u$  は、0 または 1 である；

下付き文字の  $v$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

$R^{7B}$  は、存在する場合、 $-OH$  である；

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$  および  $-C(=O)-$  からなる群から選択される；

$R^E$  と  $R^F$  は、 $-H$  と  $C_1 - C_4$  アルキルからなる群から独立して選択される；

$R^{22}$  および  $R^{23}$  のうちの 1 つは、水素であり、他方は酸不安定保護基であるか、または

$R^{22}$  と  $R^{23}$  は各々水素であり、それらが結合される窒素は酸付加塩として任意でプロトン化される、化合物。

## 【請求項 26】

$R^{2A}$  が、飽和  $C_1 - C_4$  アルキルまたは不飽和  $C_3 - C_4$  アルキルであり、ここで飽和  $C_1 - C_4$  アルキルが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$  であり、および不飽和  $C_3 - C_4$  アルキルが、 $-CH_2CH=CH_2$  または  $-CH(CH_3)CH=CH_2$  である、請求項 25 に記載の薬剤リンカー化合物。

50

## 【請求項 27】

R<sup>2A</sup>が、-C(=O)CH<sub>3</sub>である、請求項 26 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【請求項 28】

R<sup>2A</sup>が、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である、請求項 26 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【請求項 29】

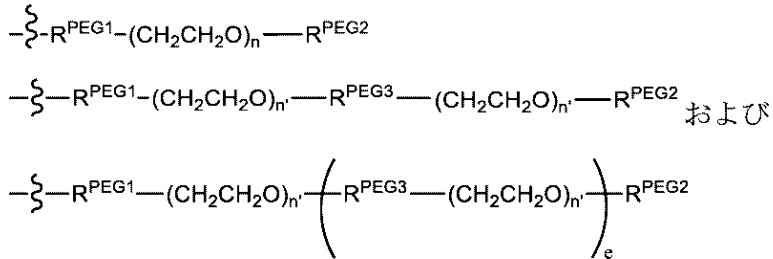
R<sup>2A</sup>が、-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>である、請求項 26 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【請求項 30】

PEG が、以下からなる群から選択される構造を有する、請求項 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 438】

10



式中、波線は、平行コネクター単位 (L<sub>P</sub>) の X<sup>L<sub>P</sub></sup> への結合部位を示す；

20

R<sup>PEG1</sup> は、任意の PEG 結合単位である；

R<sup>PEG2</sup> は、PEG キャッピング単位である；

R<sup>PEG3</sup> は、PEG カップリング単位である；

下付き文字の n は、2 ~ 72 の範囲である；

各下付き文字の n' は、独立して、1 ~ 72 から選択される；および

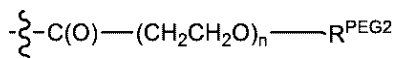
下付き文字の e は、2 ~ 5 の範囲である、化合物。

## 【請求項 31】

-X<sup>L<sub>P</sub></sup>-PEG が、以下の構造を有する、請求項 26 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【化 439】

30



## 【請求項 32】

下付き文字の n が、12 であり、R<sup>PEG2</sup> が、水素または -CH<sub>3</sub> である、請求項 31 に記載の薬剤リンカー化合物。

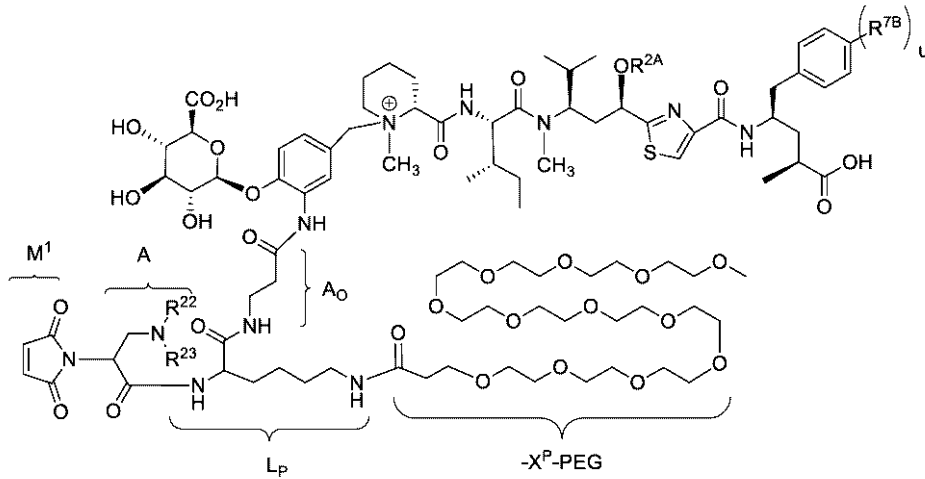
## 【請求項 33】

前記化合物が、以下：

40

50

## 【化 4 4 0】



10

またはその塩の構造を有する、請求項 2 6 に記載の薬剤リンカー化合物であって、  
式中、

下付き文字の u は、0 または 1 である；

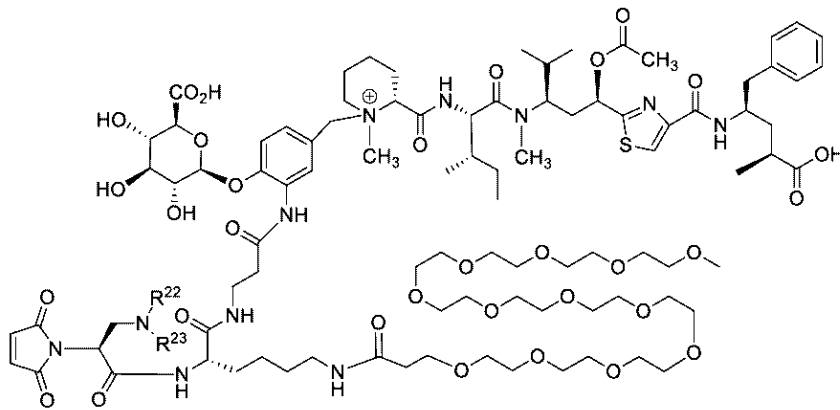
R<sup>7B</sup> は、存在する場合、-OH である；および

R<sup>2A</sup> は、それが結合される酸素原子とともに、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> である、化合物。 20

## 【請求項 3 4】

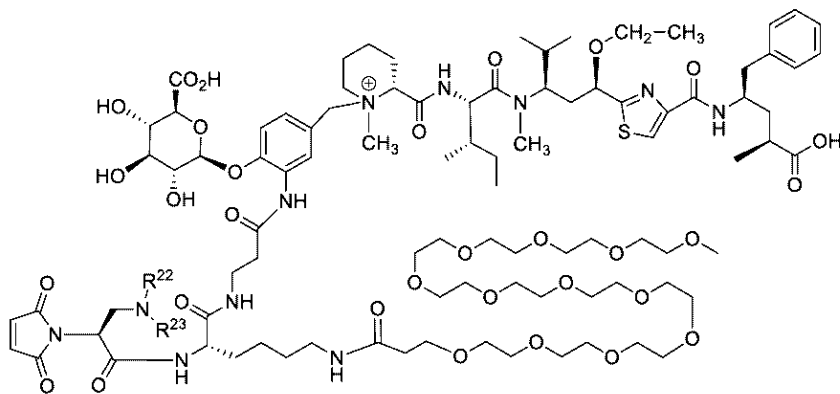
前記化合物が、以下：

## 【化 4 4 1】



30

または



40

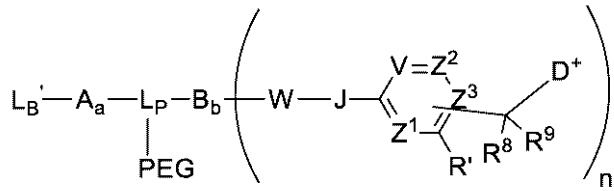
またはその塩の構造を有する、請求項 3 3 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【請求項 3 5】

薬剤リンカー化合物であって、ここで、前記化合物が以下：

50

## 【化 4 5 5】

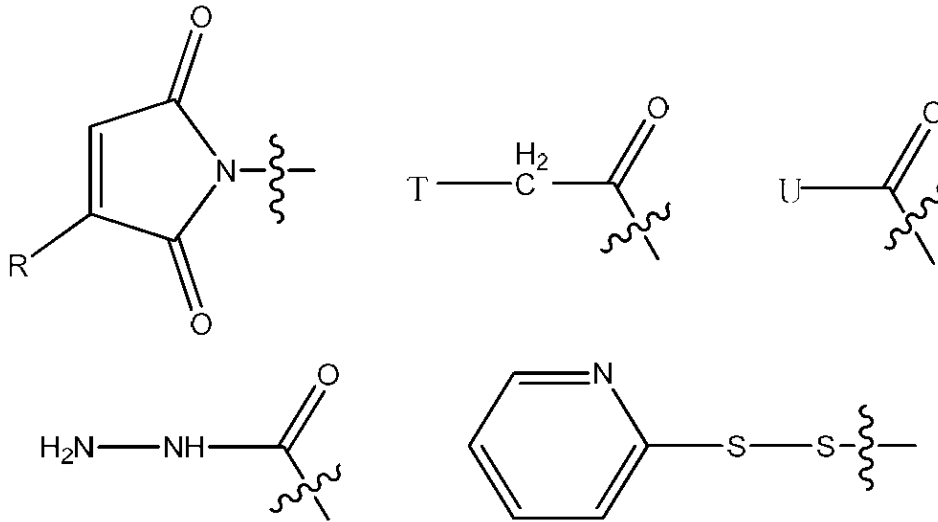


またはその塩の構造により表され、

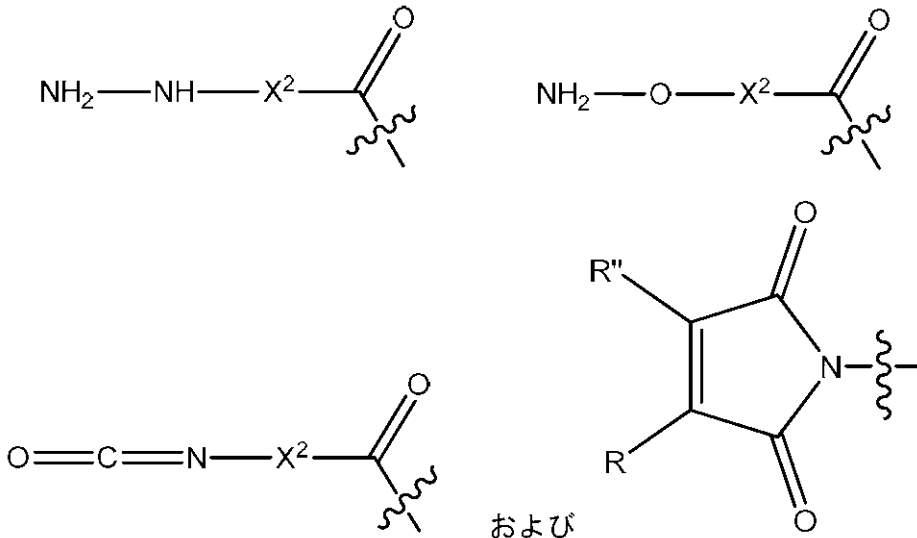
式中、

$L_B'$  は、リガンド共有結合単位前駆体であり、ここで、 $L_B'$  は、以下：

## 【化 4 1 8 A】



## 【化 4 1 8 B】



からなる群から選択される構造を有し、

式中、

$R$  は、水素または  $C_1 - C_6$  の任意で置換されるアルキルである；

$R''$  は、水素もしくはハロゲンであるか、または  $R$  と  $R'$  は独立して選択されるハロゲンである；

$T$  は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-O$ -メシル、または  $-O$ -トシル、または他のスルホン酸脱離基である；

10

20

30

40

50

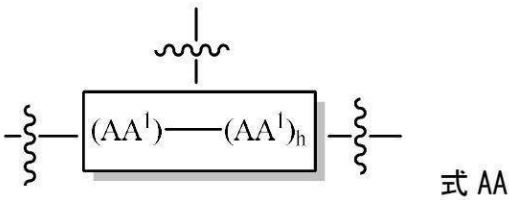
Uは、- F、- Cl、- Br、- I、- O - N - スクシンイミド、- O - ( 4 - ニトロフェニル)、- O - ペンタフルオロフェニル、- O - テトラフルオロフェニルまたは - O - C ( = O ) - OR<sup>5,7</sup>である；および

X<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub> - 10 アルキレン、- C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - 炭素環、- O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル)、- アリーレン、- C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン - アリーレン、- アリーレン - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン、- C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> - 炭素環)、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 炭素環) - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン、- C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - 複素環、- C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン - ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> ヘテロシクロ)、- ( C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> - ヘテロシクロ) - C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン、- ( CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O )<sub>u</sub>、または - CH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> O )<sub>u</sub> - CH<sub>2</sub> -であり、式中、下付き文字のuは、1 ~ 10 の範囲の整数であり、および R<sup>5,7</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルまたはアリールである；

10

L<sub>p</sub>は、平行コネクタ単位であり、式AA：

【化1B】



により表され、

20

ここで、AA<sup>1</sup>は、L<sub>p</sub>のサブ単位であり、独立して、アミノ酸、任意で置換される C<sub>1</sub> - 20 ヘテロアルキレン、任意で置換される C<sub>3</sub> - 8 ヘテロシクロ、任意で置換される C<sub>6</sub> - 14 アリーレン、または任意で置換される C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクロから選択される；および

下付き文字のhは、独立して、0 ~ 4 から選択される；および

波線は、前記薬剤リンカー化合物またはその中間体内の共有結合部位を示す；

PEGは、ポリエチレングリコール単位である；

下付き文字のaおよびbは、独立して、0または1である；

下付き文字のnは、1、2、3、または4である；

Aは、第一の任意のストレッチャー単位であり、そのため、Aが存在しない場合には下付き文字のaは0であり、またはAが存在する場合には下付き文字のaは1であり、および2個、3個、または4個の独立して選択されるサブ単位(A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>)を任意で含む；

30

Bは、分枝単位であって天然または非天然アミノ酸または官能化側鎖を有する他のアミン含有酸化合物を含むか、または第二の任意のストレッチャー単位(A<sub>0</sub>)であり、そのため、下付き文字のbは、Bが存在しない場合には0であり、またはBが存在する場合には下付き文字のbは1であり、および任意で独立して2個、3個、または4個の独立して選択されるAのサブ単位を含む；

ここで、Aは、- [ C ( R<sup>b-1</sup> ) ( R<sup>b-1</sup> ) ]<sub>q</sub> - [ H E ] -であり、ここで：

HEは、任意の加水分解エンハンサー(HE)単位である；

40

下付き文字のqは、0 ~ 6 の範囲の整数である；

各R<sup>b-1</sup>は、独立して、水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または2個のR<sup>b-1</sup>が、それらが結合される炭素(複数含む)とともに、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを規定し、または1個のR<sup>b-1</sup>およびHEが、それらが結合される炭素とともに、5員もしくは6員のシクロアルキル、または5員もしくは6員のヘテロシクロアルキルを規定し、および他のR<sup>b-1</sup>は、水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールである；

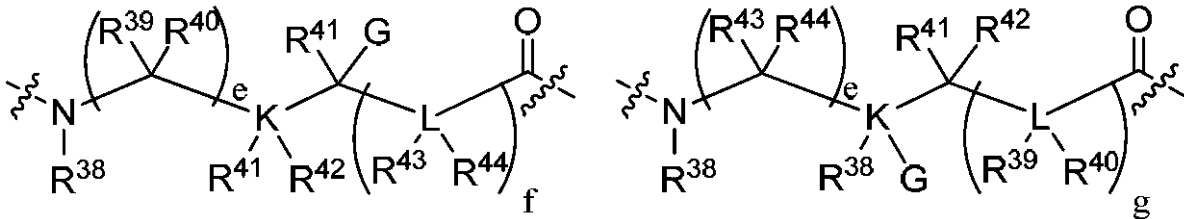
Aは、- NH - R<sup>1,3</sup> - C ( O ) -であり、式中、R<sup>1,3</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキレン、- C<sub>3</sub> - 8 カルボシクロ、- アリーレン、C<sub>1</sub> - 30 ヘテロアルキレン、- C<sub>3</sub> - 8 ヘテロ

50

シクロ-、 $C_{1-10}$ アルキレン-アリーレン、アリーレン- $C_{1-10}$ アルキレン、 $C_{1-10}$ アルキレン-( $C_{3-8}$ カルボシクロ)-、-( $C_{3-8}$ カルボシクロ)- $C_{1-10}$ アルキレン、 $C_{1-10}$ アルキレン-( $C_{3-8}$ ヘテロシクロ)-、-( $C_{3-8}$ ヘテロシクロ)- $C_{1-10}$ アルキレン、-( $CH_2CH_2O$ ) $_{1-10}$ ( $CH_2$ ) $_{1-3}$ -、または-( $CH_2CH_2NH$ ) $_{1-10}$ (- $CH_2$ ) $_{1-3}$ -である；または

Aは、式7または式8：

【化427A】



(式7)

(式8)

10

の構造を有し、

ここで、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分内の共有結合を示した、ここで、KとLは独立してC、N、OまたはSであるが、ただし、KまたはLがOまたはSである場合、 $R^{41}$ および $R^{42}$ または $R^{43}$ および $R^{44}$ は存在せず、そしてKまたはLがNである場合、 $R^{41}$ および $R^{42}$ のうちの1つまたは $R^{42}$ および $R^{43}$ のうちの1つは存在せず、ただし、2つの隣接するLは、独立して、N、OまたはSとして選択されない；

20

ここで、下付き文字のeおよびfは、独立して選択される0~12の範囲の整数であり、そして下付き文字のgは、1~12の範囲の整数である；

ここで、Gは、水素、任意で置換される $C_{1-6}$ アルキル、-OH、-OR<sup>PR</sup>、-CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R<sup>PR</sup> [ここで、R<sup>PR</sup>は、適切な保護である]、-N(R<sup>PR</sup>)(R<sup>PR</sup>) [ここで、R<sup>PR</sup>は、独立して保護基であるかまたはR<sup>PR</sup>はともに適切な保護基を形成する]、または-N(R<sup>45</sup>)(R<sup>46</sup>) [ここで、R<sup>45</sup>およびR<sup>46</sup>のうちの1つは水素またはR<sup>PR</sup>であり、ここで、R<sup>PR</sup>は適切な保護基であり、そして他方は水素または任意で置換される $C_{1-6}$ アルキルである]である；

30

ここで、 $R^{38}$ は、水素または任意で置換される $C_{1-6}$ アルキルである； $R^{39}$ - $R^{44}$ は、独立して水素、任意で置換される $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールであるが、または $R^{39}$ および $R^{40}$ の両方が、それらが結合する炭素とともに $C_{3-6}$ シクロアルキルを含み、または $R^{41}$ および $R^{42}$ は、KがCである場合、それらが結合されるKとともに、

または $R^{43}$ および $R^{44}$ は、Lが炭素原子である場合、それらが結合されるLとともに $C_{3-6}$ シクロアルキルを含み、または $R^{40}$ と $R^{41}$ 、もしくは $R^{40}$ と $R^{43}$ 、もしくは $R^{41}$ と $R^{43}$ は、それらが結合される炭素原子もしくはヘテロ原子と、それらの炭素原子および/もしくはヘテロ原子の間に介在する原子とともに、5員もしくは6員のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルを含み、ただし、KがOまたはSである場合、 $R^{41}$ と $R^{42}$ は存在せず、KがNである場合、 $R^{41}$ および $R^{42}$ のうち1つは存在せず、LがOまたはSである場合、 $R^{43}$ と $R^{44}$ は存在せず、そしてLがNである場合、 $R^{43}$ および $R^{44}$ のうちの1つは存在せず、

40

ここで、 $A_0$ は、-NH-R<sup>13</sup>-C(O)-であり、式中、R<sup>13</sup>は、上記で定義されたとおりである；または

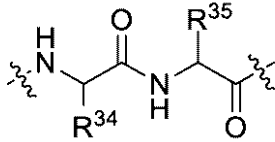
$A_0$ は、アルファ-アミノ、ベータ-アミノまたは他のアミン含有酸に対応する構造を有する；または

$A_0$ は、独立して、式7または式8；

50

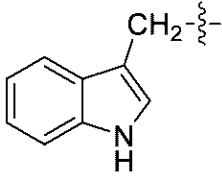


## 【化 4 5 7】



式中、 $R^{34}$  は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-CH(OH)CH_3$  であるか、または以下の構造：

## 【化 4 5 8】



10

を有している；および

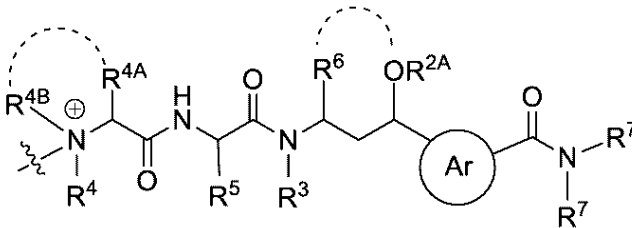
$R^{35}$  は、メチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、式中、前記ジペプチドN末端の波線は、 $A_0$ の存在の有無に応じてそれぞれ $A_0$ への共有結合、または $L_B$ への共有結合を示し、前記ジペプチドC末端の波線は、前記アミド結合の窒素原子への共有結合を示す、化合物。

20

## 【請求項 3 8】

$D^+$  が、以下の構造を有する四級化チュープリシン薬剤単位である、請求項 3 5 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 5 9】



30

式中、

曲線の破線は任意の環化を表す；

$R^{2A}$  は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または $R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに $-OH$ 以外のO結合型置換基を規定するか、または $R^6$ と前記酸素原子の間の曲線の破線に示されるように $R^6$ がその酸素原子に結合して酸素含有ヘテロシクロアルキルを規定している場合には、 $R^{2A}$ は存在しない；

前記環化 $Ar$ は、5員の窒素ヘテロアリレンを表し、式中、そのヘテロアリレンに対し指定される必須置換基は、互いに1, 3-の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

40

$R^3$  は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、独立して選択される任意で置換されるアルキルであるか、または $R^6$ は、 $-OR^{2A}$ 部分の前記酸素原子に結合し、ここで、 $R^{2A}$ は存在せず、 $R^4$ および $R^5$ は、従前に規定されるとおりである；

$R^{4A}$ は、水素または任意で置換されるアルキルであり、および $R^{4B}$ は任意で置換されるアルキルであり、または両方とも、それらが結合される窒素とともに、 $R^{4A}$ と $R^{4B}$ の間の曲線の点線により示されるように、任意で置換される四級化窒素ヘテロシクロアルキルを規定する；

1つの $R^7$ は水素または任意で置換されるアルキルであり、その他の $R^7$ は任意で置換

50

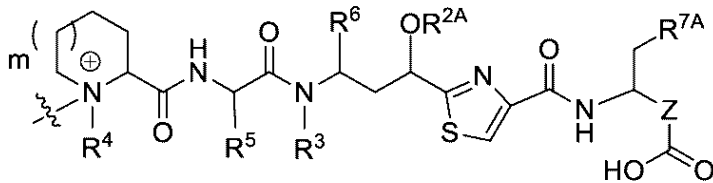
されるアラルキルまたはヘテロアラルキルである；

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物の残りの部分への、 $D^+$ 構造の共有結合を示す、化合物。

【請求項 39】

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、請求項 38 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 460】



10

下付き文字の  $m$  は、0 または 1 である；

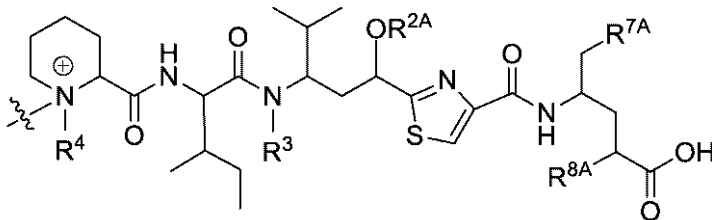
$Z$  は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

$R^{7A}$  は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、化合物。

【請求項 40】

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、請求項 39 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 461】



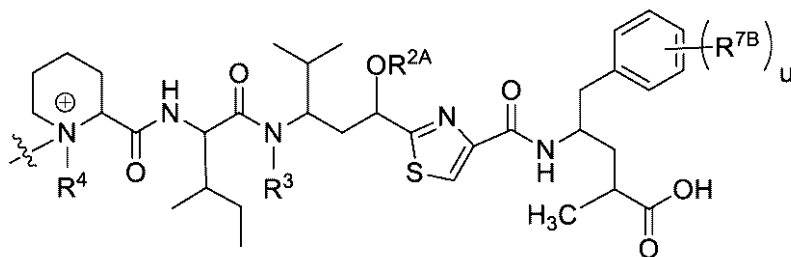
30

式中、 $R^{7A}$  は、任意で置換されるフェニルであり、 $R^8$  は、水素またはメチルである、化合物。

【請求項 41】

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、請求項 40 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 462】



40

式中、 $R^4$  は、メチルである；

下付き文字の  $u$  は、0、1、または 2 である；

$R^3$  は、H、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2-OC(O)R^{3A}$ 、 $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 、または  $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$  であり、式中、 $R^{3A}$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、および  $R^{3B}$  は H、または  $R^{3A}$  から独立して選択される  $C_1-C_6$  アルキルである；

50

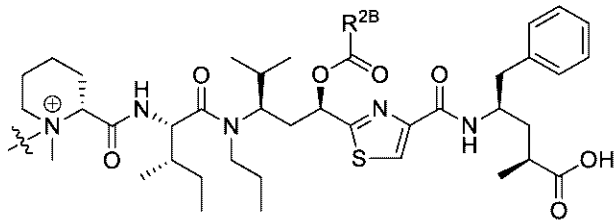
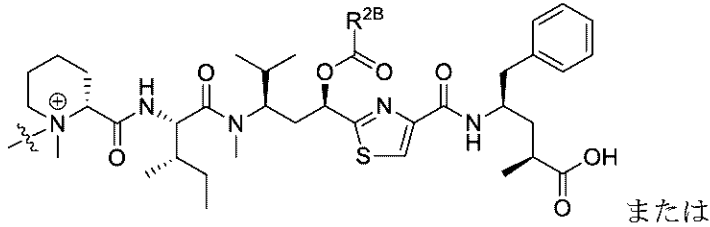
$R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに、 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$ 、 $-OCH_2R^{2B}$ 、 $-OC(O)R^{2B}$ 、 $-CH_2OC(O)R^{2B}$ 、 $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 、および  $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$  からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、 $R^{2B}$  および  $R^{2C}$  は、独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、および  $C_2 - C_6$  アルケニルからなる群から選択される；および各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、化合物。

【請求項 4 2】

前記四級化チューブリンシリン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、請求項 4 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 6 3】

10



20

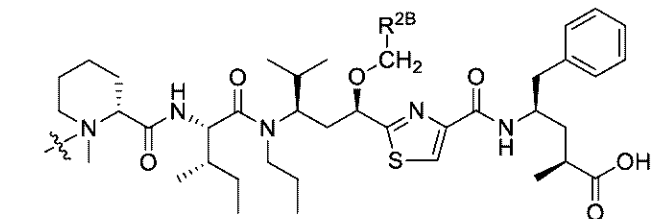
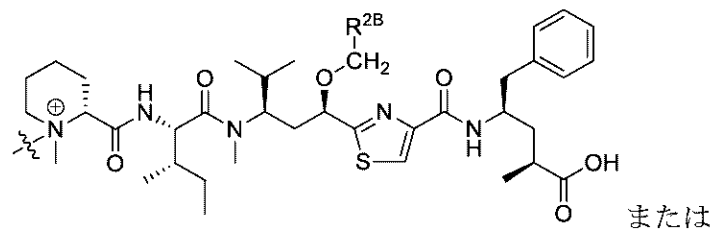
式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$  である、化合物。

【請求項 4 3】

前記四級化チューブリンシリン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、請求項 4 1 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 6 4】

30



40

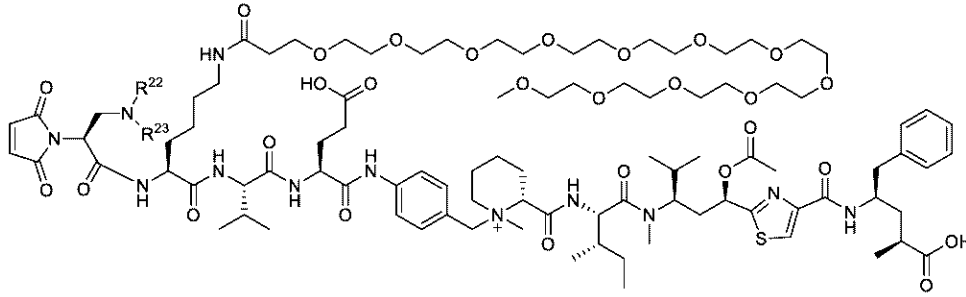
式中、 $R^{2B}$  は、水素、メチル、もしくは  $-OCH_3$  であるか、または  $-OCH_2R^{2B}$  は、 $-OCH_2CH=CH_2$  もしくは  $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$  である、化合物。

【請求項 4 4】

前記化合物が、以下：

50

## 【化 4 6 5】



10

またはその塩の構造を有する、請求項 3 5 に記載の薬剤リンカー化合物であって、  
式中、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  のうちの 1 つは、水素であり、他方は酸不安定保護基である  
が、

または  $R^{22}$  および  $R^{23}$  は各々水素であり、それらが結合される窒素は酸付加塩として  
任意でプロトン化される、化合物。

## 【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 1 9

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

20

【0 1 1 9】

一部の態様において、天然または非天然アミノ酸、または官能化側鎖を有する他のアミ  
ン含有酸化合物が、分枝単位としての役割を果たす。一部の態様において、B は、L - 配  
置または D - 配置のリシン、グルタミン酸、またはアスパラギン酸の部分であり、その中  
で、それぞれ、イブシロン - アミノ、ガンマ - カルボン酸、またはベータ - カルボン酸の  
官能基が、B を、L U の残りの部分に相互接続する。

## 【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】0 1 4 6

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

30

【0 1 4 6】

本明細書において使用される場合、「四級化薬剤単位」または四級化チューブリシン薬  
剤単位は、組み込まれた三級アミン含有チューブリシン化合物 (D) であり、または三級  
アミン窒素が四級アミン塩として化合物構造中に存在し、リガンド薬剤複合体化合物から  
放出されたときに典型的には哺乳類細胞に対して細胞毒性、細胞増殖抑制、免疫抑制また  
は抗炎症活性を示す化合物に対応する。一部の態様において、四級化チューブリシン薬  
剤単位 (D<sup>+</sup>) は、チューブリシン化合物の C 末端構成要素の三級アミン窒素と、適切な脱  
離基を有する第二のリンカー L<sub>0</sub> 前駆体を縮合することにより取得される。一部の態様  
において、三級アミン含有チューブリシン化合物は、L<sub>B</sub> または L<sub>B</sub>' 含有部分への組み込  
みで四級化型に転換される。他の態様において、C 末端構成要素が最初にチューブリシ  
ンの残りの部分と四級化され、次いで完全 D<sup>+</sup> 単位に結合される。ゆえに、たとえば L - L  
<sub>B</sub> - L<sub>0</sub> - D<sup>+</sup> および L<sub>B</sub>' - L<sub>0</sub> - D<sup>+</sup> などの構造は、D<sup>+</sup> が形成された特定の方法を暗  
示するものではなく、その形成に使用される反応物質が三級アミン含有薬剤である必要は  
ないが、リガンド薬剤複合体化合物から放出されることが意図される三級アミン含有の構  
造を組み込んでいるか、またはその構造に対応する D<sup>+</sup> のみを必要とする。本発明の L D  
C から放出される三級アミン含有薬剤のクラスとしては、異常細胞または他の望ましくな  
い細胞に対し細胞毒性効果または細胞増殖抑制効果を有する、本明細書に記載されるチュ  
ーブリシン化合物を包含する。

40

## 【誤訳訂正 4】

50

【訂正対象書類名】明細書

【訂正対象項目名】1426

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

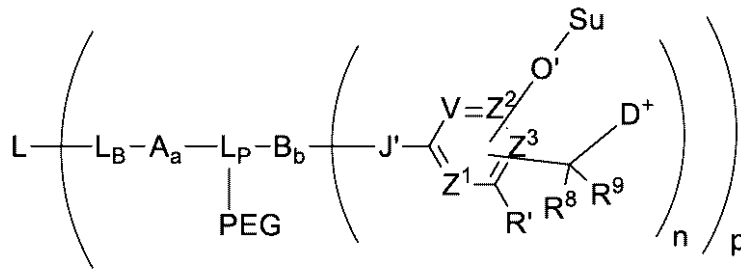
【1426】

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

リガンド薬剤複合体組成物であって、前記組成物は、以下の式1Aの構造：

【化392】



(式1A)

により表され、

式中、

Lは、抗体リガンド単位であり、よって、抗体薬剤複合体(ADC)が規定される；

L<sub>B</sub>は、リガンド共有結合単位である；

L<sub>P</sub>は、平行コネクター単位である；

PEGはポリエチレングリコール単位である；

下付き文字のaは、0または1である；

下付き文字のbは、0または1である；

Aは、第一の任意のストレッチャー単位であり、そのため、Aが存在しない場合には下付き文字のaは0であり、またはAが存在する場合には下付き文字のaは1であり、および2個、3個または4個の独立して選択されるサブ単位(A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>)から任意で構成される；

Bは、分枝単位であるか、または第二の任意のストレッチャー単位(A<sub>0</sub>)であり、そのため、下付き文字のbは、Bが存在しない場合には0であり、またはBが存在する場合には下付き文字のbは1であり、および任意で独立して2個、3個、もしくは4個のAのサブ単位から構成される；

下付き文字のbが1であれば、下付き文字のnは、1、2、3または4であり、および下付き文字のnが2、3または4であれば、Bは分枝しており、および下付き文字のnが1であれば、BはA<sub>0</sub>であるか、または存在しない；

Suは糖質部分である；

-O'-は、グリコシダーゼにより開裂可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す；

-J'-は、ヘテロ原子を表し、窒素の場合、任意で置換され、Bが存在する場合にはBの官能基に由来し、またはBが存在しない場合にはL<sub>B</sub>の官能基に由来する；

V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>は、=N-または=C(R<sup>2,4</sup>)-であり、式中、R<sup>2,4</sup>は、水素、または任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CNもしくは他の電子吸引基、または-OCH<sub>3</sub>もしくは他の電子供与基、-O'-Su、または-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>であり、式中、V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>およびZ<sup>3</sup>のうちの少なくとも2つは、=C(R<sup>2,4</sup>)-であり、

ただし、任意の1つのR<sup>2,4</sup>のみが-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>であり、そのため、-C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-D<sup>+</sup>は、V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>のうちの1つに、その可変基が=C(R<sup>2,4</sup>)-である場合に結合され、そして他の1つのR<sup>2,4</sup>のみが-O'-Suであり、

10

20

30

40

50

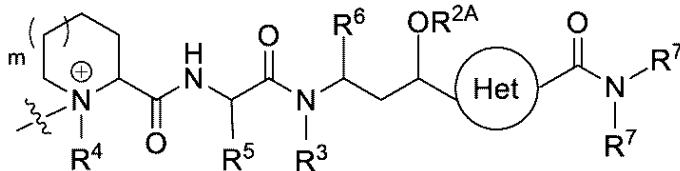
そのため、 $-O^+ - Su$ は、 $V$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ のうちの別の1つに、その可変基が $=C(R^{2,4})-$ である場合に結合され、そして $-O^+ - Su$ と $-C(R^8)(R^9)-D^+$ の置換基は、互いにオルトまたはパラである；

$R^8$ および $R^9$ は、独立して水素、任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり、または任意で置換されるアリールもしくはヘテロアリールである；

$R^1$ は、水素であるか、またはハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ もしくは別の電子吸引基である；

$D^+$ は、好ましくは以下の構造を有する四級化チューブリシン薬剤単位である；

【化393】



10

式中、円は、5員の窒素含有ヘテロアリーレンを表し、および式中、そのヘテロアリーレンに対し指定される必須置換基は、互いに1,3-の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

下付き文字の $m$ は0または1である；

$R^{2A}$ は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または $R^{2A}$ は、これが結合する酸素原子とともに、 $O$ 結合型置換基を規定する；

20

$R^3$ は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、任意で置換されるアルキルである；

1つの $R^7$ は、任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリールアルキル、任意で置換されるヘテロアリールアルキルであり、その他の $R^7$ は水素または任意で置換されるアルキルである；および

$R^{8A}$ は、水素または任意で置換されるアルキルである；

下付き文字の $p$ は、1~24の範囲の数値である；および

式中、波線は、リガンド薬剤複合体構造の残りの部分への、 $D^+$ の共有結合を示し、およびここで、各任意で置換されるアルキルは、独立して選択され、および

30

ここで、前記グリコシダーゼの開裂が、前記組成物のリガンド薬剤複合体化合物からのチューブリシン化合物( $D$ )の放出を生じさせ、

ここで、前記リガンド薬剤複合体化合物は、式IAの構造を有し、式中、下付き文字の $p$ は、下付き文字の $p'$ により置き換えられ、式中、下付き文字の $p'$ は、1~24の範囲の整数である、リガンド薬剤複合体組成物。

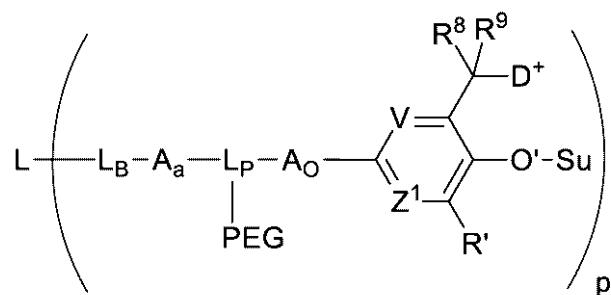
(項目2)

前記式IAの組成物が、以下の式2A~2Fのうちの1つの構造により表される、項目1に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

40

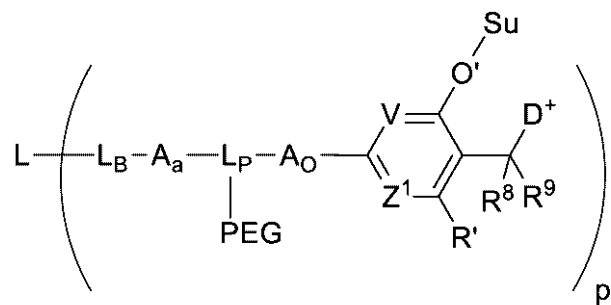
50

【化 3 9 4 - 1】



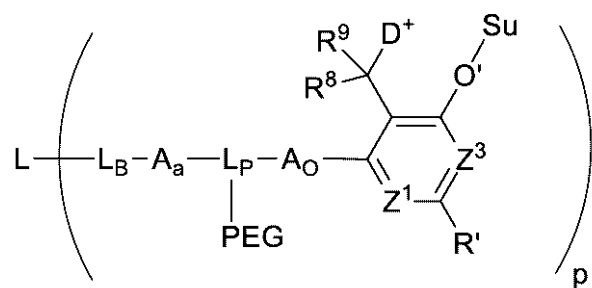
(式 2 A)

10



(式 2 B)

20



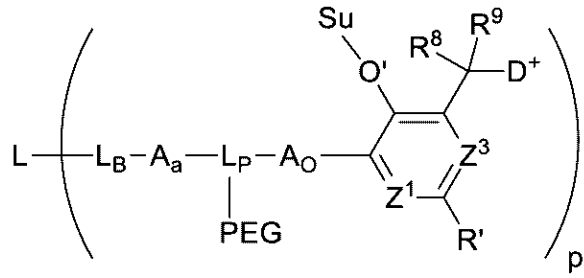
(式 2 C)

30

40

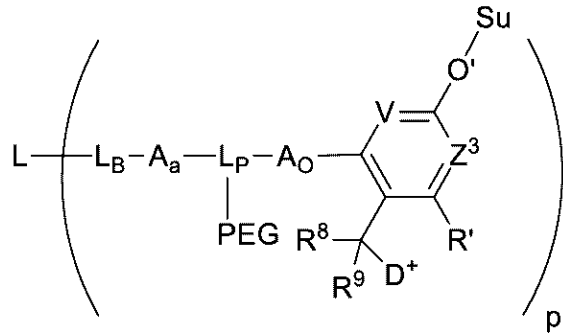
50

## 【化 3 9 4 - 2】



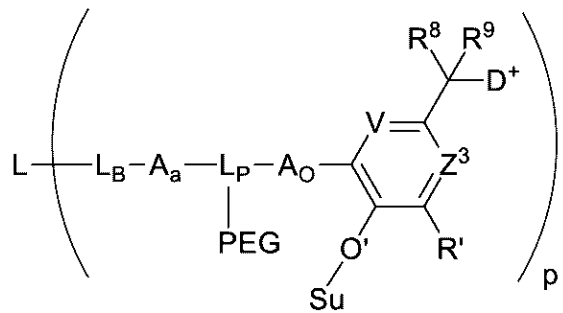
(式 2 D)

10



(式 2 E)

20



(式 2 F)

30

## (項目 3)

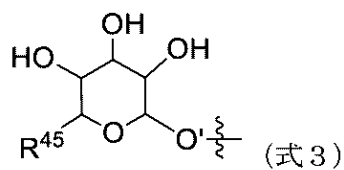
前記抗体リガンド単位は、異常細胞のアクセス可能な細胞表面抗原に選択的に結合することができ、ここで、前記抗原は、結合したADCの細胞内在化を行うことができ、および正常細胞と比較して、異常細胞または他の望ましくない細胞上に優先的に存在している、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

## (項目 4)

- O' - Su が、以下の式 3 の構造を有する、項目 2 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

40

## 【化 3 9 5】



(式 3)

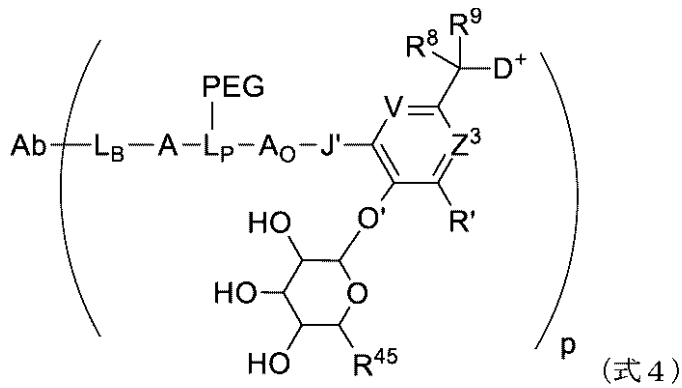
式中、波線は、LDC構造の残りの部分へのO'の共有結合を表し、およびR<sup>45</sup>は、-CH<sub>2</sub>OHまたは-CO<sub>2</sub>Hである、組成物。

## (項目 5)

50

前記組成物が、以下の式4の構造により表される、項目2に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化396】



10

式中、

A b は前記抗体リガンド単位である；

J' は、 $-N(R^{33})-$  であり、式中、 $R^{33}$  は、水素またはメチルである；

V および  $Z^3$  は独立して、 $=CH-$  または  $=N-$  である；

R' は、水素または電子吸引基である；

$R^8$  は、水素である；

20

$R^9$  は、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、または任意で置換されるフェニルである；

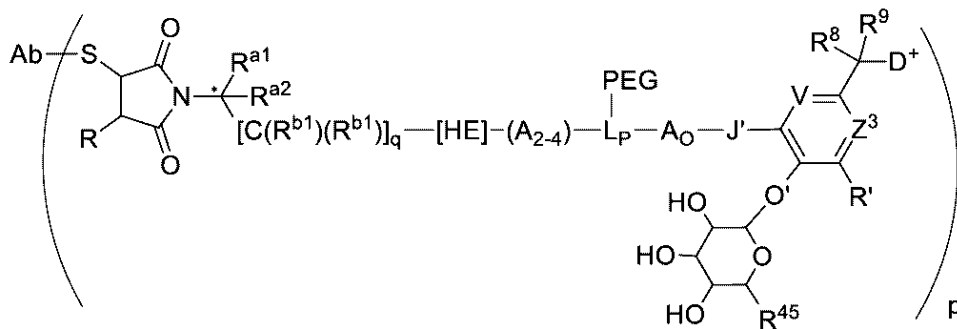
$R^{45}$  は、 $-CO_2H$  である；および

下付き文字の p は、1 ~ 24 の範囲の数値である、組成物。

(項目6)

前記組成物は、以下の式6の構造により表される、項目5に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化397】



30

式中、

S は、前記抗体リガンド単位 (A b) の硫黄原子である；

アスタリスク (\*) は、示される炭素でのキラリティーまたはその非存在を指定する；

$A_{2-4}$  は、独立して選択される任意の A のサブ単位であり、式中、 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q - [HE] -$  は、1つ以上のかかるサブ単位が存在する場合には  $A_1$  である；

R は、水素である；

R' は、水素または電子吸引基である；

40

$R^{a1}$  は、水素または塩基性単位 (B U) であり、ここで、B U は、 $-CH_2 - N(R^{22})(R^{23})$  の構造を有する塩基性単位またはその酸付加塩であり、式中、 $R^{22}$  および  $R^{23}$  は、独立して、水素、メチルもしくはエチルであるか、またはそれら両方が結

50

合する窒素原子とともに、5員もしくは6員のヘテロシクロアルキルを規定するか、または  $R^{22}$ 、 $R^{23}$  のうちの1つは水素であり、他方は酸不安定カルバメート保護基である；

$R^{a2}$  は、水素である；

下付き文字の  $q$  は、 $HE$  が存在する場合には0～5の範囲の整数であり、または $HE$  が存在しない場合には1～5の範囲の整数である；

各  $R^{b1}$  は、独立して、水素または任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキルである；

$HE$  は存在しないか、または  $-C(=O)-$  である；

$R^{45}$  は、 $-CO_2H$  である；

$J'$  は、 $-NH-$  である；

$V$  および  $Z^3$  は、 $=CH_2-$  である；

$R^8$  は、水素である；

$R^9$  は、水素またはメチルである；

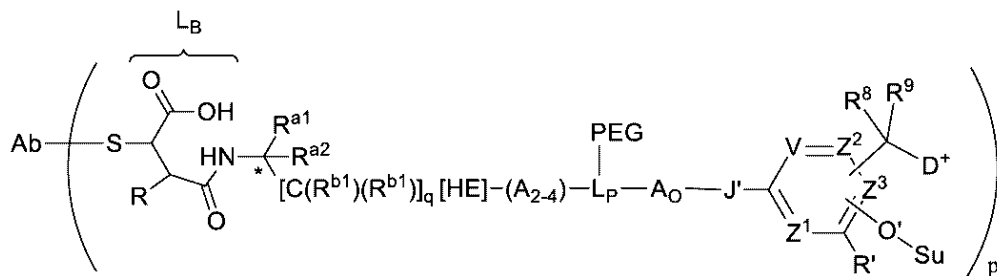
下付き文字の  $p$  は、1～16の範囲の数値である；および

ここで、残りの可変基は、式1Aに対し規定されるとおりである、組成物。

(項目7)

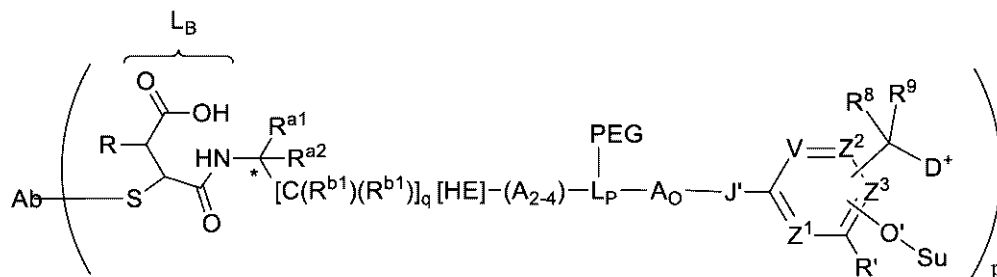
その化合物が、以下の式9Aまたは式9Bの構造を有する、項目1に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化398-1】



(式9A)

【化398-2】



(式9B)

式中、

$S$  は、前記抗体リガンド単位 ( $Ab$ ) の硫黄原子である；

アスタリスク ( $*$ ) は、示される炭素でのキラリティーまたはその非存在を指定する；

$A_{2-4}$  は、独立して選択される任意の  $A$  のサブ単位であり、式中、 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$  は、1つ以上の当該サブ単位が存在する場合には  $A_1$  である；

$R$  は、水素である；

$R'$  は、水素または電子吸引基である；

$R^{a1}$  は、 $-H$  または  $BU$  であり、ここで、 $BU$  は、 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$

10

20

30

40

50

)の構造を有する塩基性単位またはその酸付加塩であり、ここで、 $R^{22}$ および $R^{23}$ は、独立して、水素もしくはメチルであるか、またはそれら両方が結合する窒素原子とともに、5員もしくは6員の塩基性窒素含有ヘテロシクロアルキルを規定するか、または $R^{22}$ 、 $R^{23}$ のうちの1つは水素であり、他方は酸不安定保護基である；

$R^{a2}$ は、水素である；

下付き文字の $q$ は、 $HE$ が存在する場合には0～5の範囲の整数であり、または $HE$ が存在しない場合には1～5の範囲の整数である；

各 $R^{b1}$ は、独立して、水素または任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキルである；

$HE$ は存在しないか、または $-C(=O)-$ である；

$J'$ は、 $-O-$ または $-NH-$ である；

$R^8$ および $R^9$ は、独立して、 $-H$ もしくは任意で置換されるアルキルであるか、またはそれら両方が結合される炭素原子とともにシクロアルキルを規定する；および

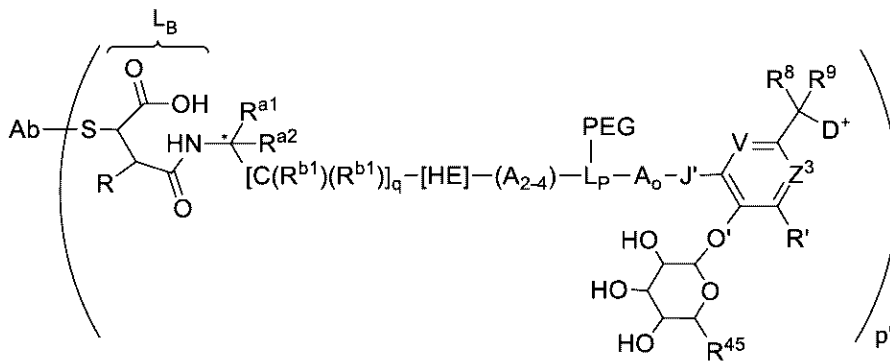
下付き文字の $p'$ は、1～24の範囲の整数である；および

ここで、残りの可変基は、式1Aに対し規定されるとおりである、組成物。

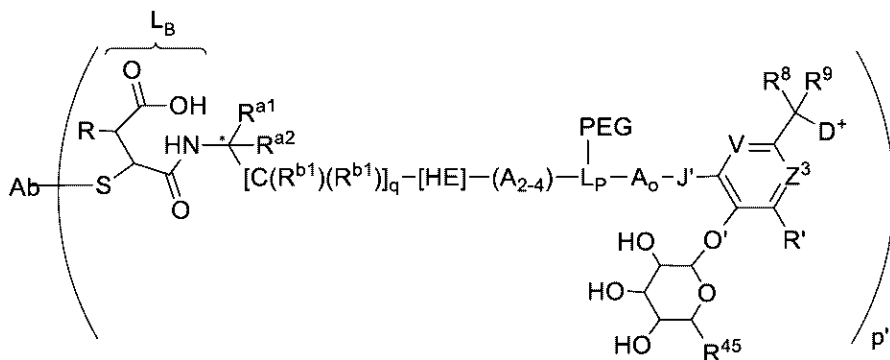
(項目8)

その化合物が、以下の式10Aまたは式10Bの構造を有する、項目7に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化399】



(式10A)



(式10B)

式中、 $R$ は、水素である；

$R'$ は、水素、 $-NO_2$ 、 $-Cl$ または $-F$ である；

$HE$ は、 $-C(=O)-$ である；

$R^{45}$ は、 $-CO_2H$ である；

$J'$ は、 $-NH-$ である；

$V$ および $Z^3$ は、各々 $=CH_2-$ である；

$R^8$ は、水素である；

$R^9$ は、水素またはメチルである；

10

20

30

40

50

$p'$  は、1 ~ 12 の範囲の整数である；および

ここで、残りの可変基は、式 1 A に対し規定されるとおりである、組成物。

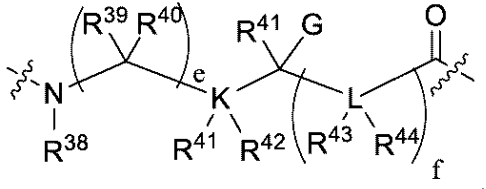
(項目 9)

指定される星印 ( \* ) の炭素は、その指定炭素がキラルである場合には、L - アミノ酸のアルファ炭素として主に同じ絶対配置にある、項目 6、7 または 8 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

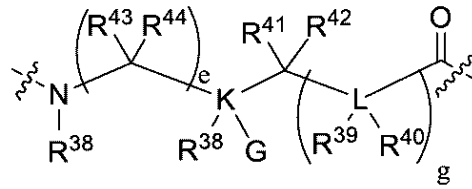
(項目 10)

A および A<sub>0</sub> が、独立して以下の式 7 または式 8 の構造を有する、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 400】



(式 7)



(式 8)

式中、波線は、前記複合体構造内の共有結合を示し、式中、K と L は独立して C、N、O または S であるが、ただし、K または L が、O または S である場合、 $R^{41} - K$  および  $R^{42} - K$ 、または  $R^{43} - L$  および  $R^{44} - L$  は存在せず、および K または L が、N である場合、 $R^{41} - K$ 、 $R^{42} - K$  のうちの 1 つ、または  $R^{42} - L$ 、 $R^{43} - L$  のうちの 1 つは存在せず、および、2 つの隣接する L は、独立して、N、O または S として選択されない；

式中、下付き文字の e および f は、独立して選択される 0 ~ 12 の範囲の整数であり、下付き文字の g は、1 ~ 12 の範囲の整数である；

ここで、G は、水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、 $-OH$ 、 $-OR^{PR}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{PR}$  [ここで、 $R^{PR}$  は、適切な保護である]、 $-N(R^{PR})(R^{PR})$  [ここで、 $R^{PR}$  は、独立して保護基であるかまたは  $R^{PR}$  はともに適切な保護基を形成する]、または  $-N(R^{45})(R^{46})$  [ここで、 $R^{45}$ 、 $R^{46}$  のうちの 1 つは水素または  $R^{PR}$  であり、ここで、 $R^{PR}$  は適切な保護基であり、そして他方は水素または任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキルである] である；

式中、 $R^{38}$  は、水素または任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキルである； $R^{39} - R^{44}$  は、独立して水素、任意で置換される  $C_1 - C_6$  アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールであるが、または  $R^{39}$ 、 $R^{40}$  の両方が、それらが結合される炭素とともに、 $C_3 - C_6$  シクロアルキルを含み、または  $R^{41}$ 、 $R^{42}$  は、K が C である場合、それらが結合される K とともに  $C_3 - C_6$  シクロアルキルを含み、

または  $R^{43}$ 、 $R^{44}$  は、L が炭素原子である場合、それらが結合される L とともに  $C_3 - C_6$  シクロアルキルを含み、または  $R^{40}$  と  $R^{41}$ 、もしくは  $R^{40}$  と  $R^{43}$ 、もしくは  $R^{41}$  と  $R^{43}$  は、それらが結合される炭素原子もしくはヘテロ原子と、それら炭素原子および/もしくはそれらヘテロ原子の間に介在する原子とともに、5 員もしくは 6 員のシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを含むが、ただし、K が O または S である場合、 $R^{41}$  と  $R^{42}$  は存在せず、K が N である場合、 $R^{41}$ 、 $R^{42}$  のうち 1 つは存在せず、L が O または S である場合、 $R^{43}$  と  $R^{44}$  は存在せず、および L が N である場合、 $R^{43}$ 、 $R^{44}$  の内の 1 つは存在しないか、または

式中、A<sub>0</sub> は、アルファアミノ、ベータアミノ、または別のアミン含有酸に相当する構造を有する、組成物。

(項目 11)

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( - D<sup>+</sup> ) が以下の構造を有する、項目 1 に記載の

10

20

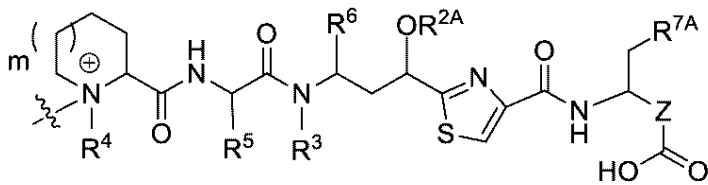
30

40

50

リガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 0 1】



式中、

下付き文字の m は、0 または 1 である；

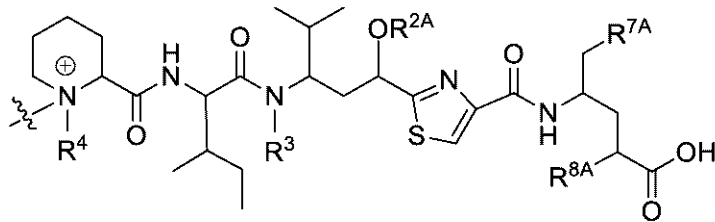
Z は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、組成物。

(項目 1 2)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 1 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 0 2】

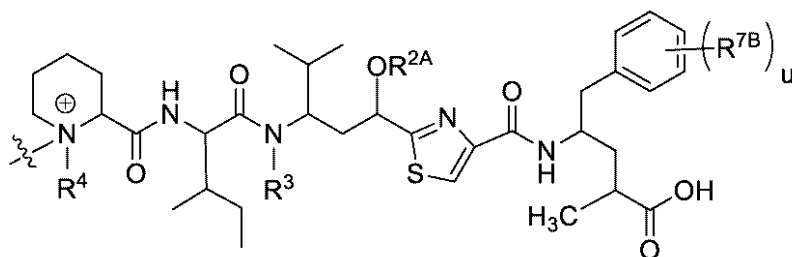


式中、R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるフェニルであり、および R<sup>8A</sup> は、水素またはメチルである、組成物。

(項目 1 3)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 1 2 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 0 3】



式中、R<sup>4</sup> は、メチルである；

下付き文字の u は、0、1 または 2 である；

R<sup>3</sup> は、H、メチル、エチル、プロピル、-CH<sub>2</sub>-OC(O)R<sup>3A</sup>、-CH<sub>2</sub>CH(R<sup>3B</sup>)C(O)R<sup>3A</sup>、または -CH(R<sup>3B</sup>)C(O)NHR<sup>3A</sup> であり、式中、R<sup>3A</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、および R<sup>3B</sup> は H、または R<sup>3A</sup> から独立して選ばれる C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである；

R<sup>2A</sup> は、それが結合される酸素原子とともに、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OC(O)R<sup>2B</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2B</sup>、-OC(O)N(R<sup>2B</sup>)(R

10

20

30

40

50

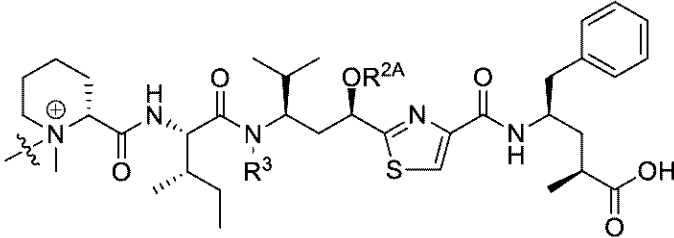
$^2C$  )、および  $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$  からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、 $R^{2B}$  および  $R^{2C}$  は、独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル および  $C_2 - C_6$  アルケニルからなる群から選択される；および

各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、組成物。

(項目 14)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、項目 13 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

【化 404】



10

(項目 15)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  である、項目 14 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

(項目 16)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2 - CH = CH_2$  である、項目 14 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

20

(項目 17)

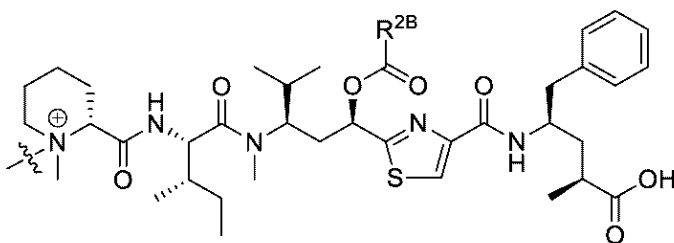
$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2 - CH = CH_2$  または  $-CH_2C(CH_3) = CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、および下付き文字の  $u$  が 0 であるか、または

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2 - CH = CH_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3) = CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、下付き文字の  $u$  が 1 であり、ここで、 $R^{7B}$  が、 $-OH$  である、項目 13 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

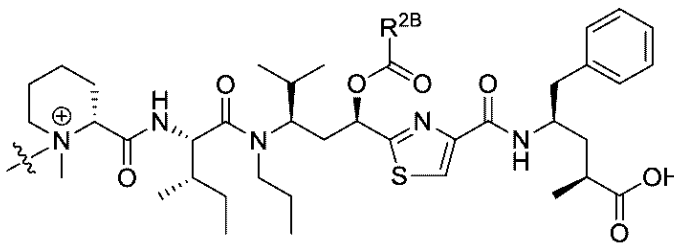
(項目 18)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、項目 13 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物であって、

【化 405】



または



40

式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3)_3$  である組成物、またはそ

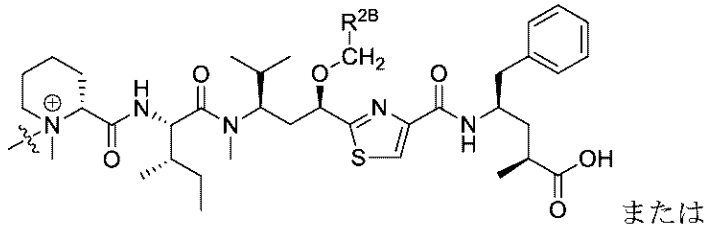
50

の化合物。

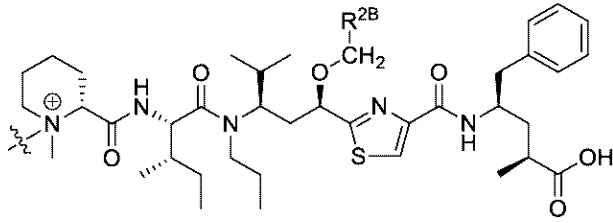
(項目 19)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 13 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 406】



10



20

式中、

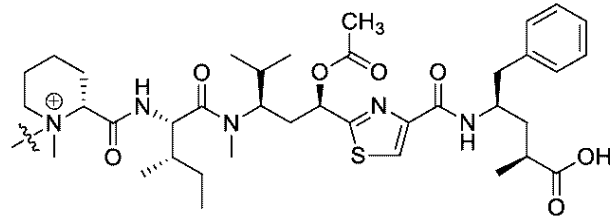
R<sup>2B</sup> は、水素、メチルもしくは -OCH<sub>3</sub> であるか、または

-OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup> は、-OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> もしくは -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub> である、組成物。

(項目 20)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 -D<sup>+</sup> が以下の構造を有する、項目 13 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

【化 407】



30

(項目 21)

L<sub>p</sub> が、アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アルカン二酸、硫黄置換アミノアルカン酸、ジアミノアルカノール、アミノアルカンジオール、ヒドロキシル置換アルカン二酸、ヒドロキシル置換アミノアルカン酸、または硫黄置換アミノアルカノール残基であり、任意で置換され、ここで、前記硫黄置換基は、還元型または酸化型であり、または L<sub>p</sub> が、リシン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、オルニチン、シトルリン、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、スレオニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、チロシン、ヒスチジンまたはトリプトファンのアミノ酸残基であり、ここで、前記アミノ酸は D - 立体配置または L - 立体配置にある、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

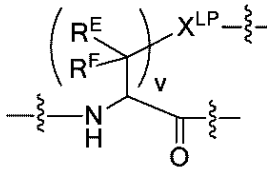
40

(項目 22)

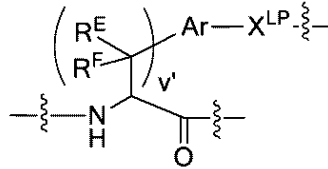
前記アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アミノアルカン酸、またはヒドロキシル置換アミノアルカン酸の残基が以下の式 A または式 B の構造を有する、項目 21 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

50

## 【化 4 0 8】



(式A)



(式B)

式中、

下付き文字の  $v$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の  $v'$  は、0 ~ 4 の範囲の整数である；

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、および  $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$  からなる群から選択され、式中、各  $R^{LP}$  は、独立して、水素および任意で置換されるアルキルからなる群から選択されるか、または  $R^{LP}$  のうちの 2 つが、その介在原子とともに、任意で置換されるヘテロシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^{LP}$  は、上述に定義されるとおりである；

$Ar$  は、任意で置換されるアリーレンまたはヘテロアリーレンである；

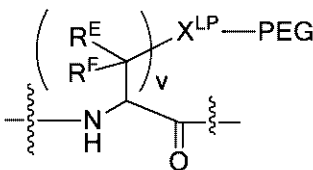
各  $R^E$  および  $R^F$  は、独立して、 $-H$ 、任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、または  $R^E$  および  $R^F$  は、それらが結合される同じ炭素とともに、または隣接する炭素からの  $R^E$  および  $R^F$  はこれら炭素とともに、任意で置換されるシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^E$  および  $R^F$  の置換基は、上述に定義されるとおりである；ならびに

式中、波線は、前記複合体構造内の式 A 構造または式 B 構造の共有結合を示す、組成物

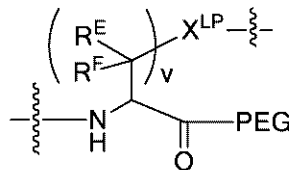
(項目 2 3)

$-L_P(PEG)-$  が、以下の式 A 1 または式 A 2 の構造を有する、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

## 【化 4 0 9】



(式A1)



(式A2)

式中、

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$  および  $-C(=O)-$  からなる群から選択される；

$R^E$  および  $R^F$  は、独立して、 $-H$  および  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から選択される；および

式中、波線は、複合体構造内の式 A 1 または式 A 2 の共有結合を示す、組成物。

(項目 2 4)

前記組成物が、以下の構造により表される、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

10

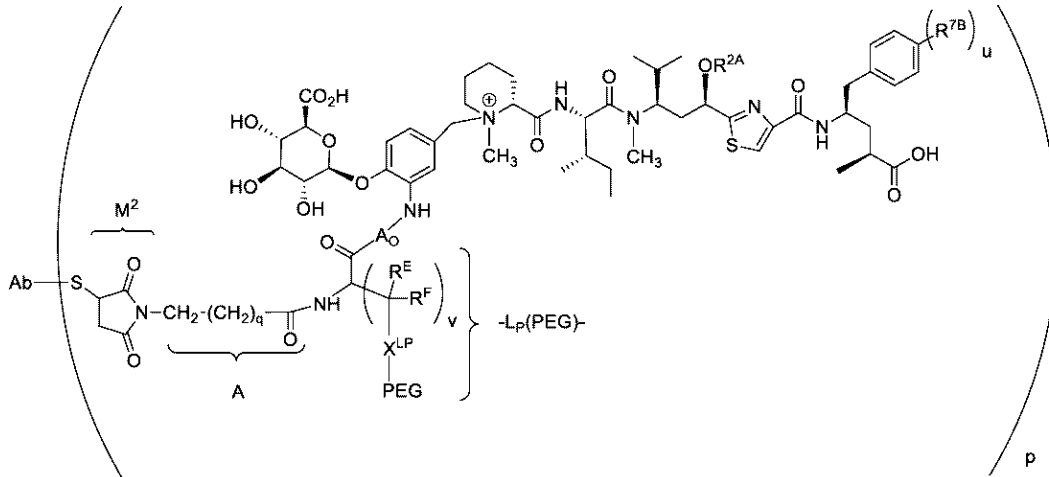
20

30

40

50

## 【化 4 1 0】



10

式中、

A b は、前記抗体リガンド単位である；

S は、前記抗体リガンド単位の硫黄原子である；

R<sup>2A</sup> は、飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、不飽和 C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、-C(=O)R<sup>2B</sup> であり、式中、R<sup>2B</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである；

20

A<sub>0</sub> は存在しないか、またはアミン含有酸の残基である；

下付き文字の p は、1 ~ 8 の範囲の数値である；

下付き文字の q は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の u は、0 または 1 である；

下付き文字の v は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

R<sup>7B</sup> は、存在する場合、-OH である；

X<sup>LP</sup> は、-O-、-NH-、-S- および -C(=O)- からなる群から選択される；

および

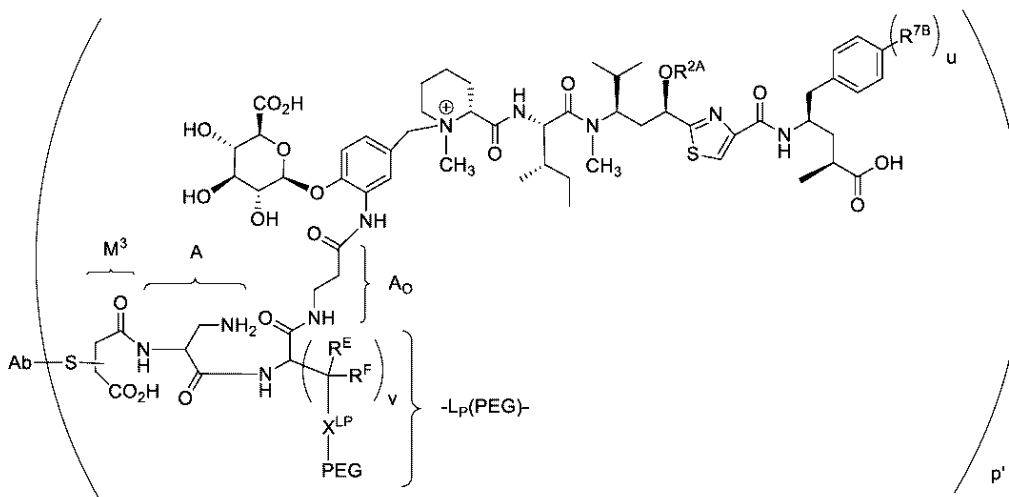
R<sup>E</sup> および R<sup>F</sup> は、-H および C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルからなる群から独立して選択される、組成物。

30

(項目 25)

その化合物が、以下の構造により表される、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

## 【化 4 1 1】



40

式中、

50

A b は、前記抗体リガンド単位である；  
 S は、前記抗体リガンド単位の硫黄原子である；  
 A b - S - 部分は、指定される M<sup>3</sup> カルボン酸への炭素または炭素に結合されている；

R<sup>2A</sup> は、飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、不飽和 C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、または - C ( = O )  
 R<sup>2B</sup> であり、式中、R<sup>2B</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルである；

下付き文字の p ' は、1 ~ 8 の範囲の整数である；

下付き文字の q は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の u は、0 または 1 である；

下付き文字の v は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

R<sup>7B</sup> は、存在する場合、- O H である；

X<sup>LP</sup> は、- O - 、- N H - 、- S - および - C ( = O ) - からなる群から選択される；  
 および

R<sup>E</sup> および R<sup>F</sup> は、- H および C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルからなる群から独立して選択される、組成物。

(項目 26)

R<sup>2A</sup> が、飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルまたは不飽和 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキルであり、式中、飽和 C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルが - C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub>、- C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> であり、および不飽和 C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> アルキルが - C H<sub>2</sub> C H = C H<sub>2</sub> または - C H ( C H<sub>3</sub> ) C H = C H<sub>2</sub> である、項目 24 もしくは 25 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

(項目 27)

R<sup>2A</sup> が、- C ( O ) C H<sub>3</sub> である、項目 24 もしくは 25 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

(項目 28)

R<sup>2A</sup> が、- C H<sub>2</sub> C H<sub>3</sub> である、項目 24 もしくは 25 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

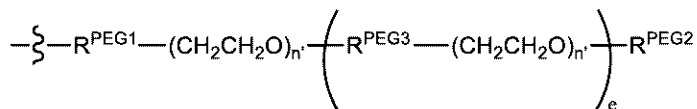
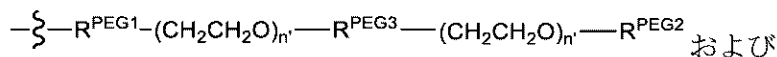
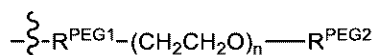
(項目 29)

R<sup>2A</sup> が、- C H<sub>2</sub> C H = C H<sub>2</sub> である、項目 24 もしくは 25 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

(項目 30)

P E G が、以下からなる群から選択される構造を有する、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 1 2】



式中、波線は、前記平行コネクター単位 ( L<sub>P</sub> ) の X<sup>LP</sup> への結合部位を示す；

R<sup>PEG1</sup> は、任意の P E G 結合単位である；

R<sup>PEG2</sup> は、P E G キャッピング単位である；

R<sup>PEG3</sup> は、P E G カップリング単位である；

下付き文字の n は、2 ~ 72 の範囲である；

各下付き文字の n ' は、独立して、1 ~ 72 から選択される；および

下付き文字の e は、2 ~ 5 の範囲である、組成物。

(項目 31)

10

20

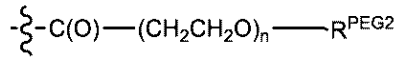
30

40

50

- X<sup>L P</sup>-PEG が、以下の構造を有する、項目 2 4 もしくは 2 5 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

【化 4 1 3】



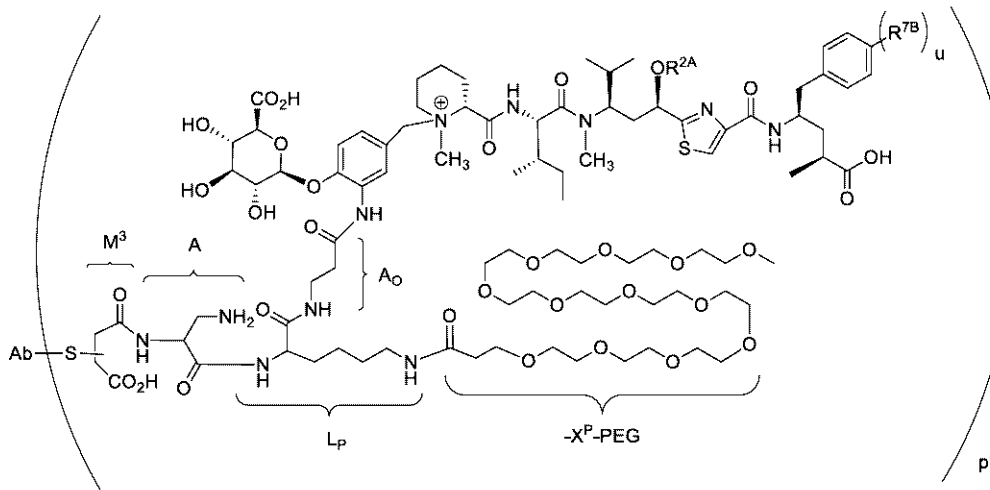
(項目 3 2)

下付き文字の n が、1 2 であり、R<sup>PEG 2</sup> が、水素または -CH<sub>3</sub> である、項目 3 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物、またはその化合物。

(項目 3 3)

その化合物が、以下の構造により表される、項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 1 4】



式中、

A b は、前記抗体リガンド単位である；

S は、前記抗体リガンド単位の硫黄原子である；

前記 A b - S - 部分は、指定される M<sup>3</sup> カルボン酸への炭素または炭素に結合されている；

下付き文字の p' は、1 ~ 8 の範囲の整数である；

下付き文字の u は、0 または 1 である；

R<sup>7 B</sup> は、存在する場合、-OH である；および

R<sup>2 A</sup> は、それが結合される酸素原子とともに、-OC(O)CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> である、組成物。

(項目 3 4)

その化合物が、以下の構造により表される、項目 3 3 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

10

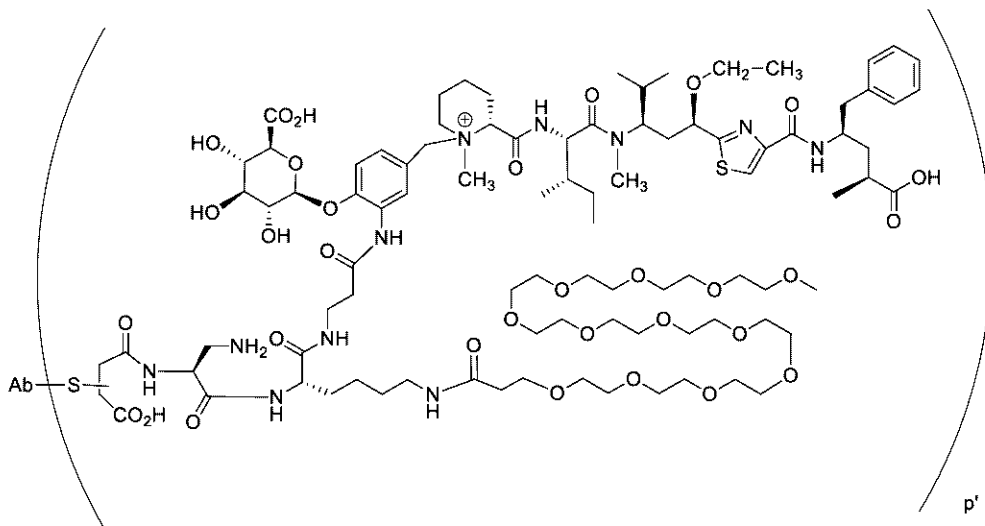
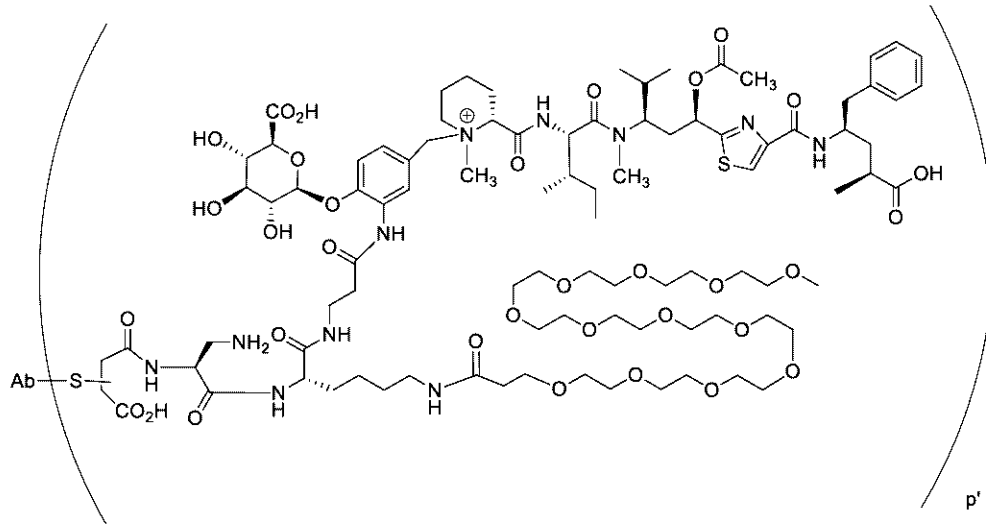
20

30

40

50

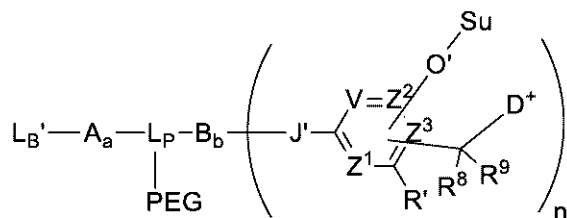
## 【化 4 1 5】



## (項目 3 5)

前記化合物が、以下の式 I A の構造を有する、薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 1 6】



(式 I A)

式中、 $L_B'$  は、リガンド共有結合単位前駆体である；

$L_P$  は、平行コネクター単位である；

PEG は、ポリエチレングリコール単位である；

下付き文字の a は、0 または 1 である；

下付き文字の b は、0 または 1 である；

A は、第一の任意のストレッチャー単位であり、A が存在しない場合には下付き文字の a は 0 であり、A が存在する場合には下付き文字の a は 1 であり、および A は、任意で 2

個、3個、または4個の独立して選択されるサブ単位 ( $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ ) から構成される；

Bは、分枝単位であるか、または第二の任意のストレッチャー単位 ( $A_0$ ) であり、下付き文字のbは、Bが存在しない場合には0であり、Bが存在する場合には下付き文字bは1であり、および任意で独立して2個、3個、または4個のAのサブ単位から構成される；

下付き文字のbが1であれば、下付き文字のnは1、2、3または4であり、下付き文字のnが2、3または4であればBは分枝しており、および下付き文字のnが1の場合、Bは $A_0$ であるか、または存在しない；

Suは、糖質部分である；

-O'-は、グリコシダーゼにより開裂可能なO-グリコシド結合の酸素原子を表す；

-J'-は、ヘテロ原子を表し、窒素、好ましくは-N( $R^3$ )-の場合、任意で置換され、式中、 $R^3$ は水素またはメチルであり、Bが存在する場合にはBの官能基由来、またはBが存在しない場合にはLpの官能基由来である；

V、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ は、=N-または=C( $R^{24}$ )-であり、式中、 $R^{24}$ は、水素、または任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CNもしくは他の電子吸引基、電子供与基、-O'-Su、または-C( $R^8$ )( $R^9$ )-D<sup>+</sup>であり、式中、V、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ のうちの少なくとも2つは、=C( $R^{24}$ )-であり、

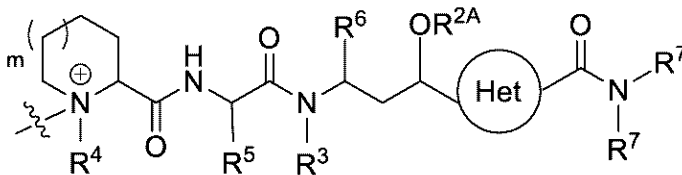
ただし、任意の1つの $R^{24}$ のみが-C( $R^8$ )( $R^9$ )-D<sup>+</sup>であり、そのため、-C( $R^8$ )( $R^9$ )-D<sup>+</sup>は、V、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ のうちの1つに、その可変基が=C( $R^{24}$ )-である場合に結合され、および他の1つの $R^{24}$ のみが-O'-Suであり、そのため、-O'-Suは、V、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ のうちの別の1つ、その可変基が=C( $R^{24}$ )-である場合に結合され、および-O'-Suと-C( $R^8$ )( $R^9$ )-D<sup>+</sup>の置換基は、互いにオルトまたはパラである；

$R^8$ と $R^9$ は、独立して水素、任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニルであり、または任意で置換されるアリールもしくはヘテロアリールである；

$R^1$ は、水素もしくはハロゲン、-NO<sub>2</sub>、-CNまたは別の電子吸引基である；

D<sup>+</sup>は、好ましくは以下の構造を有する四級化チュープリシン薬剤単位である；

【化417】



式中、

円は、5員の窒素含有ヘテロアリーレンを表し、式中、そのヘテロアリーレンに対し指定される必須置換基は、互いに1,3-の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

下付き文字のmは0または1である；

$R^{2A}$ は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または $R^{2A}$ は、これが結合される酸素原子とともに、-OH以外のO結合型置換基を規定する；

$R^3$ は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ は、任意で置換されるアルキルである；

1つの $R^7$ は、任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリールアルキル、任意で置換されるヘテロアリールアルキルであり、その他の $R^7$ は水素または任意で置換されるアルキルである；および

$R^{8A}$ は、水素または任意で置換されるアルキルであり、

式中、波線は、薬剤リンカー化合物構造の残りの部分への、D<sup>+</sup>の共有結合を示し、お

10

20

30

40

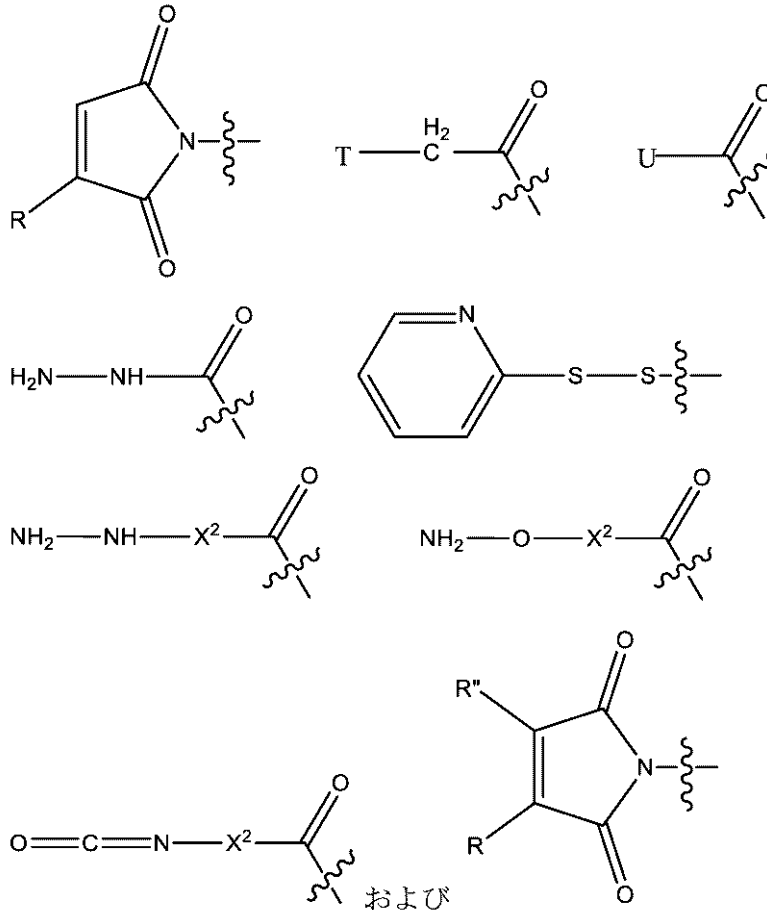
50

よびここで任意で置換されるアルキルは、独立して選択される；およびここで前記グリコシダーゼの開裂が、前記薬剤リンカー化合物、またはリンカー薬剤化合物から調製されたりガンド薬剤複合体化合物からのチュープリシン化合物(D)の放出を生じさせ、ここで、前記リガンド薬剤複合体化合物は、項目1の式IAの構造を有し、式中、下付き文字のpは、下付き文字のp'により置き換えられ、式中、p'は、1~24の範囲の整数である、化合物。

(項目36)

L<sub>B'</sub> - は、以下からなる群から選択される構造を有する、項目35に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化418】



10

20

30

式中、

Rは、水素またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>の任意で置換されるアルキルである；

R''は、水素もしくはハロゲンであるか、またはRとR'は独立して選択されるハロゲンである；

Tは、-Cl、-Br、-I、-O-メシルまたは-O-トシルまたは他のスルホン酸脱離基である；

Uは、-F、-Cl、-Br、-I、-O-N-スクシンイミド、-O-(4-ニトロフェニル)、-O-ペンタフルオロフェニル、-O-テトラフルオロフェニルまたは-O-C(=O)-OR<sup>57</sup>である；および

X<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-炭素環、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)、-アリレン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-アリレン、-アリレン-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-炭素環)、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炭素環)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-複素環、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>ヘテロシクロ)、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-ヘテロシクロ)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキレン、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>u</sub>、または-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>u</sub>-CH<sub>2</sub>-であり、式中、下付

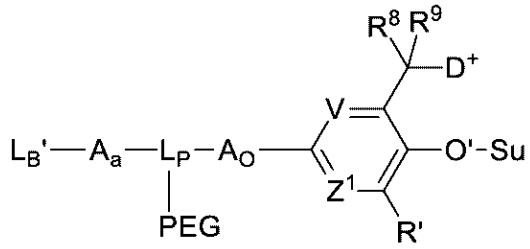
50

き文字の  $u$  は、 $1 \sim 10$  の範囲の整数であり、および  $R^{5,7}$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルまたはアリールである、化合物。

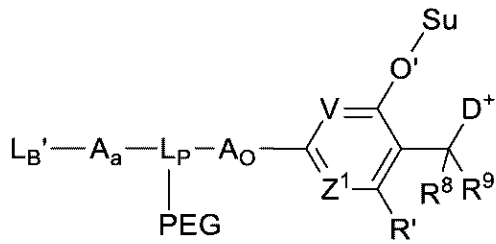
(項目 37)

前記化合物が、以下の式 I I A ~ I I F のうちの 1 つの構造を有する、項目 35 に記載の薬剤リンカー化合物。

【化 419 - 1】



(式 I I A)



10

20

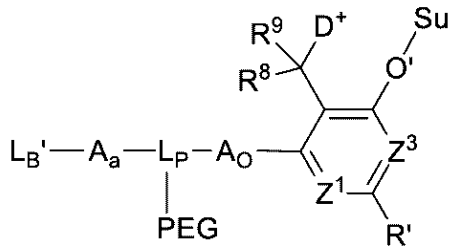
30

40

50

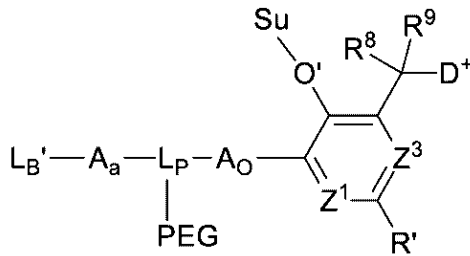
【化 4 1 9 - 2】

(式 I I B)



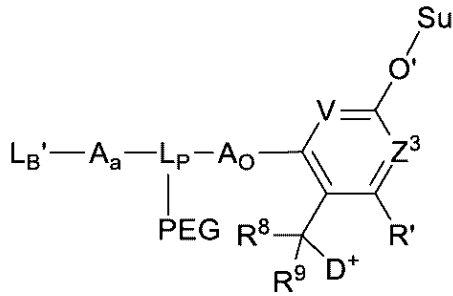
10

(式 I I C)



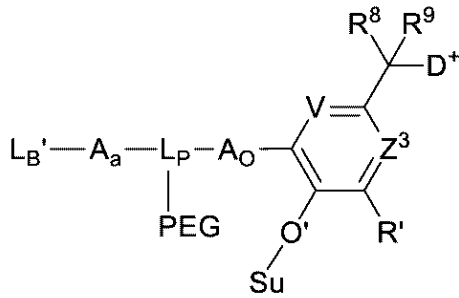
(式 I I D)

20



(式 I I F)

30



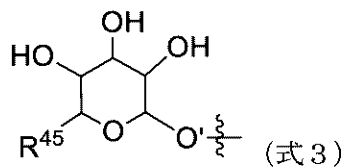
(式 I I F)

40

(項目 3 8)

- O' - Su が、以下の式 3 の構造を有する、項目 3 7 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 0】



(式 3)

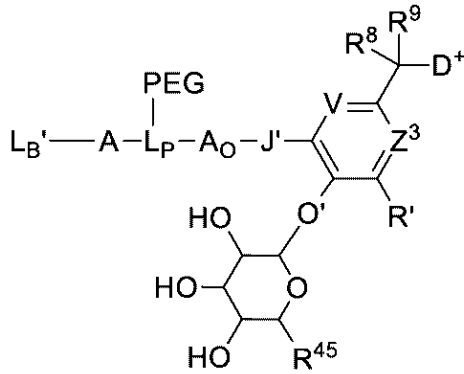
50

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分への O' の共有結合を表す；  
 および R<sup>45</sup> は、-CH<sub>2</sub>OH または -CO<sub>2</sub>H である、化合物。

(項目 39)

前記化合物が、以下の式 I V の構造を有する、項目 35 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 1】



(式 I V)

式中、J' は、-N(R<sup>33</sup>)- であり、式中、R<sup>33</sup> は、水素またはメチルである；

V と Z<sup>3</sup> は、独立して、=CH- または =N- である；

R' は、水素または電子吸引基である；

R<sup>8</sup> は、水素である；

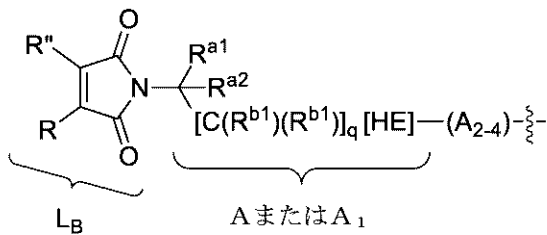
R<sup>9</sup> は、水素、任意で置換される C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、または任意で置換されるフェニルである；および

R<sup>45</sup> は、-CO<sub>2</sub>H である、化合物。

(項目 40)

下付き文字の a が 1 であり；および式 I A の L<sub>B'</sub>-A- が、以下の式 V の構造を有する、項目 35 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 2】



(式 V)

式中、

-[C(R<sup>b1</sup>)(R<sup>b1</sup>)]<sub>q</sub>-[HE]- 部分は、A または A<sub>1</sub> であり、式中、A<sub>1</sub> は、A のサブ単位である；

A<sub>2-4</sub> は、A の任意のサブ単位である；

R は、水素、クロロ、または C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルである；

R'' は、水素またはクロロである；

R<sup>a1</sup> は、水素、任意で置換されるアルキル、または塩基性単位 (BU) であり、任意で保護される；および

R<sup>a2</sup> は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または

R<sup>a1</sup> および R<sup>a2</sup> は、それらが結合される炭素原子とともに、窒素含有ヘテロシクロアルキルを規定する；

HE は、任意の加水分解エンハンサー (HE) 単位である；

下付き文字の q は、0 ~ 6 の範囲の整数である；

各 R<sup>b1</sup> は、独立して、水素、任意で置換される C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、任意で置換され

10

20

30

40

50

るアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または2個の $R^{b1}$ が、それらが結合される炭素(複数含む)とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを規定し、または1個の $R^{b1}$ およびHEが、それらが結合される炭素とともに、5員もしくは6員のシクロアルキル、または5員もしくは6員のヘテロシクロアルキルを規定し、および他の $R^{b1}$ は、水素、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールである；

BUは、任意で保護され、 $- [C(R^1)(R^1)] - [C(R^2)(R^2)]_r - N(R^{22})(R^{23})$ 、またはその酸付加塩の構造を有し、

式中、下付き文字のrは、0、1、2または3である；

各 $R^1$ は、独立して、水素または $C_1 - C_4$ アルキルであるか、または2個の $R^1$ が、それらが結合される炭素とともに $C_3 - C_6$ シクロアルキルを含み、および各 $R^2$ は、独立して、水素、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、任意で置換されるアリール、もしくは任意で置換されるヘテロアリールであるか、または2個の $R^2$ が、それらが結合される炭素(複数含む)と任意の介在炭素とともに、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを規定するか、または1個の $R^1$ と1個の $R^2$ が、それらが結合される炭素と任意の介在炭素とともに、5員または6員のシクロアルキルを規定し、残りの $R^1$ と $R^2$ は、規定されるとおりである；および

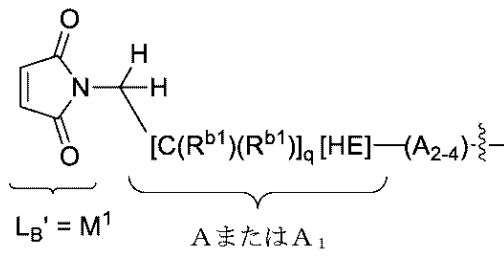
$R^{22}$ および $R^{23}$ は、独立して、水素、任意で置換される $C_1 - C_6$ アルキル、または酸不安定保護基であるか、またはそれらが結合される窒素とともに、5員または6員のヘテロシクロアルキルを規定し、または $R^{22}$ 、 $R^{23}$ のうちの1つが水素であり、他方が酸不安定保護基である；および

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分への共有結合部位を示す、化合物。

(項目41)

式Vが、以下の式VAの構造を有する、項目40に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化423】

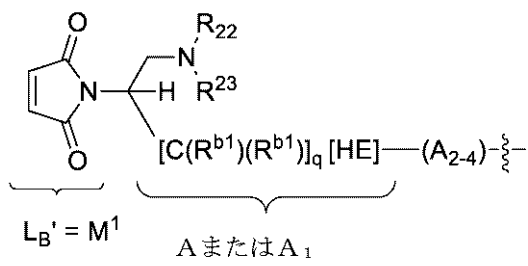


式中、下付き文字のqは、0~4の範囲の整数である、化合物。

(項目42)

式Vが、以下の式VBの構造を有する、項目40に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化424】



10

20

30

40

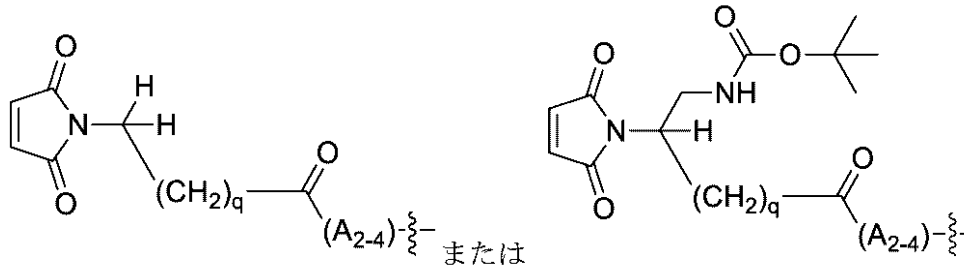
50

式中、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ のうちの1つが水素であり、他方が酸不安定カルバミン酸保護基である；および下付き文字の $q$ は、0～4の範囲の整数である、化合物。

(項目43)

式VAまたは式VBが、それぞれ以下の構造を有する、項目41または42に記載の薬剤リンカー化合物。

【化425】

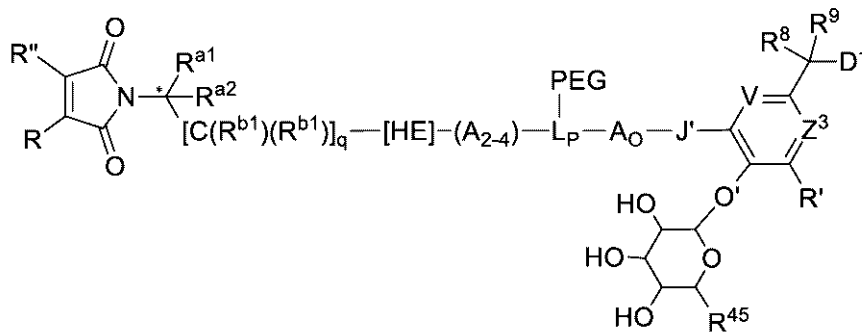


10

(項目44)

前記化合物が、以下の式VIの構造を有する、項目40に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化426】



20

(式VI)

式中、アスタリスクは(\*)は、示される炭素でのキラリティーまたはその非存在を指定する；

$A_{2-4}$ は、独立して選択される任意のAのサブ単位であり、式中、 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q$ は、1つ以上のかかるサブ単位が存在する場合には $A_1$ である；

$R$ と $R''$ のうちの1つは水素であり、他方は水素またはクロロである；

$R'$ は、水素または電子吸引基である；

$R^{a1}$ は、水素または塩基性単位(BU)であり、任意で保護され、 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$ またはその酸付加塩の構造を有し、ここで $R^{22}$ と $R^{23}$ は、独立して、水素、メチルもしくはエチルであるか、またはそれら両方が結合される窒素原子とともに、5員または6員のヘテロシクロアルキルを規定し、または $R^{22}$ 、 $R^{23}$ のうちの1つは水素であり、他方は酸不安定カルバミン酸保護基である；

40

$R^{a2}$ は、水素である；

下付き文字の $q$ は、 $HE$ が存在する場合には0～5の範囲の整数であり、または $HE$ が存在しない場合には1～5の範囲の整数である；

各 $R^{b1}$ は、独立して、水素または任意で置換される $C_1-C_6$ アルキルである；

$HE$ は存在しないか、または $-C(=O)-$ である；

$R^{45}$ は、 $-CO_2H$ である；

$J'$ は、 $-NH-$ である；

$V$ と $Z^3$ は、 $=CH_2-$ である；

50

R<sup>8</sup> は、水素である；および

R<sup>9</sup> は、水素またはメチルである、化合物。

(項目 4 5)

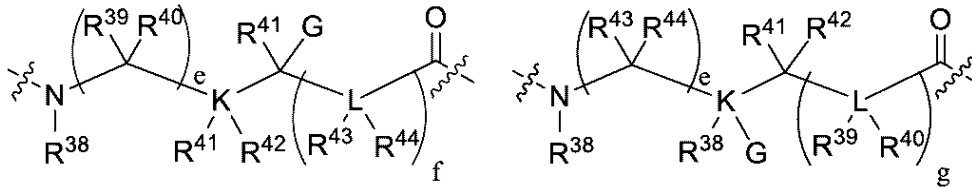
前記指定される星印 ( \* ) の炭素は、その指定炭素がキラルである場合には、L - アミノ酸のアルファ炭素として主に同じ絶対配置にある、項目 4 4 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 4 6)

A および A<sub>0</sub> が、独立して以下の式 7 または式 8 の構造を有する、項目 3 5 のいずれか 1 つに記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 7】

10



(式 7)

(式 8)

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造の残りの部分内の共有結合を示し、式中、K および L は独立して C、N、O または S であるが、ただし、K または L が、O または S である場合、R<sup>41</sup> - K および R<sup>42</sup> - K、または R<sup>43</sup> - L および R<sup>44</sup> - L は存在せず、および K または L が、N である場合、R<sup>41</sup> - K、R<sup>42</sup> - K のうちの 1 つ、または R<sup>42</sup> - L、R<sup>43</sup> - L のうちの 1 つは存在せず、および、2 つの隣接する L は、独立して、N、O または S として選択されない；

20

式中、下付き文字の e および f は、独立して選択される 0 ~ 12 の範囲の整数であり、下付き文字の g は、1 ~ 12 の範囲の整数である；

式中、G は水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、-OH、-OR<sup>P R</sup>、-CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>R<sup>P R</sup> であり、式中、R<sup>P R</sup> は、適切な保護基、-N(R<sup>P R</sup>)(R<sup>P R</sup>) であり、式中、R<sup>P R</sup> は、独立して保護基であるか、または R<sup>P R</sup> はともに適切な保護基もしくは -N(R<sup>45</sup>)(R<sup>46</sup>) を形成し、式中、R<sup>45</sup>、R<sup>46</sup> のうちの 1 つは水素または R<sup>P R</sup> であり、式中、R<sup>P R</sup> は適切な保護基であり、他方は水素または任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである；

30

式中、R<sup>38</sup> は、水素または任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルである；R<sup>39</sup> - R<sup>44</sup> は、独立して水素、任意で置換される C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、任意で置換されるアリール、または任意で置換されるヘテロアリールであるか、または R<sup>39</sup>、R<sup>40</sup> の両方が、それら結合される炭素とともに、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、または R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup> は、K が C である場合、それらが結合される K とともに C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、

または R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> は、L が炭素原子である場合、それらが結合される L とともに C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルを含み、または R<sup>40</sup> と R<sup>41</sup>、もしくは R<sup>40</sup> と R<sup>43</sup>、もしくは R<sup>41</sup> と R<sup>43</sup> は、それらが結合される炭素原子もしくはヘテロ原子と、それら炭素原子および/もしくはそれらヘテロ原子の間に介在する原子とともに、5 員もしくは 6 員のシクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルを含むが、ただし、K が O または S である場合、R<sup>41</sup> と R<sup>42</sup> は存在せず、K が N である場合、R<sup>41</sup>、R<sup>42</sup> のうち 1 つは存在せず、L が O または S である場合、R<sup>43</sup> と R<sup>44</sup> は存在せず、および L が N である場合、R<sup>43</sup>、R<sup>44</sup> の内の 1 つは存在しないか、または

40

式中、A<sub>0</sub> は、アルファアミノ、ベータアミノ、または別のアミン含有酸残基である、化合物。

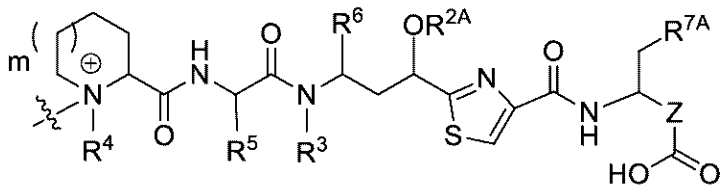
(項目 4 7)

前記四級化チュープリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 3 5 のい

50

れが 1 つに記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 8】



式中、

下付き文字の m は、0 または 1 である；

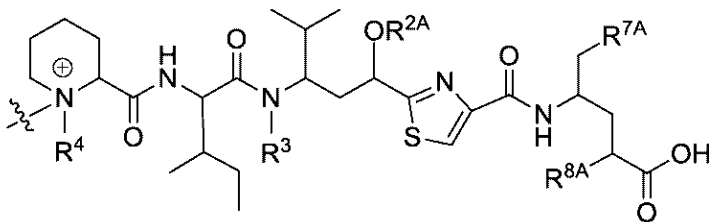
Z は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、化合物。

(項目 4 8)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 4 7 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 2 9】

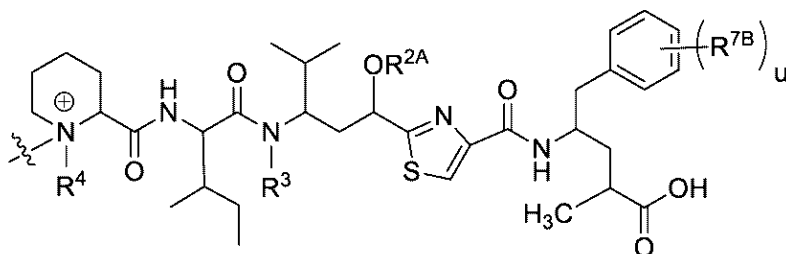


式中、R<sup>7A</sup> は、任意で置換されるフェニルであり、および R<sup>8A</sup> は、水素またはメチルである、化合物。

(項目 4 9)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が以下の構造を有する、項目 5 0 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 3 0】



式中、R<sup>4</sup> は、メチルである；

下付き文字の u は、0、1 または 2 である；

R<sup>3</sup> は、H、メチル、エチル、プロピル、-CH<sub>2</sub>-OC(O)R<sup>3A</sup>、-CH<sub>2</sub>CH(R<sup>3B</sup>)C(O)R<sup>3A</sup>、または -CH(R<sup>3B</sup>)C(O)NHR<sup>3A</sup> であり、式中、R<sup>3A</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、および R<sup>3B</sup> は H、または R<sup>3A</sup> から独立して選択される C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである；

R<sup>2A</sup> は、それが結合される酸素原子とともに、-OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup>、-OC(O)R<sup>2B</sup>、-CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>2B</sup>、-OC(O)N(R<sup>2B</sup>)(R<sup>2C</sup>)、および -OCH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>2B</sup>)(R<sup>2C</sup>) からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、R<sup>2B</sup> および R<sup>2C</sup> は、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

10

20

30

40

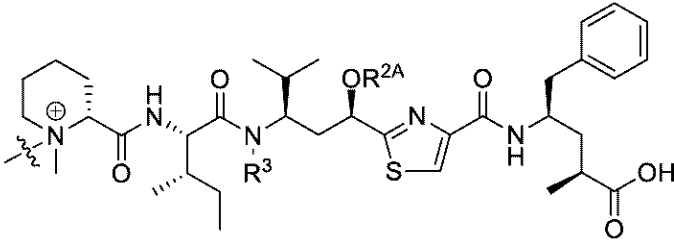
50

キルおよび  $C_2 - C_6$  アルケニルからなる群から選択される；および  
各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、化合物。

(項目 5 0)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、項目 4 9 に記載の薬剤リンカー化合物。

【化 4 3 1】



10

(項目 5 1)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  である、項目 5 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 5 2)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2-CH=CH_2$  である、項目 5 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 5 3)

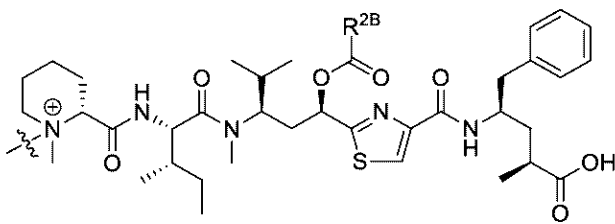
$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-CH=CH_2$  または  $-CH_2C(CH_3)=CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、および下付き文字の  $u$  が 0 であるか、または

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2-CH=CH_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3)=CH_2$  であり、 $R^{2B}$  が、 $-CH_3$  であり、 $R^3$  が、 $-CH_3$  であり、下付き文字の  $u$  が 1 であり、ここで  $R^{7B}$  が、 $-OH$  である、項目 4 9 に記載の薬剤リンカー化合物。

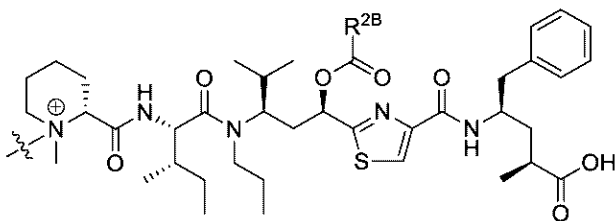
(項目 5 4)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、項目 4 9 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 3 2】



または



30

40

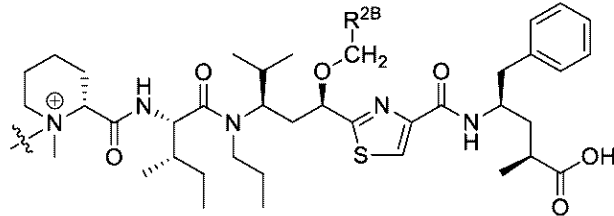
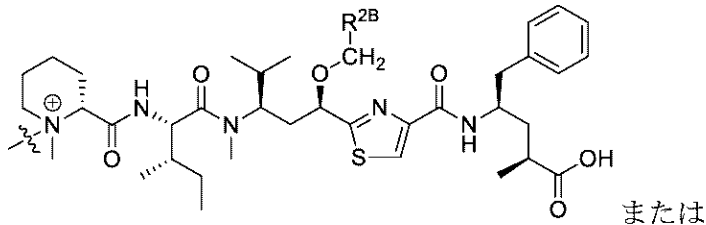
式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、または  $-CH_2C(CH_3)_3$  である、化合物。

(項目 5 5)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が以下の構造を有する、項目 4 9 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 3 3】



10

式中、

$R^{2B}$  は、水素、メチルもしくは  $-OCH_3$  であるか、または

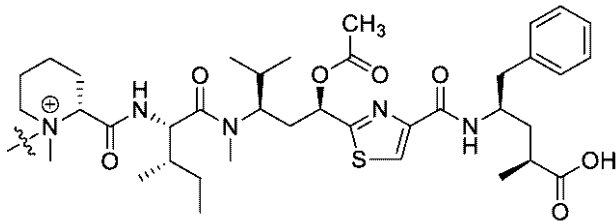
$-OCH_2R^{2B}$  は、 $-OCH_2CH=CH_2$  もしくは  $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$  である、化合物。

20

(項目 5 6)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 -  $D^+$  が、以下の構造である、チューブリシン M のそれである、項目 4 9 に記載の薬剤リンカー化合物。

## 【化 4 3 4】



30

(項目 5 7)

$L_P$  が、アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アルカン二酸、硫黄置換アミノアルカン酸、ジアミノアルカノール、アミノアルカンジオール、ヒドロキシル置換アルカン二酸、ヒドロキシル置換アミノアルカン酸、または硫黄置換アミノアルカノール残基であり、任意で置換され、ここで硫黄置換基は、還元型または酸化型であるか、または、 $L_P$  が、リシン、アルギニン、アスパラギン、グルタミン、オルニチン、シトルリン、システイン、ホモシステイン、ペニシラミン、スレオニン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、チロシン、ヒスチジンまたはトリプトファンのアミノ酸残基であり、ここで前記アミノ酸は D - 立体配置または L - 立体配置にある、項目 3 5 のいずれか 1 つに記載の薬剤リンカー化合物。

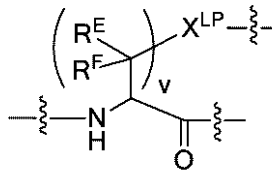
40

(項目 5 8)

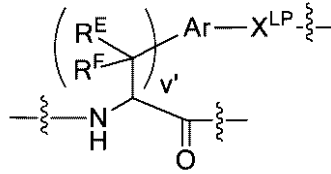
前記アミノアルカン二酸、ジアミノアルカン酸、硫黄置換アミノアルカン酸、またはヒドロキシル置換アミノアルカン酸の残基が以下の式 A または式 B の構造を有する、項目 5 7 の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 3 5】



(式A)



(式B)

式中、

下付き文字の  $v$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の  $v'$  は、0 ~ 4 の範囲の整数である；

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NR^{LP}-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{LP})-$ 、 $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 、および  $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$  からなる群から選択され、式中、各  $R^{LP}$  は、独立して、水素および任意で置換されるアルキルからなる群から選択されるか、または  $R^{LP}$  のうちの 2 つが、その介在原子とともに、任意で置換されるヘテロシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^{LP}$  は、上述に規定されるとおりである；

$Ar$  は、任意で置換されるアリーレンまたはヘテロアリーレンである；

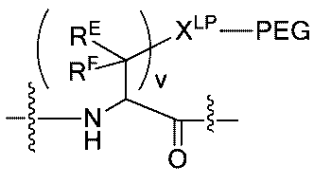
各  $R^E$  および  $R^F$  は、独立して、 $-H$ 、任意で置換されるアルキル、任意で置換されるアリール、および任意で置換されるヘテロアリールからなる群から選択されるか、または  $R^E$  および  $R^F$  は、それらが結合される同じ炭素とともに、または隣接する炭素からの  $R^E$  および  $R^F$  はこれら炭素とともに、任意で置換されるシクロアルキルを規定し、任意の残りの  $R^E$  および  $R^F$  の置換基は、上述に規定されるとおりである；および

式中、波線は、薬剤リンカー構造内の式 A 構造または式 B 構造の共有結合を示す、化合物。

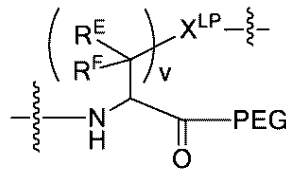
(項目 59)

$-L_P(PEG)-$  が、以下の式 A 1 または式 A 2 の構造を有する、項目 35 のいずれか 1 つに記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 3 6】



(式A1)



(式A2)

式中、 $X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$  および  $-C(=O)-$  からなる群から選択される；

$R^E$  と  $R^F$  は、独立して、 $-H$  および  $-C_1-C_4$  アルキルからなる群から選択される；および

式中、波線は、前記薬剤リンカー化合物構造内の式 A 1 または式 A 2 の共有結合を示す、化合物。

(項目 60)

前記化合物が、以下の構造により表される、項目 35 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

10

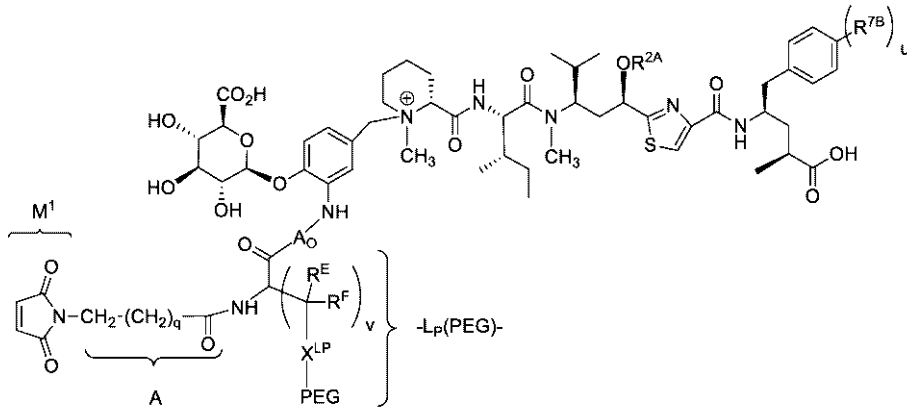
20

30

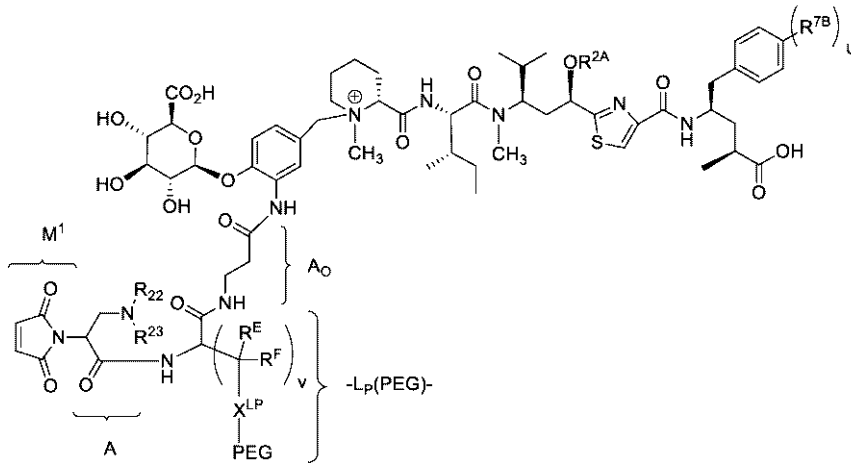
40

50

## 【化 4 3 7】



または



30

式中、

$R^{2A}$  は、飽和  $C_1 - C_4$  アルキル、不飽和  $C_2 - C_4$  アルキル、 $-C(=O)R^{2B}$  であり、ここで  $R^{2B}$  は、 $C_1 - C_4$  アルキルである；

$A_0$  は、存在しないか、またはアミン含有酸残基である；

下付き文字の  $q$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

下付き文字の  $u$  は、0 または 1 である；

下付き文字の  $v$  は、1 ~ 4 の範囲の整数である；

$R^{7B}$  は、存在する場合、 $-OH$  である；

$X^{LP}$  は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$  および  $-C(=O)-$  からなる群から選択される；

$R^E$  と  $R^F$  は、 $-H$  と  $C_1 - C_4$  アルキルからなる群から独立して選択される；

40

$R^{22}$ 、 $R^{23}$  のうちの 1 つは、水素であり、他方は酸不安定保護基であるか、または  $R^{22}$  と  $R^{23}$  は各々水素であり、それらが結合される窒素は酸付加塩として任意でプロトン化される、化合物。

(項目 6 1)

$R^{2A}$  が、飽和  $C_1 - C_4$  アルキルまたは不飽和  $C_3 - C_4$  アルキルであり、ここで飽和  $C_1 - C_4$  アルキルが、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$  であり、および不飽和  $C_3 - C_4$  アルキルが、 $-CH_2CH=CH_2$  または  $-CH(CH_3)CH=CH_2$  である、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 6 2)

$R^{2A}$  が、 $-C(=O)CH_3$  である、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

50

(項目 6 3)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH_3$  である、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

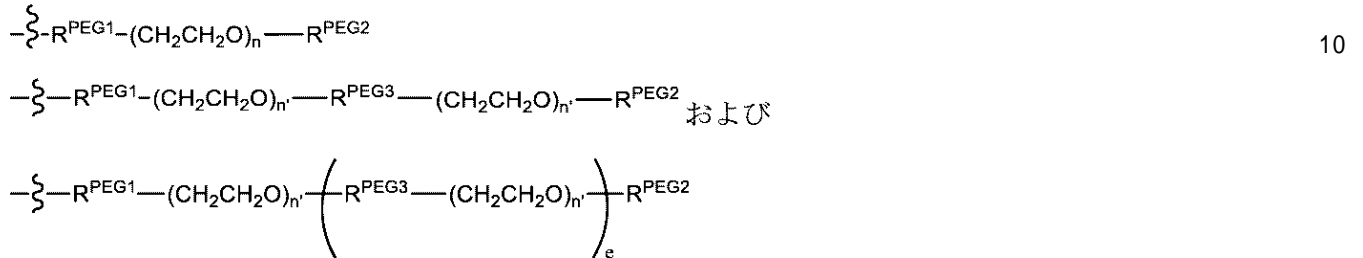
(項目 6 4)

$R^{2A}$  が、 $-CH_2CH=CH_2$  である、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 6 5)

PEG が、以下からなる群から選択される構造を有する、項目 3 5 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 3 8】



式中、波線は、平行コネクター単位 ( $L_P$ ) の  $X^{LP}$  への結合部位を示す；

$R^{\text{PEG}1}$  は、任意の PEG 結合単位である；

$R^{\text{PEG}2}$  は、PEG キャッピング単位である；

$R^{\text{PEG}3}$  は、PEG カップリング単位である；

下付き文字の  $n$  は、2 ~ 72 の範囲である；

各下付き文字の  $n'$  は、独立して、1 ~ 72 から選択される；および

下付き文字の  $e$  は、2 ~ 5 の範囲である、化合物。

(項目 6 6)

$-X^{LP}-PEG$  が、以下の構造を有する、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物。

【化 4 3 9】



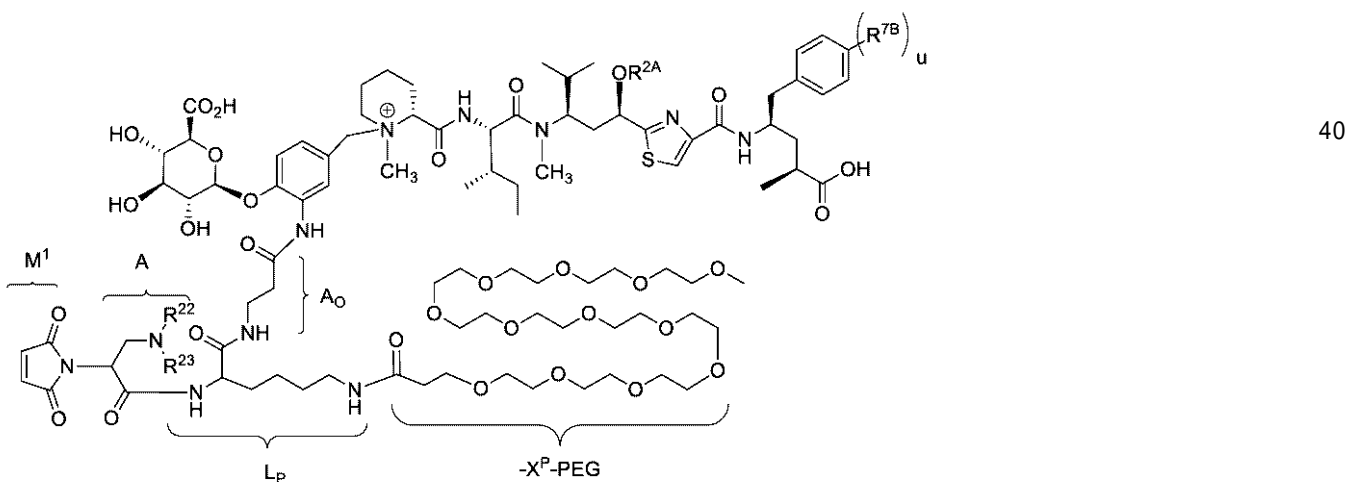
(項目 6 7)

下付き文字の  $n$  が、1 2 であり、 $R^{\text{PEG}2}$  が、水素または  $-CH_3$  である、項目 6 6 に記載の薬剤リンカー化合物。

(項目 6 8)

前記化合物が、以下の構造を有する、項目 6 0 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 4 0】



式中、

下付き文字の u は、0 または 1 である；

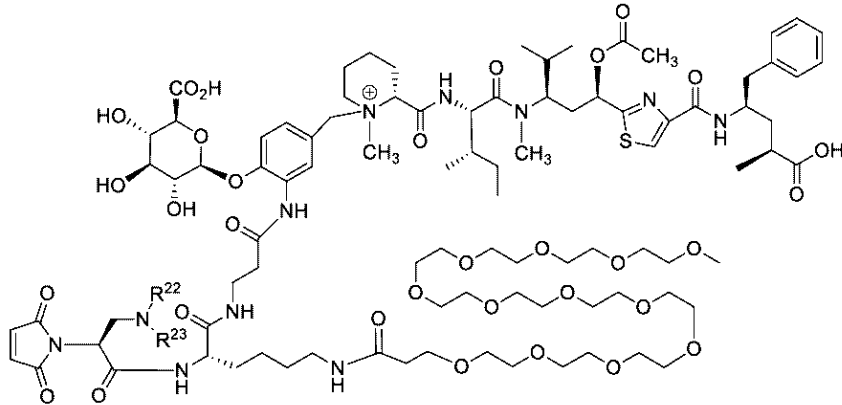
$R^{7B}$  は、存在する場合、 $-OH$  である；および

$R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2CH=CH_2$  である、化合物。

(項目 69)

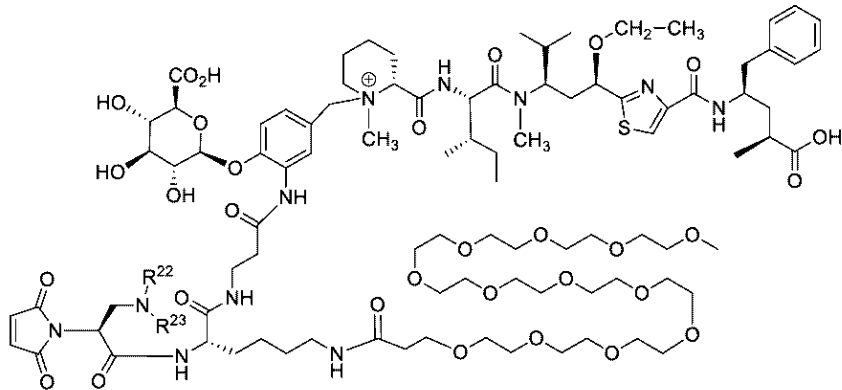
前記化合物が、以下の構造を有する、項目 68 に記載の薬剤リンカー化合物。

【化 441】



10

または



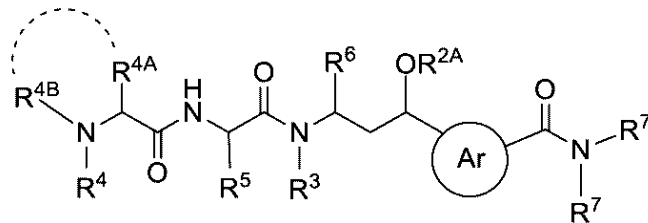
20

30

(項目 70)

以下の構造を有するチューブリシン化合物であって、

【化 442】



40

式中、

曲線の破線は任意の環化を表す；

$R^{2A}$  は、任意で置換される不飽和アルキルである；

環化 Ar は、5 員の窒素含有ヘテロアリールレンを表し、式中、そのヘテロアリールレンに対し指定される必須置換基は、互いに 1, 3 - の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

$R^3$  は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、独立して選択される任意で置換されるアルキルである；

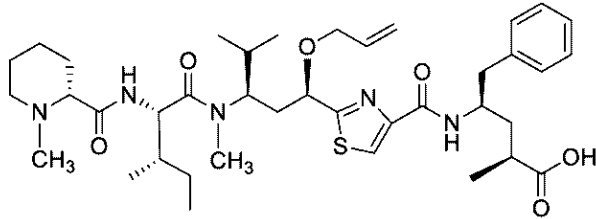
50

$R^{4A}$  は、水素または任意で置換されるアルキルであり、 $R^{4B}$  は任意で置換されるアルキルであり、または両方とも、それらが結合される窒素とともに、曲線の破線により示されるように、任意で置換される四級化窒素ヘテロシクロアルキルを規定する；および  
1つの  $R^7$  は水素または任意で置換されるアルキルであり、他方の  $R^7$  は任意で置換されるアラルキルまたはヘテロアラルキルである、化合物。

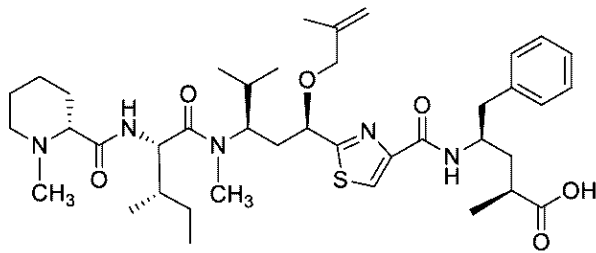
(項目 7 1)

前記化合物が以下の構造を有する、項目 7 0 に記載のチューブリシン化合物。

【化 4 4 3】

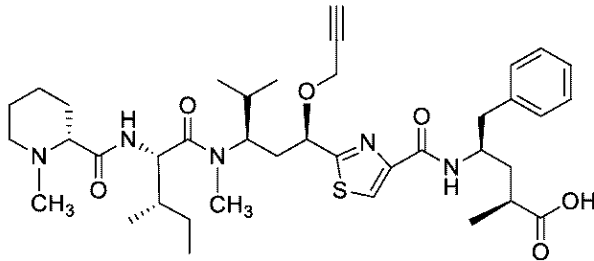


10



20

または

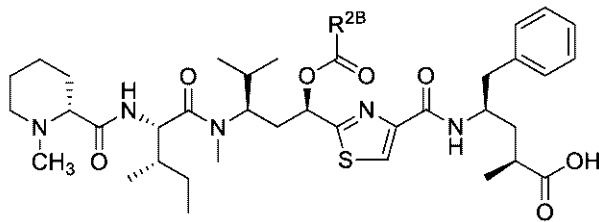


30

(項目 7 2)

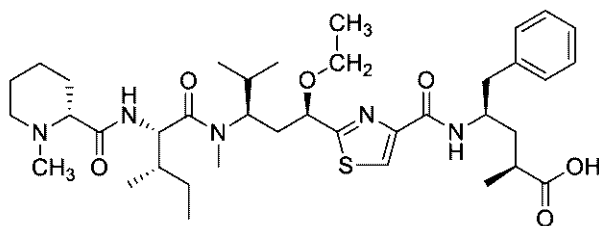
以下の構造を有する、チューブリシン化合物であって、

【化 4 4 4】



または

40



式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$  または  $-CH_2C(CH_3)_3$  である、化合物。

50

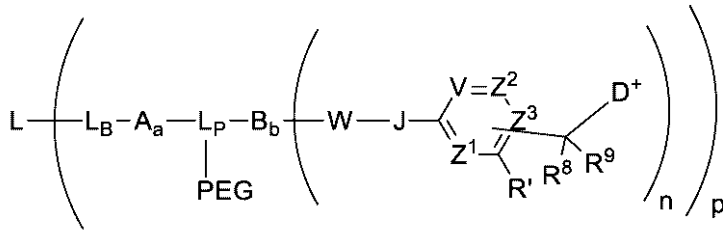
(項目 7 3)

リンカー単位前駆体を伴う、項目 7 0、7 1、または 7 2 に記載のチューブリシン化合物を四級化する工程を含む、薬剤リンカー化合物を作製する方法。

(項目 7 4)

リガンド薬剤複合体組成物であって、前記組成物が、以下の式 1 D の構造により表され、

【化 4 4 5】



10

(式 1 D)

式中、L は、抗体リガンド単位であり、よって、抗体薬剤複合体が規定される；

L<sub>B</sub> は、リガンド共有結合単位である；

L<sub>P</sub> は平行コネクタ単位である；

PEG はポリエチレングリコール単位である；

下付き文字の a は、0 または 1 である；

下付き文字の b は、0 または 1 である；

A は、第一の任意のストレッチャー単位であり、そのため、A が存在しない場合には下付き文字の a は 0 であり、A が存在する場合には下付き文字の a は 1 であり、および 2 個、3 個または 4 個の独立して選択されるサブ単位 (A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、A<sub>3</sub>、A<sub>4</sub>) から任意で構成される；

B は、分枝単位であるか、または第二の任意のストレッチャー単位 (A<sub>0</sub>) であり、そのため、下付き文字の b は、B が存在しない場合には 0 であり、または B が存在する場合には下付き文字の b は 1 であり、および任意で独立して 2 個、3 個、または 4 個の A のサブ単位から構成される；

下付き文字の b が 1 である場合、下付き文字の n は 1、2、3 または 4 であり、および下付き文字の n が 2、3 または 4 である場合、B は分枝であり、および下付き文字 n が 1 であれば B は A<sub>0</sub> であるか、または存在しない；

V、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup> および Z<sup>3</sup> は、= N - または = C (R<sup>2 4</sup>) - であり、式中、R<sup>2 4</sup> は、水素、または任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはハロゲン、- NO<sub>2</sub>、- CN もしくは他の電子吸引基、または - OCH<sub>3</sub> もしくは他の電子供与基、または - C (R<sup>8</sup>) (R<sup>9</sup>) - D<sup>+</sup> であり、式中、V、Z<sup>1</sup>、および Z<sup>3</sup> のうちの少なくとも 1 つは、= C (R<sup>2 4</sup>) - であり、ただし、任意の 1 つの R<sup>2 4</sup> のみが - C (R<sup>8</sup>) (R<sup>9</sup>) - D<sup>+</sup> であり、そのため、- C (R<sup>8</sup>) (R<sup>9</sup>) - D<sup>+</sup> は、V、Z<sup>1</sup>、および Z<sup>3</sup> のうちの 1 つに、その可変基が = C (R<sup>2 4</sup>) - である場合に結合される；

R<sup>1</sup> は、水素、または - OCH<sub>3</sub> または他の電子供与基である；

下付き文字の p は、1 ~ 2 4 の範囲の数値である；

D<sup>+</sup> は、四級化チューブリシン薬剤単位である；

J は、ヘテロ原子であり、窒素の場合には任意で置換され、好ましくは、J は - N (R<sup>3 3</sup>) - であり、式中、R<sup>3 3</sup> は、水素またはメチルである；

W は、アミド結合を介して J に共有結合したアミノ酸配列から構成されるペプチドであり、ここで、そのアミド結合はプロテアーゼにより開裂可能であり、

ここで、前記プロテアーゼの開裂が、前記組成物のリガンド薬剤複合体化合物からチューブリシン化合物 (D) の放出を開始させ、

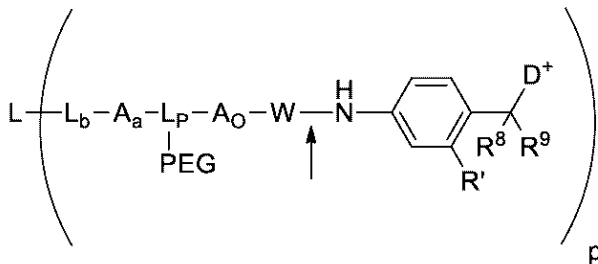
50

ここで、前記リガンド薬剤複合体化合物は、式 1 D の構造を有し、式中、下付き文字の  $p$  は、下付き文字の  $p'$  により置き換えられ、式中、下付き文字の  $p'$  は、1 ~ 24 の範囲の整数である、組成物。

(項目 7 5)

前記組成物が、以下の構造により表される、項目 7 4 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

【化 4 4 6】



10

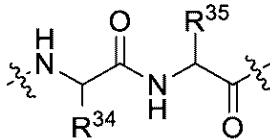
式中、 $W$  は、ジペプチドからなるか、またはジペプチドから構成され、ここで、前記ジペプチドは、 $W$  の遠位末端にあり、および示される結合は、遊離循環血清プロテアーゼと比較し、細胞内プロテアーゼにより特異的に開裂可能なアミド結合である、組成物。

(項目 7 6)

20

前記ジペプチドが以下の構造を有する、項目 7 4 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

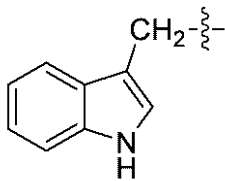
【化 4 4 7】



式中、 $R^{34}$  は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、 $-CH(OH)CH_3$  であるか、または以下の構造：

30

【化 4 4 8】



を有している；および

$R^{35}$  は、メチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $(CH_2)_3NH(C=N)NH_2$ 、または  $-(CH_2)_2CO_2H$  であり、式中、ジペプチド N 末端の波線は、 $A_0$  の存在の有無に応じてそれぞれ  $A_0$  への共有結合、または  $L_p$  への共有結合を示し、前記ジペプチド C 末端の波線は、 $J$  への共有結合を示す、組成物。

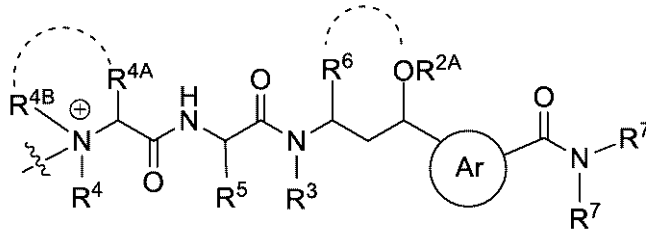
40

(項目 7 7)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、項目 7 4、7 6、または 7 6 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

50

## 【化 4 4 9】



式中、曲線の破線は、任意の環化を示す；

$R^{2A}$  は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または  $R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに -OH 以外の O 結合型置換基を規定するか、または  $R^6$  とその酸素原子の間の曲線の破線に示されるように  $R^6$  がその酸素原子に結合して酸素含有ヘテロシクロアルキルを規定している場合には、 $R^{2A}$  は存在しない；

前記環化 Ar は、5 員の窒素ヘテロアリールエンを表し、式中、前記ヘテロアリールエンに対し指定される必須置換基は、互いに 1, 3 - の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

$R^3$  は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、独立して選択される任意で置換されるアルキルであるか、または  $R^6$  は、-OR<sup>2A</sup> 部分の酸素原子に結合し、ここで、 $R^{2A}$  は存在せず、 $R^4$  および  $R^5$  は、従前に規定されるとおりである；

$R^{4A}$  は、水素または任意で置換されるアルキルであり、 $R^{4B}$  は任意で置換されるアルキルであり、または両方とも、それらが結合される窒素とともに、 $R^{4A}$  と  $R^{4B}$  の間の曲線の点線により示されるように、任意で置換される四級化窒素ヘテロシクロアルキルを規定する；

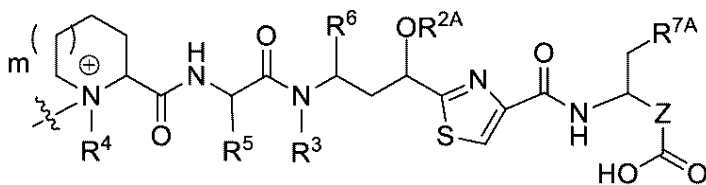
1 つの  $R^7$  は、水素または任意で置換されるアルキルであり、他方の  $R^7$  は任意で置換されるアララルキルまたはヘテロアララルキルである；

式中、波線は、前記複合体構造の残りの部分への、 $D^+$  構造の共有結合を示す、組成物

(項目 7 8)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が、以下の構造を有する、項目 7 7 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

## 【化 4 5 0】



式中、

下付き文字の m は、0 または 1 である；

Z は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

$R^{7A}$  は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、組成物。

(項目 7 9)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 -D<sup>+</sup> が、以下の構造を有する、項目 7 8 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

10

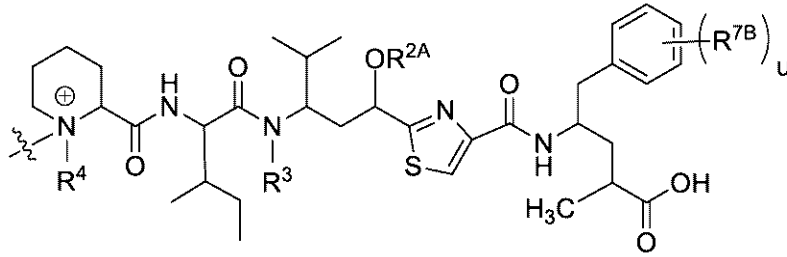
20

30

40

50

## 【化 4 5 1】



式中、 $R^4$  は、メチルである；

下付き文字の  $u$  は、0、1 または 2 である；

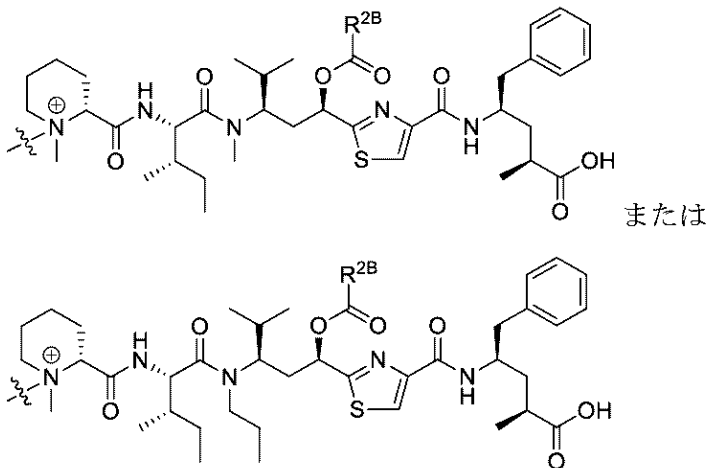
$R^3$  は、H、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2-OC(O)R^{3A}$ 、 $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 、または  $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$  であり、式中、 $R^{3A}$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、および  $R^{3B}$  は H、または  $R^{3A}$  から独立して選択される  $C_1-C_6$  アルキルである；

$R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに、 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$ 、 $-OCH_2R^{2B}$ 、 $-OC(O)R^{2B}$ 、 $-CH_2OC(O)R^{2B}$ 、 $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 、および  $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$  からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、 $R^{2B}$  と  $R^{2C}$  は、独立して、H、 $C_1-C_6$  アルキルおよび  $C_2-C_6$  アルケニルからなる群から選択される；および各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、組成物。

(項目 80)

前記四級化チューブリシン薬剤単位が、以下の構造を有する、項目 79 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

## 【化 4 5 2】



式中、 $R^{2B}$  は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$  である、組成物。

(項目 81)

前記四級化チューブリシン薬剤単位が、以下の構造を有する、項目 80 に記載のリガンド薬剤複合体組成物であって、

10

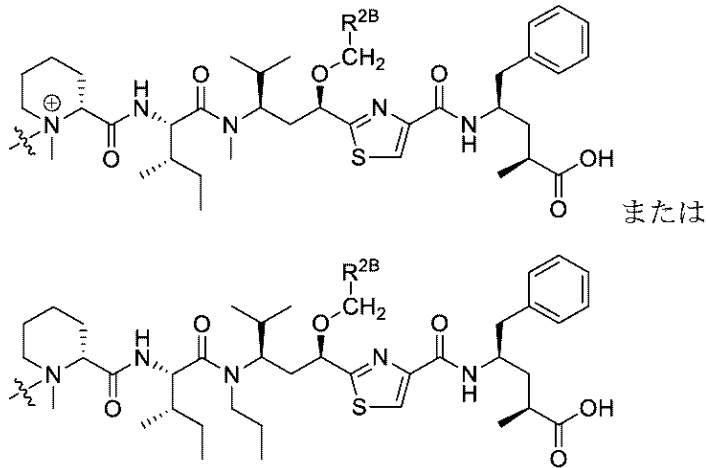
20

30

40

50

## 【化 4 5 3】



10

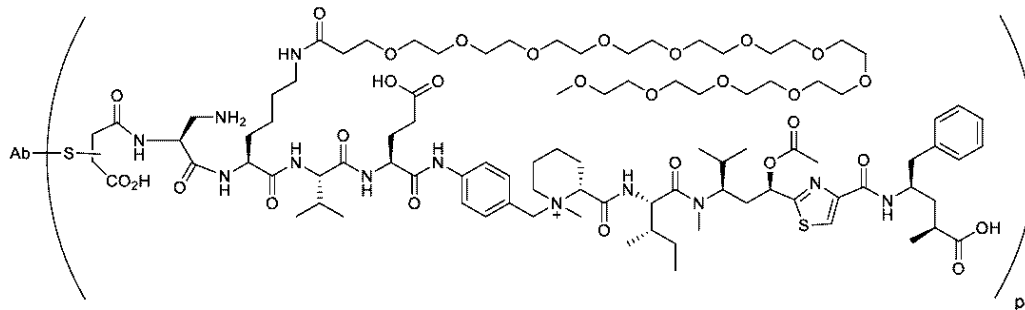
式中、 $R^{2B}$  は、水素、メチルもしくは  $-OCH_3$  であるか、または  $-OCH_2R^{2B}$  は、 $-OCH_2CH=CH_2$  もしくは  $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$  である、組成物。

(項目 8 2)

その化合物が、以下の構造により表される、項目 7 4 に記載のリガンド薬剤複合体組成物。

20

## 【化 4 5 4】

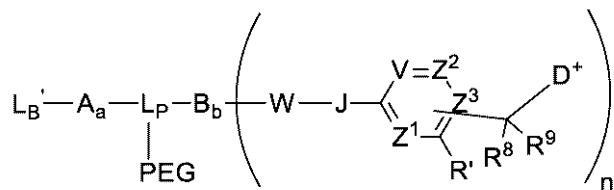


30

(項目 8 3)

薬剤リンカー化合物であって、ここで、前記化合物が以下の構造により表され、

## 【化 4 5 5】



40

式中、

$L_B'$  は、リガンド共有結合単位前駆体である；

$L_P$  は、平行コネクター単位である；

PEG は、ポリエチレングリコール単位である；

下付き文字の a および b は、独立して、0 または 1 である；

下付き文字の n は、1、2、3 または 4 である；

A は、第一の任意のストレッチャー単位であり、そのため、A が存在しない場合には下付き文字の a は 0 であり、または A が存在する場合には下付き文字の a は 1 であり、および 2 個、3 個または 4 個の独立して選択されるサブ単位 ( $A_1$ 、 $A_2$ 、 $A_3$ 、 $A_4$ ) から

50

任意で構成される；

Bは、分枝単位であるか、または第二の任意のストレッチャー単位（ $A_0$ ）であり、そのため、下付き文字のbは、Bが存在しない場合には0であり、またはBが存在する場合には下付き文字のbは1であり、および任意で独立して2個、3個、または4個のAのサブ単位から構成される；

下付き文字のbが1である場合、下付き文字のnが2、3または4であれば、Bは分枝であり、または下付き文字のbは0であり、または下付き文字のbが1である場合、下付き文字nが1であればBは $A_0$ である；

V、 $Z^1$ 、 $Z^2$ および $Z^3$ は、 $=N-$ または $=C(R^{24})-$ であり、式中、 $R^{24}$ は、水素、または任意で置換されるアルキル、アルケニルもしくはアルキニル、またはハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ もしくは他の電子吸引基、または $-OCH_3$ もしくは他の電子供与基、または $-C(R^8)(R^9)-D^+$ であり、式中、V、 $Z^1$ 、および $Z^3$ のうち少なくとも1つは、 $=C(R^{24})-$ であり、ただし、任意の1つの $R^{24}$ のみが $-C(R^8)(R^9)-D^+$ であり、そのため、 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ は、V、 $Z^1$ 、および $Z^3$ のうち1つに、その可変基が $=C(R^{24})-$ である場合に結合される；

10

$R^1$ は、水素、または $-OCH_3$ または他の電子供与基である；

$D^+$ は、四級化チューブリシン薬剤単位である；

Jは、ヘテロ原子であり、窒素の場合には任意で置換され、好ましくは、Jは $-N(R^{33})-$ であり、式中、 $R^{33}$ は、水素またはメチルである；

Wは、アミド結合を介してJに共有結合したアミノ酸配列から構成されるペプチドであり、ここでそのアミド結合はプロテアーゼにより開裂可能であり、ここで前記プロテアーゼの開裂が、前記薬剤リンカー化合物からのチューブリシン化合物(D)の放出を開始させ、または前記薬剤リンカー化合物から調製されたりガンド薬剤複合体化合物からのチューブリシン化合物(D)の放出を開始させ、ここで前記リガンド薬剤複合体化合物は、項目74の式1Dの構造を有し、式中、下付き文字のpは、下付き文字のp'により置き換えられ、式中、下付き文字のp'は、1~24の範囲の整数である、化合物。

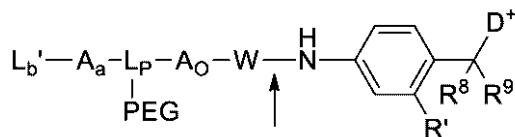
20

(項目84)

前記化合物が、以下の構造により表される、項目83に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化456】

30



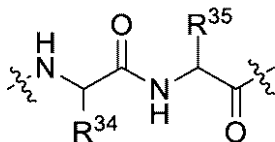
式中、Wは、ジペプチドからなるか、またはジペプチドから構成され、ここで前記ジペプチドは、Wの遠位末端にあり、および示される結合は、遊離循環血清プロテアーゼと比較し、細胞内プロテアーゼにより特異的に開裂可能なアミド結合である、化合物。

(項目85)

前記ジペプチドが、以下の構造を有する、項目84に記載の薬剤リンカー化合物であって、

40

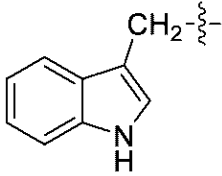
【化457】



式中、 $R^{34}$ は、ベンジル、メチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、 $-CH(OH)CH_3$ であるか、または以下の構造：

50

## 【化 4 5 8】



を有している；および

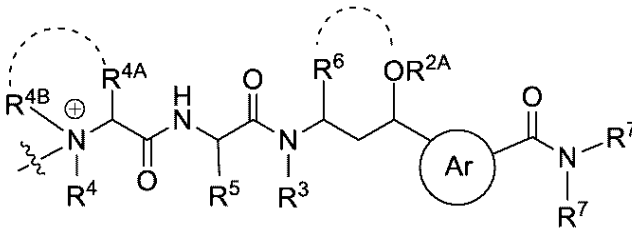
$R^{3,5}$  は、メチル、 $-(CH_2)_4-NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 、 $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 、または $-(CH_2)_2CO_2H$ であり、式中、前記ジペプチドN末端の波線は、 $A_0$ の存在の有無に応じてそれぞれ $A_0$ への共有結合、または $L_B$ への共有結合を示し、前記ジペプチドC末端の波線は、前記アミド結合の窒素原子への共有結合を示す、化合物。

10

(項目 8 6)

$D^+$  が、好ましくは以下の構造を有する四級化チュープリシン薬剤単位である、項目 8 3、8 4、または 8 5 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 5 9】



20

式中、

曲線の破線は任意の環化を表す；

$R^{2A}$  は、水素もしくは任意で置換されるアルキルであるか、または $R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに $-OH$ 以外のO結合型置換基を規定するか、または $R^6$ と前記酸素原子の間の曲線の破線に示されるように $R^6$ がその酸素原子に結合して酸素含有ヘテロシクロアルキルを規定している場合には、 $R^{2A}$ は存在しない；

30

前記環化 $Ar$ は、5員の窒素ヘテロアリーレンを表し、式中、そのヘテロアリーレンに対し指定される必須置換基は、互いに1,3-の関係性にあり、残りの位置は任意に置換される；

$R^3$  は、水素または任意で置換されるアルキルである；

$R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ は、独立して選択される任意で置換されるアルキルであるか、または $R^6$ は、 $-OR^{2A}$ 部分の前記酸素原子に結合し、ここで、 $R^{2A}$ は存在せず、 $R^4$ および $R^5$ は、従前に規定されるとおりである；

$R^{4A}$ は、水素または任意で置換されるアルキルであり、および $R^{4B}$ は任意で置換されるアルキルであり、または両方とも、それらが結合される窒素とともに、 $R^{4A}$ と $R^{4B}$ の間の曲線の点線により示されるように、任意で置換される四級化窒素ヘテロシクロアルキルを規定する；

40

1つの $R^7$ は水素または任意で置換されるアルキルであり、その他の $R^7$ は任意で置換されるアラルキルまたはヘテロアラルキルである；

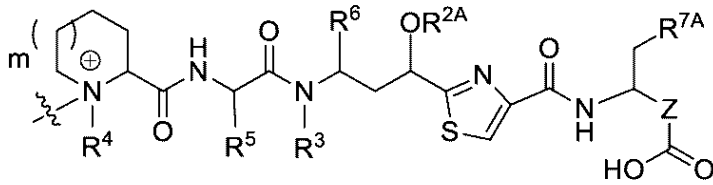
式中、波線は、 $LDC$ 構造の残りの部分への、 $D^+$ 構造の共有結合を示す、化合物。

(項目 8 7)

前記四級化チュープリシン薬剤単位( $-D^+$ )が、以下の構造を有する、項目 8 6 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 6 0】



下付き文字の  $m$  は、0 または 1 である；

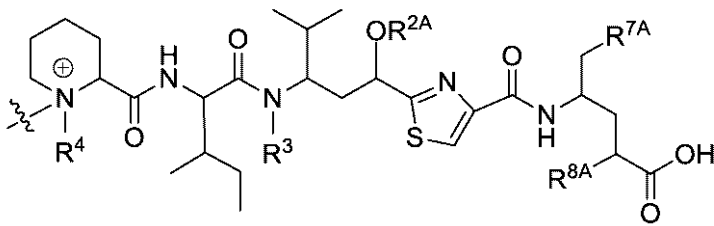
$Z$  は、任意で置換されるアルキレンまたは任意で置換されるアルケニレンである；および

$R^{7A}$  は、任意で置換されるアリールまたは任意で置換されるヘテロアリールである、化合物。

(項目 8 8)

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、項目 8 7 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 6 1】

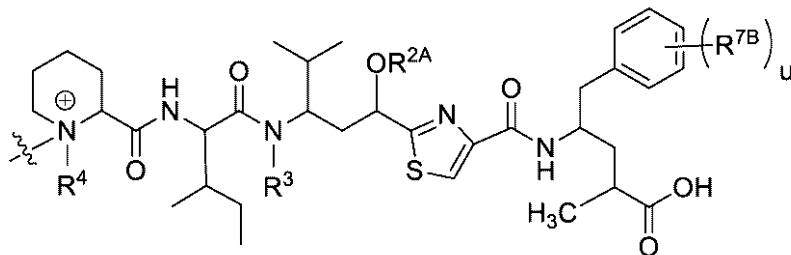


式中、 $R^{7A}$  は、任意で置換されるフェニルであり、 $R^8$  は、水素またはメチルである、化合物。

(項目 8 9)

前記四級化チュープリシン薬剤単位 ( $-D^+$ ) が、以下の構造を有する、項目 8 8 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

## 【化 4 6 2】



式中、 $R^4$  は、メチルである；

下付き文字の  $u$  は、0、1 または 2 である；

$R^3$  は、H、メチル、エチル、プロピル、 $-CH_2-OC(O)R^{3A}$ 、 $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 、または  $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$  であり、式中、 $R^{3A}$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、および  $R^{3B}$  は H、または  $R^{3A}$  から独立して選択される  $C_1-C_6$  アルキルである；

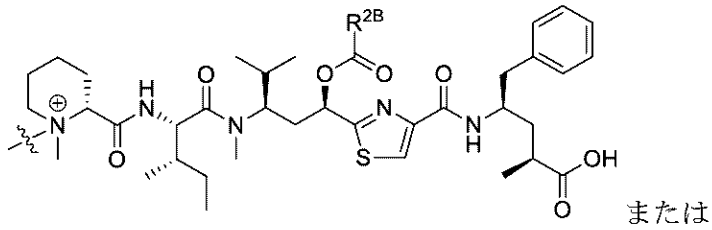
$R^{2A}$  は、それが結合される酸素原子とともに、 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$ 、 $-OCH_2R^{2B}$ 、 $-OC(O)R^{2B}$ 、 $-CH_2OC(O)R^{2B}$ 、 $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 、および  $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$  からなる群から選択される O 結合型置換基であり、式中、 $R^{2B}$  および  $R^{2C}$  は、独立して、H、 $C_1-C_6$  アルキルおよび  $C_2-C_6$  アルケニルからなる群から選択される；および

各  $R^{7B}$  は、存在する場合、独立して  $-OH$  または  $-OCH_3$  である、化合物。

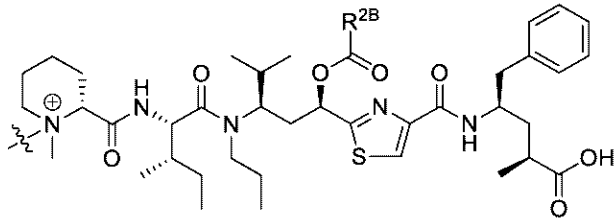
(項目 9 0)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が、以下の構造を有する、項目 8 9 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 6 3】



10



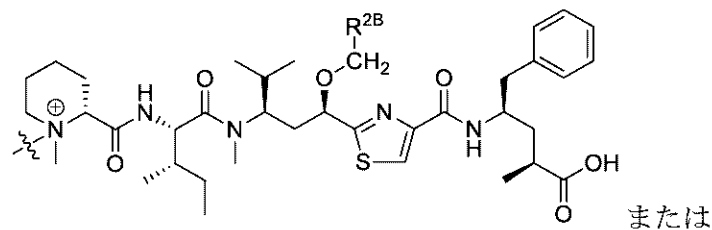
式中、R<sup>2B</sup> は、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>である、化合物。

20

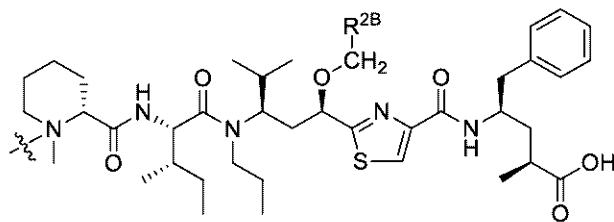
(項目 9 1)

前記四級化チューブリシン薬剤単位 (-D<sup>+</sup>) が、以下の構造を有する、項目 8 9 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

【化 4 6 4】



30



式中、R<sup>2B</sup> は、水素、メチルもしくは -OCH<sub>3</sub>であるか、または -OCH<sub>2</sub>R<sup>2B</sup> は、-OCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>もしくは -OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>である、化合物。

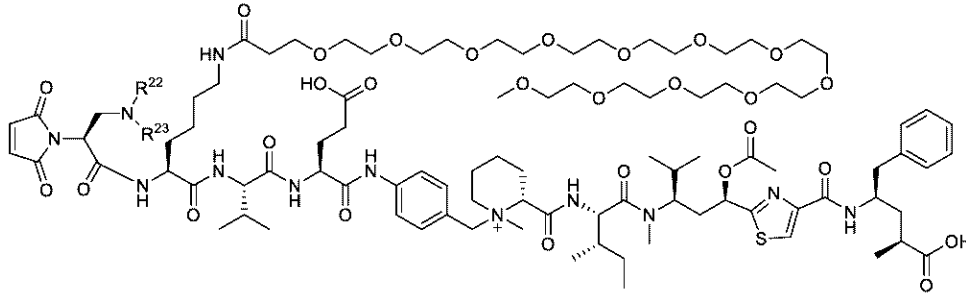
40

(項目 9 2)

前記化合物が、以下の構造を有する、項目 8 3 に記載の薬剤リンカー化合物であって、

50

## 【化 4 6 5】



10

式中、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ のうちの1つは、水素であり、他方は酸不安定保護基であるか、または $R^{22}$ および $R^{23}$ は各々水素であり、それらが結合される窒素は酸付加塩として任意でプロトン化される、化合物。

(項目 9 3)

項目 1 に記載のリガンド薬剤複合体と、1つ以上の賦形剤を含有する製剤。

(項目 9 4)

前記製剤が、薬学的に受容可能な製剤またはその前駆体である、項目 9 3 に記載の製剤。

(項目 9 5)

前記薬学的に受容可能な製剤前駆体が、対象への静脈内注射用の溶液として再構築することに適した固体である、項目 9 4 に記載の製剤。

20

(項目 9 6)

前記薬学的に受容可能な製剤が、対象への静脈内投与に適した液体である、項目 9 4 に記載の製剤。

(項目 9 7)

前記リガンド薬剤複合体が、過剰増殖性の症状の治療に有効な量の薬学的に受容可能な製剤またはその前駆体で存在している、項目 9 4、9 5 または 9 6 に記載の製剤。

(項目 9 8)

項目 1 または項目 7 4 に記載のリガンド薬剤複合体の有効量を、過剰増殖性の疾患または症状を有する患者へ投与するステップを含む、過剰増殖性の疾患または症状を治療する方法。

30

(項目 9 9)

前記過剰増殖性の疾患または症状が、癌である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 0)

前記過剰増殖性の疾患または症状が、白血病またはリンパ腫である、項目 9 8 に記載の方法。

(項目 1 0 1)

項目 1 もしくは項目 7 4 に記載のリガンド薬剤複合体の有効量、または項目 7 0 もしくは 7 2 に記載のチューブリン化合物の有効量を、腫瘍細胞または癌細胞に暴露することにより、腫瘍細胞もしくは癌細胞の増殖を阻害する方法、または腫瘍細胞もしくは癌細胞にアポトーシスを発生させる方法。

40