

【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】平成29年11月24日(2017.11.24)

【公表番号】特表2016-534990(P2016-534990A)

【公表日】平成28年11月10日(2016.11.10)

【年通号数】公開・登録公報2016-063

【出願番号】特願2016-522097(P2016-522097)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/02 (2006.01)

C 0 7 K 7/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 39/395 D

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 35/00

C 0 7 K 5/02 Z N A

C 0 7 K 7/02

C 0 7 K 16/28

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成29年10月13日(2017.10.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

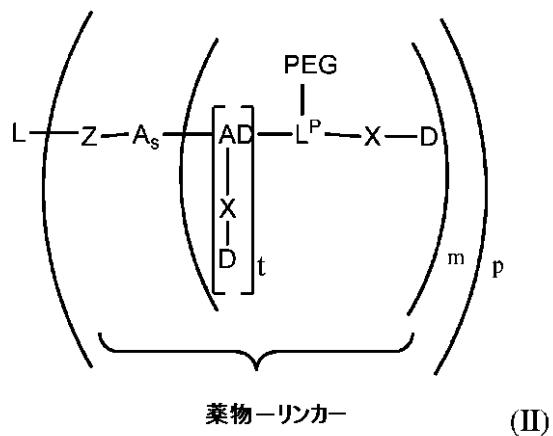
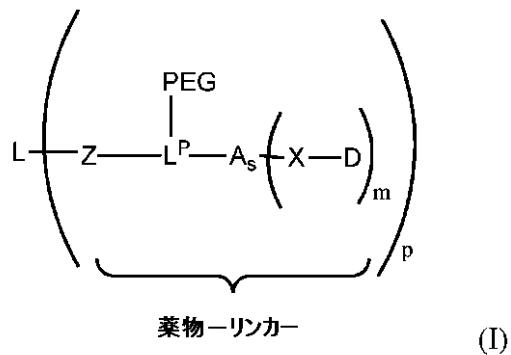
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

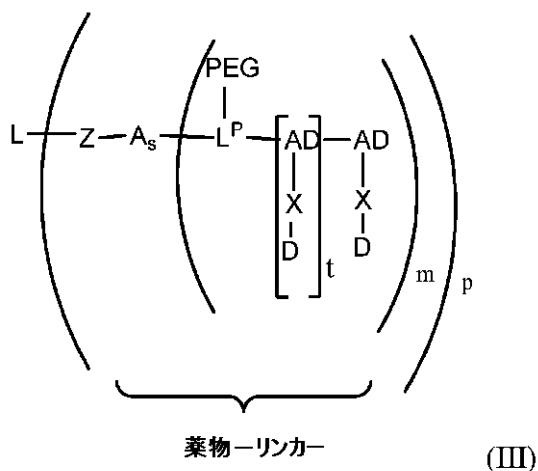
【請求項1】

式(I)、(II)、または(III)によって表される構造、

【化177-1】



【化177-2】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

Lは、リガンド単位であり、

Dは、薬物単位であり、

PEGは、ポリエチレンギリコール単位であり、

Zは、ストレッチャー単位であり、

Xは、放出可能なアセンブリー単位であり、

L^Pは、並列コネクター単位であり、

Aは、任意選択の分岐単位であり、

ADは、薬物結合単位であり、

下付き文字pは、1~14、2~12、6~14、6~12、8~14または8~12の

範囲の整数であり、

下付き文字 t は、0 ~ 8 の範囲の整数であるか、あるいは 0、1、2 または 3 であり、

下付き文字 m は、1 ~ 4 の範囲の整数であるか、あるいは 1 または 2 であり、

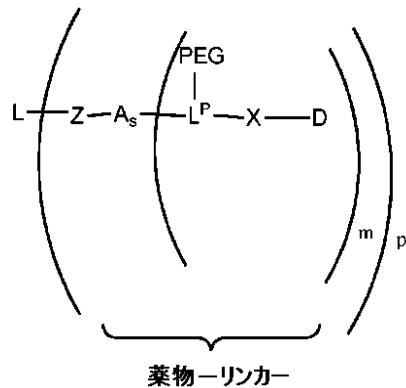
下付き文字 s は、0 または 1 であり、ただし、下付き文字 s が 0 であるとき、下付き文字 m は 1 であり、下付き文字 s が 1 であるとき、下付き文字 m は 2、3 または 4 であり、

前記 PEG 単位は、各薬物 - リンカー部分の前記薬物単位に対して並列配向であり、前記放出可能なアセンブリー単位は、前記リガンド単位によって標的とされる標的部位に近接して遊離薬物を放出することができる、リガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 2】

前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物が、構造、

【化 1 7 8】

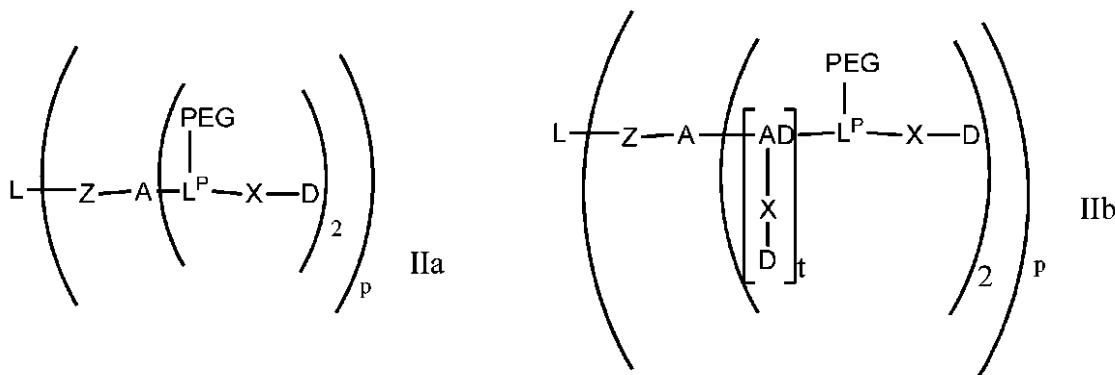
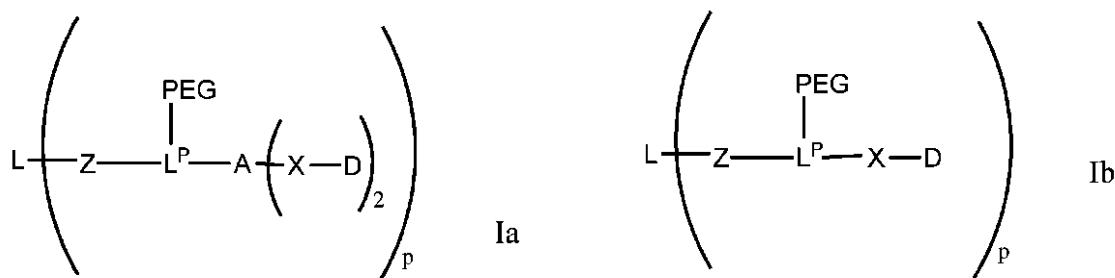


によって表されるかまたは薬学的に許容されるその塩であり、下付き文字 s が 0 であって下付き文字 m が 1 であるか、または下付き文字 s が 1 であって、下付き文字 m が 2、3 または 4 である、請求項 1 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

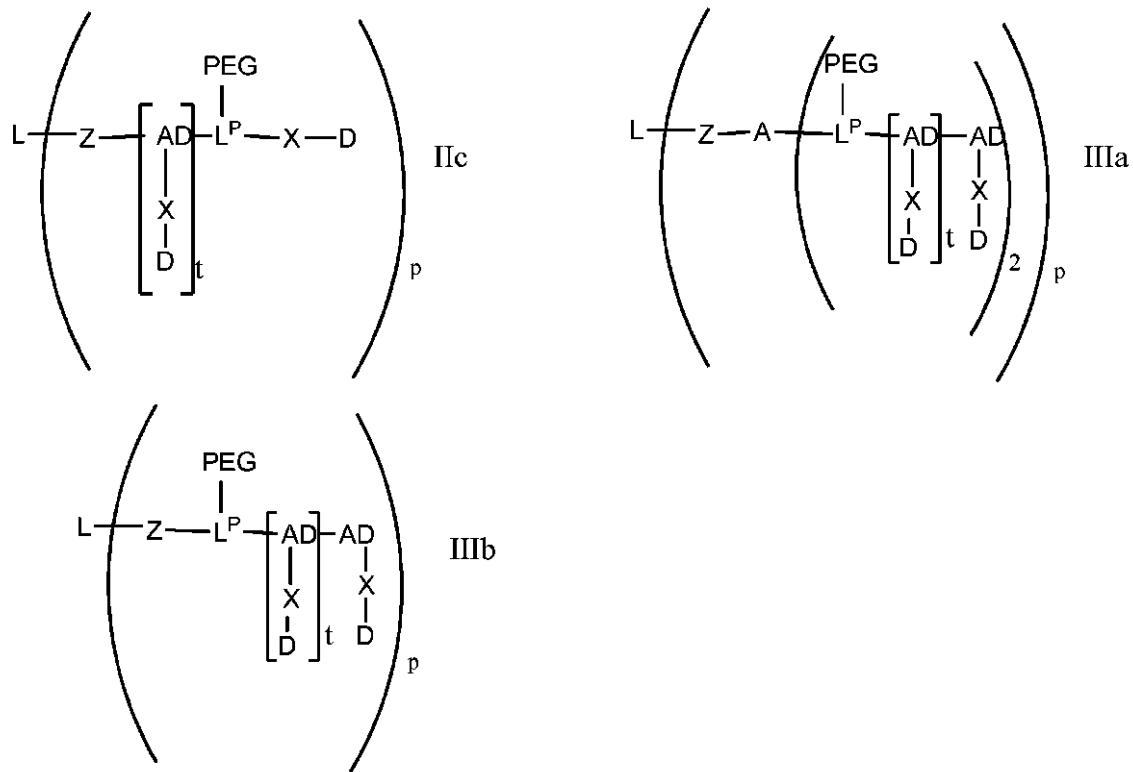
【請求項 3】

前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物が、式 I a、I b、II a、II b、II c、II I a、または II I b、

【化 1 7 9 - 1】



【化179-2】

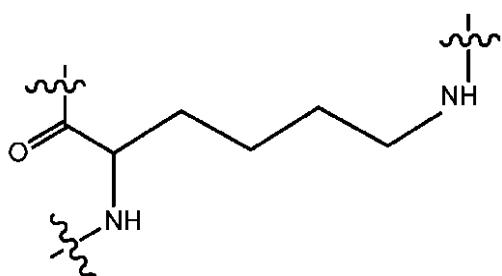


または薬学的に許容されるその塩によって表される構造を有し、各並列コネクター単位 (L^P) が、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒドまたはポリアミン残基を含む、請求項1に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

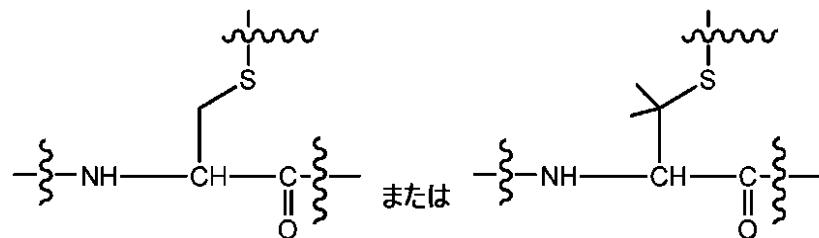
【請求項4】

各並列コネクター (L^P) 単位が、以下の構造、

【化182】



【化183】



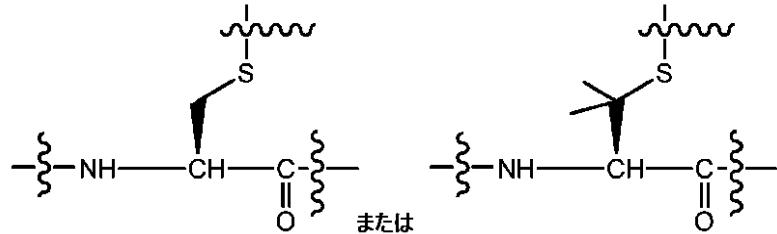
を有し、式中、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物内の L^P の共有結合に

よる結合を示す、請求項1～3のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項5】

前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物が、式Ib、IIa、IIbまたはIIcの構造を有し、各並列コネクター(L^P)単位が、

【化184】

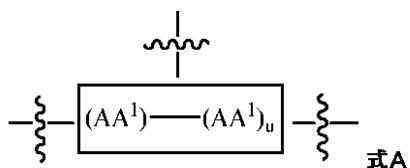


の構造を有し、式中、硫黄原子に隣接する波線は、放出可能なアセンブリー単位への共有結合による結合を示す、請求項3に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項6】

各並列コネクター(L^P)単位の構造が、式A、

【化185】



によって独立に表され、式中、

各並列コネクター(L^P)単位の AA^1 は、アミノ酸、任意選択で置換されている $C_{1 \sim 20}$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ ヘテロシクロ、任意選択で置換されている $C_{6 \sim 14}$ アリーレン、または任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ カルボシクロから独立に選択され、

下付き文字 u は、0～4の範囲の整数であり、各 L^P 単位の少なくとも1個の AA^1 は、PEG、AD、AまたはZ単位またはX-D部分への結合部位を提供する官能化側鎖を有するか、あるいは

各並列コネクター単位(L^P)の各 AA^1 が、独立に選択したアミノ酸であり、あるいは任意選択で置換されている $C_{1 \sim 20}$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ ヘテロシクロ、任意選択で置換されている $C_{6 \sim 14}$ アリーレン、または任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ カルボシクロであり、ただし、 AA^1 の2つ以下は、任意選択で置換されている $C_{1 \sim 20}$ ヘテロアルキレン、任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ ヘテロシクロ、任意選択で置換されている $C_{6 \sim 14}$ アリーレン、または任意選択で置換されている $C_{3 \sim 8}$ カルボシクロであり、

各任意選択の分岐単位(A)は、存在するとき、1～10個のアミノ酸、アミノアルコールまたはアミノアルデヒドもしくはポリアミン、または互いに共有結合しているこれらの組合せであり、

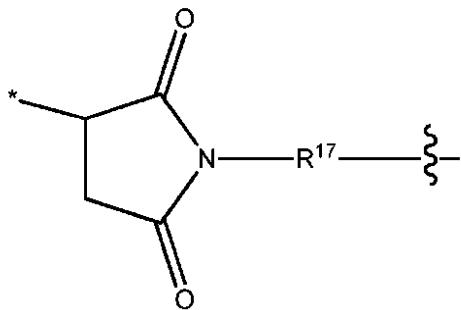
各薬物結合単位(AD)は、存在するとき、1～10個の独立に選択したアミノ酸またはアミノアルコールまたはアミノアルデヒドもしくはポリアミン、または互いに共有結合しているこれらの組合せであり、

式中、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物内の L^P の共有結合による結合を示す、請求項1～3のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項7】

Zが、

【化186】

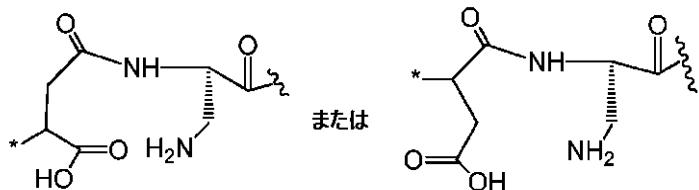


の構造を有し、式中、R¹⁷は、-(CH₂)₅C(=O)-であり、アスタリスクは、前記リガンド単位への各Zの共有結合による結合を示し、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物内のリンカー-薬物部分の残部への各Zの共有結合による結合を示す、請求項1~6のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項8】

Zが、

【化187】



の構造を有し、式中、アスタリスクは、前記リガンド単位への各Zの結合を示し、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物内の薬物-リンカー部分の残部への各Zの共有結合による結合を示す、請求項1~6のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

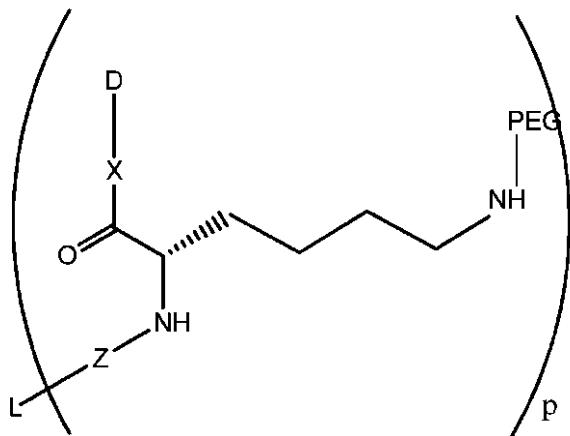
【請求項9】

下付き文字tが、0、1または2であり、下付き文字pが、6~14の範囲の整数である、請求項1~8のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項10】

前記リガンド-薬物コンジュゲート化合物が、

【化188】



の構造によって表されるまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項1に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項11】

前記リガンド単位にコンジュゲートした6～32個、8～32個または6～14個の薬物単位が存在する、請求項1～10のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項12】

前記ポリエチレングリコール(PEG)単位が、約72個以下の-CH₂CH₂O-サブ単位、または約36個以下の-CH₂CH₂O-サブ単位を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

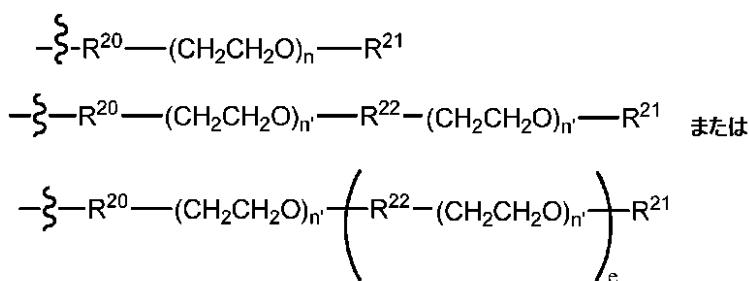
【請求項13】

前記ポリエチレングリコール(PEG)単位が、合計8～72個、8～60個、8～48個、8～36個もしくは8～24個の-CH₂CH₂O-サブ単位、合計10～72個、10～60個、10～48個、10～36個もしくは10～24個の-CH₂CH₂O-サブ単位、または合計12～72個、12～60個、12～48個、12～36個もしくは12～24個の-CH₂CH₂O-サブ単位を有する1個または複数の直鎖状ポリエチレングリコール鎖を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

【請求項14】

前記ポリエチレングリコール(PEG)単位が、

【化189】



の構造を有し、式中、波線は、前記並列コネクター単位への前記ポリエチレングリコール(PEG)単位の結合の部位を示し、
 R^{20} は、PEG結合単位であり、
 R^{21} は、PEGキャッピング単位であり、

R^{2-2} は、PEG カップリング単位であり、

下付き文字 n は、独立して、4 ~ 72、6 ~ 72、8 ~ 72、10 ~ 72 または 12 ~ 72 の範囲であり、

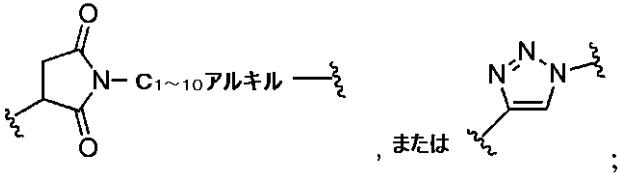
下付き文字 e は、独立して、2 ~ 5 の範囲であり、

各下付き文字 n' は、独立して、1 ~ 72 の範囲であり、ただし、前記ポリエチレングリコール(PEG)単位において、少なくとも4個、少なくとも6個、少なくとも8個、少なくとも10個、または少なくとも12個の $-CH_2CH_2O-$ サブ単位が存在する、請求項1 ~ 11 のいずれか一項に記載のリガンド・薬物コンジュゲート化合物。

【請求項15】

R^{2-0} が、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)C_{1-10}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-10}$ アルキル-O-、 $-C(O)C_{1-10}$ アルキル-S-、 $-C(O)C_{1-10}$ アルキル-C(O)-NH-、 $-C(O)C_{1-10}$ アルキル-NH-C(O)-、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{1-10}$ アルキル-O-、 $-C_{1-10}$ アルキル-C(O)-、 $-C_{1-10}$ アルキル-NH-、 $-C_{1-10}$ アルキル-S-、 $-C_{1-10}$ アルキル-C(O)-NH-、 $-C_{1-10}$ アルキル-NH-C(O)-、 $-CH_2CH_2SO_2-C_{1-10}$ アルキル-、 $-CH_2C(O)-C_{1-10}$ アルキル-、 $=N-(O$ または $N)-C_{1-10}$ アルキル-O-、 $=N-(O$ または $N)-C_{1-10}$ アルキル-C(O)-、 $=N-(O$ または $N)-C_{1-10}$ アルキル-S-、

【化190】



であり、特に、 R^{2-0} が、 $-NH-$ または $-C(O)-$ であり、

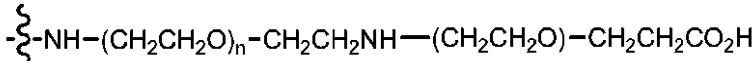
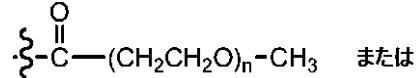
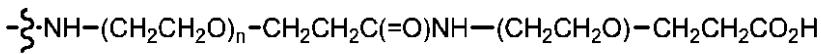
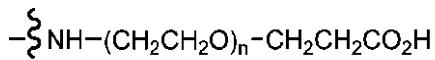
各 R^{2-1} が、独立に、 $-C_{1-10}$ アルキル、 $-C_{2-10}$ アルキル-C(O)H、 $-C_{2-10}$ アルキル-OH、 $-C_{2-10}$ アルキル-NH₂、 C_{2-10} アルキル-NH(C₁₋₃ アルキル)、および C_{2-10} アルキル-N(C₁₋₃ アルキル)からなる群から選択され、

各 R^{2-2} が、独立に、 $-C_{1-10}$ アルキル-C(O)-NH-、 $-C_{1-10}$ アルキル-NH-C(O)-、 $-C_{2-10}$ アルキル-NH-、 $-C_{2-10}$ アルキル-O-、 $-C_{1-10}$ アルキル-S-、および $-C_{2-10}$ アルキル-NH-からなる群から選択される、請求項14に記載のリガンド・薬物コンジュゲート化合物。

【請求項16】

前記ポリエチレングリコール(PEG)単位が、

【化191】



の構造を有し、式中、波線は、前記並列コネクター単位への共有結合による結合を示し、各下付き文字 n は、独立して 4 ~ 7 2 の範囲の整数であるか、または各下付き文字 n は、独立して 6 ~ 2 4 または 8 ~ 2 4 の範囲の整数である、請求項 1 4 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 1 7】

前記ポリエチレンギリコール (PEG) 単位が、少なくとも 6 個の - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - サブ単位および 7 2 個以下の - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - サブ単位を有するか、または、少なくとも 8 個の - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - サブ単位および 3 6 個以下のサブ単位 - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ - を有する、請求項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 1 8】

前記薬物単位が、疎水性であるか、あるいは 2 . 5 またはそれ超の SlogP 値を有する薬物の薬物単位である、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

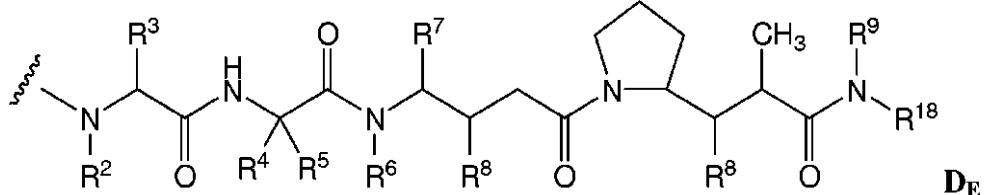
【請求項 1 9】

前記疎水性薬物単位が、アウリストチンである、請求項 1 8 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 2 0】

前記アウリストチン薬物単位が、式 D_E 、

【化 1 9 2】



の構造によって表され、式中、それぞれの場所において独立に、

R^2 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

R^4 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

R^5 は、H およびメチルからなる群から選択され、

あるいは R^4 および R^5 は、一緒に炭素環式環を形成し、式 - (CR^aR^b) $_n$ - を有し、 R^a および R^b は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_3 \sim C_8$ 炭素環からなる群から独立に選択され、 n は、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択され、

R^6 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル - ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

各 R^8 は、H、OH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環および O - ($C_1 \sim C_8$ アルキル) からなる群から独立に選択され、

R^9 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

R^{18} は、- $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - アリール、- $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - ($C_3 \sim C_8$ 複素環)、および - $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - ($C_3 \sim C_8$ 炭素環) からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

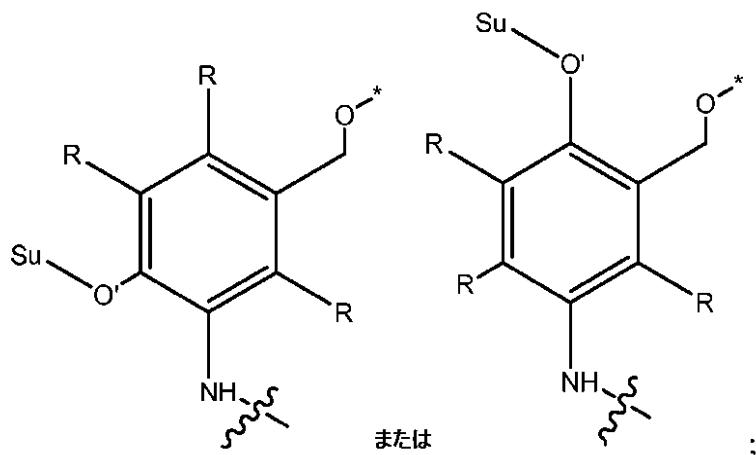
【請求項 2 1】

前記放出可能なアセンブリー単位が、それに対して前記薬物単位が結合しているグリコシド結合を介して自壊的基に連結している糖部分を含み、その結果前記リガンド単位によって標的とされる前記部位におけるグリコシダーゼによる前記グリコシド結合の切断は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物からの遊離薬物の放出をもたらす、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 2 2】

前記放出可能なアセンブリー単位が、式、

【化 1 9 3】



によって表されるグルクロニド単位を含み、式中、

Su は、糖部分であり、- O' - は、グリコシド結合の酸素原子を表し、

各 R は、独立に、水素、ハロゲン、- CN、または - NO₂ であり、波線は、L^P、AD または A への、直接的な、または共有結合による結合単位を通した間接的な前記自壊的基の結合を示し、

アスタリスクは、前記薬物単位への、直接的な、またはスペーサー単位を介した間接的な前記自壊的基の結合を示す、請求項 2 1 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

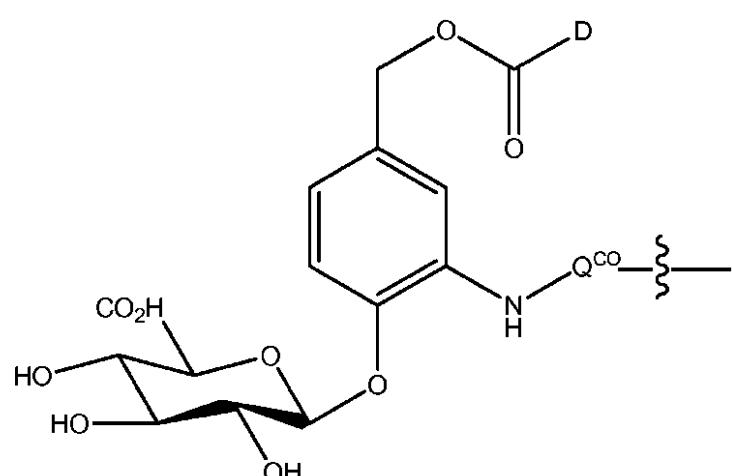
【請求項 2 3】

前記放出可能なアセンブリー単位が、カテプシン B によって切断可能なペプチドを含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 2 4】

- X - D が、

【化 1 9 4】

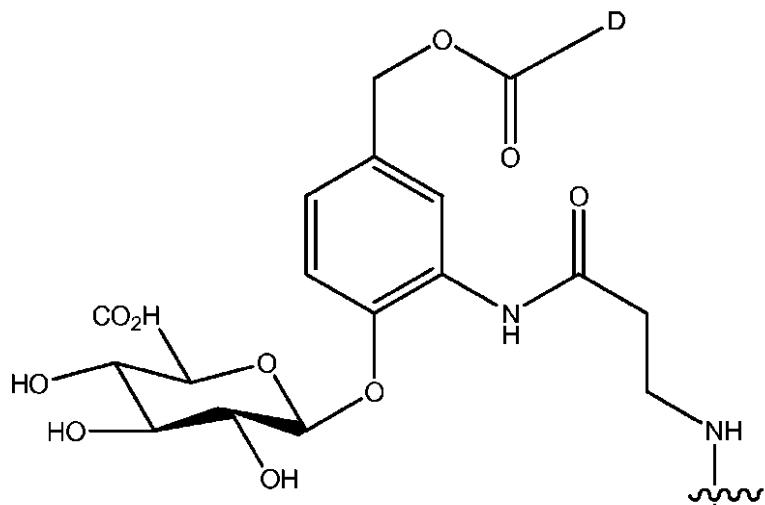


の構造を有し、式中、 $Q^{\text{C}}\text{O}$ は、任意選択の共有結合による結合単位であり、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の残部への共有結合による結合を示す、請求項1～22のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項25】

- X - D が、

【化195】

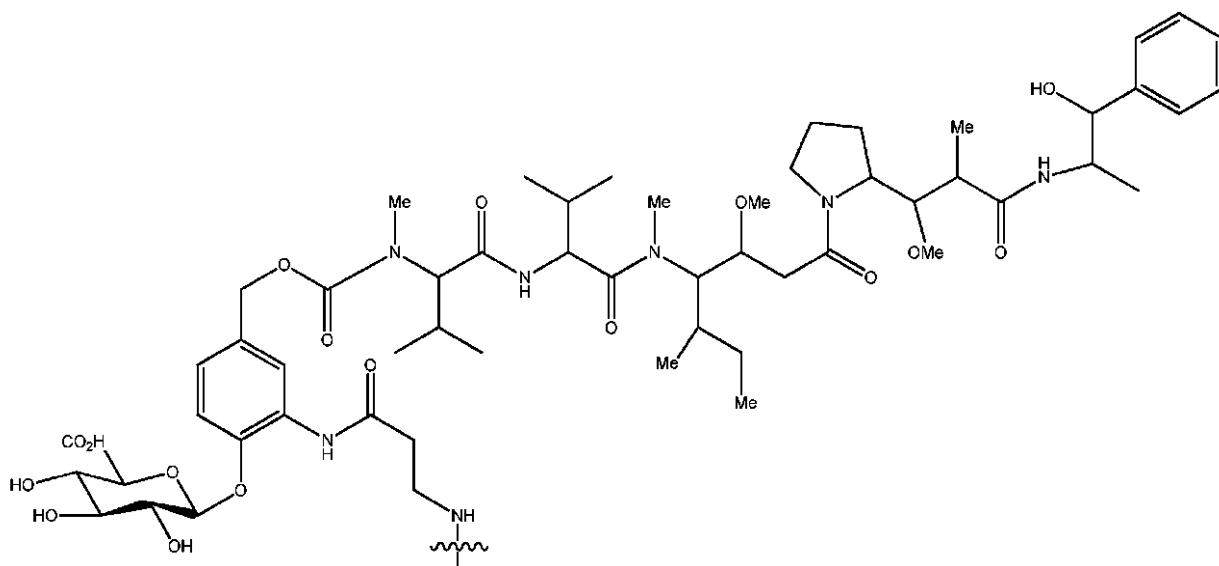


の構造を有し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の残部への共有結合性を示す、請求項24に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

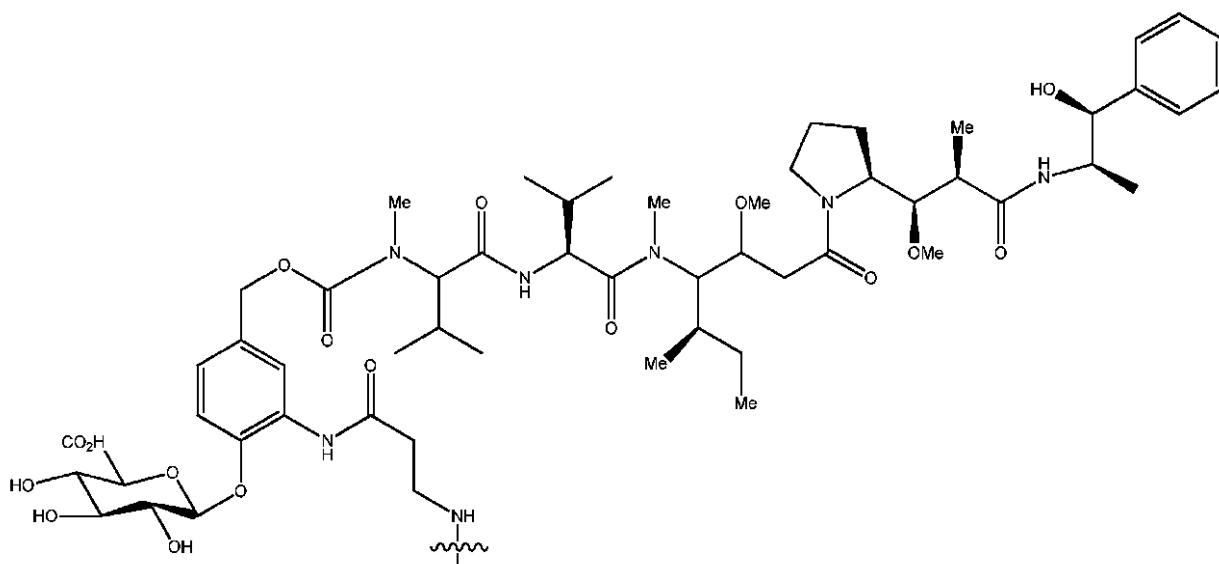
【請求項26】

- X - D が、

【化196】



または



の構造を有し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物の薬物リンカー部分の残部への共有結合による結合を示す、請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 27】

前記リガンド単位が、モノクローナル抗体である、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 28】

前記リガンド単位が抗体であり、前記抗体が、前記抗体のシステイン残基の硫黄原子を介して各ストレッチャー単位 (Z) にコンジュゲートしている、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 29】

前記システイン残基が、天然に存在するものであり、前記抗体の鎖間のジスルフィドからであるか、または、前記システイン残基が、天然に存在しないものであり、前記抗体中に導入されたシステインからである、請求項 28 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート

化合物。

【請求項 3 0】

下付き文字 p が 8 であり、前記抗体が、前記抗体の前記鎖間のジスルフィドの前記硫黄原子を通してストレッチャー単位 (Z) にコンジュゲートしているか、あるいは、下付き文字 p が、10 ~ 14 または 10 ~ 12 の範囲の整数であり、前記抗体が、前記抗体の前記鎖間のジスルフィドからの硫黄原子および前記抗体中に導入されたシスティン残基の両方によって各ストレッチャー単位にコンジュゲートしている、請求項 2 9 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 3 1】

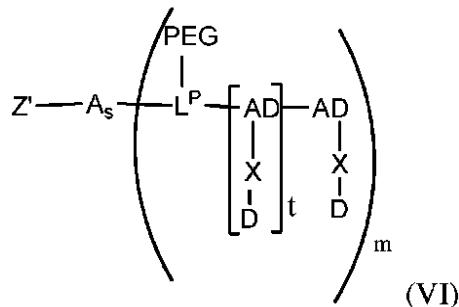
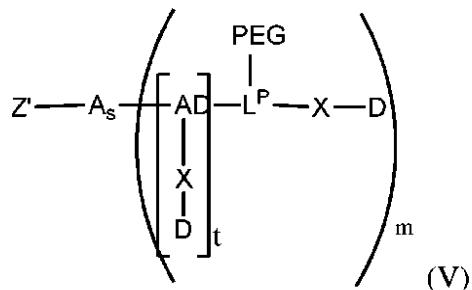
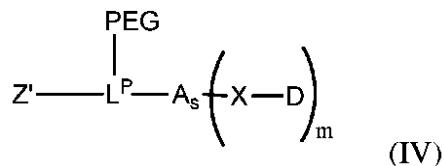
前記導入されたシスティン残基が、E U インデックスに従って 239 位にある、請求項 3 0 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

【請求項 3 2】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物の集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記組成物中のリガンド単位当たりの薬物 - リンカー部分の平均数が、約 4 ~ 約 14 、約 6 ~ 約 14 、約 8 ~ 約 14 、または約 8 ~ 約 12 の範囲であるか、または前記組成物中のリガンド当たりの薬物 - リンカーの平均分子数が、約 8 である、医薬組成物。

【請求項 3 3】

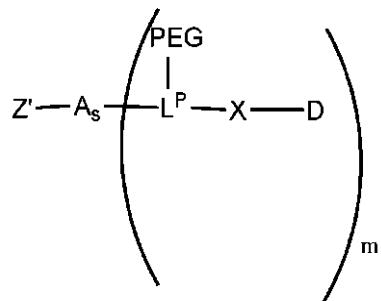
式 I V 、 V 、または V I 、
【化 1 9 7】



の構造または薬学的に許容されるその塩によって表され、式中、
 D は、薬物単位であり、
 P E G は、ポリエチレンジリコール単位であり、
 Z' は、リガンド単位への共有結合による結合を形成することができるストレッチャー単位であり、
 X は、放出可能なアセンブリー単位であり、
 L^P は、並列コネクター単位であり、
 A は、任意選択の分岐単位であり、
 A D は、薬物結合単位であり、
 下付き文字 t は、0 ~ 8 または 0 ~ 3 の範囲の整数であり、
 下付き文字 m は、1 ~ 4 の範囲の整数であるか、あるいは 1 または 2 であり、
 下付き文字 s は、0 または 1 であり、ただし、下付き文字 s が 0 であるとき、下付き文字 m は 1 であり、下付き文字 s が 1 であるとき、下付き文字 m は 2、3 または 4 である、薬物 - リンカー化合物。

【請求項 3 4】

【化 1 9 8】



または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 3 3 に記載の薬物 - リンカー化合物。

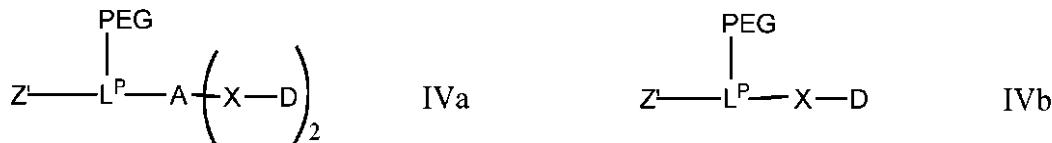
【請求項 3 5】

下付き文字 s が 0 であり、それにより A が存在しないか、あるいは、下付き文字 s が 1 であり、下付き文字 m が 2 ~ 4 である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の薬物 - リンカー化合物。

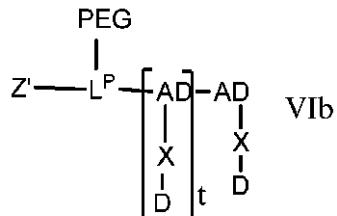
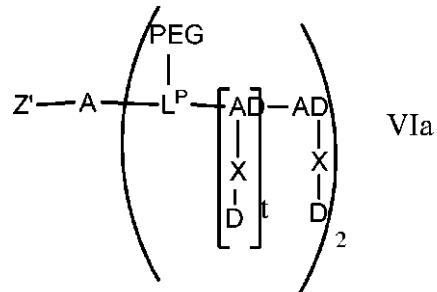
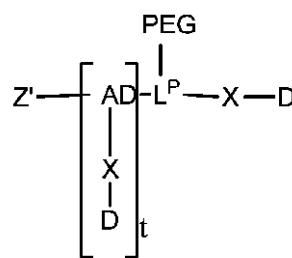
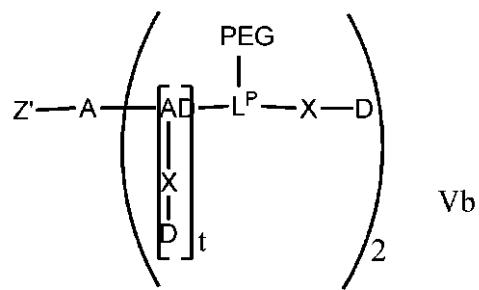
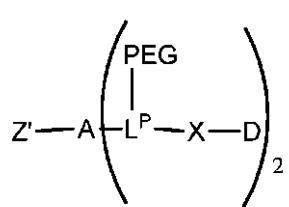
【請求項 3 6】

前記薬物 - リンカー化合物が、式 I V a、I V b、V a、V b、V c、V I a または V I b、

【化 1 9 9 - 1】



【化 1 9 9 - 2】



または薬学的に許容されるその塩によって表される構造を有する、請求項3 3に記載の薬物 - リンカー化合物。

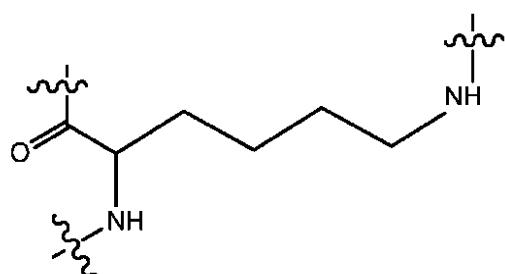
【請求項 3 7】

L^P が、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒドまたはポリアミン残基である、請求項3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物。

【請求項 3 8】

各 L^P が、

【化 2 0 2】

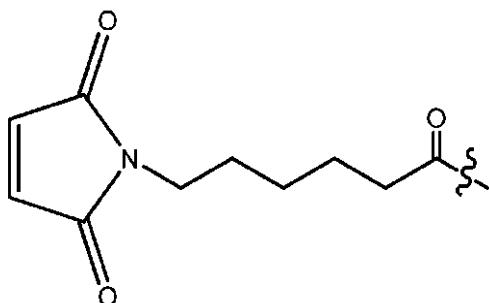


の構造を有する、請求項3 7に記載の薬物 - リンカー化合物。

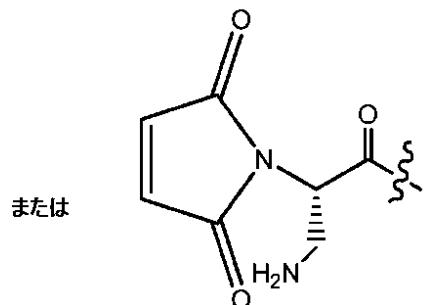
【請求項 3 9】

Z' が、アミン保護基で任意選択で保護された、

【化 2 0 3 - 1】



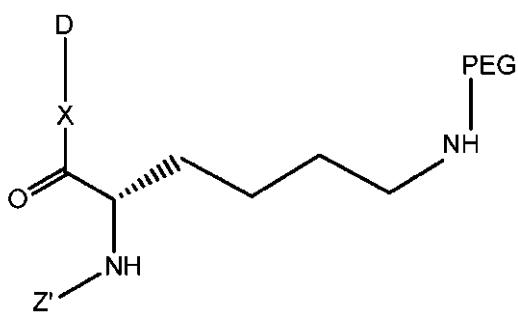
【化 2 0 3 - 2】



の構造を有し、式中、波線は、前記薬物 - リンカー 化合物 構造の残部への共有結合による結合を示す、請求項 3 3 ~ 3 8 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー 化合物。

【請求項 4 0】

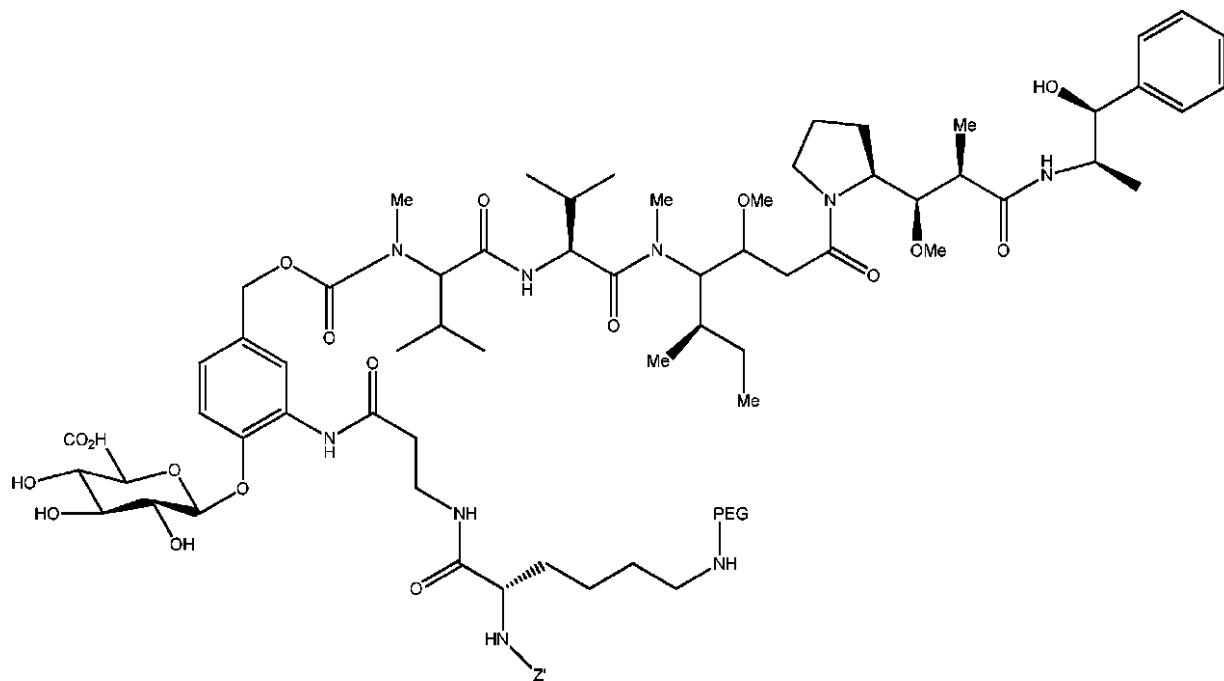
【化 2 0 4】



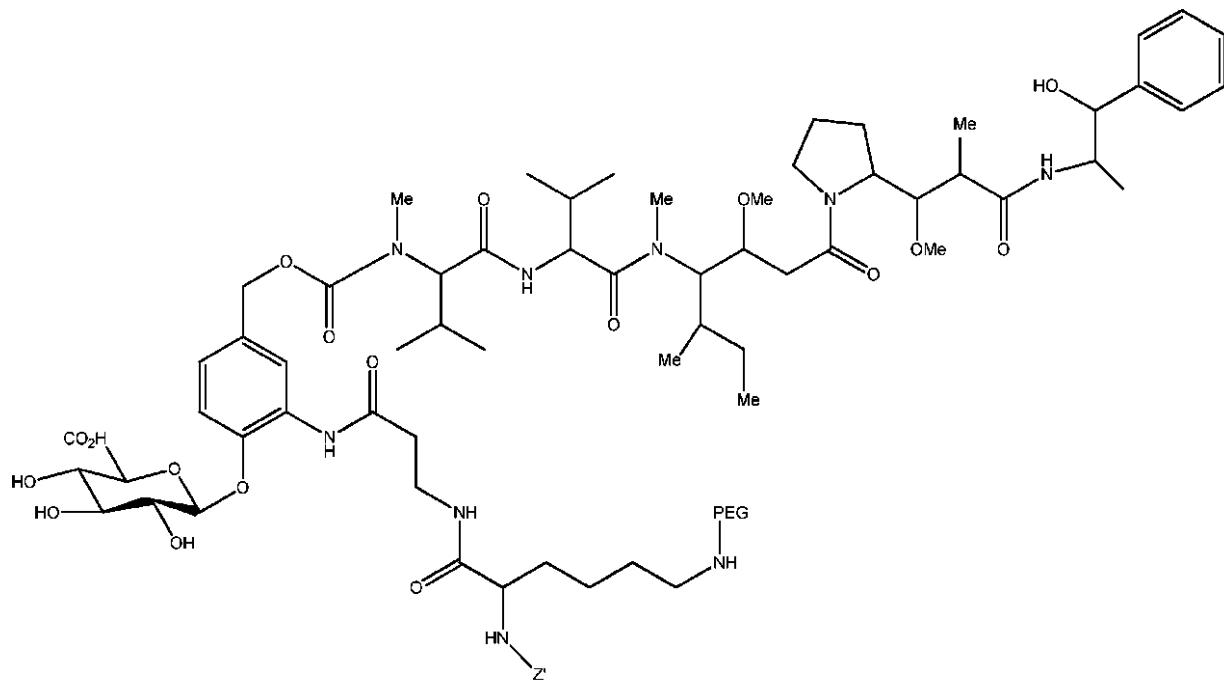
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項 3 3 に記載の薬物 - リンカー 化合物。

【請求項 4 1】

【化 2 0 5 】



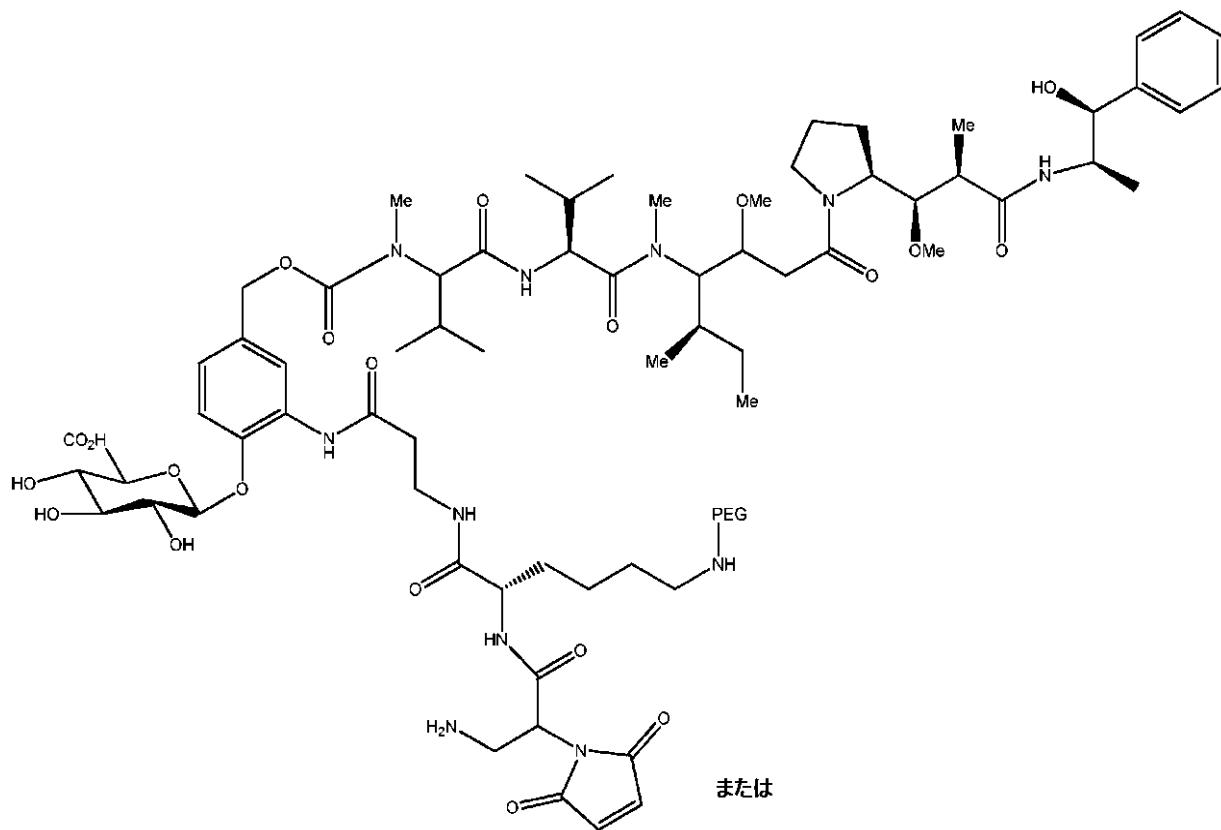
または



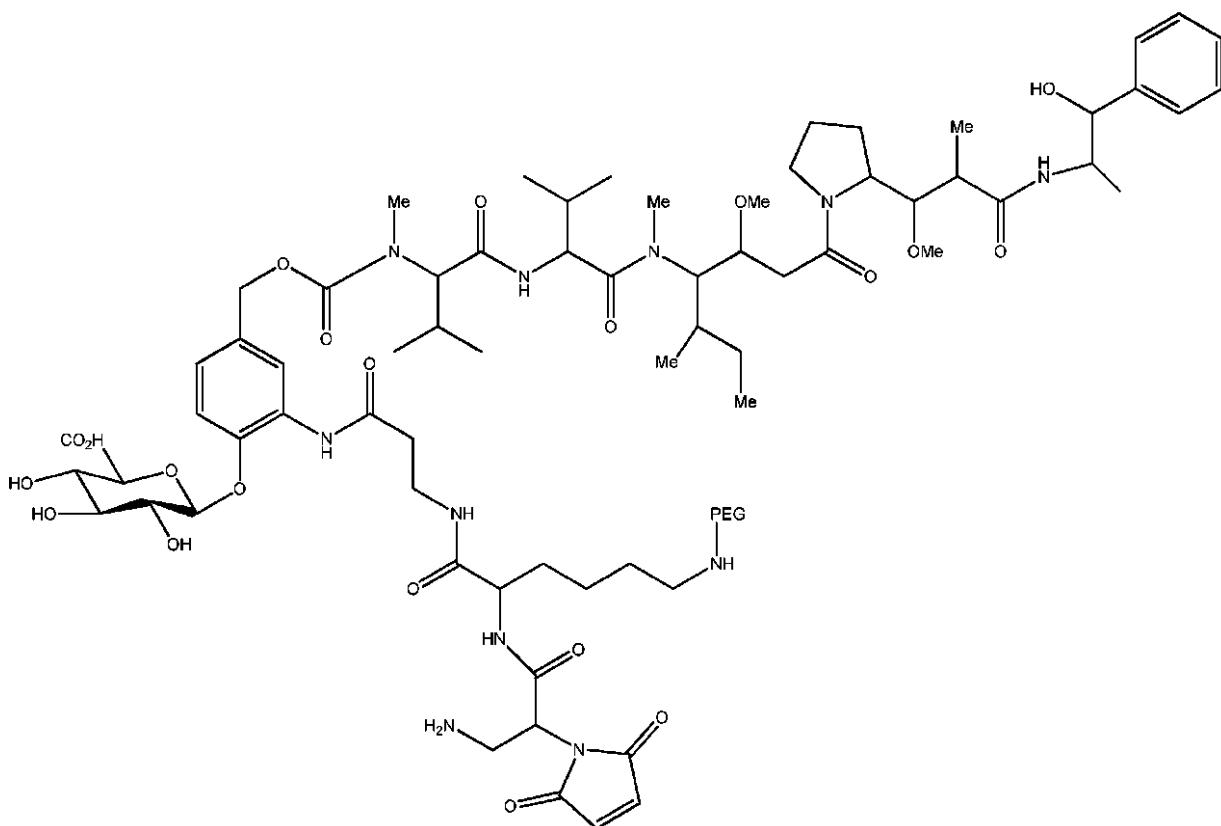
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項3_3に記載の薬物-リンカー化合物。

【請求項 4 2】

【化 2 0 6 - 1】



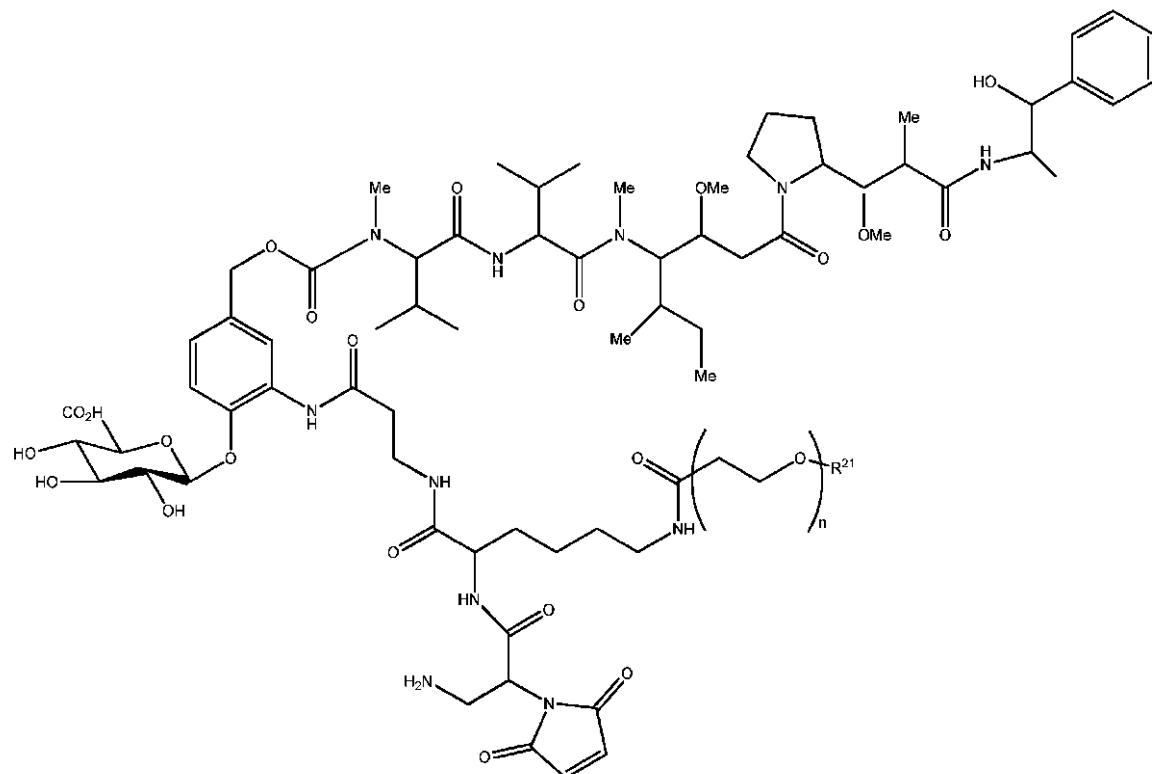
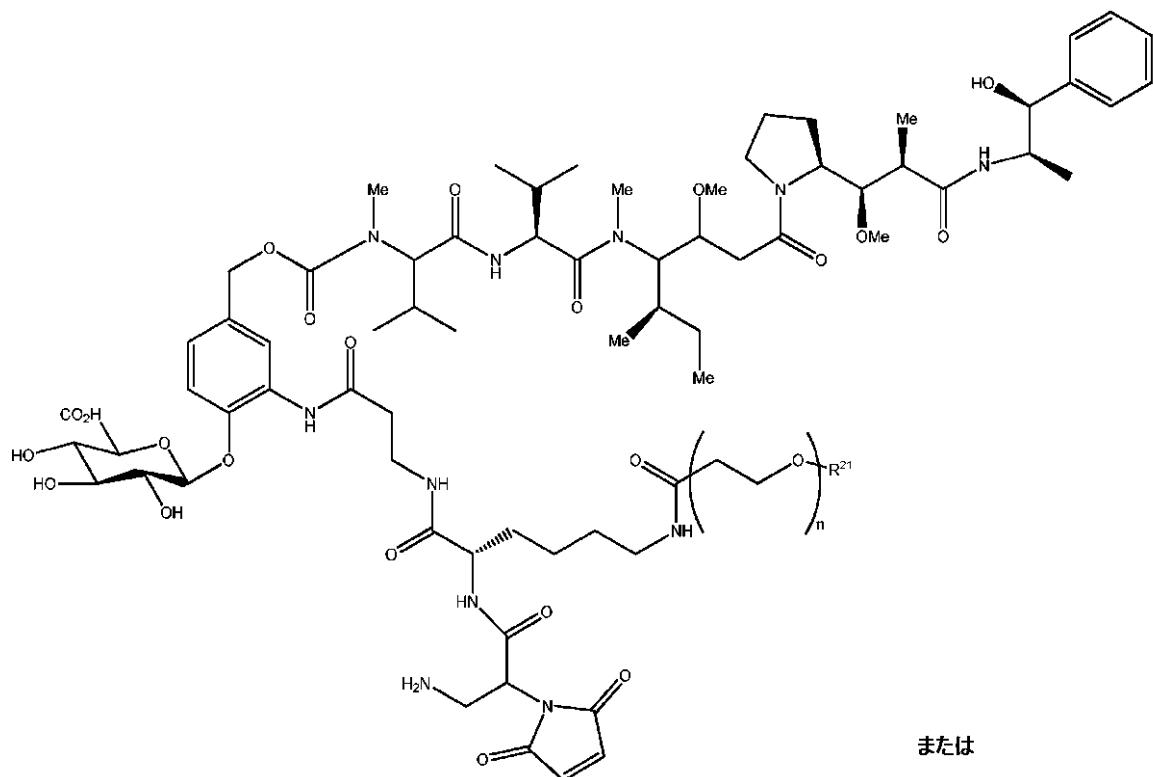
【化 2 0 6 - 2】



または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、請求項3_3に記載の薬物-リンカー化合物。

【請求項 4_3】

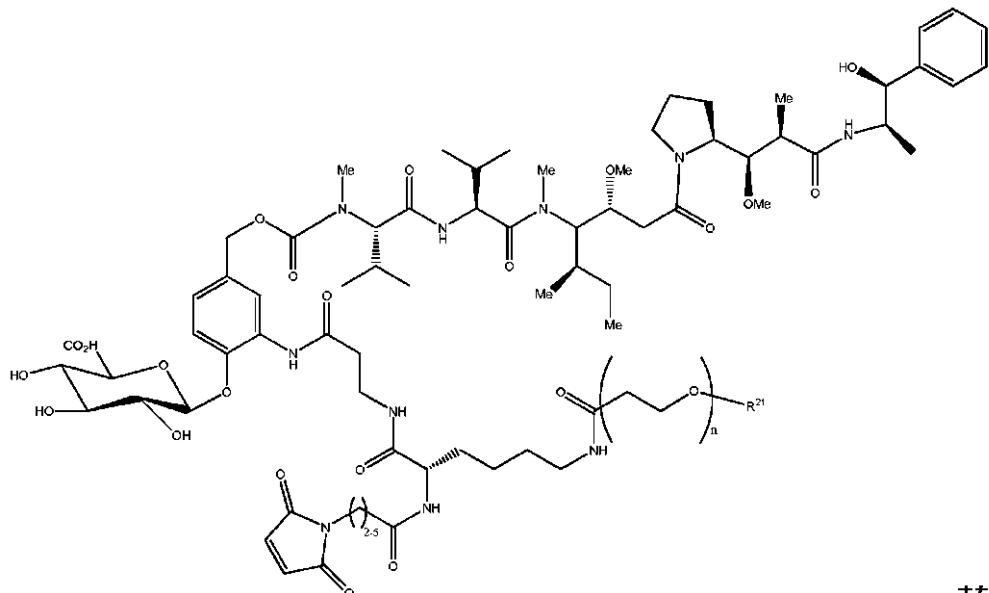
【化 2_0_7】



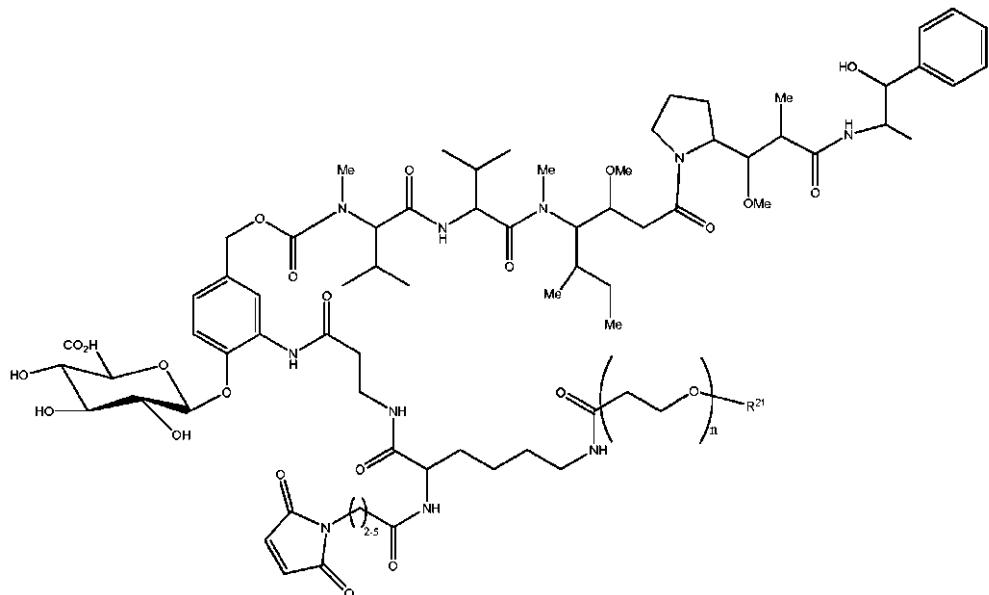
または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、 R^{2-1} は、PEG キャッピング単位であり、 n は、6～72、8～72、または8～24の範囲の整数であるか、あるいは、下付き文字 n が、8、12、または24であり、 R^{2-1} が、メチル、エチルまたはプロピルであるPEG キャッピング単位である、請求項33に記載の薬物-リンカー化合物。

【請求項 4 4】

【化 2 0 8 】



または



または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、 R^{2-1} は、PEG キャッピング単位であり、下付き文字 n は、6 ~ 72、8 ~ 72、または 8 ~ 24 であるか、あるいは、下付き文字 n が、8、12、または 24 であり、 R^{2-1} が、メチル、エチルまたはプロピルである PEG キャッピング単位である、請求項 4-3 に記載の薬物-リンクー化合物。

【請求項45】

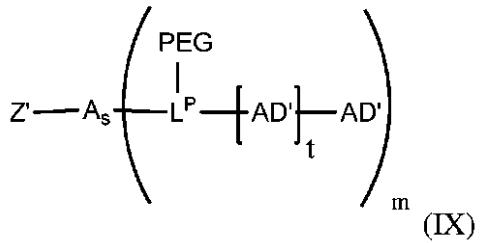
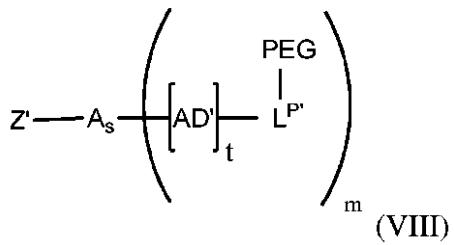
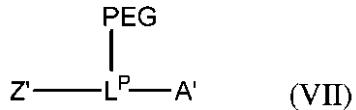
各々が薬物 - リンカー部分を有するリガンド - 薬物コンジュゲート化合物の集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、前記リガンド - 薬物コンジュゲート化合物は、リガンド単位にコンジュゲートした、請求項 33 ~ 44 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物に構造が対応し、前記組成物中のリガンド当たりの薬物 - リンカー部分の平均の数が、約 8 ~ 約 14 の範囲であり、リガンド - 薬物コンジュゲートの各

PEG 単位が、少なくとも 8 個から 24 個以下の -CH₂CH₂O - サブ単位を有するか、または少なくとも 12 個から 24 個以下の -CH₂CH₂O - サブ単位を有する、医薬組成物。

【請求項 4 6】

式 V I I 、 V I I I または I X 、

【化 2 0 9】



の構造を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

PEG は、ポリエチレンギリコール単位であり、

Z' は、リガンド単位への共有結合による結合を形成することができるストレッチャー単位であり、

-X-D 部分は、薬物単位へと結合した放出可能なアセンブリー単位であり、

A' は、2 ~ 4 個の X-D 部分への、または 2 個の X-D 部分への共有結合による結合を形成することができる分岐単位であり、

A は、任意選択の分岐単位であり、

AD' は、-X-D 部分へと共有結合による結合を形成することができる薬物結合単位であり、

L^P は、並列コネクター単位であり、

L^{P'} は、-X-D 部分への共有結合による結合を形成することができる並列コネクター単位であり、

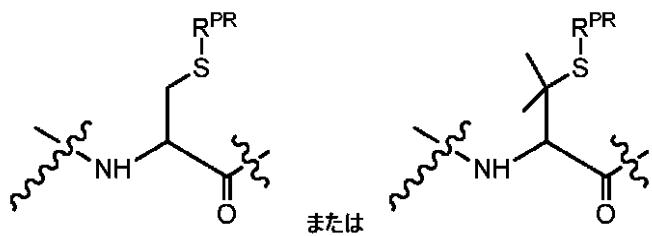
下付き文字 t は、0 ~ 8 の範囲の整数であるか、あるいは 0、1、2、または 3 であり、下付き文字 m は、1 ~ 4 の範囲の整数であるか、あるいは 1 または 2 であり、

下付き文字 s は、0 または 1 であり、ただし、下付き文字 s が 0 であるとき、下付き文字 m は 1 であり、下付き文字 s が 1 であるとき、下付き文字 m は 2 ~ 4 である、リンカー化合物。

【請求項 4 7】

L^{P'} が、

【化 2 1 0】

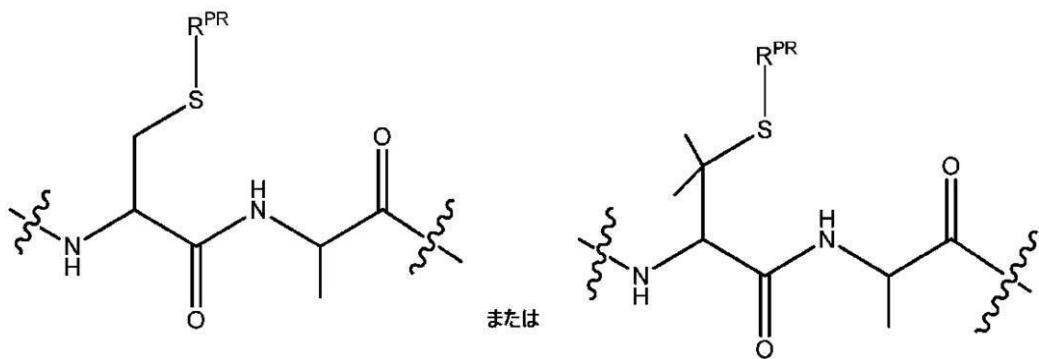


の構造を有し、式中、波線は、前記リンカー化合物内の共有結合による結合を示し、 R^P は、チオール保護基である、請求項4 6に記載のリンカー化合物。

【請求項 4 8】

式V I I Iの構造を有し、下付き文字tが1であり、A D'が、

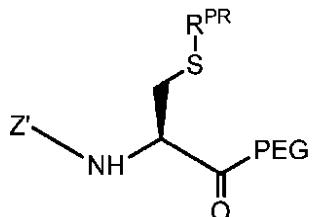
【化 2 1 1】



の構造を有し、式中、 R^P は、チオール保護基であり、波線は、前記リンカー化合物内の共有結合による結合を示す、請求項4 6に記載のリンカー化合物。

【請求項 4 9】

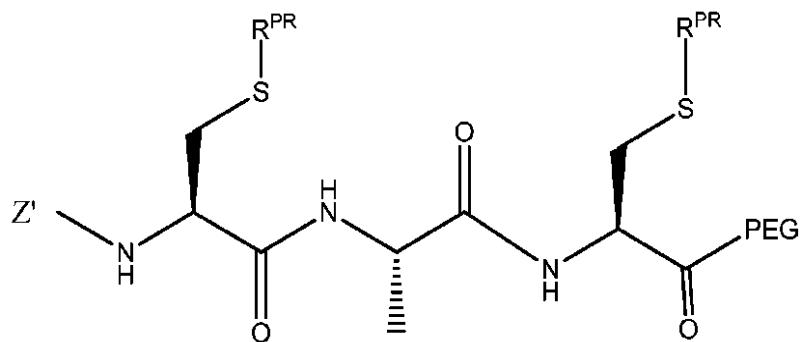
【化 2 1 2】



の構造を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 R^P は、チオール保護基である、請求項4 6に記載のリンカー化合物。

【請求項 5 0】

【化213】

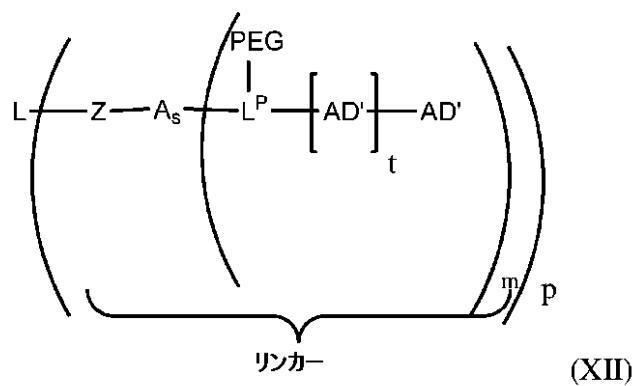
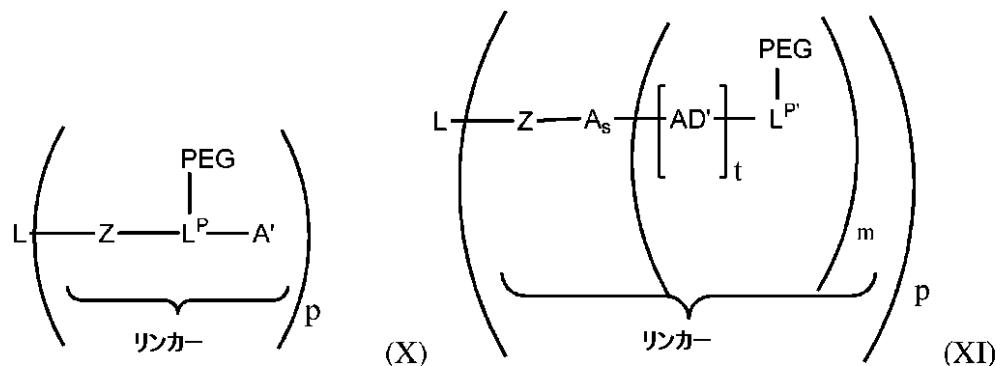


の構造を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 $R^P R$ は、チオール保護基である、請求項4_6に記載のリンカー化合物。

【請求項5_1】

式X、X I、またはX I I、

【化214】



の構造を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

 L は、リガンド単位であり、

PEGは、ポリエチレンギリコール単位であり、

 Z - は、ストレッチャー単位であり、 $-X-D$ 部分は、薬物単位へと結合した放出可能なアセンブリー単位であり、 L^P は、並列コネクター単位であり、 $L^{P'}$ は、 $-X-D$ 部分への共有結合による結合を形成することができる並列コネクター単位であり、 A' は、2 ~ 4個の $X-D$ 部分への、または2個の $X-D$ 部分への共有結合による結合を

形成することができる分岐単位であり、

A は、任意選択の分岐単位であり、

A D' は、X - D 部分への共有結合による結合を形成することができる薬物結合単位であり、

下付き文字 p は、1 ~ 14、または約 2 ~ 約 12、約 6 ~ 約 14、約 6 ~ 約 12、約 8 ~ 約 14 または約 8 ~ 約 12 の範囲の整数であり、

下付き文字 t は、0 ~ 8 の範囲の整数であるか、あるいは 0、1、2、または 3 であり、

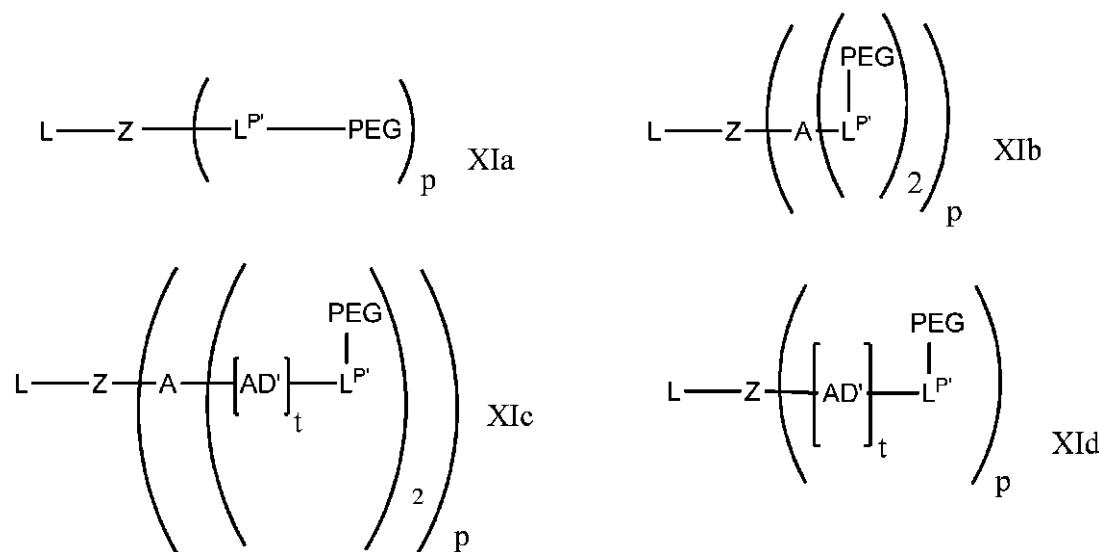
下付き文字 m は、1 ~ 4 の範囲の整数であるか、あるいは 1 または 2 であり、

下付き文字 s は、0 または 1 であり、ただし、下付き文字 s が 0 であるとき、下付き文字 m は 1 であり、下付き文字 s が 1 であるとき、下付き文字 m は 2 ~ 4 の範囲である、リガンド - リンカー化合物。

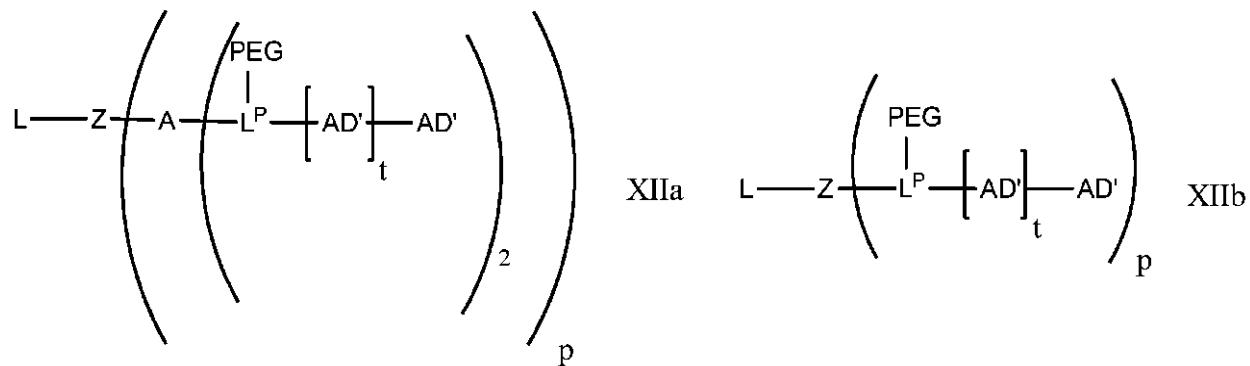
【請求項 5 2】

前記リガンド - リンカー化合物が、式 XIa、XIb、XIc、XIId、XIIda または XIIdb の構造、

【化 2 1 5 - 1】



【化 2 1 5 - 2】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である、請求項 5 1 に記載のリガンド - リンカー化合物。

【請求項 5 3】

がんを処置するための医薬の調製のための、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物、または請求項 3 2 もしくは 4 5 に記載の医薬組成物の使用であって、前記リガンド - 薬物コンジュゲートの前記リガンド単位は、前記がんの

細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合することができる抗体である、使用。

【請求項 5 4】

がんを処置するための、請求項 3 2 もしくは 4 5 に記載の医薬組成物、または請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物を含む組成物であつて、前記リガンド - 薬物コンジュゲートの前記リガンド単位は、前記がんの細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合することができる抗体である、組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 1 0】

したがって、より高い薬物負荷量を可能とするが、より低く負荷されたコンジュゲートの他の特徴、例えば、好ましいPK特性を維持する、抗体薬物コンジュゲートの型 (form) (およびより一般に、他のコンジュゲートのための型) が必要とされている。驚いたことに、本発明は、これらの必要性に取り組む。

例えば、本発明は以下の項目を提供する。

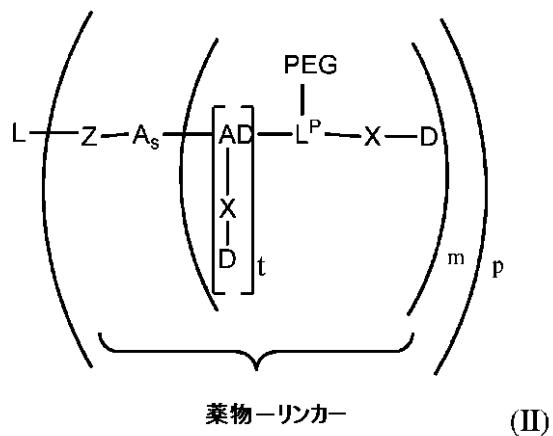
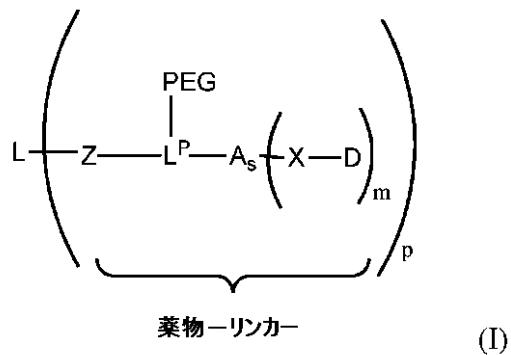
(項目 1)

リガンド単位、および前記リガンド単位に共有結合的に結合した 1 個または複数のリンカー - 薬物部分を含み、各リンカー - 薬物部分は、1 個または複数の薬物単位へと各薬物単位についての放出可能なアセンブリー単位の媒介によって前記リガンド単位を接続し、かつ各リンカー - 薬物部分の前記薬物単位に対して並列配向でポリエチレンギリコール単位を接続する、並列コネクター単位を含み、前記放出可能なアセンブリー単位は、前記リガンド単位によって標的とされる標的部位に近接して遊離薬物を放出することができ、前記リンカー - 薬物部分は、リガンド - 薬物コンジュゲートへの 1 ~ 3 2 個の薬物単位の負荷量を実現する、リガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

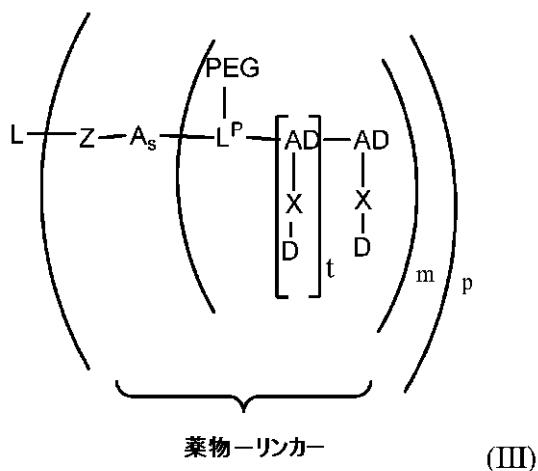
(項目 2)

前記リガンド - 薬物が、式 (I)、(II)、または (III) によって表される構造
、

【化177-1】



【化177-2】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

Lは、リガンド単位であり、

Dは、薬物単位であり、

PEGは、ポリエチレンギリコール単位であり、

Zは、ストレッチャー単位であり、

Xは、放出可能なアセンブリー単位であり、

L^Pは、並列コネクター単位であり、

Aは、任意選択の分岐単位であり、

ADは、薬物結合単位であり、

下付き文字pは、1~14、好ましくは2~12（好ましくは6~14、6~12、8~

1 4 または 8 ~ 1 2) の範囲の整数であり、

下付き文字 t は、 0 ~ 8 、好ましくは 0 、 1 、 2 または 3 であり、

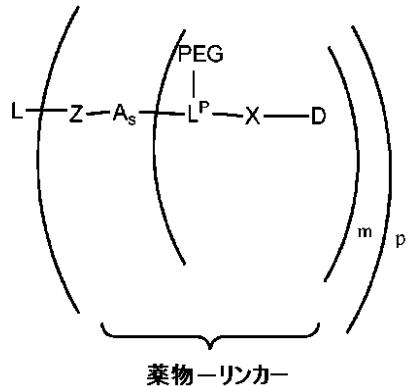
下付き文字 m は、 1 ~ 4 の範囲の整数、好ましくは 1 または 2 であり、

下付き文字 s は、 0 または 1 であり、ただし、 s が 0 であるとき、 m は 1 であり、 s が 1 であるとき、 m は 2 、 3 または 4 である、項目 1 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 3)

前記リガンド - 薬物コンジュゲートが、構造、

【化 1 7 8 】



によって表されるかまたは薬学的に許容されるその塩である、項目 2 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 4)

下付き文字 s が、 0 である、項目 2 または 3 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

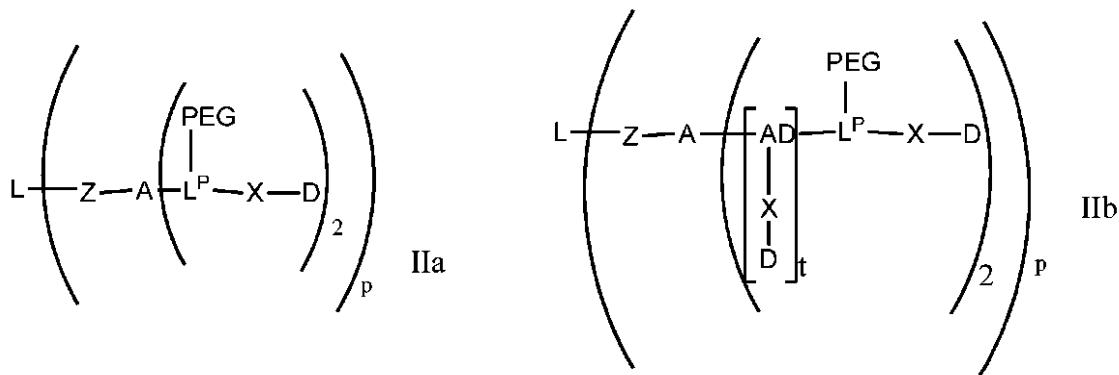
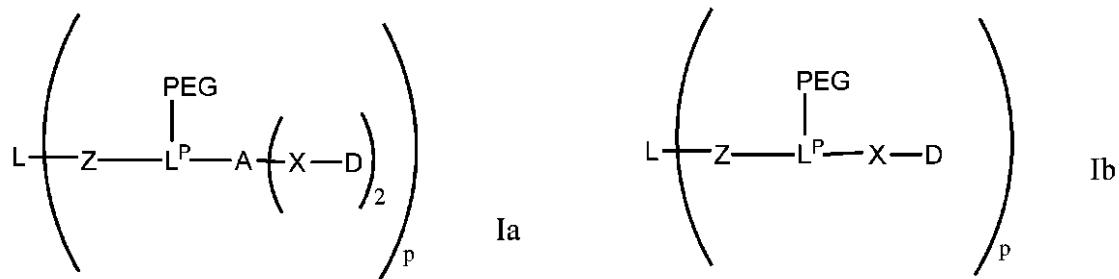
(項目 5)

下付き文字 s が、 1 であり、下付き文字 m が、 2 、 3 または 4 である、項目 2 または 3 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

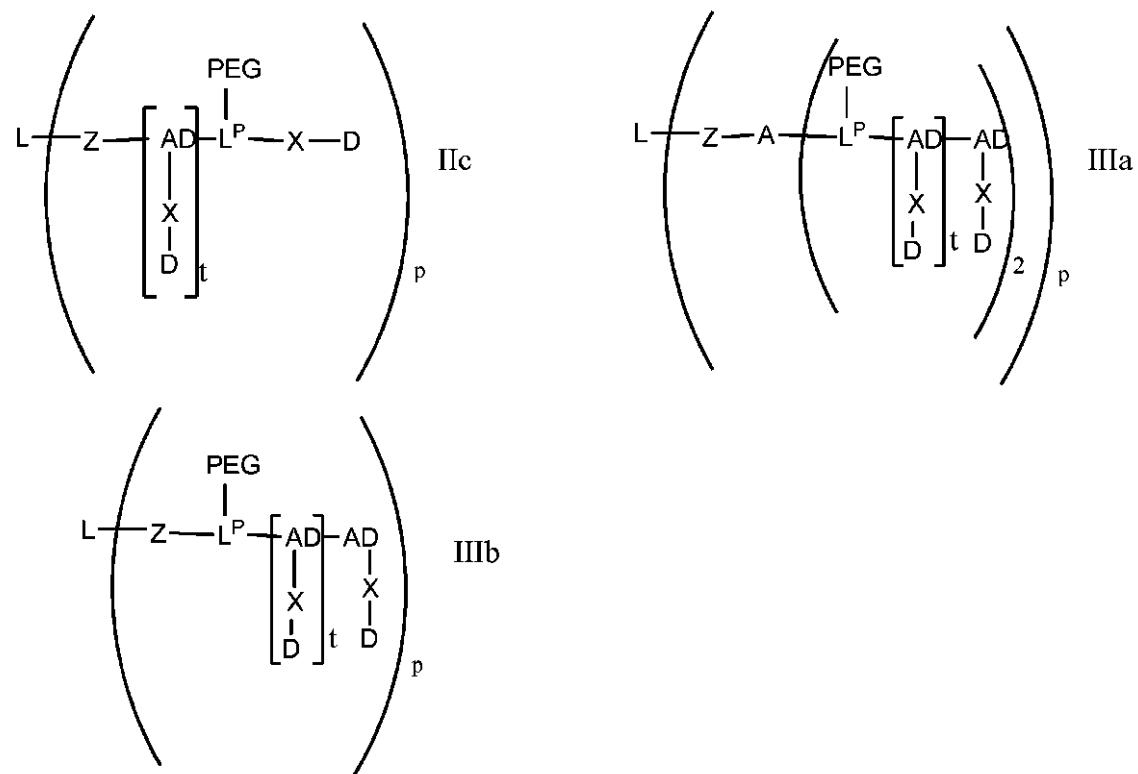
(項目 6)

前記リガンド - 薬物コンジュゲートが、式 I a 、 I b 、 II a 、 II b 、 II b 、 II I a 、または II I b 、

【化179-1】



【化179-2】



または薬学的に許容されるその塩によって表される構造を有する、項目2に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

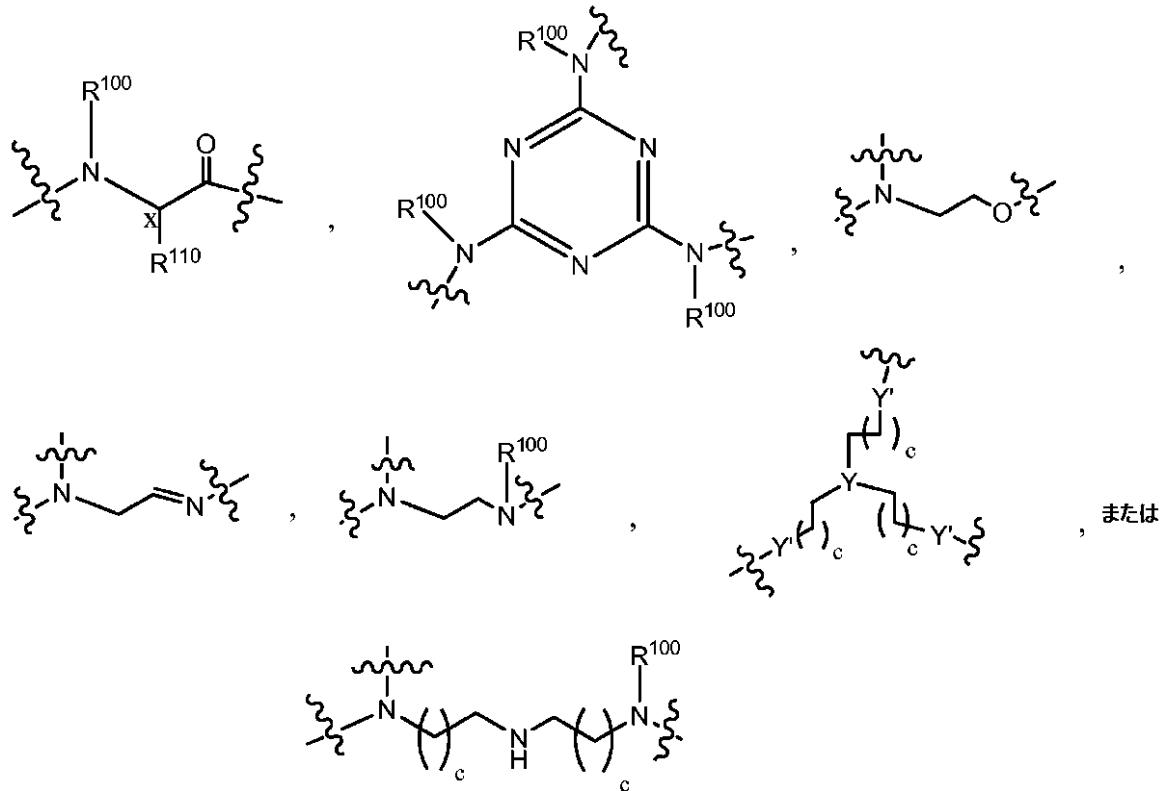
(項目7)

各並列コネクター単位 (L^P) が、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒドま

たはポリアミンを含む、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

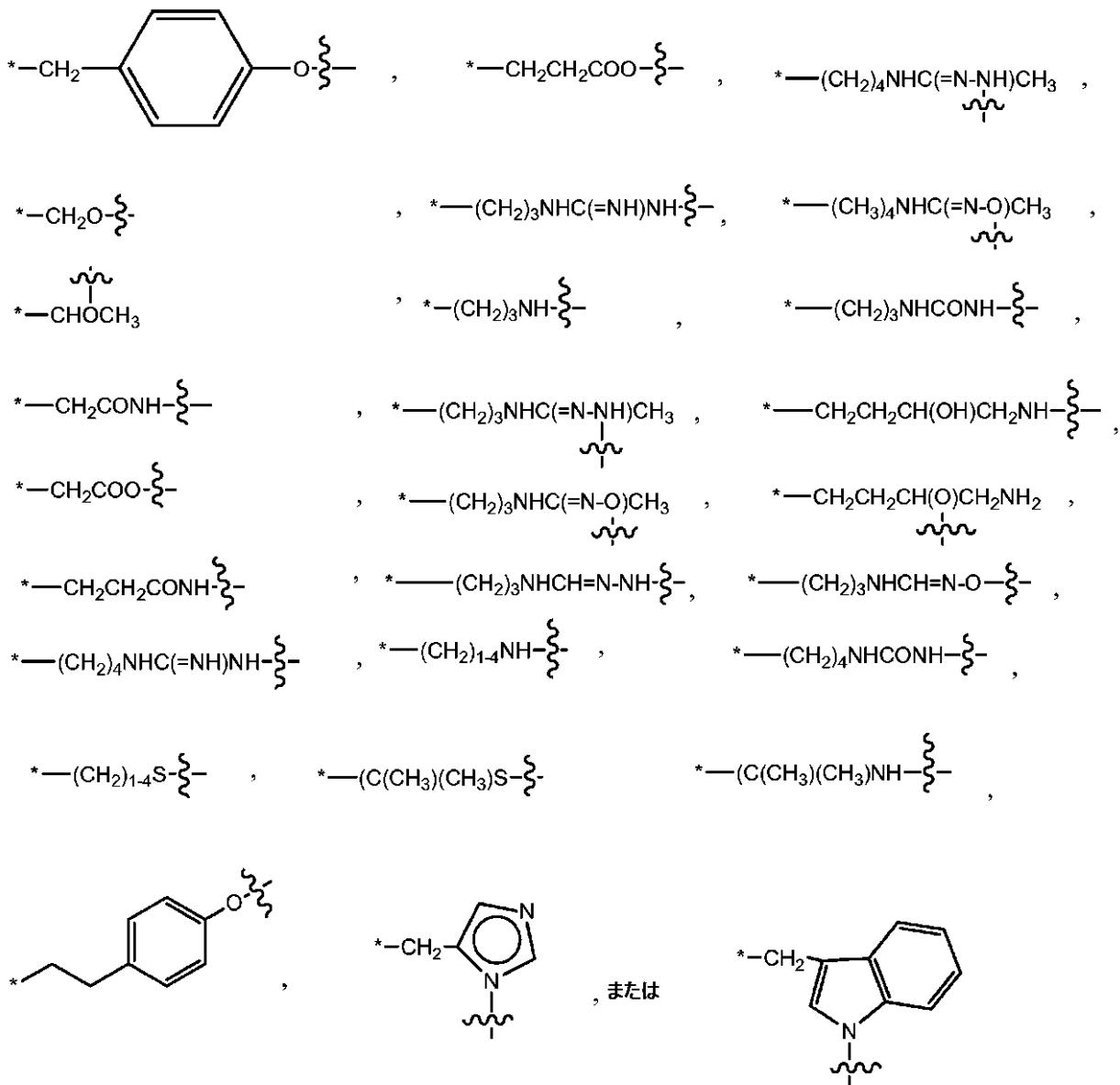
(項目 8)

各並列コネクター（L^P）単位が、構造、
【化180】



を独立で有し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート内の L^P の共有結合による結合部位を示し、 $R^{1\ 1\ 0}$ は、

【化181】



であり、式中、アスタリスクは、 \times と標識されている炭素への前記 $R^{1\ 1\ 0}$ 部分の共有結合による結合を示し、前記 $R^{1\ 1\ 0}$ 部分中の波線は、前記リガンド-薬物部分内の L^P の前記3個の結合部位の1つを示し、

各 $R^{1\ 0\ 0}$ は、水素または $-C_1 \sim C_3$ アルキル、好ましくはHまたは C_1H_3 から独立に選択され、

Yは、Nまたは C_1H_3 から独立に選択され、

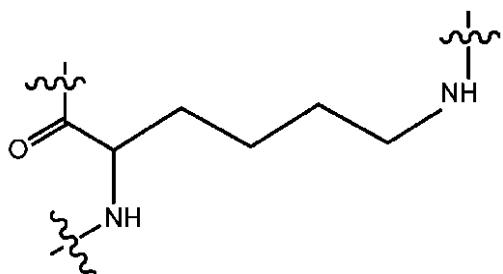
各Y'は、NH、O、またはSから独立に選択され、

下付き文字cは、1~10の範囲の整数、好ましくは1、2、または3から独立に選択される、項目1から6のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目9)

各並列コネクター(L^P)単位が、構造が下記の式、

【化182】

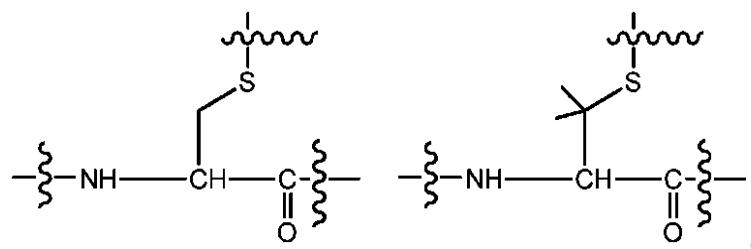


に示すような D / L - リシンに対応し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート内の L^P の共有結合による結合部位を示す、項目 7 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 10)

各並列コネクター (L^P) 単位が、構造が下記の式

【化183】

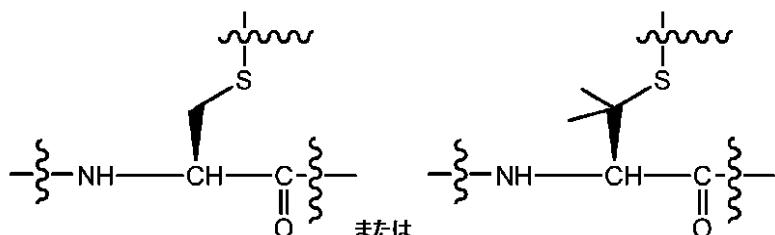


に示すような D / L - システインまたは D / L - ペニシラミンに対応し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート内の L^P の共有結合による結合部位を示す、項目 7 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 11)

各並列コネクター (L^P) 単位が、

【化184】

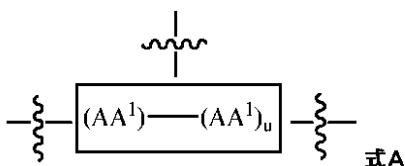


の構造を有し、式中、硫黄原子に隣接する波線は、放出可能なアセンブリー単位への共有結合による結合を示す、項目 10 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 12)

各並列コネクター (L^P) 単位の構造が、式 A、

【化185】



によって独立に表され、式中、

AA¹は、アミノ酸、任意選択で置換されているC_{1～20}ヘテロアルキレン（好ましくは任意選択で置換されているC_{1～12}ヘテロアルキレン）、任意選択で置換されているC_{3～8}ヘテロシクロ、任意選択で置換されているC_{6～14}アリーレン、または任意選択で置換されているC_{3～C8}カルボシクロから独立に選択され、

下付き文字uは、0～4から独立に選択される整数であり、各L^p単位の少なくとも1個のAA¹は、PEG、AD、AまたはZ単位またはX-D部分への結合部位を提供する官能化側鎖を有し、

波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート内のL^pの前記共有結合による結合部位を示す、項目2から6のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目13)

各並列コネクター単位(L^p)の各AA¹が、独立に選択したアミノ酸であり、あるいは任意選択で置換されているC_{1～20}ヘテロアルキレン、任意選択で置換されているC_{3～8}ヘテロシクロ、任意選択で置換されているC_{6～14}アリーレン、または任意選択で置換されているC_{3～C8}カルボシクロであり、ただし、AA¹の2つ以下は、任意選択で置換されているC_{1～20}ヘテロアルキレン、任意選択で置換されているC_{3～8}ヘテロシクロ、任意選択で置換されているC_{6～14}アリーレン、または任意選択で置換されているC_{3～C8}カルボシクロである、項目12に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目14)

Aが存在するとき、各Aが、1～10個のアミノ酸、アミノアルコールまたはアミノアルデヒドもしくはポリアミン、または互いに共有結合しているこれらの組合せである、項目2から13のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

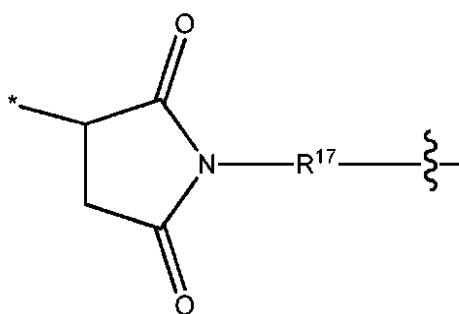
(項目15)

ADが存在するとき、各ADが、1～10個の独立に選択したアミノ酸またはアミノアルコールまたはアミノアルデヒドもしくはポリアミン、または互いに共有結合しているこれらの組合せである、項目2から14のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目16)

Zが、

【化186】

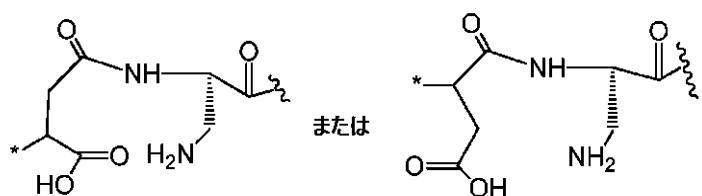


の構造を有し、式中、R¹⁷は、-(CH₂)₅C(=O)-であり、アスタリスクは、前記リガンド単位への各Zの共有結合による結合を示し、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲート内のリンカー-薬物部分の残部への各Zの共有結合による結合を示す、項目2から15のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目17)

Zが、

【化187】



の構造を有し、式中、アスタリスクは、前記リガンド単位への各Zの結合を示し、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート内のリンカー - 薬物部分の残部への各Zの共有結合による結合を示す、項目2から15のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目18)

下付き文字tが、0、1または2である、項目2から17のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

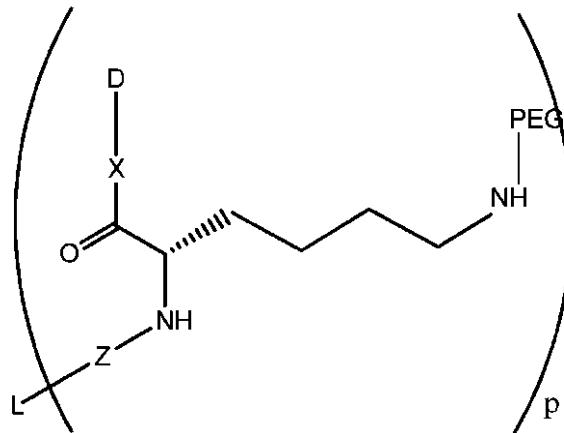
(項目19)

下付き文字pが、6～14の範囲の整数である、項目2から18のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目20)

前記リガンド - 薬物コンジュゲートが、

【化188】



の構造によって表されるまたは薬学的に許容されるその塩である、項目2、16、または17に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目21)

前記リガンド単位に結合した6～32個または8～32個の薬物単位が存在する、項目1から18のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目22)

PEGが、約72個以下の(OCH₂CH₂)サブ単位、好ましくは約36個以下の(OCH₂CH₂)サブ単位を含む、項目1から21のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目23)

PEGが、合計8～72個、8～60個、8～48個、8～36個もしくは8～24個の(OCH₂CH₂)サブ単位、10～72個、10～60個、10～48個、10～36個もしくは10～24個の(OCH₂CH₂)サブ単位、または12～72個、12～

60個、12~48個、12~36個もしくは12~24個の(OCH_2CH_2)サブ単位を含む、項目1から23のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

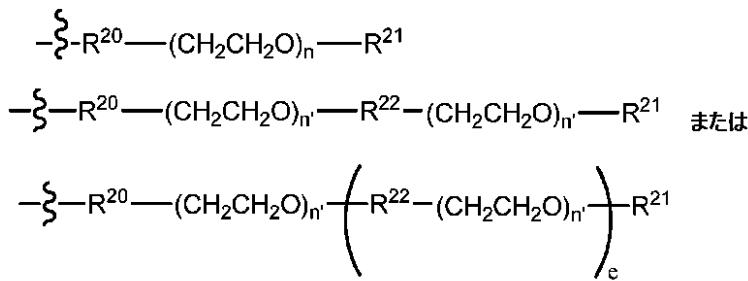
(項目24)

前記PEG単位が、1個または複数の直鎖状PEG鎖を含む、項目1から23のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目25)

前記PEG単位が、

【化189】



の構造を有し、式中、波線は、前記並列コネクター単位への前記PEG単位の結合の部位を示し、

R^{20} は、PEG結合単位であり、

R^{21} は、PEGキャッピング単位であり、

R^{22} は、PEGカップリング単位であり、

n は、4~72、好ましくは6~72、8~72、10~72または12~72から独立に選択され、

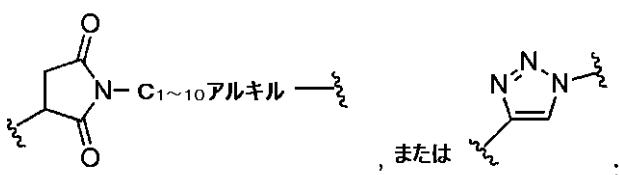
e は、2~5であり、

各 n' は、1~72から独立に選択され、ただし、前記PEG単位において、少なくとも4個、好ましくは少なくとも6個、少なくとも8個、少なくとも10個、または少なくとも12個のPEG(OCH_2CH_2)サブ単位が存在する、項目1から21のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目26)

R^{20} が、-C(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-NH-、-C(O)O-、-C(O)C_{1~10}アルキル、-C(O)C_{1~10}アルキル-O-、-C(O)C_{1~10}アルキル-CO₂-、-C(O)C_{1~10}アルキル-NH-、-C(O)C_{1~10}アルキル-S-、-C(O)C_{1~10}アルキル-C(O)-NH-、-C(O)C_{1~10}アルキル-NH-C(O)-、-CH₂CH₂SO₂-C_{1~10}アルキル-、-CH₂C(O)-C_{1~10}アルキル-、=N-(OまたはN)-C_{1~10}アルキル-O-、=N-(OまたはN)-C_{1~10}アルキル-、=N-(OまたはN)-C_{1~10}アルキル-S-、

【化190】



であり、

各 R^{2-1} が、独立に、- C_{1-10} アルキル、- C_{2-10} アルキル- CO_2H 、- C_{2-10} アルキル- OH 、- C_{2-10} アルキル- NH_2 、 C_{2-10} アルキル- $NH(C_{1-3}$ アルキル)、または C_{2-10} アルキル- $N(C_{1-3}$ アルキル)、であり、

各 R^{2-2} が、独立に、- C_{1-10} アルキル- $C(O)-NH-$ 、- C_{1-10} アルキル- $NH-C(O)-$ 、- C_{2-10} アルキル- $NH-$ 、- C_{2-10} アルキル- $S-$ 、または- C_{2-10} アルキル- $NH-$ である、項目 25 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

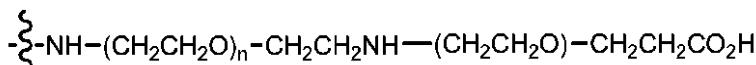
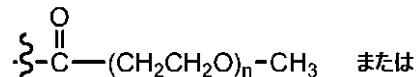
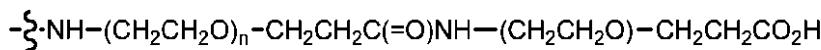
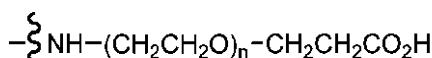
(項目 27)

R^{2-0} が、- $NH-$ または- $C(O)-$ である、項目 26 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 28)

前記 PEG 単位が、

【化 191】



の構造を有し、式中、波線は、前記並列コネクター単位への結合の部位を示し、各 n は、4 ~ 72 の範囲の整数から独立に選択される、項目 25 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 29)

n が、6 ~ 24 または 8 ~ 24 から独立に選択される、項目 28 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 30)

前記 PEG 単位が、少なくとも 6 個の- CH_2CH_2O- サブ単位を有する、項目 1 から 29 のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 31)

前記 PEG 単位が、少なくとも 8 個の- CH_2CH_2O- サブ単位および約 36 個以下のサブ単位- CH_2CH_2O- を有する、項目 1 から 30 のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 32)

前記薬物単位が、疎水性である、先行する項目のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 33)

前記薬物単位が、2.5 またはそれ超の SlogP 値を有する薬物の薬物単位である、項目 32 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

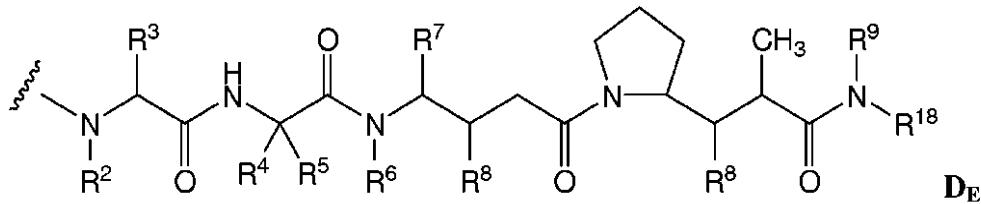
(項目 34)

前記薬物単位が、アウリストチンである、項目 32 に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 35)

前記アウリストチン薬物単位が、式 D_E、

【化192】



の構造によって表され、式中、それぞれの場所において独立に、

R^2 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

R^3 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

R^4 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

R^5 は、H およびメチルからなる群から選択され、

あるいは R^4 および R^5 は、一緒に炭素環式環を形成し、式 - (CR^aR^b)_n - を有し、 R^a および R^b は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $C_3 \sim C_8$ 炭素環からなる群から独立に選択され、n は、2、3、4、5 および 6 からなる群から選択され、

R^6 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

R^7 は、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環、アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環) からなる群から選択され、

各 R^8 は、H、OH、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ 炭素環および O- ($C_1 \sim C_8$ アルキル) からなる群から独立に選択され、

R^9 は、H および $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択され、

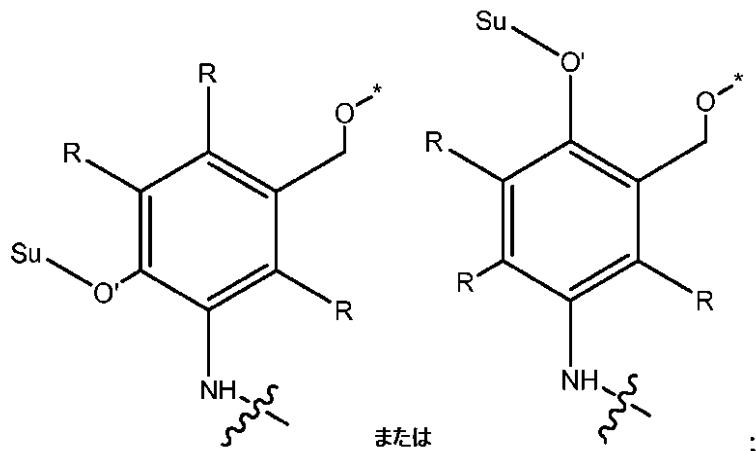
R^{18} は、- $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - アリール、- $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - ($C_3 \sim C_8$ 複素環)、および - $C(R^8)_2$ - $C(R^8)_2$ - ($C_3 \sim C_8$ 炭素環) からなる群から選択される、項目34に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。
(項目36)

前記放出可能なアセンブリー単位が、それに対して前記薬物単位が結合しているグリコシド結合を介して自壊的基に連結している糖部分を含み、その結果前記リガンドによって標的とされる前記部位におけるグリコシダーゼによる前記グリコシド結合の切断は、前記リガンド-薬物コンジュゲートからの遊離薬物の放出をもたらす、項目1から35のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目37)

前記放出可能なアセンブリー単位が、グルクロニド単位を含み、式、

【化193】



によって表され、式中、Suは、前記グルクロニド部分であり、-O'-は、酸素グリコシド結合を表し、各Rは、独立に、水素、ハロゲン、-CN、または-NO₂であり、波線は、L^P、ADまたはAへの前記自壊的基の結合（直接的、または共有結合による結合単位を通して間接的に）を示し、アスタリスクは、前記薬物単位への前記自壊的基の結合（直接的、またはスペーサー単位を介して間接的に）を示す、項目36に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

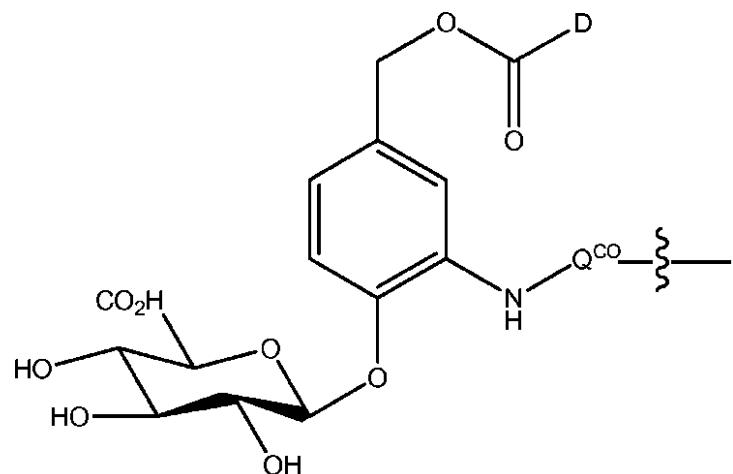
（項目38）

前記放出可能なアセンブリー単位が、カテプシンBによって切断可能なペプチドを含む、項目1から35のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

（項目39）

-X-Dが、

【化194】

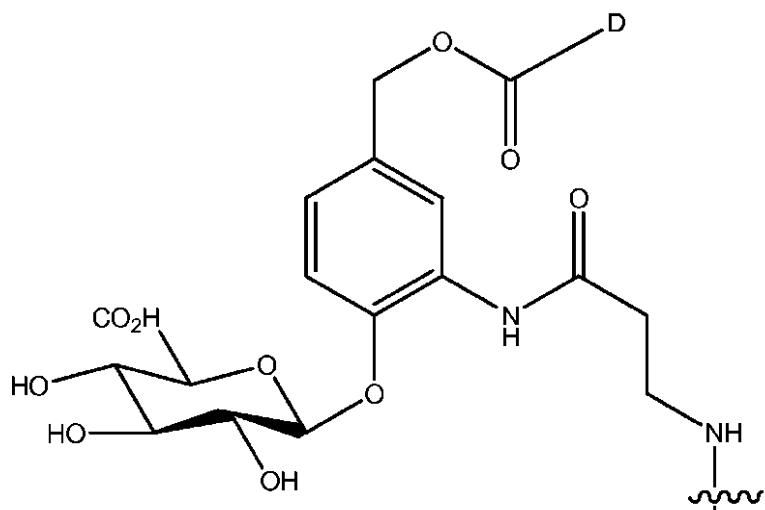


の構造を有し、式中、Q^{CO}は、任意選択の共有結合による結合単位であり、波線は、前記リガンド-薬物コンジュゲートの薬物リンカー部分の残部への共有結合による結合を示す、項目1から35のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

（項目40）

-X-Dが、

【化 1 9 5】

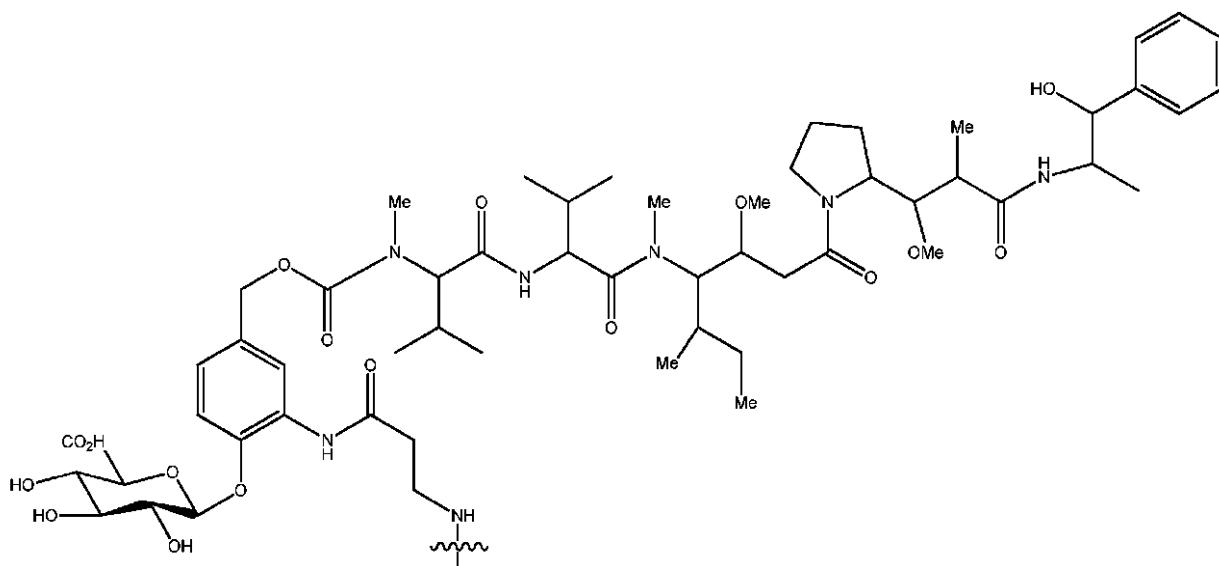


であり、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲートの薬物リンカー部分の残部への共有結合性を示す、項目 3 9 に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

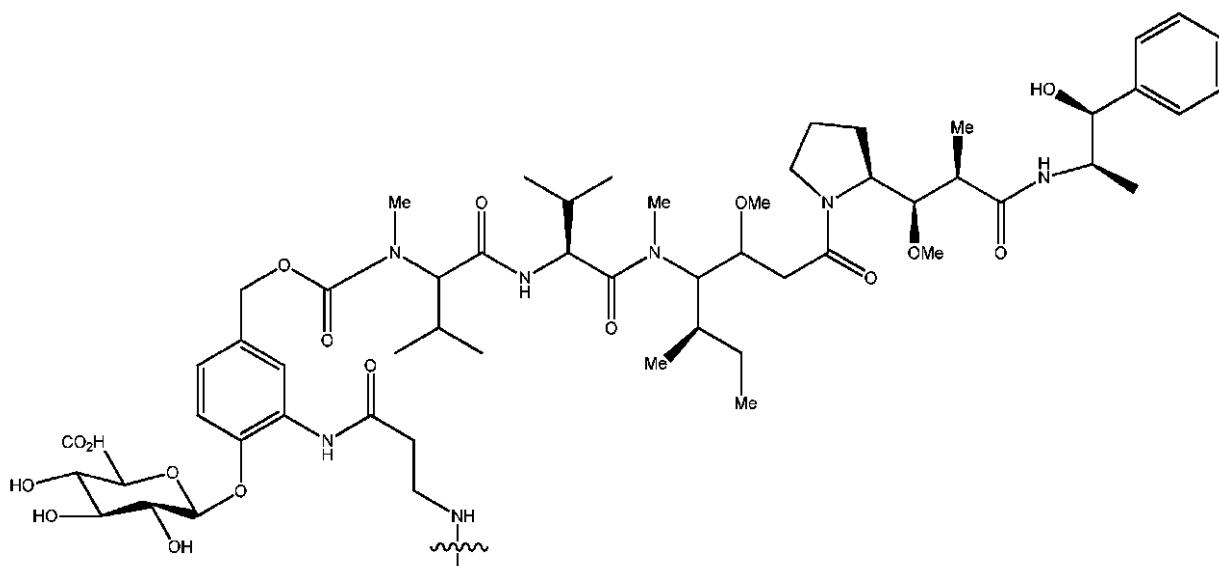
(項目 4 1)

- X - D が、

【化196】



または



の構造を有し、式中、波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲートの薬物リンカー部分の残部への共有結合による結合を示す、項目1から35のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目42)

前記リガンド単位が、モノクローナル抗体である、項目1から41のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目43)

前記リガンドが抗体であり、前記抗体が、前記抗体のシステイン残基の硫黄原子を介して各ストレッチャー単位(Z)にコンジュゲートしている、項目1から42のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目44)

前記システイン残基が、天然に存在するものであり、鎖間のジスルフィドからである、項目43に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目45)

前記システイン残基が、天然に存在しないものであり、前記抗体中に導入されたシステインからである、項目43に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目46)

前記導入されたシステインが、E Uインデックスに従って残基239にある、項目45に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目47)

前記リガンド単位に結合した6~14個の薬物単位が存在する、先行する項目のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目48)

前記リガンド単位が抗体であり、下付き文字pが8であり、前記抗体が、前記抗体の前記鎖間のジスルフィドの前記硫黄原子を通してストレッチャー単位(Z)にコンジュゲートしている、項目2から47のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目49)

前記リガンドが、抗体であり、下付き文字pが、10~14または10~12の範囲の整数であり、前記抗体が、前記抗体の前記鎖間のジスルフィドからの硫黄原子および前記抗体中に導入されたシステイン残基の両方によって各ストレッチャー単位にコンジュゲートしている、項目2から47のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目50)

前記システイン残基が、E Uインデックスに従って239位にある、項目49に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目51)

前記リガンド単位が、少なくとも約80Kdの分子量を有する、項目1から50のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目52)

前記並列コネクター単位が、(a)約500ダルトン以下、好ましくは約200ダルトン以下の質量を有する、項目2から51のいずれかに記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目53)

前記ストレッチャー単位が、約1000ダルトン以下、好ましくは約200ダルトン以下の質量を有する、項目2から52のいずれかに記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目54)

前記分岐単位が存在するとき、前記分岐単位が、約1000ダルトン以下、好ましくは約500ダルトン以下の質量を有する、項目2から53のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目55)

前記薬物結合単位が存在するとき、前記薬物結合単位が、約1000ダルトン以下、好ましくは約500ダルトン以下の質量を有する、項目2から54のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目56)

前記放出可能なアセンブリー単位が、約5000ダルトン以下の質量、好ましくは約100ダルトンから、または約200ダルトンから、または約300ダルトンから約1000ダルトンの質量を有する、項目2から55のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目57)

前記PEG単位は別として、前記リガンド-薬物コンジュゲート中に存在する4個以下、3個以下、2個以下、または1個以下の他のポリエチレングリコールサブ単位が存在する、先行する項目のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート化合物。

(項目 5 8)

前記リガンド単位および前記薬物単位の間に 50 個以下、45 個以下、40 個以下、35 個以下、30 個以下、または 25 個以下の介在する原子が存在する、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 5 9)

前記リガンド単位および前記放出可能なアセンブリー単位の切断可能な単位の間に 40 個以下、35 個以下、30 個以下、または 25 個以下の介在する原子が存在する、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 6 0)

前記 PEG 単位中に存在する原子より、前記リガンドおよび前記薬物単位の間に介在する原子の方が少ない、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 6 1)

前記 PEG 単位中に存在する原子より、前記リガンドおよび前記放出可能なアセンブリー単位の前記切断可能な単位の間に介在する原子の方が少ない、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 6 2)

前記 PEG 単位の遠位端部と前記並列コネクター単位との間に介在する原子より、前記リガンドおよび前記薬物単位の間に介在する原子の方が少ない、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 6 3)

前記 PEG 単位の遠位端部と前記並列コネクター単位との間に介在する原子より、前記リガンドおよび前記放出可能なアセンブリー単位の前記切断可能な単位の間に介在する原子の方がより少ない、先行する項目のいずれかに記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物。

(項目 6 4)

医薬組成物中のリガンド単位当たりの薬物 - リンカー部分の平均数が、約 4 ~ 約 14 の範囲である、項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート化合物の集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 6 5)

前記組成物中のリガンド単位当たりの薬物 - リンカー部分の平均数が、約 6 ~ 約 14 の範囲である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 6)

前記組成物中のリガンド単位当たりの薬物 - リンカー部分の平均数が、約 8 ~ 約 14 の範囲である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

(項目 6 7)

前記組成物中のリガンド当たりの薬物 - リンカーの平均分子数が、約 8 ~ 約 12 の範囲である、項目 6 4 に記載の医薬組成物。

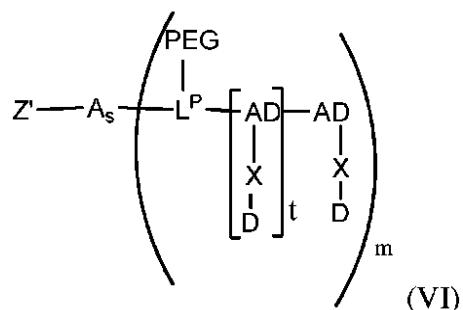
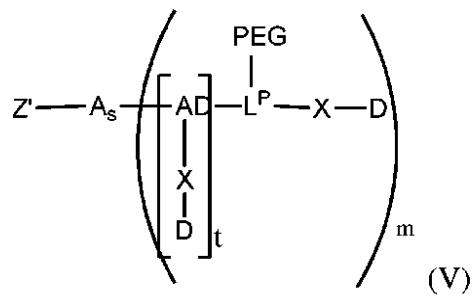
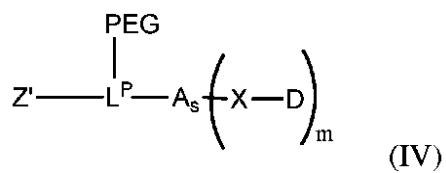
(項目 6 8)

前記組成物中のリガンド当たりの薬物 - リンカーの平均分子数が、約 8 である、項目 6 6 に記載の医薬組成物。

(項目 6 9)

式 I V 、 V 、または V I 、

【化197】



の構造または薬学的に許容されるその塩によって表され、式中、

Dは、薬物単位であり、

PEGは、ポリエチレングリコール単位であり、

Z'は、リガンド単位への共有結合による結合を形成することができるストレッチャー単位であり、

Xは、放出可能なアセンブリー単位であり、

L^P は、並列コネクター単位であり、

Aは、任意選択の分岐単位であり、

ADは、薬物結合単位であり、

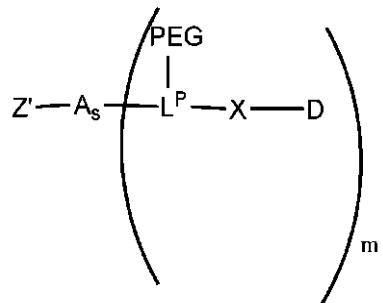
下付き文字tは、整数であり、0～8、好ましくは0、1、2、または3であり、

下付き文字mは、1～4の範囲の整数、好ましくは1または2であり、

下付き文字sは、0または1であり、ただし、sが0であるとき、mは1であり、sが1であるとき、mは2、3または4である、薬物-リンカー化合物。

(項目70)

【化198】



または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、項目69に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目71)

sが、0である（すなわち、Aが、存在しない）、項目69または70に記載の薬物 - リンカー化合物。

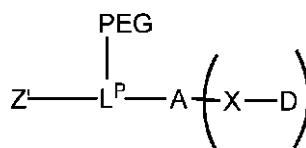
(項目72)

sが、1であり、mが、2～4である、項目69または70または71に記載の薬物 - リンカー化合物。

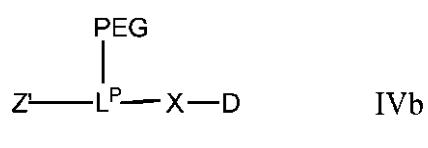
(項目73)

前記薬物 - リンカーが、式IVa、IVb、Va、Vb、Vc、VIaまたはVIb、

【化199-1】

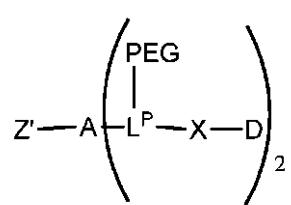


IVa

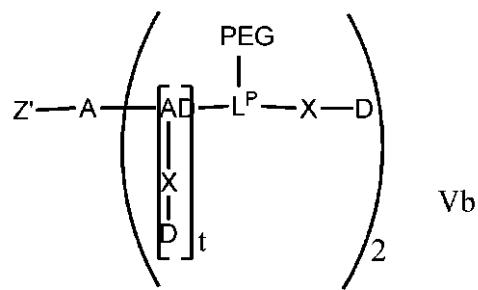


IVb

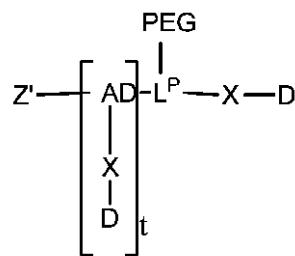
【化 1 9 9 - 2】



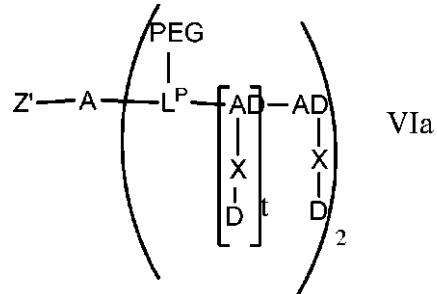
Va



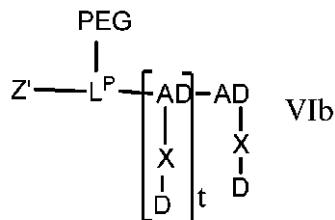
Vb



Vc



VIa



VIb

または薬学的に許容されるその塩によって表される構造を有する、項目 6 9 に記載の薬物 - リンカ - 化合物。

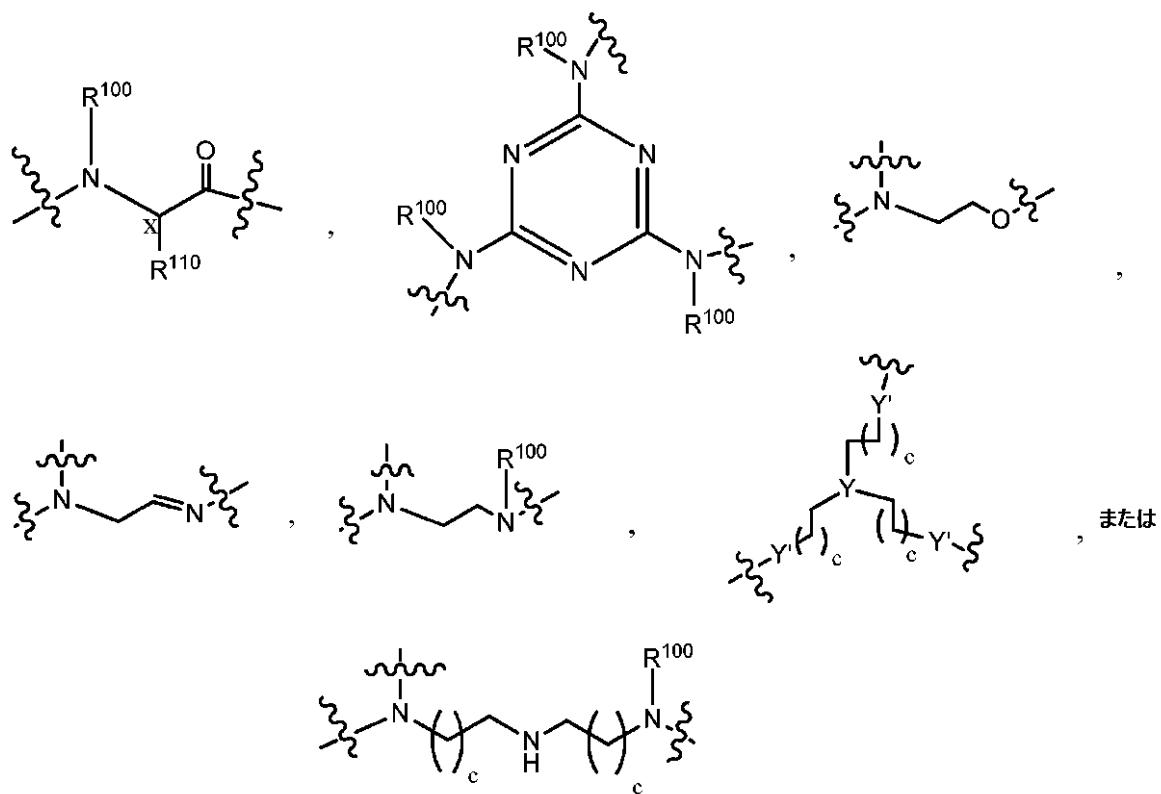
(項目 7 4)

L^P が、アミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒドまたはポリアミンである、項目 6 9 から 7 3 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカ - 化合物。

(項目 7 5)

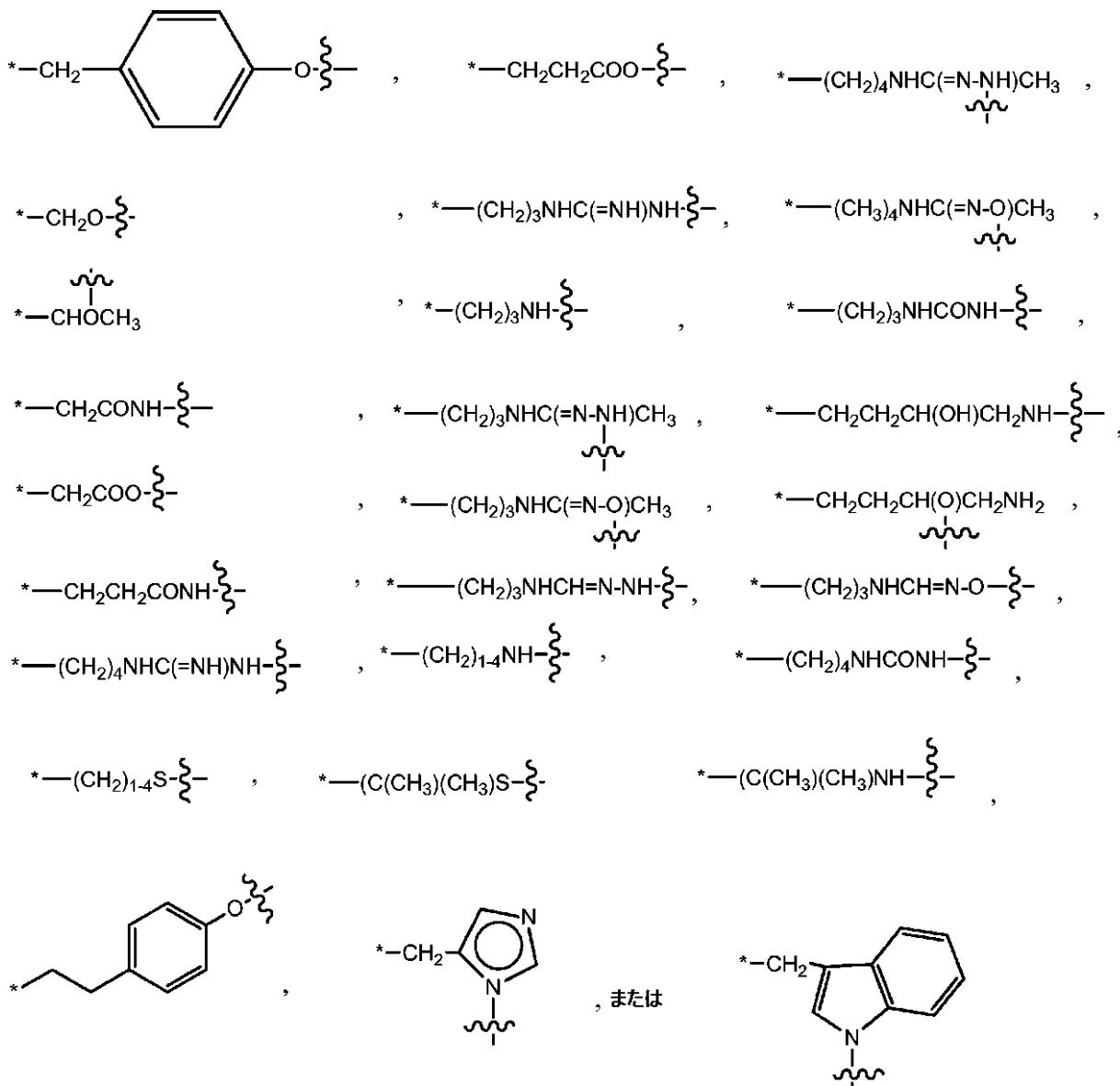
各 L^P が、

【化 2 0 0】



の構造を独立に有し、式中、波線は、化合物内の共有結合による結合部位を示し、R¹⁻¹
⁰は、

【化201】



の構造を有し、式中、アスタリスクは、 \times と標識されている炭素への前記 R^{1-10} 部分の結合を示し、前記 R^{1-10} 部分中の波線は、前記リガンド - 薬物コンジュゲート内の L^{P} の前記 3 個の結合部位の 1 つを示し、

各 R^{1-10} は、水素または $-\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、好ましくは水素または CH_3 から独立に選択され、

Y は、N または CH から独立に選択され、

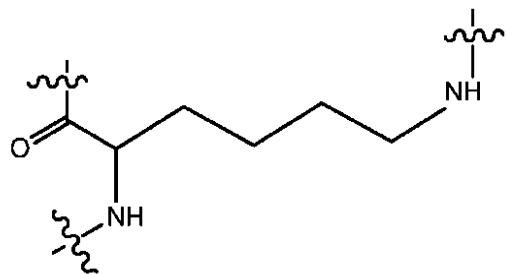
各 Y' は、NH、O、または S から独立に選択され、

下付き文字 c は、1 ~ 10 の範囲の整数、好ましくは 1、2、または 3 から独立に選択される、項目 69 から 73 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 76)

各 L^{P} が、構造が下記の式、

【化 2 0 2】



において示すような D / L リシンに対応する、項目 7 4 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 7 7)

A が存在するとき、A は、1 ~ 10 個のアミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、ポリアミン、またはこれらの組合せである、項目 7 0 から 7 6 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物。

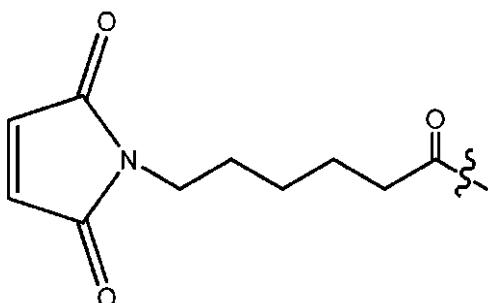
(項目 7 8)

A D が存在するとき、A D は、1 ~ 10 個のアミノ酸、アミノアルコール、アミノアルデヒド、ポリアミン、またはこれらの組合せである、項目 7 0 から 7 7 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物。

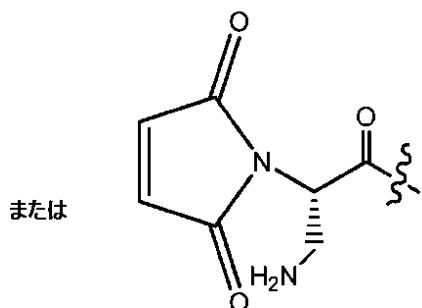
(項目 7 9)

Z' が、アミン保護基で任意選択で保護された、

【化 2 0 3 - 1】



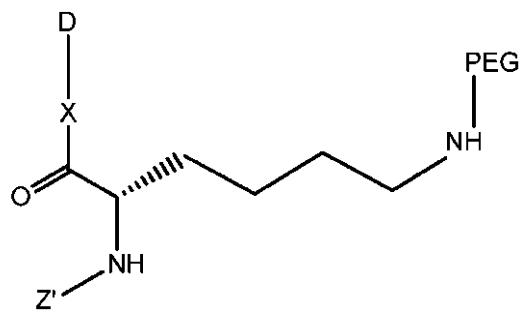
【化 2 0 3 - 2】



の構造を有し、式中、波線は、前記薬物 - リンカー構造の残部への共有結合による結合を示す、項目 6 9 から 7 8 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 8 0)

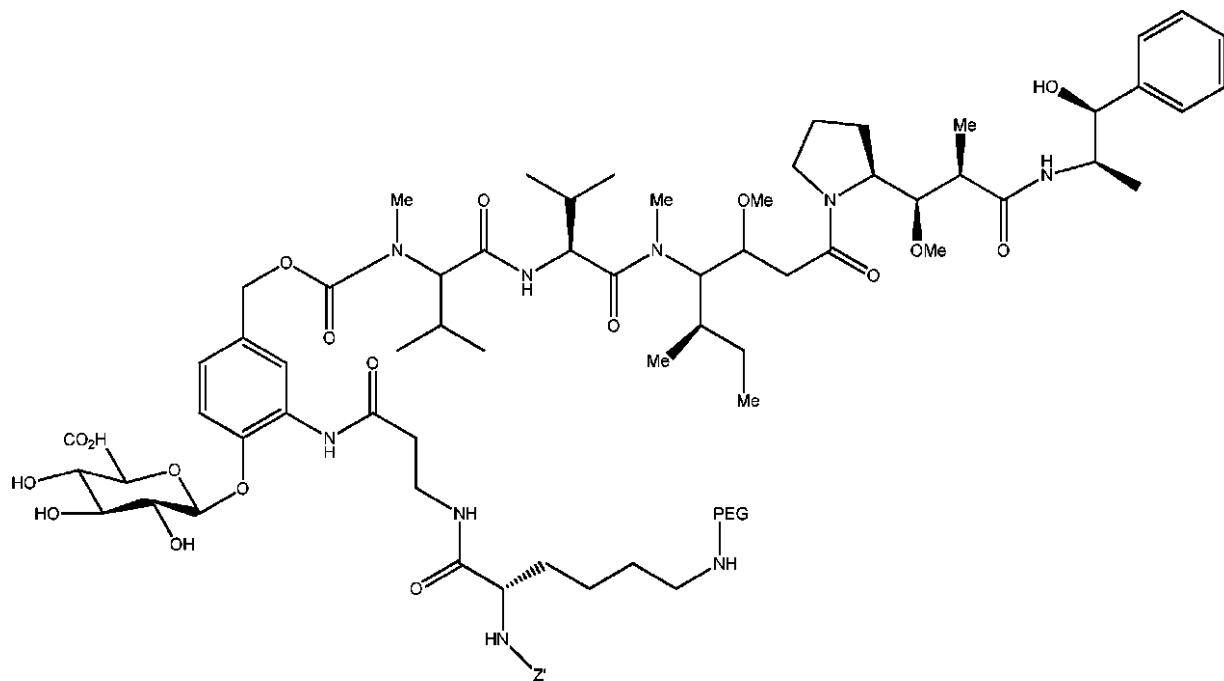
【化 2 0 4】



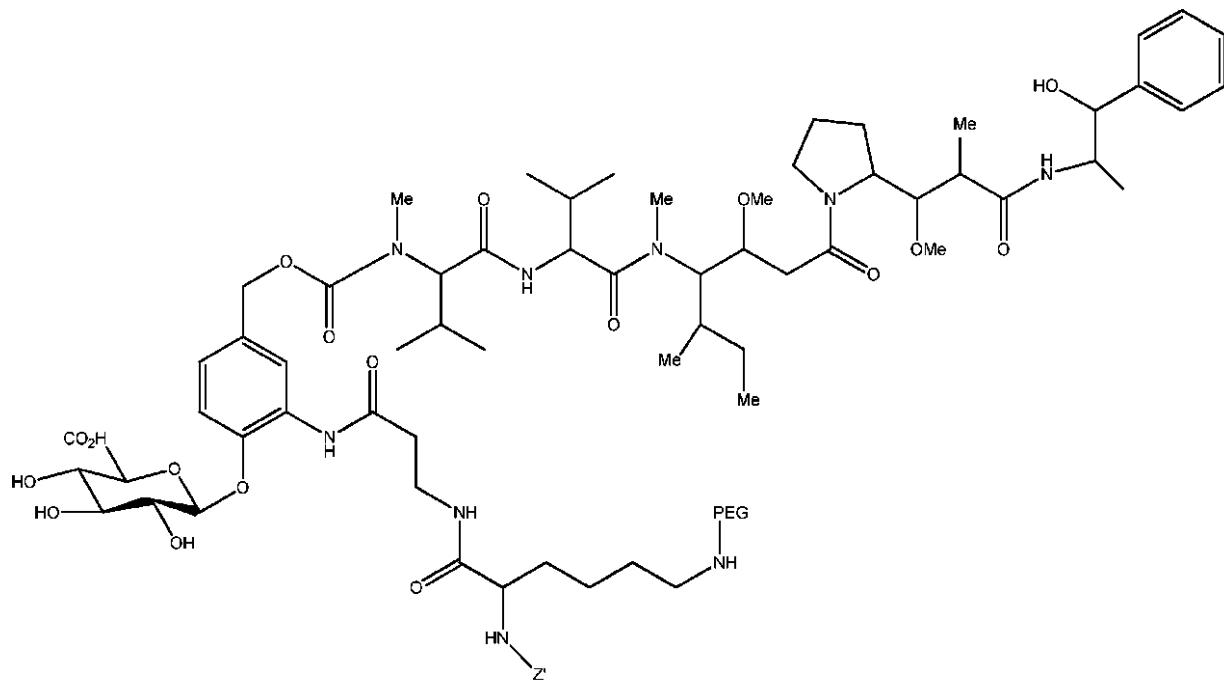
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、項目 6 9 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 8 1)

【化 2 0 5】



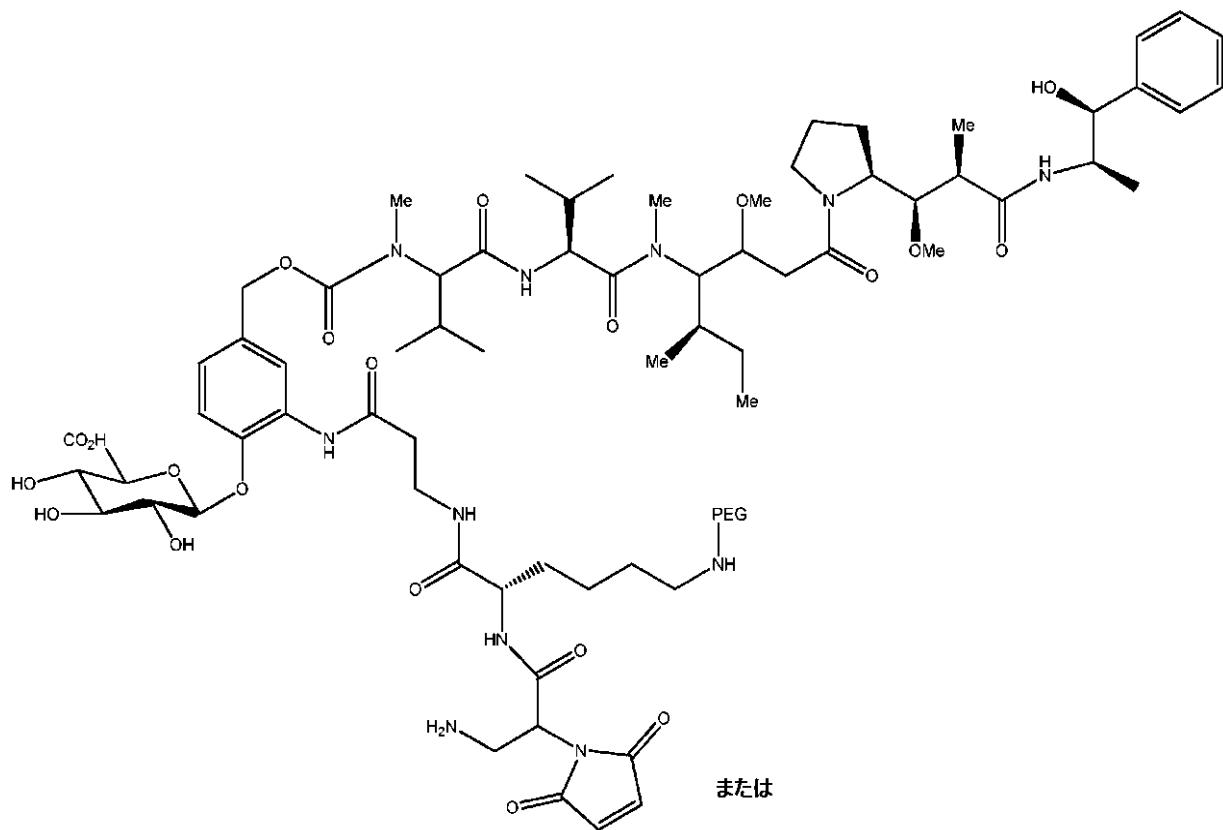
または



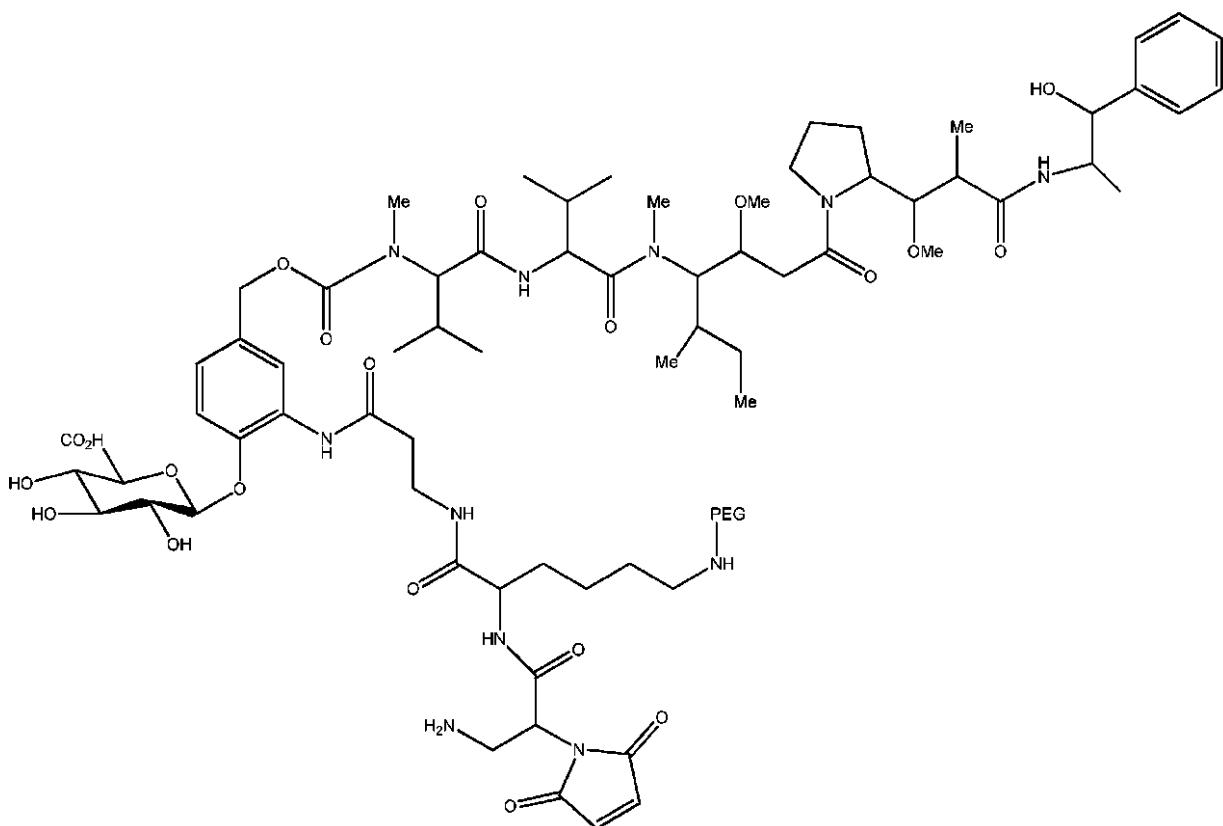
または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、項目 6 9 に記載の薬物 - リンカ - 化合物。

(項目 8 2)

【化 2 0 6 - 1】



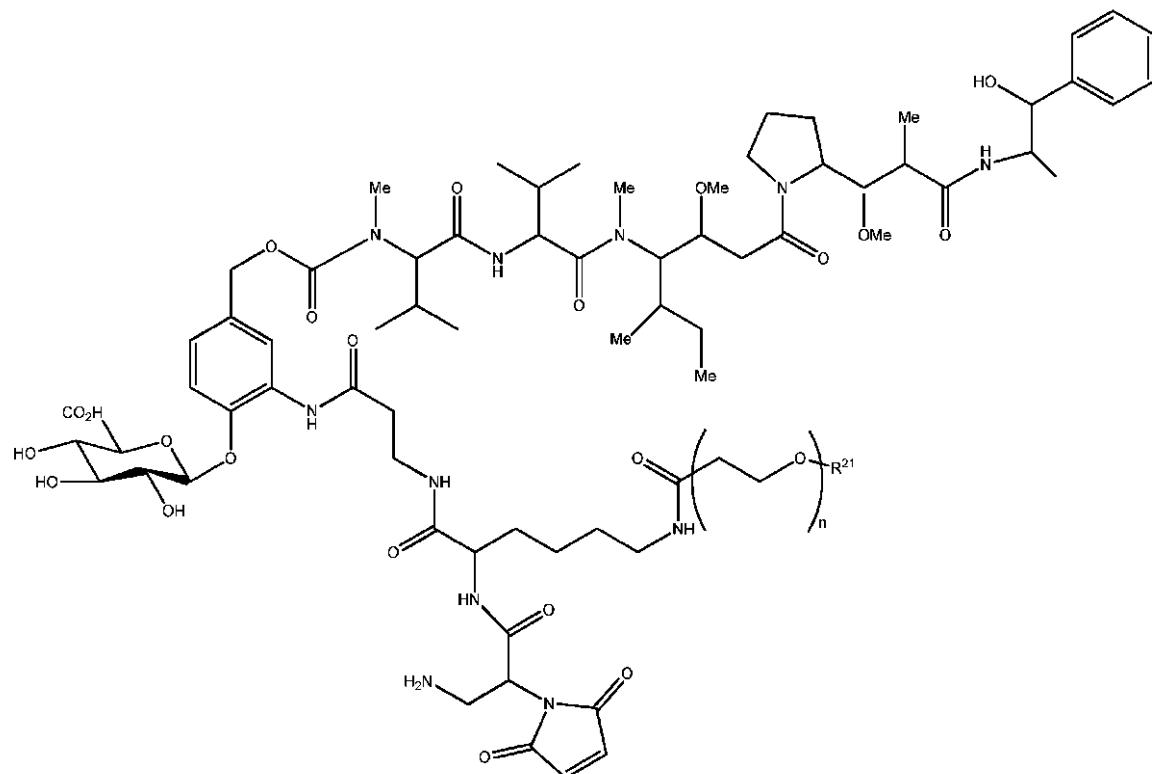
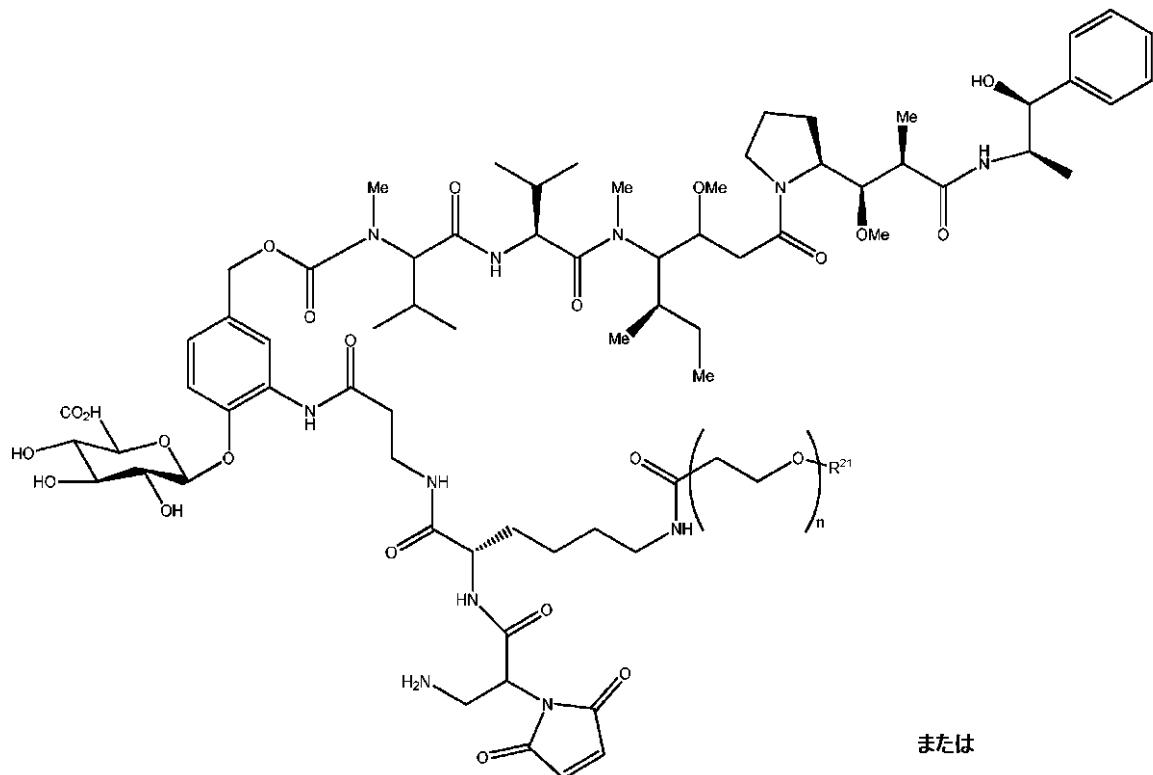
【化 2 0 6 - 2】



または薬学的に許容されるその塩の構造を有する、項目69に記載の薬物-リンカー化合物。

(項目83)

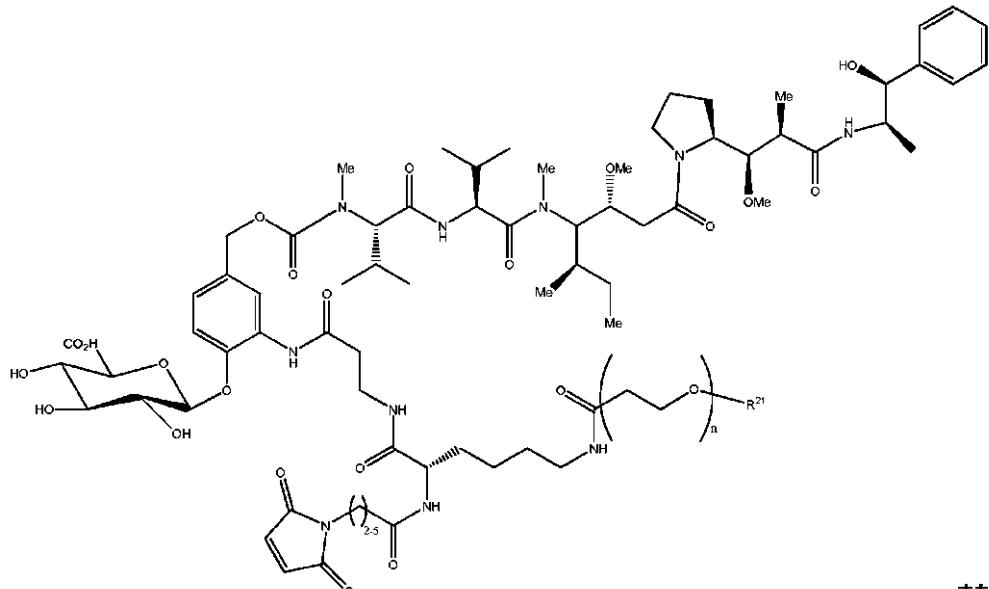
【化207】



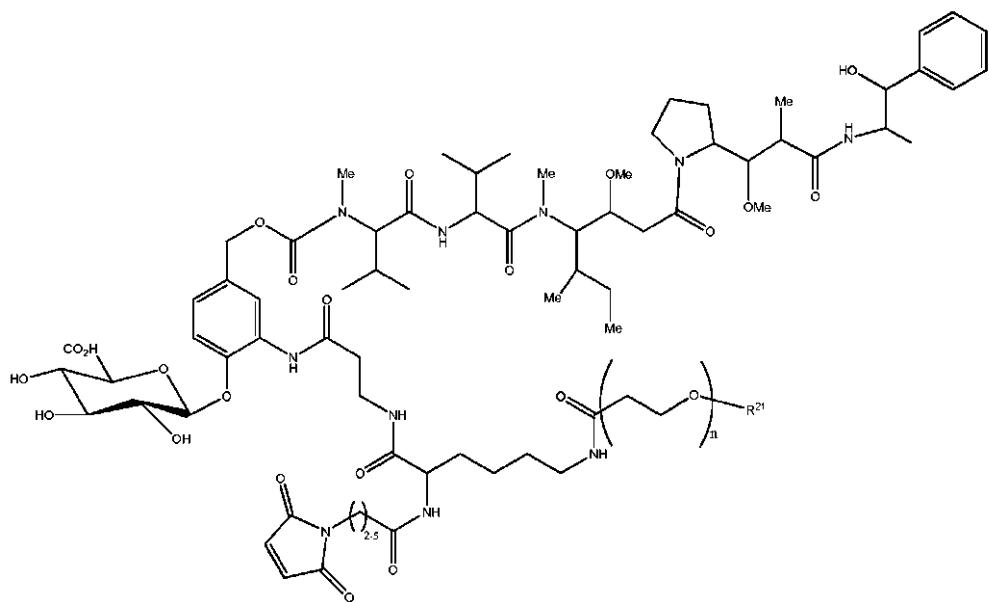
または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、 R^{21} は、PEG キャッピング単位であり、n は、6 ~ 72、8 ~ 72、または 8 ~ 24 の範囲の整数である、項目 69 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 84)

【化208】



または



または薬学的に許容されるその塩の構造を有し、式中、 R^{21} は、PEG キャッピング単位であり、n は、6 ~ 72、または 8 ~ 72、または 8 ~ 24 である、項目 69 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 85)

n が、8、12、または 24 である、項目 83 または 84 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 86)

R^{21} が、メチル、エチルまたはプロピルである、項目 83 または 84 または 85 に記載の薬物 - リンカー化合物。

(項目 87)

医薬組成物中のリガンド当たりの薬物 - リンカーの平均分子数が、約 8 ~ 約 14 の範囲

である、リガンド単位にコンジュゲートした、項目 6 9 から 8 6 のいずれか一項に記載の薬物 - リンカー化合物に構造が対応する、薬物 - リンカー部分を有するリガンド - 薬物コンジュゲートの集団、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目 8 8)

リガンド薬物コンジュゲートのそれぞれの並列配向された P E G 単位が、少なくとも 8 個から 2 4 個以下の P E G サブ単位を有する、項目 6 4 から 6 8 、および 8 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 8 9)

リガンド薬物コンジュゲートのそれぞれの並列配向された P E G 単位が、少なくとも 1 2 個から 2 4 個以下の P E G サブ単位を有する、項目 6 4 から 6 8 および 8 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 9 0)

平均薬物 - リンカー負荷量についての値がまた、前記組成物中の優勢であるリガンド - 薬物コンジュゲートの前記薬物 - リンカー負荷量を表す、項目 6 4 から 6 9 および 8 7 から 8 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

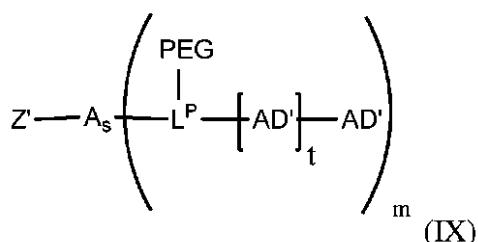
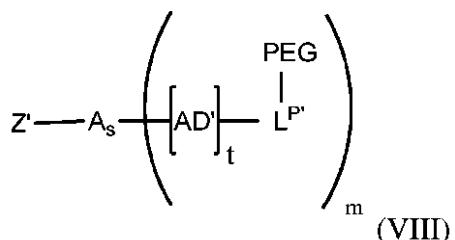
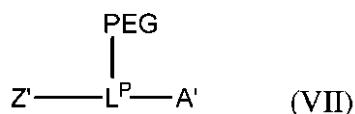
(項目 9 1)

前記 P E G 単位は別として、前記リガンド - 薬物コンジュゲート中に存在する他の P E G サブ単位が存在しない、項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート。

(項目 9 2)

式 V I I 、 V I I I または I X 、

【化 2 0 9 】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

P E G は、ポリエチレンゴリコール単位であり、

Z ' は、リガンド単位への共有結合による結合を形成することができるストレッチャー単位であり、

- X - D は、薬物単位へと結合した放出可能なアセンブリー単位であり、

A ' は、2 ~ 4 個の X - D 単位、好ましくは 2 個の X - D 単位への共有結合による結合を形成することができる分岐単位であり、

A は、任意選択の分岐単位であり、

A D' は、 - X - D 単位へと共有結合による結合を形成することができる薬物結合単位であり、

L^P は、並列コネクター単位であり、

L^P' は、 - X - D への共有結合による結合を形成することができる並列コネクター単位であり、

下付き文字 t は、整数であり、0 ~ 8、好ましくは0、1、2、または3であり、

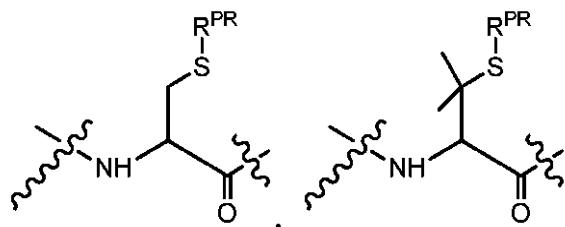
下付き文字 m は、整数であり、1 ~ 4、好ましくは1または2であり、

下付き文字 s は、整数であり、0または1であり、ただし、s が0であるとき、m は1であり、s が1であるとき、m は2 ~ 4である、リンカー化合物。

(項目93)

L^P' が、下記の式において示すような保護されたシステインまたはペニシラミンであり、

【化210】

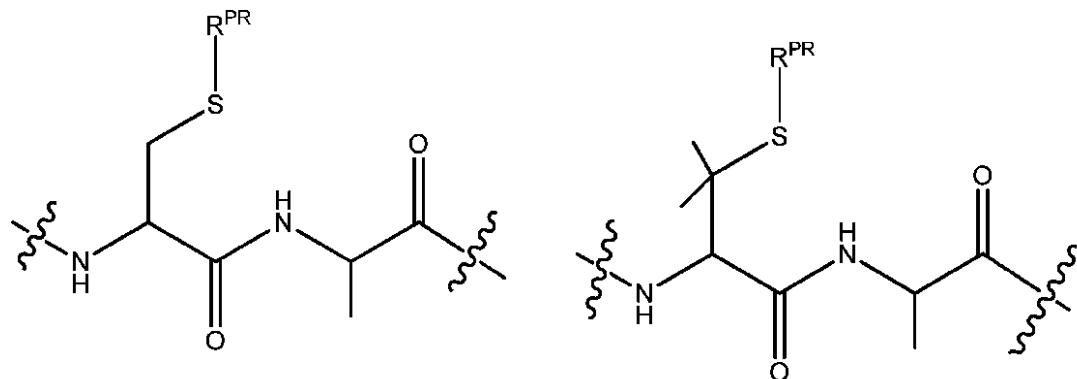


式中、波線は、前記化合物内の共有結合による結合を示し、R^PR は、チオール保護基である、項目92に記載のリンカー化合物。

(項目94)

式VIIIを有し、t が、1であり、A D' が、

【化211】

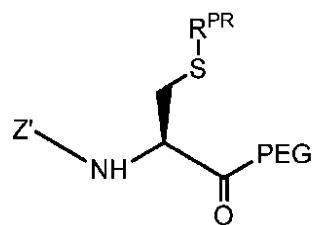


であり、式中、R^PR は、チオール保護基であり、波線は、前記化合物内の共有結合による結合を示す、項目92に記載のリンカー化合物。

(項目95)

式、

【化212】

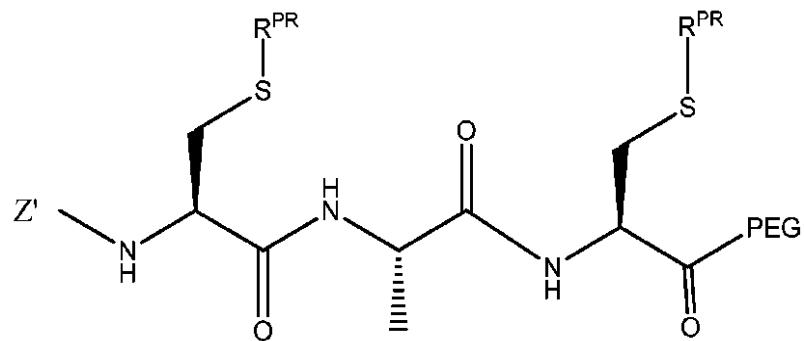


を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 $\text{R}^{\text{P}}\text{R}$ は、チオール保護基である、項目92に記載のリンカー化合物。

(項目96)

式、

【化213】

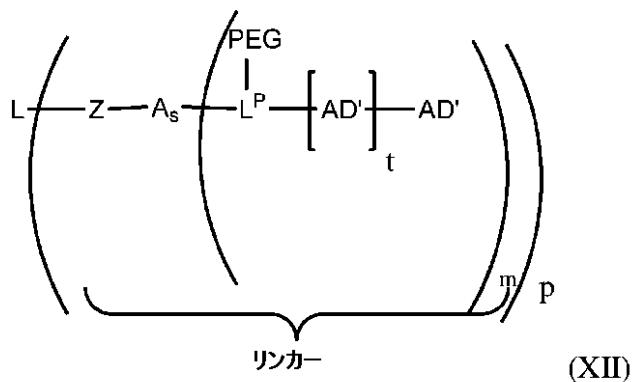
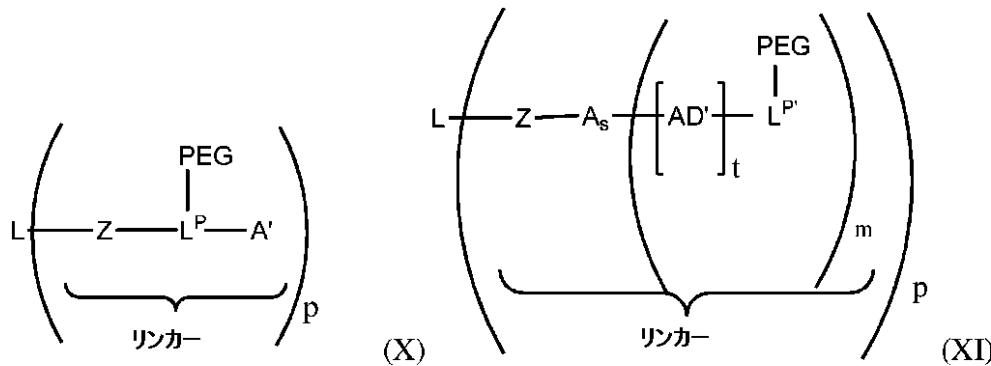


を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、 $\text{R}^{\text{P}}\text{R}$ は、チオール保護基である、項目92に記載のリンカー化合物。

(項目97)

下記のような式X、XⅠ、XⅡ、

【化214】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩であり、式中、

Lは、リガンド単位であり、

PEGは、ポリエチレンギリコール単位であり、

Z-は、ストレッチャー単位であり、

-X-Dは、薬物単位へと結合した放出可能なアセンブリー単位であり、

L^Pは、並列コネクター単位であり、

L^{P'}は、-X-Dへの共有結合による結合を形成することができる並列コネクター単位であり、

A'は、2~4個のX-D単位、好ましくは2個のX-D単位への共有結合による結合を形成することができる分岐単位であり、

Aは、任意選択の分岐単位であり、

AD'は、X-D単位への共有結合による結合を形成することができる薬物結合単位であり、

下付き文字pは、整数であり、1~14、好ましくは約2~約12（好ましくは約6~約14、約6~約12、約8~約14または約8~約12）であり、

下付き文字tは、整数であり、0~8、好ましくは0、1、2、または3であり、

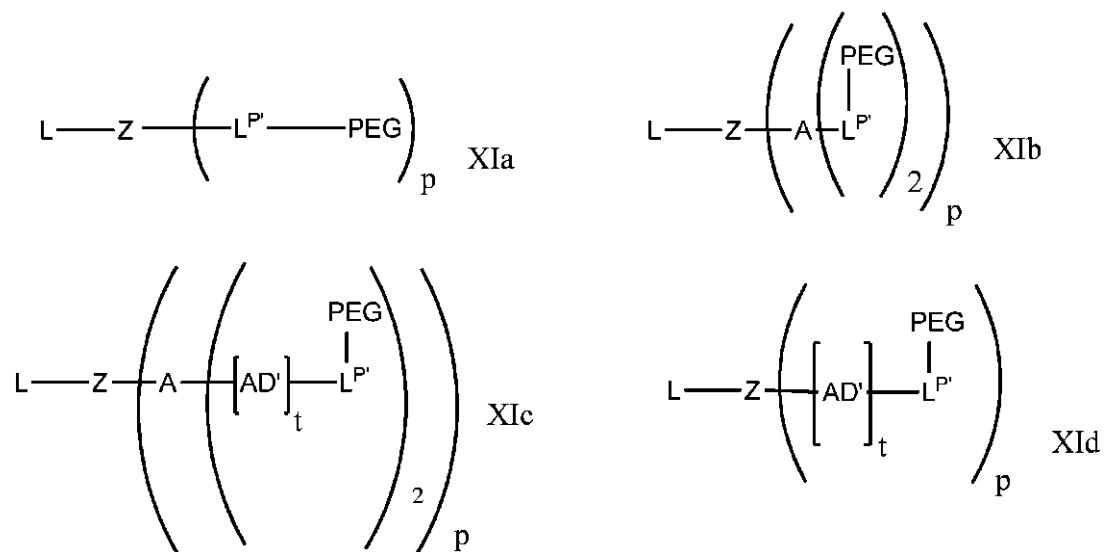
下付き文字mは、整数であり、1~4、好ましくは1または2であり、

下付き文字sは、整数であり、0または1であり、ただし、sが0であるとき、mは1であり、sが1であるとき、mは2~4である、リガンド-リンカー化合物。

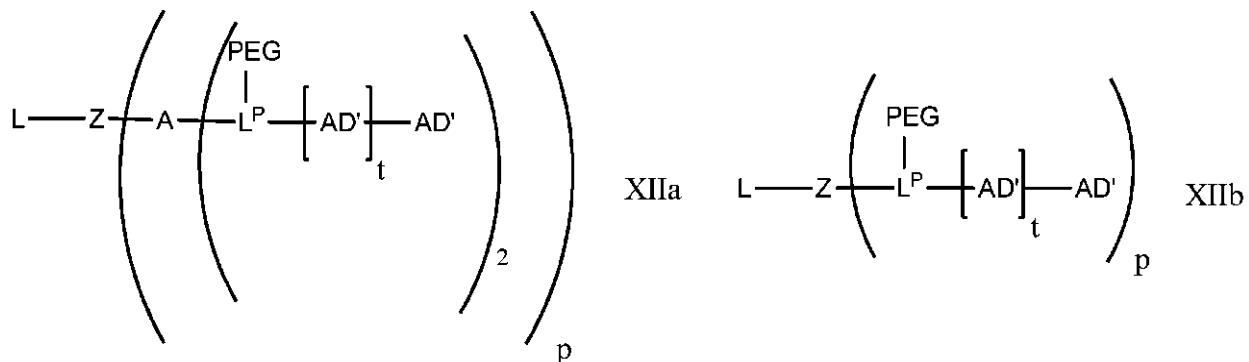
（項目98）

前記リンカー-リガンドリンカー化合物が、式XⅠa、XⅠb、XⅠc、XⅠd、XⅠIaまたはXⅠIbの構造、

【化 2 1 5 - 1】



【化 2 1 5 - 2】



を有するかまたは薬学的に許容されるその塩である、項目 9 7 に記載のリガンド - リンカ - 化合物。

(項目 9 9)

前記 P E G 単位を欠いている、または前記 P E G 単位を含有するが、前記抗体および薬物に対して直列配向で配置されているリガンド - 薬物コンジュゲートを含む医薬組成物と比較して、改善された薬物動態特性を示す、項目 6 4 から 6 8 および 8 7 から 9 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 0)

対応するコンジュゲートしていないリガンドを含む医薬組成物と比較して、同じまたは実質的に同じ薬物動態特性を示す、項目 6 4 から 6 8 および 8 7 から 9 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

(項目 1 0 1)

がんを処置する方法であって、それを必要とする被験体に有効量の項目 1 から 6 3 のいずれか一項に記載のリガンド - 薬物コンジュゲート、または項目 6 4 から 6 8 、 8 7 から 9 0 、もしくは 9 9 から 1 0 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与することを含み、前記リガンド - 薬物コンジュゲートの前記リガンド単位は、がん細胞によって発現される標的抗原に特異的に結合する、方法。

(項目 1 0 2)

前記リガンドが、 C D 1 9 、 C D 2 0 、 C D 3 0 (好ましくはキメラもしくはヒト化 A C 1 0 抗体) 、 C D 3 3 、 C D 7 0 、アルファ - v - ベータ - 6 、または L i v - 1 抗原

に特異的に結合するモノクローナル抗体である、項目1から63のいずれか一項に記載のリガンド-薬物コンジュゲート。