

【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2年1月9日(2020.1.9)

【公表番号】特表2019-503979(P2019-503979A)

【公表日】平成31年2月14日(2019.2.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-006

【出願番号】特願2017-562973(P2017-562973)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 C 0 7 K 2/00 (2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 C 0 7 K 7/04 (2006.01)
 C 0 7 K 5/083 (2006.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 38/12 (2006.01)
 A 6 1 K 38/08 (2019.01)
 C 0 7 K 5/068 (2006.01)
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)
 C 0 7 K 7/64 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68 Z N A
 C 0 7 K 2/00
 C 0 7 K 16/00
 C 0 7 K 7/04
 C 0 7 K 5/083
 A 6 1 K 39/395 C
 A 6 1 K 39/395 L
 A 6 1 K 39/395 T
 A 6 1 K 39/395 E
 A 6 1 K 39/395 U
 A 6 1 K 39/395 D
 A 6 1 K 39/395 N
 A 6 1 K 45/00
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 38/12
 A 6 1 K 38/08
 C 0 7 K 5/068
 C 0 7 K 7/06
 C 0 7 K 7/64

【手続補正書】

【提出日】令和1年11月22日(2019.11.22)

【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】

リガンド、リガンドに共有結合で連結するリンカー、及び、リンカーに共有結合で連結する少なくとも2つの活性剤を含む、リガンド-薬物複合体であって：

リンカーが、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、

活性剤の少なくとも2つが、アミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、リガンド-薬物複合体。

【請求項2】

活性剤の少なくとも2つが、リシン、5-ヒドロキシリシン、4-オキサリシン、4-チアリシン、4-セレナリシン、4-チアホモリシン、5,5-ジメチルリシン、5,5-ジフルオロリシン、trans-4-デヒドロリシン、2,6-ジアミノ-4-ヘキシン酸、cis-4-デヒドロリシン、6-N-メチルリシン、ジアミノピメリン酸、オルニチン、3-メチルオルニチン、 -メチルオルニチン、シトルリン、及び/又はホモシトルリンの側鎖に共有結合で連結する、請求項1に記載の複合体。

【請求項3】

活性剤の少なくとも2つが、リシン又はオルニチンの側鎖に共有結合で連結する、請求項2に記載の複合体。

【請求項4】

複数のアミノ酸が、 -アミノ酸又は -アミノ酸を含む、請求項1~3のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項5】

複数のアミノ酸が、アラニン、アスパルテート、アスパラギン、グルタメート、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、リシン、オルニチン、プロリン、セリン及び/又はトレオニンを含む、請求項1~4のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項6】

ペプチドが、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン又はバリンであるアミノ酸を含まない、請求項1~5のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項7】

ペプチドが、2~20個のアミノ酸を含む、請求項1~6のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項8】

ペプチドのN-末端又はC-末端が、活性剤の少なくとも1つをペプチドに共有結合でつなげる基で置換されている、請求項1~7のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項9】

ペプチドのN-末端又はC-末端が、リガンドをペプチドに共有結合でつなげる基で置換されている、請求項1~8のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項10】

リンカーが、O-置換オキシムを含み、

i) オキシムの酸素原子が、オキシムをペプチドに共有結合でつなげる基で置換され、

オキシムの炭素原子が、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる基で置換されているか、又は

ii) オキシムの炭素原子が、オキシムをペプチドに共有結合でつなげる基で置換され、

オキシムの酸素原子が、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる基で置換されている、

請求項1~9に記載の複合体。

【請求項11】

リンカーが、1~100個の炭素原子を有するアルキレンを含み、

i) アルキレンが、少なくとも1つの不飽和結合を含むか、

ii) アルキレンの少なくとも1個の炭素原子が、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)から選択される1個以上のヘテロ原子により置き換えられているか、又は

iii) アルキレンが、1~20個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルキルでさらに置換さ

れている、

請求項1~10に記載の複合体。

【請求項12】

リンカーが、チオエーテル結合によりリガンドに共有結合しており、チオエーテル結合が、リガンドのシステインの硫黄原子を含む、請求項1~11のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項13】

リガンドが、イソプレノイド転移酵素により認識されるC-末端アミノ酸モチーフを含み、チオエーテル結合が、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項12に記載の複合体。

【請求項14】

アミノ酸モチーフが、配列CYYXであり、Cがシステインを表し、Yが、それぞれの発生に対して独立して、脂肪族アミノ酸を表し、Xが、それぞれの発生に対して独立して、グルタミン、グルタメート、セリン、システイン、メチオニン、アラニン又はロイシンを表し、チオエーテル結合が、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項13に記載の複合体。

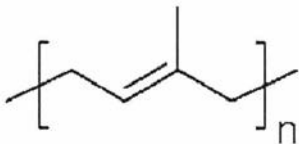
【請求項15】

アミノ酸モチーフが、CVIM又はCVLLである、請求項13又は14に記載の複合体。

【請求項16】

チオエーテル結合が、

【化1】



により表される少なくとも1個のイソプレニルユニットの炭素原子を含み、nが少なくとも2である、請求項12~15のいずれか一項に記載の複合体。

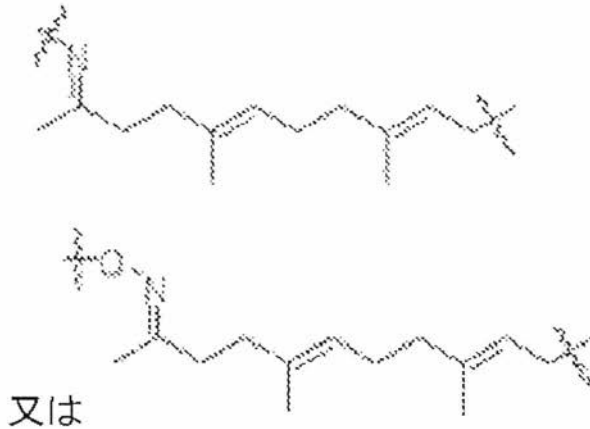
【請求項17】

リンカーが、オキシムを含み、イソプレニルユニットが、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる、請求項16に記載の複合体。

【請求項18】

リンカーが：

【化2】



を含む、請求項16又は17に記載の複合体。

【請求項19】

リンカーが、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$ 、 $-((\text{CH}_2)_p\text{V})_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{Y}-$ 、 $-((\text{CH}_2)_p\text{V})_q(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-\text{Y}(((\text{CH}_2)_p\text{V})_q)-$ 又は $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{YCH}_2-$ により表される接続ユニットを含み、

式中：

r が0～10の整数であり、

p が1～10の整数であり、

q が1～20の整数であり、

V 及び Y が、それぞれ独立して、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-\text{NR}_{21}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}-$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{SO}_2-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}_{25}-$ であり、

R_{21} から R_{25} が、それぞれ独立して、水素、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_6\sim\text{C}_{20})$ アリール又は $(\text{C}_1\sim\text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_3\sim\text{C}_{20})$ ヘテロアリールである、請求項1～18のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項20】

リンカーが、 $-((\text{CH}_2)_p\text{V})_q-$ により表される接続ユニットを含む、請求項19に記載の複合体。

【請求項21】

V 及び Y が、それぞれ独立して、 $-O-$ である、請求項19又は20に記載の複合体。

【請求項22】

r が2であり、

p が2であり、

q が2、5又は11であり、

V が $-O-$ である、請求項19～21のいずれか一項に記載の複合体。

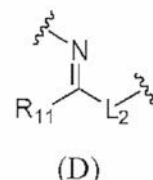
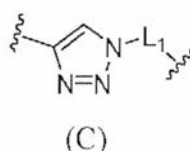
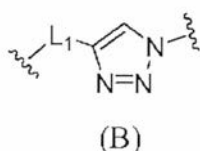
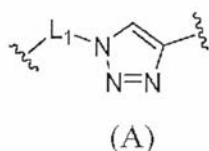
【請求項23】

リンカーが、1,3-双極子環状付加反応、ヘテロ-ディールス-アルダー反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応又はクリック反応により形成される結合ユニットをさらに含む、請求項1～22のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項24】

結合ユニットが、式A、B、C又はD、好ましくはC又はD：

【化3】



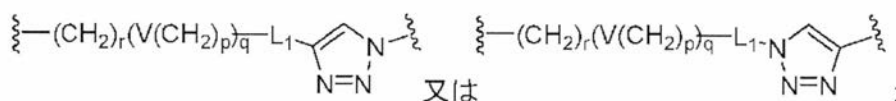
により表され、式中：

L_1 が、単結合、又は1~30個、好ましくは12個の炭素原子を有するアルキレンであり、 R_{11} が、水素、又は1~10個の炭素原子を有するアルキル、好ましくはメチルであり、 L_2 が、1~30個、好ましくは11個の炭素原子を有するアルキレンである、請求項23に記載の複合体。

【請求項25】

リンカーが：

【化4】



を含み、式中、

V が、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{21}-$ 、 $-C(O)NR_{22}-$ 、 $-NR_{23}C(O)-$ 、 $-NR_{24}SO_2-$ 又は $-SO_2NR_{25}-$ 、好ましくは $-O-$ であり、 R_{21} から R_{25} が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル($C_6 \sim C_{20}$)アリアル又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル($C_3 \sim C_{20}$)ヘテロアリアルであり、 r が、1~10の整数、好ましくは3であり、 p が、0~10の整数、好ましくは2であり、 q が、1~20、好ましくは2~20の整数であり、 L_1 が単結合である、請求項23又は24に記載の複合体。

【請求項26】

少なくとも2つの活性剤のそれぞれが、1つ以上のリンカーによりアミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、請求項1~25のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項27】

リンカーの少なくとも1つが、分岐リンカーである、請求項26に記載の複合体。

【請求項28】

ちょうど1つの分岐リンカーがペプチドに連結する、請求項27に記載の複合体。

【請求項29】

少なくとも2つ、3つ又は4つの分岐リンカーが、ペプチドに共有結合で連結する、請求項27に記載の複合体。

【請求項30】

各分岐リンカーが、少なくとも2つの活性剤に連結する、請求項26~29のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項31】

少なくとも1つの分岐リンカーが、2つの異なる活性剤に連結する、請求項27~29に記載の複合体。

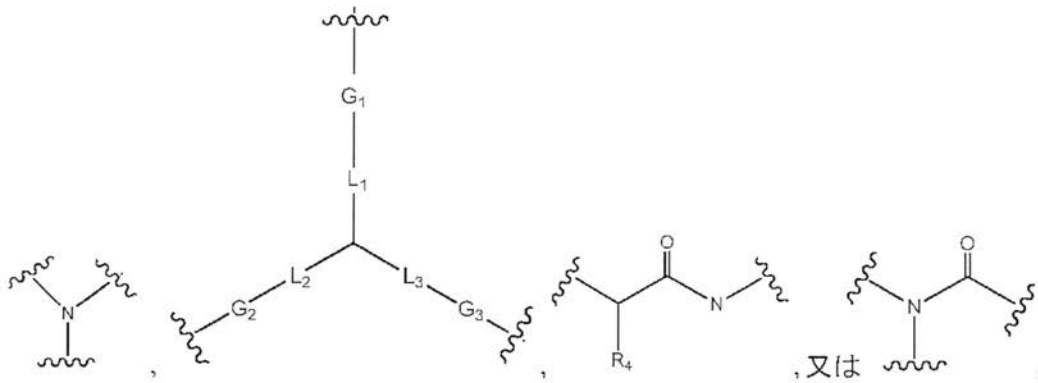
【請求項32】

各分岐リンカーが、分岐ユニットを含み、各活性剤が、二次リンカーを介して分岐ユニットに連結し、分岐ユニットが、一次リンカーによりペプチドに連結する、請求項27~31のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 3 3】

少なくとも1つの分岐ユニットが、構造：

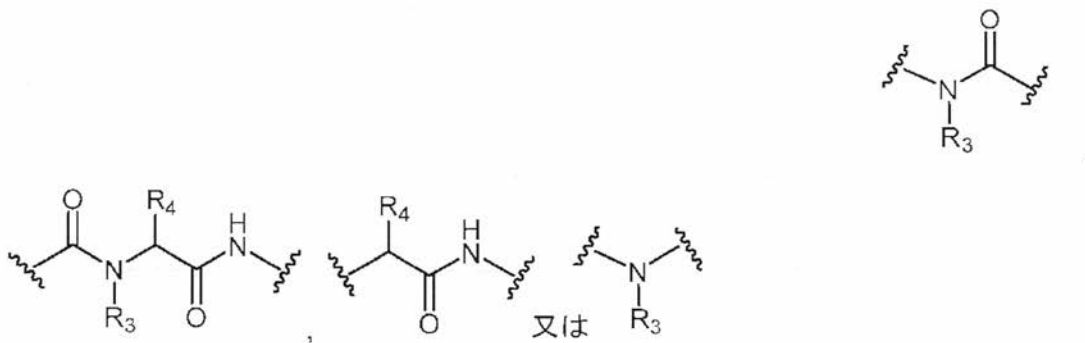
【化 5】



を有し、式中、 L_1 、 L_2 、 L_3 が、それぞれ独立して、直接結合又は $-C_nH_{2n}-$ であり、 n が1~30の整数であり、

G_1 、 G_2 、 G_3 が、それぞれ独立して、直接結合、

【化 6】



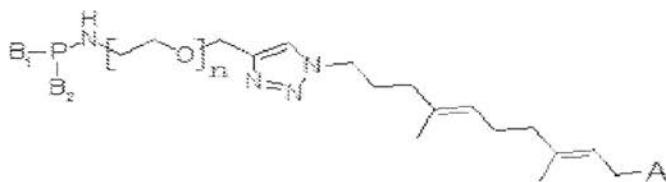
であり、式中、 R_3 が、水素又は $C_1 \sim C_{30}$ アルキルであり、

R_4 が、水素又は $-L_4-COOR_5$ であり、 L_4 が、直接結合又は $-C_nH_{2n}-$ であり、 n が1~10の整数であり、 R_5 が、水素又は $C_1 \sim C_{30}$ アルキルである、請求項32に記載の複合体。

【請求項 3 4】

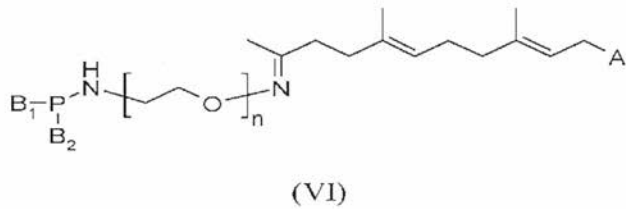
以下の構造：

【化 7】



(V)

【化 8】



の 1 つを含み、式中：

A がリガンドを表し、

P がペプチドを表し、

B₁ が第 1 の活性剤を表し、

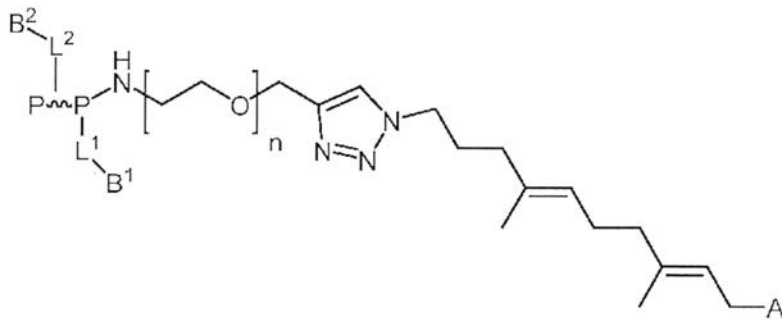
B₂ が第 2 の活性剤を表し、

n が 1 ~ 20 の整数である、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の複合体。

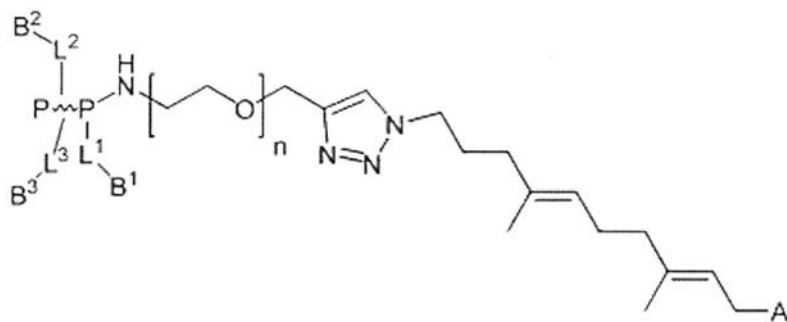
【請求項 3 5】

以下の構造：

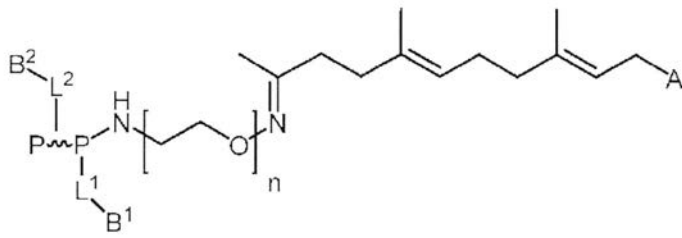
【化 9】



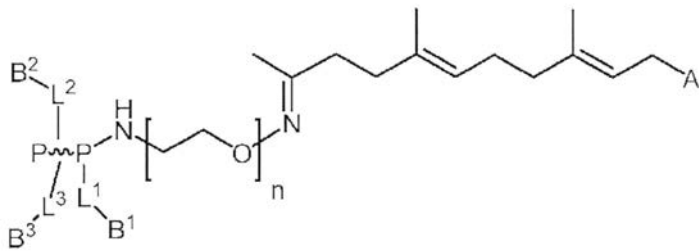
【化 1 0】



【化 1 1】



【化 1 2】



の 1 つを含み、式中、
A がリガンドを表し、

【化 1 3】



がペプチドを表し、

B_1 が第 1 の活性剤を表し、

B_2 が第 2 の活性剤を表し、

B_3 が第 3 の活性剤を表し、

L_1 が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

L_2 が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

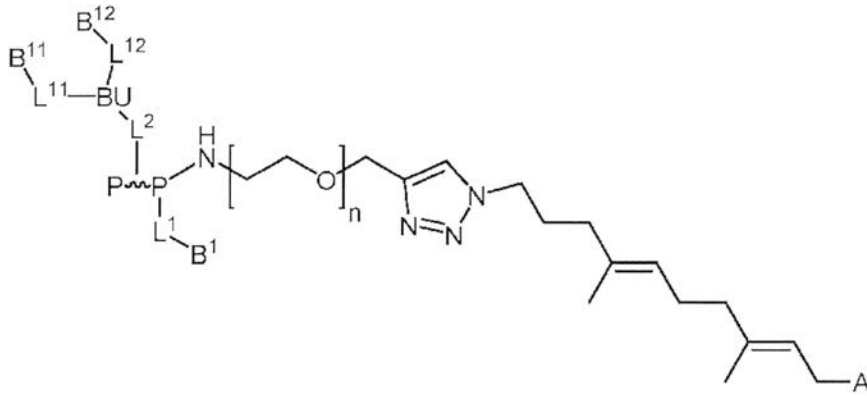
L_3 が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

n が 1 ~ 20 の整数である、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の複合体。

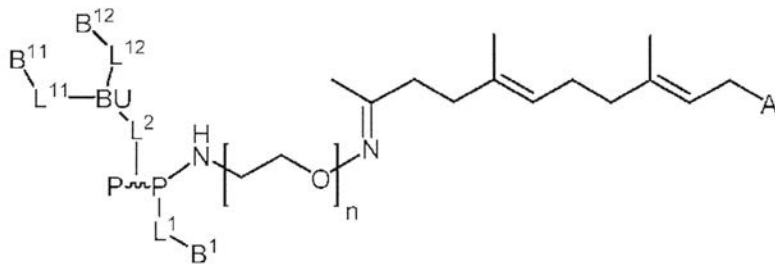
【請求項 3 6】

以下の構造：

【化 1 4】



【化 1 5】



の 1 つ を含み、式中、
A がリガンドを表し、

【化 1 6】

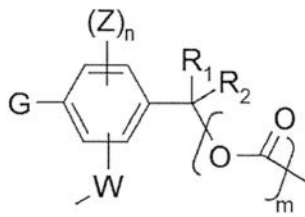


がペプチドを表し、
 B_1 が第1の活性剤を表し、
 B_{11} が第2の活性剤を表し、
 B_{12} が第3の活性剤を表し、
 L_1 がリンカーを表し、
 L_2 がリンカーを表し、
 L_{11} が、任意選択で切断基を含む二次リンカーを表し、
 L_{12} が、任意選択で切断基を含む二次リンカーを表し、
 BU が分岐ユニットを表し、
 n が 1 ~ 20 の整数である、請求項 1 ~ 33 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 3 7】

少なくとも1つの活性剤が、式：

【化17】



を有する切断基を介してリンカーに連結し、式中：

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し

Wが、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、 $-P(O)R''NR'-$ 、 $-S(O)NR'-$ 又は $-PO_2NR'-$ を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPが、好ましくはフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、モノ若しくはジカルボキシル $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルチオ、モノ若しくはジ $(C_1 \sim C_8)$ アルキルアミノ、 $(C_3 \sim C_{20})$ ヘテロアリール又は $(C_6 \sim C_{20})$ アリールであり、

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1~3の整数であり、

mが0又は1、好ましくは1であり、

R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル若しくは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル環を形成する、請求項1~36のいずれか一項に記載の複合体。

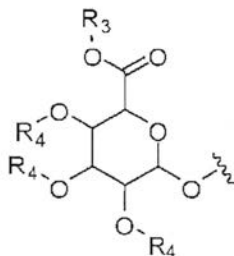
【請求項38】

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、アミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ又はニトロを表す、請求項37に記載の複合体。

【請求項39】

Gが、

【化18】



であり、

R₃が、水素又はカルボキシル保護基であり、

各R₄が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基である、請求項37又は38に記載の複合体

【請求項40】

R₃が水素であり、各R₄が水素である、請求項39に記載の複合体。

【請求項41】

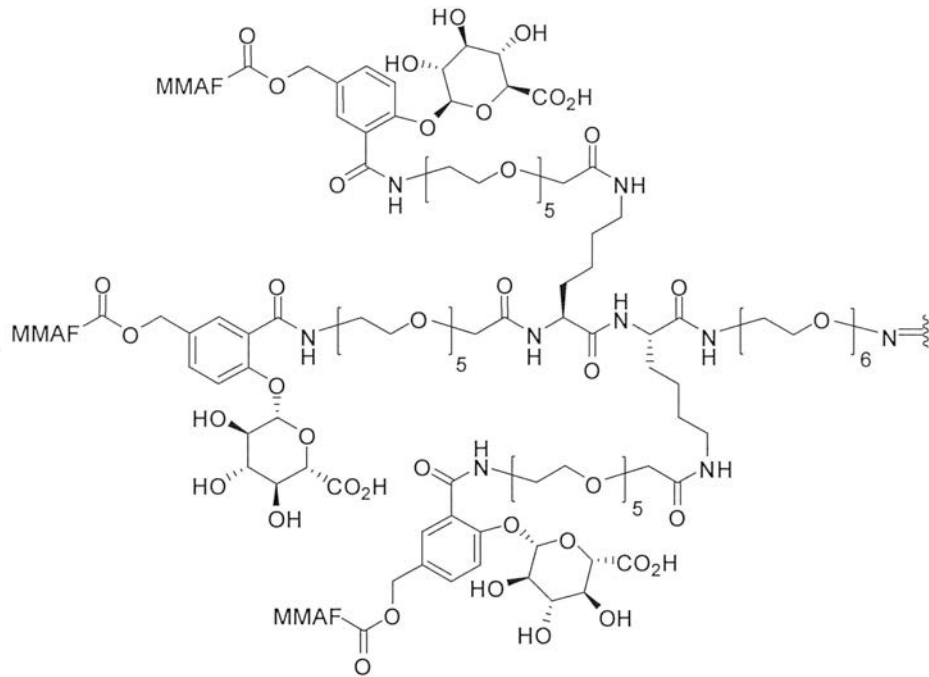
Wが、 $-C(O)NR'-$ を表し、C(O)が、フェニル環に結合しており、NR'がLに結合している、請求項37~40のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 2】

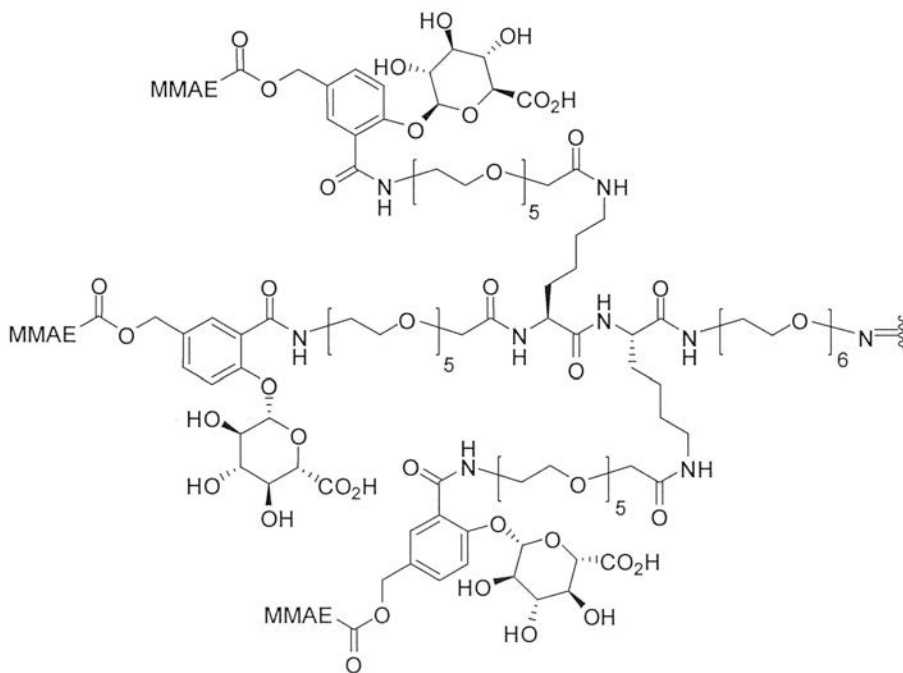
R_1 及び R_2 が、それぞれ水素を表す、請求項 37 ~ 41 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 3】

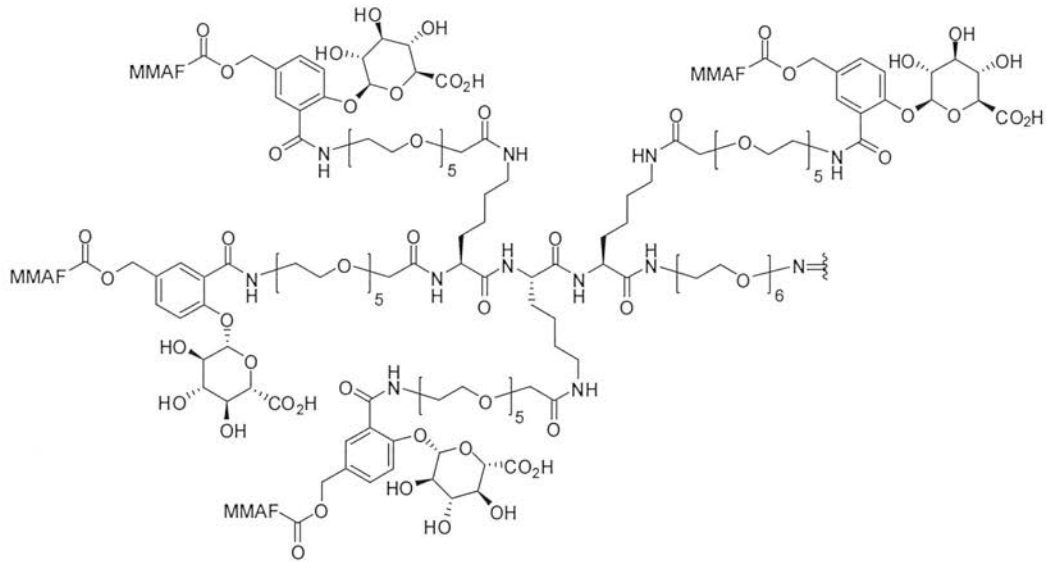
【化 1 9】



【化 2 0】

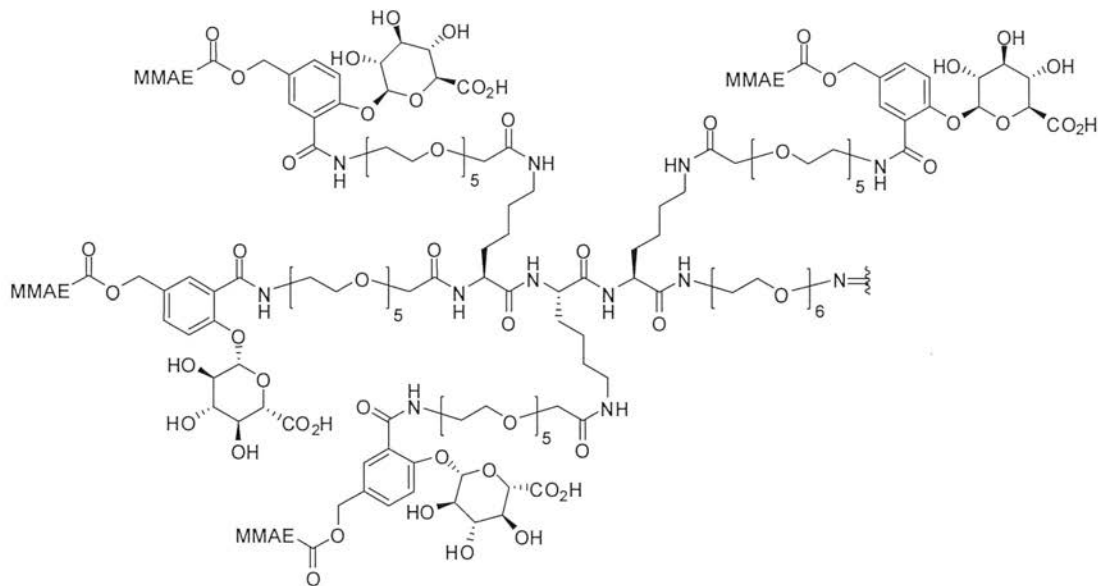


【化 2 1】



、又は

【化 2 2】



を含む、請求項1～42のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 4】

リガンドが抗体である、請求項1～43のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 5】

リガンドが、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、抗体断片、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、Fv、一本鎖Fv(「scFv」)、二特異性抗体、直鎖状抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体又は抗体の抗原結合性部分を含む融合タンパク質である、請求項1～44のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 4 6】

リガンドが、ムロモナブ-CD3 アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ、セツキシマブ、ABT-806、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セルトリズマブ、ロ

ミブロスチム、AMG-531、ゴリムマブ、ウステキヌマブ、ABT-874、ベラタセプト、ベリムマブ、アタシセプト、抗CD20抗体、カナキヌマブ、トシリズマブ、アトリズマブ、メボリズマブ、ペルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ、チシリムマブ、イビリムマブ、ID EC-114、イノツズマブ、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、テプリズマブ、オテリキシズマブ、カツマキソマブ、抗EpCAM抗体IGN101、アデカツムマブ、オレゴボマブ、ジヌツキシマブ、ギレンツキシマブ、デノスマブ、バピネウズマブ、モタビズマブ、エファンクマブ、ラキシバクマブ、LY2469298及びペルツズマブから選択される、請求項1～45のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項47】

各活性剤が、化学療法剤及び毒素から独立して選択される、請求項1～46のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項48】

各活性剤が：

(a)エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、メシル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ロイコポリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、ウレドーパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロールメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンプトテシン、トポテカン、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼルシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン、クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、カリケアミシン、カリケアミシンガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ジネミシン、ジネミシンA、クロドロネート、エスペラミシン、ネオカルジノスタチンクロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アンチマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルブシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、リポソームドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、5-フルオロウラシル、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトレキサート、デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エフロルニチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジ

コン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及び
アングイジン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、
ミトラクトール、ピボプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シクロホスファミド、
チオテパ、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤、ドセタキセル、
クロランブシル、ゲムシタピン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、
カルボプラチン、ピンブラスチン、白金、エトポシド、イホスファミド、ミトキサントロン、
ピンクリスチン、ピノレルピン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、
ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CPT-11、トポイソメラーゼ
阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン、レチノイン酸、カペシタピン又は先
述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物又は酸、

(b)モノカイン、リンフォカイン、従来からのポリペプチドホルモン、上皮小体ホルモン、
チロキシン、リラキシン、プロリラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、
甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、プロ
ラクチン、胎盤性ラクトゲン、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミューラー管阻害物質、
マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒピン、アクチビン、血管内皮増殖因子、ト
ロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン- α 、
インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子(「CSF」)、マクロ
ファージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン(「IL」)、I
L-1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、
腫瘍壊死因子、TNF- α 、TNF- β 、ポリペプチド因子、LIF、kitリガンド又は先述のい
ずれかの組合せ、

(c)ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、アマニチン、
 α -アマニチン、アマニチン誘導体、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピ
ン誘導体、テトロドトキシン、プレボトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、チュー
ブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド類、カリケアミシン、ダウノマイシン、
ドキシソルピシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、オーリスタチ
ン(例えば、オーリスタチンE(MMAE)又はオーリスタチンF(MMAF))、ドラスタチン類似体、
クリプトフィシン、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体及び代謝産物(例えば、SN-38
)、リゾキシン、リゾキシン誘導体、CC-1065、CC-1065類似体若しくは誘導体、デュオカ
ルマイシン、エンジン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、アゾナフィド、アブリ
ジン、トキシノイド又は先述のいずれかの組合せ、

(d)親和性リガンドであって、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体又は
先述のいずれかの組合せである、親和性リガンド、

(e)放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビ
ジン、ジゴキシゲニン、不完全抗原、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する
核酸分子、又は先述のいずれかの組合せ、

(f)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗菌剤及び抗寄生虫剤又は先
述のいずれかの組合せ、

(g)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン
、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン又はトレミフェン、

(h)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レ
トロゾール又はアナストロゾール、

(i)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン又はトロキサシ
タピン、

(j)アロマターゼ阻害剤、

(k)タンパク質キナーゼ阻害剤、

(l)脂質キナーゼ阻害剤、

(m)アンチセンスオリゴヌクレオチド、

(n)リボザイム、

(o)ワクチン、並びに

(p) 抗血管形成剤

から独立して選択される、請求項1~47のいずれか一項に記載の複合体。

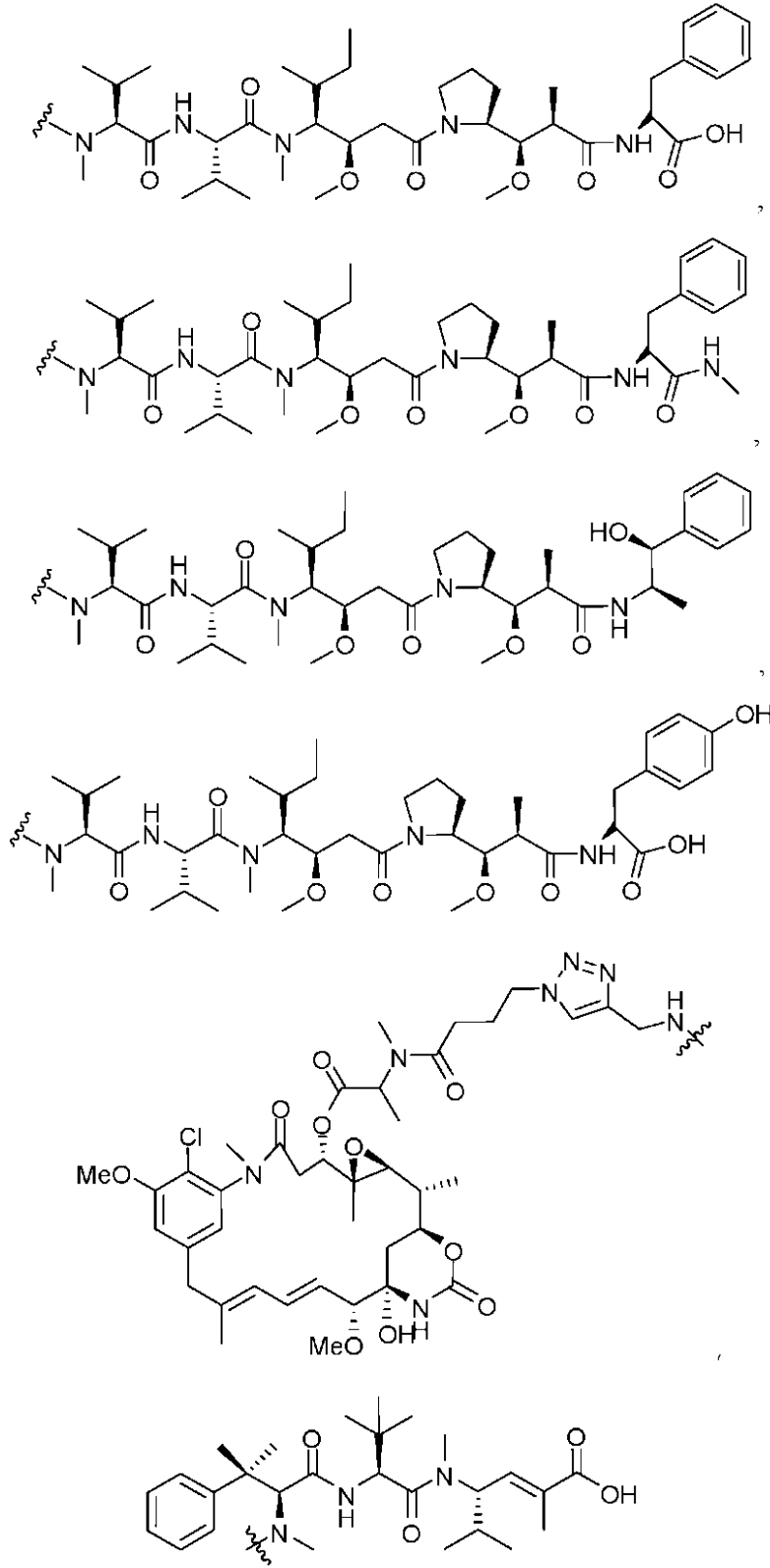
【請求項49】

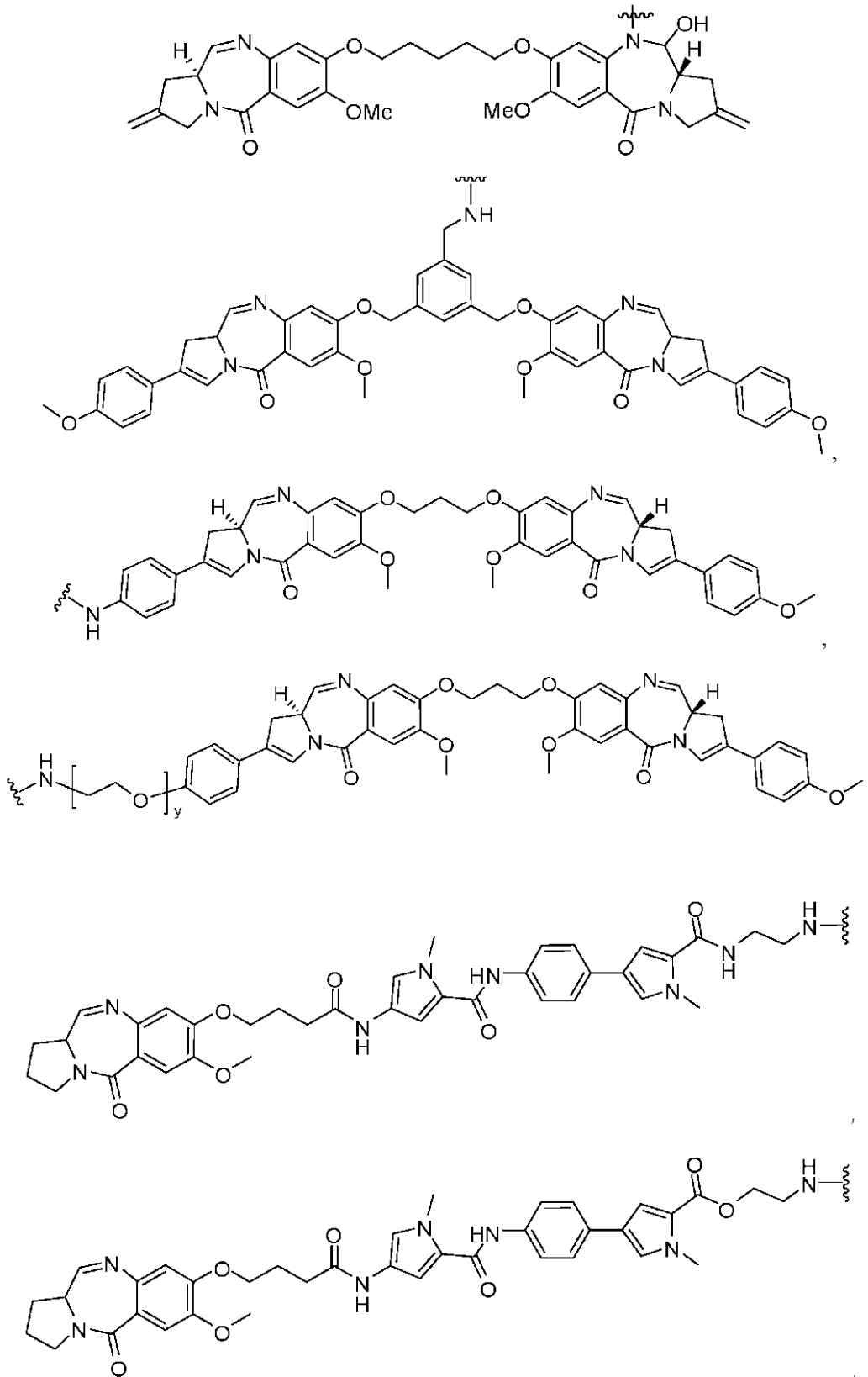
各活性剤が、アマニチン、オーリスタチン、カリケアミシン、カンプトテシン、クリプトフィシン、ダウノマイシン、ドラスタチン、ドキソルビシン、デュオカルマイシン、エポチロン、エスペラミシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、メトトレキサート、モノメチルオーリスタチンE(「MMAE」)、モノメチルオーリスタチンF(「MMAF」)、ピロロベンゾジアゼピン、リゾキシシン、SG2285、チューブリシン、ビンデシン及びトキシソイド、又は先述のいずれか1つの誘導体から独立して選択される、請求項1~47のいずれか一項に記載の複合体。

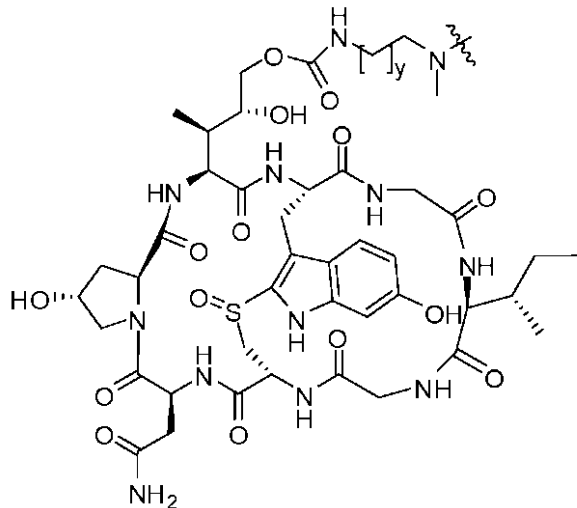
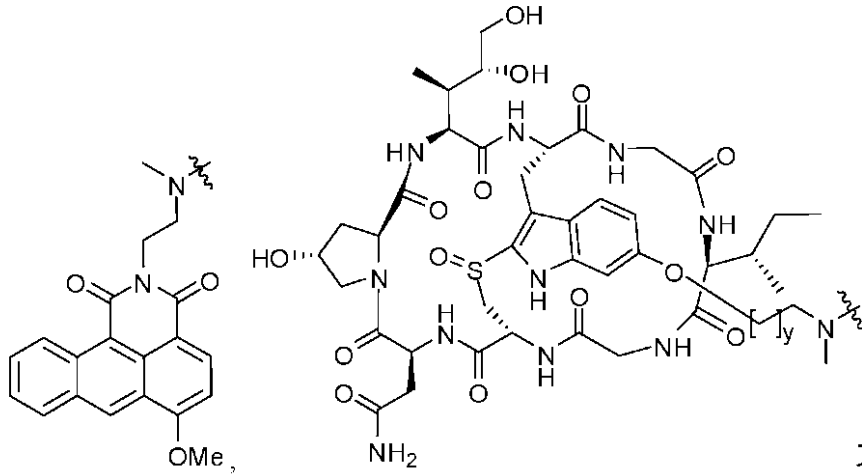
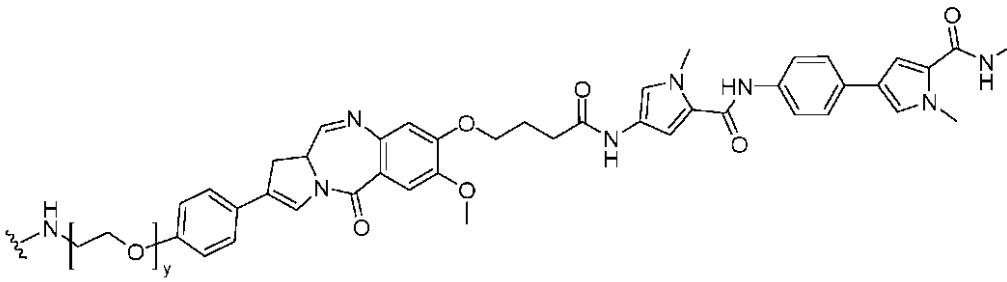
【請求項50】

各活性剤が、：

【化 2 3】







から独立して選択され、式中、 y が1~10の整数である、請求項1~47のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項51】

請求項1~50のいずれか一項に記載の複合体及び少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤を含む、がんの処置に使用するための医薬組成物。

【請求項52】

生体分子とプロドラッグとを反応させるステップを含み、
生体分子が、リガンド及びケトン又はアルデヒドを含み、
プロドラッグが、アルコキシアミンを含み、
反応により、オキシムが生成され、それにより、リガンドがプロドラッグに共有結合でつながる、請求項1~50のいずれか一項に記載のリガンド-薬物複合体を作る方法。

【請求項53】

リガンドをイソプレニル化し、それにより、生体分子を生成するステップをさらに含み

リガンドが、イソプレニル化配列を含み、
 リガンドをイソプレニル化するステップが、リガンドをイソプレノイド転移酵素及びイソプレノイド転移酵素基質とインキュベートするステップを含み、
 基質が、ケトン又はアルデヒドを含む、請求項52に記載の方法。

【請求項54】

リガンドをイソプレニル化するステップを含み、
 リガンドが、イソプレニル化配列を含み、
 リガンドをイソプレニル化するステップが、リガンドをイソプレノイド転移酵素及びイソプレノイド転移酵素基質とインキュベートするステップを含み、
 基質が、活性剤を含む、
 請求項1~50のいずれか一項に記載のリガンド-薬物複合体を作るための方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0847

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0847】

等価物

当業者は、日常の実験を使用するだけで、本明細書に記載されている本発明の特定の実施形態の多くの等価物を認識すると考えられる、又は確かめることができる。そのような等価物は、添付する特許請求の範囲に包含されるよう意図されている。

いくつかの実施形態を以下に示す。

項1

リガンド、リガンドに共有結合で連結するリンカー、及び、リンカーに共有結合で連結する少なくとも2つの活性剤を含む、リガンド-薬物複合体であって：

リンカーが、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、

活性剤の少なくとも2つが、アミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、リガンド-薬物複合体

。

項2

リガンドが抗体である、項1に記載の複合体。

項3

活性剤の少なくとも2つが、リシン、5-ヒドロキシリシン、4-オキサリシン、4-チアリシン、4-セレナリシン、4-チアホモリシン、5,5-ジメチルリシン、5,5-ジフルオロリシン、trans-4-デヒドロリシン、2,6-ジアミノ-4-ヘキシン酸、cis-4-デヒドロリシン、6-N-メチルリシン、ジアミノピメリン酸、オルニチン、3-メチルオルニチン、-メチルオルニチン、シトルリン、及び/又はホモシトルリンの側鎖に共有結合で連結する、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項4

活性剤の少なくとも2つが、リシン又はオルニチンの側鎖に共有結合で連結する、項3に記載の複合体。

項5

複数のアミノ酸が、L-アミノ酸を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項6

複数のアミノ酸が、D-アミノ酸を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項7

複数のアミノ酸が、-アミノ酸を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項8

複数のアミノ酸が、-アミノ酸を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項9

複数のアミノ酸が、アラニン、アスパルテート、アスパラギン、グルタメート、グルタ

ミン、グリシン、ヒスチジン、リシン、オルニチン、プロリン、セリン及び/又はトレオニンを含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 0

ペプチドが、イソロイシン、メチオニン、ロイシン、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン又はバリンであるアミノ酸を含まない、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 1

ペプチドが、2から20個のアミノ酸を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 2

ペプチドのN-末端又はC-末端が、少なくとも1つの活性剤をペプチドに共有結合でつなげる基で置換されている、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 3

ペプチドのN-末端又はC-末端が、リガンドをペプチドに共有結合でつなげる基で置換されている、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 4

リンカーが、O-置換オキシムを含み、オキシムの酸素原子が、オキシムをペプチドに共有結合でつなげる基で置換され、オキシムの炭素原子が、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる基で置換されている、先行する項に記載の複合体。

項 1 5

リンカーが、O-置換オキシムを含み、オキシムの炭素原子が、オキシムをペプチドに共有結合でつなげる基で置換され、オキシムの酸素原子が、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる基で置換されている、先行する項に記載の複合体。

項 1 6

リンカーが、1から100個の炭素原子を有するアルキレンを含み、アルキレンが、少なくとも1つの不飽和結合を含み、アルキレンの少なくとも1個の炭素原子が、窒素(N)、酸素(O)及び硫黄(S)から選択される1個以上のヘテロ原子により置き換えられ、アルキレンが、1から20個の炭素原子を有する少なくとも1つのアルキルでさらに置換されている、先行する項に記載の複合体。

項 1 7

リンカーが、チオエーテル結合によりリガンドに共有結合しており、チオエーテル結合が、リガンドのシステインの硫黄原子を含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 8

リガンドが、イソプレノイド転移酵素により認識されるC-末端アミノ酸モチーフを含み、チオエーテル結合が、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、項17に記載の複合体。

項 1 9

アミノ酸モチーフが、配列CYYXであり、Cがシステインを表し、Yが、それぞれの発生に対して独立して、脂肪族アミノ酸を表し、Xが、それぞれの発生に対して独立して、グルタミン、グルタメート、セリン、システイン、メチオニン、アラニン又はロイシンを表し、チオエーテル結合が、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、項18に記載の複合体。

項 2 0

アミノ酸モチーフが配列CYYXであり、
Yが、それぞれの発生に対して独立して、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン又はバリンを表す、項19に記載の複合体。

項 2 1

アミノ酸モチーフが、配列CVIM又はCVLLである、項20に記載の複合体。

項 2 2

アミノ酸モチーフに先行するアミノ酸7個の少なくとも1個がグリシンである、項18から21のいずれか一項に記載の複合体。

項 2 3

アミノ酸モチーフに先行するアミノ酸7個の少なくとも3個が、それぞれ独立して、グリシン及びプロリンから選択される、項22に記載の複合体。

項 2 4

アミノ酸モチーフに先行するアミノ酸1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個又は10個のそれぞれが、グリシンである、項23に記載の複合体。

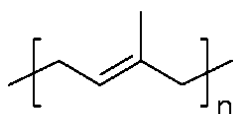
項 2 5

リガンドのC-末端が、アミノ酸配列GGGGGGGCVIMを含む、項24に記載の複合体。

項 2 6

チオエーテル結合が、

【化 2 1 0】



により表される少なくとも1個のイソプレニルユニットの炭素原子を含む、項17から25のいずれか一項に記載の複合体。

項 2 7

nが少なくとも2である、項26に記載の複合体。

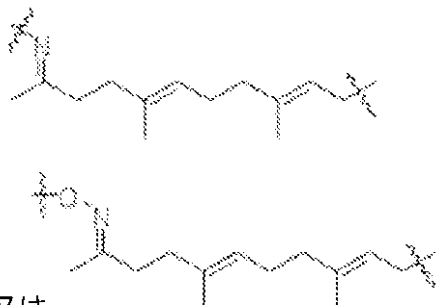
項 2 8

リンカーが、オキシムを含み、少なくとも1個のイソプレニルユニットが、オキシムをリガンドに共有結合でつなげる、項26又は27に記載の複合体。

項 2 9

リンカーが：

【化 2 1 1】



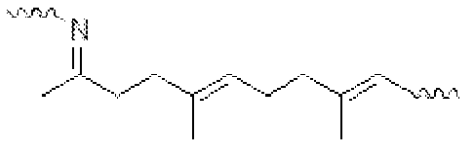
又は

を含む、項28に記載の複合体。

項 3 0

リンカーが：

【化 2 1 2】

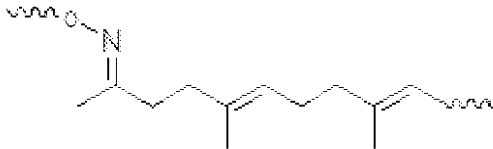


を含む、項28に記載の複合体。

項 3 1

リンカーが：

【化 2 1 3】

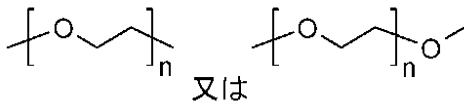


を含む、項28に記載の複合体。

項 3 2

リンカーが、

【化 2 1 4】



により表される少なくとも1個のポリエチレングリコールユニットを含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 3 3

リンカーが、1から20個の $-OCH_2CH_2-$ ユニットを含む、項32に記載の複合体。

項 3 4

リンカーが、4から20個の $-OCH_2CH_2-$ ユニットを含む、項32に記載の複合体。

項 3 5

リンカーが、3から12個の $-OCH_2CH_2-$ ユニットを含む、項32に記載の複合体。

項 3 6

リンカーが、1から12個の $-OCH_2CH_2-$ ユニットを含む、項32に記載の複合体。

項 3 7

リンカーが、オキシムを含み、少なくとも1個のポリエチレングリコールユニットが、オキシムをペプチドに共有結合でつなげる、項32から36のいずれか一項に記載の複合体。

項 3 8

リンカーが、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ により表される接続ユニットを含み、式中：

r が0から10の整数、好ましくは2であり、

p が0から12の整数、好ましくは2であり、

q が1から20、好ましくは4から20の整数であり、

V が、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR_{21}-$ 、 $-C(O)NR_{22}-$ 、 $-NR_{23}C(O)-$ 、 $-NR_{24}SO_2-$ 又は $-SO_2NR_{25}-$ 、好ましくは $-O-$ であり、

R_{21} から R_{25} が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_6 \sim C_{20})$ アリール又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキル $(C_3 \sim C_{20})$ ヘテロアリールである、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 3 9

リンカーが、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_q-$ 、 $-((CH_2)_pV)_q-$ 、 $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_qY-$ 、 $-((CH_2)_pV)_q(CH_2)_r-$ 、 $-Y(((CH_2)_pV)_q-$ 又は $-(CH_2)_r(V(CH_2)_p)_qYCH_2-$ により表される接続ユニットを含

み、

式中：

rが0から10の整数であり、

pが1から10の整数であり、

qが1から20の整数であり、

V及びYが、それぞれ独立して、単結合、-O-、-S-、-NR_{2,1}-、-C(O)NR_{2,2}-、-NR_{2,3}C(O)-、-N

R_{2,4}SO₂-又は-SO₂NR_{2,5}-であり、

R_{2,1}からR_{2,5}が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C_{2,0})アリアル又は(C₁~C₆)アルキル(C₃~C_{2,0})ヘテロアリアルである、項1から37のいずれか一項に記載の複合体。

項 4 0

qが4から20の整数である、項38又は39に記載の複合体。

項 4 1

qが6から20の整数である、項38又は39に記載の複合体。

項 4 2

qが2から12の整数である、項38又は39に記載の複合体。

項 4 3

qが2、5又は11である、項38又は39に記載の複合体。

項 4 4

rが2である、項38から43のいずれか一項に記載の複合体。

項 4 5

pが2である、項38から44のいずれか一項に記載の複合体。

項 4 6

V及びYが、それぞれ独立して、-O-である、項39から45のいずれか一項に記載の複合体

。

項 4 7

rが2であり、

pが2であり、

qが2、5又は11であり、

Vが-O-である、項38又は39に記載の複合体。

項 4 8

リンカーが、-(CH₂CH₂X)_w-により表される接続ユニットを含み、式中：

Xが、-O-、(C₁~C₈)アルキレン又は-NR_{2,1}-、好ましくは-O-を表し、

R_{2,1}が、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C_{2,0})アリアル又は(C₁~C₆)アルキル(C₃~C_{2,0})ヘテロアリアル、好ましくは水素を表し、

wが、1から20の整数、好ましくは4から12である、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 4 9

リンカーが、1,3-双極子環状付加反応、ヘテロ-ディールス-アルダー反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応又はクリック反応により形成される結合ユニットを含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体

。

項 5 0

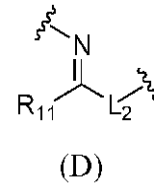
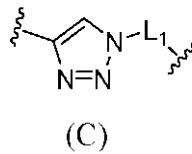
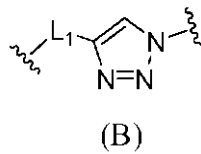
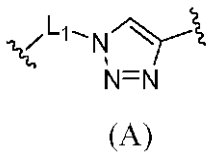
結合ユニットが、アセチレンとアジドの間の反応、又はアルデヒド若しくはケトン基とヒドラジン若しくはアルコキシアミンの間の反応により形成される、項49に記載の複合体

。

項 5 1

結合ユニットが、式A、B、C又はDのいずれか1つ、好ましくはC又はD：

【化 2 1 5】



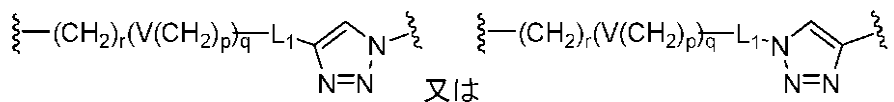
により表され、式中：

L_1 が、単結合、又は1から30個、好ましくは12個の炭素原子を有するアルキレンであり、 R_{11} が、水素、又は1から10個の炭素原子を有するアルキル、好ましくはメチルであり、 L_2 が、1から30個、好ましくは11個の炭素原子を有するアルキレンである、項50に記載の複合体。

項 5 2

リンカーが：

【化 2 1 6】



を含み、式中、

V が、単結合、-O-、-S-、-NR₂₁-、-C(O)NR₂₂-、-NR₂₃C(O)-、-NR₂₄SO₂-又は-SO₂NR₂₅-、好ましくは-O-であり、

R_{21} から R_{25} が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル(C₆~C₂₀)アリール又は(C₁~C₆)アルキル(C₃~C₂₀)ヘテロアリールであり、

r が、1から10の整数、好ましくは3であり、

p が、0から10の整数、好ましくは2であり、

q が、1から20、好ましくは2から20の整数であり、

L_1 が単結合である、項51に記載の複合体。

項 5 3

少なくとも2つの活性剤のそれぞれが、1つ以上のリンカーによりアミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 5 4

活性剤をアミノ酸の側鎖に連結するリンカーの少なくとも1つが、項49から52のいずれか一項で定義されている結合ユニットを含む、項53に記載の複合体。

項 5 5

リンカーの少なくとも1つが、分岐リンカーである、項53又は54に記載の複合体。

項 5 6

少なくとも2つの分岐リンカーが、ペプチドに共有結合で連結する、項55に記載の複合体。

項 5 7

3つの分岐リンカーがペプチドに連結する、項56に記載の複合体。

項 5 8

4つの分岐リンカーがペプチドに連結する、項56に記載の複合体。

項 5 9

ちょうど1つの分岐リンカーがペプチドに連結する、項53又は54に記載の複合体。

項 6 0

各分岐リンカーが、少なくとも2つの活性剤に連結する、項55から59のいずれか一項に記載の複合体。

項 6 1

少なくとも1つの分岐リンカーが、2つの異なる活性剤に連結する、項60に記載の複合体

°

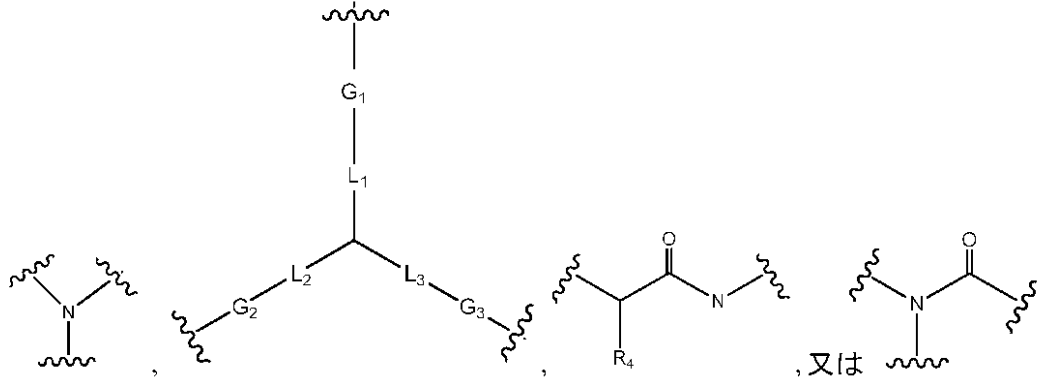
項 6 2

各分岐リンカーが、分岐ユニットを含み、各活性剤が、二次リンカーを介して分岐ユニットに連結し、分岐ユニットが、一次リンカーによりペプチドに連結する、項55から61のいずれか一項に記載の複合体。

項 6 3

少なくとも1つの分岐ユニットが、構造：

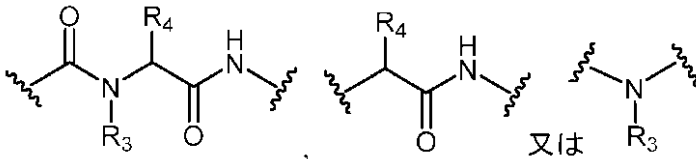
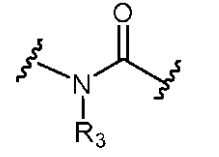
【化 2 1 7】



を有し、式中、 L_1 、 L_2 、 L_3 が、それぞれ独立して、直接結合又は $-C_nH_{2n}-$ であり、 n が1から30の整数であり、

G_1 、 G_2 、 G_3 が、それぞれ独立して、直接結合、

【化 2 1 8】



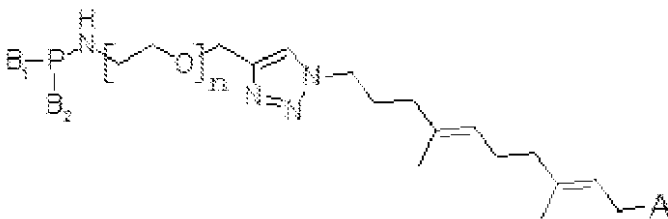
であり、式中、 R_3 が、水素又は $C_1 \sim C_{30}$ アルキルであり、

R_4 が、水素又は $-L_4-COOR_5$ であり、 L_4 が、直接結合又は $-C_nH_{2n}-$ であり、 n が1から10の整数であり、 R_5 が、水素又は $C_1 \sim C_{30}$ アルキルである、項62に記載の複合体。

項 6 4

式V:

【化 2 1 9】



(V)

の構造を含み、式中：

Aがリガンドを表し、

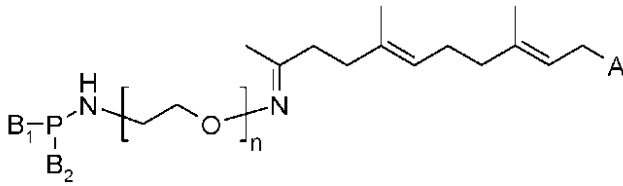
Pがペプチドを表し、

B₁が第1の活性剤を表し、
B₂が第2の活性剤を表し、
nが1から20の整数である、項1から63のいずれか一項に記載の複合体。

項 6 5

式VI:

【化 2 2 0】

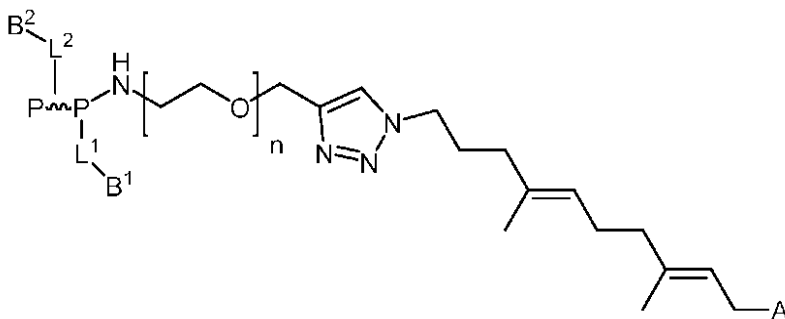


(VI)

の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、
Pがペプチドを表し、
B₁が第1の活性剤を表し、
B₂が第2の活性剤を表し、
nが1から20の整数である、項1から63のいずれか一項に記載の複合体。

項 6 6

【化 2 2 1】



の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、

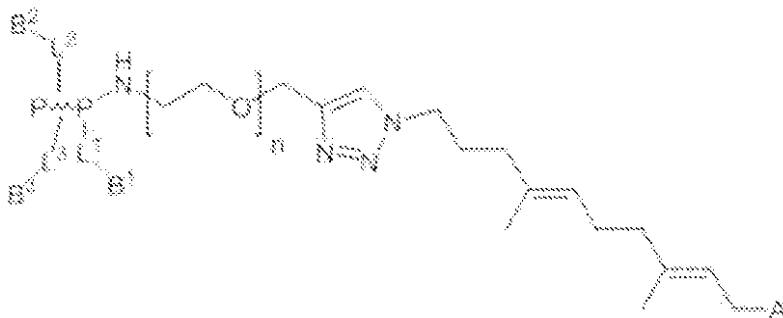
【化 2 2 2】

P ~ P

がペプチドを表し、
B₁が第1の活性剤を表し、
B₂が第2の活性剤を表し、
L₁が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、
L₂が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、
nが1から20の整数である、項1から63のいずれか一項に記載の複合体。

項 6 7

【化 2 2 3】



の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、

【化 2 2 4】



がペプチドを表し、

B₁が第1の活性剤を表し、

B₂が第2の活性剤を表し、

B₃が第3の活性剤を表し、

L₁が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

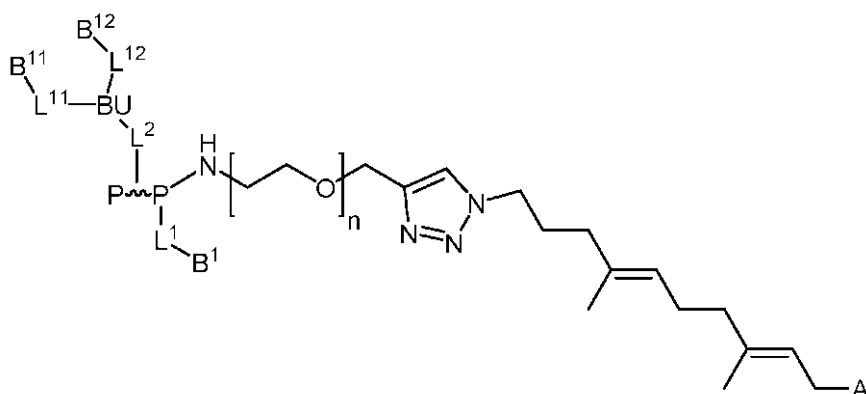
L₂が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

L₃が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

nが1から20の整数である、項66に記載の複合体。

項 6 8

【化 2 2 5】



の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、

【化 2 2 6】



がペプチドを表し、

B₁が第1の活性剤を表し、

B₁₁が第2の活性剤を表し、

B₁₂が第3の活性剤を表し、

L₁がリンカーを表し、

L₂がリンカーを表し、

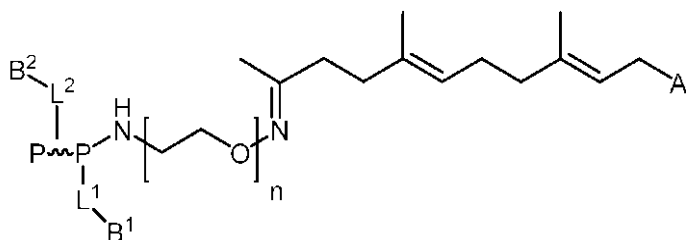
L₁₁が、任意選択で切断基を含む二次リンカーを表し、

L₁₂が、任意選択で切断基を含む二次リンカーを表し、

BUが分岐ユニットを表し、
nが1から20の整数である、項66に記載の複合体。

項 6 9

【化 2 2 7】



の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、

【化 2 2 8】

P ~ P

がペプチドを表し、

B₁が第1の活性剤を表し、

B₂が第2の活性剤を表し、

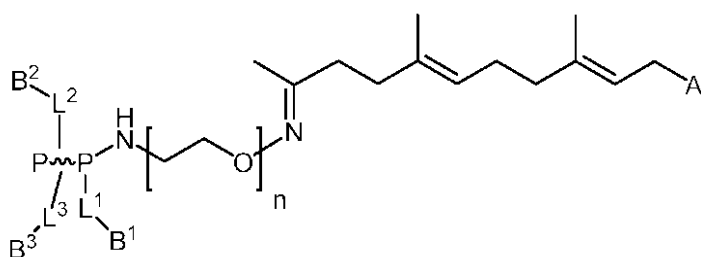
L₁が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

L₂が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

nが1から20の整数である、項1から63のいずれか一項に記載の複合体。

項 7 0

【化 2 2 9】



の構造を含み、式中、
Aがリガンドを表し、

【化 2 3 0】

P ~ P

がペプチドを表し、

B₁が第1の活性剤を表し、

B₂が第2の活性剤を表し、

B₃が第3の活性剤を表し、

L₁が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

L₂が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し、

L₃が、任意選択で切断基を含むリンカーを表し

nが1から20の整数である、項1から63のいずれか一項に記載の複合体。

項 7 1

リン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、プスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、ウレドーパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロールメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンプトテシン、トポテカン、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼルシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン、クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン、カリケアミシン、カリケアミシガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ジネミシン、ジネミシンA、クロドロネート、エスペラミシン、ネオカルジノスタチンクロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アンチマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルブシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン、エビルピシン、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、5-フルオロウラシル、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレプリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトレキサート、デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エフロルニチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モビダンモール、ニトラリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及びアンゲイジン、ウレタン、ピンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトプロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シクロホスファミド、チオテパ、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤、ドセタキセル、クロランブシル、ゲムシタピン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、カルボプラチン、ピンブラスチン、白金、エトボシド、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ノバントロン、テニボシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CPT-11、トボイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン、レチノイン酸、カペシタピン又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物又は酸、

(b)モノカイン、リンフォカイン、従来からのポリペプチドホルモン、上皮小体ホルモン、チロキシン、リラキシン、プロリラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン、腫瘍壊死因子-、腫瘍壊死因子-、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒビン、アクチビン、血管内皮増殖因子、ト

ロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン-
-、インターフェロン-、インターフェロン-、コロニー刺激因子(「CSF」)、マクロ
ファージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン(「IL」)、I
L-1、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12
、腫瘍壊死因子、TNF-、TNF-、ポリペプチド因子、LIF、kitリガンド又は先述のい
ずれかの組合せ、

(c)ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、アマニチン
、
-アマニチン、アマニチン誘導体、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピ
ン誘導体、テトロドトキシン、プレボトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、チュ
ーブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド類、カリケアミシン、ダウノマイシン、
ドキシソルピシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、ドラスタチン
類似体、クリプトフィシン、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体及び代謝産物(例え
ば、SN-38)、リゾキシシン、リゾキシシン誘導体、CC-1065、CC-1065類似体若しくは誘導体、
デュオカルマイシン、エンジン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、アゾナフィド
、アブリジン、トキシノイド又は先述のいずれかの組合せ、

(d)親和性リガンドであって、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体又は
先述のいずれかの組合せである、親和性リガンド、

(e)放射性標識、³²P、³⁵S、蛍光色素、電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビ
ジン、ジゴキシゲニン、不完全抗原、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する
核酸分子、又は先述のいずれかの組合せ、

(f)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗菌剤及び抗寄生虫剤又は先
述のいずれかの組合せ、

(g)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン
、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン又はトレミフェン、

(h)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レ
トロゾール又はアナストロゾール、

(i)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン又はトロキサシ
タピン、

(j)アロマターゼ阻害剤、

(k)タンパク質キナーゼ阻害剤、

(l)脂質キナーゼ阻害剤、

(m)アンチセンスオリゴヌクレオチド、

(n)リボザイム、

(o)ワクチン、並びに

(p)抗血管形成剤

から独立して選択される、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 7 6

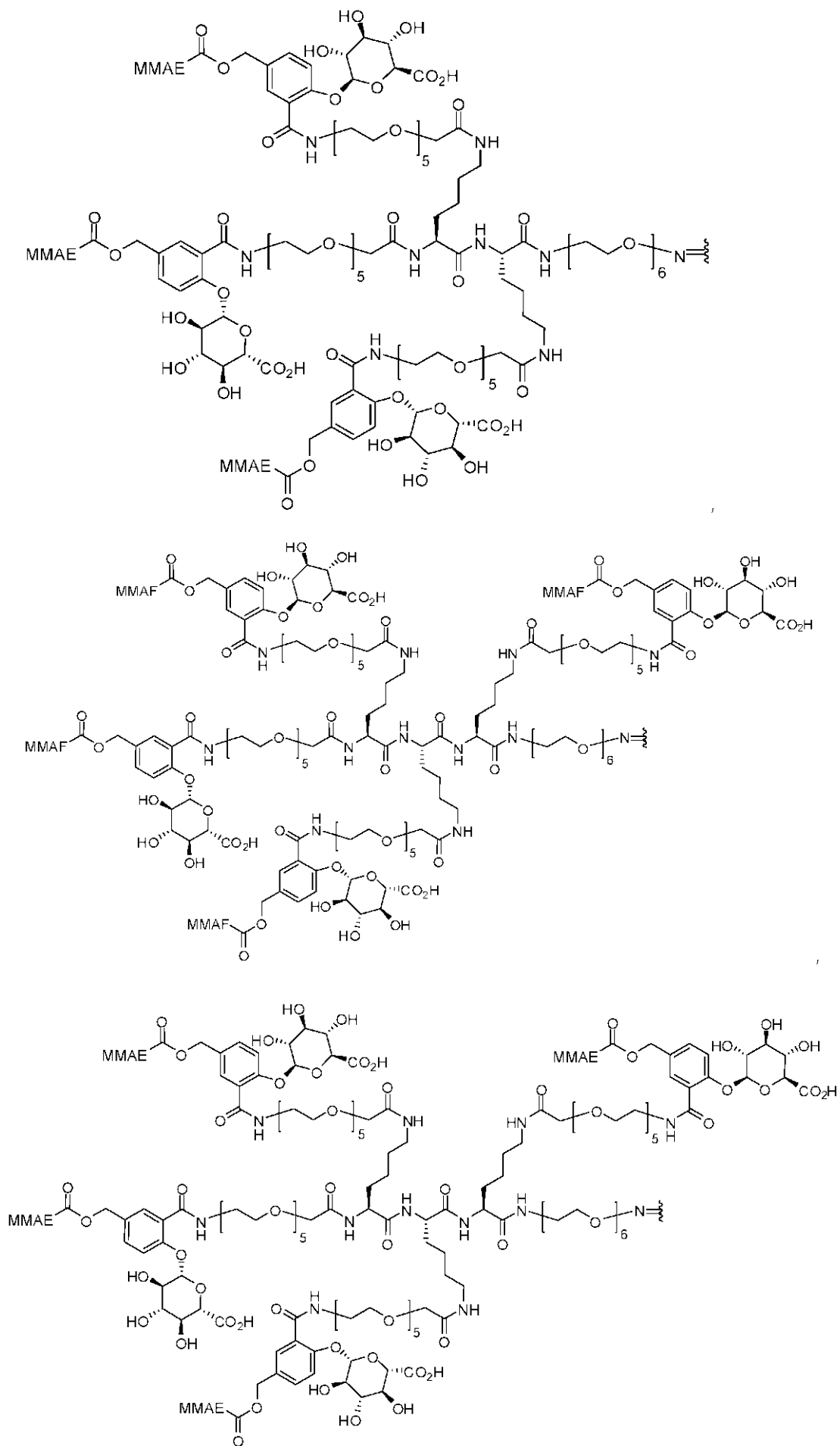
少なくとも1つの活性剤がタルトプリンである、先行する項のいずれか一項に記載の複
合体。

項 7 7

少なくとも1つの活性剤がアゾナフィドである、先行する項のいずれか一項に記載の複
合体。

項 7 8

各活性剤が、アマニチン、オーリスタチン、カリケアミシン、カンプトテシン、クリプ
トフィシン、ダウノマイシン、ドラスタチン、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、エ
ポチロン、エスペラミシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、メトトレキサート、
モノメチルオーリスタチンE(「MMAE」)、モノメチルオーリスタチンF(「MMAF」)、ピロロ
ベンゾジアゼピン、リゾキシシン、SG2285、チューブリシン、ビンデシン及びトキシノイド、
又は先述のいずれか1つの誘導体から独立して選択される、先行する項のいずれか一項に
記載の複合体。

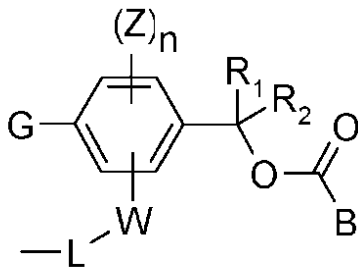


から選択される部分を含む1つ以上の分岐リンカーを含む、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 1

少なくとも1つの活性剤が、式(1)：

【化 2 3 4】



(I)

の構造を有する切断基を介してリンカーに連結し、式中：

Bが活性剤を表し、

Gが、糖又は糖酸、好ましくはグルクロン酸を表し、

Wが、電子求引性基、好ましくは-C(O)NR'-を表し、C(O)がフェニル環に結合しており、NR'がLに結合しており、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数、好ましくは3であり、

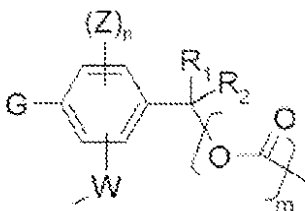
R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒になって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成し、

Lが、リガンドへのつながりを表す、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 2

少なくとも1つの活性剤が、式：

【化 2 3 5】



を有する切断基を介してリンカーに連結し、式中：

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し、

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPが、好ましくはフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、モノ若しくはジカルボキシル(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリーール又は(C₆~C₂₀)アリーールであり、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数であり、

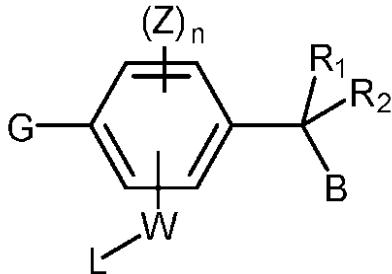
mが0又は1、好ましくは1であり、

R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成する、項1から80のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 3

少なくとも1つの活性剤が、式：

【化 2 3 6】



又は薬学的に許容されるその塩を有する切断基を介してリンカーに連結し、式中、

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し

、

Bが、活性剤に共有結合しているユニットであり、

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPがフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリール又は(C₆~C₂₀)アリアルであり、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数、好ましくは3であり、

Lが、ペプチド配列を含むリンカーを表し、

R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成する、項1から80のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 4

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、アミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ又はニトロを表す、項81から83のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 5

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロを表す、項84に記載の複合体。

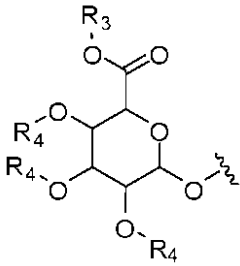
項 8 6

糖又は糖酸が単糖である、項81から85のいずれか一項に記載の複合体。

項 8 7

Gが、

【化 2 3 7】



であり、

R₃が、水素又はカルボキシル保護基であり、

各R₄が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基である、項86に記載の複合体。

項 8 8

R₃が水素であり、各R₄が水素である、項87に記載の複合体。

項 8 9

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-であり、各ケースでは、C(O)、S又はPがフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリール又は(C₆~C₂₀)アリールである、項81から88のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 0

Wが、-C(O)NR'-を表し、C(O)が、フェニル環に結合しており、NR'がLに結合している、項89に記載の複合体。

項 9 1

各Zが水素を表し、nが3である、項81から90のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 2

R₁及びR₂が、それぞれ水素を表す、項81から91のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 3

Gが、グルクロン酸を表し、

Wが-C(O)NR'-を表し、C(O)が、フェニル環に結合しており、NR'が、Lに結合しており、

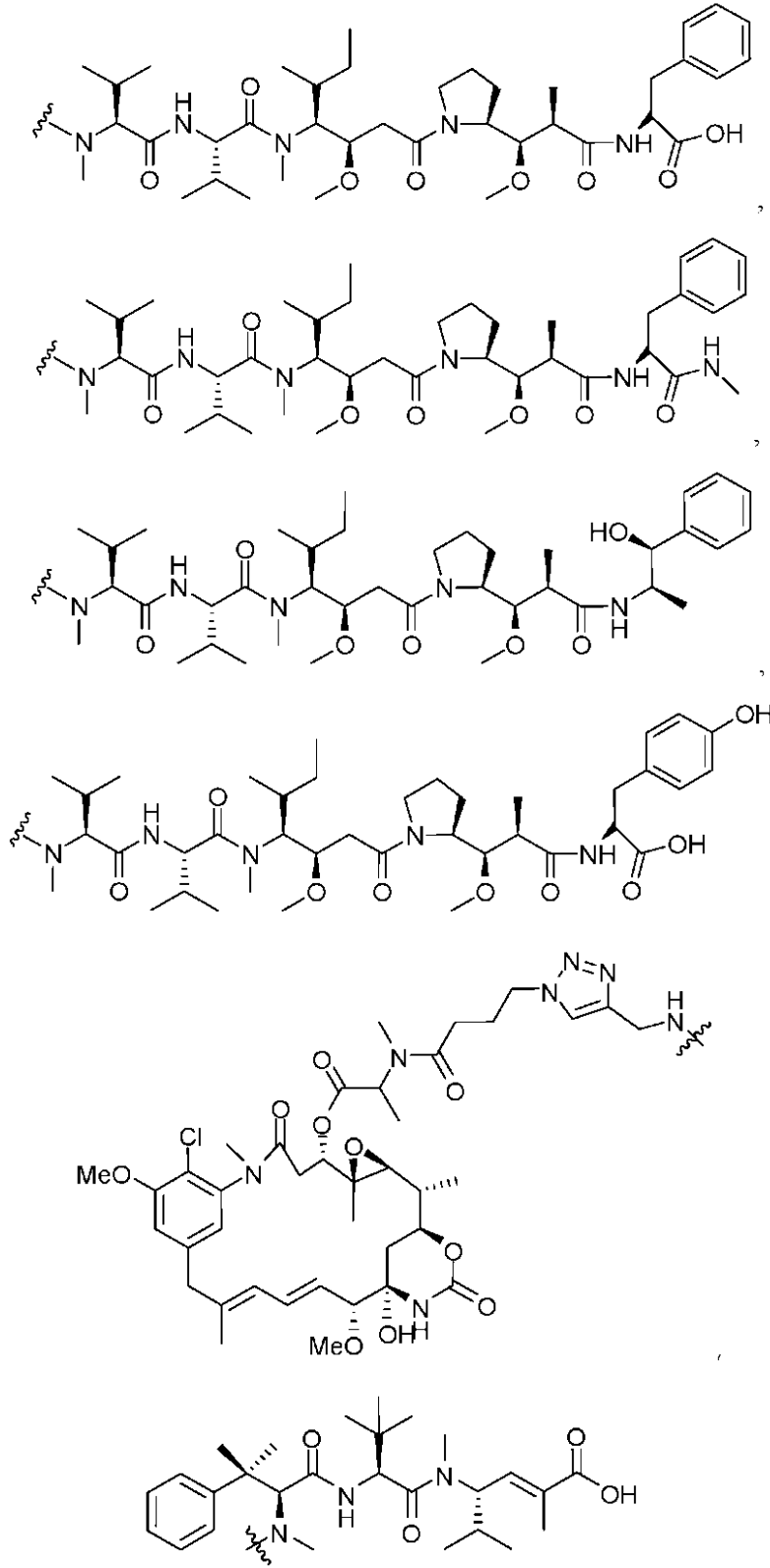
各Zが、独立して、水素を表し、

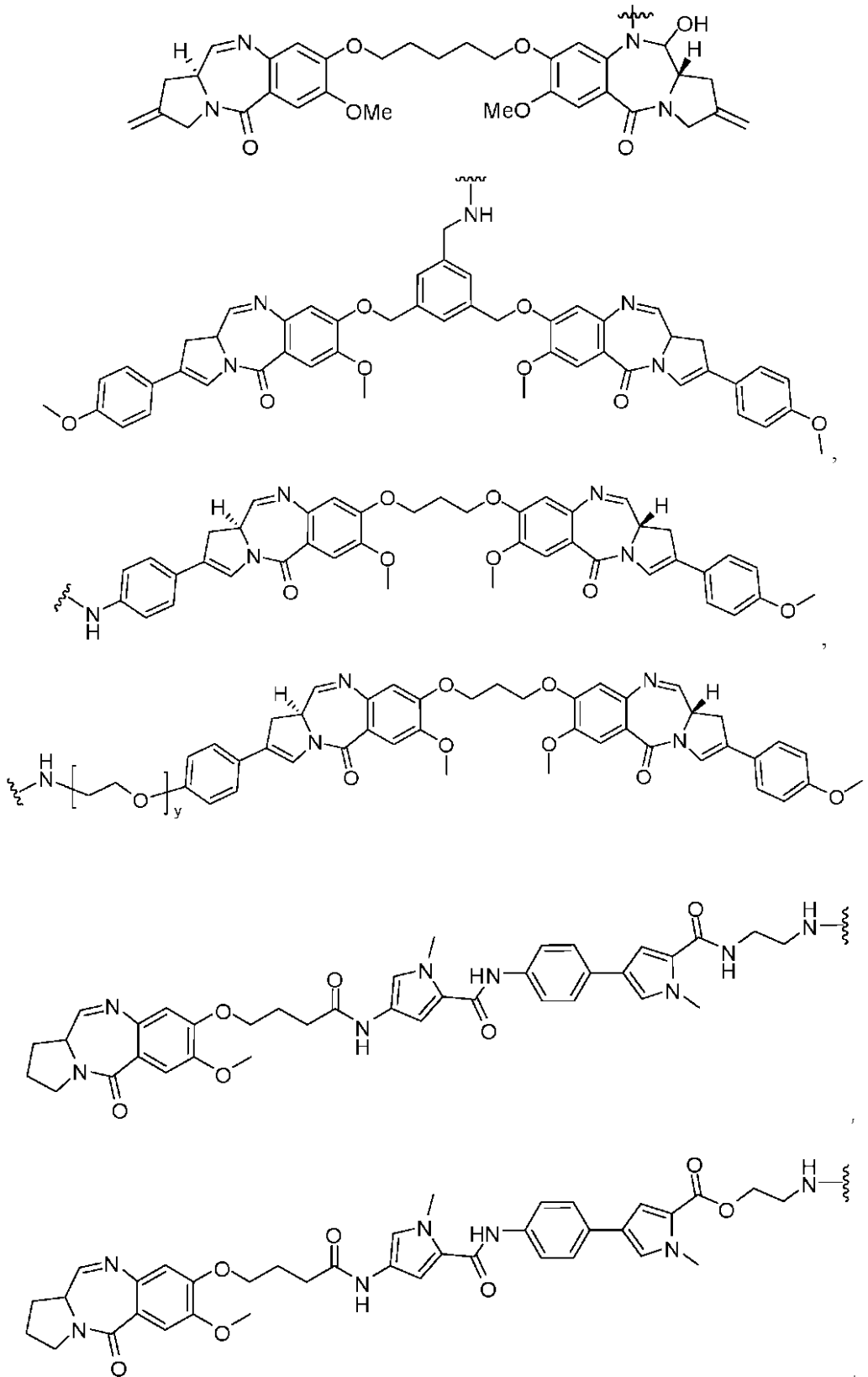
R₁及びR₂が、それぞれ水素を表す、項81から92のいずれか一項に記載の複合体。

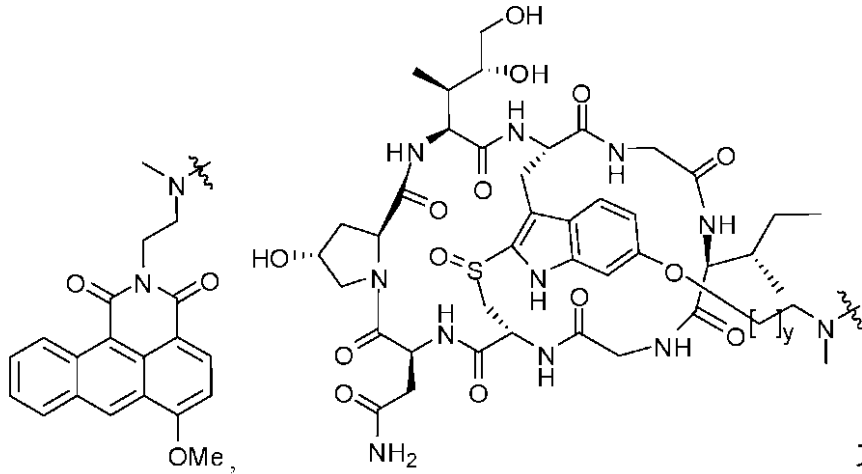
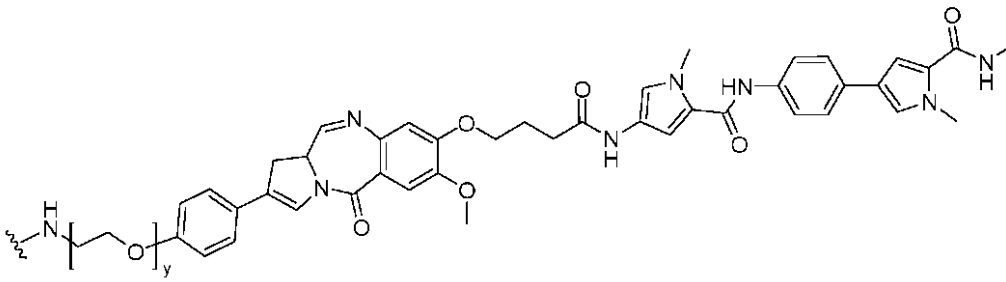
項 9 4

B、B₁及び/又はB₂が、それぞれ:

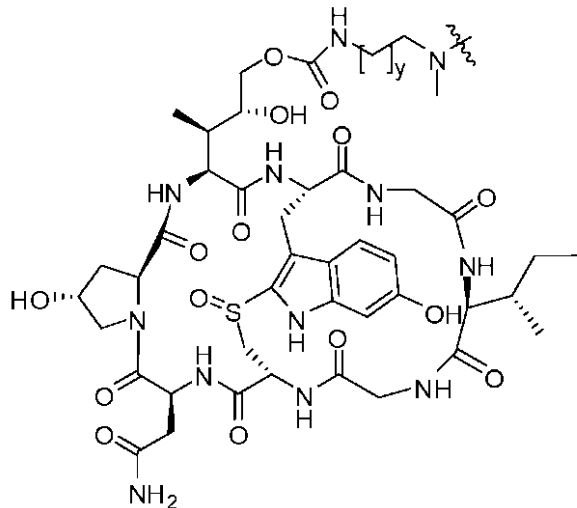
【化 2 3 8】







又は



から独立して選択され、式中、 y が1から10の整数である、項64から93のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 5

リガンドに共有結合で連結する、先行する項のいずれか一項に明記されている2から4つのリンカーを含み、

各リンカーが、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、

少なくとも2つの活性剤が、各リンカーのアミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 6

各リンカーが、リガンドのC-末端に連結する、項95に記載の複合体。

項 9 7

リガンドが抗体であり、各リンカーが、抗体の(例えば、抗体の重鎖及び軽鎖の)C-末端に連結する、項96に記載の複合体。

項 9 8

各活性剤が同一の活性剤である、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 9 9

活性剤が、少なくとも2つの異なる活性剤を含む、項1から97のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 0 0

先行する項のいずれか一項に記載の複合体及び薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

項 1 0 1

治療有効量の化学療法剤をさらに含む、項100に記載の医薬組成物。

項 1 0 2

項100又は101に記載の医薬組成物を対象に投与するステップを含む、対象におけるがんを処置する方法。

項 1 0 3

対象が哺乳動物である、項102に記載の方法。

項 1 0 4

対象が、げっ歯類、ウサギ、ネコ、イヌ、ブタ、ヒツジ、ウシ、ウマ及び霊長類から選択される、項103に記載の方法。

項 1 0 5

対象がヒトである、項103に記載の方法。

項 1 0 6

生体分子とプロドラッグを反応させるステップを含み、生体分子が、リガンド及びケトン又はアルデヒドを含み、プロドラッグが、アルコキシアミンを含み、反応により、オキシムが生成され、それにより、リガンドがプロドラッグに共有結合でつながる、項1から99のいずれか一項に記載のリガンド-薬物複合体を作る方法。

項 1 0 7

リガンドが抗体である、項106に記載の方法。

項 1 0 8

リガンドをイソプレニル化し、それにより、生体分子を生成するステップをさらに含み、

リガンドが、イソプレニル化配列を含み、

リガンドをイソプレニル化するステップが、リガンドをイソプレノイド転移酵素及びイソプレノイド転移酵素基質とインキュベートするステップを含み、基質が、ケトン又はアルデヒドを含む、項106又は107に記載の方法。

項 1 0 9

リガンドが抗体である、項108に記載の方法。

項 1 1 0

イソプレノイド転移酵素が、ファルネシル転移酵素又はゲラニルゲラニル転移酵素である、項108又は109に記載の方法。

項 1 1 1

リガンドをイソプレニル化するステップを含み、リガンドが、イソプレニル化配列を含み、リガンドをイソプレニル化するステップが、リガンドをイソプレノイド転移酵素及びイソプレノイド転移酵素基質とインキュベートするステップを含み、基質が、活性剤を含む、項1から99のいずれか一項に記載のリガンド-薬物複合体を作るための方法。

項 1 1 2

リガンドが抗体である、項111に記載の方法。

項 1 1 3

i) リンカーが、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、

ii) 少なくとも2つの活性剤が、アミノ酸の側鎖に共有結合で連結する、リンカー-活性剤化合物。

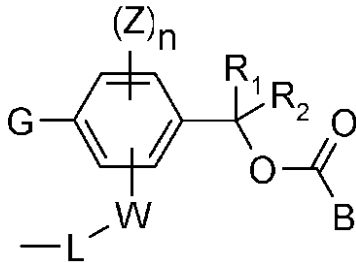
項 1 1 4

各活性剤が、加水分解されて、リガンド-活性剤化合物から活性剤を放出することができる切断基によりペプチド配列に連結する、項113に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 1 5

切断基が、式：

【化 2 3 9】



(I)

を有する構造により表され、式中：

Bが活性剤を表し、

Gが、糖又は糖酸、好ましくはグルクロン酸を表し、

Wが、電子求引性基、好ましくは-C(O)NR'-を表し、C(O)がフェニル環に結合しており、NR'がLに結合しており、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数、好ましくは3であり、

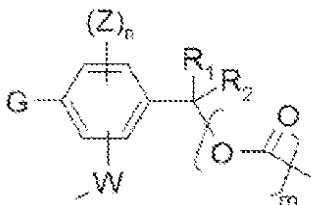
R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成し、

Lが、ペプチド配列へのつながりを表す、項114に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 1 6

切断基が、式：

【化 2 4 0】



を有する構造により表され、式中：

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し

、

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPが、好ましくはフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、モノ若しくはジカルボキシル(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリール又は(C₆~C₂₀)アリールであり、

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

n が1から3の整数であり、

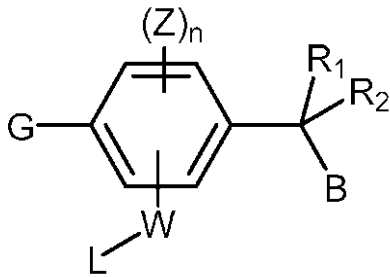
m が0又は1、好ましくは1であり、

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル若しくは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、好ましくは水素であり、又は R_1 及び R_2 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル環を形成する、項114に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 1 7

切断基が、式：

【化 2 4 1】



を有する構造又は薬学的に許容されるその塩により表され、式中、

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し

、

Bが、活性剤に共有結合しているユニットであり、

Wが、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、 $-P(O)R''NR'-$ 、 $-S(O)NR'-$ 又は $-PO_2NR'-$ を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPがフェニル環に直接結合し、 R' 及び R'' が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1 \sim C_8)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキルチオ、モノ若しくはジ $(C_1 \sim C_8)$ アルキルアミノ、 $(C_3 \sim C_{20})$ ヘテロアリール又は $(C_6 \sim C_{20})$ アリールであり、

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

n が1から3の整数、好ましくは3であり、

Lがペプチド配列へのつながりを表し、

R_1 及び R_2 が、それぞれ独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル若しくは $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、好ましくは水素であり、又は R_1 及び R_2 が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル環を形成する、項114に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 1 8

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル若しくはアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ又はニトロを表す、項115から117のいずれか一項に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 1 9

各Zが、独立して、水素、 $(C_1 \sim C_8)$ アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロを表す、項118に記載のリンカー-活性剤化合物。

項 1 2 0

i) リンカーが、複数のアミノ酸のペプチド配列を含み、

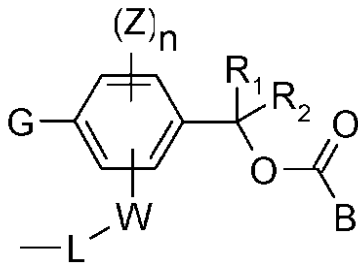
ii) 少なくとも2つの切断基が、アミノ酸の側鎖に共有結合で連結し、各切断基が、活性剤と反応することが可能である反応性部分を有する、

リンカー化合物。

項 1 2 1

切断基が、式：

【化 2 4 2】



(I)

を有する構造により表され、式中：

Bが、活性剤に取って代わることが可能である脱離基、例えばハロゲン(とりわけCl若しくはBr)、又は、活性剤に連結することが可能である反応性部分を含むユニット、例えばイソシアネート、酸塩化物、クロロホルメートなどを表し、

Gが、糖又は糖酸、好ましくはグルクロン酸を表し、

Wが、電子求引性基、好ましくは-C(O)NR'-を表し、C(O)が、フェニル環に結合しており、NR'がLに結合しており、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数、好ましくは3であり、

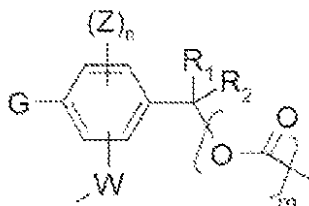
R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒に、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成し、

Lが、ペプチド配列へのつながりを表す、項120に記載のリンカー化合物。

項 1 2 2

切断基が、式：

【化 2 4 3】



を有する構造により表され、式中：

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し、

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPが、好ましくはフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、モノ若しくはジカルボキシル(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリアル又は(C₆~C₂₀)アリールであり、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数であり、

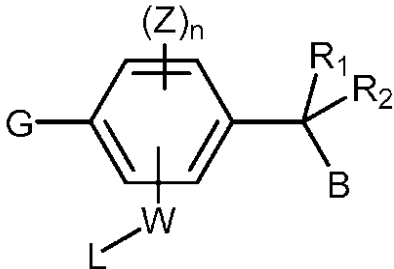
mが0又は1、好ましくは1であり、

R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成する、項120に記載のリンカー化合物。

項 1 2 3

切断基が、式：

【化 2 4 4】



を有する構造又は薬学的に許容されるその塩により表され、式中、

Gが、糖、糖酸又は修飾糖、好ましくは糖又は糖酸、最も好ましくはグルクロン酸を表し

、
Bが、活性剤に連結することが可能である反応性部分を含むユニットであり、

Wが、-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-S(O)₂NR'-、-P(O)R''NR'-、-S(O)NR'-又は-PO₂NR'-を表し、各ケースでは、C(O)、S又はPがフェニル環に直接結合し、R'及びR''が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキル、(C₁~C₈)アルコキシ、(C₁~C₈)アルキルチオ、モノ若しくはジ(C₁~C₈)アルキルアミノ、(C₃~C₂₀)ヘテロアリール又は(C₆~C₂₀)アリールであり、

各Zが、独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル、又は電子求引性基(例えばアミド、カルボン酸、カルボン酸エステル、ハロゲン、シアノ若しくはニトロ)、好ましくは水素、(C₁~C₈)アルキル、ハロゲン、シアノ又はニトロ、最も好ましくは水素を表し、

nが1から3の整数、好ましくは3であり、

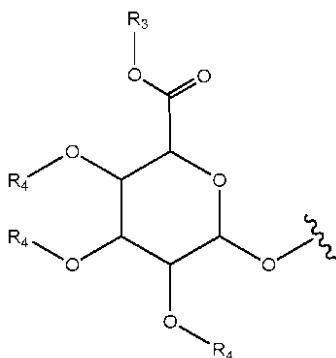
Lが、ペプチド配列を含むリンカーを表し、

R₁及びR₂が、それぞれ独立して、水素、(C₁~C₈)アルキル若しくは(C₃~C₈)シクロアルキル、好ましくは水素であり、又はR₁及びR₂が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₈)シクロアルキル環を形成する、項120に記載のリンカー化合物。

項 1 2 4

Gが、

【化 2 4 5】



であり、

R₃が、水素又はカルボキシル保護基であり、

各R₄が、独立して、水素又はヒドロキシル保護基である、項121から122のいずれか一項に記載のリンカー化合物。

項 1 2 5

リンカーが、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$ 、 $-((\text{CH}_2)_p\text{V})_q-$ 、 $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{Y}-$ 、 $-((\text{CH}_2)_p\text{V})_q(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-\text{Y}(((\text{CH}_2)_p\text{V})_q-$ 又は $-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q\text{YCH}_2-$ により表される接続ユニットを含み、式中：

r が0から10の整数であり、

p が1から10の整数であり、

q が1から20の整数であり、

V 及び Y が、それぞれ独立して、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}_{21}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{22}-$ 、 $-\text{NR}_{23}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}_{24}\text{SO}_2-$ 又は $-\text{SO}_2\text{NR}_{25}-$ であり、

R_{21} から R_{25} が、それぞれ独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{20})$ アリール又は $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{20})$ ヘテロアリールである、項121から124のいずれか一項に記載のリンカー化合物。

項 1 2 6

切断基が、標的細胞内で切断することが可能である、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。

項 1 2 7

切断基が、1つ以上の活性剤を放出することが可能である、先行する項のいずれか一項に記載の複合体。