

【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3年11月18日(2021.11.18)

【公表番号】特表2020-536847(P2020-536847A)

【公表日】令和2年12月17日(2020.12.17)

【年通号数】公開・登録公報2020-051

【出願番号】特願2020-512429(P2020-512429)

【国際特許分類】

C 07 F	9/09	(2006.01)
A 61 K	47/56	(2017.01)
A 61 K	47/60	(2017.01)
A 61 K	47/58	(2017.01)
A 61 K	47/68	(2017.01)
A 61 K	47/54	(2017.01)
A 61 K	31/192	(2006.01)
A 61 K	31/704	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	25/04	(2006.01)
A 61 P	31/00	(2006.01)
C 08 G	79/02	(2016.01)

【F I】

C 07 F	9/09	C S P L
A 61 K	47/56	
A 61 K	47/60	
A 61 K	47/58	
A 61 K	47/68	
A 61 K	47/54	
A 61 K	31/192	
A 61 K	31/704	
A 61 P	35/00	
A 61 P	29/00	
A 61 P	25/04	
A 61 P	31/00	
C 08 G	79/02	

【手続補正書】

【提出日】令和3年10月5日(2021.10.5)

【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

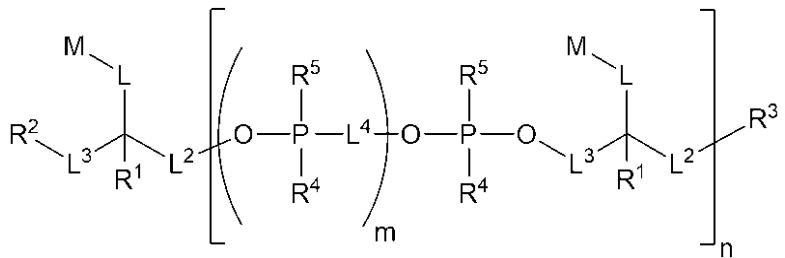
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造(I\_A)を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。

(IA)

(式中、

Mは、それぞれの出現において、独立して、生物活性部分もしくはその断片、または蛍光色素であり、ただし、Mの少なくとも1回の出現は、蛍光色素でなく、

Lは、生理学的に開裂可能なリンカーであり、

L^2およびL^3は、それぞれの出現において、独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、L^4は、それぞれの出現において、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンリンカーであり、R^1は、それぞれの出現において、独立して、H、アルキルまたはアルコキシであり、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、H、OH、SH、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、-OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>、Q、もしくはその保護された形態、またはL'であり、R^4は、それぞれの出現において、独立して、OH、SH、O^-、S^-、OR<sub>d</sub>またはSR<sub>d</sub>であり、R^5は、それぞれの出現において、独立して、オキソ、もしくはチオキソであるか、または存在せず、R<sub>a</sub>は、OまたはSであり、R<sub>b</sub>は、OH、SH、O^-、S^-、OR<sub>d</sub>またはSR<sub>d</sub>であり、R<sub>c</sub>は、OH、SH、O^-、S^-、OR<sub>d</sub>、OL'、SR<sub>d</sub>、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルであり、R<sub>d</sub>は、対イオンであり、

Qは、それぞれの出現において、独立して、標的化部分の相補的反応性基Q'と共に結合を形成することができる反応性基またはその保護された形態を含む部分であり、

L'は、それぞれの出現において、独立して、Qとの共有結合を含むリンカー、標的化部分、標的化部分との共有結合を含むリンカー、固体支持体との共有結合を含むリンカー、固体支持体残基との共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドとの共有結合を含むリンカーまたは構造(I)のさらなる化合物との共有結合を含むリンカーであり、mは、それぞれの出現において、独立して、2以上の整数であり、

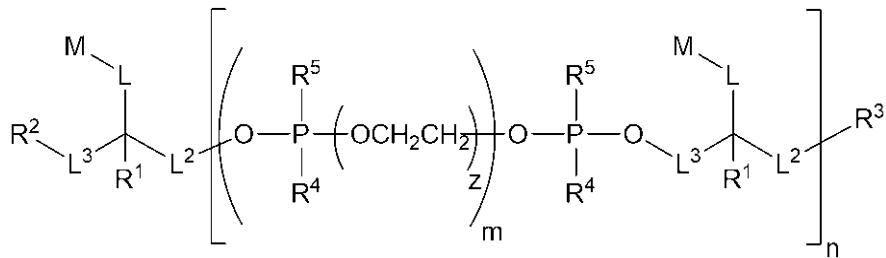
nは、1以上の整数である)

## 【請求項2】

A) L^4が、それぞれの出現において、独立して、ヘテロアルキレンリンカーである、またはB) L^4が、それぞれの出現において、独立して、アルキレンオキシドリンカーである、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項3】

L^4が、エチレンオキシドまたはポリエチレンオキシドであり、前記化合物が、以下の構造(I B)を有する、請求項1に記載の化合物。



(IB)

(式中、

A ) z は、 1 ~ 1 0 0 の整数である、またはB ) z は、 3 ~ 6 の整数である )

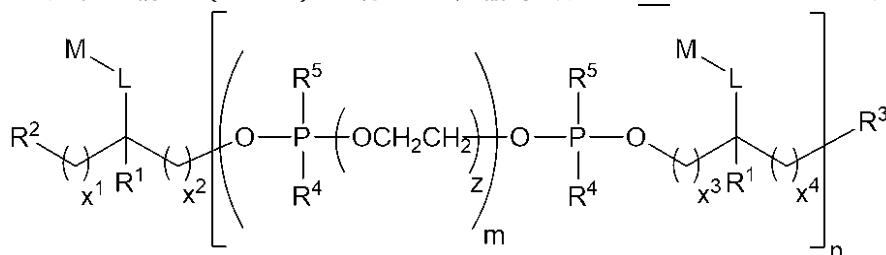
## 【請求項 4】

A ) L^2 および L^3 が、それぞれの出現において、独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレンである、およびB ) L^4 が、それぞれの出現において、独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンまたはC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルキニレンである、

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

以下の構造 (IC) を有する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。



(IC)

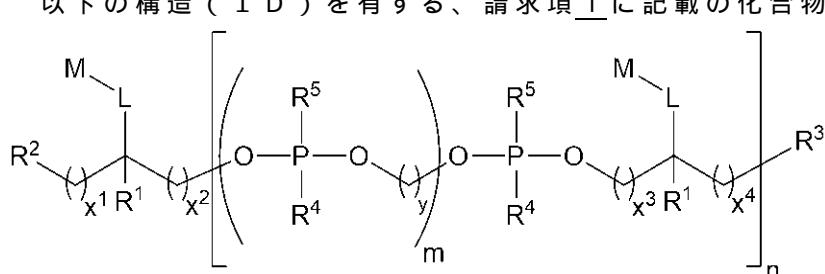
(式中、

x<sup>1</sup>、x<sup>2</sup>、x<sup>3</sup> および x<sup>4</sup> は、それぞれの出現において、独立して、0 ~ 6 の整数であり

、z は、1 ~ 1 0 0 の整数である )

## 【請求項 6】

以下の構造 (ID) を有する、請求項 1 に記載の化合物。



(ID)

(式中、

A ) x<sup>1</sup>、x<sup>2</sup>、x<sup>3</sup> および x<sup>4</sup> は、それぞれの出現において、独立して 0 ~ 6 の整数であり

、y は、1 ~ 6 の整数である

B ) y は、2 である、C ) x<sup>1</sup>、x<sup>2</sup>、x<sup>3</sup> または x<sup>4</sup> の少なくとも 1 回の出現が、1 である、またはD ) x<sup>1</sup>、x<sup>2</sup>、x<sup>3</sup> および x<sup>4</sup> が、それぞれの出現において、それぞれ 1 である、)

## 【請求項 7】

A ) R<sup>4</sup> が、それぞれの出現において、独立して、O H、O<sup>-</sup> または O R<sub>d</sub> である、

- B ) R<sup>5</sup>が、それぞれの出現において、オキソである、または  
 C ) R<sup>1</sup>が、それぞれの出現において、Hである、

請求項1 ~ 6のいずれか1項に記載の化合物。

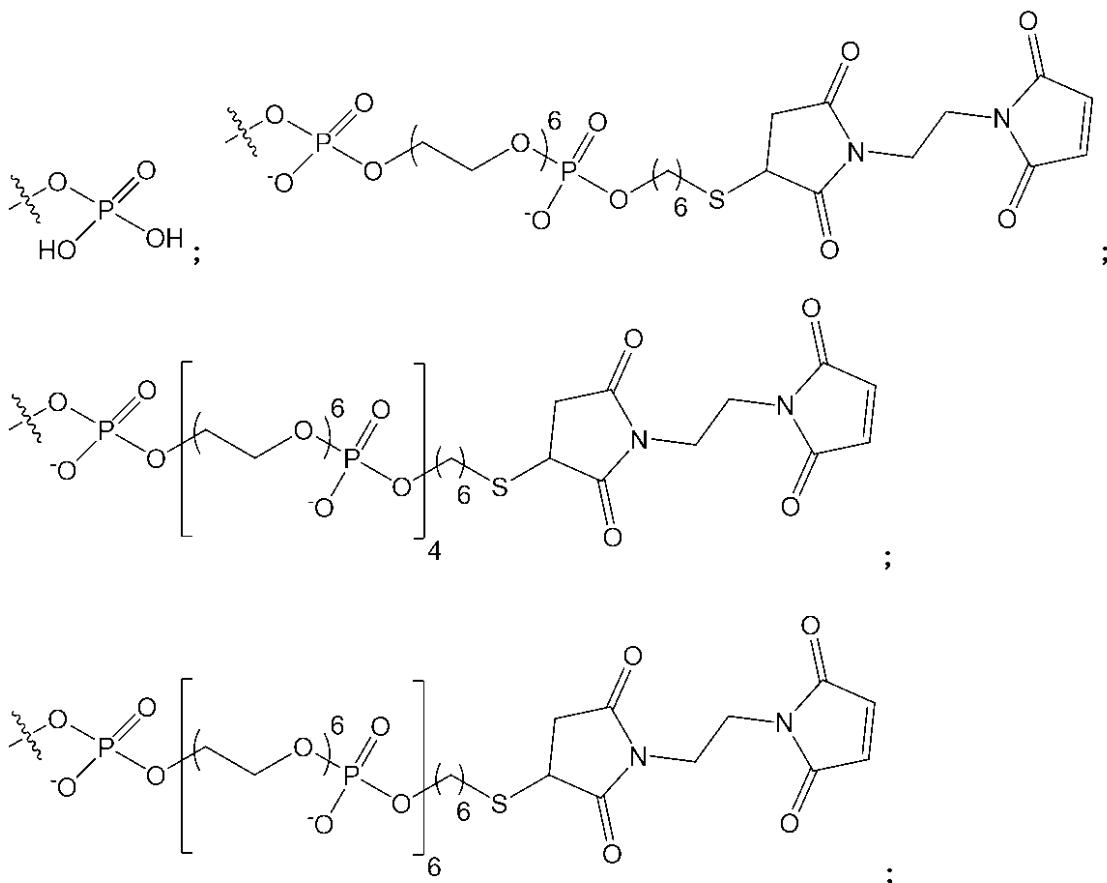
**【請求項8】**

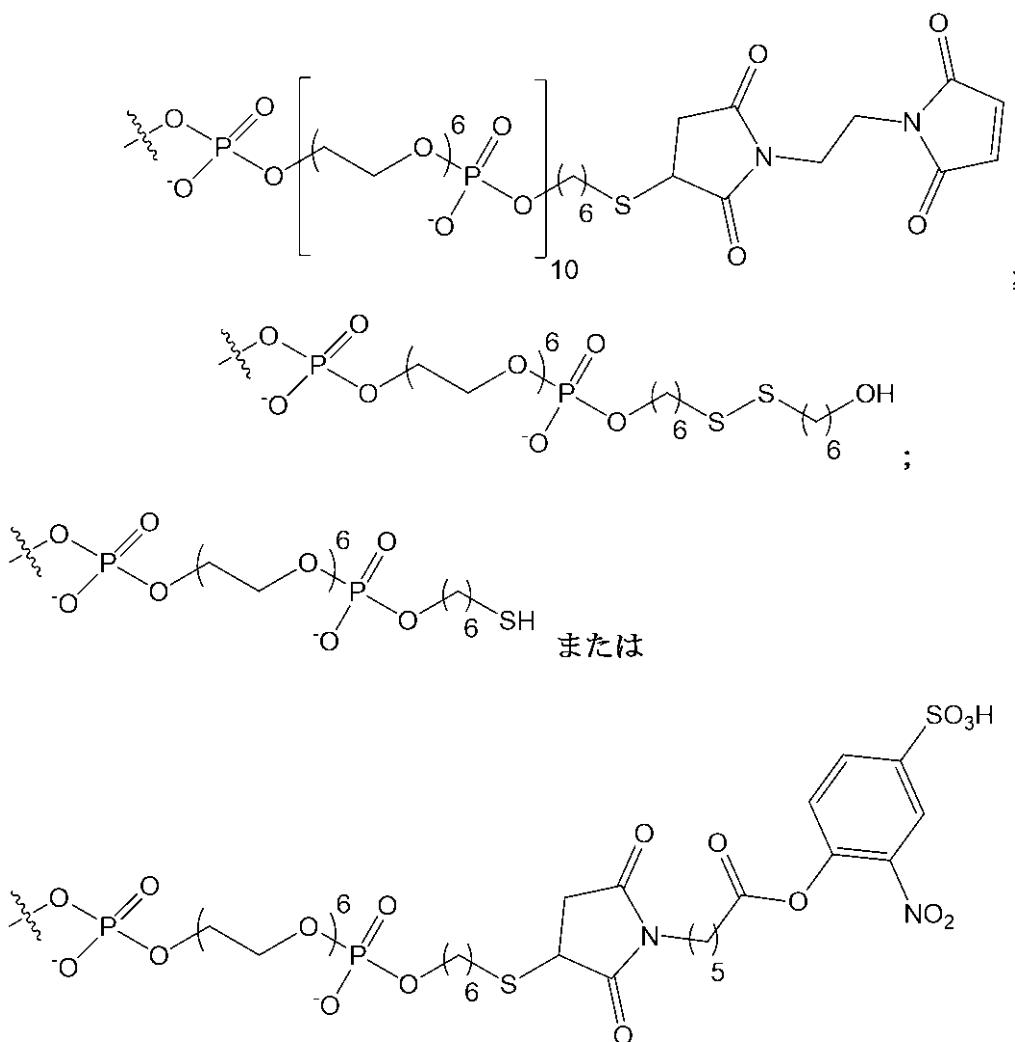
- A ) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>が、それぞれ独立して、OHまたは-O P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>である、

- B ) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方が、OHまたは-O P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の他方が、QまたはQとの共有結合を含むリンカーである、

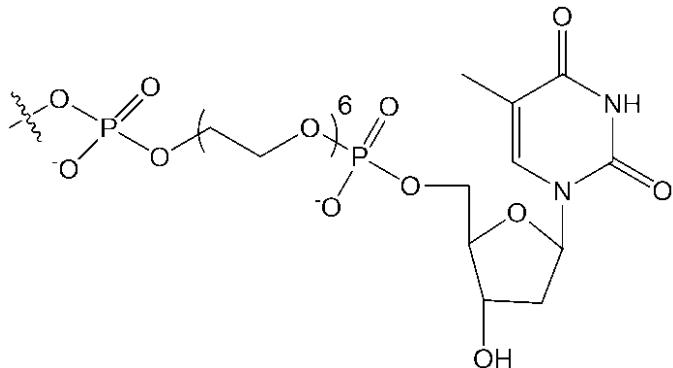
- C ) R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方が、-O P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>またはL'である、

- D ) R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>が、以下の構造の1つを有する、





または  
E )  $R^2$  または  $R^3$  が、以下の構造を有する、



請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

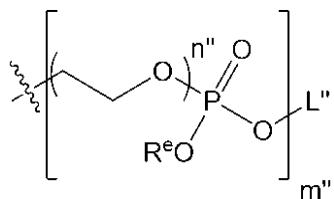
【請求項 9】

$R_c$  が、 $O L'$  であり、

A )  $L'$  が、標的化部分または標的化部分とのリンカーである、

B )  $L'$  が、標的化部分とのリンカーであり、前記リンカーが、アルキレンオキシドもしくはホスホジエステル部分、またはその組合せを含む、または

C )  $L'$  が、以下の構造を有し、



(式中、

m'' および n'' は、独立して、1～10の整数であり、

R<sup>e</sup> は、H、電子対または対イオンであり、

L'' は、標的化部分または標的化部分との連結である)

前記標的化部分が、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストであり、

前記抗体または細胞表面受容体アンタゴニストが、上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤、肝細胞増殖因子受容体（HGF）阻害剤、インスリン様増殖因子受容体（IGFR）阻害剤、ホレート、またはMET阻害剤である、

請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

A) m が、それぞれの出現において、独立して、1～10の整数である、

B) m が、それぞれの出現において、独立して、1～5の整数である、

C) n が、1～100の整数である、または

D) n が、1～10の整数である、

請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

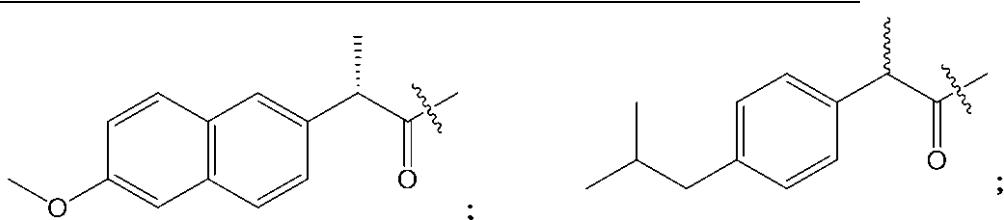
L が、それぞれの出現において、独立して、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロ、またはそれらの組合せを含むリンカーである、請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

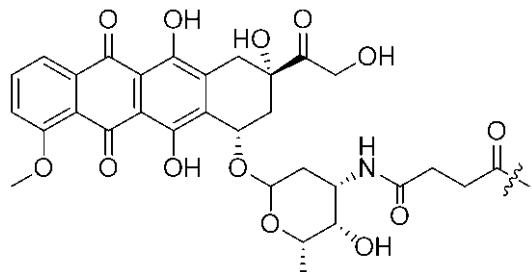
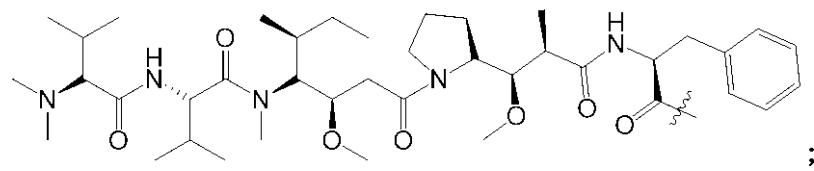
【請求項12】

A) M が、それぞれの出現において、独立してNSAID、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびEGFR阻害剤またはアルキル化剤である、

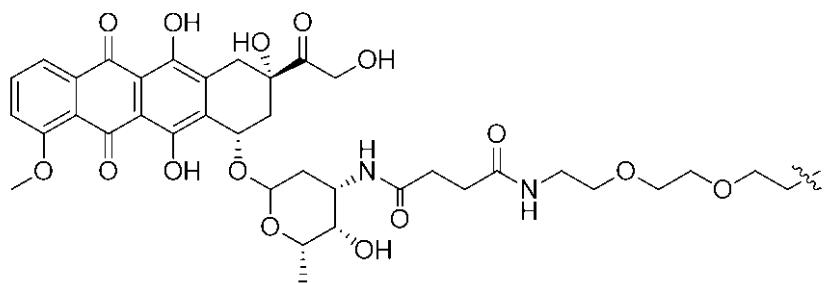
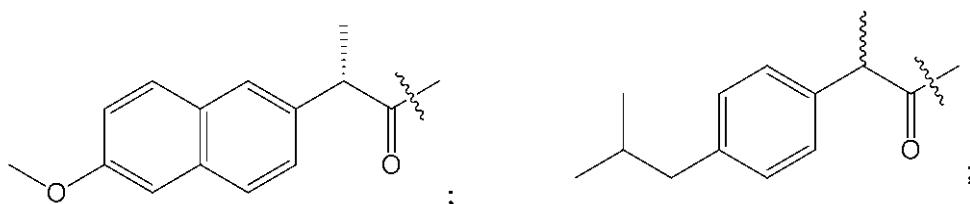
B) M が、それぞれの出現において、独立して、抗がん薬であり、前記標的化部分が、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体であり、前記腫瘍細胞抗原が、EGFR、HER2、ホレート受容体、CD20またはCD33である、

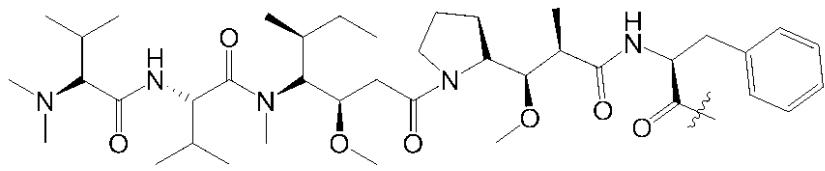
C) M の少なくとも1回の出現が、以下の構造の1つを有する、



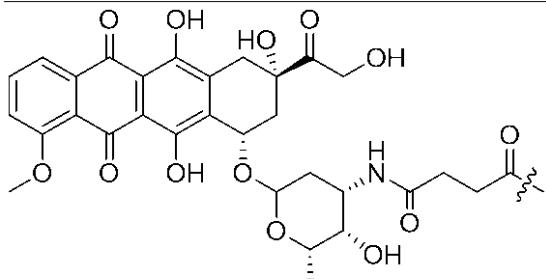


または

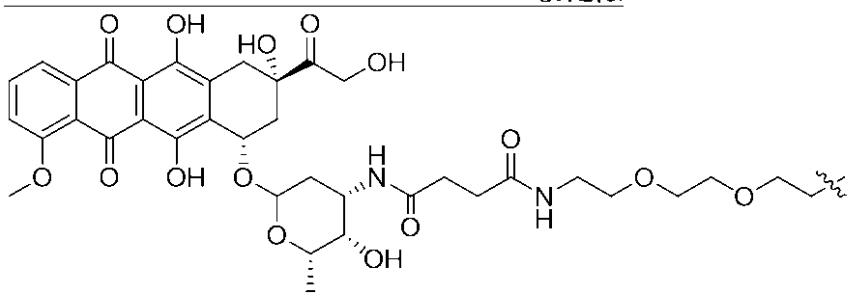
またはD ) Mのそれぞれの出現が、以下の構造の 1 つを有する、



;



または

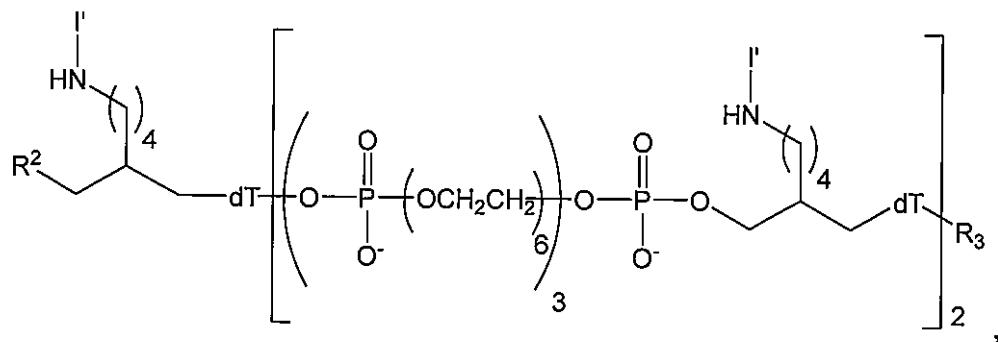


請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

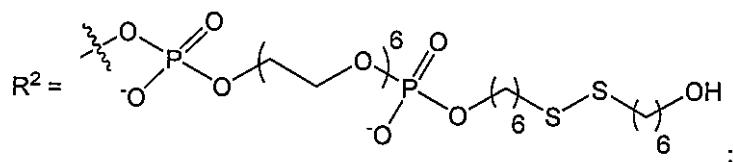
【請求項 1 3】

以下の構造 :

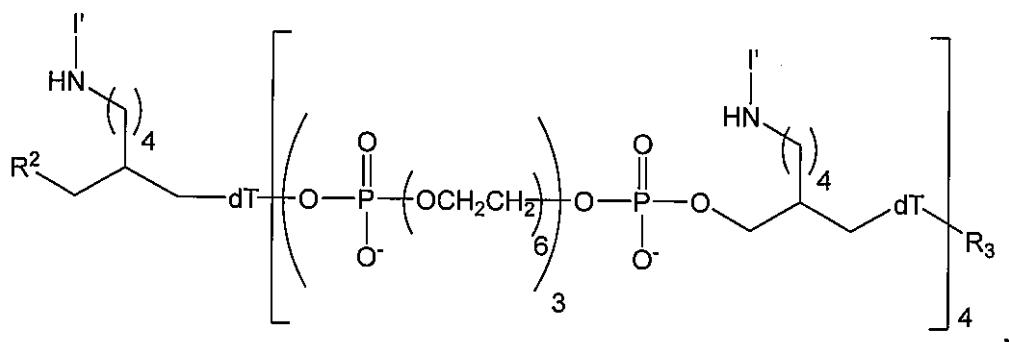
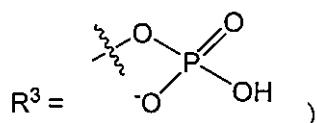
【化 1】



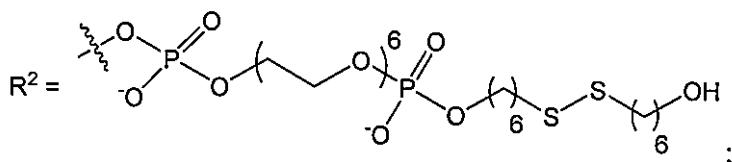
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



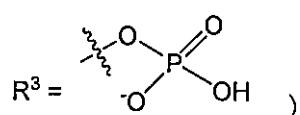
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



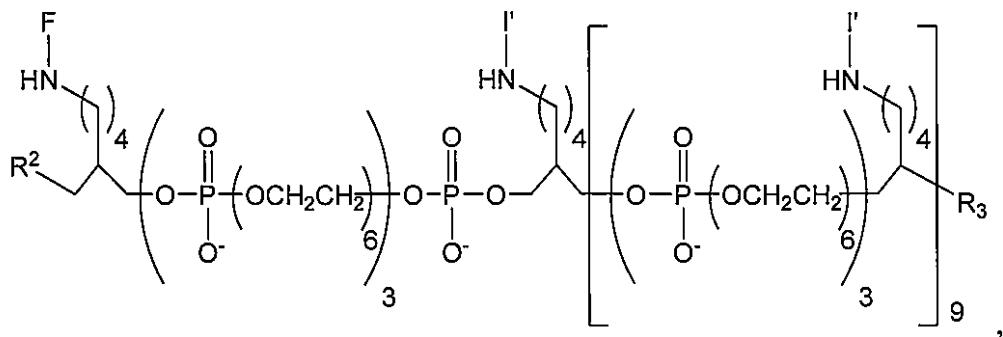
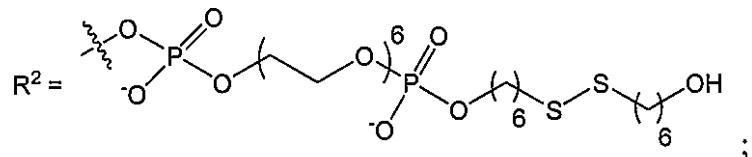
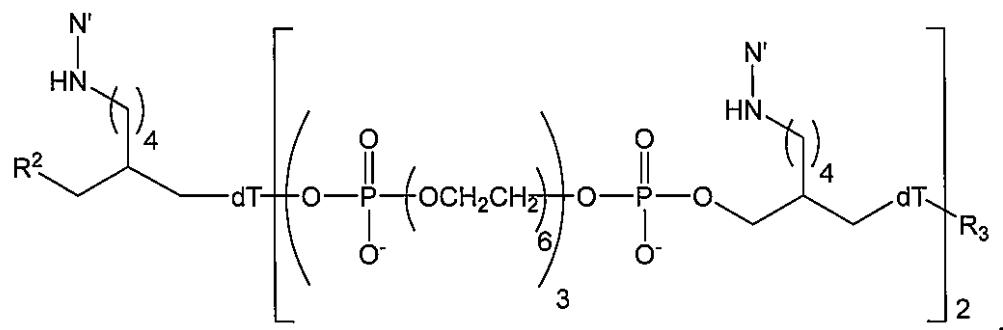
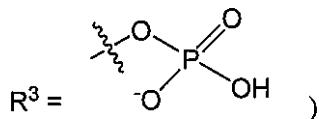
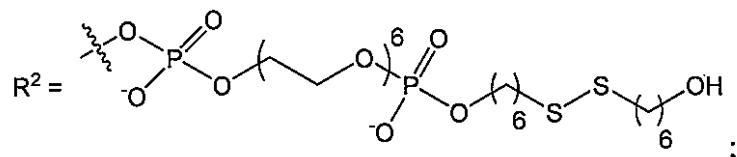
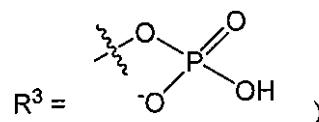
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



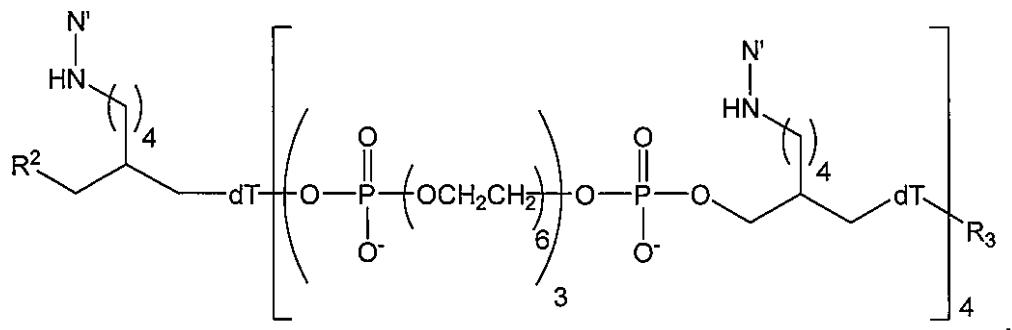
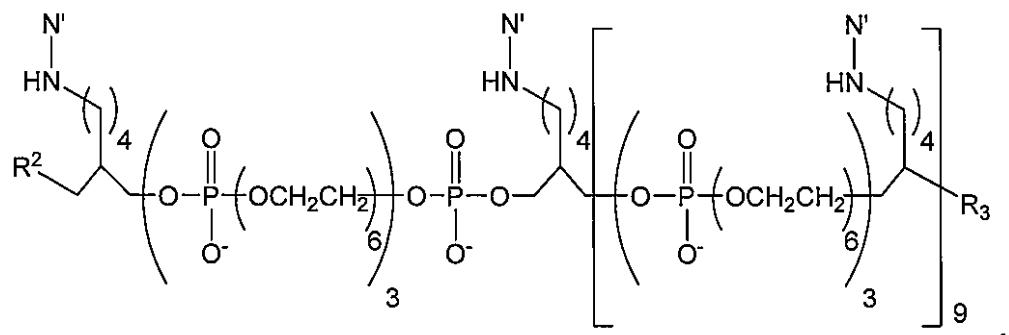
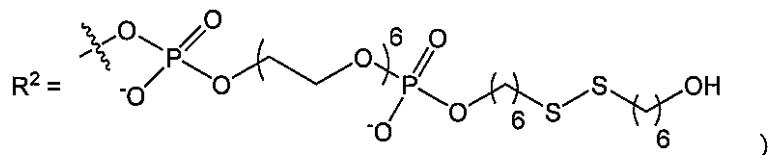
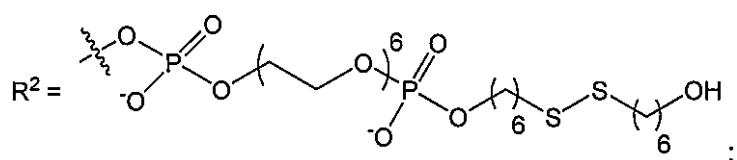
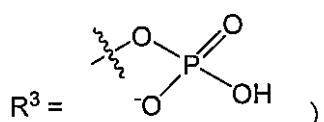
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



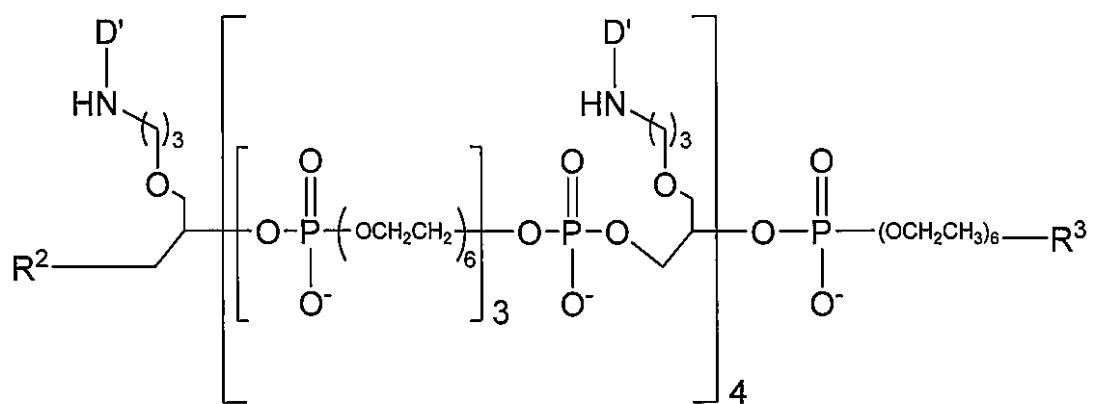
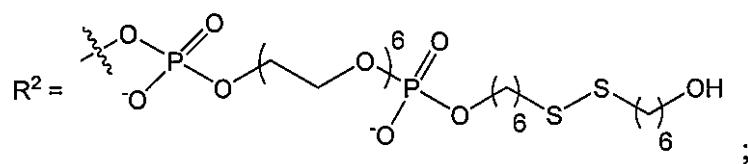
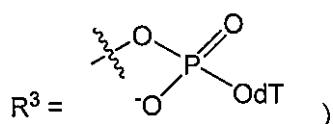
【化2】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

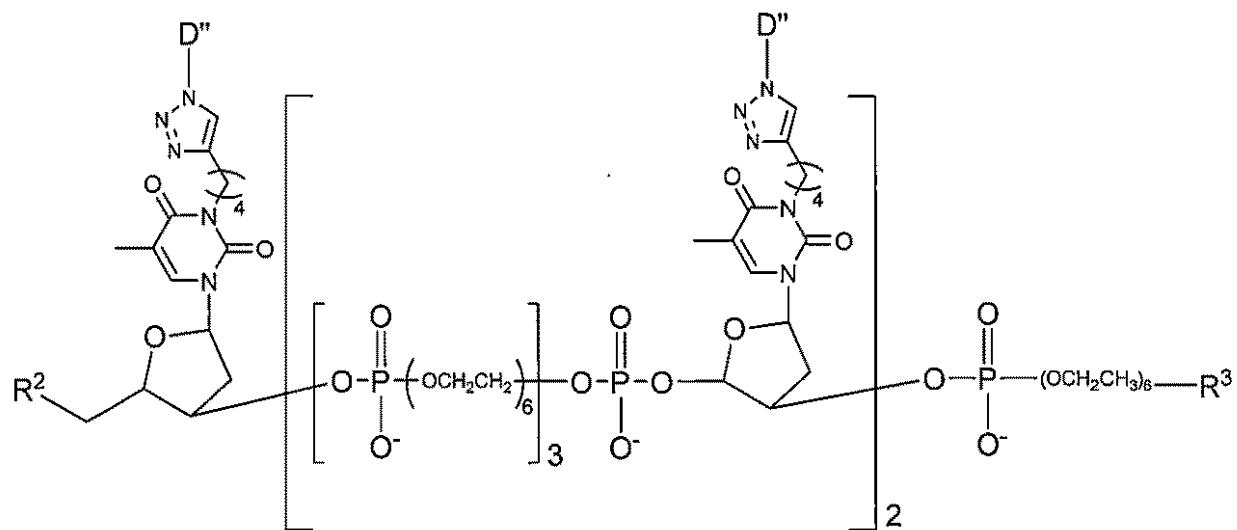
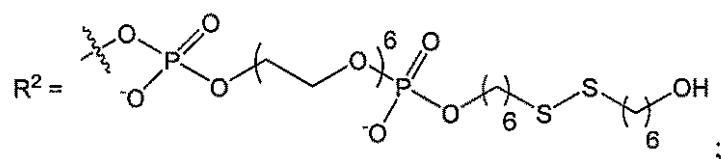
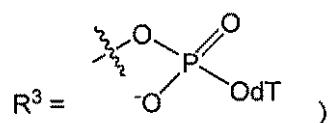
【化3】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有する(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

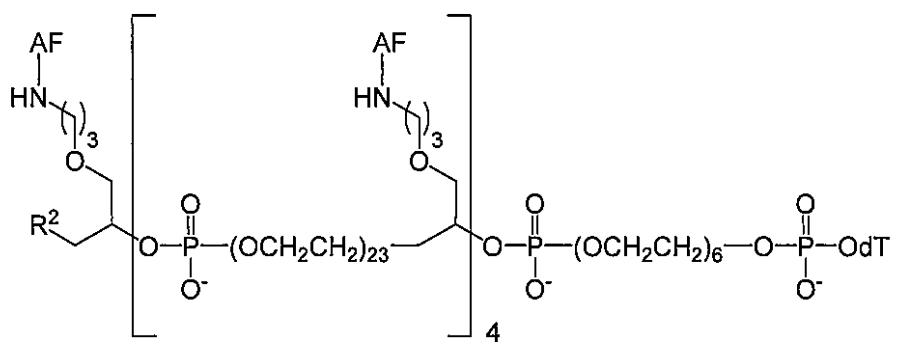
【化4】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

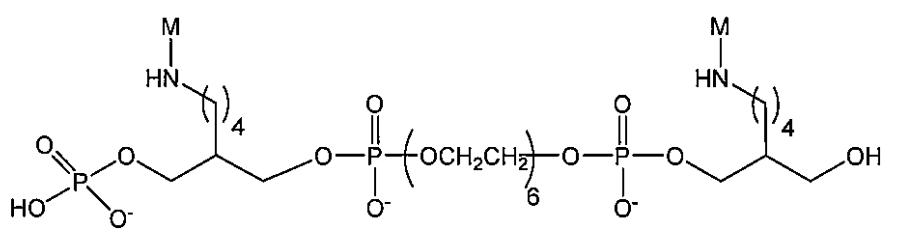
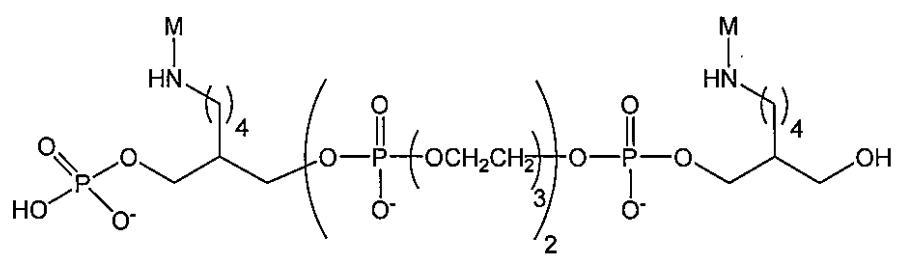
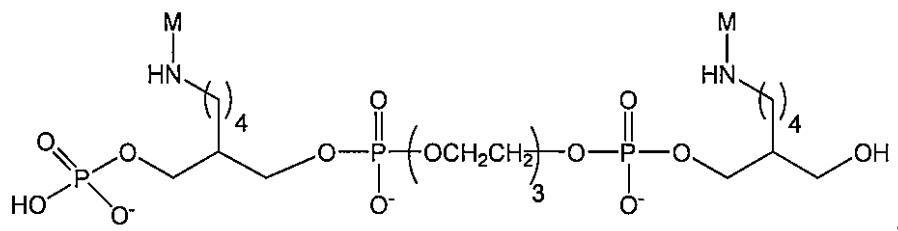
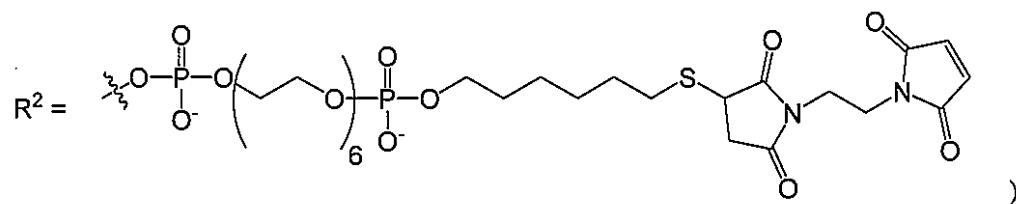
【化5】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

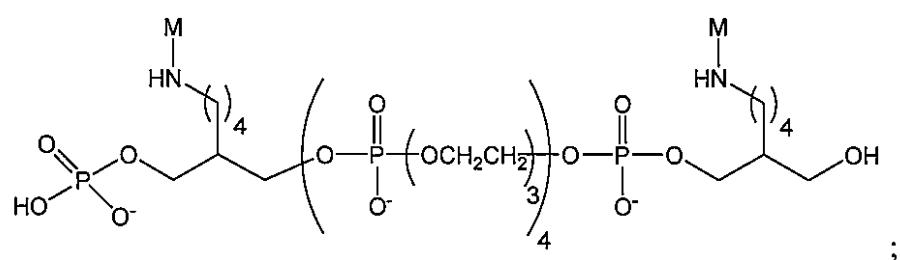
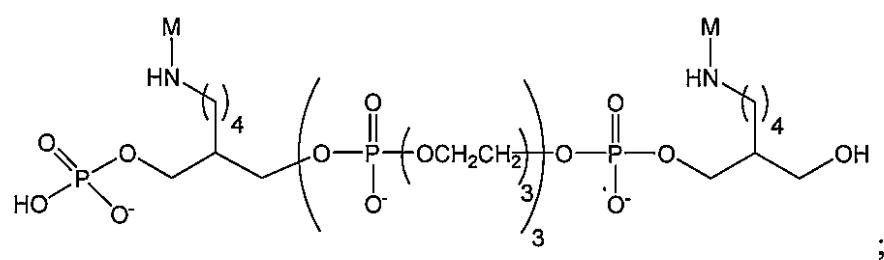
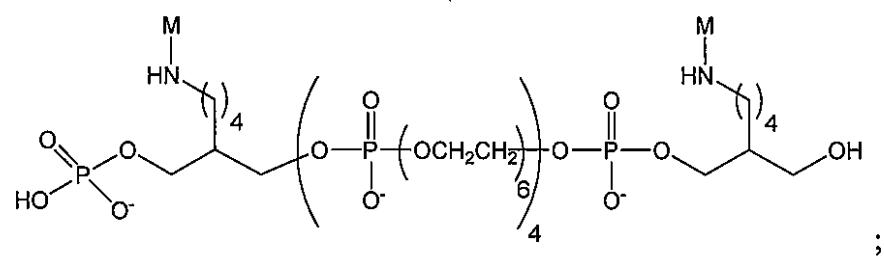
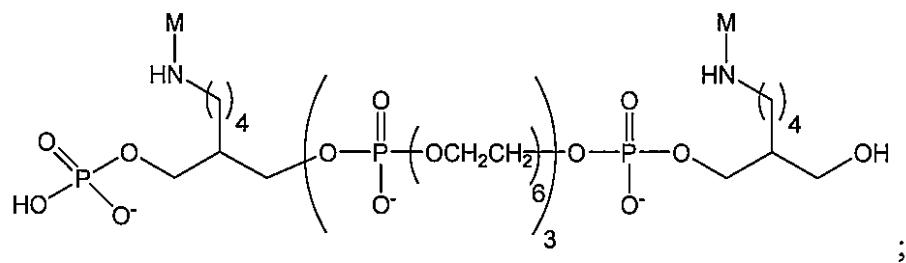
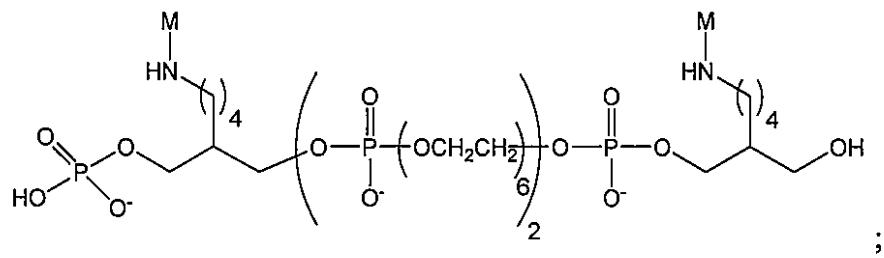
【化6】



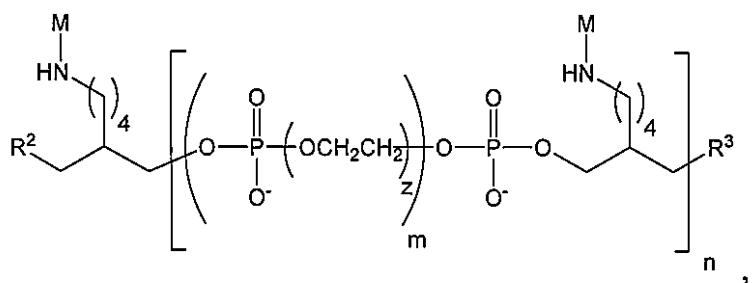
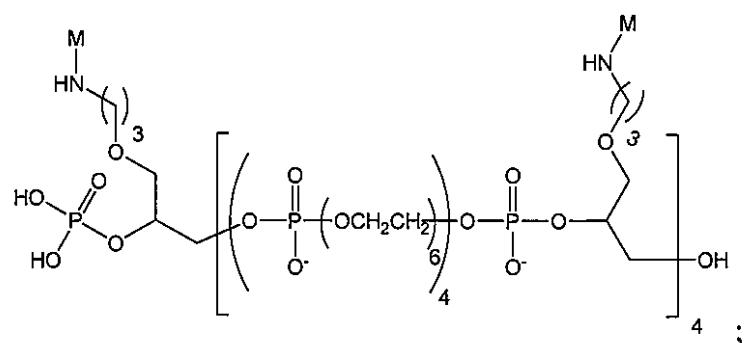
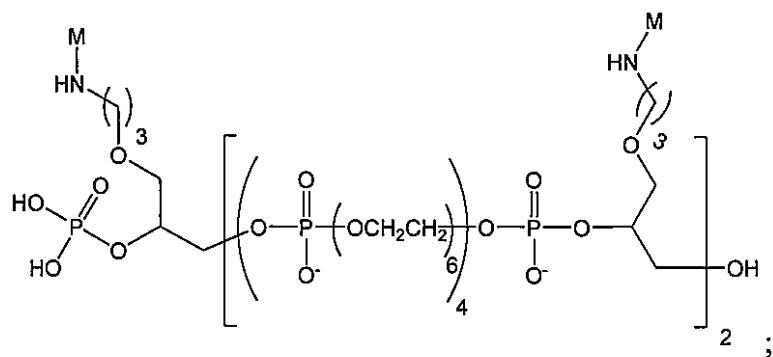
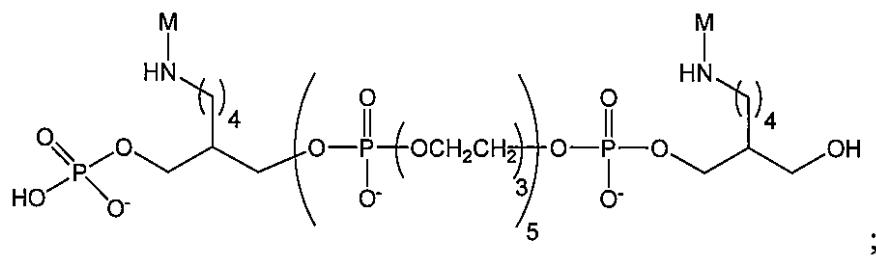
,

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有する

【化 7】



【化 8】



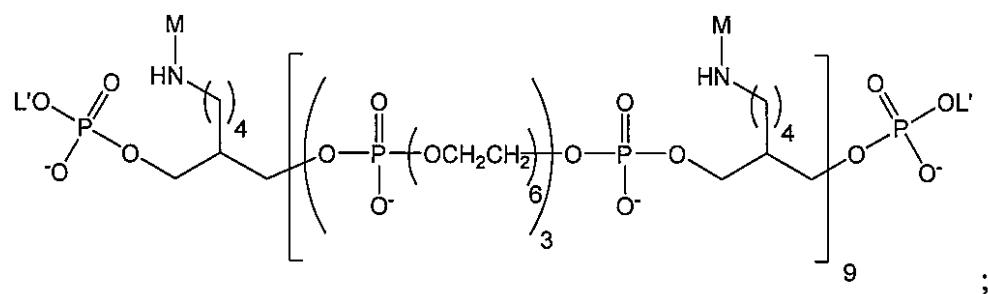
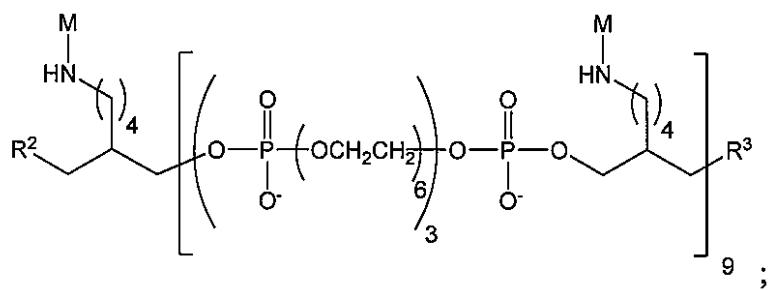
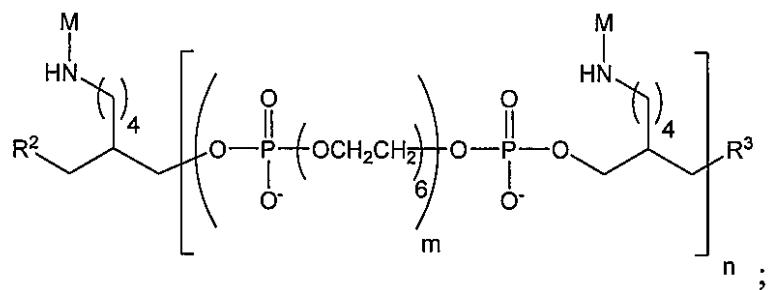
(式中、

zは、3、4、5又は6であり、

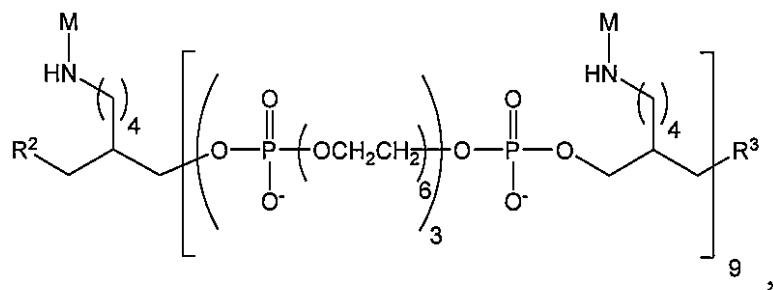
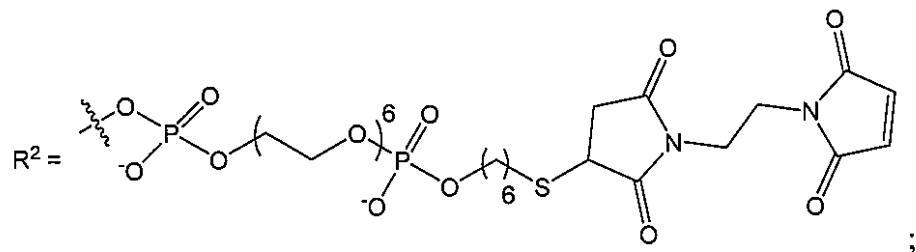
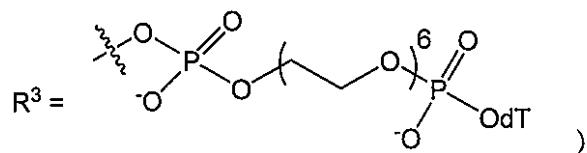
mは、2、3、4又は5であり、

nは、1～10である)

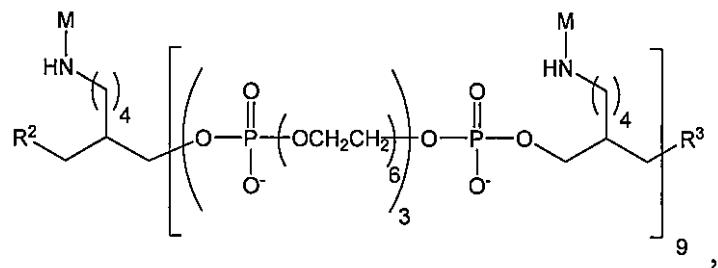
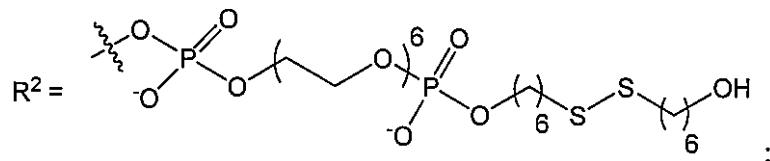
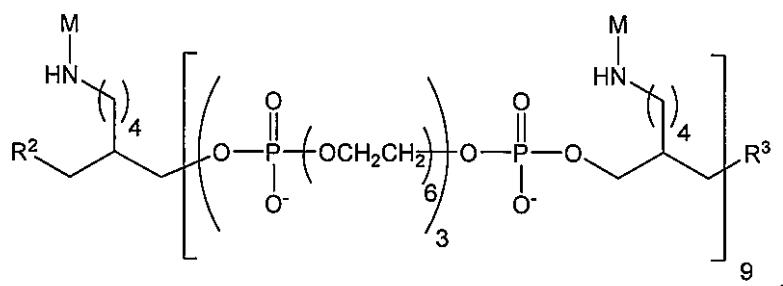
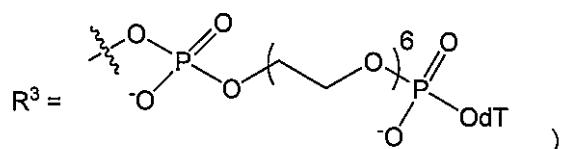
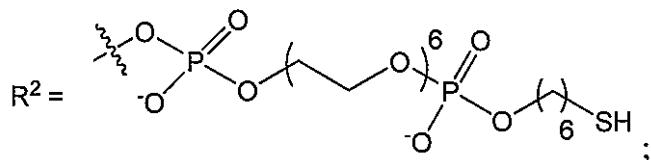
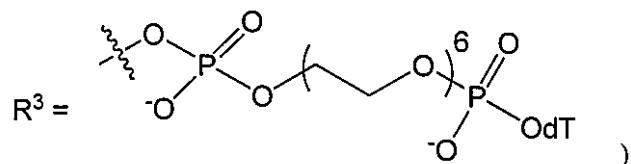
【化 9】



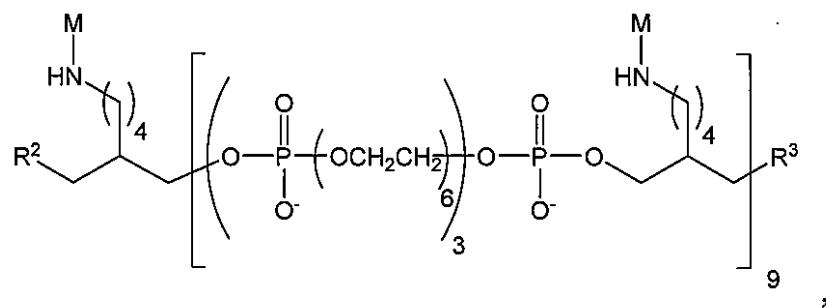
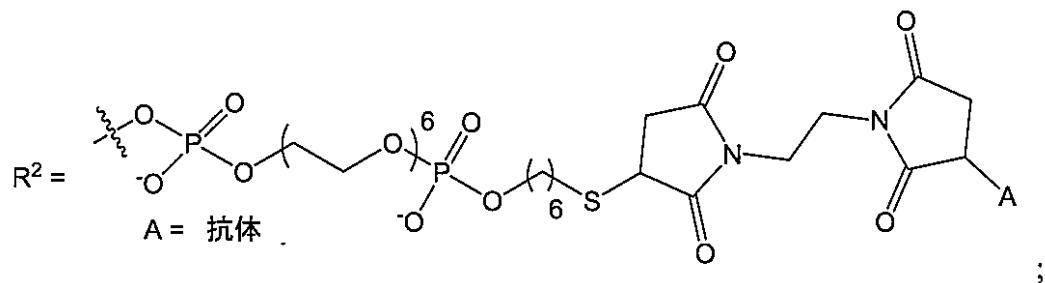
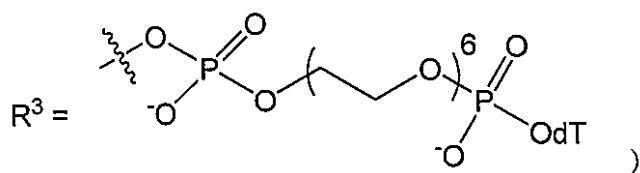
【化10】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

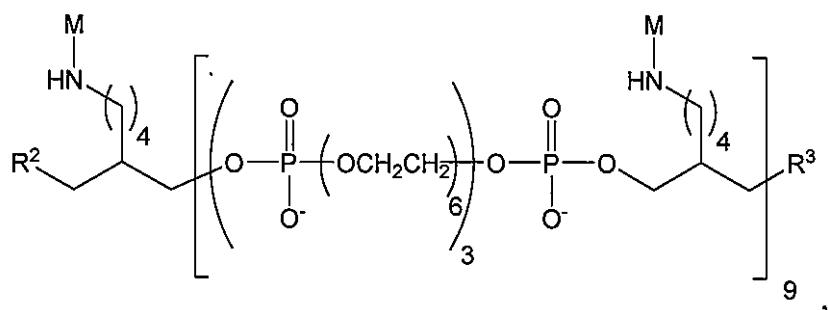
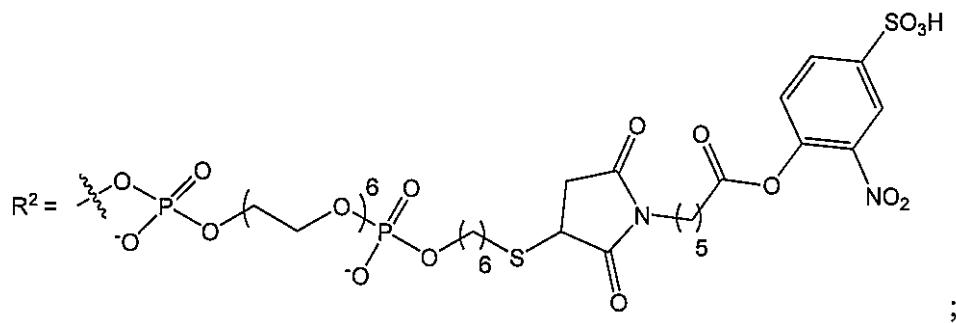
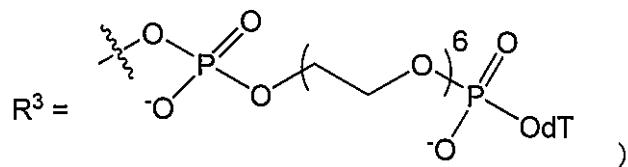
【化11】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

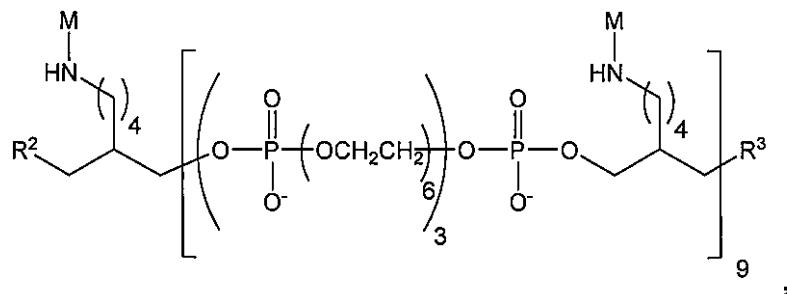
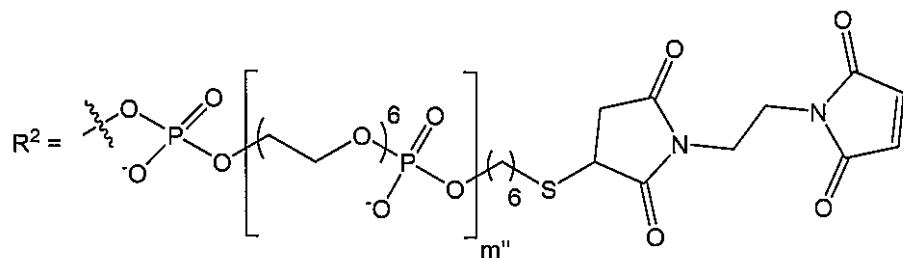
【化12】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

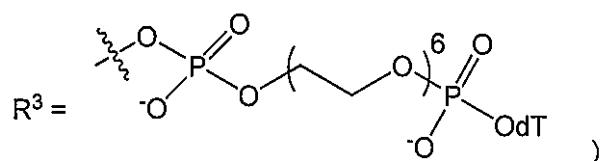
【化13】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

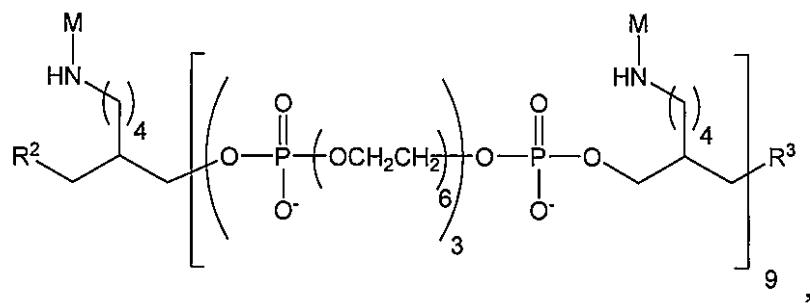
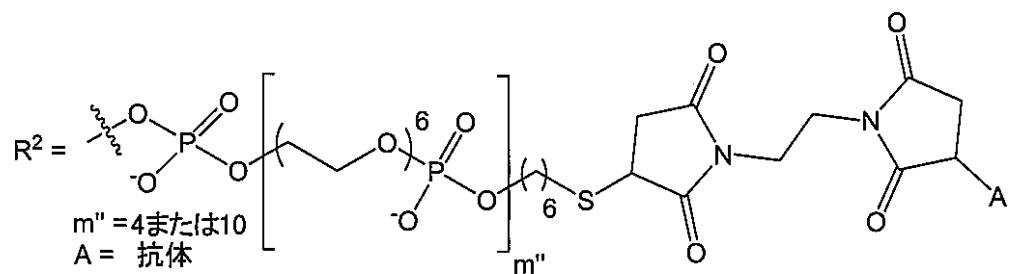
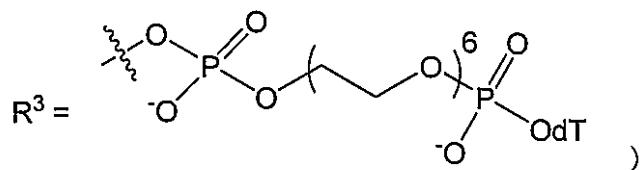
【化14】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、

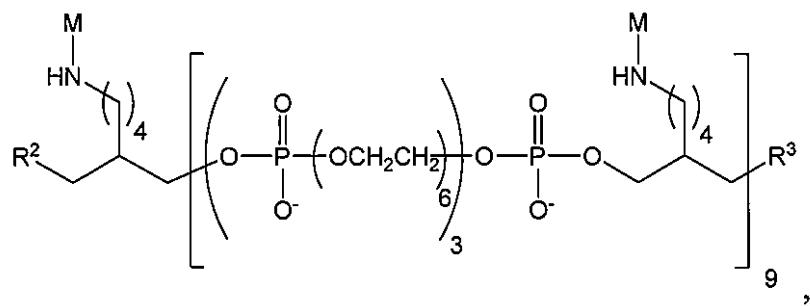
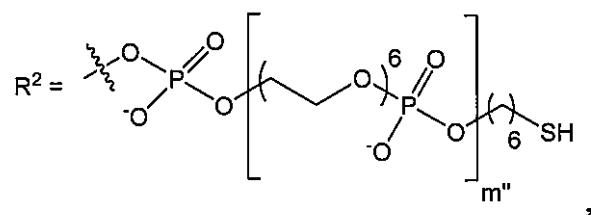
m''は4又は10であり、

R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

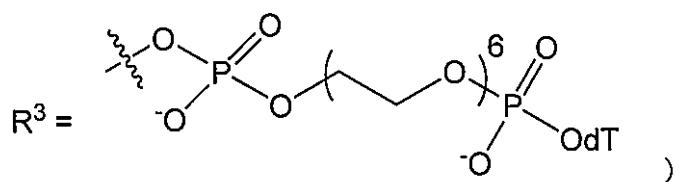
【化15】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $m''$ は4又は10であり、 $R^3$ は以下の構造を有する

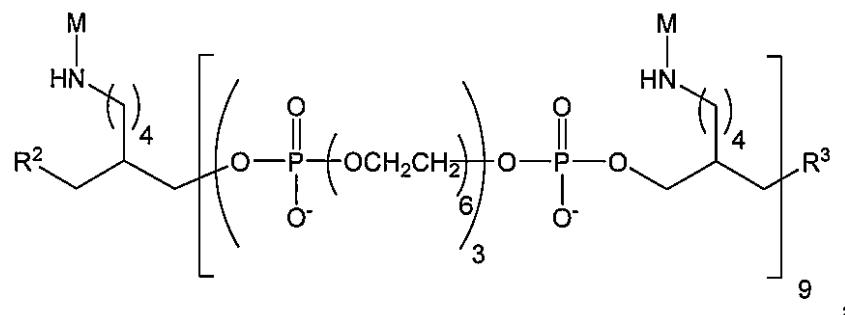
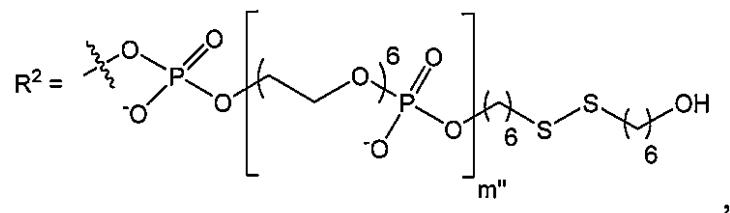
【化16】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、

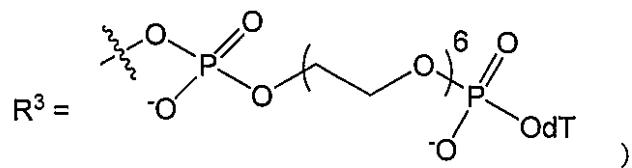
m''は4又は10であり、

R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

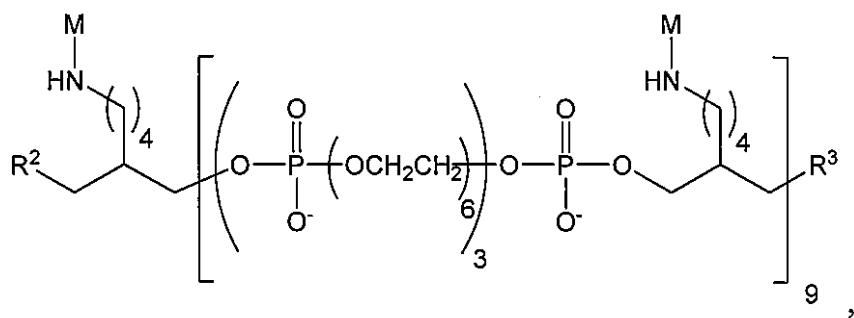
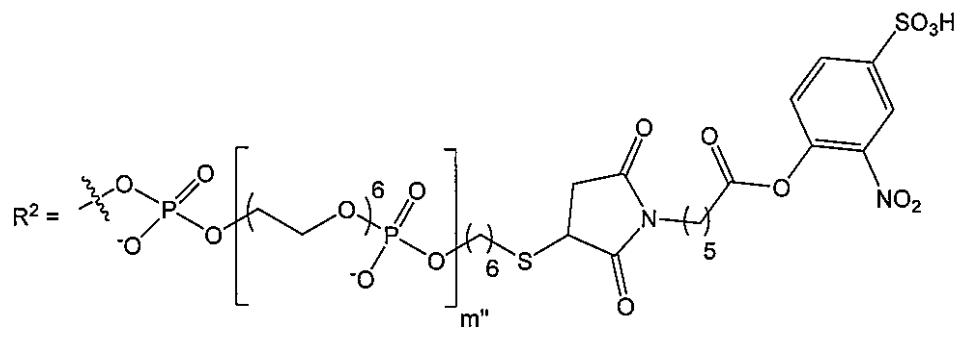
【化17】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、

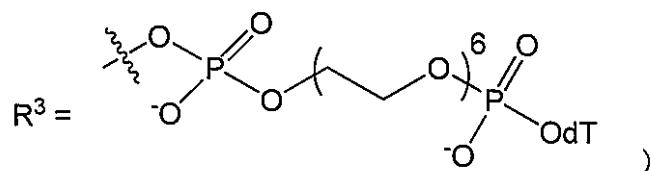
m'''は4又は10であり、

R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

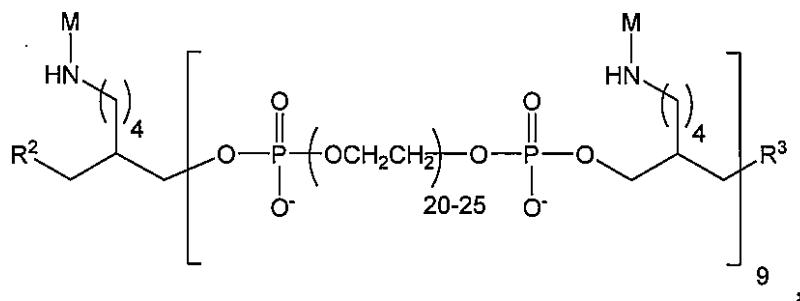
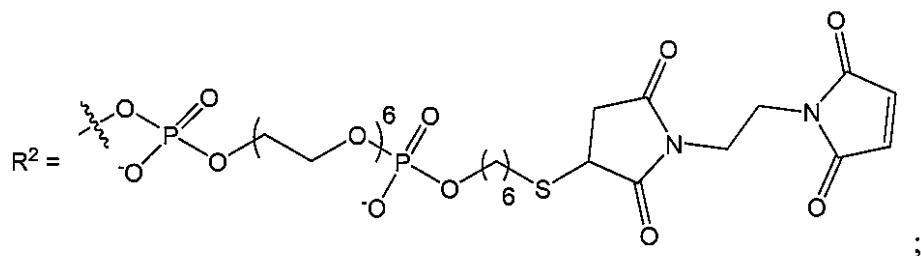
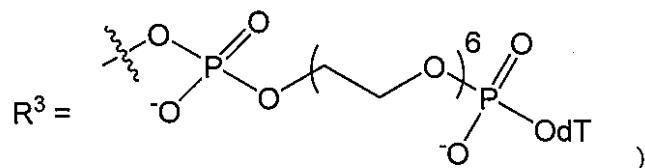
【化18】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、

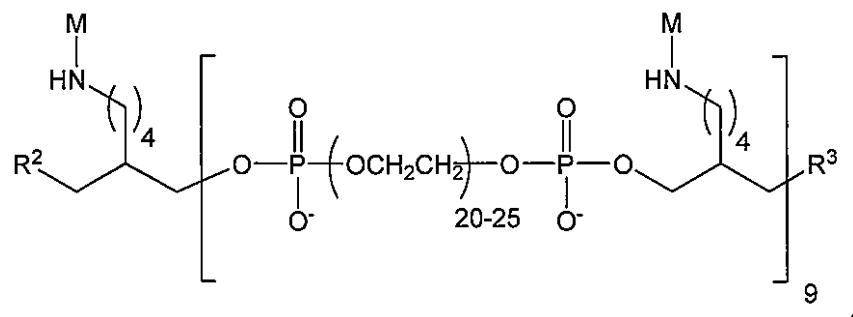
m''は4又は10であり、

R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

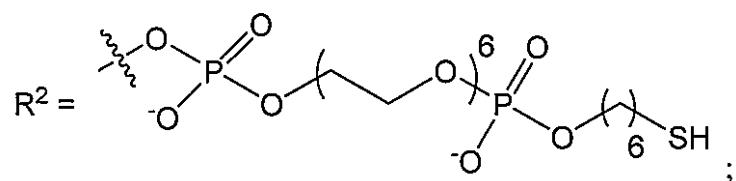
【化19】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

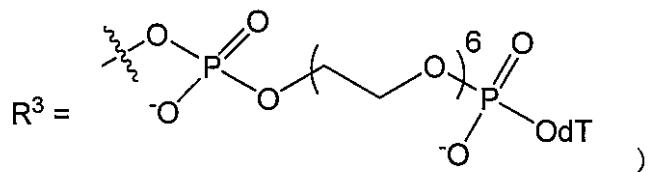
【化 2 0】



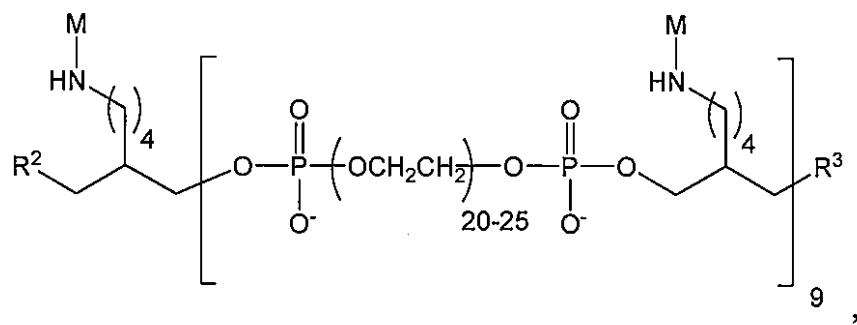
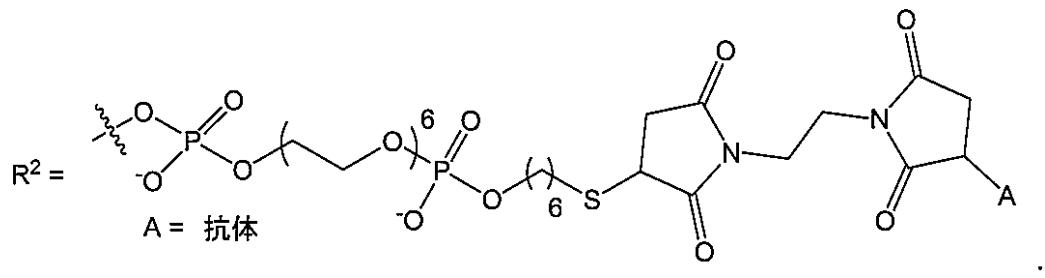
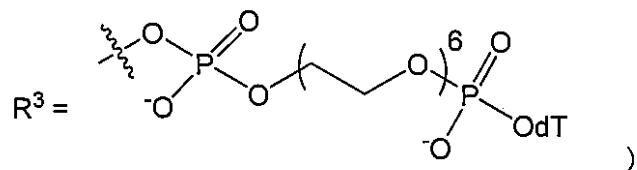
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



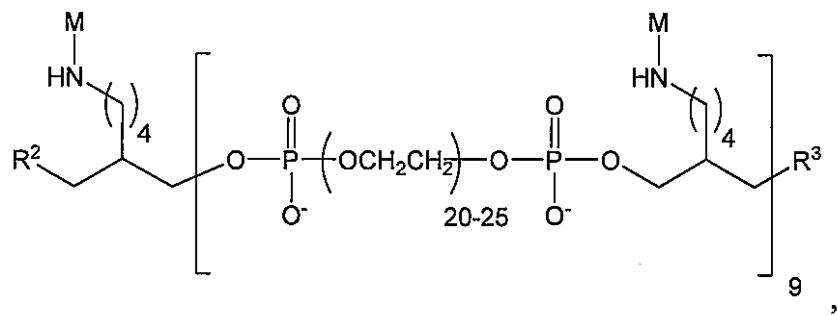
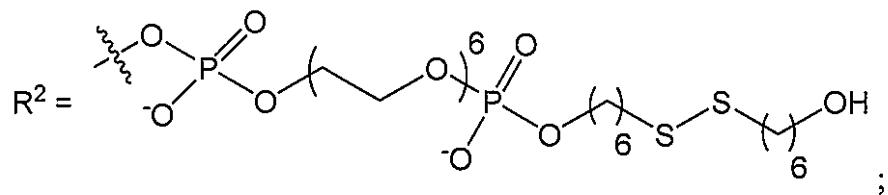
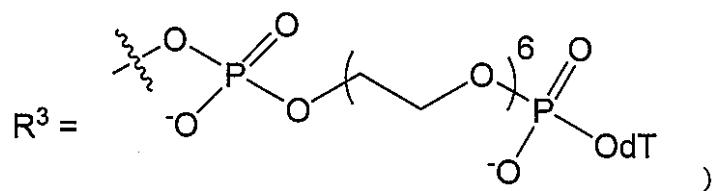
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



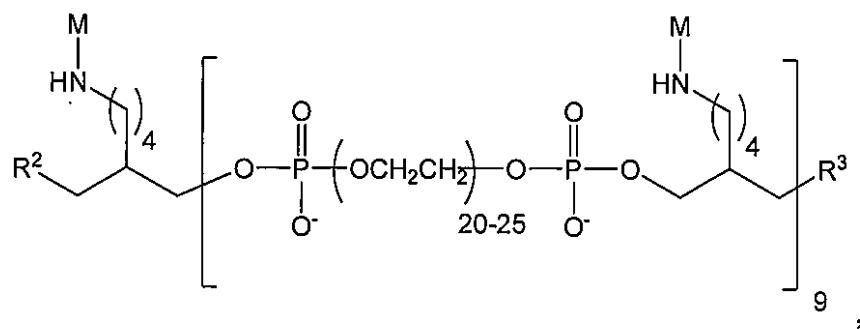
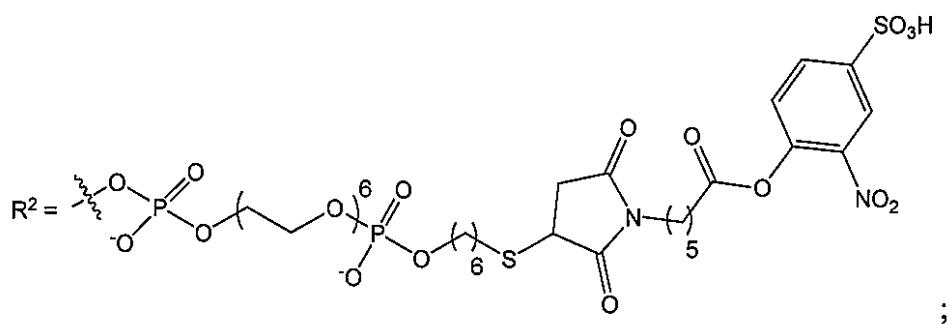
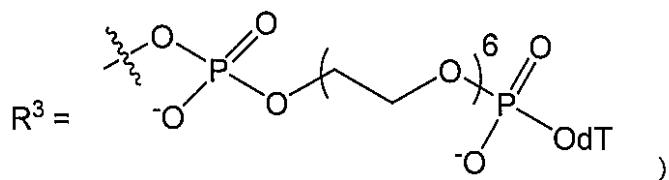
【化 2 1】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

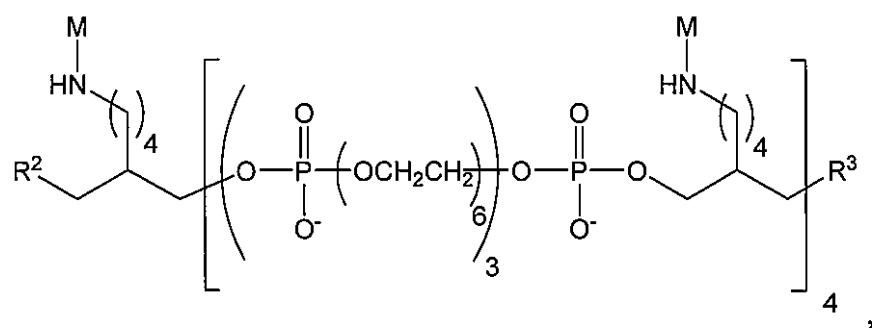
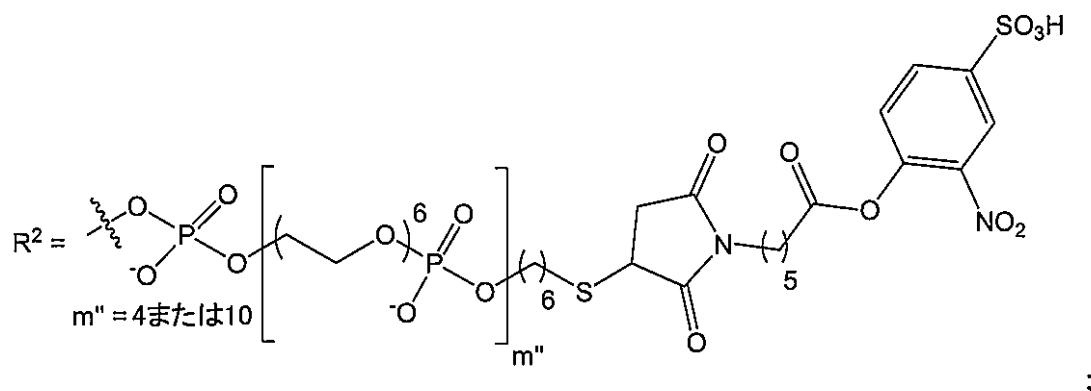
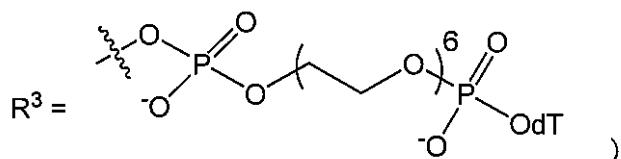
【化 2 2】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

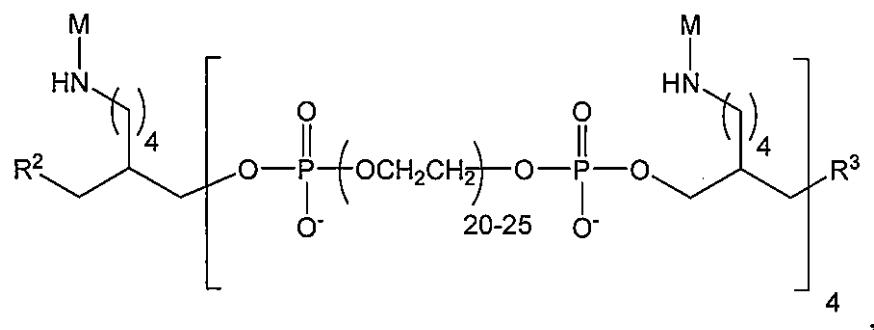
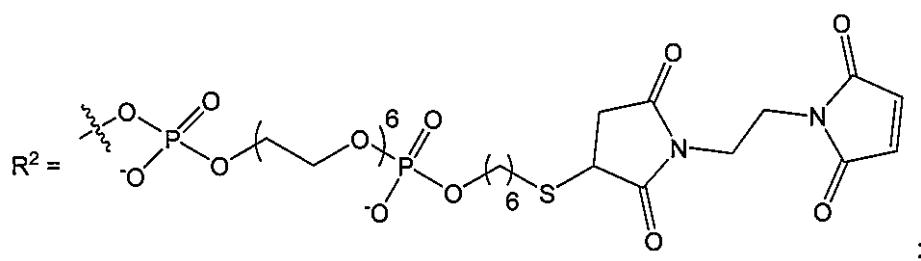
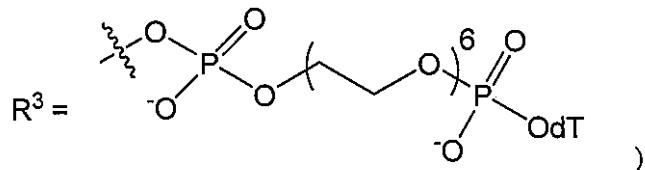
【化 2 3】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

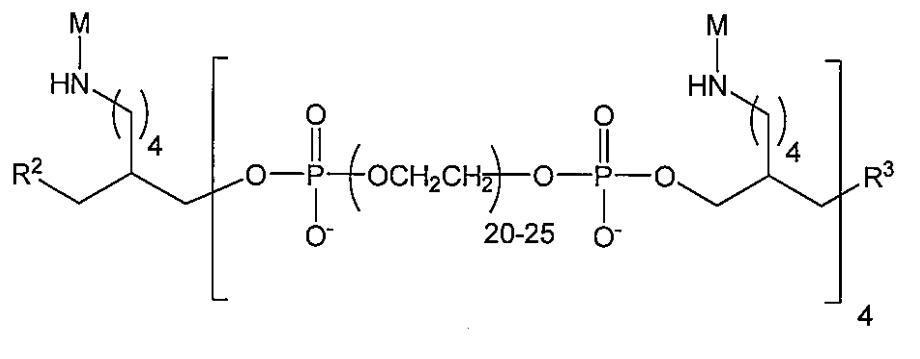
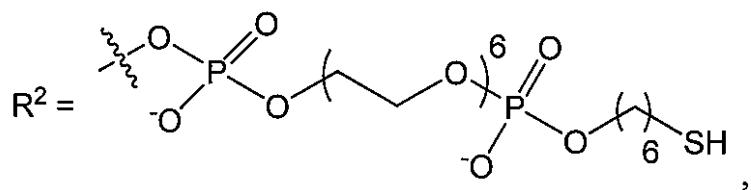
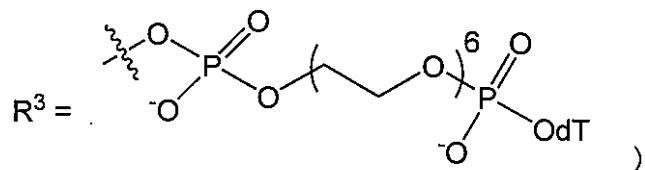
【化 2 4】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

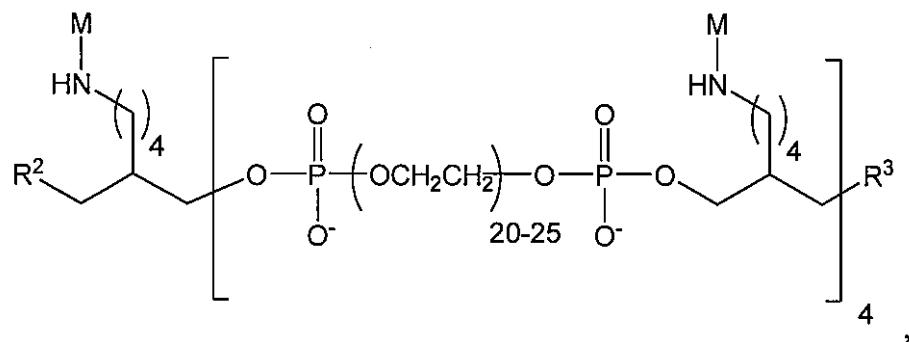
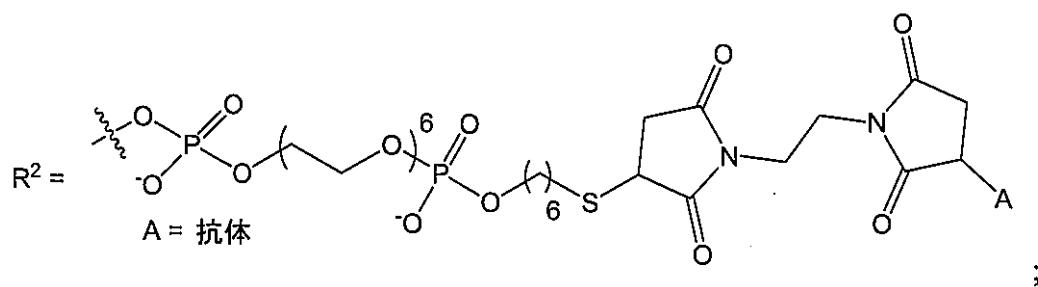
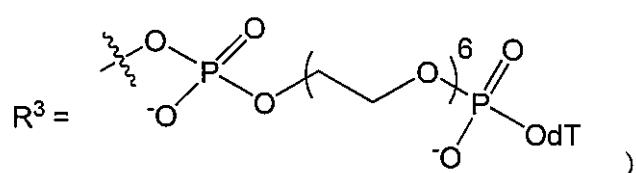
【化 2 5】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

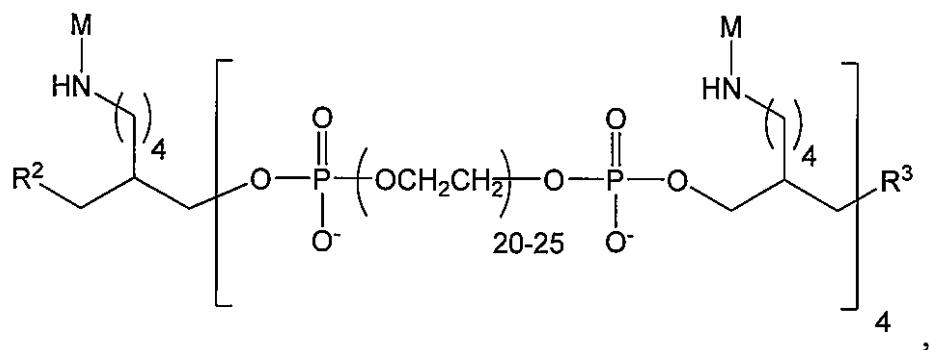
【化26】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

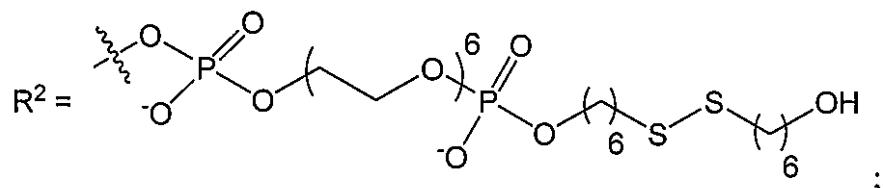
【化27】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

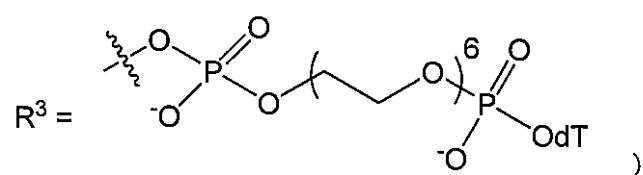
【化 2 8】



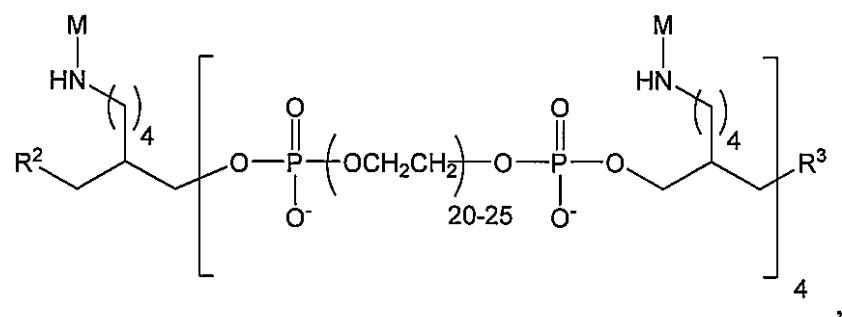
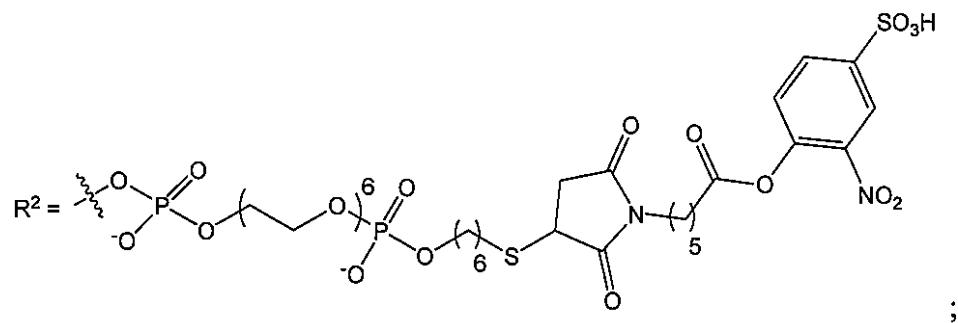
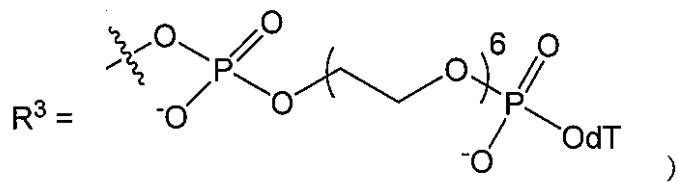
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



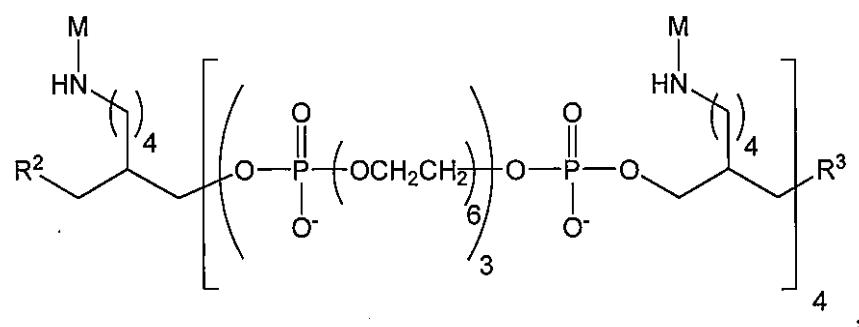
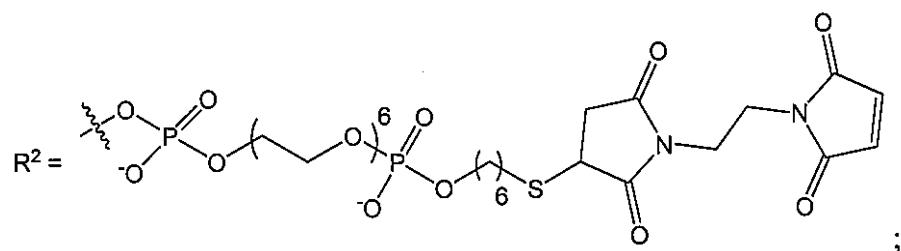
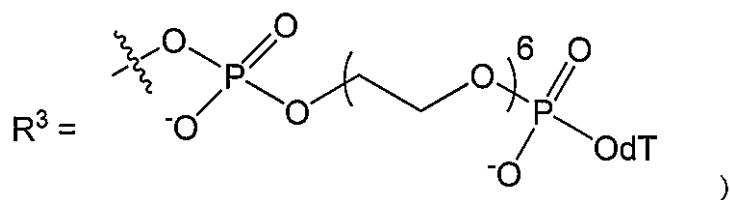
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



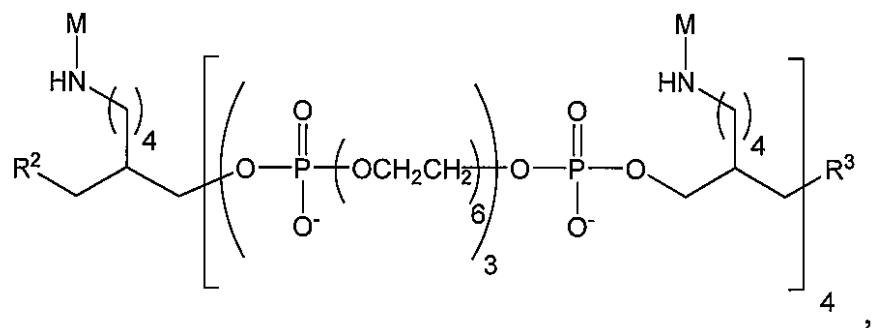
【化29】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

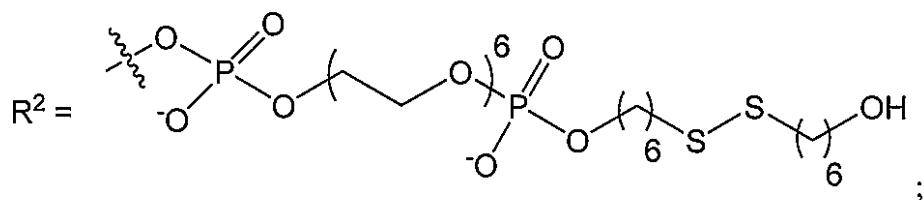
【化 3 0】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

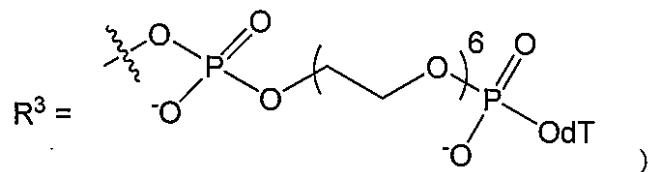
【化 3 1】



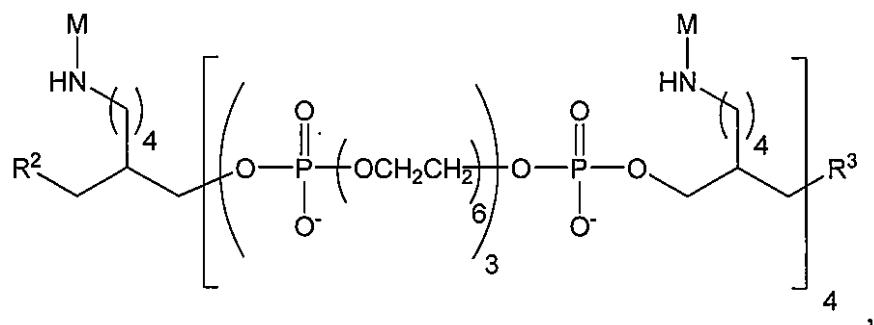
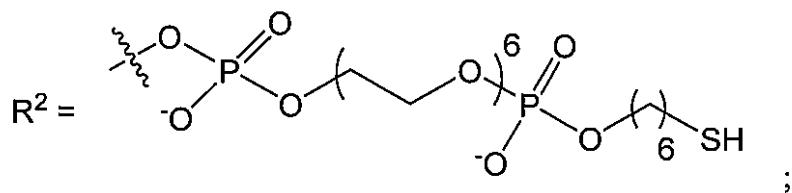
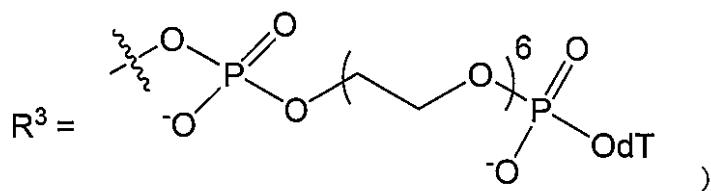
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



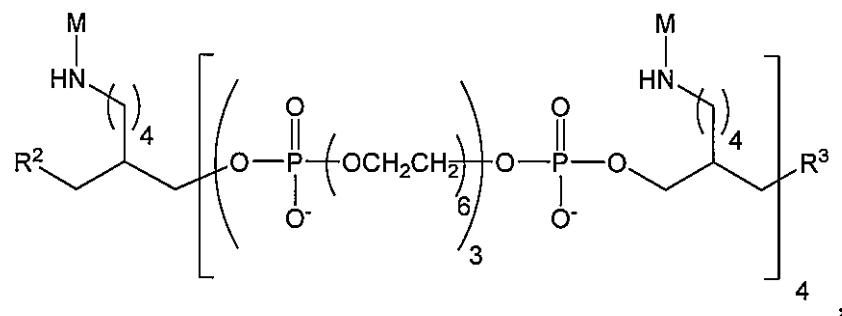
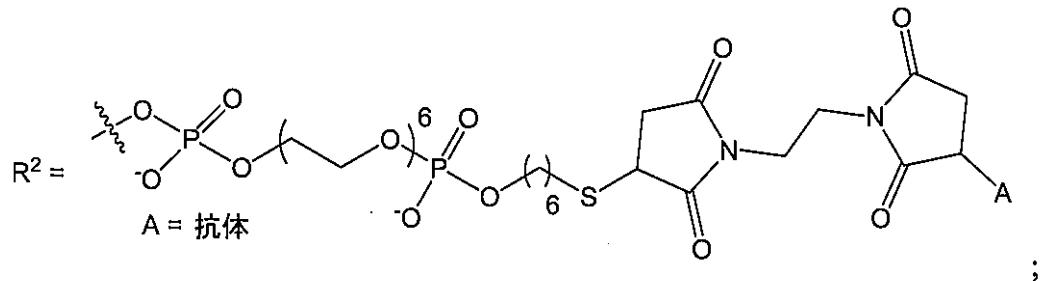
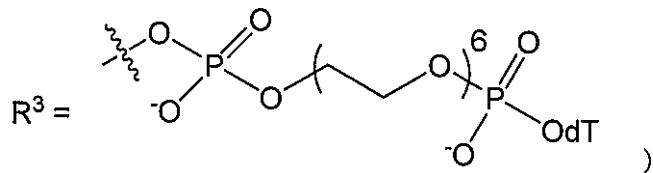
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



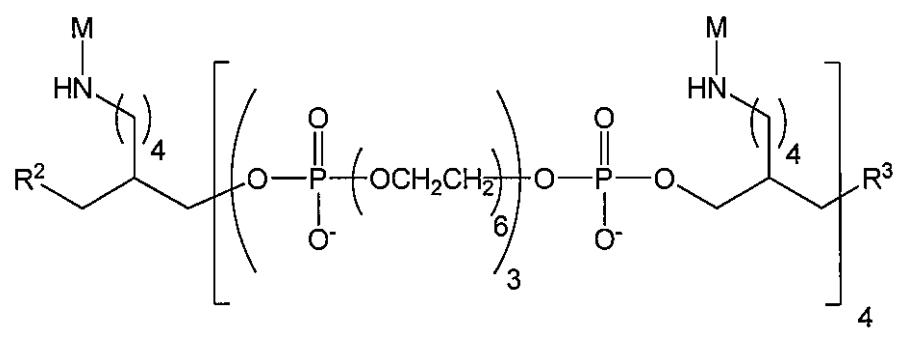
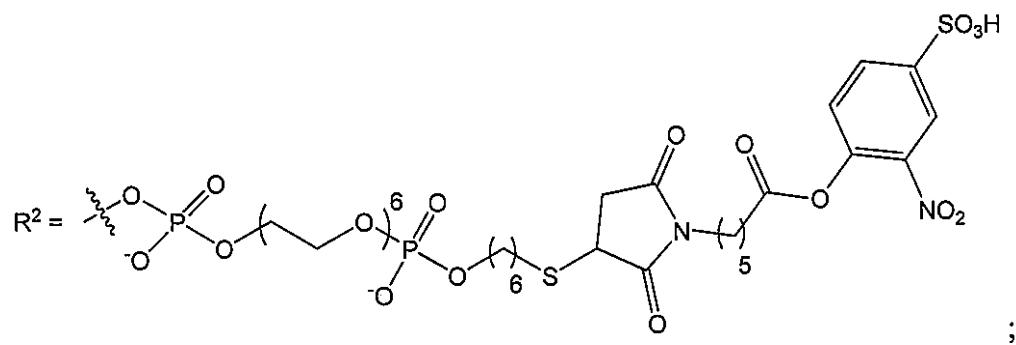
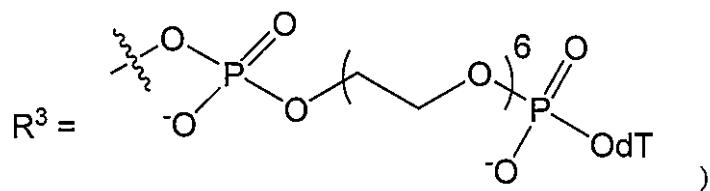
【化 3 2】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

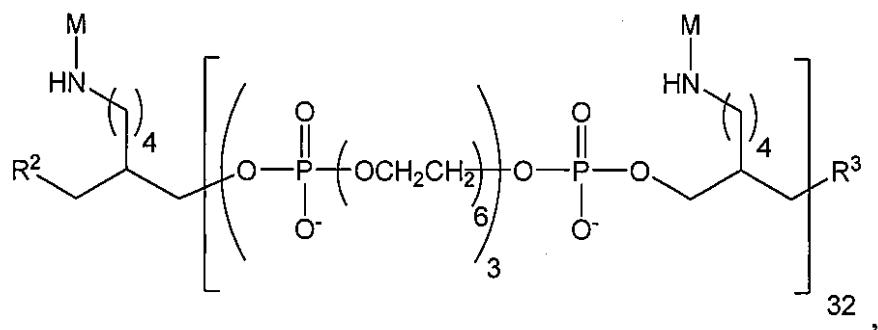
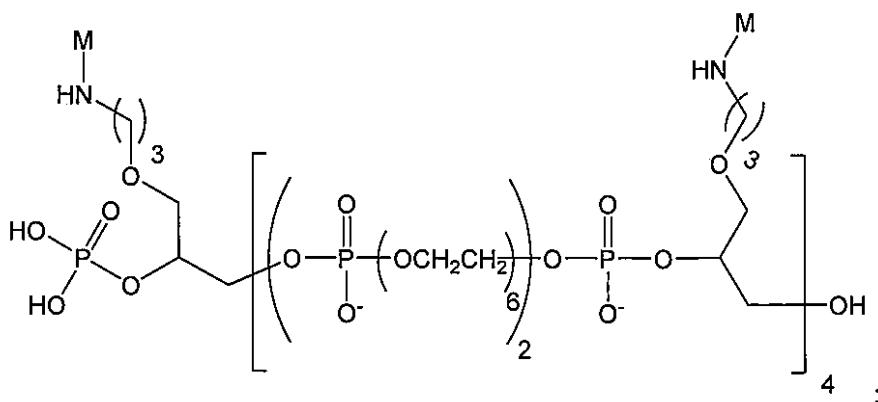
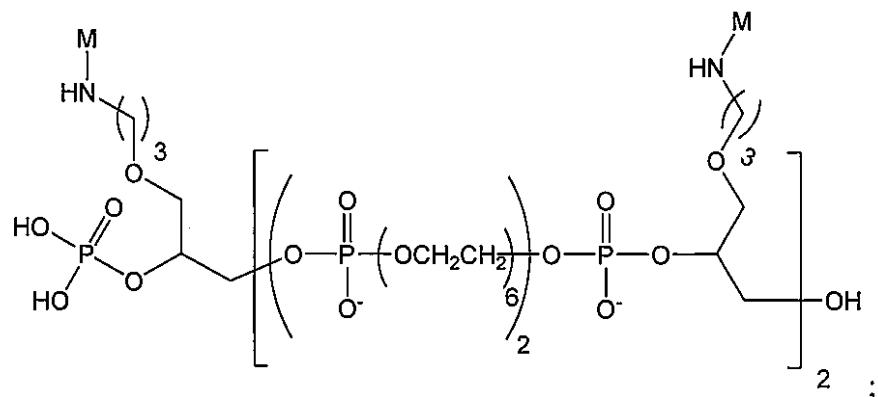
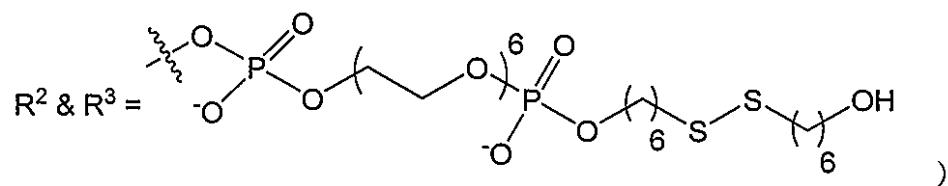
【化 3 3】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、 $R^3$ は以下の構造を有する

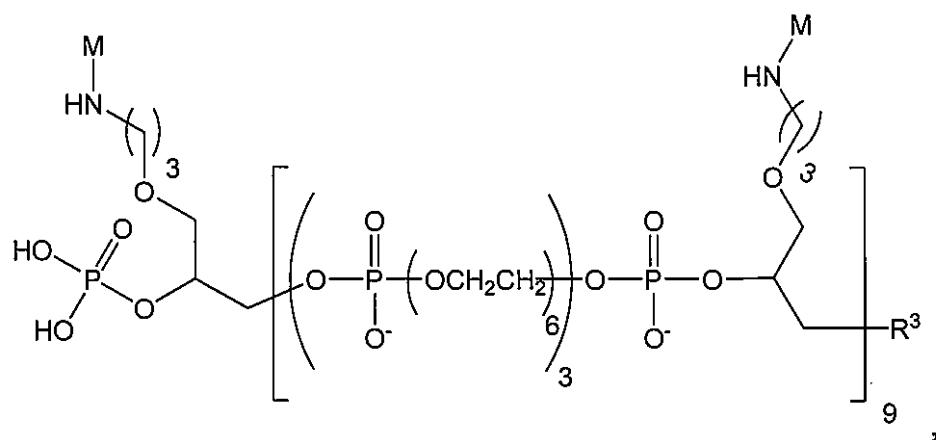
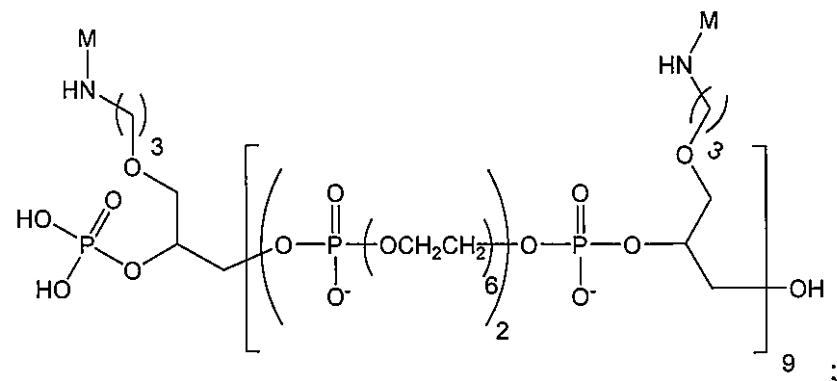
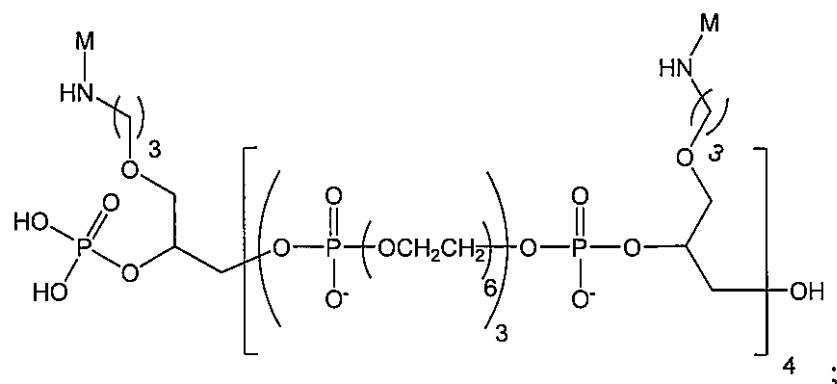
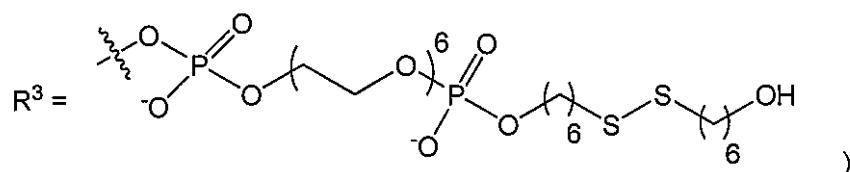
【化 3 4】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

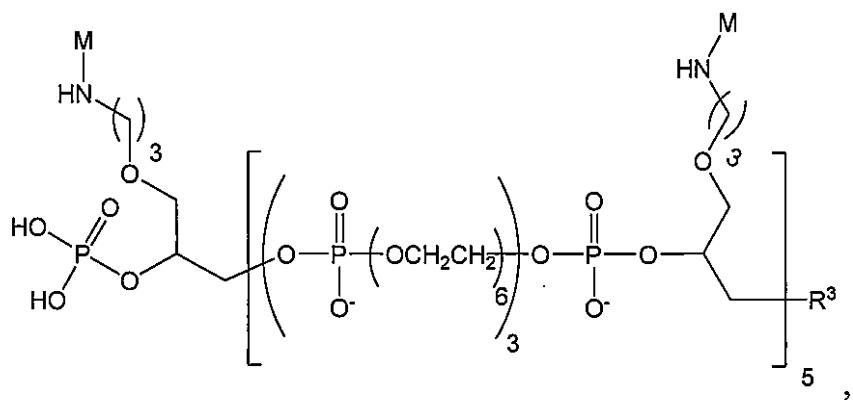
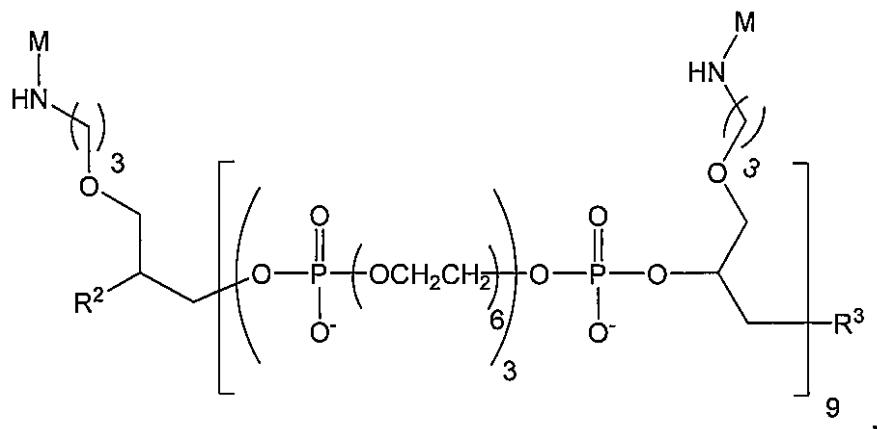
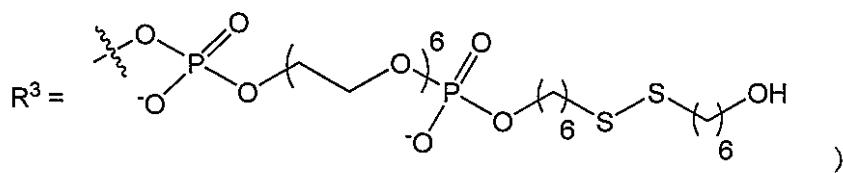
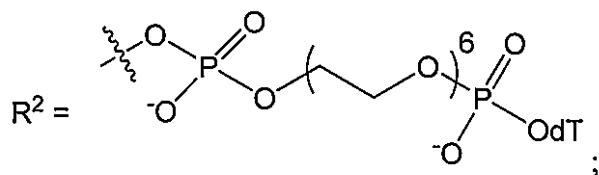
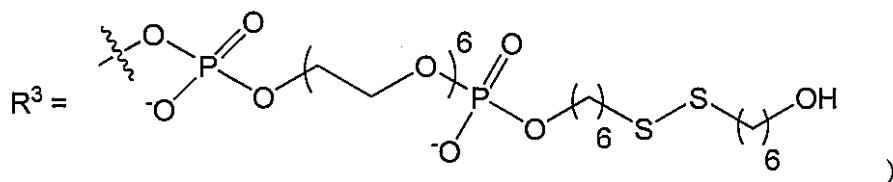
【化 3 5】

(式中、R<sup>2</sup>又はR<sup>3</sup>以下の構造を有する

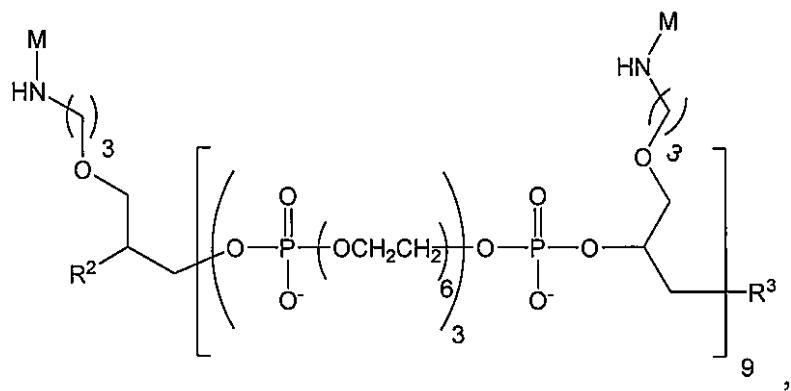
【化 3 6】

(式中、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

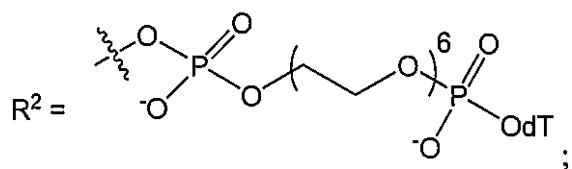
【化 3 7】

(式中、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

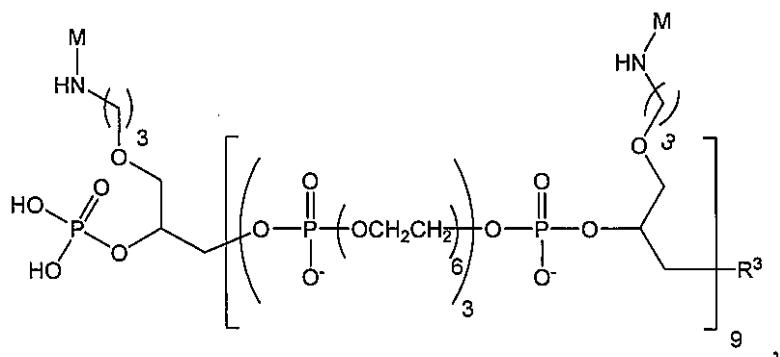
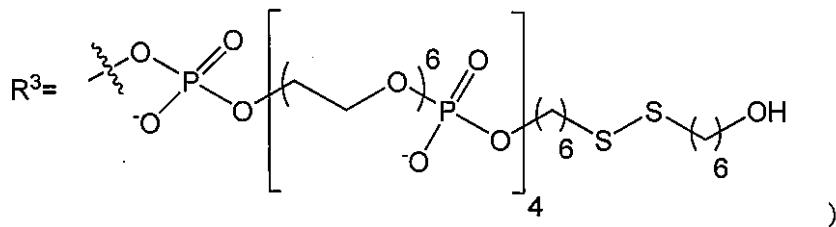
【化 3 8】



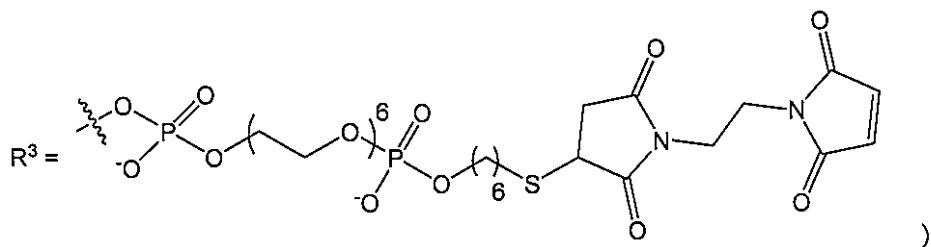
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



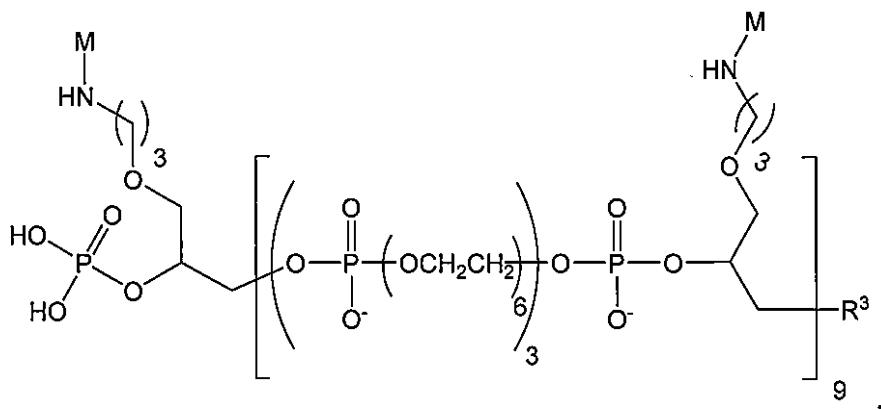
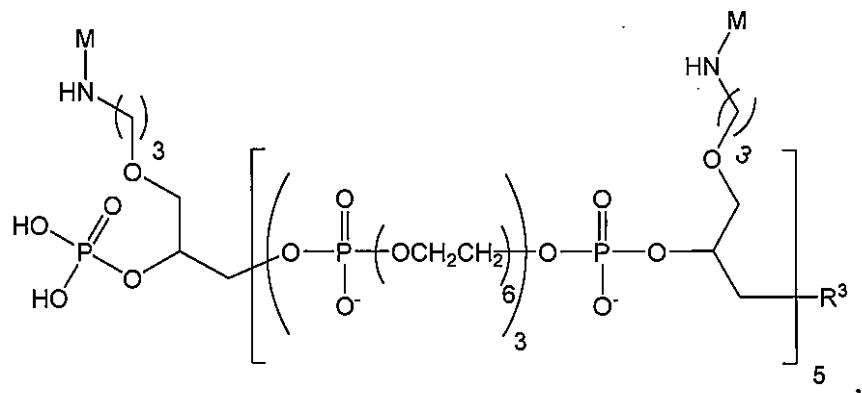
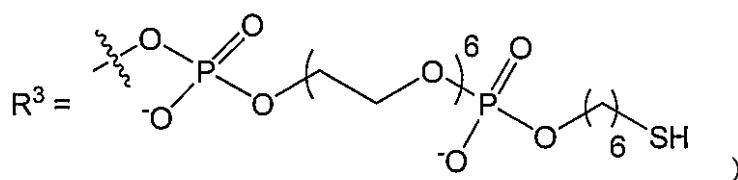
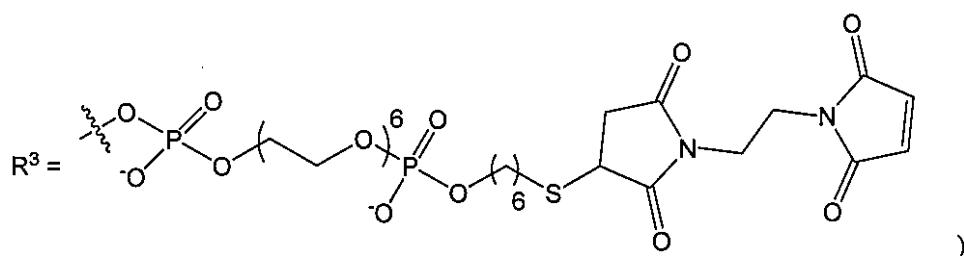
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



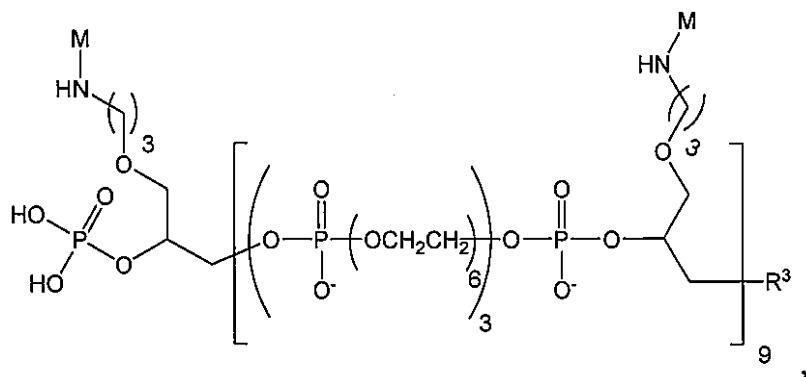
(式中、 $R^3$ は以下の構造を有する)



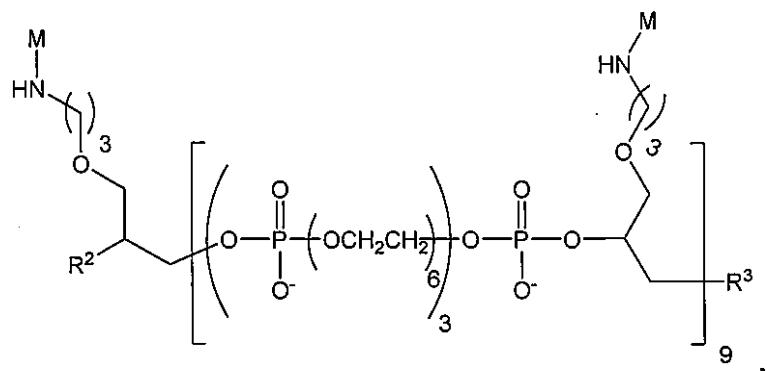
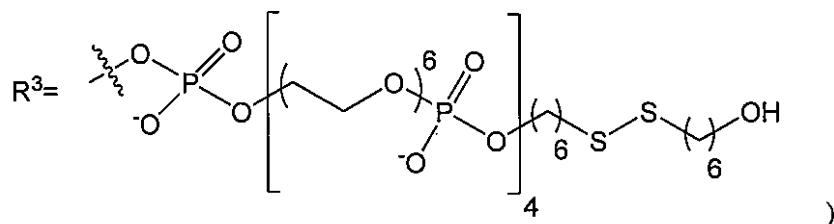
【化39】

(式中、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する(式中、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

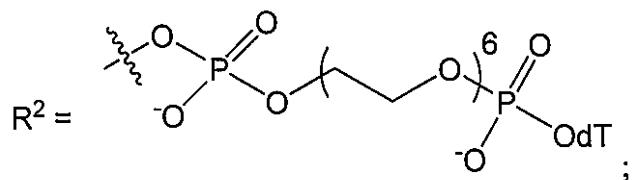
【化 4 0】



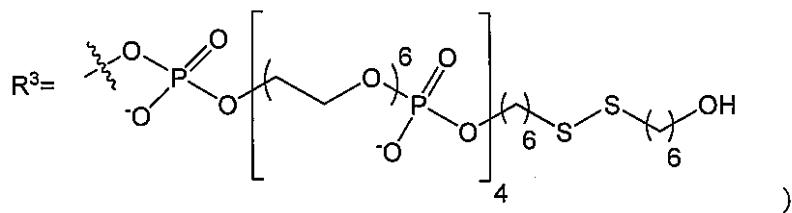
(式中、 $R^3$ は以下の構造を有する)



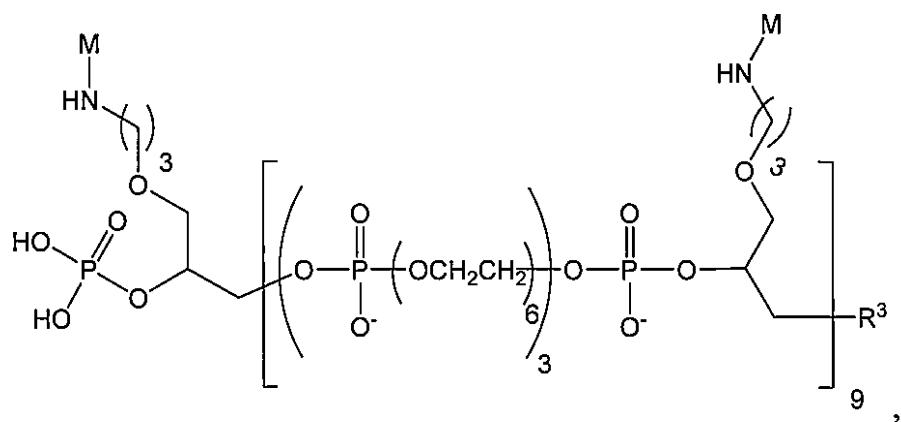
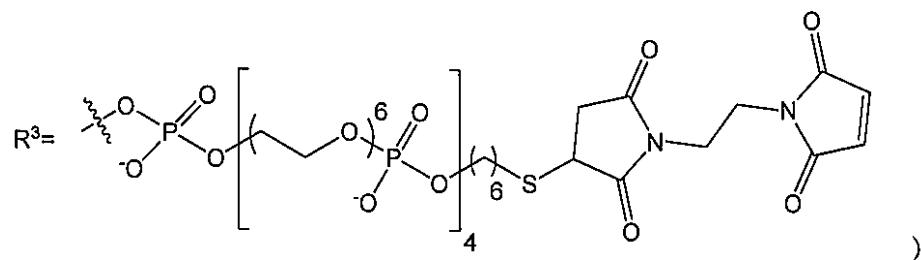
(式中、 $R^2$ は以下の構造を有し、



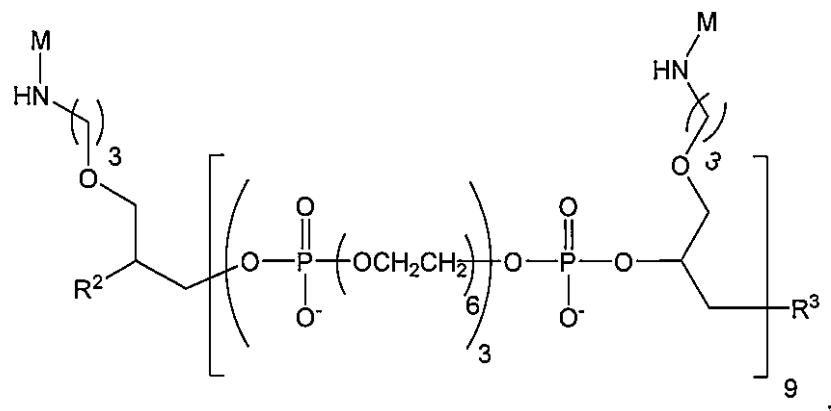
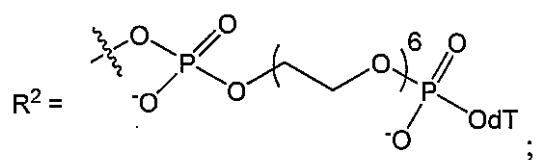
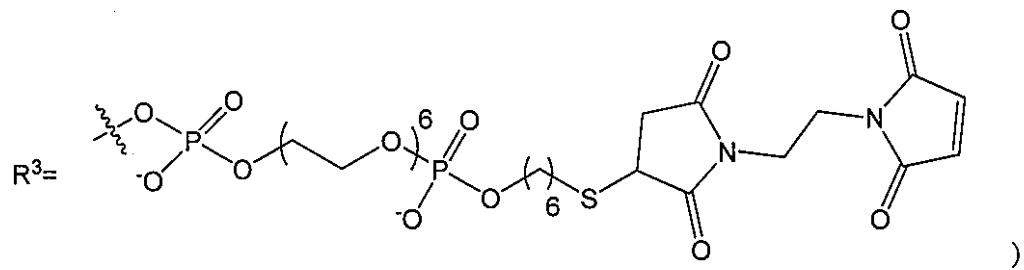
$\mathbb{R}^3$ は以下の構造を有する



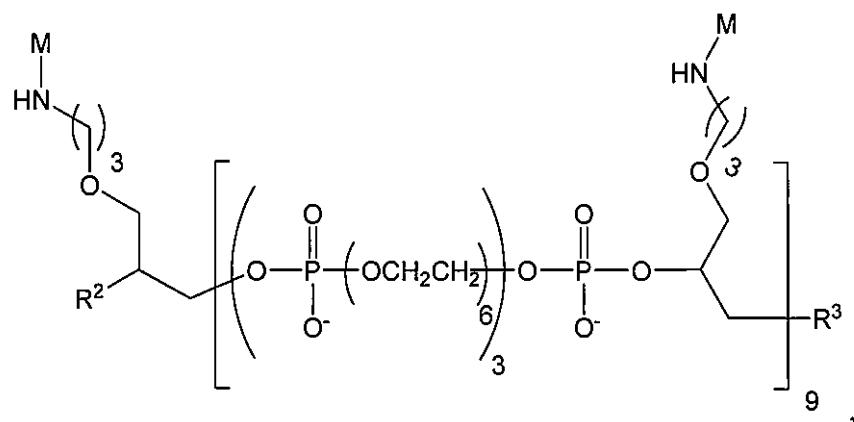
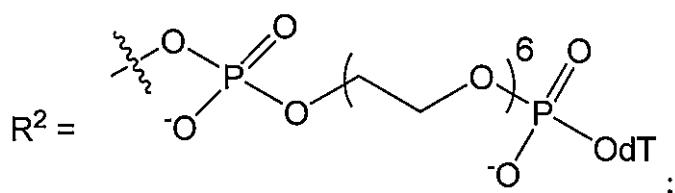
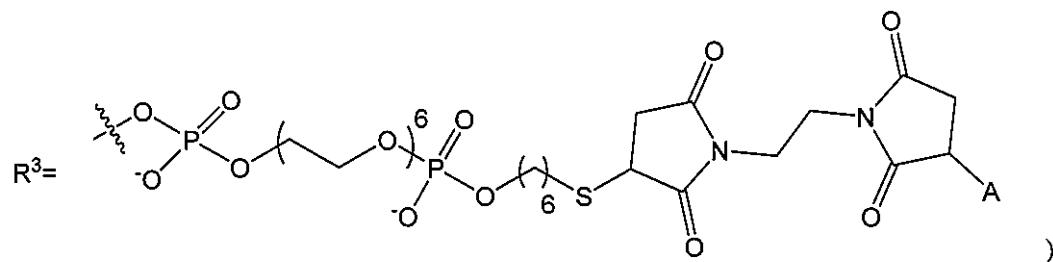
【化41】

(式中、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

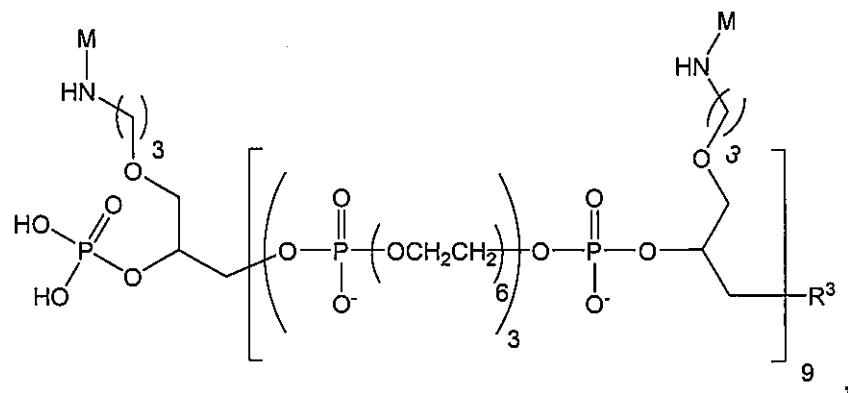
【化42】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

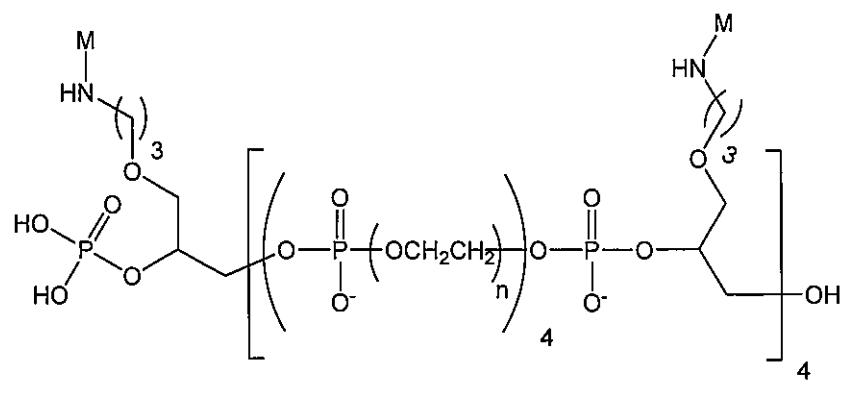
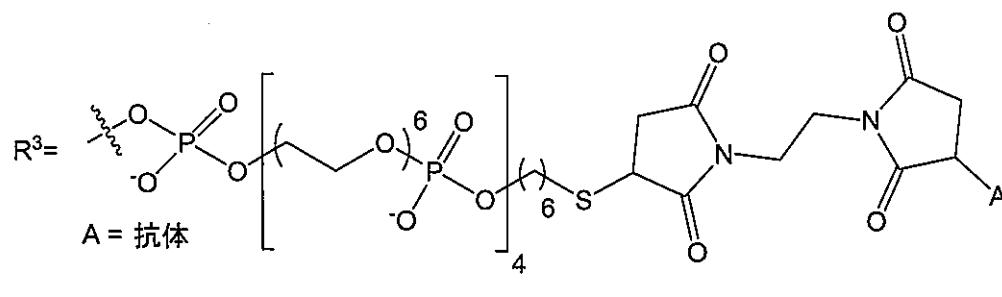
【化43】

(式中、R<sup>2</sup>は以下の構造を有し、R<sup>3</sup>は以下の構造を有する

【化 4 4】

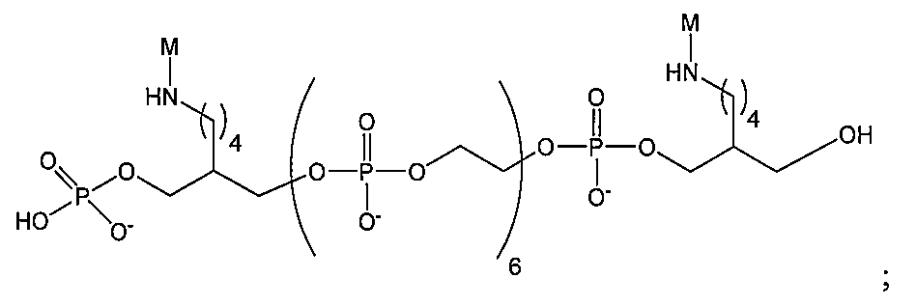
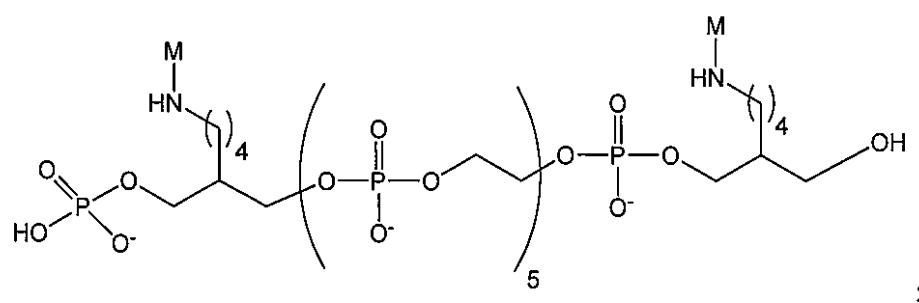
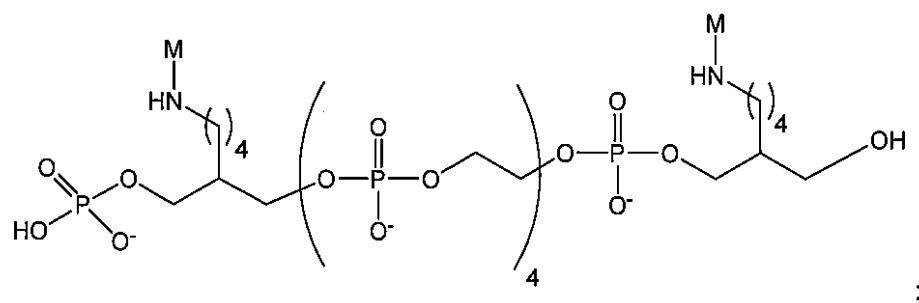
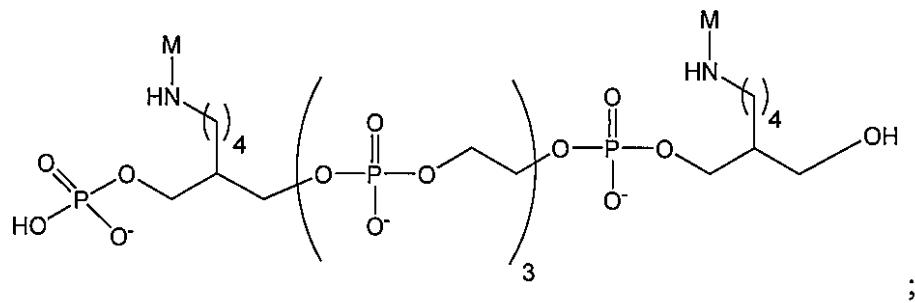


(式中、 $R^3$ は以下の構造を有する)

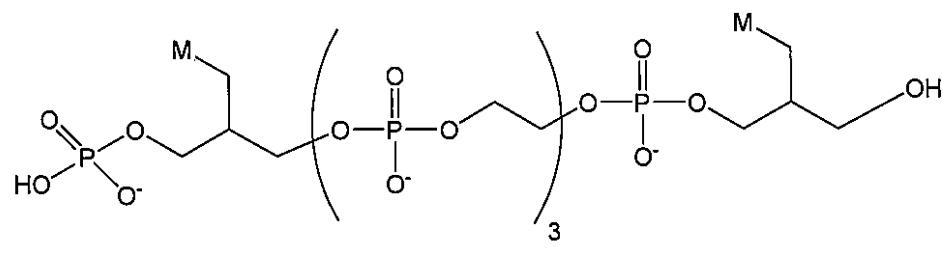
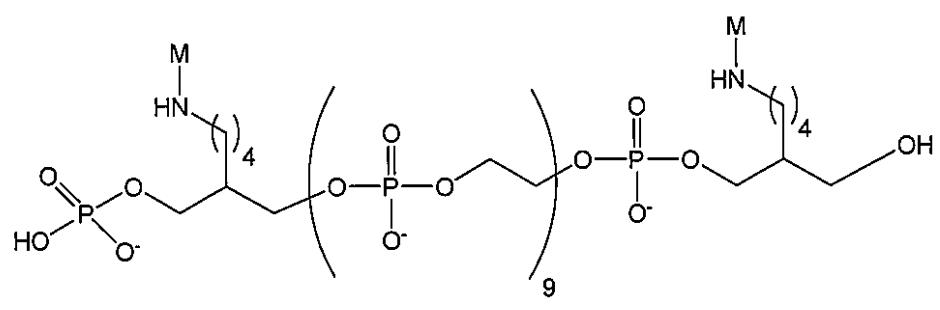
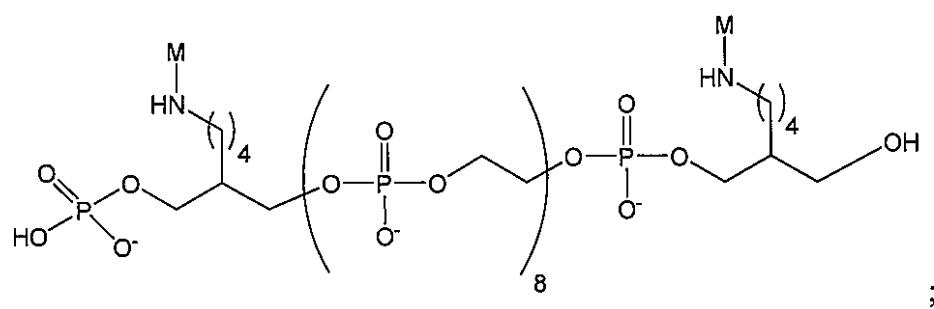
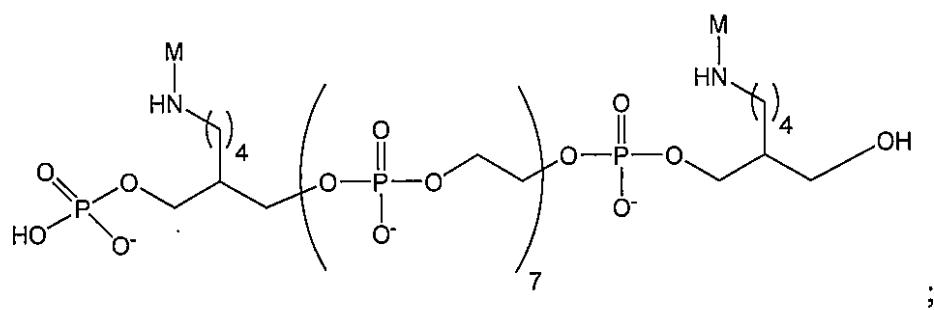


(式中、nは23である)

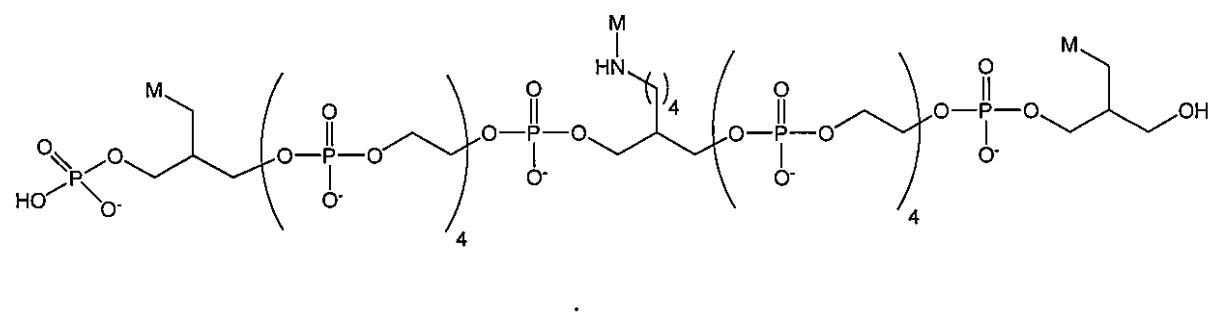
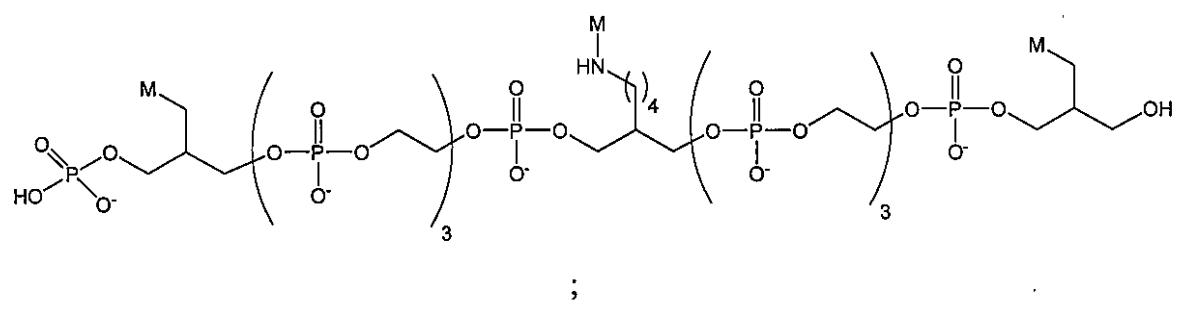
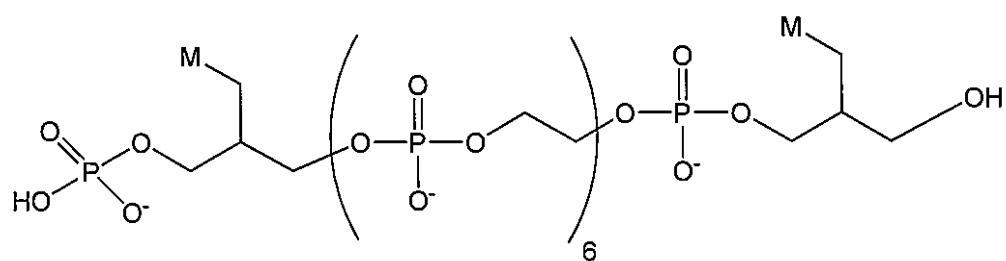
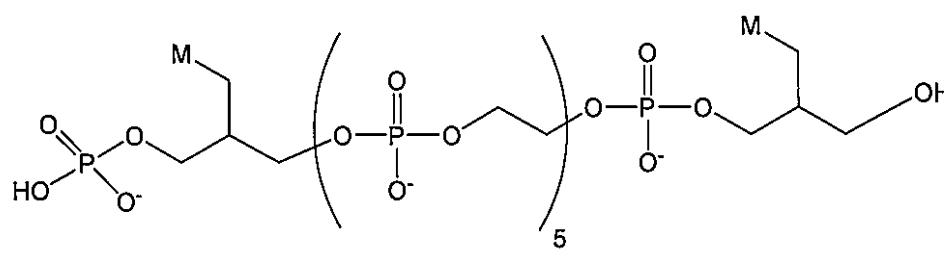
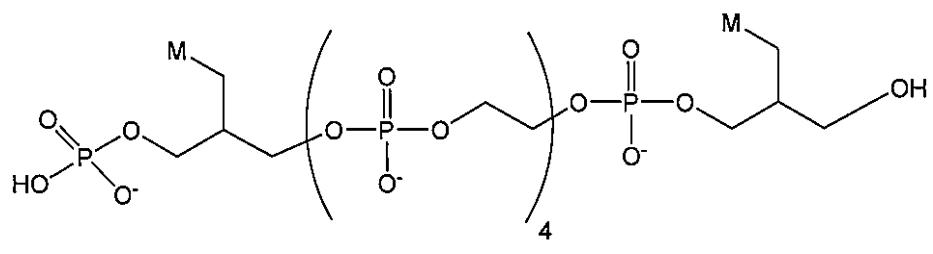
【化 4 5】



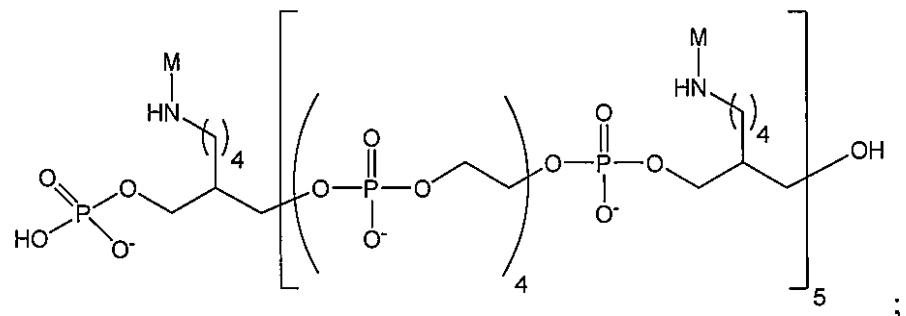
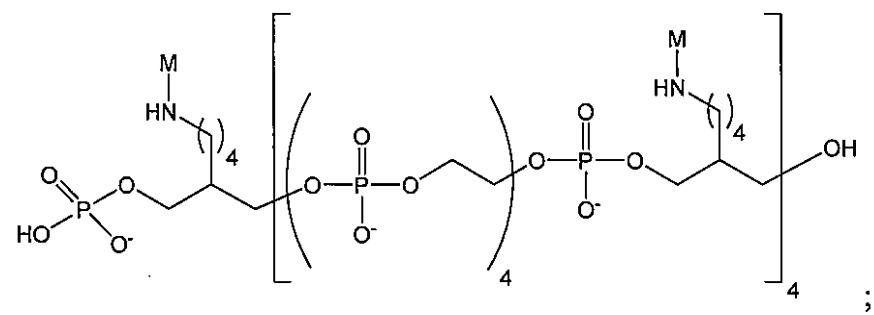
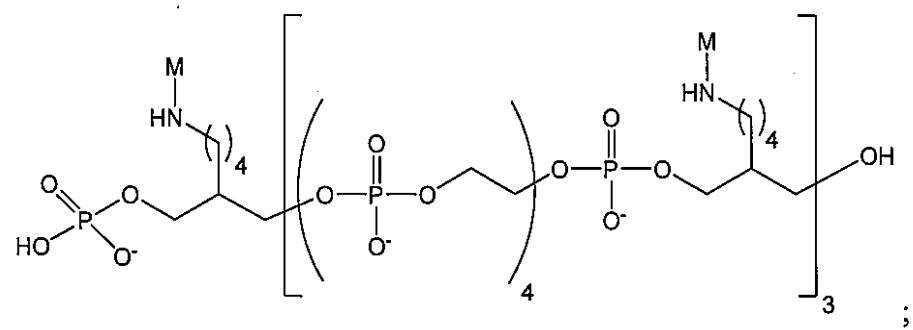
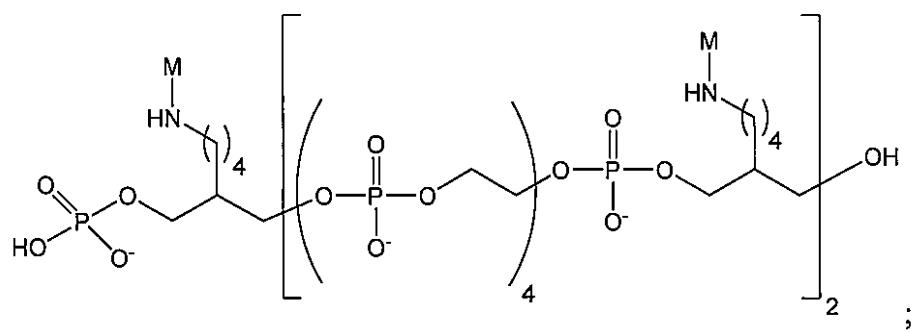
【化 4 6】



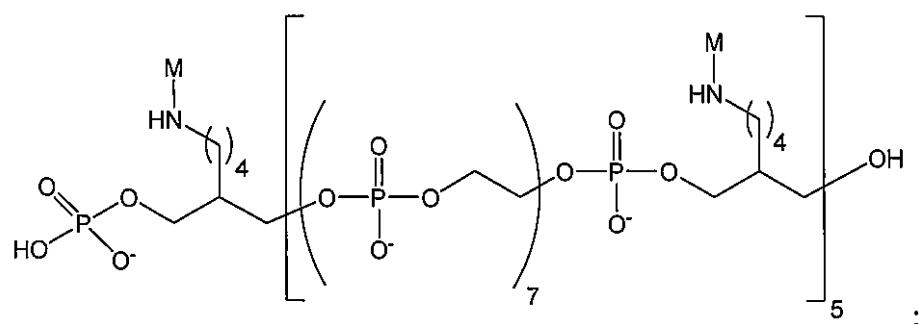
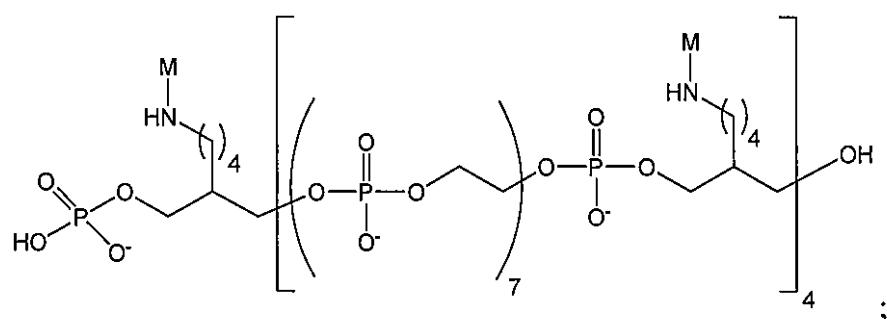
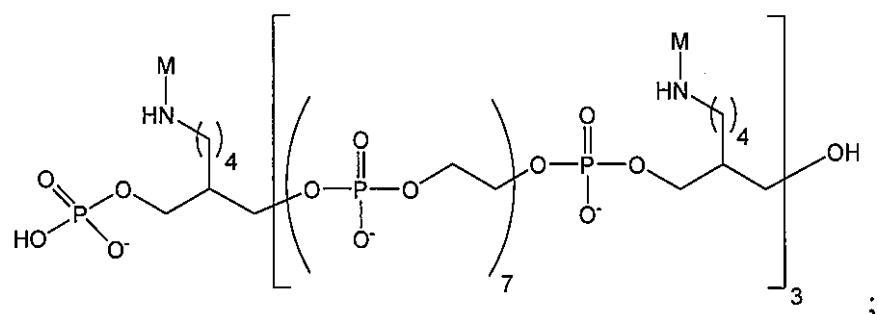
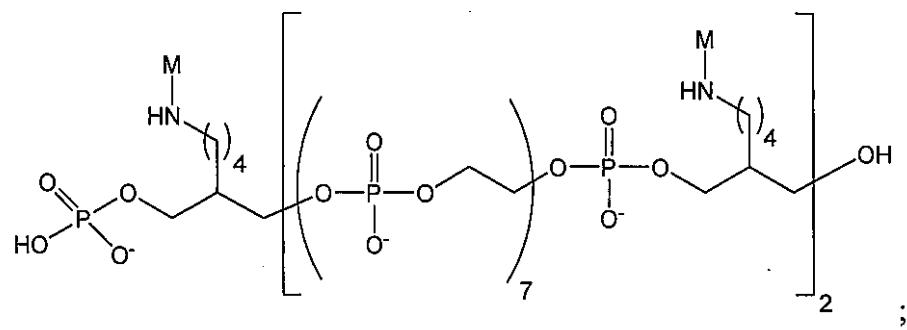
【化 4 7】



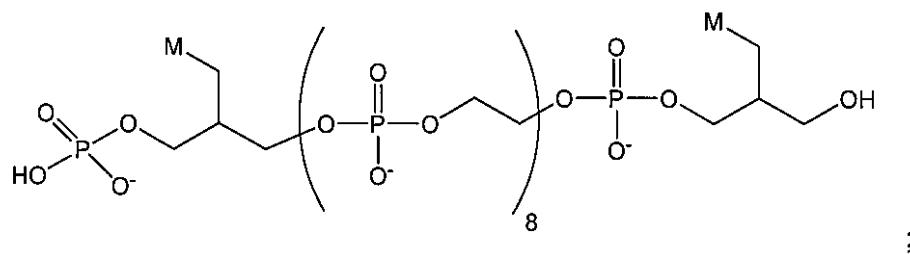
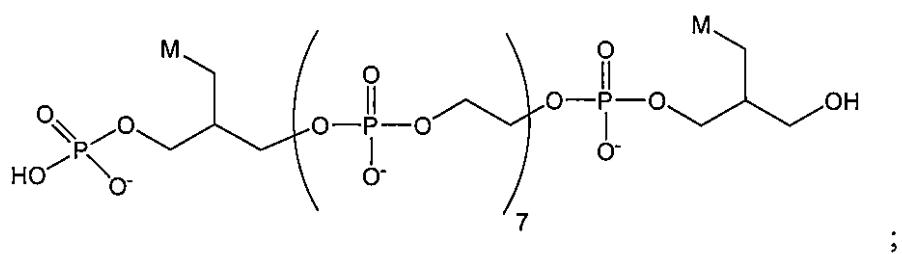
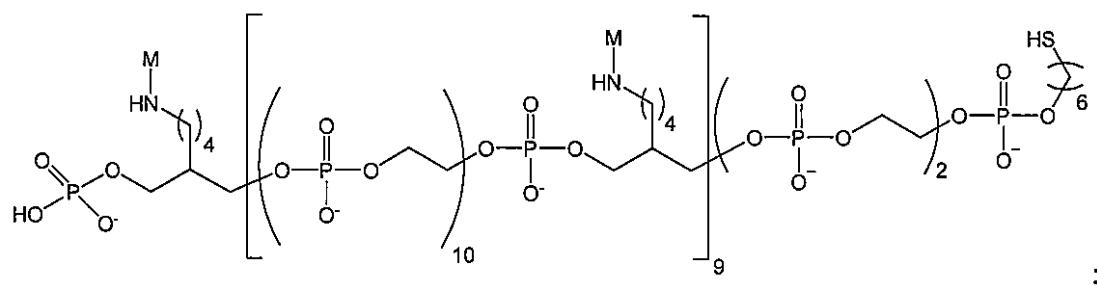
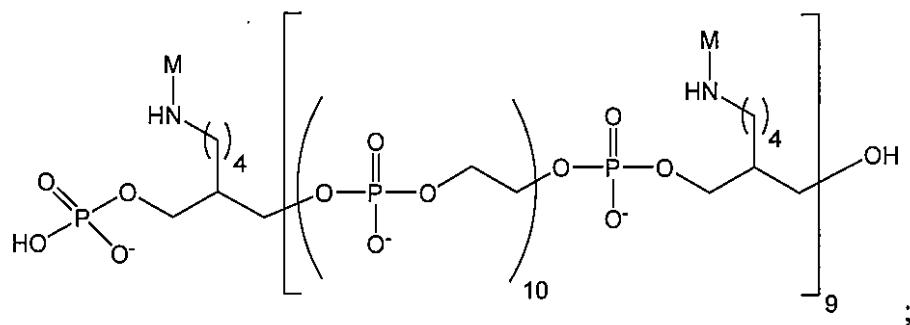
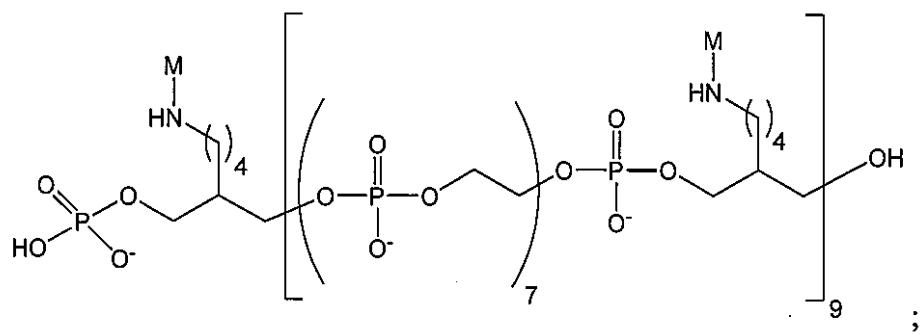
【化 4 8】



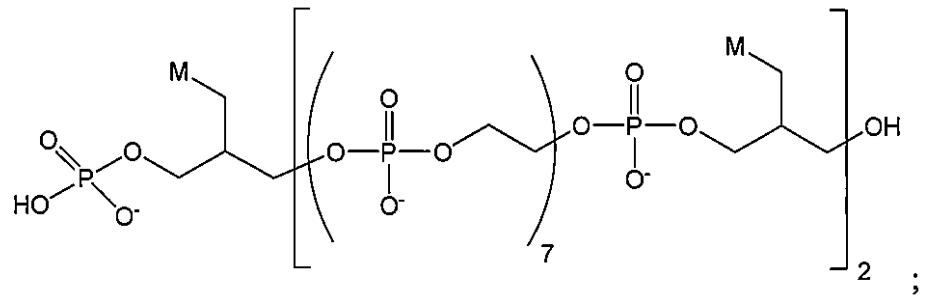
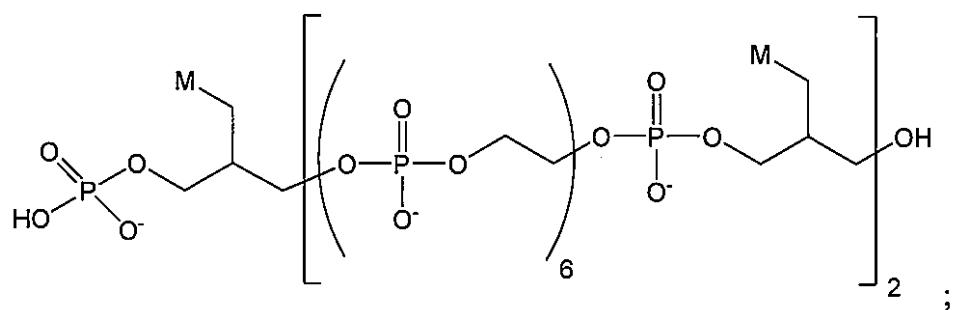
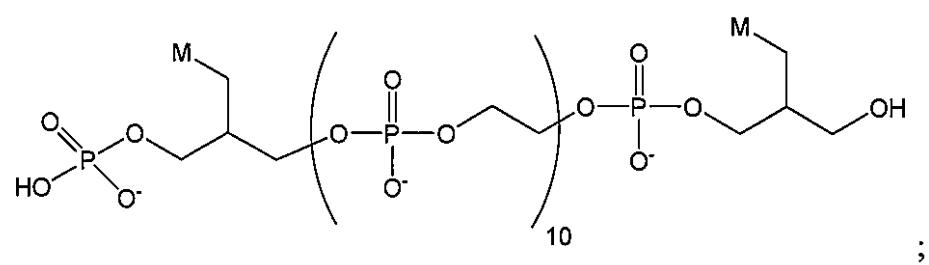
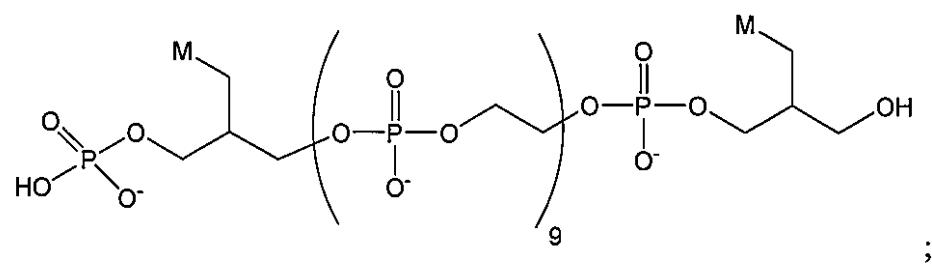
【化 4 9】



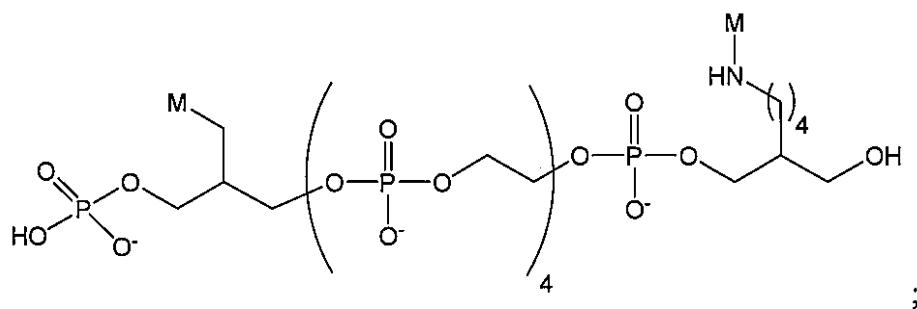
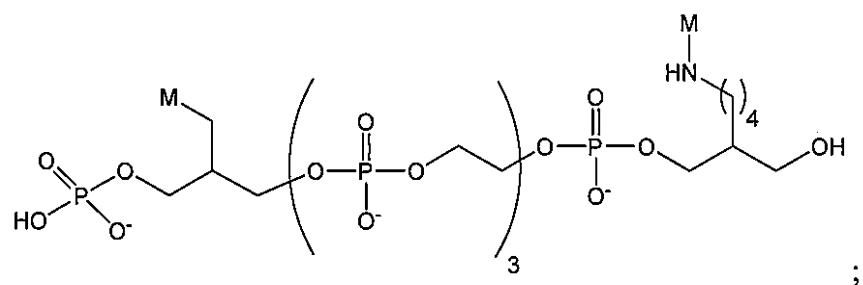
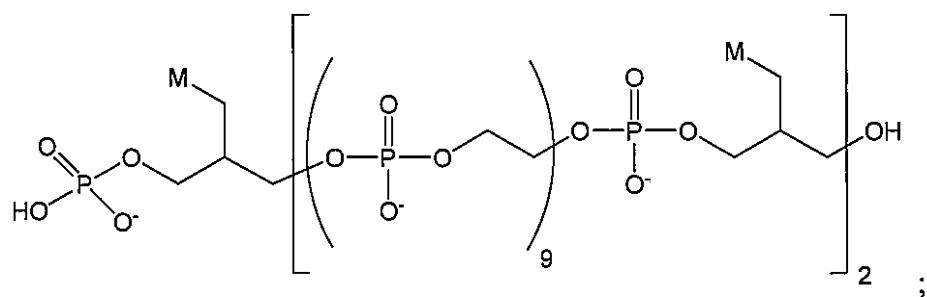
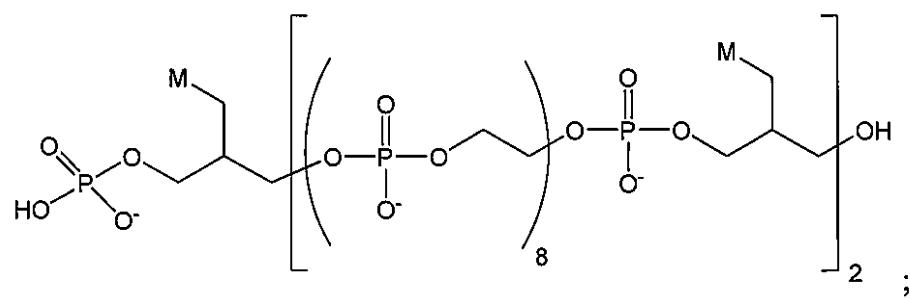
【化 5 0】



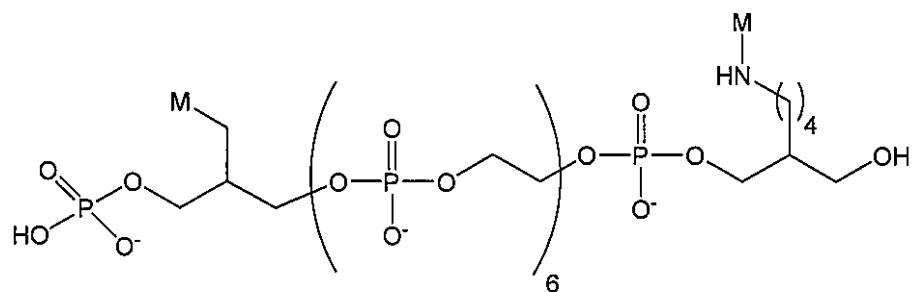
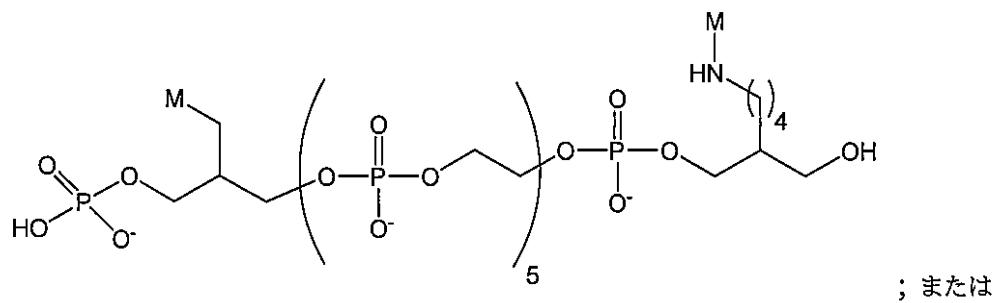
【化 5 1】



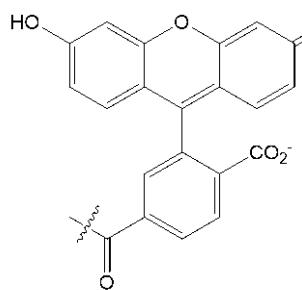
【化 5 2】



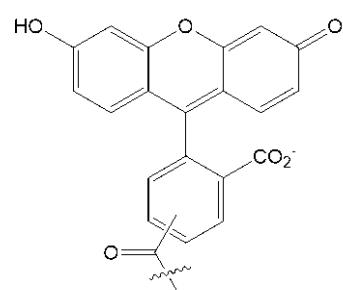
【化 5 3】



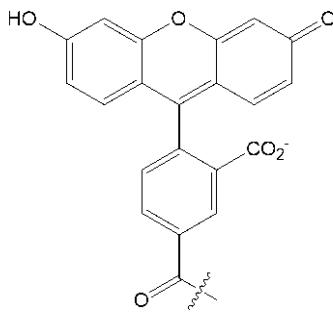
(式中、  
A は、抗体であり、  
F、F' および F'' は、以下の構造を有し、



F

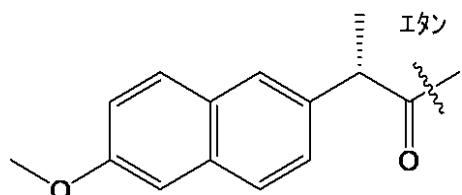


F'



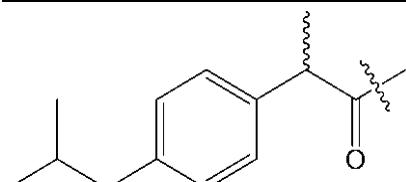
F'';

「N」は、以下の構造を示し、

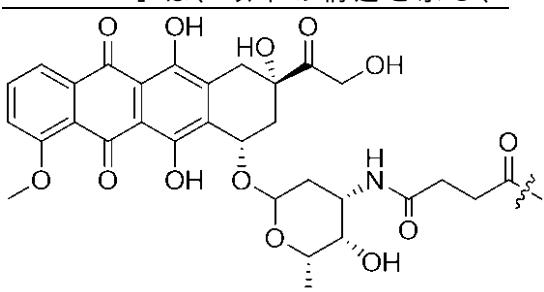


(S)-3-(6-メキシフタレン-2-イル)プロパン-2-オン

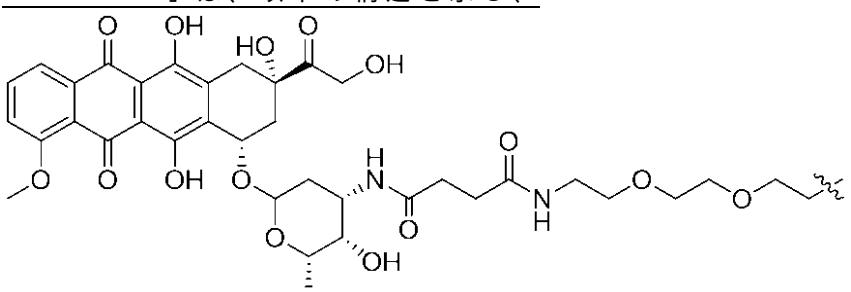
「I'」は、以下の構造を示し、



「D'」は、以下の構造を示し、

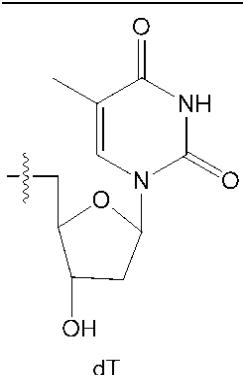


「D''」は、以下の構造を示し、



および

dTは、以下の構造を有する、



)

の1つを有する、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

**【請求項14】**

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

**【請求項 15】**

複数のコンジュゲートを含む組成物であって、各コンジュゲートが、独立して、請求項 1 に記載の化合物を含み、 $R^2$  および  $R^3$  の一方が、 $-OP(=R_a)(R_b)OL'$  または  $L'$  であり、 $L'$  が、抗体または抗体との共有結合を含むリンカーであり、前記抗体が、単一の連結を介して 2 つ以上の生物活性部分に共有結合しており、前記単一の連結が、ポリマー骨格との連結であり、前記ポリマー骨格が、それに共有結合している 2 つ以上の生物活性部分を含み、

- A ) 前記複数のコンジュゲートが、少なくとも 90 % の構造的均一性を有する、
  - B ) 前記複数のコンジュゲートが、少なくとも 95 % の構造的均一性を有する、または
  - C ) 前記複数のコンジュゲートが、99 % より高い構造的均一性を有する、
- 組成物。

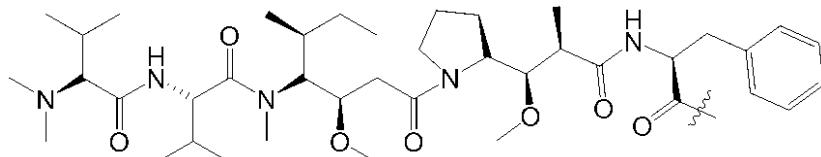
**【請求項 16】**

請求項 14 および 15 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、

- A ) がんを処置する方法における使用のためのものであり、

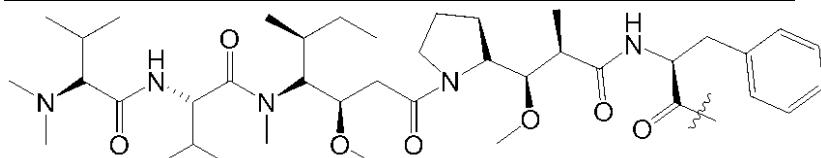
- i ) 各 M が、独立して、抗がん薬である、

- i i ) M の少なくとも 1 回の出現が、以下の構造を有する、



もしくは

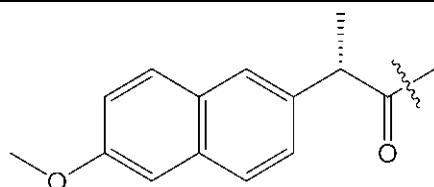
- i i i ) M のそれぞれの出現が、以下の構造を有する、



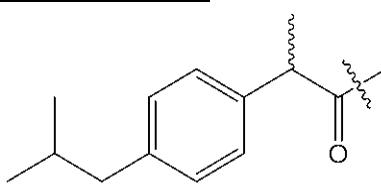
または

- B ) 疼痛または炎症を低減する方法における使用のためのものであり、

- i ) M の少なくとも 1 回の出現が、以下の構造の 1 つを有する、

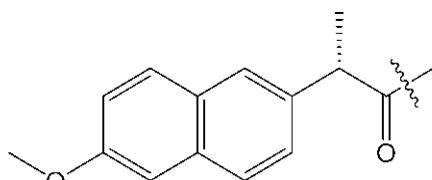


または

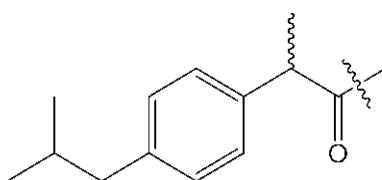


もしくは

- i i ) M のそれぞれの出現が、以下の構造の 1 つを有する、



または



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】0191

【補正方法】変更

【補正の内容】

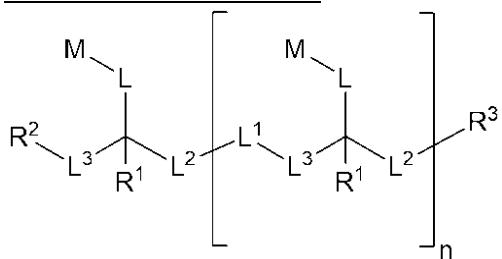
【0191】

本明細書に引用されている米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、2017年10月5日に出願の米国特許仮出願第62/568,706号を含めてすべて、本明細書と矛盾しない範囲でそれらの全体として参照により本明細書に組み込まれる。

前述のことから、本発明の具体的な実施形態を説明のために本明細書に記載したが、様々な修正を本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく行うことができると認識される。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によって限定される以外、限定されない。

本発明の好ましい態様は、下記の通りである。

(1) 以下の構造(I)を有する化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。



(1)

(式中、

Mは、それぞれの出現において、独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤、または放射性同位体結合部位であり、ただし、Mの少なくとも1回の出現は、蛍光色素でなく、

Lは、生理学的に開裂可能なリンカーであり、

L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>は、それぞれの出現において、独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

R<sup>1</sup>は、それぞれの出現において、独立して、H、アルキルまたはアルコキシであり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、それぞれ独立して、H、OH、SH、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、-OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>、Q、もしくはその保護された形態、またはL'であり、

R<sub>a</sub>は、OまたはSであり、

R<sub>b</sub>は、OH、SH、O<sup>-</sup>、S<sup>-</sup>、OR<sub>d</sub>またはSR<sub>d</sub>であり、

R<sub>c</sub>は、OH、SH、O<sup>-</sup>、S<sup>-</sup>、OR<sub>d</sub>、OL'、SR<sub>d</sub>、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルであり、

R<sub>d</sub>は、対イオンであり、

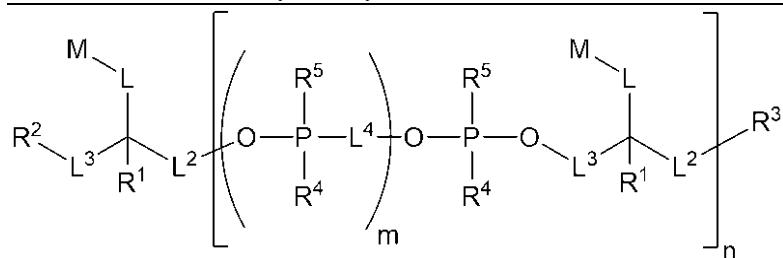
Qは、それぞれの出現において、独立して、標的化部分の相補的反応性基Q'、と共有結合を形成することができる反応性基またはその保護された形態を含む部分であり、

L'は、それぞれの出現において、独立して、標的化部分であるQとの共有結合を含むリンカー、標的化部分との共有結合を含むリンカー、固体支持体との共有結合を含むリンカー、固体支持体残基との共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドとの共有結合を含むリ

ンカーや構造(I)のさらなる化合物との共有結合を含むリンカーやあり、  
nは、1以上の整数である)

[2] L<sup>1</sup>が、ヘテロアルキレンリンカーやある、前記[1]に記載の化合物。

[3] 以下の構造(I A)を有する、前記[1]または[2]に記載の化合物。



(IA)

(式中、

L<sup>4</sup>は、それぞれの出現において、独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンリンカーやあり、

R<sup>4</sup>は、それぞれの出現において、独立して、OH、SH、O<sup>-</sup>、S<sup>-</sup>、OR<sub>d</sub>またはSR<sub>d</sub>であり、

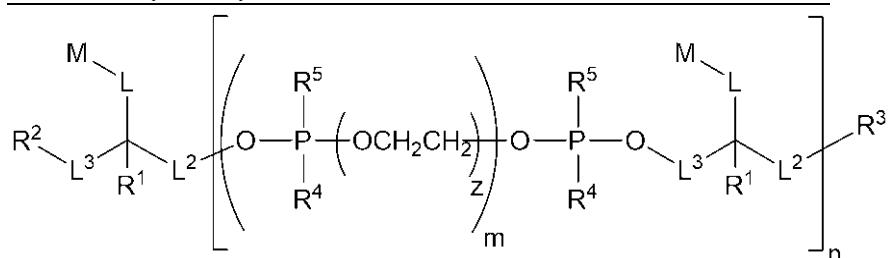
R<sup>5</sup>は、それぞれの出現において、独立して、オキソ、もしくはチオオキソであるか、または存在せず、

mは、それぞれの出現において、独立して、0以上の整数である)

[4] L<sup>4</sup>が、それぞれの出現において、独立して、ヘテロアルキレンリンカーやある、前記[3]に記載の化合物。

[5] L<sup>4</sup>が、それぞれの出現において、独立して、アルキレンオキシドリンカーやある、前記[4]に記載の化合物。

[6] L<sup>4</sup>が、エチレンオキシドまたはポリエチレンオキシドであり、前記化合物が、以下の構造(I B)を有する、前記[3]に記載の化合物。



(IB)

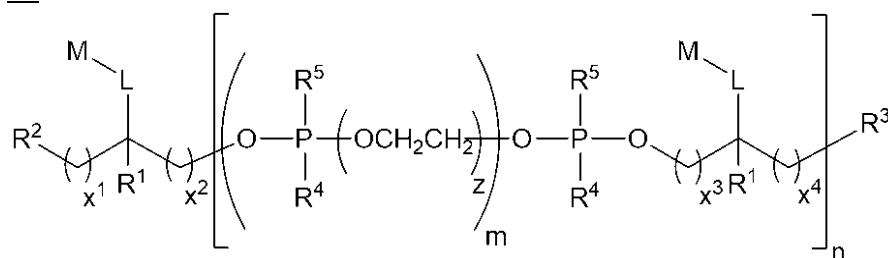
(式中、zは、1~100の整数である)

[7] zが、3~6の整数である、前記[6]に記載の化合物。

[8] L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>が、それぞれの出現において、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンである、前記[1]~[7]のいずれか1項に記載の化合物。

[9] 以下の構造(I C)を有する、前記[1]~[8]のいずれか1項に記載の化合物。

。



(IC)

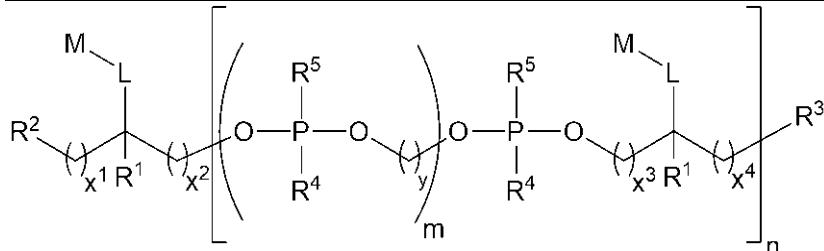
(式中、

$x^1$ 、 $x^2$ 、 $x^3$ および $x^4$ は、それぞれの出現において、独立して、0～6の整数であり

$z$ は、1～100の整数である)

[10]  $L^4$ が、それぞれの出現において、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキレンまたはC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレンである、前記[1]～[3]のいずれか1項に記載の化合物。

[11] 以下の構造(ID)を有する、前記[10]に記載の化合物。



(ID)

(式中、

$x^1$ 、 $x^2$ 、 $x^3$ および $x^4$ は、それぞれの出現において、独立して0～6の整数であり、 $y$ は、1～6の整数である)

[12]  $y$ が、2である、前記[11]に記載の化合物。

[13]  $x^1$ 、 $x^2$ 、 $x^3$ または $x^4$ の少なくとも1回の出現が、1である、前記[9]～[12]のいずれか1項に記載の化合物。

[14]  $x^1$ 、 $x^2$ 、 $x^3$ および $x^4$ が、それぞれの出現において、それれ1である、前記[9]～[12]のいずれか1項に記載の化合物。

[15]  $R^4$ が、それぞれの出現において、独立して、OH、O<sup>-</sup>またはOR<sub>d</sub>である、前記[3]～[14]のいずれか1項に記載の化合物。

[16]  $R^5$ が、それぞれの出現において、オキソである、前記[3]～[15]のいずれか1項に記載の化合物。

[17]  $R^1$ が、それぞれの出現において、Hである、前記[1]～[16]のいずれか1項に記載の化合物。

[18]  $R^2$ および $R^3$ が、それぞれ独立して、OHまたは-O<sub>a</sub>P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>である、前記[1]～[17]のいずれか1項に記載の化合物。

[19]  $R^2$ および $R^3$ の一方が、OHまたは-O<sub>a</sub>P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>であり、 $R^2$ および $R^3$ の他方が、QまたはQとの共有結合を含むリンカーである、前記[1]～[18]のいずれか1項に記載の化合物。

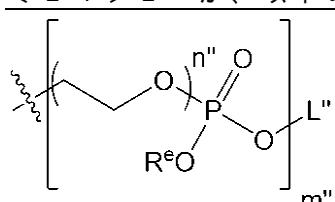
[20]  $R^2$ および $R^3$ の一方が、-O<sub>a</sub>P(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)R<sub>c</sub>またはL'である、前記[1]～[18]のいずれか1項に記載の化合物。

[21]  $R_c$ が、OL'である、前記[20]に記載の化合物。

[22] L'が、標的化部分または標的化部分とのリンカーである、前記[20]または[21]に記載の化合物。

[23] L'が、標的化部分とのリンカーであり、前記リンカーが、アルキレンオキシドもしくはホスホジエステル部分、またはその組合せを含む、前記[22]に記載の化合物。

[24] L'が、以下の構造を有する、前記[23]に記載の化合物。



(式中、

$m''$ および $n''$ は、独立して、1～10の整数であり、

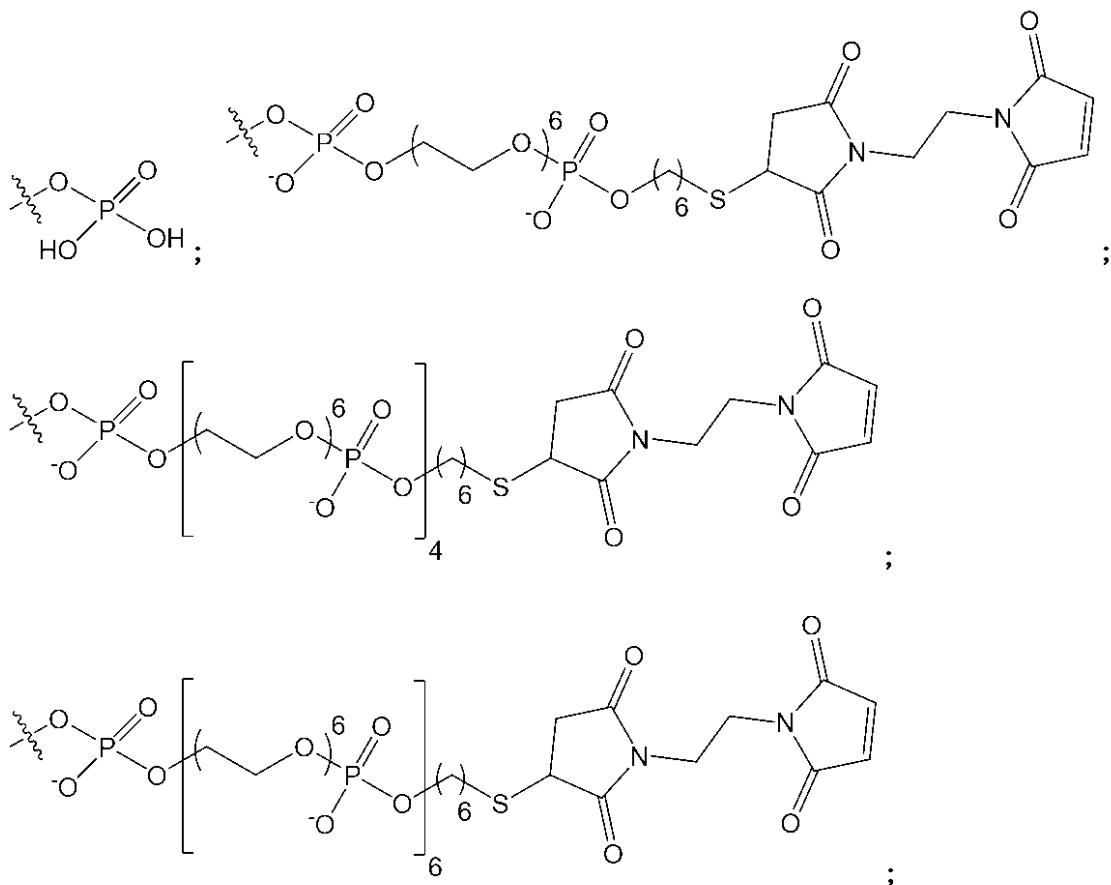
R<sup>⑥</sup>は、H、電子対または対イオンであり、

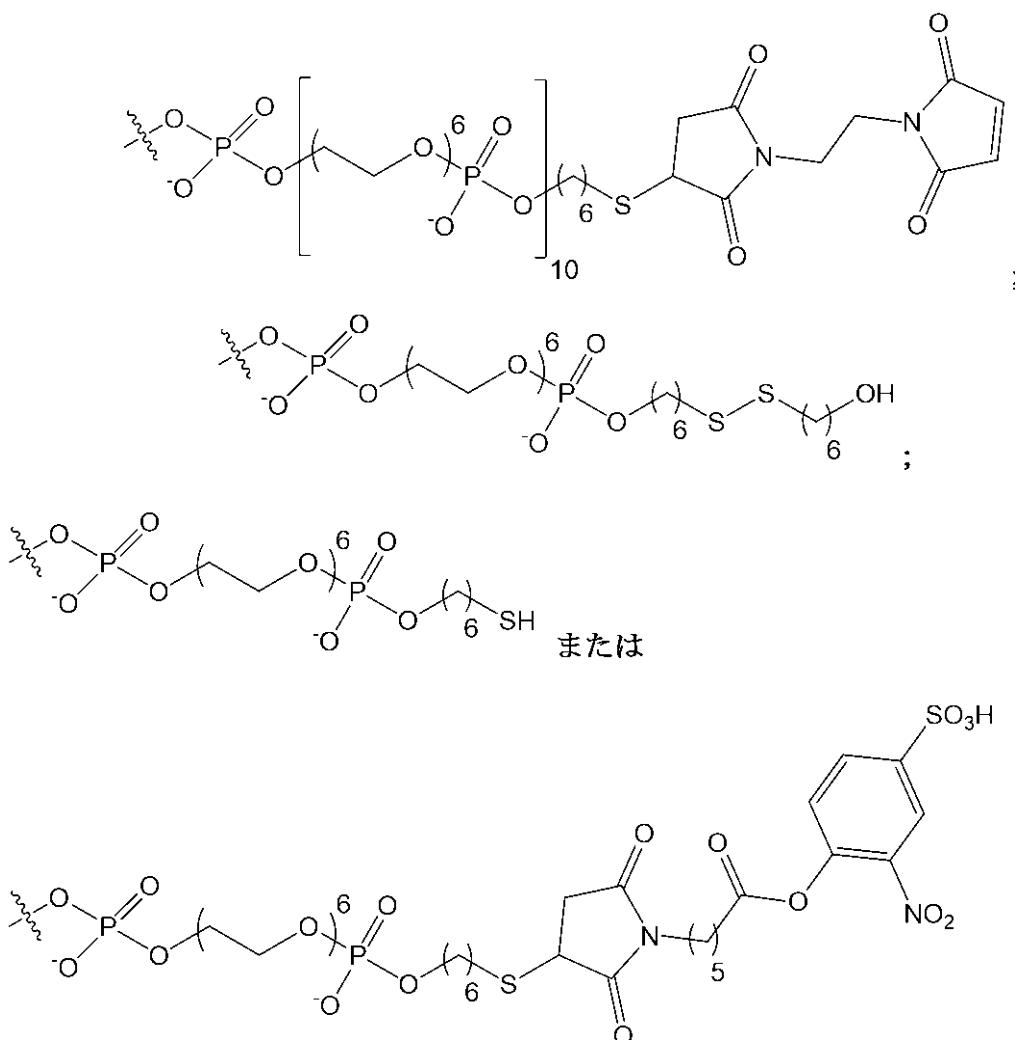
L<sup>”</sup>は、標的化部分または標的化部分との連結である）

[25] 前記標的化部分が、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストである、前記[1]～[24]のいずれか1項に記載の化合物。

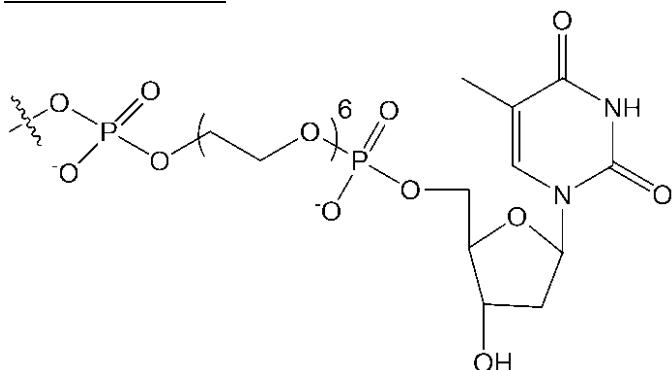
[26] 前記抗体または細胞表面受容体アンタゴニストが、上皮増殖因子受容体（EGFR）阻害剤、肝細胞増殖因子受容体（HGF R）阻害剤、インスリン様増殖因子受容体（IGFR）阻害剤、ホレート、またはMET阻害剤である、前記[25]に記載の化合物。

[27] R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>が、以下の構造の1つを有する、前記[1]～[26]のいずれか1項に記載の化合物。





[ 28 ] R<sup>2</sup>またはR<sup>3</sup>が、以下の構造を有する、前記〔1〕～〔26〕のいずれか1項に記載の化合物。



[ 29 ] mが、それぞれの出現において、独立して、1～10の整数である、前記〔1〕～〔28〕のいずれか1項に記載の化合物。

[ 30 ] mが、それぞれの出現において、独立して、1～5の整数である、前記〔1〕～〔28〕のいずれか1項に記載の化合物。

[ 31 ] nが、1～100の整数である、前記〔1〕～〔30〕のいずれか1項に記載の化合物。

[ 32 ] nが、1～10の整数である、前記〔1〕～〔30〕のいずれか1項に記載の化合物。

[ 33 ] Lが、それぞれの出現において、独立して、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロ、

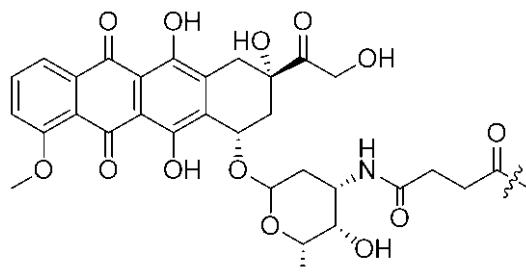
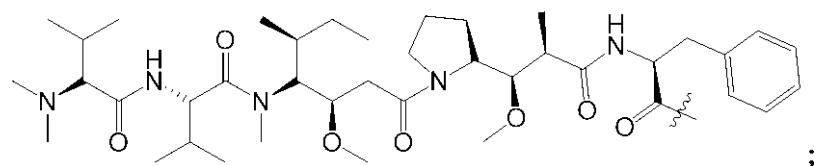
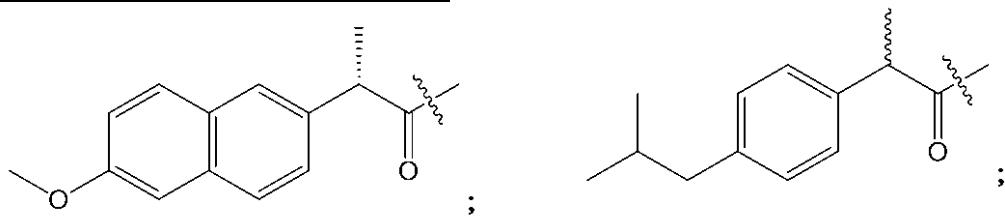
またはそれらの組合せを含むリンカーである、前記〔1〕～〔32〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔34〕Mが、それぞれの出現において、独立してNSAID、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびEGFR阻害剤またはアルキル化剤である、前記〔1〕～〔33〕のいずれか1項に記載の化合物。

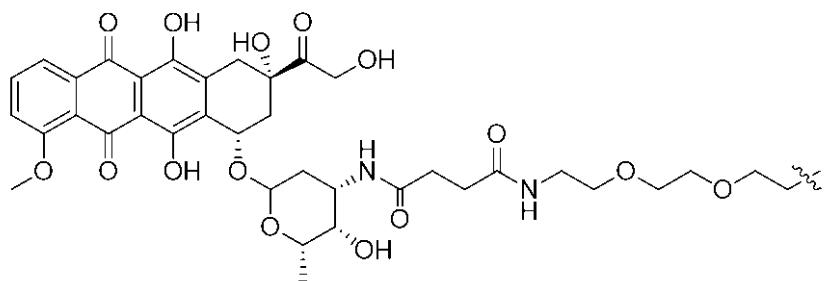
〔35〕Mが、それぞれの出現において、独立して、抗がん薬であり、前記標的化部分が、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体である、前記〔1〕～〔34〕のいずれか1項に記載の化合物。

〔36〕前記腫瘍細胞抗原が、EGFR、HER2、ホレート受容体、CD20またはCD33である、前記〔35〕に記載の化合物。

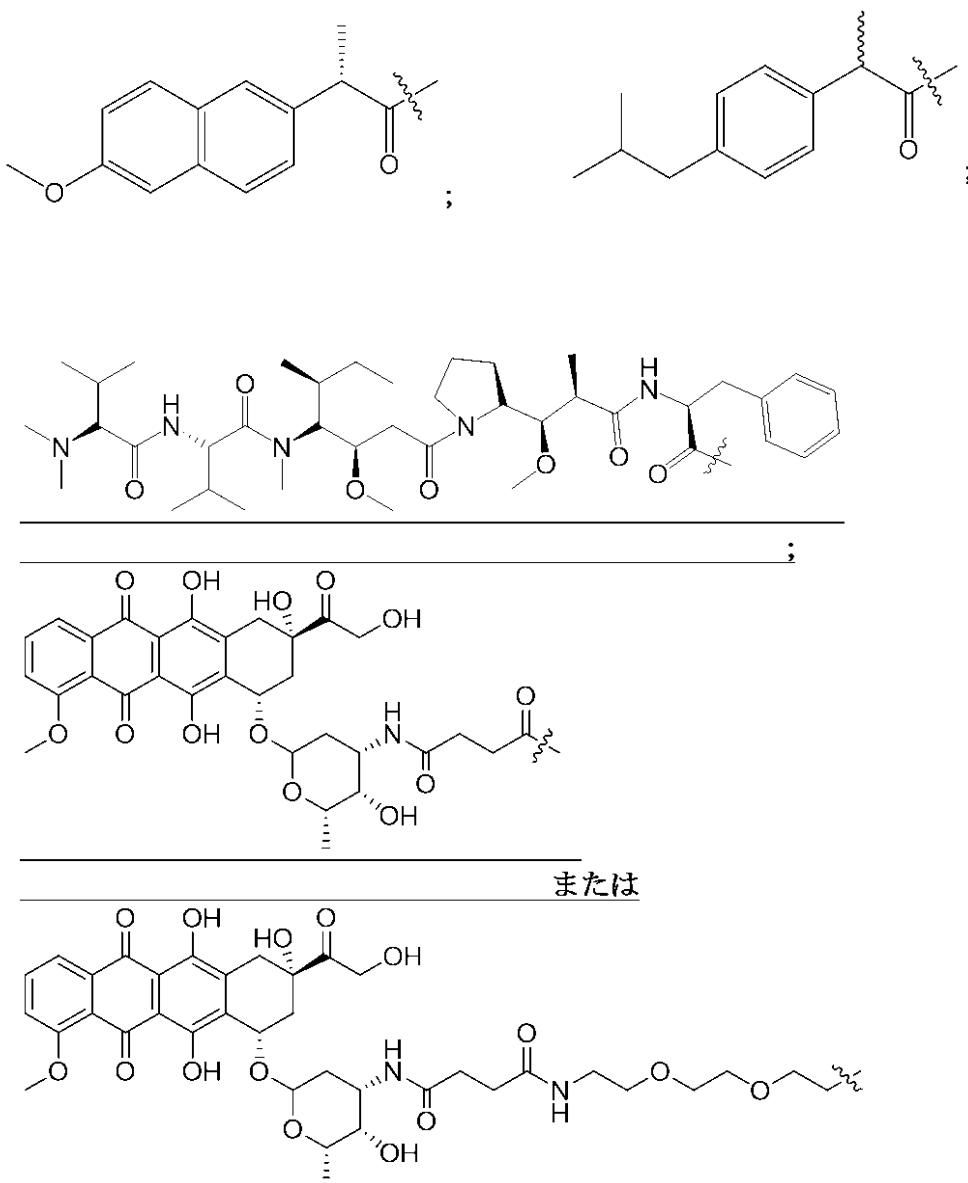
〔37〕Mの少なくとも1回の出現が、以下の構造の1つを有する、前記〔1〕～〔33〕のいずれか1項に記載の化合物。



または



〔38〕Mのそれぞれの出現が、以下の構造の1つを有する、前記〔36〕に記載の化合物。



[39] 表2、3または4から選択される、化合物。

[40] 前記〔1〕～〔39〕のいずれか1項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、組成物。

[41] 複数のコンジュゲートを含む組成物であって、前記コンジュゲートが、単一の連結を介して2つ以上の生物活性部分に共有結合している抗体を含み、前記複数のコンジュゲートが、少なくとも90%の構造的均一性を有する、組成物。

[42] 前記单一の連結が、ポリマー骨格との連結であり、前記ポリマー骨格が、それに共有結合している2つ以上の生物活性部分を含む、前記〔39〕に記載の組成物。

[43] 前記複数のコンジュゲートが、少なくとも95%の構造的均一性を有する、前記〔41〕または〔42〕に記載の組成物。

[44] 前記複数のコンジュゲートが、99%より高い構造的均一性を有する、前記〔41〕に記載の組成物。

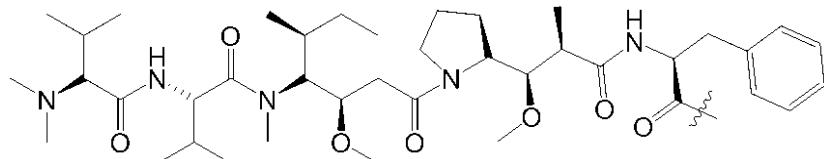
[45] 各コンジュゲートが、独立して、前記〔1〕に記載の化合物であり、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>の一方が、-OP(=R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>)OL'またはL'であり、L'が、抗体または担体との共有結合を含むリンカーである、前記〔41〕～〔44〕のいずれか1項に記載の組成物。

[46] 疾患を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の前記〔1〕

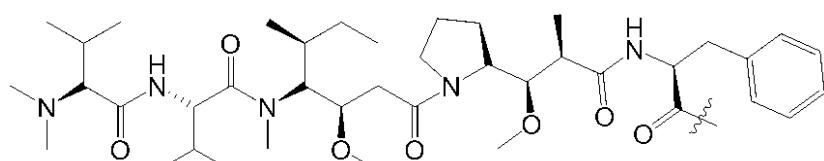
] ~ [ 39 ] のいずれか 1 項に記載の化合物または前記 [ 40 ] ~ [ 45 ] のいずれか 1 項に記載の組成物を投与するステップを含み、各 M が、独立して、疾患の処置に有効な生物活性部分である、方法。

[ 47 ] 前記疾患が、がんであり、各 M が、独立して、抗がん薬である、前記 [ 44 ] に記載の方法。

[ 48 ] M の少なくとも 1 回の出現が、以下の構造を有する、前記 [ 46 ] または [ 47 ] に記載の方法。

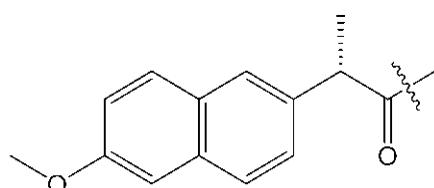


[ 49 ] M のそれぞれの出現が、以下の構造を有する、前記 [ 46 ] ~ [ 48 ] のいずれか 1 項に記載の方法。

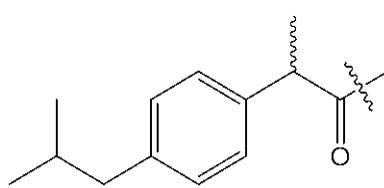


[ 50 ] 前記処置が、疼痛または炎症の低減を含む、前記 [ 46 ] に記載の方法。

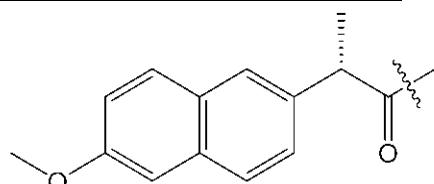
[ 51 ] M の少なくとも 1 回の出現が、以下の構造の 1 つを有する、前記 [ 46 ] または [ 50 ] に記載の方法。



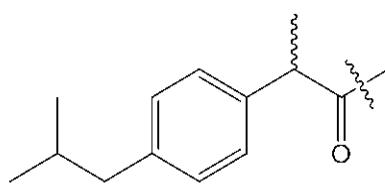
または



[ 52 ] M のそれぞれの出現が、以下の構造の 1 つを有する、前記 [ 46 ] 、 [ 50 ] または [ 51 ] に記載の方法。



または



[ 53 ] 前記疾患が、感染性疾患である、前記 [ 46 ] に記載の方法。