

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年10月8日(2009.10.8)

【公表番号】特表2009-504784(P2009-504784A)

【公表日】平成21年2月5日(2009.2.5)

【年通号数】公開・登録公報2009-005

【出願番号】特願2008-527205(P2008-527205)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/407

【手続補正書】

【提出日】平成21年8月18日(2009.8.18)

【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】

受容体結合薬物送達結合体であって、

(a) 受容体結合部分と、

(b) 多価リンカーと、

(c) 2つ以上の薬物、あるいはその類似体または誘導体と、を含み、

受容体結合部分は前記多価リンカーに共有結合され、

2つ以上の薬物、あるいはその類似体または誘導体が、前記多価リンカーに共有結合され、

前記多価リンカーが、スペーサーリンカー、放出型リンカー、およびヘテロ原子リンカー、ならびにその組合せから成る群より選択される1つ以上の構成要素を含み、

前記多価リンカーが少なくとも1つの放出型リンカーを含む、

結合体。

【請求項2】

前記多価リンカーが少なくとも1つのスペーサーリンカーを含み、前記スペーサーリンカーがペプチドを含む、請求項1に記載の薬物送達結合体。

【請求項3】

前記多価リンカーが少なくとも1つのスペーサーリンカーを含み、前記スペーサーリンカーが、アスパラギン、アスパラギン酸、グルタミン酸、グルタミン、ベータアミノアラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、セリン、スレオニン、システイン、およびこれ

らの組み合わせから成る群より選択される 1 つ以上のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 4】

前記多価リンカーが、天然型アミノ酸およびその立体異性体から成る群より選択される複数のスペーサーリンカーを含む、請求項 1 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 5】

前記多価リンカーが、2 つ以上の薬物、あるいはその類似体または誘導体の各々に対し、すくなくとも 1 つの放出型リンカーを含む、請求項 1 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 6】

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーが窒素、酸素、または硫黄原子であるか、あるいは - N H R<sup>1</sup> NH R<sup>2</sup> - 、 - S O - 、 - S (O)<sub>2</sub> - 、および - N R<sup>3</sup> O - から成る式の群より選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> が水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、置換アリール、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、およびアルコキシアルキルから成る群よりそれぞれ独立して選択される、請求項 1 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 7】

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのスペーサーリンカーを含み、前記少なくとも 1 つのスペーサーリンカーが、カルボニル、チオカルボニル、アルキレン、シクロアルキレン、アルキレンシクロアルキル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、1 - アルキレンスクシンイミド - 3 - イル、1 - (カルボニルアルキル)スクシンイミド - 3 - イル、アルキレンスルホキシル、スルホニルアルキル、アルキレンスルホキシルアルキル、アルキレンスルホニルアルキル、カルボニルテトラヒドロ - 2 H - ピラニル、カルボニルテトラヒドロフラニル、1 - (カルボニルテトラヒドロ - 2 H - ピラニル)スクシンイミド - 3 - イル、および 1 - (カルボニルテトラヒドロフラニル)スクシンイミド - 3 - イルから成る群より選択され、ここで前記スペーサーリンカーのそれぞれが 1 個以上の置換基 X<sup>1</sup> によって場合により置換され、

各置換基 X<sup>1</sup> は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、および R<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつ R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択される、

請求項 1 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 8】

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ置換基 X<sup>1</sup> および前記ヘテロ原子リンカーが、それらが結合するスペーサーリンカーとひとまとめにされて複素環を形成する、請求項 7 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 9】

前記複素環がピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピロリジノン、ピペリジノン、オキサゾリジノン、イソオキサゾリジノン、チアゾリジノン、イソチアゾリジノン、およびスクシンイミドから成る群より選択される、請求項 8 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 10】

前記受容体結合部分が窒素を含む葉酸塩であり、前記少なくとも 1 つのスペーサーリンカーがアルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボ

ニル、および 1 - (カルボニルアルキル)スクシンイミド - 3 - イルから成る群より選択され、前記スペーサーリンカーが葉酸塩窒素と結合されてイミドまたはアルキルアミドを形成する、請求項7に記載の薬物送達結合体。

**【請求項 1 1】**

各置換基 X<sup>1</sup> がアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、カルボキシ、カルボキシアルキル、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、および R<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> および R<sup>5</sup> が、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつ R<sup>6</sup> および R<sup>7</sup> が、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択される、請求項10に記載の薬物送達結合体。

**【請求項 1 2】**

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ前記スペーサーリンカーがアルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、および 1 - (カルボニルアルキル)スクシンイミド - 3 - イルから成る群より選択され、前記スペーサーリンカーのそれそれが 1 個以上の置換基 X<sup>1</sup> によって場合により置換され、かつ前記スペーサーリンカーが窒素と結合されてアミドを形成する、請求項7に記載の薬物送達結合体。

**【請求項 1 3】**

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーが硫黄であり、かつ前記スペーサーリンカーがアルキレンおよびシクロアルキレンから成る群より選択され、前記スペーサーリンカーのそれそれがカルボキシによって場合により置換され、かつ前記スペーサーリンカーが硫黄に結合されてチオールを形成する、請求項7に記載の薬物送達結合体。

**【請求項 1 4】**

前記多価リンカーが少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも 1 つのヘテロ原子リンカーが硫黄であり、かつ前記スペーサーリンカーが 1 - アルキレンスクシンイミド - 3 - イルおよび 1 - (カルボニルアルキル)スクシンイミド - 3 - イルから成る群より選択され、前記スペーサーリンカーが硫黄に結合されてスクシンイミド - 3 - イルチオールを形成する、請求項7に記載の薬物送達結合体。

**【請求項 1 5】**

前記少なくとも 1 つの放出型リンカーが、メチレン、1 - アルコキシアルキレン、1 - アルコキシシクロアルキレン、1 - アルコキシアルキレンカルボニル、1 - アルコキシシクロアルキレンカルボニル、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル(カルボキシアリール)カルボニル、カルボニル(ビスカルボキシアリール)カルボニル、ハロアルキレンカルボニル、アルキレン(ジアルキルシリル)、アルキレン(アルキルアリールシリル)、アルキレン(ジアリールシリル)、(ジアルキルシリル)アリール、(アルキルアリールシリル)アリール、(ジアリールシリル)アリール、オキシカルボニルオキシ、オキシカルボニルオキシアルキル、スルホニルアルキル、イミノアルキリデニル、カルボニルアルキリデンイミニル、イミノシクロアルキリデニル、カルボニルシクロアルキリデンイミニル、アルキレンスルホニル、アルキレンチオ、アルキレンアリールチオ、およびカルボニルアルキルチオから成る群より選択され、前記放出型リンカーのそれそれが 1 個以上の置換基 X<sup>2</sup> によって場合により置換され、

各置換基 X<sup>2</sup> は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルア

ルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、およびR<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択される。

請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項16】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ置換基X<sup>2</sup>および前記ヘテロ原子リンカーが、それらが結合する前記放出型リンカーとひとまとめにされて複素環を形成する、請求項15に記載の薬物送達結合体。

【請求項17】

前記複素環がピロリジン、ピペリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、ピロリジノン、ピペリジノン、オキサゾリジノン、イソオキサゾリジノン、チアゾリジノン、イソチアゾリジノン、およびスクシンイミドから成る群より選択される、請求項16に記載の薬物送達結合体。

【請求項18】

多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、前記少なくとも1つの放出型リンカーおよび前記ヘテロ原子リンカーがひとまとめにされて、アルキレンアジリジン-1-イル、アルキレンカルボニルアジリジン-1-イル、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル、アルキレンスルホキシリアルキルアジリジン-1-イル、スルホキシリアルキルアジリジン-1-イル、スルホニルアルキルアジリジン-1-イル、またはアルキレンスルホニルアルキルアジリジン-1-イルを含む2価ラジカルを形成し、前記放出型リンカーのそれが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換され、

各置換基X<sup>2</sup>は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシリアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシリアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、およびR<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択される。

請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項19】

前記ヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ、前記放出型リンカーおよび前記ヘテロ原子リンカーがひとまとめにされて、アルキレンアジリジン-1-イル、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル、スルホキシリアルキルアジリジン-1-イル、またはスルホニルアルキルアジリジン-1-イルを含む2価ラジカルを形成する、請求項18に記載の薬物送達結合体。

【請求項20】

前記多価リンカーが少なくとも1つのスペーサーリンカーを含み、前記少なくとも1つのスペーサーリンカーがカルボニル、チオノカルボニル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、および1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イルから成る群より選択され、前記スペーサーリンカーそれが1個以上の置換基X<sup>1</sup>によって場合により置換され、

各置換基X<sup>1</sup>は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシリアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアル

キル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup>-カルボニル、R<sup>5</sup>-カルボニルアルキル、R<sup>6</sup>-アシルアミノ、およびR<sup>7</sup>-アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、

かつ前記スペーサーリンカーが前記放出型リンカーに結合されて、アジリジンアミドを形成する。

請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項21】

前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つが、ビンプラスチン、デスマセチルビンプラスチン、ビンデシン、チオビンデシン、ならびにその類似体および誘導体、マイトマイシンならびにその類似体および誘導体、エポチロンならびにその類似体および誘導体、チューブリシンならびにその類似体および誘導体から成る群より選択されるビンカアルカロイドである、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項22】

前記薬物のうちの少なくとも1つが、二重結合窒素原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、前記少なくとも1つの放出型リンカーがアルキレンカルボニルアミノおよび1-(アルキレンカルボニルアミノ)スクシンイミド-3-イルから成る群より選択され、かつ前記放出型リンカーが薬物窒素に結合されてヒドラゾンを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項23】

前記薬物のうちの少なくとも1つが硫黄原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、前記少なくとも1つの放出型リンカーがアルキレンチオおよびカルボニルアルキルチオから成る群より選択され、かつ前記放出型リンカーが薬物硫黄に結合されてジスルフィドを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項24】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが酸素であり、かつ前記放出型リンカーがメチレン、1-アルコキシアルキレン、1-アルコキシシクロアルキレン、1-アルコキシアルキレンカルボニル、および1-アルコキシシクロアルキレンカルボニルから成る群より選択され、前記放出型リンカーのそれぞれが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換され、かつ前記放出型リンカーが酸素と結合されてアセタールまたはケタールを形成する、請求項15に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項25】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが酸素であり、かつ前記放出型リンカーがメチレンであり、前記メチレンが場合により置換されたアリールによって置換され、かつ前記放出型リンカーが酸素と結合されてアセタールまたはケタールを形成する、請求項15に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項26】

前記薬物のうちの少なくとも1つが窒素原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ前記放出型リンカーがカルボニルアリールカルボニル、カルボニル(カルボキシアリール)カルボニル、カルボニル(ビスカルボキシアリール)カルボニルから成る群より選択され、かつ前記放出型リンカーがヘテロ原子リンカ-窒素に結合されてアミドを形成し、かつ薬物窒素にも結合されてアミドを形成する、請

求項1 5に記載の薬物送達結合体。

【請求項 2 7】

前記薬物のうちの少なくとも1つが酸素原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ前記放出型リンカーがカルボニルアリールカルボニル、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル、カルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニルから成る群より選択され、かつ前記放出型リンカーがヘテロ原子リンカ－窒素に結合されてアミドを形成し、かつ薬物酸素にも結合されてエステルを形成する、請求項1 5に記載の薬物送達結合体。

【請求項 2 8】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが窒素であり、かつ前記放出型リンカーがイミノアルキリデニル、カルボニルアルキリデンイミニル、イミノシクロアルキリデニル、およびカルボニルシクロアルキリデンイミニルから成る群より選択され、前記放出型リンカーのそれぞれが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換され、かつ前記放出型リンカーが窒素と結合されてヒドラゾンを形成する、請求項1 5に記載の薬物送達結合体。

【請求項 2 9】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが酸素であり、かつ前記放出型リンカーがアルキレン（ジアルキルシリル）、アルキレン（アルキルアリールシリル）、アルキレン（ジアリールシリル）、（ジアルキルシリル）アリール、（アルキルアリールシリル）アリールおよび（ジアリールシリル）アリールから成る群より選択され、前記放出型リンカーのそれぞれが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換され、かつ前記放出型リンカーが酸素に結合されて、シラノールを形成する、請求項1 5に記載の薬物送達結合体。

【請求項 3 0】

前記薬物のうちの少なくとも1つが窒素原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、かつ前記少なくとも1つの放出型リンカーが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換されたハロアルキレンカルボニルであり、

各置換基X<sup>2</sup>は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup>-カルボニル、R<sup>5</sup>-カルボニルアルキル、R<sup>6</sup>-アシルアミノ、およびR<sup>7</sup>-アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれ独立して選択され、

かつ前記放出型リンカーが薬物窒素または薬物誘導体窒素に結合されてアミドを形成する、

請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項 3 1】

前記薬物のうちの少なくとも1つが酸素原子を含む薬物またはその薬物誘導体であり、かつ前記少なくとも1つの放出型リンカーが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換されたアルキレンオキシカルボニルまたはハロアルキレンカルボニルであり、

各置換基X<sup>2</sup>は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアル

ルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、およびR<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、

かつ前記放出型リンカーが薬物酸素または薬物誘導体酸素に結合されてカーボネートまたはエステルを形成する、

請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項32】

前記多価リンカーが少なくとも1つのヘテロ原子リンカーを含み、前記少なくとも1つのヘテロ原子リンカーが酸素であり、前記多価リンカーが少なくとも1つのスペーサーリンカーを含み、前記少なくとも1つのスペーサーリンカーが1個以上の置換基X<sup>1</sup>によって場合により置換された1-アルキレンスクシンイミド-3-イルであり、かつ前記少なくとも1つの放出型リンカーがメチレン、1-アルコキシアルキレン、1-アルコキシクロアルキレン、1-アルコキシアルキレンカルボニル、1-アルコキシシクロアルキレンカルボニルから成る群より選択され、前記放出型リンカーのそれぞれが1個以上の置換基X<sup>2</sup>によって場合により置換され、

各置換基X<sup>2</sup>は、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ハロ、ハロアルキル、スルフヒドリルアルキル、アルキルチオアルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルカルボキシラート、アルキルアルカノアート、グアニジノアルキル、R<sup>4</sup> - カルボニル、R<sup>5</sup> - カルボニルアルキル、R<sup>6</sup> - アシルアミノ、およびR<sup>7</sup> - アシルアミノアルキルから成る群より独立して選択され、R<sup>4</sup> およびR<sup>5</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、かつR<sup>6</sup> およびR<sup>7</sup> は、アミノ酸、アミノ酸誘導体、およびペプチドから成る群よりそれぞれ独立して選択され、

かつ前記スペースリンカーおよび前記放出型リンカーがそれぞれヘテロ原子リンカーに結合されてスクシンイミド-1-イルアルキルアセタールまたはケタールを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項33】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-チオスクシンイミド-1-イルアルキルオキシメチルオキシを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、メチルがアルキルまたは置換アリールによって場合により置換される、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項34】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-チオスクシンイミド-1-イルアルキルカルボニルを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、カルボニルが薬物、あるいはその類似体または誘導体と共にアシルアジリジンを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項35】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて1-アルコキシシクロアルキルレンオキシを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項36】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされてアルキレンアミノカルボニル(ジカルボキシルアリーレン)カルボキシラートを形成する、スペーサーリンカー、ヘテロ原子リンカー、および放出型リンカーを含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

#### 【請求項37】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされてジチオアルキルカルボニルヒドラジドを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、ヒドラジドが、前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つと共にヒドラゾンを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項38】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-チオスクシンイミド-1-イルアルキルカルボニルヒドラジドを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、ヒドラジドが、前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つと共にヒドラゾンを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項39】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-チオアルキルスルホニルアルキル(2置換シリル)オキシを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、2置換シリルが、アルキルまたは場合により置換されたアリールによって置換される、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項40】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-ジチオアルキルオキシカルボニルを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、カルボニルが、前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つと共にカーボネートを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項41】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-ジチオアリールアルキルオキシカルボニルを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、カルボニルが、前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つと共にカーボネートを形成し、かつアリールが場合により置換される、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項42】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-チオスクシンイミド-1-イルアルキルオキシアルキルオキシアルキリデンを形成する、ヘテロ原子リンカー、スペーサーリンカー、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、アルキリデンが、前記薬物、あるいはその類似体または誘導体のうちの少なくとも1つと共にヒドラゾンを形成し、各アルキルが独立して選択され、かつオキシアルキルオキシがアルキルまたは場合により置換されたアリールによって場合により置換される、1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項43】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-ジチオアルキルオキシカルボニルヒドラジドを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含む、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項44】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-ジチオアルキルアミノを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、アミノが前記薬物、あるいはその類似体、または誘導体のうちの少なくとも1つと共にビニル性アミドを形成する、請求項1～14のいずれか1項に記載の薬物送達結合体。

【請求項45】

前記アルキルがエチルである、請求項44に記載の薬物送達結合体。

【請求項46】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて3-ジチオアルキルアミノカルボニルを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、カルボニルが、前記薬物、あるいはその類似体、または誘導体のうちの少なくとも1つと共にカルバ

メートを形成する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬物送達結合体。

【請求項 47】

前記アルキルがエチルである、請求項 46 に記載の薬物送達結合体。

【請求項 48】

前記多価リンカーが、ひとまとめにされて 3 - ジチオアリールアルキルオキシカルボニルを形成する、放出型リンカー、スペーサーリンカー、および放出型リンカーを含み、カルボニルが、前記薬物、あるいはその類似体、または誘導体のうちの少なくとも 1 つと共にカルバメートまたはカルバモイルアジリジンを形成する、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬物送達結合体。

【請求項 49】

前記多価リンカーが、ジスルフィドでない少なくとも 1 個の放出型リンカーを含む、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬物送達結合体。

【請求項 50】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬物送達結合体および製薬的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤、あるいはそれらの組み合わせを含む医薬組成物。

【請求項 51】

病原性細胞の集団を内部に持つ宿主動物において病原性細胞の集団を排除するための医薬品の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の薬物送達結合体の使用方法であって、病原性細胞集団のメンバーが、ビタミン、あるいはその類似体または誘導体に対して接近可能な結合部位を有し、かつ結合部位が病原性細胞によって独自に発現、過剰に発現、または優先的に発現する、使用方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0006

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0006】

一実施形態において、受容体結合薬物送達結合体が記載される。薬物送達結合体は、細胞表面受容体のリガンド、2つ以上の薬物、あるいはその類似体または誘導体、および場合により多価リンカーを含み、一般に式

(B) - (L) - (D)<sub>n</sub>

によって表され、式中、(B) は、受容体結合部分を表し；(D) は、受容体結合部分によって細胞へ標的指向化される薬物、あるいはその類似体または誘導体を表し；(L) は、多価リンカーを表し、n は、1 を超える整数である。多価リンカー (L) は、相互に共有結合された複数のリンカーを含みうる。例えば多価リンカー (L) は、それぞれ相互に、そしてリガンドおよび薬物に 1 個以上のヘテロ原子リンカー (1<sub>H</sub>) によって結合されている、1 個以上のスペーサーリンカー (1<sub>s</sub>)、および / または放出型リンカー (1<sub>r</sub>) を含むことができる。これらの各種リンカーは、多価リンカー (L) を構築するために選択され、いずれかの順序でも配置されてもよい。例証的には、多価リンカー (L) は、次の 2 価リンカーの 1 つ以上から構築されてもよい：

-(L)-  
 -(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-  
 -(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>d</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>d</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>e</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>d</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>e</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>e</sub>-  
 -(l<sub>H</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>c</sub>-  
 -(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>-  
 -[(l<sub>s</sub>)<sub>a</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>b</sub>]<sub>d</sub>-(l<sub>r</sub>)<sub>c</sub>-(l<sub>H</sub>)<sub>e</sub>-

式中、a、b、c、d、およびeは整数、例えば0～約4の範囲の整数であり、(l<sub>s</sub>)、(l<sub>H</sub>)、および(l<sub>r</sub>)はそれぞれ、スペーサーリンカー、ヘテロ原子リンカー、放出型リンカーである。本明細書に記載する多価リンカーを構築するために使用される2価リンカーのさらなる例証的な例は、米国特許出願第10/765,336号（米国特許出願公開第2005/0002942A1号としても見出される）および国際公開WO2006/012527号に記載されており、その開示の全体は参照により本明細書に組み入れられている。