

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7152408号

(P7152408)

(45)発行日 令和4年10月12日(2022.10.12)

(24)登録日 令和4年10月3日(2022.10.3)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 47/60 (2017.01)

A 6 1 K 47/60

A 6 1 K 38/22 (2006.01)

A 6 1 K 38/22

A 6 1 K 38/17 (2006.01)

A 6 1 K 38/17

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395

N

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 3/10

請求項の数 26 (全248頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-545923(P2019-545923)

(86)(22)出願日 平成30年3月10日(2018.3.10)

(65)公表番号 特表2020-512302(P2020-512302  
A)

(43)公表日 令和2年4月23日(2020.4.23)

(86)国際出願番号 PCT/IB2018/051579

(87)国際公開番号 WO2018/163131

(87)国際公開日 平成30年9月13日(2018.9.13)

審査請求日 令和3年3月9日(2021.3.9)

(31)優先権主張番号 62/469,989

(32)優先日 平成29年3月10日(2017.3.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/564,820

(32)優先日 平成29年9月28日(2017.9.28)

最終頁に続く

(73)特許権者 519300563

キアベグ ファーマシューティカルズ ア  
クチエボラグスウェーデン王国 7 5 4 5 0 ウプサ  
ラ, ヴァーディングス アレー 3 2 B

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100149010

弁理士 星川 亮

(74)代理人 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 クファトコフスキ, マレク

スウェーデン王国 7 5 6 4 5 ウプサ

最終頁に続く

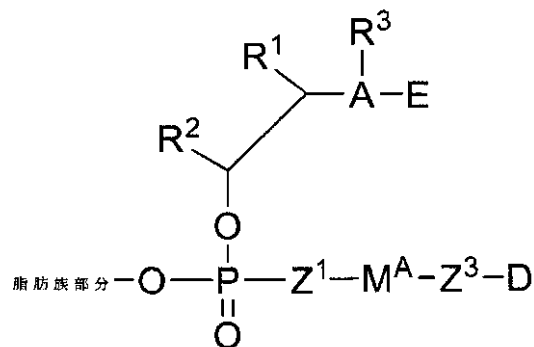
(54)【発明の名称】 遊離可能コンジュゲート

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(B)の化合物

【化1】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

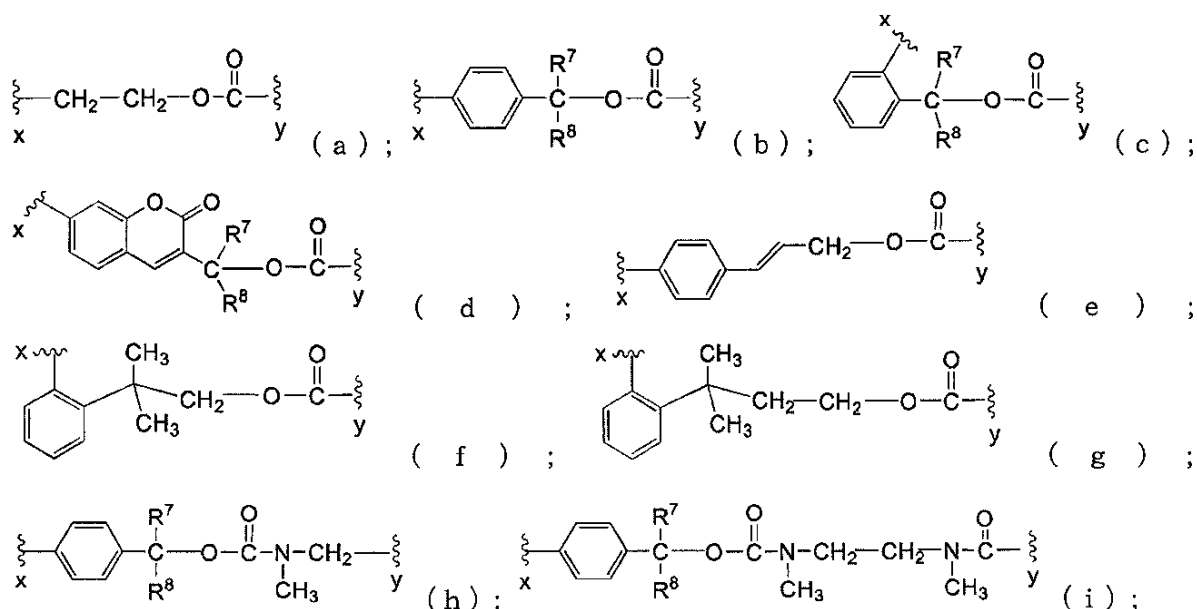
脂肪族部分は、脂肪族ポリマー、脂肪族ポリマー-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-および脂肪族ポリマー-L-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-から選択され；

—Lは連結基であり；

mおよびpは各々独立して1～10の整数であり；

Dは生物活性薬物の残基であり；  
 $Z^1$ はOおよびSから選択され；  
 $Z^3$ はOおよびN ( $R^N$ ) から選択されるか、または $Z^3$ は存在せず；  
AはOまたはNであり、AがOである場合、 $R^3$ は存在せず；  
 $R^N$ はHおよび任意で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され；  
 $R^3$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、または  
 $R^3$ および $R^1$ は、Aおよび $R^1$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～7員脂肪族複素環を形成するか；または  
 $R^3$ および $R^2$ は、 $R^3$ およびEが付着したA、 $R^1$ が付着した炭素原子、および $R^2$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成し；  
 $M^A$ は式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基であり；

【化2】



式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示し；

$R^1$ および $R^2$ は水素、任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{6-10}$ アリール、および任意で置換された5～14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル環、任意で置換された4～7員脂肪族複素環、任意で置換された $C_{6-10}$ アリールまたは任意で置換された5～14員ヘテロアリールを形成するか；

あるいは $R^1$ および $R^2$ は一緒に、リボース環系を形成し；

$R^7$ および $R^8$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され、ならびに、

Eは開裂可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(A)の化合物：

10

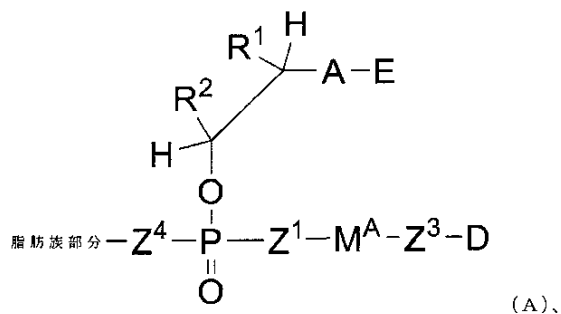
20

30

40

50

## 【化3】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

脂肪族部分は、脂肪族ポリマー、脂肪族ポリマー-L-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>および脂肪族ポリマー-L-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>から選択され；

Lは連結基であり；

mおよびpは各々独立して1～10の整数であり；

Dは生物活性薬物の残基であり；

Z<sup>1</sup>はOであり；

Z<sup>3</sup>はOおよびN(R<sup>N</sup>)から選択されるか、またはZ<sup>3</sup>は存在せず；

Z<sup>4</sup>はOおよびSから選択され；

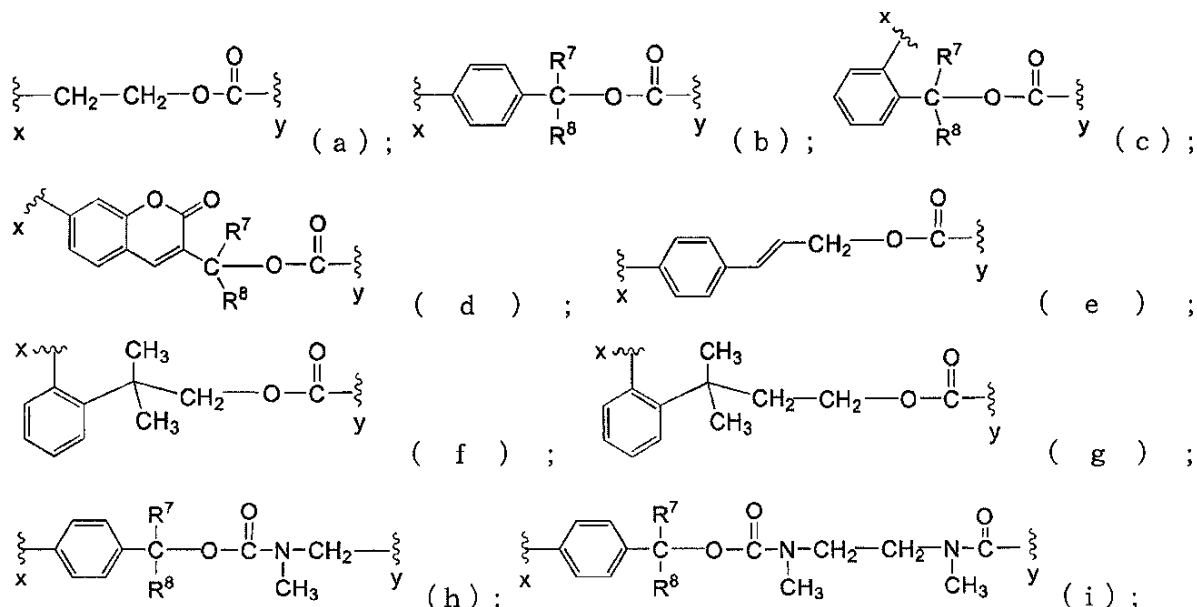
AはOおよびN(R<sup>N</sup>)から選択され；

R<sup>N</sup>はHおよび任意で置換されたC<sub>1</sub>～4アルキルから選択され；

M<sup>A</sup>は下記から選択されるジラジカルであり：

a) 式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基：

## 【化4】



30

40

式中、xはZ<sup>1</sup>への付着点を示し、yはZ<sup>3</sup>への付着点を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素、任意で置換されたC<sub>1</sub>～6アルキル、任意で置換されたC<sub>6</sub>～10アリール、および任意で置換された5～14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換されたC<sub>3</sub>～7シクロアルキル環、任意で置換された4～7員脂肪族複素環、任意で置換されたC<sub>6</sub>～10アリールまたは任意で置換された5～14員ヘテロアリールを形成するか；

あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒に、リボース環系を形成し；

50

$R^7$  および  $R^8$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、ジ- ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から独立して選択され；  
ならびに、

E は開裂可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記脂肪族部分は、脂肪族ポリマー、および脂肪族ポリマー-L- ( $CH_2$ )<sub>m</sub>-から  
選択され；m は 1 ~ 10 の整数である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記脂肪族部分は脂肪族ポリマーである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

前記脂肪族部分は式：脂肪族ポリマー-L- ( $CH_2$ )<sub>m</sub>-の基である、請求項 1 ~ 3  
のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

L は、ヘテロシクロアキレン (heterocycloalkylene) またはヘテロ  
アリーレンを含む連結基である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

前記脂肪族ポリマーはポリ (アルキレングリコール)、ポリ (オキシエチル化ポリオール)、  
ポリ (オレフィンアルコール)、ポリ ( $\alpha$ -ヒドロキシ酸)、ポリ (ビニルアルコール)、  
ポリオキサゾリン、およびそのコポリマーからなる群より選択される、請求項 1  
~ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

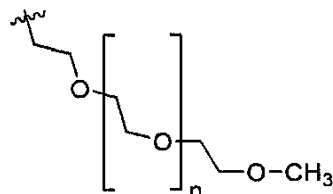
【請求項 8】

前記それぞれの脂肪族ポリマーは独立してポリエチレングリコールである、請求項 1 ~  
6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

前記ポリエチレングリコールは下記構造式：

【化 5】



を有し、

n は 1 ~ 1,000 の整数である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

$R^7$  および  $R^8$  は H およびメチルから独立して選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一  
項に記載の化合物。

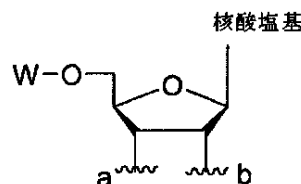
【請求項 11】

$R^1$  および  $R^2$  は一緒にリボヌクレオシドのリボース環系を形成する、請求項 1 ~ 10  
のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

$R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

【化 6】



のリボース環系を形成し、

式中、aはOへの付着点を示し、bはAへの付着点を示すか、aはAへの付着点を示し、bはOへの付着点を示す、のいずれかであり、式中、WはH、アシル基および保護基からなる群より選択される、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

前記核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然核酸塩基からなる群より選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

AはOである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項15】

AはNである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項16】

Eはエステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドrolラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項17】

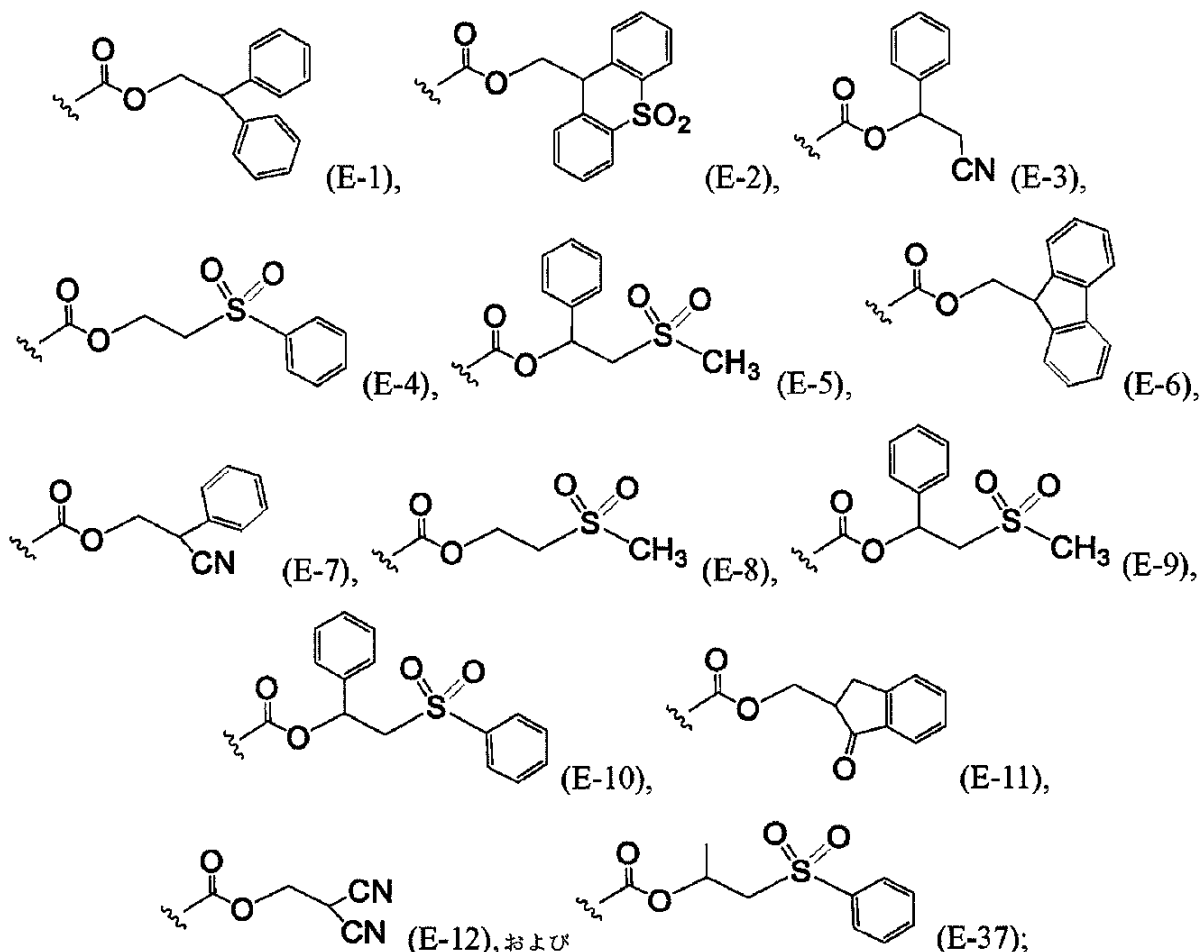
Eは酸性または生理的pHで非酵素的に開裂可能である、請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項18】

Eは下記式(E-1)～(E-12)および(E-37)のいずれか一つの開裂可能な部分であり：

20

【化7】



30

40

式(E-1)～(E-12)および(E-37)におけるフェニル環のいずれか一つはC<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>ハロアルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、OH、NO<sub>2</sub>、CN

50

、ハロゲンおよびアシルから選択される 1、2、3、4、または 5 つの置換基で任意で置換される、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

D は治療タンパク質の残基である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 20】

前記治療タンパク質はオキシントモジュリン（OXM）、リラグルチド、オマリズマブ、またはエタネルセプトである、請求項 19 に記載の化合物。

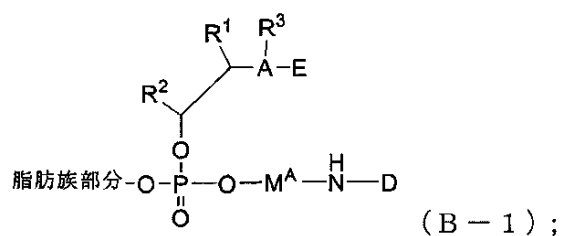
【請求項 21】

D は小分子薬物の残基である、請求項 1～18 のいずれか一項に記載の化合物。

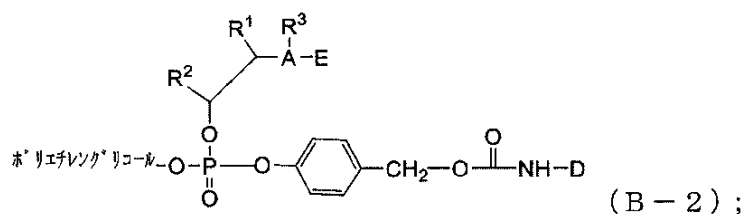
【請求項 22】

前記式（B）の化合物は下記式のいずれか一つ：

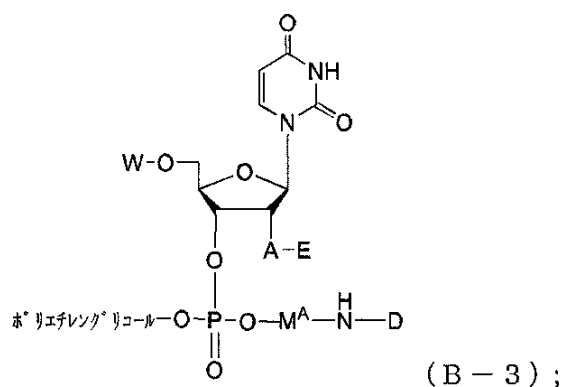
【化 8】



【化 9】



【化 10】



10

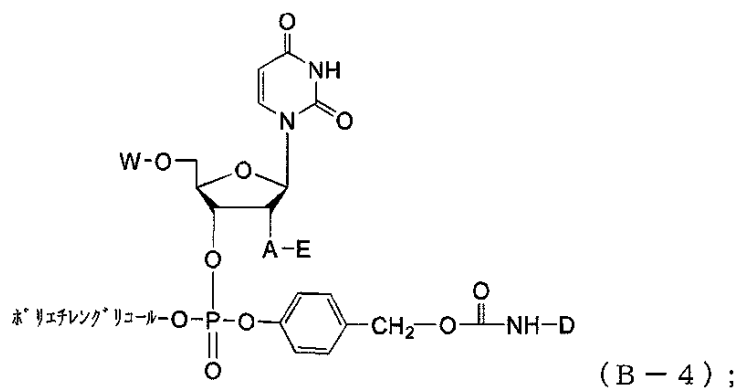
20

30

40

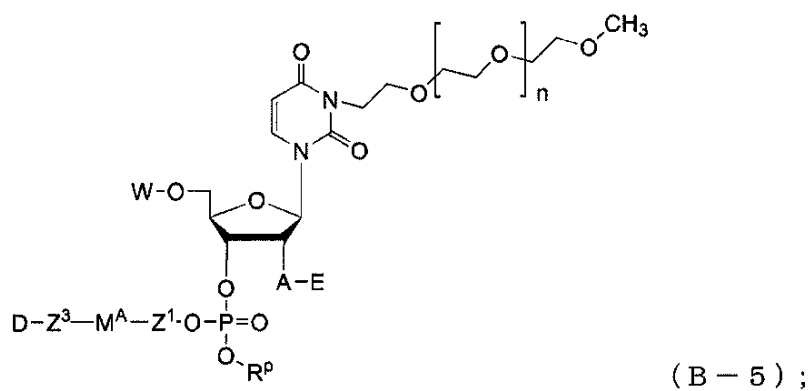
50

## 【化 1 1】



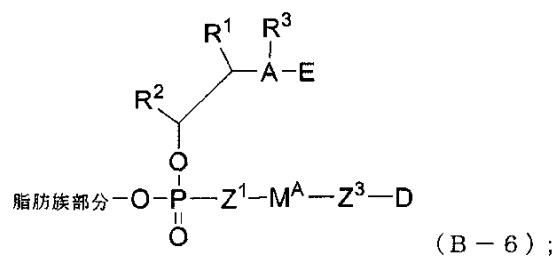
10

## 【化 1 2】



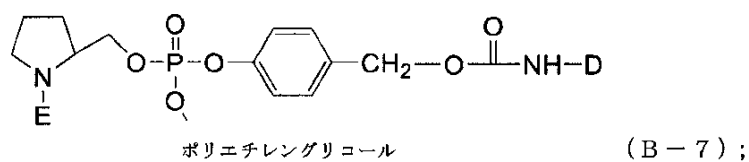
20

## 【化 1 3】



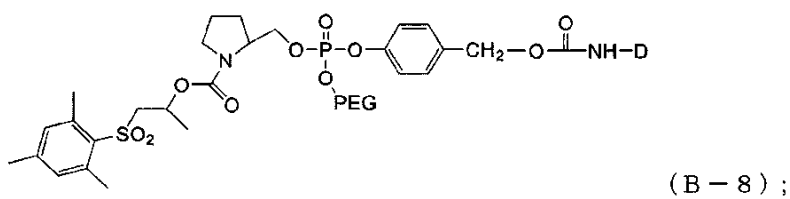
30

## 【化 1 4】



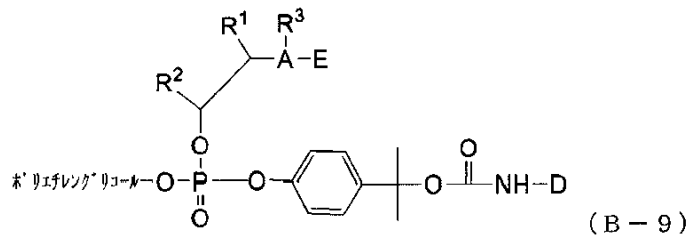
40

## 【化 1 5】



50

## 【化 1 6】

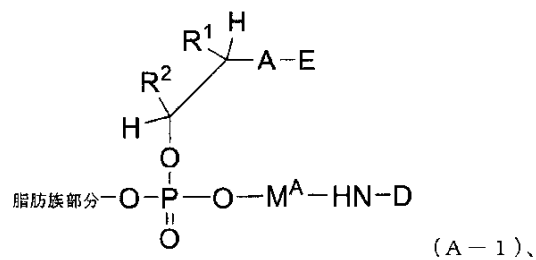


またはその薬学的に許容される塩を有し、  
 n は 1 ～ 1, 0 0 0 の整数であり、および、  
 式 (B-3)、(B-4)、および (B-5) のいずれかの W は H、アシル基および保護  
 基からなる群より選択される、  
 、請求項 1 に記載の化合物。

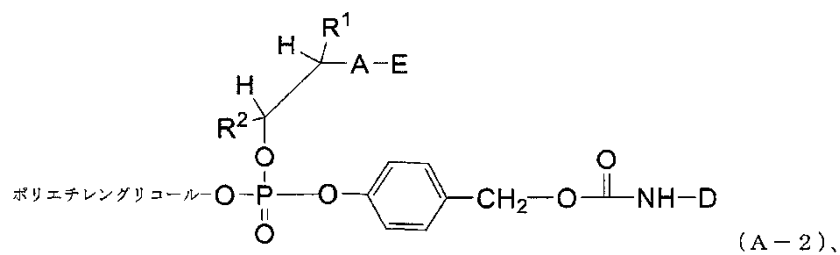
## 【請求項 2 3】

前記式 (A) の化合物は以下の式のいずれか一つ：

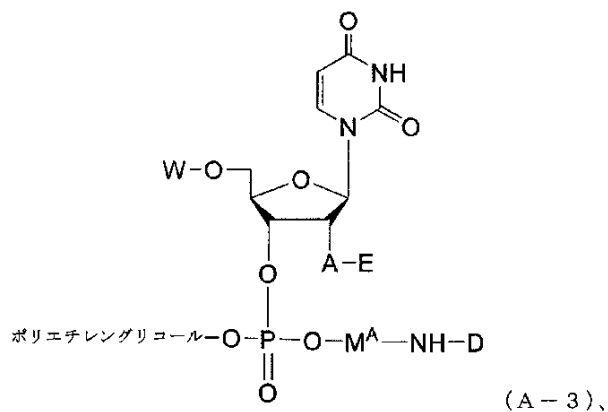
## 【化 1 7】



## 【化 1 8】



## 【化 1 9】



10

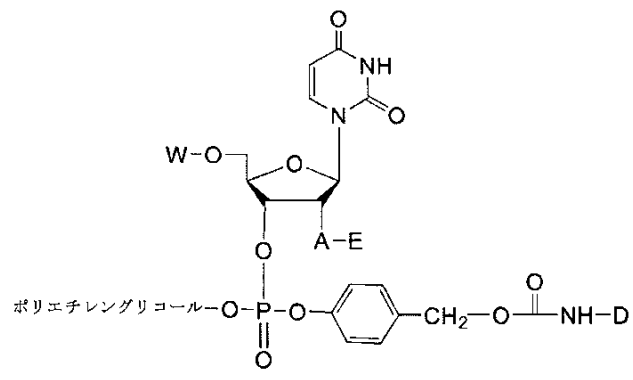
20

30

40

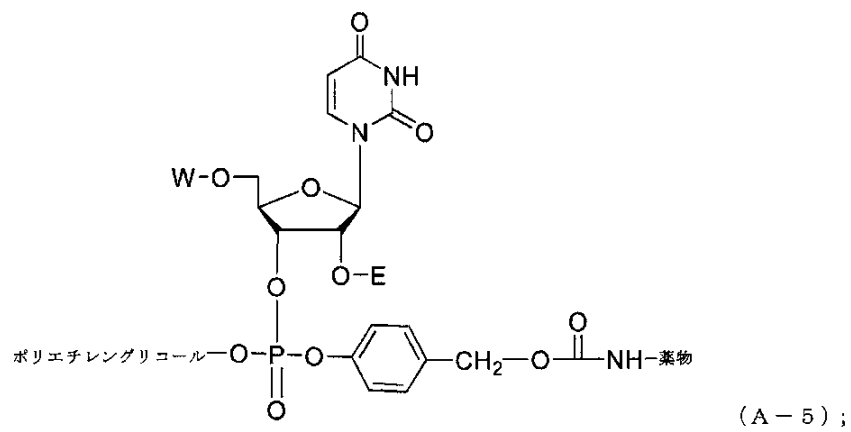
50

## 【化 2 0】



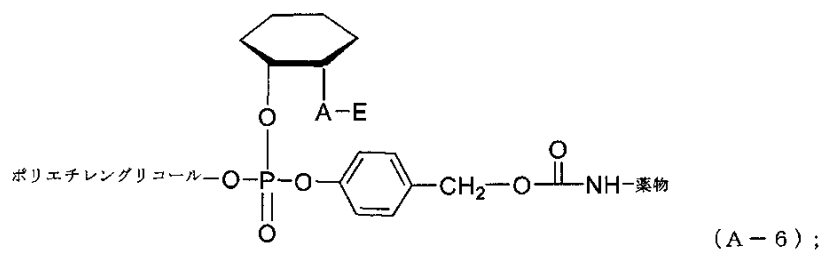
10

## 【化 2 1】



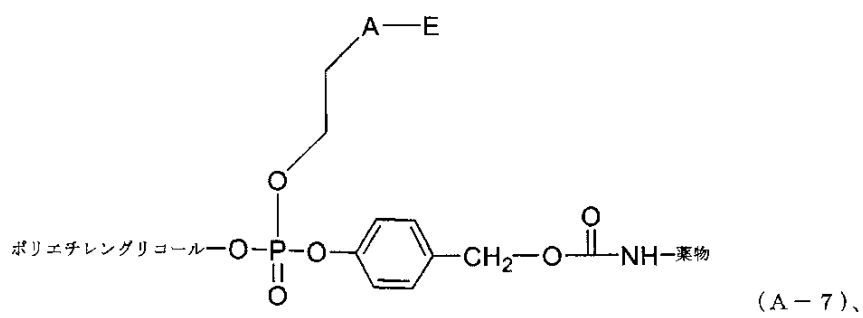
20

## 【化 2 2】



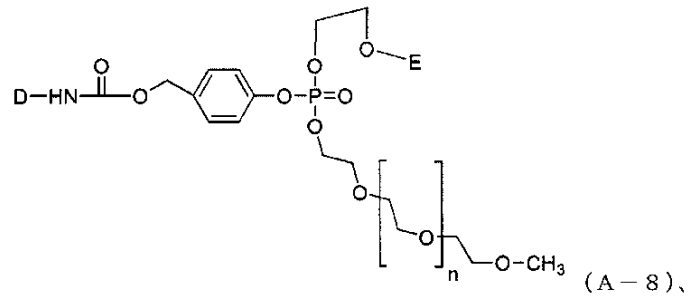
30

## 【化 2 3】



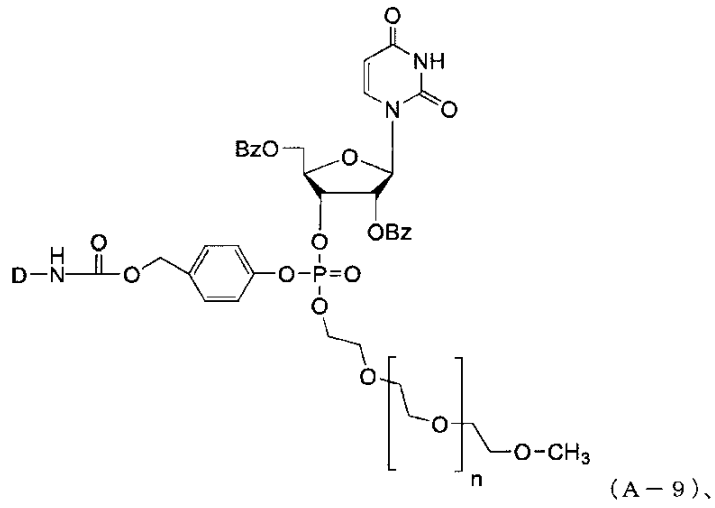
40

## 【化 2 4】



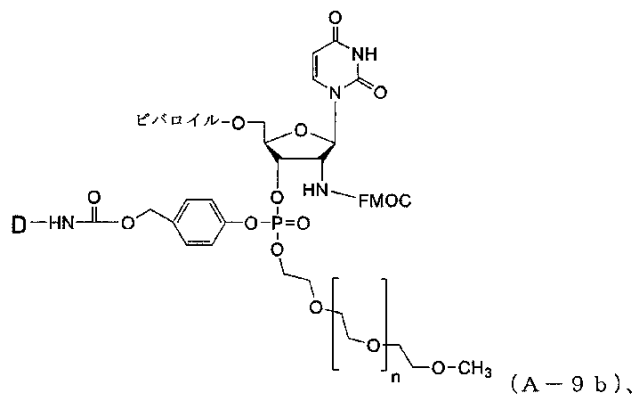
10

## 【化 2 5】



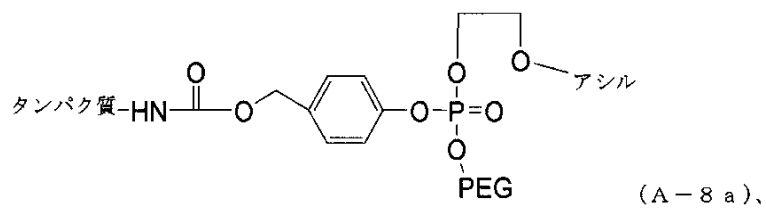
20

## 【化 2 6】



30

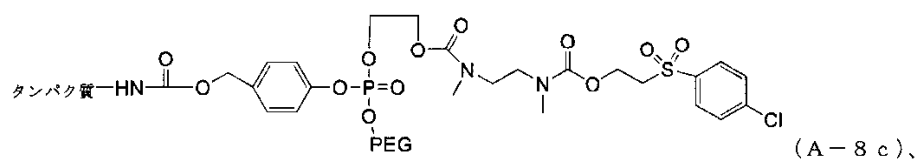
## 【化 2 7】



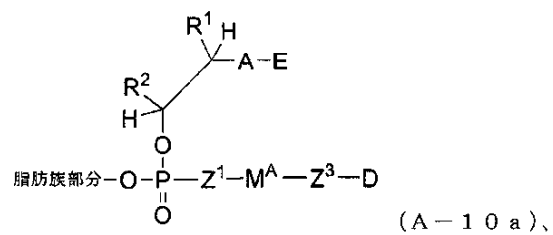
40

50

## 【化 2 8】

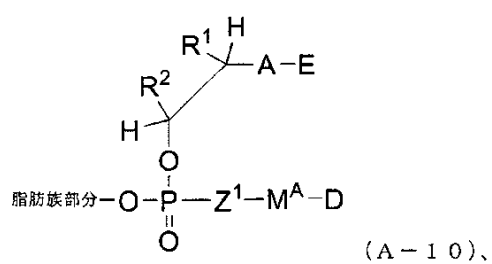


## 【化 2 9】



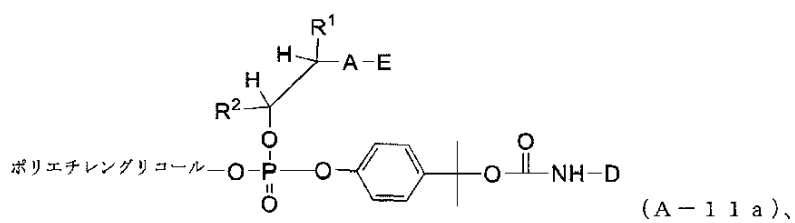
10

## 【化 3 0】



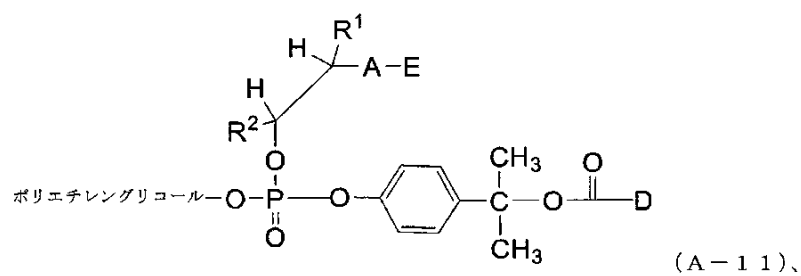
20

## 【化 3 1】



30

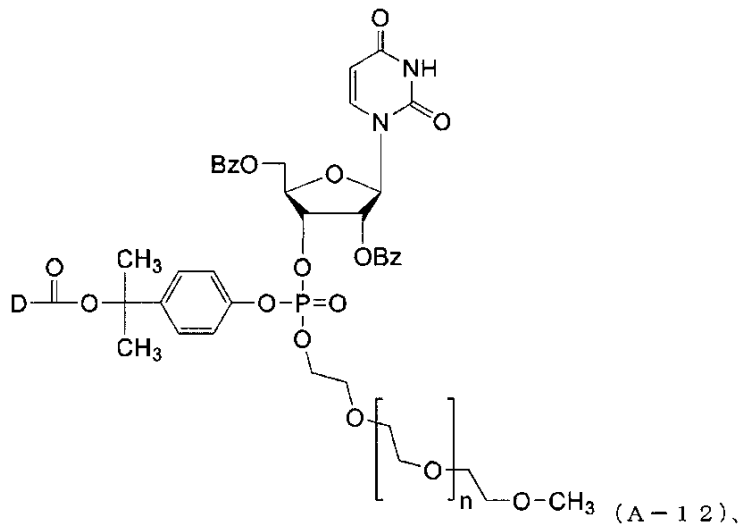
## 【化 3 2】



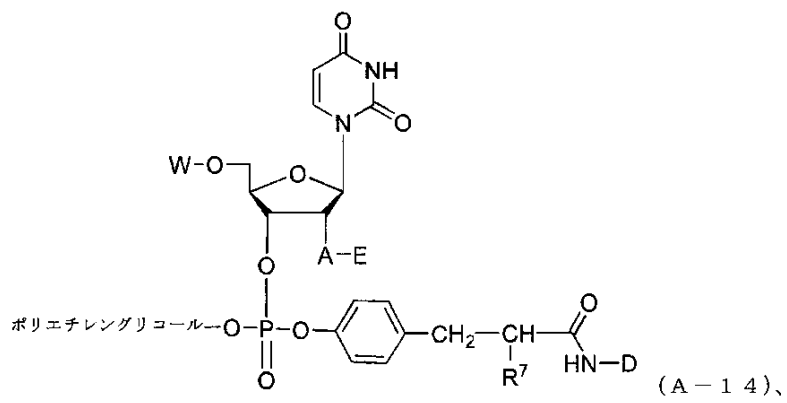
40

50

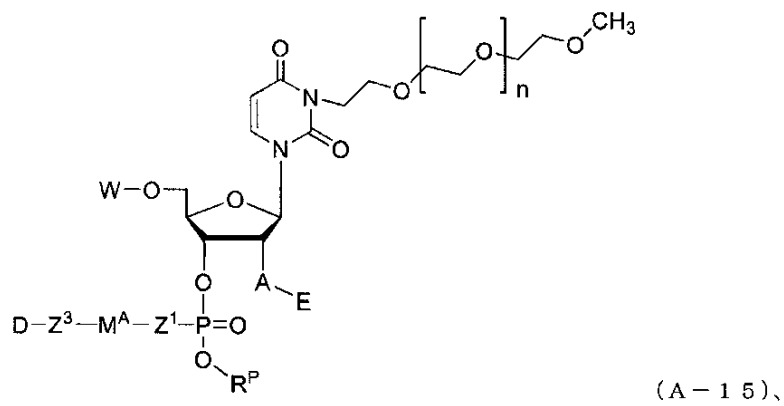
## 【化 3 3】



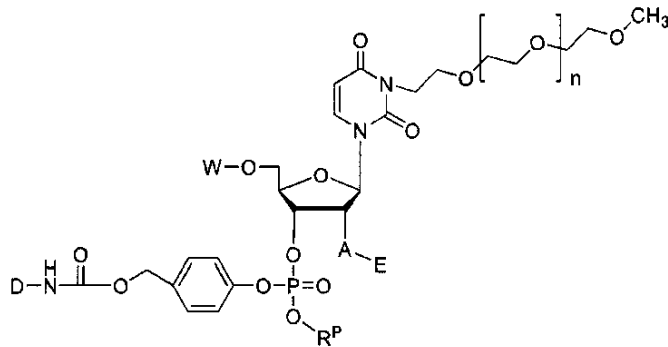
## 【化 3 4】



## 【化 3 5】

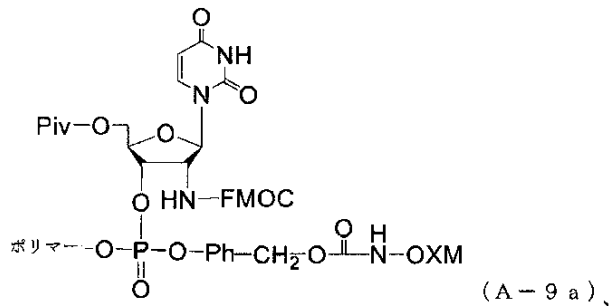


## 【化 3 6】



10

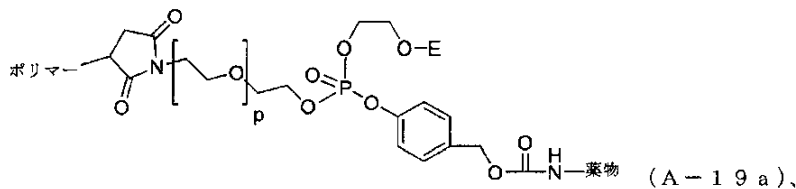
## 【化 3 7】



20

式中、OXMはオキシントモジュリンの残基である、および

## 【化 3 8】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項 2 に記載の化合物。

## 【請求項 2 4】

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

それを必要とする被験体において疾患または病状を治療する方法に用いるための、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 2 6】

前記疾患または病状は、糖尿病、肥満、アレルギーに対する感受性、喘息、および慢性自然蕁麻疹から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

40

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 優先権の主張

本出願は、2017年9月28日に提出された米国仮特許出願第62/564,820号；および2017年3月10日に提出された米国仮特許出願第62/469,989号の利益を主張する。前述の全内容は参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0002】

本文書は脂肪族ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）に直接的または間接的に結合された生物活性分子のコンジュゲートに関し、生物活性分子は、インビボでコンジュ

50

ゲートから遊離させることができる。そのようなコンジュゲートは本明細書では「遊離可能コンジュゲート」と呼ばれる。本文書は、そのような遊離可能コンジュゲートを製造、および使用するための方法および材料をさらに含む。

【背景技術】

【0003】

タンパク質および合成薬の薬物動態および免疫刺激特性は、特定のポリマー、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）へのそれらのコンジュゲーションにより制御され得る（Fee and Van Alstine, Chemical Engineering Science, 61:924-934 (2006)）。タンパク質または合成薬からのポリマーの遊離が、インビボで非コンジュゲートタンパク質または合成薬を患者に送達させることが望ましい。生物活性分子の遊離可能なPEG化へのいくつかのアプローチが記載されている。そのような遊離可能コンジュゲートを設計し、調製し、および使用するための改善された方法が本明細書で提供される。

10

【発明の概要】

【0004】

脂肪族ポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）へ間接的に結合された（例えば、連結部分と考えられる）生物活性分子のコンジュゲートが本明細書で提供され、生物活性分子は、インビボでコンジュゲートから遊離させることができる。そのようなコンジュゲートは本明細書では「遊離可能コンジュゲート」と呼ばれる。本文書は、そのような遊離可能コンジュゲートを製造する、および使用するための方法および材料をさらに含む。

20

【0005】

本明細書で提供される遊離可能コンジュゲートは、リボヌクレオシドの3'ホスホトリエステル基は、遊離隣接2'ヒドロキシル部分の存在下で不安定であり、3'ホスホトリエステル基での2'ヒドロキシル部分の分子内求核攻撃後に分解し得るという発見に基づく。その後の分解反応は攻撃求核剤およびリン原子の幾何学により制御され则认为られ、隣接配置が最も反応性の種であり、類似体アラビノー幾何学は実質的には非反応性である。本明細書で提供されるコンジュゲートは有利なことに、ポリマー含有コンジュゲートから生物活性薬物の遊離を提供し、生物活性薬物上の既存のリンカーおよびポリマー系の痕跡がほとんどない。1つのそのような例はスキーム1に下記の通り示される：

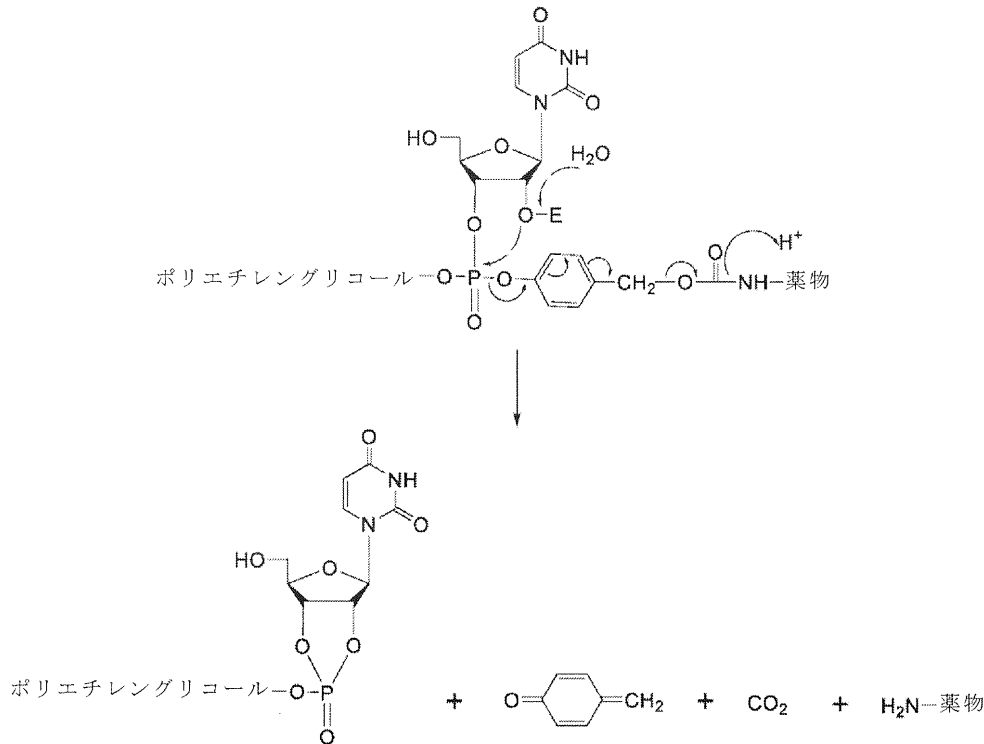
スキーム1

30

40

50

## 【化 1】



10

20

## 【0006】

この例では、トリガー部分である基 E の開裂により、リン原子上の遊離ヒドロキシルの求核攻撃という結果となり、環状ホスホトリエステル、キノンメチド、二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>)、および生物活性薬物の形成をもたらす。環状ホスホトリエステルは生理的 pH でさらに加水分解され得、5 員環の開環、および異性体ホスホジエステルの両方の形成が得られる。キノンメチドもまた、生理的 pH でさらに加水分解され得（例えば、水との反応）4-（ヒドロキシメチル）フェノールが形成される。

## 【0007】

そのような系は、薬物遊離のための別のコンジュゲートを超えるいくつかの利点を提供する。例えば、系は修飾可能であり、開裂は、上記で例示されるトリガー部分、「E」のアイデンティティに基づいて、変化させることができる。例えば、E は酵素に不安定な基、酸に不安定な官能基、または pH に不安定な（例えば、塩基に不安定な）官能基を含むことができる。その上、E 基はポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）に直接結合していないので、全てのコンジュゲートに対して各 E を広く修飾する必要性が回避される。というのも、任意の E 部分の基本（非誘導体化）形態は本明細書で記載されるコンジュゲートに付加させることができるからである。加えて、非置換トリガー基の使用は、インビボでのプロドラッグ崩壊および遊離生物活性分子の遊離の動力学に対するより良好な制御の可能性を提供する。最後に、本明細書で提供される遊離可能コンジュゲートは実質的な合成の自由を示す。例えば、上記スキーム 1 を見ると、リンカー部分の 3' ヒドロキシル上のホスホトリエステルの導入と共に、2' ヒドロキシル上に E 部分を選択的に導入させることは必要とならない。実のところ、対向配置は同様に振る舞い、両方の位置異性体が、単独か、または組み合わせかに関係なく、遊離可能コンジュゲートとして好適で有用なものとされる。

## 【0008】

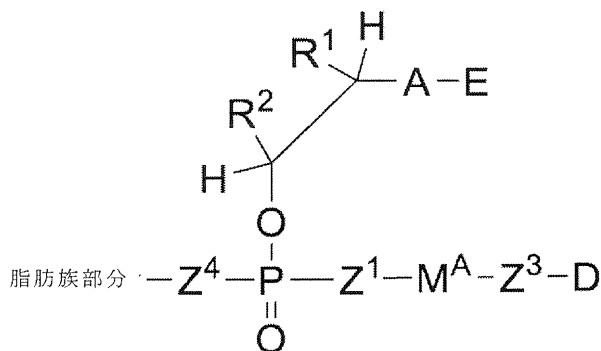
第 1 の一般的な態様では、本出願は式 (A) の化合物：

30

40

50

## 【化 2】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

$R^1$ 、 $R^1$ 、 $A$ 、 $E$ 、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、 $M^A$ 、 $D$ 、および脂肪族部分は本明細書で記載される通りである。

## 【0009】

第2の一般的態様では、本出願は、本明細書で記載される化合物のいずれか一つ、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

## 【0010】

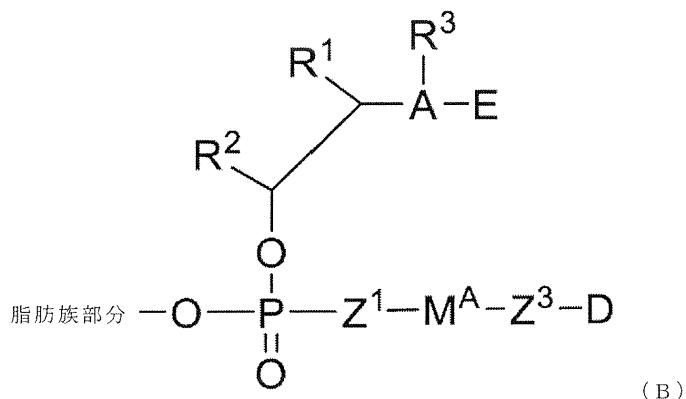
20

第4の一般的態様では、本出願はそれを必要とする被験体において疾患または病状を治療する方法を提供し、その方法は被験体に、治療的有効量の、本明細書で記載される化合物のいずれか一つ、もしくはその薬学的に許容される塩、あるいは本明細書で記載される化合物のいずれか一つ、もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を投与することを含む。

## 【0011】

いくつかの実施形態では、この文書は式(B)の化合物

## 【化 3】



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

脂肪族部分はポリマー、 $R^P$ 、および下記から選択される基から選択され：

ポリマー— $L$ — $(CH_2)_m$ —およびポリマー— $L$ — $(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —；

$R^P$ は任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{1-3}$ アルキル— $O$ — $(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —、および任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され；

$L$ は連結基であり；

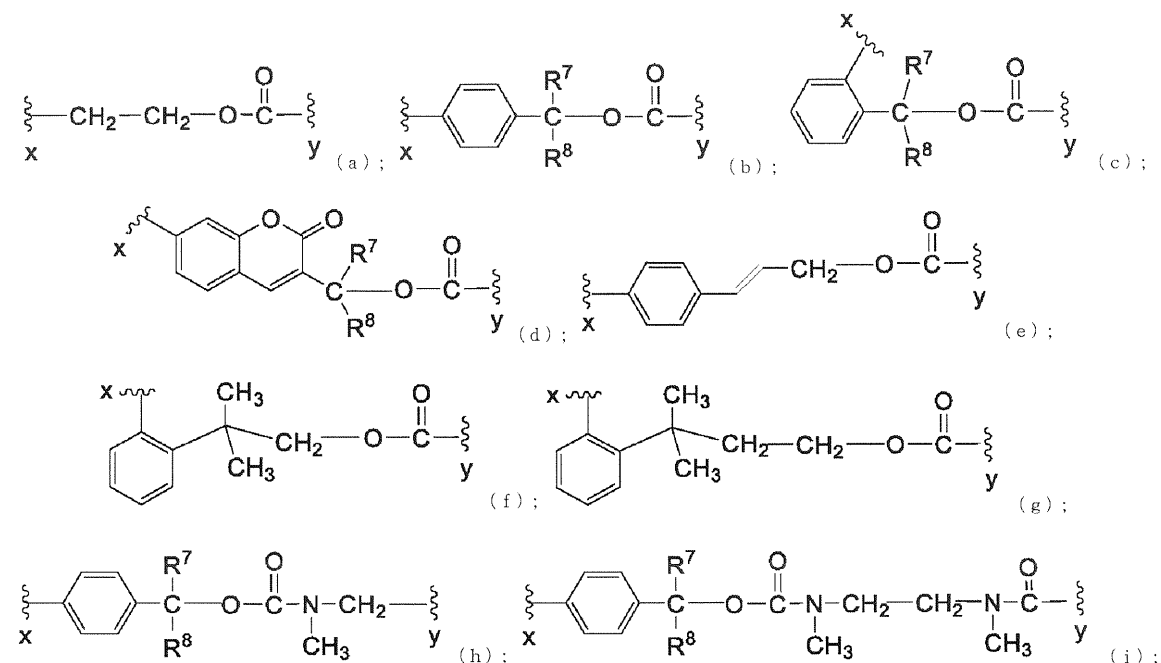
$m$ および $p$ は各々独立して1～10の整数であり；

$D$ は生物活性薬物の残基であり；

50

$Z^1$ はO、S、およびN ( $R^N$ ) から選択され；  
 $Z^3$ はOおよびN ( $R^N$ ) から選択されるか、または $Z^3$ は存在せず；  
AはOまたはNであり、AがOである場合、 $R^3$ は存在せず；  
 $R^N$ はHおよび任意で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され；  
 $R^3$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、または  
 $R^3$ および $R^1$ は、Aおよび $R^1$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～7員脂肪族複素環を形成し；または  
 $R^3$ および $R^2$ は、A、 $R^1$ が付着した炭素原子、および $R^2$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成し；  
 $M^A$ は式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基であり：

10



20

30

式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示し；  
 $R^1$ および $R^2$ は水素、任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{6-10}$ アリール、および任意で置換された5～14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；  
あるいは、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル環、任意で置換された4～7員脂肪族複素環、任意で置換された $C_{6-10}$ アリールまたは任意で置換された5～14員ヘテロアリールを形成するか；  
あるいは $R^1$ および $R^2$ は一緒に、リボース環系を形成し；  
 $R^7$ および $R^8$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから独立して選択され；  
Eは開裂可能な部分である。

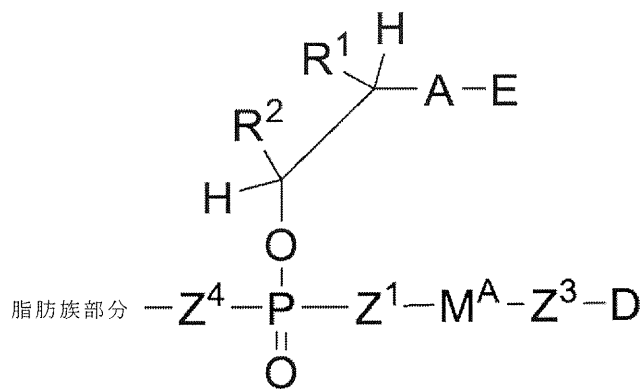
40

【0012】

いくつかの実施形態では、この文書は式(A)の化合物：

50

## 【化 5】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

脂肪族部分はポリマー、 $R^P$ 、および下記から選択される基から選択され：

ポリマー— $L-(CH_2)_m$ —およびポリマー— $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —；

$R^P$ は任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{1-3}$ アルキル— $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —、および任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され；

20

$L$ は連結基であり；

$m$ および $p$ は各々独立して1～10の整数であり；

$D$ は生物活性薬物の残基であり；

$Z^1$ は $O$ 、 $S$ 、および $N(R^N)$ から選択され；

$Z^3$ は $O$ および $N(R^N)$ から選択されるか、または $Z^3$ は存在せず；

$Z^4$ は $O$ および $S$ から選択され；

$A$ は $O$ および $N(R^N)$ から選択され；

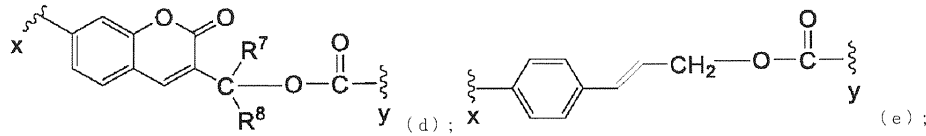
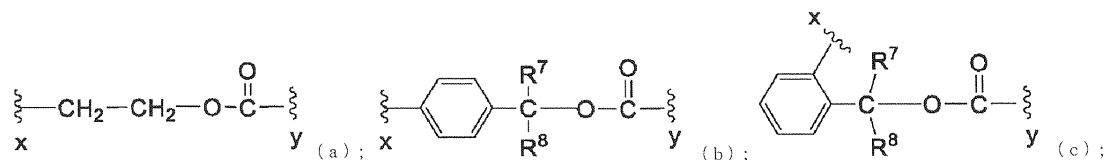
$R^N$ は $H$ および任意で置換された $C_{1-4}$ アルキルから選択され；

$M^A$ は下記から選択されるジラジカルであり：

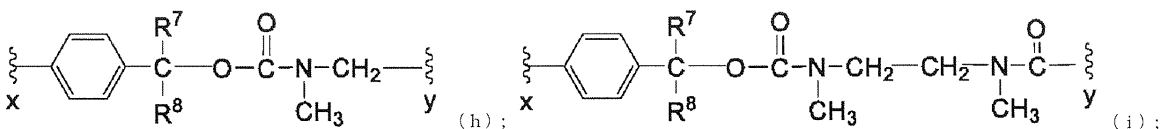
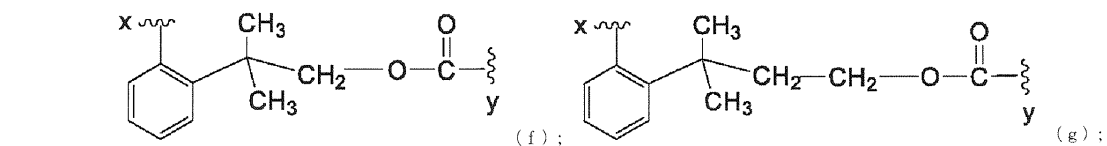
a) 式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基：

30

## 【化 6】



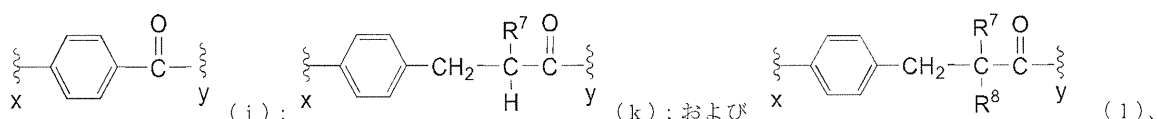
40



50

b) 式 (j) ~ (l) のいずれか一つから選択される安定なジラジカル：

【化 7】



式中、x は Z<sup>1</sup> への付着点を示し、y は Z<sup>3</sup> への付着点を示し；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は水素、任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル、任意で置換された C<sub>6</sub> - 10 アリール、および任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

10

あるいは、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル環、任意で置換された 4 ~ 7 員脂肪族複素環、任意で置換された C<sub>6</sub> - 10 アリールまたは任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールを形成するか；

あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒に、リボース環系を形成し；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、アミノ、(C<sub>1</sub> - 6 アルキル) アミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から独立して選択され；

E は開裂可能な部分である。

【0013】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分はポリマー、R<sup>P</sup>、および式：

20

ポリマー - L - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -

の基から選択され；

R<sup>P</sup> は任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよび任意で置換された C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルから選択され；

m は 1 ~ 10 の整数である。

【0014】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は式：ポリマー - L - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - の基である。

【0015】

いくつかの実施形態では、L は、ヘテロシクロアキレン (heterocycloalkylene) またはヘテロアリーレンを含む連結基である。

30

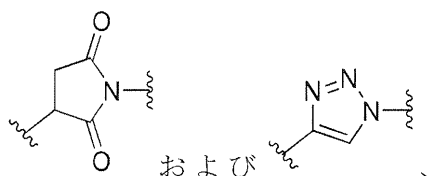
【0016】

いくつかの実施形態では、L はスクシンイミドまたはトリアゾールを含む連結基である。

【0017】

いくつかの実施形態では、L は下記式のいずれか一つの連結基であり：

【化 8 - 1】



40

式中、

【化 8 - 2】



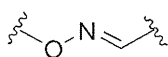
は連結基のポリマーまたは CH<sub>2</sub> 基への付着点を示す。

【0018】

いくつかの実施形態では、連結基 L は式：

50

## 【化 9 - 1】



の連結基であり、  
式中、

## 【化 9 - 2】



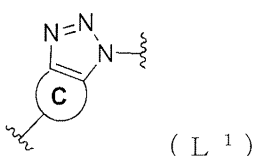
10

は連結基のポリマーまたは  $\text{CH}_2$  基への付着点を示す。

## 【0019】

いくつかの実施形態では、連結基  $L$  は、式 ( $L^1$ ) :

## 【化 10 - 1】



20

の基を含み、

式中、環  $C$  は任意で置換された  $\text{C}_{8-16}$  シクロアルキルおよび任意で置換された 8 - 16  
-員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

## 【化 10 - 2】



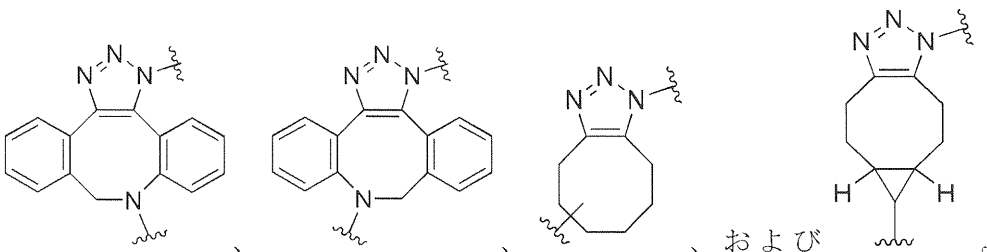
は連結基のポリマーまたは  $\text{CH}_2$  基への付着点を示す。

30

## 【0020】

いくつかの実施形態では、式 ( $L^1$ ) の基は下記式のいずれか一つから選択される：

## 【化 11】



40

## 【0021】

いくつかの実施形態では、 $m$  は 1 ~ 6 の整数である。

## 【0022】

いくつかの実施形態では、 $m$  は 1 ~ 4 の整数である。

## 【0023】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分はポリマーである。

## 【0024】

いくつかの実施形態では、ポリマーはポリ（アルキレングリコール）、ポリ（オキシエ  
チル化ポリオール）、ポリ（オレフィンアルコール）、ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）、ポリ

50

(ビニルアルコール)、ポリオキサゾリン、およびそれらのコポリマーからなる群より選択される。

【0025】

いくつかの実施形態では、ポリマーはポリエチレングリコールである。

【0026】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは線形である。

【0027】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは分枝である。

【0028】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは約500 Da～約40,000 Daの平均分子量を有する。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは約1,000 Da～約30,000 Daの平均分子量を有する。

【0030】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは約1,000 Da～約20,000 Daの平均分子量を有する。

【0031】

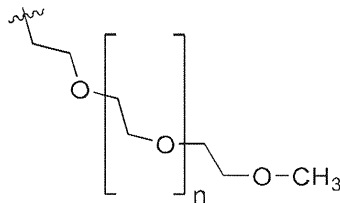
いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは約5,000 Da～約20,000 Daの平均分子量を有する。

20

【0032】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコールは下記構造式：

【化12】



30

を有する。

【0033】

いくつかの実施形態では、 $n$ は1～1,000の整数である。

【0034】

いくつかの実施形態では、 $n$ は1～800の整数である。

【0035】

いくつかの実施形態では、 $n$ は1～300の整数である。

【0036】

いくつかの実施形態では、 $n$ は1～100の整数である。

【0037】

いくつかの実施形態では、 $n$ は10、20、50、100、200、250、300、500、600、および1000から選択される。

40

【0038】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は $R^P$ である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 $R^P$ は任意で置換された $C_{1-6}$ アルキルである。

【0040】

いくつかの実施形態では、 $R^P$ はイソプロピルである。

【0041】

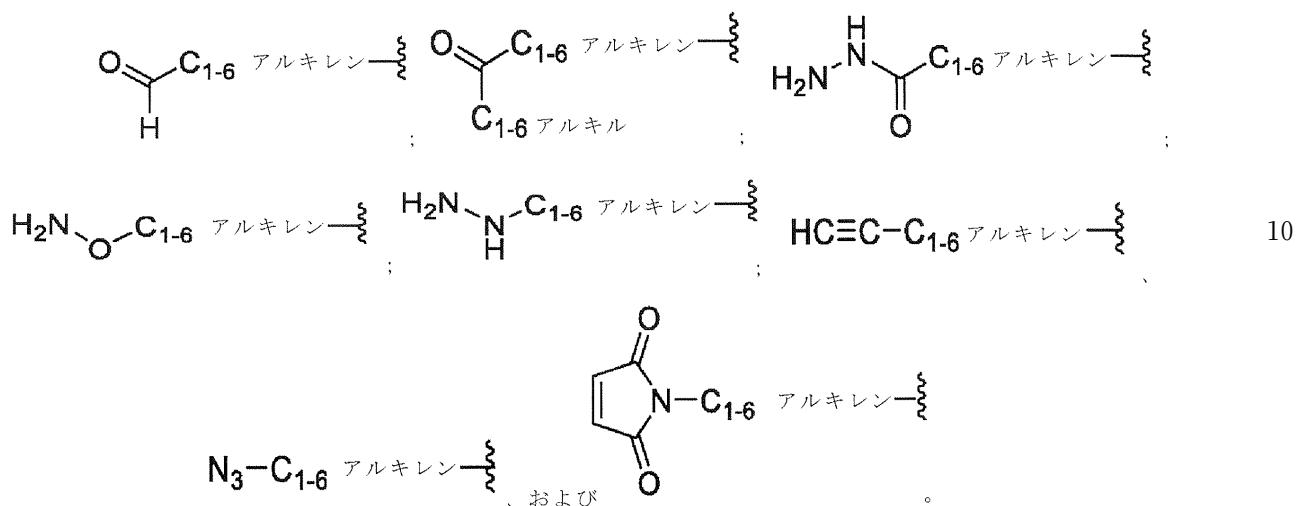
いくつかの実施形態では、 $R^P$ はシアノエチルである。

50

## 【0042】

いくつかの実施形態では、 $R^P$ は下記式のいずれか一つの基から選択される：

## 【化13】

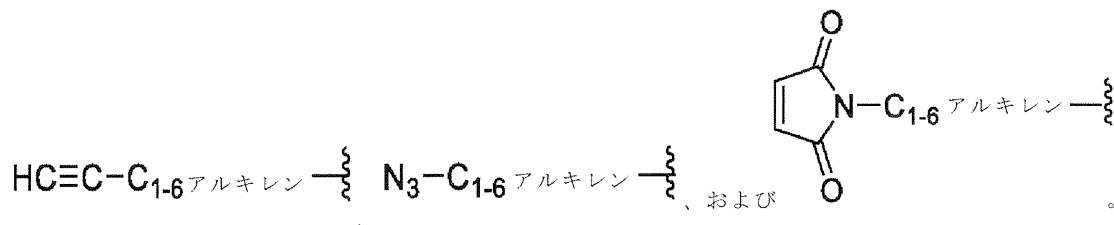


10

## 【0043】

いくつかの実施形態では、 $R^P$ は下記式のいずれか一つの基から選択される：

## 【化14】

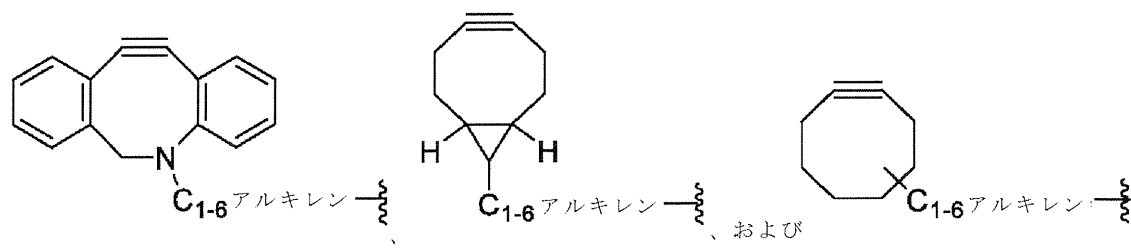


20

## 【0044】

いくつかの実施形態では、 $R^P$ は下記式のいずれか一つから選択される：

## 【化15】

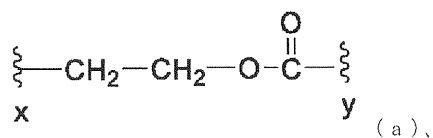


30

## 【0045】

いくつかの実施形態では、 $Z^1$ はSであり、 $M^A$ は式(a)の自壊性基であり：

## 【化16】



40

式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

## 【0046】

50

いくつかの実施形態では、 $R^7$  および  $R^8$  は H および メチル から独立して選択される。

【0047】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は各々、水素である。

【0048】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に  $C_3-7$  シクロアルキル環を形成する。

【0049】

いくつかの実施形態では、 $C_3-7$  シクロアルキル環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択される。

【0050】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に 4～7 員脂肪族複素環を形成する。

【0051】

いくつかの実施形態では、4～7 員脂肪族複素環はピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランからなる群より選択される。

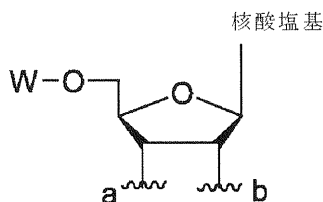
【0052】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒にリボヌクレオシドのリボース環系を形成する。

【0053】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

【化17】



のリボース環系を形成し、式中、a は O への付着点を示し、b は A への付着点を示すか、または a は A への付着点を示し、b は O への付着点を示す、のいずれかであり、式中、W は H、アシル基および保護基からなる群より選択される。

【0054】

いくつかの実施形態では、核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然核酸塩基からなる群より選択される。

【0055】

いくつかの実施形態では、核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミンおよびウラシルからなる群より選択される。

【0056】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は 5-メチルシトシン、プソイドウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7-メチルグアノシン、ヒポキサンチンおよびキサンチンからなる群より選択される。

【0057】

いくつかの実施形態では、核酸塩基は蛍光基を含む。

【0058】

いくつかの実施形態では、核酸塩基はポリマーを含む。

【0059】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

10

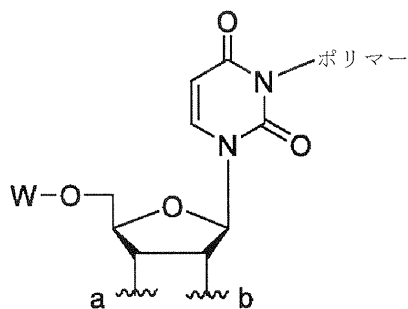
20

30

40

50

【化 18】



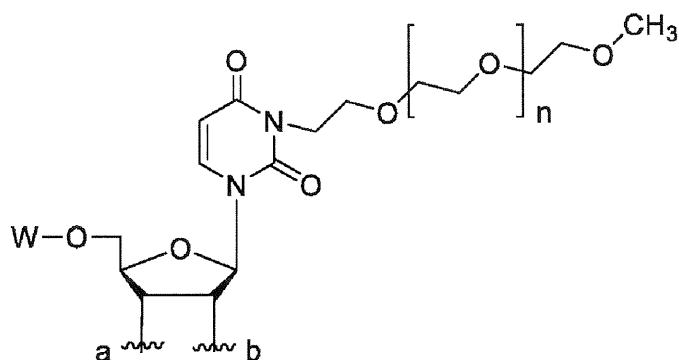
10

のリボース環系を形成する。

【0060】

いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

【化 19】



20

のリボース環系を形成する。

【0061】

いくつかの実施形態では、A は O である。

【0062】

いくつかの実施形態では、A は  $NR^3$  である。

30

【0063】

いくつかの実施形態では、 $R^3$  および  $R^1$  は、A および  $R^1$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4～7 員脂肪族複素環を形成する。

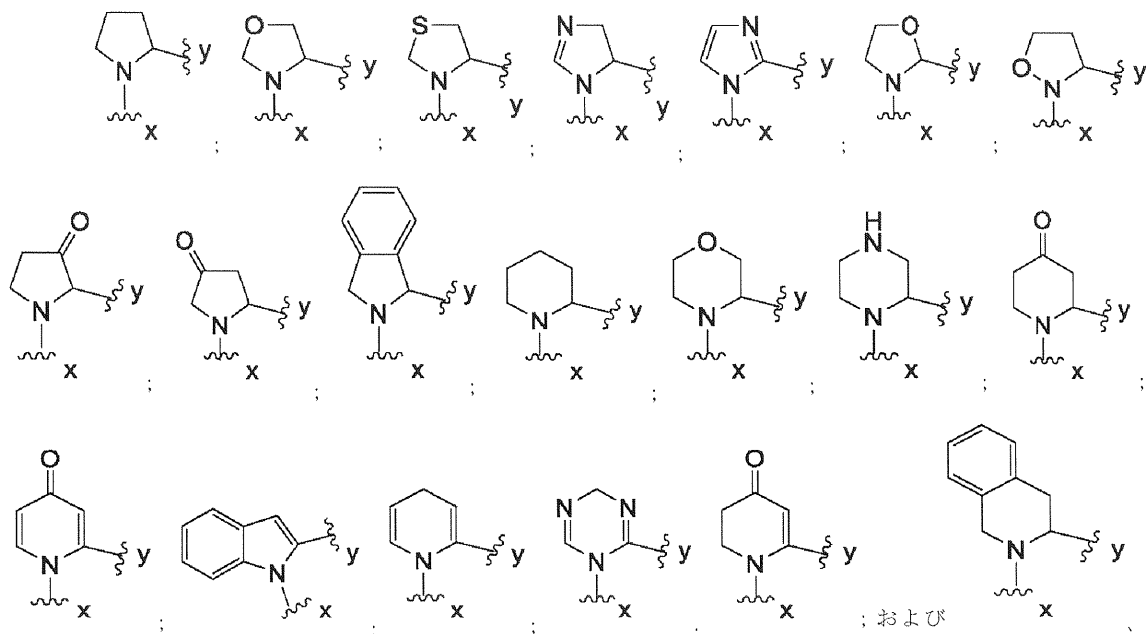
【0064】

いくつかの実施形態では、4～7 員脂肪族複素環は下記からなる群より選択され：

40

50

## 【化 20】



10

式中、 $x$  は、 $E$  への付着点を示し、 $y$  は、 $R^1$  が付着した炭素原子への付着点を示す。

20

## 【0065】

いくつかの実施形態では、 $R^3$  および  $R^2$  は、 $A$ 、 $R^1$  が付着した炭素原子、および  $R^2$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4～8 員脂肪族複素環を形成する。

## 【0066】

いくつかの実施形態では、 $A$  は  $NH$  である。

## 【0067】

いくつかの実施形態では、 $A$  は  $N$  ( $C_{1-6}$  アルキル) である。

## 【0068】

いくつかの実施形態では、 $E$  はエステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である。

30

## 【0069】

いくつかの実施形態では、 $E$  はエステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グルコシド、ヒドロラーゼおよびグリコシルトランスフェラーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である。

## 【0070】

いくつかの実施形態では、 $E$  は酸性または生理的  $pH$  で非酵素的に開裂可能である。

## 【0071】

いくつかの実施形態では、 $E$  はアシル基、 $O$ -メチルーアシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである。

40

## 【0072】

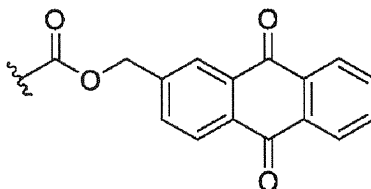
いくつかの実施形態では、 $E$  はレダクターゼ酵素により開裂可能である。

## 【0073】

いくつかの実施形態では、 $A$  は  $O$  であり、 $E$  は式：

50

【化 2 1】



の基である。

【0074】

いくつかの実施形態では、E は、生体チオールにより開裂可能であるジチオ基を含む。

10

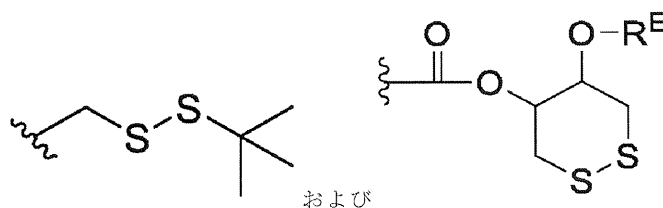
【0075】

いくつかの実施形態では、E はグルタチオンにより開裂可能である。

【0076】

いくつかの実施形態では、E は下記式のいずれか一つの基であり：

【化 2 2】



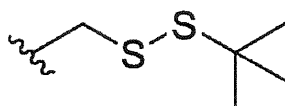
20

式中、 $R^E$  は  $C_{1-6}$  アルキルおよびベンジルからなる群より選択される。

【0077】

いくつかの実施形態では、A は O であり、E は式：

【化 2 3】



30

の基である。

【0078】

いくつかの実施形態では、E はグリコシドヒドロラーゼ酵素により開裂可能である。

【0079】

いくつかの実施形態では、E は、グルコース、ガラクトース、マンノースおよびグルクロン酸から選択される糖の残基である。

【0080】

いくつかの実施形態では、E はエステラーゼ酵素により開裂可能である。

【0081】

いくつかの実施形態では、E はアシル基、炭酸エステルおよび O-メチルアシルエステルから選択される。

40

【0082】

いくつかの実施形態では、E は生理的 pH での加水分解により開裂可能である。

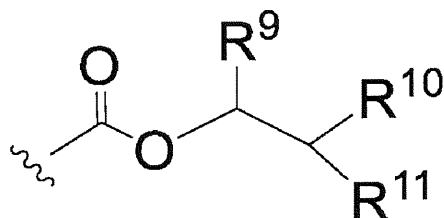
【0083】

いくつかの実施形態では、E はアシル基である。

【0084】

いくつかの実施形態では、A は  $NR^N$  または  $NR^3$  であり、E は式：

【化 2 4】



の開裂可能な部分であり、

式中：

$R^9$  は H、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ H、CN、 $NO_2$ 、 $COR^{12}$ 、 $SOR^{12}$  もしくは  $SO_2R^{12}$ 、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された 5～14 員ヘテロアリールから独立して選択されるか；または

$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれらが付着した炭素原子と一緒に、1つ以上の任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール環と縮合される任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環を形成し；

$R^{12}$  は、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルおよび任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、A は NH であり、 $R^9$  は H および任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される。

【0086】

いくつかの実施形態では、E は下記式 (E-1) ～ (E-12) および (E-37) のいずれか一つの開裂可能な部分であり：

10

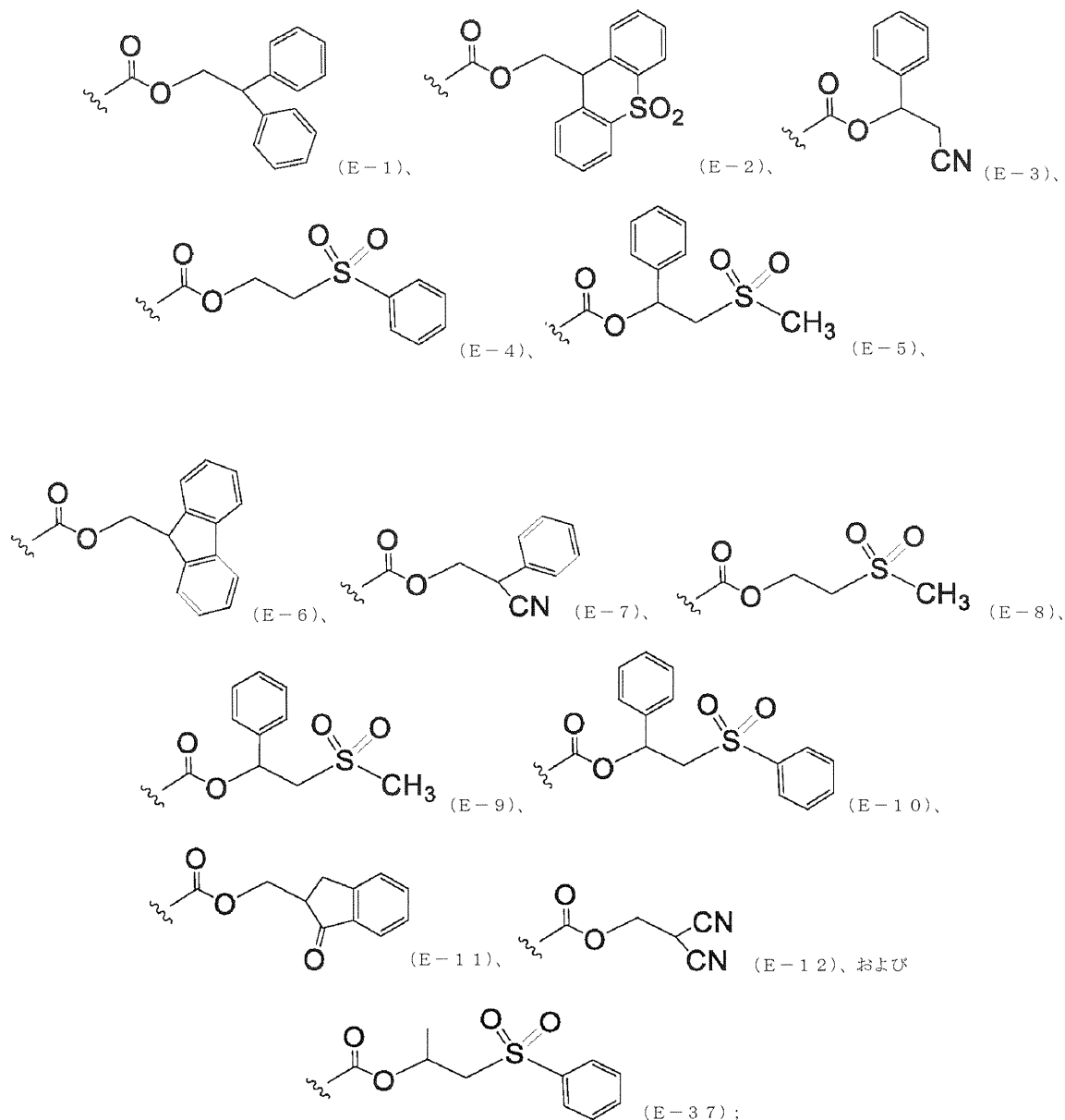
20

30

40

50

## 【化 25】



式中、式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) におけるフェニル環のいずれか一つは  $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、OH、 $NO_2$ 、CN、ハロゲンおよびアシルから選択される1、2、3、4、または5つの置換基で任意で置換される。

## 【0087】

いくつかの実施形態では、E は下記式 (E-1) ~ (E-12) のいずれか一つの開裂可能な部分である。

## 【0088】

いくつかの実施形態では、式 (E-1) ~ (E-12) におけるフェニル環のいずれか一つは、F、Cl、CN、アセチル、 $NO_2$  および  $CF_3$  から選択される1、2、3、または4つの置換基で任意で置換される。

## 【0089】

いくつかの実施形態では、E は下記式 (E-13) ~ (E-36) のいずれか一つの基であり：

10

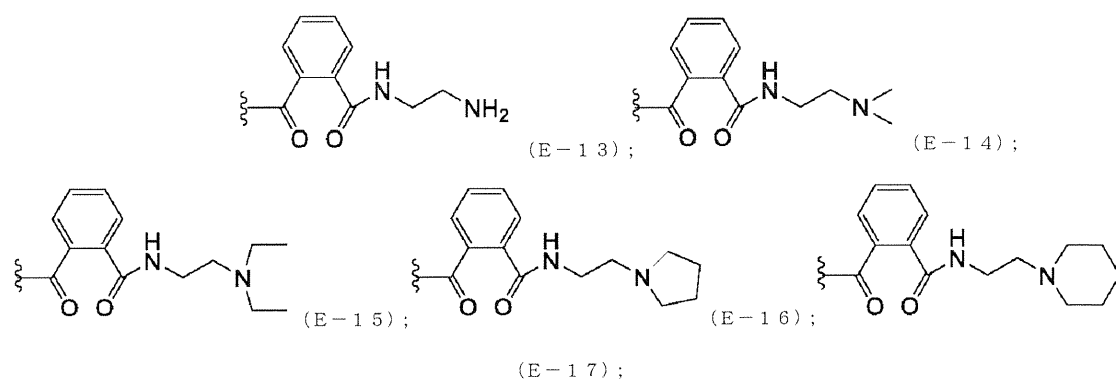
20

30

40

50

【化 2 6】



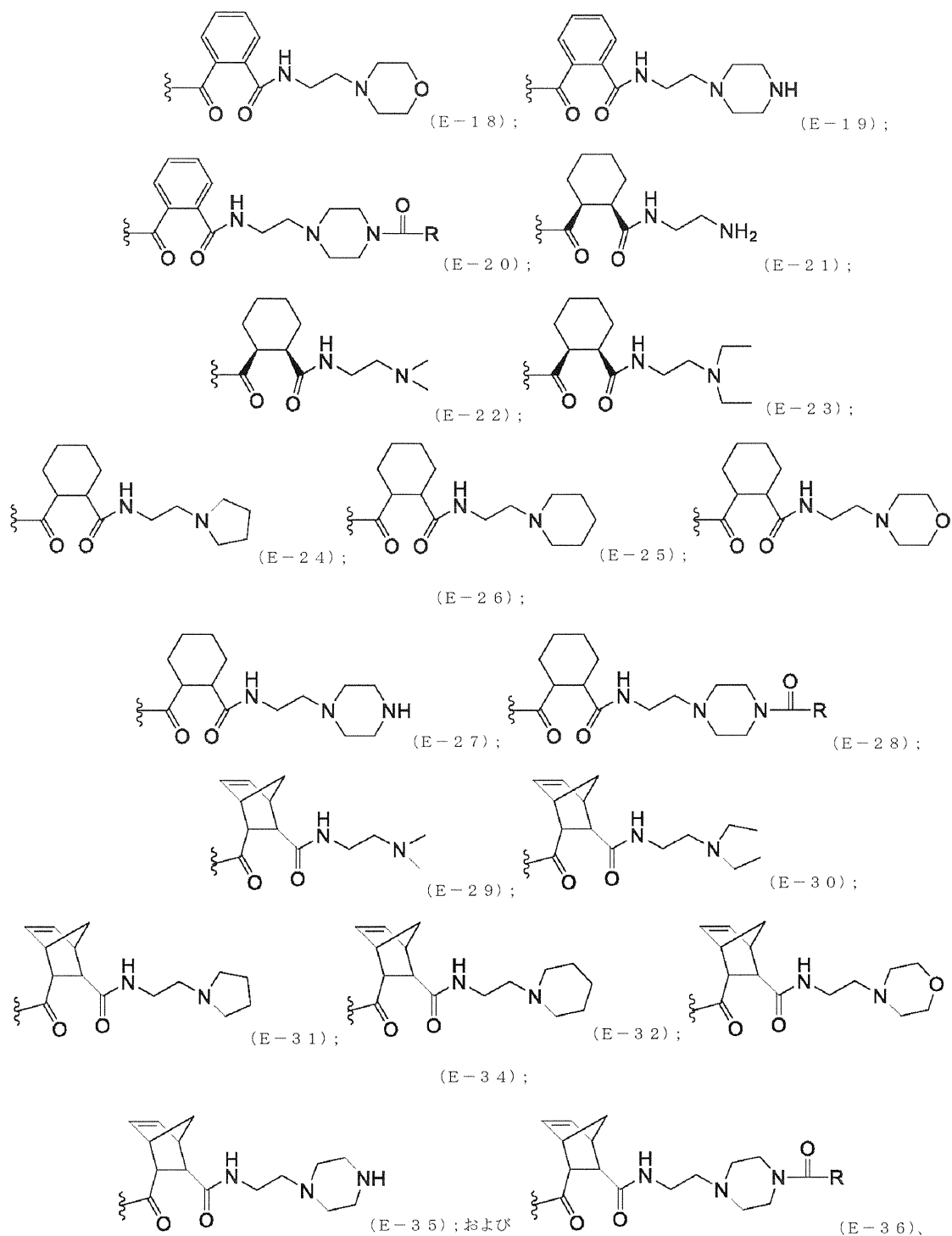
10

20

30

40

50



式中、RはC<sub>1</sub> - 6アルキルである。

【0090】

いくつかの実施形態では、Eは酸性pHで開裂可能である。

【0091】

いくつかの実施形態では、Eは、アセタール、オルトエステル、および置換されたトリフェニルメチルエーテルから選択される基である。

【0092】

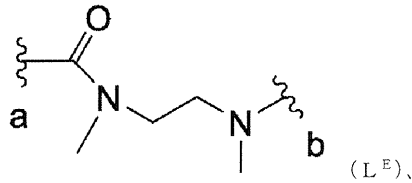
いくつかの実施形態では、Eはテトラヒドロフラン、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボメトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセター

ル、メトキシシクロヘキセニルアセタール、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチルおよびピクシル (p i x y l) から選択される。

【0093】

いくつかの実施形態では、開裂可能な部分 E は、式 (L<sup>E</sup>) の基を使用して A に付着され：

【化27】



10

式中、a は A への付着点を示し、b は、E への付着点を示す。

【0094】

いくつかの実施形態では、D は治療タンパク質の残基である。

【0095】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はオキシントモジュリン (OXM)、リラグルチド、またはエタネルセプトである。

【0096】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はオキシントモジュリン (OXM) である。

【0097】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はモノクローナル抗体である。

【0098】

いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体はオマリズマブである。

【0099】

いくつかの実施形態では、D は小分子薬物の残基である。

【0100】

いくつかの実施形態では、式 (B) の化合物は下記式のいずれか一つ：

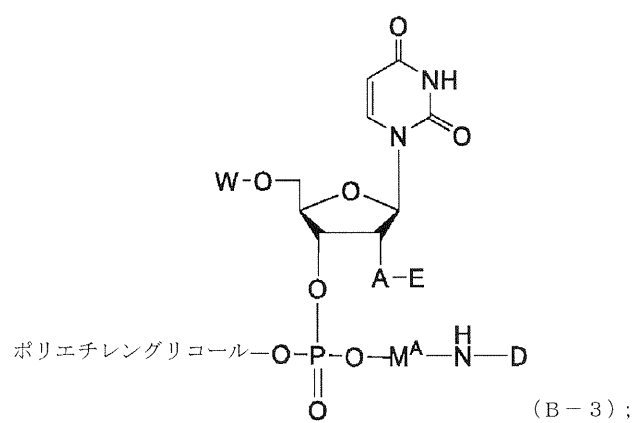
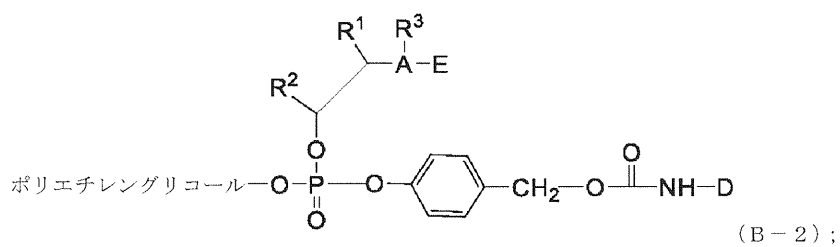
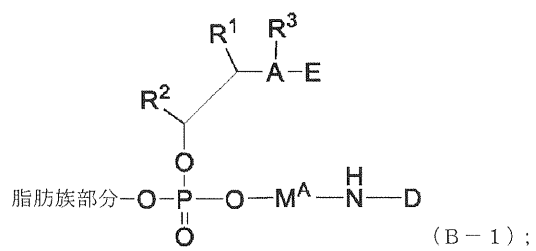
20

30

40

50

【化 2 8】



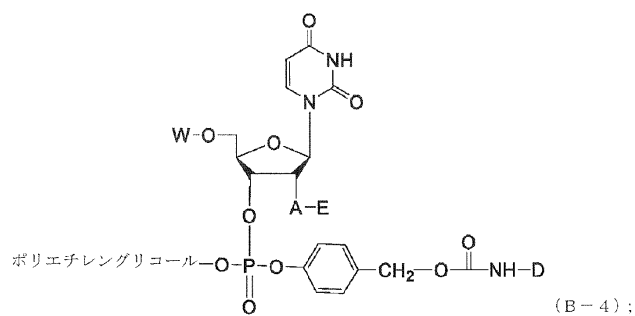
10

20

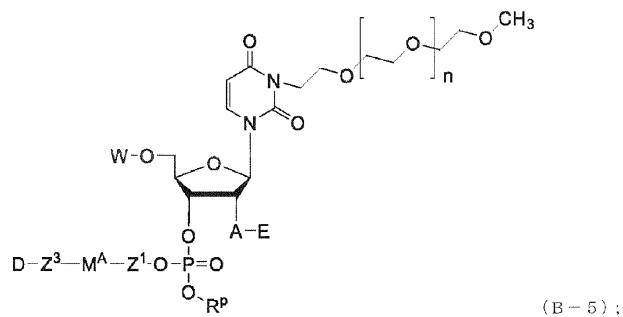
30

40

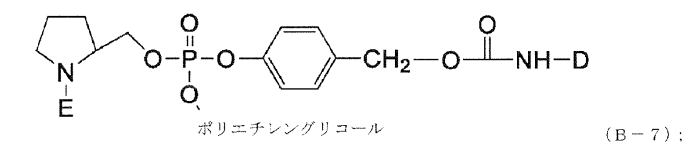
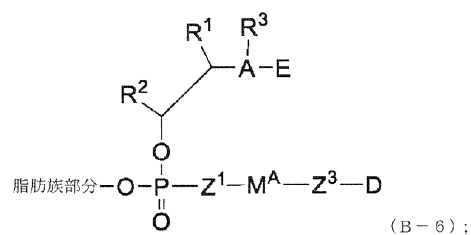
50



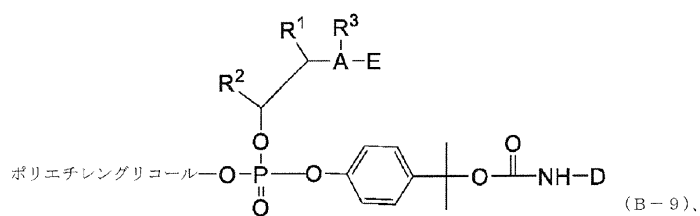
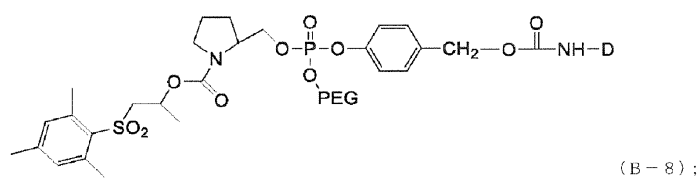
10



20



30



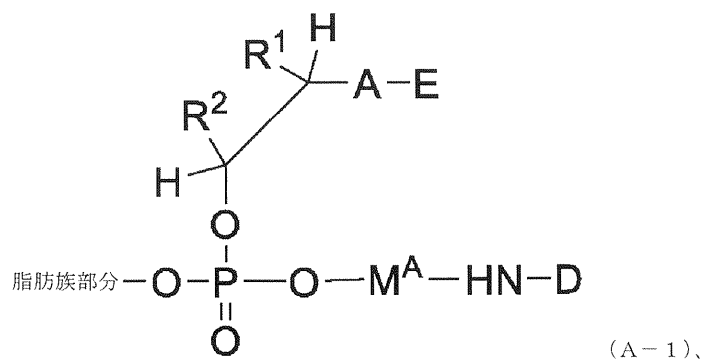
40

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0101】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-1) :

【化 2 9】



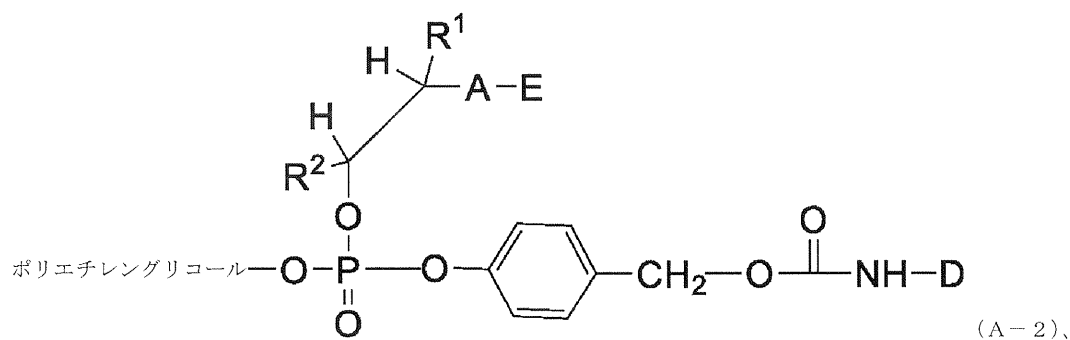
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0102】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-2) :

【化 3 0】



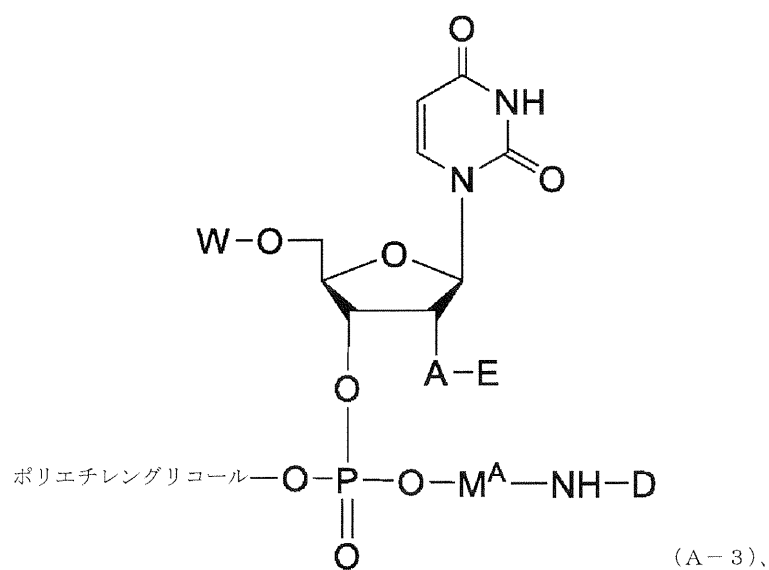
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0103】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-3) :

【化 3 1】



40

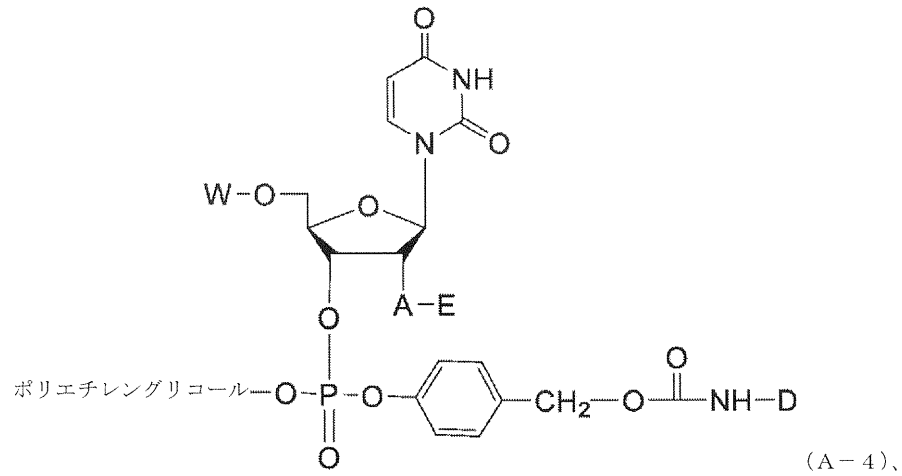
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0104】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-4) :

50

【化 3 2】



10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0105】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は下記式 (A-5) ~ (A-7) のいずれか一つ：

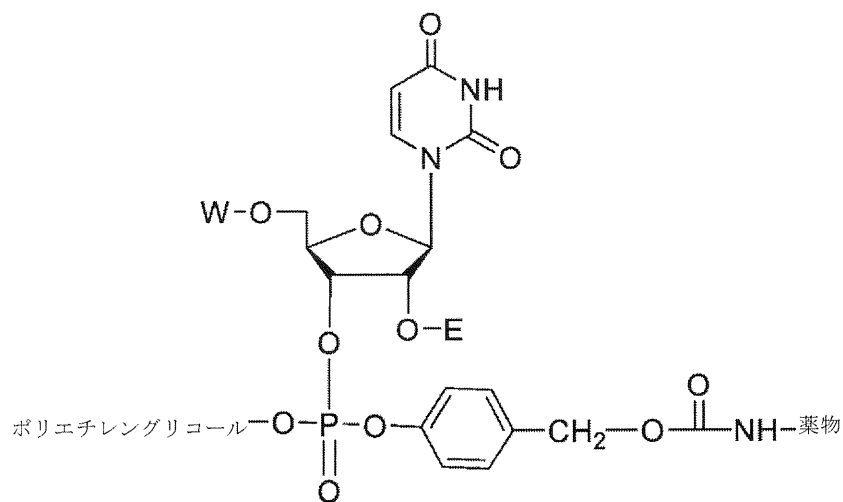
20

30

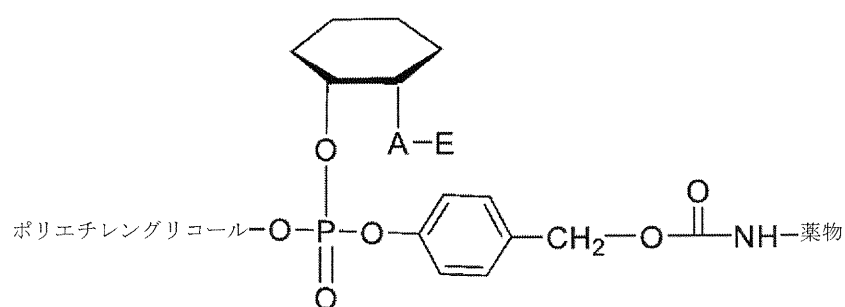
40

50

【化 3 3】

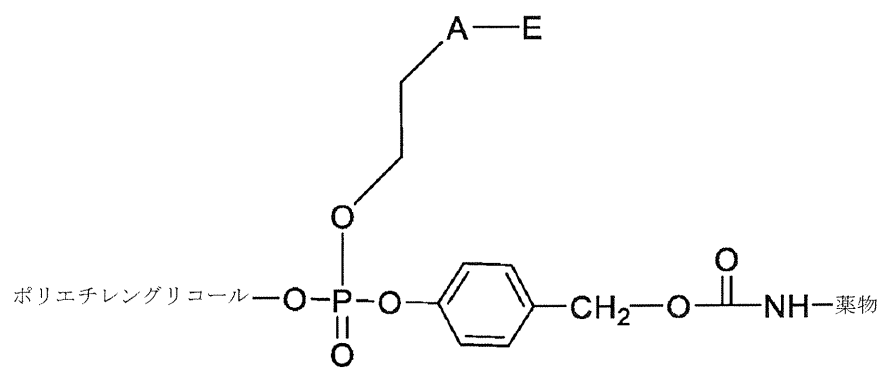


(A-5) ;



(A-6) ;

および



(A-7)、

またはその薬学的に許容される塩を有し、  
 式中、化合物が式 A-7 である場合、A は O である。

【0106】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-8) :

10

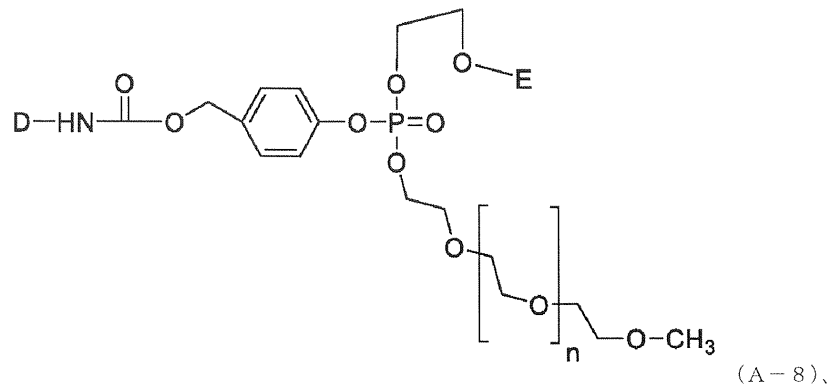
20

30

40

50

【化 3 4】



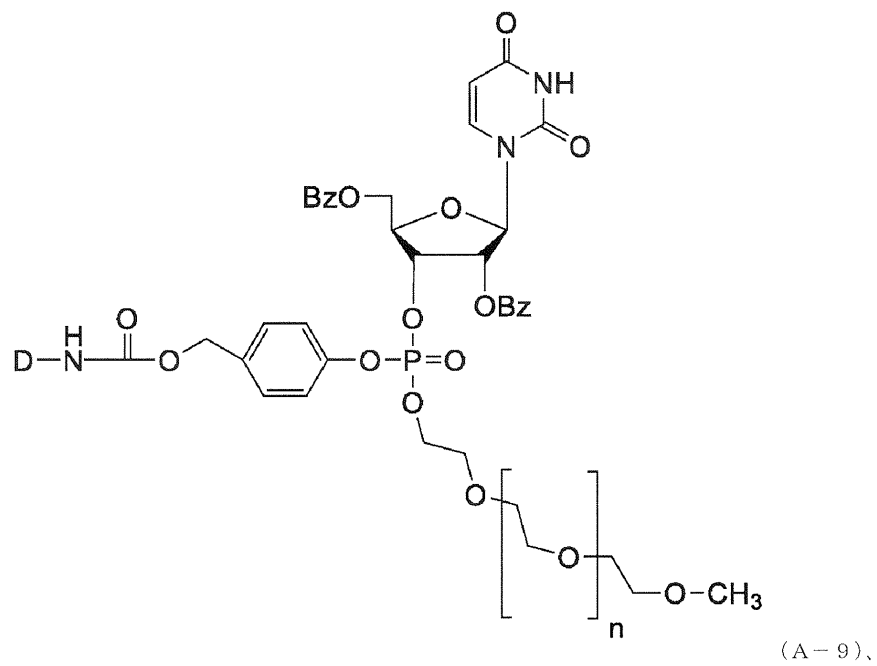
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 1 0 7 】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は下記式のいずれか一つ：

【化 3 5】

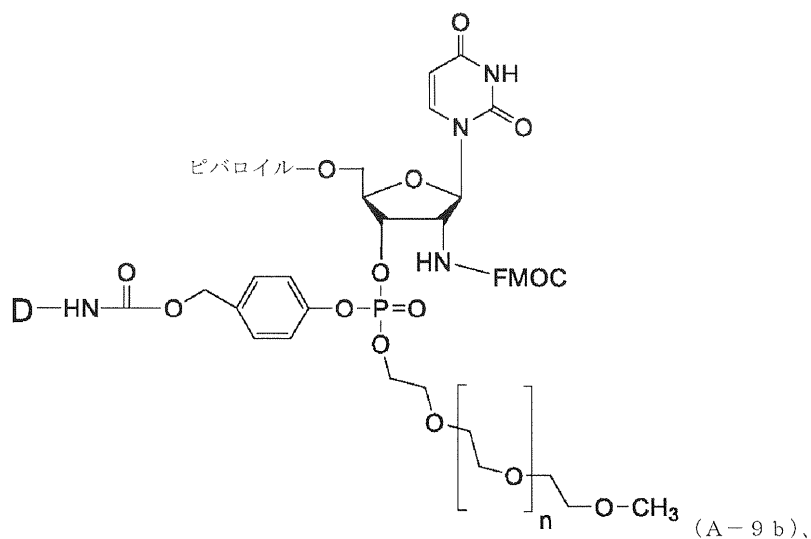


20

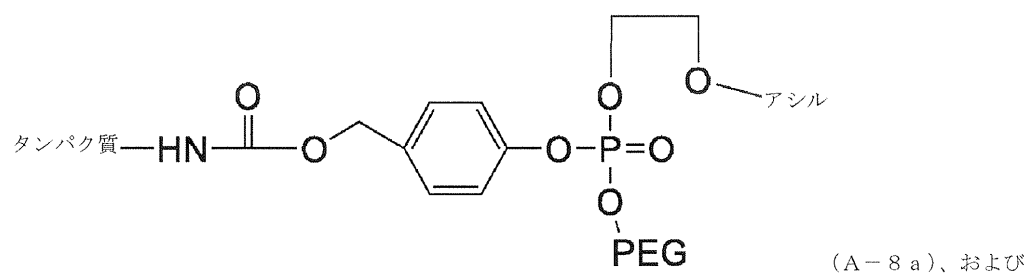
30

40

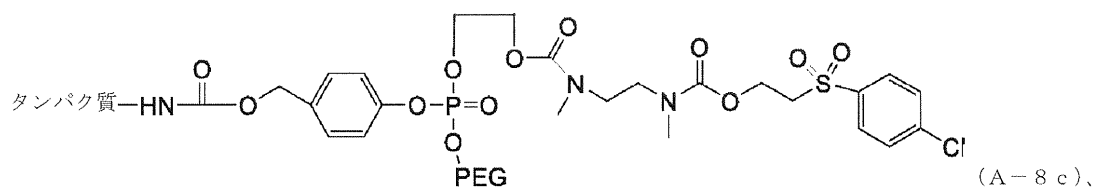
50



10



20



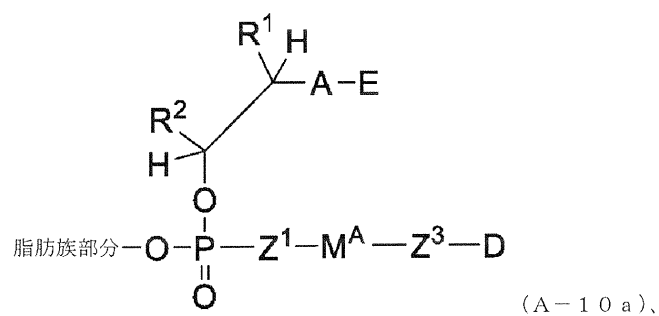
30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0108】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-10a)：

【化36】



40

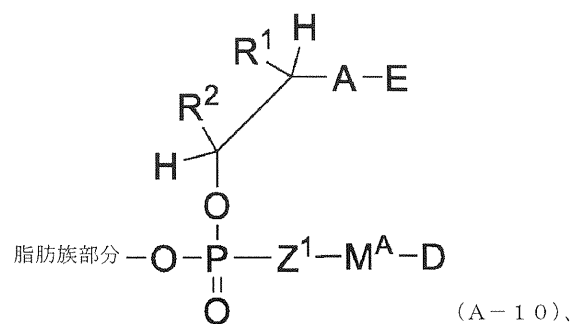
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0109】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-10)：

50

【化 3 7】



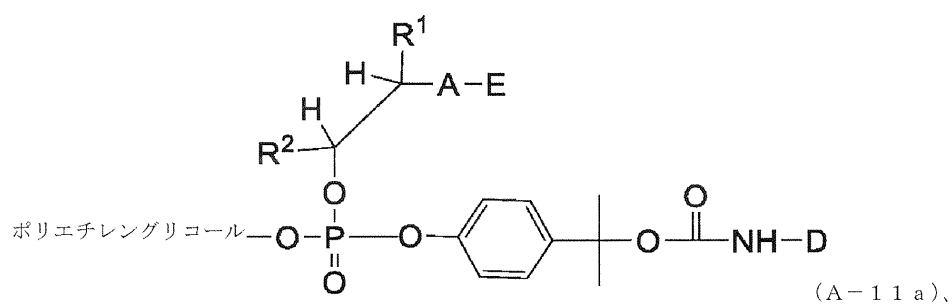
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-11a) :

【化 3 8】



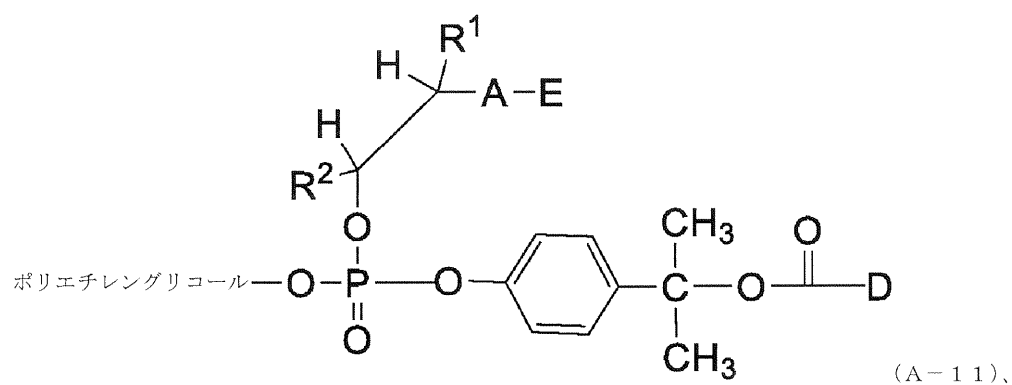
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-11) :

【化 3 9】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

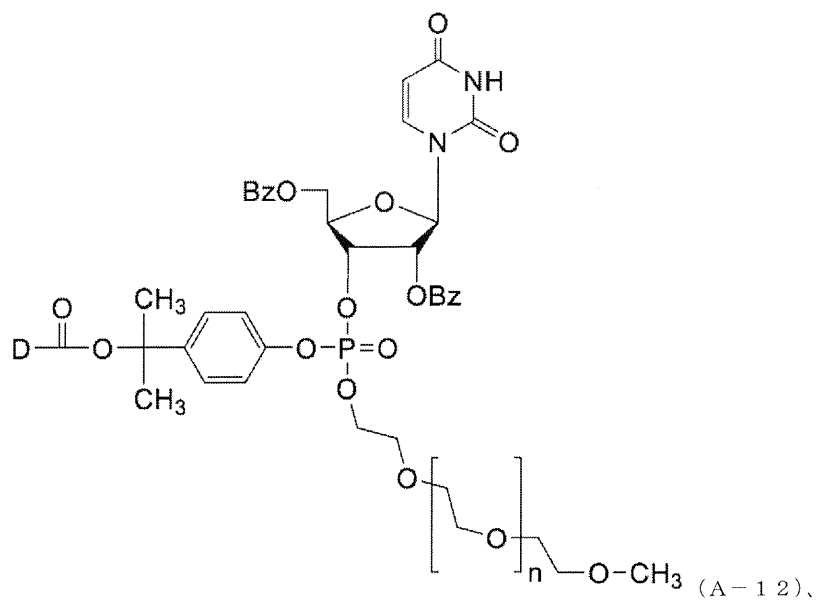
【0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-12) :

40

50

【化 4 0】

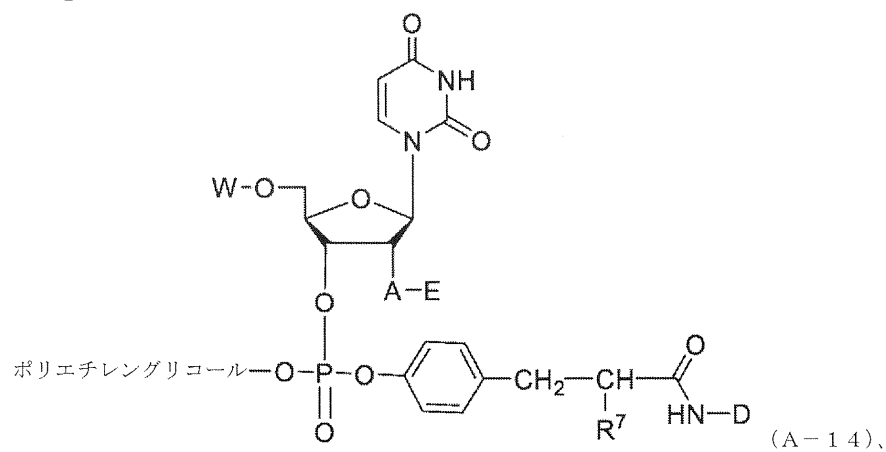


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0113】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-14) :

【化 4 1】



またはその薬学的に許容される塩を有する。

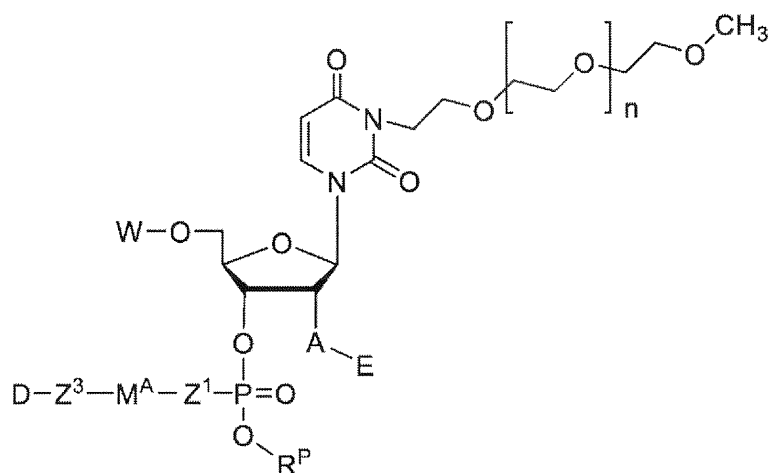
【0114】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-15) :

40

50

【化 4 2】



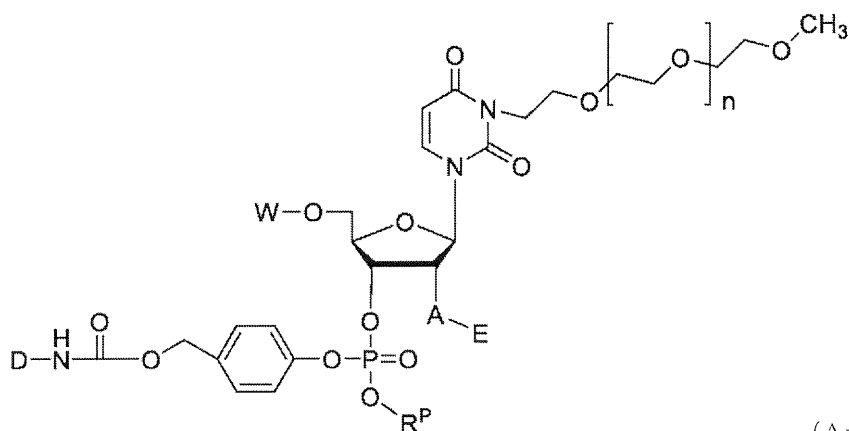
(A-15)、

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0115】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-16) :

【化 4 3】



(A-16)、

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0116】

いくつかの実施形態では、R<sup>P</sup>はC<sub>1</sub>-6アルキルである。

【0117】

いくつかの実施形態では、R<sup>P</sup>はイソプロピルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、R<sup>P</sup>はシアノエチルである。

【0119】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-9a) :

10

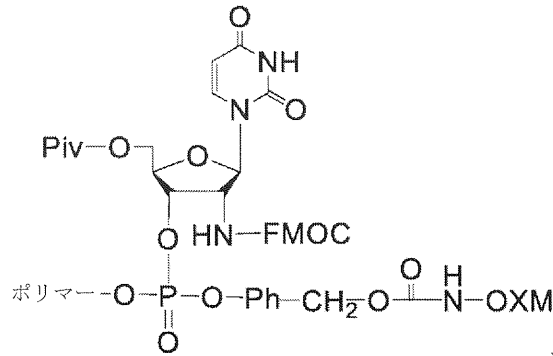
20

30

40

50

## 【化 4 4】



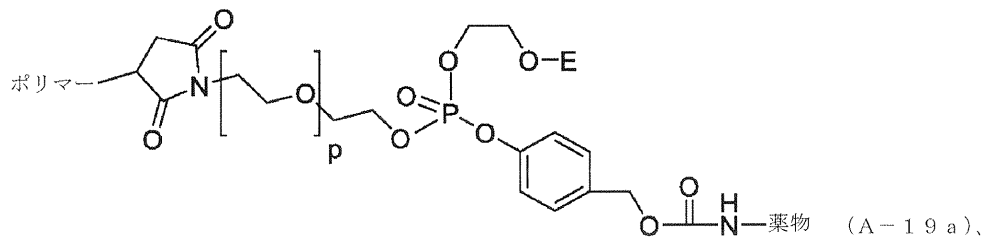
10

またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、OXMはオキシントモジュリンの残基である。

## 【0120】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-19a)：

## 【化 4 5】



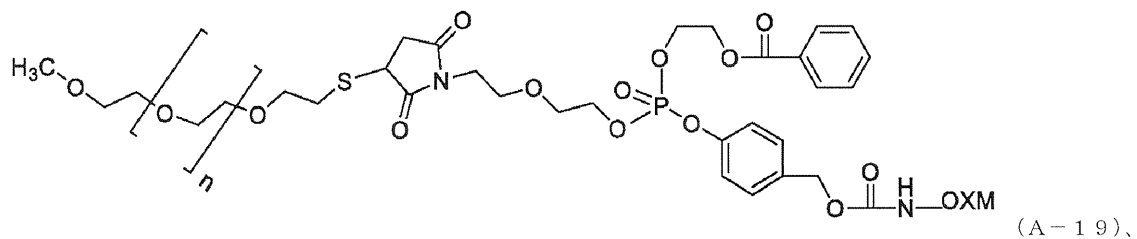
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

## 【0121】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-19)：

## 【化 4 6】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

## 【0122】

いくつかの実施形態では、この文書は、本明細書で記載される化合物のいずれか一つ、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

40

## 【0123】

いくつかの実施形態では、この文書はそれを必要とする被験体において疾患または病状を治療する方法を提供し、方法は、被験体に、治療的有效量の、本明細書で記載される化合物のいずれか一つ、もしくはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を投与することを含む。

## 【0124】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は糖尿病および肥満から選択される。

## 【0125】

50

いくつかの実施形態では、疾患または病状はアレルギーに対する感受性、喘息、および慢性自然蕁麻疹から選択される。

#### 【0126】

別に規定されない限り、本明細書で使用される全ての技術および科学用語は、本出願が関連する分野の当業者により普通に理解されるものと同じ意味を有する。方法および材料は、本出願において使用するために本明細書で記載され；当技術分野で知られている他の、好適な方法および材料もまた、使用することができる。材料、方法、および実施例は例示にすぎず、制限することを意図しない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリ、および他の参考文献はその全体が参照により組み込まれる。矛盾する場合、本明細書が、定義を含めて、制御する。

10

#### 【0127】

本出願の他の特徴および利点は、下記詳細な説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0128】

【図1】 pH 7.5 の 0.1 M リン酸緩衝液中、0.1 U/mL のブタ肝臓エステラーゼによる処理での、ベンゾイルエステル開裂可能部分を有するペグ化コンジュゲートの加水分解の速度を示す折れ線グラフである。

【図2】 生理的 pH 環境をシミュレートする pH 7.4 の 0.2 M リン酸緩衝液による処理での、不安定な  $\beta$ -脱離開裂可能基を有するペグ化コンジュゲートの加水分解の速度を示す折れ線グラフである。

20

【図3】 実施例 13b の mPEG-ホスホトリエステル-オキシントモジュリンコンジュゲートからのオキシントモジュリンの遊離速度を示す折れ線グラフである。

【図4】 実施例 19a の 2-ピロリジンメタノール mPEG コンジュゲートの分解速度を示す折れ線グラフである。

【図5】 37°C での TRIS 緩衝液 pH 8.0 による処理での実施例 20a の 20 kDa PEG コンジュゲートからのリラグルチドの遊離を示す折れ線グラフである。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0129】

#### 定義

30

「 $C_{n-m}$ アルキル」という用語は直鎖アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、など）および分枝鎖アルキル基（例えば、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル、など）を含む。特定の实施形態では、直鎖または分枝鎖アルキルはその骨格中に 12 以下の炭素原子を有する（例えば、直鎖では  $C_{1-12}$ ；分枝鎖では  $C_{3-12}$ ）。例えば、 $C_{1-12}$  という用語は 1 ~ 12 個の炭素原子を含むアルキル基を含む。

#### 【0130】

本明細書で使用では、「 $C_{n-m}$ アルキレン」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、 $n \sim m$  個の炭素を有する二価アルキル連結基を示す。アルキレン基の例としては、エタン-1, 1-ジイル、エタン-1, 2-ジイル、プロパン-1, 1-ジイル、プロパン-1, 3-ジイル、プロパン-1, 2-ジイル、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチルプロパン-1, 3-ジイル、などが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキレン部分は 2 ~ 6、2 ~ 4、2 ~ 3、1 ~ 6、1 ~ 4、または 1 ~ 2 個の炭素原子を含む。

40

#### 【0131】

本明細書では、「 $C_{n-m}$ アルケニル」は、1 つ以上の二重炭素-炭素結合を有し、 $n \sim m$  個の炭素を有するアルキル基を示す。アルケニル基例としては、エテニル、 $n$ -プロペニル、イソプロペニル、 $n$ -ブテニル、sec-ブテニル、などが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2 ~ 6、2 ~ 4、または

50

2～3個の炭素原子を含む。「C<sub>n-m</sub>アルケニレン」という用語は二価アルケニル連結基を示す。

【0132】

本明細書では、「C<sub>n-m</sub>アルコキシ」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、式-O-アルキルの基を示し、アルキル基はn～m個の炭素を有する。アルコキシ基例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、n-プロポキシおよびイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、n-ブトキシおよびtert-ブトキシ）、などが挙げられるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0133】

本明細書では、「C<sub>n-m</sub>アルキルアミノ」という用語は式-NH（アルキル）の基を示し、アルキル基はn～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。アルキルアミノ基の例としては、N-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ（例えば、N-（n-プロピル）アミノおよびN-イソプロピルアミノ）、N-ブチルアミノ（例えば、N-（n-ブチル）アミノおよびN-（tert-ブチル）アミノ）、などが挙げられるが、それらに限定されない。

【0134】

本明細書では、「ジ（C<sub>n-m</sub>-アルキル）アミノ」という用語は式-N（アルキル）<sub>2</sub>の基を示し、2つのアルキル基は各々、独立して、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は独立して1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

【0135】

本明細書では、「チオ」という用語は式SHの基を示す。

【0136】

本明細書では、「アミノ」という用語は式-NH<sub>2</sub>の基を示す。

【0137】

本明細書では、「カルボキシ」または「カルボキシル」という用語は-C（O）OH基を示す。

【0138】

本明細書では、「ハロ」または「ハロゲン」はF、Cl、Br、またはIを示す。いくつかの実施形態では、ハロはF、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、ハロはFまたはClである。

【0139】

nが整数である「n員」という用語は、典型的には環形成原子の数がnである部分における環形成原子の数を説明する。例えば、ペリジニルは6員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは5員ヘテロアリール環の一例であり、ピリジルは6員ヘテロアリール環の一例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレンは10員シクロアルキル基の一例である。

【0140】

本明細書では、「シクロアルキル」は、環化アルキルおよび／またはアルケニル基を含む非芳香族環状炭化水素を示す。シクロアルキル基は、単環または多環（例えば、2、3または4個の縮合環を有する）基およびスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基の環形成炭素原子は任意でオキソまたはスルフィド（例えば、C（O）またはC（S））により置換することができる。シクロアルキルの定義には、非芳香族環状炭化水素に縮合された（すなわち、これと共通した結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、などのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して付着され得る。シクロアルキル基は3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の環形成原子を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアル

10

20

30

40

50

キルは3-12員単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルはC<sub>3-7</sub>単環式シクロアルキルである。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル (norpinyl)、ノルカルニル (norcarnyl)、シクロオクチル、シクロオクテニル、などが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル、またはシクロオクテニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、1または2個のベンゼン環と縮合されたシクロオクテニル環である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは3~8員または3~7員単環式シクロアルキル基（例えば、C<sub>3-8</sub>またはC<sub>3-7</sub>シクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは8~12員二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは8~16員二環式または三環式シクロアルキル（例えば、C<sub>8-16</sub>シクロアルキル）である。

#### 【0141】

本明細書では、「ヘテロアリール」は、硫黄、酸素、および窒素から選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式芳香族複素環を示す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部分中の任意の環形成NはN-オキシドとすることができる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子環員を有する5~10員単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、硫黄および酸素から独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する5~6員単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリール環である。5員ヘテロアリール環は、5個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1つ以上（例えば、1、2、または3）の環原子はN、O、およびSから独立して選択される。例示的な5員ヘテロアリールは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、および1,3,4-オキサジアゾリルである。6員ヘテロアリール環は、6個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1つ以上（例えば、1、2、または3）の環原子はN、O、およびSから独立して選択される。例示的な6員ヘテロアリールはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニルおよびピリダジニルである。「ヘテロアリーレン」という用語は二価ヘテロアリール連結基を示す。

#### 【0142】

「芳香族」という用語は、芳香族特性を有する（すなわち、(4n+2)非局在化π（パイ）電子を有し、nは整数である）1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を示す。

#### 【0143】

「脂肪族」という用語は、炭素原子およびヘテロ原子が開鎖を形成し、芳香族特性を有する多価不飽和環を含まない有機化合物（ポリマーを含む）を示す。脂肪族化合物は線形または環状、飽和または不飽和、直鎖または分枝とすることができる。

#### 【0144】

本明細書では、「ポリマー」という用語は、複数の繰り返しサブユニットを含む巨大分子を示す。

#### 【0145】

「アリール」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、単環式

10

20

30

40

50

または多環式（例えば、2、3または4個の縮合環を有する）であってもよい芳香族炭化水素基を示す。「C<sub>n-m</sub>アリール」という用語はn～m個の環炭素原子を有するアリール基を示す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アリール基は6～約20個の炭素原子、6～約15個の炭素原子、または6～約10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基はフェニルである。「アリーレン」という用語は、二価アリール連結基を示す。

#### 【0146】

本明細書では、「ヘテロシクロアルキル」または「脂肪族複素環」は、O、N、またはSから選択される1つ以上の環形成ヘテロ原子を有する非芳香族単環式または多環式複素環を示す。単環式4員、5員、6員、7員、8員、9員または10員ヘテロシクロアルキル基がヘテロシクロアルキルに含まれる。ヘテロシクロアルキル基はまた、スピロ環を含むことができる。ヘテロシクロアルキル基例としては、ピロリジン-2-オン、1,3-イソキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロフラン、オキサタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンズアザペン（benzazapene）、などが挙げられる。ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子およびヘテロ原子は任意でオキシまたはスルフィド基（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)<sub>2</sub>、など）により置換することができる。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して付着させることができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～2個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環に縮合された（すなわち、これと共通した結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピン、などのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して付着され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1または2つのヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化環員を有する単環式4～6員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化環員を有する単環式または二環式4～10員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは8～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、二環式ヘテロシクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは8～16員ヘテロシクロアルキル（例えば、二環式または三環式ヘテロシクロアルキル）である。いくつかの実施形態では、8～12員二環式ヘテロシクロアルキルは8～12員縮合ヘテロシクロアルキルアリール基または8～12員縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリール基である。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは9～12員二環式ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、9～10員二環式ヘテロシクロアルキルは、9～10員縮合ヘテロシクロアルキルアリール基または9～10員縮合ヘテロシクロアルキルヘテロアリール基である。「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、二価ヘテロシクロアルキル連結基を示す。

#### 【0147】

本明細書では、「個体」または「患者」という用語は同じ意味で使用され、任意の動物、例えば、哺乳類、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを示す。

#### 【0148】

本明細書では、「治療的有効量」という句は、研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められている、組織、系、動物、個体またはヒトにおいて生物学的応答または医薬応答を誘発する、活性化合物または医薬品の量を示す。

## 【0149】

本明細書では「治療する」または「治療」は、1) 疾患を阻止する；例えば、疾患、病状もしくは障害の病態または総体症状を経験または示している個体において疾患、病状もしくは障害を阻止する（すなわち、病態および／または総体症状のさらなる発症を停止させる）、および／または2) 疾患を寛解させる；例えば、疾患、病状もしくは障害の病態または総体症状を経験している、または示している個体において疾患、病状もしくは障害を寛解させる（すなわち、病態および／または総体症状を逆転させる）ことを示す。

## 【0150】

本明細書では、「生物活性分子」または「生物活性薬物」という用語は、生物学的効果を有することができる任意の分子を含む。生物活性分子の例としては、治療薬、小分子、オリゴペプチドおよびポリペプチド、オリゴヌクレオチド、コードDNA配列、アンチセンスDNA配列、mRNA、アンチセンスRNA配列、RNAi、およびsiRNA、炭水化物、脂質、増殖因子、酵素、転写因子、毒素、抗原ペプチド（ワクチンに関して）、抗体（例えば、モノクローナル抗体）、および抗体断片が挙げられる。

## 【0151】

「保護基」および「保護性基」という用語は、化学選択性を得るために、または1つ以上のその後の化学反応において分解を低減させるために、官能基を可逆的に化学的に修飾する部分を示す。好適な保護基は当技術分野でよく知られている（例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版 John Wiley & Sons, New York, N. Y., 1999（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）を参照されたい）。

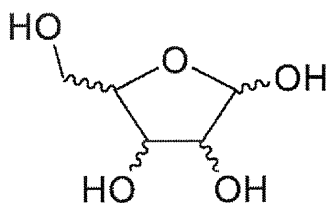
## 【0152】

「脱離基」という用語は、本明細書では、化学反応において、結合電子と共に安定な種として置き換えられる分子または分子フラグメント（例えば、アニオン）を示す。脱離基の例としてはアリールスルホニルオキシ基またはアルキルスルホニルオキシ基、例えばメシレートまたはトシレート基が挙げられる。一般的なアニオン性脱離基としては、ハロゲン化物、例えばCl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、およびI<sup>-</sup>も挙げられる。

## 【0153】

本明細書では、「リボース環系」という用語は、例えば、下記一般構造を有する、任意で置換されたりボフラノース、アラビノフラノース、キシロフラノースまたはリキソフラノース環系を示す：

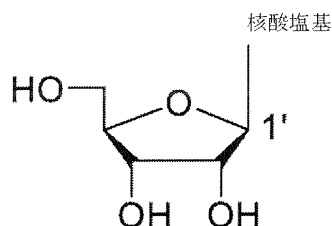
## 【化47】



## 【0154】

いくつかの実施形態では、リボース環系は下記構造：

## 【化48】

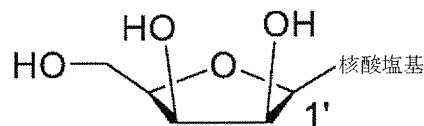


を有する、任意で置換されたりボヌクレオシドの部分を含む。

【0155】

他の実施形態では、リボース環系は、下記構造：

【化49】

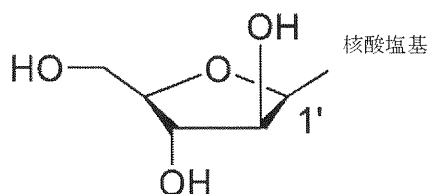


を有する、任意で置換されたリキソヌクレオシドの部分を含む。

【0156】

いくつかの実施形態では、リボース環系は、下記構造：

【化50】

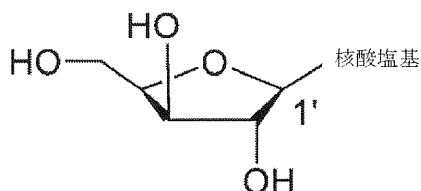


を有する、任意で置換されたアラビヌクレオシドの部分を含む。

【0157】

いくつかの実施形態では、リボース環系は、下記構造：

【化51】



を有する、任意で置換されたキシロヌクレオシドの部分を含む。

【0158】

いくつかの実施形態では、リボヌクレオシド、アラビヌクレオシド、キシロヌクレオシドまたはリキソヌクレオシドにおける核酸塩基は、リボース／リキソース環に1'位で共有結合により付着されたアデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルである。

【0159】

本明細書では、「自壊性」という用語は、化合物またはコンジュゲートの2つの基間で安定な結合形成を提供するが、活性化（例えば、求核攻撃）で不安定になり、部分または残基の迅速な開裂および2つの基の分離につながる、部分または残基を示す。自壊性基の化学は、例えば、Alouane, A. et al., “Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications”, Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 7492-7509およびKolakowski, R. V. et al., “The methylene alkoxy carbamate self-immolative unit: Utilization of the targeted delivery of alcohol-containing payloads with antibody-drug conjugates”, Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55, 7948-7951において記載される。

【0160】

本明細書では、「任意で置換された」という用語は、指定された原子、通常、炭素、酸素、または窒素原子上の1つ以上の水素が指定された置換基で置き換えられ得る基（例え

10

20

30

40

50

ば、アルキル基、シクロアルキル基、アルキレン基、アリール基、ヘテロアリール基、など)を示し、ただし、指定された原子の標準原子価を超えないこと、置換により安定な化合物が得られることを条件とする。置換基がケトまたはオキソ(すなわち、=O)である場合、その原子上の2つの水素が置き換えられる。1つ以上の置換基は、C<sub>1</sub>–6アルキル、C<sub>1</sub>–4ハロアルキル、C<sub>3</sub>–7シクロアルキル、C<sub>2</sub>–6アルケニル、C<sub>2</sub>–6アルキニル、C<sub>6</sub>–10アリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、置換された5~14員ヘテロアリール、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、C(O)R<sup>a</sup>、C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、C(O)OR<sup>a</sup>、OC(O)R<sup>a</sup>、OC(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、N<sub>3</sub>、NHR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、およびS(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>から独立して選択することができ、式中、各R<sup>a</sup>は、H、C<sub>1</sub>–6アルキル、C<sub>3</sub>–7シクロアルキル、C<sub>6</sub>–10アリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、置換された5~14員ヘテロアリール、C<sub>1</sub>–4ハロアルキル、C<sub>2</sub>–6アルケニルおよびC<sub>2</sub>–6アルキニルから独立して選択される。

#### 【0161】

いくつかの実施形態では、1つ以上の任意的な置換基はC<sub>1</sub>–6アルキル、C<sub>1</sub>–4ハロアルキル、OH、NO<sub>2</sub>、CNおよびアセチルから選択される。

#### 【0162】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基はSHである。

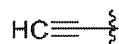
#### 【0163】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基はアジド(N<sub>3</sub>)である。

#### 【0164】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基は式：

#### 【化52】

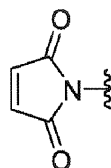


の基である。

#### 【0165】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基は式：

#### 【化53】



のマレイミドである。

#### 【0166】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基はシクロオクチンであり、例えば、ジベンゾシクロオクチン(DBCO)、ジフルオロベンゾシクロオクチン(DIFBO)、ビアリールアザシクロオクチノン(BARAC)、ジベンゾシクロオクチン(DIBO)、ニフッ素化シクロオクチン(DIFO)、一フッ素化シクロオクチン(MOFFO)、ジメトキシアザシクロオクチン(DIMAC)またはアリールなしの(aryl-less)オクチン(ALO)であり、その各々が任意で、1、2、3、4または5つの、本明細書で記載される任意的な置換基で置換される。

#### 【0167】

いくつかの実施形態では、任意的な置換基は、下記からなる群より選択されるシクロオクチンである：

10

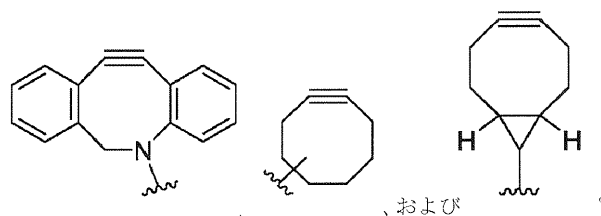
20

30

40

50

【化 5 4】



【0168】

本明細書では、「約」という用語は、実験誤差による変動を説明することが意味される。本明細書では、単数形「1つの (a, an)」および「その (the)」は文脈で明確に別記されない限り、複数の指示対象を含む。

10

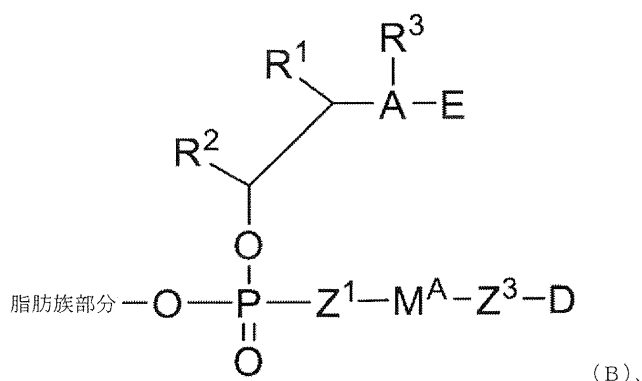
【0169】

化合物

式 (B) の化合物

1つの一般の態様では、本出願は式 (B) の化合物：

【化 5 5】



20

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

脂肪族部分はポリマー、 $R^P$ 、および下記から選択される基から選択され：

30

ポリマー— $L-(CH_2)_m$ —およびポリマー— $L-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —；

$R^P$ は任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{1-3}$ アルキル— $O-(CH_2-CH_2-O)_p-(CH_2)_m$ —、および任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキルから選択され；

$L$ は連結基であり；

$m$ および $p$ は各々独立して1～10の整数であり；

$D$ は生物活性薬物の残基であり；

$Z^1$ はO、S、およびN ( $R^N$ ) から選択され；

$Z^3$ はOおよびN ( $R^N$ ) から選択されるか、または $Z^3$ は存在せず；

40

$A$ はOまたはNであり、 $A$ がOである場合、 $R^3$ は存在せず；

$R^N$ はHおよび任意で置換された $C_{1-6}$ アルキルから選択され；

$R^3$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから選択されるか、または

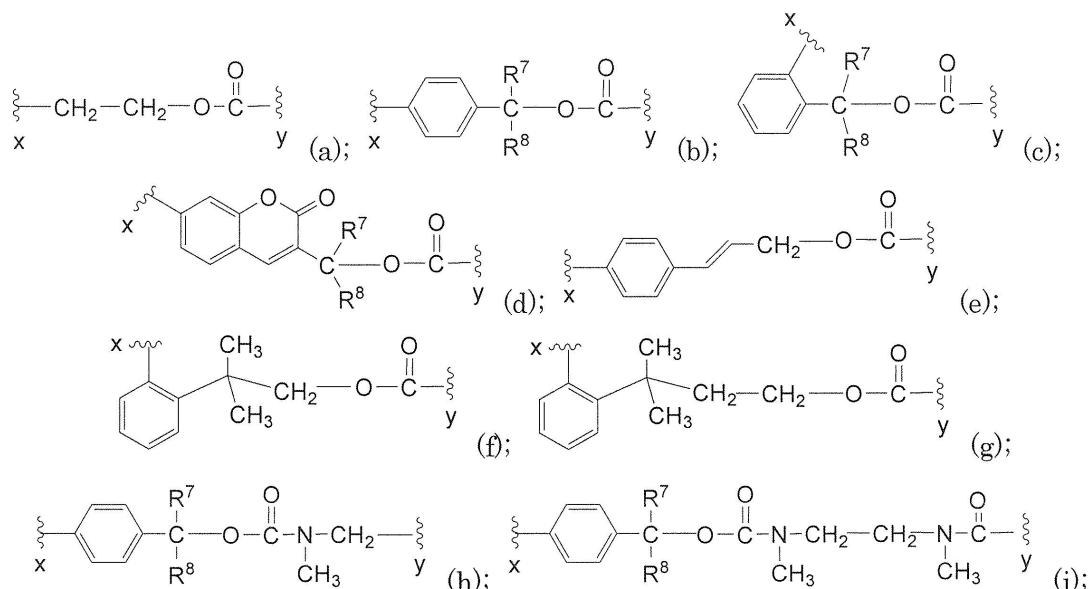
$R^3$ および $R^1$ は、 $A$ および $R^1$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～7員脂肪族複素環を形成するか；または

$R^3$ および $R^2$ は、 $A$ 、 $R^1$ が付着した炭素原子、および $R^2$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成し；

$M^A$ は式 (a) ～ (i) のいずれか一つを有する自壊性基であり：

50

## 【化 5 6】



10

20

式中、 $x$  は  $Z^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $Z^3$  への付着点を示し；

$R^1$  および  $R^2$  は水素、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された 5～14 員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環、任意で置換された 4～7 員脂肪族複素環、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールまたは任意で置換された 5～14 員ヘテロアリールを形成するか；

あるいは  $R^1$  および  $R^2$  は一緒に、リボース環系を形成し；

$R^7$  および  $R^8$  は H および  $C_{1-6}$  アルキルから独立して選択され；

E は開裂可能な部分である。

30

## 【0170】

式 (B) のいくつかの実施形態では、 $R^P$ 、L、m、p、D、 $Z^1$ 、 $Z^3$ 、A、 $R^N$ 、M、A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  および E は式 (A) の化合物について本明細書で記載される通りであり、 $R^3$  は H および  $C_{1-6}$  アルキルから選択されるか、または

$R^3$  および  $R^1$  は、A および  $R^1$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4～7 員脂肪族複素環を形成するか；または

$R^3$  および  $R^2$  は、A、 $R^1$  が付着した炭素原子、および  $R^2$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4～8 員脂肪族複素環を形成する。

## 【0171】

式 (B) のいくつかの実施形態では、A は N である。他の実施形態では、A は O である。

40

## 【0172】

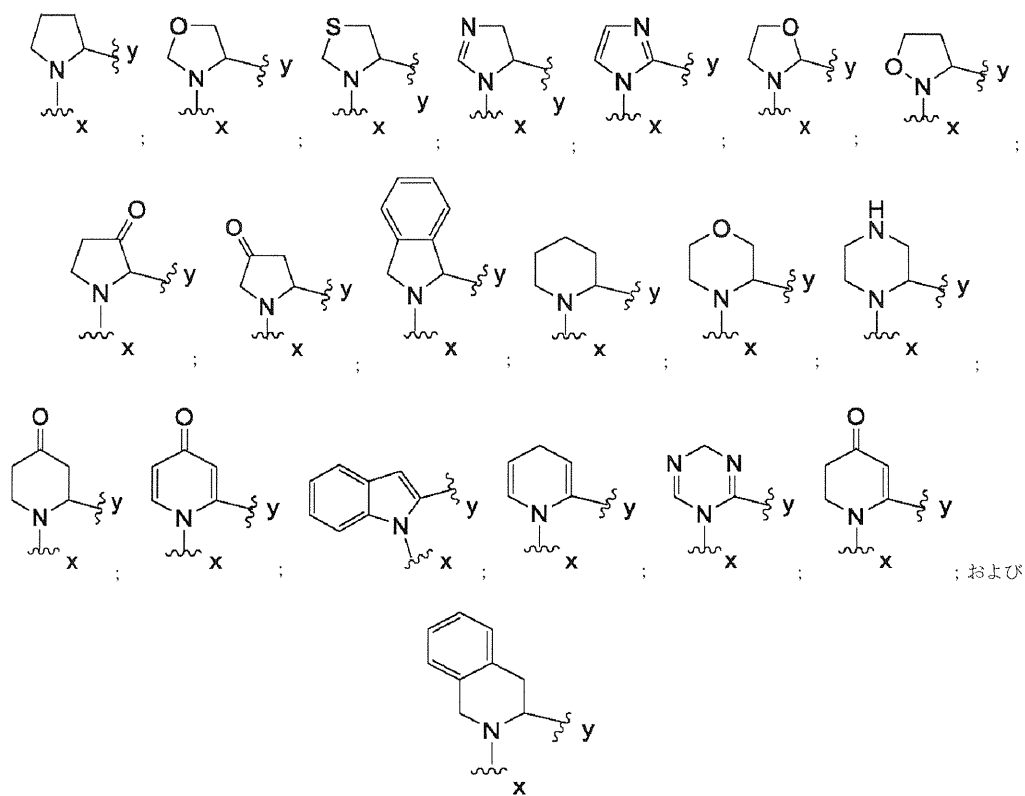
式 (B) のいくつかの実施形態では、A は  $NR^3$  である。

## 【0173】

式 (B) のいくつかの実施形態では、A が  $NR^3$  である場合、 $R^3$  および  $R^1$  は、A および  $R^1$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4～7 員脂肪族複素環を形成する。これらの実施形態のいくつかの態様では、4～7 員脂肪族複素環は下記からなる群より選択され：

50

【化 5 7】



10

20

式中、 $x$ は、Eへの付着点を示し、 $y$ は、 $R^1$ が付着した炭素原子への付着点を示す。

【0174】

式(B)のいくつかの実施形態では、Aが $NR^3$ である場合、 $R^3$ および $R^2$ は、A、 $R^1$ が付着した炭素原子、および $R^2$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成する。

【0175】

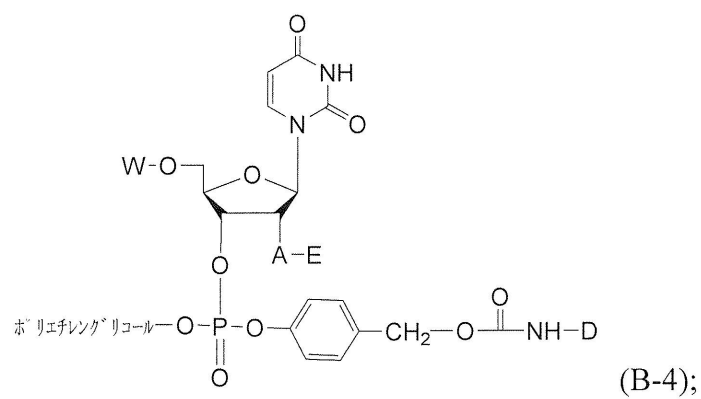
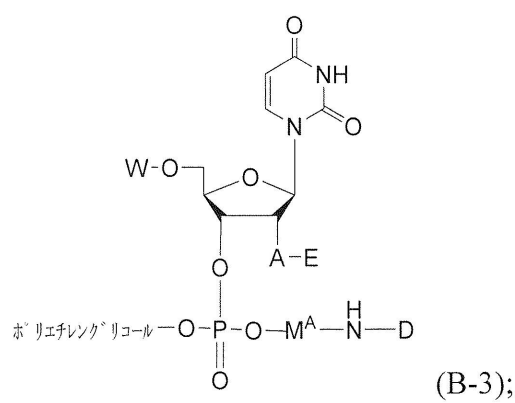
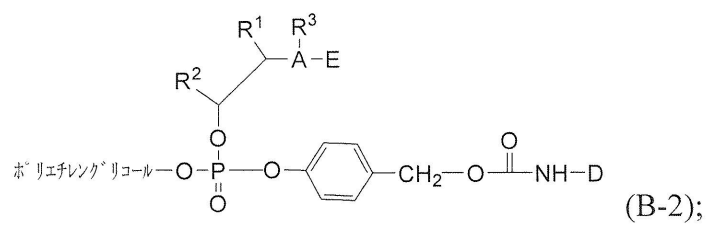
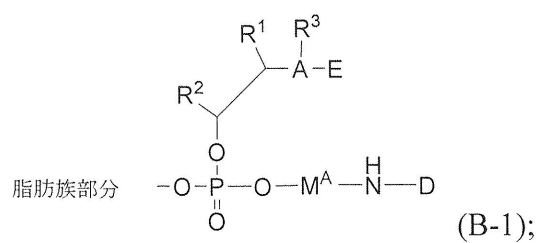
いくつかの実施形態では、式(B)の化合物は下記式のいずれか一つ：

30

40

50

【化 5 8】



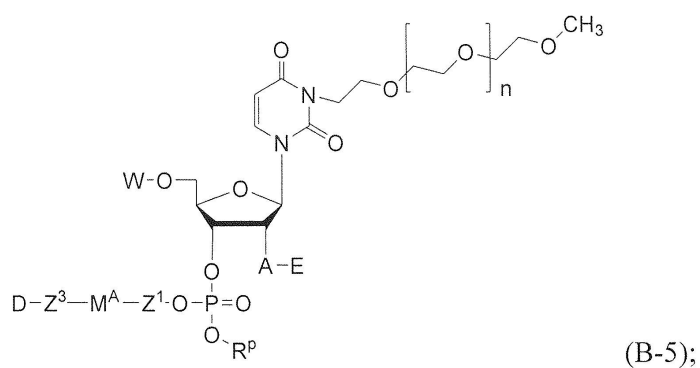
10

20

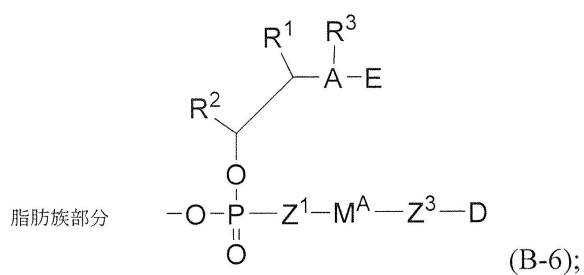
30

40

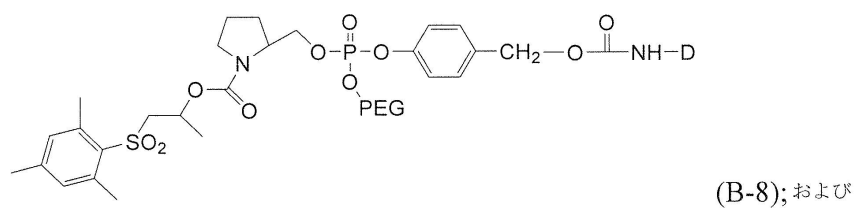
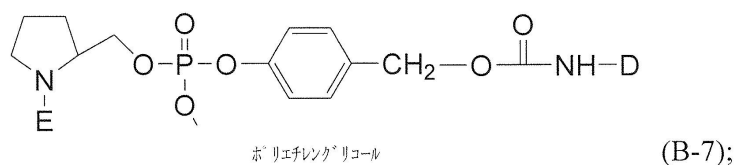
50



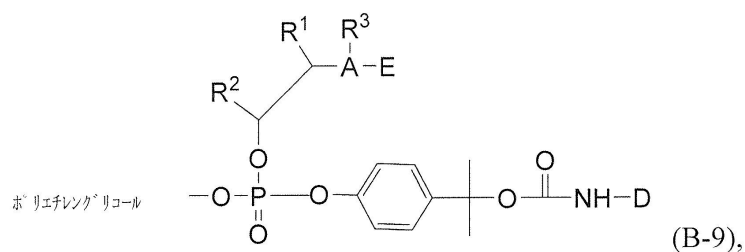
10



20



30



40

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施形態では、式 (B) の化合物は本明細書で記載される式 (A) の化合物のいずれか一つである。

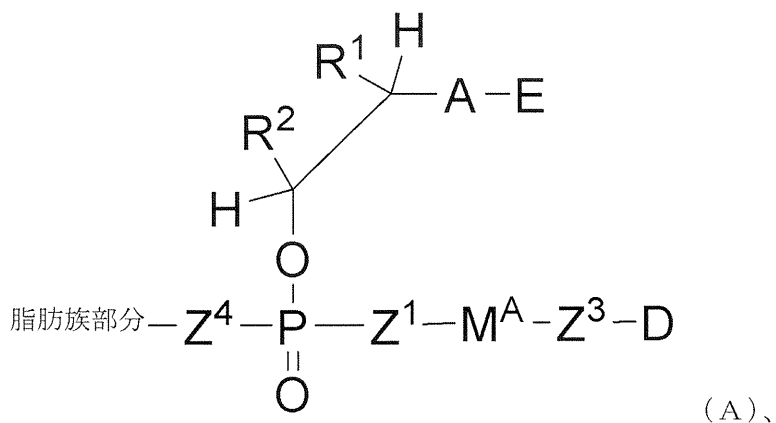
【 0 1 7 7 】

式 (A) の化合物

1つの一般的な態様では、本出願は式 (A) の化合物：

50

【化 5 9】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

脂肪族部分はポリマー、 $\text{R}^{\text{P}}$ 、および下記から選択される基から選択され：

ポリマー— $\text{L} - (\text{CH}_2)_m$ —およびポリマー— $\text{L} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m$ —；

$\text{R}^{\text{P}}$ は任意で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $\text{C}_{1-3}$ アルキル— $\text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m$ —、および任意で置換された $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルから選択され；

20

$\text{L}$ は連結基であり；

$m$ および $p$ は各々独立して1～10の整数であり；

$\text{D}$ は生物活性薬物の残基であり；

$\text{Z}^1$ は $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択され；

$\text{Z}^3$ は $\text{O}$ および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択されるか、または $\text{Z}^3$ は存在せず；

$\text{Z}^4$ は $\text{O}$ および $\text{S}$ から選択され；

$\text{A}$ は $\text{O}$ および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択され；

$\text{R}^{\text{N}}$ は $\text{H}$ および任意で置換された $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択され；

$\text{M}^{\text{A}}$ は下記から選択されるジラジカルであり：

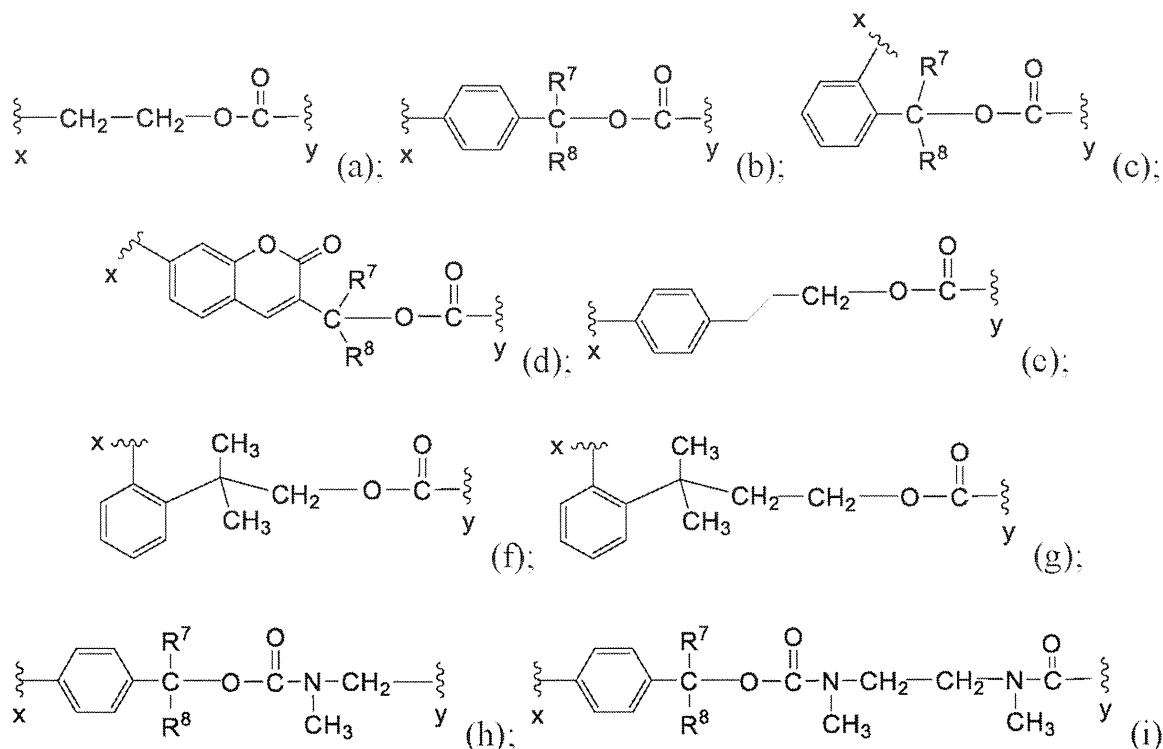
30

a) 式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基：

40

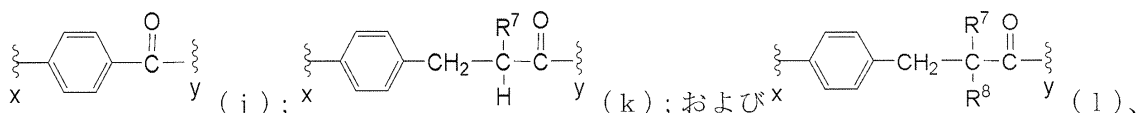
50

## 【化 6 0】



式中、 $x$  は  $Z^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $Z^3$  への付着点を示す；および  
 b) 式 (j) ~ (l) のいずれか一つから選択される安定なジラジカル：

## 【化 6 1】



式中、 $x$  は  $Z^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $Z^3$  への付着点を示す；

$R^1$  および  $R^2$  は水素、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、 $R^1$  および  $R^2$  は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環、任意で置換された 4 ~ 7 員脂肪族複素環、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールまたは任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールを形成するか；

あるいは  $R^1$  および  $R^2$  は一緒に、リボース環系を形成し；

$R^7$  および  $R^8$  は、H、 $C_{1-6}$  アルキル、アミノ、( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、ジ- ( $C_{1-6}$  アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から独立して選択され；

E は開裂可能な部分である。

## 【0178】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分はポリマー、 $R^P$ 、および式ポリマー-L-( $CH_2$ ) $_m$ -の基から選択され； $R^P$  は任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルおよび任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキルから選択され； $m$  は 1 ~ 10 の整数である。

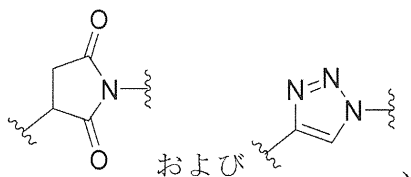
## 【0179】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、D は本明細書で記載される生物活性薬物のいずれか一つの残基である（例えば、D は治療タンパク質または小分子薬物の残基である）。

【0180】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は式：ポリマー-L- $(CH_2)_m$ -の基である。これらの実施形態のいくつかの態様では、Lは、ヘテロシクロアキレン（heterocycloalkylene）またはヘテロアリーレンを含む連結基である。例えば、Lはスクシンイミドまたはトリアゾールを含む連結基である。いくつかの実施形態では、Lは下記式のいずれか一つの連結基であり：

【化62-1】



10

式中、

【化62-2】

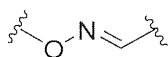


は連結基のポリマーまたは $CH_2$ 基への付着点を示す。

【0181】

いくつかの実施形態では、連結基Lは式：

【化63-1】



の連結基であり、

式中、

【化63-2】



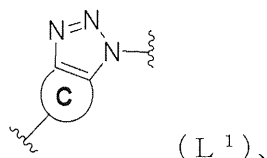
30

は連結基のポリマーまたは $CH_2$ 基への付着点を示す。

【0182】

いくつかの実施形態では、Lは式（ $L^1$ ）の基を含み：

【化64-1】



40

式中、環Cは任意で置換された $C_{8-16}$ シクロアルキルおよび任意で置換された8-16員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

【化64-2】



は連結基のポリマーまたは $CH_2$ 基への付着点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $C_{8-16}$ シクロアルキルは、1または2つのベンゼン環と任意で縮合されたシクロオクテニルである。これらの実施形態の他の態様では、 $C_{8-16}$ シクロアルキルは任意

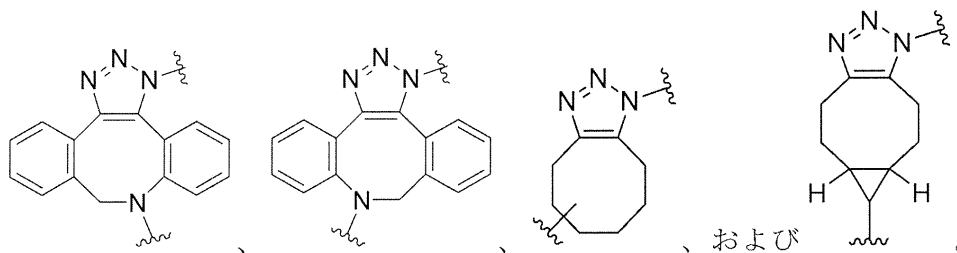
50

で1、2または3つの、ハロゲン、OH、C<sub>1</sub>–<sub>3</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>–<sub>3</sub>アルコキシから選択される置換基で置換されたシクロオクテニルである。例えば、シクロオクテニルは、1もしくは2つのフルオロで、または1もしくは2つのメトキシ基で置換され得る。

【0183】

いくつかの実施形態では、式(L<sup>1</sup>)の基は下記式のいずれか一つから選択される：

【化65】

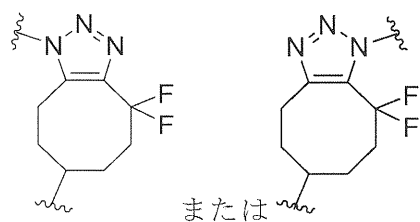


10

【0184】

いくつかの実施形態では、式(L<sup>1</sup>)の基は

【化66】



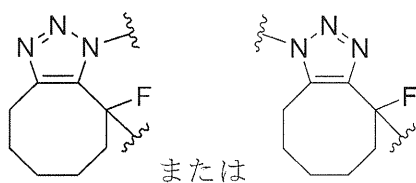
20

である。

【0185】

いくつかの実施形態では、式(L<sup>1</sup>)の基は

【化67】



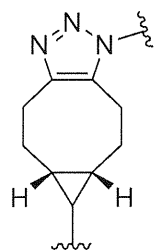
30

である。

【0186】

いくつかの実施形態では、式(L<sup>1</sup>)の基は

【化68】



40

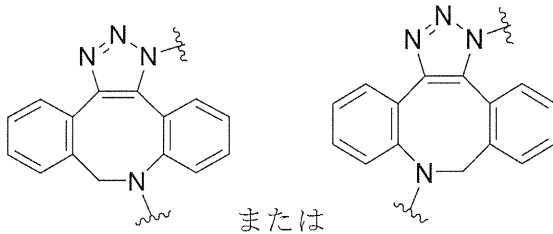
である。

【0187】

いくつかの実施形態では、式(L<sup>1</sup>)の基は

50

## 【化 6 9】



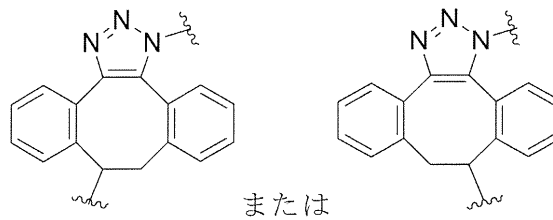
である。

## 【0188】

10

いくつかの実施形態では、式 (L<sup>1</sup>) の基は

## 【化 7 0】



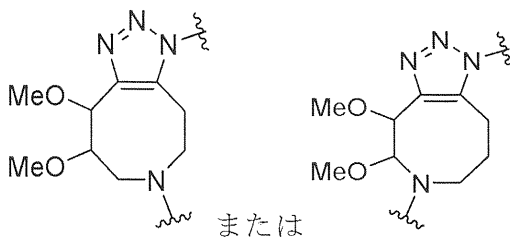
である。

20

## 【0189】

いくつかの実施形態では、式 (L<sup>1</sup>) の基は

## 【化 7 1】



である。

30

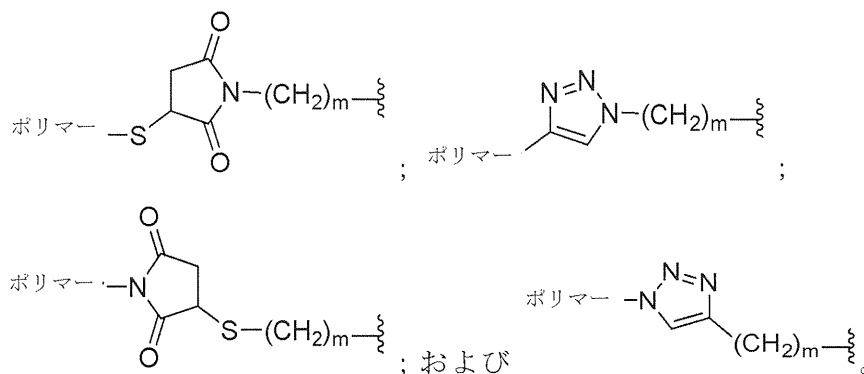
## 【0190】

いくつかの実施形態では、mは1～6の整数である。例えば、mは1、2、3、4、5、または6である。いくつかの実施形態では、mは1～4の整数である。

## 【0191】

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は下記式のいずれか一つである：

## 【化 7 2】



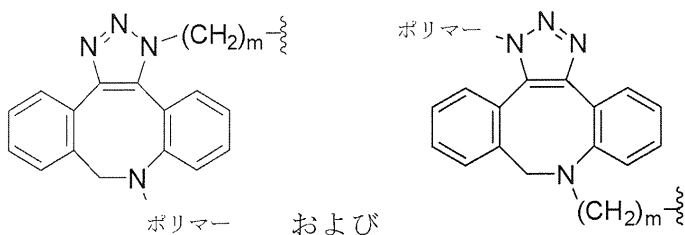
40

## 【0192】

50

いくつかの実施形態では、脂肪族部分は下記式のいずれか一つである：

【化 7 3】



10

。

【0193】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分はポリマー（例えば、本明細書で記載されるポリマーのいずれか一つ）である。脂肪族部分中のポリマーはポリ（アルキレングリコール）、ポリ（オキシエチル化ポリオール）、ポリ（オレフィンアルコール）、ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリオキサゾリン、またはそれらのコポリマーから選択することができる。いくつかの実施形態では、脂肪族部分中のポリマーはポリエチレングリコールである。例えば、脂肪族部分は線形ポリエチレングリコールまたは分枝ポリエチレングリコールを含む。

【0194】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、脂肪族部分は  $R^P$  である。いくつかの実施形態では、 $R^P$  は任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルまたは任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキルである。例えば、 $R^P$  は  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  シアノアルキルおよび  $C_{3-7}$  シクロアルキルから選択される。脂肪族部分が  $R^P$  である場合、脂肪族部分は、 $C_{1-6}$  アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、アミルまたはヘキシル）とすることができる。例えば、脂肪族部分はシアノエチルとすることができる。いくつかの実施形態では、脂肪族部分は 2-シアノエチルとすることができる。他の実施形態では、脂肪族部分は  $C_{3-7}$  シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル）である。いくつかの実施形態では、 $R^P$  はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、 $R^P$  はシアノエチルである。

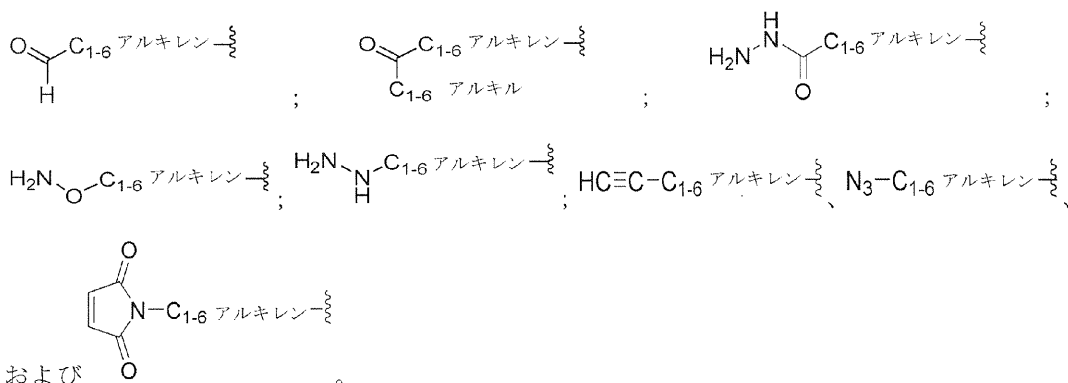
20

30

【0195】

いくつかの実施形態では、 $R^P$  は下記式のいずれか一つの基から選択される：

【化 7 4】



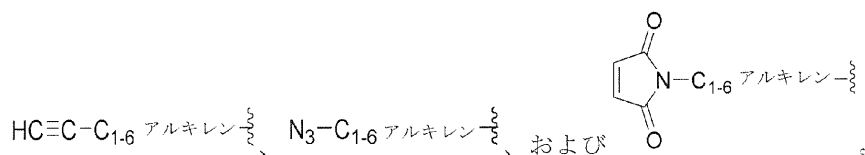
40

【0196】

いくつかの実施形態では、 $R^P$  は下記式のいずれか一つの基から選択される：

50

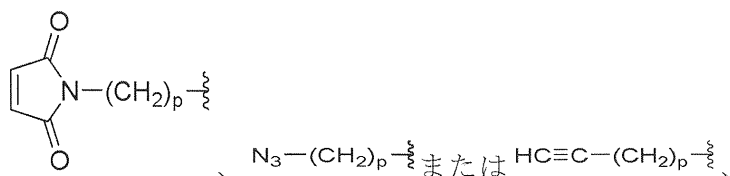
## 【化 7 5】



## 【0 1 9 7】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{P}}$  は式：

## 【化 7 6】



10

の置換された  $\text{C}_{1-6}$  アルキルであり、

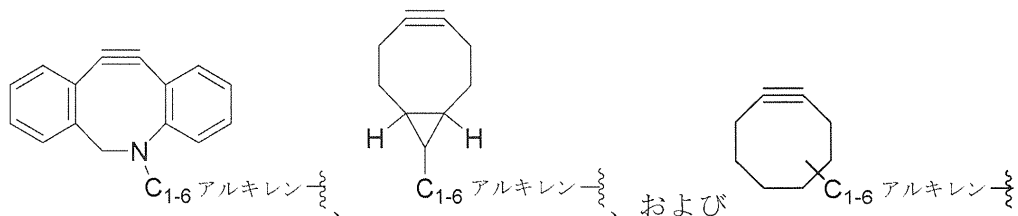
式中、 $p$  は 1 ~ 6 の整数である。例えば、 $p$  は 1、2、3、4、5 または 6 である。いくつかの実施形態では、 $p$  は 1 ~ 4 の整数である。

## 【0 1 9 8】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{P}}$  は下記式のいずれか一つから選択される：

20

## 【化 7 7】

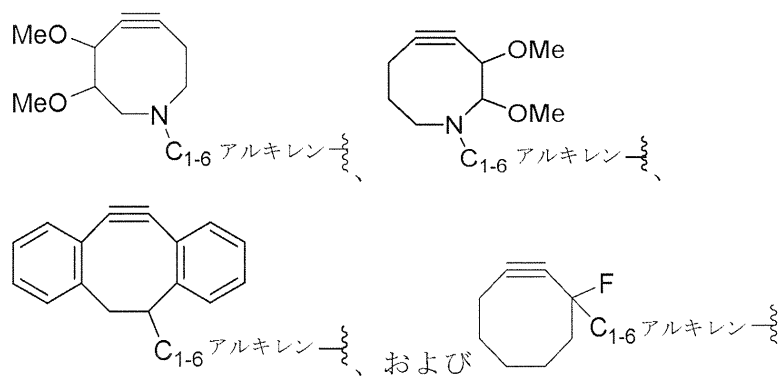


## 【0 1 9 9】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{P}}$  は下記式のいずれか一つから選択される：

30

## 【化 7 8】



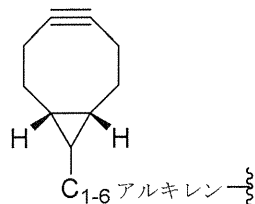
40

## 【0 2 0 0】

いくつかの実施形態では、 $\text{R}^{\text{P}}$  は

50

## 【化 7 9】

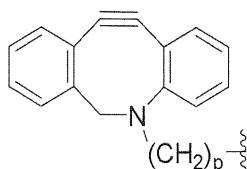


である。

## 【0 2 0 1】

いくつかの実施形態では、 $R^P$  は

## 【化 8 0】



であり、

式中、 $p$  は 1 ～ 6 の整数である。

## 【0 2 0 2】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $Z^1$  は O、S、および N ( $R^N$ ) から選択される。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は O である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は NH である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は N ( $C_{1-6}$  アルキル) である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は S である。

## 【0 2 0 3】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $Z^3$  は O および N ( $R^N$ ) から選択される。いくつかの実施形態では、 $Z^3$  は存在しない。いくつかの実施形態では、 $Z^3$  は O である。いくつかの実施形態では、 $Z^3$  は NH である。いくつかの実施形態では、 $Z^3$  は N ( $C_{1-6}$  アルキル) である。

## 【0 2 0 4】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $Z^1$  は O であり、 $Z^3$  は NH である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は NH であり、 $Z^3$  は O である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は O であり、 $Z^3$  は存在しない。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は O であり、 $Z^3$  は O である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は NH であり、 $Z^3$  は NH である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は NH であり、 $Z^3$  は存在しない。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は S であり、 $Z^3$  は O である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は S であり、 $Z^3$  は NH である。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は S であり、 $Z^3$  は存在しない。

## 【0 2 0 5】

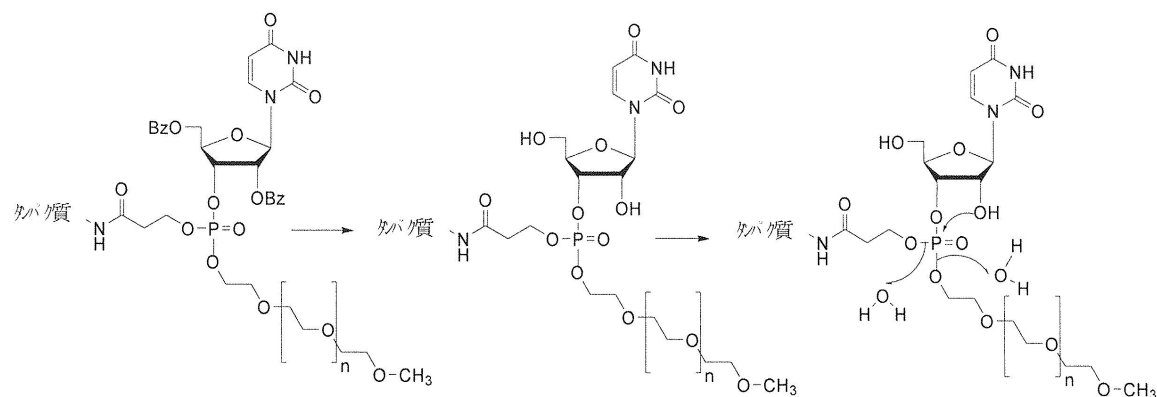
式 (A) のいくつかの実施形態では、 $Z^4$  は O である。式 (A) の他の実施形態では、 $Z^4$  は S である。

## 【0 2 0 6】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $M^A$  は、単独で、または  $Z^1$  と一緒に、式 (A) または式 (B) におけるリン原子上での求核攻撃で、 $M^A$  ( $Z^3 - D$  と共に) が本明細書で記載される脂肪族部分のいずれの一つよりも良好な脱離基を生成させることを特徴とするジラジカルである。例えば、下記スキーム 2 に示されるように、リボース単位の 2' ヒドロキシル基によるリン原子上での求核攻撃で、2-ヒドロキシプロピオネートおよびポリエチレングリコール断片の両方が同様に良好な脱離基を生成させ、求核置換反応は非選択的である。

スキーム 2

## 【化 8 1】



10

## 【0207】

対照的に、本明細書で記載される式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $-Z^1-M^A-$ 断片を含む基は、脂肪族部分 (例えば、ポリエチレングリコール) より良好な脱離基であり、そのため、スキーム 2 と比べて同様の条件下で、リボース単位の 2' ヒドロキシル基によるリン原子上での求核攻撃で、ポリエチレングリコール断片は、共有結合によりリン原子に付着したままであり、 $-Z^1-M^A-$ 断片を含む基は選択的に開裂される。

20

## 【0208】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $M^A$  は、単独で、または  $Z^1$  と一緒に、式 (A) または式 (B) におけるリン原子上での求核攻撃で、 $M^A$  ( $Z^3-D$  と共に) がポリエチレングリコールより良好な脱離基を生成させることを特徴とするジラジカルである。いくつかの実施形態では、式  $H-Z^1-M^A-Z^3-D$  により表される  $Z^1-M^A-Z^3-D$  部分の共役酸は、式 (A) または式 (B) の化合物にコンジュゲートされている脂肪族部分の共役酸よりも低い  $pK_a$  値を有する。いくつかの実施形態では、 $H-Z^1-M^A-Z^3-D$  基は、ポリエチレングリコールまたはアルコールよりも低い  $pK_a$  値を有する。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $Z^1$  は酸素であり、 $M^A$  は芳香族部分を含む (例えば、 $M^A$  はフェニレンを含む)。いくつかの実施形態では、 $Z^1$  は窒素であり、 $M^A$  は芳香族部分を含み (例えば、 $M^A$  はフェニレンを含み)、式  $H-Z^1-M^A-Z^3-D$  の化合物の共役塩基は、 $M^A$  の芳香環中への、 $Z^1$  の窒素原子上の孤立電子対の電子の非局在化のために、本明細書で記載される脂肪族部分のいずれの一つより良好な脱離基である。

30

## 【0209】

いくつかの実施形態では、式 (A) または式 (B) の化合物は、単一の壊性官能基を含む。式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、 $M^A$  は自壊性基である。いくつかの実施形態では、 $M^A$  は、例えば、Alouane, A. et al., "Self-immolative spacers: kinetic aspects, structure-property relationships, and applications", Angew. Chem. Int. Ed., 2015, 54, 7492-7509 において記載される自壊性基のいずれか一つである。他の実施形態では、 $M^A$  は例えば、Kolakowski, R. et al., "The Methylene Alkoxy Carbamate Self-Immolative Unit: Utilization for the Targeted Delivery of Alcohol-Containing Payloads with Antibody-Drug Conjugates", Angew. Chem. Int. Ed., 2016, 55 (28), 7948-7951 に記載される自壊性基のいずれか一つである。

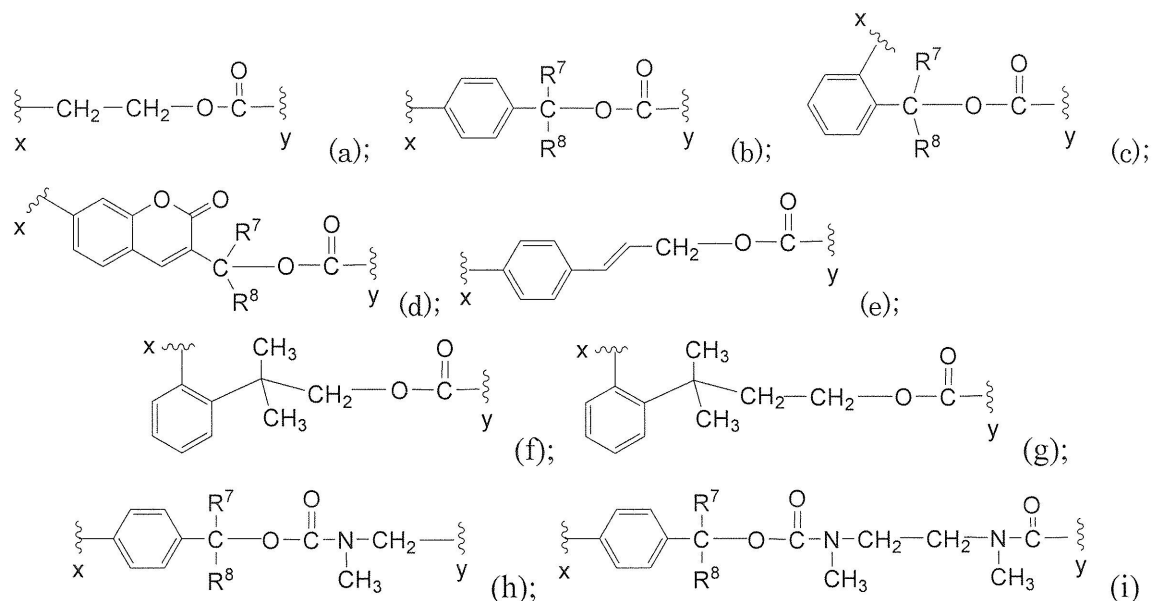
40

## 【0210】

50

いくつかの実施形態では、 $M^A$ は式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基であり：

【化82】



10

20

式中、 $x$ は $Z^1$ への付着点を示し、 $y$ は $Z^3$ への付着点を示す。

【0211】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の開裂が分解反応のカスケード(例えば、本明細書に記載される加水分解カスケード)を発生させ、最終的に下記に至らしめることを特徴とする：

i)  $Z^3$ が存在する場合、化合物 $HZ^3-D$ の共役塩基の遊離；または

ii)  $Z^3$ が存在しない場合、化合物 $HO-(C=O)-D$ の共役塩基の遊離。

【0212】

いくつかの実施形態では、式 $HZ^3-D$ の化合物の共役塩基は式 $-Z^3-D$ の部分である。いくつかの実施形態では、式 $HO-(C=O)-D$ の化合物の共役塩基は、式 $-O-(C=O)-D$ の部分である。

30

【0213】

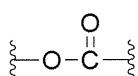
式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $Z^3$ が存在し(例えば、 $Z^3$ はOまたはNHである)、 $M^A$ は自壊性基である。いくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の開裂が分解反応のカスケードを発生させ、最終的に、化合物 $HZ^3-D$ の共役塩基の遊離に至らしめることを特徴とする。

【0214】

これらの実施形態のいくつかの態様では、 $P-Z^1$ 結合の開裂により、 $Z^1=M^A$ 、 $CO_2$ および化合物 $HZ^3-D$ の共役塩基の形成が得られ、 $M^A$ は自壊性基(例えば、式(a)～(g)のいずれかの自壊性基)の断片であり、これは式：

40

【化83】



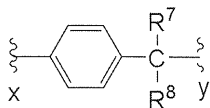
の部分欠く。

【0215】

1つの例では、 $M^A$ は式(b)の自壊性基であり、 $M^A$ は式：

50

## 【化 8 4】



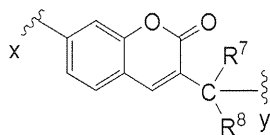
の断片であり、

式中、 $x$  は  $Z^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $Z^3$  への付着点を示す。

## 【0 2 1 6】

1つの例では、 $M^A$  は式 (d) の自壊性基であり、 $M^{A'}$  は式：

## 【化 8 5】



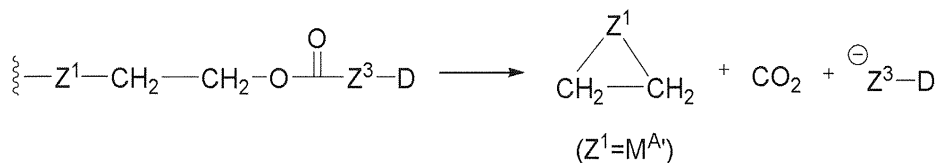
の断片であり、

式中、 $x$  は  $Z^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $Z^3$  への付着点を示す。

## 【0 2 1 7】

いくつかの実施形態では、化合物  $Z^1 = M^A$  では、 $Z^1$  と  $M^A$  の間の第 2 の結合は  $Z^1$  および  $M^A$  基の原子のいずれか一つを連結させる。例えば、 $M^A$  が式 (a) の自壊性基である場合、 $Z^1$  と  $M^A$  の間の第 2 の結合は、 $Z^1$  および式 (a) の、分解反応前に  $Z^1$  に対して  $\beta$  位にある炭素原子を連結させる：

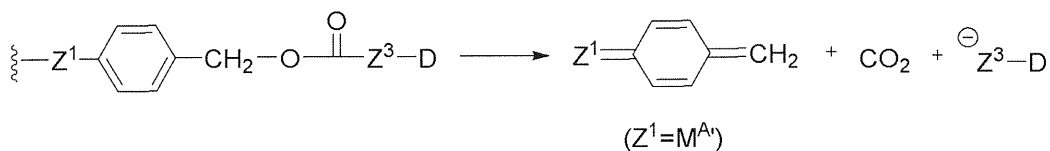
## 【化 8 6】



## 【0 2 1 8】

化合物  $Z^1 = M^A$  の別の例では、 $M^A$  が式 (b-1) の自壊性基である場合、 $Z^1$  と  $M^A$  の間の第 2 の結合は、 $Z^1$  および  $M^A$  における、 $Z^1$  が付着した炭素原子を連結させ、 $M^A$  における残りの結合は非局在化される：

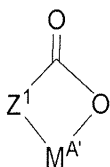
## 【化 8 7】



## 【0 2 1 9】

上記実施形態の他の態様では、 $P - Z^1$  結合の開裂により、化合物  $H Z^3 - D$  の共役塩基および式：

## 【化 8 8】



の化合物の形成が得られる。

## 【0220】

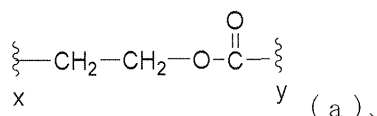
式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $Z^3$ は存在せず、 $M^A$ は自壊性基である。いくつかの実施形態では、自壊性基は、 $P-Z^1$ 結合の開裂は分解反応のカスケードを発生させ、最終的に、化合物 $HO-(C=O)-D$ の共役塩基の遊離に至らしめることを特徴とする。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $P-Z^1$ 結合の開裂により、 $Z^1=M^A$  (本明細書で記載される通り) および化合物 $HO-(O=C)-D$ の共役塩基の形成が得られる。

## 【0221】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $Z^1$ はSであり、 $M^A$ は式(a)の自壊性基であり：

10

## 【化89】



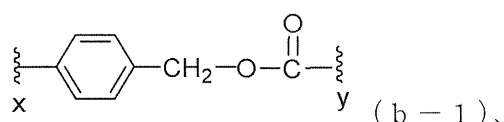
式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

## 【0222】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、式(b)の自壊性基は式(b-1)を有し：

20

## 【化90】



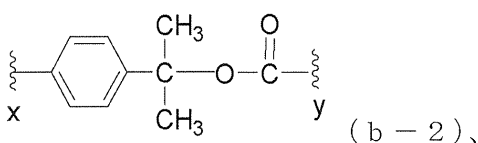
式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

## 【0223】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、式(b)の自壊性基は式(b-2)を有し：

30

## 【化91】



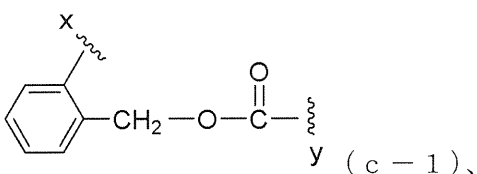
式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

## 【0224】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、式(c)の自壊性基は式(c-1)を有し：

40

## 【化92】



式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

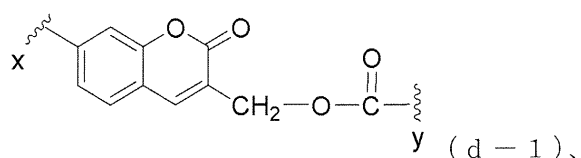
## 【0225】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、式(d)の自壊性基は式(d-1

50

)を有し:

【化93】



式中、xはZ<sup>1</sup>への付着点を示し、yはZ<sup>3</sup>への付着点を示す。

【0226】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はOまたはNHであり、M<sup>A</sup>は式(b)~(i)のいずれか一つの自壊性基である。いくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はOまたはNHであり、Z<sup>3</sup>は存在せず、M<sup>A</sup>は式(b)~(i)のいずれか一つの自壊性基である。

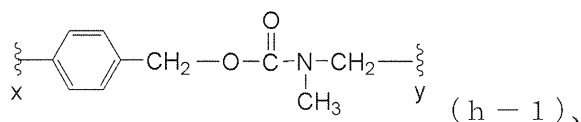
【0227】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はOまたはNHであり、Z<sup>3</sup>は存在せず、M<sup>A</sup>は式(b)(式中、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は各々C<sub>1-6</sub>アルキルである)、または式(b-2)の自壊性基である。

【0228】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はOであり、Z<sup>3</sup>はOであり、M<sup>A</sup>は式(h-1)の自壊性基であり:

【化94】

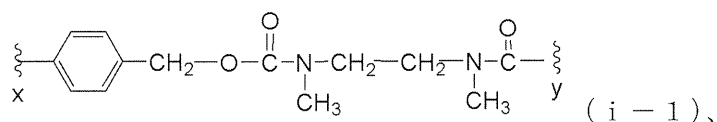


式中、xはZ<sup>1</sup>への付着点を示し、yはZ<sup>3</sup>への付着点を示す。

【0229】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はOであり、Z<sup>3</sup>はOであり、M<sup>A</sup>は式(i-1)の自壊性基であり:

【化95】



式中、xはZ<sup>1</sup>への付着点を示し、yはZ<sup>3</sup>への付着点を示す。

【0230】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はNHであり、Z<sup>3</sup>はOであり、M<sup>A</sup>は式(h-1)の自壊性基である。いくつかの実施形態では、Z<sup>1</sup>はNHであり、Z<sup>3</sup>はOであり、M<sup>A</sup>は式(i-1)の自壊性基である。

【0231】

式(A)のいくつかの実施形態では、M<sup>A</sup>は安定なジラジカルである。例えば、安定なジラジカルは自壊性基ではない(例えば、式(A)におけるリン原子上での求核攻撃で、安定なジラジカルはZ<sup>1</sup>-M<sup>A</sup>結合、またはM<sup>A</sup>-Z<sup>3</sup>結合の開裂を引き起こさない)。いくつかの実施形態では、安定なジラジカルは、P-Z<sup>1</sup>結合の開裂は、式H-Z<sup>1</sup>-M<sup>A</sup>-Z<sup>3</sup>-Dの化合物の共役塩基を生成させ、これは安定であり、分解反応を受けないことを特徴とする。

【0232】

10

20

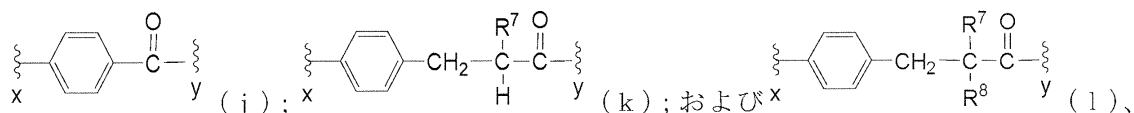
30

40

50

いくつかの実施形態では、 $M^A$ は式(j)～(l)のいずれか一つを有する安定なジラジカルであり：

【化96】

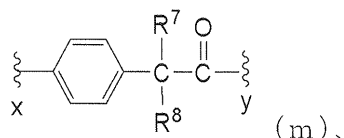


式中、 $x$ は $Z^1$ への付着点を示し、 $y$ は $Z^3$ への付着点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $Z^1$ および $Z^3$ は独立してOまたはNHである（例えば、 $Z^1$ はOであり、 $Z^3$ はNHである）。いくつかの実施形態では、 $M^A$ が式(j)の安定なジラジカルである場合、 $Z^1$ はOである。いくつかの実施形態では、 $M^A$ が式(j)の安定なジラジカルである場合、 $Z^1$ はNHである。

【0233】

式(A)のいくつかの実施形態では、 $M^A$ は式(m)を有する安定なジラジカルであり：

【化97】



式中、 $x$ は $Z^1$ への付着点を示し、 $y$ は $Z^3$ への付着点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $Z^1$ および $Z^3$ は独立してOまたはNHである（例えば、 $Z^1$ はOであり、 $Z^3$ はNHである）。いくつかの実施形態では、 $M^A$ が、式(m)の安定なジラジカルである場合、 $Z^1$ はOであり、 $R^7$ および $R^8$ は各々、水素である。

【0234】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ は、H、 $C_{1-6}$ アルキル、アミノ、( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、ジ-( $C_{1-6}$ アルキル)アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基（例えば、アミノ基についての保護基は、例えば、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 1999において記載されるアミノ-保護基のいずれか一つから選択され得る）から独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はH、メチル、アミノ、およびアシルアミノから独立して選択される。式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はHおよび $C_{1-6}$ アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はHおよびメチルから独立して選択される。

【0235】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、 $R^8$ はHである。いくつかの実施形態では、 $R^8$ は $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から選択され、 $R^7$ はHである。

【0236】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^8$ はHであり、 $R^7$ は $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチル）である。いくつかの実施形態では、 $R^7$ はHであり、 $R^8$ は $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチル）である。いくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はどちらもHである。いくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はどちらも $C_{1-6}$ アルキルである。別の例では、 $R^7$ および $R^8$ はどちらもメチルである。別の例では、 $R^7$ はメチルであり、 $R^8$ はエチルである。いくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ はどちらも $C_{3-7}$ シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロブチル）である。

ル)である。

【0237】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^7$ および $R^8$ は各々独立してHまたはアシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、またはブチルアミノ(butyramino))である。いくつかの実施形態では、 $R^7$ はアミノまたはアセチルアミノである。いくつかの実施形態では、 $R^8$ はアミノまたはアセチルアミノである。いくつかの実施形態では、 $R^7$ はアセチルアミノであり、 $R^8$ はHである。いくつかの実施形態では、 $R^7$ はHである。いくつかの実施形態では、 $R^8$ はHである。

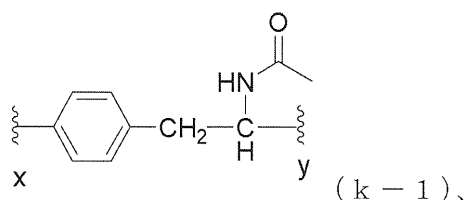
【0238】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $M^A$ は式(b)、(c)または(d)のいずれか一つの自壊性基であり、 $R^7$ および $R^8$ はどちらも $C_{1-6}$ アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはtert-ブチル)である。いくつかの実施形態では、 $M^A$ が、式(k)または式(l)の安定なジラジカルである場合、 $R^7$ および $R^8$ はHまたはアシルアミノ(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、またはブチルアミノ(butyramino))から独立して選択される。

【0239】

式(A)のいくつかの実施形態では、式(k)の安定なジラジカルは式(k-1)を有し：

【化98】



式中、xは $Z^1$ への付着点を示し、yは $Z^3$ への付着点を示す。

【0240】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は水素、任意で置換された $C_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $C_{6-10}$ アリール、および任意で置換された5~14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択される。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は各々水素である。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ と一緒に化学結合を形成する(すなわち、炭素-炭素二重結合が、 $R^1$ が付着した炭素原子と $R^2$ が付着した炭素原子の間で形成される)。

【0241】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された $C_{3-7}$ シクロアルキル環、任意で置換された4~7員脂肪族複素環、任意で置換された $C_{6-10}$ アリールまたは任意で置換された5~14員ヘテロアリールを形成する。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ と一緒に、 $C_{3-7}$ シクロアルキル環(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル)を形成する。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ と一緒に4~7員脂肪族複素環(例えば、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピラン)を形成する。

【0242】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ と一緒に、リボース環系(例えば、アデノシン、グアノシン、5-メチルウリジン、ウリジン、5-メチルシチジン、シチジン、イノシン、キサントシン、およびワイプトシン、その各々は、本明細書に記載されるように置換される)を形成する。いくつかの実施形態では、リボヌクレオシドはウリジンである。いくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ と一緒に式：

10

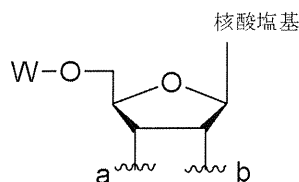
20

30

40

50

## 【化 9 9】



のリボース環系を形成し、

式中、aはOへの付着点を示し、かつbはAへの付着点を示す、またはaはAへの付着点を示し、かつbはOへの付着点を示すのいずれかであり、WはH、アシル基および保護基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群より選択される。どの理論にも縛られないが、リキソフラノース系ヌクレオチドは、本明細書で記載されるリボフラノース類似体と比較すると、同様の反応性を有すると考えられる。

10

## 【0243】

同様に、1つの例では、5'-OHは、3炭素離して配置されていても、ホスホトリエステル上での分子内攻撃に関与する可能性があるとは仮定することが可能である。これは本明細書で記載される典型的な2炭素距離相互作用ではより要求が厳しいが、このリキソ異性体は、3'-OHの配向を逆転させることにより反応を促進することができる。よって、2'-デオキシ、3'-キシロヌクレオシドは、開裂可能な単位において使用するために以上で記載されるリボヌクレオチドリボース足場の好適な代替案となる。

20

## 【0244】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然核酸塩基からなる群より選択される。

## 【0245】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、核酸塩基はウラシルである。いくつかの実施形態では、核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミンおよびウラシルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、核酸塩基は5-メチルシトシン、プソイドウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7-メチルグアノシン、ヒポキサンチンおよびキサンチンからなる群より選択される。

30

## 【0246】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、核酸塩基は、蛍光基（例えば、従来のフルオロフォア）を含む。いくつかの実施形態では、核酸塩基は、アデニン、シトシン、グアニン、チミンまたはウラシルの蛍光類似体である。

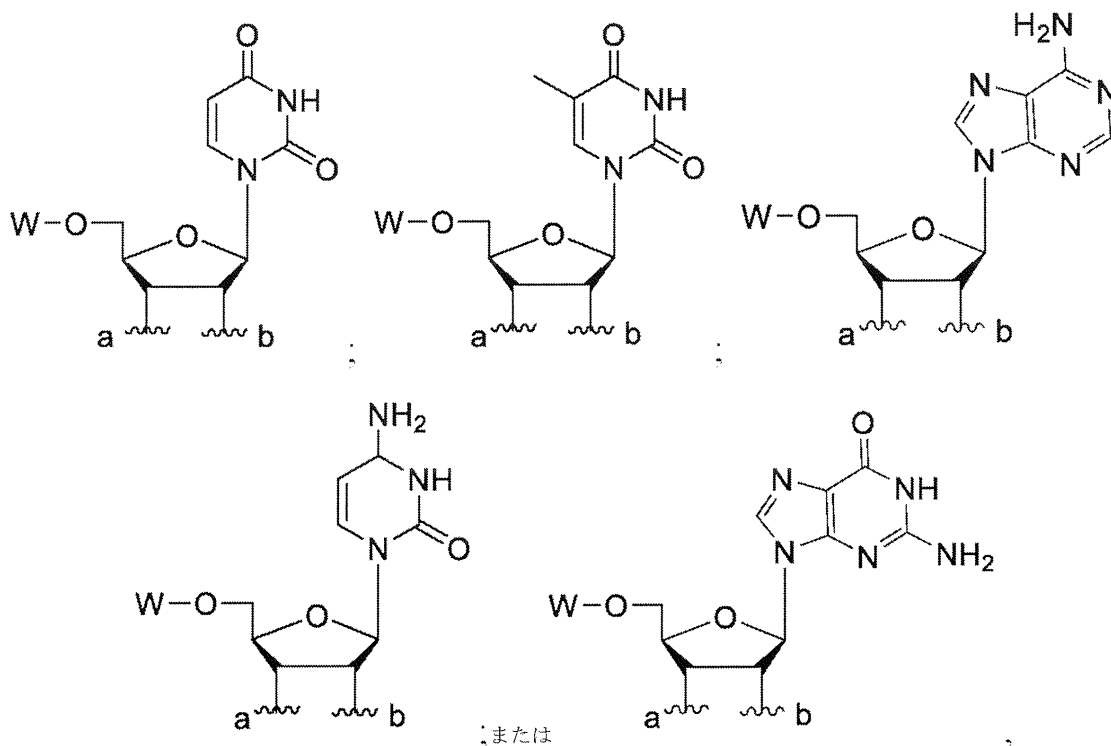
## 【0247】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒に下記式のいずれか一つのリボース環系を形成し：

40

50

【化100】

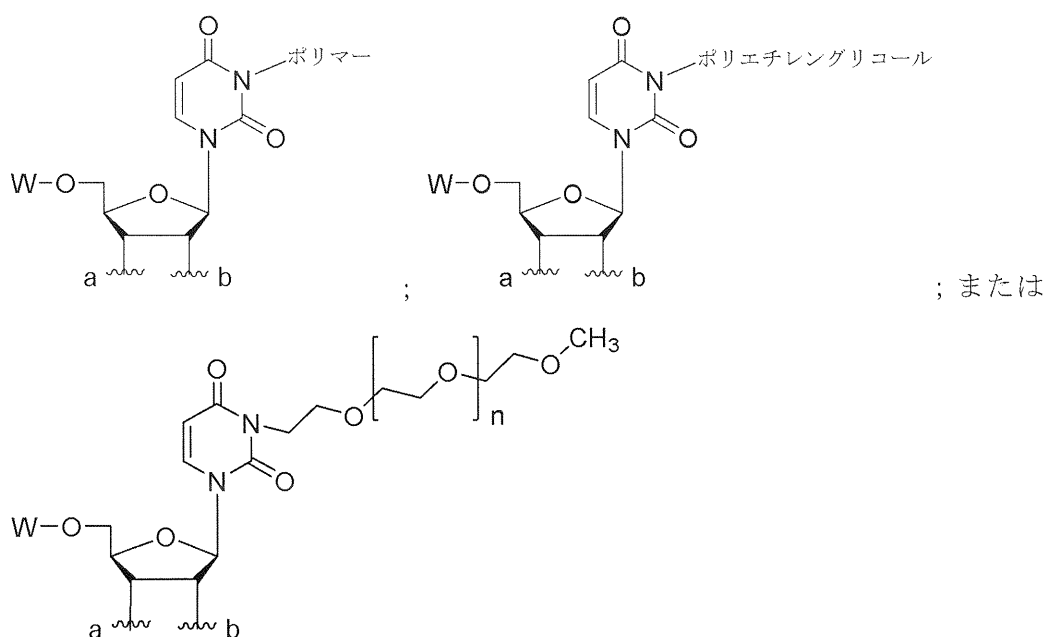


式中、aはOへの付着点を示し、bはAへの付着点を示すか、またはaはAへの付着点を示し、bはOへの付着点を示す、のいずれかであり、式中、WはH、アシル基および保護基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群より選択される。

【0248】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、 $R^1$ および $R^2$ は一緒に下記式のいずれか一つのリボース環系を形成し：

【化101】



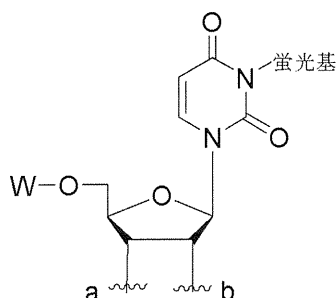
式中、aはOへの付着点を示し、bはAへの付着点を示すか、またはaはAへの付着点を示し、bはOへの付着点を示す、のいずれかであり、式中、WはH、アシル基および保護

基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群より選択される。

【0249】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^2$  は一緒に下記式のリボース環系を形成し：

【化102】



10

式中、aはOへの付着点を示し、bはAへの付着点を示すか、またはaはAへの付着点を示し、bはOへの付着点を示す、のいずれかであり、式中、WはH、アシル基および保護基（例えば、アシル以外の保護基）からなる群より選択される。上記実施形態のいくつかの態様では、脂肪族部分は $R^P$ である。例えば、 $R^P$ は $C_{1-6}$ アルキル（例えば、エチルまたはイソプロピル）である。別の例では、 $R^P$ はシアノエチルである。上記実施形態の他の態様では、脂肪族部分はポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）である。上記実施形態の他の態様では、脂肪族部分は式：ポリマー-L- $(CH_2)_m$ -の基である。

20

【0250】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、Wは保護基である。例えば、Wはヒドロキシル保護基、例えば、メトキシメチルエーテル（MOM）、ベンジルオキシメチルエーテル（BOM）、ベンジルエーテル、p-メトキシベンジルエーテル（PMB）、トリチルエーテル、シリルエーテル（例えば、TMS、TIPS）、または、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006)（その全体が参照により本明細書に組み込まれる）において記載されるヒドロキシル保護基のいずれかであってもよい。いくつかの実施形態では、Wは、t-ブチルジメチルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、トリフェニルシリル、ホルマート、メトキシメチルカーボネート、t-ブチルカーボネート、9-フルオレニルメチルカーボネート、N-フェニルカルバメート、4,4'-ジメトキシトリチル、モノメトキシトリチル、トリチル、およびピクシル（pixyl）からなる群より選択されるアルコール保護基である。

30

【0251】

いくつかの実施形態では、Wは水素である。

【0252】

いくつかの実施形態では、Wはアシル基である。

【0253】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、Wは本明細書で記載されるアシル基のいずれか一つである（例えば、Wはホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、およびベンゾイルから選択されるアシル基である）。いくつかの実施形態では、Wはピバロイルまたはベンゾイルである。いくつかの実施形態では、WおよびEは同じである（例えば、WおよびEは各々アシル基である）。いくつかの実施形態では、Wはアシル基であり、Eはアシル基以外の開裂可能基である。いくつかの実施形態では、アシル基は、インビボで存在する多くのヒドロラーゼ酵素のいずれか一つの存在下で加水分解性である。

40

【0254】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、AはOおよびN( $R^N$ )から選択

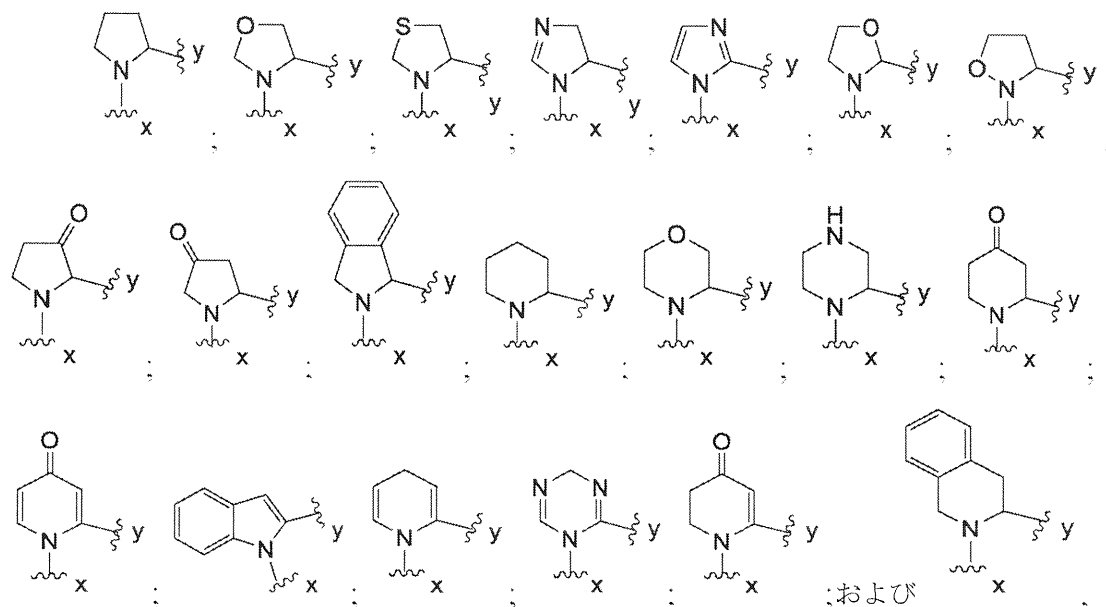
50

される。いくつかの実施形態では、AはOである。いくつかの実施形態では、AはN ( $R^N$ ) である。いくつかの実施形態では、AはNHである。いくつかの実施形態では、AはN ( $C_{1-6}$ アルキル) である。いくつかの実施形態では、AはN ( $CH_3$ ) である。いくつかの実施形態では、AはN ( $CH_2CH_3$ ) である。

【0255】

いくつかの実施形態では、AがN ( $R^N$ ) である場合、 $R^N$ および $R^1$ は、Aおよび $R^1$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～7員脂肪族複素環を形成する。これらの実施形態のいくつかの態様では、4～7員脂肪族複素環は下記からなる群より選択され：

【化103】



式中、xは、Eへの付着点を示し、yは、 $R^1$ が付着した炭素原子への付着点を示す。

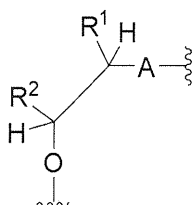
【0256】

いくつかの実施形態では、 $R^N$ および $R^2$ は、A、 $R^1$ が付着した炭素原子、および $R^2$ が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成する。

【0257】

いくつかの実施形態では、AがNを含む場合、部分：

【化104】



は、2-アミノアルコールであり、これはセリンまたはその誘導体、スレオニンまたはその誘導体、またはcis-アミノインドノールまたはその誘導体ではない。いくつかの実施形態では、2-アミノアルコールはアミノエタノールではない。

【0258】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-1a)：

10

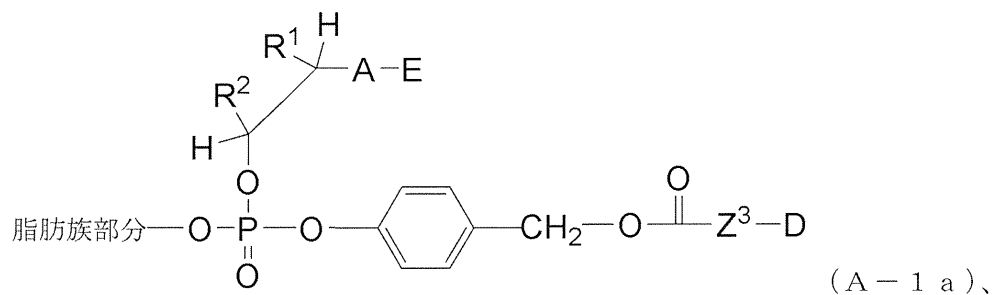
20

30

40

50

【化 1 0 5】



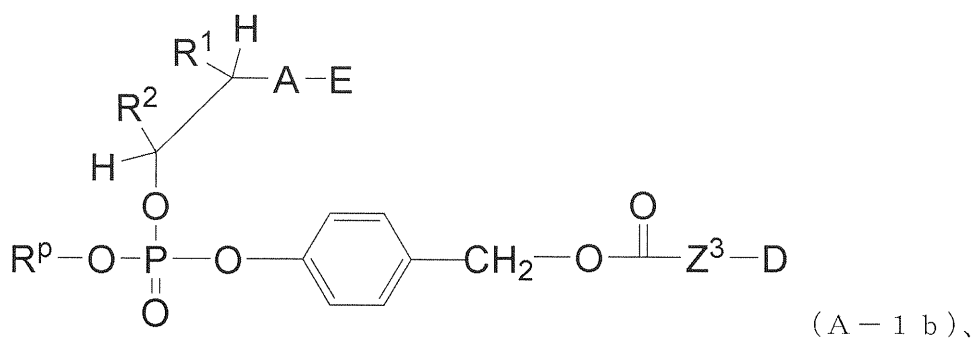
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 5 9】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-1 b) :

【化 1 0 6】



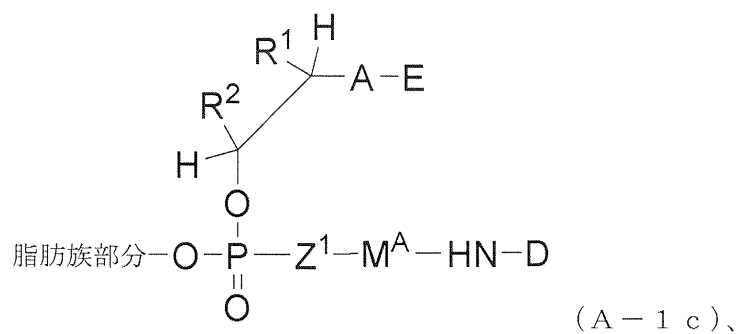
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 6 0】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-1 c) :

【化 1 0 7】



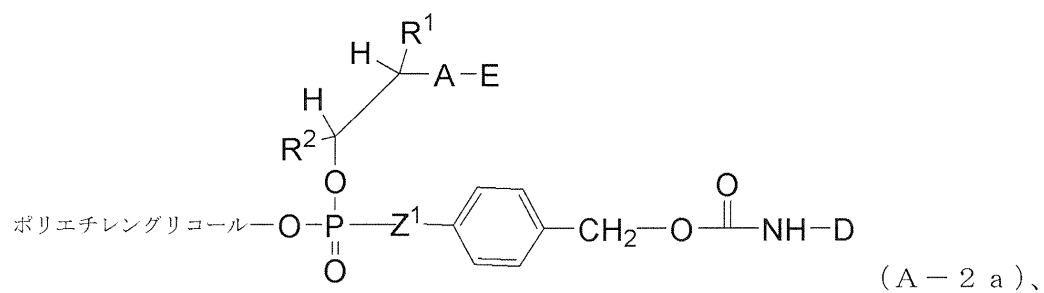
30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 6 1】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-2 a) :

【化 1 0 8】



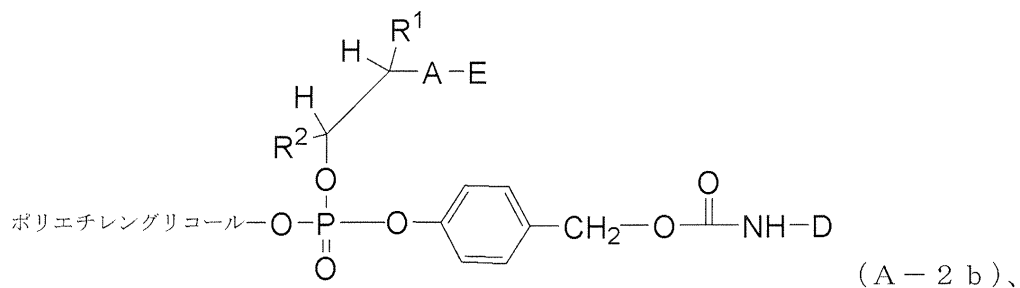
50

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0262】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-2b)：

【化109】

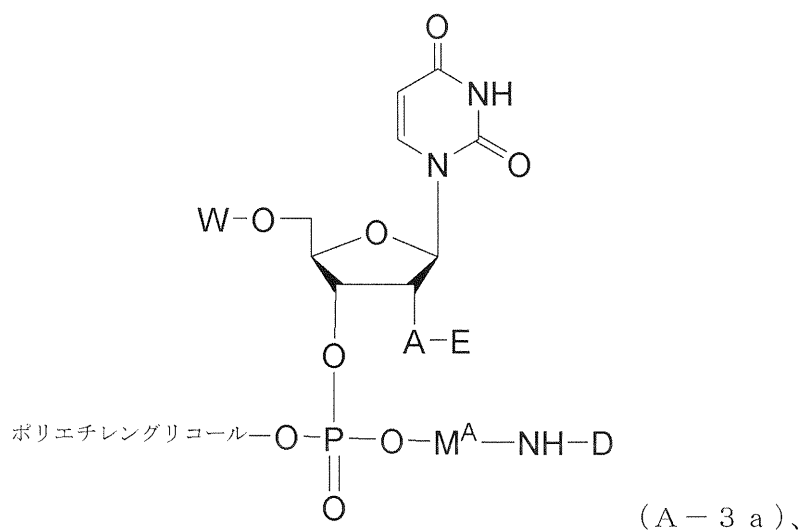


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0263】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-3a)：

【化110】

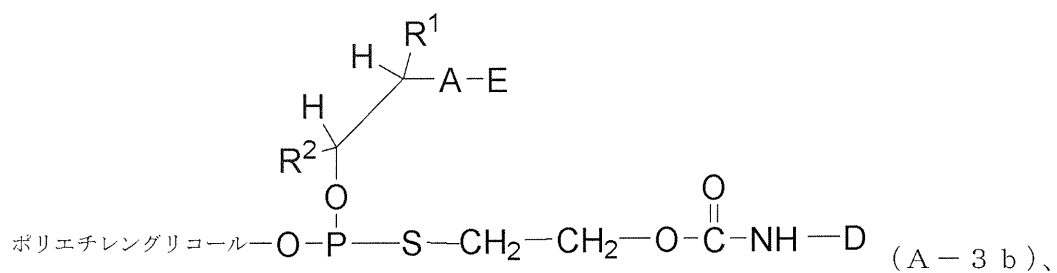


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0264】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-3b)：

【化111】

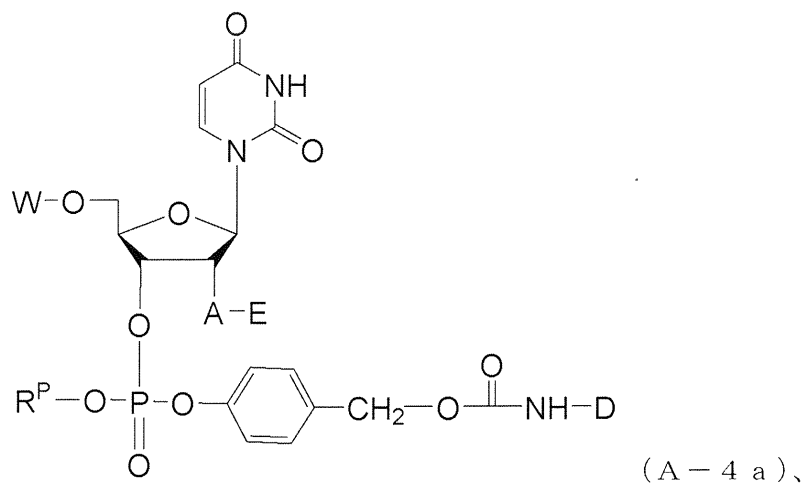


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0265】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-4a)：

【化 1 1 2】



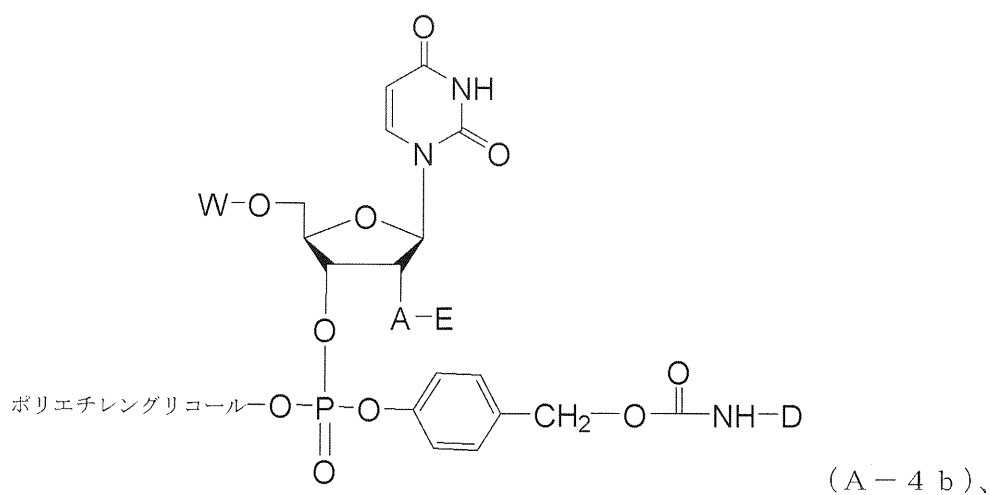
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 6 6】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-4 b) :

【化 1 1 3】



20

30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

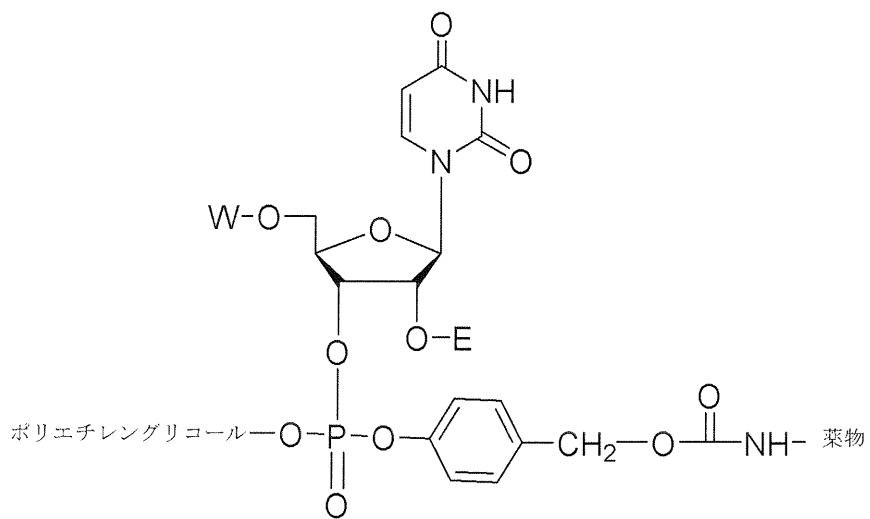
【0 2 6 7】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は下記式 (A-5) ~ (A-7) のいずれか一つ :

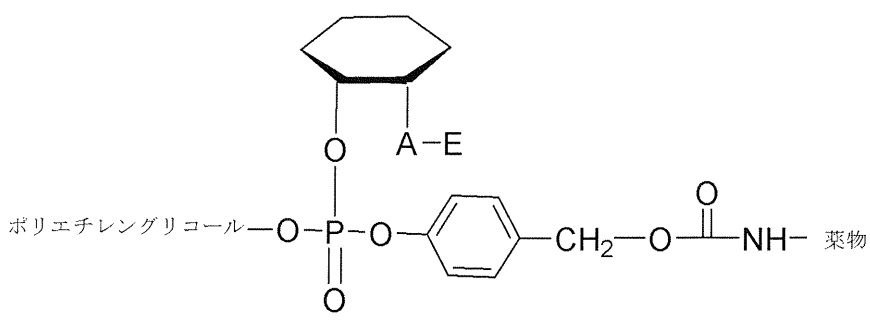
40

50

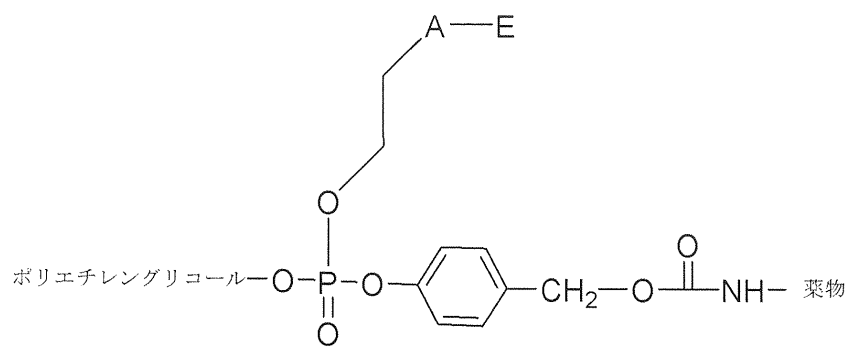
【化 1 1 4】



10



20



30

(式中、(A-7)では、AはOである)、  
 またはその薬学的に許容される塩を有する。

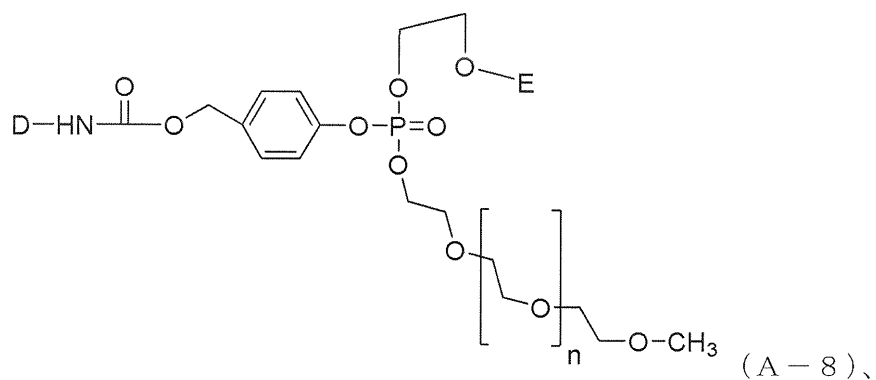
【0 2 6 8】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-8)：

40

50

【化 1 1 5】



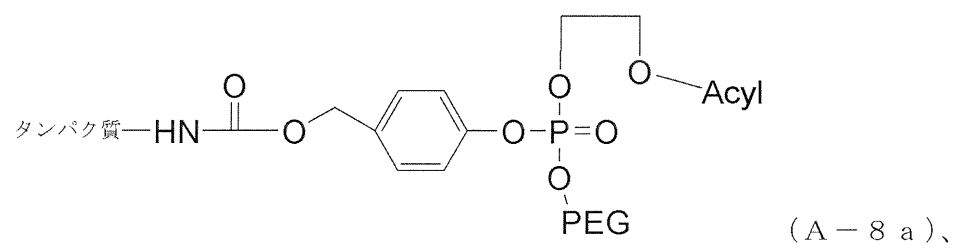
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 6 9】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-8 a) :

【化 1 1 6】



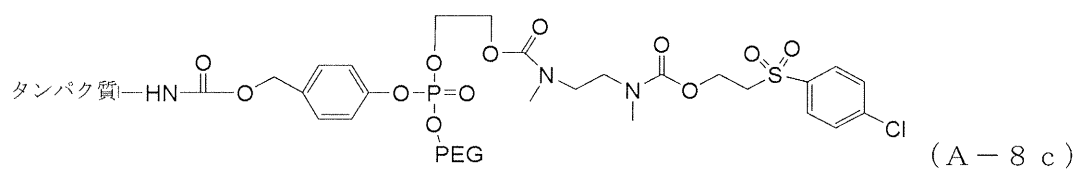
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 0】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-8 c) :

【化 1 1 7】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

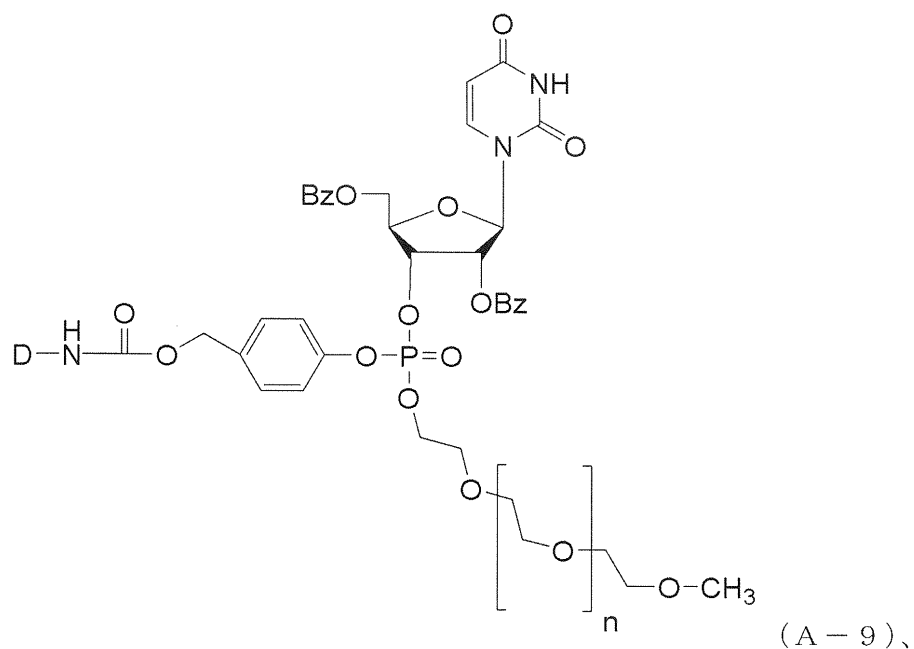
【0 2 7 1】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-9) :

40

50

【化 1 1 8】

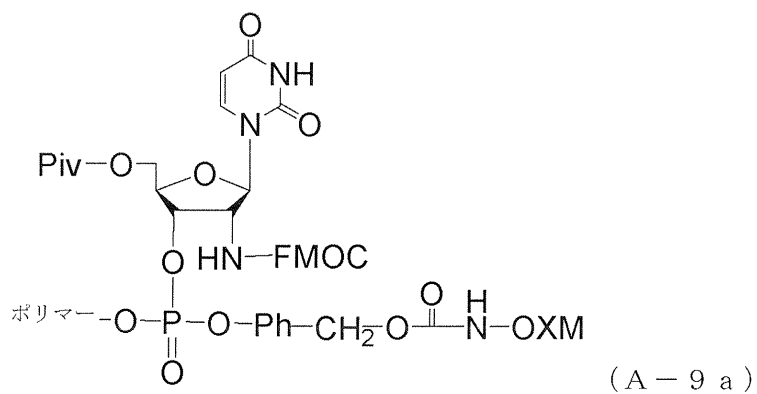


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 2】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-9 a) :

【化 1 1 9】



(式中、OXMはオキシントモジュリンの残基である)、  
またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 3】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-9 b) :

10

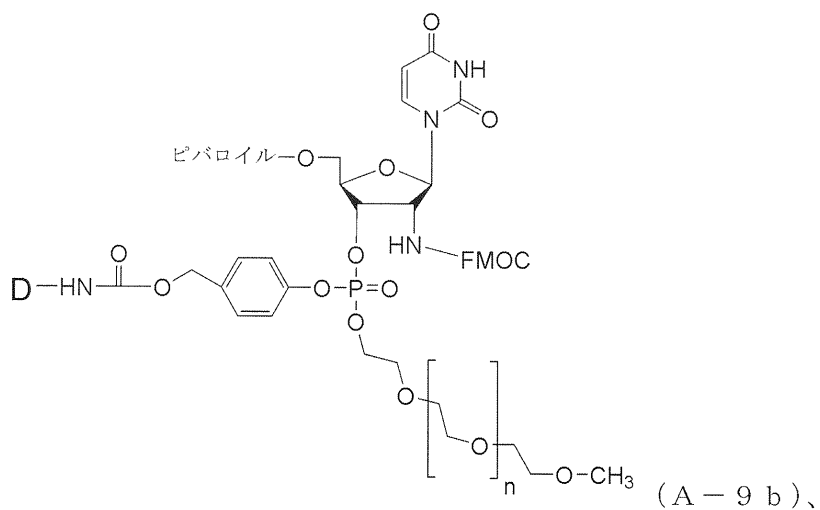
20

30

40

50

【化 1 2 0】

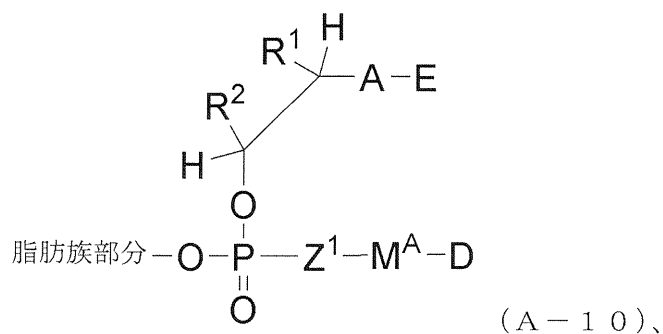


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 4】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-10) :

【化 1 2 1】

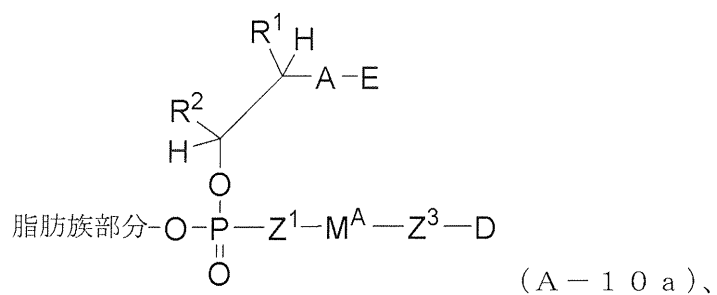


またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-10a) :

【化 1 2 2】



またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 7 6】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-11a) :

(A-11a)

10

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-11) :

(A-11)

20

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-12a) :

The chemical structure of compound (A-12a) is shown. It features a pyrimidine ring (labeled 'A-E') attached to a ribose sugar. The ribose sugar is linked via its 3' carbon to a phosphate group, which is further connected to a poly(ethylene glycol) (PEG) chain. The PEG chain is terminated with a methyl ether group (-O-CH<sub>3</sub>). The phosphate group is also linked to a 4-tert-butylphenyl group, which is connected to a deoxyribose sugar (labeled 'D').

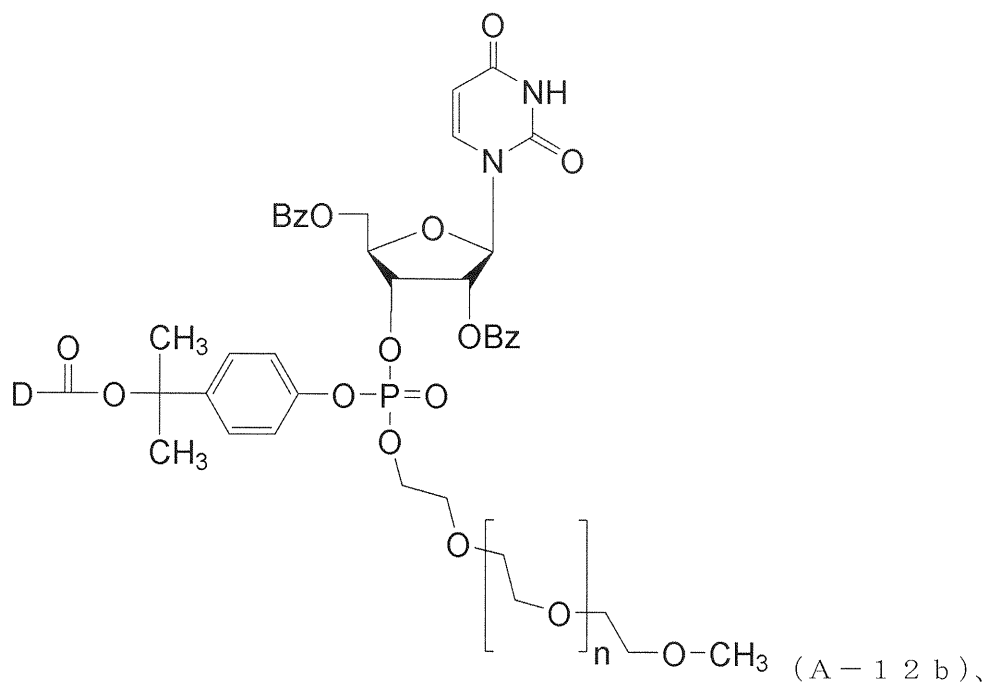
30

40

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-12b) :

50

【化 1 2 6】



10

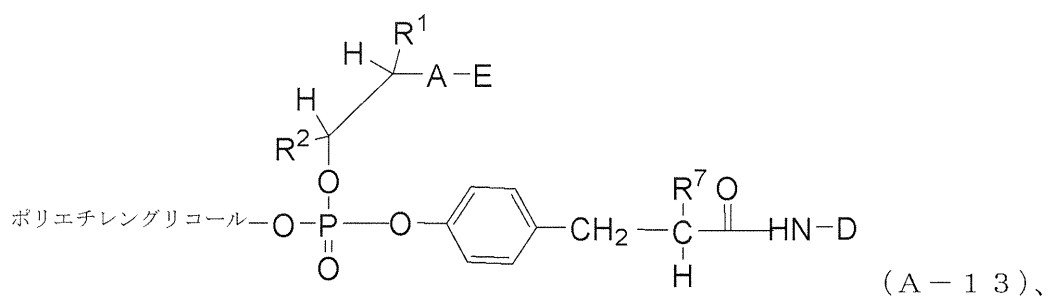
20

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 8 0】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-13) :

【化 1 2 7】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

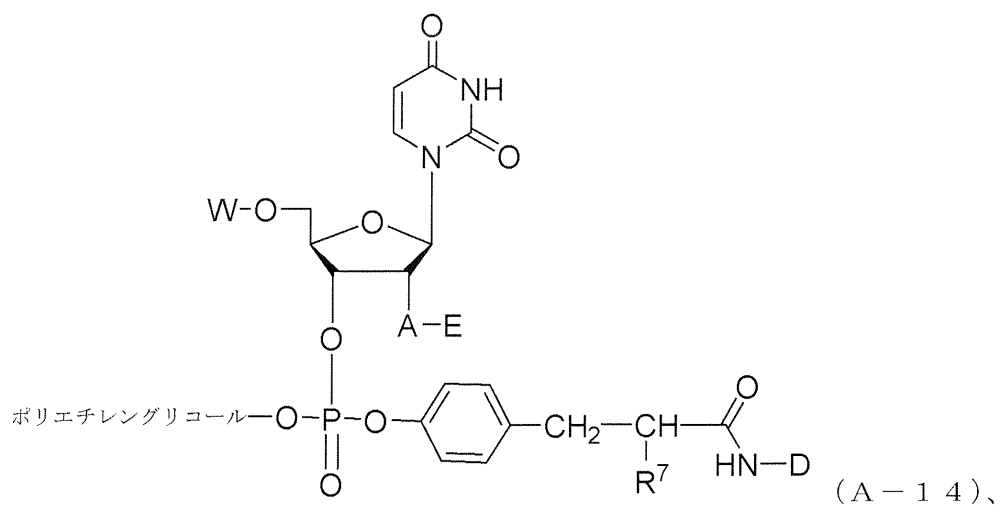
【0 2 8 1】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-14) :

40

50

【化 1 2 8】



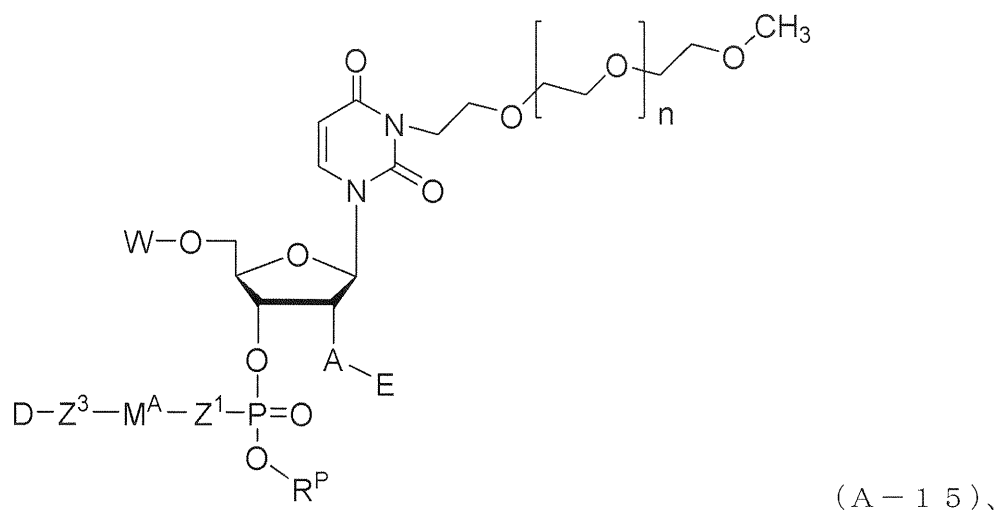
10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

【0 2 8 2】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-15) :

【化 1 2 9】



20

30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

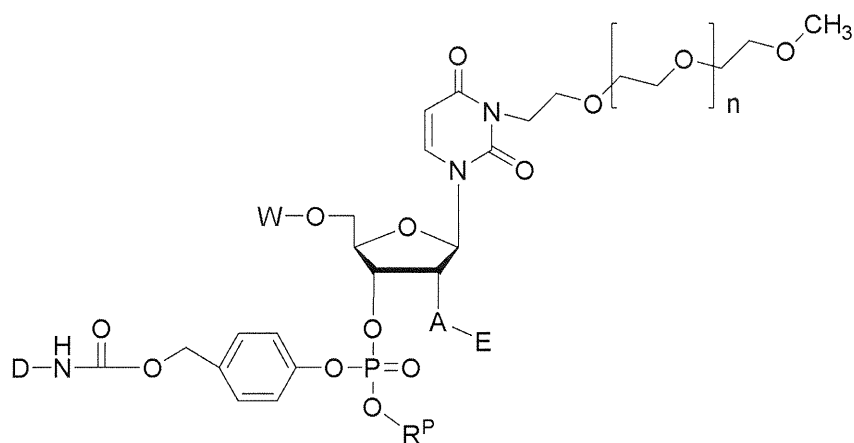
【0 2 8 3】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-16) :

40

50

【化 1 3 0】



10

(A-16)、

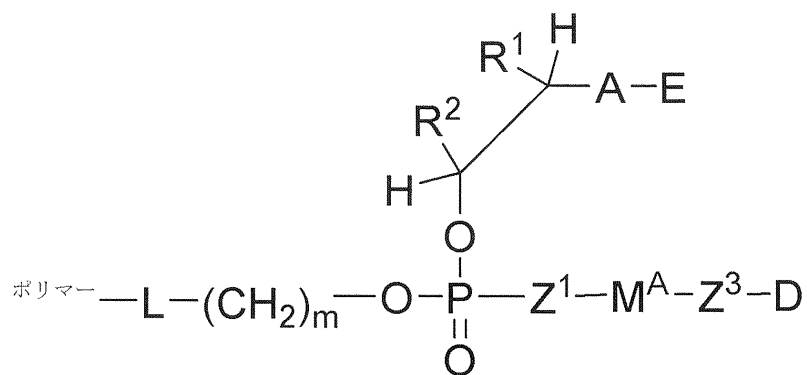
またはその薬学的に許容される塩を有する。これらの実施形態のいくつかの態様では、 $R^P$  は任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル（例えば、イソプロピルまたはシアノエチル）である。

【0284】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-17) :

【化 1 3 1】

20



30

(A-17)、

またはその薬学的に許容される塩を有する。

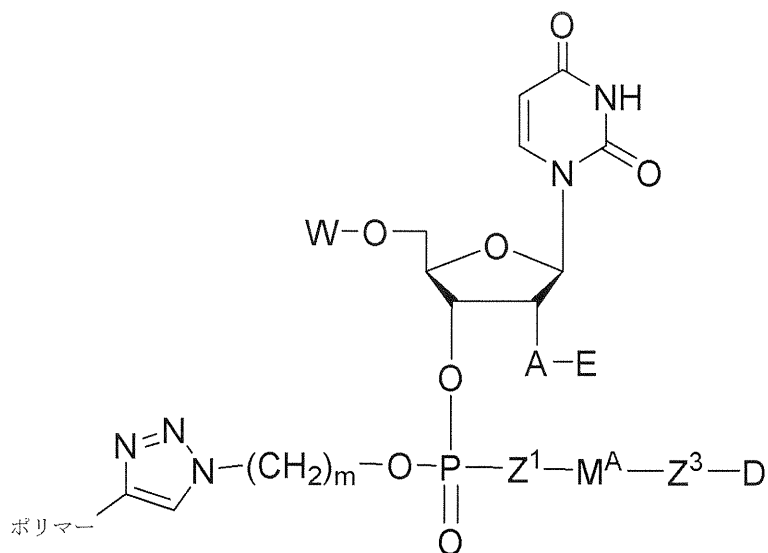
【0285】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は式 (A-18) :

40

50

## 【化 1 3 2】



10

またはその薬学的に許容される塩を有する。

## 【0 2 8 6】

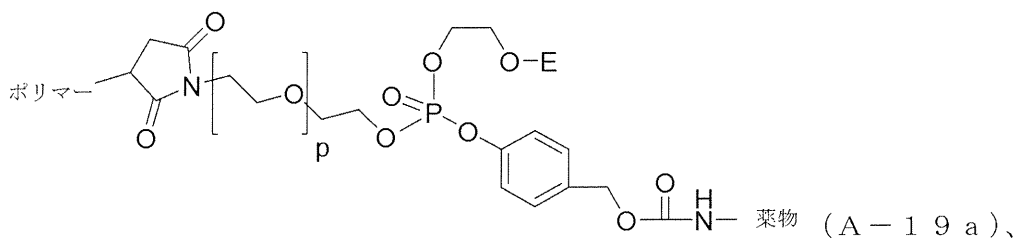
いくつかの実施形態では、 $R^N$ はHである。いくつかの実施形態では、 $R^N$ は $C_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）である。

20

## 【0 2 8 7】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-19a)：

## 【化 1 3 3】



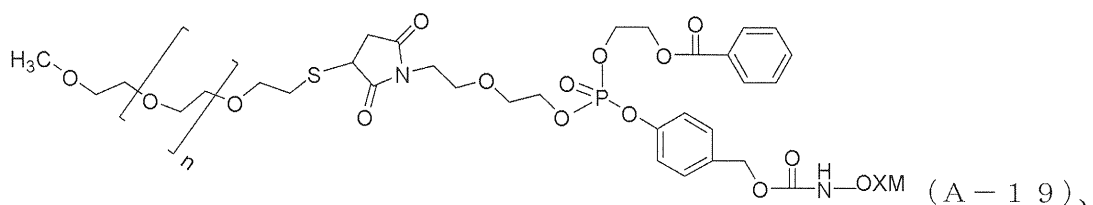
30

またはその薬学的に許容される塩を有する。

## 【0 2 8 8】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は式(A-19)：

## 【化 1 3 4】



40

またはその薬学的に許容される塩を有する。

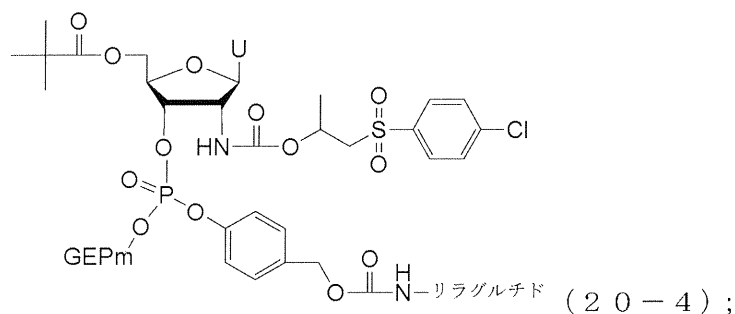
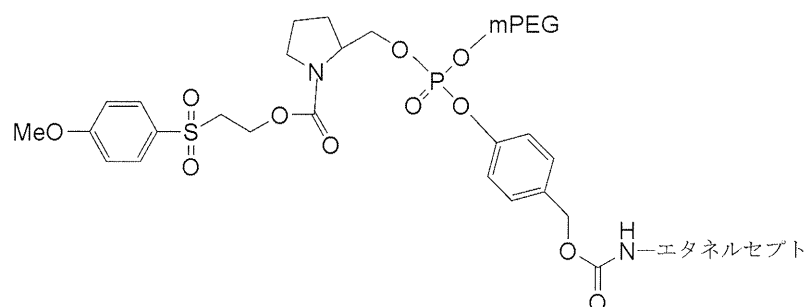
## 【0 2 8 9】

いくつかの実施形態では、式(B)または式(A)の化合物は実施例13bのオキシントモジュリンおよびPEG(30kDa)の不安定なコンジュゲートである：

50

C(C)(C)C(=O)OC[C@H]1O[C@@H](NC(=O)OC(C)CS(=O)(=O)c2ccc(Cl)cc2)[C@H](OP(=O)(OCc3ccc(cc3)COCCNC(=O)c4ccccc4)OCCN2C(=O)CC(SCC3CCCCCCC3)C2=O)[C@H](O)[C@H]1O

30kDa PEG-S-oxymyristin



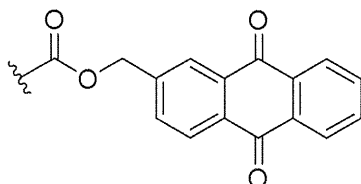
50

どちらも立体障害性とすることができる。

b) レダクターゼ

メチルージチオエーテル、メチルアジド基および2-オキシメチレンアントラキノンカーボネート（MAQC）は開裂可能部分Eの例であり、どちらもレダクターゼ酵素により開裂させることができる。例えば、レダクターゼにより開裂可能な部分Eはメチルアジド基であり、または部分Eは下記式を有し得る：

【化138】



10

c) グリコシダーゼ

A-Eが式(A)または式(B)の化合物の残りとグリコシド結合を形成する糖残基により置換されたヘテロ原子を表す場合、グリコシダーゼのインビボでの作用により、Eを開裂させ、遊離A-Hを遊離させることができる。

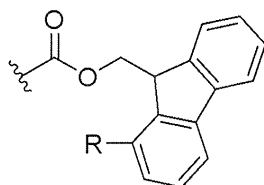
【0293】

2) 塩基により、生理的pHで、β脱離メカニズムを介して開裂可能な部分E（例えば、β-脱離トリガー）。

20

a) 例えば、部分Eは下記式を有するフルオレニルメチルカルバミド型トリガーであってもよく：

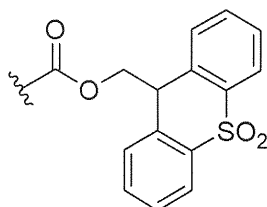
【化139】



30

、  
式中、RはH、C<sub>1-10</sub>アルキル、OH、NO<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよびアセチルから選択される。電子求引性置換基Rの導入は、β脱離の速度および遊離AHの遊離を増加させることができる。別の例では、下記部分Eは電子求引-SO<sub>2</sub>-基を有し得る：

【化140】

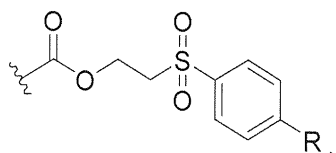


40

。

b) 置換されたβ-フェニルスルホニルエチルカルバメートおよびカーボネート：

【化141】



50

式中、RはH、 $C_{1-10}$ アルキル、OH、 $NO_2$ 、CN、ハロゲンおよびアセチルから選択される。これらの官能基は約pH7.4で $\beta$ -脱離メカニズムを介して開裂し、このプロセスの速度は、フェニル環上の置換基Rにより制御することができる。

【0294】

いくつかの実施形態では、Eは、エステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である。いくつかの実施形態では、Eはエステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グルコシド、ヒドロラーゼおよびグリコシルトランスフェラーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である。

【0295】

3) 酸により開裂可能な部分。

任意の酸により開裂可能なアルコール保護基は開裂可能部分Eとして使用することができる。例えば、アセタール、オルト-エステルおよびフェニル置換エーテルが使用され得る。そのような開裂可能部分の例としては、THF、MTHPまたはMDMPなどの保護基、およびまた、メトキシイソプロピルアセタールまたはメトキシシクロヘキセニルアセタールなどのより不安定なアセタールが挙げられる。酸性環境で開裂されるこの型の開裂可能部分Eの他の例としては、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチルおよびピクスル(pixyl)基が挙げられる。

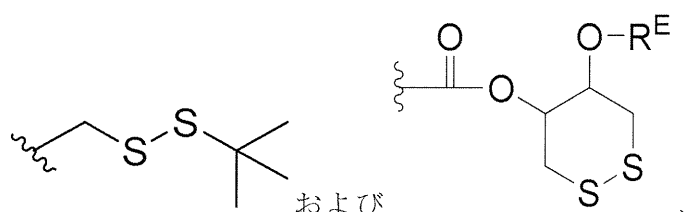
【0296】

いくつかの実施形態では、Eは生体チオールにより開裂可能なジチオ基を含む。式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、部分Eはグルタチオンにより開裂可能である。

【0297】

いくつかの実施形態では、Eは下記式のいずれか一つの基であり：

【化142】

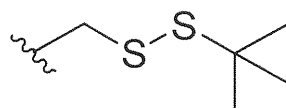


式中、 $R^E$ は $C_{1-6}$ アルキルおよびベンジルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、 $R^E$ は $C_{1-6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^E$ はベンジルである。

【0298】

いくつかの実施形態では、AはOであり、Eは式：

【化143】



の基である。

【0299】

これらの実施形態のいくつかの態様では、AはNHであり、およびEは式：

10

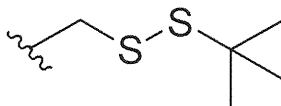
20

30

40

50

## 【化 1 4 4】



の基である。

## 【 0 3 0 0】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、E は、エステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼおよびグリコシダーゼまたはグリコシルトランスフェラーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である。他の実施形態では、E は酸性または生理的 pH で非酵素的に開裂可能である。いくつかの実施形態では、E はアシル基、O-メチルアシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである。これらの実施形態のいくつかでは、A は O である。他の実施形態では、A は NH である。

## 【 0 3 0 1】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、アシル基は、ホルミル、アセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、シアノアセチル、モノメチルマロネート、モノエチルマロネート、メトキシアセチル、エトキシアセチル、セーブトキシアセチル、フェノキシアセチル、セーブチルフェノキシアセチル、グリコレート、アセチルグリコレート、プロピオネート、2-クロロプロピオネート、3-クロロプロピオネート、2-シアノプロピオネート、3-シアノプロピオネート、N-アセチルグリシネート、N-トリフルオロアセチルグリシネート、N-アセチルアラニレート、N-トリフルオロアセチルアラニレート、N-アセチルフェニルアラニレート、N-トリフルオロアセチルフェニルアラニレート、N-アセチルバリニレート、N-トリフルオロアセチルバリニレート、N-アセチルバリニル-シトルニルレート、N-トリフルオロアセチルバリニル-シトルニルレート、ブチラート、イソブチラート、ピバロエート、レプリネート、モノメチルオキサレート、モノエチルオキサレート、モノメチルスクシネート、モノエチルスクシネート、ヒドロキシブチラート、アセトキシブチレート、アセチルブチレート、ヘキサノエート、パルミタート、ステアレート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、ジクロロベンゾエート、ペンタクロロベンゾエート、シアノベンゾエート、アミノベンゾエート、アセトアミノベンゾエート、モノメチルフタレート、モノエチルフタレート、メトキシベンゾエート、トリメトキシベンゾエート、トリフルオロメチルベンゾエート、ジメチルアミノベンゾエート、およびメチルスルホンベンゾエートからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、E はホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、およびベンゾイルから選択されるアシル基である。

## 【 0 3 0 2】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、E はエステラーゼ酵素により開裂可能である。例えば、E はアシル基（例えば、本明細書で記載されるアシル基のいずれか）、炭酸エステルまたは O-メチルアシルエステルである。

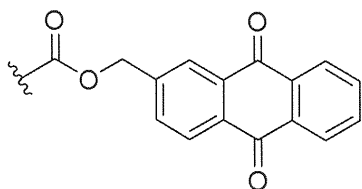
## 【 0 3 0 3】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、E はレダクターゼにより開裂可能である。

## 【 0 3 0 4】

これらの実施形態のいくつかの態様では、A は O であり、E は式：

## 【化 1 4 5】



10

20

30

40

50

の基である。

【0305】

これらの実施形態のいくつかの態様では、AはNHであり、Eは式：

【化146】

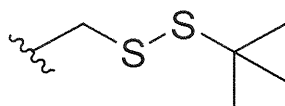


の基である。

【0306】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Eはグルタチオンにより開裂可能である。これらの実施形態のいくつかの態様では、AはNHである。これらの実施形態の他の態様では、Eは式：

【化147】



の部分である。

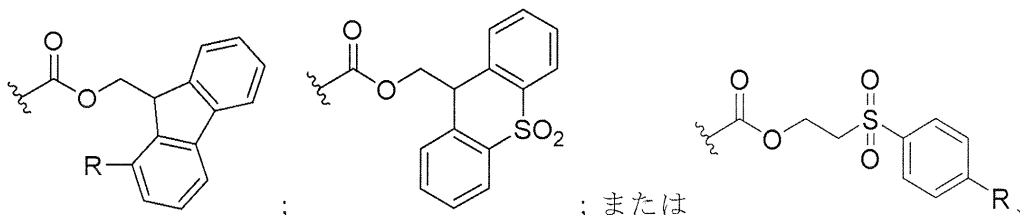
【0307】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Eはグリコシダーゼにより開裂可能である。これらの実施形態のいくつかの態様では、Eは糖（例えば、グルコース、ガラクトースまたはマンノース）の残基である。

【0308】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Eは生理的pHでβ脱離メカニズムにより開裂可能である。例えば、Eは下記式のいずれか一つの基から選択され：

【化148】

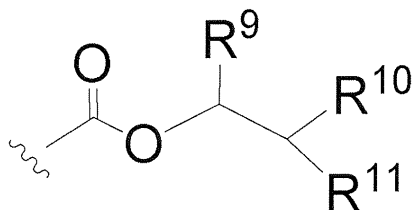


式中、RはH、C<sub>1-10</sub>アルキル、OH、NO<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよびアセチルから選択される。生理的pHで開裂可能な部分の別の例では、Eはアシル基（例えば、本明細書で記載されるアシル基のいずれか一つ、例えばピバロイルまたはベンゾイル）である。

【0309】

生理的pHでβ脱離メカニズムにより開裂可能な部分の別の例では、AはNR<sup>N</sup>またはNR<sup>3</sup>であり、Eは式：

【化149】



の開裂可能な部分であり、

式中：

R<sup>9</sup>はH、任意で置換されたC<sub>6-10</sub>アリール、および任意で置換されたC<sub>1-6</sub>アルキ

10

20

30

40

50

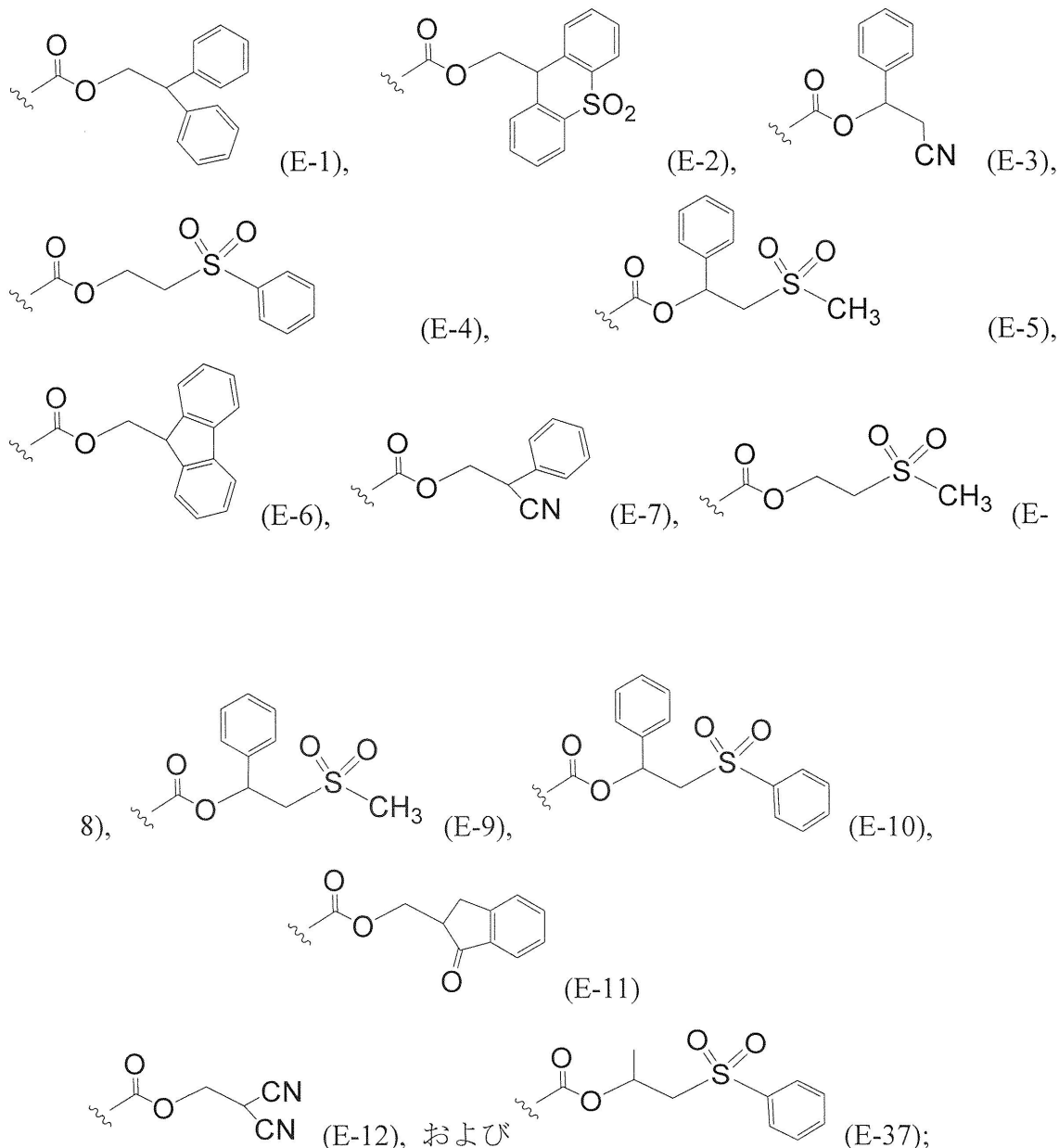
ルから選択され；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ H、CN、 $NO_2$ 、 $COR^{12}$ 、 $SOR^{12}$  もしくは  $SO_2R^{12}$ 、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された 5～14 員ヘテロアリールから独立して選択されるか；または  $R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれらが付着した炭素原子と一緒に、1つ以上の任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール環と縮合される任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環を形成し；  
 $R^{12}$  は、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルおよび任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される。これらの実施形態のいくつかの態様では、AはNHであり、 $R^9$  はHおよび任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される。

【0310】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、Eは下記式 (E-1) ～ (E-12) および (E-37) のいずれか一つの開裂可能な部分であり：

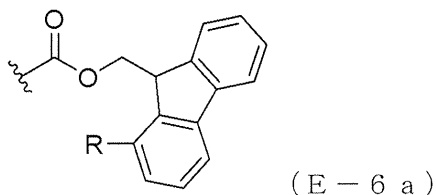
【化150】



式中、式 (E-1) ～ (E-12) および (E-37) におけるフェニル環のいずれか一つは、 $C_{1-10}$  アルキル、 $C_{1-10}$  ハロアルキル、 $C_{1-10}$  アルコキシ、OH、 $NO_2$ 、CN、ハロゲンおよびアシルから選択される1、2、3、4、または5つの置換基で任

意で置換される。これらの実施形態のいくつかの態様では、Eは式(E-1)～(E-12)のいずれか一つの開裂可能な部分である。いくつかの実施形態では、式(E-1)～(E-12)および(E-37)のフェニル環上の置換基は開裂可能基についての安定性および不安定性を変更させる。1つの例では、開裂可能部分Eは下記式を有するフルオレニルメチルカルバミド型であってもよい：

【化151】



10

【0311】

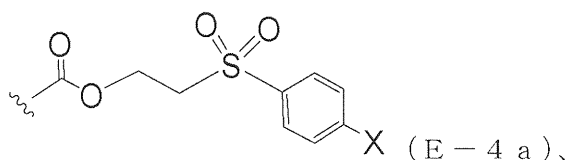
例えば、シアノ、ハロゲン、ニトロ、スルホニルまたはアシルなどの電子求引性置換基Rの導入はβ脱離および遊離AHの遊離の速度を増加させることができる。対照的に、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルまたはシリルなどの電子供与性置換基Rの導入は、部分Eをβ脱離に対して安定化させることができる。

【0312】

置換されたβ-フェニルスルホニルエチルカルバメートおよびカーボネート、例えば(4-X-フェニル)スルホニルエトキシカルボニル(PSECまたはXPSEC)基はこれらの有用な部分の例であり：

20

【化152】



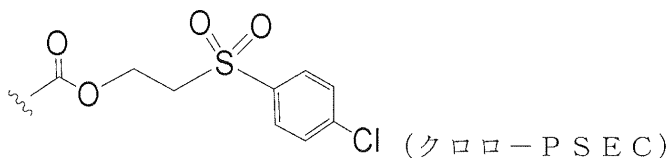
式中、置換基XはH、C<sub>1-10</sub>アルキル、C<sub>1-10</sub>ハロアルキル、C<sub>1-10</sub>アルコキシ、OH、NO<sub>2</sub>、CN、ハロゲンおよびアシルからなる群より選択される。いくつかの実施形態では、XはH、Clおよびメトキシから選択される。

30

【0313】

いくつかの実施形態では、PSEC基は式：

【化153】



40

の基である。

【0314】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、式(E-1)～(E-12)におけるフェニル環のいずれか一つは、F、Cl、CN、アセチル、NO<sub>2</sub>およびCF<sub>3</sub>から選択される1、2、3、または4つの置換基で任意で置換される。

【0315】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、Eは酸性pHで開裂可能である。例えば、Eは、アセタール、オルトエステル、および置換トリフェニルメチルエーテルから選択される部分である。酸性pHで開裂可能な部分Eのさらなる例では、Eはテトラ

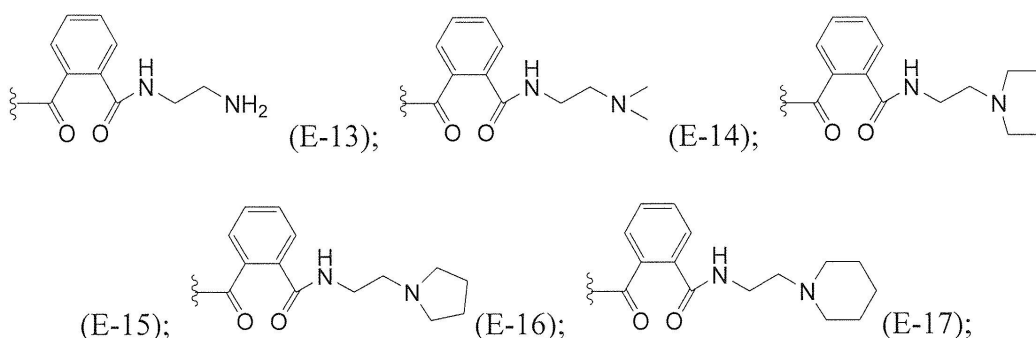
50

ヒドロフラニル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボ-メトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセタール、メトキシシクロヘキセニルアセタール、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチルおよびピクシル (p i x y l) から選択され得る。

【0316】

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、部分 E は、生理的 pH で β 脱離メカニズムにより塩基により開裂可能であり、または、E 基中の大部分の塩基性アミノ基の脱プロトン化で開始する自己触媒的様式で開裂可能である。1つの例では、そのような E 部分はオリゴアミド (例えば、ジアミドまたはトリアミド) である。これらの実施形態のいくつかの態様では、A は窒素である (例えば、A は NH である)。例えば、E は米国公開第 US 2015/0057221 号、米国公開第 US 2014/0249093 号、米国特許第 8,377,917 号、米国特許第 8,906,847 号、米国特許第 9,173,953 号、または米国特許第 9,062,094 号 (全て参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるオリゴアミドのいずれか一つである。1つの例では、E は下記式 (E-13) ~ (E-36) のいずれか一つから選択される開裂可能な部分であり：

【化154】



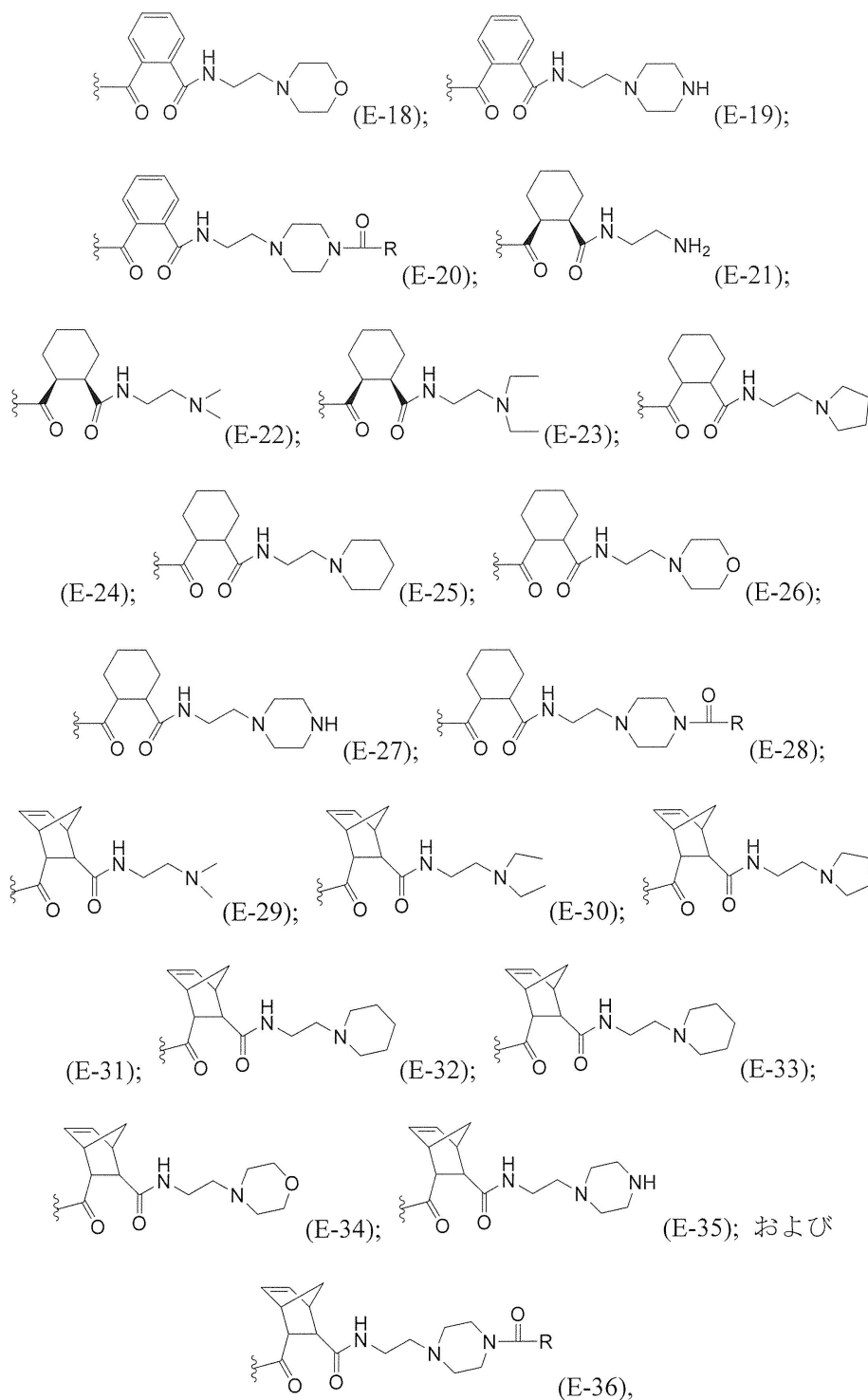
10

20

30

40

50



式中、Rは本明細書で記載される通りである。

【0317】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、生理的pHで、例えば、β脱離メカニズムにより開裂可能である部分Eは、例えば、米国特許第9,387,245号または米国特許第8,754,190号(どちらも参照により本明細書に組み込まれる)において記載されるβ-脱離部分のいずれか一つである。

【0318】

式(A)または式(B)のいくつかの実施形態では、部分Eは、式(L<sup>E</sup>)の基を使用してAに付着され:

10

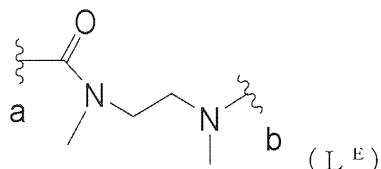
20

30

40

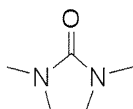
50

## 【化 1 5 5】



式中、aはAへの付着点を示し、bは、Eへの付着点を示す。これらの実施形態のいくつかの態様では、AはOである。これらの実施形態の他の態様では、部分Eの開裂で、式L<sup>E</sup>の基は、分解反応を受け、CO<sub>2</sub>および式：

## 【化 1 5 6】



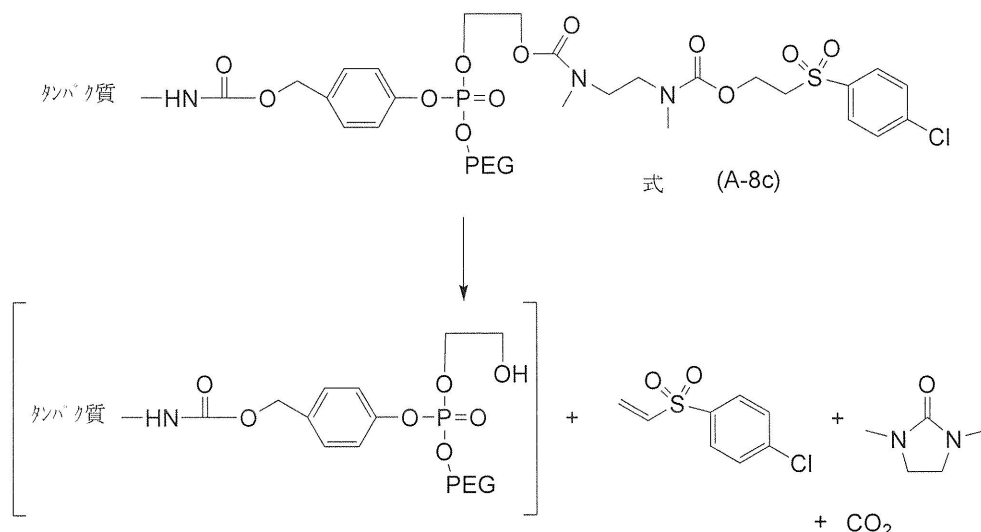
の化合物が得られ、よって、遊離A<sup>-</sup>基が遊離し、これは次いで、式(A)または式(B)の化合物中のリン原子上で求核攻撃を受け得る。A<sup>-</sup>基はまた、求核攻撃前にプロトン化され、AH基が得られ得る。

## 【0 3 1 9】

1つの例では、式(A-8c)の化合物では、クロロ-PSEC開裂可能部分Eは、式L<sup>E</sup>の基を使用してAに付着される。化合物(A-8c)中のクロロ-PSEC部分が、非酵素的にβ脱離メカニズムにより開裂される場合、その結果起こる部分L<sup>E</sup>の分解が、例えば、スキーム2dに示されるように起こる可能性がある。

## 【化 1 5 7】

スキーム 2 d



## 【0 3 2 0】

いくつかの実施形態では、開裂可能部分(E-1)～(E-36)のいずれか一つは、式(L<sup>E</sup>)の部分を使用してAに付着され得る。

## 【0 3 2 1】

いくつかの実施形態では、E部分は酵素触媒作用により、β脱離メカニズムを介して生

理的 pH で開裂され得、または酸性 pH で加水分解され得る。例えば、式 (A) または式 (B) の化合物が生理的 pH で酵素条件に供せられると、化合物中の E 基は、どの反応が与えられた条件下で動力学的に有利であるかによって、酵素により開裂され、または  $\beta$  脱離により開裂され、または両方であってもよい。別の例では、式 (A) または式 (B) の化合物が酸性 pH での酵素条件に供せられる場合、化合物中の E 基は、酵素加水分解反応および酸性加水分解反応に対する活性化エネルギーにおける差によって、酵素により開裂され、または加水分解され、または両方であってもよい。

#### 【0322】

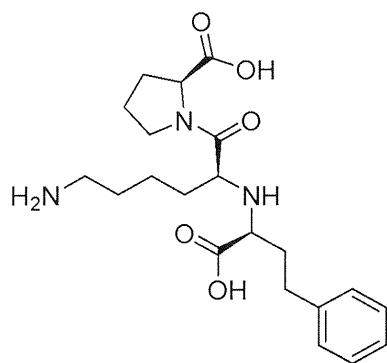
##### 生物活性薬物

式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、D は本明細書で記載される生物活性薬物のいずれか一つの残基である。生物活性薬物は治療タンパク質（本明細書で例示される構造において「タンパク質」として示される）または本明細書で記載される小分子（例えば、低分子量）薬物であってもよい。式 (A) または式 (B) における生物活性薬物の残基は、「D」または「薬物」として示され得、その記号は本明細書で同じ意味で使用される。

#### 【0323】

1つの例では、コンジュゲートされて本明細書で記載される式 (A) または式 (B) の化合物を形成する前には、生物活性薬物は式  $HZ^3D$  の化合物として記載され得、式中、 $HZ^3-$  は生物活性薬物の反応性アミノまたはヒドロキシル基を表し（それぞれ、 $Z^3$  が窒素または酸素である場合）、D は生物活性薬物（例えば、小分子薬物）の残基である。例えば、生物活性薬物が、リシノプリルなどの反応性アミノ基を含む小分子薬物である場合：

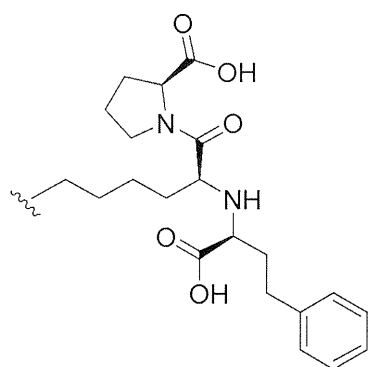
#### 【化158】



(リシノプリル、 $HZ^3D$ )、

D は下記式を有する生物活性薬物の残基であり：

#### 【化159】



(リシノプリルのD)；

$Z^3$  は  $-NH-$  である。

#### 【0324】

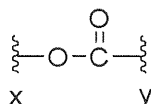
式 (A) または式 (B) のいくつかの実施形態では、生物活性薬物がタンパク質である

場合、 $HZ^3-$ はタンパク質骨格内のアミノ酸（例えば、リジン）の側鎖のアミノ基またはヒドロキシル基を表し得、 $D$ はタンパク質骨格の残りを表す。例えば、 $HZ^3-$ はリジンの $\epsilon$ -アミノ基である。別の例では、 $HZ^3-$ はセリンの $OH-$ 基であってもよい。

【0325】

式（A）または式（B）の化合物のいくつかの実施形態では、コンジュゲートされて式（A）または式（B）の化合物を形成する前に、 $Z^3$ が存在しない場合、生物活性薬物は式 $HO-(C=O)-D$ の化合物として記載され得る。この例では、式（a）～（g）のいずれか一つの自壊性基 $M^A$ 中の式：

【化160】



10

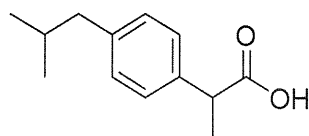
の部分は、薬物がコンジュゲートされて式（A）または式（B）の化合物を形成した後の、薬物の一部を表す。この部分においては、 $x$ は自壊性基の $M^A$ （本明細書で記載される）への、またはコンジュゲーション前の薬物 $HO-(C=O)-D$ の $H-$ への付着点を表し、 $y$ は $D$ への付着点を表す。

【0326】

式（A）または式（B）の化合物のいくつかの実施形態では、コンジュゲートされて式（A）または式（B）の化合物を形成する前に、 $Z^3$ が存在しない場合、生物活性薬物は式 $HO-(C=O)-D$ の化合物として記載され得る。この場合、生物活性薬物が式 $HO-(C=O)-D$ を有する場合、部分 $HO-(C=O)-$ は生物活性薬物のカルボキシル基を表し、 $D$ は生物活性薬物の残基である。例えば、生物活性薬物がカルボキシル基を含む小分子薬物、例えばイブプロフェンである場合：

20

【化161】

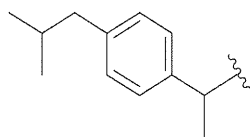


（イブプロフェン； $HZ^2-(C=O)-D$ ）、

30

$D$ は下記式を有する生物活性薬物の残基であり：

【化162】



（イブプロフェンの $D$ ）

、 $HZ^2-(C=O)-$ は $HO-(C=O)-$ である。

【0327】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、生物活性薬物はオリゴペプチド、ポリペプチド、タンパク質、またはオリゴヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、生物活性薬物は治療タンパク質、例えば抗体、ホルモン、膜貫通タンパク質、増殖因子、酵素、または構造タンパク質である。

40

【0328】

いくつかの実施形態では、タンパク質治療薬は、例えば、B. Leader et al., Nature Reviews 2008, 7, 21-39（その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されるタンパク質治療薬のいずれか一つである。

【0329】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、サイトカイン、例えばトランスフォーミング増殖因子- $\beta$ （ $TGF-\beta$ ）、インターフェロン（例えば、インターフェロン- $\alpha$ 、

50

インターフェロン- $\beta$ 、インターフェロン- $\gamma$ ）、コロニー刺激因子（例えば、顆粒球コロニー刺激因子（GM-CSF））、および胸腺間質性リンパ球新生因子（TSLP）である。

#### 【0330】

いくつかの実施形態では、インターフェロンはインターフェロン-アルファコン1、インターフェロン- $\alpha 2a$ 、インターフェロン- $\alpha 2b$ 、インターフェロン- $\alpha n3$ 、インターフェロン- $\beta 1a$ 、またはインターフェロン- $\gamma 1b$ である。

#### 【0331】

いくつかの実施形態では、サイトカインは、インターロイキン、例えばインターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-5、インターロイキン-6、インターロイキン-7、インターロイキン-8、インターロイキン-10、インターロイキン-12、インターロイキン-13、インターロイキン-15、インターロイキン-17、インターロイキン-18、インターロイキン-22、インターロイキン-23、およびインターロイキン-35である。

#### 【0332】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、ポリペプチドホルモン、例えばアミリン、抗ミューラー管ホルモン、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン、エンドセリン、エンケファリン、エリスロポエチン（EPO）、ダルベポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン（galanin）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン-放出ホルモン、成長ホルモン-放出ホルモン、ヘプシジン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、成長ホルモン（GH）、ヒト成長ホルモン（hGH）、インヒビン、インスリン、イソフェンインスリン、インスリンデテミル、インスリングルルギン、プラムリンチド、プラムリンチド酢酸塩、インスリン様増殖因子、レプチン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、副甲状腺ホルモン、プロラクチン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺-刺激ホルモン、血管作用性小腸ペプチド、ソマトトロピン、メカセルミン、メカセルミンリンファバート、ヒト卵胞刺激ホルモン、ルトロピン、テリパラチド、エキセナチド、オクトレオチド、ジボテルミン- $\alpha$ 、骨形成タンパク質7、ケラチノサイト増殖因子、血小板由来増殖因子、トリプシン、ネシリチドおよびバソプレシンである。

#### 【0333】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はペプチドホルモン、例えばオキシントモジュリン（OXM）である。いくつかの実施形態では、治療タンパク質はリラグルチドである。いくつかの実施形態では、治療タンパク質はオキシントモジュリン（OXM）またはリラグルチドである。いくつかの実施形態では、治療タンパク質はエタネルセプトである。いくつかの実施形態では、治療タンパク質はオキシントモジュリン（OXM）、リラグルチド、またはエタネルセプトである。

#### 【0334】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、第VIIa因子、第VII因子、第IX因子、アンチトロンビンIII、プロテインC、ドロトレコギン- $\alpha$ 、フィルグラスチム、ペグフィルグラスチム、サルグラモスチム、レピルジン、ビバリルジン、またはオペレベキンである。

#### 【0335】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、A型ボツリヌス毒素、B型ボツリヌス毒素である。

#### 【0336】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は酵素である。いくつかの実施形態では、酵素はアガルシダーゼベータ、イミグルセラゼ、ペラグルセラゼアルファ、タリグルセラゼ、アルグルコシダーゼアルファ、ラロニダーゼ、イデュルスルファーゼ、 $\beta$ -グルコセレブロシダーゼ、アルグルコシダーゼ- $\alpha$ 、ラロニダーゼ、 $\alpha$ -L-イズロニダーゼ

、イデュルスルファターゼ、イズロン酸-2-スルファターゼ、ガルスルファターゼ、アガルシダーゼ-β、ヒトα-ガラクトシダーゼA、α-1-プロテイナーゼ、α-1-プロテイナーゼ阻害剤、膵臓酵素、ラクターゼ、リパーゼ、アミラーゼ、プロテアーゼ、アデノシンデアミナーゼ、アルテプラーゼ、レテプラーゼ、テネクテプラーゼ、ウロキナーゼ、コラゲナーゼ、ヒトデオキシリボヌクレアーゼI、ドルナーゼ-α、ヒアルロニダーゼ、パパイン、アスパラギナーゼ（例えばL-アスパラギナーゼ）、ラスブリカーゼ、ストレプトキナーゼ、アニストレプラーゼ、またはガルスルファターゼである。

【0337】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はアルブミン、ヒトアルブミン、または免疫グロブリンである。

【0338】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、治療抗体を含む抗体（例えば、モノクローナル抗体、例えば、二重特異性モノクローナル抗体）である。

【0339】

いくつかの実施形態では、抗体は癌を治療するのに有用である。いくつかの実施形態では、癌を治療するのに有用な抗体は、アバゴボマブ (a b a g o v o m a b)、アデカツムマブ、アフツズマブ、アラシズ (a l a c i z u) ペゴル、アルツモマブペンテテート、アマツキシマブ、アナツモマブ (a n a t u m o m a b) マフェナトックス (m a f e n a t o x)、アポリズマブ、アルシツモマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブメルタンシン、ブリナツモマブ、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブメルタンシン、カンツズマブラブタンシン、カプロマブペンデチド、セツキシマブ、シタツズマブボガトックス (c i t a t u z u m a b b o g a t o x)、シクスツムマブ、クリバツズマブテトラキセタン (c l i v a t u z u m a b t e t r a x e t a n)、ダセツズマブ、デミシズマブ、デツモマブ (d e t u m o m a b)、ドロジツマブ、エクロメキシマブ (e c r o m e x i m a b)、エクリズマブ、エロツズマブ、エンシツキシマブ (e n s i t u x i m a b)、エピラツズマブ、エタラシズマブ、ファーレッツズマブ、フィギツムマブ、フランボツマブ (f l a n v o t u m a b)、ガリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ギレンツキシマブ、イブリツモマブチウキセタン、イムガツズマブ (i m g a t u z u m a b)、イピリムマブ、ラベツズマブ、レクサツムマブ、ロルボツズマブ (l o r v o t u z u m a b) メルタンシン、ニモツズマブ、オフアツムマブ、オレゴボマブ、パニツムマブ、ペムツモマブ (p e m t u m o m a b)、ペルツズマブ、タカツズマブテトラキセタン (t a c a t u z u m a b t e t r a x e t a n)、トシツモマブ、トラスツズマブ、トツムマブ (t o t u m u m a b)、またはザルツムマブである。

【0340】

いくつかの実施形態では、抗体は炎症疾患または病状を治療するのに有用である（例えば、アダリムマブ、アレムツズマブ、アトリズマブ、バシリキシマブ、カナキヌマブ、セルトリズマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、ムロモナブ、エファリズマブ、フォントリズマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ、メポリズマブ、ナタリズマブ、オマリズマブ、ルプリズマブ (r u p l i z u m a b)、ウステキヌマブ、ビジリズマブ、ザノリムマブ、ベドリズマブ、ベリムマブ、オテリキシズマブ、テプリズマブ、リツキシマブ、オフアツムマブ、オクレリズマブ、エピラツズマブ、エクリズマブ、またはブリアキヌマブ）。

【0341】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、感染性疾患を治療するのに有用である（例えばエンフビルチド）。

【0342】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質は、アブシキシマブ、ペグビソマント、クロタリダエ (c r o t a l i d a e) 多価免疫Fab、ジゴキシン免疫血清Fab、ラニビズマブ、またはデニロイキンジフチトクスである。

10

20

30

40

50

## 【0343】

有用な治療タンパク質のさらなる例は、米国特許第8,349,910号；および8,043,833号；US公開第2013/0195888号；および2007/0092486号；および国際公開WO2014/130064号（その各々がこれによりその全体が参照により組み込まれる）において見出すことができる。

## 【0344】

いくつかの実施形態では、治療タンパク質はエリスロポエチン（EPO）、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ 、コンセンサスIFN、第VII因子、B-ドメイン欠失VII因子、第IX因子、第XI因子、第VII因子、フォン・ウィルブランド因子（単量体および多量体形態を含む）、GCSF、GMCSF、hGH、インスリン、FSH、GLP-1活性を有するペプチド、デスモプレシン、アムドキシビル（amdoxivir）、およびPTHから選択することができる。

10

## 【0345】

式（A）または式（B）のいくつかの実施形態では、生物活性薬物は小分子薬物である。小分子薬物は低分子量化合物（典型的に約2000ダルトン以下）である。いくつかの実施形態では、薬物分子の分子量は、約200～約2000、約200～約1800、約200～約1600、約200～約1400、約200～約1200、約200～約1000、約200～約800、約200～約600ダルトン、約300～約2000、約300～約1800、約300～約1600、約300～約1400、約300～約1200、約300～約1000、約300～約800、および／または約300～約600ダルトンの範囲である。

20

## 【0346】

好適な小分子薬物は、例えば、睡眠薬および鎮静薬、精神賦活剤、精神安定剤、呼吸用薬物、抗痙攣薬、筋弛緩薬、抗パーキンソン病薬（ドパミン受容体遮断薬）、鎮痛薬、抗炎症薬、抗不安薬物（抗不安薬）、食欲抑制剤、抗片頭痛薬、筋肉収縮薬、抗感染薬（抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、ワクチン）、抗関節炎薬、抗マalaria薬、制吐薬、抗てんかん薬、気管支拡張薬、サイトカイン、増殖因子、抗癌剤、抗血栓薬、降圧薬、心血管治療薬、抗不整脈薬、抗酸化剤（antioxidant）、抗喘息薬、避妊薬を含むホルモン剤、交感神経模倣薬、利尿薬、脂質制御薬、抗アンドロゲン薬、抗寄生虫薬、抗凝固薬、抗新生物薬（neoplastics）、抗悪性腫瘍薬、血糖降下薬、栄養剤および補助栄養食品、成長補助栄養食品、抗腸炎薬、診断薬、および造影剤から選択することができる。

30

## 【0347】

いくつかの実施形態では、小分子薬物は、アミノ基（例えば、Z<sup>3</sup>がNHである場合）またはカルボキシル基（例えば、Z<sup>3</sup>が存在しない場合）を含む。

## 【0348】

小分子薬物の例としては、サイトカラシンB、グラミシジンD、臭化エチジウム、エメチン、マイトマイシン、エトポシド、テノポシド（tenoposide）、コルヒチン、ダウノルビシン、ジヒドロキシアントラシンジオン、ミトラマイシン、アクチノマイシンD、1-デヒドロテストステロン、グルココルチコイド、プロカイン、テトラカイン、リドカイン、アンホテリシンB、プロプラノロール、ピューロマイシン、マイタンシノイド、例えば、マイタンシノール（maytansinol）（米国特許第5,208,020号を参照されたい）、CC-1065（米国特許第5,475,092号、5,585,499号、および5,846,545号を参照されたい）およびそれらの類似体または相合体が挙げられる。

40

## 【0349】

他の小分子薬物としては、代謝拮抗薬（例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、シタラビン、5-フルオロウラシルデカルバジン）、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、チオエパ（thioepa）クロランブシル、CC-1065、メルファラン、カルムスチン（BSNU）およびロムスチン（CCNU）、シク

50

ロトスファミド (cyclothosphamide)、ブスルファン、ジブロモマンニトール、ストレプトゾトシン、マイトマイシンC、およびcis-ジクロロジアミン白金 (II) (DDP) シスプラチン)、アントラサイクリン (例えば、ダウノルビシン (以前はダウノマイシン) およびドキソルビシン)、抗生物質 (例えば、ダクチノマイシン (以前はアクチノマイシン)、ブレオマイシン、ミトラマイシン、およびアントラマイシン (AMC))、抗真菌薬 (例えば、ブテナフィン、テルビナフィン、およびナフチフィン)、免疫調節薬 (例えば、グラチラマー酢酸塩、フィンゴリモド、テリフルノミド、およびフマル酸ジメチル)、ならびに有糸分裂阻害薬 (例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、パクリタキセル、およびマイタンシノイド) が挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【0350】

好適な化学療法薬の例としては、下記のいずれかが挙げられる：アバレリックス、アルデスロイキン、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロランブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリン、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デキスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロン、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシド、エキセメスタン、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、ラパチニブニトシル酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン (meclorethamine)、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、およびゾレドロネート、またはその薬学的に許容される塩。

20

30

#### 【0351】

いくつかの実施形態では、化合物、コンジュゲート、組成物の製造において、および本明細書で記載される方法において有用な小分子は、高親和性で、バイオポリマー、例えばタンパク質、核酸、または多糖、または他の生物学的標的に結合する。例としては、ホルモン、例えばステロイドホルモン (例えば、ジヒドロテストステロンおよびエストラジオール)、メラトニン、ドパミン、または他のシグナル伝達分子のための受容体に特異的に結合し、本明細書で記載されるように送達され得る小分子が挙げられる。

40

#### 【0352】

いくつかの実施形態では、小分子薬物は、アミノ馬尿酸ナトリウム、アンホテリシンB、ドキソルビシン、アミノカプロン酸、アミノレブリン酸、アミノサリチル酸、メタラミノール酒石酸水素塩、パミドロロン酸二ナトリウム、ダウノルビシン、レボチロキシナトリウム、リシノプリル、シラスタチンナトリウム、メキシレチン、セファレキシン、デフェロキサミン、およびアミホスチンから選択される。

#### 【0353】

追加の生物活性薬物としては、下記が挙げられる：タクリン、メマンチン、リバスチグミン、ガランタミン、ドネペジル、レベチラセタム、レパグリニド、アトルバスタチン、アレファセプト、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、ホスアンブレナビル

50

、オセルタミビル、バラシクロビルおよびバルガンシクロビル、アバレリックス、アデホビル、アルフゾシン、アロセトロン、アミホスチン、アミオダロン、アミノカブロン酸、アミノ馬尿酸ナトリウム、アミノグルテチミド、アミノレブリン酸、アミノサリチル酸、アムロジピン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アプレピタント、アリピプラゾール、アスパラギナーゼ、アタザナビル、アトモキセチン、アントラサイクリン、ベキサロテン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カベルゴリン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシン (chlorambucin)、シラスタチンナトリウム、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、カンプトテシン、13-シスレチノイン酸、オールトランスレチノイン酸；ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダプトマイシン、ダウノルビシン、デフェロキサミン、デキサメタゾン、ジクロフェナク、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキシソルビシン、デュタステリド、エレトリプタン、エムトリシタビン、エンフィルチド、エプレレノン、エピルビシン、エストラムスチン、エチニルエストラジオール、エトポシド、エキセメスタン、エゼチミブ、フェンタニル、フェキソフェナジン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、フルチカゾン (fluticazone)、フォンダパリヌクス、フルベストラント、γ-ヒドロキシブチラート、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、エピネフリン、L-Dopa、ヒドロキシ尿素、イコデキストリン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、イリノテカン、イトラコナゾール、ゴセレリン、ラロニダーゼ、ランソプラゾール、レトロゾール、ロイコボリン、レバミソール、リシノプリル、ロボチロキシン (lovotroxine) ナトリウム、ロムスチン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メマンチン、メルカプトプリン、メキノール、メタラミノール酒石酸水素塩、メトトレキサート、メトクロプラミド、メキシレチン、ミグルスタット、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モダフィニル、ナロキソン、ナプロキセン、ネビラビン、ニコチン、ニルタミド、ニタゾキサニド、ニチシノン、ノルエチンドロン、オクトレオチド、オキサリプラチン、パロノセトロン、パミドロネート、ペメトレキセド、ペルゴリド、ペントスタチン、ピルカマイシン (picamycin)、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、プロクロルペラジン、オンダンセトロン、パロノセトロン、オキサリプラチン、ラルチトレキセド、ロスバスタチン、シロリムス、ストレプトゾシン、ピメクロリムス、セルタコナゾール、タクロリムス、タモキシフェン、テガセロッド、テモゾロミド、テニポシド、テストステロン、テトラヒドロカンナビノール、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、チオトロピウム、トピラマート、トポテカン、トレプロスチニル、トレチノイン、バルデコキシブ、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ボリコナゾール、ドラセトロン、グラニセトロン、フォルモテロール、フルチカゾン、リユープロリド、ミダゾラム、アルプラゾラム、アンホテリシンB、ポドフィロトキシン (podophyllotoxin)、ヌクレオシド抗ウイルス薬、アロイルヒドラゾン、スマトリプタン、エレトリプタン；マクロライド、例えばエリスロマイシン、オレアンドマイシン、トロレアンドマイシン、ロキシスロマイシン、クラリスロマイシン、ダベルシン (davercin)、アジスロマイシン、フルリスロマイシン、ジリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン、ミデカマイシン、ロラタジン、デスロラタジン、ロイコマイシン、ミオカマイシン、ロキタマイシン、およびアジスロマイシン、およびスウィノリド (swinolid) A；フルオロキノロン、例えばシプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トロバフロキサシン、アラトロフロキサシン、モキシフロキサシン (moxifloxacin)、ノルフロキサシン、エノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グレパフロキサシン、ロメフロキサシン、スパルフロキサシン、テマフロキサシン、ペフロキサシン、アミフロキサシン、フレロキサシン、トスフロキサシン、プルリフロキサシン、イルロキサシン、パズフロキサシン、クリナフロキサシン、およびシタフロキサシン；アミノグリコシド、例えばゲンタマイシン、ネチルマイシン、パラメシン、トブラマイシン、アミカシン、

10

20

30

40

50

カナマイシン、ネオマイシン、およびストレプトマイシン、バンコマイシン、テイコプラニン、ランポラニン (rampolanin)、ミデプラニン、コリスチン、ダプトマイシン、グラミジシン、コリスチメタート；ポリミキシン、例えばポリミキシンB、カプレオマイシン、バシトラシン、ペネム；ペニシリンG、ペニシリンVのようなペニシリナーゼ感受性薬を含むペニシリン；メチシリン、オキサシリン、クロキサシリン、ジクロキサシリン、フロキサシリン、ナフシリンのようなペニシリナーゼ抵抗性薬；アンピシリン、アモキシシリン、およびヘタシリン、シリンおよびガラムピシリン (galampicillin) のようなグラム陰性微生物活性剤；カルベニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、およびピペラシリンのような抗シュードモナスペニシリン；セフポドキシム、セフプロジル、セフトブテン (ceftbuten)、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セファロチン、セファピリン、セファレキシン、セフラドリン (cephradrine)、セフォキシチン、セファマンドール、セファゾリン、セファロリジン、セファクロル、セファドロキシル、セファログリシン、セフロキシム、セフォラニド、セフォタキシム、セファトリジン、セファセトリル、セフェピム、セフィキシム、セフォニシド、セフォペラゾン、セフォテタン、セフメタゾール、セフトジジウム、ロラカルベフ、およびモキサラクタムのようなセファロスポリン、アズトレオナムのようなモノバクタム；ならびに、カルバペネム、例えばイミペネム、メロペネム、およびエルタペネム、ペンタミジンイセチオン酸塩、アルブテロール硫酸塩、リドカイン、メタプロテレノール硫酸塩、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル (diprepionate)、トリウムシノロンアセトアミド、ブデソニドアセトニド、サルメテロール、イプラトロピウムブロミド、フルニソリド、クロモリンナトリウム、およびエルゴタミン酒石酸塩；タキサン、例えばパクリタキセル；SN-38、およびチロホスチン。

#### 【0354】

いくつかの実施形態では、芳香族アミン基を含む生物活性薬物は下記から選択される：

(一) -カルボビル、(±)-ヒメニン、(±)-ノルシサブリド、(±)-ピクメテロール (Picumeterol)、(R)-アミノグルテチミド、(R)-クレンプテロール、(S)-アミノグルテチミド、(S)-クレンプテロール、[6-p-アミノフェニルアラニン]-アンジオテンシンII、10'-デメトキシストレプトニグリン、17-アミノゲルダナマイシン、1-アミノアクリジン、1-デアザアデニン、1-NA-PP1、1-NM-PP1、2,7-ジアミノアクリジン、2,7-ジメチルプロフラビン、2-アミノ-6(5H)-フェナントリジノン、2-アミノアクリジン、2-アミノ-カルバニリド、2-アミノヒスタミン、2-アミノペリミジン、2'-AMP、2-クロロアデノシン、2'-デオキシキシロツベルシジン、2-スルファニルアミドイミダゾール、3,4-ジアミノクマリン、3'-アミノ-4'-メトキシフラボン、3-アミノアクリジン、3-アミノピコリン酸、3-デアザグアニン、4'-アミノフラボン、4-アミノピリジン、5'-ADP、5-アミノアクリジン、5-アミノ-DL-トリプトファン、5-アミノニコチンアミド、5'-AMP、5'-ATP、5-クロロデオキシシチジン、5'-CMP、5-ジメチルアミロライド、5'-GDP、5'-GMP、5'-GTP、5-ヨードツベルシジン、5-メチルシトシン、5-メチルテトラヒドロ葉酸、6-アミノフラボン、6-アミノフェナントリジン、6-アミノチミン、6-ベンジルチオグアニン、6-クロロタクリン、6-ヨードアミロライド、7,8-ジヒドロネオブテリン、7-アミノニメタゼパム、7-メトキシタクリン、7-メチルタクリン、9-デアザグアニン、9-フェネチルアデニン、アバカビル、アカデシン、アケジアスルホン (Acediasulfone)、アセフルチアミン (Acefurtiamine)、アセチル補酵素A、アシクロビル、アクチミド (Actimid)、アクチノマイシン、アシクロビル、アデホビル、アデナレン (Adenallene)、アデニン、アデノホスチンA、アデノシン、アデノシン-リン酸、アデノシン三リン酸、アデノシルホモシステイン、アジテレン (Aditeren)、アフロクアロン、アラミフォビル (Alamifovir)、アルボフンギン (Albofungin)、アルフゾシン、アリチアミン、アルピロプリド (Alpiropiride)、アマノジン (Amanozine)、アンバシリド (Ambas

10

20

30

40

50

ilide)、アンブカイン (Ambucaine)、アムドキシビル、アメルトリド、アメトプテリン、アンフェナク、アムフルチゾール、アミサイクリン、アミダブソン (Amidapsone)、アミファンプリジン、アミロリド、アミナクリン、アミノアクリジン、アミノアンチピリン、アミノ安息香酸、アミノゲニステイン、アミノグルテチミド、アミノ馬尿酸、アミノイサチン、アミノメトラジン (Aminometradine)、アミノニメタゼパム、アミノフェニルアラニン、アミノポテンチジン (Aminopotentidine)、アミノプテリン、アミノプルバラノール (Aminopurvalanol) A、アミノキヌリド (Aminoquinuride)、アミノサリチル酸、アミフェナゾール、アミフェノシン (Amiphenosine)、アミソメトラジン、アミスルブリド、アミテロール (Amiterol)、アンレキサノクス、アメリン (Ammelin)、アモナファイド、アモキシセカイン (Amoxecaine)、アンフェニドン (Amphenidone)、アンフェチニル (Amphethinile)、アンホタリド (Amphotallide)、アンブレナビル、アムプリン (Ampurine)、アムリノン、AMT、アムタミン (Amthamine)、アムチゾール (Amtizole)、アングストマイシンA (Angustmycin A)、アニレリジン、アパデノソン、アブラクロニジン、アプリシタビン、アラフルオロシトシン、アラミン (Aramine)、アラジド (Arazide)、アリストロマイシン (Aristeromycin)、アルプリノシド (Arprinocid)、アスカマイシン (Ascmycin)、アスセンシル (Ascensil)、アスピクラマイシン (Aspiculamyacin)、アトリド (Atolide)、アザボン (Azabon)、アザシチジン、アザリンB、アザムリン (Azamulin)、アザニダゾール、アゼペキソール (Azepevole)、アズトレオナム、バキロプリム (Baquilloprim)、バセドール (Basedol)、バタノプリド (Batanopride)、b-D-アデノシン、ベミトラジン、ベンフォチアミン、ベンチアミン (Bentiamine)、ベンザミル、ベンゾカイン、ベトキシカイン (Betoxycaine)、ビノデノソン、ビオプテリン、ビスベンチアミン、ブラストサイジン、ブレオマイシン、ブレオマイシンA1、ブレオマイシンA2、ブレオマイシンA5、ブレオマイシンA6、ブレオマイシンDMA2、ブロジモプリム、ブロムフェナク、ブロモブテロール (Bromobutanol)、ブロモプリド、ブロピリミン、ブシクロビル (Buciclovir)、ブナゾシン、ブチリルチアミンジスルフィド、カデグオマイシン (Cadeguomycin)、cAMP、カンジシジン、カパデノソン、カルバニリド、カルボジン (Carboline)、カルボビル、カルブタミド、カルモナム、CDP-ジパルミチン、セフカペンピボキシル、セフクリジン、セフダルオキシム (Cefdaloxime)、セフジニル、セフジトレン、セフェムピドン (Cefempidone)、セフェピム、セフェタメト、セフェテコル (Cefetecol)、セフィキシム、セフルプレナム、セフマチレン、セフメノキシム、セフォジジム、セフォセリス、セフォタキシム、セフォチアム、セフォゾプラン、セフポドキシム、セフキノム (Cefquinome)、セフロム (Cefrom)、セフタジジム、セフテラム、セフチブテン、セフチオフル、セフチオレン (Ceftiolene)、セフチオキシド (Ceftioxide)、セフチゾキシム、セフトビプロール、セフトリアキソン、セフゾナム、センタゾロン (Centazalone)、セトチアミン、cGMP、クロロプロカイン、シドフォビル、シホストジン (Cifostodine)、シパンフィリン (Cipamfylline)、シサプリド、クラドリビン、クラファノン (Clafanone)、クラフォラン、クレボプリド、クレンブテロール、クレンプロペロール (Clenproperol)、クロファラビン、クロルスロン、コエレンテラミン (Coelenteramine)、補酵素A、コルチカミド (Colchicamid)、クマリン10、コビラシル (Coviracil)、クロトノシド (Crotonoside)、シクロブト (Cyclobut) A、シクロブト (Cyclobut) G、シクロクレンブテロール (Cycloclenbuterol)、シクロチアミン (Cyclotiamine)、シタレン (Cytallene)、シタラビン、シタラジド (Cytarazid)、シチジン、シチジンニリン酸

10

20

30

40

50

、シチドリン (Cytidoline)、シトシンD- (+) -ネオプテリン、ダクチノマイシン、D-アムトプテリン、dAMP、ダムバル (Damvar)、ダニキドン (Daniquidone)、ダブソン、ダプトマイシン、ダラプリム (Daraprim)、ダルナビル、DATHF、ダゾプリド、dCMP、dCTP、デブロモヒメニアルジシン (Debromohymenialdisine)、デシタビン、デクロプラミド (Declopramide)、デイソプロピルヒドロキシアトラジン (Deisopropylhydroxyatrazine)、デラフロキサシン (Delafloxacin)、デルファンترین (Delfantrine)、デナビル (Denavir)、デオキシアデノシン、デオキシ-ATP、デオキシシチジン、デオキシグアノシン、デホスホ補酵素A、デカリニウム、デスブチルブメタニド (Desbutylbumetanide)、デスシクロビル、デソキシミノキシジル (Desoxyminoxidil)、dGMP、dGTP、ジアセチアミン (Diacethiamine)、ジアミノアクリジン、ジアベリジン (Diaveridine)、ジクロロベンザミル、ジクロロメトトレキサート、ジクロロフェナルシン、ジデオキシシチジン、ジヒドロビオプテリン、ジヒドロ葉酸、ジメチアリウム (Dimethialium)、ジメトカイン (Dimethocaine)、ジメチルメトトレキサート、ジナリン (Dinalin)、DL-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ葉酸、DL-メトトレキサート、ドブプリド (Dobupride)、ドビチニブ、ドキサゾシン、ドラフラジン (Draflazine)、エダトレキサート、エルペトリジン (Elpetrigine)、エルブシタビン、エムトリシタビン、エンテカビル、エンピラデン、エプシタビン (Epcitabine)、エピロプリム、エリタデニン、エタンテロール (Etanterol)、エタクリジン、エタデン (Ethaden)、エチルイソプロピルアミロライド、エトプリン、エトキサゼン、エトラビルン、エトリシグアト (Etriciguat)、FAD、ファムシクロビル、ファザラビン、フェナモル (Fenamol)、フェプラトセト (Fepratset)、フィアシタビン (Fiacitabine)、フルシトシン、フルダラ、フルダラビン、フルオシトシン (Fluocytosine)、葉酸塩、葉酸、フォリン酸、ホルマイシンA、ホスアンブレナビル、フララジン (Furalazine)、フルスルチアミン、フリルトリアジン、ガンシクロビル、ガンシクロビル、ガストラシド (Gastracid)、ゲムシタビン、ギラコダゾール、グロキシモナム (Gloximonam)、グリブチアゾール、GSK3B阻害剤XII、GSK3B阻害剤XII、グアニン、グアニンアラビノシド、グアノシン、ヘキシルPABA、ヒドロキシメチルクレンブテロール、ヒドロキシプロカイン、ヒドロキシトリウムテレン硫酸塩、イバシタビン、イクラプリム、イマニキシル (Imanixil)、イミキモド、インダノシン (Indanocine)、イオベンザミン酸、イオセタム酸、イオメガラム酸 (Iomeglamic acid)、イオメガラム酸 (Iomeglamic acid)、イピダクリン、イラミン (Iramine)、イルソグラジン、イサトリビン (Isatoribine)、イソブタンベン (Isobutamben)、イソリトモン (Isoritmon)、イソセピアプテリン (Isosepiapterin)、ケトクレンブテロール (Ketoclenbuterol)、ケトトレキサート、コペキシル (Kopexil)、ラミブジン、ラモトリギン (Lamotrigine)、ラモトリギン、ラムチジン (Lamtidine)、ラッパコニン (Lappaconine)、ラベンダマイシン (Lavendamyacin)、L-シチジン、レナリドミド、ロイシノカイン (Leucinocaine)、ロイコボリン、L-γ-メチレン-10-デアザアミノプテリン、リニファニブ、リントプリド (Lintopride)、リサジメート (Lisadimate)、ロブカビル、ロデノシン (Lodenosine)、ロメグアトリブ (Lomeguatrib)、ロメトレキソール、ロキソリビン、L-S-アデノシルメチオニン、マブテロール、メデヨル (Medeyol)、メラルセノキシド (Melarsenoxyd)、メラルソプロールB、メサラジン、メタブテタミン、メタブトキシカイン (Metabutoxycaine)、メタヘキサミド、メタゾシン (Metazosin)、メチオプリム (Methioprim)、メトトレキサート、メチルアントラニラート、メチオプリム (Me

10

20

30

40

50

t i o p r i m)、メトクロブラミド、メトブリン、ミノキシジル、

ミラベグロン、マイトマイシン、ミボブリン、モセチノスタット、モノカイン (Mono  
c a i n)、モサプリド、ムタマイシン (Mut am y c i n)、N- (p-アミノフェ  
ネチル) スピロペリドール、N6- [2- (4-アミノフェニルエチル) アデノシン R o  
l e (N6- [2- (4-aminophenyeethyl] adenosine R o l e)、NAD<sup>+</sup>、NADH、NADH<sub>2</sub>、NADP<sup>+</sup>、NADPH<sub>2</sub>、ナエパイン (Naepaine)、ナミンテロル (Naminterol)、ナレチン (Naretin)、ネビドラジン (Nebidrazine)、NECA、ネララビン、ネルザラビン (Nelzarabine)、ネオラミン、ネオトロピン (Neotropine)、ネ  
パフェナク、ネリソパム (Nerisopam)、ネウロホルト (Neurofort)、  
ニフルプラジン、ニムスチン、ニトリン (Nitrine)、N-メチルテトラヒドロ  
葉酸、ノラトレキシド、ノミフェンシン、ノルシサプリド、N-プロピオニルプロカイン  
アミド、N-スルファニリルノルフロキサシン、o-アミノフェニルアラニン、オクトチ  
アミン、オラムフロキサシン (Olamufloxacin)、オルメトプリム、オルト  
カイン (Orthocaine)、オキシモナム (Oximonam)、オキシブプロカ  
イン、p-アミノアンチピリン、p-アミノ安息香酸、p-アミノ-D-フェニルアラニ  
ン、パンコプリド (Pancopride)、パルサルミド (Parsalmide)、  
パストラジド (Pasdraside)、パトシジン (Pathocidine)、ペリ  
トレキソル (Pelitrexol)、ペメトレキシド、ペンシクロビル、ペプロマイシ  
ン、ペラロプリド (Peralopride)、フェナミル (Phenamill)、フェ  
ナゾン、フェナゾピリジン、p-アミノ安息香酸フェニル、フェニル-PAS-テバミン  
(Phenyl-PAS-Tebamin)、フレオマイシンD1、ピブチジン、ピクメ  
テロール (Picumeterol)、ピラズモナム (Pirazmonam)、ピリド  
カイン (Piridocaine)、ピリトレキシム、ポルフィロマイシン、ブララトレ  
キサート、プラミペキソール、プラゾビンド (Prazobind)、プラゾシン、プレ  
ラデナント (Preladenant)、プロカインアミド、プロカイン、プロフラビン  
、プロパラカイン、プロボキシカイン、プロスルチアミン、ブルカロプリド、シュードイ  
ソシチジン (Pseudoisocytidine)、プシコフラニン (Psicofu  
ranine)、プテリドキサミン (Pteridoxamine)、プテロイルトリグ  
ルタミン酸 (Pteroyltriglutamic acid)、ピラミン (Pyra  
mine)、ピリメタミン、ケスチオマイシン (Questiomycin)、キネロラ  
ン、ラシビル (Racivir)、レガデノソン、レノキド (Renoquid)、レン  
ザプリド (Renzapride)、レシキモド、レソルセイン (Resorcein)  
、レチガビン、レベルセット (Reverset)、リルゾール、ロシクロビル (Roci  
clovir)、ルホクロモマイシン (Rufocromomycin)、S-アデノシ  
ルメチオニン、サンギバマイシン (Sangivamycin)、サブロプテリン、S-  
ドキサゾシン、セピアプテリン (Sepiapterine)、スルファジアジン銀、シ  
ネファンギン、シパトリギン (Sipatrigine)、スパルフフロキサシン、スパル  
ソマイシン、ステアリル-CoA、ステアリルスルファミド (Stearyl sulfam  
ide)、ストレプトニグリン、スクシスルホン (Succisulfone)、スル  
ファモノメトキシ、スラムセロド (Sulamserod)、スルファブロモメタジン  
、スルファセタミド、スルファクロルピリダジン、スルファクリソイジン (Sulfac  
hrysoidine)、スルファクロミド (Sulfac lomide)、スルファク  
ロラゾール (Sulfaclozole)、スルファクロジン (Sulfacloz  
ine)、スルファシチン (Sulfacytine)、スルファジアスルホン (Sul

10

20

30

40

50

f a d i a s u l f o n e ) 、スルファジアジン、スルファジクラミド、スルファジメト  
 キシン、スルファジミジン、スルファドキシ、スルファエトキシピリダジン、スルファ  
 グアニジン、スルファグアノール、スルファレン、スルファメラジン、スルファメタジン  
 、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファメトキシジアジン ( S u l f  
 a m e t h o x y d i a z i n e ) 、スルファメトキシピリダジン、スルファメトミジン  
 、スルファメトピラジン、スルファメトロール ( S u l f a m e t r o l e ) 、スルファ  
 ニルアミド、スルファニルアミドイミダゾール、スルファニリルグリシン、スルファペリ  
 ン、スルファフェナゾール、スルファプロキシリン ( S u l f a p r o x y l i n e ) 、  
 スルファピラゾール、スルファピリジン、スルファソミゾール、スルファシマジン ( S u  
 l f a s y m a z i n e ) 、スルファチアジアゾール、スルファトロキサゾール ( S u l  
 f a t r o x a z o l e ) 、スルファトロゾール ( S u l f a t r o z o l e ) 、スルフ  
 イソミジン、スルフイソキサゾール、タセジナリン、タクリン、タランパネル ( T a l a  
 m p a n e l ) 、タリペキサール、タリソマイシンA、テノホビル、テノホビルジソプロ  
 キシル、テラゾシン、テトラヒドロピオプテリヌム ( T e t r a h y d r o b i o p t e  
 r i n m ) 、テトラヒドロ葉酸、テトロキシプリム ( T e t r o x o p r i m ) 、テザシ  
 タビン、チアミン、チアゾスルホン、チオグアニン、チアミプリン ( T i a m i p r i n  
 e ) 、チゲモナム ( T i g e m o n a m ) 、チミルジン ( T i m i r d i n e ) 、チノリ  
 ジン、チオダゾシン ( T i o d a z o s i n ) 、チラパザミン、チビシクロビル ( T i v  
 i c i c l o v i r ) 、トクラデシン、トランコパル ( T r a n c o p a l ) 、トリアカ  
 ンチン ( T r i a c a n t h i n e ) 、トリアムテレン、トリアピン、トリシリピン、トリ  
 マゾシン、トリメトプリム、トリメトレキサート、トリトクアリン、トロキサシタビン  
 、ツベルシジン5'-ージホスフェート、ツバチジン ( T u v a t i d i n e ) 、チロホスチ  
 ンAG1112、バラシクロビル、バルガンシクロビル、バロピシタビン ( V a l o p i  
 c i t a b i n e ) 、バルトルシタビン、ベルナクリン ( V e l n a c r i n e ) 、ベン  
 ギシド ( V e n g i c i d e ) 、ベラドリン ( V e r a d o l i n e ) 、ビダラビン、ビ  
 ロキシム ( V i r o x i m e ) 、ビタベリン ( V i t a b e r i n ) 、ザルシタビン、ゼ  
 ングアングマイシン ( Z h e n g g u a n g m y c i n ) B2、ジンビロキシム ( Z i n  
 v i r o x i m e ) 、ゾルバマイシン ( Z o r b a m y c i n ) 、ゾキサゾラミン、( ± )  
 -サキシトキシ、2-アミノペリミジン、6-ホルミルプテリン、8-13-ニュー  
 ロテンシン、8-チオグアノシン、9-デアザグアノシン、9-デスアルギニン-ブラジ  
 キニン、a4-10-コルチコトロピン、アフメラノチド ( A f a m e l a n o t i d  
 e ) 、アグマチン、アラレリン ( A l a r e l i n ) 、アンバゾン、アミロリド、アミノ  
 プテリン、アンピリミン ( A m p y r i m i n e ) 、アンジオテンシン、アンジオテンシ  
 ンI、アンジオテンシンII、抗生物質O-129、アンチパイン、アルギニン、アルギ  
 プレストシン ( A r g i p r e s t o c i n ) 、アストレシン、アトリオペプチンIII  
 、アビプタジル、ベンジルイソチオ尿素、ベタシアミン ( B e t a c y a m i n e ) 、ビ  
 スインドリルマレイミドIX、ビバリルジン、ブラストサイジンS、ブレオマイシンB2  
 、ボンベシン14、ブホルミン、カモスタット、カリポリド、カルペリチド、セクロピン  
 P1、セトロレリクス、シレンギチド、クレアピュア ( C r e a p u r e ) 、シアノギノ  
 シン ( C y a n o g i n o s i n ) L R 、シアノビリジン ( C y a n o v i r i d i n )  
 R R 、ダラルギン ( D a l a r g i n e ) 、ダムバル ( D a m v a r ) 、デアザミノプテ  
 リン、デフェンシンHNP1、デスロレリン、デスモプレシン、デザグアニン、ジクロロ  
 メトトレキサート、ジヒドロストレプトマイシン、ジマプリット、ジメチルアミロライド  
 、ジミナゼン、DL-メトトレキサート、D-メトトレキサート、エプロチジン、エダト  
 レキサート、ウナギチロカルシトニン、エラストチナル ( E l a s t a t i n a l ) 、エ  
 ルカトニン、エンテロスタチン、エンビオマイシン、エプチフィバチド、エチルイソプロ  
 ピルアミロライド、エチラミド ( E t i l a m i d e ) 、エトプリン、ファモチジン、フ  
 ルピルチン、フルテレン、ガラニン、ガレギン ( G a l e g i n ) 、グレリン、グルカゴ  
 ン、ゴナドリベリン ( G o n a d o l i b e r i n ) A 、グアネチジン、グアンファシン  
 、グアノキサン、グアニルチオ尿素、グスペリムス、ヘキサミジン、ヒスタチン5、ヒス

10

20

30

40

50

トレリン、ホモアルギニン、イカチバント、イメチット、インスリノトロピン (Insulinotropin)、イソカラミジン (Isocaramidine)、カリジン10、ケンプチド (Kemptide)、ケトトレキサート、キオトルフィン (Kiotorphin)、ラクトフェリシン (Lactoferricin)、ラミフィバン (Lamifiban)、L-ブラジキニン、ロイコベリン (Leucoverin)、ロイコボリンA、ロイペプチン、リュープロリド、ロメトレキソール、ルトレリン (Lutrelin)、m-クロロフェニルビグアナイド、メラガトラン、メラノタンII、メラノトロピン、メリチン、メトホルミン、メトトレキサートジメチルエステル、メトトレキサート水和物、メトキシトレキサート (Methoxtrexate)、メチルイソチオ尿素、メトプリン、ミアカルシン (Miacalcin)、MIBG、ミノキシジル、ミトグアゾン、ミボブリン、イセチオン酸ミボブリン、モロキシジン、ナファレリン、ネオチン (Neotine)、ネシリチド、ネトロブシン、ニューロテンシン、N-メチルテトラヒドロ葉酸、ノシセプチン、ノラトレキシド、ノバスタン、パナミジン (Panamidin)、パトシジン (Pathocidine)、ペバック (Pebac)、ペルデシン (Peldesine)、ペリトレキソール (Pelitrexol)、ペメトレキセド、ペンタミジン、ペラミビル、フェンホルミン (Phenformine)、フェニルビグアナイド、ブタガラニン、ピマゲジン (Pimagedine)、ピリトレキシム、ピトレシン、ブタアンジオテンシノーゲン、ブタガストリン-放出ホルモン、ブタニューロペプチドY、ブタPHI、プララトレキサート、プロテインヒューマニン、プロテイナーゼ阻害剤E64、ピリメタミン、キネスパル (Quinespar)、ラットアトリオペプチン、ラットアトリオペプチン、レシキモド、リバミジン (Ribamidin)、リモルフィン (Rimorphin)、サララシン、サキシトキシン、セルモレリン、S-エチルイソチオ尿素、スパンタイド、スタリマイシン (Stallimycin)、ステルバミジン、ストレプトマイシンA、サブスタンスP遊離酸、スルファグアニジン、合成LH-放出ホルモン、タリムスチン (Tallimustine)、テプロチド、テトラコサチド、テトラヒドロビオプテリン、テトラヒドロ葉酸、トロンビン受容体-活性化ペプチド-14、チモペンチン、チオグアニン、チオチジン (Tiotidine)、チラパザミン、トリウムテレノ、トリメトレキサート、トリプトレリン (Tryptorelin)、ツベラクチノマイシン (Tuberactinomycin) B、タフトシン、ウレパール、ビオミシジン (Viomycinidin)、ビプロベキサ (Viprovex)、ビタミンM、キセノブシン (Xenopsin)、ザナミビル、ゼオシン (Zeoicin)、ジコノチド、およびゾラデックス。

#### 【0355】

いくつかの実施形態では、一級アミン基を含む生物活性薬物は下記から選択される：アフィディコリングリシナート、セトロレリクス酢酸塩、ピクメテロール (Picumetrol) フマル酸塩、(-)-ドフラジン (Draflazine)、(-)-インドカルバゾスタチン (Indocarbazostatin) B、(+)- (23, 24)-ジヒドロディスコデルモリド、(+)- (R)-プラミベキソール、(R)- (+)-アムロジピン、(R)- (+)-テラゾシン、(R)-ガンシクロビル環状ホスホネート、(R)-スフィノシン (Sufinosine)、(R)-ザコプリド (Zacopride)、(S)- (-)-ノルケタミン、(S)-オキシラセタム、(S)-スフィノシン (Sufinosine)、(S)-ザコプリド (Zacopride) 塩酸塩、[90Y]-DOTAGA-サブスタンスP、[ARG (Me) 9] MS-10、[D-TYR1, ARG (Me) 9] MS-10、[D-TYR1, AzagLY7, ARG (Me) 9] MS-10、[D-TYR1] MS-10、[ψ (CH<sub>2</sub>NH) TPG4] バンコマイシンアグリコン、[TRP19] MS-10、111IN-ペントレオチド (Pentetreotide)、13-デオキシアドリアマイシン塩酸塩、17-アミノゲルダナマイシン、19-O-メチルゲルダナマイシン、1-メチル-D-トリプトファン、21-アミノエポチロンB、2-アミノアリストロマイシン、2-アミノネブラノシン (Aminoneplanocin) A、3-クロロプロカインアミド、3-デアザアデ

10

20

30

40

50

ノシン、3-マチダ (Matida)、4-アミノサリチル酸、4-クロロフェニルチオ-DADME-イムシリン-A、5, 4'-ジエピアルベカシン (Diepiarbekacin)、5'-ホモネプラノシン (Homoneplanocin) A、5-アミノサリチル酸、8 (R)-フルオロイダルビシン塩酸塩、99MTC-C (RGDFK\*) 2Hynic、9-アミノカンプトテシン、A-42867シュードアグリコン、アバカビルコハク酸塩、アバカビル硫酸塩、アバノキル (Abanoquil) メシル酸塩、アバレリックス、アカデシン、アクリフラビン、アシクロビル、アシクロビルエライダート、アシクロビルオレイン酸塩、アシリン (Acyline)、アデホビル、アデホビルジピボキシル、トシル酸硫酸アデメチオニン、アデナレン (Adenallene)、アデノホスチンA、アデノホスチンB、アデノシン、オーレオスライシン (Aerothericin) 1、オーレオスライシン (Aerothericin) 16、オーレオスライシン (Aerothericin) 41、オーレオスライシン (Aerothericin) 45、オーレオスライシン (Aerothericin) 5、オーレオスライシン (Aerothericin) 50、オーレオスライシン (Aerothericin) 55、アフロクアロン、アゲリフェリン (Ageliferin) 二酢酸塩、アゲリフェリン (Ageliferin) 二塩酸塩、アラダプシン (Aladapcin)、アラミホビル (Alamifovir)、アラトロフロキサシンメシル酸塩、アレンドロン酸ナトリウム塩、アレストラムスチン (Alestramustine)、アルフゾシン塩酸塩、アリスキレンフマル酸塩、アログリプチン安息香酸塩、 $\alpha$ -メチルノルエピネフリン、 $\alpha$ -メチルトリプトファン、アルテムシジン (Altemecidin)、アルベスピマイシン (Alvespimycin) 塩酸塩、アマンタジン塩酸塩、アンバシリド (Ambasilide)、アンバゾン、アンブロキソール硝酸塩、アムドキシビル、アメルトリド、アメルバント (Ame lubant)、アメジニウムメチル硫酸塩、アンフェナクナトリウム、アミドックス、アミホスチン水和物、アミカシン、アミロリド塩酸塩、アミノカンジン、アミノグルテチミド、アミノグアニジン、アミノレブリン酸ヘキシルエステル、アミノレブリン酸メチルエステル、アミスルプリド、アムロジピン、アムロジピンベシル酸塩、アモキサノキス (Amoxanox)、アモキシシリンブルシス (Pulsys)、アンホテリシンB、アンピシリンナトリウム、アンプレナビル、アンピジン (Ampyidin)、アムリノン、アムルビシン塩酸塩、アンセラミン (Amse lamine) 臭化水素酸塩、アムタミン (Amthamine)、アナキンラ、アナモレリン塩酸塩、アナチバント (Anatibant) メシル酸塩、アングリオペプチン酢酸塩 (AngiopeptinAcetate)、アニスペリムス (Anisperimus)、アンタゴニスト-G、アンチド (Antide)、アンチド (Antide) -1、アンチド (Antide) -2、アンチド (Antide) -3、アンチロイキナート (Antileukinate)、アパデノソン、アピキサバン、アプロニジン (Aplonidine) 塩酸塩、アポプトゾール (Apoptozole) 1、アポプトゾール (Apoptozole) 2、アポプトゾール (Apoptozole) 3、アブリシタビン、アルベカシン、アルベカシン硫酸塩、アルボルカンジン (Arborcandin) A、アルボルカンジン (Arborcandin) B、アルボルカンジン (Arborcandin) C、アルボルカンジン (Arborcandin) D、アルボルカンジン (Arborcandin) E、アルボルカンジン (Arborcandin) F、アルガトロバン-水和物、アルギメスナ (Argimesna)、アルギニン酪酸塩、アルギオトキシ (Argiotoxin) -636、アルモダフィニル、アロチノロール塩酸塩、アルテロランマレイン酸塩、アスポキシシリン、アテノロール、アトシバン、アトレロイトン (Atreleuton)、アボレリン、アザシチジン、アザランスタット (Azalanstat)、アザロマイシン (Azaromycin) SC、アゼルニジピン、アゼチレリン (Azetirelin)、アゾジカルボンアミド、アゾキシバシリン (Azoxybacilin)、アズトレオナム、アズトレオナムL-リジン、アズマミド (Azumamide) A、バクロフェン、バクトボリン (Bactobolin)、バラピラビル (Balapiravir) 塩酸塩、バルヒマイシン (Balhimycin)、バルシバン (Barusib

10

20

30

40

50

an)、バトラシリン、ベラクチン (Belactin) A、ベラクトシン (Belactosin) A、ベラクトシン (Belactosin) C、ベナノマイシン (Benanomycin) B、ベネキサートシクロデキストリン、ベンゾカイン、ベシフロキサシン塩酸塩、 $\beta$ -アミロイド (12-20)、ピノデノソン、ブレオマイシン A2 硫酸塩、ボセプレビル、ボゴロル (Bogorol) A、ボホルマイシン (Boholmeycin)、ブラシリカルジン (Brasillicardin) A、ブレメラノチド、ブリバニブアラニナト (Alaninate)、ブリバラセタム、ブロジモプリム、ブロムフェナクナトリウム、ブロムヘキシン塩酸塩、ブロスタリシン塩酸塩、ブナゾシン塩酸塩、酢酸ブセレリン、ブタビンジド (Butabindide)、ブタミジン (Butamidine)、ブテラノール (Buteranol)、カビン (Cabin) 1、カルシウム様ペプチド 1、カルシウム様ペプチド 2、カンブレスシジン (Cambrescidin) 800、カンブレスシジン (Cambrescidin) 816、カンブレスシジン (Cambrescidin) 830、カンブレスシジン (Cambrescidin) 844、カモスタット、カンホサミド (Canfosamide) 塩酸塩、カパデノソン、カペセロド (Capeserod) 塩酸塩、カブラビリン、カブラザマイシン (Caprazamycin) A、カブラザマイシン (Caprazamycin) B、カブラザマイシン (Caprazamycin) C、カブラザマイシン (Caprazamycin) E、カブラザマイシン (Caprazamycin) F、カプロモレリン、カラフィバン (Carafiban) マレイン酸塩、カルバコール、カルバマゼピン、カルベトシン、カルボビル、カルボキシアミドトリアゾール、カリポリド塩酸塩、カリスバメート (Carisbamate)、カルピブラミン、カルモナムナトリウム、カスポファンギン酢酸塩、セファクロル、セフカネルダロキサート (Cefcanel Daloxate) 塩酸塩、セフカペンピボキシル塩酸塩、セフダロキシム (Cefdaloxime)、セフダロキシム (Cefdaloxime) ペンテキシルトシル酸 (Pentexil Tosilate)、セフジニル、セフジトレンピボキシル、セフェピム、セフェタメトピボキシル、セフェテコル (Cefetecol)、セフィキシム、セフルプレナム、セフマチレン塩酸塩水和物、セフィネノキシム (Cefinenoxime) 塩酸塩、セフミノクスナトリウム、セフォジジム、セフォジジムナトリウム、セフォセリス硫酸塩、セフォタキシムナトリウム、セフォテタンニナトリウム、セフォチアムヘキセチル (Hexetil)、セフォチアムヘキセチル (Hexetil) 塩酸塩、セフォチアム塩酸塩、セフォキシチン、セフォゾプラン、セフォゾプラン塩酸塩、セフピロム、セフポドキシムプロキセチル (Proxetil)、セフプロジル、セフプロジルー水和物、セフキノム (Cefquinome)、セフトロリン (Ceftaroline)、セフタジジム、セフテラムピボキシル、セフチブテン、セフトビプロール、セフトビプロールメドルカリル (Medorcaril)、セフトラゾナルボペンチル (Ceftrazonal Bopentil)、セフトラゾナル (Ceftrazonal) ナトリウム、セフトリアキソンナトリウム、セフトリゾキシムアラピボキシル (Ceftrizoxime Alapivoxil)、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、セフロキシムピボキセチル、セントアナマイシン (Centanamycin)、セファレキシニー水和物、セラナプリル (Ceranapril)、セルレチドジエチルアミン、セテフロキサシン (Cetefloxacin)、クロロフシン (Chlorofusin)、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) A、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) B、クロロテタイン (Chlorotetain)、シブロスタチン (Cibrostatin) 1、シドフォビル、シラスタチンナトリウム、シレンギチド、シマテロル (Cimaterol)、シニタプリド酒石酸水素塩、シパンフィリン (Cipamfylline)、シルシナミド (Circinamide)、シサプリド水和物、シスペンタシン (Cispentacin)、シチコリン、シトルリマイシン (Citrullimycin) A、クラドリピン、クリトシン (Clitocine)、クロファラビン、クロピドグレル硫酸塩、コンパウンド 301029、コウマミジン (Coumamidine)  $\gamma$  1、コウマミジン (Coumamidine)  $\gamma$  2、クロモグリケー

10

20

30

40

50

トリセチル (L i s e t i l) 塩酸塩、シカレン (C y c a l l e n e)、環状-シドフォビル、サイクロセリン、シクロテオナミド (C y c l o t h e o n a m i d e) A、シクロチアリジン (C y c l o t h i a l i d i n e)、シガロビル (C y g a l o v i r)、シペマイシン (C y p e m y c i n)、シスメチニル (C y s m e t h y n i l)、シスタミジン (C y s t a m i d i n) A、シスタミン、シスタゾシン (C y s t a z o s i n)、シストシン (C y s t o c i n)、シタラビン、シタラビンオクホスフェート (O c f o s f a t e)、シタラマイシン (C y t a r a m y c i n)、シトクロル (C y t o c h l o r)、シトモジュリン (C y t o m o d u l i n)、ダビガトラン、ダビガトランエテキシレート (E t e x i l a t e)、ダコパファント (D a c o p a f a n t)、ダクチミシン (D a c t i m i c i n)、ダクチノマイシン、ダクチロシクリン (D a c t y l o c y c l i n e) A、ダクチロシクリン (D a c t y l o

10

## c

y c l i n e) B、DADME-イムシリン-G、ダラルギン (D a l a r g i n)、ダナガプチド (D a n e g a p t i d e) 塩酸塩、ダプロプテリン (D a p r o p t e r i n) 二塩酸塩、ダブソン、ダルブフェロンメシル酸塩、ダリフェナシン臭化水素酸塩、ダリナパルシン (D a r i n a p a r s i n)、ダルナビル、ダウノルピシン、ダバサイシン (D a v a s a i c i n)、ダブネチド (D a v u n e t i d e)、デブリソキン硫酸塩、デカヒドロモエノマイシンA、デカプラニン (D e c a p l a n i n)、デフェロキサミン、デガレリクス酢酸塩、デラフロキサシン (D e l a f l o x a c i n)、 $\delta$ -アミノレブリン酸塩酸塩、デルチバント (D e l t i b a n t)、デナグリプチン (D e n a g l i p t i n) 塩酸塩、デニブリン (D e n i b u l i n) 塩酸塩、デヌホソル四ナトリウム、デオキシメチルスベルグアリン (D e o x y m e t h y l s p e r g u a l i n)、デオキシネガマイシン、デオキシバリオリン (D e o x y v a r i o l i n) B、デスアセチルビンブラスチンヒドラジド/葉酸コンジュゲート、デス-F-シタグリプチン、デスグルガストリン (D e s g l u g a s t r i n) トロメタミン、デスロレリン、デスモプレシン酢酸塩、デチビシクロビル (T i v i c i c l o v i r) 二酢酸塩、デキセルブシタビン (D e x e l v u c i t a b i n e)、デクスイブプロフェンリジン、デキストロアンフェタミン硫酸塩、デジナミド (D e z i n a m i d e)、デゾシチジン (D e z o c i t i d i n e)、ジアデノシン四リン酸、ジアベリジン (D i a v e r i d i n e)、ジクロロベンゾプリム (D i c h l o r o b e n z o p r i m)、ジクログアミン (D i c l o g u a m i n e) マレイン酸塩、ジデムニンX、ジデムニンY、ジデオキシシチジン、ジフラゾン (D i f u r a z o n e)、ジレバロール、ジレバロール塩酸塩、ジセルモリド (D i s e r m o l i d e)、ジソピラミドリン酸塩、ジ-VAL-L-DC、ドコシル (D o c o s y l) シドフォビル、ドラスタチン14、ドラスタチンC、ドニトリプタン (D o n i t r i p t a n) 塩酸塩、ドニトリプタン (D o n i t r i p t a n) メシル酸塩、ドビチニブ乳酸塩、ドキサゾシンメシル酸塩、ドキソルピシン塩酸塩、ドキシサイクリンヒクラート、D-ベニシラミン、ドラフラジン (D r a f l a z i n e)、ドロキシシドパ、DTPA-アデノシルコバラミン、エプロチジン、エセノフロキサシン (E c e n o f l o x a c i n) 塩酸塩、エフェガトラン (E f e g a t r a n) 硫酸塩水和物、エフロルニチン塩酸塩、エグルメガド (E g l u m e g a d) 水和物、エイコシルシドフォビル、エラシタラビン (E l a c y t a r a b i n e)、エラストチナル (E l a s t a t i n a l) B、エラストチナル (E l a s t a t i n a l) C、エルペトリジン (E l p e t r i g i n e)、エルブシタビン、エムトリシタビン、エナルキレン、エニグモール、エニポリド (E n i p o r i d e) メシル酸塩、エンテカビル、エンチノスタット、エピナスチン塩酸塩、エピロプリム、エピルピシン塩酸塩、エピタロン (E p i t h a l o n)、エポホレート (E p o f o l a t e)、エポスタチン (E p

20

30

40

50

ostatin)、 $\epsilon$ -アミノカプロン酸、エレモマイシン (Eremomycin)、  
 エリブリンメシル酸塩、エルカミド (Erucamide)、エサフロキサシン (Esa-  
 floxacin) 塩酸塩、酢酸エスリカルバゼピン、エタキン (Etaquine)  
 、エタノールアミン、エチルチオ-DADME-イムシリン-A、エチニルシチジン、エ-  
 トラビリン、エトリシグアト (Etriciquat)、エキサラミド、エクサモレリン  
 、エキサテカンメシル酸塩、エザチオスタット (Ezatiostat) 塩酸塩、ファム-  
 シクロビル、ファモチジン、ファモチジンビスマススクエン酸塩、ファビピラビル、フェグ-  
 リマイシン (Feglymycin)、フェルバメート、フェンロイトン (Fenleu-  
 ton)、フィダレスタット、フィデキサバン (Fidexaban)、フィラミナスト  
 (Filaminast)、フィラリゾン (Filarizone)、フィンゴリモド塩  
 酸塩、フルシトシン、フルダラビンリン酸塩、フルオロベンジルトリウムテレン、フルオ-  
 ロミノキシジル、フルオロネブラノシン (Fluoroneplanocin) A、フル-  
 ピリチン (Flupiritine) マレイン酸塩、フルビルシン (Fluviruci-  
 n) B2、フルボキサミンマレイン酸塩、フォリン酸、フォーチミシンA、ホスアンプレ-  
 ナビルカルシウム、ホスアンプレナビルナトリウム、ホスホマイシントロメタモール、フ-  
 ラダフィバン (Fradafiban)、フレセレスタット (Freselostat)  
 、フロバトリブタン、フドステイン、フラミジン、G1ペプチド、ガバズル (Gaba-  
 dur)、ガバペンチン、ガベキサートメシル酸塩、ガラルビシン (Galarubici-  
 n) 塩酸塩、ガルミック (Galmic)、ガルノン (Galnon)、ガンシクロビル  
 、ガンシクロビルエライジン酸、ガンシクロビルーリン酸、ガンシクロビルナトリウム、  
 ガニレリックス、ガニレリクス酢酸塩、ガロメフリン塩酸塩、ゲムシタビン、ゲムシタビ-  
 ンエライダート、ゲミフロキサシンメシル酸塩、ギラチド (Gilatide)、ギロダ-  
 ザール (Girodazole)、グラスピモド (Glaspimod)、グルコサミン  
 硫酸塩、グルドパ (Gludopa)、グルタチオンモノエチルエステル、グルタチオン  
 モノイソプロピルエステル、グリシン-プロリン-メルファラン、グリコピン (Glyc-  
 opin)、グリコチオヘキシド (Glycothiohexide)  $\alpha$ 、ゴロチモド (Go-  
 lotimod)、ゴセレリン、増殖因子アンタゴニスト-116、成長ホルモン放-  
 出ペプチド2、グアナベンズ酢酸塩、グアナドレル硫酸塩、グアナチジン-硫酸、グアン-  
 ファシン塩酸塩、グスペリムス塩酸塩、ハロビル (Halovir) A、ハロビル (Ha-  
 lovir) B、ハロビル (Halovir) C、ハロビル (Halovir) D、ハロ  
 ビル (Halovir) E、ハユミシン (Hayumicin) B、ハユミシン (Hay-  
 umicin) C1、ハユミシン (Hayumicin) C2、ハユミシン (Hayum-  
 icin) D、ヘルベカルジン (Helvecardin) A、ヘルベカルジン (Hel-  
 vecardin) B、ヘパビル (Hepavir) B、ヘプタミノールAMPアミデー-  
 ト、ヘキサ-D-アルギニン、ヘキサデシルシドフォビル、ヘキサデシルオキシプロピル-  
 シドフォビル、ヒスタミン二塩酸塩、ヒスタプロジフェン (Histaprodifen)  
 、ヒストレリン、ヒストレリン酢酸塩、ヒトアンジオテンシンII、ヒドロスタチン  
 (Hydrostatin) A、ヒドロキシアカロン (Hydroxyakalone)  
 、ヒドロキシ尿素、ヒペプチン (Hypeptin)、イブタモレン (Ibutamor-  
 en) メシル酸塩、イカチバント酢酸塩、イクラプリム、イコフンギペン (Icofun-  
 gipen)、イダルビシン塩酸塩、イラトレオチド (Ilatreotide)、イロ-  
 ニダプ (Ilonidap)、イメチット、イミダフェナシン、イミダゼニル (Imid-  
 azenil)、イミキモド、イムノシン (Immunosine)、インペンタミン (Im-  
 pentamine)、インシクリニド (Incyclinide)、インダノシン  
 (Indanocine)、インダントドル (Indantadol) 塩酸塩、インド-  
 キサム (Indoxam)、イノガトラン (Inogatran)、イントリフィバン (In-  
 trifiban)、イオベングアン (Iobenguane) [131I]、ヨー-  
 ドルビダゾン (Iodorubidazone) (P)、イオトリシド (Iotrisi-  
 de)、イセパマイシン硫酸塩、イソバトゼリン (Isobatzelline) A、イ-  
 ソバトゼリン (Isobatzelline) B、イソバトゼリン (Isobatzel

10

20

30

40

50

line) C、イソバトゼリン (Isobatzelline) D、イソブチラミド (Isobutyramide)、イソドキシソルビシン、ヨウ化イソプロパミド、メシル酸イスピネシブ、イスタロキシム (Istaroxime)、ジャンチノマイシン (Jant  
hinomycin) A、ジャンチノマイシン (Janthinomycin) B、ジャンチノマイシン (Janthinomycin) C、ジャンスピン (Jaspine) B  
、カハラリド F、カイトセファリン (Kaitocephalin)、カナマイシン、カルナミシン (Karnamicin) B1、カタノシン (Katanosin) A、カタ  
ノシン (Katanosin) B、キスタミシン (Kistamicin) A、L-4-  
オキサリシン (Oxalysine)、ラベタロール塩酸塩、ラブラジミル、ラガチド (Lagatide)、ラミフィバン (Lamifiban)、ラミブジン、ラモトリギン  
、ラニセミン (Lanicemine) 2 (S)-ヒドロキシコハク酸塩、ラニセミン (Lanicemine) 塩酸塩、ラノマイシン (Lanomycin)、ララゾチド (L  
arazotide) 酢酸塩、ラザベミド塩酸塩、L-ドーパメチルエステル塩酸塩、L-  
ドーパミド、レシレリン (Lecirelin)、レナリドミド、レナンピシリン塩酸塩  
、ロイセタミン (Leucettamine) A、ロイコボリンカルシウム、酢酸リュ  
ープロリド、ロイルビシン (Leurubicin)、ロイストロズシン (Leustro  
ducsin) A、ロイストロズシン (Leustroducsin) B、ロイストロズ  
シン (Leustroducsin) C、ロイストロズシン (Leustroducsi  
n) H、レベチラセタム、レボドパ、レボドパ3-O-グルコシド、レボドパ4-O-グ  
ルコシド、レボロイコボリンカルシウム、L-ヒスチジノール、L-ホモチオシトルリン  
(Homothiocitrulline)、リブロマイシン (Liblomycin)  
、リナグリブチン、リニファニブ、リントプリド (Lintopride)、リレキサプ  
リド (Lirexapride)、リリミラスト (Lirimilast)、リシノプリ  
ル、L-リジン-D-アンフェタミンニメシル酸塩、ロボホリン (Lobophorin)  
A、ロブカビル、ロデノシン (Lodenosine)、ロロアチン (Loloatin)  
B、ロメグアトリブ (Lomeguatrib)、ロメトレキソール、ロナファーニ  
ブ、ロラカルベフ水和物、ロビリド (Loviride)、ロキソリビン、L-シメキシ  
ニル (Simexonyl) ホモシステイン、L-チオシトルリン、リンホスチン (Ly  
mphostin)、リソバクチン (Lysobactin)、マブテロール塩酸塩、マ  
カルバミン (Makaluvamine) A、マカルバミン (Makaluvamine)  
A、マカルバミン (Makaluvamine) B、マカルバミン (Makaluv  
amine) C、マナグリナットジアラネチル (Managlinat Dialaneti  
l)、マトリスタチン (Matristatin) A2、メラガトラン、メラノタン I  
I、メマンチン塩酸塩、メムノ (Memno)-ペプチド A、メプロバメート、メリオリ  
ン (Meriolin)-3、メルサシジン (Mersacidin)、メタラミノール  
、メタゾシン (Metazosin)、メトホルミン塩酸塩、メトトレキサート、メチル  
ベスタチン、メチルドパ、メチルチオール DADME-イムシリン-A、メトクロブラミド  
塩酸塩、メチロシン、メキシレチン塩酸塩、ミカファンギンナトリウム、ミダキシフィリ  
ン (Midaxifylline)、ミデブラニン、ミドリアミン (Midoriamin)  
、酒石酸ミラカイニド (Milacainide Tartrate)、ミラセミド  
- [2H]、ミルナシプラン塩酸塩、ミナメスタン (Minamestane)、ミノサ  
イクリン塩酸塩、ミノキシジル、ミラベグロン、マイトマイシン、ミバゼロール (Miv  
azerol)、イセチオン酸ミボブリン、ミゾリビン、モセチノスタット二臭化水素酸  
塩、モダフィニル、モダフィニルスルホン、モエノマイシン A クロリドビスマス塩、モフェ  
ギリン (Mofegiline)、モフェギリン (Mofegiline) 塩酸塩、モナ

10

20

30

40

50

ミドシン (Monamidocin)、モノダンシルカダベリン、モンチレリン四水和物、モサプリドクエン酸塩、モキシルバント (Moxilubant)、モキシルバント (Moxilubant) マレイン酸塩、モゼナビル (Mozenavir) メシル酸塩、M-フェニレンエチニレン、ムラミノミシン (Muraminomicin) A、ムラミノミシン (Muraminomicin) B、ムラミノミシン (Muraminomicin) C、ムラミノミシン (Muraminomicin) D、ムラミノミシン (Muraminomicin) E1、ムラミノミシン (Muraminomicin) E2、ムラミノミシン (Muraminomicin) F、ムラミノミシン (Muraminomicin) G、ムラミノミシン (Muraminomicin) H、ムラミノミシン (Muraminomicin) I、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z1、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z2、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z3、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z4、ムラミルジペプチドC、ムレイドマイシン (Mureidomycin) A、ムレイドマイシン (Mureidomycin) B、ムレイドマイシン (Mureidomycin) C、ムレイドマイシン (Mureidomycin) D、ミセステリシン (Mycestericin) E、ミリオシン、ナファモスタットメシル酸塩、酢酸ナファレリン、ナグリバン (Naglivan)、ナミテカン (Namitecan)、ナブサガトラン (Napsagatran)、ネボスチネル (Nebostinel)、ネブラセタム (Nebracetam) フマル酸塩、ネルダゾシン (Neldazosin)、ネルザラビン (Nelzarabine)、ネモノキサシン (Nemonoxacin)、ネオマイシンB-ヘキサアルギニンコンジュゲート、ネオマイシン-アクリジン、ネパフェナク、ネピカスタット (Nepicastat) 塩酸塩、ネラメキサン (Neramexane) 塩酸塩、ネリドロロン酸、ネタミフチド (Netamiftide) トリフルオロアセテート、ネチルマイシン硫酸塩、ノカチアシン (Nocathiacin) I、ノカチアシン (Nocathiacin) II、ノカチアシン (Nocathiacin) III、ノカチアシン (Nocathiacin) IV、NO-ガバペンチン、ノラトレキシド塩酸塩、NO-メサラミン、ノラリストロマイシン (Noraristeromycin)、ヌバニル (Nuvanil)、O6-ベンジルグアニン、オシムモシド (Ocimumoside) A、オクタコサミシン (Octacosamicin) A、オクタコサミシン (Octacosamicin) B、オクトレオテル (Octreother)、オクトレオチド酢酸塩、オグルファニド (Oglufanide) ニナトリウム、オラムフロキサシン (Olamufloxacin)、オラムフロキサシン (Olamufloxacin) メシル酸塩、オルセゲパント、オルラジピン塩酸塩、オマシクロビル (Omaciclovir)、オンブラブリン (Ombrabulin)、オンブラブリン (Ombrabulin) 塩酸塩、オナミド (Onnamide) A、オピオルフィン (Opiorphin)、オルボフィバン (Orbofiban) 酢酸塩、オリエンチシンA、オリエンチシンB、オリエンチシンC、オリエンチシンD、オリタバシン、オセルタミビルカルボキシレート、オセルタミビルリン酸塩、オタミキサバン、オテナバント (Otenabant) 塩酸塩、オボチオールA、オキサゾフリン (Oxazofurin)、オクスカルバゼピン、オキシグルタチオンナトリウム、オキシラセタム、オキシリド (Oxolide)、オキシノル (Oxynor)、オキシフェナルシン (Oxyphenarsine)、オザレリクス、メキシコフトアマガエルトリプトフィリン-1、パシラミノール (Pacilaminol)、パフラミジンマレイン酸塩、パラウアミン、パルジマイシン (Paldimycin) B、パミドロロン酸ナトリウム、パンコプリド (Pancopride)、パプアミド (Papuamide) A、パプアミド (Papuamide) B、パプアミド (Papuamide) C、パプアミド (Papuamide) D、パラシン (Parasin) I、パロモマイシン、パシレオチド、パウロマイシン (Paulomycin)、パウロマイシン (Paulomycin) A2、パウロマイシン (Paulomycin) B、パウロマイシン (Paulomycin) C、パウロマイシン (Paulomycin) D、パウロマイシン (Paulomycin) E、パウロマイシン (P

10

20

30

40

50

aulomycin) F、パズフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、PEG-バンコマイシン、ペラギオマイシン (Pelagiomycin) C、ペルデシン (Pel-desine)、ペリトレキソール (Pelitrexol)、ペメトレキセドニナトリウム、ペンシクロビル、ペニシリンGプロカイン、ペンタミジングルコン酸塩、ペンタミジンイセチオン酸塩、ペンタミジン乳酸塩、ペプロマイシン、ペラミビル、ペルファナジン (Perphanazine) 4-アミノブチレート、ファケリスタチン (Phakellistatin) 5、PHE-ARG- $\beta$ -ナフチルアミド、フェンテルミン、ホルトレス (Phortress)、ホスホリン、ピブチジン塩酸塩、ピメロイルアニリド (Pimeloylanilide) O-アミノアニリド、ピラセタム、ピラルピシン、ピバンピシリン、ピクサントロンマレイン酸塩、プルラフラビン (Pluraflavin) A、プルラフラビン (Pluraflavin) B、プルスバシン (Plusbacin) A1、プルスバシン (Plusbacin) A2、プルスバシン (Plusbacin) A3、プルスバシン (Plusbacin) A4、プルスバシン (Plusbacin) B1、プルスバシン (Plusbacin) B2、プルスバシン (Plusbacin) B3、プルスバシン (Plusbacin) B4、PMEO-5-ME-DAPY、ニューモカンジン (Pneumocandin) A0、ニューモカンジン (Pneumocandin) B0、ニューモカンジン (Pneumocandin) B02-ホスフェート、ニューモカンジン (Pneumocandin) D0、ポラプレジック、ポリジスカミド (Polydiscamide) A、ポリマー結合ヒト白血球エラスターゼ阻害剤、ポストスタチン (Poststatin)、PPI17-24、プラディマイシンE、プラディマイシンFA-2、プララトレキサート、プラミペキソール塩酸塩、プラネジピン (Pranedipine) 酒石酸塩、プラゾシン塩酸塩、プレホリック (Prefolic) A、プレガバリン、プレラデナント (Preladenant)、プリマキンリン酸塩、プロベスチン (Probestin)、プロカインアミド塩酸塩、プロカイン塩酸塩、プロージアゼパム、プロスタチン (Prostatin)、ブルカロプリド、ブルカロプリド塩酸塩、ブルカロプリドコハク酸塩、シュードマイシン (Pseudomycin) A'、シュードマイシン (Pseudomycin) B'、ピロリシジン (Pyloricidin) B、ピラジゾマイシン (Pyradizomycin)、ピラジナミド、ピラジノイルグアニジン、ピリフェロン (Pyripherone)、ピリメタミン、キネロラン塩酸塩、R-(+)-アミノインダン、ラルフィナミド、ラモプラニンA'1、ラモプラニンA'2、ラモプラニンA'3、ラモレリクス (Ramorelix)、ラビドマイシンN-オキシド、ラザキサバン (Razaxaban) 塩酸塩、レブラスタチン (Reblastatin)、レガデノソン、レルコバプタン (Relcovaptan)、レマセミド (Remacemide) 塩酸塩、レシキモド、レストリクチシン (Restricticin)、レタスピマイシン塩酸塩、レチガビン塩酸塩、ロドペプチン (Rhodopeptin) C1、ロドペプチン (Rhodopeptin) C2、ロドペプチン (Rhodopeptin) C3、ロドペプチン (Rhodopeptin) C4、ロドストレプトマイシンA、ロドストレプトマイシンB、リバビリン、リバビリンエイコセネートシス、リバビリンエイコセネートトランス、リバビリンエライダート、リバビリンオレイン酸塩、リルマザホン塩酸塩二水和物、リルゾール、リマカリブ (Rimacalib) 塩酸塩、リメポリド (Rimeporide) 塩酸塩、リオシグアト、リチペネムアコキシル (Ritipenem Acoxil)、ロバルゾタン (Robalzotan) 塩酸塩、ロバルゾタン (Robalzotan) 酒石酸塩水和物、ロシクロビル (Rociclovir)、ロムルチド、ロチガブチド、ロキシフィバン (Roxifiban) 酢酸塩、ルボキシル (Ruboxyl)、ルフィナミド、ルマイシン (Rumycin) 1、ルマイシン (Rumycin) 2、サバルピシン塩酸塩、サビポリド (Sabiporide) メシル酸塩、サフィナミドメシル酸塩、サフィンゴール、サガマシ (Sagamacin)、サンパトリラト (Sampatrilat)、サンピルチン (Sampirtine)、サプリサルタン (Saprisartan)、サキナビル、サキナビルメシル酸塩、サルドミジド (Sardomizide) 塩酸塩、サルドモジド (Sar

10

20

30

40

50

domozide)、サウスレアミン (Saussureamine) C、サキサグリブチン、セコバトゼリン (Secobatzelline) A、セコバトゼリン (Secobatzelline) B、セグリチド (Seglitide)、セラंक (Selank)、セレトラセタム (Seletracetam)、セマピモド (Semapimod) 塩酸塩、セニカポク (Senicapoc)、セピモスタット (Sepimostat) メシル酸塩、セプロキセチン、セラスペニド (Seraspenide)、セベラマー炭酸塩、セベラマー塩酸塩、シェフェルジン (Shepherdin)、シブラフィバン (Sibrafiban)、シロドシン、銀スルファジアジン、シパトリギン (Sipatrigine)、シタフロキサシン水和物、シタグリブチンリン酸塩一水和物、S-ニトロソグルタチオン、ソフィガトラン (Sofigatran)、ソネデノソン (Sonedenoson)、ソチリモド (Sotirimod)、スパルフロキサシン、スペラビリン (Sperabilin) A、スペラビリン (Sperabilin) B、スペラビリン (Sperabilin) C、スペラビリン (Sperabilin) D、スフィンゴフンジン (Sphingofungin) F、スピノルフィン (Spinorphin)、スピスロシン (Spisulosine)、スクアラミン乳酸塩、ストレプトマイシン、スチログアニジン (Styloguanidine)、サブスタンス P (8-11)、スフィノシン (Sufinosine)、スルセファロスポリン (Sulcephalosporin)、スルホスチン (Sulfostin)、スルファゾシン (Sulphazocine)、スルタミシリン (Sultamicilline) トシル酸塩、ヒマワリトリプシン阻害剤-1、スルフェン (Surfen)、シナデノール (Synadenol)、シングアノール (Synguanol)、タビモレリン (Tabimorelin)、タセジナリン、タクリン塩酸塩、タゲフラル (Tageflar)、タラボスタット (Talabostat)、タラグルメタド (Talaglumetad) 塩酸塩、タランパネル (Talampanel)、タリベキソール二塩酸塩、タリムスチン (Tallimustine) 塩酸塩、タロプテリン (Talopterlin)、タルチレリン、タネスピマイシン、タノギトラン (Tanogitrin)、タルギニン (Targinine)、テクネチウム (99MTC) デプレオチド (Depreot

10

20

30

ide)、テイコプラニン-A2-1、テイコプラニン-A2-2、テイコプラニン-A2-3、テイコプラニン-A2-3、テイコプラニン-A2-5、テラバンシン塩酸塩、テリナビル (Telinavir)、テモゾロミド、テムルチド (Temurtide)、テニダップ、テニダップナトリウム、テノホビル、テノホビルDF、テラゾシン塩酸塩、テトラコシル (Tetracosyl) シドフォビル、テトラサイクリン塩酸塩、テトラフィブリシン (Tetrafibricin)、テキセノマイシン (Texenomycin) A、テザシタピン、TGP、チオアセト (Thioacet)、チオチオ (Thiothio)、トラザリン (Thrazarine)、チモクトナン (Thymoctonan)、チモペンチン、チアムジピン (Tiamdipine)、チゲサイクリン、チラルギニン (Tilarginine) 塩酸塩、チミルジン (Timirdine) ジエタンスルホン酸塩、チモデプレシン (Timodepressin)、ティピファニブ、TNF- $\alpha$ プロテアーゼ酵素阻害剤、トブラマイシン、トカミド (Tocamide) 塩酸塩、トカラミド (Tokaramide) A、トモペネム (Tomopenem)、トポスタチン (Topostatatin)、トルシタピン (Torcitabine)、トスフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、トラネキサム酸、トランチンテロール (Trantinterol) 塩酸塩、トランシルプロミン硫酸塩、トレランセリン (Trelanserlin)、トレスペリムストリフルテート (Tresperimus Triflutate)、トリコマイシンA、トリシリビン、トリシリビンリン酸塩、トリエ

40

50

ンチン塩酸塩、トリマゾシン塩酸塩、トリメトレキサートグルクロン酸塩、トリメキサウチド (Trimexautide)、トリミドキシ (Trimidox)、トロバフロキサシン、トロバフロキサシン水和物、トロバフロキサシン塩酸塩メシル酸塩、トロバフロキサシンメシル酸塩、トロキサシタビン、トリビジン (Trybizine) 塩酸塩、ツバストリン (Tubastrine)、タフトシン、チロセルバチド (Tyroservatide)、チロホスチン47、ウベニメクス、バラシクロビル、バルガンシクロビル塩酸塩、バルネムリン (Valnemulin)、バロマシクロビル (Valomaciclovir) ステアリン酸塩、バロノマイシン (Valonomycin) A、バロピシタビン (Valopicitabine)、バルプロミド、バルロセミド (Valrocemide)、バミカミド、バンコマイシン塩酸塩、バンコレスマイシン (Vancoresmycin)、バピタジン (Vapitadine) 塩酸塩、バレスプラジブ (Varespladib)、バレスプラジブ (Varespladib) メチル、バレスプラジブ (Varespladib) モフェチル、ベルナクリン (Velnacrine) マレイン酸塩、ベノルフィン (Venorphin)、ビガバトリン、ビラゾドン塩酸塩、ビンデシン、ビラミジン塩酸塩、ビラナマイシン (Viranamycin) -B、ビタミンB3、Wペプチド、ゼミロフィバン、キシロシジン (Xylocydine)、ザナミビル、ジロートン、ゾニポリド (Zoniporide) 塩酸塩、ゾルピシン塩酸塩、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、酸スフィンゴミエリナーゼ (c. f. オリプダーゼ-α)、アデノシンデアミナーゼ、アルブミン、α-1アンチトリプシン (AAT)、α-1プロテイナーゼ阻害剤 (API)、グリコシダーゼ、アルグルコシダーゼα、アルテプラナーゼ、アミリン類 (アミリン、シムリン (symlin))、アニストレプラナーゼ、アングロドセリンプロテアーゼ、抗体 (モノクローナルまたはポリクローナルおよび断片または融合物)、アンチトロニンIII、アンチトリプシン、アプロチニン、アスパラギナーゼ、アトシバン、ビファリン (biphalin)、ビバリルジン、ウシ膵臓トリプシン阻害剤 (BPTI)、ベカプレルミン、骨形成タンパク質 (c. f. 骨形成タンパク質-2、骨形成タンパク質-6)、殺菌性透過性増強タンパク質 (BPI)、カドヘリン断片、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP)、CD-40リガンド、CD分子/抗原、セレダーゼ、セレザイム、コラーゲン、コラゲナーゼ、補体C1エステラーゼ阻害剤、コノトキシン、C-ペプチド、シアノピリン、シクロスポリン、サイトカイン受容体断片、デニロイキンジフチトクス、ドルナーゼα、ダイノルフィンA & B、α-デフェンシン、β-デフェンシン、デスモプレシン、デオキシリボヌクレアーゼ (DNase)、エンドルフィン、エンフビルチド、エンケファリン、エリスロポエチン (EPO)、EPO類似体、赤血球生成刺激タンパク質 (NESP)、エルカトニン、内皮増殖因子、第V因子、第VIIa因子、第VII因子、第VIIa因子、第IX因子、第X因子、第XI因子、第XII因子、第XIII因子、フィブリノゲン、フィルグラスチム、フィブリノリジン、線維芽細胞増殖因子 (酸性および塩基性)、融合タンパク質、卵胞刺激ホルモン (FSH)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、ガラクトシダーゼ、胃抑制ペプチド (GIP)、グレリン、グレリン類似体、グリア細胞増殖因子 (GGF)、グルカゴン、GLP-1のようなグルカゴン様ペプチド、グルコセレブロシダーゼ (c. f. イミグルセラーゼ)、グリコシドヒドロラーゼ (c. f. アガルシダーゼベータ)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、絨毛性ゴナドトロピン (hCG)、ヒト成長ホルモン (hGH) (c. f. ソマトトロピン)、hGHアンタゴニストおよび阻害剤 (c. f. ソマトスタチン) hGH類似体 (c. f. オクトレオチドおよびソマトプリム (somatoprim))、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、GRO-β、GRO-β、ヒトヒートショックタンパク質 (HSP)、ヘモグロビン、B型肝炎ワクチン、ヒルジン、ヒト血清アルブミン、ヒトセリンプロテアーゼ阻害剤、ヒアルロニダーゼ、イズロニダーゼ (c. f. グリコサミノグリカンα-L-イズロノヒドロラーゼ (iduronohydrolase))、免疫グロブリン、インフルエンザワクチン、インターロイキン (1α、1β、2、3、4、6、10、11、12、21)、IL-1受容体アンタゴニスト (rhIL-lra)、インクレチン、インクレ

10

20

30

40

50

チン模倣物（c. f. エキセジン-4、リキシセナチド、エキセナチド、リラグルチド、アルビグルチド、デュラグルチド）、インスリン、インスリン類似体（c. f. インスリンリスプロ、インスリンアスパルト、インスリンデテミル、インスリングルルギン、インスリングルリジン）、インスリン様増殖因子（IGF）、インスリン様5増殖因子結合タンパク質（rhIGFBP）、プロ-インスリン、インスリントロピン（insulintropin）、細胞内接着分子、インターフェロン（ $\alpha 2a$ 、 $\alpha 2b$ 、 $\alpha 2c$ 、 $\beta 1a$ 、 $\beta 1b$ 、 $\gamma 1a$ 、 $\gamma 1b$ ）、インターフェロン $\omega$ 、インターフェロン $\tau$ 、ケラチノサイト増殖因子（KGF）、ラクターゼ、ラクトフェリンおよびラクトフェリン断片、レクチン、レプチン、リュープロリド、レボチロキシン、黄体形成ホルモン、黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、ライムワクチン、白血病阻害因子、マクロファージコロニー刺激因子（M-CSF）、単球走化性タンパク質、ナトリウム利尿ペプチド（ANP、BNP、CNPおよび断片）、ニューロペプチドY、神経増殖因子（NGF）、骨形成タンパク質-1（OP-1）、オステオプロテゲリン、オキシントモジュリン、膵臓ポリペプチド、パンクレリパーゼ、パパイン、副甲状腺ホルモン（PTH）、ペプシン、ペプチドYY、血小板由来増殖因子（PDGF）、ペプシン、ホスホジエステラーゼ（PDE）化合物、ホスホリパーゼ-活性化タンパク質（PLAP）、プラスミノゲン活性化因子（c. f. アルテプラーゼ、ウロキナーゼ、レテプラーゼ、ストレプトキナーゼ、パミテプラーゼ、ラノテプラーゼ、およびテネテプラーゼ（tenecteplase））、血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ（PAF-AH）、プロラクチン、タンパク質C、 $\alpha$ -1プロテイナーゼ阻害剤、P-セレクチン糖タンパク質リガンド（PSGL）、オクトレオチド、セクレチン、セルモレリン、スーパーオキシドジスムターゼ（SOD）、ソマトロピン（成長ホルモン）、ソマトスタチン、ストレプトキナーゼ、スクラーゼ、T細胞受容体、テルリプレシン、破傷風毒素断片、チラクターゼ、組織増殖因子（c. f. トランスフォーミング増殖因子-1、血管内皮増殖因子、ケラチノサイト増殖因子）、トロンビン、トロンボポエチン（TPO）、チモシン、甲状腺刺激ホルモン、サイトロロピン、トランスフォーミング増殖因子、腫瘍壊死因子（TNF）、TNF受容体-IgGFc、TNF受容体（可溶性）、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）、トランスフェリン、チモシン（c. f.  $\alpha 1$ 、 $\beta 4$ 、 $\beta 9$ 、 $\beta 10$ ）、チモシン $\alpha 1$  li b / I li a阻害剤、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、尿酸オキシダーゼ（c. f. ラスブリカーゼ）、ウロジラチン、ウロキナーゼ、VLA-4（最晩期抗原-4）、VLA-4阻害剤、バソプレシン、血管内皮増殖因子（VEGF）、血管作用性小腸ペプチド（VIP）、フォン・ヴィルブランド因子、ジコノチド、ziv-アフリベルセプト、Fab（断片、抗原結合）、F(ab)2断片、Fc（断片、結晶性）、pFc'断片、Fv（断片、可変）、scFv（単鎖可変断片）、ジ-scFv/ダイアボディ、二重特異性T細胞エンゲイジャー（engager）、CDR（相補性決定領域）、シングルドメイン抗体（sdAB/ナノボディ）、重鎖（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、 $\mu$ ）または重鎖断片、軽鎖（ $\lambda$ 、 $\kappa$ ）または軽鎖断片、VH断片（重鎖の可変領域）、VL断片（軽鎖の可変領域）、VHH断片、VNAR断片、サメ由来抗体断片および親和性足場タンパク質、クニツドメイン由来親和性足場タンパク質、センチリン由来親和性足場タンパク質、ユビキチン由来親和性足場タンパク質、リポカリン由来親和性足場タンパク質、アンキリン由来親和性足場タンパク質、バーサボディ（Versabody）（ジスルフィドリッチ親和性足場タンパク質）、フィブロネクチン由来親和性足場タンパク質、ラクダ様（cameloid）由来抗体断片および親和性足場タンパク質、ラマ由来抗体断片および親和性足場タンパク質、トランスフェリン由来親和性足場タンパク質、ならびにシステインノット足場由来親和性足場タンパク質を有するスカッシュ（Squash）型プロテアーゼ阻害剤。

【0356】

いくつかの実施形態では、二級アミン基を含む生物活性薬物は下記から選択される：（-）-3-O-アセチルスベクタリン塩酸塩、（-）-3-O-tert-Boc-スベクタリン塩酸塩、（-）-シクロプロロール、（-）-ノルクロロー [18F]フルオロ-ホモエピバチジン、（-）-サルブタモール塩酸塩、（-）-サルメテロール、（+）

10

20

30

40

50

- (S) - ヒドロキシクロロキン、 (+) - イサモルタン、 (+) - R - プラミペキソール、 (R) - (+) - アムロジピン、 (R) - クレビジピン、 (R) - NSP-307、 (R) - テルジピン、 (R) - チオニソキセチン (Thionisoxetine)、 (S) - クレビジピン、 (S) - N - デスメチルトリメブチン、 (S) - ノレモパミル (Noremopamil)、 [99Tc] デモベシン (Demobesin) 4、 [Glu10, Nle17, Nle30] - 膵臓ポリペプチド (2-36)、 [Nle17, Nle30] - 膵臓ポリペプチド (2-36)、 [ $\psi$  [CH<sub>2</sub>NH] Tpg4] バンコマイシンアグリコン、 15b $\beta$  - メトキシアルデエミン (ardeemin)、 3 - ブロモメスカチノン (methcathinone)、 4, 5 - ジアニリノフタルイミド、 4 - ヒドロキシアトモキセチン、 5 - メチルウラピジル、 7 - オキソスタウロスポリン、 99mTc - c (RGDFK\*) 2HYNIC、 A-42867 シュードアグリコン、 アバカビルコハク酸塩、 アバカビル硫酸塩、 アバレリックス、 アカルボース、 アセプトロール塩酸塩、 アセクロフェナク、 アシリン (Acyline)、 アダフォスチン、 アダプロロールマレイン酸塩、 アダプロロールシュウ酸塩、 アデシペノール (Adecypenol)、 アドロゴリド (Adrogolide) 塩酸塩、 アグライアスタチン (Aglaia statin) C、 アルケミクス (Alchemix)、 アリニジン、 アルカサル (Alkasar) - 18、 アルミノプロフェン、 アルニジタン (Alniditan)、  $\alpha$  - メチルエピネフリン、 アルプラフェノン (Alprafenone) 塩酸塩、 アルプレノロール塩酸塩、 アルプレノキシム (Alprenoxime) 塩酸塩、 アルトロマイシン (Altromycin) A、 アルトロマイシン (Altromycin) C、 アルベスピマイシン (Alvespimycin) 塩酸塩、 アンブロキソール硝酸塩、 アンフェブタモン塩酸塩、 アミベグロン塩酸塩、 アミホスチン水和物、 アミネプチン、 アミノカンジン、 アミノチノール (Aminochinol)、 アミチビル (Amitivir)、 アムロジピン、 アムロジピンベシル酸塩、 アモカルジン (Amocarzine)、 アモジアキン、 アモスラロール塩酸塩、 アモキサピン、 アムサクリン、 アナバシン塩酸塩、 アニスペリムス (Anisperimus)、 アンチド (Antide) - 1、 アラニジピン、 アラプロフェン (Araprofen)、 アルブタミン塩酸塩、 アルデエミン (Ardeemin)、 アルホルモテロール (Arformoterol) 酒石酸塩、 アルガトロバン - 水和物、 アルギオピン (Argiopine)、 アロチノロール塩酸塩、 アスベルリシン E、 アテノロール、 アテビルジンメシル酸塩、 アザチオプリン、 アゼルニジピン、 アゼピノスタチン (Azepinostatatin)、 バラマピモド (Balamapimod)、 バルヒマイシン (Balhimycin)、 バロフロキサシン (Balofloxacin)、 バロフロキサシン (Balofloxacin) 二水和物、 バンブテロール、 バミラスチン (Bamirastine) 水和物、 バノキサントロン (Banoxantrolone)、 バオゴングテング (Baogongteng) A、 バリキシバト (Barixibat)、 バルニジピン塩酸塩、 バトプラジン、 バトゼリン (Batzelline) A、 バトゼリン (Batzelline) B、 バトゼリン (Batzelline) C、 ベカンパネル (Becampanel)、 ベデロシン (Bederocin)、 ベドラドリン (Bedoradrine) 硫酸塩、 ベフノロール塩酸塩、 ベラクチン (Belactin) B、 ベロテカン (Belotecan) 塩酸塩、 ベナゼプリル塩酸塩、 ベンドロフルメチアジド、 ベニジピン塩酸塩、 ベルラフェノン (Berlafenone) 塩酸塩、 ベタキシロール塩酸塩、 ベバントロール塩酸塩、 ビエムニジン (Biemnidin)、 ビフェメラン塩酸塩、 ビノスピロンメシル酸塩、 ビオキサロマイシン (Bioxalomycin)  $\alpha$  1、 ビス (7) - コグニチン (cognitin)、 ビサントレン塩酸塩、 ビスナフィド (Bisnafide) メシル酸塩、 ビソプロロールフマル酸塩、 ビトルテロールメシル酸塩、 ブレオマイシン A2 硫酸塩、 ボホルマイシン (Boholmeycin)、 ボピンドロール、 ボスチニブ、 ブリナザロン (Brinazarone)、 ブリンゾラミド、 ブラキン (Bulaquine)、 プメタニド、 プテラノール (Buteranol)、 ブトフィロロール (Butofilolol)、 カバジタキセル、 カドロフロキサシン塩酸塩、 カルダレット (Caldaret) 水和物、 カリンドール (Calind

10

20

30

40

50

ol) 二塩酸塩、カプリジン (Capridine) β、カルモテロール (Carmot  
erol) 塩酸塩、カルテオロール塩酸塩、カルベジロール、カスポファンギン酢酸塩、  
セフトアロリン (Ceftaroline) ホサミル (fosamil) 酢酸塩、セフチゾ  
キシムナトリウム、セフトピブロール、セリブロロール塩酸塩、セレブロクラスト (Ce  
rebrocrast)、セルレチドジエチルアミン、セビパブリン (Cevipabu  
lin)、チノイン (Chinoïn) -169、クロプトシン (Chloptosin  
)、クロルジアゼポキシド塩酸塩、クロロオリエンチシン (Chloroorientic  
in) A、クロロオリエンチシン (Chloroorientic in) B、シラザブ  
リル、シルニジピン、シルプレビル、シマテロール (Cimaterol)、シナカルセト  
塩酸塩、シナマイシン (Cinnamycin)、シプロフロキサシン塩酸塩、シプロフ  
ロキサシン銀塩、クレビジピン酪酸塩、クリトシン (Clitocine)、クロペンフ  
エンジオキサン (Clopenphendioxan)、クロラノロール塩酸塩、クロザ  
ピン、コナントキン-R、コノフィリン (Conophylline)、クリスナトール  
メシル酸塩、クロニジピン、ダベロチン (Dabelotine) メシル酸塩、ダビガト  
ラン、ダビガトランエテキシレート (Etexilate)、ダルババンシン、ダピビリン  
(Dapivirine)、ダプロプテリン (Dapropterin) 二塩酸塩、ダ  
サンタフィル (Dasantafil)、デブromoセルミラミン (Debromoshe  
rmilamine)、デカブラニン (Decaplanin)、デガレリクス酢酸塩、  
デラプリル塩酸塩、デラビルジンメシル酸塩、デルファプラジン (Delfaprazi  
ne) 塩酸塩、デルセミン (Delucemine) 塩酸塩、デメチラロサミジン (De  
methyllallosamidin)、デメキシプチリン (Demexiptilin  
e) 塩酸塩、デノパミン、デオキシメチルスベルグアリン (Deoxymethylsper  
gualin)、デオキシスパガリン塩酸塩、デスアセチルビンブラスチンヒドラジ  
ド/葉酸コンジュゲート、デスブチルベンフルメトール、デスブチルハロファントリン塩  
酸塩、デスフェリーサルマイシン (Desferri-salmycin) A、デスフェ  
リーサルマイシン (Desferri-salmycin) B、デスフェリーサルマイシ  
ン (Desferri-salmycin) C、デスフェリーサルマイシン (Desfe  
rri-salmycin) D、デシプラミン塩酸塩、デスロラタジン、デクスフェンフ  
ルラミン塩酸塩、デクスケットプロフェンメグルミン、デキシメチルフェニデート (Dex  
methylyphenidate) 塩酸塩、デクスニグルジピン塩酸塩、デキシソタロー  
ル (Dexsotalol)、ジアゼピノミシン (Diazepinomicin)、ジ  
クロロベンゾプリム (Dichlorobenzoprim)、ジクロフェナクカリウム  
、ジクロフェナクナトリウム、ジクロフェナク亜鉛塩、ジエチルノルスベルミン、ジヒド  
レキシジン (Dihydrexidine)、ジレバロール、ジレバロール塩酸塩、ジナ  
プソリン (Dinapsoline)、ジノキシリン (Dinoxylin)、ジピベ  
フリン塩酸塩、ジスコデルミド (Discodermide)、ジスコデルミド (Dis  
codermide) 酢酸塩、ジスコルハブジン (Discorhabdin) D、ジス  
コルハブジン (Discorhabdin) P、ジスコルハブジン (Discorhab  
din) S、ジスコルハブジン (Discorhabdin) T、ジスコルハブジン (D  
iscorhabdin) U、ドブタミン塩酸塩、ドブタミンリン酸塩、ドセタキセル、  
ドベキサミン、ドベキサミン塩酸塩、ドリベナム、ドルゾラミド塩酸塩、d-ブソイドエ  
フェドリン塩酸塩、ドロキシナビル (Droxinavir)、デュロキセチン塩酸塩、  
デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカル  
マイシンC1、デュオカルマイシンC2、ダイネミシン (Dynemicin) A、ダイ  
ネミシン (Dynemicin) C、エバニクリン (Ebanicline)、エクテイ  
ナシジン1560、エクテイナシジン722、エクテイナシジン729、エクテイナシジ  
ン736、エクテイナシジン745、エクテイナシジン770、エクテイナシジン875  
、エファロキサン、エフェガトラン (Efegatran) 硫酸塩水和物、エフェプリス  
チン (Efepristin)、エホニジピン塩酸塩エタノール、エラゴリキス (Ela  
golix) ナトリウム、エランソリド (Elansolid) C1、エラロフィバン (

10

20

30

40

50

Elarofiban)、エルバニジン (Elbanizine)、エルゴジピン塩酸塩、エリグルスタット、エリナフィド (Elinafide) メシル酸塩、エリノグレルカリウム、エルナジピン、エナラプリルマレイン酸塩、エナラプリル硝酸塩、エナラプリラート、エナザドレム、エンカスチン (Enkastin) (D)、エンカスチン (Enkastin) (D)、エンカスチン (Enkastin) (D)、エンカスチン (Enkastin) AD、エンカスチン (Enkastin) AE、エンカスチン (Enkastin) ID、エンカスチン (Enkastin) IE、エンカスチン (Enkastin) VD、エンカスチン (Enkastin) VE、エノキサシン、エピバチジン、エポスタチン (Epostatin)、エレモマイシン (Eremomycin)、エルセンチリド (Ersentilide)、エルセンチリド (Ersentilide) 塩酸塩、エルタペネムナトリウム、エスクレオゲニン (Esculeogenin) A、エスクレオシド (Esculeoside) A、エスモロール塩酸塩、エスペラマイシン A1、エタンシラート、エトキシイダゾキサン、オイゲノジルオール (Eugenodiol)、エズロピタント (Ezlopitant)、ファルニダモール (Falnidadamol)、ファルグリタザル、ファソベグロン (Fasobegron) 塩酸塩、ファスジル塩酸塩、フェロジピン、フェノルドパムメシル酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、フェブラジノール (Fepradinol)、フェルロキン (Ferroquine)、フェルリノロール (Ferulinolol)、フィナフロキサシン (Finafloxacin) 塩酸塩、フレカミド (Flecamide) 酢酸塩、フロルベタベン、フロルベタピル F18、フルフェノキシ (Flufenoxine)、フルメザピン、フルオジピン (Fluodipine)、フルオキセチン塩酸塩、フルパロキサン (Fluparoxan)、フルピルチンマレイン酸塩、ホエチジン (Foetidine) 1、ホエチジン (Foetidine) 2、フォリン酸、フォルモテロールフマル酸塩、フォロデシン塩酸塩、ホスアプレピタントジメグルミン、ホソパミン (Fosopamine)

10

20

ne)

、フロバトリブタン、フルニジピン (Furnidipine)、フロセミド、ガボキサドール、ガドベン酸ジメグルミン塩、ガドベント酸ジメグルミン、ガドテル酸メグルミン、ガラクトマイシン (Galactomycin) I、ガラクトマイシン (Galactomycin) II、ガレノキサシンメシル酸塩、ガチフロキサシン、ゲフィチニブ、グルコラノマイシン (Glucolanomycin)、グルタピロン (Glutapyrone)、ゴソグリプチン (Gosogliptin) 塩酸塩、グレパフロキサシン塩酸塩、ギブセチン (Gypsetin)、ハロフジノン臭化水素酸塩、ヘルベカルジン (Helvecardin) A、ヘルベカルジン (Helvecardin) B、ヘルクリン (Herquiline) B、ヘスペラジン (Hesperadin)、ヒマスタチン (Himastatin)、ヒスピドスペルミジン (Hispidospermidin)、ホモエピバチジン、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、イボパミン、イダゾキサン塩酸塩、イガニジピン (Iganidipine) 塩酸塩、イミダプリル、イミダプリル塩酸塩、イミダゾアクリジノン (Imidazoacridinone)、イミソパセムマンガネーゼ (Imisopasemmanganese)、イムピップ (Immepip)、インメピル (Immepyr)、インカドロネート、インダカテロール、インダントアドル (Indantadol) 塩酸塩、インデロキサジン塩酸塩、インドールマイシン、イノガトラン (Inogatran)、イントプリシン、イオフェタミン塩酸塩 I-123、イプタカリム (Iptakalim) 塩酸塩、塩化イサブコナゾニウム (Isavuconazonium chloride) 塩酸塩、イセパマイシン硫酸塩、イソファゴミン酒石酸塩、イソキン (Isoquine)、イスプロニクリン (Ispronicle)、イスラジピン、イツレリキス (It

30

40

50

urelix)、カイトセファリン(Kaitocephalin)、ケタミン塩酸塩、  
 コプシニン(Kopsinine)、コルペンサミン(Korupensamine) A  
 、コルペンサミン(Korupensamine) B、コルペンサミン(Korupen  
 samine) C、コシノスタチン(Kosinostatin)、ラベジピネジロール  
 (Labedipinedilol) A、ラベジピネジロール(Labedipined  
 ilol) B、ラベタロール塩酸塩、ラブラジミル、ラシジピン、ラダステン(Lada  
 sten)、ラドスチギル(Ladostigil) 酒石酸塩、ラガチド(Lagati  
 de)、ランジオロール、ラパチニブニトシル酸塩、レフルノミド、レナペネム塩酸塩、  
 レナペネム塩酸塩水和物、レリセトロン、ロイコボリンカルシウム、レボベタキソロール  
 塩酸塩、レボブノロール塩酸塩、レボロイコボリンカルシウム、レボネビボロール(Le  
 vonebivolol)、リブロマイシン(Liblomycin)、リナブラザン(Linaprazan)、  
 リシノプリル、リトキセチン(Litoxetine)、ロベ  
 ンザリットナトリウム、ロダミン(Lodamin)、ロフェキシジン塩酸塩、ロメフロ  
 キサシン塩酸塩、ロルカセリン、ロトラフィバン(Lotrafiban)、ロビリド(Loviride)、  
 ルバゾドン(Lubazodone) 塩酸塩、ルミラコキシブ、マ  
 プテロール塩酸塩、マカルバミン(Makaluvamine) D、マカルバミン(Ma  
 kaluvamine) E、マカルバミン(Makaluvamine) F、マカルボン  
 (Makaluvone)、マニジピン塩酸塩、マニファキシシン塩酸塩、マンザミン(M  
 anzamine) B、マンザミン(Manzamine) D、マプロチリン塩酸塩、マ  
 ロピタント(Maropitant)、マスニジピン(Masnidipine) 塩酸塩  
 、メカミルアミン塩酸塩、メクロフェナム酸ナトリウム、メフェナム酸、メフロキン塩酸  
 塩、メラガトラン、メログリブチン(Melogliptin)、メルアドリン、メルア  
 ドリン酒石酸塩、メモキン(Memoquin)、メピンドロール硫酸塩、メピンドロー  
 ル経皮パッチ、メロペネム、メタンフェタミン塩酸塩、メトクトラミン、メチクロチアジ  
 ド、メチルヒスタプロジフェン、メチルフェニデート塩酸塩、メチプラノロール、メトラ  
 ゾン、メトプロロールフマル酸塩、メトプロロールコハク酸塩、メトプロロール酒石酸塩  
 、メザコプリド(Mezacopride)、ミケラミン(Michellamine)  
 B、ミクロシンJ25、ミクロノマイシン硫酸塩、ミダホテル(Midafotel)、  
 ミラセミドー[2H]、ミナブリン塩酸塩、ミラベグロン、マイトマイシン、ミトキサ  
 ントロン塩酸塩、イセチオン酸ミボブリン、モジパファント(Modipafant)、モ  
 エキシプリル塩酸塩、モエキシプリラット(Moexiprilat)、モンチレリン四  
 水和物、モラノリン(Moranolin)、モテサニブニリン酸塩、モキシフロキサシ  
 ン塩酸塩、モキシニジン塩酸塩水和物、ムラミノミシン(Muraminomicin)  
 I、ムレイドマイシン(Mureidomycin) E、ムレイドマイシン(Murei  
 domycin) F、ムレイドマイシン類(Mureidomycins)、N1、N8  
 -ビスノルシムセリン(Bisnorcymserine)、ナドロール、ナプロキセン  
 ピペラジン、ナブサマイシン(Napsamycin) A、ナブサマイシン(Napsa  
 mycin) B、ナブサマイシン(Napsamycin) C、ナブサマイシン(Nap  
 samycin) D、ナルデテロール(Nardeterol)、N-脱メチルシルデナ  
 フィル、ネビボロール、ネモナブリド、ネオマイシン-アクリジン、ネラチニブ、ネチル  
 マイシン硫酸塩、ニカルジピン塩酸塩、ニフェジピン、ニフェカラン塩酸塩、ニグルジ  
 ピン塩酸塩、ニルバジピン、ニモジピン、ニブラジロール、ニソルジピン、ニトラクリン  
 ニ塩酸塩水和物、ニトレンジピン、ニトロフェナク(Nitrofenac)、ニトロソ  
 -ニフェジピン、ノベラスチン(Noberastine)、ノベラスチン(Nober  
 astine) クエン酸塩、NO-シプロフロキサシン、N-オクチル-β-バリエナミ  
 ン、ノロミロール(Nolomirole) 塩酸塩、ノルフロキサシン、ノルセゴリン(N  
 orsegoline)、ノルトピキサントロン(Nortopixantrone)  
 塩酸塩、ノルトリプチリン塩酸塩、N-tertブチルイソキン、オベラジロール(O  
 beradilol)、オベラジロール(Oberadilol) モノエチルマレイン酸塩  
 、オダナカチブ、オランザピン、オランザピンパモ酸塩、オルラジピン塩酸塩、オンタゾ

10

20

30

40

50

ラスト (Ontazolast)、OPC-17083、オルビフロキサシン、オルシブ  
 レナリン硫酸塩、オリエンチシンA、オリエンチシンB、オリエンチシンC、オリタバ  
 シン、オセモゾタン (Osemozotan) 塩酸塩、オスチジン、オテナバント (Ot  
 enabant) 塩酸塩、オボチオールB、オクスプレノロール塩酸塩、オゼノキサシン  
 、パクリタキセル、パフェノロール (Pafenolol)、パラウアミン、パリドレ (P  
 alindore) フマル酸塩、パノビノスタット、パロジロール (Parodilol  
 l) ヘミフマル酸塩、パログレリル (Parogrelil) 塩酸塩、パロキセチン、パ  
 ロキセチンアスコルビン酸塩、パロキセチンカムシレート (camsilate)、パロ  
 キセチン塩酸塩、パロキセチンメシル酸塩、パゼリプチン (Pazelliptine)  
 三塩酸塩、パゼリプチン (Pazelliptine) 三塩酸塩一水和物、ペリチニブ、  
 ペリトレキソル (Pelitrexol)、ペンブトロール硫酸塩、ペントスタチン、ペ  
 プロマイシン、ペリンドプリル、ペルジンホテル、フェンジオキサン (Phendiox  
 an)、ピブチジン塩酸塩、ピクメテロール (Picumeterol) フマル酸塩、ピ  
 ンドロール、ピルブテロール塩酸塩、ピッツバーグコンパウンドB、ピクサントロンマレ  
 イン酸塩、プレリキサホル塩酸塩、ポリグルタメートカンプトテシン、ポザニクリン (P  
 ozanicline) 塩酸塩、プラディマイシンA、プラディマイシンB、プラディマ  
 イシンD、プラディマイシンFA-1、プラディマイシンFL、プラディマイシンFS、  
 プラディマイシンL、プラディマイシンS、プラドフロキサシン (Pradoflox  
 acin)、プラミペキソール塩酸塩、プラネジピン (Pranedipine) 酒石酸塩  
 、プラニジピン (Pranidipine)、プレホリック (Prefolic) A、プレ  
 マフロキサシン (Pemafloroxacin)、プレマフロキサシン (Pemafloroxacin) 塩酸塩、プレマフロキサシン (Pemafloroxacin) マグネシ  
 ウム、プリマキンリン酸塩、プリソチノール (Prisotinol)、プロカテロール  
 塩酸塩半水和物、プロパフェノン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、プロトリブチリン塩  
 酸塩、プロキシドロール (Proxodolol)、プマプラゾール (Pumapraz  
 ole)、ピリンダマイシン (Pyrimidamycin) A、ピリンダマイシン (Py  
 rimidamycin) B、キナプリル塩酸塩、キンブラミン (Quinpramine  
 )、rac-デブフロモフルストラミン (Debromoflustramine) E、ラ  
 デゾリド (Radezolid)、ラファベグロン (Rafabegron)、ラルフィ  
 ナミド、ラミプリル、ラサギリンメシル酸塩、ラズペネム (Razupenem)、レボ  
 キセチンメシル酸塩、レピノタン (Repinotan)、レピノタン (Repinot  
 an) 塩酸塩、レプロテロール塩酸塩、レタスピマイシン塩酸塩、レチガビン塩酸塩、ロ  
 ドストレプトマイシンA、ロドストレプトマイシンB、リファブチン、リルメニジンリン  
 酸二水素塩、リモテロール (Rimoterol) 臭化水素酸塩、リソチリド (Riso  
 tilide)、リバニクリン (Rivanicline)、ロベナコキシブ (Robe  
 nacoxib)、ロラピタント塩酸塩、サフィナミドメシル酸塩、サガンジピン (Sa  
 gandipine)、サルボスタチン (Salbostatin)、サルブタモール硝  
 酸塩、サルブタモール硫酸塩、サルマテロール (Salmaterol)、サルメテロー  
 ルキシナホ酸塩、サリゾタン (Sarizotan) 塩酸塩、サウスレアミン (Saus  
 sureamine) C、サゼチジン-A、セロデノソン (Selodenoson)、  
 セルトラリン、セルトラリン塩酸塩、セタジンドール (Setazindol)、セゾラ  
 ミド塩酸塩、シシジミシン (Shishijimicin) A、シシジミシン (Shis  
 hijimicin) B、シシジミシン (Shishijimicin) C、シバノミシ  
 ン (Sibanomicin)、シベナデット (Sibenadet) 塩酸塩、シロドシ  
 ン、シタマキン (Sitamaquine) 塩酸塩、シベレスタットナトリウム水和物、  
 ソフィニクリン (Sofinicine)、ソラベグロン (Solabegron) 塩  
 酸塩、ソルペカイノール (Solpecainol) 塩酸塩、ソラプラザン (Sorap  
 razan)、ソタロール塩酸塩、スパルフロキサシン、スベルミンジアルデヒド、スピ  
 ラプリル、スピロキナゾリン、スクアラミン乳酸塩、ストレプトマイシン、ストレシン (S  
 tressin) 1-A、スマニロール (Sumanirole) マレイン酸塩、スプ

10

20

30

40

50

ロフェナク (Suprofenac) 1、スプロフェナク (Suprofenac) 2、  
スプロフェナク (Suprofenac) 3、スロナクリン (Suronacrine)  
マレイン酸塩、タファミジスメグルミン、タフェノキン (Tafenoquine) コハ  
ク酸塩、タラロゾール (Talarozole)、タリベグロン (Talibegron  
)、タリベグロン (Talibegron) 塩酸塩、タルニフルメート、タロトレキシ  
ン、タルトブリン (Taltobulin)、タルジピン (Taludipine) 塩酸塩  
、タムスロシン塩酸塩、タネスピマイシン、タノギトラン (Tanogitrin)、タウ

10

ロピロン (Tauropyrone)、タゾプシン (Tazopsin)、タカルセッ  
ト (Tecalacet) 塩酸塩、テカステミゾール (Tecastemizole)、テ  
クネチウム (99mTc) アブシチド、テクネチウム (99mTc) ビシセート (bic  
isate)、テラチニブ (Telatinib)、テラバンシン塩酸塩、テマクラジン  
(Temacrazine) メシル酸塩、テマフロキサシン塩酸塩、テモカプリル塩酸塩  
、テルブタリン硫酸塩、テリフルノミド、テロジリン塩酸塩、テルタトロール塩酸塩、テ  
トラカイン塩酸塩、テトラヒドロデルシチン1、テトリンドール (Tetrindole  
)、テザンパネル (Tezampanel)、チアメット (Thiametl) -G、チ  
オフェドリン (Thiofedrine)、チアムジピン (Tiamdipine)、チ  
アメニジン、チアネプチンナトリウム、チアパファント (Tiapafant)、チエノ  
キソロール (Tienoxolol) 塩酸塩、チゲサイクリン、チリソロール塩酸塩、チ  
モロール半水和物、チモロールマレイン酸塩、チナゾリン (Tinazoline) 塩酸  
塩、チロフィバン塩酸塩、チザニジン塩酸塩、トボリノン、トルフェナム酸、トマチン、  
トモキセチン塩酸塩、トピキサントロン (Topixantrone) 塩酸塩、トラセミ  
ド、トラベクテジン、トランドラプリル、トランドラプリラット (Trandolap  
rilat)、トランチンテロール (Trantinterol) 塩酸塩、トレプロスチニ  
ルジエタノールアミン、トレスペリムストリフルテート (Tresperimus Tr  
iflutate)、トリアセチルダイネミシン (Dynemicin) C、トリエンチ  
ン塩酸塩、トリフルプロキシム (Trifluproxim)、トリメタジジン、トリメ  
トレキサートグルクロン酸塩、トロムボジピン (Trombodipine)、トロキシ  
ピド、ツラスロマイシンA、ツラスロマイシンB、ツロブテロール塩酸塩、ウフェナマー  
ト、ウリフロキサシン (Ulifloxacin)、ウリモレリン (Ulimorelin)  
)、ウンシアラマイシン (Uncialamycin)、ウラピジル、ウチバプリル (U  
tibapril)、ウチバプリラット (Utibaprilat)、バビカセリン (V  
abicaserin) 塩酸塩、バンコマイシン塩酸塩、バンデタニブ、バニジピネジ  
ロール (Vanidipinedilol)、バニノロール (Vaninolol)、バ  
ピタジン (Vapitadine) 塩酸塩、バレニクリン酒石酸塩、バルリチニブ (V  
arlitinib)、バタラニブコハク酸塩、バタニジピン、バタニジピン塩酸塩、ベス  
チピタント (Vestipitant) メシル酸塩、ビセニスタチン、ビルダグリブチン  
、ビロキサジン塩酸塩、ボフォピタント (Vofopitant) 塩酸塩、ボグリボース  
、ボレロキシ、キサモテロールフマル酸塩、キシメラガトラン、イットリウム-90エ  
ドトレオチド、ザビシプリル (Zabicipril) 塩酸塩、ザビシプリラット (Z  
abiciprilat) 塩酸塩、ザボフロキサシン (Zabofloxacin) 塩酸塩  
、ザナペジル (Zanapezil) フマル酸塩、ゼランドパム (Zelandopam  
) 塩酸塩、ジルパテロール、およびゾルミトリプタン。

20

30

40

【0357】

いくつかの実施形態では、脂肪族ヒドロキシル基を含む生物活性薬物は下記から選択さ  
れる：(ー)-(2R\*, 3R\*, 11bS\*)-ジヒドロテトラベナジン、(ー)-(2

50

$R^*$ ,  $3S^*$ ,  $11bR^*$ ) - ジヒドロテトラベナジン、(-) - 2 - (2-ブロモヘキサ  
 デカノイル) パクリタキセル、(-) - 4', 5' - ジデメトキシピクロポドフィリン、(  
 -) - 4' - デメトキシピクロポドフィリン、(-) - 9 - デヒドロガラタミニウムブロミ  
 ド、(-) - カリチアマイシノン、(-) - シクロプロロール (C l c l o p r o l o l )、(-) - インドカルバゾスタチン (I n d o c a r b a z o s t a t i n) B、(-  
 ) - ケンドマイシン (K e n d o m y c i n)、(-) - コラベノール (K o l a v e n o l )、(-) - サルメテロール、(+)- (2  $R^*$ , 3  $R^*$ , 11  $bS^*$ ) - ジヒドロ  
 テトラベナジン、(+)- (2  $R^*$ , 3  $S^*$ , 11  $bR^*$ ) - ジヒドロテトラベナジン、(  
 +) - (S) - ヒドロキシクロロキン、(+)- 23, 24 - ジヒドロディスコデルモリ  
 ド、(+)- アルムヘプトリド (A l m u h e p t o l i d e) A、(+)- アザカラノ  
 リド (A z a c a l a n o l i d e) A、(+)- シストチアゾール B、(+)- ジヒド  
 ロカラノリド A、(+)- エトルフィン、(+)- ヘミパルミトイルカルニチニウム (H  
 e m i p a l m i t o y l c a r n i t i n i u m)、(+)- インドカルバゾスタチン  
 (I n d o c a r b a z o s t a t i n)、(+)- イサモルタン、(+)- S C H - 3 5  
 1448、(+)- ソタロール、(E) - p - クマロイルキナ酸、(R) - アルモカラン  
 ト (A l m o k a l a n t)、(R) - ビカルタミド、(R) - ジキシラジン二塩酸塩、  
 (R) - スルフィノシン (S u l f i n o s i n e)、(S) - アルモカラント (A l m  
 o k a l a n t)、(S) - メチルナルトレキソンプロミド、(S) - オキシラセタム、  
 (S) - スルフィノシン (S u l f i n o s i n e)、(Z) - インデナプロスト (I n  
 d e n a p r o s t)、[125 I] - ヨードメチルリカコニチン、[8] - ギンゲロー  
 ル (G i n g e r o l)、[A r g (M e) 9] M S - 10、[D - T y r l, A r g (M e) 9] M S - 10、  
 [D - T y r 1] M S - 10、[N - M e I l e 4] - シクロスポリン、[ψ [C H  
 2 N H] T p g 4] バンコマイシンアグリコン、[T r p 19] M S - 10、111 I n  
 - ペンテトレオチド (P e n t e t r e o t i d e)、11 - ヒドロキシエポチロン D、  
 11 - ケト - β - ボスウェリン酸、12' - メチルチオピンブラスチン二塩酸塩、13 - デ  
 オキシアドリアマイシン塩酸塩、14 α - リポイルアンドログラホリド、14 β - ヒドロ  
 キシドセタキセル - 1、14 - アセトニド、14 β - ヒドロキシタキソテール、14 - C  
 - メチルトリプトリド、14 - デメチルミコチシン A、14 - ヒドロキシクラリスロマイ  
 シン、14 - イソブタノイルアンドログラホリド、14 - ピバロイルアンドログラホリド  
 、15 - メチルエポチロン B、16 - メチルオキサゾロマイシン、17 - アミノゲルダナ  
 マイシン、17 β - ヒドロキシワートマニン、18, 19 - デヒドロブプレノルフィン塩  
 酸塩、18 - ヒドロキシコロナリジン、19 - O - デメチルスシトフィシン C、19 - O  
 - メチルゲルダナマイシン、1 α, 25 - ジヒドロキシビタミン D3 - 23, 26 - ラク  
 トン、1 α - ヒドロキシビタミン D4, 1 - オキサラパマイシン (O x o r a p a m y c  
 i n)、21 - アミノエポチロン B、22 - E n e - 25 - オキサビタミン D、22 - オ  
 キサカルシトリオール (O x a c a l c i t r i o l)、24 (S) - オコチロール (O  
 c o t i l l o l)、24 - デオキシアスコマイシン、25 - アンヒドロシミゲノール -  
 3 - O - β - D - キシロピラノシド、26 - フルオロエポチロン、2 - アミノアリステロ  
 マイシン、2 - アミノネブラノシン (A m i n o n e p l a n o c i n) A、2 - メトキ  
 シエストラジオール、2' - パルミトイルパクリタキセル、3, 5 - ジカフェオイルキナ酸  
 、3, 7 a - ジエピアレキシン (D i e p i a l e x i n e)、36 - ジヒドロイソロリ  
 ニアスタチン 1, 3 - アリルファルネソール、3 - ブロモジオスミン、3 - クロロジオス  
 ミン、3 - デアザアデノシン、3 - エピマキサカルシトール (E p i m a x a c a l c i  
 t o l)、4, 6 - ジエン - C e r、41 - デメチルホモオリゴマイシン B、44 - ホモ  
 オリゴマイシン B、4 - クロロフェニルチオ - D A D M e - イムシリナー A、4 - デメチ  
 ルエポチロン B、4' - エチニルスタブジン、4'' - ヒドロキシメバスタチンラクトン、5  
 (R) - ヒドロキシトリプトリド、5, 4' - ジエピアルベカシン (D i e p i a r b e k  
 a c i n)、5, 6 - デヒドロアスコマイシン、5' - エピエキセチン (E p i e q u i s  
 e t i n)、5 - エチルチオリボース、5 - N - アセチル - 15 b α - ヒドロキシアルデ

10

20

30

40

50

エミン、5-フェニルチオアシクロウリジン、5-チアエポチロン、5Z-7-オキソゼ  
 アノール (Oxozeaenol)、6 $\alpha$ -7-エピパクリタキセル、6 $\alpha$ -フルオロウ  
 ルソデオキシコール酸、6'-ホモネプラノシン (Homoneplanocin) A、6  
 -ヒドロキシシストフィシンB、6-O-mPEG4-ナルブピン、6-O-mPEG5  
 -ナルブフィン、7, 7a-ジエピアレキシン (Diepialexine)、7-デオ  
 キシタキソール、8 (R)-フルオロイダルピシン塩酸塩、9, 11-デヒドロコルテキ  
 ソロン17 $\alpha$ -ブチラート、9, 9-ジヒドロタキソール、9-[18F]フルオロプロ  
 ピル-(+)-ジヒドロテトラベナジン、99mTc-c (RGDFK\*) 2HYNIC  
 、9-アミノカンプトテシン、9-ヒドロキシリスペリドン、A-42867シュードア  
 グリコン、アバカビルコハク酸塩、アバカビル硫酸塩、アバペリドン (Abaperid  
 one) 塩酸塩、アバレリックス、アビエタキノンメチド、アビラテロン、アカデシン、  
 アカルボース、アカテリン (Acaterin)、アセブトロール塩酸塩、アセマンナン  
 、アセノイラミン酸ナトリウム塩、アキミル酸、アキミリン酸 (Achimiillic  
 c Acid) aラクトン、アシクロビル、アクラルピシン、アクチノプラノン (Act  
 inoplanone) A、アクチノプラノン (Actinoplanone) B、アク  
 レアシンアガマ (Aculeacin Agamma)、アシリン (Acyline)、  
 アダマンチルグロボトリアオシルセラミド、アダプロロールマレイン酸塩、アダプロロー  
 ルシュウ酸塩、アデシペノール (Adecypenol)、アデルミドロール (Adel  
 midrol)、トシル酸硫酸アデメチオニン、アデノホスチンA、アデノホスチンB、  
 アデノシン、アドルプロン (Adlupulon)、アドキサントロマイシン (Adxa  
 nthromycin) A、オーレオスライシン (Aerothricin) 1、オーレ  
 オスライシン (Aerothricin) 16、オーレオスライシン (Aerothricin) 41、オーレオスライシン (Aerothricin) 45、オーレオスライシ  
 ン (Aerothricin) 5、オーレオスライシン (Aerothricin) 50  
 、オーレオスライシン (Aerothricin) 55、アフェレテカン (Afelet  
 ecan) 塩酸塩、アゲラスフィン (Agelasphin) 517、アゲラスフィン (A  
 gelasphin) 564、アグライアスタチン (Aglaiastatin) A、  
 アグライアスタチン (Aglaiastatin) B、アグライアスタチン (Aglai  
 astatin) C、アグレプリストン (Aglepristone)、アルバコナゾー  
 ル、アルビフィリン (Albifylline)、アルビチアゾリウム (Albitia  
 zolium) プロミド、アルボサイクリンK3、アルクロメタゾンニプロピオン酸塩、  
 塩化アルクロニウム、アルデカルマイシン (Aldecalmycin)、アレムシナル  
 (Alemcinal)、アレンドロン酸ナトリウム、アルファカルシドール、アリサマ  
 イシン (Alisamycin)、アリスキレンフマル酸塩、アルカサル (Alkasar)  
 -18、アルモカラント (Almokalant)、 $\alpha$ -C-ガラクトシルセラミド  
 、 $\alpha$ -ガラクトシルセラミド、 $\alpha$ -ガラクトシルセラミド-BODIPY、 $\alpha$ -ラクトシ  
 ルセラミド、 $\alpha$ -メチルエピネフリン、 $\alpha$ -メチルノルエピネフリン、アルブラフェノン  
 (Alprafenone) 塩酸塩、アルプレノロール塩酸塩、アルプロスタジル、アル  
 テミシジン (Altemicidin)、アルトリチン (Altorhyrtin) C、  
 アルトロマイシン (Altromycin) A、アルトロマイシン (Altromyci  
 n) B、アルトロマイシン (Altromycin) C、アルトロマイシン (Altro  
 mycin) D、アルトロマイシン類 (Altromycins)、アルベスピマイシン  
 (Alvespimycin) 塩酸塩、アルボシジブ塩酸塩、アマロゲンチン (Amar  
 ogentin)、アンブロキソール硝酸塩、アムドキソビル、アメロメタゾン、アミベ  
 グロン塩酸塩、アミカシン、アミノカンジン、アンモシジン (Ammocidin) A、  
 アモスラロール塩酸塩、アンフィジノリド (Amphidinolide) E、アンフィ  
 ジノリド (Amphidinolide) T1、アンフィニジン (Amphinidin)  
 ) A、アンホテリシンB、アンブレナビル、アムルピシン塩酸塩、アミコラミシン (Am  
 ycolamicin)、アミコマイシン (Amycomycin)、アナンダミド、アン  
 デナレン (Andenallene)、ANDREA-1、アンドロスタノロン、アン

10

20

30

40

50

ドロキシソルタミド (Androxolutamide)、酢酸アネコルタブ、アングイノ  
 マイシン (Anguinomycin) C、アングイノマイシン (Anguinomycin) D、  
 アニズラフンギン (Anidulafungin)、アンキノマイシン (Ankinomycin)、  
 アンナマイシン (Annamycin)、アンノケリモリン (Annocherimolin)、  
 アンテリアチン (Antheliatin)、アンチド (Antide)、アンチド (Antide) - 1、  
 アンチド (Antide) - 2、アンチド (Antide) - 3、アンチフラミン (Antiflammin) - 1、  
 アンチフラミン (Antiflammin) - 3、アパデノソン、アバジコン、アフィディコリン、  
 アフィディコリングリシナート、アピクラレン (Apicularen) A、アピク  
 ラレン (Apicularen) B、アプラビロク塩酸塩、アブリシタピン、アラグステ  
 ロール (Aragusterol) A、アラグステロール (Aragusterol) C  
 、アラノロシン (Aranorosin)、アラノロシノール (Aranorosinol) A、  
 アラノロシノール (Aranorosinol) B、アラノース、アルベカシン  
 、アルベカシン硫酸塩、アルボルカンジン (Arborcandin) A、アルボルカン  
 ジン (Arborcandin) B、アルボルカンジン (Arborcandin) C、  
 アルボルカンジン (Arborcandin) D、アルボルカンジン (Arborcandin) E、  
 アルボルカンジン (Arborcandin) F、アルブタミン塩酸塩、アル  
 カゾリド (Archazolid) A、アルカゾリド (Archazolid) B、アル  
 ホルモテロール (Arformoterol) 酒石酸塩、アリモクロモルマレイン酸塩  
 、アリススタチン (Arisostatin) A、アリスガシン (Arisugacin)  
 A、アロチノロール塩酸塩、アルテリナート、アルテミノリド (Arteminoli  
 de) A、アルテミノリド (Arteminolide) B、アルテミノリド (Arteminoli  
 de) C、アルテミノリド (Arteminolide) D、アルチリドフ  
 マル酸塩、アルンジフンギン (Arundifungin)、アスコステロシド (

10

20

# Ascost

eroside)、アジアティック酸、アシアチコシド (Asiaticoside)、  
 アシマドリリン (Asimadoline)、アスペルリシンB、アスペルリシンE、アス  
 サミシン (Assamicin) I、アスサミシン (Assamicin) II、アスト  
 ロマイシン硫酸塩、アタザナビル硫酸塩、アテノロール、アチグリフロジン (Atigl  
 iflozin)、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、アトルバスタチン  
 -アリスキレン、アトシバン、アトバコン、アトリノシトール (Atrinositol)  
 )、アウリスタチンE、オーロチオグルコース、オーストラリフンギン (Austral  
 ifungin)、オーストラリン (Australine)、アビセノール (Avicenol) A、アビセキノ  
 ン (Avicequinone) A、アビシン (Avicin) D、アビシン (Avicin) G、アボレリン、  
 アキシチローム (Axitirome)、アザシチジン、アザロマイシン (Azaromycin) SC、  
 アジスロマイシン、  
 アジスロマイシン銅錯体、バクトボリン (Bactobolin)、バフィロマイシンA  
 l、バフィロマイシンCl、バイカリン、バルヒマイシン (Balhimycin)、バ  
 ンブテロール、バオゴングテング (Baogongteng) A、バリキシバト (Barixibat)、  
 バルシバン (Barusiban)、バシフンギン (Basifungin)、ベカテカリン (Becatecarin)、  
 ベシパルシル (Beciparcil)、ベクロメタソン (Beclometasone) ニプロピオン酸塩、  
 ベコカルジ  
 オール (Becocalcidiol)、ベドラドリリン (Bedoradrine) 硫酸  
 塩、ベフロキサトン (Befloxatone)、ベフノロール塩酸塩、ベガセスタット  
 (Begacestat)、ベラクチン (Belactin) B、ベロテカン (Belotecan) 塩酸塩、  
 ベロキセピン (Beloxepin)、ベナノマイシン (Bena

30

40

50

nomycin) A、ベナノマイシン (Benanomicin) B、ベネキサートシクロデキストリン、ベンガゾール (Bengazole) A、ベンガゾール (Bengazole) B、ベラプロストナトリウム、ベルバスタチン (Bervastatin)、 $\beta$ -ボスウェリン酸、 $\beta$ -ヒドロキシ $\beta$ -メチルブチラート、ベタメタゾン酪酸塩プロピオン酸塩、ベタメタゾンニプロピオン酸塩、 $\beta$ -シアロシルコレステロールナトリウム塩、ベタキソロール塩酸塩、ベバントロール塩酸塩、ビアペネム、ビカルタミド、ビマトプロスト、ビモクロモール (Bimoclomol)、ビモクロモール (Bimoclomol) 1-オキシド、ビモシアモス (Bimosiamose)、ビノデノソン、ビペリデン、ビプラノール (Bipranol) 塩酸塩、ビスアボスクアル (Bisabosqual) A、ビスアボスクアル (Bisabosqual) B、ビスアボスクアル (Bisabosqual) C、ビスアボスクアル (Bisabosqual) D、ビスプロロールフルマル酸塩、ピトルテロールメシル酸塩、ブレオマイシン A2 硫酸塩、ボゴロール (Bogorol) A、ボヘミン (Bohemine)、ボホルマイシン (Boholmycin)、ボリナキノン (Bolinaquinone)、ボルレリジン (Borrelidin)、ボセンタン (Bosentan)、ブラシリカルジン (Brasilicardin) A、ブラシリノリド (Brasilinolide) A、ブラシリノリド (Brasilinolide) B、ブレカナビル (Brecanavir)、ブレフレート (Breflate)、ブレイニン (Breyenin) A、ブレイニン (Breyenin) B、ブリバニブ、ブリブジン、プロモクリプチンメシル酸塩、プロムペリドール、プロビンカミンフルマル酸塩、プリオスタチン 1、プリオスタチン 10、プリオスタチン 11、プリオスタチン 12、プリオスタチン 13、プリオスタチン 9、ブデソニド、ブンゲオール酸 (Bungeolic acid)、ブプレノルフィンヘミアジピン酸塩、ブプレノルフィン塩酸塩、ブプレノルフィン-Val-カルバメート、酢酸ブセレリン、ブタラクチン (Butalactin)、ブテラノール (Buteranol)、ブチキソコルト (Butixocort)、ブトフィロロール (Butofilolol)、ブトルファノール酒石酸塩、ビスソクラミソール (Byssochlamysol)、カバジタキセル、カビン (Cabin) 1、カドララジン、カラノリド (Calanolide) A、カラノリド (Calanolide) B、カルビストリン (Calbistrin) A、カルビストリン (Calbistrin) B、カルビストリン (Calbistrin) C、カルビストリン (Calbistrin) D、カルシボトリオール、カルシトリオール、カルシウム様ペプチド 1、カロポロシド (Caloporoside) B、カロポロシド (Caloporoside) C、カロポロシド (Caloporoside) D、カロポロシド (Caloporoside) E、カロポロシド (Caloporoside) F、カルフォスチン B、カルフォスチン D、カルテリドール (Calteridol) カルシウム、カンブレスシジン (Cambrescidin) 800、カンブレスシジン (Cambrescidin) 816、カンブレスシジン (Cambrescidin) 830、カンブレスシジン (Cambrescidin) 844、カミグリボース、カンペスタノールアスコルビルホスフェート、カナデンソール (Canadensol)、カナグリフロジン、カンデラリド (Candelalide) B、カンデラリド (Candelalide) C、カングレロール四ナトリウム、カンレノ酸カリウム、カンベントール (Canventol)、カパデノソン、カペシタビン、カブラザマイシン (Caprazamycin) A、カブラザマイシン (Caprazamycin) B、カブラザマイシン (Caprazamycin) C、カブラザマイシン (Caprazamycin) E、カブラザマイシン (Caprazamycin) F、カプリジン (Capridine)  $\beta$ 、カラベルサト (Carabersat)、カルバゾマズリン (Carbazomadurin) A、カルバゾマズリン (Carbazomadurin) B、カルバゾマイシン (Carbazomycin) G、カルバゾマイシン (Carbazomycin) H、カルボビル、カリバエオリン (Caribaeolin)、カリバエオシド (Caribaeoside)、カリスバメート (Carisbamate)、カルモテロール (Carmoterol) 塩酸塩、カルペステロール、カルキノスタチン (Carquinosta

10

20

30

40

50

tin) A、カルサトリン、カルテオロール塩酸塩、カルテラミン (Carteramine) A、カルバスタチン (Carvastatin)、カルベジロール、カスポファンギン酢酸塩、カスタノスペルミン、セフブペラゾン (Cefbuperazone) ナトリウム、セフカネル (Cefcanel)、セフォニシドナトリウム、セフォセリス硫酸塩、セルゴシビル (Celgosivir)、セリカリム (Celikalim)、セリプロロール塩酸塩、セファロスタチン (Cephalostatin) 1、セファロスタチン (Cephalostatin) 2、セファロスタチン (Cephalostatin) 3、セファロスタチン (Cephalostatin) 4、セファロスタチン (Cephalostatin) 7、セファロスタチン (Cephalostatin) 8、セファロスタチン (Cephalostatin) 9、セラミダスチン (Ceramidastin)、セレブロシドA、セレブロシドB、セレブロシドC、セレブロシドD、セリバスタチンナトリウム、セルレチドジエチルアミン、セスロマイシン、セトロレリクス酢酸塩、カクコール (Chackol)、カエトアトロシン (Chaetoatrosin) A、カフロシド (Chafurosioide)、ケノデオキシコール酸、ケトシン (Chetocin)、チノイン (Chinoïn) -169、クロプトシン (Chloptosin)、クロラジコマイシン (Chlorazicomycin)、クロロフシン (Chlorofusïn)、クロロゲンチシルキノン、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) A、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) B、クロルタリドン、コレラ自己誘導物質-1、コリンアルホスセレート、シクレソニド、シドフォビル、シマテロール (Cimaterol)、シメトロピウム (Cimetropium) ブロミド、シナトリン (Cinatrïn) A、シナトリン (Cinatrïn) B、シナトリン (Cinatrïn) C1、シナトリン (Cinatrïn) C2、シナトリン (Cinatrïn) C3、シンナバラミド (Cinnabaramide) A、シノラゼパム、シプロキレン (Ciprokiren)、シチコリン、シトレアミシン (Citreamicin) -η、シトロペプチン (Citropeptin)、シトルリマイシン (Citruillimycine) A、クラドリピン、クラリスロマイシン、クラバリン酸 (Clavaric acid)、クラバリノン (Clavarinone)、クラブラン酸カリウム、クラゾセンタン、クレブジン、クリジニウムブロミド、クリンダマイシン塩酸塩、クリトシン (Clitocine)、クロベノシド、クロファラピン、クロピテピン (Clopithepin)、クロラノロール塩酸塩、ココシトール (Cocositol)、コラボマイシン (Colabomycin) A、コレノイラミド (Coleneuramide)、コレオホモン (Coleophomone) B、コレスチミド、コルホルシン、コルホルシンダプロエート塩酸塩、コレト酸 (Collettoic acid)、コルプロン (Colupulon)、コナゲニン、コニフェロールアルコール、コニオセチン (Coniosetin)、コノクルボン (Conocurvone)、コノフィリン (Conophylline)、コンチグナステロール、コントルツミン (Contortumine) 塩酸塩、コンツラキン (Contulakin) G、コプロベルジン (Coproverdine)、コレオリド (Correolid)、コルテキソロン17α-プロピオン酸塩、コリネカンジン (Corynecandin)、コシテカン (Cositecan)、コスタトリド (Costatolide)、コウマミジン (Coumamidine) γ1、コウマミジン (Coumamidine) γ2、クラシカウリン (Crassicauline) A、クレラスタチン (Crellastatin) A、クリスナトールメシル酸塩、クロマカリム、クロスソプチン (Crossoptine) A、クロスソプチン (Crossoptine) B、クルチシアン (Curtisian) D、クルブラロール (Curvularol)、シクラメノール (Cyclamenol)、シ克蘭デレート、シクリボスチン (Cyclipostin) A、シクロヘキサンジオール、シクロマリン (Cyclomarïn) A、シクロオタチン (Cyclooctatin)、シクロプラタム (Cycloplatam)、シクロスポリンA、シクロスポリンJ、シクロチアリジン (Cyclothialidine)、シガロビル (Cygalovir)、シペマイシン (Cypemycin)

10

20

30

40

50

、シストシン (Cystocin)、シストチアゾールC、シストチアゾールD、シストチアゾールF、シタレン (Cytallene)、シタラビン、シタラマイシン (Cytaramycin)、シトブラスチン (Cytoblastin)、サイトカラシンB、シトクロル (Cytoclor)、シトゲニン (Cytogenin)、シトスポリン酸、シトスタチン (Cytostatin)、シトトリエニン (Cytotrienin) I、シトトリエニン (Cytotrienin) II、シトトリエニン (Cytotrienin) III、シトトリエニン (Cytotrienin) IV、シトキサゾン (C

10

yttoxazone)、DACH-Pt (II) -ビス-アスコルベート、ダシノスタット (Dacinostat)、ダクチミシン (Dactimicin)、ダクチルフンギン (Dactylfungin) A、ダクチルフンギン (Dactylfungin) B、ダクチロシクリン (Dactylocycline) A、ダクチロシクリン (Dactylocycline) B、ダクチロルヒン (Dactylorhin) B、DADMe-イムシリン-G、DADMe-イムシリン-H、ダルババンシン、ダルホプリスチンメシル酸塩、ダルバスタチン、ダパグリフロジン (Dapagliflozin)、ダフノドリン (Daphnodorin) B、ダピタント (Dapitant)、ダプロプテリン (Dapropterin) 二塩酸塩、ダルナビル、ダサンタフィル (Dasantafil)、ダサチニブ、ダウノルビシン、ダブネチド (Davunetide)、デカヒドロモエノマイシンA、デカプラニン (Decaplanin)、デカレストリクチン (DecarestRICTINE) C、デカレストリクチン (DecarestRICTINE) D、デカトロミシン (Decatromicin) A、デカトロミシン (Decatromicin) B、デシタビン、デクルシノール、デフェリプロン、デフラザコルト (Deflazacort)、デフロリムス (Deforolimus)、デガレリクス酢酸塩、デヒデロン (Dehydellone)、デヒドロドラスタチン-13、デヒドロイルジン (Dehydroilludin) M、デラフロキサシン (Delafloxacin)、デラミノマイシA (Delaminomycin) A、デラミノマイシA (Delaminomycin) B、デラミノマイシA (Delaminomycin) C、デリモテカン (Delimotecan) ナトリウム、 $\delta$ -トコフェロールグルコシド、デルチバント (Deltibant)、デメチムノマイシン (Demethimmunomycin)、デメトマイシン (Demethomycin)、デメチラロサミジン (Demethylallosamidin)、デメチラステリキノンB-1、デノパミン、デヌホソル四ナトリウム、デオキシエンテロシン、デオキシライドロマイシン、デオキシムルンドカンジン、デオキシノジリマイシン、デオキシスパガリン塩酸塩、デプロドン (Deprodone) プロピオン酸塩、デサセチレロイデビン (Desacetyleleutherobin)、デスアセチルラビドマイシンN-オキシド、デスアセチルビンブラスチンヒドラジド、デスアセチルビンブラスチンヒドラジド/葉酸コンジュゲート、デスブチルベンフルメトール、デスブチルハロファントリン塩酸塩、デスフェリーダノキサミン、デスフェリーノルダノキサミン、デスフェリーサルマイシン (Desferri-salmycin) A、デスフェリーサルマイシン (Desferri-salmycin) B、デスフェリーサルマイシン (Desferri-salmycin) C、デスフェリーサルマイシン (Desferri-salmycin) D、デシソブチリルシクレソニド (Desisobutyrylciclesonide)、デスロレリン、デスメチルエロイテロピン、デスミン-370、デソゲストレル、デスオキシエポチロンB、デスオキシエポチロンF、デソキシロイリマリド、デスベンラファキシシン (Desvenlafaxine) コハク酸塩、デキサメタゾン、デキサメタゾンベロキシル、デキサメタゾンシペシレート、デキサメタゾンパルミタート、デキサメタゾンナトリウムホスフ

20

30

40

50

エート、デキサナビノール (Dexanabinol)、デキセルブシタビン (Dexelvucitabine)、デキシロシルベナノマイシン (Dexylosylbenanomyacin) A、DHA-パクリタキセル、ジアデノシン四リン酸、ジクチオスタチン (Dictyostatin) 1、ジデムニンX、ジデムニンY、ジデオキシイノシン、ジエノゲスト、ジエポキシシン (Diepoxin) -σ、ジフロモテカン、ジガラクトシルジアシルグリセロール、ジゴキシシン、ジヘテロペプチン (Diheteropeptin)、ジヒドロ-α-エルゴクリプチンメシル酸塩、ジヒドロコスタトリド、ジヒドロエポネマイシン、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、ジヒドログラナチシンB、ジヒドロヘプタプレノール、ジヒドロイソステビオール、ジレバロール、ジレバロール塩酸塩、ジルマピモド (Dilmapimod)、ジメラモール (Dime lamol)、ジメタンドロロン (Dimethandrolone)、ジメチルクルクミン、ジ-*m*PEGS-アタザナビル、ジナフィン (Dinaphine)、ジオンコキノンA、ジオンコキノンB、ジオキソランチミンヌクレオシド、ジペラマイシン (Diperamycin)、ジピペフリン塩酸塩、ジピリダモール、ジピリダモールβ-シクロデキストリン錯体、ジクアホソル四ナトリウム、ジリスロマイシン、ジスコデルミド (Discoderimide)、ジスコデルミド (Discoderimide) 酢酸塩、ジセルモリド (Disermolide)、二ナトリウムクロムプロキサート、二ナトリウムレツサート、ジソラゾール (Disorazol) E1、ドセタキセル、ドコサノール、ドコシル (Docosyl) シドフォビル、ドフェキダル (Dofequidar) フマル酸塩、ドラスタチン13、ドラメクチン、ドラニダゾール、ドレチネル、ドリペネム、ドルリゴシン (Dorrigocin) A、ドルリゴシン (Dorrigocin) B、ドキセファゼパム、ドキセルカルシフェロール (Doxercalciferol)、ドキシフルリジン、ドキシソルビシン塩酸塩、ドキシソルビン、モルホリニル、ドキシタム (DoxoTam) 12、ドキシサイクリンヒクラー、ドリドカミド (Dridocamide)、ドロキシシドパ、ドロキシナビル (Droxinavir)、ドルパングトニン (Drupangtonine)、DTPA-アデノシルコバラミン、デュラマイシン、ズトマイシン (Dutomycin)、エクジステロン (Ecdysterone)、エコムスチン、エクラプロスト (Ecraprost)、エクテイナシジン1560、エクテイナシジン722、エクテイナシジン729、エクテイナシジン736、エクテイナシジン757、エドテカリン、エドトレオチドイットリウム、エイコシルシドフォビル、エラシタラビン (Elacytarabine)、エランソリド (Elansolid) C1、エルデカルシトール、エリュテロビン、エロイテロシド (Eleutheroside) B、エリグルスタット、エリプロジル、エリサプテロシン (Elisapterosin) B、エロカルシトール (Elocalcitol)、エロモテカン (Elomotecan) 塩酸塩、エルタノロン、エルビテグラビル、エルブシタビン、エマカリム、エンベナゾール (Embeconazole)、エンベリン (Embelin)、エメストリン (Emestrin) C、エムトリシタビン、エナルキレン、エンフマフンギン (Enfumafungin)、エングレリン (Englerin) A、エニグモール (Enigmol)、エンカスチン (Enkastin) (D)、エンカスチン (Enkastin) AD、エンカスチン (Enkastin) AE、エンカスチン (Enkastin) ID、エンカスチン (Enkastin) IE、エンカスチン (Enkastin) VD、エンカスチン (Enkastin) VE、エノシタビン、エノロキソン (Enoloxone)、エンピペレート (Enpiperate)、エンプロスチル、エンラセンタン (Enrasentan)、エンテカビル、ent-エストリオール、エペレゾリド (Eperezolid)、エペレゾリド (Eperezolid) N-オキシド、エペルブジン、エピコクリオキノン (Epicochlioquinone) A、エピドキシホルム (Epidoxof orm)、エピルビシン塩酸塩、エписポンギアジオール (Epispongidiol)、エポカルバゾリン (Epocarbazolin) A、エポカルバゾリン (Epocarbazolin) B、エポホレート (Epofolate)、エポラクタエン (Epolactaene)、エポネマイシン、エポプロステノールナトリウム、エポチロン

10

20

30

40

50

A、エポチロンA N-オキシド、エポチロンB N-オキシド、エポチロンE、エポキシ  
 ミシン、エポキシビブサニンB、エプタロプロスト、エプタスタチンナトリウム、エプタ  
 スチグミン酒石酸塩、エラブレノール (Erabulenol) B、エレクトミン (Er  
 ectumin) A、エレモマイシン (Eremomycin)、エレモフィレン (Er  
 emophyllene) A、エルゴタミン酒石酸塩、エリブリン (Eribulin)  
 メシル酸塩、エリオカリキシン (Eriocalyxin) B、エリトラン (Erito  
 ran) 四ナトリウム、エルセンチリド (Ersentilide)、エルセンチリド (E  
 rsentilide) 塩酸塩、エルタペネムナトリウム、エリロシド (Erylos  
 ide) A、エリロシド (Eryloside) F、エリスリトール、エリスロジオール  
 、エリスロマイシン、エリスロマイシンアシストラート、エリスロマイシンサルナセジン  
 、エリスロマイシンスチノプラート、エスクレオゲニン (Esculeogenin) A  
 、エスクレオシド (Esculeoside) A、エスモロール塩酸塩、エスパトロパー  
 ト水和物、エスペラトルシン (Esperatrucin)、エステトロール (Este  
 trol)、エストラジオール、エストラジオール酢酸塩、エストレン (Estren)  
 、エストリオール、エタノールアミン、エスクロルビノール、エチニルエストラジオール  
 、エチルチオ-DADMe-イムシリン-A、エチニルシチジン、エチドロン酸二ナトリ  
 ウム塩、エチブレドノールジクロ酢酸、エトノゲストレル (Etonogestrel)  
 、エトポシド、エトポシドホスフェート二ナトリウム塩、オイゲノジルオール (Euge  
 nodilol)、オイゲノセジン (Eugenosedin) A、オイホデンドロイジ  
 ン (Euphodendroidin) D、エベルニミシン (Evernimicin)  
 、エベロリムス、エキサテカンメシル酸塩、エゼチミブ、エゼチミブグルクロニド、ファ  
 エリエフンギン (Faeriefungin) A、ファリエフンギン (Faerief  
 ungine) B、ファロペネムメドキシミル (Faropenem medoxomil)  
 、ファロペネムナトリウム、ファソベグロン (Fasobegron) 塩酸塩、ファチ  
 ビラシン (Fattiviracin) A1、フェブラジノール (Febradinol)  
 、フェブプロール (Febuprol)、フェノテロール臭化水素酸塩、フェルリノロ  
 ール (Ferulinolol)、フェソテロジン (Fesoterodine) フマル  
 酸塩、フェキソフェナジン塩酸塩、フィダキシミシン (Fidaxomicin)、フィ  
 リブビル (Filibuvir)、フィンブリガル (Fimbrigal) P、フィンゴ  
 リモド塩酸塩、フィンロゾール (Finrozole)、フロモキセフ (Flomoxe  
 f) ナトリウム、フロプリスチン (Flopristin)、フロクスウリジン、フルコ  
 ナゾール、フルダラビンリン酸塩、フルデロン (Fludelone)、フルデオキシグ  
 ルコース (18F)、フルメシノール (Flumecinol)、フルニソリド、フルノ  
 プロスト (Flunoprost)、フルオシノニド、フルオロインドロカルバゾールA  
 、フルオロインドロカルバゾールB、フルオロインドロカルバゾールC、フルオロネプラ  
 ノシン (Fluoroneplanocin) A、フルオスタチン (Fluostatin)  
 B、フルペンチキソール塩酸塩、フルフェナジン塩酸塩、フルリスロマイシン、フロ  
 酸フルチカゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルトロピウム (Flutropium)  
 ブロミド、フルバスタチンナトリウム、フルビルシン (Fluvirucin) B2、ホ  
 エチジン (Foetidine) 1、ホエチジン (Foetidine) 2、フォンダパ

10

20

30

40

リヌクスナトリウム、ホルマミシン (Formamicin)、ホルメスタン、ホルモシ  
 ン (Formosyn) A、フォルモテロールフマル酸塩、フォロデシン塩酸塩、フォス  
 テアビン (Fosteabine) ナトリウム水和物、フレデリン (Frederine)  
 、フコキサンチン、フドステイン、フラデクチンコンポネント (Fuladectin  
 component) A3、フラデクチンコンポネント (Fuladectin com

50

ponent) A4、フルベストラント、フマガロン (Fumagalone)、フラキノシン (Furaquinocin) A、フラキノシン (Furaquinocin) B、フサカンジン (Fusacandin) A、フサカンジン (Fusacandin) B、フスコシド (Fuscoside) B、フシデート銀、フシジエノール (Fusidienol)、ガブセクチン (Gabusectin)、ガブセクチン (Gabusectin) メチルエステル、ガドブトロール、ガドコレチン酸三ナトリウム塩、ガドメリトール (Gadomelitrol)、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール、ガラクトマイシン (Galactomycin) I、ガラクトマイシン (Galactomycin) II、ガラクトシルラクトース、ガラムスチン塩酸塩、ガランタミン臭化水素酸塩、ガラルビシン (Galarubicin) 塩酸塩、ガロシタピン、ガナキソロン (Ganaxalone)、ガンシクロビル、ガンシクロビルエライジン酸、ガンシクロビルーリン酸、ガンシクロビルナトリウム、ガネフロマイシン (Ganefromycin)  $\alpha$ 、ガネフロマイシン (Ganefromycin)  $\beta$ 、ガングリオシド GM1、ガニレリックス、ガニレリクス酢酸塩、ガノデル酸 X、ガロメフリン塩酸塩、ガルベアチン (Garveatin) E、ガルベアチン (Garveatin) F、ゲムシタピン、ゲムシタピンエライダート、ゲメプロスト、ゲナコナゾール (Genaconazole)、ゲニピン (Genipin)、ゲストリノン、ギラチド (Gilatide)、ジャイマテカン、ギロダゾール (Girodazole)、グロコカリキシ (Glaucocalyxin) A、グレマンセリン、グレンバスタチン (Glenvastatin)、グリドバクチン (Glidobactin) PF-1、グルカロラクタムカリウム、グルコラノマイシン (Glucolanomycin)、グルコリプシン (Glucolipsin) A、グルコリプシン (Glucolipsin) B、グルコピエリシジノール (Glucopiericidinol) A1、グルコピエリシジノール (Glucopiericidinol) A2、グルコサミン硫酸塩、グルフォスファミド、グリコピン (Glycopin)、グリコピロニウム (Glycopyrronium) ブロミド、グリコチオヘキシド (Glycothiohexide)  $\alpha$ 、グリチルリジン酸、ゴンホステニン (Gomphostenin)、ゴオジエロシド (Goodyeroside) A、ゴオジエロシド (Goodyeroside) B、ゴララチド (Goralatide)、ゴセリン、グラナチシン (Granaticin) B、グリセウシン (Griseusin) C、ギプセチン (Gypsetin)、ハリストアチン (Halistatin) 1、ハリストアチン (Halistatin) 2、ハリストアチン (Halistatin) 3、ハロベタソール (Halobetasol) プロピオン酸塩、ハロファントリン塩酸塩、ハロフジノン臭化水素酸塩、ハロメタゾン (Halometasone)、ハロペリドール、ハロプレドン (Halopredone) 酢酸塩、ハロビル (Halovir) A、ハロビル (Halovir) B、ハロビル (Halovir) C、ハロビル (Halovir) D、ハロビル (Halovir) E、ハルキサゾン (Halxazone)、ハペルホリン (Haperforin) F、ハペルホリン (Haperforine) A、ハペルホリン (Haperforine) B1、ハトマミシン (Hatomamicin)、ハトマルビギン (Hatomarubigin) C、ハトマルビギン (Hatomarubigin) D、ハッターリン (Hattalin)、ハユミシン (Hayumicin) A、ハユミシン (Hayumicin) B、ハユミシン (Hayumicin) C1、ハユミシン (Hayumicin) C2、ハユミシン (Hayumicin) D、ヘデラコルシド (Hederacolchiside) E、ヘリキノマイシン (Heliquinomycin)、ヘルベカルジン (Helvecardin) A、ヘルベカルジン (Helvecardin) B、ヘプタミノール AMP アミデート、ヘプテリジン酸 (Heptelidic acid) クロロヒドリン、ヘキサデシルシドフォビル、ヘキサデシルオキシプロピルシドフォビル、ヘキサフルオロカルシトリオール、ヒドロスミン (Hidrosmin)、ヒマスタチン (Himastatin)、ヒスピトリド (Hispitolid) C、ヒスピトリド (Hispitolide) D、ヒストレリン、ヒストレリン酢酸塩、ホモリセドロネート (Homorisedronate)、ヒアルロン酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム、ヒドロコルチゾンアセボナート、ヒドロスタチン (Hydrostatin) A、ヒドロキシクロロキン硫酸塩、ヒドロキシマイコトリエニンA、ヒドロキシマイコトリエニンB、ヒドロキシホスラクトマイシンB、ヒドロキシジン塩酸塩、ヒペプチン (Hypeptin)、ヒペロシド (Hyperoside)、ヒポコラミド (Hypocholamide)、ヒポコラリド (Hypocholaride)、イバンドロン酸ナトリウム塩一水和物、イブチリドフマル酸塩、イカリイン (Icarilin)、イカチバント酢酸塩、イダルビシン塩酸塩、イデベノン、イドレムシナル (Idremcinal)、イフェンプロジル、イラトレオチド (Ilatreotide)、イリパルシル (Iliparcil)、イロニダプ (Ilonidap)、イロプロスト、イミペネム、イムノシン (Immunosine)、インプリタピド (Implitapide)、インシクリニド (Incyclinide)、インダカテロール、インダナプロスト (Indanaprost) (S)、インジナビル硫酸塩、インドメタシンーシンバスタチン、インジナプロスト (Indynaprost)、インゲノールメブテート、イノフィラム (Inophyllum) B、イノフィラム (Inophyllum) P、イノシプレキス (Inosiplex)、インテグラシド (Integracide) A、インテグラシド (Integracide) B、インテグラシン (Integracin) B、インテグラマイシン (Integramycin)、インテグラスタチン (Integrastatin) A、イオビトリドール、イオジキサノール、ヨードルビダゾン (Iodorbidazone) (p)、イオフラトール (Iofratol)、イオヘキシル、イオメプロール、イオパミドール、イオペントール、イオプロミド、イオトリシド (Iotriside)、イオトロール (Iotrol)、イオベルソール、イオキシラン、イプラトロピウムプロミド、イラルカスト (Iralukast)、イラルカスト (Iralukast) ナトリウム、イルシニアスタチン (Irciniastatin) A、イルシニアスタチン (Irciniastatin) B、イリノテカン塩酸塩、イロフルベン、イサルマドール (Isalmadol)、イサブコナゾール (Isavuconazole)、塩化イサブコナゾニウム (Isavuconazonium chloride) 塩酸塩、イセバマイシン硫酸塩、イソドキシソルビシン、イソエロイテロピンA、イソファゴミン酒石酸塩、イソフロキシテピン (Isofloxythepin)、イソホモハリコンドリン (Isohomohalichondrin) B、イソソルビド5-モノニトレート、イソスポンギアジオール (Isospongiadiol)、イソキサゾールデヒデロン、イソキサゾールフルデロン、イタバスタチン (Itavastatin) カルシウム、イトロシノニド (Itrocinnonide)、イキサベピロン、ジャドマイシン (Jadomycin) B、ジャンチノマイシン (Janthinomycin) A、ジャンチノマイシン (Janthinomycin) B、ジャンチノマイシン (Janthinomycin) C、ジョルマイシン (Jorumycin)、カドスフィリン (Kadsuphilin) C、カハラリドF、カイトセファリン (Kaitocephalin)、カナマイシン、カングレマイシン (Kanglemycin) A、カンスイニン (Kansuinin) B、κ-コノトキシシンPVIIA、カラリシン (Karalicin)、カタノシン (Katanosin) A、カタノシン (Katanosin) B、カフレフンギン (Khafrefungin)、キフネンシン、キガミシン (Kigamicin) A、キガミシン (Kigamicin) B、キガミシン (Kigamicin) C、キガミシン (Kigamicin) D、キガミシン (Kigamicin) E、キガミシノン (Kigamicinone)、キジミシン (Kijimicin)、キンセノシド (Kinsenoside)、コビフラノン (Kobifuranone) B、コビイン (Kobiiin)、コダイスタチン (Kodaistatin) A、コダイスタチン (Kodaistatin) B、コダイスタチン (Kodaistatin) C、コダイスタチン (Kodaistatin) D、コシノスタチン (Kosinostatin)、ケーネロマイシン (Kuehneromycin) A、クラソイン (Kurasoin) B、キノスタチン (Kynostatin) -227、キノスタチン (Kynostatin) -272、ラベジピネジロール (Labedipinedilol) A、ラベ

10

20

30

40

50

ジピネジロール (Labeledipinedilol) B、ラベタロール塩酸塩、ラブラジミル、ラクトナマイシン (Lactonamycin)、ラクトシルフェニルトロロキス、ラジルビシン (Ladirubicin)、ラガチド (Lagatide)、ラヘルラズリン (Laherradurin)、ラミブジン、ランジオロール、ランレオチド酢酸塩、ランチオペプチン (Lanthiopeptin)、ラロタキセル (Larotaxel) 二水和物、ラシナビル (Lasinavir)、ラソノリド (Lasonolid) A、ラタノプロスト、ラトルンクリン (Latrunculin) S、ラバンズキノシン (Lavanduquinocin)、レシレリン (Lecirelin)、レダゼロール (Ledazerol)、レフルノミド、レイナマイシン (Leinamycin)、レムテポルフィン (Lemuteporphin)、レナペネム塩酸塩、レナペネム塩酸塩水和物、レプトシリン (Leptocillin)、レプトフラニン (Leptofuranin) A、レプトフラニン (Leptofuranin) B、レルシビリン (Lersivirine)、レストルチニブ (Lestaurtinib)、酢酸リュープロリド、ロイルビシン (Leurubicin)、ロイストロズシン (Leustroducsin) A、ロイストロズシン (Leustroducsin) B、ロイストロズシン (Leustroducsin) C、ロイストロズシン (Leustroducsin) H、レバルブテロール (Levalbuterol) 塩酸塩、レボベタキソロール塩酸塩、レボブノロール塩酸塩、レボドパ3-O-グルコシド、レボドパ4-O-グルコシド、レボドロプロピジン、レボナジフロキサシン (Levonadifloxacin) アルギニン塩、レボネビボロール (Levonebivolol)、レボノルゲストレル、レキサカルシトール (Lexacalcitol)、L-ヒスチジノール、リブロマイシン (Liblomycin)、甘草-サポニンC2、リフィシゴート (Lificiguat)、リマプロストアルファデクス、リナプラザン (Linaprazan)、リン

10

20

デロール (Linderol) A、リピアルマイシン (Lipiarmycin) B3、リピアルマイシン (Lipiarmycin) B4、リポーイソカルバサイクリンメチルエステルクリンプロスト、リクイリチンアピオシド (Liquiritin apioside)、リソフィリン (Lisofylline)、ロバタミド (Lobatamide) C、ロバタミド (Lobatamide) F、ロボホリン (Lobophorin) A、ロボホリン (Lobophorin) B、ロブカビル、ロデナフィル (Lodenafil)、ロデノシン (Lodenosine)、ロナプリサン (Lonaprisan)、ロングスチン (Longestin)、ロペラミド塩酸塩、ロピナビル、ロラゼパム、ロルメタゼパム、ロルノキシカム、ロサルタン、ロサルタンカリウム、ロシガモン (Losigamone)、エタボン酸ロテブレドノール、ロバスタチン、ロキソリビン、L-ートレイトールセラミド、L-ートレオ-C6-ピリジニウム-セラミド-ブロミド、ルベルゾール (Lubeluzole)、ルビプロストン、ルメファントリン、ルミナシン (Luminacin) D、ルブロン (Lupulone)、ラルトテカン、Lu-TeXビス (グルコネート)、リソバクチン (Lysobactin)、マブテロール塩酸塩、マククアリマイシンB (Macquarimycin) B、マクロカルピン (Macrocarpin) B、マクロラクチン (Macrolactine) M、マデカス酸 (Madecassic acid)、マデカスソシド (Madecassoside)、マジンドリリン (Madindoline) A、マジンドリリン (Madindoline) B、マニファキシン塩酸塩、マニチムス (Manitimus)、マンノペプチマイシン (Mannopeptimycin)  $\alpha$ 、マンノペプチマイシン (Mannopeptimycin)  $\beta$ 、マンノペプチマイシン (Mannopeptimycin)  $\delta$ 、マンノペプチマイシン (Mannopeptimycin)  $\epsilon$ 、マンノペプチマイシン (Mannop

30

40

50

eptimycin)  $\gamma$ 、マノアリド (Manoalide)、マヌマイシン (Manumycin) A、マヌマイシン (Manumycin) B、マヌマイシン (Manumycin) C、マヌマイシン (Manumycin) E、マヌマイシン (Manumycin) F、マヌマイシン (Manumycin) G、マンザミン (Manzamine) A、マンザミン (Manzamine) D、マンザミン (Manzamine) E、マンザミン (Manzamine) F、マリバビル (Maribavir)、マリマスタット、マスリン酸、マッティオリエナート (Matteuorientate) A、マッティオリエナート (Matteuorientate) B、マッティオリエナート (Matteuorientate) C、マジンドール、マゾカリム (Mazokalim)、メフロキン塩酸塩、メゴバリシン (Megovalicin) A、メゴバリシン (Megovalicin) B、メゴバリシン (Megovalicin) C、メゴバリシン (Megovalicin) D、メゴバリシン (Megovalicin) G、メゴバリシン (Megovalicin) H、メロキシカム、メルアドリン、メルアドリン酒石酸塩、メムノ (Memno) -ペプチドA、メペンゾラートブロミド、メピンドロール硫酸塩、メピンドロール経皮パッチ、メロペネム、メタラミノール、メテシンド (Metesind) グルクロン酸塩、メタノバクチン (Methanobactin)、メトキサトン (Methoxatone)、メススコポラミン (Methscopolamine) ブロミド、メチルベスタチン、メチルナルトレキソンプロミド、メチルプレドニゾロン、メチルプレドニゾロンアセポナート、メチルプレドニゾロンスレプタナート、メチルテストステロン、メチルチオーDADMe-イムシリナーA、メチセルジドマレイン酸塩、メチルジゴキシン、メチプラノロール、メトプロロールフマル酸塩、メトプロロールコハク酸塩、メトプロロール酒石酸塩、メトリホナート、メトロニダゾール、ミカコシジン (Micacocidin) A、ミカコシジン (Micacocidin) B、ミカファンギンナトリウム、ミシガゾン (Michigazone)、ミクロビスפורリシン (Microbisporicin) A2、ミクロコリン (Microcolin) A、ミクロノマイシン硫酸塩、ミデカマイシン酢酸塩、ミデプラニン、ミフェプリストン、ミグリトール、ミグルスタット、ミラタキセル (Milataxel)、ミルベマイシン (Milbemycin)  $\alpha$ -9、ミルリノン乳酸塩、ミネルバル (Minervall)、ミノサイクリン塩酸塩、ミノドロン酸、ミポラミシン (Miporamycin)、ミプラゴシド (Mipragoside)、ミラベグロン、ミロデナフィル (Mirodenafil) 塩酸塩、ミサキノリド (Misakinolide)、ミソプロストール、ミテミシナル (Mitemcinal) フマル酸塩、ミトキサントロン塩酸塩、ミゾリピン、モデカミド (Modecamide)、モジスロマイシン (Modithromycin)、モエノマイシンAクロリドビスマス塩、モメタゾンフロ酸塩、モモルジン (Momordin) Ic、モナミドシン (Monamidocin)、モンリシン (Monlicin) A、モノガラクトシルジアシルグリセロール、モノヒドロキシエチルルトシド、モノホスホリルリビドA、モンテルカスト (Montelukast) ナトリウム、モルヒネグルクロニド、モルヒネ塩酸塩、モルヒネ硫酸塩、モテキサフィン (Motexafin) ガドリニウム、モテキサフィン (Motexafin) ルテチウム、モキシデクチン (Moxidectin)、モゼナビル (Mozenavir) メシル酸塩、ムルチホリシン (Multiforisin) A、ムンバイスタチン (Mumbaistatin)、ムピロシン、ムラミノミシン (Muraminomicin) A、ムラミノミシン (Muraminomicin) B、ムラミノミシン (Muraminomicin) C、ムラミノミシン (Muraminomicin) D、ムラミノミシン (Muraminomicin) E1、ムラミノミシン (Muraminomicin) E2、ムラミノミシン (Muraminomicin) F、ムラミノミシン (Muraminomicin) G、ムラミノミシン (Muraminomicin) H、ムラミノミシン (Muraminomicin) I、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z1、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z2、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z3、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z4、ムラミルジペプチドC、ムレイドマイシン (Mur

10

20

30

40

50

e idomycin) A、ムレイドマイシン (Mureidomycin) B、ムレイド  
 マイシン (Mureidomycin) C、ムレイドマイシン (Mureidomycin)  
 D、ムレイドマイシン (Mureidomycin) E、ムレイドマイシン類 (Mu  
 reidomycins)、ミカラミド (Mycalamide) A、ミカペロキシド (Mycaperoxide)  
 A、ミカペロキシド (Mycaperoxide) B、ミセ  
 ステリシン (Mycestericin) E、マイコラクトンA、マイコラクトンB、ミ  
 ルシアシトリン (Myrciacitrin) I、ミルシアシトリン (Myrciaci  
 trin) II、ミルシアフェノン (Myrciaphenone) B、マイロシン (M  
 yrocin) C、ミトルビリノール (Mytolbilynol)、N4-ヘキサデシ  
 ル-dC-AZT、N-9-オキサデシル-6-メチル-DGJ、N-アセチルスペラマ  
 イシンA1、N-アセチルスペラマイシンA1B、N-アセチルスペラマイシンA2、ナ  
 ジフロキサシン、ナドロール、酢酸ナファレリン、ナフトピジル、ナフレジン (Nafu  
 redin)、ナフレジン (Nafuredin)-γ、ナグスタチン (Nagstat  
 in)、ナルブフィン塩酸塩、ナルフラフィン (Nalfurafine) 塩酸塩、ナル  
 メフェン (Nalmefene)、ナロキソン塩酸塩、ナルトレキソン塩酸塩、ナルトリ  
 ンドール (Naltrindole)、ナミテカン (Namitecan)、ナブサマイ  
 シン (Napsamycin) A、ナブサマイシン (Napsamycin) B、ナブサ  
 マイシン (Napsamycin) C、ナブサマイシン (Napsamycin) D、ナ  
 ルデテロール (Nardeterol)、ナロパルシル (Naroparcil)、ナブ  
 リジン (Navuridine)、N-シクロペンチル-タゾプシン (Tazopsin)  
 e)、ネビボロール、ネクトリシン (Nectrisine)、ネルダゾシン (Neld  
 azosin)、ネルフィナビル (Nelfinavir) メシル酸塩、ネリバブタン (N  
 elivaptan)、ネルザラビン (Nelzarabine)、ネミフィチドジト  
 リフルエート、ネモルピシン (Nemorubicin)、ネオシミシゲノシド (Neo  
 cimicigenoside) A、ネオシミシゲノシド (Neocimicigeno  
 side) B、ネオラウリマリド (Neolaulimalide)、ネオマイシンB-  
 アルギニンコンジュゲート、ネオマイシン-アクリジン、ネオトリプテリフォルジン (N  
 eotripterifordin)、ネパズタント (Nepadutant)、ネパレ  
 ンシノール (Neparensinol) A、ネリドロネ酸、ネリスタチン (Neris  
 tatin) 1、ネスブビル (Nesbuvir)、ネチルマイシン硫酸塩、ネチブジン  
 (Netivudine)、Neu5Ac2en、ヌゲルケウミシン (Ngercheu  
 micin) A、ヌゲルケウミシン (Ngercheumicin) B、N-ヘキサコサ  
 ノール、ニフェカレント塩酸塩、ニレプロスト (Nileprost) β-シクロデキス  
 トリンクラスレート、ニプラドロール (Nipradolol)、ニトロプラバスタチン  
 、N-ノニル-デオキシガラクトジリマイシン、ノカチアシン (Nocathiacin)  
 I、ノカチアシン (Nocathiacin) II、ノカチアシン (Nocathia  
 cin) III、ノカチアシン (Nocathiacin) IV、N-オクチル-β-バ  
 リエナミン、NO-ヒドロコルチゾン、ノラジン (Noladin) エーテル、ノラリス  
 テロマイシン (Noraristeromycin)、ノルエルゲストロミン、ノルエチ  
 ステロン、ノルメチルジアジフェニン、ノルトピキサントロン (Nortopixant  
 rone) 塩酸塩、ノストシクロペプチド (Nostocyclopeptide) M1  
 、ノタミシン (Nothramicin)、NO-ウルソデオキシコール酸、N-レチノ  
 イル-D-グルコサミン、ヌビオチック (Nubiotic) 2、ヌトリン-2、オベル  
 マイシン (Obelmycin) H、オベラジロール (Oberadilol)、オベラ  
 ジロール (Oberadilol) モノエチルマレイン酸塩、オベチコール酸、オシムモ  
 シド (Ocimumoside) A、オシムモシド (Ocimumoside) B、オク  
 タコサミシン (Octacosamicin) A、オクタコサミシン (Octacosa  
 micin) B、オクトレオチド酢酸塩、O-デメチルクロコチリシン、オジパルシル (O  
 diparcil)、オエノテイン (Oenothlein) B、オキセノン、オレアノ  
 ール酸、オレオイル-L-バリノールアミド、オルメサルタン、オルメサルタンメドキシ

10

20

30

40

50

ミル、オルパドロンサン (Olpadronic acid) ナトリウム塩、オマシクロビル (Omaciclovir)、オンブラブリン (Ombrabulin)、オンブラブリン (Ombrabulin) 塩酸塩、オナミド (Onnamide) A、オピオルフィン (Opiorphin)、オピプラモール塩酸塩、オルシブレナリン硫酸塩、オリエンチシンA、オリエンチシンB、オリエンチシンC、オリエンチシンD、オリタバシン、オルニプラビン (Orniplabin)、オルノプロスチル、オルタタキセル、オルト

10

ソマイシン (Orthosomycin) A、オルトソマイシン (Orthosomycin) B、オルトソマイシン (Orthosomycin) C、オルトソマイシン (Orthosomycin) D、オルトソマイシン (Orthosomycin) E、オルトソマイシン (Orthosomycin) F、オルトソマイシン (Orthosomycin) G、オルトソマイシン (Orthosomycin) H、オスペミフェン (Ospemifene)、オスチジン、オバリシン、オキサンドロロン、オキサスピロールA、オキサスピロールB、オキサゼパム、オキサゾフリン (Oxazofurin)、オキセクロスポリン (Oxeclosporin)、オキシラセタムオキシトロピウムブロミド、オキシリド (Oxolide)、オクスプレノロール塩酸塩、オキシブチニン塩化物、オキシコドン塩酸塩、オキシモルファゾール (Oxymorphazole) 二塩酸塩、オキシモルフォン塩酸塩、オキシモルフォン-Val-カルバメート、オキシノル (Oxynor)、オキシフェンサイクリミン塩酸塩、オザレリクス、パカストリスサミン (Pachastrissamine)、メキシコフトアマガエルトリプトフィリン-1、パシホルギン (Paciforgine)、パクリタキセル、パクリタキセルセリベート、パシラミノール (Paecilaminol)、パエシロキノン (Paeciloinone) D、パフェノロール (Pafenolol)、パラウアミン (Palau'amine)、パルジマイシン (Paldimycin) B、パリナビル (Palinavir)、パルミドロール (Palmidrol)、パロスラン (Palosuran) 硫酸塩、パマピモド (Pamapimod)、パマクエシド (Pamaqueside)、パミドロロン酸ナトリウムパナメシン (Panamesine) 塩酸塩、パンクラチスタチンニナトリウムホスフェート、パンクラチスタチン-3, 4-環状リン酸ナトリウム塩、パニペナム、パンテチン、パプアミド (Papuaamide) A、パプアミド (Papuaamide) B、パプアミド (Papuaamide) C、パプアミド (Papuaamide) D、パピラシル酸 (Papyracillic acid)、パラヘルカミド (Paraherquamide) G、パラシン (Parasin) I、パリカルシトール、パロジロール (Parodilol) ヘミフマル酸塩、パロモマイシン、パルテニン、パルビスポリン (Parvisporin) B、パテラゾール (Patellazole) A、パテラゾール (Patellazole) B、パテラゾール (Patellazole) C、パツピロン、パウシフロリン (Pauciflorine) A、パウシフロリン (Pauciflorine) B、パウロマイシン (Paulomycin)、パウロマイシン (Paulomycin) A2、パウロマイシン (Paulomycin) B、パウロマイシン (Paulomycin) C、パウロマイシン (Paulomycin) D、パウロマイシン (Paulomycin) E、パウロマイシン (Paulomycin) F、PEG40000-パクリタキセル、PEG5000-パクリタキセル、PEG-コンジュゲートカンブトテシン、PEG-バンコマイシン、ペロルシド (Peloruside) A、ペナステロール (Penasterol)、ペンブトロール硫酸塩、ペンシクロビル、ペニシリド (Penicillide)、ペントスタチン、ペプロマイシン、ペプルーニン (Pepluanin) A、ペラミビル、ペルシキンニン (Percyquinin)、ペリシアジン、ペリリルアルコール、ペルフェナジン、ペルシン、ペトロサス

20

30

40

50

ポンギオリド (Petrosaspongiolide) M、ファセオリノン (Phaseolinone)、フェノカラシン (Phenochalasin) A、フェノカラシン (Phenochalasin) B、フィリノブシド (Phillinopside) A、ホマクチン (Phomactin) A、ホマクチン (Phomactin) B、ホマクチン (Phomactin) E、ホマクチン (Phomactin) F、ホマクチン (Phomactin) G、ホモイドリド (Phomoidride) A、ホモプシカラシン (Phomopsichalasin)、ホルボキサゾール A、ホルボキサゾール B、ホスホリン、ホスホスチム (Phosphostim)、ピクメテロール (Picumetrol) フマル酸塩、ピメクロリムス、ピミルプロスト、ピンドロール、ピニトール (Pinitol)、ピパラマイシン (Pipalamycin)、ピペンゾラートブロミド、ピポチアジン、ピラルピシン、ピルブテロール塩酸塩、ピルメノール塩酸塩、ピロネチン、ピロキシカム、プラジエノリド (Pladienolide) A、プラジエノリド (Pladienolide) B、プラジエノリド (Pladienolide) C、プラジエノリド (Pladienolide) D、プラジエノリド (Pladienolide) E、プランタゴシド (Plantagoside)、ブラウノトール、ブリチデブシン、プルラフラビン (Pluraflavin) A、プルラフラビン (Pluraflavin) B、プルラフラビン (Pluraflavin) E、プルスバシン (Plusbacin) A1、プルスバシン (Plusbacin) A2、プルスバシン (Plusbacin) A3、プルスバシン (Plusbacin) A4、プルスバシン (Plusbacin) B1、プルスバシン (Plusbacin) B2、プルスバシン (Plusbacin) B3、プルスバシン (Plusbacin) B4、ニューモカンジン (Pneumocandin) A0、ニューモカンジン (Pneumocandin) B0、ニューモカンジン (Pneumocandin) B02-ホスフェート、ニューモカンジン (Pneumocandin) D0、ポドフィロトキシシン、ポルジンメチル硫酸塩、ポリエストラジオールリン酸塩、ポリケトマイシン (Polyketomycin)、ポリマー結合ヒト白血球エラスターゼ阻害剤、ポポロフアノン (Popolohuanone) E、ポサコナゾール (Posaconazole)、ポシゾリド (Posizolid)、カリウムエンベレート、プラディマイシン A、プラディマイシン B、プラディマイシン D、プラディマイシン E、プラディマイシン FA-1、プラディマイシン FA-2、プラディマイシン FL、プラディマイシン FS ((+) - 鏡像異性体)、プラディマイシン L、プラディマイシン Q、プラディマイシン S、プラディマイシン T1、プラディマイシン T2、プラステロン (Prasterone)、プレドニカルベート、プレドニゾロン、プレドニゾロン酢酸塩、プレドニゾロンファルネシレート、プレドニゾン、プロイシン (Preussin)、プリスチナマイシン IIA、プロベスチン (Probestin)、プロカテロール塩酸塩半水和物、プロシクリジン塩酸塩、プロリルメリダマイシン (Prolylmeridamycin)、プロパフェノン塩酸塩、プロペプチン (Propeptin) T、プロプラノロール塩酸塩、プロスタニト (Prostanit)、プロスタチン (Prostatin)、プロストラチン、プロストラチンコハク酸塩、プロキシドロール (Proxodolol)、プソイドエフェドリン塩酸塩、シュードヒペリシン (Pseudohypericin)、シュードマイシン (Pseudomycin) A'、シュードマイシン (Pseudomycin) B'、プルプロマイシン (Purpuromycin)、プルバラノール (Purvalanol) A、ピクナンツキノン (Pycnanthuquinone) A、ピクナンツキノン (Pycnanthuquinone) B、ピロリジジン (Pyloricidin) B、ピリピロペン (Pyripyropene) A、ピリピロペン (Pyripyropene) B、ピリピロペン (Pyripyropene) C、ピリピロペン (Pyripyropene) D、ピロシジン (Pyrrocidine) A、ピロシジン (Pyrrocidine) B、ピロロスポリン A、クアルトロミシン (Quartromicin) A1、クアルトロミシン (Quartromicin) A2、クアルトロミシン (Quartromicin) A3、クアルトロミシン (Quartromicin) D1、クアルトロミシン (Quart

10

20

30

40

50

romicin) D2、クアルトロミシン (Quartromicin) D3、クエチア  
 ピンフマル酸塩、キニジン、クイノキサペプチン (Quinoxapeptin) C、ラ  
 ファベグロン (Rafabegron)、ラルリジン (Raluridine)、ラメス  
 ワラリド (Rameswaralide)、ラモプラニンA'1、ラモプラニンA'2、ラ  
 モプラニンA'3、ラモレリクス (Ramorelix)、ラニムスチン、ラノラジン、ラ  
 パマイシン、ラビドマイシンN-オキシド、ラブコナゾール、ラズペネム (Razupe  
 nem)、レブラスタチン (Reblastatin)、レガデノソン、レルコバプタン  
 (Relcovaptan)、レミキレンメシル酸塩、レミプロストール (Remipr  
 ostol)、レモグリフロジン (Remogliflozin) エタボネート、レパン  
 ジオール (Repandiol)、レプロテロール塩酸塩、レシキモド、レソルチノマイ  
 シン (Resorthiomycin)、レタパムリン、レタスピマイシン塩酸塩、レバ  
 トロペート (Revatropate)、レベロマイシン (Reveromycin) A  
 、ロジオシアノシドA (Rhodiocyanoside) A、ロジオシアノシドA (R  
 hodiocyanoside) B、ロドストレプトマイシンA、ロドストレプトマイシ  
 ンB、リバビリン、リバビリンエイコセネートシス、リバビリンエイコセネートトランス  
 、リバビリンエライダート、リバビリンオレアート、リファブチン、リファラジル (Ri  
 falazil)、リファメキシル (Rifamexil)、リファンピシン、リファペ  
 ンチン (Rifapentine)、リファキシミン、リルマカリム (Rilmakal  
 im) 半水和物、リメキソロン、リモテロール (Rimoterol) 臭化水素酸塩、リ  
 セドロネートナトリウム、リチペネムアコキシル (Ritipenem Acoxil)  
 、リトナビル、リバスチグミン酒石酸塩、リベンプロスト (Rivenprost)、ロ  
 カグロイン酸、ロクロニウム (Rocuronium) ブロミド、ロフレボニド (Ro  
 fleponide)、ロフレボニド (Rofleponide) パルミチン酸塩、ロヒツ  
 キン (Rohitukine)、ロキタマイシン、ロリニアスタチン (Rollinia  
 statin) 1、ロムルチド、ロサブロストルナトリウム、ロスコビチン、ロセリピン  
 (Roselipin) 1A、ロセリピン (Roselipin) 1B、ロセリピン (R  
 oselipin) 2A、ロセリピン (Roselipin) 2B、ロスタフロキシ  
 ン (Rostafuroxine)、ロスバスタチンカルシウム、ロスバスタチンナトリウム  
 、ロチガブチド、ロキサチジンビスマスキエン酸塩、ロキシスロマイシン、ルビギノン (R  
 ubiginone) A1、ルビギノン (Rubiginone) A2、ルビギノン (R  
 ubiginone) B1、ルビギノン (Rubiginone) C1、ルビテカン、  
 ルボキシル (Ruboxyl)、ルガトセノン (Rugatocenone) B、ルマイ  
 シン (Rumycin) 1、ルマイシン (Rumycin) 2、サバルピシン塩酸塩、サ  
 フィンゴール、サイシン (Saishin) N、サキオミシン (Sakyomicin)  
 A、サキオミシン (Sakyomicin) E、サルボスタチン (Salbostat  
 in)、サルブタモール硝酸塩、サルブタモール硫酸塩、サリチリハラミド (Salicy  
 lihalamide) A、サリチリハラミド (Salicylihalamide) B  
 、サリナミド (Salinamide) A、サリノスポラミドA、サリフェニルハラミド  
 (Saliphenylhalamide)、サルマテロール (Salmater

10

20

30

40

ol)、サルメテロールキシナホ酸塩、サマデリン (Samaderine) X、サンフ  
 エトリネム (Sanfetrinem)、サンフェトリネム (Sanfetrinem)  
 シレキセチル、サンフェトリネム (Sanfetrinem) ナトリウム、サングリフェ  
 リン (Sanglifohrin) A、サングリフェリン (Sanglifohrin)  
 B、サングリフェリン (Sanglifohrin) C、サングリフェリン (Sangl  
 ifohrin) D、サパシタビン (Sapacitabine)、サキナビル、サキナ

50

ビルメシル酸塩、サルコフィトール (Sarcophytol) A、サルコフィトール (Sarcophytol) B、サリカンジン (Saricandin)、サウスレアミン (Saussureamine) D、サウスレアミン (Saussureamine) E、サキサグリブチン、サゼチジン (Sazetidine) - A、スチザンドリン (Schizandrin)、スコピナスト (Scopinast) フマル酸塩、スコボラミン、スシホスタチン (Scyphostatin)、セカルシフェロール、セコバトゼリン (Secobatzelline) A、セコバトゼリン (Secobatzelline) B、セコイソラリシレシノール (Secoisolariciresinol) ジグルコシド、セクリオシド (Securioside) A、セクリオシド (Securioside) B、セラメクチン (Selamectin)、セラंक (Selank)、セロデノソン (Selodenoson)、セマガセスタット (Semagacestat)、セムズラミシン (Semduramicin)、セモルホン (Semorphone) 塩酸塩、セオカルシトール、セプリローズ (Seprilose)、セルグリフロジン (Sergliflozin) エタボネート、セロフェンド酸 (Serofendic acid)、セシロシド (Sessiloside)、セタマイシン (Setamycin)、セタジンドール (Setazindol)、シェフェルジン (Shepherdin)、シシジミシン (Shishijimicin) A、シシジミシン (Shishijimicin) B、シシジミシン (Shishijimicin) C、シアロシルコレステロール- $\alpha$ ナトリウム塩、シバノミシン (Sibanomicin)、シビスコシド (Sibiskoside)、シロドシン、シルテンゼピン (Siltenzepine)、シリクリスチン (Silychristin)、シモタキセル (Simotaxel)、シンバスタチン、シトスタノール (Sitostanol) アスコルビルホスフェート、シウェンマイシン (Siwenmycin)、シゾフラン (Sizofuran)、スミラゲニン (Smilagenin)、ソコルロマイシン (Socorromycin)、ナトリウムクロモグリケート、ナトリウムオキシベート、ソラベグロン (Solabegron) 塩酸塩、ソリダゲノン (Solidagenon)、ソルペカイノール (Solpecainol) 塩酸塩、ソネデノソン (Sonedenoson)、ソラブラザン (Soraprazan)、ソルビシラクトンA、ソリブジン、so-シンバスタチン-6-オン、ソタロール塩酸塩、スパロキシマイシン (Sparoxomycin) A1、スパロキシマイシン (Sparoxomycin) A2、スペラビリン (Sperabilin) A、スペラビリン (Sperabilin) B、スペラビリン (Sperabilin) C、スペラビリン (Sperabilin) D、スフィンゴフンジン (Sphingofungin) F、スピノルフィン (Spinorphin)、スピラリゾン (Spiralizone) B、スピロカルジン (Spirocardin) A、スピロカルジン (Spirocardin) B、スピルコスタチン (Spiruchostatin) A、スピルコスタチン (Spiruchostatin) B、スピスロシン (Spisulosine)、スポンギアジオール (Spongiadiol)、スポンジスタチン1、スポンジスタチン3、スポンジスタチン4、スポンジスタチン5、スポンジスタチン6、スポンジスタチン7、スポンジスタチン8、スポンジスタチン9、スポレアミシン (Sporeamicin) A、スポレアミシン (Sporeamicin) B、スクアラミン乳酸塩、スクアレスタチン (Squalestatin) I、スタシボシン (Stachybocin) A、スタシボシン (Stachybocin) B、スタシボシン (Stachybocin) C、スタシボトリン (Stachybotrin) C、スタシボトリジアル (Stachybotrydial)、スタブラビン (Staplabin)、スタルリジン (Starrhizin)、スタブジン、ステレラマクリン (Stelleramacrin) A、ステレラマクリン (Stelleramacrin) B、ステレニン (Sterenine) A、ストレプトマイシン、スチログアニジン (Styloguanidine)、スベロセノール (Suberosenol) A、スホチジン (Sufotidine) ビスマスクエン酸塩、スガマデキス (Sugammadex) ナトリウム、スルフィノシン (Sulfinosine)、スルフィルシン (Sulfi

10

20

30

40

50

rcin) C、スロペネム (Sulopenem)、スロペネム (Sulopenem) エトザドロキシル、スルホキノボシルジアシルグリセロール、スルプロストン、スルカスト (Sulukast)、ヒマワリトリプシン阻害剤-1、スブラタストシル酸塩、スロナクリン (Suronacrine) マレイン酸塩、スウィフチアプレグネン (Swiftiapregnene)、シナデノール (Synadenol)、シングアノール (Synguanol)、シリアクシン (Syriacusin) B、シジギオール (Syzygiol)、タカルシトール (Tacalcitol)、タカペネム (Tacapenem) ピボキシル、タッカロノリド (Taccalonolide) E、タクロリムス、タフルプロスト、タカナワエン (Takanawaene) A、タカナワエン (Takanawaene) B、タカナワエン (Takanawaene) C、タリベグロン (Talibegron)、タリベグロン (Talibegron) 塩酸塩、タマンダリン (Tamandarin) A、タマンダリン (Tamandarin) B、タモラリジン (Tamolarizine) 塩酸塩、タネスピマイシン、TAP-ードキソルビシン、タウロヒオデオキシコール酸、タウトマイシン (Tautomycin)、タキサスパン (Taxuspain) D、タキスユナニン (Taxuyunnanine)、タゾプシン (Tazopsine)、タビペネム (Tebipenem)、タビペネム (Tebipenem) シレキセチル、テビペネムピボキシル、テカデノソン (Tecadenoson)、テイコプラニン- A2-1、テイコプラニン- A2-2、テイコプラニン- A2-3、テイコプラニン- A2-5、テラバンシン塩酸塩、テルビブジン、テリナビル (Telinavir)、テリスロマイシン、テマゼパム、テミベリン、テミベリン塩酸塩水和物、テンポル (Tempol)、テムシロリムス、テムルチド (Temurtide)、テニダップ、テニポシド、テノキシカム、テヌイホリシド (Tenuifolyside) A、テヌイホリシド (Tenuifolyside) B、テヌイホリシド (Tenuifolyside) C、テヌイホリシド (Tenuifolyside) D、テルブタリン硫酸塩、テレスチグミン (Terestigmine) 酒石酸塩、テルフェナジン、テリフルノミド、テルラキレン (Terlakiren)、テルナチン (Ternatin)、テルロイラクトン (Terreulactone) A、テルロイラクトン (Terreulactone) B、テルロイラクトン (Terreulactone) C、テルロイラクトン (Terreulactone) D、テルタトロール塩酸塩、テセタキセル (Tesetaxel)、テストステロングルコシド、テトラコシル (Tetracosyl) シドフォビル、テトラサイクリン塩酸塩、テトラフィブリシン (Tetrafibricin)、テトラヒドロコルチゾール、テトラヒドロエチニカンジンB、テトラヒドロスウェルチアノリン、テトラヒドロキシキノン、テトロマイシン (Tetromycin) A、テトロマイシン (Tetromycin) B、テトロノチオジン (Tetronothiodin)、テキセノマイシン (Texenomycin) A、テザシタビン、テゾセンタン (Tezosentan)、テゾセンタン (Tezosentan) ニナトリウム、テノルフィン (Thenorphine)、テオペデリン (Theopederin) D、テオペリジン (Theoperidin) E、テオフィリンルトシド、テルモジモシジン (Thermozymocidin)、チアメット (Thiamet) -G、チアンフェニコール、チアルブリン (Thiarubrine) E、チアルブリン (Thiarubrine) F、チアルブリン (Thiarubrine) G、チアルブリン (Thiarubrine) H、チアジノトリエノマイシンB、チアゾハロスタチン (Thiazohalostatatin)、チエロシン (Thielocin)、チオフエドリン (Thiofedrine)、チオマリノール (Thiomarinol)、チオマリノール (Thiomarinol) B、チオマリノール (Thiomarinol) C、チオマリノール (Thiomarinol) D、チオマリノール (Thiomarinol) E、チオマリノール (Thiomarinol) F、チオビリダミド (Thioviridamide)、チオキサマイシン (Thioxamycin)、トラザリン (Thrazarine)、チマレン (Thymallene)、チメクタシン、チボロン、チデンベルサット (Tidembersat)、チエノキソロール (Tienoxolol) 塩

10

20

30

40

50

酸塩、チゲサイクリン、チリソロール塩酸塩、チモロール半水和物、チモロールマレイン  
 酸塩、チオトロピウムブロミド、チプラナビル、チクエシド、チソカルシテート (Tis  
 o c a l c i t a t e)、チキソコルトールブリレートプロピオン酸塩、トボリノン、ト  
 ブラマイシン、トロキサトン、トルバプタン、トリトキシシン (T o l y t o x i n)、ト  
 マチン、トメグロビル (T o m e g l o v i r)、トナベルサット (T o n a b e r s a t)、ト  
 ピキサントロン (T o p i x a n t r o n e) 塩酸塩、トポテカン酢酸塩、トポ  
 テカン塩酸塩、トルシタピン (T o r c i t a b i n e)、トレゾリド (T o r e z o l  
 i d)、トリプリストーン (T o r i p r i s t o n e)、トサゲスチン (T o s a g e  
 s t i n)、トセドスタット (T o s e d o s t a t)、トラベクテジン、トラデカミド  
 (T r a d e c a m i d e)、トラマドール塩酸塩、トラマドールN-オキシド、トラン  
 チンテロール (T r a n t i n t e r o l) 塩酸塩、トラボプロスト、トラキソプロジル  
 (T r a x o p r o d i l)、トラキソプロジル (T r a x o p r o d i l) メシル酸塩  
 、トレカドリン (T r e c a d r i n e)、トレセチリド (T r e c e t i l i d e) フ  
 マル酸塩、トレプロスチニルジエタノールアミン、トレプロスチニルナトリウム、トレウ  
 ィアシン (T r e w i a s i n e)、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンヘ  
 キサセトニド、トリコジメロール (T r i c h o d i m e r o l)、トリコマイシンA、  
 トリコスタチン (T r i c h o s t a t i n) D、トリシフェロール (T r i c i f e r o l)、  
 トリシリピン、トリシリピンリン酸塩、トリフルリジン、トリヘキシフェニジル  
 塩酸塩、トリロスタン、トリマゾシン塩酸塩、トリメゲストーン (T r i m e g e s t o  
 n e)、トリモプロスチル (T r i m o p r o s t i l)、トリプテリフォルジン (T r  
 i p t e r i f o r d i n)、トリプテリン、トリプテリニン、トリプトリド、トロキサ  
 シタピン、ツクバマイシン (T s u k u b a m y c i n) A、ツベラクトミシン (T u b e

10

20

l a c t o m i c i n) A、ツベラクトミシン (T u b e r a c t o m y c i n) B、ツ  
 ベラクトミシン (T u b e r a c t o m y c i n) D、ツベラクトミシン (T u b e r a  
 c t o m y c i n) E、ツビンゲンシン (T u b i n g e n s i n) B、タフトシン、ツ  
 ラスロマイシンA、ツラスロマイシンB、ツロブテロール塩酸塩、ツルボスタチン (T u  
 r b o s t a t i n) 1、ツルボスタチン (T u r b o s t a t i n) 2、ツルボスタチ  
 ン (T u r b o s t a t i n) 3、ツルボスタチン (T u r b o s t a t i n) 4、チロ  
 セルバチド (T y r o s e r v a t i d e)、ウベニメクス、ウクライン (U k r a i n  
 )、ウンカリン酸A、ウンカリン酸B、ウンシアラマイシン (U n c i a l a m y c i n  
 )、ウノプロストン、ウノプロストンイソプロピルエステル、ウルソデオキシコール酸、  
 ウスチリピドA、ウスチリピドB、ウスチリピドC、ウバロール (U v a l o l)、バル  
 ガンシクロビル塩酸塩、バルネムリン (V a l n e m u l i n)、バロノマイシン (V a  
 l o n o m y c i n) A、バロピシタピン (V a l o p i c i t a b i n e)、バルルビ  
 シン、バンコマイシン塩酸塩、バンコレスマイシン (V a n c o r e s m y c i n)、バ  
 ニジピネジロール (V a n i d i p i n e d i l o l)、バニノロール (V a n i n o l  
 o l)、バリアペプチン (V a r i a p e p t i n)、ベイナミトール (V e i n a m i  
 t o l)、ベルナクリン (V e l n a c r i n e) マレイン酸塩、ベルセトラグ (V e l  
 u s e t r a g)、ベンラファキシン塩酸塩、ベンラファキシンN-オキシド、ベルミス  
 ポリン (V e r m i s p o r i n)、ベルナカラント (V e r n a k a l a n t) 塩酸塩  
 、ベルチシラチン (V e r t i c i l l a t i n e)、ビセニスタチン、ビルダグリプチ  
 ン、ビンクリスチン硫酸塩、ビンデシン、ビンフルニン、ビンホシルチン (V i n f o s  
 i l t i n e) 硫酸塩、ビンロイシノール、ビノレルピン、ビニラマイシン (V i n y l  
 a m y c i n)、ビキダシン (V i q u i d a c i n)、ビラミジン塩酸塩、ビラナマイ  
 シン (V i r a n a m y c i n) -A、ビラナマイシン (V i r a n a m y c i n) -B

30

40

50

、ビスコシン (Viscosin)、ビチレブアミド (Vitalicuamide)、ボクロスポリン (Voclosporin)、ボグリボース、ボリナンセリン (Vollnanserlin)、ボルプリスチン (Volpristin)、ポリコナゾール、ウォオドリエン (Woodorien)、キサモテロールフマル酸塩、キサントフルビン (Xanthofulvin)、キセノブレイン (Xenovulene) A、キシロシジン (Xylocydine)、ヨヒンビン (Yohimbine)、ザハビン (Zahavin) B、ザルシタビン、ザンパノリド (Zampanolide)、ザナミビル、ザンキレン (Zankiren)、ザノテロン (Zanoterone)、ザラゴジン酸 D3、Z-エリユテロビン、ジドブジン、ジラスコルブ (Zilascorb) (2H)、ジルパテロール、ゾレドロン酸一水和物、ゾルピシン塩酸塩、ゾスキダル三塩酸塩、ゾタロリムス、ゾチカソン (Zoticasone) プロピオン酸塩、およびズクロペンチキソール塩酸塩。

【0358】

いくつかの実施形態では、芳香族ヒドロキシル基を含む生物活性薬物は下記から選択される： (−) −cis−レソルシリド、(−) −インドカルバゾスタチン (Indocarbazostatin) B、(−) −サルメテロール、(−) −スベルシン酸、(+) −α−ビニフェリン、(+) −エトルフィン、(+) −インドカルバゾスタチン、(+) −SCH−351448、(R) −ゴシポール、(S) −(+) −クルクフェノール、(S) −メチルナルトレキソンプロミド、[8] −ギンゲロール (Gingerol)、[Arg (Me) 9] MS−10、[D−Tyr1, Arg (Me) 9] MS−10、[D−Tyr1, Azagly7, Arg (Me) 9] MS−10、[D−Tyr1] MS−10、[ψ [CH<sub>2</sub>NH] Tpg4] バンコマイシンアグリコン、[Trp19] MS−10、13−デオキシアドリアマイシン塩酸塩、14−メトキシメトポン、14−フェニルプロポキシメトポン、18, 19−デヒドロブプレノルフィン塩酸塩、2, 12−ジメチロイロチノン、2′−ヒドロキシマテウシノール、2−メトキシエストラジオール、2−メチロイロチノン、3, 5−ジカフェオイルキナ酸、3−プロモジオスメチン、3−プロモジオスミン、3−クロロジオスメチン、3−クロロジオスミン、4′, 7, 8−トリヒドロキシイソフラボン、4−アミノサリチル酸、4−ヒドロキシアトモキセチン、4−ヨードプロポフォル、5−ヨードフレデリカマイシン A、5Z−7−オキソゼアノール (Oxozeaenol)、6−カルボキシゲニステイン、6−O−mPEG4−ナルブピン、6−O−mPEG5−ナルブフィン、7−メチルカピラリシン、8 (R) −フルオロイダルピシン塩酸塩、8′, 9′−デヒドロアスコクロリン、8−カルボキシーイソイアンテラン A、8−パラドール、8−プレニラピゲニン、8−プレニルナリングニン、9−ヒドロキシクリサミシン A、A−42867 シュードアグリコン、アバレリックス、アカセチン、アクラルピシン、アコルビフェン (Acolbifene) 塩酸塩、アコチアミド (Acotiamide) 塩酸塩一水和物、アクロベストン (Acrovestone)、アクチノプラノン (Actinoplanone) A、アクチノプラノン (Actinoplanone) B、アクレアシンアガマ (Aculeacin Agamma)、アダフォスチン、アダロテン (Adarotene)、アドキサントロマイシン (Adxanthromycin) A、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 1、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 16、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 41、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 45、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 50、オーレオスライシン1 (Aerothricin) 55、アジュレミン酸、アルケミクス (Alchemix)、アルジフェン (Aldifen)、α−マンゴスチン (Mangostin)、α−メチルエピネフリン、α−メチルノルエピネフリン、α−ペルタチン、アルトロマイシン (Altromycin) A、アルトロマイシン (Altromycin) B、アルトロマイシン (Altromycin) C、アルトロマイシン (Altromycin) D、アルトロマイシン類 (Altromycins)、アルビモパン一水和物、アルボシジブ塩酸塩、アマミスタチン (Amamistatin) A、アマミスタチン (Amamistatin) B、アマロ

10

20

30

40

50

ゲンチン (Amarogentin)、アメルバント (Amelubant)、アミドックス、アミノカンジン、アモジアキン、アモキシシリン三水和物、アムルピシン塩酸塩、アムレンシン (Amurensin) H、アングイロスポラル (Anguillosporol)、アニズラフンギン (Anidulafungin)、アンキノマイシン (Ankinomycin)、アンナマイシン (Annamycin)、アンヌリン (Annulin) C、アンチマイシン A11、アンチマイシン A12、アンチマイシン A13、アンチマイシン A14、アンチマイシン A15、アンチマイシン A16、アピクラレン (Apicularen) A、アピクラレン (Apicularen) B、アピゲニン、アポミン、アポモルヒネ塩酸塩、アルビドール (Arbidol)、アルブタミン塩酸塩、アルホルモテロール (Arformoterol) 酒石酸塩、アルテピリン (Artepillin) C、アルゾキシフェン塩酸塩、アスポキシシリン、アタラフィリジン (Atalaphyllidine)、アタラフィリニン (Atalaphyllinine)、アトラリン酸、アボレリン、アキシチローム (Axitirome)、アザレスベラトロール (Azaresveratrol)、アザトキシ (Azatoxin)、アザピノスタチン (Azepinostatatin)、バイカレイン、バイカリン、バルヒマイシン (Balhimycin)、バルサラジドニナトリウム、バノキサントロン (Banoxantrone)、バゼドキシフェン酢酸塩、バゼドキシフェン塩酸塩、ベドラドリン (Bedoradrine) 硫酸塩、ベナドロスチン (Benadrostin)、ベナノマイシン (Benanomicin) A、ベナノマイシン (Benanomicin) B、ベナスタチン (Benastatin) A、ベナスタチン (Benastatin) B、ベナスタチン (Benastatin) C、ベナスタチン (Benastatin) D、ベンズブロマロン、ベレフリン、ベルピバム (Berupipam) マレイン酸塩、β-マンゴスチン (Mangostin)、ビエムニジン (Biemnidin)、ビオカニン A、ビオキサロマイシン (Bioxalomycin) α1、ビオキサロマイシン (Bioxalomycin) α2、ビスマス次サリチル酸塩、ビスフェノール、ビキス (Bix)、ビセレシン、ボゴロール (Bogorol) A、ブランジシアニン A、ブランジシアニン B、ブランジシアニン C、ブラシリカルジン (Brasillicardin) A、ブレビホリン (Brevifolin) カルボン酸、ブレイニン (Breynin) A、ブレイニン (Breynin) B、プロモトブセンチン、プフロメジルピリドキサルリン酸塩、プブレノルフィン塩酸塩、酢酸ブセレリン、ブテイン (Butein)、ブテラノール (Buteranol)、ブトルファン (Butorphan)、ブトルファノール酒石酸塩、カレピン (Calebina) A、カロクマリン A、カロポロシド (Caloporoside) D、カロポロシド (Caloporoside) E、カロポロシド (Caloporoside) F、カルフォスチン A、カルフォスチン B、カルフォスチン C、カルフォスチン D、カルフォスチン I、カピラリシン、カプサゼピン、カルバゾマズリン (Carbazomadurin) A、カルバゾマズリン (Carbazomadurin) B、カルベトシン、カルビドパ、カルモテロール (Carmoterol) 塩酸塩、カスポファンギン酢酸塩、カシガロール (Cassigalol) A、セフェテコル (Cefetecol)、セフォペラゾンナトリウム、セフピラミドナトリウム、セフプロジル、セフプロジール一水和物、セトロレリクス酢酸塩、カエトアトロシン (Chaetoatrosin) A、カフロシド (Chafurosia)、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) A、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) B、コンドラミド (Chondramide) A、コンドラミド (Chondramide) B、コンドラミド (Chondramide) C、シナトリアセチン (Cinnatriacetin) A、シナトリアセチン (Cinnatriacetin) B、cis-6-ショウガオール、シトプレシン (Citpressine) I、シトレアミシン (Citreamicin) -α、シトレアミシン (Citreamicin) -η、シトルシニン (Citrusinine) -I、クラウセナミン (Clausenamine) A、コンブレタスタチン A-1、コンブレタスタチン A-2、コンブレタスタチン A-3、コンブレタスタチン B-1、コンブレタスタチン B-2、コン

10

20

30

40

50

プレタスタチンB-3、コンプレタスタチンB-4、コンプレタスタチンD-1、コンプレタスタチンD-2、コンプレスタチン、コニフェロールアルコール、コノフィリン (Conophylline)、コリネカンジン (Corynecandin)、コサラン (Cosalane)、クリサミシンC、クロベネチン (Crobenetine)、クロベネチン (Crobenetine) 塩酸塩、クルチシアン (Curtisian) A、クルチシアン (Curtisian) B、クルチシアン (Curtisian) D、シアニジン塩化物一水和物、シクロコムノール (Cyclocommunol)、シクロプロパラジシコル (Cycloproparadicicol)、シクロテオナミド (Cyclotheonamide) A、シクロチアリジン (Cyclothialidine)、シルトミネチン (Cyrto minetin)、シトゲニン (Cytogenin)、シトスポロン (Cytosporone) B、シトトリエニン (Cytotrienin) I、シトトリエニン (Cytotrienin) II、ダクチロシクリン (Dactylocycline) A、ダクチロシクリン (Dactylocycline) B、ダラルギン (Dalargin)、ダルババンシン、ダムナカンタル (Damunacantal)、ダフノドリン (Daphnodorin) A、ダフノドリン (Daphnodorin) B、ダフノドリン (Daphnodorin) C ( (-) -鏡像異性体)、ダルブフェロン、ダルブフェロンメシル酸塩、ダウノルピシン、ダウリクロメン酸 (Daurichromenic acid)、ダビジゲニン (Davidigenin)、デアセチルモキシシリト塩酸塩、デカプラニン (Decaplanin)、デシル没食子酸塩、デフェラシロクス、デヒドロジンゲロン、デルフィニジン、デノパミン、デオキシムルンドカンジン、デルサラジン、デスアセチルラビドマイシンN-オキシド、デスグルガストリン (Desglugastrin) トロメタミン、デスロレリン、デスモブレシン酢酸塩、デスベンラファキシン (Desvenlafaxine) コハク酸塩、デキサナビノール (Dexanabinol)、デキストロルファン、デキシロシルベナノマイシン (Dexylosylbenanomyacin) A、D-フルビアバクチン (Fluviabactin)、ジアザフィロン酸 (Diazaphilonic acid)、ジアゼピノミシン (Diazepinomicin)、ジエクコル (Dieckol)、ジフルニサル、ジヒドレキシジン (Dihydrexidine)、ジヒドロアベナンスラミドD、ジヒドログラナチシン (Granaticin) B、ジヒドロホノキオールB、ジヒドロラロキシフェン、ジレバロール、ジレバロール塩酸塩、ジナプソリン (Dinapsoline)、ジノキシリン (Dinoxyline)、ジオンコキノンA、ジオンコキノンB、ニカリウムゴシポレート (Dipotassium gossypolate)、ドブタミン塩酸塩、ドブタミンリン酸塩、ドペキサミン、ドペキサミン塩酸塩、ドスマルフェート (Dosmalfate)、ドキシソルピシン塩酸塩、ドキシソルピシン、モルホリニル、ドキシタム (DoxoTam) 12、ドキシサイクリンヒクラート、ドロナビノール、ドロキシドパ、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、ズトマイシン (Dutomycin)、ダイネミシン (Dynemicin) A、ダイネミシン (Dynemicin) C、エコナゾールスルホサリチル酸塩、エコピパム (Ecopipam)、エクテイナシジン1560、エクテイナシジン722、エクテイナシジン729、エクテイナシジン736、エクテイナシジン745、エクテイナシジン757、エクテイナシジン770、エクテイナシ

10

20

30

40

ジン

875、エドテカリン、エドトレオチドイットリウム、エフルシミブ (Eflucimibe)、エフルマスト、エランソリド (E l a n s o l i d) C1、エルダシミブ (E l d a c i m i b e)、エラグ酸-4-ガレート、酢酸エリブチニウム、エルシブコル (E l s i b u c o l)、エルトロンボパグオラミン、エモジン、エナザドレム、エノフェラ

50

スト、エンタカボン、ent-エストリオール、エピドキシホルム (Epidoxofor  
 m)、エピガロカテキン-3-ガラート、エピルビシン塩酸塩、エプリバンセリン (E  
 plivanser in)、エプリバンセリン (Eplivanser in) フマル酸塩  
 、エプリバンセリン (Eplivanser in) メシル酸塩、エポカルバゾリン (Ep  
 ocarbazon lin) A、エポカルバゾリン (Epocarbazon lin) B、エ  
 プロチローム、エプタゾシン臭化水素酸塩、エラブレノール (Erabulenol) A  
 、エラブレノール (Erabulenol) B、エレモマイシン (Eremomycin  
 )、エステトロール (Estetrol)、エストラジオール、エストリオール、エタロ  
 シブ (Etalocib) ナトリウム、エタンシラート、エチニルエストラジオール、没  
 食子酸エチル、エトポシド、ユーロチノン (Eurotinone)、オイキサントン (E  
 uxanthone)、エベルニミシン (Evernimicin)、エキシホン、エ  
 ゼチミブ、ファドルミジン (Fadolmidine) 塩酸塩、フェグリマイシン (Fe  
 glymycin)、フェノルドパムメシル酸塩、フェノテロール臭化水素酸塩、フィダ  
 キソミシン (Fidaxomicin)、フィデキサバン (Fidexaban)、フル  
 オスタチン (Fluostatin) A、フルオスタチン (Fluostatin) B、  
 ホエチジン (Foetidine) 1、ホエチジン (Foetidine) 2、ホレート  
 (Folate)、ホリパスタチン (Folipastatin)、ホルモバクチン (F  
 ormobactin)、フォルモテロールフマル酸塩、ホソパミン (Fosopami  
 ne)、フレデリン (Frederine)、フルベストラント、フラキノシン (Fur  
 aquinocin) A、フラキノシン (Furaquinocin) B、フサカンジン  
 (Fusacandin) A、フサカンジン (Fusacandin) B、フシジエノー  
 ル (Fusidienol)、ガラクトマイシン (Galactomycin) I、ガラ  
 クトマイシン (Galactomycin) II、ガラルビシン (Galarubici  
 n) 塩酸塩、ガロシタピン、ガンボギン酸 (Gambogic acid)、γ-マンゴ  
 スチン (Mangostin)、γ-トコトリエノール、ガニレリックス、ガニレリクス  
 酢酸塩、ガルバロン (Garvalone) C、ガルベアチン (Garveatin) E  
 、ガルベアチン (Garveatin) F、ゲニステイン-7-ホスフェート、ギガント  
 ール (Gigantol)、ギルブスマイシン (Gilvusmycin)、グルコピエ  
 リシジノール (Glucopiericidinol) A1、グルコピエリシジノール (G  
 lucopiericidinol) A2、グルドパ (Gludopa)、グリコチオ  
 ヘキシド (Glycothiohexide) α、ゴセレリン、グラナチシン (Gran  
 aticin) B、グリセウシン (Griseusin) C、ハトマルビギン (Hato  
 marubigin) A、ハトマルビギン (Hatomarubigin) B、ハトマル  
 ビギン (Hatomarubigin) C、ハトマルビギン (Hatomarubigi  
 n) D、ハユミシン (Hayumicin) A、ハユミシン (Hayumicin) B、  
 ハユミシン (Hayumicin) C1、ハユミシン (Hayumicin) C2、ハユ  
 ミシン (Hayumicin) D、ヘリキノマイシン (Heliquinomycin)  
 、ヘルベカルジン (Helvecardin) A、ヘルベカルジン (Helvecard  
 in) B、ヘリセナル (Hericenale) A、ヘリセナル (Hericenale) B  
 、ヘリセナル (Hericenale) C、ヒドロスミン (Hidrosmine)、ヒスト  
 レリン、ヒストレリン酢酸塩、ホンゴクエルシン (Hongoquercin) A、ホン  
 ゴクエルシン (Hongoquercin) B、ホノキオールジエポキシド、ホノキオー  
 ルジエポキシド、ヒトアンジオテンシンII、ヒドロモルホンメチオジド、ヒメニスタチ  
 ン (Hymenistatin) 1、ヒペプチン (Hypeptin)、ヒペリシン、ヒ  
 ペロシド (Hyperoside)、イカリイン (Icarin)、イダルビシン塩酸  
 塩、イドロノキシル (Idronoxil)、イフェンプロジル、イミダゾアクリジノン  
 (Imidazoacridinone)、インシクリニド (Incyclinide)  
 、インダカテロール、インダノシン (Indanocine)、インテグラシン (Int  
 egracin) A、インテグラシン (Integracin) B、インテグラシン (I  
 ntegracin) C、インテグラマイシン (Integramycin)、インテグ

10

20

30

40

50

ラスタチン (Integrastatin) A、インテグラスタチン (Integrastatin) B、イントプリシン、ヨードクロルヒドロキシキン、ヨードジフルニサル (Iododiflunisal)、ヨードルビダゾン (Iodorubidazone) (p)、イオロプリド (Iolopride) (123I)、イオキシプリド (Ioxipride)、イラルカスト (Iralukast)、イラルカスト (Iralukast) ナトリウム、イルシニアスタチン (Irciniastatin) A、イルシニアスタチン (Irciniastatin) B、イサルマドール (Isalmadol)、イソババカルコン (Isobavachalcone)、イソドキソルビシン、イソーイアンテランA、イソリキリチゲニン、イソモルパン塩酸塩、イソキン (Isoquine)、イソバニフペルジン (Isovanihuperzine) A、ジャドマイシン (Jadomycin) B、ジャスブラキノリド、カドスフィリン (Kadsuphilin) C、カイトセファリン (Kaitocephalin)、カンパノール (Kampanol) A、カンパノール (Kampanol) B、カングレマイシン (Kanglemycin) A、カプリマイシン (Kapurimycin) A1、カプリマイシン (Kapurimycin) A3、カプリマイシン (Kapurimycin) A3、ケホコリン (Kehokorin) D、ケホコリン (Kehokorin) E、キガミシン (Kigamicin) A、キガミシン (Kigamicin) B、キガミシン (Kigamicin) C、キガミシン (Kigamicin) D、キガミシン (Kigamicin) E、キガミシノン (Kigamicinone)、キスタミシン (Kistamicin) A、クライネチン (Klainetin) A、クライネチン (Klainetin) B、コダイスタチン (Kodaistatin) A、コダイスタチン (Kodaistatin) B、コダイスタチン (Kodaistatin) C、コダイスタチン (Kodaistatin) D、コルペンサミン (Korupensamine) A、コルペンサミン (Korupensamine) B、コルペンサミン (Korupensamine) C、コルペンサミン (Korupensamine) D、コシノスタチン (Kosinostatin)、ラベタロール塩酸塩、ラクカリジオン (Laccaridione) A、ラクトナマイシン (Lactonamycin)、ラクトシルフェニルトロロキス、ラジルビシン (Ladirubicin)、ラメラリン (Lamellarin)  $\alpha$ 20-スルフェートナトリウム塩、ラミフィバン (Lamifiban)、ランレオチド酢酸塩、ラソフォキシフェン、ラソフォキシフェン酒石酸塩、ラタモキセフナトリウム、L-チコリ酸、L-ドパミド、レシレリン (Lecirelin)、レダゼロール (Ledazero l)、酢酸リュープロリド、ロイルビシン (Leurubicin)、レバルブテロール (Levalbuterol) 塩酸塩、レボドパ、レボドパ3-O-グルコシド、レボドパ4-O-グルコシド、レボルファノール酒石酸塩、L-フルビアバクチン (Fluviabactin)、リピアルマイシン (Lipiarmycin) B3、リピアルマイシン (Lipiarmycin) B4、リクイリチンアピオシド (Liquiritinapioside)、リトスペルミン酸Bマグネシウム塩、ロバタミド (Lobatamide) C、ロバタミド (Lobatamide) F、ロロアチン (Loloatin) B、ルミナシン (Luminacin) D、ルテオリン、マクロカルピン (Macrocarpin) A、マクロカルピン (Macrocarpin) B、マカルバミン (Makaluvamine) D、マカルバミン (Makaluvamine) E、マロノベン (Malonoben)、マルトリルp-クマレート、マンノペプチマイシン (Mannopeptimycin)  $\beta$ 、マンザミン (Manzamine) F、マリノピロールA、マルメリン (Marmelin)、マソプロコール、マストプロム (Mastprom)、マッティオリエナート (Matteuorientate) A、マッティオリエナート (Matteuorientate) B、マッティオリエナート (Matteuorientate) C、メディカルピン、メレボドパ塩酸塩、メレイン、メルアドリン、メルアドリン酒石酸塩、メムノ (Memno) -ペプチドA、メプタジノール塩酸塩、メサラジン、メタラミノール、メタノバクチン (Methanobactin)、没食子酸メチル、メチルドパ、メチルナルトレキソンプロミド、メチロシン、ミカコシジン (Micacocci

10

20

30

40

50

din) A、ミカコシジン (Micacocidin) B、ミカファンギンナトリウム、  
 ミケラミン (Michellamine) B、ミデプラニン、ミモペジル (Mimope-  
 zil)、ミノサイクリン塩酸塩、ミプロキシフェン (Miproxifene)、ミト  
 キサントロン塩酸塩、ミバゼロール (Mivazerol)、モデカミド、モルギン (M-  
 ollugin)、モノヒドロキシエチルルトシド、モルヒネグルクロニド、モルヒネ塩  
 酸塩、モルヒネ硫酸塩、モキシフェチン (Moxifetin) マレイン酸水素塩、ムン  
 バイスタチン (Mumbaistatin)、ムレイドマイシン (Mureidomycin)  
 A、ムレイドマイシン (Mureidomycin) B、ムレイドマイシン (Mu-  
 reidomycin) C、ムレイドマイシン (Mureidomycin) D、ムレイ  
 ドマイシン (Mureidomycin) E、ムレイドマイシン (Mureidomycin)  
 F、ムレイドマイシン類 (Mureidomycins)、ミコフェノール酸モフ  
 ェチル、ミコフェノール酸ナトリウム塩、ミルシアシトリン (Myrciacitrin)  
 I、ミルシアシトリン (Myrciacitrin) II、ミルシアフェノン (Myr-  
 ciaphenone) B、ミリセリン酸 (Myriceric acid) A、ミトル  
 ビリン (Mytolbiline)、ミトルビリン酸、ミトルビリン酸メチルエステル、ミ  
 トルビリノール (Mytolbilineol)、ナアミジン (Naamidine) A、  
 ナビロン、N-アセチルコルチノール、酢酸ナファレリン、ナルブフィン塩酸塩、ナルフ  
 ラフィン (Nalfurafine) 塩酸塩、N-アリルセコボルジン、ナルメフェン (N-  
 almeffene)、ナロキソン塩酸塩、ナルトレキソン塩酸塩、ナルトリンドール (N-  
 altrindole)、ナブサマイシン (Napsamycin) A、ナブサマイシ  
 ン (Napsamycin) B、ナブサマイシン (Napsamycin) C、ナブサマ  
 イシン (Napsamycin) D、ナルデテロール (Nardeterol)、N-シ  
 クロペンチル-タゾプシン (Tazopsine)、ネビカポン (Nebicapone)  
 、ネルフィナビル (Nelfinavir) メシル酸塩、ネモルビシン (Nemorub

10

20

icin)、ネパレンシノール (Neparensinol) A、ネパレンシノール (N-  
 eparensinol) B、ネパレンシノール (Neparensinol) C、ネル  
 フィリン (Nerfilin) I、ニカナルチン (Nicanartine)、ニテカポ  
 ン、ノカルジオン (Nocardione) A、ノカチアシン (Nocathiacin)  
 I、ノカチアシン (Nocathiacin) III、ノカチアシン (Nocathi-  
 acin) IV、NO-メサラミン、ノルダムナカンタル (Nordamunacant-  
 al)、ノストシクロペプチド (Nostocyclopeptide) M1、ノタミシ  
 ン (Nothramicin)、N-tertブチルイソキン (Isoquine)、オ  
 ベルマイシン (Obelmycin) H、オクロマイシノン (Ochromycinon-  
 e)、没食子酸オクチル、オダピパム酢酸塩、O-デメチルクロロチリシン、O-デメチ  
 ルムルラヤホリンA、オエノテイン (Oenothlein) B、オキセノン、オランザピ  
 ンパモ酸塩、オルセゲパント、オルサラジンナトリウム、オンジキサントン (Onjix-  
 anthone) I、オンジキサントン (Onjixanthone) II、オオロンゴ  
 モビスフラバン (Oolonghomobisflavan) A、オオロンゴモビスフラ  
 バン (Oolonghomobisflavan) C、オルシブレナリン硫酸塩、オリエ  
 ンチシンA、オリエンチシンB、オリエンチシンC、オリエンチシンD、オリタバシン  
 、オルニプラビン (Orniplabin)、オルトソマイシン (Orthosomycin)  
 A、オルトソマイシン (Orthosomycin) B、オルトソマイシン (Or-  
 thosomycin) C、オルトソマイシン (Orthosomycin) D、オルト  
 ソマイシン (Orthosomycin) E、オルトソマイシン (Orthosomycin)  
 F、オルトソマイシン (Orthosomycin) G、オルトソマイシン (Or

30

40

50

thosomycin) H、オスチジン、オキシミジン (Oximidine) III、  
 オキシメタゾリン塩酸塩、オキシモルファゾール (Oxymorphazole) 二塩酸  
 塩、オキシモルフォン塩酸塩、オキシフェナルシン (Oxyphenarsine)、オ  
 ザレリクス、パエシロキニン (Paecilolquinine) A、パエシロキニン (P  
 aecilolquinine) D、パエシロキノン (Paecilolquinone) B  
 、パエシロキノン (Paecilolquinone) D、パンクラチスタチン-3、4-  
 環状リン酸ナトリウム塩、パンノリン (Pannorin)、パプアミド (Papuam  
 ide) A、パプアミド (Papuamide) B、パプアミド (Papuamide)  
 C、パプアミド (Papuamide) D、パラセタモール、パルビスポリン (Parv  
 isporin) B、PEG-バンコマイシン、ペニシリド (Penicillide)  
 、ペンタゾシン塩酸塩、ペプチシンナミン (Pepticcinnamin) E、ファフィ  
 アオール (Phaffiaol)、ファケリスタチン (Phakellistatin)  
 7、ファケリスタチン (Phakellistatin) 8、ファケリスタチン (Pha  
 kellistatin) 9、フェノカラシン (Phenochalasin) A、フェ  
 ントラミンメシル酸塩、フロロフコフロエクコール (Phlorofucofuroec  
 kol)、ホモプシカラシン (Phomopsichalasin)、フタラスシジン (P  
 hthalascidin)、フィゾスチグミンサリチル酸塩、ピセタノール、ピドベ  
 ンゾン (Pidobenzon)、ピノセム布林、ピペンドキシフェン (Pipen  
 doxifene)、ピラルビシン、ピッツバーグコンパウンドB、プラテンシン (P  
 latencin)、プラテンシマイシン (Platensimycin)、プルラフラビ  
 ン (Pluraflavin) A、プルラフラビン (Pluraflavin) B、プル  
 ラフラビン (Pluraflavin) E、ニューモカンジン (Pneumocandi  
 n) A0、ニューモカンジン (Pneumocandin) B0、ニューモカンジン (P  
 neumocandin) B02-ホスフェート、ニューモカンジン (Pneumoca  
 ndin) D0、ポリエストラジオールリン酸塩、ポリケトマイシン (Polyket  
 omycin)、ポポロフアノン (Popolohuanone) E、プラディマイシンA  
 、プラディマイシンB、プラディマイシンD、プラディマイシンE、プラディマイシンF  
 A-1、プラディマイシンFA-2、プラディマイシンFL、プラディマイシンFS ( (   
 + ) -鏡像異性体)、プラディマイシンL、プラディマイシンQ、プラディマイシンS、  
 プラディマイシンT1、プラディマイシンT2、プリナベレル (Prinaberel)  
 、プロブコール、プロカテロール塩酸塩半水和物、プロポフォル、没食子酸プロピル、  
 プロトカテク酸、プロトカテクアルデヒド、シュードヒペリシン (Pseudohype  
 ricin)、プルプロマイシン (Purpuromycin)、ピリンダマイシン (P  
 yrindamycin) A、ピリンダマイシン (Pyrindamycin) B、ケル  
 セチン-3-O-メチルエーテル、キナゴリド塩酸塩、キノベン (Quinobene)  
 、rac-アポゴシポロン (Apogossypolone)、Rac-トルテロジン、  
 ラロキシフェン塩酸塩、ラモブラニンA'1、ラモブラニンA'2、ラモブラニンA'3、ラ  
 モレリクス (Ramorelix)、ラビドマイシンN-オキシド、ローソノール (Ra  
 wsonol)、レブラスタチン (Reblastatin)、レプロテロール塩酸塩、  
 レソベン (Resobene)、レスルチノマイシン (Resorthiomycin)  
 、レタスピマイシン塩酸塩、ロジオシアノシドA (Rhodiocyanoside) B  
 、ロドダウリクロマン酸A、リファブチン、リファラジル (Rifalazil)、リフ  
 アメキシル (Rifamexil)、リファンピシン、リファペンチン (Rifapen  
 tine)、リファキシミン、リモテロール (Rimoterol) 臭化水素酸塩、リオ  
 ドキソール (Riodoxol)、ロヒツキン (Rohitukine)、ロチガブチド  
 、ロチゴチン、Rオキシインドールメシル酸塩、ルボキシル (Ruboxyl)、ルフィ  
 ガロール、ルマイシン (Rumycin) 1、ルマイシン (Rumycin) 2、ラサフ  
 ェリン (Russuphelin) A、サバルビシン塩酸塩、サントピン (Saint  
 opin)、サントピン (Saintopin) E、サキオミシン (Sakyomic  
 in) A、サキオミシン (Sakyomicin) E、サラゾピリダジン、サルブタモ-

10

20

30

40

50

ル硝酸塩、サルブタモール硫酸塩、サルカプロジン酸 (Salcaprozic acid) ナトリウム塩、サリチルアゾ安息香酸、サリチリハラミド (Salicylilhalamide) A、サリチリハラミド (Salicylilhalamide) B、サリフェニルハラミド (Saliphenylhalamide)、サルマテロール (Salmeterol)、サルメテロールキシナホ酸塩、サロキシシン (Saloxin)、サルビアノール酸 L、サンパトリラト (Sampatrilat)、サングリフェリン (Sanglifehrin) A、サングリフェリン (Sanglifehrin) B、サングリフェリン (Sanglifehrin) C、サングリフェリン (Sanglifehrin) D、サプトマイシン (Saptomycin) D、サプリマイシン (Sapurimycin)、サリカンジン (Saricandin)、セコイソラリシレシノール (Secoisolariciresinol) ジグルコシド、セグリチド (Seglitide)、セモルホン (Semorphone) 塩酸塩、シシジミシン (Shishijimicin) A、シシジミシン (Shishijimicin) B、シシジミシン (Shishijimicin) C、シベナデット (Sibenadet) 塩酸塩、シリクリスチン (Silychristin)、シノメニン、シビフェン (Sivifene)、シウェンマイシン (Siwenmycin)、ソオテペンセオン (Sootepenseone)、スピノルフィン (Spinorphin)、スピノスルフェート (Spinosulfate) A、スピノスルフェート (Spinosulfate) B、スピロキシミシン (Spiroximicin)、スタシボシン (Stachybocin) A、スタシボシン (Stachybocin) B、スタシボシン (Stachybocin) C、スタシボトリン (Stachybotrin) C、スタシボトリジアル (Stachybotrydial)、スタプラビン (Staplabin)、ステレニン (Stereinin) A、ステレニン (Stereinin) C、ステレニン (Stereinin) D、ストレプトピロール、サクシノブコール、スルファサラジン、スルファゾシン (Sulphazocine)、スサリモド (Susalimod)、シンビオイミン (Symbioimine)、シリアクシン (Syriacusin) A、シリアクシン (Syriacusin) B、シリアクシン (Syriacusin) C、タゲフラル (Tageflar)、タイワンホモフラボン A、TAP-ードキソルピシン、タペンタドール塩酸塩、タラマノン (Taramanon) A、タゾフェロン (Tazofelone)、タゾプシン (Tazopsine)、テブフェロン、テクネチウム Tc 99m デプレオチド (Depreotide)、テイコプラニン-A2-1、テイコプラニン-A2-2、テイコプラニン-A2-3、テイコプラニン-A2-3、テイコプラニン-A2-5、テラバンシン塩酸塩、テモポルフィン、テニポシド、テヌイホリシド (Tenuifolyside) A、テヌイホリシド (Tenuifolyside) B、テヌイホリシド (Tenuifolyside) C、テルブタリン硫酸塩、テルプレニン (Terprenin)、テトラサイクリン塩酸塩、テトラガロイルキナ酸、テトラヒドロクルクミン、テトラヒドロエチニカンジン B、テトラヒドロスウェルチアノリン、テノルフィン (Thenorphine)、テオフィリンルトシド、チアジノトリエノマイシン B、チアジノトリエノマイシン F、チアジノトリエノマイシン G、チエラビン (Thielavin) G、チエロシン (Thielocin) B3、チモペンチン、チゲサイクリン、チペルカスト (Tipelukast)、トコトリエノール、トカラミド (Tokaramide) A、トルカポン、トルテロジン酒石酸塩、トポテカン酢酸塩、トポテカン塩酸塩、トプセンチン B1、トラベクテジン、trans-レスベラトロール、トラキソプロジル (Traxoprodil)、トラキソプロジル (Traxoprodil) メシル酸塩、トリミドキス (Trimidox)、トリフェンジオール、トログリタゾン、ツバストリン (Tubastriin)、ツブリシン A、ツブリシン B、ツブリシン C、ツカレソール (Tucaresol)、チロペプチン A10、チロペプチン A6、チロペプチン A9、チロセルバチド (Tyroserivatide)、チロホスチン 47、ウンカリン酸 A、ウンカリン酸 B、ウンシアラマイシン (Uncialamycin)、バルルピシン、バンコマイシン塩酸塩、ベイナミトール (Veinamitol)、ベノルフィン (Venorphin)、ベ

10

20

30

40

50

ルチシラチン (Verticillatine)、ベキシビノール (Vexibinol)、ビアリニン (Vialinin) B、ビナキサントン (Vinaxanthone)、Wペプチド、ヴィーデンジオール (Wiedendiol) A、ヴィーデンジオール (Wiedendiol) B、ウォオドリエン (Woodorien)、キサモテロールフマル酸塩、キサントアンゲロール E、キサントフルビン (Xanthofulvin)、キサントメグニン、キシパミド、ヤタケマイシン (Yatakemycin)、ゼランドパム (Zelandopam) 塩酸塩、およびゾルピシン塩酸塩。

【0359】

いくつかの実施形態では、カルボキシル基を含む生物活性薬物は下記から選択される：

(-) -スベルシン酸、(+) -デオキシアルテリン酸、(+) -ヘミパルミトイルカルニチウム (Hemipalmitoylcarnitinium)、(+) -インドブフェン、(+) -SCH-351448、(E) -p-クマロイルキナ酸、(Z) -インデナプロスト (Indenaprost)、[111In-DTPA-Prol, Tyr 4] ボンベシン、[90Y]-DOTAGA-サブスタンス P、[ψ[CH<sub>2</sub>NH] Tpg 4] バンコマイシンアグリコン、111In-ペンテトレオチド (Pentetreotide)、11-ケート-β-ボスウェリン酸、15-メトキシピヌソリジン酸、1-メチル-D-トリプトファン、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、5-メチルテトラヒドロ葉酸、3-マチダ (MATIDA)、3-O-アセチルオレアノール酸、4-アミノサリチル酸、6α-フルオロウルソデオキシコール酸、6-カルボキシゲニステイン、7-クロロキヌレン酸、8-カルボキシイソイアンテラン A、99mTc-c (RGDFK\* ) 2HYNIC、A-42867 シュードアグリコン、アセクロフェナク、アセメタシン、アセノイラミン酸ナトリウム塩、アセチル-11-ケート-β-ボスウェリン酸、アセチル-β-ボスウェリン酸、アセチルシステイン、アキミル酸、アシピモックス、アシタザノラスト、アクリバスチン、アクタリット、アダパレン、アダロテン (Adarotene)、トシル酸硫酸アデメチオニン、アドキサントロマイシン (Adxanthromycin) A、アジュレミン酸、アラセプリル、アラダプシン (Aladapcin)、アレグリタザル、アリトレチノイン、アルミノプロフェン、アログリプチン安息香酸塩、α-リノレン酸、α-リポ酸、α-メチルトリプトファン、アルプロスタジール、アルテミシジン (Artemicidin)、アルタセノン酸 B、アルビモパン水和物、アミグルミド (Amiglumide)、アミネプチン、アミノカプロン酸、アミノレブリン酸塩酸塩、アンレキサノクス、アモキシシリン三水和物、アンホテリシン B、アムシラロテン (Amsilarotene)、アナキンラ、アンチフラミン (Antiflammin) -1、アンチフラミン (Antiflammin) -2、アンチフラミン (Antiflammin) -3、アパルシリンナトリウム、アブラビロク塩酸塩、アルガトロバン-水和物、アルギメスナ (Argimesna)、アルテリナート、アルテピリン (Artepillin) C、アルテスナート、アルンジフンギン (Arundifungin)、アスコステロシド (Ascosteroside)、アジアティック酸、アスピリン、アスポキシシリン、アスサミシン (Assamicin) I、アスサミシン (Assamicin) II、アタルレン、アトルバスタチン、アトルバスタチンカルシウム、アトラセンタン、アザロマイシン (Azaromycin) SC、アゼライン酸、アザピノスタチン (Azepinostatatin)、アジルサルタン、アゾキシバシリン (Azoxybacillin)、アズトレオナム、アズトレオナム L-リジン、アズマミド (Azumamide) E、バクロフェン、バフィロマイシン C1、バイカリン、バルヒマイシン (Balhimycin)、バロフロキサシン (Balofloxacin)、バロフロキサシン (Balofloxacin) 二水和物、バルサラジド二ナトリウム、バミラスチン (Bamirastine) 水和物、ベラクトシン (Belactosin) A、ベラクトシン (Belactosin) C、ベナノマイシン (Benanomycin) A、ベナノマイシン (Benanomycin) B、ベナスタチン (Benastatin) A、ベナスタチン (Benastatin) B、ベナゼプリル塩酸塩、ベントシアニン (Benthocyanin) A、ベポタスチンベシル酸塩、ベラプロストナトリウム、ベシ

10

20

30

40

50

フロキサシン塩酸塩、β-ボスウェリン酸、β-ヒドロキシβ-メチルブチラート、ベタ  
 ミプロン、β-シアロシルコレステロールナトリウム塩、ベビリマト (Bevirima  
 t)、ベキサロテン、ベザフィブラート、ピアペネム、ピラスチン、ビモシアモス (Bi  
 mosiamose)、ビンダリット (Bindarit)、ビンフロキサシン (Bin  
 floxacine)、ビフェニル-インダノンA、Boc-ベラクトシン (Belact  
 osin) A、ボルレリジン (Borrelidin)、ブラシリカルジン (Brasi  
 licardin) A、ブラシリノリド (Brasillinolide) A、ブレメラノ  
 チド、ブレビホリン (Brevifolin) カルボン酸、ブシラミン、ブメタニド、ブ  
 ンゲオール酸 (Bungeolic acid)、ブプレノルフィンヘミアジピン酸塩、  
 ブプレノルフィン-Val-カルバメート、ブチブフェン (Butibufen)、ブト  
 クタミドヘミスクシネート、ブチザミド (Butyzamide)、カビン (Cabin  
 ) 1、カドロフロキサシン塩酸塩、カルピストリン (Calbistrin) A、カルピ  
 ストリン (Calbistrin) B、カルピストリン (Calbistrin) C、カル  
 ピストリン (Calbistrin) D、カルシウム様ペプチド1、カルシウム様ペプ  
 チド2、カロポロシド (Caloporoside) B、カロポロシド (Calopor  
 oside) C、カロポロシド (Caloporoside) D、カロポロシド (Cal  
 oporoside) E、カロポロシド (Caloporoside) F、カルピナクタ  
 ム (Calpinactam)、カルテリドール (Calteridol) カルシウム、  
 カンプロフェン (Camprofen)、カンデサルタン、カンドキサトリル、カンドキ  
 サトリラト、カンホスファミド塩酸塩、カンレノ酸カリウム、カブラザマイシン (Cap  
 razamycin) A、カブラザマイシン (Caprazamycin) B、カブラザ  
 マイシン (Caprazamycin) C、カブラザマイシン (Caprazamycin  
 ) E、カブラザマイシン (Caprazamycin) F、カプトプリル、カルビドパ  
 、カルモキシロール塩酸塩、カルプロフェン、セファクロル、セファレキシニー水和物、  
 セフブペラゾン (Cefbuperazone) ナトリウム、セフカネル (Cefcan  
 el)、セフダロキシム (Cefdaloxime)、セフジニル、セフェテコル (Ce  
 fetecol)、セフィキシム、セフマチレン塩酸塩水和物、セフメノキシム塩酸塩、  
 セフミノクスナトリウム、セフォジジム、セフォニシドナトリウム、セフォペラゾンナト  
 リウム、セフォセリス硫酸塩、セフォチアム塩酸塩、セフォキシチン、セフピミゾールナ  
 トリウム、セフピラミドナトリウム、セフプロジル、セフプロジルー水和物、セフトアロリ  
 ン (Ceftaroline) ホサミル (fosamil) 酢酸塩、セフトアジジム、セフ  
 チブテン、セフトビプロール、セフロキシム、セラナプリル (Ceranapril)、  
 セリバスタチンナトリウム、セルレチドジエチルアミン、セテフロキサシン (Cete  
 floxacine)、セチリジン塩酸塩、ケノデオキシコール酸、チノイン (Chinoi  
 n) -169、クロランブシル、クロロオリエンチシン (Chloroorientic  
 in) A、クロロオリエンチシン (Chloroorienticin) B、コリンフェ  
 ノフィブラート、コリンチオクタート、クロラクトマイシン (Chrolactomycin)、  
 シラストアチンナトリウム、シラザプリル、シレンギチド、シロミラスト、シルプ  
 レビル、シナシグアト、シナルカスト、シナトリン (Cinatrinn) A、シナトリン  
 (Cinatrinn) B、シナトリン (Cinatrinn) C1、シナトリン (Cina  
 trinn) C2、シナトリン (Cinatrinn) C3、シナトリアセチン (Cinna  
 triacetin) A、シナトリアセチン (Cinnatriacetin) B、シプ  
 ロフィブラート、シプロフロキサシン塩酸塩、シルシナミド (Circinamide)  
 、シスペンタシン (Cispentacin)、シトルリマイシン (Citruillim  
 ycline) A、クラバリン酸 (Clavaric acid)、クラブラン酸カリウム  
 、クリノフィブラート、クロビドグレル硫酸塩、コレト酸 (Collettoic acid)、  
 コンプレスタチン、コナゲニン、コサラン (Cosallane)、クレアチンリン  
 酸塩、シクロクレアチン、シクロプラタム (Cycloplatam)、シクロチアリジ  
 ン (Cyclothialidine)、シトモジュリン (Cytomodulin)、  
 シトスポリン酸、ダビガトラン、ダグルトリル (Daglutril)、ダラルギン (D

10

20

30

40

50

alargin)、ダルババンシン、ダナガプチド (Danegaptide) 塩酸塩、  
 ダノフロキサシン (Danofloxacin)、ダリナパルシン (Darinaparsin)、  
 ダルセンタン、ダウリクロメン酸 (Daurichromenic acid)、  
 ダブネチド (Davunetide)、デカヒドロモエノマイシンA、デカプラニン  
 (Decaplanin)、デカトロミシン (Decatromicin) A、デカトロ  
 ミシン (Decatromicin) B、デフェラシロクス、デラフロキサシン (De  
 lafloxacin)、デラブリル塩酸塩、デルチバント (Deltibant)、デオ  
 キシライドロマイシン、デオキシネガマイシン、デルサラジン、デスアセチルビンブラス  
 チンヒドラジド／葉酸コンジュゲート、デスフェリーダノキサミン、デスフェリーノルダ  
 ノキサミン、デスグルガストリン (Desglugastrin) トロメタミン、デスミ  
 ン-370、デクスイブプロフェン、デクスイブプロフェンリジン、デクスケットプロフェ  
 ン、デクスケットプロフェンコリン、デクスケットプロフェンD, L-リジン、デクスケット  
 プロフェンリジン、デクスケットプロフェンメグルミン、デクスケットプロフェントロメタモ  
 ール、デキシロキシグルミド (Dexloxiglumide)、デキシペメドラク (De  
 xpemedolac)、デキストローシブプロフィブラート、デキシロシルベナノマイシ  
 ン (Dexylosylbenanomyacin) A、ジアセレイン、ジアザフィロン酸  
 (Diazaphilonic acid)、ジーカルシホール (Calciphor)、  
 ジフェノキシシン、ジフルニサル、ジヒドロアベナンスラミドD、ジヒドログラナチシン  
 (Granaticin) B、ジヒドロイソステビオール、ジヒドロリポ酸、ジサラジン  
 (Disalazine)、ジシラーベキサロテン、ニナトリウムクロムプロキセート、  
 ニナトリウムレツセート、ドクアラスト (Doqualast)、ドリペネム、ドルミト  
 ロバン (Dormitroban)、ドルリゴシン (Dorrigocin) A、ドルリ  
 ゴシン (Dorrigocin) B、ドロキシドパ、DTPA-アデノシルコバラミン、  
 デュラマイシン、ダイネミシン (Dynemicin) A、エカベトナトリウム、エセノ  
 フロキサシン (Ecenofloxacin) 塩酸塩、エコナゾールスルホサリチル酸塩  
 、エデト酸、エドトレオチドイットリウム、エフレチリジン (Efletirizine  
 )、エフロルニチン塩酸塩、エグルメタド (Eglumetad) 水和物、エランソリド  
 (Elansolid) C1、エラロフィバン (Elarofiban)、エラストチナル  
 (Elastatinal) B、エラストチナル (Elastatinal) C、エル  
 シブコル (Elsibucol)、エルトロンボパグオラミン、エルビテグラビル、エム  
 リカサン (Emricasan)、エナラブリルマレイン酸塩、エナラブリル硝酸塩、エ  
 ナラブリラート、エンフマフンギン (Enfumafungin)、エンカスチン (En  
 kastin) (D)、エンカスチン (Enkastin) AD、エンカスチン (Enk  
 astin) AE、エンカスチン (Enkastin) ID、エンカスチン (Enkas  
 tin) IE、エンカスチン (Enkastin) VD、エンカスチン (Enkasti  
 n) VE、エノロキシソン (Enoloxone)、エノキサシン、エンラセン

10

20

30

40

タ

ン (Enrasentan)、エンロフロキサシン、エパルレスタット、エビジオキシマ  
 ナド酸A、エビジオキシマナド酸B、エピタロン (Epithalon)、エポホレート  
 (Epofolate)、エポプロステノールナトリウム、エポスタチン (Epostatin)、  
 エプリステリド、エプロサルタンメシル酸塩、エプロチローム、エプタロプロ  
 スト、エプタスタチンナトリウム、エプタスチグミン酒石酸塩、エプチフィバチド、エル  
 ドステイン、エレモマイシン (Eremomycin)、エルタペネムナトリウム、エル  
 チプロタフィブ (Ertiprotafib)、エリロシド (Eryloside) F、  
 エサフロキサシン (Esafloxacin) 塩酸塩、エソナリモド、エタクリン酸、エ  
 タロシブ (Etalocib) ナトリウム、エトドラク、エトレチン (Etretin)

50

、エバタネパグ (Evatanepag)、エベルニミシン (Evernimicin)  
 、エクシスリンド、エゼチミブグルクロニド、ファンドフロキサシン (Fandofloxacin) 塩酸塩、ファラノキシ (Faranoxi)、ファルグリタザル、ファロペ  
 ネムナトリウム、ファソベグロン (Fasobegron) 塩酸塩、フェブキソスタット  
 、フェグリマイシン (Feglymycin)、フェルビナク、フェルビナクリジン塩、  
 フェンブフェン、フェキソフェナジン塩酸塩、フィデキサバン (Fidexaban)、  
 フィナフロキサシン (Finafloxacin) 塩酸塩、フレロキサシン、フロブフェ  
 ン (Flobufen)、フロモキセフ (Flomoxef) ナトリウム、フルノプロス  
 ト (Flunoprost)、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フルバスタ  
 チンナトリウム、葉酸塩、葉酸、フォルリン酸、フォンダパリヌクスナトリウム、ホスホサル  
 ル (Fosfosal)、フラダフィバン (Fradafiban)、フルセミド、フド  
 ステイン、フルプロフェン (Furprofen)、G1ペプチド、ガバズル (Gabadur)、  
 ガバペンチン、ガバペンチンエナカルビル、ガブセクチン (Gabusectin)、  
 ガドベン酸ジメグルミン塩、ガドブトロール、ガドコレチン酸三ナトリウム塩、  
 ガドデンテラート (Gadodenterate)、ガドメリトル (Gadomelitrol)、  
 ガドペンテト酸ジメグルミン、ガドテル酸メグルミン、ガドテリドール、ガンボ  
 ギン酸 (Gambogic acid)、ガメндаゾール (Gamendazole)、  
 γ-リノレン酸、ガネフロマイシン (Ganefromycin) α、ガネフロマイシン  
 (Ganefromycin) β、ガングリオシド GM1、ガノデル酸 X、ガレノキサシ  
 ンメシル酸塩、ガストラゾール (Gastrazole)、ガチフロキサシン、ゲムフィ  
 プロジル、ゲミフロキサシンメシル酸塩、ゲモパトリラット (Gemopatrilat)  
 、ギラチド (Gilatide)、ジャイマテカン、ギリブラジブ (Giripladib)、  
 グラスピモド (Glaspimod)、グルカロラクタムカリウム、グルドパ  
 (Gludopa)、グルタチオンモノエチルエステル、グルタチオンモノイソプロピルエ  
 ステル、グリシン-プロリン-メルファラン、グリコピン (Glycopin)、グリチ  
 ルリジン酸、ゴロチモド (Golotimod)、ゴオジエロシド (Goodyeroside) B、  
 ゴララチド (Goralatide)、グレパフロキサシン塩酸塩、GS-  
 143、ハテルマジオキシシン (Haterumadioxin) A、ハテルマジオキシシン  
 (Haterumadioxin) B、ヘルベカルジン (Helvecardin) A、  
 ヘルベカルジン (Helvecardin) B、ヘプテリジン酸 (Heptelidic acid) クロロヒドリン、  
 ヘリセナル (Hericenall) A、ヘリセナル (Hericenall) B、ヘリセナル (Hericenall) C、  
 ホモインダノマイシン (Homoindanomycin)、ホンゴクエルシン (Hongoquercin) A、  
 ホンゴクエルシン (Hongoquercin) B、ヒトアンジオテンシン II、ヒアルロ  
 ン酸ナトリウム、ヒドロスタチン (Hydrostatin) A、イブプロフェン、イカ  
 チバント酢酸塩、イコフングイペン (Icofungipen)、イドラプリル (Idrapril)、  
 イフェトロバン (Ifetroban)、イレパトリル (Ilepatril)、イロプロスト、イミダプリル、  
 イミダプリル塩酸塩、イミグリタザル (Imigitazar)、イミペネム、インダナプロスト  
 (Indanaprost) (S)、インダノマイシン、インデグリタザル (Indeglitazar)、インドブフェ  
 ン、インドール-3-プロピオン酸、インドメタシン、インドメタシントロメタモール、  
 インドキサム (Indoxam)、インジナプロスト (Indynaprost)、イノガトラ  
 ン (Inogatran)、イノシプレキス (Inosiplex)、ヨードジフルニサル  
 (Iododiflunisal)、ヨードフィルト酸 (Iodofiltic acid) - [123I]、ヨードステアリン酸、  
 イラルカスト (Iralukast)、イラルカスト (Iralukast) ナトリウム、イサルステイン  
 (Isalsteine)、イソボングクレキン酸 (Isobongkrekic acid)、イソトレチノイン  
 、イタバスタチン (Itavastatin) カルシウム、イトリグルミド (Itriglumide)、  
 カイトセファリン (Kaitocephalin)、カングレマイシン  
 (Kanglemycin) A、カプリマイシン (Kapurimycin) A1、カプ

10

20

30

40

50

リマイシン (Kapurimycin) A3、ケトプロフェン、ケトプロフェンリジン、  
 ケトロラク、ケトロラクトロメタミン、カフレフンギン (Khafrefungin)、  
 キジミシン (Kijimicin)、キスタミシン (Kistamicin) A、L-4  
 -オキサリシン (Oxalysine)、ラブラジミル、ラメクタシン (Lamectac  
 cin)、ラミフィバン (Lamifiban)、ランチオペプチン (Lanthiop  
 eptin)、ラパキスタット酢酸塩、ララゾチド (Larazotide) 酢酸塩、ラ  
 ロピプラント、ラタモキセフナトリウム、L-チコリ酸、レナペネム塩酸塩、レナペネム  
 塩酸塩水和物、ロイコボリン、レボカバスチン塩酸塩、レボセチリジン二塩酸塩、レボ  
 シプロフィブラート、レボドパ、レボドパ3-O-グルコシド、レボドパ4-O-グルコ  
 シド、レボフロキサシン、レボナジフロキサシン (Levonadifloxacin)  
 アルギニン塩、L-ホモチオシトルリン (Homoチオシトルリン)、リコフェロン (L  
 icofelone)、甘草-サポニンC2、リドレストアット (Lidorestat)  
 、リマプロストアルファデクス、リマゾシク (Limazocic)、リノール酸18:  
 2w6-cis, 9-cis、リノトロバン (Linotroban)、リンチトリプト  
 (Lintitript)、リポヘキシン (Lipohexin)、リシノプリル、コハ  
 ク酸リチウム、リトスペルミン酸Bマグネシウム塩、ロロアチン (Loloatin) B  
 、ロメフロキサシン塩酸塩、ロメトレキソール、ロングスチン (Longestin)、  
 ロニダミン、ロラカルベフ水和物、ロルグミド (Lorglumide)、ロトラフィバ  
 ン (Lotrafiban)、ロキシグルミド、L-シメキシニル (Simexonyl)  
 ) ホモシステイン、L-チオシトルリン、ルビプロストン、ルミラコキシブ、Lu-Te  
 xビス (グルコネート)、リシン化ベツロン酸、リジンアセチルサリシレート、マクロカ  
 ルピン (Macrocarpin) B、マデカス酸 (Madecassic acid)  
 、マラセニン (Maracenin) A1、マラセニン (Maracenin) A2、マ  
 ラセニン (Maracenin) B1、マラセニン (Maracenin) B2、マラセ  
 ニン (Maracenin) C1、マラセニン (Maracenin) C2、マラセニン  
 (Maracenin) D1、マラセニン (Maracenin) D2、マルボフロキサ  
 シン (Marbofloxacin)、マスリン酸、マトリスタチン (Matrista  
 tin) A1、マトリスタチン (Matristatin) A2、マッティオリエナート  
 (Matteuorientate) A、マッティオリエナート (Matteuorient  
 ate) B、マッティオリエナート (Matteuorientate) C、メブプロフェニ  
 ン (Mebrofenin)、メクリネルタント (Meclinerfant)、メフェ  
 ナム酸、メラガトラン、メモノ (Memno)-ペプチドA、メブタジノール-Val  
 カルバメート、メロペネム、メルサシジン (Mersacidin)、メサラジン、メテ  
 シンド (Metesind) グルクロン酸塩、メタノバクチン (Methanobact  
 in)、メトトレキサート、メトキサチン、メチルドパ、メチルエノラクトシン、メチル  
 ホモインダノマイシン (Methylhomoindanomycin)、メチアプリル  
 (Metiaprill)、メチロシン、ミカコシジン (Micacocidin) A、ミ  
 カコシジン (Micacocidin) B、ミダホテル (Midafotel)、ミドリ  
 アミン (Midoriamin)、ミルリノン乳酸塩、ミネバル (Minerval)  
 、ミピトロバン (Mipitroban)、ミスピリン酸 (Mispyric acid)  
 )、ミキサンプリル (Mixanprill)、モエノマイシンAクロリドビスマス塩、モ  
 エキシプリル塩酸塩、モエキシプリラット (Moexiprilat)、モフェゾラク、  
 モモルジン (Momordin) Ic、モナミドシン (Monamidocin)、モノ  
 エタノールアミノオレイン酸塩、モンテルカスト (Montelukast) ナトリウム  
 、モルヒネグルクロニド、モキシフロキサシン塩酸塩、ムンバイスタチン (Mumbai  
 statin)、ムピロシン、ムラグリタザル (Muraglitazar)、ムラミノ  
 ミシン (Muraminomicin) A、ムラミノミシン (Muraminomici  
 n) B、ムラミノミシン (Muraminomicin) C、ムラミノミシン (Mura  
 minomicin) D、ムラミノミシン (Muraminomicin) E1、ムラミ  
 ノミシン (Muraminomicin) E2、ムラミノミシン (Muraminomi

10

20

30

40

50

cin) F、ムラミノミシン (Muraminomicin) G、ムラミノミシン (Muraminomicin) H、ムラミノミシン (Muraminomicin) I、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z1、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z2、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z3、ムラミノミシン (Muraminomicin) Z4、ムレイドマイシン (Mureidomycin) A、ムレイドマイシン (Mureidomycin) B、ムレイドマイシン (Mureidomycin) C、ムレイドマイシン (Mureidomycin) D、ムレイドマイシン (Mureidomycin) E、ムレイドマイシン (Mureidomycin) F、ムレイドマイシン類 (Mureidomycins)、ミカペロキシド (Mycaperoxide) A、ミカペロキシド (Mycaperoxide) B、ミセステリシン (Mycestericin) E、ミコフェノール酸ナトリウム塩、ミリセリン酸 (Myriceric acid) A、ミトルピリン酸、ナジフロキサシン、ナファグレール (Nafagrelr) 塩酸塩、ナファグレール (Nafagrelr) 塩酸塩半水和物、ナグスタチン (Nagstatin)、ナピリムス (Napirimus)、ナブサガトラン (Napsagatran)、ナブサマイシン (Napsamycin) A、ナブサマイシン (Napsamycin) B、ナブサマイシン (Napsamycin) C、ナブサマイシン (Napsamycin) D、ナテグリニド、ナベグリタザル (Naveglitazar)、ネボスチネル (Nebostinel)、ネモノキサシン (Nemonoxacin)、Neu5Ac2en、ナイアシン、ニグリジン (Niglizin)、ニ

10

20

レプロスト (Nileprost)  $\beta$ -シクロデキストリンクラスレート、ノオグルチル (Nooglutil)、ノルフロキサシン、ノルフロキサシンサクシニル、オベチコール酸、オクタコサミシン (Octacosamicin) A、オクタコサミシン (Octacosamicin) B、O-デメチルクロロチリシン、オフロキサシン、オラムフロキサシン (Olamufloxacin)、オラムフロキサシン (Olamufloxacin) メシル酸塩、オランザピンパモ酸塩、オレアノール酸、オルメサルタン、オロパタジン塩酸塩、オルサラジンナトリウム、オマパトリラト、オナミド (Onnamide) A、OPC-17083、オピオルフィン (Opiorphin)、オルビフロキサシン、オレガン酸 (Oreganic acid)、オリエンチシンA、オリエンチシンB、オリエンチシンC、オリエンチシンD、オリタバシン、オルニブラピン (Ornipabin)、オセルタミビルカルボキシレート、オボチオールA、オボチオールB、オボチオールC、オキサプロジン、オキシグリタザル (Oxeglitazar)、オキシグルタチオンナトリウム、オキシモルフォン-Val-カルバメート、オキシノル (Oxynor)、オザグレール塩酸塩、オゼノキサシン、パクチミブ (Pactimibe)、パドプロフィン (Padoporphin)、パエシロキノン (Paecilolquinone) B、パエシロキノン (Paecilolquinone) D、パルジマイシン (Paldimycin) B、パルバロテン (Palovarotene)、パニベナム、パラシン (Parasin) I、パリナリン酸、パウロマイシン (Paulomycin)、パウロマイシン (Paulomycin) A2、パウロマイシン (Paulomycin) B、パウロマイシン (Paulomycin) C、パウロマイシン (Paulomycin) D、パウロマイシン (Paulomycin) E、パウロマイシン (Paulomycin) F、パズフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、ペフロキサシン、PEG-バンコマイシン、ペラギオマイシン (Pelagiomycin) C、ペリグリタザル (Peliglitazar)、ペリトレキソール (Pelitrexol)、ペルレチン (Pelletin)、ペナステロール (Penasterol)、ペニシラミン、ペラミビル、ペリンドプリル、PG-カンプトテシン、ホマレン酸 (Phomalleni

30

40

50

c acid) C、ホモイドリド (Phomoidride) A、ホモイドリド (Phomoidride) B、ホスフィニックシクロレアチン、ホスホサルサレート (Phosphosalsalate)、フィゾスチグミンサリシレート、ピバキシジン (Pibaxizine)、ピドチモド、ピラキソスタット (Piraxostat)、ピレタニド、ピルフェノキソン (Pirfenoxone)、ピルプロフェン、ピバガビン、ピクサントロンマレイン酸塩、プラコテニン (Plakotenin)、プラテンシン (Platencin)、プラテンシマイシン (Platensimycin)、プレビトレキセド、プルラフラビン (Pluraflavin) E、プルスバシン (Plusbacin) A1、プルスバシン (Plusbacin) A2、プルスバシン (Plusbacin) A3、プルスバシン (Plusbacin) A4、プルスバシン (Plusbacin) B1、プルスバシン (Plusbacin) B2、プルスバシン (Plusbacin) B3、プルスバシン (Plusbacin) B4、ポリアルチジン (Polyalthidin)、ポミサルタン (Pomisartan)、ポナルレスタット (Ponalrestat)、ポストスタチン (Poststatin)、PPI17-24、プラディマイシンA、プラディマイシンB、プラディマイシンD、プラディマイシンE、プラディマイシンFA-1、プラディマイシンFA-2、プラディマイシンFL、プラディマイシンFS ((+) - 鏡像異性体)、プラディマイシンL、プラディマイシンQ、プラディマイシンS、プラディマイシンT1、プラディマイシンT2、ブラドフロキサシン (Pradofloxacin)、プララトレキサート、プラノプロフェン、プレホリック (Prefolic) A、プレガバリン、プレマフロキサシン (Premafloxacine) 塩酸塩、酢酸プレザチド銅、プロアミピド (Proamipide)、プロベネシド、プロベスチン (Probestin)、プロシステイン、プログルミド、プロパゲルマニウム、プロポフォルヘミスクシネート、プロスタチン (Prostatin)、プロストラチンコハク酸塩、プロトカテク酸、プロトボルフィリン1Xガリウム (III) 錯体、プルリフロキサシン、プルリフロキサシン塩酸塩、プルリフロキサシンメシル酸塩、シュードマイシン (Pseudomycin) A', シュードマイシン (Pseudomycin) B', ピクナンツキノン (Pycnanthuquinone) A、ピクナンツキノン (Pycnanthuquinone) B、ピロリシジン (Pyloricidin) B、ピリダゾマイシン (Pyridazomycin)、ピロロスポリンA、キフラポン (Quiflapon) ナトリウム、キナプリル塩酸塩、クインルカスト (Quinlukast)、ラファベグロン (Rafabegron)、ラガグリタザル、ラルチトレキセド、ラマトロバン、ラミプリル、ラキソフェラスト (Raxofelast)、ラズペネム (Razupenem)、レバミピドビスマスシトレートテトラメチルエダミン、レバミピドビスマスL-タートレートテトラメチルエダミン、レパグリニド、レソベン (Resobene)、レベロマイシン (Reveromycin) A、ロドダウリクロマン酸A、リドグレル、ロベナコキシブ (Robenacoxib)、ロカグロイン酸、ロラファグレル (Rolafagrel)、ロマザリト (Romazarit)、ロムルチド、ロサプロストルナトリウム、ロスバスタチンカルシウム、ロスバスタチンナトリウム、ルフロキサシングルコン酸塩、ルフロキサシン塩酸塩、ルマイシン (Rumycin) 1、ルマイシン (Rumycin) 2、サラゾピリダジン、サルカプロジン酸ナトリウム塩、サリチルアゾ安息香酸、S-アリルメルカプトカプトプリル、サルミステイン (Salmisteine)、サルビアノール酸L、サミキソグレル (Samixogrel)、サンパトリラト (Sampatriilat)、サンフェトリネム (Sanfetrinem)、サンフェトリネム (Sanfetrinem) ナトリウム、サプリマイシン (Sapurimycin)、サルポグレラート塩酸塩、サウスレアミン (Saussureamine) A、サウスレアミン (Saussureamine) B、サウスレアミン (Saussureamine) C、サウスレアミン (Saussureamine) D、サウスレアミン (Saussureamine) E、スカブロン (Scabronine) G、スコパズルシン酸 (Scopadulcic acid) B、セクリオシド (Securioside) A、

セクリオシド (Securioside) B、セランク (Selank)、セムズラミシン (Semduramicin)、セオカルシトール、セラトロダスト、セロフェンド酸 (Sero fendic acid)、セシロシド (Sessiloside)、シェフェルジン (Shepherdin)、シアロシルコレステロール- $\alpha$ ナトリウム塩、シタフロキサシン水和物、S-ニトロソカプトプリル、S-ニトロソグルタチオン、ソデルグリタザール (Sodelglitazar)、ナトリウムクロモグリケート、ナトリウムオキシベート、ソファルコン、ソラベグロン (Solabegron) 塩酸塩、ソルビシルラクトンA、スパルフロキサシン、スフィンゴフンジン (Sphingofungin) F、スピノルフィン (Spinorphin)、スピラプリル、スピリプロスチル (Spiriprostil)、スピログルミド、スピロキシミシン (Spiroximicin)、スクアレスタチン (Squalestatin) I、スタシボシン (Stachybocin) A、スタシボシン (Stachybocin) B、スタシボシン (Stachybocin) C、スタプラビン (Staplabin)、スタルリジン (Starrhizin)、ステレン (Stereon) D、スブチロペンタデカン酸、サクシノブコール、スホチジン (Sufotidine) ビスマスクエン酸塩、スガマデクス (Sugammadex) ナトリウム、スルファサラジン、スリンダク、スロペネム (Sulopenem)、スルカスト (Sulukast)、ヒマワリトリプシン阻害剤-1、スサリモド (Susalimod)、タファミジスメグルミン、タゲフラール (Tageflar)、タラグルメタド (Talaglumetad) 塩酸塩、タリベグロン (Talibegron)、タリベグロン (Talibegron) 塩酸塩、タロプテリン (Talopterlin)、タルトブリン (Taltobulin)、タミバロテン、タノギトラン (Tanogitrin)、タノマスタト (Tanomastat)、TAP-ドキシロルビシン、タレンフルビル (Tarenflurbil)、タルギニン (Targinine)、タザロテン酸 (Tazarotenic Acid)、タビベネム (Tebipenem)、テイコプラニン-A2-1、テイコプラニン-A2-2、テイコプラニン-A2-3、テイコプラニン-A2-5、テラバンシン塩酸塩、テルメステイン (Telme steine)、テルミサルタン、テマフロキサシン塩酸塩、テモカプリル塩酸塩、テムルチド (Temurtide)、テノサル (Tenosal)、テルボグレル (Terbogrel)、テレスチグミン (Terestigmine) 酒石酸塩、テリカラント (Terikalant) フマル酸塩、テサグリタザール、テトミラスト、テトラデシルセレノ酢酸、テトラフィブリシン (Tetra fibrin)、テトラガロイルキナ酸、テトラヒドロエチニカンジンB、テトロノチオジン (Tetronothiodin)、テザンパネル (Tezampanel)、テルモジモシジン (Thermozymocidin)、チアゾハロスタチン (Thiazohalostatine)、チエラビン (Thielavin) G、チエロシン (Thielocin)、チエロシン (Thielocin) B3、チオホスカルネット (Thiofoscarnet)、チオキサマイシン (Thioxamycin)、トラザリン (Thrazarine)、胸腺液性因子  $\gamma$ -2、チモペンチン、チアガビン塩酸塩、チベネラスト (Tibenelast)、チコルバント (Ticolubant)、チラルギニン (Tilarginine) 塩酸塩、チリキナチン (Tiliquinatine)、チモデプレシン (Timodepressin)、チペルカスト (Tipelukast)、チプラシニン (Tiplasinin)、チロフィバン塩酸塩、チサルタン (Tisartan)、トルフェナム酸、トルメチン、トルレスタチン (Tolrestatin)、トモベネム (Tomopenem)、トスフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、トランドラプリル、トランドラプリラット (Trandolaprilat)、トラネキサム酸、トラニラスト、トレプロスチニルジエタノールアミン、トレプロスチニルナトリウム、トレチノイン、トリアセチルシキミ酸、トリコマイシンA、トリフルサル、トリメキサウチド (Trimexautide)、トリモプロスチル (Trimoprostil)、トリプテリン、トロペシン (Tropesin)、トロバフロキサシン、トロバフロキサシン水和物、トロバフロキサシン塩酸塩メシル酸塩、トロバフロキサシンメシル酸塩、ツベラクトミシン (Tub

10

20

30

40

50

e l a c t o m i c i n) A、ツベラクトミシン (T u b e r a c t o m y c i n) D、  
ツベラクトミシン (T u b e r a c t o m y c i n) E、ツブリシンA、ツブリシンB、

ツブリシンC、ツカレソール (T u c a r e s o l)、タフトシン、ツルビナル酸 (T u  
r b i n a r i c a c i d)、チロセルバチド (T y r o s e r v a t i d e)、ウベ  
ニメクス、ウリフロキサシン (U l i f l o x a c i n)、ウンカリン酸A、ウンカリン  
酸B、ウノプロストン、ウルソデオキシコール酸、ウルソール酸ホスフェート、ウチバプ  
リル (U t i b a p r i l)、ウチバプリラット (U t i b a p r i l a t)、バジメザ  
ン (V a d i m e z a n)、バロノマイシン (V a l o n o m y c i n) A、バルプロ酸  
セミナトリウム、バルプロ酸、バルサルタン、バンコマイシン塩酸塩、バレスプラジブ (V  
a r e s p l a d i b)、ベブフロキサシン (V e b u f l o x a c i n)、ベダプロ  
フェン、ベリフラポン (V e l i f l a p o n)、ベルルカスト、ビナキサントン (V i  
n a x a n t h o n e)、ビキダシン (V i q u i d a c i n)、ビラナマイシン (V i  
r a n a m y c i n) - A、ビスコシン (V i s c o s i n)、ビチレブアミド (V i t  
i l e v u a m i d e)、ボレロキシシン、Wベプチド、キサントフルビン (X a n t h o  
f u l v i n)、ザビシプリル (Z a b i c i p r i l) 塩酸塩、ザビシプリラット (Z  
a b i c i p r i l a t) 塩酸塩、ザボフロキサシン (Z a b o f l o x a c i n) 塩酸  
塩、ザルトプロフェン、ザナミビル、ザラゴジン酸D3、ゼナレスタット、ゾフェノプリ  
ラット (Z o f e n o p r i l a t)、ゾフェノプリラット (Z o f e n o p r i l a t) アル  
ギニン、ゾラサルタン (Z o l a s a r t a n)、およびゾナムパネル (Z o n a m p  
a n e l)。

#### 【0360】

ポリマー

いくつかの実施形態では、脂肪族部分はポリマーとすることができる。ポリマーは、本  
明細書では、分枝または線形とすることができる。例えば、ポリマーは2～100の末端  
(例えば、2～80、2～75、2～60、2～50、2～40、2～35、2～25、  
2～10、2～5、4～20、5～25、10～50、25～75、3～6、5～15末  
端)を有することができる。いくつかの実施形態では、ポリマーは2～5、4～6、5～  
6、または3～6の末端を有することができる。いくつかの実施形態では、ポリマーは線  
形であり、よって2つの末端を有する。いくつかの実施形態では、ポリマーの1つの末端  
は本明細書で提供される式のいずれか一つの構造に共有結合により結合される。

#### 【0361】

ポリマーは、例えば、ポリ(アルキレングリコール)、ポリ(オキシエチル化ポリオール)  
、ポリ(オレフィンアルコール)、ポリ( $\beta$ -ヒドロキシ酸)、ポリ(ビニルアルコ  
ール)、ポリオキサゾリン、またはそれらのコポリマーとすることができる。ポリアルキ  
レングリコールは線形または分枝ポリマーポリエーテルポリオールを含む。そのようなポリ  
アルキレングリコールとしては、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレン  
グリコール、ポリブチレングリコール、およびそれらの誘導体が挙げられるが、それらに  
限定されない。他の例示的な実施形態は、例えば、商業的供給者のカタログ、例えば S h  
e a r w a t e r C o r p o r a t i o n のカタログ “P o l y e t h y l e n e g l  
y c o l a n d D e r i v a t i v e s f o r B i o m e d i c a l A p p l i  
c a t i o n s ” (2001) において列挙される。

#### 【0362】

いくつかの実施形態では、そのようなポリマーポリエーテルポリオールは、約0.1 k  
D a ～ 約 1 0 0 k D a の平均分子量を有する。例えば、そのようなポリマーポリエーテル  
ポリオールは約500 D a ～ 約 1 0 0 , 0 0 0 D a 以上を含むが、それらに限定されない

。ポリマーの分子量は約500Da～約100,000Daであってもよい。例えば、本明細書で使用されるポリマーは、約100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、1,000Da、900Da、800Da、700Da、600Da、および500Daの分子量を有することができる。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約500～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約500～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約1,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約5,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、ポリマーの分子量は約10,000～約40,000Daである。

#### 【0363】

いくつかの実施形態では、ポリマーは線形または分枝ポリ（エチレングリコール）である。

#### 【0364】

いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は線形ポリマーである。線形PEGは1つの末端でアルキル化（例えば、メチル化またはエチル化）することができるが、それらは本明細書で開示される式のいずれか一つのコンジュゲートに、非誘導体化ヒドロキシル形態の遊離末端を使用して組み込むことができる。線形鎖PEGの分子量は約1,000～約100,000Daであってもよい。例えば、本明細書で使用される線形鎖PEGは、約100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、および1,000Daの分子量を有することができる。いくつかの実施形態では、線形鎖PEGの分子量は約1,000～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、線形鎖PEGの分子量は約1,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、線形鎖PEGの分子量は約5,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、線形鎖PEGの分子量は約5,000～約20,000Daである。

#### 【0365】

いくつかの実施形態では、ポリ（エチレングリコール）分子は分枝ポリマーである。例えば、分枝PEGは、PEGが合成された方法によってV字型、またはT字型とすることができる。分枝鎖PEGの分子量は約1,000～約100,000Daであってもよい。例えば、本明細書で使用される分枝鎖PEGは、約100,000Da、95,000Da、90,000Da、85,000Da、80,000Da、75,000Da、70,000Da、65,000Da、60,000Da、55,000Da、50,000Da、45,000Da、40,000Da、35,000Da、30,000Da、25,000Da、20,000Da、15,000Da、10,000Da、9,000Da、8,000Da、7,000Da、6,000Da、5,000Da、4,000Da、3,000Da、2,000Da、および1,000Daの分子量を有することができる。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は約1,000～約50,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は約1,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は約5,000～約40,000Daである。いくつかの実施形態では、分枝鎖PEGの分子量は約5,000～約20,000Daである。

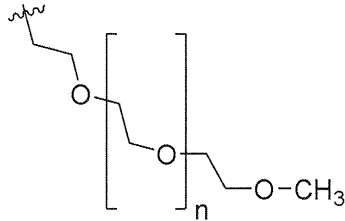
## 【0366】

いくつかの実施形態では、ポリエチレングリコール（線形または分枝）は約500Da～約40,000Da、約1,000Da～約30,000Da、約1,000Da～約20,000Da、約5,000Da～約20,000Daの平均分子量を有する。

## 【0367】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるポリマー（例えば、ポリエチレングリコール）は下記構造式を有する：

## 【化163】



10

## 【0368】

いくつかの実施形態では、 $n$ は1～1,000、1～800、1～300、または1～100の整数である。いくつかの実施形態では、 $n$ は10、20、50、100、200、250、300、500、600、および1000から選択される。

## 【0369】

20

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物の塩は、酸と化合物の塩基性基、例えばアミノ官能基、または塩基と化合物の酸性基、例えばカルボキシル官能基の間で形成される。別の実施形態によれば、化合物は薬学的に許容される酸付加塩である。

## 【0370】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般に使用される酸としては、無機酸、例えば硫化水素、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびに有機酸、例えばパラトルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、二酒石酸、アスコルビン酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、グルクロン酸、ギ酸、グルタミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、乳酸、シュウ酸、パラブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸および酢酸、ならびに関連する無機および有機酸が挙げられる。よって、そのような薬学的に許容される塩としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩および他の塩が挙げられる。1つの実施形態では、薬学的に許容される酸付加塩としては、塩酸および臭化水素酸などの鉱酸と共に形成されるもの、とりわけ、マレイン酸などの有機酸と形成されるものが挙げられる。

30

40

## 【0371】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物の薬学的に許容される塩を形成するために一般に使用される塩基としては、ナトリウム、カリ

50

ウム、およびリチウムを含むアルカリ金属の水酸化物；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属の水酸化物；アルミニウムおよび亜鉛などの他の金属の水酸化物；アンモニア、有機アミン、例えば非置換またはヒドロキシル置換モノー、ジー、またはトリアルキルアミン、ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノー、ビスー、またはトリスー（2-OH-（C1-C6）-アルキルアミン）、例えばN，N-ジメチル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミンまたはトリ-（2-ヒドロキシエチル）アミン；N-メチル-D-グルカミン；モルホリン；チオモルホリン；ピペリジン；ピロリジン；およびアミノ酸、例えばアルギニン、リジン、などが挙げられる。

【0372】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩は実質的に単離される。

【0373】

いくつかの実施形態では、本出願は、本明細書で記載されるプロセスのいずれか一つにより調製された、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

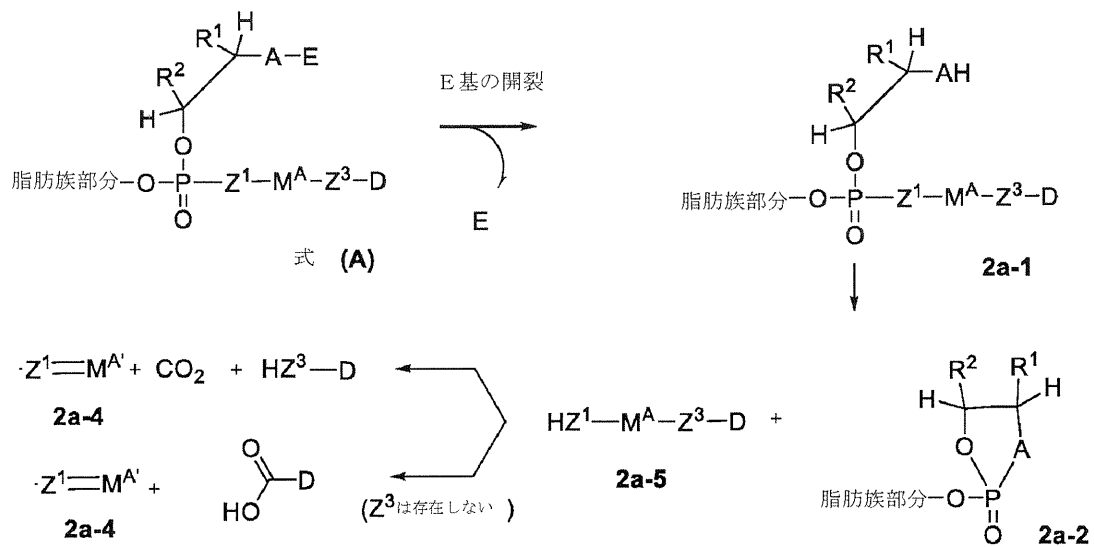
【0374】

#### 加水分解カスケード

本明細書で提供されるコンジュゲートは、有利なことに生物活性薬物の遊離を提供する。いくつかの実施形態では、薬物の遊離は生理的条件下で起こる。いくつかの実施形態では、化合物は、1つ以上の化学結合の選択的開裂を受ける。いずれの特定の理論にもしばられないが、コンジュゲートは、下記スキームに記載されるメカニズムのいずれか一つに従い、薬物の遊離を提供し得ると考えられる。

スキーム 2 a

【化164】

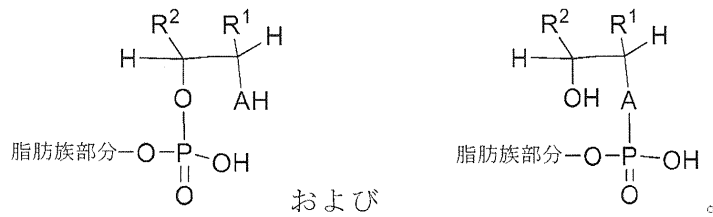


【0375】

式（A）または式（B）の化合物は、スキーム 2 a に記載されるように、加水分解カスケードを受け、生物活性薬物 HZ<sup>3</sup>-D または HO-(C=O)-D を遊離させることができる。スキーム 2 a に関しては、式（A）または式（B）の化合物が生理的 pH、酸性 pH または本明細書で記載される酵素条件に供せられると、部分 E は選択的に開裂され、反応性求核基-AH（例えば、-OH）を有する化合物 2a-1 が残り、これが今度は、リン原子と反応し、環状化合物 2a-2 および自壊性基 M<sup>A</sup> を含む化合物 2a-3 が形成する。化合物 2a-3 における自壊性基の破壊により、M<sup>A</sup> 基を含む化合物 2a-4、および生物活性薬物 HZ<sup>3</sup>-D または HO-(C=O)-D が形成する。環状ホスホトリエ

ステル 2 a - 2 は生理的 pH でさらに加水分解され得、5 員環が開環し、両方の異性体ホスジエステルが形成する：

【化 1 6 5】



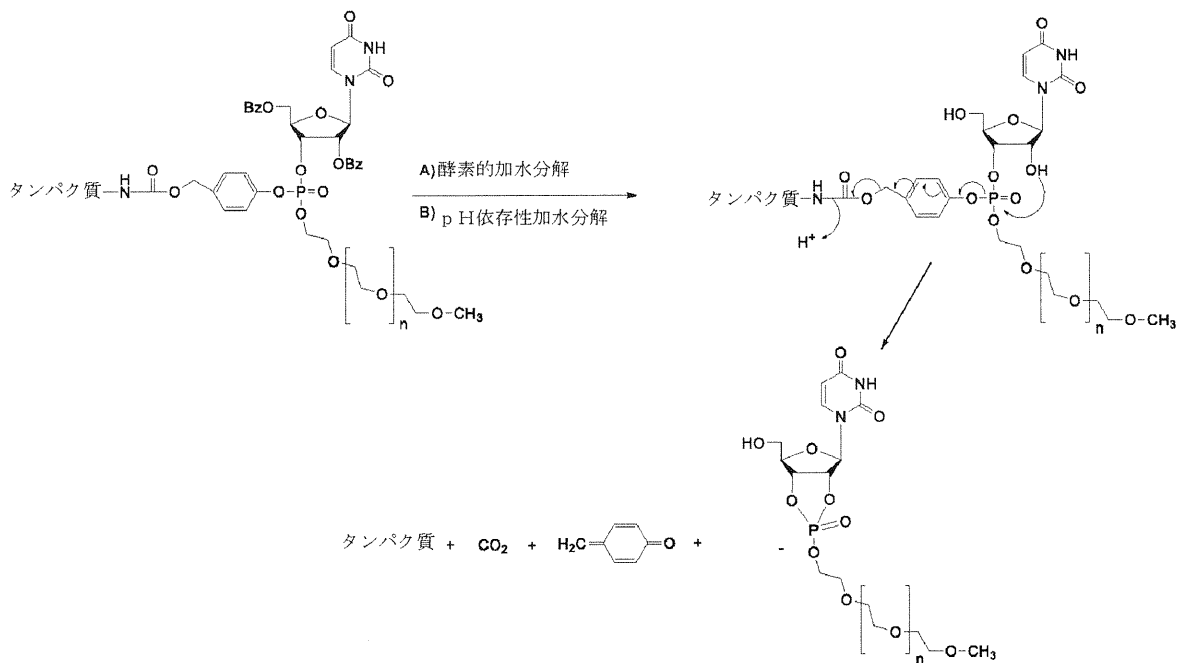
10

【0376】

いくつかの実施形態では、式 (A) または式 (B) の化合物は、スキーム 4 a に記載されるように、加水分解カスケードを受け、生物活性薬物を遊離することができる。

スキーム 4 a

【化 1 6 6】



20

30

【0377】

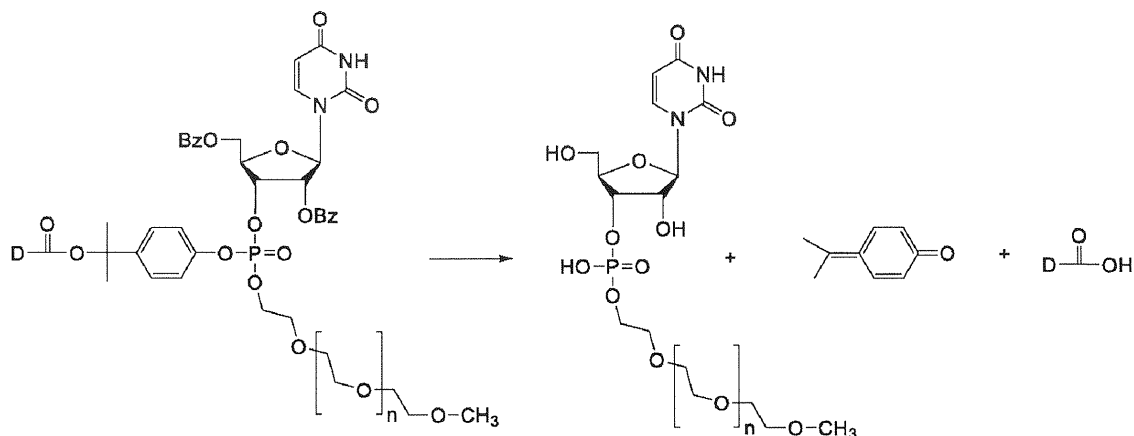
いくつかの実施形態では、式 (A) または式 (B) の化合物は、スキーム 4 b に記載されるように、加水分解カスケードを受け、生物活性薬物を遊離することができる。

スキーム 4 b

40

50

## 【化 1 6 7】



10

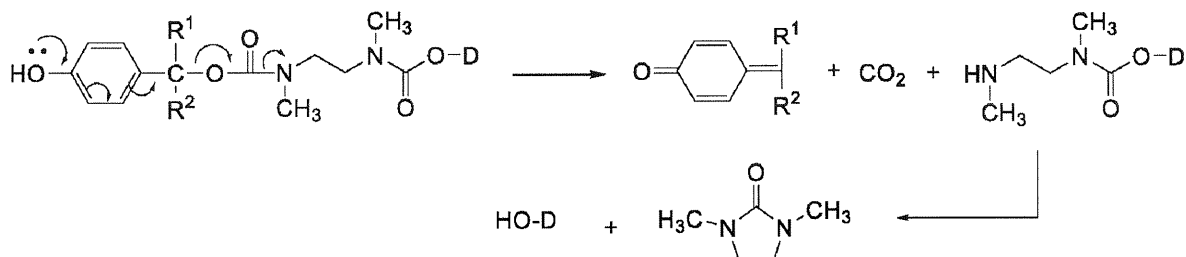
- 1) これは  $Z^1$  および  $Z^2$  が酸素であり、 $Z^3$  が存在しない場合を示す
- 2) D 上に存在する官能基はカルボキシルである
- 3) このように形成された 2 級または 3 級エステルは、ベンゾイルより加水分解に対して実質的により安定であり—遊離動力学は B z 加水分解の動力学に依存する

## 【0 3 7 8】

いくつかの実施形態では、式 (A) または式 (B) における  $M^A$  が式 (i) の基である場合、遊離カスケードはスキーム 4 c において示されるメカニズムに従い起こり得る：  
スキーム 4 c

20

## 【化 1 6 8】



30

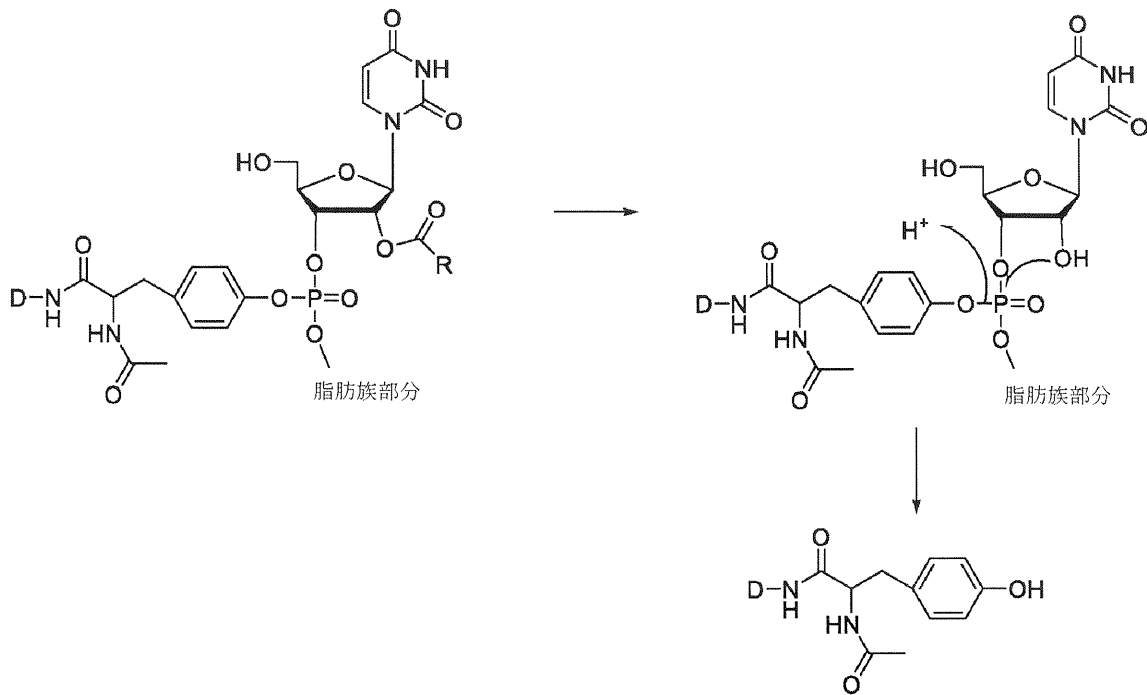
## 【0 3 7 9】

いくつかの実施形態では、式 (A) における  $M^A$  が、式 (I) の安定なジラジカルである場合、遊離カスケードはスキーム 5 において示されるメカニズムに従い起こり得る：  
スキーム 5

40

50

## 【化 1 6 9】



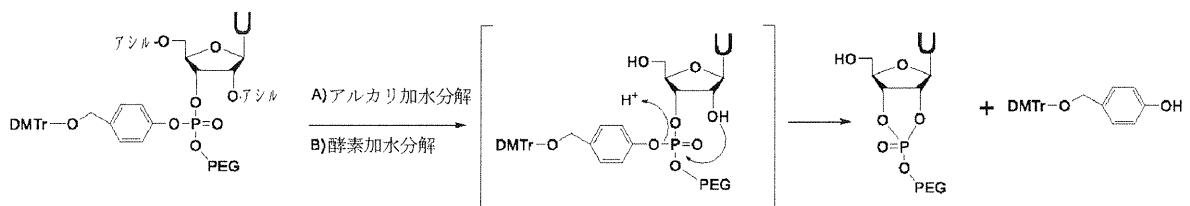
## 【 0 3 8 0】

## 開裂反応比の研究のための例示的な方法

開裂可能なアシル基を含むコンジュゲートからの生物活性薬物の遊離の程度を研究するための例示的な方法が下記スキームに示される。スキームに示される化合物のいずれかのいくつかの実施形態では、Uは任意で置換されたウラシルである。

## スキーム 5 a

## 【化 1 7 0】

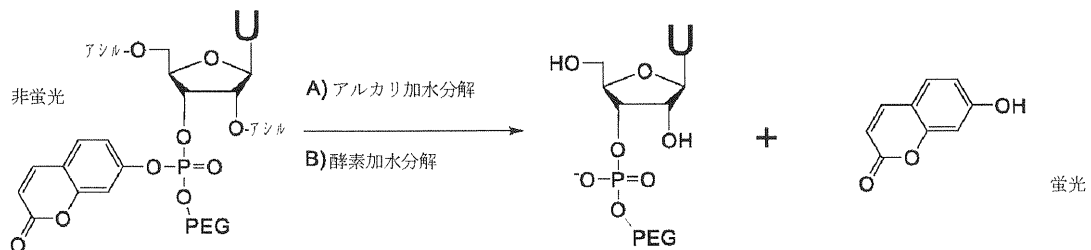


## 【 0 3 8 1】

スキーム 5 a に関しては、ホスホトリエステルの開裂に続いて、逆相 (RP) HPLC 分離、および遊離 DMT-r-ヒドロキシベンジルアルコールの定量化が実施される。

## スキーム 5 b

## 【化 1 7 1】



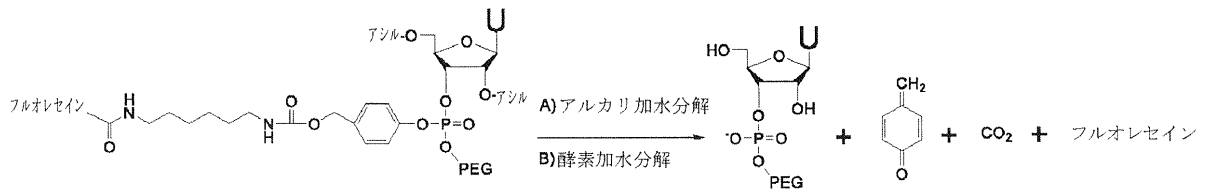
## 【 0 3 8 2】

スキーム 5 b に関しては、遊離反応の進行は発光したウンベリフェロン蛍光を観察する

ことによりモニタすることができる。

スキーム 5 c

【化 1 7 2】



10

【 0 3 8 3】

スキーム 5 c に関しては、高 MW 開始材料からの蛍光の消失および蛍光低 MW 生成物の形成はゲル浸透クロマトグラフィーを使用し、蛍光検出を用いてモニタすることができる。

【 0 3 8 4】

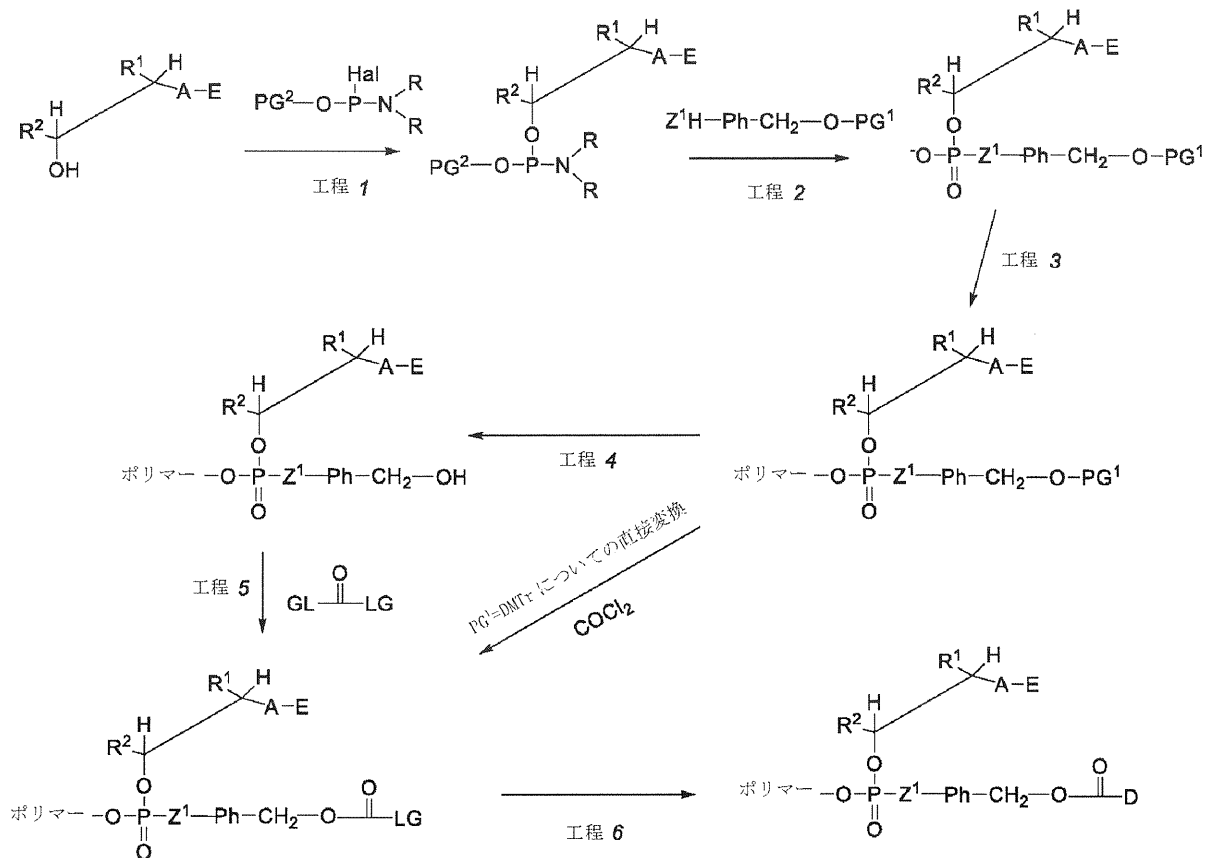
製造方法

式 (A) または式 (B) の化合物

本開示の式 (A) または式 (B) の化合物を調製するための例示的な合成方法が以下に記載される。

スキーム 6 a

【化 1 7 3】



20

30

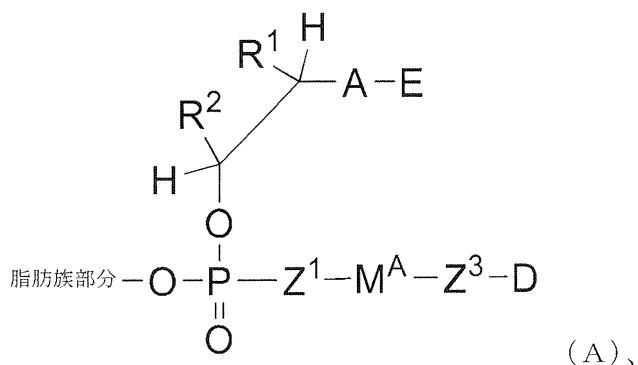
40

【 0 3 8 5】

いくつかの実施形態では、本出願は式 (A) の化合物：

50

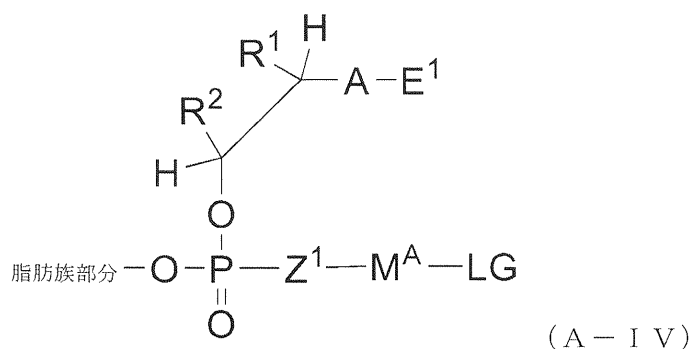
【化 1 7 4】



10

またはその薬学的に許容される塩を製造する方法であって、  
式 (A-I V) の化合物：

【化 1 7 5】



20

を式  $\text{H Z}^3-\text{D}$  の生物活性薬物と反応させることを含む、方法を提供し、  
式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^3$ 、 $\text{D}$ 、 $\text{M}^{\text{A}}$ 、 $\text{A}$ 、 $\text{E}$ 、 $\text{E}^1$ 、 $\text{LG}$ 、および脂肪族部分は本明  
細書で記載される通りである。

【0 3 8 6】

いくつかの実施形態では、反応は水性溶媒中で実施される。

【0 3 8 7】

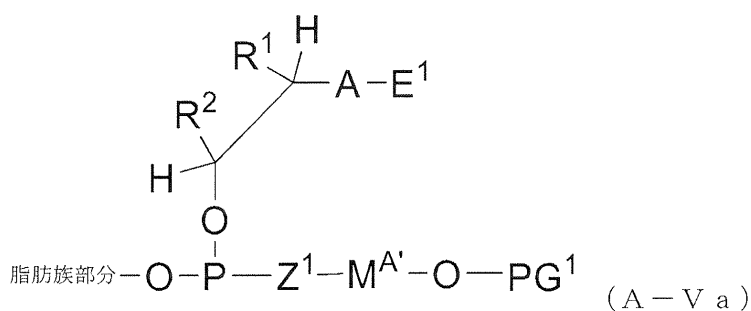
いくつかの実施形態では、反応は、0.1～0.5 M リン酸緩衝液、HEPES (4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニエタンスルホン酸) または炭酸塩緩衝液中で  
実施される。いくつかの実施形態では、反応は約 7.2～約 8.5 の pH で、約 0℃～約  
室温にて、約 30 分～約 12 時間実施される。いくつかの実施形態では、反応は周囲温度  
で実施される。

【0 3 8 8】

いくつかの実施形態では、式 (A-I V) の化合物は下記を含む方法により調製される：

i) 式 (A-V a) の化合物を脱保護し：

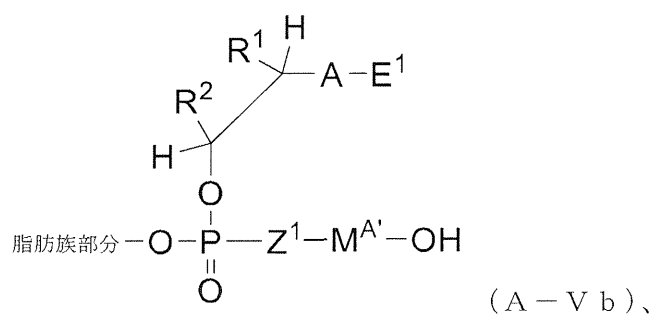
【化 1 7 6】



50

式 (A-V b) の化合物を得ること：

【化 1 7 7】



10

i i) 式 (A-V b) の化合物を脱離基を含む化合物と反応させ、式 (A-IV) の化合物を得ること。

【0 3 8 9】

いくつかの実施形態では、脱保護は、式 (A-V a) の化合物を酸で処理することを含む。

【0 3 9 0】

いくつかの実施形態では、脱離基を含む化合物は活性化カーボネートである。例えば、活性化カーボネートは、本明細書で記載されるように式 (V c) または式 (V d) を有する：

20

【化 1 7 8】

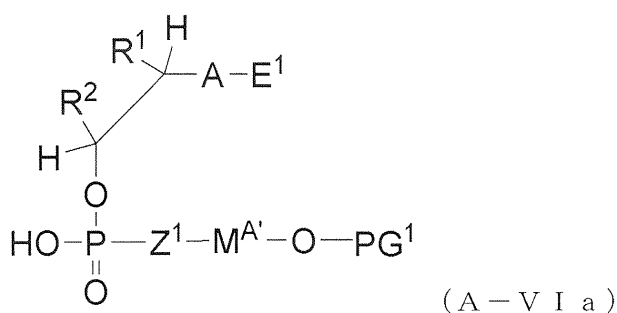


【0 3 9 1】

いくつかの実施形態では、式 (A-V a) の化合物は、式 (A-V I a) の化合物：

30

【化 1 7 9】



40

を、反応性ヒドロキシル基を含む脂肪族部分（例えば、ポリマー）と反応させることを含む方法により調製される。

【0 3 9 2】

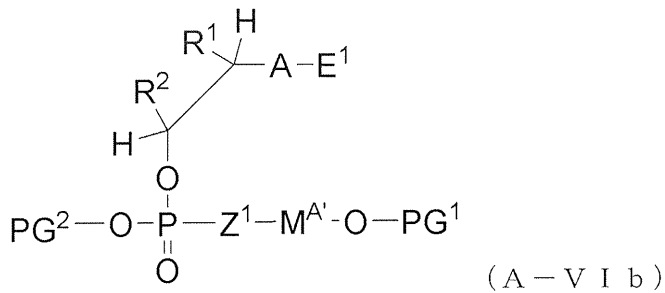
いくつかの実施形態では、反応は活性化試薬（例えば、化学量論的にリン酸塩と反応し、混合無水物を形成し、これが、今度は、例えば、メチルイミダゾリドに変換され、これが最終的にポリマーの OH 基と反応する、試薬）の存在下で実施される。いくつかの実施形態では、活性化試薬は、メシチレンスルホニルクロリド、メシチレンスルホニルニトロトリアゾール (MSNT) またはトシルクロリドである。

【0 3 9 3】

50

いくつかの実施形態では、式 (A-V I a) の化合物は式 (A-V I b) の化合物を脱保護することにより調製される：

【化 1 8 0】



10

【0 3 9 4】

いくつかの実施形態では、脱保護は、リン酸保護基  $\text{PG}^2$  が選択的に除去され、式 (A-V I a) の化合物が得られるように実施される。

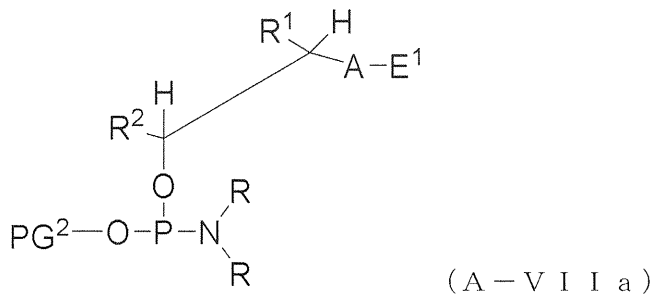
【0 3 9 5】

いくつかの実施形態では、脱保護は塩基の存在下で実施される。いくつかの実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミン、または 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデクー 7-エン (DBU) またはトリエチルアミンである。

【0 3 9 6】

いくつかの実施形態では、式 (A-V I b) の化合物は、式 (A-V I I a) の化合物：

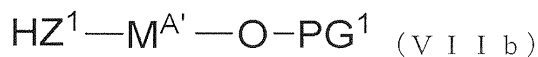
【化 1 8 1】



30

を式 (A-V I I b) の化合物：

【化 1 8 2】



と反応させることを含む、方法により調製され、

式中、各 R は独立して  $\text{C}_1 - \text{C}_6$ -アルキルであり、または 2 つの R 基は一緒に、それらが結合している N と共に 5 または 6 員環を形成する。いくつかの実施形態では、各 R はイソプロピルである。いくつかの実施形態では、2 つの R 基は一緒にモルホリン環を形成する。

40

【0 3 9 7】

いくつかの実施形態では、反応は活性化試薬の存在下で実施される。例えば、活性化試薬は下記からなる群より選択される：テトラゾール、2-エチルチオテトラゾール、2-ベジル (b e z y l) チオテトラゾール、4, 5-ジシアノイミダゾール、アクチベーター 42、ピリジニウム塩酸塩、およびピリジニウムトリフルオロアセテート。

【0 3 9 8】

いくつかの実施形態では、この反応の工程 2 は酸化試薬の存在下で実施される。例えば、酸化試薬はリン原子を酸化状態  $\text{P}^{+3}$  から酸化状態  $\text{P}^{+5}$  に酸化する。酸化剤の例としては、ヨウ素、過酸化水素、t-ブチルヒドロジェンペルオキシド (t-b u t y l h y

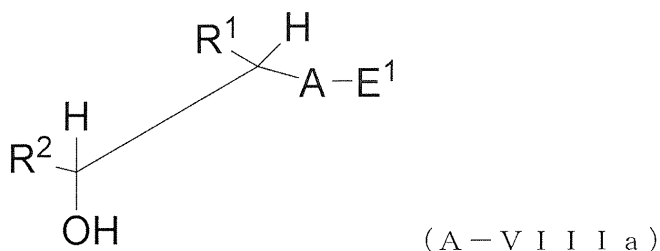
50

drogen peroxide)、または過酸化アセトンが挙げられる。

【0399】

いくつかの実施形態では、式(A-VIIa)の化合物は、式(A-VIIIa)の化合物:

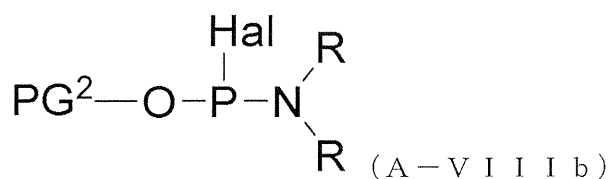
【化183】



10

を式(VIIIb)の化合物:

【化184】



20

と反応させることを含む方法により調製され、

式中、Halはハロゲン原子(例えば、Cl、BrまたはI)であり、Rは本明細書で記載される通りである。いくつかの実施形態では、HalはClである。

【0400】

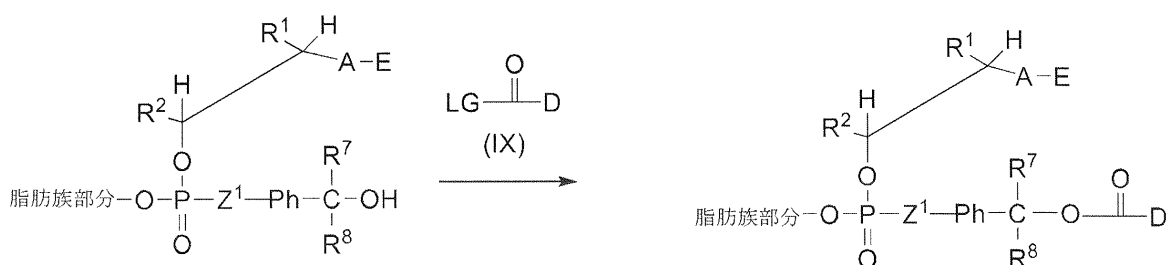
いくつかの実施形態では、反応は塩基の存在下で実施される。

【0401】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は、Z<sup>3</sup>が存在しない場合、式(A-Vb)の化合物から、例えば、スキーム6aに従い、調製されてもよい:

スキーム6a

【化185】



40

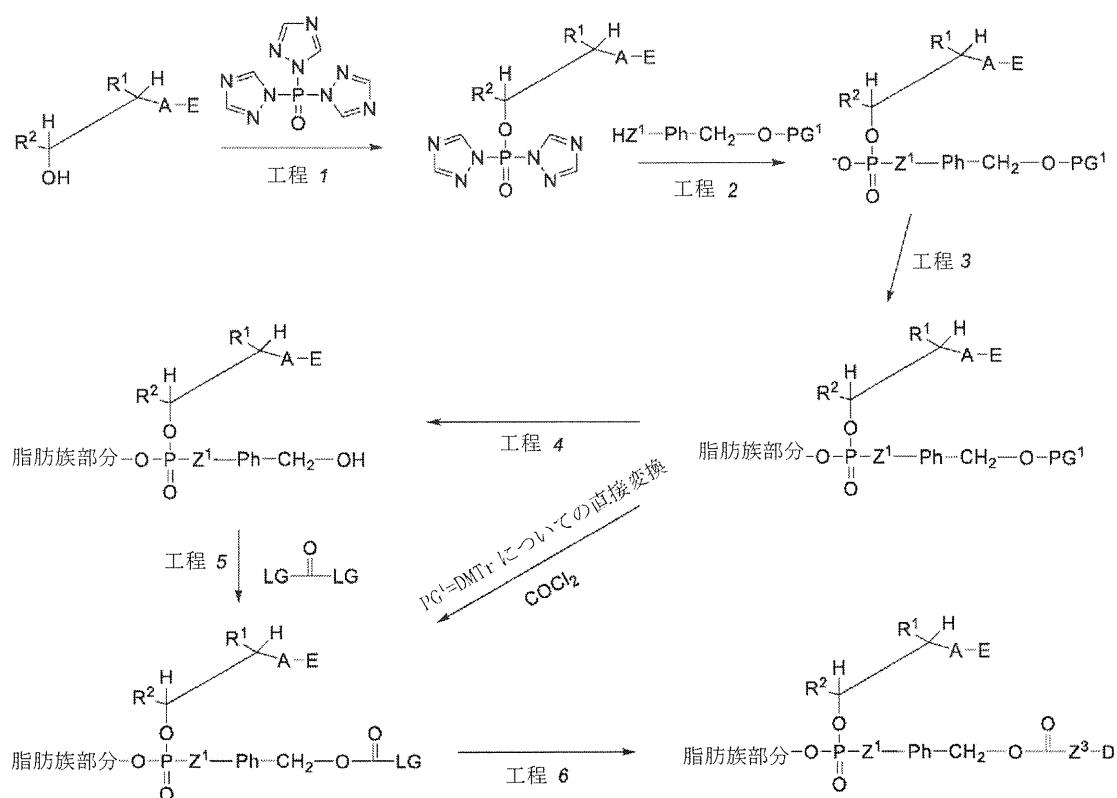
【0402】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は、スキーム6bに記載されるように調製されてもよい:

スキーム6b

50

## 【化 1 8 6】



10

20

## 【0 4 0 3】

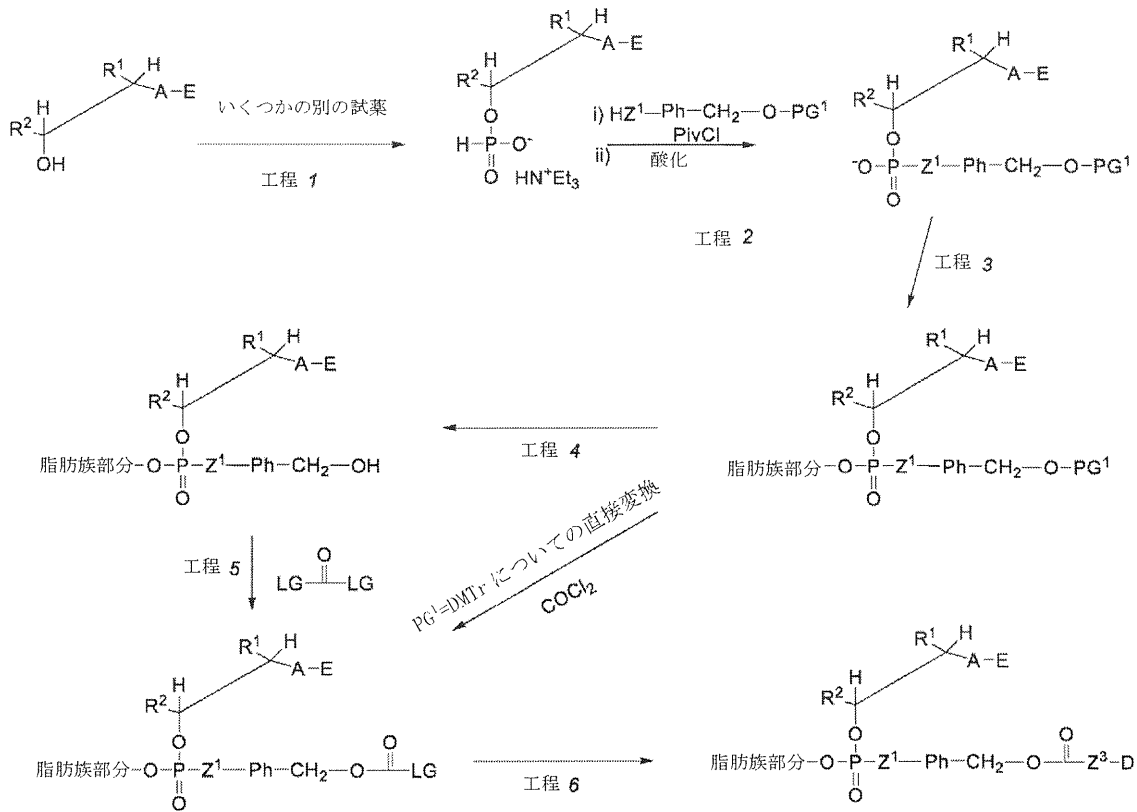
いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は、スキーム 6 c に記載されるように調製されてもよい：  
スキーム 6 c

30

40

50

## 【化 1 8 7】

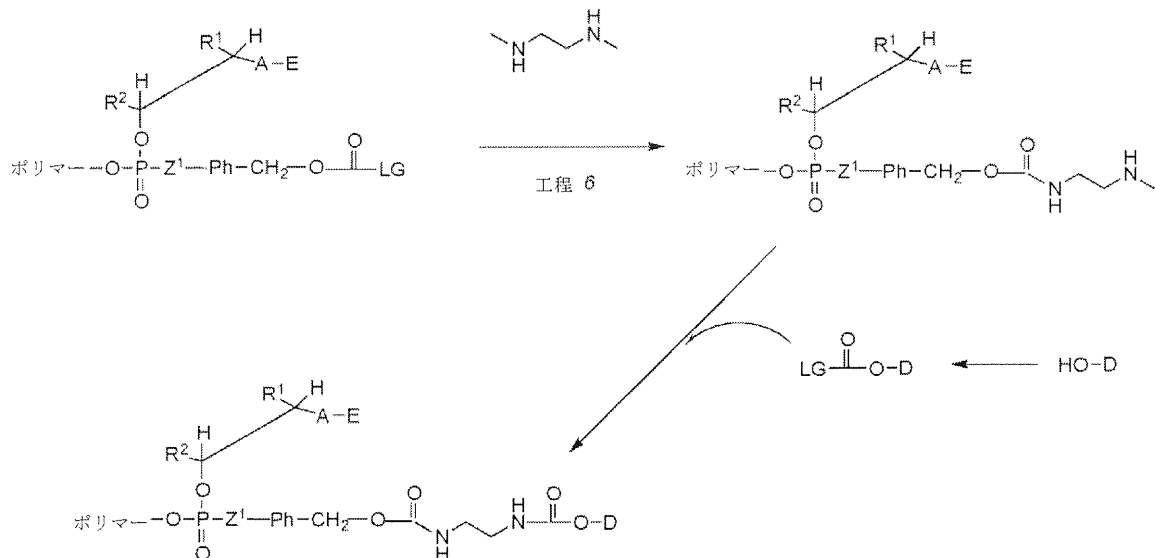


## 【0 4 0 4】

いくつかの実施形態では、式 (A) の化合物は、スキーム 6 d に記載されるように調製されてもよい：

スキーム 6 d

## 【化 1 8 8】



## 【0 4 0 5】

いくつかの実施形態では、M<sup>A</sup>が、式 (k-1) の安定なジラジカルである場合、式 (A) の化合物は、スキーム 6 e に記載されるように調製されてもよい：

スキーム 6 e

10

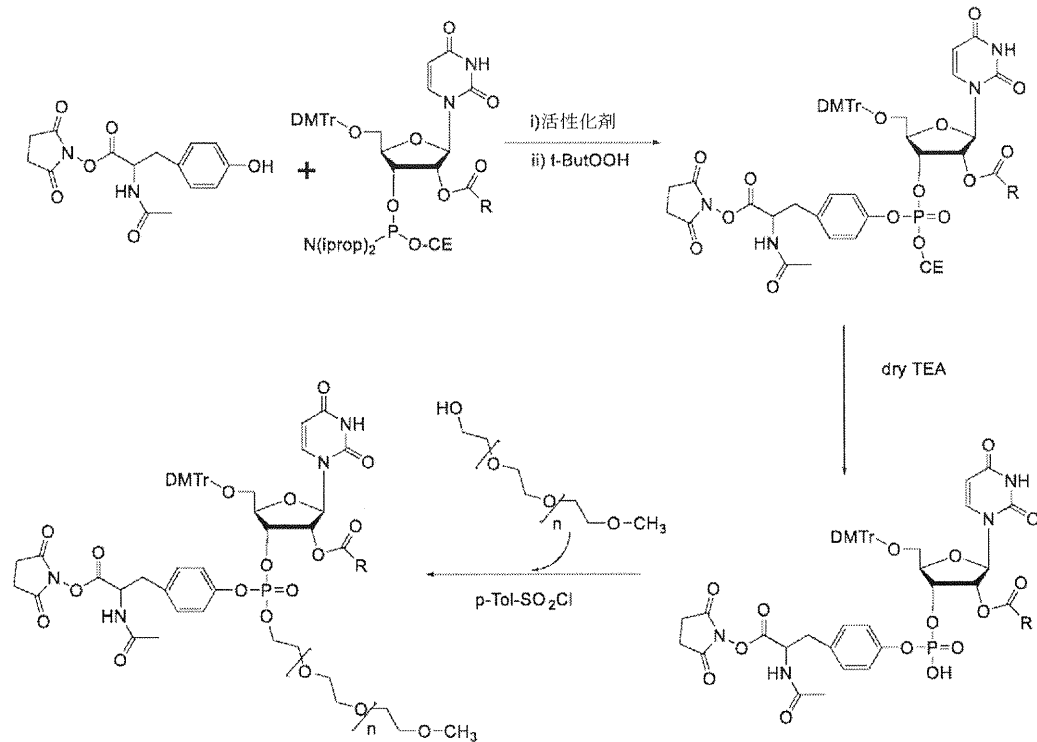
20

30

40

50

## 【化 1 8 9】



10

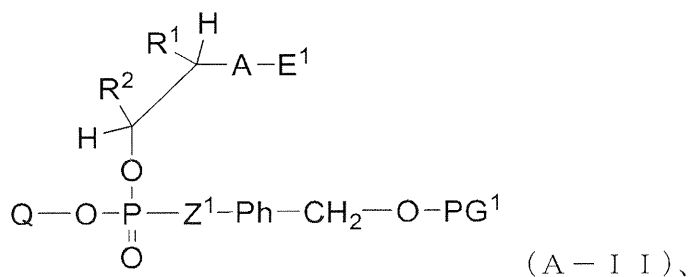
20

## 【 0 4 0 6】

## 合成中間体

いくつかの実施形態では、本出願は式 (A-I I) の化合物：

## 【化 1 9 0】



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中：

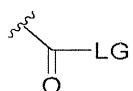
$R^1$ 、 $R^2$ 、 $Z^1$ 、および A は本明細書で記載される通りであり；

$E^1$  は H、アシル基、および保護基からなる群より選択され；

Q は H、 $C_{1-12}$  アルキル、 $C_{2-8}$  アルケニル、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{5-10}$  ヘテロアリール、 $C_{3-7}$  シクロアルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、保護基、およびポリマーからなる群より選択され；

$PG^1$  は H、アシル基、保護基、および式：

## 【化 1 9 1】



の活性化基から選択され、式中、LG は脱離基である。

## 【 0 4 0 7】

いくつかの実施形態では、Q は H である。

50

## 【0408】

いくつかの実施形態では、Qは保護基である。例えば、Qはリン酸保護基とすることができる。例えば、Qは、メチル、エチル、イソプロピル、アリル、2,2,2-トリクロロエチル、2-シアノエチル、2-(4-ニトロフェニル)エチル、2-(フェニルチオ)エチル、2-(メチルスルホニル)エチル、4-ニトロフェニル、4-メトキシベンジル、4-ニトロベンジルから選択されるリン酸保護基である。いくつかの実施形態では、Qは2-シアノエチルである。いくつかの実施形態では、Q基は選択的に除去され得る（すなわち、同時にPG<sup>1</sup>基が除去されない）。これらの実施形態のいくつかの態様では、PG<sup>1</sup>はアリル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、シアノエトキシカルボニル、ニトロフェニルエトキシカルボニル、フェニルチオエトキシカルボニル（最初に、脱保護工程で、フェニルスルホニルエチルに酸化される）およびフルオレニルメチルオキシカルボニル（FM）ならびに異なるトリチル基から選択される。

10

## 【0409】

いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>は保護基および糖残基からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>は本明細書で記載されるアシル基のいずれか一つである（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、またはベンゾイル）。いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>は、グルコース、ガラクトースおよびマンノースから選択される糖の残基である。いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>はアルコール保護基またはアミノ保護基である。保護基の好適な例は、ギ酸、クロロ酢酸、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、および4,4'-ジメトキシトリチルである。いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>はテトラヒドロフラニル、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボ-メトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセタール、メトキシシクロヘキセンアセタール、ジメトキシトリチル、モノメトキシトリチル、トリメトキシトリチル、トリチル、およびピクシル（p i x y l）から選択される。

20

## 【0410】

いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>は、本明細書で記載されるE基のいずれか一つである。いくつかの実施形態では、E<sup>1</sup>は（E-1）～（E36）基のいずれか一つである。

## 【0411】

いくつかの実施形態では、PG<sup>1</sup>はHである。いくつかの実施形態では、PG<sup>1</sup>は本明細書で記載されるアシル基のいずれか一つ（例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、アクリリル、ピバロイル、およびベンゾイル）である。

30

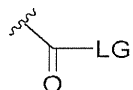
## 【0412】

いくつかの実施形態では、PG<sup>1</sup>はアルコール保護基またはアミノ保護基である。保護基の好適な例としては、アリル、tert-ブトキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル、4,4'-ジメトキシトリチル、モノメトキシトリチル、トリチルおよびピクシル（p i x y l）が挙げられる。

## 【0413】

いくつかの実施形態では、PG<sup>1</sup>は、式：

## 【化192】



40

の活性化基である。

## 【0414】

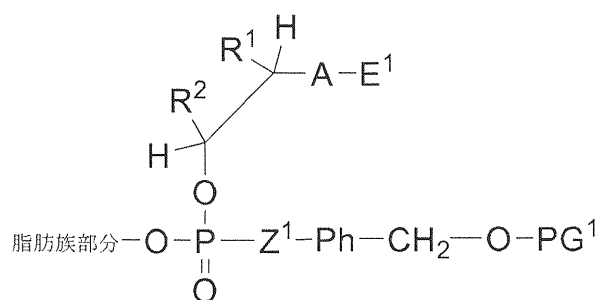
いくつかの実施形態では、LGは本明細書で記載される脱離基のいずれか一つである。

## 【0415】

いくつかの実施形態では、式（A-Va）の化合物は式：

50

【化 1 9 3】



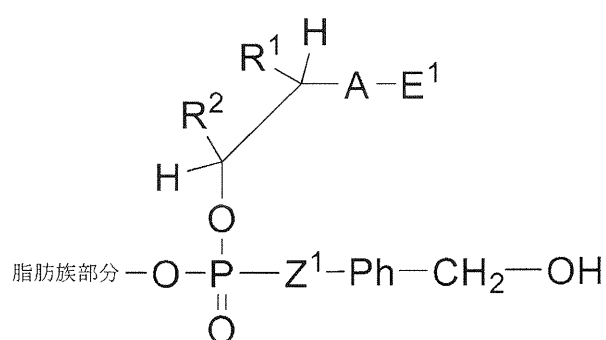
10

を有する。

【0 4 1 6】

いくつかの実施形態では、式 (A-V b) の化合物は式：

【化 1 9 4】



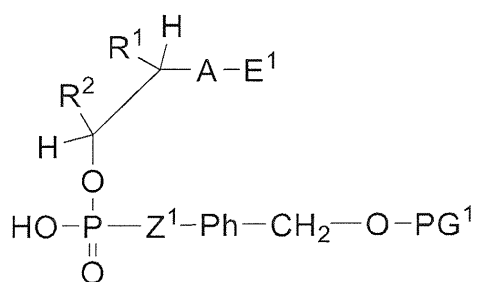
20

を有する。

【0 4 1 7】

いくつかの実施形態では、式 (A-V I a) の化合物は式：

【化 1 9 5】



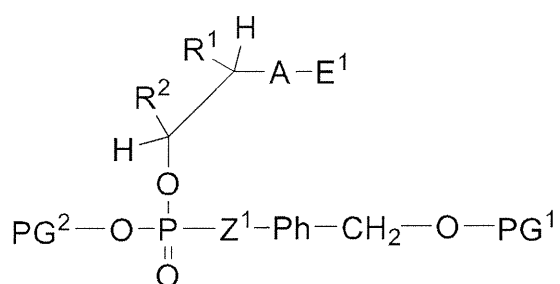
30

を有する。

【0 4 1 8】

いくつかの実施形態では、式 (A-V I b) の化合物は式：

【化 1 9 6】



40

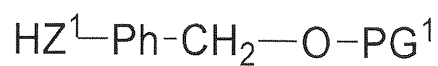
を有する。

50

【0419】

いくつかの実施形態では、式（A-VIIb）の化合物は式：

【化197】

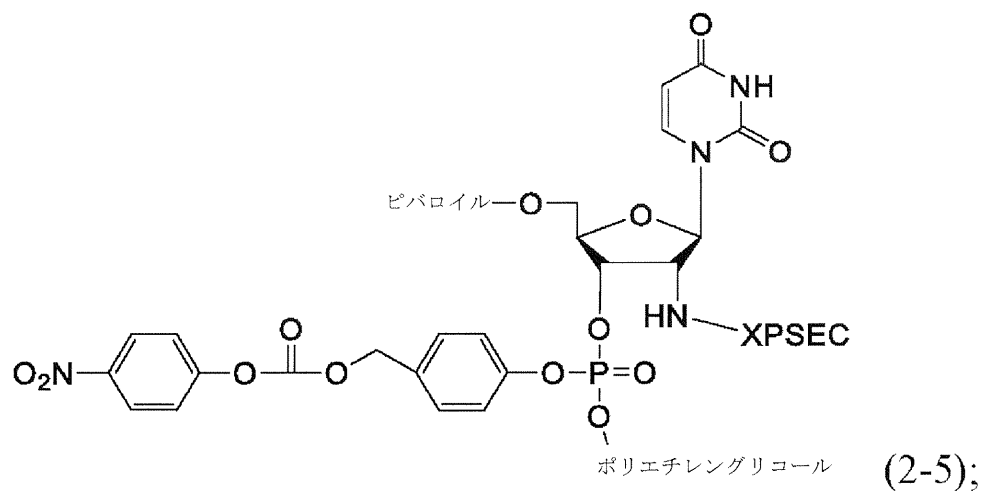
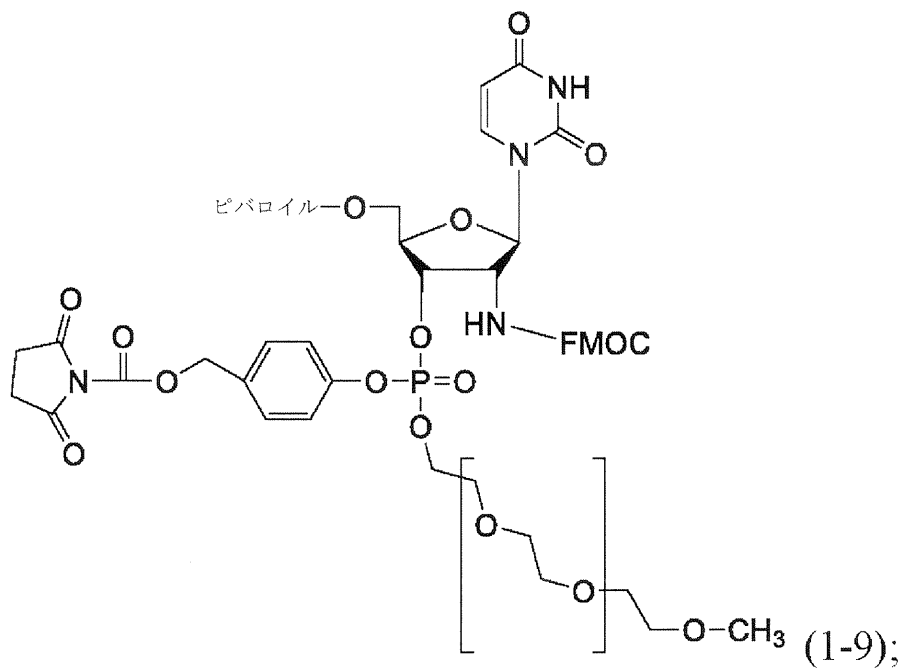


を有する。

【0420】

いくつかの実施形態では、式（A-II）の化合物は下記化合物のいずれか一つである：

【化198】



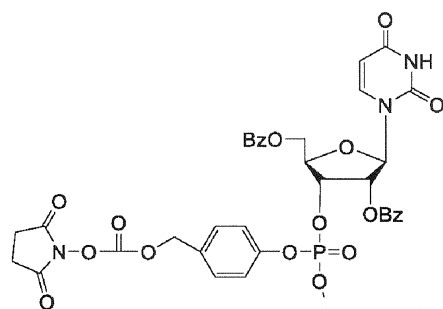
10

20

30

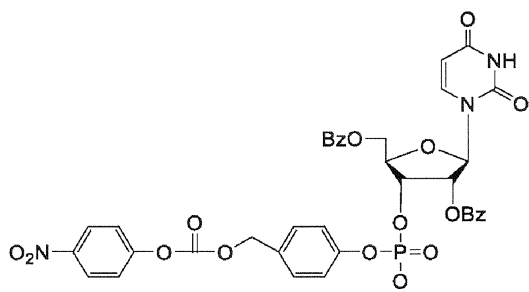
40

50



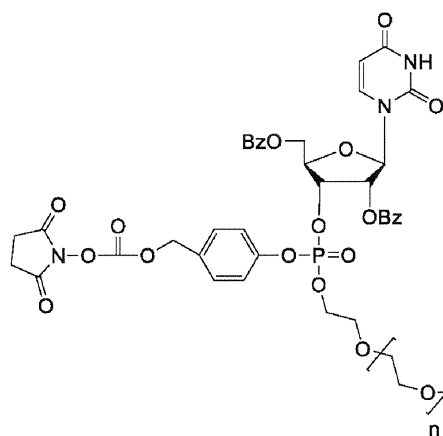
ポリエチレングリコール (5-4);

10



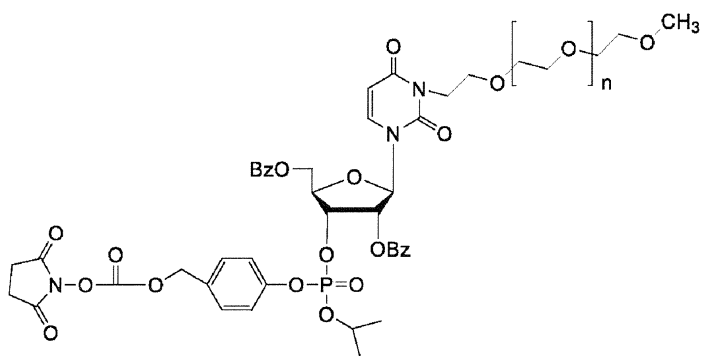
ポリエチレングリコール (5-5);

20



(9-3);および

30



(10-5)

40

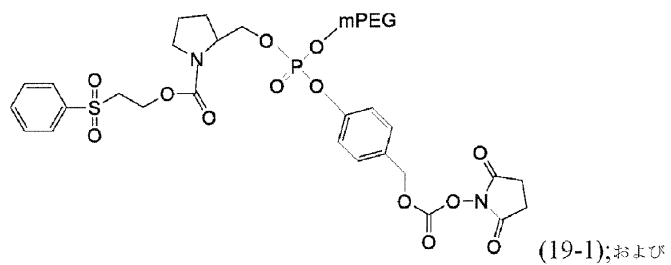
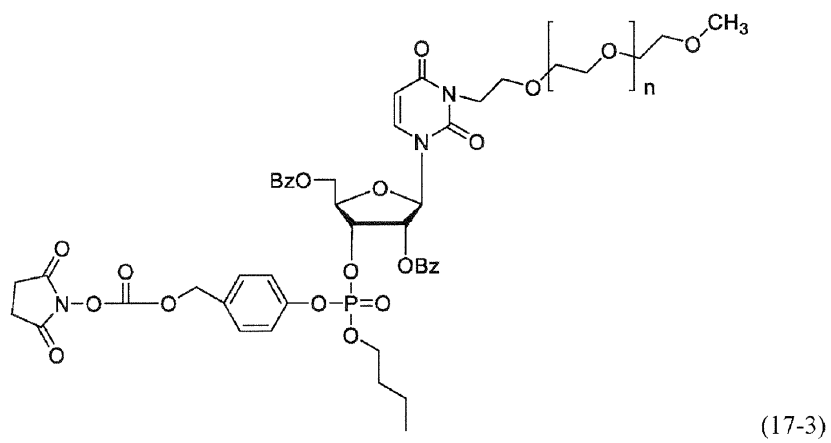
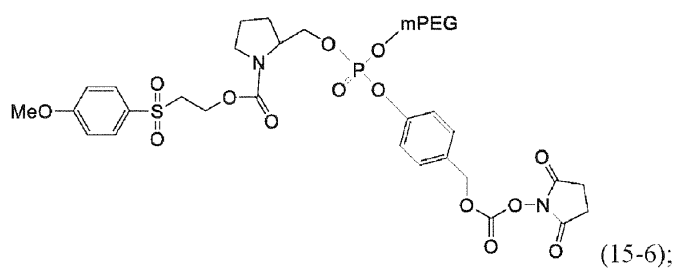
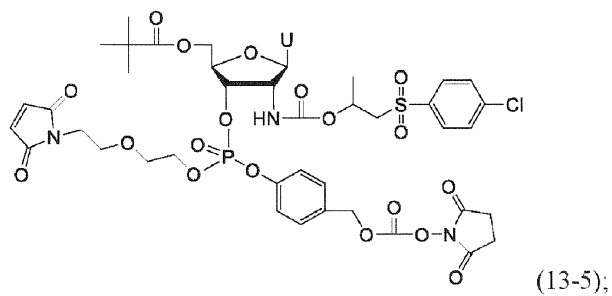
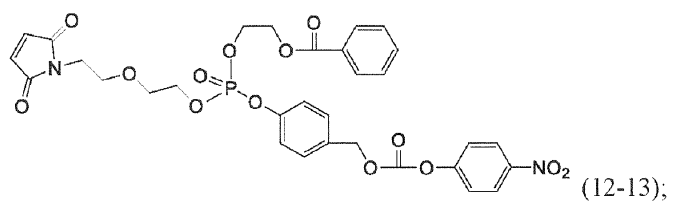
。

## 【0421】

いくつかの実施形態では、式(A-II)の化合物は下記化合物のいずれか一つ：1-9、2-5、3-5、5-4、5-5、9-3、10-5、

50

【化 1 9 9】



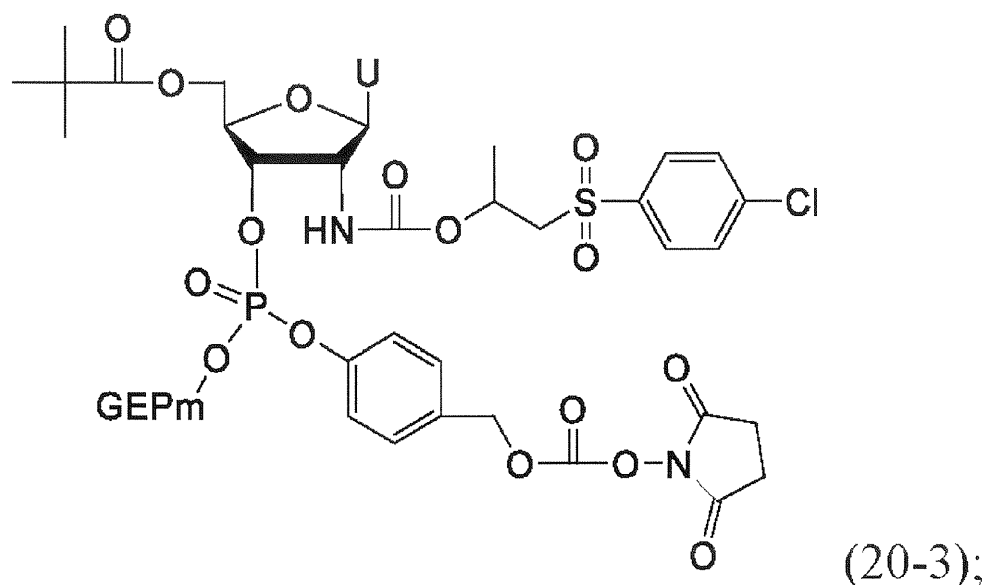
10

20

30

40

50



またはその塩である。

【0422】

開始材料、中間体および生成物の好適な合成方法は下記などの参照元を含む文献を参照することにより特定され得る：Advances in Heterocyclic Chemistry, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012) ; Journal of Heterocyclic Chemistry Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012) ; Carreira, et al. (Ed.) Science of Synthesis, Vols. 1-48 (2001-2010) ; Katritzky et al. (Ed.) ; Comprehensive Organic Functional Group Transformations II (Elsevier, 第2版, 2004) ; Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007) ; Trost et al. (Ed.), Comprehensive Organic Synthesis (Pergamon Press, 1991)。

【0423】

本明細書で提供される化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含むことができる。保護基の化学は、例えば、P. G. M. Wuts and T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版, Wiley & Sons, Inc., New York (2006) において見出すことができる。ヌクレオシドおよびヌクレオチドに関連する化学および保護基戦略は、Methods in Molecular Biology-Oligonucleotide Synthesis, Piet Herdewijn編, Humana Press Inc. 2005およびProtocols for oligonucleotide conjugate, Sudhir Agrawal編, Humana Press Inc. 1994において見出すことができる。好適な開始材料および中間体は様々な商業的供給源から容易に入手できる。

【0424】

例示的な式(A)の化合物またはこの式の間mediateもしくは前駆体は下記を含む：

10

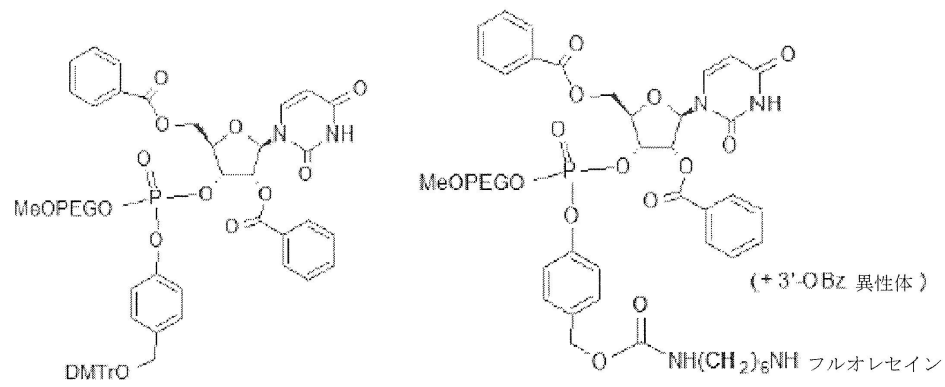
20

30

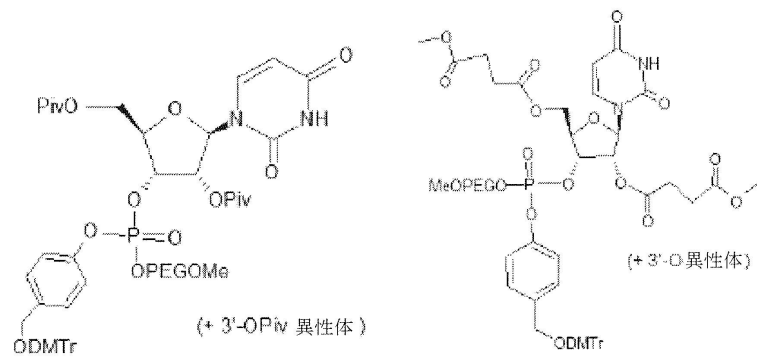
40

50

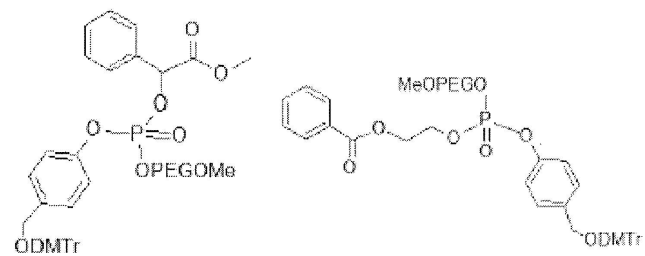
【化 2 0 0】



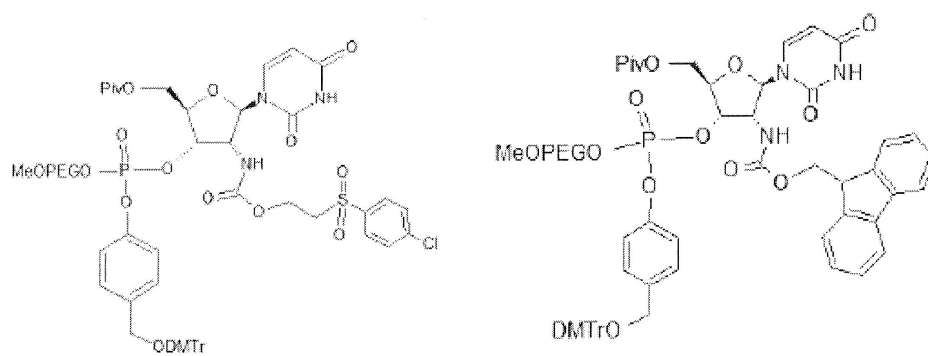
10



20

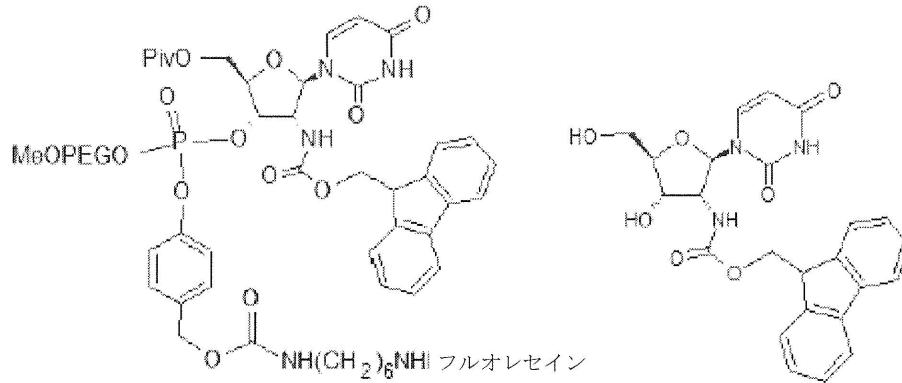


30

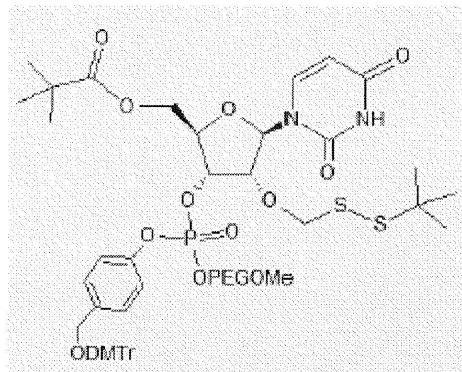


40

50



10



20

## 【0425】

本開示の化合物の使用法

## 疾患または病状を治療する方法

いくつかの実施形態では、本開示は、哺乳類に本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を投与する工程を含む、哺乳類（例えば、そのような治療を必要とするヒト）において疾患、障害または病状を治療するための方法を提供する。

30

## 【0426】

例えば、本開示の化合物は、本明細書で記載される生物活性薬物の被験体への投与により有益に治療される、疾患または病状の治療に有用である。

## 【0427】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は内分泌障害である。いくつかの実施形態では、疾患または病状は細菌またはウイルス感染である。いくつかの実施形態では、疾患または病状は肝硬変である。いくつかの実施形態では、細菌感染は、院内感染、皮膚感染、呼吸器感染、創傷感染、血管内感染、CNS感染、腹部感染、血流感染、尿路感染、骨盤感染、侵襲性全身感染、胃腸感染、歯性感染、動物由来感染、および結合組織感染からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、細菌感染は、膿瘍、副鼻腔炎、食中毒、肺炎、髄膜炎、骨髄炎、心内膜炎、菌血症、セプシス、気管支炎、血栓性静脈炎、尿路感染、胆嚢炎、下痢、敗血症、胃腸感染、および心内膜炎からなる群より選択される。

40

## 【0428】

いくつかの実施形態では、内分泌障害は糖尿病、真性糖尿病、糖尿病性ケトアシドーシス、高カリウム血症、高血糖症、GH分泌不全による成長障害または慢性腎機能不全、プラダー・ウィリー症候群、ターナー症候群、抗ウイルス療法によるAIDS消耗または悪液質、GH遺伝子欠失または重篤な原発性IGF1欠乏による子供における成長障害、閉経後骨粗鬆症、重篤な骨粗鬆症、メトホルミンおよびスルホニル尿素による治療に抵抗性の2型糖尿病、または先端巨大症である。

50

## 【0429】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、例えば、被験体の食欲を制御または抑制することにより、被験体による食物摂取を減少させるのに有用である。

## 【0430】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は肥満である。

## 【0431】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は糖尿病であり、1型、2型、妊娠性、外科的に誘発された、および化学的に誘発された糖尿病、および成人における潜在性自己免疫性糖尿病（LADAまたは1.5型糖尿病）を含む。

## 【0432】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は、アレルゲンに対する感受性（例えば、アレルギー性反応）である。いくつかの実施形態では、疾患または病状は喘息（例えば、中等度から重度のアレルギー性喘息）である。いくつかの実施形態では、疾患または病状は慢性自然蕁麻疹（CSU）である。

## 【0433】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は、不十分な量の成長ホルモン、例えば、ヒト成長ホルモン（hGH）により特徴付けることができる。例えば、hGHは、hGH欠乏を有する子供または成人における補充療法として使用することができる。本開示の方法はまた、例えば、ヒト成長ホルモンを送達させて、低身長を起こさせるが、hGHの欠乏とは関連しない病状を治療するために、またはAIDSなどの疾患の結果としての筋消耗を寛解させるために筋肉量を維持する際に使用することができる。

## 【0434】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は癌である。

## 【0435】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌、脳癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、胃腸癌、尿生殖器癌、頭頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎癌、皮膚癌、および精巣癌からなる群より選択される。

## 【0436】

いくつかの実施形態では、癌は下記から選択される群より選択される：肉腫、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、奇形腫、肺癌、気管支原性肺癌扁平細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺胞細気管支癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃腸癌、食道の癌、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、胃の癌、癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫、膵臓の癌、管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍、小腸の癌、腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸または結腸の癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫、尿生殖器癌、腎臓の癌、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病、膀胱の癌、尿道の癌、扁平上皮癌、移行上皮癌、前立腺の癌、精巣の癌、精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、肉腫、間質性細胞癌腫、線維腫、線維腺腫、アデノマトイド腫瘍、脂肪腫、肝臓癌、肝細胞腫肝細胞癌、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、骨癌、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫、脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫巨細胞腫、神経系癌、頭蓋骨の癌、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜の癌髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳の癌、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄の癌、神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫、婦人科系癌、子宮の癌、子宮内膜癌、子宮頸部の癌、子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成、卵巣の癌、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌、顆粒膜-莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰の癌、扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、メラノーマ

10

20

30

40

50

、腔の癌、腎明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫、胎児性横紋筋肉腫、卵管の癌、血液癌、血液の癌、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫（悪性リンパ腫）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、皮膚癌、悪性メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、奇胎異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、ケロイド、乾癬、副腎癌、および神経芽細胞腫。

【0437】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は炎症疾患または病状である。いくつかの実施形態では、炎症疾患または病状は、関節炎、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、乾癬性関節炎、変形性関節症、変形性関節炎、リウマチ性多発筋痛症、強直性脊椎炎、反応性関節炎、痛風、偽痛風、炎症性関節疾患、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、および線維筋痛症から選択される。追加の型の関節炎としては、アキレス腱炎、軟骨無形成症、末端肥大症関節症、癒着性関節包炎、成人発症ステル病、鷲足滑液包炎、無腐性壊死、ベーチェット症候群、二頭筋腱炎、ブローント病、ブルセラ脊椎炎、滑液包炎、踵骨滑液包炎、ピロリン酸カルシウム二水和物結晶沈着症（CPPD）、結晶沈着症、カプラン症候群、手根管症候群、軟骨石灰化症、膝蓋軟骨軟化症、慢性滑膜炎、慢性再発性多発性骨髄炎、チャグ・ストラウス症候群、コーガン症候群、コルチコステロイド誘発性骨粗鬆症、肋胸骨症候群、CREST症候群、クリオグロブリン血症、変性関節疾患、皮膚筋炎、糖尿病性指硬化症、広汎性特発性骨増殖症（DISH）、椎間板炎、円板状エリテマトーデス、薬剤誘発性ループス、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、デュピュイトラン拘縮、エーラース・ダンロス症候群、腸炎性関節炎、上顎炎、びらん性炎症性変形性関節症、運動誘発性コンパートメント症候群、ファブリー病、家族性地中海熱、Farberリポグラヌロマトーシス、フェルティー症候群、第五病、扁平足、異物滑膜炎、フライバーグ病、真菌性関節炎、ゴーシェ病、巨細胞性動脈炎、淋菌性関節炎、グッドパスチャー症候群、肉芽腫性動脈炎、関節血症、ヘモクロマトーシス、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、B型肝炎表面抗原病、股関節形成不全、ハーラー症候群、過剰可動性症候群、過敏症血管炎、肥大性骨関節症、免疫複合体病、インピンジメント症候群、ジャクー関節症、若年性強直性脊椎炎、若年性皮膚筋炎、若年性関節リウマチ、川崎病、キーンベック病、レッグ・カルベ・ペルテス病、レッシュ・ナイハン症候群、線状強皮症、リポイド皮膚関節炎、ロフグレン症候群、ライム病、悪性滑膜腫、マルファン症候群、内側ひだ症候群、転移性癌性関節炎、混合性結合組織病（MCTD）、混合型クリオグロブリン血症、ムコ多糖症、多中心性細網組織球症、多発性骨端異形成症、マイコプラズマ関節炎、筋筋膜性疼痛症候群、新生児ループス、神経障害性関節症、結節性脂肪織炎、オクロノーシス、肘頭部滑液包炎、オスグッド・シュラッター病、変形性関節症、骨軟骨腫症、骨形成不全症、骨軟化症、骨髄炎、骨壊死、骨粗鬆症、オーバーラップ症候群、肥厚性皮膚骨膜炎、骨パジェット病、回帰性リウマチ、膝蓋大腿部痛症候群、Pellegrini-Stieda症候群、色素性絨毛結節性滑膜炎、梨状筋症候群、足底筋膜炎、結節性多発動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、膝窩嚢胞、後脛骨腱炎、ポット病、膝蓋前滑液包炎、人工関節感染、弾性線維性仮性黄色腫、乾癬性関節炎、レイノー現象、反応性関節炎／ライター症候群、反射性交感神経性ジストロフィー、再発性多発性軟骨炎、再灌流傷害、後踵骨滑液包炎、リウマチ熱、リウマチ性血管炎、肩回旋筋腱板炎、仙腸関節炎、サルモネラ菌性骨髄炎、サルコイドーシス、鉛痛風、ショイエルマン骨軟骨炎、強皮症、セプシス関節炎、血清陰性関節炎、シゲラ関節炎、肩手症候群、鎌状赤血球関節症、シェーグレン症候群、大腿骨頭すべり症、脊柱管狭窄、脊椎分離、スタフィロコッカス関節炎、スティックラー症候群、亜急性皮膚エリテマトーデス、スイート症候群、シデナム舞踏病、梅毒性関節炎、全身性エリテマトーデス（SLE）、高安動脈炎、足根管症候群、テニス肘、ティーツェ症候群、一過性骨粗鬆症、外傷性関節炎、転子部滑液包炎、結核関節炎、潰瘍性大腸炎の関節炎、未分化結合組織症候群（UCTS）、蕁麻疹様血管炎、ウイルス関節炎、ウェゲナー肉芽腫症、ウィップル病、ウィルソン病、およびエルシニア関節炎が挙げられ

10

20

30

40

50

る。

【0438】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は止血および血栓症と関連する。いくつかの実施形態では、止血および血栓症と関連する疾患または病状は、血友病A、血友病B、外科的または産科的手順と関連する、または血栓塞栓症のための遺伝性AT-III欠乏、重篤な遺伝性タンパク質C欠乏を有する患者における静脈血栓症および電撃性紫斑病、肺塞栓症、心筋梗塞、急性虚血性脳卒中、中心静脈アクセス装置の閉塞、急性心筋梗塞、血友病AまたはBを有する患者における出血、および第VII因子または第IX因子に対する阻害剤、死亡リスクの高い重度セプシス、ヘパリン誘発性血小板減少症、冠動脈形成術における血液凝固リスク、急性発生貫壁性心筋梗塞、深部静脈血栓症、動脈血栓症、動静脈カニューレの閉塞、および不安定狭心症を有する患者における血栓溶解から選択される。

10

【0439】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は代謝酵素欠乏と関連する。いくつかの実施形態では、代謝酵素欠乏と関連する疾患または病状はゴーシェ病、ポンペ病、糖原病II型、ハーラーおよびHurler-Scheie型のムコ多糖症I、ムコ多糖症II、ハンター症候群、ムコ多糖症VI、またはファブリー病である。

【0440】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は、肺または胃腸管障害である。いくつかの実施形態では、肺または胃腸管障害は先天性 $\alpha$ -1-アンチトリプシン欠乏、ガス、腹部膨満、ラクトースを消化することができないことによる筋痙攣および下痢、嚢胞性線維症、慢性膵炎、膵機能不全、ビルロートII胃バイパス外科手術後、膵管閉塞、脂肪便、消化不良、ガス、または腹部膨満である。

20

【0441】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は免疫不全と関連する。いくつかの実施形態では、免疫不全と関連する疾患または病状は、アデノシンデアミナーゼ欠乏または原発性免疫不全による重症複合免疫不全病である。

【0442】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は造血と関連する。いくつかの実施形態では、造血と関連する疾患または病状は、貧血、脊髄形成異常症、腎不全または化学療法による貧血、手術前準備、慢性腎機能不全および慢性腎不全（+/-透析）を有する患者における貧血、好中球減少症、AIDSにおける、または化学療法または骨髄移植後の好中球減少症、重篤な慢性好中球減少症、白血球減少症、骨髄移植後の骨髄再構成、または血小板減少症（とりわけ、骨髄抑制性化学療法後）である。

30

【0443】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は不妊症と関連する。いくつかの実施形態では、不妊症と関連する疾患または病状は、生殖補助および黄体形成ホルモン欠乏を有する不妊症の治療である。

【0444】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は免疫調節と関連する。いくつかの実施形態では、免疫調節と関連する疾患または病状は、慢性C型肝炎感染、ヘアリー細胞白血病、慢性骨髄性、白血病、カポジ肉腫、B型肝炎、メラノーマ、カポジ肉腫、濾胞性リンパ腫、ヘアリー細胞白血病、尖圭コンジローマ、C型肝炎、尖圭コンジローマ（性器疣贅、ヒトパピローマウイルスにより引き起こされる）、多発性硬化症、慢性肉芽腫性疾患、重度大理石骨病、転移性腎細胞癌、またはメラノーマである。

40

【0445】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は増殖制御と関連する。いくつかの実施形態では、増殖制御と関連する疾患または病状は、先端巨大症、VIP-分泌腺腫および転移性カルチノイド腫瘍の症状軽減、脊椎固定術、骨損傷修復、脛骨骨折偽関節、腰部、脊椎固定、思春期早発症、化学療法を受けている患者における重度口腔粘膜炎症、または糖尿病

50

性潰瘍のための創傷郭清補助である。

【0446】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は褥瘡、静脈瘤性潰瘍、焼痂の創傷郭清、裂開創傷、日焼け、または急性非代償性うっ血性心不全である。

【0447】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は巨大分子の酵素分解と関連する。いくつかの実施形態では、巨大分子の酵素分解と関連する疾患または病状は、ジストニア（例えば頸部）、慢性皮膚潰瘍および重度熱傷領域の創傷郭清、嚢胞性線維症、気道感染、予測の40%より大きなFVCを有する選択された患者における気道感染、壊死組織の創傷郭清、または急性および慢性損傷（例えば、圧迫潰瘍、静脈瘤性および糖尿病性潰瘍、熱傷、術後創傷、毛嚢嚢胞創傷、癰、および他の創傷）における壊死組織の創傷郭清もしくは脱落組織の液化である。

10

【0448】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は呼吸器多核体ウイルス感染、喘息である。

【0449】

いくつかの実施形態では、疾患または病状は感染性疾患である。いくつかの実施形態では、感染性疾患はHIV感染、またはAIDSである。

【0450】

いくつかの実施形態では、本開示は、それを必要とする被験体において免疫応答を誘導する方法を提供し、方法は、被験体に、治療的有効量の、本明細書で記載される粒子または組成物を投与することを含む。

20

【0451】

いくつかの実施形態では、本開示は、それを必要とする被験体にワクチン接種する方法を提供し、方法は、被験体に、治療的有効量の、本明細書で記載される粒子または組成物を投与することを含む。

【0452】

いくつかの実施形態では、免疫応答を誘導する、または被験体にワクチン接種する方法は、B型肝炎ワクチン接種、C型肝炎ワクチン接種、HIVワクチン接種、HPVワクチン接種、またはライム病ワクチン接種を含む。

【0453】

いくつかの実施形態では、免疫応答を誘導する、または被験体にワクチン接種する方法は、チリダニアレルギーワクチン接種を含む。

30

【0454】

併用療法

1つ以上の追加の医薬品または治療方法は、本明細書で記載される疾患、障害または病状の治療のために、本明細書で記載されるコンジュゲートのいずれか一つと併用して使用することができる。医薬品は本化合物と単一剤形で併用することができ、または作用物質は、同時にまたは順次、別個の剤形として投与することができる。

【0455】

本開示の化合物との併用が企図される好適な追加の医薬品は、本明細書で記載される生物活性薬物のいずれか一つを含むことができる。

40

【0456】

これらの医薬品の大部分を安全かつ有効に投与するための方法は当業者に知られている。加えて、それらの投与は、標準の文献に記載される。例えば、医薬品の多くの投与は“Physicians' Desk Reference”（PDR、例えば、1996版、Medical Economics Company, Montvale, NJ）（その開示はその全体が明記されたかのように参照により本明細書に組み込まれる）に記載される。

【0457】

医薬組成物および製剤

50

本出願はまた、有効量の、本明細書で開示される式（A）または式（B）のいずれか一つの化合物、またはその薬学的に許容される塩；および、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。担体（複数可）は、製剤の他の材料成分と適合し、薬学的に許容される担体の場合、製剤中で使用される量ではそのレシピエントに有害ではないという意味で「許容される」。

#### 【0458】

本出願の医薬組成物において使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0459】

組成物または剤形は、本明細書で記載される式（A）または式（B）の化合物を、0.005%～100%の範囲で含むことができ、残りは、好適な薬学的に許容される賦形剤から構成される。企図される組成物は、0.001%～100%、1つの実施形態では0.1～95%、別の実施形態では75～85%、さらなる実施形態では20～80%の、本明細書で提供される式（A）または式（B）の化合物を含んでもよく、残りは、本明細書で記載される任意の薬学的に許容される賦形剤、またはこれらの賦形剤の任意の組み合わせから構成され得る。

#### 【0460】

投与経路および剤形

本出願の医薬組成物は、任意の許容される投与経路に好適なものを含む。許容される投与経路としては下記が挙げられるが、それらに限定されない：頬側、皮膚、子宮頸管内、洞内、気管内、経腸、硬膜外、間質性、腹腔内、動脈内、気管支内、滑液包内、脳内、大槽内、冠動脈内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ内、髄内、髄膜内、筋肉内、鼻腔内、卵巣内、腹腔内、前立腺内、肺内、脊髄内（intraspinal）、脊髄内、滑液嚢内、精巣内、くも膜下腔内、管内、腫瘍内、子宮内、血管内、静脈内、経鼻、鼻腔胃、経口、非経口、経皮、硬膜外、直腸、呼吸（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮、経粘膜、経気管、尿管、尿道および腔内。

#### 【0461】

本明細書で記載される組成物および製剤は、便宜上、単位剤形、例えば、錠剤、徐放カプセルで、およびリポソームで提供することができ、薬学の分野でよく知られた任意の方法で調製され得る。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD（第20版 2000）を参照されたい。そのような調製方法は、投与される分子と、1つ以上の副成分を構成する担体などの材料成分と一緒にさせる工程を含む。一般に、組成物は、均一にかつ本質的に、活性材料成分を液体担体、リポソームまたは微細化固体担体、あるいは両方と一緒にし、次いで、必要に応じて、生成物を成形することにより調製される。

#### 【0462】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式（A）または式（B）の化合物は経口投与される。経口投与に好適な本出願の組成物は、各々があらかじめ決められた量（例えば、有効量）の活性材料成分を含む、カプセル、サシェ、顆粒または錠剤などの別個の単位；粉末または顆粒；水性液体または非水液体中の溶液または懸濁液；水中油液体エマルジョン；油中水液体エマルジョンとして；リポソームに充填されて；ボーラスとして、などで提供され得る。ソフトゼラチンカプセルはそのような懸濁液を含むのに有用となり

得、これは、化合物吸収速度を有益に増加させることができる。経口用途のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸ならびにデンプンが挙げられる。他の許容される賦形剤としては、下記が挙げられる：a) フィラーまたは増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、b) バインダ、例えば、例として、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアラビアゴム、c) 保水剤、例えばグリセロール、d) 崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある一定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えばパラフィン、f) 吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、例としてセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびそれらの混合物。カプセル形態での経口投与では、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液が経口投与される場合、活性材料成分は乳化および懸濁剤と合わせられる。所望であれば、ある一定の甘味および／または香料および／または着色剤が添加され得る。経口投与に好適な組成物としては、香味付けされた基礎原料、通常スクロースおよびアラビアゴムまたはトラガント中に材料成分を含むロゼンジ；および不活性基礎原料、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアラビアゴム中に活性材料成分を含むトローチ剤が挙げられる。

#### 【0463】

非経口投与に好適な組成物としては、下記が挙げられる：抗酸化剤、緩衝液、静菌薬および製剤を対象レシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る、水性および非水滅菌注射溶液または注入溶液；ならびに懸濁剤および増粘剤を含み得る水性および非水無菌懸濁液。製剤は単回投与または複数回投与容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアル中で提供することができ、無菌液体担体、例えば注射用水、生理食塩水または5%デキストロース溶液を、使用直前に添加することのみが必要とされるフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存され得る。即時注射溶液および懸濁液は、無菌粉末、顆粒および錠剤から調製されてもよい。注射溶液は、例えば、無菌注射可能水性または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、当技術分野で知られている技術に従い、好適な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、製剤化され得る。無菌注射可能調製物はまた、無毒性の非経口的に一許容される希釈剤または溶媒中の、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液としての、無菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。採用され得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、無菌、固定油が従来、溶媒または懸濁媒として使用されている。このために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油が使用され得る。オレイン酸などの脂肪酸およびそのグリセリド誘導体は、注射剤の調製において、天然の薬学的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油であるため、とりわけ、それらのポリオキシエチル化バージョンで、有用である。これらの油剤または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含み得る。

#### 【0464】

本出願の医薬組成物は、直腸投与のための坐薬の形態で投与され得る。これらの組成物は、本出願の化合物を、室温では固体であるが、直腸温度では液体となり、そのため、直腸で融解し、活性成分を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料としては、カカオバター、蜜ろう、およびポリエチレングリコールが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0465】

本出願の医薬組成物は経鼻エアロゾルまたは吸入により投与され得る。そのような組成物は、医薬製剤の分野でよく知られている技術に従い調製することができ、生理食塩水中の溶液として、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを

増強させるための吸収プロモーター、フルオロカーボン、および／または当技術分野で知られている他の可溶化または分散剤を使用して、調製され得る。例えば、米国特許第6,803,031号を参照されたい。鼻腔内投与のための追加の製剤および方法は、Ilium, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004およびIlium, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000において見出される。

#### 【0466】

本開示の局所組成物はエアゾールスプレー、クリーム、エマルジョン、固体、液体、分散物、フォーム、オイル、ゲル、ヒドロゲル、ローション、ムース、軟膏剤、粉末、パッチ、ポマード、溶液、ポンプスプレー、スティック、タオレット、セッケンの形態、または局所投与および／または化粧品およびスキンケア製剤の技術分野で普通に使用される他の形態で調製し、使用することができる。局所組成物はエマルジョン形態とすることができる。本出願の医薬組成物の局所投与は、所望の治療が局所適用により容易に到達可能な領域または器官を含む場合、とりわけ有用である。いくつかの実施形態では、局所組成物は、本明細書で開示される式(A)または式(B)の化合物、および1つ以上の追加の材料成分、担体、賦形剤、または希釈剤、例えば、限定はされないが、吸収剤、抗刺激剤、抗ニキビ剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤／顔料、皮膚軟化薬(保湿剤)、乳化剤、フィルム形成／保持薬、芳香剤、そのまま剥離剤、処方薬、保存剤、スクラブ剤、シリコーン、皮膚同質／修復剤、スリッパ剤、日焼け止め活性剤、界面活性剤／洗浄剤、透過促進剤、および増粘剤の組み合わせを含む。

#### 【0467】

本出願の化合物は、植込み型医療装置、例えばプロステシス、人工弁、移植血管、ステント、またはカテーテルをコーティングするための組成物に組み入れてもよい。好適なコーティングおよびコートされた植込み型装置の一般的な調製は当技術分野で知られており、米国特許第6,099,562号;5,886,026号;および5,304,121号において例示される。コーティングは典型的には生体適合性ポリマー材料、例えばヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびそれらの混合物である。コーティングは任意でさらに、フルオロシリコーン、多糖、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの好適なトップコートにより被覆されてもよく、組成物中の制御された放出特性が付与される。侵襲性装置のためのコーティングは、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルの定義内に含まれるべきであり、というのも、それらの用語は本明細書で使用されるからである。

#### 【0468】

別の実施形態によれば、本出願は、化合物または本出願の化合物を含む組成物で含浸された、またはこれを含む植込み型薬物放出装置を提供し、そのため、前記化合物は、前記装置から放出され、治療的に活性になる。

#### 【0469】

##### 投与およびレジメン

本出願の医薬組成物では、本明細書で開示される式(A)または式(B)の化合物が有効量(例えば、治療的有效量)で存在する。

#### 【0470】

有効な用量は、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、被験体の性別、年齢および全体的な健康状態、賦形剤使用、他の治療的処置との共使用の可能性、例えば他の作用物質の使用および治療する医師の判断によって変動し得る。

#### 【0471】

いくつかの実施形態では、本明細書で開示される式(A)または式(B)の化合物の有効量は、例えば、約0.001mg/Kg~約500mg/Kg(例えば、約0.001mg/Kg~約200mg/Kg;約0.01mg/Kg~約200mg/Kg;約0.01mg/Kg~約150mg/Kg;約0.01mg/Kg~約100mg/Kg;約

0.01mg/Kg～約50mg/Kg；約0.01mg/Kg～約10mg/Kg；約0.01mg/Kg～約5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約1mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.5mg/Kg；約0.01mg/Kg～約0.1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約200mg/Kg；約0.1mg/Kg～約150mg/Kg；約0.1mg/Kg～約100mg/Kg；約0.1mg/Kg～約50mg/Kg；約0.1mg/Kg～約10mg/Kg；約0.1mg/Kg～約5mg/Kg；約0.1mg/Kg～約1mg/Kg；約0.1mg/Kg～約0.5mg/Kg)の範囲とすることができる。

#### 【0472】

前記投与量は毎日（例えば、単回用量としてまたは2回以上に分けた用量として、例えば、1日1回、1日2回、1日3回）または毎日ではなく（例えば、一日おき、2日ごと、3日ごと、週1回、週2回、2週間に1回、1ヶ月に1回）投与することができる。

#### 【0473】

#### キット

本発明はまた、例えば、本明細書で言及された障害、疾患および病状の治療において有用な医薬品キットを含み、これは、治療的有効量の、本開示の化合物を含む医薬組成物を含む1つ以上の容器を含む。そのようなキットは、所望であれば、1つ以上の、様々な従来の医薬品キット構成要素、例えば、例として1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加の器、などをさらに含むことができる。挿入物またはラベルのいずれかとしての、投与される成分の量、投与のためのガイドライン、および/または成分を混合するためのガイドラインを示す説明書もまた、キット内に含めることができる。

#### 【0474】

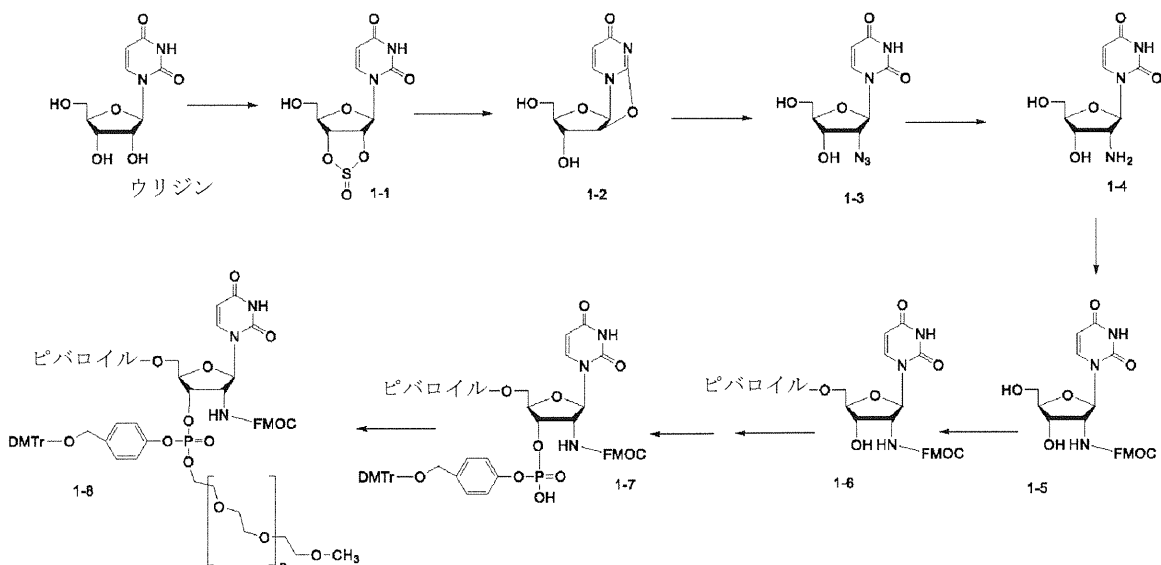
#### 実施例

別記されない限り、全ての試薬は公知の商業的供給元から入手した。別記されない限り、標準実験室および分析手順を採用した。

#### 【0475】

実施例1. 開裂可能な単位の合成のトリーストリアゾリド法：化合物1-8の合成：

#### 【化201】



工程1. 中間体1-1の調製：ウリジン（20g、80mmol）を乾燥アセトニトリル（200mL）中でスラリー化し、次いで、塩化チオニル（25mL、0.34mol）を添加し、懸濁液を約70℃まで、透明溶液が得られるまで加熱した。溶液を冷却し、5℃で2時間攪拌した。水（8mL）を添加し、白色沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥後、25.7gの1-1を二水和物として得た。

## 【0476】

工程2. 中間体1-2の調製：酢酸ナトリウム×3H<sub>2</sub>O（51.4 g、0.38 mol）を共蒸発により乾燥DMFを用いて乾燥させた。この固体に、乾燥DMF（400 mL）に溶解した1-1（26.8 g、82.1 mmol）を添加し、懸濁液を、85℃で攪拌しながら1時間加熱した。混合物を冷却し、固体を濾過して除去し、DMF上清を蒸発させ、残渣を、トルエンを用いて共蒸発させた。純粋生成物を、メタノールから結晶化させた。

## 【0477】

工程3. 中間体1-3の調製：化合物1-2（13.9 g、61.3 mmol）を乾燥DMFに懸濁させ、アジ化ナトリウム（27.9 g、0.29 mol）を添加し、混合物を155℃で攪拌しながら4時間加熱した。混合物を冷却し、固体を濾過して除去し、上清を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させた。標題生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりメタノールおよびジクロロメタン混合物を溶離液として使用して単離した。

## 【0478】

工程4. 中間体1-4の調製：化合物1-3（7.93 g、29.5 mmol）をメタノール（200 mL）に溶解し、続いて、パラジウム（10%）木炭（1.5 g）を添加した。次いで、水素ガスを、1-3の全てが消費されるまで（2～3時間）、黒色攪拌懸濁液に通してバブリングした。懸濁液を短時間に真空中で脱ガスし、次いで、窒素ガス下でセライトに通して濾過し、上清を得、これを蒸発乾固させた。粗生成物を次の工程でさらに精製せずに使用した。

## 【0479】

工程5. 中間体1-5の調製：粗化合物1-4（1 g、4.11 mmol）を1 M炭酸ナトリウム（12 mL）に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。この混合物に、乾燥ジオキサン（10 mL）に溶解したFMOC-Cl（1.06 g、4.11 mmol）を1滴ずつ添加した。追加の水およびジオキサンを微細な懸濁液が得られるまで添加し、混合物を2時間攪拌した。氷浴を除去し、ジオキサンのほとんどを蒸発させ、水を添加し、水溶液をジクロロメタンで抽出し、これを硫酸ナトリウムに通して乾燥させ、蒸発させた。得られたフォームを2%メタノールを含むジクロロメタン（5 mL）で処理し、これにより、標題生成物の結晶化が得られた。ジエチルエーテル（50 mL）を添加し、白色固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。

## 【0480】

工程6. 中間体1-6の調製：化合物1-5（1 g、2.15 mmol）を乾燥ピリジン（2 mL）に溶解し、0℃まで冷却した。ジクロロメタン（2 mL）に溶解したピバロイルクロリド（0.28 mL、2.25 mmol）を徐々に1滴ずつ、激しく攪拌しながら添加し、混合物を10分間0℃で、次いで、室温で一晩攪拌した。反応混合物をエタノールで反応停止させ、ロータリー・エバポレーター上で濃縮し、20%メタノールを含むジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させた。次いで、有機相を硫酸ナトリウムに通して乾燥させ、蒸発させ、残渣を、トルエンを用いて共蒸発させた。標題生成物を、10%エタノールを含むメタノールから結晶化させた。

## 【0481】

工程7. 中間体1-7の調製、ワンポット手順における2つの工程：化合物1-6（100 mg、0.182 mmol）を乾燥ピリジン（0.5 mL）に溶解し、1滴ずつ、ホスホートリブトリアゾリド（1 mL）の冷却された（-8℃）0.2 Mアセトニトリル溶液に添加し、混合物を40分間攪拌した。冷却浴を除去し、乾燥アセトニトリル（0.5 mL）に溶解した4-（DMTr-O-メチル）フェノール（100 mg、0.236 mmol）を添加し、混合物を一晩攪拌しながら放置した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れることにより反応停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を蒸発させた。標題生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによりエタノールおよびジクロロメタン混合物を溶離液として用いて、およびピリジンを添加物として用いて

単離した。

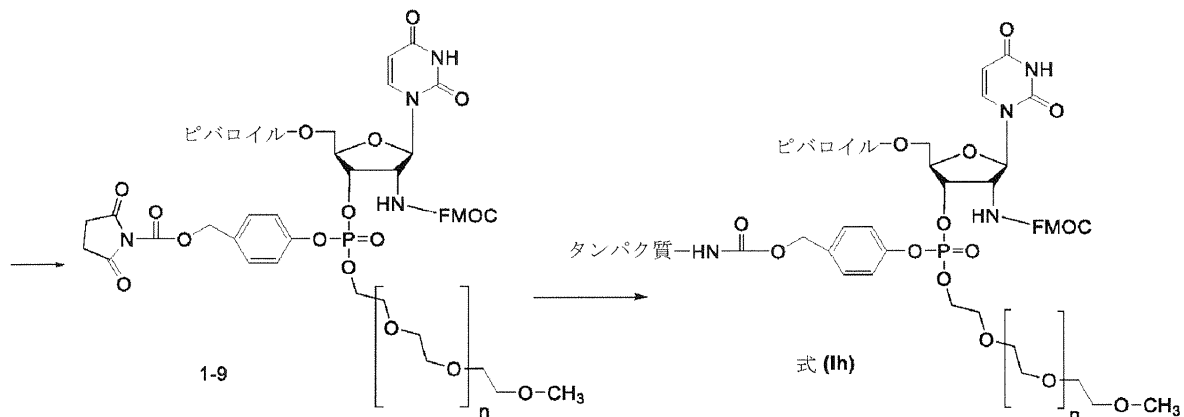
【0482】

工程 8. 中間体 1-8 の調製：化合物 1-7 (62 mg、0.058 mmol) を乾燥 DMF (1.5 mL) に溶解し、次いで、予備乾燥させたポリ(エチレングリコール)メチルエーテル (1.16 g、0.058 mmol) を、続いて乾燥アセトニトリル (10 mL) を添加した。N-メチルイミダゾール (38 mg、0.464 mmol) を添加し、混合物を約 4 mL まで蒸発させた。窒素雰囲気下で、乾燥アセトニトリル (0.3 mL) に溶解したメシチレンクロリド (51 mg、0.232 mmol) を 1 滴ずつ回旋させながら添加し、混合物を 1 時間振盪させた。それをメタノール (1 mL、10 分) で反応停止させ、揮発物質を蒸発させた。残渣を熱イソプロパノール (40 mL) に溶解し、生成物を室温で静置して結晶化させた。白色固体を濾過し、冷イソプロパノール、次いで、ジエチルエーテル (1.13 g 固体) で洗浄した。標題生成物を、セミ分取 RP C18 HPLC カラムクロマトグラフィーにより、0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、5% アセトニトリル (バッファー A) および 0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、80% アセトニトリル (バッファー B) を用いて単離した。白色結晶をフリーズドライ後に得た。

【0483】

一般式 (Ih) の化合物は、例えば、下記の通り、化合物 1-8 から調製されてもよい：

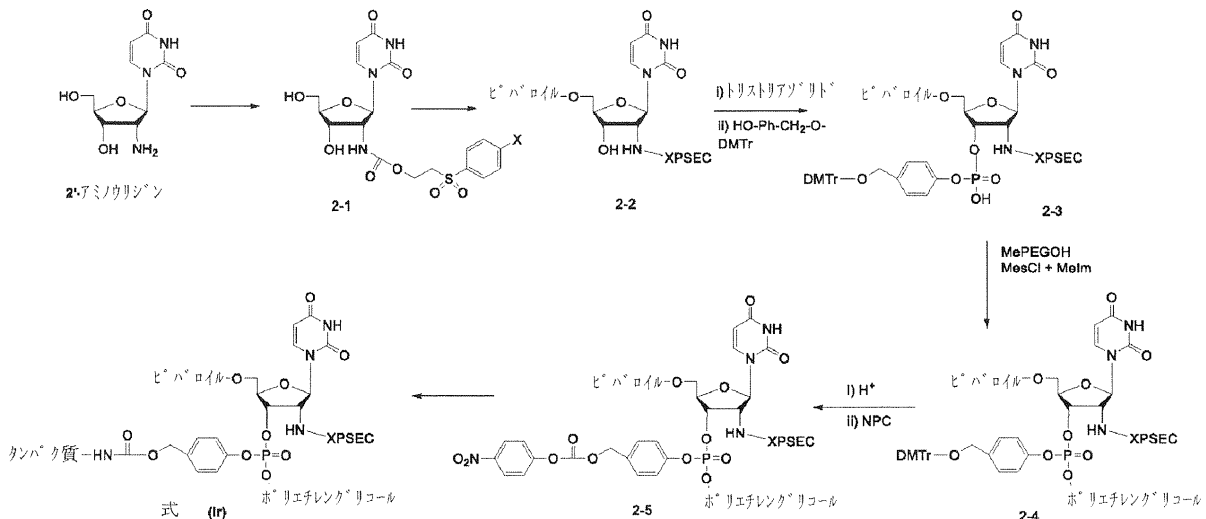
【化 202】



【0484】

実施例 2. 式 (Ir) の異なるウリジン-2'-NH-PSEC 置換ホスホトリエステルの合成のための一般手順

【化 203】



10

20

30

40

50

## a) 中間体 2-1 の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

2'-アミノウリジン (2.5 mmol) を 1 M 重炭酸ナトリウム (8 mL) およびジオキサン (4 mL) に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。この混合物に、乾燥ジオキサン (6 mL) に溶解した適切な (4-X-フェニル) スルホニルエチルクロロホルマート (PSEC) (2.65 mmol) を 1 滴ずつ添加した。混合物を 1 時間攪拌した。氷浴を除去し、混合物を 50% ブライン溶液に注ぎ入れた。水溶液を数回、20% エタノールを含むジクロロメタンで抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムにより乾燥させ、蒸発させた。得られた油性残渣をシリカゲル上で、メタノール/ジクロロメタン混合物を段階的溶離剤 (2-6-8% MeOH) として使用してクロマトグラフにかけた。適切なフラクションをプールし、蒸発乾固させ、生成物を白色固体の形態で得た。

10

【0485】

## b) 中間体 2-2 の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

化合物 2-1 (X=H、Cl および O-Me について) (1 mol eq) を乾燥ピリジン (5 mL / mmol) に溶解し、0℃まで冷却した。ジクロロメタン (2 mL / mmol) に溶解したピバロイルクロリド (1.1 mol eq) を激しく攪拌しながら、徐々に 1 滴ずつ添加し、混合物を 10 分間 0℃で、次いで、室温で一晩攪拌した。反応混合物をエタノールで反応停止させ、50% ブライン溶液に注ぎ入れた。水溶液を数回、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させた。得られた油性残渣をシリカゲル上で、メタノール/ジクロロメタン勾配 (1-2-4% MeOH) を使用してクロマトグラフにかけた。適切なフラクションをプールし、蒸発乾固させ、白色固体を得た。

20

【0486】

## c) 中間体 2-3 の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

化合物 2-2 (X=H、Cl および O-Me について) (1 mol eq) を乾燥ピリジン (3 mL / mmol) に溶解し、新たに調製したホスホロートリソリアソリド (1.1 mol eq) の冷却された (-8℃) 0.2 M アセトニトリル溶液に 1 滴ずつに添加し、混合物を 40 分間攪拌した。冷却を除去し、乾燥アセトニトリル (3 mL / mmol) に溶解した 4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシ)メチルフェノール (1.1 mol eq) を添加し、混合物を一晩攪拌しながら放置した。反応混合物を、0.1 M 重炭酸トリエチルアンモニウム pH 7.5 に注ぎ入れることにより反応停止させ、ジクロロメタンで抽出した。有機相を蒸発させた。標題生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、エタノールおよびジクロロメタン混合物を段階的溶離剤として (2-6-10-15% EtOH) 用い、ピリジン (0.1%) を添加物として使用して単離した。

30

【0487】

## d) 中間体 2-4 の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

化合物 2-3 (X=H、Cl および O-Me について) (1 mol eq) および予備乾燥させた 20 kDa ポリ(エチレングリコール)メチルエーテル (1 mol eq) を乾燥アセトニトリル (20 mL / 0.1 mmol) に溶解した。N-メチルイミダゾール (8 mol eq) を添加し、混合物を開始体積の約 1/3 まで濃縮した。窒素雰囲気下で、乾燥アセトニトリル (2 mL / mmol) に溶解したメシチレンスルホニルクロリド (4 mol eq) を回旋させながら 1 滴ずつ添加し、半粘性混合物を 1 時間振盪させた。それをメタノール (2 mL / mmol) で 5 分間反応停止させ、揮発物質を蒸発させた。残渣を温イソプロパノール (40 mL / mmol) に溶解し、生成物を室温で静置して結晶化させた。白色固体を濾過し、冷イソプロパノール、次いで、ジエチルエーテルで洗浄した。標題生成物を、セミ分取 RP 18 HPLC カラムクロマトグラフィーにより、0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、5% アセトニトリル (バッファー A) および 0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、80% アセトニトリル (バッファー B) の勾配を用いて単離した。適切なフラクションを収集し、数回、アセトニトリルを用いて、白色固体残渣が得られるまで共蒸発させた。

40

【0488】

50

e) 中間体 (脱保護した 2-4) の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

化合物 2-4 (X=H、Cl および O-Me について) (1 mol. eq) を 80% 酢酸 (50 mL / mmol) に溶解し、2 時間 37℃ で攪拌した。溶液を蒸発乾固させ、全ての残留酢酸が除去されるまで、アセトニトリルを用いて共蒸発させた。材料を少量のアセトニトリルに溶解し、ジエチルエーテルから沈殿させた。粗固体 2-5 を直接次の工程で、さらに精製せずに使用した。

【0489】

f) 中間体 2-5 の調製 (X=H、Cl および O-Me について)

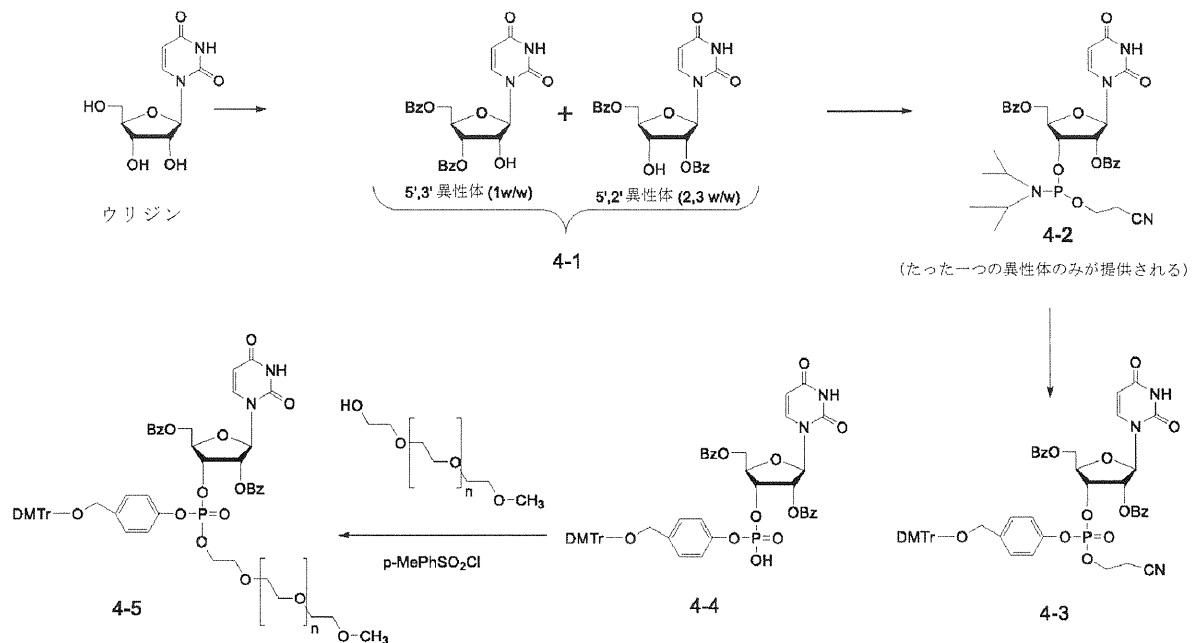
工程 e) (X=H、Cl および O-Me について) からの脱保護した化合物 2-4 (1 mol. eq) を乾燥ピリジン (5 mL / mmol) に溶解した。次いで、乾燥ジクロロメタン (2 mL / mmol) に溶解したクロロギ酸 4-ニトロフェニル (1.1 mol. eq) を添加し、混合物を 2 時間室温で振盪させた。反応をメタノールで停止させ、揮発物質を蒸発させ、ピリジンのほとんどが除去されるまで、残渣をアセトニトリルを用いて共蒸発させた。残渣を少量のアセトニトリルに溶解し、ジエチルエーテルから沈殿させた。粗固体 2-5 を直接次の工程で、さらに精製せずに使用した。

【0490】

実施例 3. DMT r-O-ベンジルオキシ-および PEG-置換ホスホトリエステル中間体の調製のための合成アプローチ. リボヌクレオシドにおけるような隣接ジオール系に基づく実施例

a) ホスホラミダイトアプローチ. 酵素-開裂可能なホスホトリエステルの合成のための短い、非部位特異的な方法。

【化 204】



工程 1. ウリジン (2.44 g、10 mmol) を、乾燥ピリジンを用いた共蒸発により乾燥させ、ピリジン (50 mL) に溶解した。この溶液に、ジクロロメタン (10 mL) に溶解した塩化ベンゾイル (3.1 g、22 mmol) を、反応物を氷浴温度で攪拌させたまま、徐々に 1 滴ずつ添加した。反応物を RT でさらに 2 時間攪拌し、次いで、ピリジンのほとんどを蒸発させ、残渣を飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンの間で分配させた。有機相を合わせ、溶媒を蒸発させ、残渣をトルエンを用いて共蒸発させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製し、3', 5'-および 2', 5'-ジベンゾイルウリジン 4-1 の両方を含むフラクションを得た。単離した材料を蒸発させ、真空中で乾燥させ、白色フォームを得た。収率 (2.85 g、63%)。

## 【0491】

工程2. ジベンゾイルウリジン4-1の混合物(2.5 g、5.5 mmol)を、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、次いで、トリエチルアミン(2.1 mL、15 mmol)を含む乾燥ジクロロメタン(20 mL)に溶解した。この激しく攪拌させた溶液に、2-シアノエチル-N, N-ジイソプロピルホスホラミドクロリダイト(1.61 g、7.15 mmol)を数回に分けて添加し、混合物をRTで30分間攪拌した。TLC(DCM+2% TEA)が4-1の完全消失を示した場合、反応混合物を直ちに飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタン間で分配させた。有機相を蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させた。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン：酢酸エチル：TEA 50：50：2 v/v/vを溶離溶媒として使用して精製した。溶媒の蒸発および真空乾燥後、生成物4-2を油の形態で得た。収率(3.29 g、94%)。

10

## 【0492】

工程3. ホスホラミダイト4-2(1.35 g、2.12 mmol)および4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)フェノール(1.18 g、2.76 mmol)を乾燥アセトニトリルから共蒸発させ、アセトニトリル(15 mL)に溶解し、4,5-ジシアノイミダゾール(1.25 g、10.6 mmol)をこの溶液に一度に添加した。反応物をRTで60分間攪拌し、30% t-ブチルヒドロジェンペルオキシドを含むトルエン(5 mL)を添加した。混合物の色が緑に変わり、これを5分間攪拌し、全ての揮発性物質を蒸発させた。残渣をトルエンを用いて共蒸発させ、混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより急いで精製した。化合物4-3を含む全てのフラクションを合わせ、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、ジイソプロピルエチルアミン(6 mL)を添加したアセトニトリル(10 mL)に溶解した。混合物をRTで3日間攪拌し、TLC分析が開始ホスホトリエステルの完全消失、およびTLC上で低Rfを有するトリチル化ホスホジエステル4-4の形成を示した。混合物を蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、1% TEAを添加した、最終的に10% エタノールを含むDCMを用いてシリカゲル精製した。収率(1.27 g、56%)。

20

## 【0493】

工程4. ホスホジエステル4-4(0.81 g、0.76 mmol)およびmPEG 20 kDa(8 g、0.4 mmol)をアセトニトリル(3×100 mL)を用いた3回共蒸発により乾燥させ、乾燥アセトニトリル(15 mL)に溶解し、N-メチルイミダゾール(0.28 mL、3.2 mmol)、続いてメシチレンスルホンクロリド(0.35 g、1.6 mmol)を添加した。反応混合物をRTで8時間攪拌し、全ての揮発性物質を蒸発させた。残渣をイソプロパノール(100 mL)に55℃で温めて溶解し、それを結晶化のためにRTで放置した。結晶を濾過により収集し、結晶化のための手順を繰り返した。最終濾過後、主に未反応mPEG、メシチル化mPEGおよび生成物4-5を含む結晶をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。精製した25をHPLCにより、分取RP18カラム上で、アセトニトリルを含む(0.1 M)酢酸トリエチルアンモニウム緩衝液の勾配を用いて得た。収集したフラクションを蒸発させ、イソプロパノールから結晶化させた。収率(1.5 g、18%)。

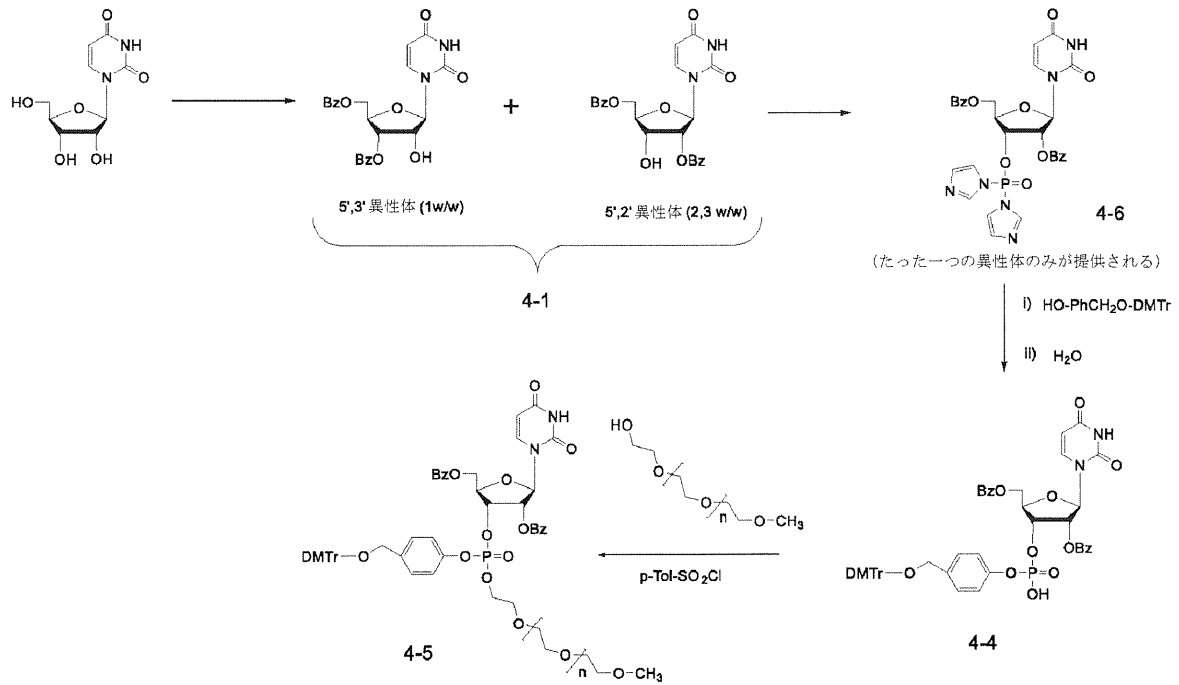
30

## 【0494】

b) トリストリアゾリドアプローチ。

40

## 【化 2 0 5】

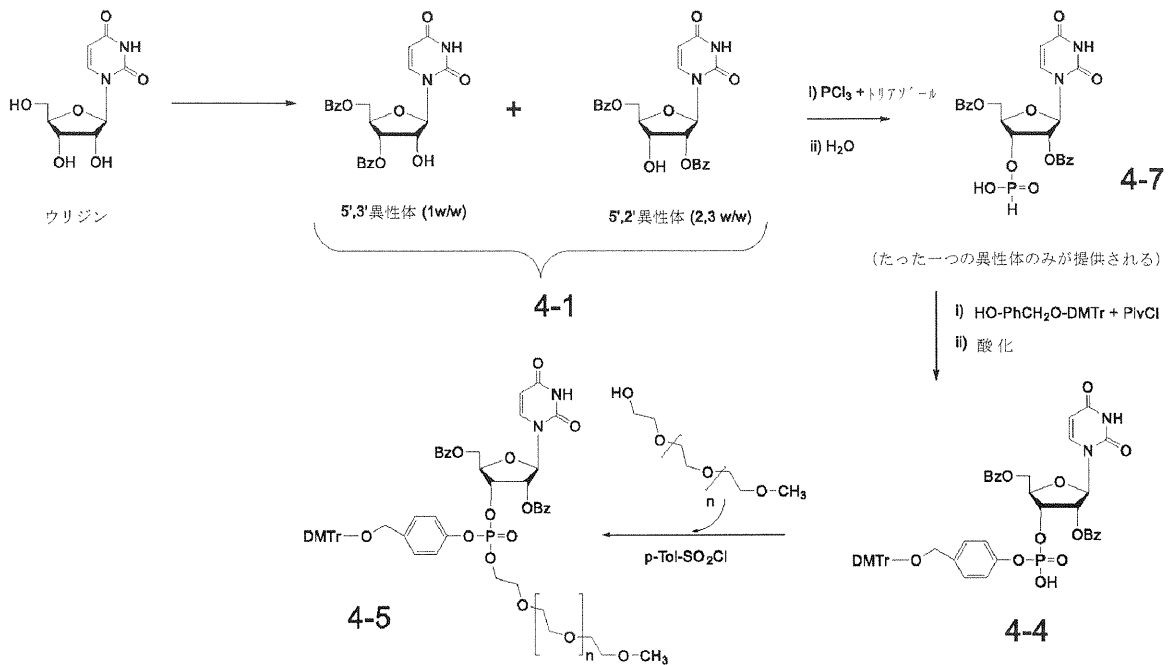


10

20

## c) DMTr-保護中間体を作製するためのH-ホスホネートアプローチ:

## 【化 2 0 6】



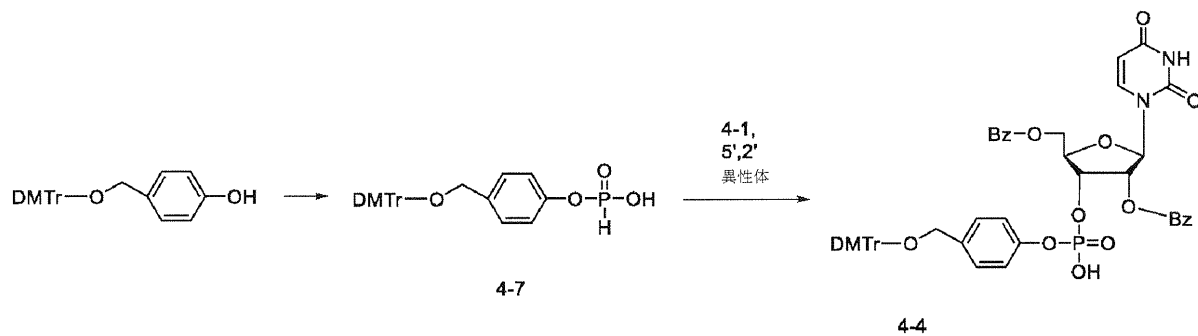
30

40

## d) 開裂可能なリンカーの構築のための別のH-ホスホネートアプローチ:

50

## 【化 2 0 7】



10

## 【0 4 9 5】

工程 1. 1, 2, 4-トリアゾール (8.35 g、121 mmol) を、乾燥アセトニトリル (2 × 50 mL) を用いた共蒸発により乾燥させ、ジクロロメタン (100 mL) に溶解した。この氷冷溶液に、トリエチルアミン (34 mL、242 mmol) を添加し、続いて、ジクロロメタン (10 mL) に溶解した三塩化リン (3.4 mL、39 mmol) を添加した。混合物を 30 分間攪拌し、ジクロロメタン (50 mL) に溶解した 4-(4, 4'-ジメトキシトリチルオキシメチル) フェノール (5.5 g、12.9 mmol) を添加した。反応混合物をさらに 45 分間攪拌し、1 M 重炭酸トリエチルアンモニウム (100 mL) を一度に添加した。この不均一混合物をジクロロメタン (2 ×) により抽出し、有機相を合わせ、蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させた。純粋化合物 4-7 をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー後に単離した。収率 (5.7 g、75%)。

20

## 【0 4 9 6】

工程 2. 化合物 4-7 のトリエチルアンモニウム塩 (1.2 g、2.0 mmol) およびヌクレオシド成分 4-1 (5', 2'-異性体) (1.2 g、2.6 mmol) を一緒に混合し、乾燥ピリジンを用いた共蒸発により乾燥させた。残渣をジクロロメタン／ピリジン混合物 9 : 1 (20 mL) に溶解し、RT でこの激しく攪拌させた混合物にピバロイルクロリド (0.98 mL、8 mmol) を 1 回で添加した。混合物を 3 分間攪拌し、ヨウ素 (0.51 g、2 mmol) を含む最小体積のジクロロメタンの溶液を添加した。この添加に続いて、急いで水 (50 μL) を含むピリジン (1 mL) を添加した。水の添加はヨウ素の添加後 7 秒までには実施されなければならないことに注意することが重要である。反応混合物を、過剰ヨウ素を脱色するために、数結晶のチオ硫酸ナトリウムを添加して、ジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム／重炭酸トリエチルアンモニウム間で分配させた。有機相の蒸発、トルエンを用いた共蒸発、およびシリカゲル精製により化合物 4-4 が得られ、ホスホラミダイトアプローチを用いて前に合成された同じ化合物と同一であった。収率 (1.58 g、69%)。

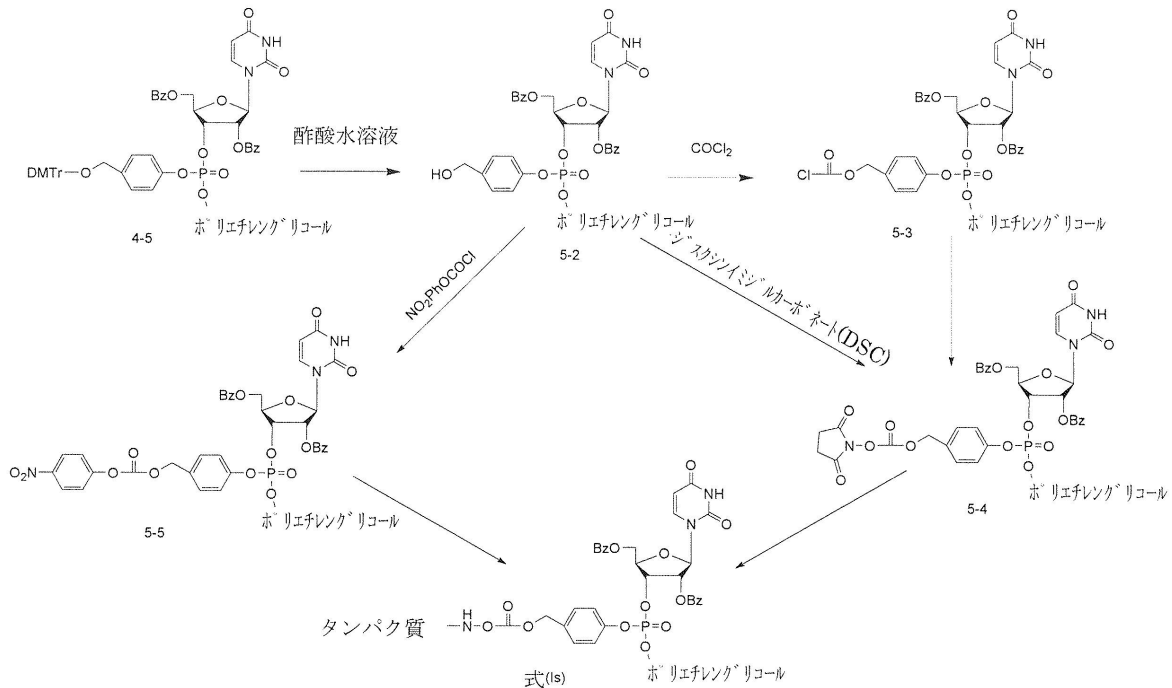
30

## 【0 4 9 7】

実施例 4. 活性化中間体の調製およびタンパク質コンジュゲートの調製のための活性化中間体の使用

40

## 【化 2 0 8】



10

20

## 【0 4 9 8】

## 実施例 5. タンパク質のコンジュゲーションのための一般手順

モノクローナル抗体 (Mab) 溶液を、オマリズマブ (2mg、0.013 μmol) を NaCl (0.1 M) を含む 0.2 mL の HEPES 緩衝液 (0.2 M、pH 7.4) に溶解することにより調製した。0.1 mL の同じ溶液中で調製した NHS-または p-ニトロフェニル-カーボネート活性化 PEG (20 kDa) 試薬 (ca. 1.5 mg、5 eq) のいずれかの、新たに調製した溶液を添加し、混合物を 0℃ で 8 時間インキュベートした。反応の程度および生成物組成を SDS 電気泳動を用い、Coomassie および PEG-特異染色を使用して研究した。分取分離をゲル透過クロマトグラフィー、続いて HPLC アニオン交換クロマトグラフィーを用いて実施した。

30

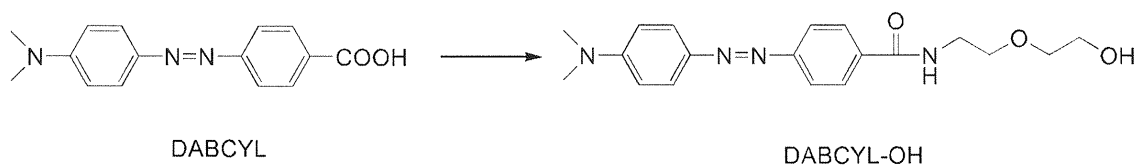
## 【0 4 9 9】

## 実施例 6. 巨大タンパク質コンジュゲートの制御された遊離の証拠

## 【0 5 0 0】

β-脱離部分を含むコンジュゲートについての開裂速度は、β-脱離部分の型および pH にのみ依存すると仮定すると、ダブル基が、ポリエチレングリコールの代わりに、標識として使用されることが決定された：

## 【化 2 0 9】



40

ダブル基は非常に大きな吸光度係数を有し、450 nm で吸光度極大を有する。コンジュゲート開裂後低分子量フラクション中に存在することが予想された。というのも、コンジュゲート開裂後に得られたダブルホスホジエステルは、タンパク質および開始コンジュゲートよりもずっと低い Mw を有するからである。高/低 MW フラクション中に存在するダブルの比は反応速度を示し、コンジュゲート分解の仮定が可能になる。

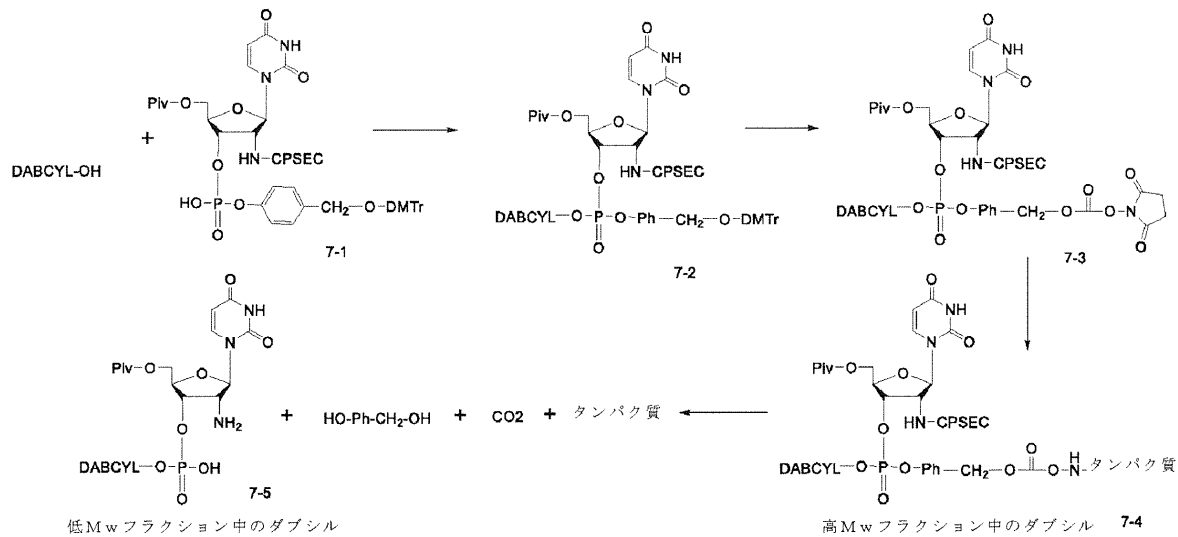
## 【0 5 0 1】

50

### a) ダブシルのアミノエトキシエタノールへのコンジュゲーション

ダブシル (275 mg、1.0 mmol) を THF (10 mL) に懸濁させ、トリエチルアミン (140  $\mu$ L、1 mmol)、続いてクロロギ酸イソブチル (165 mg、135  $\mu$ L、1.2 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌し、THF (10 mL) に溶解したアミノエトキシエタノール (6 mmol) を 1 回で添加した。反応混合物をさらに 0.5 時間攪拌し、それを飽和重炭酸ナトリウムと DCM の間で分配させた。着色有機相を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、シリカゲルカラムにより、DCM を使用して、溶離液としてエタノールの勾配を増加させて精製ダブシル-OH を得た。

【化 210】



【0502】

### b) ダブシル標識ホスホトリエステル 7-2 の合成

この誘導体の合成を、0.2 mmol スケールで、標題生成物の精製をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー上で実施し、HPLC によらなかったことを除き、化合物 4-5 の合成と類似のプロセスで実施した。

【0503】

### c) NHS-活性化 7-3 の合成

化合物 7-2 の脱トリチルを、前に記載された標準 80% 酢酸処理を使用して実施した。ヒドロキシル基含有生成物を少量の DCM に溶解し、50 mL 遠心管中で冷ヘキサンから沈殿させた。単離した赤色材料 (0.08 mmol) の遠心分離後、上清を廃棄し、高真空下で沈殿物を乾燥させた。この材料を乾燥 THF (2 mL) に溶解し、トリホスゲン (8 mg、26  $\mu$ mol)、続いて乾燥ピリジン (7  $\mu$ L、0.08 mmol) を添加した。この混合物を RT で 6 時間攪拌し、N-ヒドロキシスクシンイミド (55 mg、0.48 mmol)、続いて、追加のピリジン (35  $\mu$ L、0.4 mmol) を添加した。2 時間後、混合物をジクロルメタン (20 mL) で希釈し、DCM と 1 M クエン酸溶液間で分配させた。収集した有機相を水で洗浄し、蒸発させ、少量の乾燥アセトニトリルを用いた反復共蒸発により乾燥させた。

【0504】

### d) 化合物 7-3 および Mab (オマリズマブ) のコンジュゲーション。

2 mg の 7-3 を含む DMSO (200  $\mu$ L) の原液を調製した。一部 (20  $\mu$ L、0.25  $\mu$ mol) を、HEPES (0.2 M、pH 7.4) に溶解したオマリズマブ (2 mg、0.04  $\mu$ mol) に添加し、反応混合物を氷上で 1 時間インキュベートした。反応を酢酸 (5  $\mu$ L) の添加により中止させ、高分子フラクション成分をゲル浸透クロマトグラフィーにより、Zorbax 450 カラム上で、リン酸緩衝液 (0.05 M、pH 7.0) を溶離液として使用して単離した。単離した材料は pH 7.4 で明らかに分解し、

低分子成分となり、これはダブル標識に典型的な光学特性を示した。

【0505】

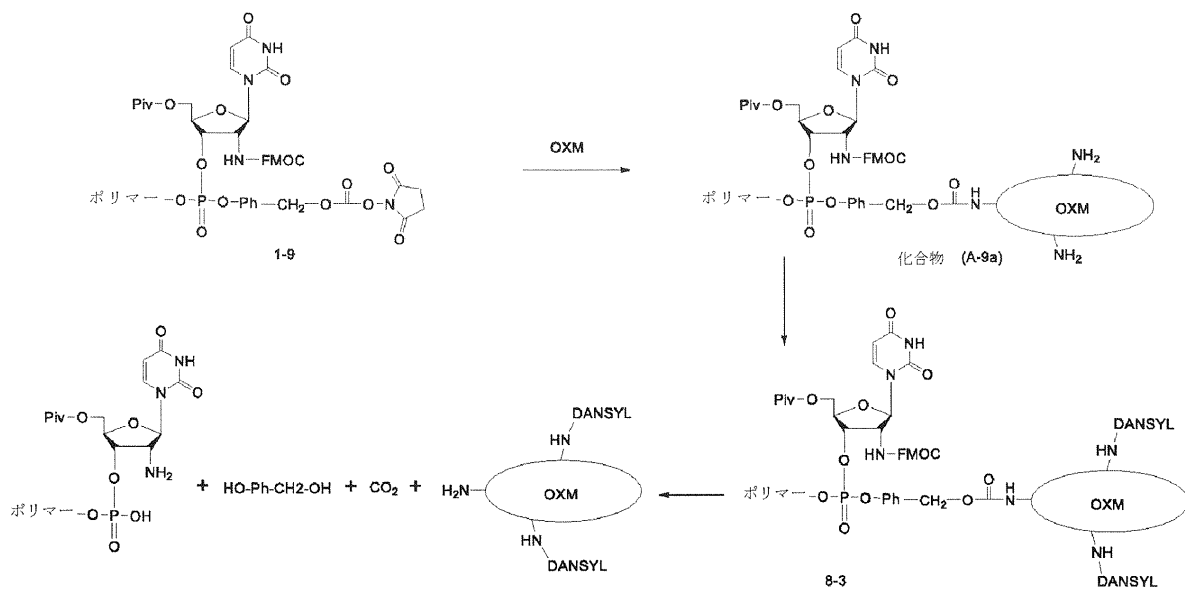
実施例7．ペプチド－PEGコンジュゲートの制御された遊離の研究

比較的大きなPEG部および小ペプチドからなるコンジュゲートの開裂の研究により別の型の困難が示される。そのため、ペプチド遊離の研究は、標識がより小さな成分上に置かれると、実施するのが最も易くなる。

【0506】

下記スキームでは、NHS活性基で置換された、β－脱離N－FMOC基置換ホストリエステル1－9（3mol．eq）を、実施例6に記載される方法および手順を使用して、37アミノ酸長ペプチドオキシントモジュリン（OXM）（4mg）と反応させた。

【化211】



【0507】

3時間後、過剰のダンシルクロリド（20mol．Eq）を含むアセトニトリルを化合物A－9aに添加し、混合物を12時間0℃でインキュベートし、続いて、0．1Mグリシンを含む同じ緩衝液を添加し、反応を停止させた。混合物を分取によりZorbax GP450 HPLCカラム上で分析し、精製し、高分子ダンシル含有フラクション（8－3）を収集した。

【0508】

この材料は、0．2Mリン酸緩衝液pH8を用いた37℃での処理で分解し、より低いMWを有し、ダンシル標識を含むフラクションが形成されることがさらに示された。

【0509】

実施例8．酵素条件下で加水分解するエステル開裂可能部分を有するペグ化薬物コンジュゲートの合成

10

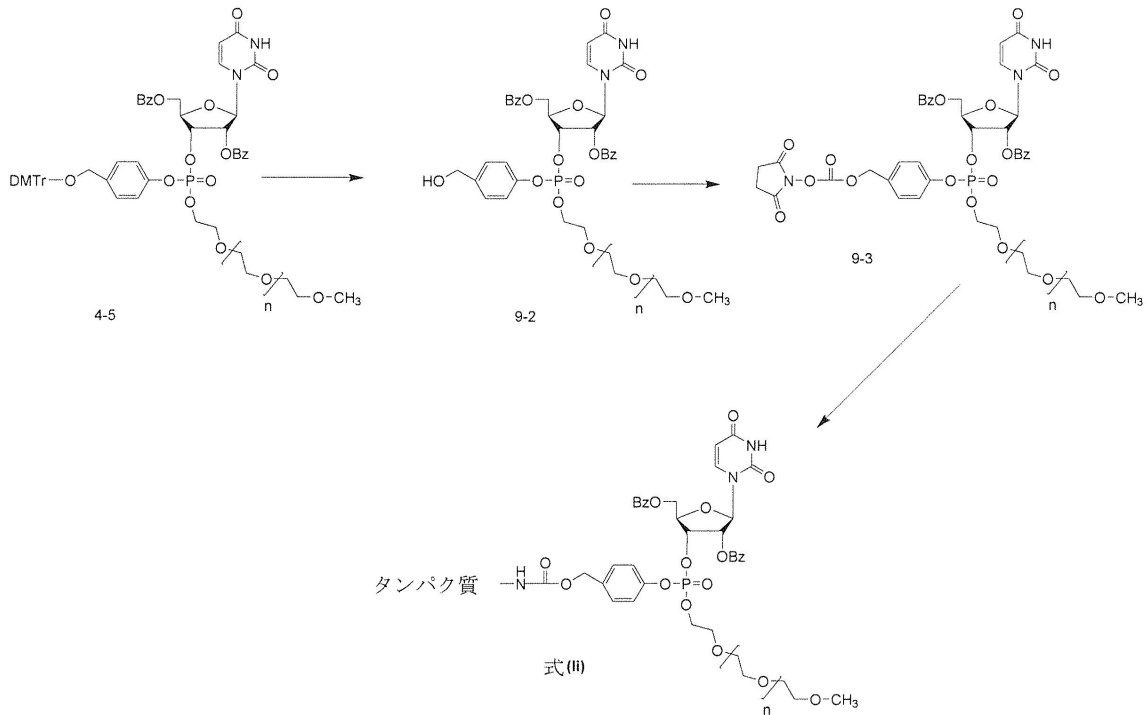
20

30

40

50

## 【化 2 1 2】



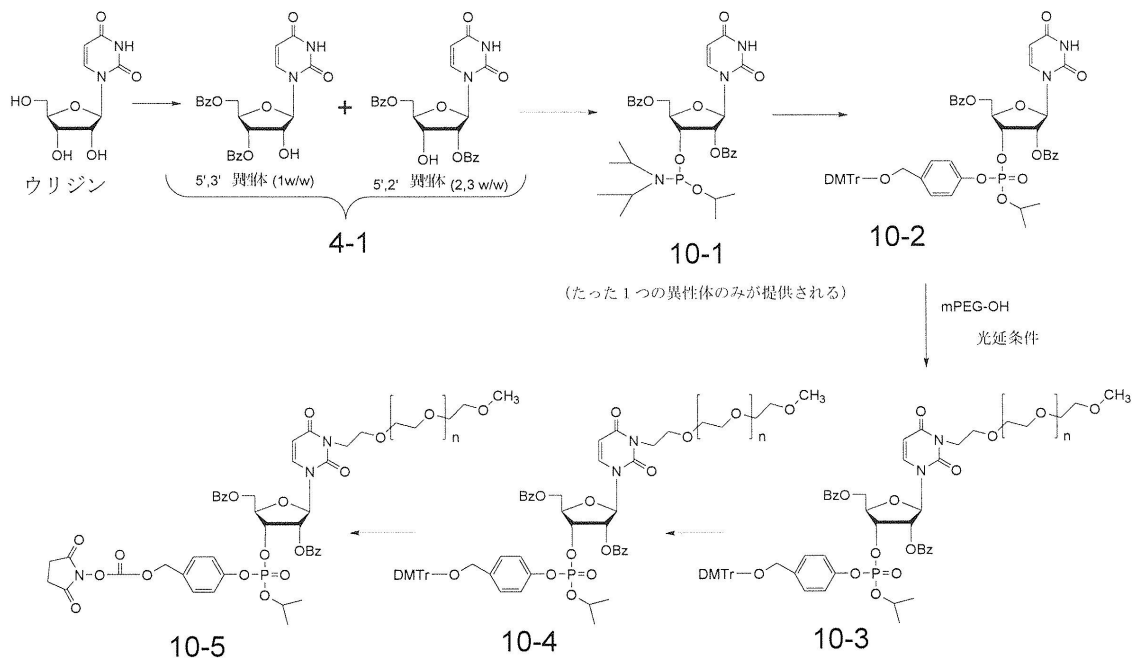
10

20

## 【 0 5 1 0】

実施例 9．ペグ化核酸塩基および酵素条件下で加水分解するエステル開裂可能部分を有するコンジュゲートの合成

## 【化 2 1 3】



30

40

## 【 0 5 1 1】

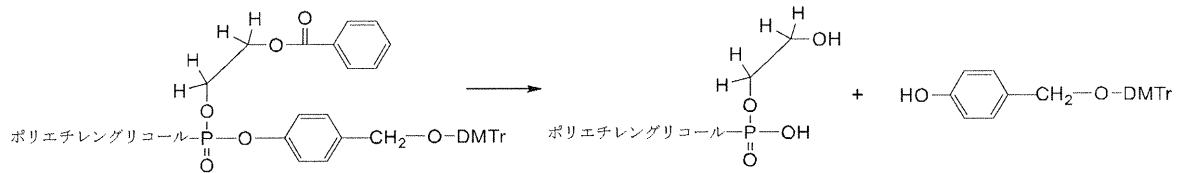
実施例 10．アルカリまたは酵素条件下でのペグ化コンジュゲートの分解

a) 酵素に不安定な基を有する化合物についての開裂速度の研究

この実施例は開裂可能基がベンゾイルエステルである状況を記載し、それは、0.1 U/mL のブタ肝臓エステラーゼを含む 0.1 M リン酸緩衝液 pH 7.5 を用いた処理で加水分解される。

50

## 【化 2 1 4】



## 【0 5 1 2】

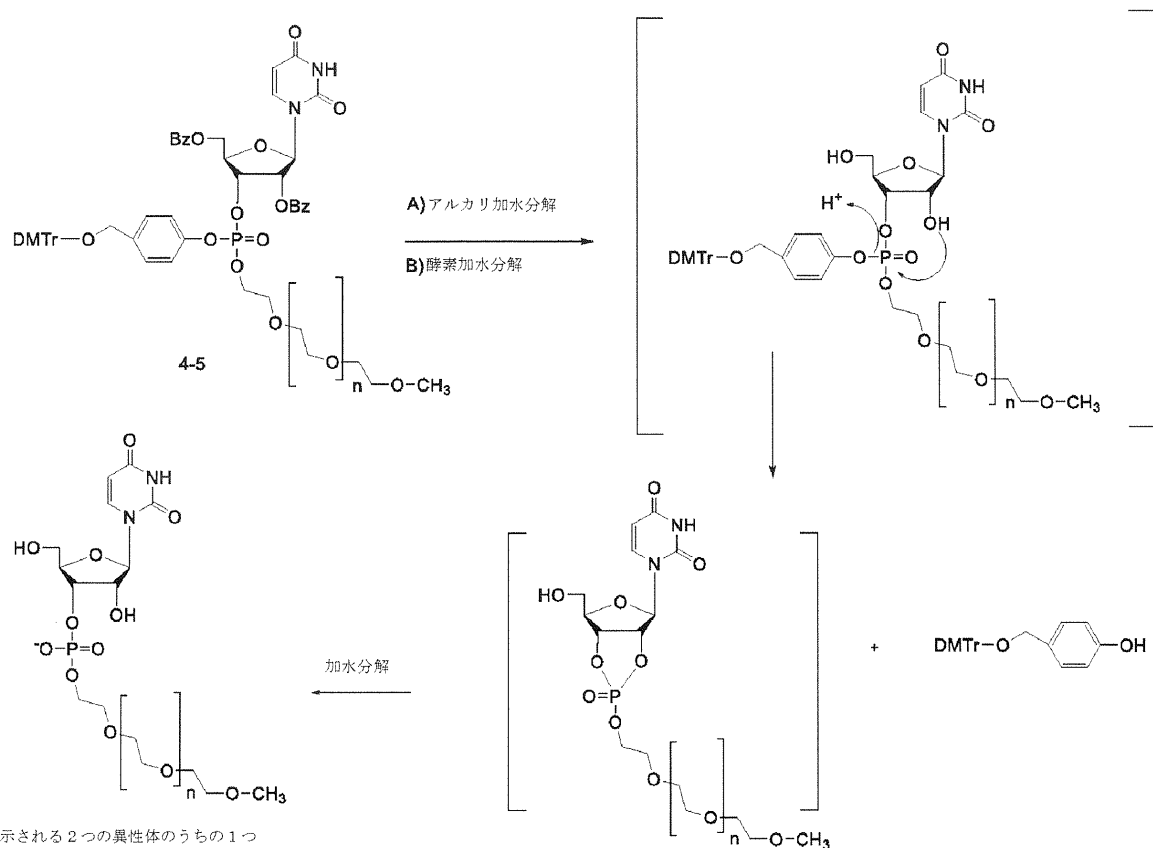
開始材料および開裂生成物の1つトリチル化ヒドロキシベンジルアルコールは容易に、HPLCにより追跡することができる。この実験の結果図1に示される。

10

## 【0 5 1 3】

コンジュゲート開裂のメカニズムはここでは、リボヌクレオシドの隣接ジオール系に基づく開始材料を用いて実施された、同様の手順を示すことにより説明される。

## 【化 2 1 5】



20

30

## 【0 5 1 4】

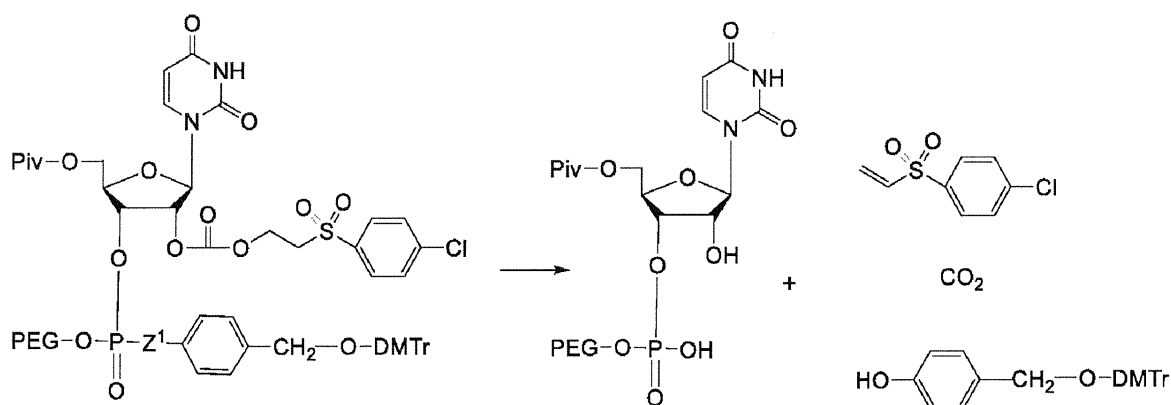
b) β-脱離手順における不安定な基を有する化合物についての開裂速度の研究

40

この開裂モデルは、弱塩基に対してさえ感受性のある、プロトンがC P S C分子のβ-位から除去することができるクロロ-P S E C基により例示される。これらの研究は生理的pH環境をシミュレートする、0.3 M トリス緩衝液 pH 7.4 および pH 8.0 中、37℃で実施された。

50

【化 2 1 6】



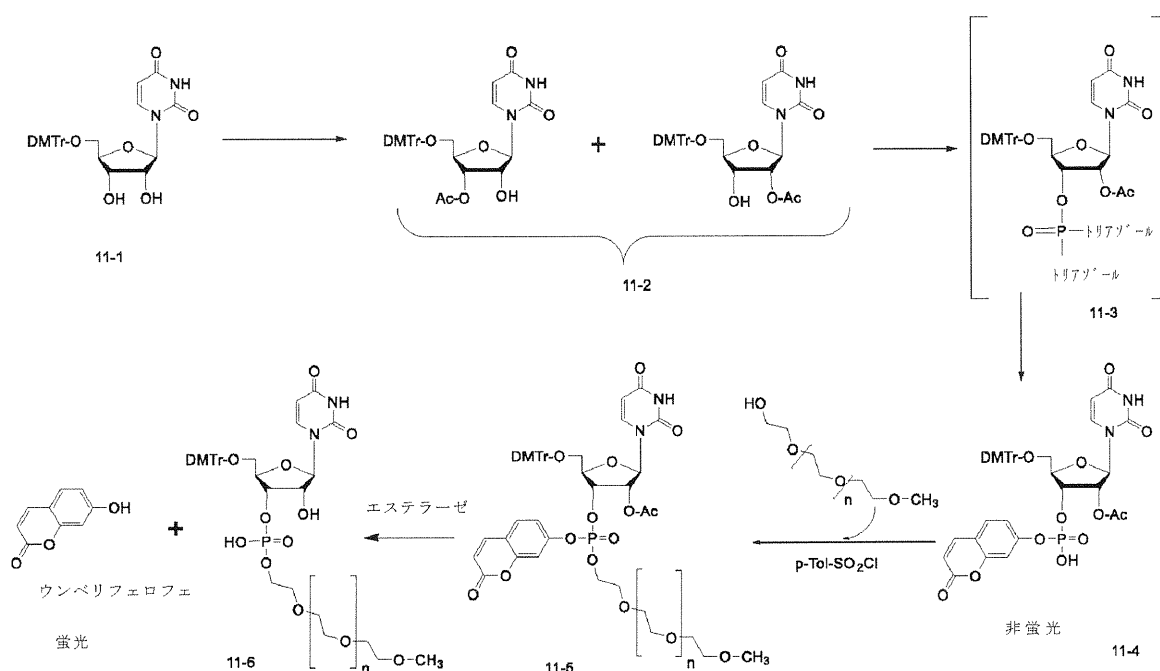
この実験の結果は図 2 に示される。

**【 0 5 1 5 】**

c) ウンベリフェロフェ (umbelliferofe) 含有ペグ化コンジュゲートの加水分解

ホスホトリエステルの開裂の加水分解性部分 E の型への依存性の研究は、脱離基が開始材料に存在しない特性を有する場合、および、この特性が容易にかつ高感度で研究することができる場合、効率的に実施することができる。親化合物に存在しない蛍光の発生はそのようなプロセスの一例である。よって、ビスートリアゾリドのウンベリフェロフェ (umbelliferone) との反応、続いて形成されたホスホジエステルの PEG ホスホトリエステルへの変換がここでは、5'-DMTr-2'/3'-アセチルウリジンを開始材料として使用する反応において説明される。必然的に、開始材料は両方の異性体の混合物であるが、これは最終開裂反応に影響することは見出されなかった。化合物 11-4 または 11-5 におけるように結合したウンベリフェロンは実際には非蛍光であり、ホスホトリエステル基から開裂された後にのみ蛍光となる。

【化 2 1 7】



**【 0 5 1 6 】**

工程 1. 5'-O-DMTr ウリジン 11-1 (1.1 g、2 mmol) を乾燥ピリジンを用いて共蒸発させ、ピリジン (20 mL) に溶解し、氷浴中で冷却した。ジクロロメタ

ンで希釈した無水酢酸（2 mmol）を、激しく攪拌しながら、ヌクレオシド溶液に徐々に1滴ずつ添加した。さらに60分攪拌した後、混合物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム溶液の間で分配させ、有機相を蒸発させ、次いで、トルエンを用いて共蒸発させ、両方の位置異性体11-2を含むフラクションをシリカゲルクロマトグラフィー後に単離した。生成物を白色フォームの形態で得た。収率（765 mg、65%）。

【0517】

工程2．化合物11-2（0.59 g、1 mmol）を、ピリジンを用いた共蒸発により乾燥させ、アセトニトリル（3 mL）に溶解し、これらの実施例に記載されるように得られた0.2 Mホスホリルトリスートリアゾリド（5 mL、1 mmol）に添加した。反応混合物を60分間攪拌し、アセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させたウンベリフェロン（0.24 g、1.5 mmol）を添加した。混合物をRTで4時間攪拌し、1 M重炭酸トリエチルアンモニウム（5 mL）の添加により反応停止させ、続いて、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液の間で分配させた。収集した抽出物を蒸発させ、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー分離を使用して、化合物11-4のトリエチルアンモニウム塩を淡黄色フォームとして得た。収率（475 mg、52%）。

【0518】

工程3．ホスホジエステル11-4（40 mg、0.044 mmol）、mPEG 20 kDa（2 g、0.1 mmol）および1-メチルイミダゾール（82 mg、1.0 mmol）を乾燥アセトニトリル（3×10 mL）からの共蒸発により乾燥させ、アセトニトリル（3 mL）に溶解し、メシチレンスルホニルクロリド（0.11 g、0.5 mmol）を添加した。混合物をRTで24時間攪拌し、蒸発させ、前に記載されたようにイソプロパノールから結晶化させた。最終生成物11-5を、分取RP HPLCにより、溶離のためにアセトニトリルの勾配を使用して単離した。溶離した材料を蒸発させ、（小体積の）イソプロパノールから結晶化させ、真空で乾燥させ-白色粉末11-5を（440 mg、21%）で得た。

【0519】

工程4．この非蛍光材料11-5は遊離ウンベリフェロンの遊離で明確な蛍光を発した。そのため、酵素触媒される遊離プロセスは、蛍光光度計内に配置したキュベット内で、Ex<sub>325</sub>およびEm<sub>450</sub>バンドを用い、ブタ肝臓エステラーゼを含む緩衝液を使用してオンラインで、または37℃でインキュベートされたヒト血清（天然でいくつかのエステラーゼを含む）に基質11-5を添加した後直接、追跡することができる。

【0520】

ベンゾイルエステル基の加水分解および遊離ウンベリフェロンのその後の再生もまた、純粋に化学的様式で、pH 10以上での加水分解により達成することができる。

【0521】

e) フルオレセイン含有ペグ化コンジュゲートの加水分解

10

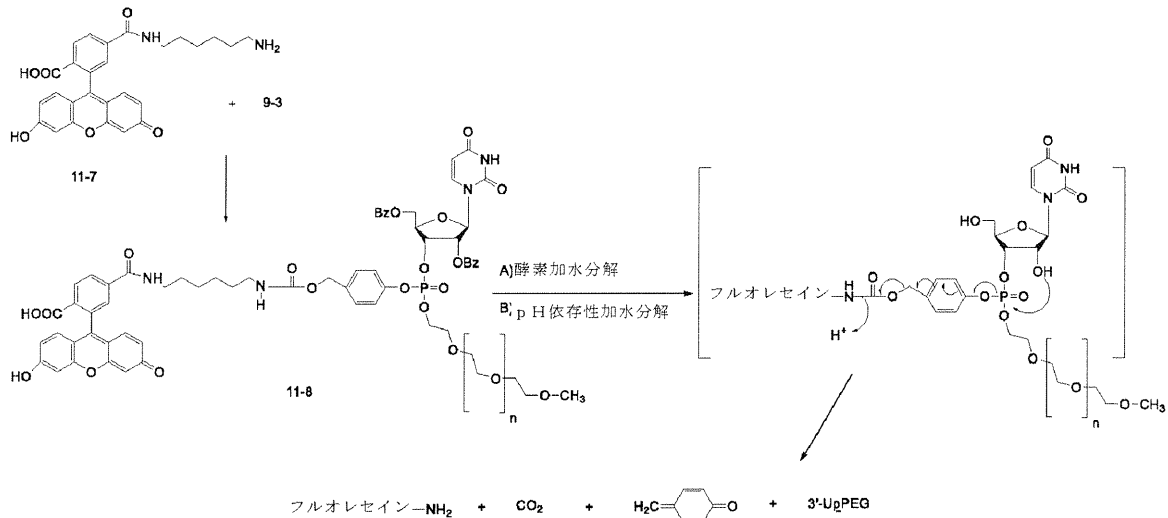
20

30

40

50

## 【化 2 1 8】



10

## 【 0 5 2 2】

## i) アミノヘキシル-カルボキシフルオレセインアミド 11-7 の合成

ジピバロイルフルオレセインの単一異性体を THF に懸濁させ、クロロギ酸イソブチル (1.2 eq) を一度に添加した。開始材料が溶解すると、混合物をさらに 2 時間 RT で攪拌し、1, 6-ジアミノヘキサン (6 eq) を一度に添加した。反応混合物を 1 時間維持し、濃アンモニア水を添加した (1 mmol の開始材料あたり 20 mL)。ピバロイル基の加水分解を室温で一晩実施し、全ての揮発性溶媒を蒸発させた。フルオレセイン 11-7 の純粋アミノ-誘導体を、分取 RP 18 HPLC クロマトグラフィーにより、TEAA 緩衝液およびアセトニトリルの勾配を使用して得た。

20

## 【 0 5 2 3】

## ii) 遊離可能フルオレセイン-PEG コンジュゲート 11-8 の合成

NHS-活性化 PEG 誘導体 9-3 (100 mg、5 μmol) を、アミノヘキシル-フルオレセイン 11-7 (5 mg、10 μmol) を含む HEPES 緩衝液 (0.2 M、pH 8.3) の溶液に 0°C で添加し、混合物をこの温度で 5 時間ゆっくり攪拌した。反応混合物を分析用 RP 18 HPLC システムで分析し、化合物 11-8 を、このカラムの分取バージョンを使用して精製した。

30

## 【 0 5 2 4】

別の手順：化合物 4-5 (100 mg、5 μmol) を、乾燥アセトニトリル (3 × 1 mL) を用いた共蒸発により乾燥させ、ジクロロメタン (0.5 mL) に溶解し、1.4 M ホスゲンを含むトルエン (0.5 mL) を添加した。反応混合物を RT で 90 分間インキュベートし、全ての揮発性物質を蒸発させた。残渣をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解し、この溶液を、激しく攪拌させた 1-アミノヘキシル-6-アミドフルオレセイン (5 mg、10 μmol) を含むピリジン (2 mL) / 0.2 M 重炭酸ナトリウム (2 mL) の溶液に添加した。30 分後、反応混合物を蒸発させ、数回アセトニトリルを用いて共蒸発させ、生成物を、少量のイソプロパノール (5 mL) から結晶化させ、黄色固体を得た。純粋材料 11-8 を分取 RP HPLC により単離し、これは特有のフルオレセイン吸光度、PEG 誘導体に特有の HPLC ピークの幅広さを示した。収率 (31 mg、29%)。

40

## 【 0 5 2 5】

iii) フルオレセイン-PEG コンジュゲート 11-8 の試料を、0.1 単位/mL のブタ肝臓エステラーゼを含むリン酸緩衝液 (0.2 M、pH 7.5) に溶解した。混合物を 36°C でインキュベートし、試料を取り、Zorbax GF450 HPLC カラム上で、10% アセトニトリルを添加したリン酸緩衝液 0.05 M を用いて、蛍光検出 (Ex 485 nm、Em 520 nm) を使用して分析した。開始材料の高分子ピークおよび遊

50

離生成物の低分子ピークは容易に分離し、定量することができた。加えて、このプロセスは標準逆相クロマトグラフィーを使用してモニタすることができた。

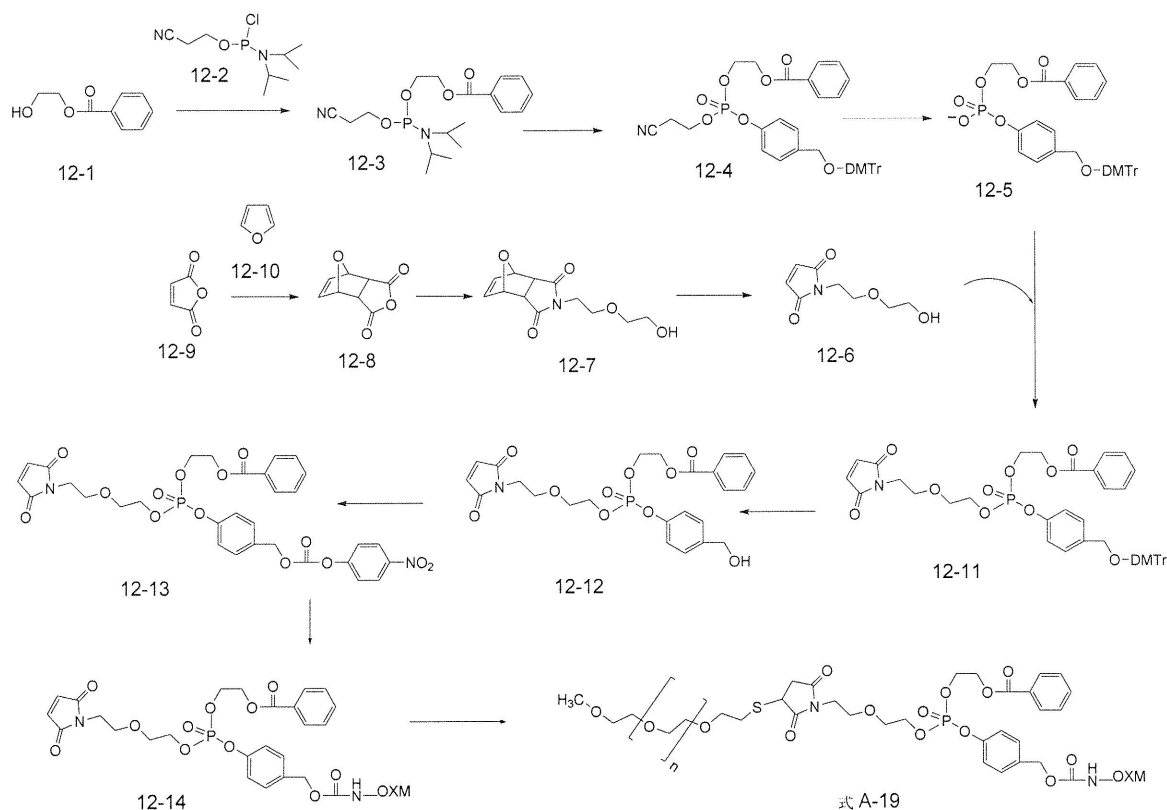
#### 【0526】

単離した材料 11-8 はエステラーゼを用いた処理で、ヒト血清とのインキュベーションでフルオレセインを遊離した。反応は HPLC により研究することができ、開始材料および生成物のどちらも、それらの蛍光のモニタリングにより、開始材料では  $E_{x325}$  バンドおよびその開裂の蛍光生成物では  $E_{m450}$  バンドを使用して検出することができる。

#### 【0527】

実施例 11. 開裂可能部分としてのエステルおよびマレイミド連結基を有する固相コンジュゲートペプチドの 2 工程ペグ化

#### 【化 219】



#### a) 中間体 12-3 の調製

エチレングリコール 12-1 のモノベンゾイルエステル (1.0 g、6.0 mmol) を、乾燥アセトニトリル (50 mL) を用いて共蒸発させ、乾燥ジクロロメタン (30 mL) に溶解し、トリエチルアミン (3.34 mL、24 mmol)、続いてクロロ (2-シアノエトキシ)-N,N-ジイソプロピルアミノホスフィン 12-2 (2.13 g、9.0 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 30 分間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウムの添加により反応停止させ、ジクロロメタンにより抽出した。蒸発させた有機相を、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、ヘキサン/酢酸エチル/トリエチルアミン 60:40:2 を溶媒として使用して精製した。生成物 12-3 を油の形態で得た。収率 (2.11 g、96%)。

#### 【0528】

#### b) 中間体 12-4 の調製

Tet. Lett. 42, 2001, 3669-3672 に従い調製されたジメトキシトリチルオキシ-4-ヒドロキシベンジルアルコール (1.84 g、4.43 mmol)、および化合物 12-3 (2.11 g、5.76 mmol) を一緒に乾燥アセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させた。残渣を乾燥アセトニトリル (45 mL) に溶解

し、4, 5-ジシアノイミダゾール (1.57 g、13.3 mmol) を添加した。混合物をRTで30分間攪拌し、乾燥トリエチルヒドロジェンペルオキシドを含むトルエン (8 mL) の30%溶液を添加した。酸化は15分で進行し、全ての揮発性物質を蒸発させた。残渣をトルエンを用いて共蒸発させ、フラッシュシリカゲルクロマトグラフにかけ、生成物12-4を無色油として得た。収率 (1.32 g、39%)。

【0529】

c) 中間体12-5の調製

ホスホトリエステル12-4 (1.2 g、0.17 mmol) を、乾燥アセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させ、アセトニトリル (20 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (4.5 mL、26 mmol) を添加した。混合物を室温RTで攪拌した。薄層クロマトグラフィー (TLC) 分析がホスホジエステル12-5へのその完全変換を示した時 (15時間)、混合物を蒸発させ、トルエンから共蒸発させ、油性残渣を得た。収率 (1.27 g、95%)。

【0530】

d) 中間体12-6の調製

無水マレイン酸12-9 (10 g、0.102 mol) およびフラン12-10 (7.0 g、7.5 mL、0.103 mol) を、Macromolecules 2008, 41, 719-726に記載されるようにトルエン (50 mL) に溶解し、20時間RTで攪拌した。形成された結晶Diels-Alder (D-A) 付加物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した。収率 (7.55 g、45%)。

【0531】

メタノール (15 mL) に懸濁させたこのD-A付加物12-8 (7.5 g、0.045 mol) に、2-(2-アミノエトキシ) エタノール (4.73 g、0.045 mol) を少しずつ添加した。発熱反応により透明溶液が得られ、これをさらに5時間還流させ、蒸発させた。残留材料を、シリカゲル上で純粋酢酸エチルを油性溶離剤として使用して、フラッシュクロマトグラフにかけた。溶離した材料を、過マンガン酸塩溶液による噴霧後にTLCプレート上で可視化した。所望のヒドロキシイミド12-7を無色油の形態で単離した。収率 (4.5 g、40%)。

【0532】

このイミド12-7 (4.5 g、17.8 mmol) をトルエンに溶解し、7時間還流させ、逆Diels-Alder反応となり、化合物12-6の形成が得られ、これを、酢酸エチルを溶離液として使用する短いシリカゲルカラムクロマトグラフィー後に単離した。収率 (1.34 g、41%)。

【0533】

e) 中間体12-11の調製

ホスホジエステル12-5 (200 mg、0.255 mmol) および化合物12-6 (34 mg、0.182 mmol) およびメチルイミダゾール (60 mg、0.728 mmol) を、乾燥アセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させた。残渣を乾燥アセトニトリル (3 mL) に溶解し、メシチレンスルホンクロリド (80 mg、0.364 mmol) を一度に添加した。この混合物を60分間RTで攪拌し、TLC分析がホスホジエステル12-5の完全消費および高Rf生成物の形成を示した時に、反応混合物をメタノール (1 mL、30分) で反応停止させ、DCMによる飽和重炭酸ナトリウム溶液からの抽出によりワークアップした。蒸発させた有機相を、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、溶離のために酢酸エチル (30~75%) を含むヘキサンの勾配を使用して、シリカゲルカラムクロマトグラフにかけた。生成物12-11を油として得た。収率 (50 mg、33%)。

【0534】

f) 中間体12-13の調製

トリチル化ホスホトリエステル12-11 (45 mg、0.055 mmol) を80%酢酸水溶液で2時間、RTで処理した。TLC分析が、開始材料の完全脱トリチルおよび

10

20

30

40

50

非トリチル化生成物 12-12 の形成を示した時、全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣を、乾燥ピリジンを用いた 3 回共蒸発により乾燥させた。得られた材料を、ピリジン (25  $\mu$ L) を添加したジクロロメタン (1.5 mL) に溶解し、クロロギ酸 p-ニトロフェニル (18 mg、0.09 mmol) を添加し、混合物を RT で 12 時間攪拌した。ワークアップ手順は、水とジクロロメタンの間での反応混合物の分配、有機相のブラインによる抽出および固体硫酸ナトリウムに通す濾過による有機相の乾燥から構成された。最後に、生成物 12-13 を、溶離液としてエタノール (0~2%) を含むジクロロメタンの勾配を使用する、シリカゲルカラムクロマトグラフィー後に単離した。収率 (31 mg、82%)。

#### 【0535】

g) オキシントモジュリンおよび PEG のエステラーゼ-開裂可能なコンジュゲートの合成 (30k)。

37-アミノ酸長ペプチドオキシントモジュリンを FMOC 手順に従い、固体支持体上で合成し、支持体上でピペリジン/DMF により処理し、末端アミノ基を遊離させた。3  $\mu$ mol の純粋ペプチドに対応する量の支持体を引き出し、乾燥ピリジン (5 mL) に懸濁させ、蒸発乾固させた。残渣を乾燥 DMF (2 mL) に懸濁させ、試薬 12-13 (10  $\mu$ mol) の DMF 溶液 (0.5 mL) を添加した。混合物を RT で 2 日間時々振盪させて維持し、固体材料を黄色反応混合物から濾過して除去した。ポリスチレン粒子をフィルタ上で、DMF、メタノール、次いでアセトニトリルによりさらに洗浄し、乾燥させた。

#### 【0536】

トリフルオロ酢酸 (4.5 mL)、トリエチルシラン (0.4 mL) および水 (0.1 mL) からなる脱保護混合物を固相結合材料に添加し、ペプチドの酸性脱保護を 2 時間 RT で進行させた。全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣を MeCN および水 1:1 の混合物に懸濁させ、濾過し、濾液を真空で蒸発させた。生成物を、Phenomenex 5  $\mu$ m 10  $\times$  250 mm カラム上で、アセトニトリル (20~50%) を含む 0.1% TFA 溶液の勾配を使用して実施した RP 18 HPLC により単離した。適切なフラクションを単離し、真空で蒸発させた。残留材料を質量分析計により分析し、質量 4995.45 を有する分子の存在が示され、これは予想される生成物 12-14 の質量と正確に対応した。

#### 【0537】

最終コンジュゲーションを 0.2 M リン酸緩衝液 pH 6.2 (3 mL) 中で、mPEG-SH (30k) (120 mg、4  $\mu$ mol) を添加することにより実施した。混合物を RT で 2 時間インキュベートし、上記 HPLC システムを用いて精製した。より長い保持時間を有する PEG-コンジュゲートは、残留開始材料からきちんと溶離する。収集したフラクションを真空で蒸発させ、51 mg のコンジュゲート A-19 が白色固体の形態で残った。収率 (51 mg、49% based on OXM)。

#### 【0538】

h) コンジュゲート A-19 からの OXM の遊離

コンジュゲート A-19 (4 mg) を 0.1 M リン酸緩衝液 (pH 7.4、0.8 mL) に溶解し、化学的にかつ酵素的に不活性な物質 3'-メチルチオメチルチミジンを、HPLC 定量化のための内部標準として使用するのに好適な量で添加した。この混合物にブタ肝臓エステラーゼ (Sigma) (1.5 単位、100 mL の上記緩衝液中) を添加し、混合物を 37°C でインキュベートした。異なる時点で、100 mL の反応混合物を引き出し、アセトニトリル (200 mL) と混合し、乳白色懸濁液を遠心分離し、透明上清を除去し、真空濃縮し、HPLC により、セクション g) に記載される溶離条件を使用して分析した。収集したデータにより、OXM-コンジュゲートはエステラーゼによるその処理で分解し、天然の非修飾オキシントモジュリンが遊離されることが明らかに示される。

#### 【0539】

実施例 12a. pH-開裂可能な、マレイミド-置換された、アミノウリジン系、反応性ホスホトリエステルの合成

10

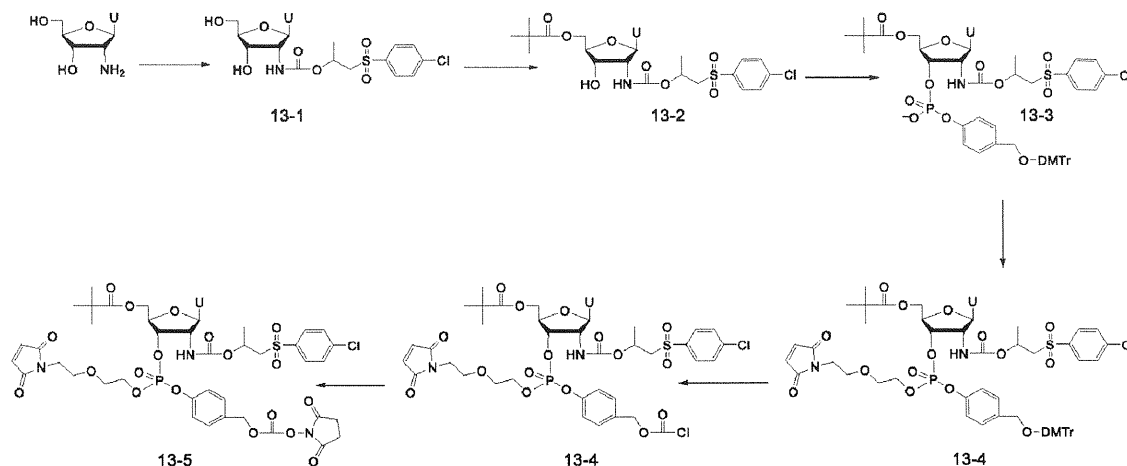
20

30

40

50

## 【化 2 2 0】



工程 1. 4-クロロフェニルスルホニルプロプ-2-イルクロロホルマート、ならびに同様のクロロホルマートを、標準文献プロトコルに従い調製した。この試薬 (2.8 g、9.9 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶解し、2'-アミノウリジン (2.29 g、9.42 mmol) を含む 0.75 M 重炭酸ナトリウム (25 mL、19 mmol) およびジオキサン (5 mL) の溶液に、冷却のために氷浴を使用して、1 滴ずつ添加した。60 分後、ブラインを反応混合物中に添加し、それをジクロロメタン/エタノール 4:1 で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させた。残留油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、適切なフラクションの蒸発後、純粋生成物 13-1 をフォームの形態で得た。収率 (3.1 g、65%)。

## 【0540】

工程 2. 遊離プロセスに関与しない 5'-OH の保護は、そのピバロイル化により最も良好に実施されることが見出された。よって、化合物 13-1 (3.0 g、6.1 mmol) を、乾燥ピリジンを用いた共蒸発により乾燥させ、ピリジンおよびジクロロメタン 1:1 の混合物 (20 mL) に溶解した。この攪拌溶液に、ジクロロメタン (5 mL) に溶解したピバロイルクロリド (0.79 mL、6.4 mmol) を 0°C で徐々に添加し、混合物を RT で 15 時間攪拌した。反応物をメタノールで反応停止させ、30 分後、それを 0.2 M リン酸塩 pH 7.0 とジクロロメタンの間で分配させた。得られた油を、溶離液としてメタノール (1-4%) を含むジクロロメタンの勾配を使用して、シリカゲルクロマトグラフにかけ、生成物 13-2 を白色フォームの形態で得た。収率 (2.54 g、71%)。

## 【0541】

工程 3. ホスホリルトリス-トリアゾリドのアセトニトリル溶液 (0.2 M) を文献手順 Tet Lett. 21, 1980, 2935-2936 に従い、得た。この試薬 (9.6 mL、1.92 mmol) に、MeCN (4 mL) およびピリジン (2 mL) に溶解した乾燥 4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)フェノールを 1 滴ずつ添加した。反応混合物を RT で 60 分間攪拌し、続いて、化合物 13-2 (1.0 g、1.74 mmol) を添加した。この反応の第 2 の工程は 15 時間進行し、反応混合物を重炭酸トリエチルアンモニウム溶液 (0.1 M) の添加により、数滴の酢酸を 100 mL の緩衝液に添加することにより pH を 7~7.5 に調整して、反応停止させた。混合物をジクロロメタンで抽出し、トルエンを用いた共蒸発により乾燥させ、エタノールを含むジクロロメタンおよびピリジン (0.2%) の段階的 (0~20%) 勾配を使用して精製した。適切なフラクションの蒸発および真空乾燥後、ホスホジエステル 13-3 のトリエチルアンモニウム塩を白色フォームとして得た。収率 (0.92 g、45%)。

## 【0542】

工程 4. ホスホジエステル 13-3 (260 mg、0.221 mmol)、化合物 12-6 (37 mg、0.201 mmol)、N-メチルイミダゾール (112  $\mu$ L、1.407 mmol) およびメシチレンスルホニルクロリド (132 mg、0.602 mmol) をこれらの実施例において前に記載される方法に従う縮合反応において使用した。混合物を反応させ、生成化合物 13-3 を、エタノール (0~2%) を含むジクロロメタンの勾配を、シリカゲルクロマトグラフィー中に溶離のために使用したことを除き記載されるように単離した。収率 (82 mg、30%)。

【0543】

工程 5. トリチル化ホスホトリエステル 13-3 (60 mg、48  $\mu$ mol) をホスゲン 15 wt% を含むトルエン (4.8 mmol) で 2 時間 RT で処理し、その時間の間、13-3 を完全に脱トリチル化させ、クロロホルムに変換させた。全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣を 2 回乾燥トルエンで共蒸発させ、粗 13-4 を得た。粗クロロホルム 13-4 を乾燥 THF に溶解し、次いで、N-ヒドロキシスクシンイミド (55 mg、0.48 mmol) を添加し、続いて、乾燥ピリジン (194  $\mu$ L、2.4 mmol) を添加し、次いで、混合物を 2 時間 RT で攪拌した。沈殿物を遠心分離により除去し、上清を蒸発乾固させ、粗 NHS-カーボネート化合物 13-5 を得た。

【0544】

実施例 12b. オキシントモジュリンおよび PEG (30 kDa) の pH に不安定なコンジュゲートの合成

オキシントモジュリンおよび試薬 13-5 の固相コンジュゲーションを、これらの実施例において全く前に記載されたように実施し、コンジュゲートを得た。

【0545】

粗 NHS-カーボネート化合物 13-5 (48  $\mu$ mol) を含む乾燥 DMF (0.5 mL および 0.075 mL ピリジン) を、120 mg の固相担持ペプチド (3.7  $\mu$ mol 純粋ペプチドに対応する) と、16 時間 RT で反応させた。

【0546】

支持体を DMF (3  $\times$  1 mL) で、次いで、最後にジエチルエーテル (2 mL) で洗浄した。誘導体化ペプチドの開裂、TFA によるその脱保護およびカップリング生成物の RP 18 HPLC による分離をこれらの実施例において前に記載されたように実施した。単離した材料を質量分析により、正確な質量 5418.30 m/z を有するものと分析した。

【0547】

このマレイニミド (maleinimido) 基の最終コンジュゲーションは、オキシントモジュリン (1.2 mg、0.22  $\mu$ mol) を mPEG-SH (30 kDa) (13 mg、0.44 mmol) と連結させ、最終 mPEG-ホスホトリエステル-オキシントモジュリンコンジュゲートの単離を、前の実施例と同様に実施し、5.5 mg のコンジュゲート (70%) を白色固体の形態で得た。

【0548】

実施例 12c. mPEG-ホスホトリエステル-オキシントモジュリンコンジュゲートの試験

実施例 13b からの、約 1 mg の mPEG-ホスホトリエステル-オキシントモジュリンコンジュゲートを 1 mL の 20% アセトニトリルを含む 0.3 M トリス緩衝液に pH 8.0 (37°C) で溶解し、37°C の水浴中でインキュベートした。各時点で、100 mL アリコートを取り、1 M AcOH による pH 4~5 での酸性化により反応停止させ、HPLC 上への注入まで保存した。pH 8 での開裂反応に続いて、開始コンジュゲートの消失および遊離オキシントモジュリンの形成のモニタリングを実施した。多くの適用について、ポリマーで修飾された医薬品は、1 時間~1 日の半減期を示すことが望まれる。そのため、3.3 時間の測定された pH 8 半減期 ( $T_{1/2}$ )、および 13.2 時間の推定される pH 7 半減期はどちらも、医学的に有望であると考えられる。

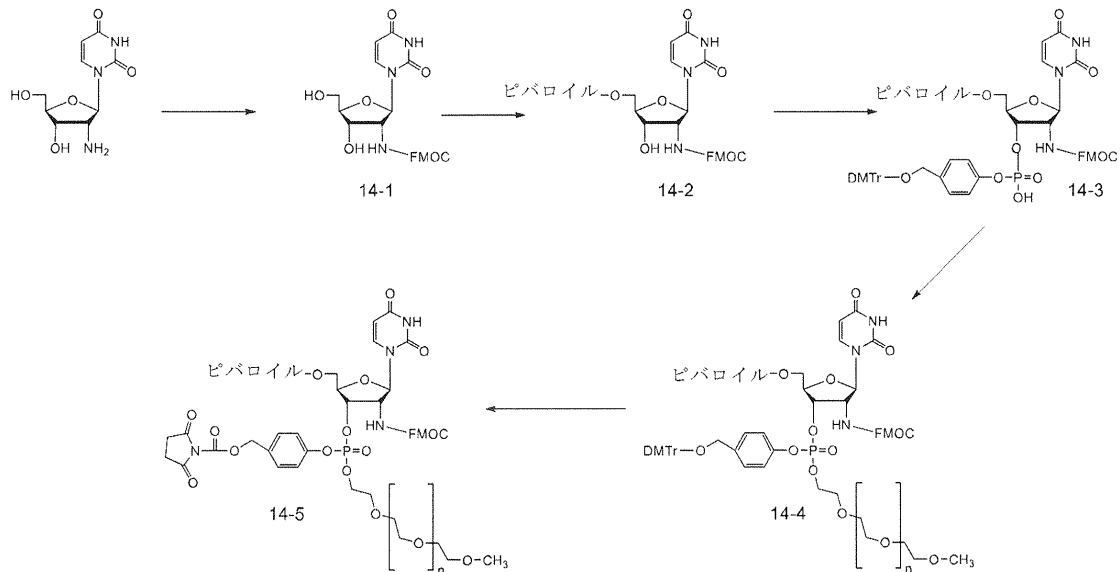
【0549】

遊離の動力的結果は図 3 に示される。T<sub>1/2</sub>は約 3.3 時間であると決定した。pH 7.4 では、 $3.3 \times 4 = 13.2$  時間であると計算された。

【0550】

実施例 13. 塩基に不安定な、ペグ化反応性ホスホトリエステルの合成

【化 221】



工程 1. アミノウリジン (1 g、4.11 mmol) を 1 M 重炭酸ナトリウム (12 mL) に溶解し、混合物を氷浴中で冷却した。この混合物に、乾燥ジオキサン (10 mL) に溶解した Fmoc-Cl (1.06 g、4.11 mmol) を 1 滴ずつ添加した。追加の水およびジオキサンを微細な懸濁液が得られるまで添加し、混合物を 2 時間攪拌した。冷却を除去し、ジオキサンのほとんどを蒸発させ、水を添加し、水溶液をジクロロメタンで抽出し、これを硫酸ナトリウムに通して乾燥させ、蒸発させた。得られたフォームを 2% メタノールを含むジクロロメタン (5 mL) で処理し、これにより、標題生成物の結晶化が得られた。ジエチルエーテル (50 mL) を添加し、白色固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、生成物 14-1 を得た。収率 (1.15 g、60%)。

【0551】

工程 2. 化合物 14-1 (1 g、2.15 mmol) を乾燥ピリジン (2 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。ジクロロメタン (2 mL) に溶解したピバロイルクロリド (0.28 mL、2.25 mmol) を、激しく攪拌しながら徐々に 1 滴ずつ添加し、混合物を 10 分間 0℃で攪拌し、次いで、室温で一晩攪拌した。反応混合物をエタノールで反応停止させ、ロータリー・エバポレーター上で濃縮させ、20% メタノールを含むジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させ、有機相を硫酸ナトリウムに通して乾燥させ、蒸発させ、残渣を、トルエンを用いて共蒸発させた。標題生成物 14-2 を、10% エタノールを含むメタノールから結晶化させた。収率 (461 mg、39%)。

【0552】

工程 3. 化合物 14-2 (100 mg、0.182 mmol) を乾燥ピリジン (0.5 mL) に溶解し、ホスホトリシアゾリド (1 mL) の冷却された (-8℃) 0.2 M アセトニトリル溶液に 1 滴ずつ添加し、混合物を 40 分間攪拌した。冷却を除去し、乾燥アセトニトリル (0.5 mL) に溶解した 4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)フェノール (100 mg、0.236 mmol) を添加し、混合物を一晩攪拌しながら放置した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れることにより反応停止させ、ジクロロメタンで抽出し、有機相を蒸発させた。標題生成物 14-3 を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、エタノールおよびジクロロメタン混合物を溶離液として用いて、ピリジンを添加物として用いて単離した。収率 (62 mg、32%)。

## 【0553】

工程4. 化合物14-3 (62 mg、0.058 mmol) を乾燥DMF (1.5 mL) に溶解し、次いで、予備乾燥させたポリ(エチレングリコール)メチルエーテル (20 kDa) (3.6 g、0.18 mmol)、続いて乾燥アセトニトリル (10 mL) を添加した。N-メチルイミダゾール (38 mg、0.464 mmol) を添加し、混合物を約4 mLまで蒸発させた。窒素雰囲気下で、乾燥アセトニトリル (0.3 mL) に溶解したメシチレンクロリド (51 mg、0.232 mmol) を回旋させながら1滴ずつ添加し、混合物を1時間振盪させた。混合物をメタノール (1 mL、10分) で反応停止させ、揮発物質を蒸発させた。残渣を温イソプロパノール (40 mL) に溶解し、生成物を室温で静置して結晶化させた。白色固体を濾過し、冷イソプロパノールで洗浄し、次いで、ジエチルエーテルで洗浄して、3.4 gの固体を得た。標題生成物14-4を、セミ分取RP C18 HPLCカラムクロマトグラフィーにより、0.1 M酢酸トリエチルアンモニウム、5%アセトニトリル(バッファーA) および0.1 M酢酸トリエチルアンモニウム、80%アセトニトリル(バッファーB) を使用して単離した。フリーズドライ後、収率は245 mgであった(20%)。

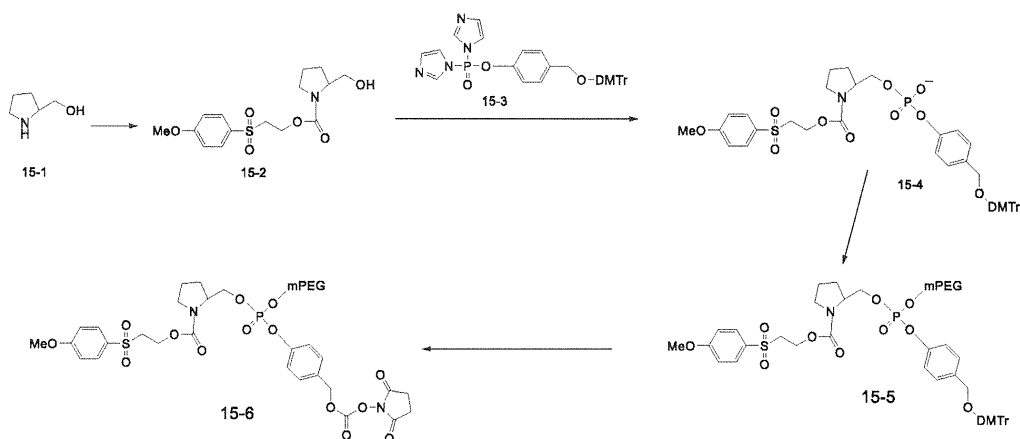
## 【0554】

工程5. 完全に保護した化合物14-4 (0.01 mmol) を乾燥アセトニトリルを用いた複数回の共蒸発により乾燥させた。ジクロロメタン (3 mL) に溶解した残渣に、ホスゲン (1.4 M) を含むトルエン (5 mL) の溶液を混合物に添加し、それをRTでインキュベートした。反応混合物は橙色に変わり、というのも、ホスゲン溶液は常に遊離HClに汚染されているからであり、このホスゲン溶液の量は開始材料の急速できれいな脱トリチルに十分である。脱トリチル化材料を次いで、クロロホルムに変換させた。2時間後、全ての揮発性物質を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させた。残渣を乾燥ピリジンに溶解し、N-ヒドロキシスクシンイミドを添加した。混合物をRTで6時間攪拌し、蒸発させ、アセトニトリルを用いて共蒸発させた。便宜上、残渣14-5はアセトニトリルに溶解することができ、さらなる使用のために管に分けた。

## 【0555】

実施例14a. 2-ピロリジノメタノール足場上で構築した塩基により開裂可能な、ペグ化試薬の合成

## 【化222】



工程1. 2-ピロリジノメタノール15-1 (0.253 g、2.5 mmol) を1 M重炭酸ナトリウム (7.5 mL) に溶解し、4-メトキシフェニルスルホニルエチルクロロホルム (1.4 g、5 mmol) を含むジオキサン (10 mL) を激しく攪拌させたアミンにRTで徐々に添加した。攪拌をさらに2時間続け、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムとジクロロメタンの間で分配させた。有機相を合わせ、0.25 Mクエン酸で抽出し、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、生成物15-2をシリカゲルカラムクロマトグラフィー後に単離した。収率 (755 mg、88%)。

## 【0556】

工程2. ビスートリアゾリド15-3をインサイチューで4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)-フェノール(0.213 g、0.5 mmol)およびホスホリルトリスートリアゾリド(0.2 M、2.75 mL、0.55 mmol)から、前の実施例に記載される手順に従って得た。反応混合物をRTで60分間攪拌し、第2のアルコール成分、前にアセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させた化合物15-2(0.206 g、0.6 mmol)を添加した。攪拌を6時間続け、1 M重炭酸トリエチルアンモニウム溶液(5 mL)を、残ったトリアゾリド基を加水分解するために添加した。10分後、混合物を希釈した重炭酸トリエチルアンモニウムとジクロロメタンの間で分配させた。有機相を合わせ、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより、溶離液としてエタノール(2~15%)を含むジクロロメタンの勾配を使用して精製した。純粋15-4を白色フォームの形態で得た。収率(260 mg、60%)。

## 【0557】

工程3. ホスホジエステル15-4(60 mg、0.07 mmol)、mPEG 5 kDa(1 g、0.2 mmol)および1-メチルイミダゾール(0.14 g、1.7 mmol)を乾燥アセトニトリル(3×10 mL)から共蒸発により乾燥させ、アセトニトリル(3 mL)に溶解し、メシチレンスルホニルクロリド(0.19 g、0.855 mmol)を添加した。混合物をRTで24時間攪拌し、蒸発させ、前の実施例に記載されるようにイソプロパノールから結晶化させ、粗生成物の単離を得た(980 mg)。最終生成物15-5を、分取RP HPLCにより、溶離のためにアセトニトリルの勾配を使用して単離した。溶離した材料を蒸発させ、限られた量のイソプロパノールから結晶化させ、真空中で乾燥させた。収率(140 mg、34%)。

## 【0558】

工程4. 化合物15-5の一部(15 mg)をアセトニトリル(0.2 mL)に溶解し、0.3 Mトリス緩衝液pH 8.0(1.8 mL)で希釈し、混合物を37℃でインキュベートした。異なる時点で、試料を引き出し、HPLCにより分析した。分析により、開始ホスホトリエステルは徐々に消失し、予想される4-(4,4'-ジメトキシトリチルオキシメチル)フェノールが反応中に明確に形成されることが示された。これにより、N-保護2-ピロリジンメタノール系足場は、うまく機能する遊離可能結合の構築に好適な系であることが証明される。

## 【0559】

工程5. ホスホトリエステル15-5の一部(200 mg、33 mmol)を、乾燥アセトニトリル(3×5 mL)を用いた反復共蒸発により乾燥させ、ジクロロメタン(1 mL)に溶解し、1.4 Mホスゲンを含むトルエン(2 mL)を添加した。脱トリチルは色の変化によりモニタすることができ、混合物をRTで4時間攪拌し、全ての揮発性物質を蒸発させた。残渣を、5倍過剰のN-ヒドロキシスクシンイミドを含むピリジン(2 mL)に溶解し、この混合物をRTで16時間攪拌した。活性化化合物15-6を含むこの混合物を蒸発させ、乾燥アセトニトリルに溶解し、より少ない部分に分け、続いて高真空中で蒸発させた。

## 【0560】

実施例14b. 2-ピロリジノメタノール足場上で構築した、塩基により開裂可能な、ペグ化コンジュゲートの合成

エンブレル(エタネルセプト)、Mw 150000を有する生物製剤タンパク質の2 mg試料を0.2 M HEPES緩衝液pH 7.5に溶解し、試薬15-6の一部(約250 mmol/eq)に添加し、複数の最大誘導体化を得た。反応混合物を4℃で一晩インキュベートし、それをHPLCにより、アニオン交換系およびゲル濾過HPLCクロマトグラフィー(Agilent, Zorbax GF250)カラムを使用して分析した。両方の分析方法により、高誘導体化材料の形成が示された。

## 【0561】

**実施例 15 . 様々な開裂可能基の評価**

ホスホトリエステル結合の多段階開裂および遊離薬物の遊離は、官能基 E の加水分解と共に開始する。これは通常、律速工程である。というのも、全てのその後の工程はずっと速いからである。この例では、実施例 15 で提供される、2'-アミノウリジンおよび異なる  $\beta$ -脱離保護基のクロロホルマートから得られたカルバメートを、アセトニトリルに溶解し、200  $\mu$ L のそのような溶液を 0.3 M トリス緩衝液 (PBS) pH 8.0 (1.8 mL) に添加した。これに続いて急いで、HPLC 内部標準基準物質として使用される 3'-アジドチミジンを添加し、試料を 37°C でインキュベートした。異なる時点で引き出したこの混合物の試料を分析し、開始カルバメートの消失、および 2'-アミノウリジンの形成をモニタした。pH 8.0 で得られた結果は、pH 7.4 (生理的条件) に対して単純に、4 倍することにより再計算することができた (すなわち、OH<sup>-</sup>濃度の減少)。

10

【0562】

これらの研究結果を下記表で提供する。

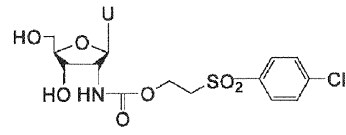
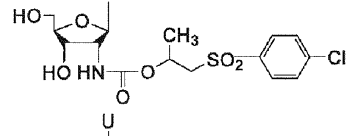
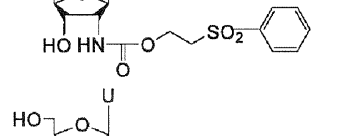
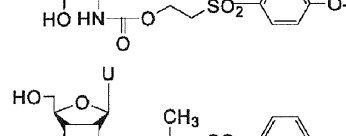
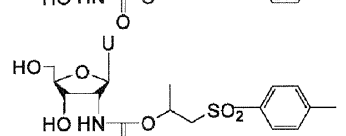
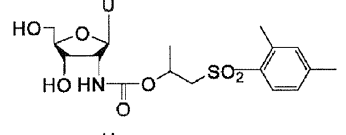
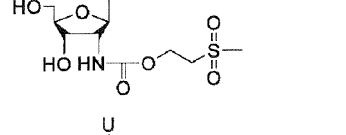
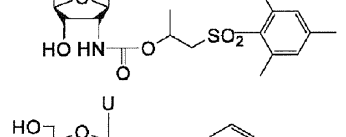
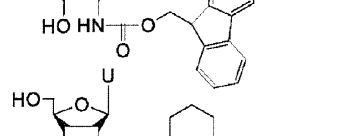
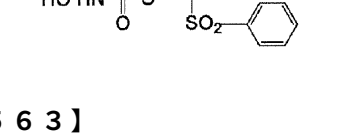
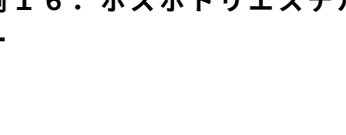
20

30

40

50

## 【化 2 2 3】

|                                                                                     | p H 8 . 0 での $T_{1/2}$ | p H 7 . 4 での $T_{1/2}$ |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------|
|    | 1.6 h                  | 6.4 h                  | (計算) |
|    | 2.4 h                  | 9.6 h                  | (計算) |
|    | 3.2 h                  | 12.8 h                 | (計算) |
|    | 3.3 h                  | 13 h                   | (計算) |
|    | 8.0 h                  | 32 h                   | (計算) |
|  | 12.5 h                 | 48 h                   | (実際) |
|  | ---                    | 50 h                   | (実際) |
|  | ---                    | 56 h                   | (実際) |
|  | 19 h                   | 77 h                   | (実際) |
|  | 7.3 日                  | 29 日                   | (計算) |
|  | 安定                     | 安定                     |      |

## 【 0 5 6 3 】

実施例 16 . ホスホトリエステル基に直接連結されていない P E G を有する開裂可能なリ  
ンカー

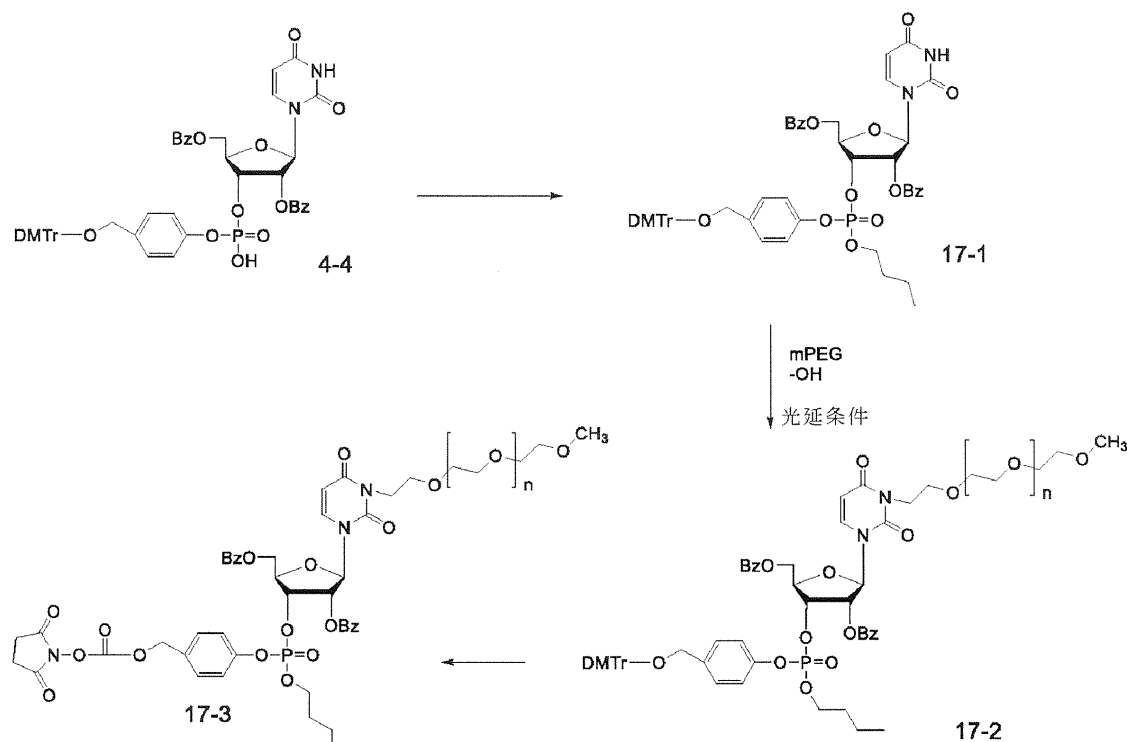
10

20

30

40

## 【化 2 2 4】



工程 1. ホスホジエステル 14-4 (0.047 mmol)、および 1-メチルイミダゾール (0.846 mmol) を乾燥アセトニトリル (1×10 mL) から共蒸発により乾燥させ、アセトニトリル (0.6 mL) に溶解し、次いで、乾燥 n-ブタノール (0.282 mmol) を添加し、続いて、アセトニトリル溶液 (0.2 mL) のメシチレンスルホニルクロリド (0.564 mmol) を 1 滴ずつ添加した。RT で 2 時間攪拌した後、反応をメタノールで停止させ、混合物をジクロロメタンと飽和重炭酸ナトリウム水溶液の間で分配させた。純粋 17-1 をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー後に単離した。収率 66%。

## 【0564】

工程 2. 化合物 17-1 (0.031 mmol) および MePEG 5 kDa (0.31 g、0.062 mmol) を一緒に乾燥アセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させた。残渣を乾燥 THF (2 mL) に溶解し、次いでトリフェニルホスフィン (0.149 mmol) を添加し、続いて、ジイソプロピルアザジカルボキシレート (0.181 mmol) を添加した。得られた半粘性油を RT で一晩振盪させた。混合物を蒸発乾固させ、残渣を熱イソプロパノール (15 mL) に溶解し、粗ペグ化生成物を冷却して結晶化させた。固体を濾過し、冷イソプロパノールで、最後にジエチルエーテルで洗浄した。生成物 17-2 を RP C18 HPLC により、バッファー A (0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、5% アセトニトリル) およびバッファー B (0.1 M 酢酸トリエチルアンモニウム、80% アセトニトリル) の勾配を使用して単離した。収率 (37 mg、20%)。

## 【0565】

工程 3. この材料 17-2 を過剰ホスゲンで処理し、蒸発後、残渣を、前の実施例で実施されるように N-ヒドロキシスクシンイミドで処理した。次いで、粗 NHS カルボネート 17-3 を、低分子モデルリガンドに、およびタンパク質標的分子にカップリングさせるために使用した。

## 【0566】

実施例 17. ピロリジン系足場を使用したコンジュゲート試薬の合成

10

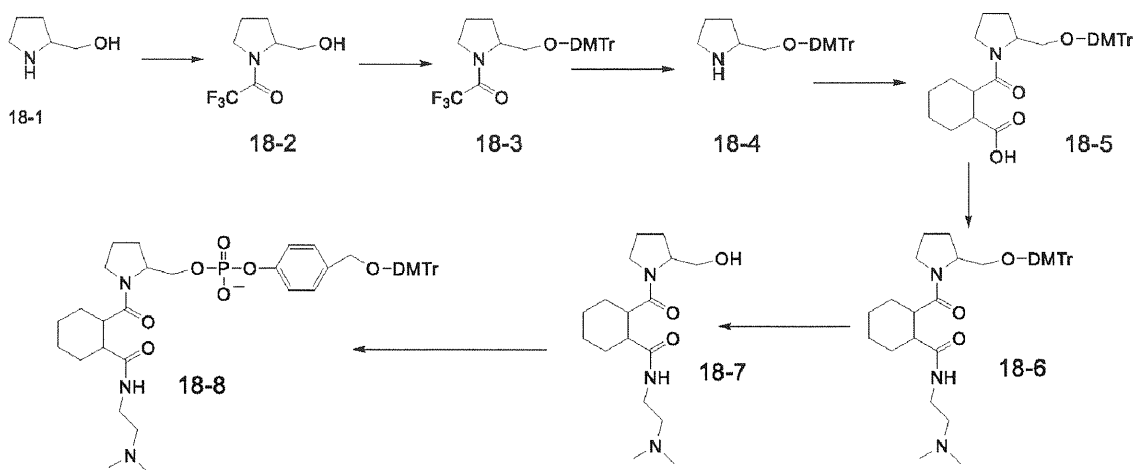
20

30

40

50

## 【化 2 2 5】



工程 1. (S) - (+) - 2 - ピロリジンメタノール 18 - 1 (205 mg、2 mmol) をアセトニトリルに溶解し、エチルトリフルオロアセテート (2 mL) を添加した。混合物を RT で 24 時間インキュベートし、高真空下で蒸発させた。TLC 分析により、開始材料の消失および単一生成物 18 - 2 の形成が示された。

## 【0567】

工程 2. 生成物 18 - 2 (2 mmol) を乾燥ピリジン (10 mL) に溶解し、固体 DMTr - Cl (0.75 g、2.2 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 5 時間攪拌し、TLC 分析によりトリチル化合物 18 - 3 の形成を確認した。水 (1 mL)、続いてトリエチルアミン (1 mL) を添加し、混合物を RT で 16 時間攪拌し、その時点で、新たな TLC 分析により、18 - 3 の完全加水分解および生成物 18 - 4 の形成が示された。反応混合物をジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液の間で分配させ、有機抽出物を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、純粋 18 - 4 をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー後に、白色フォームとして単離した。収率 (650 mg、81%)。

## 【0568】

工程 3. 生成物 18 - 4 (1 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解し、cis - 1, 2 - シクロヘキサジカルボン酸無水物 (1.6 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 2 時間攪拌した。反応を水 (0.5 mL) で停止させ、混合物をジクロロメタンと 1 M 重炭酸トリエチルアンモニウム pH 8.0 溶液の間で分配させた。有機抽出物を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、純粋 18 - 5 をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー後に白色フォームとして単離した。トリエチルアンモニウム塩としての収率 (420 mg、67%)。

## 【0569】

工程 4. 生成物 18 - 5 (0.76 mmol) を PyBop (1.82 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (2.3 mmol) を含む乾燥 DMF (15 mL) を用いた、RT で 1 時間攪拌しながらの処理により活性化した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン (7 mmol) および N, N - ジメチルアミノエチレンアミン (2.2 mmol) を添加し、混合物を RT で 1 時間攪拌した。揮発物質を蒸発させ、残渣をトルエンを用いて共蒸発させた。次いで、残渣を乾燥ピリジン (1 mL) に溶解し、ピリジニウム塩酸塩 (3.5 mmol) を添加し、形成された懸濁液を水に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、純粋 18 - 6 をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー後に白色固体として単離した。収率 (150 mg、41%)。

## 【0570】

工程 5. 生成物 18 - 6 (0.1 mmol) を 80% 酢酸 (10 mL) に溶解し、わずかに橙色の溶液を RT で 1 時間攪拌した。揮発物質を蒸発させ、残渣をアセトニトリルを用いて、次いで、トルエンを用いて共蒸発させた。純粋 18 - 7 をシリカゲルフラッシュ

クロマトグラフィー後に白色固体として単離した。収率（32 mg、87 %）。

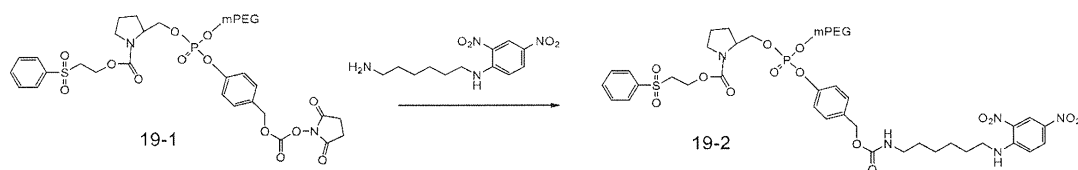
【0571】

工程6．ビストリアゾリド15-3をインサイチューで、4-（4，4'-ジメトキシトリチルオキシメチル）-フェノール（0.073 mmol）およびホスホリルトリス-トリアゾリド（0.2 M、0.4 mL、0.080 mmol）から、前の実施例に記載される手順に従って得た。反応混合物をRTで60分間攪拌し、前にアセトニトリルを用いた共蒸発により乾燥させた第2のアルコール成分、化合物18-7（0.087 mmol）を添加した。攪拌を6時間続け、1 M重炭酸トリエチルアンモニウム溶液（5 mL）を残ったトリアゾリド基を加水分解するために添加した。10分後、混合物を希釈した重炭酸トリエチルアンモニウムとジクロロメタンの間で分配させた。有機相を合わせ、蒸発させ、トルエンを用いて共蒸発させ、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより溶離液としてエタノール（2～15 %）を含むジクロロメタンの勾配を使用して精製した。精製18-8を白色フォームの形態で得た。収率（41 mg、62 %）。

【0572】

実施例18a．2-ピロリジンメタノールmPEGコンジュゲートの合成

【化226】



PEG 5 kDaを含む、前に記載した化合物15-6と同様に調製した化合物19-1（21 mg、3.73 μmol）を乾燥アセトニトリル（1 mL）に溶解した。この溶液に、文献（Taira, H. et al. Analytical Sciences 1993, 9 (2), 199-206）に従い調製した、7.5 mg（18.6 μmol）のN-（6-アミノヘキシル）-2，4-ジニトロアニリンを含む25 μLのDMF溶液を添加した。反応をN-メチルイミダゾール（5 μL）の添加により開始させ、混合物を4時間RTで攪拌した。反応混合物を水で希釈し、生成物コンジュゲートに対応するピークをRP C18 HPLCにより、0.1 % TFAを含む水／アセトニトリル勾配を使用して単離した。標的ピークは、350 nmで、明確な吸収を示した。収集したフラクションを蒸発乾固させた。

【0573】

実施例18b．2-ピロリジンメタノールmPEGコンジュゲートの開裂のためのモデル研究

実施例19aからのモデル化合物19-2を250 mLのH<sub>2</sub>Oに溶解し、100 mLの溶液をEppendorfバイアル中900 mLのトリス緩衝液pH 8.0で処理し、37 °Cで維持した。N-（6-アミノヘキシル）-2，4-ジニトロアニリンの漸進的遊離をRP C18 HPLCにより追跡した。19-2（T<sub>1/2</sub>=5.2時間）の開裂およびアミンの遊離の動力学が図4に示される。適合曲線から、N-（6-アミノヘキシル）-2，4-ジニトロアニリンの遊離のT<sub>1/2</sub>を5.2時間と計算した。

【0574】

実施例19a

10

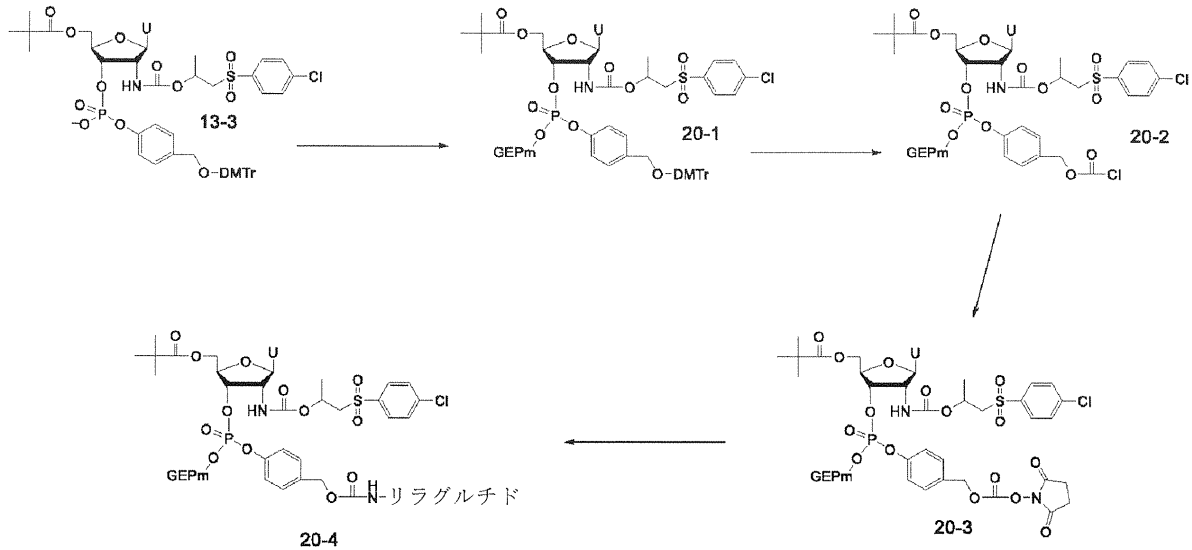
20

30

40

50

## 【化 2 2 7】



工程 1. ホスホジエステル 13-3 (53 mg、0.05 mmol) および mPEG 20 kDa (3 g、0.15 mmol) をアセトニトリル (3×40 mL) を用いた 3 回共蒸発により乾燥させ、乾燥アセトニトリル (5 mL) に溶解し、N-メチルイミダゾール (95 mL、1.2 mmol)、続いてメシチレンスルホニルクロリド (130 mg、0.6 mmol) を添加した。反応混合物を RT で 72 時間攪拌した。反応を MeOH で停止させ、次いで、全ての揮発性成分を蒸発させた。残渣をイソプロパノール (90 mL) に 55℃ で温めて溶解し、それを結晶化のために RT で放置した。白色固体を濾過により収集し、結晶化のための手順を繰り返した。最終濾過後、固体は、主にメシチル化 mPEG および生成物 20-1 を含むと予想され、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、2.76 g の固体を得た。純粋 20-1 を HPLC により分取 RP18 カラム上で、アセトニトリルを含む酢酸トリエチルアンモニウム (0.1 M) 緩衝液の勾配を使用して得た。収集したフラクションを蒸発させ、残渣を直接次の工程で使用した。

## 【0575】

工程 2. 純粋化合物 20-1 を 80% AcOH (30 mL) に溶解し、2 時間 RT で攪拌した。揮発物質を蒸発させ、残渣をイソプロパノールを用いて共蒸発させた。残渣を熱イソプロパノール (25 mL) に溶解し、脱トリチル化 mPEG ホスホトリエステルを RT で結晶化させた。濾過し、洗浄した固体を再び、イソプロパノールから再結晶させ、実際に純粋な、ジメトキシトリタノールを含まないヒドロキシシルブロックを得た (260 mg、前の実施例で得られた 13-3 から計算して 25% 収率)。ヒドロキシシルブロック (260 mg) を乾燥アセトニトリル (3×10 mL) を用いた反復共蒸発により乾燥させ、ジクロロメタン (1.7 mL) に溶解し、1.4 M ホスゲンを含むトルエン (1.5 mL) を添加し、混合物を RT で 3 時間攪拌し、次いで、全ての揮発性成分を蒸発させた。残渣を、粗クロロホルマー 20-2 を得るために、乾燥トルエンを用いて数回共蒸発させた。それを乾燥 THF (6.5 mL) および乾燥 DCM (1.5 mL) に溶解し、続いて、N-ヒドロキシスクシンイミド (0.964 mmol) および乾燥ピリジン (1.24 mmol) を添加し、この混合物を RT で 2 時間攪拌した。全ての揮発性物質を蒸発させ、残渣をトルエンおよびイソプロパノールを用いて共蒸発させた。残渣をイソプロパノール (2 mL) から再結晶させた。得られた懸濁液を遠心分離し、上清を除去し、固体をイソプロパノール中に再懸濁させ、次いで、混合物を遠心分離し、上清を単離した。得られた固体を真空中で乾燥させ 20-3 を得、これは過剰 NH<sub>3</sub> を本質的に含まなかった。収率 (250 mg、95%)。

## 【0576】

工程 3. リラグルチドオリゴペプチドホルモン (4.4 mg、1.17 mmol) を 0

． 2 M H E P E S 緩衝液 p H 7 . 4 ( 1 . 5 m L ) に溶解した。活性化カーボネート 2 0 - 3 ( 4 5 m g 、 1 . 7 6 m m o l ) をリラグルチド溶液に添加した。得られた反応溶液を 4 ° C で一晩維持し、R P 1 8 H P L C により 0 . 1 % T F A 水 / アセトニトリル勾配を用いて分析した。P E G - リラグルチドコンジュゲートは未反応リラグルチドよりもかなり短い保持時間を有することが見出され；これは、P E G が天然リラグルチドよりも親水性であるので、予想されている。反応混合物をセミ分取 R P C 1 8 H P L C を用い同じ勾配を使用して分離した。コンジュゲート 2 0 - 4 に対応する生成物ピークを収集し、揮発物質を蒸発させ、標的化合物を同じ様にもう一度精製し、蒸発およびフリーズドライ後に均質単一ピーク材料を得た。

【 0 5 7 7 】

実施例 1 9 b . m P E G - ホスホトリエステル-リラグルチドコンジュゲートの試験

約 1 m g の m P E G - ホスホトリエステル-リラグルチドコンジュゲート 2 0 - 4 を、トリス緩衝液で p H 8 . 0 にて実施例 1 9 に記載されるのと同じように処理した。開裂反応を、H P L C を用いて開始コンジュゲートの消失（小点）および遊離リラグルチドの形成（三角形）をモニタすることにより追跡した。グラフが図 5 に示される。適合曲線から、リラグルチドの遊離の T 1 / 2 を 2 . 7 時間と計算した。p H 7 . 4 では、 $2 . 7 \times 4 = 1 0 . 4$  時間であると計算される。後者は可能性のある生物医学重要性を有し、可能性のある糖尿病治療としての P E G - リラグルチドへの関心を与える。

【 0 5 7 8 】

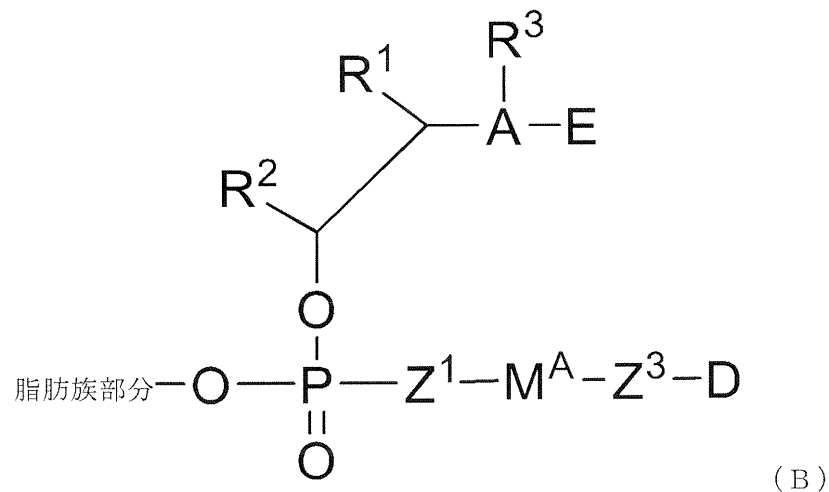
ある一定の実施形態

いくつかの実施形態では、この文書は、パラグラフ 1 - 1 1 5 に記載される、式 ( A ) および式 ( B ) の化合物、ならびに医薬組成物およびこれらの化合物を使用する方法を提供する。

【 0 5 7 9 】

パラグラフ 1 . 式 ( B ) の化合物

【 化 2 2 8 】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

脂肪族部分はポリマー、R<sup>P</sup>、および下記から選択される基から選択され：

ポリマー - L - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - およびポリマー - L - (CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O)<sub>p</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ；

R<sup>P</sup> は任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル、任意で置換された C<sub>1</sub> - 3 アルキル - O - (CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - O)<sub>p</sub> - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - 、および任意で置換された C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルから選択され；

L は連結基であり；

m および p は各々独立して 1 ~ 1 0 の整数であり；

10

20

30

40

50

Dは生物活性薬物の残基であり；

Z<sup>1</sup>はO、S、およびN（R<sup>N</sup>）から選択され；

Z<sup>3</sup>はOおよびN（R<sup>N</sup>）から選択されるか、またはZ<sup>3</sup>は存在せず；

AはOまたはNであり、AがOである場合、R<sup>3</sup>は存在せず；

R<sup>N</sup>はHおよび任意で置換されたC<sub>1</sub>–6アルキルから選択され；

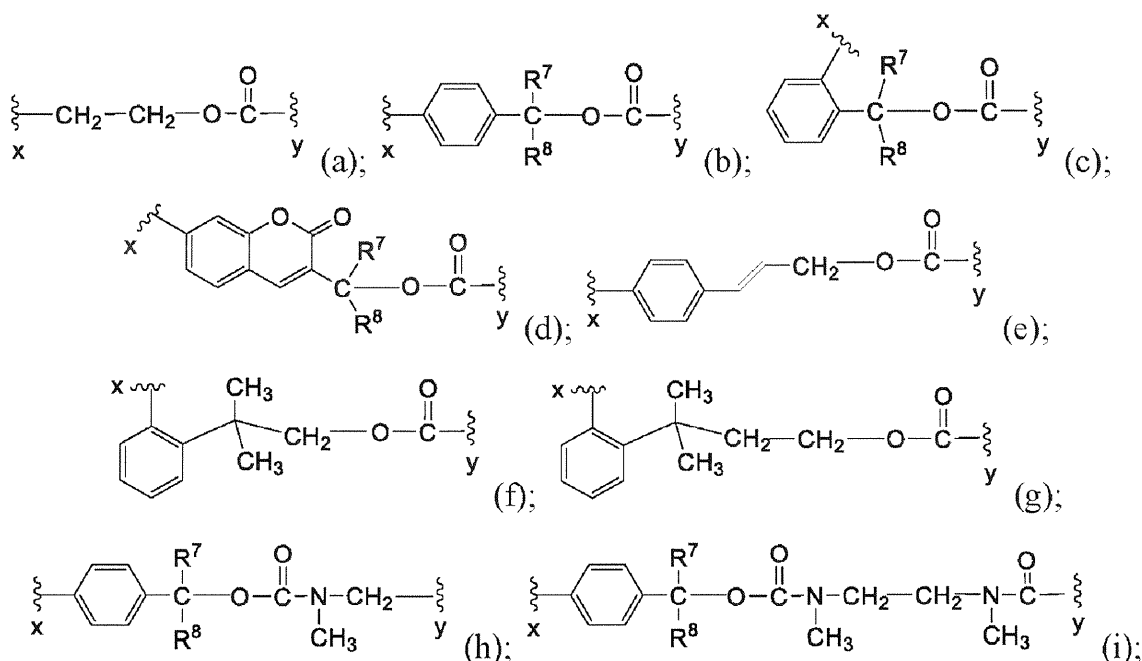
R<sup>3</sup>はHおよびC<sub>1</sub>–6アルキルから選択されるか、または

R<sup>3</sup>およびR<sup>1</sup>は、AおよびR<sup>1</sup>が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～7員脂肪族複素環を形成するか；または

R<sup>3</sup>およびR<sup>2</sup>は、A、R<sup>1</sup>が付着した炭素原子、およびR<sup>2</sup>が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された4～8員脂肪族複素環を形成し；

M<sup>A</sup>は式（a）～（i）のいずれか一つを有する自壊性基であり；

【化229】



式中、xはZ<sup>1</sup>への付着点を示し、yはZ<sup>3</sup>への付着点を示し；

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は水素、任意で置換されたC<sub>1</sub>–6アルキル、任意で置換されたC<sub>6</sub>–10アリール、および任意で置換された5～14員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換されたC<sub>3</sub>–7シクロアルキル環、任意で置換された4～7員脂肪族複素環、任意で置換されたC<sub>6</sub>–10アリールまたは任意で置換された5～14員ヘテロアリールを形成するか；

あるいはR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は一緒に、リボース環系を形成し；

R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>はHおよびC<sub>1</sub>–6アルキルから独立して選択され；

Eは開裂可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0580】

パラグラフ2. 式（A）の化合物：

10

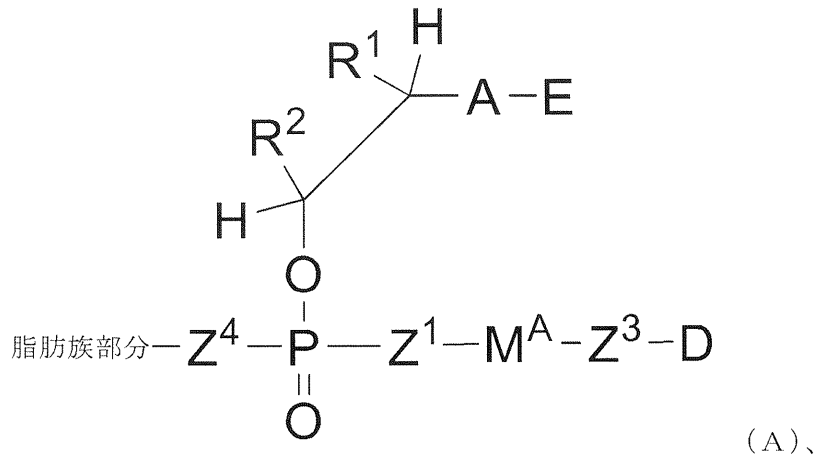
20

30

40

50

【化 2 3 0】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中：

脂肪族部分はポリマー、 $\text{R}^{\text{P}}$ 、および下記から選択される基から選択され：

ポリマー— $\text{L} - (\text{CH}_2)_m$ —およびポリマー— $\text{L} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m$ —；

$\text{R}^{\text{P}}$ は任意で置換された $\text{C}_{1-6}$ アルキル、任意で置換された $\text{C}_{1-3}$ アルキル— $\text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_p - (\text{CH}_2)_m$ —、および任意で置換された $\text{C}_{3-7}$ シクロアルキルから選択され；

20

$\text{L}$ は連結基であり；

$m$ および $p$ は各々独立して1～10の整数であり；

$\text{D}$ は生物活性薬物の残基であり；

$\text{Z}^1$ は $\text{O}$ 、 $\text{S}$ 、および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択され；

$\text{Z}^3$ は $\text{O}$ および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択されるか、または $\text{Z}^3$ は存在せず；

$\text{Z}^4$ は $\text{O}$ および $\text{S}$ から選択され；

$\text{A}$ は $\text{O}$ および $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})$ から選択され；

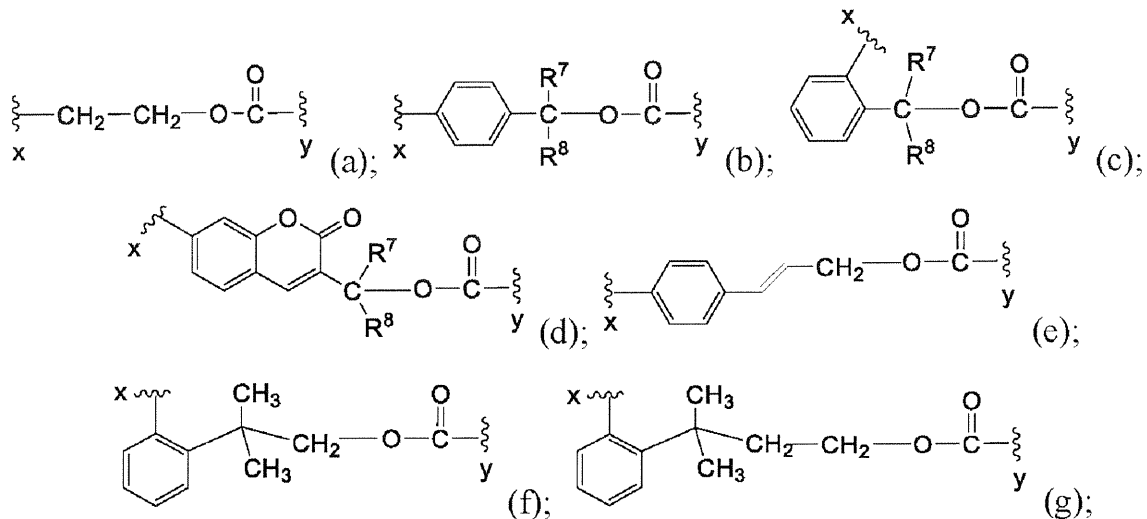
$\text{R}^{\text{N}}$ は $\text{H}$ および任意で置換された $\text{C}_{1-4}$ アルキルから選択され；

30

$\text{M}^{\text{A}}$ は下記から選択されるジラジカルであり：

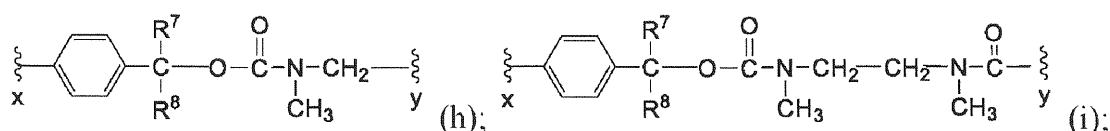
a) 式(a)～(i)のいずれか一つを有する自壊性基：

【化 2 3 1】



40

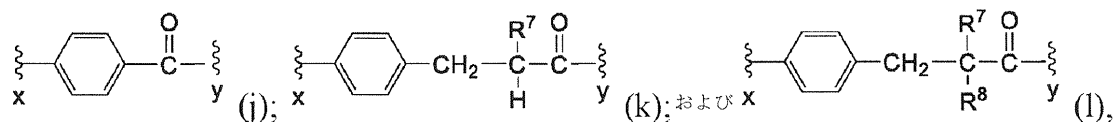
50



および

b) 式 (j) ~ (l) のいずれか一つから選択される安定なジラジカル：

【化 2 3 2】



10

および

式中、x は Z<sup>1</sup> への付着点を示し、y は Z<sup>3</sup> への付着点を示し；

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は水素、任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキル、任意で置換された C<sub>6</sub> - 10 アリール、および任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールからなる群より独立して選択されるか；

あるいは、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、それらが付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキル環、任意で置換された 4 ~ 7 員脂肪族複素環、任意で置換された C<sub>6</sub> - 10 アリールまたは任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールを形成するか；

あるいは R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は一緒に、リボース環系を形成し；

R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> は、H、C<sub>1</sub> - 6 アルキル、アミノ、(C<sub>1</sub> - 6 アルキル) アミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - 6 アルキル) アミノ、アシルアミノ、および保護アミノ基から独立して選択され；  
E は開裂可能な部分である、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【0 5 8 1】

パラグラフ 3. 脂肪族部分はポリマー、R<sup>P</sup>、および下記式の基から選択され：

ポリマー - L - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - ；

R<sup>P</sup> は任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルおよび任意で置換された C<sub>3</sub> - 7 シクロアルキルから選択され；

m は 1 ~ 10 の整数である、パラグラフ 1 またはパラグラフ 2 の化合物。

【0 5 8 2】

パラグラフ 4. 脂肪族部分は式：ポリマー - L - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - の基である、パラグラフ 1 またはパラグラフ 2 の化合物。

【0 5 8 3】

パラグラフ 5. L は、ヘテロシクロアキレン (heterocycloalkylene) またはヘテロアリーレンを含む連結基である、パラグラフ 1 - 4 のいずれか一つの化合物。

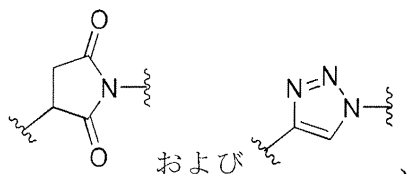
【0 5 8 4】

パラグラフ 6. L はスクシンイミドまたはトリアゾールを含む連結基である、パラグラフ 1 - 4 のいずれか一つの化合物。

【0 5 8 5】

パラグラフ 7. L は下記式のいずれか一つの連結基であり：

【化 2 3 3 - 1】



20

30

40

50

式中、

【化 2 3 3 - 2】

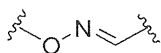


は連結基のポリマーまたは  $\text{CH}_2$  基への付着点を示す、パラグラフ 1 ～ 4 のいずれか一つの化合物。

【 0 5 8 6】

パラグラフ 8 . 連結基 L は下記式の連結基であり：

【化 2 3 4 - 1】



10

式中、

【化 2 3 4 - 2】

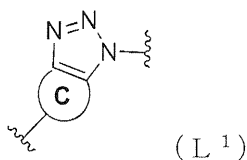


は連結基のポリマーまたは  $\text{CH}_2$  基への付着点を示す、パラグラフ 1 ～ 4 のいずれか一つの化合物。

【 0 5 8 7】

パラグラフ 9 . 連結基 L は式 ( $\text{L}^1$ ) の基を含み：

【化 2 3 5 - 1】



20

、

式中、環 C は任意で置換された  $\text{C}_{8-16}$  シクロアルキルおよび任意で置換された 8 ～ 16 員ヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

【化 2 3 5 - 2】



は連結基のポリマーまたは  $\text{CH}_2$  基への付着点を示す、パラグラフ 1 ～ 4 のいずれか一つの化合物。

【 0 5 8 8】

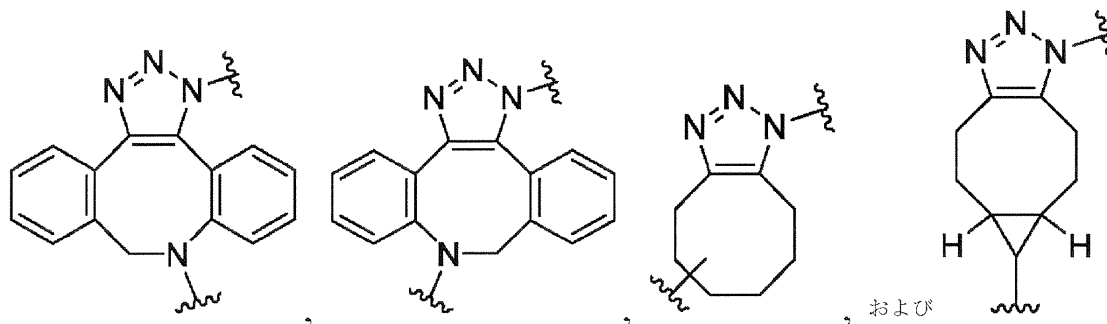
パラグラフ 10 . 式の基 ( $\text{L}^1$ ) は下記式のいずれか一つから選択される：

30

40

50

## 【化 2 3 6】



10

、パラグラフ 9 の化合物。

## 【0 5 8 9】

パラグラフ 1 1 . m は 1 ～ 6 の整数である、パラグラフ 1 ～ 1 0 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 0】

パラグラフ 1 2 . m は 1 ～ 4 の整数である、パラグラフ 1 ～ 1 0 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 1】

パラグラフ 1 3 . 脂肪族部分はポリマーである、パラグラフ 1 またはパラグラフ 2 の化合物。

## 【0 5 9 2】

パラグラフ 1 4 . ポリマーはポリ（アルキレングリコール）、ポリ（オキシエチル化ポリオール）、ポリ（オレフィンアルコール）、ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）、ポリ（ビニルアルコール）、ポリオキサゾリン、およびそれらのコポリマーからなる群より選択される、パラグラフ 1 ～ 1 3 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 3】

パラグラフ 1 5 . ポリマーはポリエチレングリコールである、パラグラフ 1 ～ 1 4 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 4】

パラグラフ 1 6 . ポリエチレングリコールは線形である、パラグラフ 1 5 の化合物。

## 【0 5 9 5】

パラグラフ 1 7 . ポリエチレングリコールは分枝である、パラグラフ 1 5 の化合物。

## 【0 5 9 6】

パラグラフ 1 8 . ポリエチレングリコールは約 5 0 0 D a ～ 約 4 0 , 0 0 0 D a の平均分子量を有する、パラグラフ 1 5 ～ 1 7 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 7】

パラグラフ 1 9 . ポリエチレングリコールは約 1 , 0 0 0 D a ～ 約 3 0 , 0 0 0 D a の平均分子量を有する、パラグラフ 1 5 ～ 1 7 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 8】

パラグラフ 2 0 . ポリエチレングリコールは約 1 , 0 0 0 D a ～ 約 2 0 , 0 0 0 D a の平均分子量を有する、パラグラフ 1 5 ～ 1 7 のいずれか一つの化合物。

## 【0 5 9 9】

パラグラフ 2 1 . ポリエチレングリコールは約 5 , 0 0 0 D a ～ 約 2 0 , 0 0 0 D a の平均分子量を有する、パラグラフ 1 5 ～ 1 7 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 0 0】

パラグラフ 2 2 . ポリエチレングリコールは下記構造式を有する：

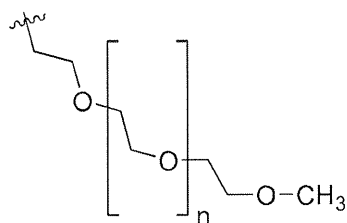
20

30

40

50

【化 2 3 7】



、パラグラフ 15 ～ 21 のいずれか一つの化合物

**【 0 6 0 1 】**

パラグラフ 23.  $n$  は  $1 \sim 1,000$  の整数である、パラグラフ 22 の化合物。

**【 0 6 0 2 】**

パラグラフ 24. n は 1 ~ 800 の整数である、パラグラフ 22 の化合物。

**【 0 6 0 3 】**

パラグラフ 25.  $n$  は 1 ~ 300 の整数である、パラグラフ 22 の化合物。

**【 0 6 0 4 】**

パラグラフ 26. n は 1 ~ 100 の整数である、パラグラフ 22 の化合物。

【 0 6 0 5 】

パラグラフ 27. n は 10、20、50、100、200、250、300、500、600、および 1000 から選択される、パラグラフ 22 の化合物。

**【 0 6 0 6 】**

パラグラフ 28. 脂肪族部分は  $R^P$  である、パラグラフ 1 またはパラグラフ 2 の化合物。

【 0 6 0 7 】

パラグラフ 29. R<sup>P</sup> は任意で置換された C<sub>1</sub> - 6 アルキルである、パラグラフ 28 の化合物。

**【 0 6 0 8 】**

パラグラフ 30. R<sup>P</sup>はイソプロピルである、パラグラフ 29の化合物。

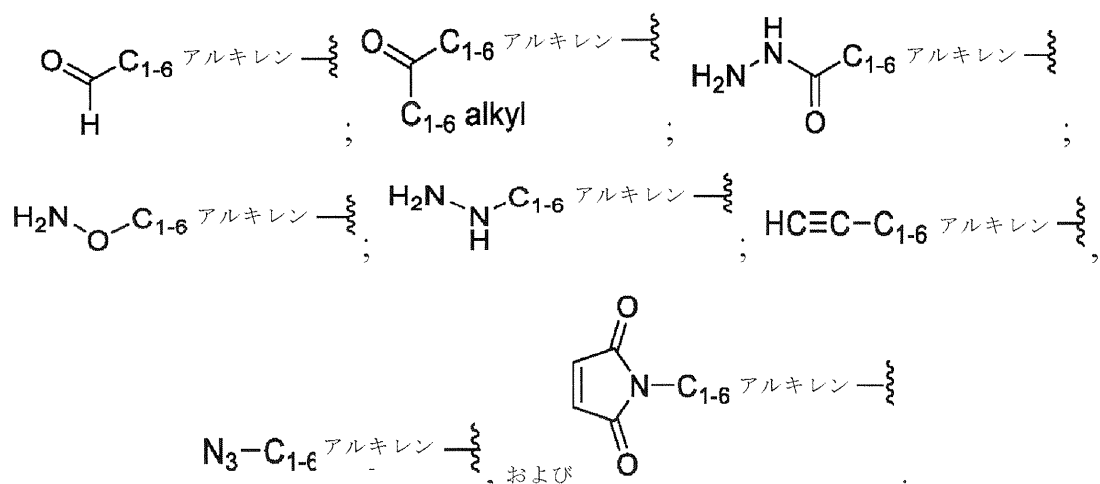
**【 0 6 0 9 】**

パラグラフ 31. R<sup>P</sup> はシアノエチルである、パラグラフ 29 の化合物。

**【 0 6 1 0 】**

パラグラフ 3 2.  $R^P$  は下記式のいずれか一つの基から選択される：

【化 2 3 8】

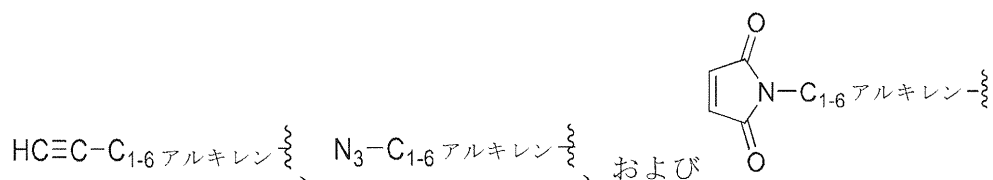


、パラグラフ 28 の化合物。

**【 0 6 1 1 】**

パラグラフ 33.  $R^P$  は下記式のいずれか一つの基から選択される:

## 【化 2 3 9】

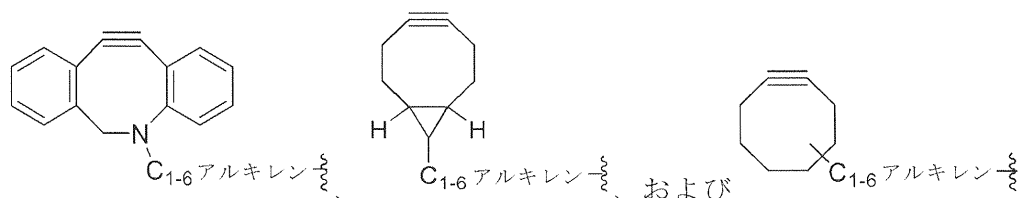


、パラグラフ 2 8 の化合物。

## 【0 6 1 2】

パラグラフ 3 4 .  $\text{R}^P$  は下記式のいずれか一つから選択される：

## 【化 2 4 0】

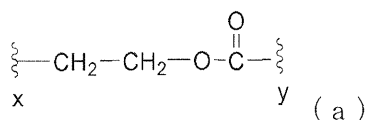


、パラグラフ 2 8 の化合物。

## 【0 6 1 3】

パラグラフ 3 5 .  $\text{Z}^1$  は S であり、 $\text{M}^A$  は式 (a) の自壊性基であり：

## 【化 2 4 1】



、  
式中、 $x$  は  $\text{Z}^1$  への付着点を示し、 $y$  は  $\text{Z}^3$  への付着点を示す、パラグラフ 1 ～ 3 4 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 1 4】

パラグラフ 3 6 .  $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  は H およびメチルから独立して選択される、パラグラフ 1 ～ 3 4 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 1 5】

パラグラフ 3 7 .  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は各々、水素である、パラグラフ 1 ～ 3 6 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 1 6】

パラグラフ 3 8 .  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は一緒に  $\text{C}_3 - 7$  シクロアルキル環を形成する、パラグラフ 1 ～ 3 6 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 1 7】

パラグラフ 3 9 .  $\text{C}_3 - 7$  シクロアルキル環はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択される、パラグラフ 3 8 の化合物。

## 【0 6 1 8】

パラグラフ 4 0 .  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は一緒に 4 ～ 7 員脂肪族複素環を形成する、パラグラフ 1 ～ 3 6 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 1 9】

パラグラフ 4 1 . 4 ～ 7 員脂肪族複素環はピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランからなる群より選択される、パラグラフ 4 0 の化合物。

## 【0 6 2 0】

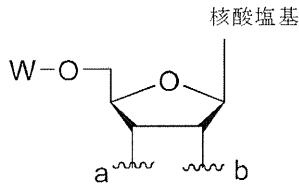
パラグラフ 4 2 .  $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は一緒にリボヌクレオシドのリボース環系を形成する

、パラグラフ 1 ～ 3 6 のいずれか一つの化合物。

【 0 6 2 1 】

パラグラフ 4 3 .  $R^1$  および  $R^2$  は一緒に下記式のリボース環系を形成し：

【 化 2 4 2 】



10

、  
式中、a は O への付着点を示し、b は A への付着点を示すか、a は A への付着点を示し、b は O への付着点を示す、のいずれかであり、式中、W は H、アシル基および保護基からなる群より選択される、パラグラフ 4 2 の化合物。

【 0 6 2 2 】

パラグラフ 4 4 . 核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミン、ウラシル、ならびに他の天然および非天然核酸塩基からなる群より選択される、パラグラフ 4 3 の化合物。

【 0 6 2 3 】

パラグラフ 4 5 . 核酸塩基はアデニン、シトシン、グアニン、チミンおよびウラシルからなる群より選択される、パラグラフ 4 3 の化合物。

20

【 0 6 2 4 】

パラグラフ 4 6 . 核酸塩基は 5 - メチルシトシン、プソイドウリジン、ジヒドロウリジン、イノシン、7 - メチルグアノシン、ヒポキサンチンおよびキサンチンからなる群より選択される、パラグラフ 4 3 の化合物。

【 0 6 2 5 】

パラグラフ 4 7 . 核酸塩基は蛍光基を含む、パラグラフ 4 3 の化合物。

【 0 6 2 6 】

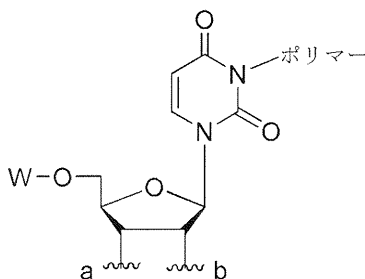
パラグラフ 4 8 . 核酸塩基はポリマーを含む、パラグラフ 4 3 の化合物。

【 0 6 2 7 】

パラグラフ 4 9 .  $R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

30

【 化 2 4 3 】



40

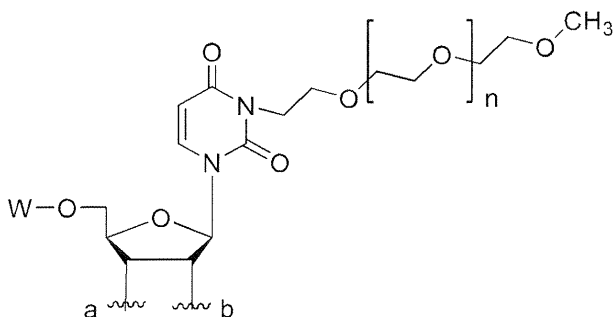
のリボース環系を形成する、パラグラフ 4 2 の化合物。

【 0 6 2 8 】

パラグラフ 5 0 .  $R^1$  および  $R^2$  は一緒に式：

50

## 【化 2 4 4】



10

のリボース環系を形成する、パラグラフ 49 の化合物。

## 【0 6 2 9】

パラグラフ 51. A は O である、パラグラフ 1 ~ 50 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 3 0】

パラグラフ 52. A は  $\text{NR}^3$  である、パラグラフ 1 ~ 50 のいずれか一つの化合物。

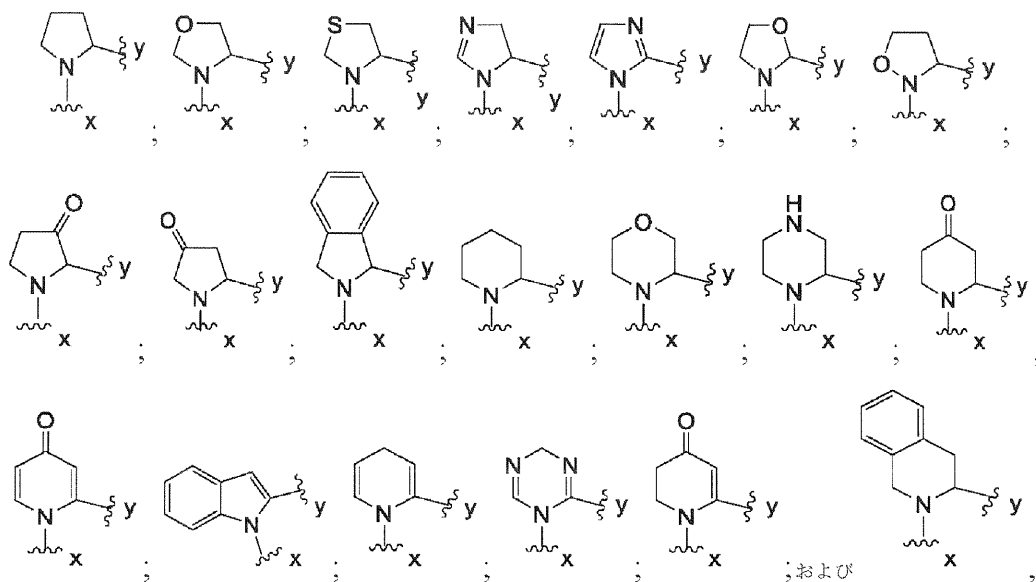
## 【0 6 3 1】

パラグラフ 53.  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^1$  は、A および  $\text{R}^1$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4 ~ 7 員脂肪族複素環を形成する、パラグラフ 52 の化合物。

## 【0 6 3 2】

パラグラフ 54. 4 ~ 7 員脂肪族複素環は下記からなる群より選択され：

## 【化 2 4 5】



30

式中、x は、E への付着点を示し、y は、 $\text{R}^1$  が付着した炭素原子への付着点を示す、パラグラフ 53 の化合物。

## 【0 6 3 3】

パラグラフ 55.  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^2$  は、A、 $\text{R}^1$  が付着した炭素原子、および  $\text{R}^2$  が付着した炭素原子と一緒に、任意で置換された 4 ~ 8 員脂肪族複素環を形成する、パラグラフ 52 の化合物。

## 【0 6 3 4】

パラグラフ 56. A は NH である、パラグラフ 1 ~ 50 のいずれか一つの化合物。

## 【0 6 3 5】

パラグラフ 57. A は N ( $\text{C}_{1-6}$  アルキル) である、パラグラフ 1 ~ 50 のいずれか一つの化合物。

50

## 【0636】

パラグラフ58．Eはエステラーゼ、特異的または非特異的ペプチダーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グリコシダーゼ、ヒドロラーゼ、グリコシルトランスフェラーゼ、およびトランスアミナーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である、パラグラフ1～57のいずれか一つの化合物。

## 【0637】

パラグラフ59．Eはエステラーゼ、レダクターゼ、オキシダーゼ、グルコシド、ヒドロラーゼおよびグリコシルトランスフェラーゼからなる群より選択される酵素により開裂可能である、パラグラフ1～57のいずれか一つの化合物。

## 【0638】

パラグラフ60．Eは酸性または生理的pHで非酵素的に開裂可能である、パラグラフ1～57のいずれか一つの化合物。

## 【0639】

パラグラフ61．Eはアシル基、O-メチル-アシル基、メチルアジド基、糖残基、保護アセタール、または炭酸エステルである、パラグラフ59またはパラグラフ60の化合物。

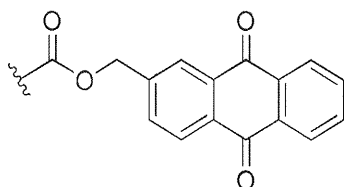
## 【0640】

パラグラフ62．Eはレダクターゼ酵素により開裂可能である、パラグラフ1～57のいずれか一つの化合物。

## 【0641】

パラグラフ63．AはOであり、Eは式：

## 【化246】



の基である、パラグラフ62の化合物。

## 【0642】

パラグラフ64．Eは、生体チオールにより開裂可能であるジチオ基を含む、パラグラフ1～57のいずれか一つの化合物。

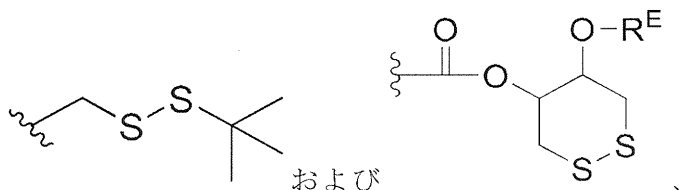
## 【0643】

パラグラフ65．Eはグルタチオンにより開裂可能である、パラグラフ64の化合物。

## 【0644】

パラグラフ66．Eは下記式のいずれか一つの基であり：

## 【化247】



式中、R<sup>E</sup>はC<sub>1</sub>–6アルキルおよびベンジルからなる群より選択される、パラグラフ64またはパラグラフ65の化合物。

## 【0645】

パラグラフ67．AはOであり、Eは式：

10

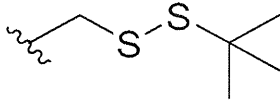
20

30

40

50

【化 2 4 8】



の基である、パラグラフ 6 2 の化合物。

【0 6 4 6】

パラグラフ 6 8 . E はグリコシドヒドロラーゼ酵素により開裂可能である、パラグラフ 1 ~ 5 7 のいずれか一つの化合物。

【0 6 4 7】

パラグラフ 6 9 . E は、グルコース、ガラクトース、マンノースおよびグルクロン酸から選択される糖の残基である、パラグラフ 6 8 の化合物。

【0 6 4 8】

パラグラフ 7 0 . E はエステラーゼ酵素により開裂可能である、パラグラフ 1 ~ 5 7 のいずれか一つの化合物。

【0 6 4 9】

パラグラフ 7 1 . E はアシル基、炭酸エステルおよび O - メチル - アシルエステルから選択される、パラグラフ 7 0 の化合物。

【0 6 5 0】

パラグラフ 7 2 . E は生理的 pH での加水分解により開裂可能である、パラグラフ 1 ~ 5 7 の化合物。

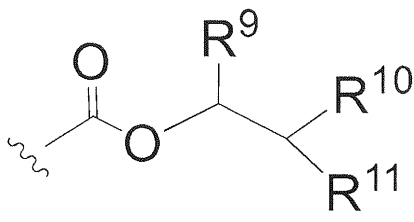
【0 6 5 1】

パラグラフ 7 3 . E はアシル基である、パラグラフ 7 2 の化合物。

【0 6 5 2】

パラグラフ 7 4 . A は  $NR^N$  または  $NR^3$  であり、E は式：

【化 2 4 9】



の開裂可能な部分であり、

式中：

$R^9$  は H、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルから選択され；

$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれぞれ H、CN、 $NO_2$ 、 $COR^{12}$ 、 $SOR^{12}$  もしくは  $SO_2R^{12}$ 、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキル、任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール、および任意で置換された 5 ~ 14 員ヘテロアリールから独立して選択されるか；または

$R^{10}$  および  $R^{11}$  はそれらが付着した炭素原子と一緒に、1 つ以上の任意で置換された  $C_{6-10}$  アリール環と縮合される任意で置換された  $C_{3-7}$  シクロアルキル環を形成し；

$R^{12}$  は、任意で置換された  $C_{1-6}$  アルキルおよび任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される、パラグラフ 7 2 の化合物。

【0 6 5 3】

パラグラフ 7 5 . A は NH であり、 $R^9$  は H および任意で置換された  $C_{6-10}$  アリールから選択される、パラグラフ 7 4 の化合物。

【0 6 5 4】

パラグラフ 7 6 . E は下記式 (E - 1) ~ (E - 12) および (E - 37) のいずれか一つの開裂可能な部分であり：

10

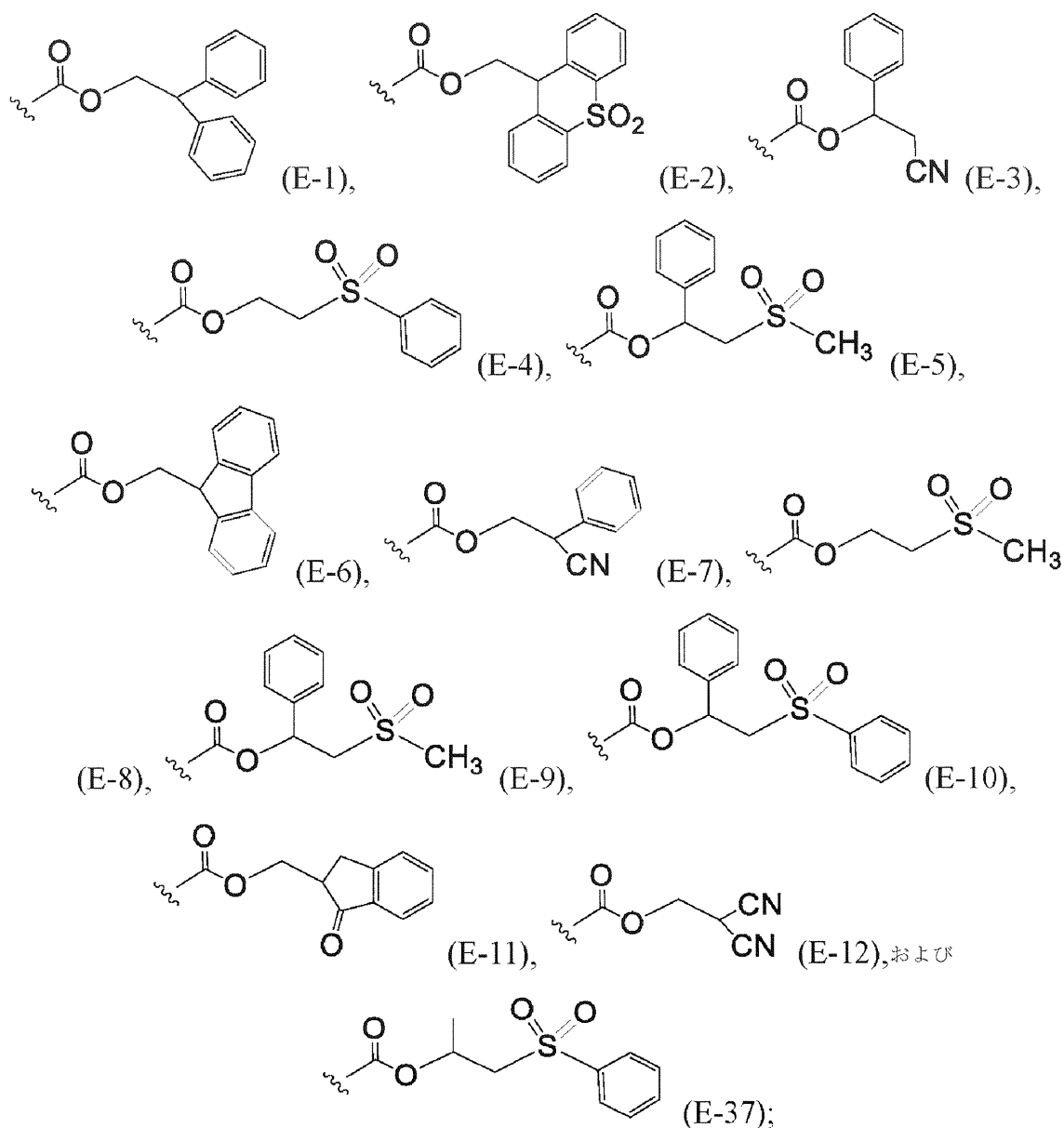
20

30

40

50

【化 2 5 0】



式 (E-1) ~ (E-12) および (E-37) におけるフェニル環のいずれか一つは、 $C_{1-10}$ アルキル、 $C_{1-10}$ ハロアルキル、 $C_{1-10}$ アルコキシ、OH、 $NO_2$ 、CN、ハロゲンおよびアシルから選択される1、2、3、4、または5つの置換基で任意で置換される、パラグラフ74の化合物。

【0655】

パラグラフ77. Eは下記式 (E-1) ~ (E-12) のいずれか一つの開裂可能な部分である、パラグラフ76の化合物。

【0656】

パラグラフ78. 式 (E-1) ~ (E-12) におけるフェニル環のいずれか一つは、F、Cl、CN、アセチル、 $NO_2$ および $CF_3$ から選択される1、2、3、または4つの置換基で任意で置換される、パラグラフ77の化合物。

【0657】

パラグラフ79. Eは下記式 (E-13) ~ (E-36) のいずれか一つの基であり：

10

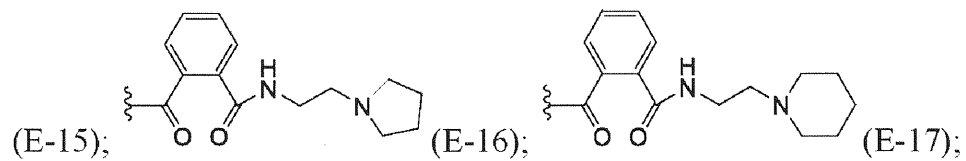
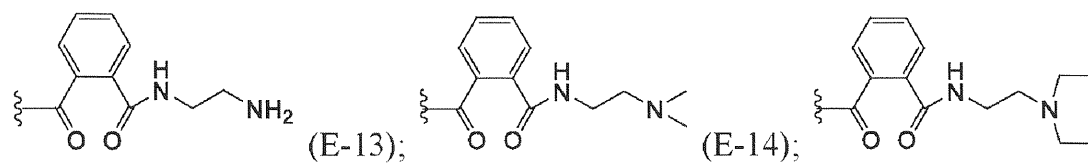
20

30

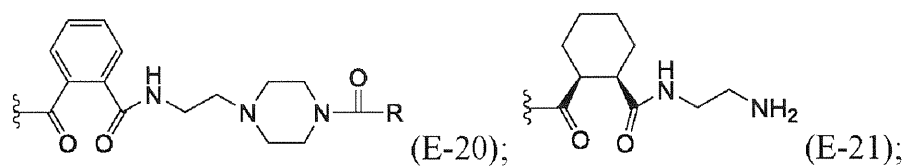
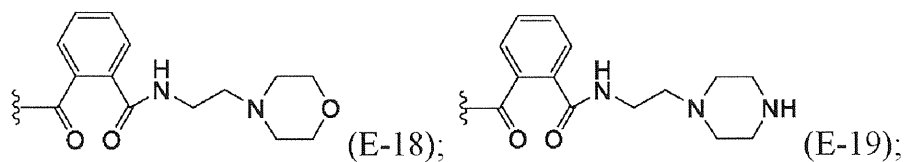
40

50

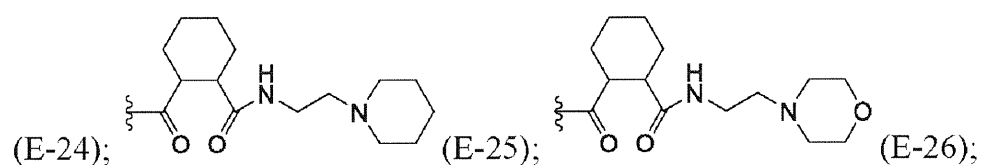
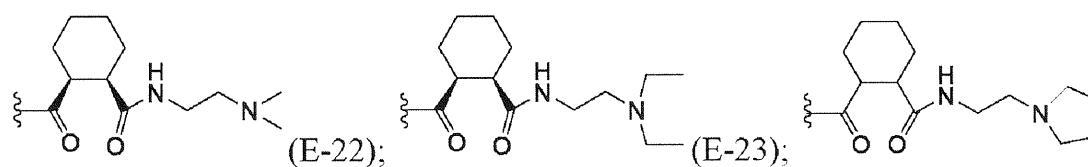
## 【化 2 5 1】



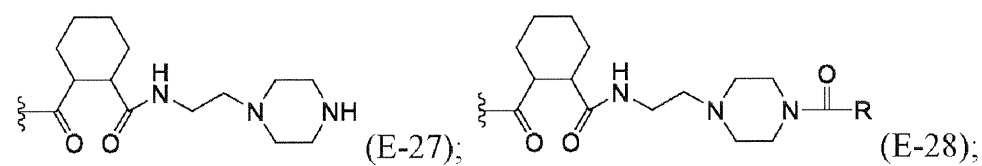
10



20

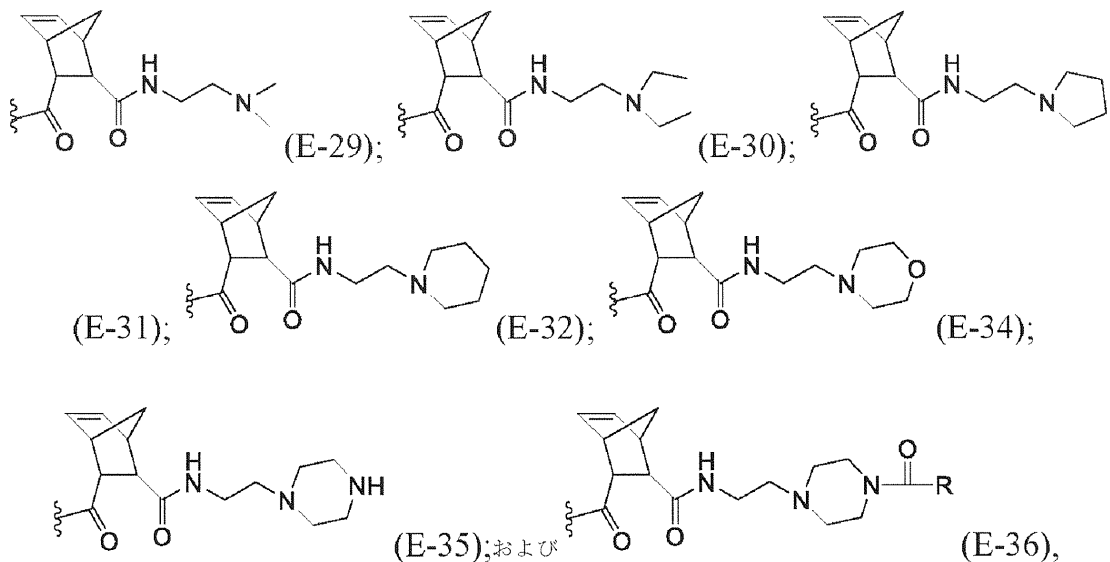


30



40

50



10

式中、RはC<sub>1</sub> - 6アルキルである、パラグラフ72の化合物。

【0658】

20

パラグラフ80. Eは酸性pHで開裂可能である、パラグラフ1~57のいずれか一つの化合物。

【0659】

パラグラフ81. Eは、アセタール、オルトエステル、および置換されたトリフェニルメチルエーテルから選択される基である、パラグラフ80の化合物。

【0660】

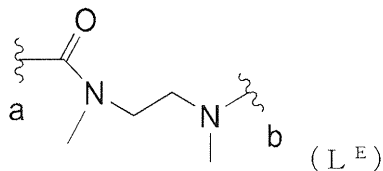
パラグラフ82. Eはテトラヒドロフラン、4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル、1,5-ジカルボメトキシペンタニル、メトキシイソプロピルアセタール、メトキシシクロヘキセニルアセタール、ジメトキシトリチル、トリメトキシトリチルおよびピクシル (p i x y l) から選択される、パラグラフ80の化合物。

30

【0661】

パラグラフ83. 開裂可能部分Eは、式(L<sup>E</sup>):

【化252】



の基を使用してAに付着され、

40

式中、aはAへの付着点を示し、bはEへの付着点を示す、パラグラフ58~82のいずれか一つの化合物。

【0662】

パラグラフ84. Dは治療タンパク質の残基である、パラグラフ1~83のいずれか一つの化合物。

【0663】

パラグラフ85. 治療タンパク質はオキシントモジュリン (OXM)、リラグルチド、またはエタネルセプトである、パラグラフ84の化合物。

【0664】

パラグラフ86. 治療タンパク質はオキシントモジュリン (OXM) である、パラグラ

50

フ 8 4 の化合物。

【 0 6 6 5 】

パラグラフ 8 7 . 治療タンパク質はモノクローナル抗体である、パラグラフ 8 4 の化合物。

【 0 6 6 6 】

パラグラフ 8 8 . モノクローナル抗体はオマリズマブである、パラグラフ 8 7 の化合物。

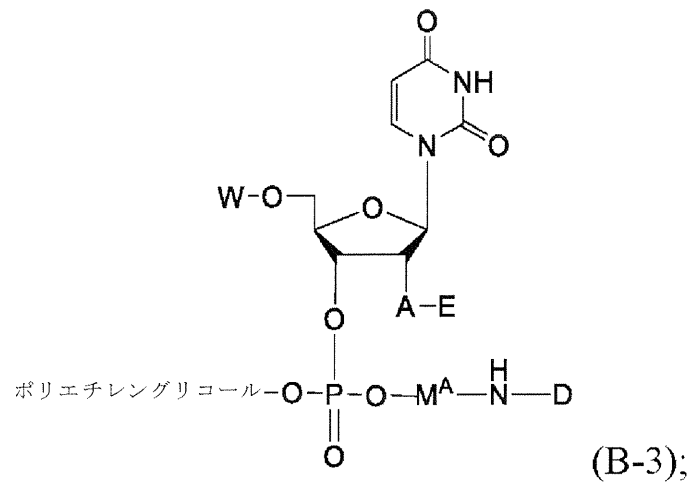
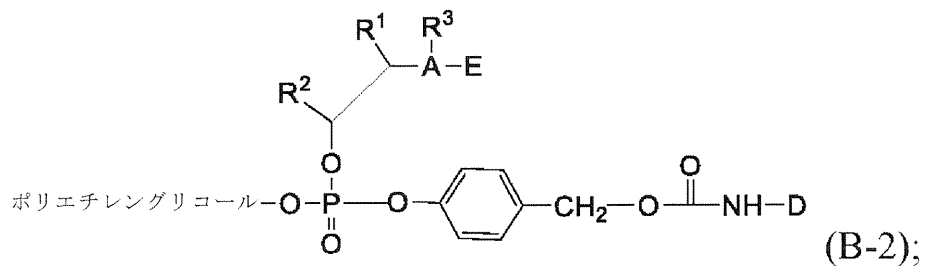
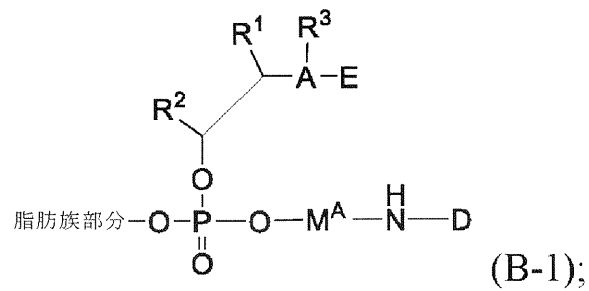
【 0 6 6 7 】

パラグラフ 8 9 . D は小分子薬物の残基である、パラグラフ 1 ~ 8 3 のいずれか一つの化合物。

【 0 6 6 8 】

パラグラフ 9 0 . 式 ( B ) の化合物は下記式のいずれか一つ：

【 化 2 5 3 】



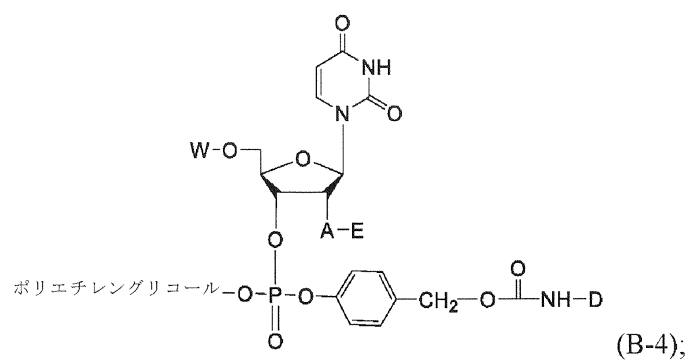
10

20

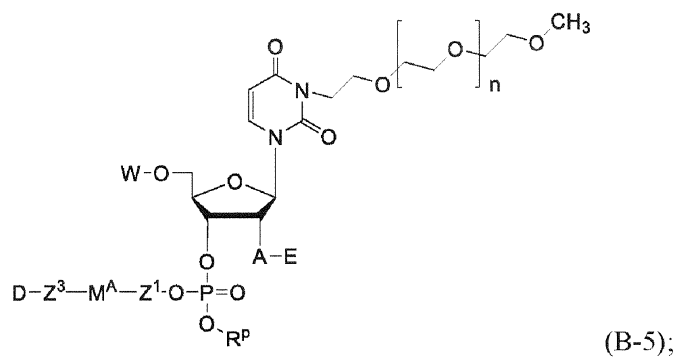
30

40

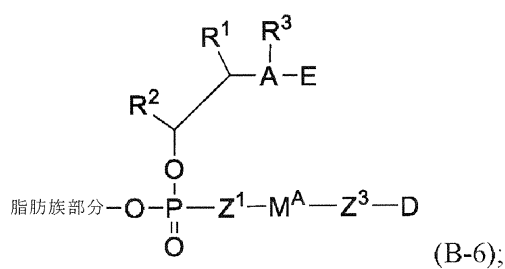
50



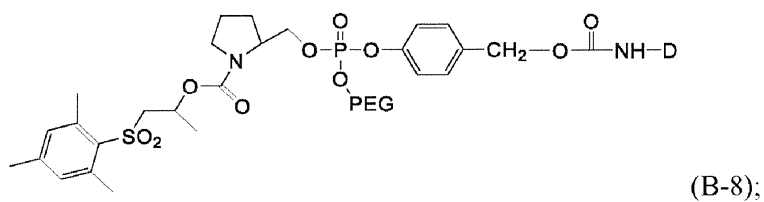
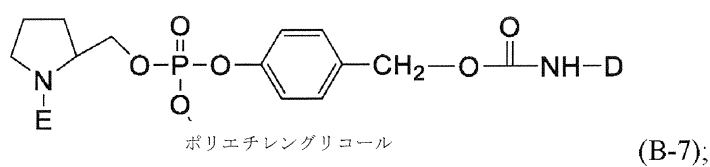
10



20

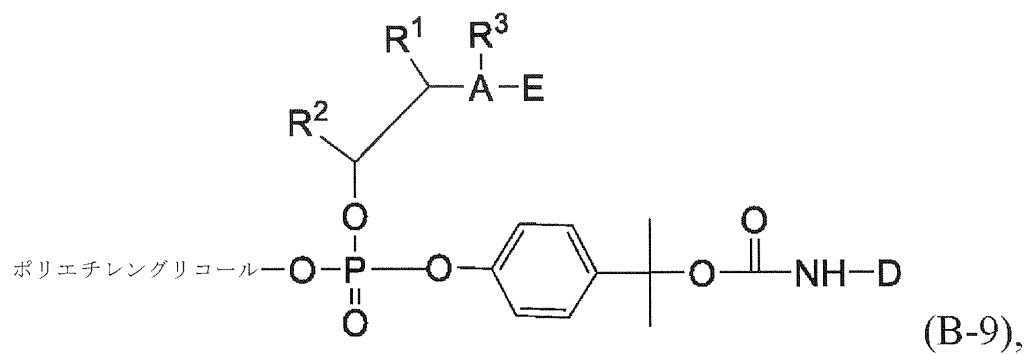


30



40

50



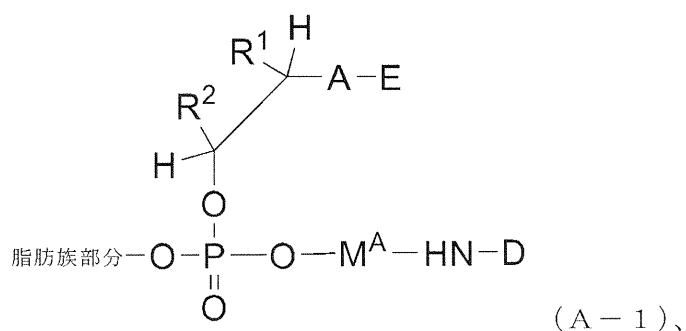
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 1 および 3 ~ 89 のいずれか一つの化合物。

【0669】

パラグラフ 91. 式 (A) の化合物は式 (A-1) :

【化254】



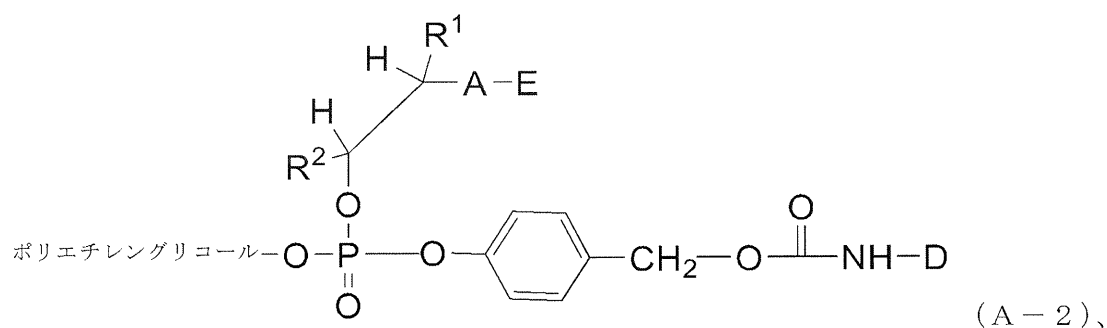
20

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ~ 89 のいずれか一つの化合物。

【0670】

パラグラフ 92. 式 (A) の化合物は式 (A-2) :

【化255】



40

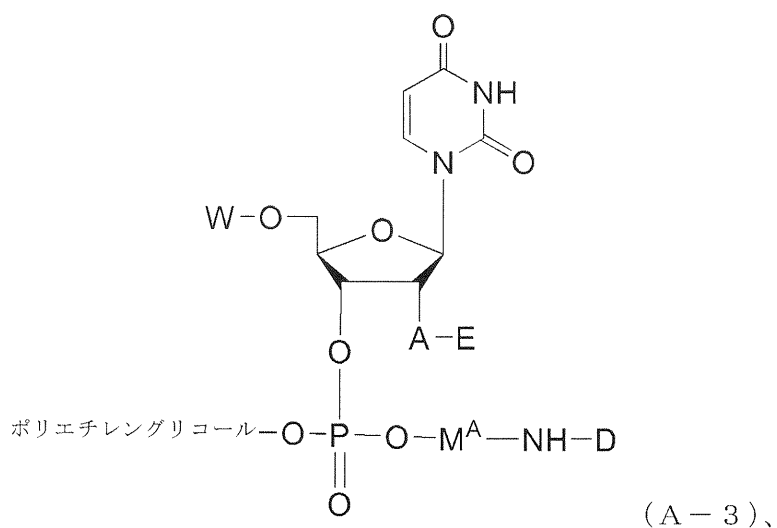
またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ~ 89 のいずれか一つの化合物。

【0671】

パラグラフ 93. 式 (A) の化合物は式 (A-3) :

50

【化 2 5 6】



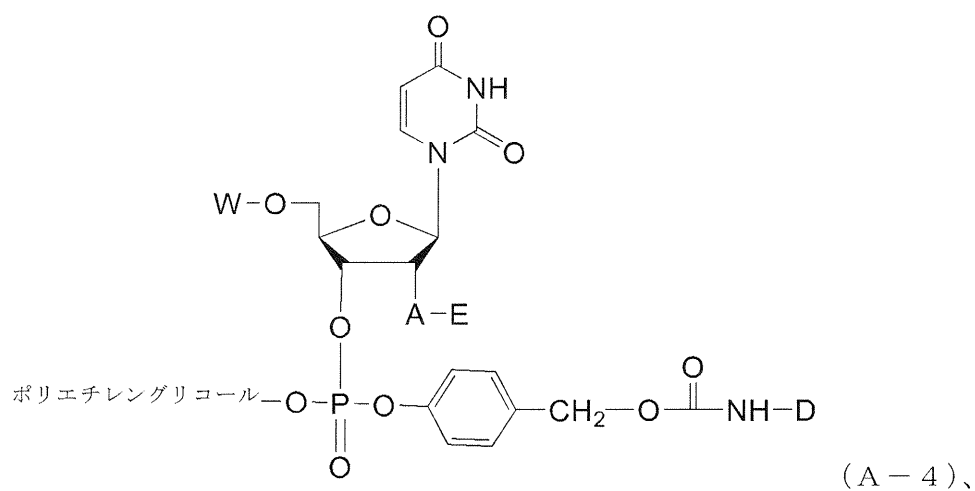
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0 6 7 2】

パラグラフ 94 . 式 (A) の化合物は式 (A-4) :

【化 2 5 7】



20

30

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

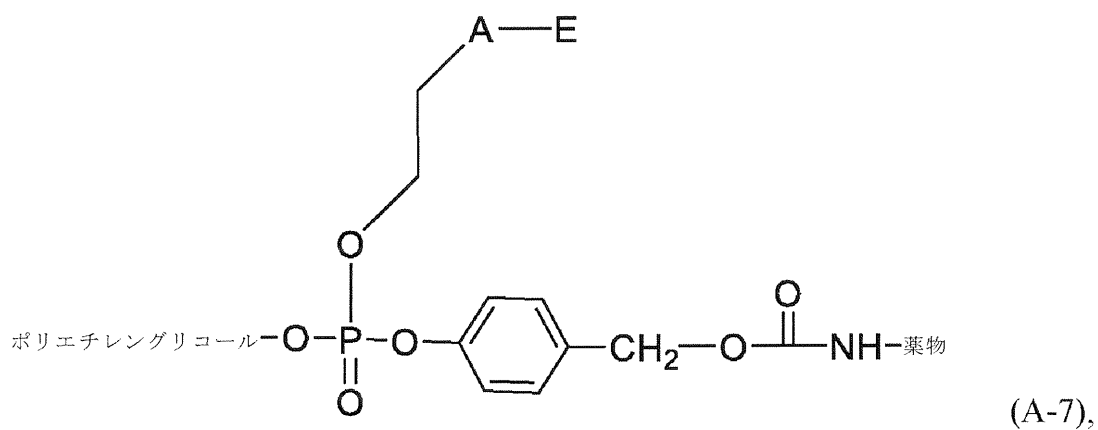
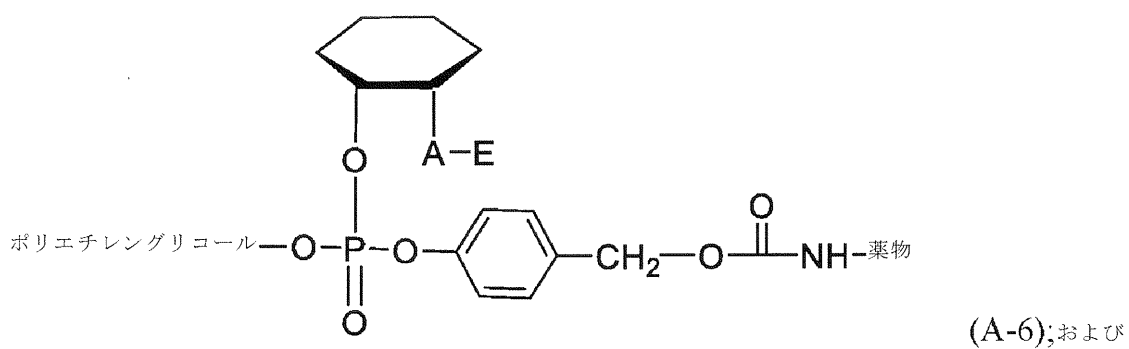
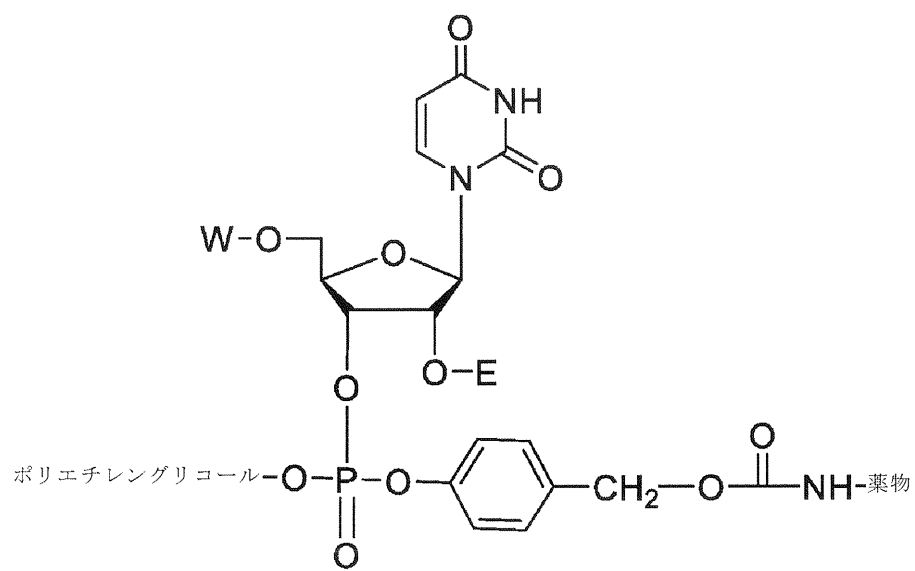
【0 6 7 3】

パラグラフ 95 . 式 (A) の化合物は下記式 (A-5) ～ (A-7) のいずれか一つ :

40

50

【化 2 5 8】



またはその薬学的に許容される塩を有し、  
化合物が式 A-7 を有する場合、A は O である、パラグラフ 2 ~ 89 のいずれか一つの化合物。

【0 6 7 4】

パラグラフ 96 . 式 (A) の化合物は式 (A-8) :

10

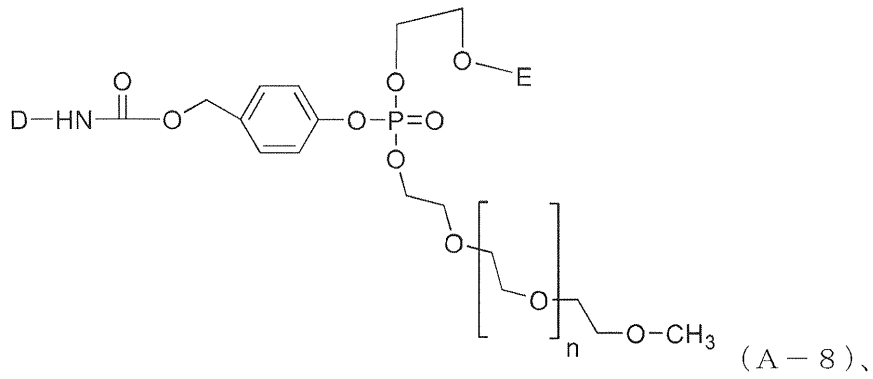
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0675】

パラグラフ 97 . 式 (A) の化合物は下記式のいずれか一つ：

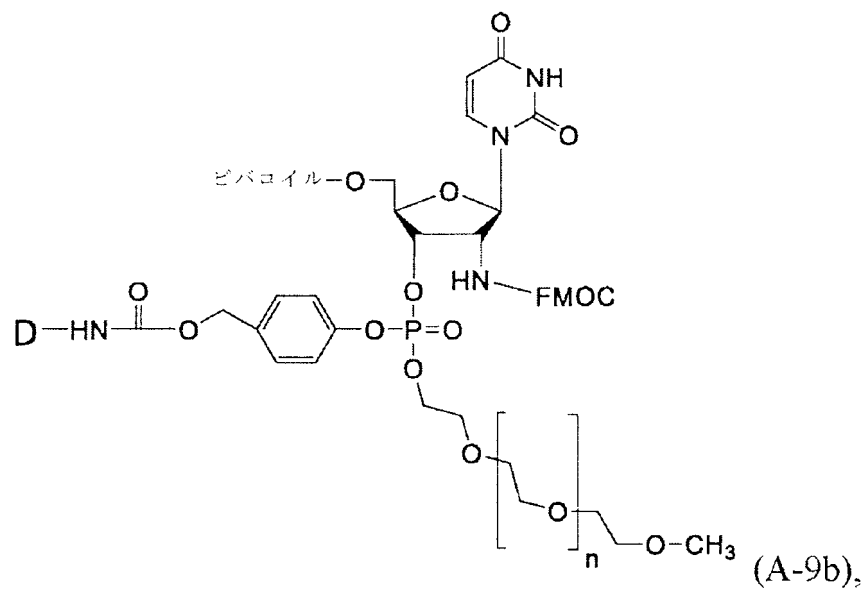
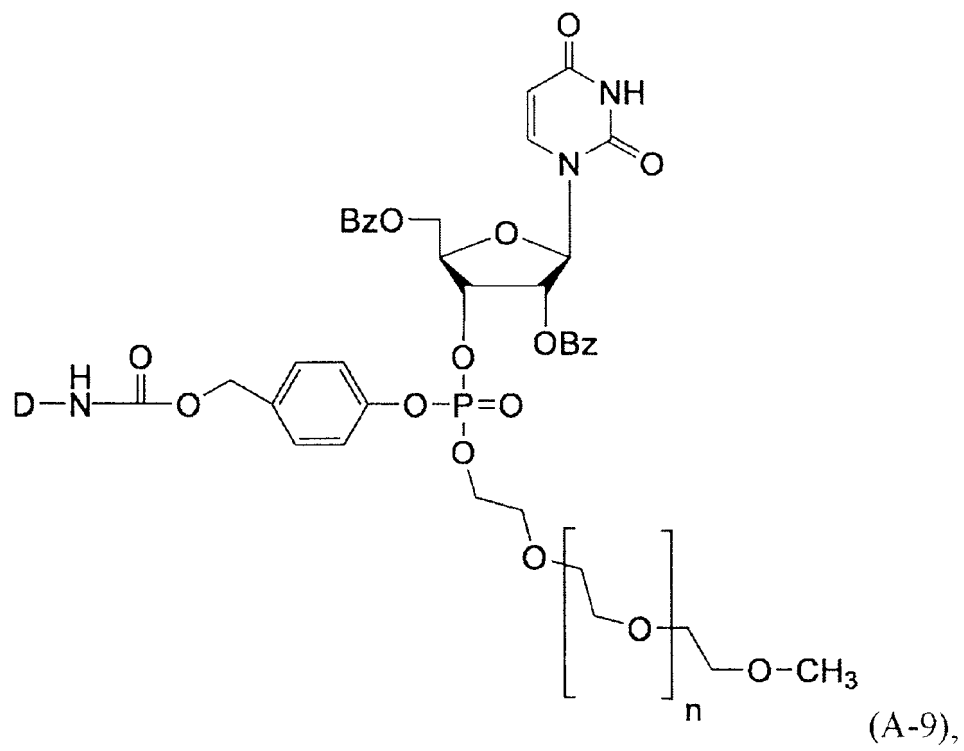
20

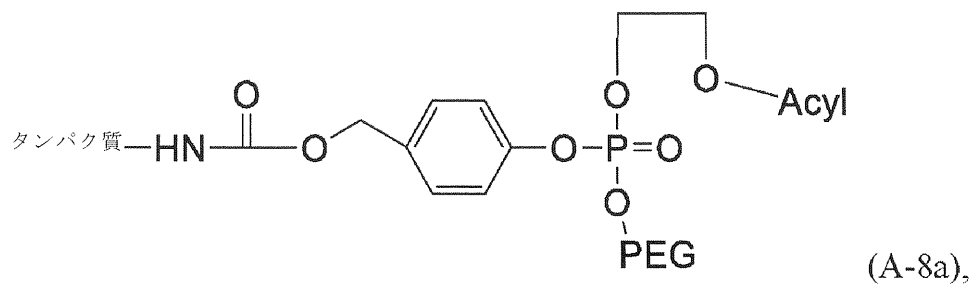
30

40

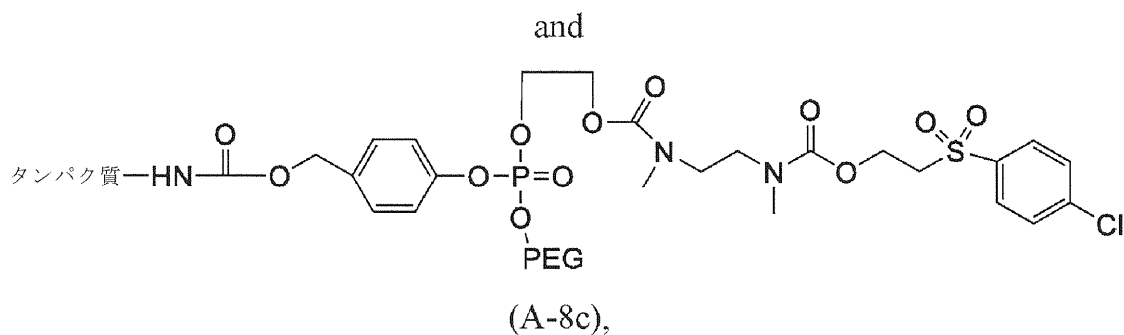
50

【化 2 6 0】





10



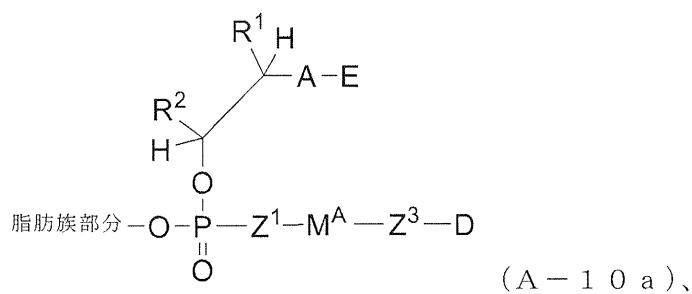
20

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ～ 89 のいずれか一つの化合物。

【0676】

パラグラフ 98 . 式 (A) の化合物は式 (A-10a) :

【化261】



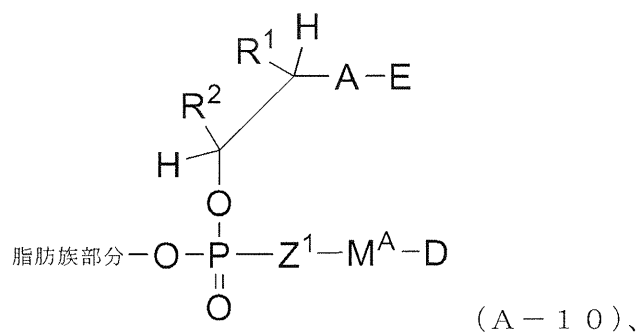
30

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ～ 89 のいずれか一つの化合物。

【0677】

パラグラフ 99 . 式 (A) の化合物は式 (A-10) :

【化262】



40

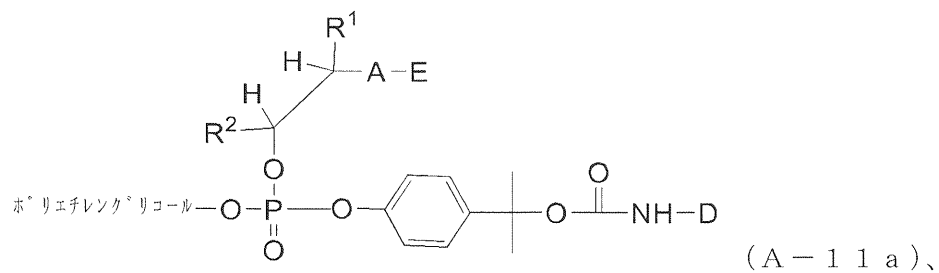
またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ～ 89 のいずれか一つの化合物。

50

【 0 6 7 8 】

パラグラフ 1 0 0 . 式 ( A ) の化合物は式 ( A - 1 1 a ) :

【 化 2 6 3 】



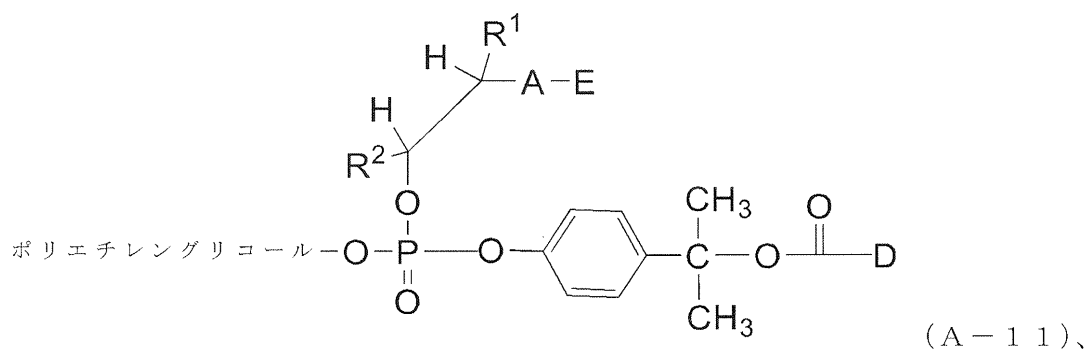
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ～ 8 9 のいずれか一つの化合物。

【 0 6 7 9 】

パラグラフ 1 0 1 . 式 ( A ) の化合物は式 ( A - 1 1 ) :

【 化 2 6 4 】



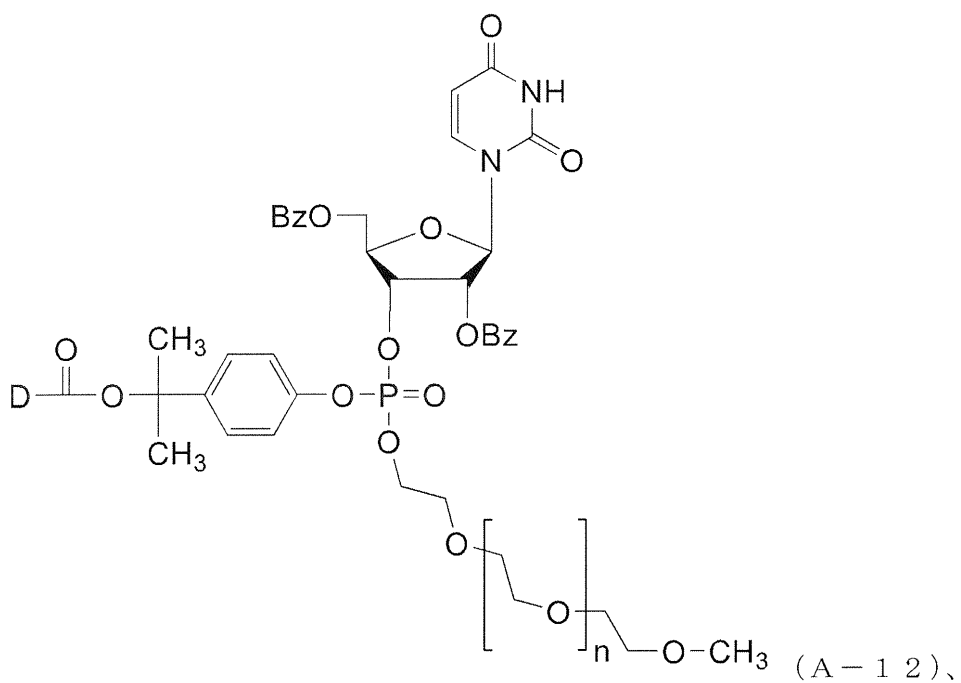
20

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2 ～ 8 9 のいずれか一つの化合物。

【 0 6 8 0 】

パラグラフ 1 0 2 . 式 ( A ) の化合物は式 ( A - 1 2 ) :

【 化 2 6 5 】



40

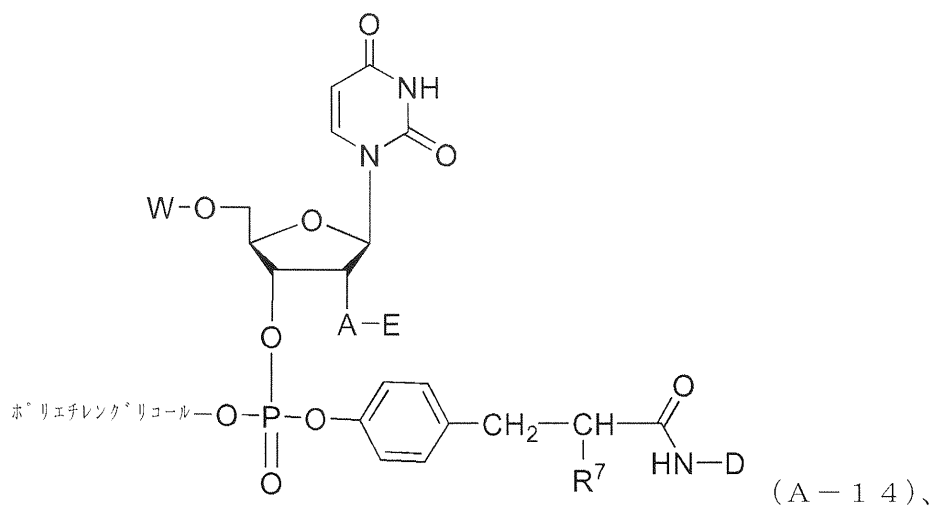
50

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0681】

パラグラフ 103. 式 (A) の化合物は式 (A-14) :

【化266】



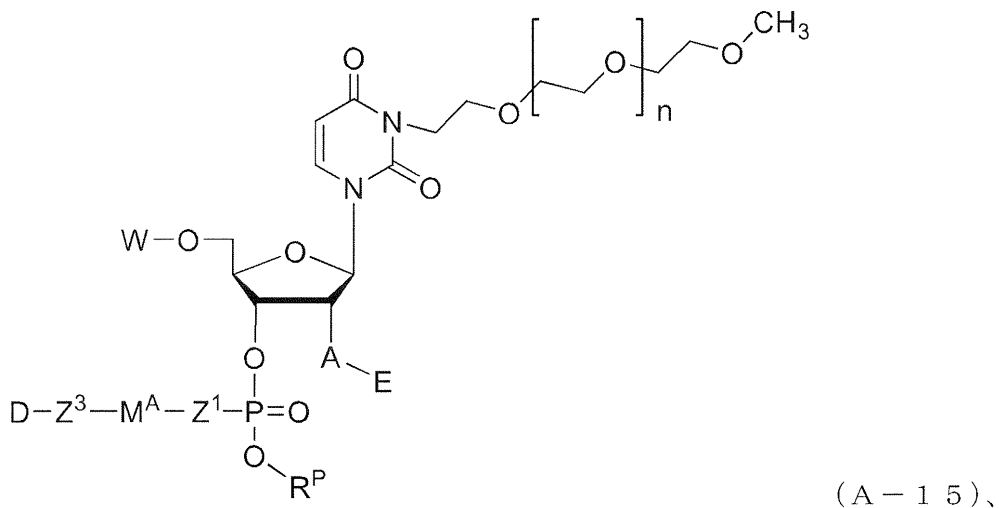
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0682】

パラグラフ 104. 式 (A) の化合物は式 (A-15) :

【化267】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

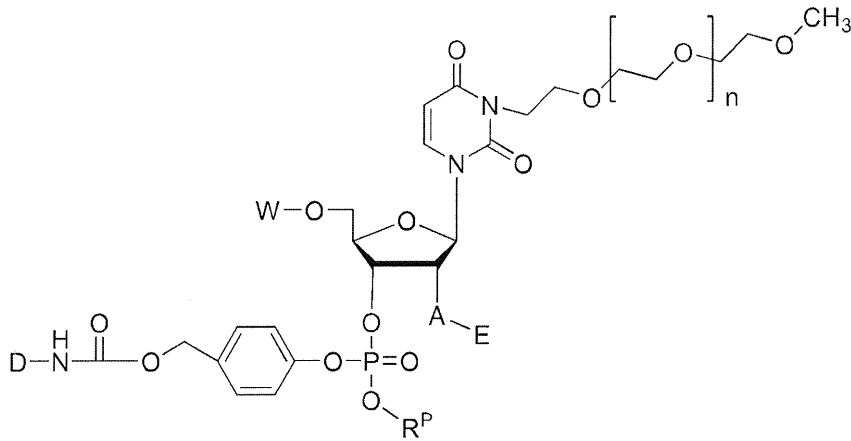
【0683】

パラグラフ 105. 式 (A) の化合物は式 (A-16) :

40

50

【化 2 6 8】



(A-16)、

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0684】

パラグラフ 106.  $R^P$  は  $C_{1-6}$  アルキルである、パラグラフ 105 の化合物。

【0685】

パラグラフ 107.  $R^P$  はイソプロピルである、パラグラフ 105 の化合物。

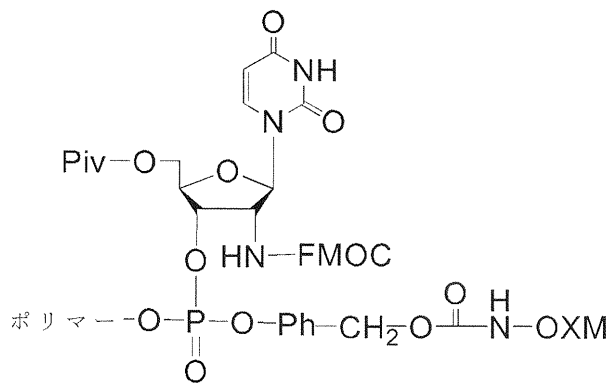
【0686】

パラグラフ 108.  $R^P$  はシアノエチルである、パラグラフ 105 の化合物。

【0687】

パラグラフ 109. 式 (A) の化合物は式 (A-9a) :

【化 2 6 9】

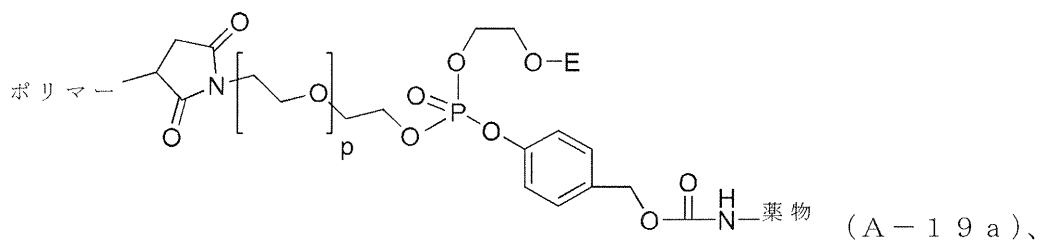


またはその薬学的に許容される塩を有し、式中、OXMはオキシントモジュリンの残基である、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【0688】

パラグラフ 110. 式 (a) の化合物は式 (A-19a) :

【化 2 7 0】



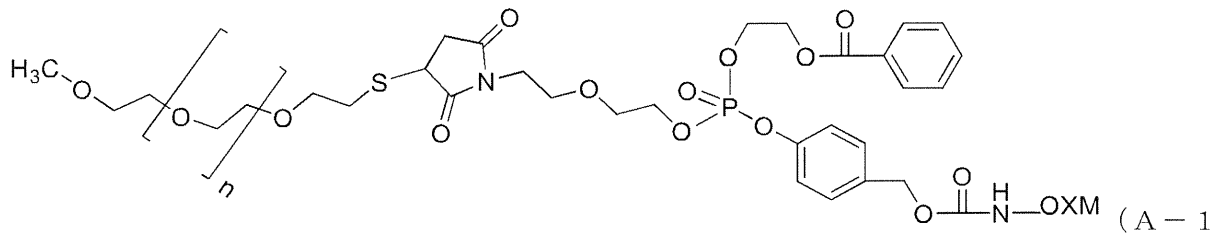
(A-19a)、

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 2～89 のいずれか一つの化合物。

【 0 6 8 9 】

パラグラフ 1 1 1 . 式 ( A ) の化合物は式 ( A - 1 9 ) :

【 化 2 7 1 】



9)、

またはその薬学的に許容される塩を有する、パラグラフ 1 1 0 の化合物。

【 0 6 9 0 】

パラグラフ 1 1 2 . パラグラフ 1 ~ 1 1 1 のいずれか一つの化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【 0 6 9 1 】

パラグラフ 1 1 3 . 被験体に、治療的有効量の、パラグラフ 1 ~ 1 1 1 のいずれか一つの化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはパラグラフ 1 1 2 の医薬組成物を投与することを含む、それを必要とする被験体において疾患または病状を治療する方法。

【 0 6 9 2 】

パラグラフ 1 1 4 . 疾患または病状は糖尿病および肥満から選択される、パラグラフ 1 1 3 の方法。

【 0 6 9 3 】

パラグラフ 1 1 5 . 疾患または病状はアレルギーに対する感受性、喘息、および慢性自然蕁麻疹から選択される、パラグラフ 1 1 3 の方法。

【 0 6 9 4 】

他の実施形態

本出願についてその詳細な説明と共に記載してきたが、前記記載は例示であり、本出願の範囲を制限しないことが意図され、本出願の範囲は添付の特許請求の範囲により規定されることが理解されるべきである。他の態様、利点、および改変は下記特許請求の範囲内にある。

10

20

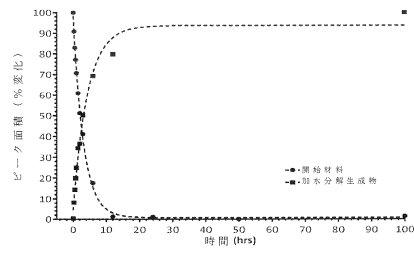
30

40

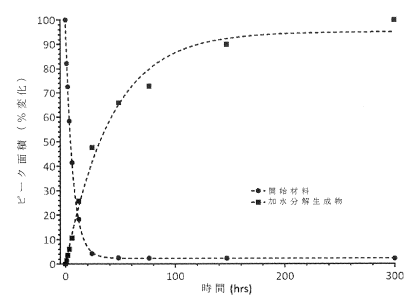
50

【図面】

【図 1】



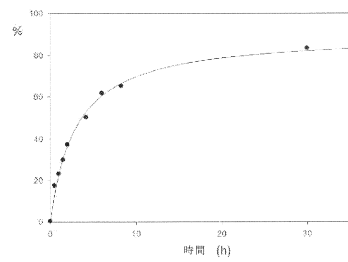
【図 2】



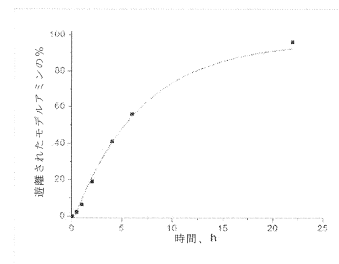
10

【図 3】

p H 8 および 3 7℃でのクリジン-PEG(30k)-OXMの遊離OXMへの変換

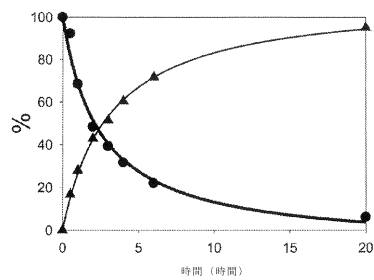


【図 4】



20

【図 5】



30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

|                |                         |                |               |
|----------------|-------------------------|----------------|---------------|
| <b>A 6 1 P</b> | <b>3/04 (2006.01)</b>   | <b>A 6 1 P</b> | <b>3/04</b>   |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>11/06 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>11/06</b>  |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>17/04 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>17/04</b>  |
| <b>A 6 1 P</b> | <b>37/08 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 P</b> | <b>37/08</b>  |
| <b>C 0 7 K</b> | <b>14/47 (2006.01)</b>  | <b>C 0 7 K</b> | <b>14/47</b>  |
| <b>C 0 7 K</b> | <b>16/18 (2006.01)</b>  | <b>C 0 7 K</b> | <b>16/18</b>  |
| <b>C 0 8 G</b> | <b>65/48 (2006.01)</b>  | <b>C 0 8 G</b> | <b>65/48</b>  |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>49/00 (2006.01)</b>  | <b>A 6 1 K</b> | <b>49/00</b>  |
| <b>A 6 1 K</b> | <b>31/352 (2006.01)</b> | <b>A 6 1 K</b> | <b>31/352</b> |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/14 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/14</b>   |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/02 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/02</b>   |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/10 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/10</b>   |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/16 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/16</b>   |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/24 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/24</b>   |
| <b>C 1 2 N</b> | <b>9/48 (2006.01)</b>   | <b>C 1 2 N</b> | <b>9/48</b>   |

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

ラ, メランベージェン 7 A

## (72)発明者 サンド, クリスチャン

スウェーデン王国 1 4 3 4 3 ヴァルビー, モガーズベージェン 1 9

審査官 榎本 佳予子

## (56)参考文献

特表 2 0 0 1 - 5 1 6 4 9 2 (J P, A)

特開 2 0 0 7 - 2 8 4 4 0 2 (J P, A)

特開 2 0 1 6 - 0 1 7 0 3 6 (J P, A)

中国特許出願公開第 1 0 4 7 2 5 6 2 8 (C N, A)

特表 2 0 0 7 - 5 3 0 4 8 5 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 5 7 5 5 (W O, A 1)

S. Nakai et al., Synthesis and Polymerization of 2-Aminoethyl 2-(p-Methacryloyloxybenzoyloxy)ethyl Hydrogen Phosphate, Makromol. Chem., 1978年10月, 179 (10), 2349-2353

## (58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 K 3 8 / 0 0 - 3 8 / 5 8

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 0 7 K 1 4 / 0 0 - 1 6 / 4 6

C 0 8 G 6 5 / 4 8

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)