

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載  
 【部門区分】第3部門第2区分  
 【発行日】令和5年1月19日(2023.1.19)

【国際公開番号】WO2020/141460  
 【公表番号】特表2022-515885(P2022-515885A)  
 【公表日】令和4年2月22日(2022.2.22)  
 【年通号数】公開公報(特許)2022-032  
 【出願番号】特願2021-538388(P2021-538388)  
 【国際特許分類】

10

- A 6 1 K 47/68(2017.01)
- C 1 2 N 15/87(2006.01)
- C 1 2 Q 1/02(2006.01)
- C 0 7 K 5/02(2006.01)
- C 0 7 K 7/02(2006.01)
- C 0 7 K 14/00(2006.01)
- C 0 7 K 16/00(2006.01)
- A 6 1 K 39/395(2006.01)
- A 6 1 K 38/06(2006.01)
- A 6 1 K 38/12(2006.01)
- A 6 1 K 38/05(2006.01)
- A 6 1 K 31/365(2006.01)
- A 6 1 K 31/5513(2006.01)
- A 6 1 K 31/5377(2006.01)
- A 6 1 K 31/5383(2006.01)
- A 6 1 P 35/00(2006.01)
- A 6 1 P 35/02(2006.01)
- A 6 1 P 37/06(2006.01)
- A 6 1 P 19/02(2006.01)
- A 6 1 P 29/00(2006.01)
- A 6 1 P 11/06(2006.01)
- A 6 1 P 21/04(2006.01)
- A 6 1 P 31/12(2006.01)
- A 6 1 P 31/18(2006.01)
- A 6 1 P 31/22(2006.01)
- A 6 1 K 31/7076(2006.01)
- A 6 1 K 31/7072(2006.01)
- A 6 1 K 31/7068(2006.01)
- C 1 2 P 21/08(2006.01)

20

30

【F I】

40

- A 6 1 K 47/68
- C 1 2 N 15/87            Z Z N A
- C 1 2 Q 1/02
- C 0 7 K 5/02
- C 0 7 K 7/02
- C 0 7 K 14/00
- C 0 7 K 16/00
- A 6 1 K 39/395        T
- A 6 1 K 38/06
- A 6 1 K 38/12

50

A 6 1 K 38/05  
 A 6 1 K 31/365  
 A 6 1 K 31/5513  
 A 6 1 K 31/5377  
 A 6 1 K 31/5383  
 A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02  
 A 6 1 P 37/06  
 A 6 1 P 19/02  
 A 6 1 P 29/00 1 0 1  
 A 6 1 P 11/06  
 A 6 1 P 21/04  
 A 6 1 P 31/12  
 A 6 1 P 31/18  
 A 6 1 P 31/22  
 A 6 1 K 31/7076  
 A 6 1 K 31/7072  
 A 6 1 K 31/7068  
 C 1 2 P 21/08

10

20

## 【手続補正書】

【提出日】令和5年1月4日(2023.1.4)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I')のコンジュゲート、

 $(D-L)_n - (CB)_{cb}$ 

(I')

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

CBが標的化部分であり、

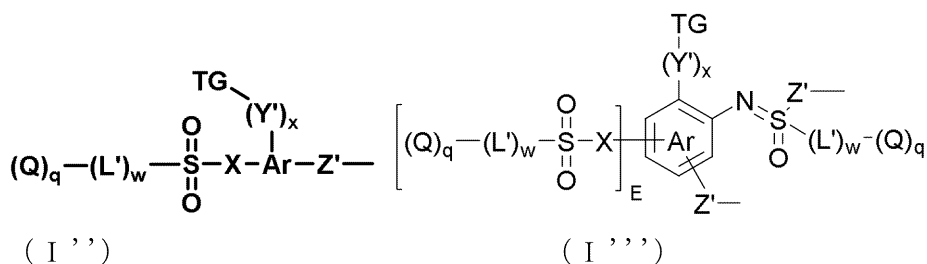
cb及びnが、各々独立して、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、

各D-Lが独立して、式(I'')または式(I''')の構造を有する基であり、

【化1】

30

40



(I''')

各Qが独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによってL'に連結された活性剤であり、

Z'が、各出現において独立して、式(I'')または式(I''')の構造を(化1)

50

接続する連結基、可溶化基、反応性基（例えば、前駆体基）、固体表面（例えば、粒子）、安定化基、キレート剤、バイオポリマー（例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ）、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(I')または式(I'')の構造を(CB)<sub>b</sub>に接続することを条件とし、

各L'が独立して、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して-S(=O)(=N-)-に結合したスペーサー部分であり、L'と-S(=O)(=N-)-との間の結合の切断がL'とQとの間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各Xが独立して、-O-、-C(R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>-、または-N(R<sup>c</sup>)-、好ましくは-O- 10

Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y'が、-(CR<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-(CR<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>O-、または-(CR<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>S-であり、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

TGが、活性化されると、前記-S(=O)(=N-)-と反応して(Q)<sub>q</sub>-(L')<sub>w</sub>を置き換えるとともにX-S(=O)(=N-)-及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

qが、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、 20

w、x、及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

Eが、0、1、または2の値を有する整数であり、

各R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>が独立して、水素または低級アルキルであり、

各R<sup>b</sup>が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合している原子と一緒に、3~5員環、好ましくは3~4員環を形成するが、

但し、wが0であるとき、qは1であることを条件とする、前記コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

Xが-O-である、請求項1に記載のコンジュゲート。 30

#### 【請求項3】

Arがフェニル、ピリジルまたはナフチルである、請求項1に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項4】

少なくとも1つのZ'（例えば、(CB)<sub>c</sub>bと接続された前記Z'）、任意選択で各Z'が、以下：

(i) -NH-、-C(=O)、-O-、-S-、及び-P-から選択される少なくとも1個のヘテロ原子、

(ii) 少なくとも1つのヘテロアリーレン、

(iii) 少なくとも1つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに 40

(iv) C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>アリールC<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>COOH、及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NH<sub>2</sub>からなる群から選択される1つまたは複数の置換基（sは、0~10の値を有する整数であり、pは、1~約10の値を有する整数である）、のうちの少なくとも2つを含む、C<sub>10</sub>~C<sub>100</sub>直鎖状または分岐状、飽和または不飽和アルキレン部分である、請求項1~3のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

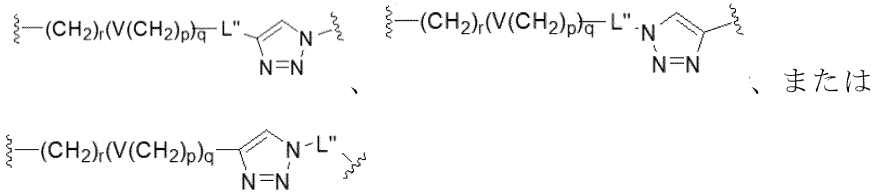
#### 【請求項5】

少なくとも1つのZ'（例えば、(CB)<sub>c</sub>bと接続された前記Z'）、任意選択で各Z'が、トリアゾール等の、クリック化学反応を通して生産され得る官能基を含む、請求項1~4のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

#### 【請求項6】

少なくとも1つのZ' (例えば、(CB)<sub>c</sub>bと接続された前記Z')、任意選択で各Z'が下記を含み、

【化2】



10

式中、

各Vが独立して、単結合、-O-、-S-、-NR<sup>21</sup>-、-C(O)NR<sup>22</sup>-、-NR<sup>23</sup>C(O)-、-NR<sup>24</sup>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>25</sup>-、-NR<sup>24</sup>-S(=O)(=N-)-、または-S(=O)(=N-)-NR<sup>25</sup>-であり、

R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、及びR<sup>25</sup>が、各々独立して、水素、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル(C<sub>6</sub>~C<sub>20</sub>)アリール、または(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル(C<sub>3</sub>~C<sub>20</sub>)ヘテロアリールであり、

rが、1~約10の値を有する整数であり、

pが、0~約10の値を有する整数であり、

qが、1~約10の値を有する整数であり、

L''が単結合である、請求項1~4のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項7】

CB及びArを接続する前記Z'が、共有結合によって直鎖で互いと接続された(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>、L<sup>c</sup>、(P<sup>1</sup>)<sub>a</sub>、W<sup>a1</sup>、W<sup>a2</sup>、W<sup>a3</sup>、Y<sup>1</sup>、及びY<sup>2</sup>基を含む連結基であり、ここで、

W<sup>a1</sup>、W<sup>a2</sup>、及びW<sup>a3</sup>が、各々独立して、-NH-、-C(O)-、または-CH<sub>2</sub>-であり、

W<sup>b1</sup>が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

P<sup>1</sup>が、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、

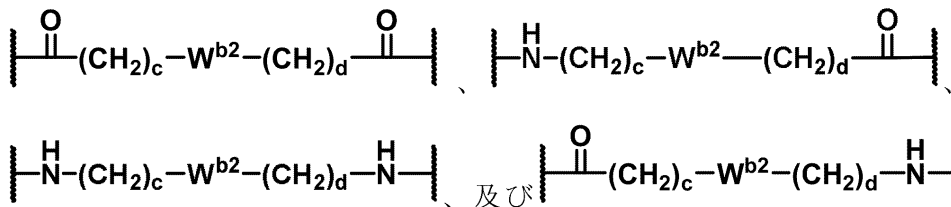
L<sup>c</sup>がアルキレンであり、

Y<sup>1</sup>が、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X''<sub>o</sub>)-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-(X''<sub>o</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>X)\_{o}-であり、

X''<sub>o</sub>が、-O-、-S-、-NH-、または-CH-であり、

Y<sup>2</sup>が、単結合、または下記から選択される基であり、

【化3】



40

W<sup>b2</sup>が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、

aが0~10であり、

b、c、及びdが、各々独立して、1~約10の値を有する整数であり、

o及びqが、各々独立して、1~約10の値を有する整数である、請求項1~4のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項8】

CB及びArを接続する前記Z'が、式(A)の連結基であり、

\*\* - L<sup>c</sup> - W<sup>b1</sup> - (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub> - W<sup>a3</sup> - (P<sup>1</sup>)<sub>a</sub> - Y<sup>2</sup> - W<sup>a2</sup> - Y<sup>1</sup> - W<sup>a1</sup> - \*

50

(A)

式中、

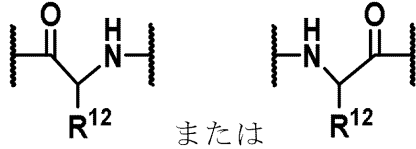
\* が、C B への結合点であり、

\* \* が、A r への結合点である、請求項 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

P<sup>1</sup> が、下記であり、

【化 4】



10

式中、

R<sup>12</sup> が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>C(O)R<sup>13</sup>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>であり、

p が、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

s が、0 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

R<sup>13</sup> が、OH または -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X'''' ⊕ H<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>Z'''- (CB<sub>m</sub>) であり、R<sup>14</sup> 及び R<sup>15</sup> が、各々独立して、水素または -C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X'''' ⊕ H<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>Z'''- (CB<sub>m</sub>) であり、

s'' が、0 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

s' が、1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

m が、0 または 1 の値を有する整数であり、

X'''' が、-O-、-S-、-NH-、または - ⊕ H であり、

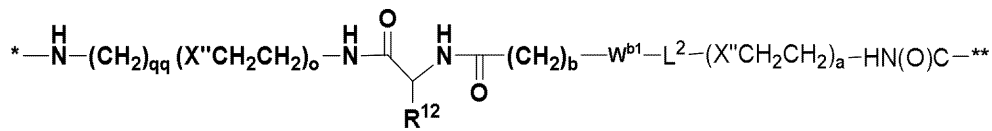
Z''' が、CB を R<sup>14</sup> もしくは R<sup>15</sup> の残部に接続する連結基であるか、または Z''' が、反応性基を含む連結基である、請求項 7 または 8 に記載のコンジュゲート。

【請求項 10】

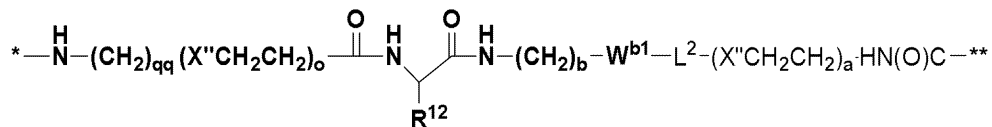
少なくとも 1 つの Z' (例えば、(CB)<sub>c b</sub> と接続された前記 Z')、任意選択で各 Z' が、式 (F')、(G')、(H')、(J')、(K')、(L')、(M')、または (N')

30

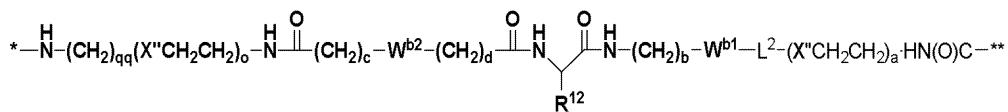
【化 5】



(F')



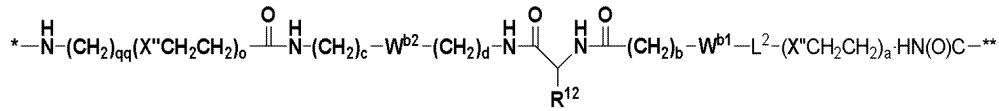
(G')



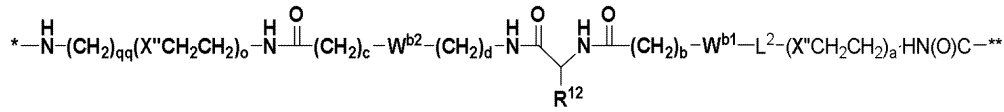
(H')

40

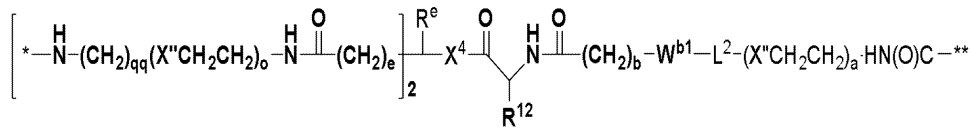
50



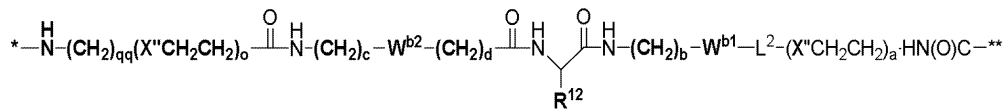
(J')



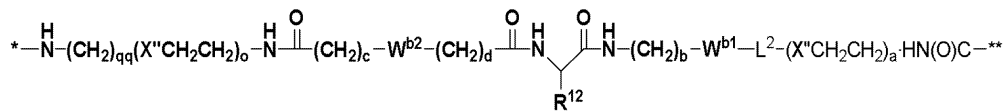
(K')



(L')



(M')



(N')

10

20

式中、

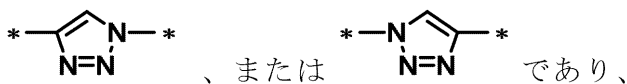
R<sup>e</sup> がアルキルであり、

X'' が、-O-、-S-、-NH-、または-CH-であり、

X<sup>4</sup> が、-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>g</sub>-NH-または-C(O)NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-NH-であり、W<sup>b1</sup> 及び W<sup>b2</sup> が、各々独立して、-C(O)NH-、-NHC(O)-、

【化6】

30

R<sup>12</sup> が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>C(O)R<sup>13</sup>または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>であり、R<sup>13</sup> が、OHまたは-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X''')<sub>s</sub>Z''-(CB<sub>m</sub>)であり、R<sup>14</sup> 及び R<sup>15</sup> が、各々独立して、水素または-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X''')<sub>s</sub>Z''-(CB<sub>m</sub>)であり、

s 及び s' が、各々独立して、0~約10の値を有する整数であり、

m が、0または1の値を有する整数であり、

X''' が、-O-、-S-、-NH-、または-CHであり、

Z'' が、CBをR<sup>14</sup>もしくはR<sup>15</sup>の残部に接続する連結基であるか、またはZ''が、反応性基を含む連結基であり、

b、c、d、e、g、h、o、及びqが、各々独立して、1~約10の値を有する整数であり、

s' が、1~約10の値を有する整数である、請求項~9のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

50

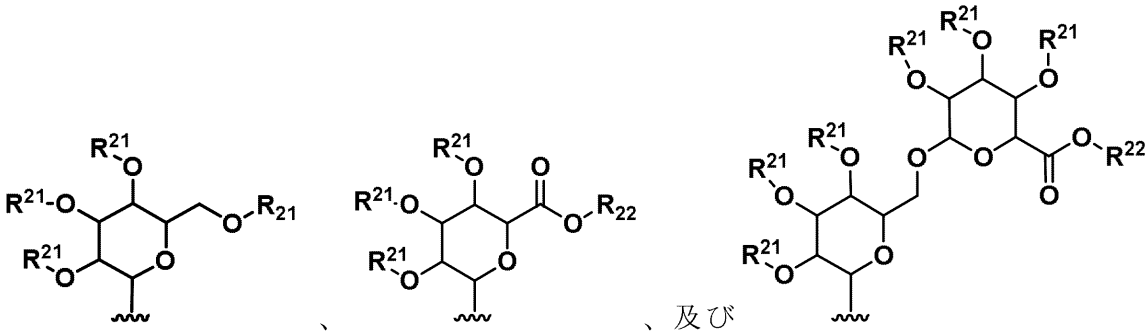
## 【請求項 1 1】

T G が、求核試薬条件、塩基性試薬条件、光照射、還元剤条件、酸性条件、酵素条件、または酸化条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 2】

T G が、下記から選択され、

## 【化 7】



10

式中、

各  $R^{21}$  が独立して、水素またはアセチルであり、

$R^{22}$  が水素または低級アルキルである、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

20

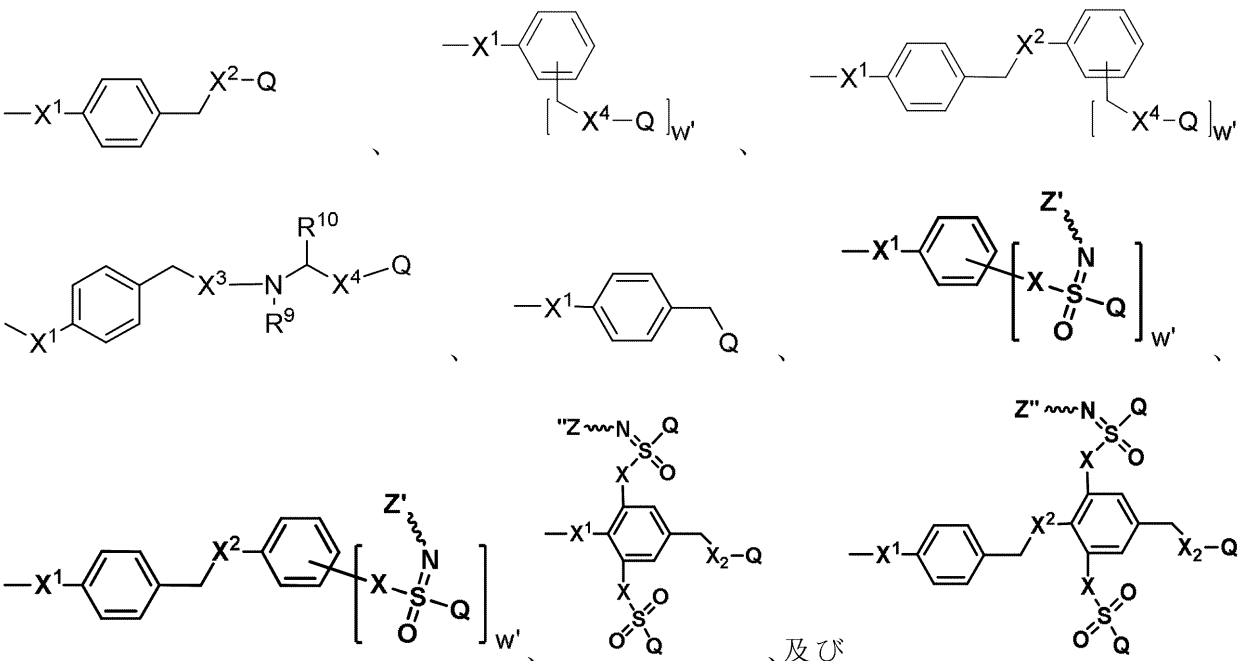
## 【請求項 1 3】

Q が、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせであり、任意選択で、前記薬物が、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 1 4】

$(Q)_q - (L')_w -$  が、下記から選択され、

## 【化 8】



30

40

式中、

50

$X^1$  が、 $-O-$  または  $-NR^a-$  であり、

$X^2$  が、 $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、または  $-OC(O)NH-$  であり

、  
 $X^4$  が、不在であるか、または  $-O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、及び  $-OC(O)NH-$  から選択され、

$X^3$  が、 $-OC(=O)-$  であり、

$w'$  が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

$R^9$  及び  $R^{10}$  が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが、置換されていないか、または、例えば、アルキル、 $-(CH_2)_uNH_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$ 、及び  $-(CH_2)_uSO_2R^{u3}$  から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており、 $R^{u1}$ 、 $R^{u2}$ 、及び  $R^{u3}$  が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$u$  が、1～約10の値を有する整数である、請求項1～11のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

$(Q)_q - (L')_w -$  が、下記から選択され、

10

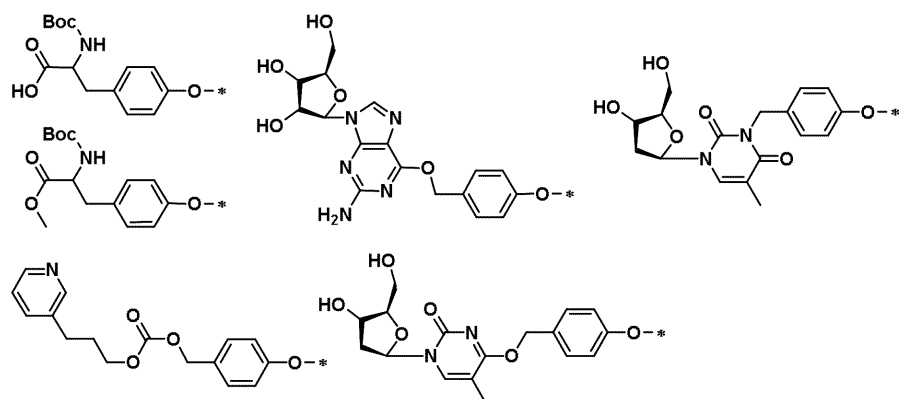
20

30

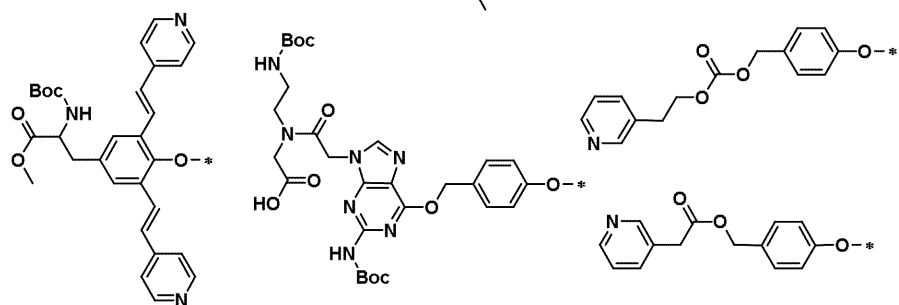
40

50

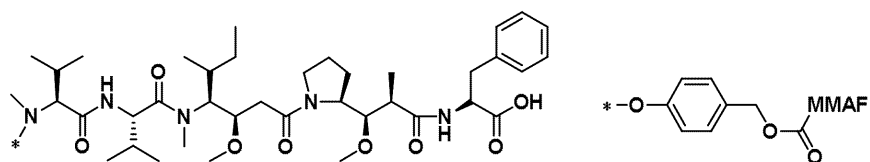
## 【化 9】



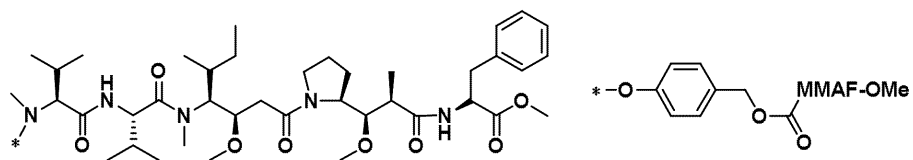
10



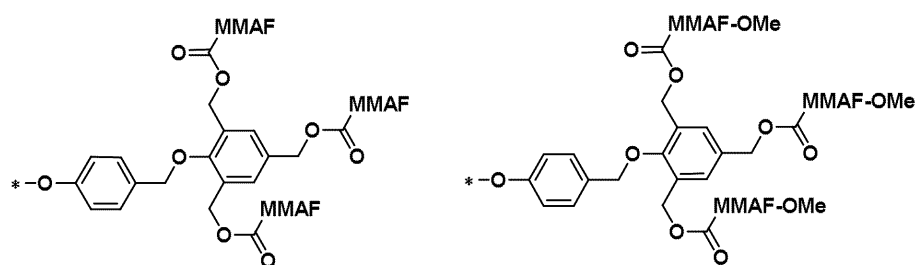
20



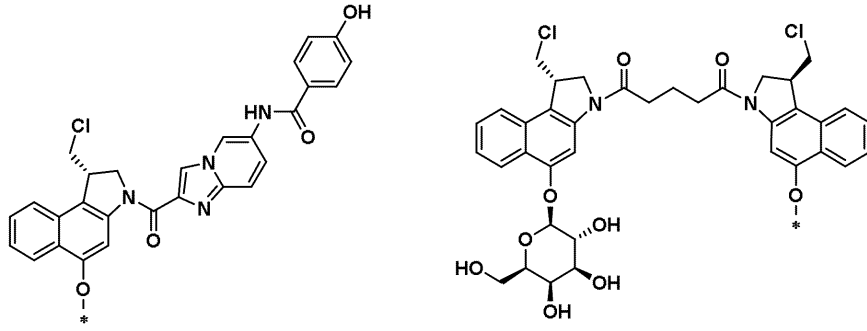
30



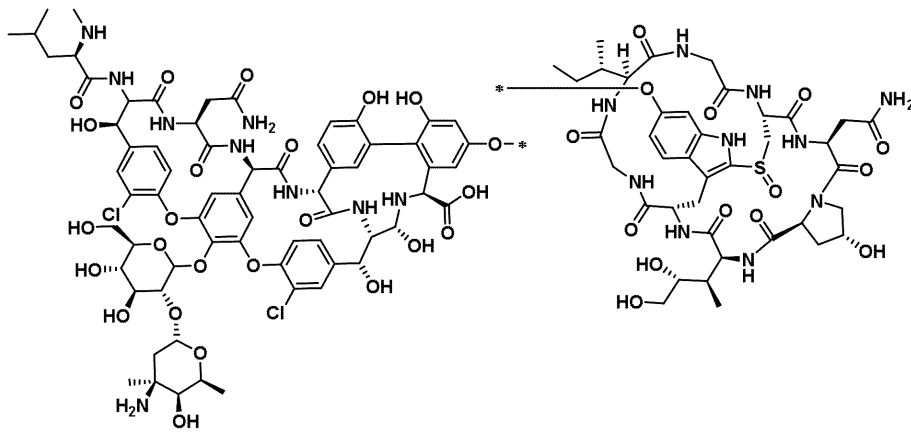
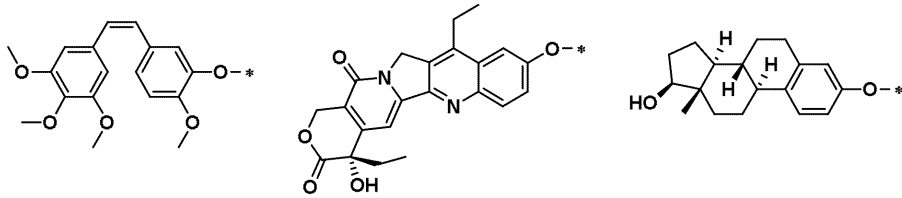
40



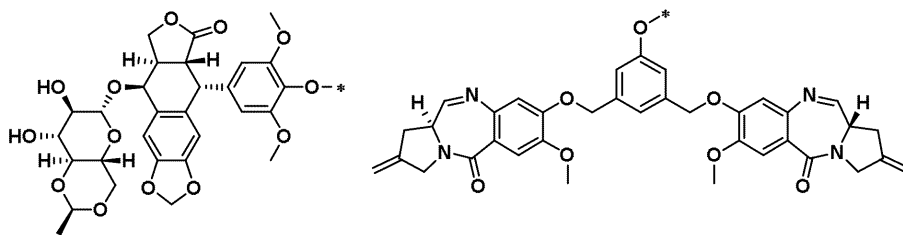
50



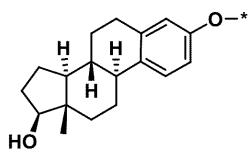
10



20

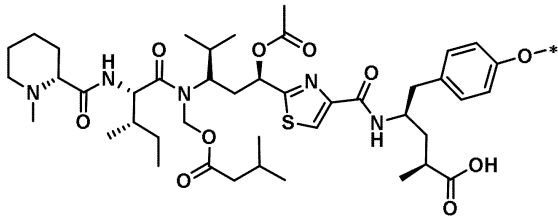
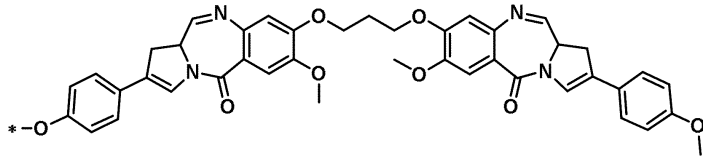


30

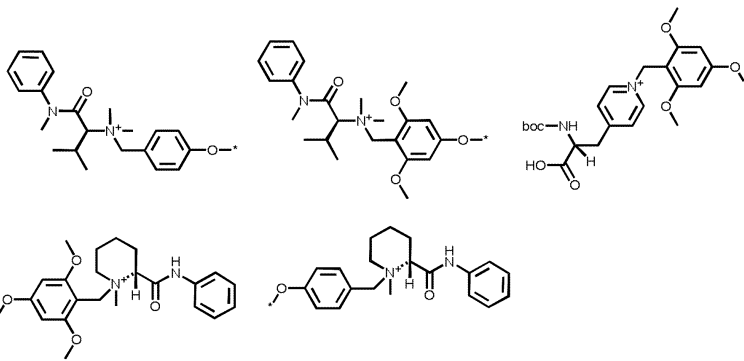
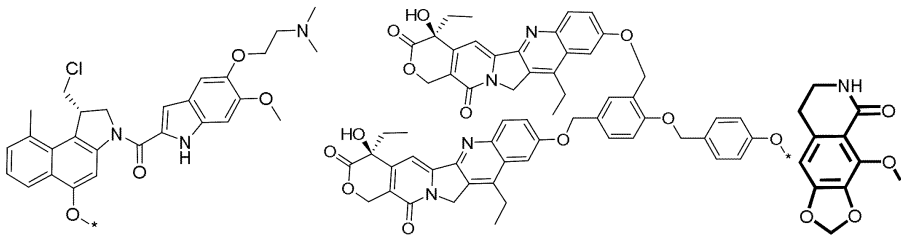


40

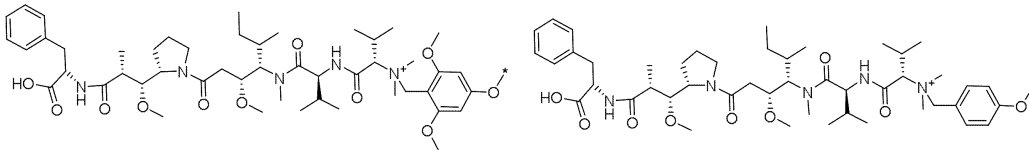
50



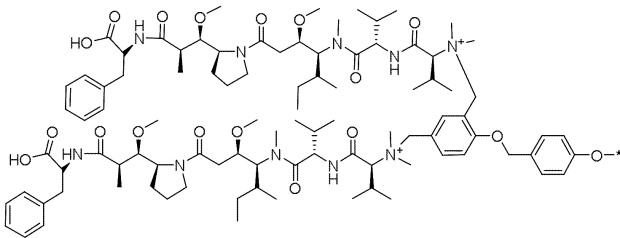
10



20

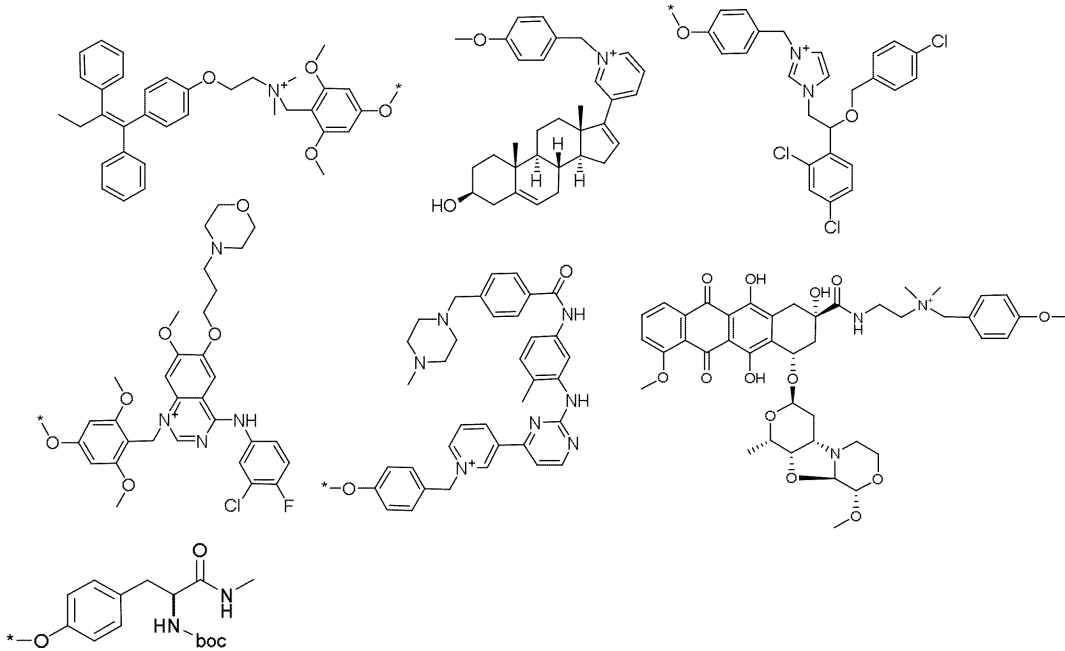


30



40

50



10

20

式中、\*が、 $(Q)_q - (L')_w$ の、 $-S(=O)(=N-)-$ への結合点を表す、請求項14に記載のコンジュゲート。

【請求項16】

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディである、請求項1~15のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項17】

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(scFv)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、請求項16に記載のコンジュゲート。

30

【請求項18】

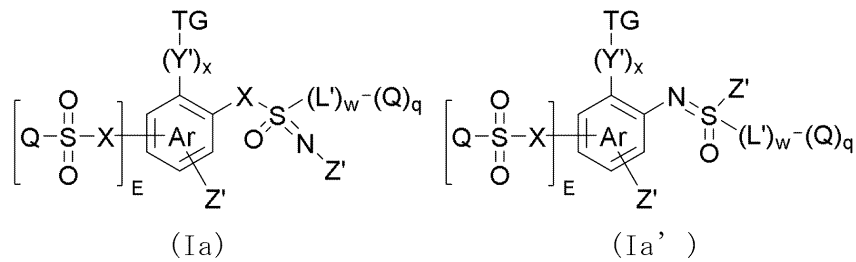
前記抗体が、ムロモナブ-CD3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ(ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ-I<sup>131</sup>、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニピズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブベゴル、ロミブロスチム、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、ベリムマブ、TACI-Ig、第2世代抗CD20、ACZ-885、トシリズマブ、アトリズマブ、メボリズマブ、ペルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP-675206)、チシリムマブ、MDX-010、IDEC-114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキソマブ、IGN101、MT-201、オレゴボマブ(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、モタピズマブ、MEDI-524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びペルツズマブから選択される、請求項16に記載のコンジュゲート。

40

【請求項19】

50

式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の化合物、  
【化 1 0】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

各 Q が独立して、ヘテロ原子、好ましくは O または N によって L ' に連結された活性剤であり、

Z ' が、各出現において独立して、不在、式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の構造を ( C B )<sub>c b</sub> に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z ' の少なくとも 1 つの出現が式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の構造を ( C B )<sub>c b</sub> に接続することを条件とし、

各 L ' が、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子、好ましくは O または N を介して - S ( = O ) ( = N - ) - に結合した連結基であり、L ' と - S ( = O ) ( = N - ) - との間の結合の切断が L ' 及び Q との間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各 X が独立して、- O -、- C R<sup>a</sup><sub>2</sub> -、または - N R ' -、好ましくは - O - であり、Ar が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y ' が、- ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> N ( R<sup>a</sup> ) -、- ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> O -、または - ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> S - であり、y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が T G に結合するように位置付けられ、

T G が、活性化されると、前記 - S ( = O ) ( = N - ) - と反応して ( Q )<sub>q</sub> - ( L ' )<sub>w</sub> を置き換えるとともに X - S ( = O ) ( = N - ) - 及び Ar の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

q が、1 ~ 約 2 0、好ましくは 1 ~ 約 1 0 の値を有する整数であり、

w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E が、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R<sup>a</sup> 及び R<sup>c</sup> が独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R<sup>b</sup> が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4 員環を形成するが、

但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の化合物を標的化部分と反応させることを含む、コンジュゲートの調製方法。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 2 2】

画像化のための、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 2 3】

50

検出のための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む組成物。

【請求項 24】

材料を組成物と接触させることを含む検出に使用するための請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 25】

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシン。

【請求項 26】

分子デバイスの部分の移動方法であって、溶液中で、

(1) 請求項 25 に記載の分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシンと、

(2) 前記誘発基を活性化する活性化剤と、を混合することを含む、前記方法。

【請求項 27】

標的細胞に関連する疾患または病態であって、標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される前記疾患または病態を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物の使用。

【請求項 28】

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する（かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する）分子に結合するように選択される、請求項 27 に記載の使用。

【請求項 29】

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、請求項 27 または 28 に記載の使用。

【請求項 30】

増殖性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物の使用。

【請求項 31】

前記増殖性疾患が、自己免疫障害（例、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性病態（例、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例、乳癌、肺癌）、ウイルス感染症（例、ヘルペス、パピローマ、または HIV）、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、及び癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんから選択される、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、請求項 31 に記載の使用。

【請求項 33】

標的細胞に関連する疾患または病態であって、標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される前記疾患または病態を治療するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物。

【請求項 34】

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する（かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する）分子に結合するように選択される、請求項 33 に記載の薬学的組成物。

【請求項 35】

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、請求項 33 または 34 に記載の薬学的組成物。

【請求項 36】

増殖性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む薬学的組成物。

【請求項 37】

10

20

30

40

50

前記増殖性疾患が、自己免疫障害（例、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性病態（例、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例、乳癌、肺癌）、ウイルス感染症（例、ヘルペス、パピローマ、またはHIV）、骨関節炎、アテローム性動脈硬化症、及び癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんから選択される、請求項36に記載の薬学的組成物。

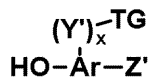
【請求項38】

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、請求項37に記載の薬学的組成物。

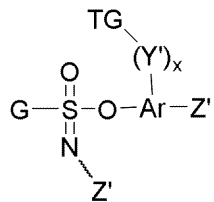
【請求項39】

式(IIa)、(IIb)、または(IIc)の化合物、

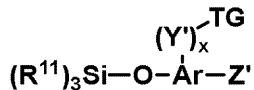
【化11】



(IIa)



(IIb)



(IIc)

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Gが、ハロゲン、イミダゾール、またはN-メチルイミダゾリウムであり、

各R<sup>11</sup>が独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルであり、

Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル等の環を表し、

TGが、活性化されると、X-S(=O)(=N-)-及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

Y'が、-(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>y</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>y</sub>O-、または-(CR<sup>b</sup><sub>2</sub>)<sub>y</sub>S-であり、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

O及びY'が、Arの隣接した原子上に位置付けられ、

x及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

Z'が不在であるか、または各出現において独立して、式(IIa)、(IIb)、もしくは(IIc)の構造を(CB)<sub>cb</sub>に接続する連結基、可溶化基、反応性基（例えば、前駆体基）、固体表面（例えば、粒子）、安定化基、キレート剤、バイオポリマー（例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポディ）、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(IIa)、(IIb)、または(IIc)の構造を(CB)<sub>cb</sub>に接続することを条件とし、

各R<sup>a</sup>が独立して、水素またはアルキルであり、

各R<sup>b</sup>が独立して、水素もしくはアルキルであるか、または

10

20

30

40

50



を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、  
 q が、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、  
 w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、  
 各 R<sup>a</sup> 及び R<sup>c</sup> が独立して、水素または低級アルキルであり、  
 各 R<sup>b</sup> が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または  
 2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4  
 員環を形成するが、  
 但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

10

【補正対象項目名】0528

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0528】

均等物

対象となる本発明の具体的な実施形態が考察されたが、上記の明細書は例示説明するものであり、制限するものではない。この明細書及び下記の特許請求の範囲を査読すれば、当業者には本発明の多くの変形形態が明らかとなる。本発明の全範囲は、特許請求の範囲をそれらの均等物の全範囲とともに、ならびに本明細書をかかるとともに参照することにより決定されるべきである。

20

本発明は、以下の実施形態を包含する。

(実施形態 1)

式 (I') のコンジュゲート、

(D-L)<sub>n</sub>-(CB)<sub>cb</sub>

(I')

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、

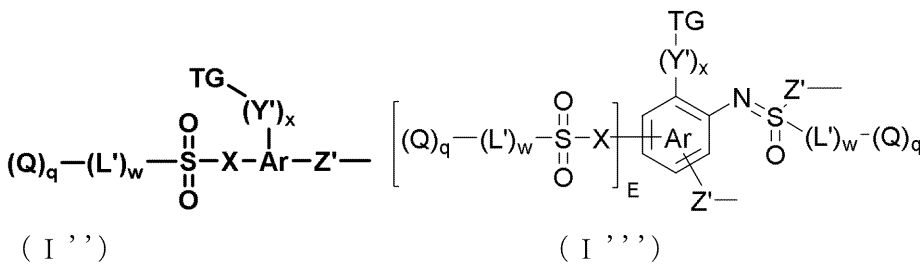
CB が標的化部分であり、

cb 及び n が、各々独立して、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

30

各 D-L が独立して、式 (I'') または式 (I''') の構造を有する基であり、

【化 123】



40

各 Q が独立して、ヘテロ原子、好ましくは O または N によって L' に連結された活性剤であり、

Z' が、各出現において独立して、式 (I') または式 (I''') の構造を (C6E) 接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z' の少なくとも 1 つの出現が式 (I'') または式 (I''') の構造を (CB) に接続することを条件とし、

各 L' が独立して、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子、好ましくは O または N を介して -S(=O)(=N-) に結合したスペーサー部分であり、L' と -S(=O)

50

( = N - ) - との間の結合の切断が L ' と Q との間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

各 X が独立して、 - O - 、 - C ( R<sup>b</sup> )<sub>2</sub> - 、または - N ( R<sup>c</sup> ) - 、好ましくは - O - であり、

A r が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y ' が、 - ( C R<sup>b</sup> )<sub>2</sub> )<sub>y</sub> N ( R<sup>a</sup> ) - 、 - ( C R<sup>b</sup> )<sub>2</sub> )<sub>y</sub> O - 、または - ( C R<sup>b</sup> )<sub>2</sub> )<sub>y</sub> S - であり、 y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が T G に結合するように位置付けられ、

T G が、活性化されると、前記 - S ( = O ) ( = N - ) - と反応して ( Q )<sub>q</sub> - ( L ' )<sub>w</sub> を置き換えるとともに X - S ( = O ) ( = N - ) - 及び A r の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

q が、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E が、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R<sup>a</sup> 及び R<sup>c</sup> が独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R<sup>b</sup> が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4 員環を形成するが、

但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

( 実施形態 2 )

X が - O - である、実施形態 1 に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 3 )

A r がアリールである、実施形態 1 または 2 に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 4 )

A r がフェニルまたはナフチルである、実施形態 3 に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 5 )

E が 0 である、実施形態 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 6 )

少なくとも 1 つの Z ' ( 例えば、( C B )<sub>c b</sub> と接続された前記 Z ' )、任意選択で各 Z ' が、以下：

( i ) - N H - 、 - C ( = O ) 、 - O - 、 - S - 、及び - P - から選択される少なくとも 1 個のヘテロ原子、

( i i ) 少なくとも 1 つのヘテロアリーレン、

( i i i ) 少なくとも 1 つのアミノ酸部分、糖結合、ペプチド結合、またはアミド結合、ならびに

( i v ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>20</sub> アリール C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>s</sub> C O O H、及び - ( C H<sub>2</sub> )<sub>p</sub> N H<sub>2</sub> からなる群から選択される 1 つまたは複数の置換基 ( s は、0 ~ 10 の値を有する整数であり、p は、1 ~ 約 10 の値を有する整数である )、

のうちの少なくとも 2 つを含む、C<sub>10</sub> ~ C<sub>100</sub> 直鎖状または分岐状、飽和または不飽和アルキレン部分である、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 7 )

少なくとも 1 つの Z ' ( 例えば、( C B )<sub>c b</sub> と接続された前記 Z ' )、任意選択で各 Z ' が、トリアゾール等の、クリック化学反応を通して生産され得る官能基を含む、実施形態 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

( 実施形態 8 )

少なくとも 1 つの Z ' ( 例えば、( C B )<sub>c b</sub> と接続された前記 Z ' )、任意選択で各 Z ' が下記を含み、

10

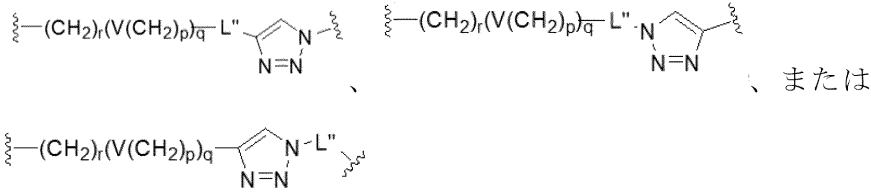
20

30

40

50

【化 1 2 4】



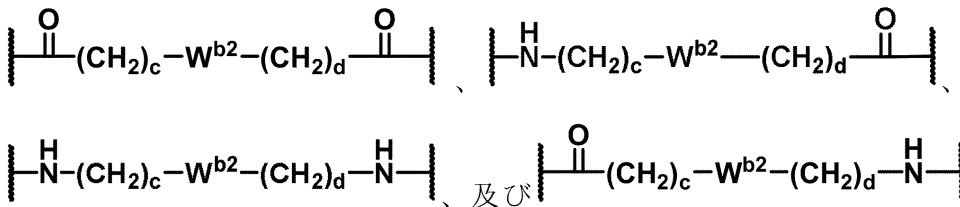
式中、

各 V が独立して、単結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^{2.1}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{2.2}-$ 、 $-\text{NR}^{2.3}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{2.4}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2.5}-$ 、 $-\text{NR}^{2.4}-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-)$ 、または $-\text{S}(=\text{O})(=\text{N}-)-\text{NR}^{2.5}-$ であり、  
 $R^{2.1}$ 、 $R^{2.2}$ 、 $R^{2.3}$ 、 $R^{2.4}$ 、及び $R^{2.5}$ が、各々独立して、水素、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_6 \sim \text{C}_{20})$ アリール、または $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$ アルキル $(\text{C}_3 \sim \text{C}_{20})$ ヘテロアリールであり、  
 $r$ が、1～約10の値を有する整数であり、  
 $p$ が、0～約10の値を有する整数であり、  
 $q$ が、1～約10の値を有する整数であり、  
 $L''$ が単結合である、実施形態1～5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態9)

$\text{CB}$ 及び $\text{Ar}$ を接続する前記 $Z'$ が、共有結合によって直鎖で互いと接続された $(\text{CH}_2)_b$ 、 $\text{L}^c$ 、 $(\text{P}^1)_a$ 、 $\text{W}^{a.1}$ 、 $\text{W}^{a.2}$ 、 $\text{W}^{a.3}$ 、 $\text{Y}^1$ 、及び $\text{Y}^2$ 基を含む連結基であり、ここで、  
 $\text{W}^{a.1}$ 、 $\text{W}^{a.2}$ 、及び $\text{W}^{a.3}$ が、各々独立して、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、  
 $\text{W}^{b.1}$ が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、  
 $\text{P}^1$ が、アミド結合、アミノ酸残基、またはペプチドであり、  
 $\text{L}^c$ がアルキレンであり、  
 $\text{Y}^1$ が、 $-(\text{CH}_2)_q-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}''\text{O})-$ または $-(\text{CH}_2)_q-(\text{X}''\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X})_o-$ であり、  
 $\text{X}''$ が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}_2-$ であり、  
 $\text{Y}^2$ が、単結合、または下記から選択される基であり、

【化 1 2 5】



$\text{W}^{b.2}$ が、アミド結合またはトリアゾリレンであり、  
 $a$ が0～10であり、  
 $b$ 、 $c$ 、及び $d$ が、各々独立して、1～約10の値を有する整数であり、  
 $o$ 及び $q$ が、各々独立して、1～約10の値を有する整数である、実施形態1～5のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態10)

$\text{CB}$ 及び $\text{Ar}$ を接続する前記 $Z'$ が、式(A)の連結基であり、  
 $**-\text{L}^c-\text{W}^{b.1}-(\text{CH}_2)_b-\text{W}^{a.3}-(\text{P}^1)_a-\text{Y}^2-\text{W}^{a.2}-\text{Y}^1-\text{W}^{a.1}-*$   
(A)  
式中、

式中、

10

20

30

40

50

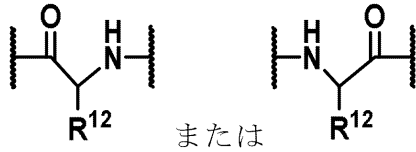
\*が、C Bへの結合点であり、

\*\*が、A rへの結合点である、実施形態8に記載のコンジュゲート。

(実施形態11)

P<sub>1</sub>が、下記であり、

【化126】



または

式中、

R<sup>12</sup>が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>C(O)R<sup>13</sup>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>であり、

pが、1~約10の値を有する整数であり、

sが、0~約10の値を有する整数であり、

R<sup>13</sup>が、OHまたは-NH(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X''(GH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>Z''-(CB)<sub>m</sub>)であり、

R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>が、各々独立して、水素または-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>s'</sub>(X''(GH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>Z''-(CB)<sub>m</sub>)であり、

s''が、0~約10の値を有する整数であり、

s'が、1~約10の値を有する整数であり、

mが、0または1の値を有する整数であり、

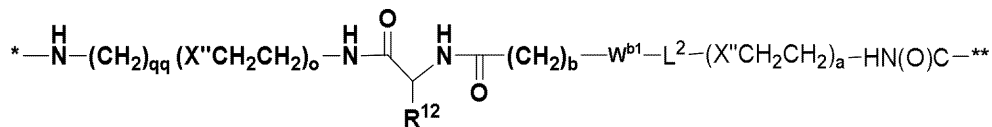
X''が、-O-、-S-、-NH-、または-GHであり、

Z''が、CBをR<sup>14</sup>もしくはR<sup>15</sup>の残部に接続する連結基であるか、またはZ''が、反応性基を含む連結基である、実施形態9または10に記載のコンジュゲート。

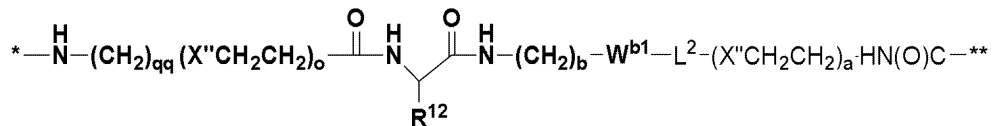
(実施形態12)

少なくとも1つのZ' (例えば、(CB)<sub>c</sub>bと接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、式(F)、(G)、(H)、(J)、(K)、(L)、(M)、または(N)の連結基であり、

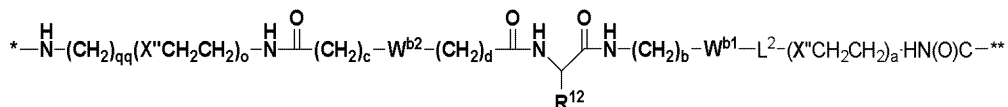
【化127】



(F')



(G')



(H')

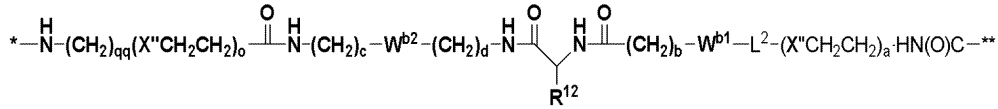
10

20

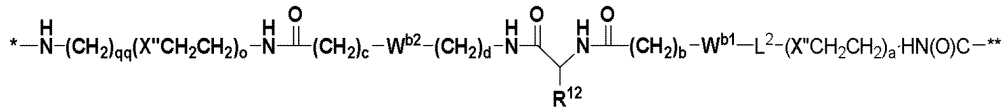
30

40

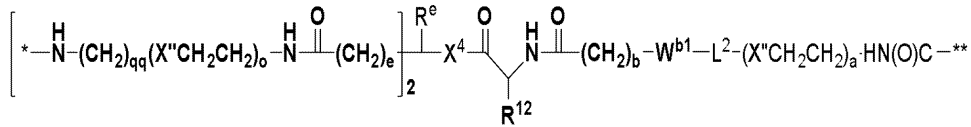
50



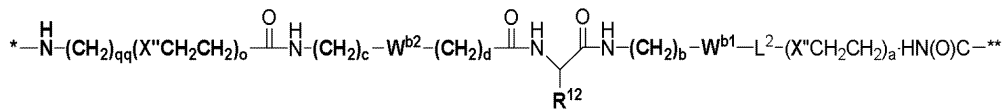
(J')



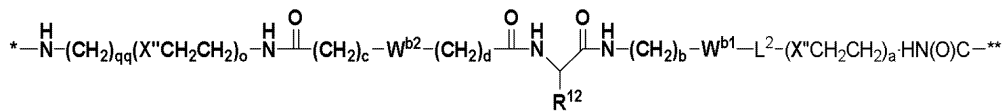
(K')



(L')



(M')



(N')

10

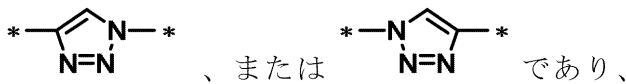
20

式中、

 $R^e$ がアルキルであり、 $X''$ が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}-$ であり、 $X^4$ が、 $-\text{NHC}(\text{O})-(\text{CH}_2)_g-\text{NH}-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_h-\text{NH}-$ であり、 $W^{\text{b}1}$ 及び $W^{\text{b}2}$ が、各々独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、

【化128】

30

 $R^{12}$ が、水素、アルキル、アミノ酸側鎖、 $-(\text{CH}_2)_s\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ または $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ であり、 $R^{13}$ が、 $\text{OH}$ または $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{s'}(\text{X}''')_g\text{H}_2)_s-\text{Z}''-(\text{CB}_m)$ であり、 $R^{14}$ 及び $R^{15}$ が、各々独立して、水素または $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_s(\text{X}''')_g\text{H}_2)_s-\text{Z}''-(\text{CB}_m)$ であり、

40

 $s$ 及び $s'$ が、各々独立して、 $0 \sim$ 約10の値を有する整数であり、 $m$ が、 $0$ または $1$ の値を有する整数であり、 $X'''$ が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、または $-\text{CH}$ であり、 $Z''$ が、 $\text{CB}$ を $R^{14}$ もしくは $R^{15}$ の残部に接続する連結基であるか、または $Z''$ が、反応性基を含む連結基であり、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $e$ 、 $g$ 、 $h$ 、 $o$ 、及び $q$ が、各々独立して、 $1 \sim$ 約10の値を有する整数であり、 $s'$ が、 $1 \sim$ 約10の値を有する整数である、実施形態9～11のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

50

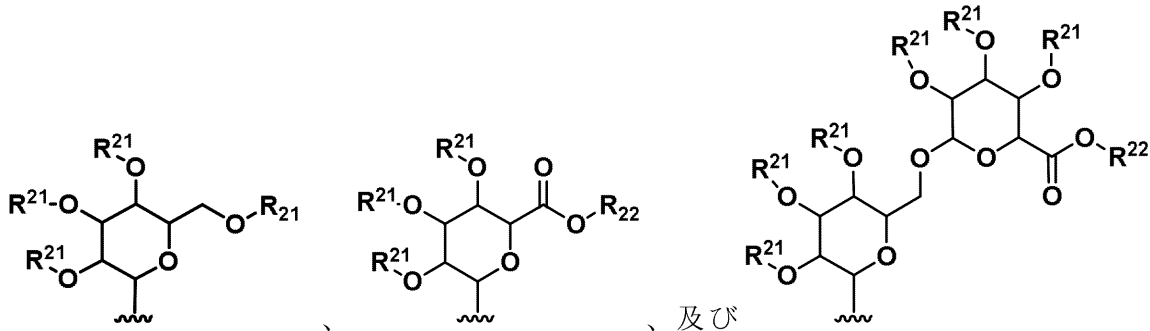
(実施形態 1 3)

T G が、求核試薬条件、塩基性試薬条件、光照射、還元剤条件、酸性条件、酵素条件、または酸化条件によって切断され得る反応性化学部分または官能基である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(実施形態 1 4)

T G が、下記から選択され、

【化 1 2 9】



10

式中、

各 R<sup>2 1</sup> が独立して、水素またはアセチルであり、

R<sup>2 2</sup> が水素または低級アルキルである、実施形態 1 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載のコン

20

ジュゲート。

(実施形態 1 5)

x が 0 である、実施形態 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

(実施形態 1 6)

T G が、-NO<sub>2</sub>、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-C(O)-アルキル、及びニトロベンジルから選択される、実施形態 1 5 に記載のコンジュゲート。

(実施形態 1 7)

Q が、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

30

(実施形態 1 8)

Q が、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態 1 7 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

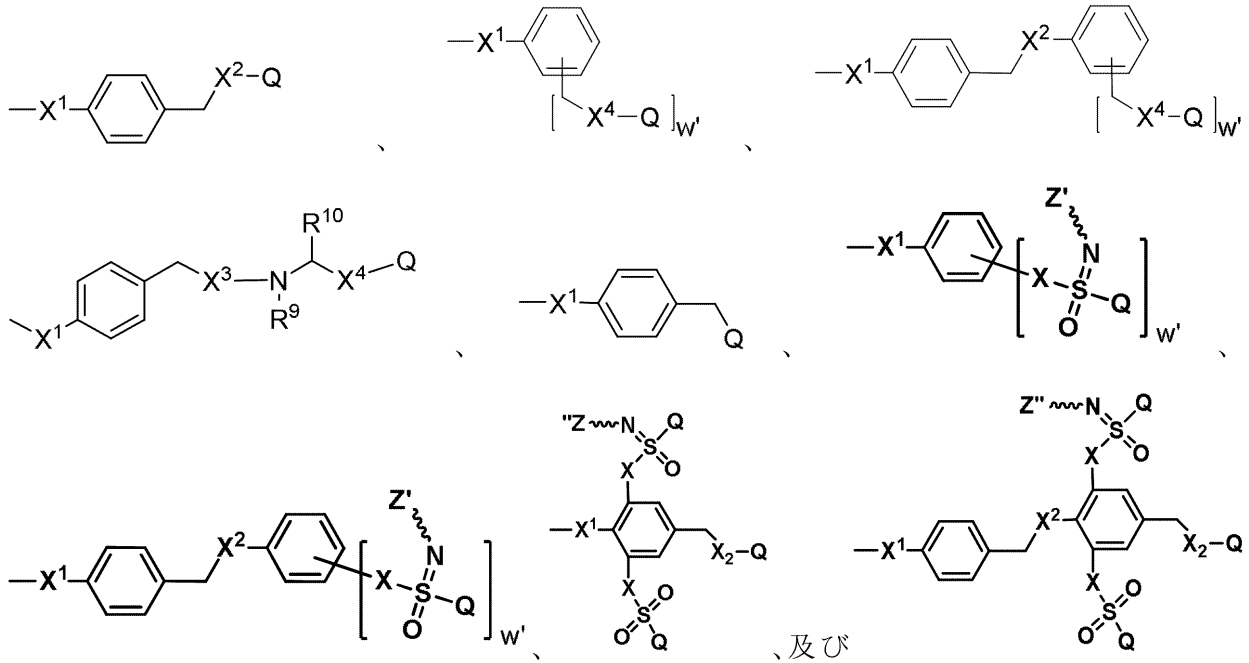
(実施形態 1 9)

(Q)<sub>q</sub>-(L')<sub>w</sub> が、下記から選択され、

40

50

## 【化130】



式中、

$X^1$ が、 $-O-$ または $-NR^a-$ であり、

$X^2$ 及び $X^4$ が、各々独立して、不在であるか、または $-C(O)-$ もしくは $-C(O)O-$ であり、

$X^3$ が、 $-OC(=O)-$ であり、

$w'$ が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

$R^9$ 及び $R^{10}$ が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが、置換されていないか、または、例えば、アルキル、 $-(CH_2)_uNH_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$ 、及び $-(CH_2)_uSO_2R^{u3}$ から選択される1つもしくは複数の置換基で置換されており、

$u$ が、1~約10の値を有する整数である、実施形態1~13のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態20)

$(Q)_q-(L')_w-$ が、下記から選択され、

10

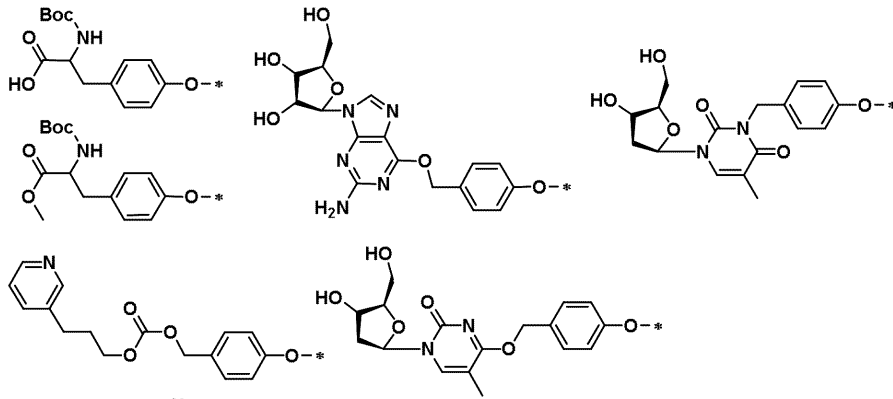
20

30

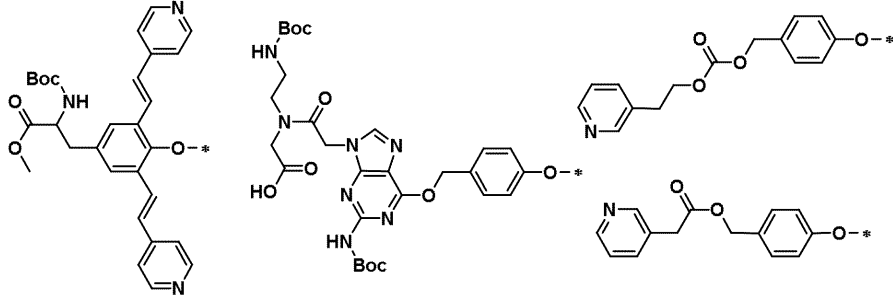
40

50

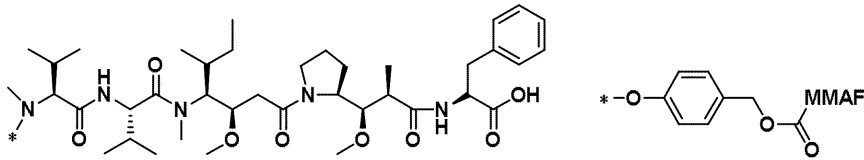
【化 1 3 1】



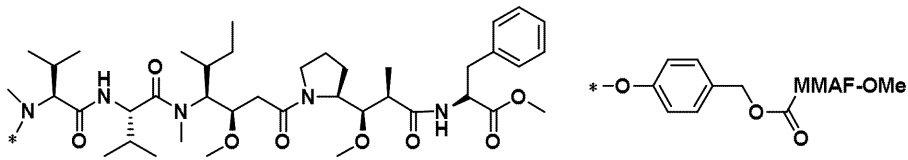
10



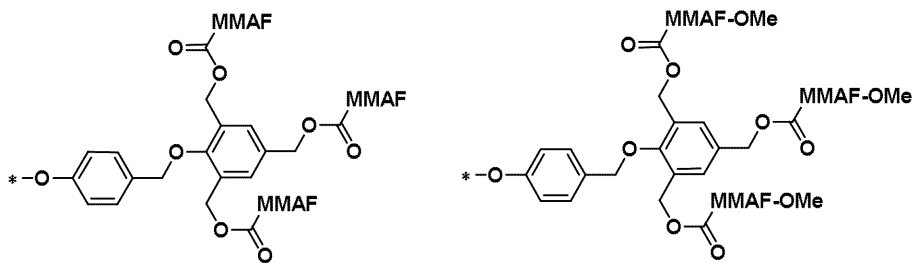
20



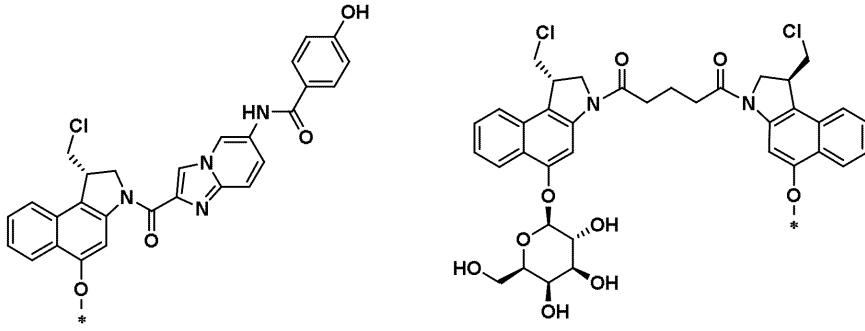
30



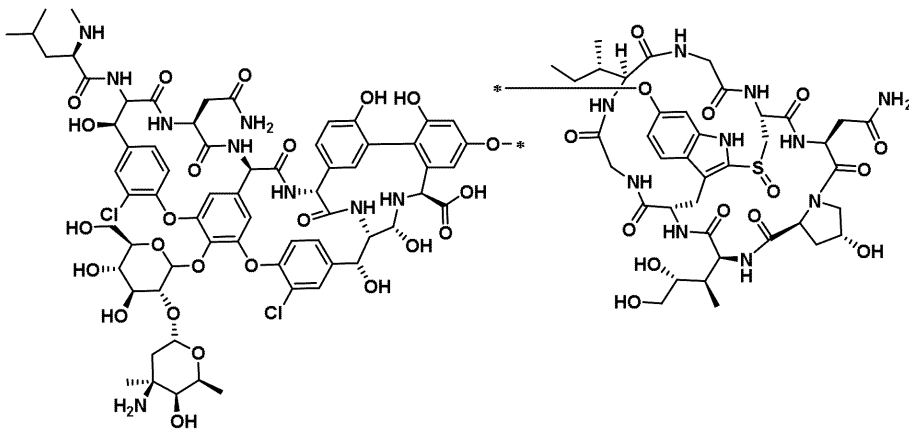
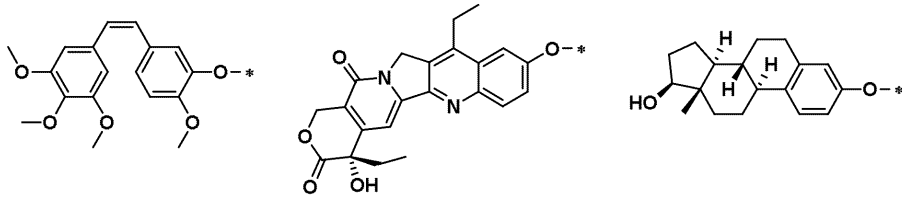
40



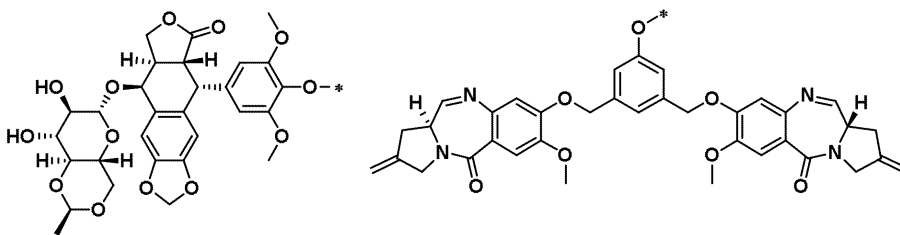
50



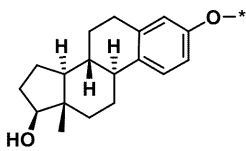
10



20

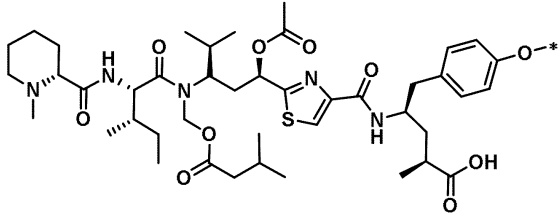
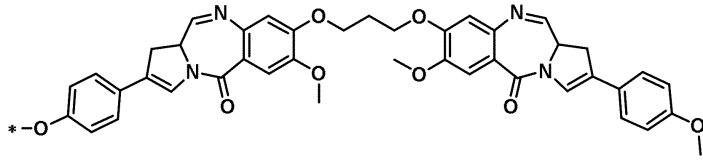


30

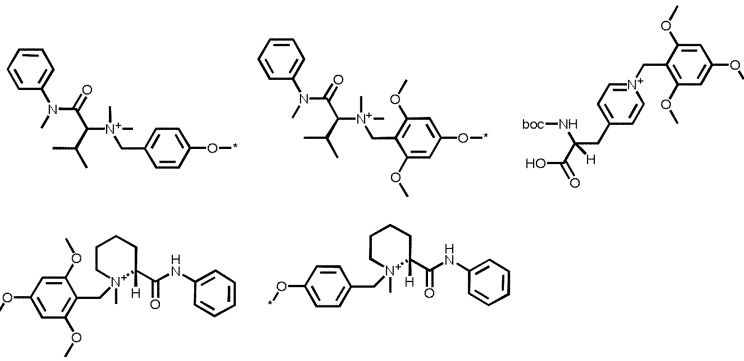
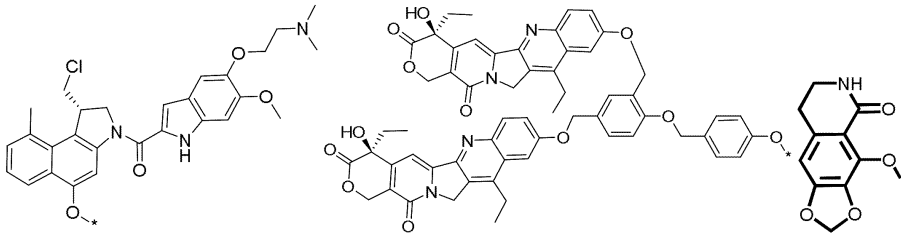


40

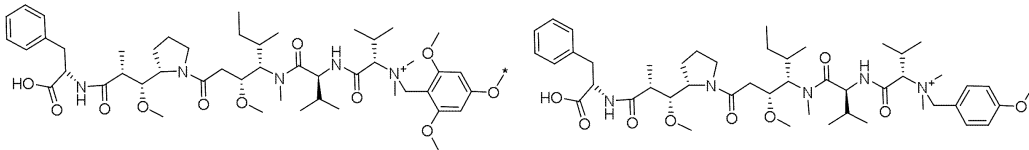
50



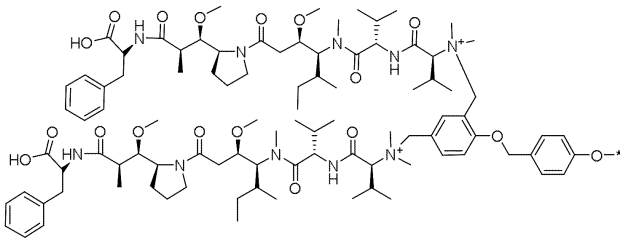
10



20

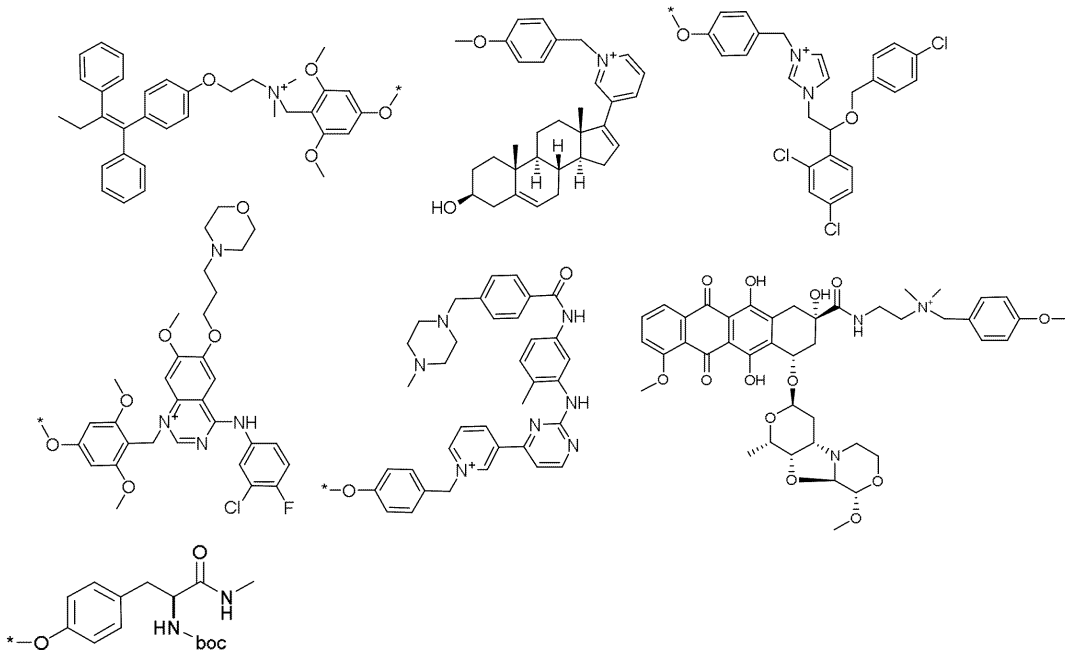


30



40

50



10

20

式中、\*が、(Q)<sub>q</sub> - (L')<sub>w</sub>の、-S(=O)(=N-)への結合点を表す、実施形態19に記載のコンジュゲート。

(実施形態21)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディである、実施形態1~20のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

(実施形態22)

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(scFv)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態21に記載のコンジュゲート。

30

(実施形態23)

前記抗体が、ムロモナブ-CD3、アブキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリピズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ(ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ(Tositumomab)-I<sup>131</sup>、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミプロスチム、AMG-531、CNTO-148、CNTO-1275、ABT-874、LEA-29Y、ベリムマブ、TACI-Ig、第2世代抗CD20、ACZ-885、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ベルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP-675,206)、チシリムマブ、MDX-010、IDEC-114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGFR、アフリベルセプト、HuMax-CD4、Ala-Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキソマブ、IGN101、MT-201、オレゴボマブ(Pregovomab)、CH-14.18、WX-G250、AMG-162、AAB-001、モタビズマブ、MEDI-524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される、実施形態21に記載のコンジュゲート。

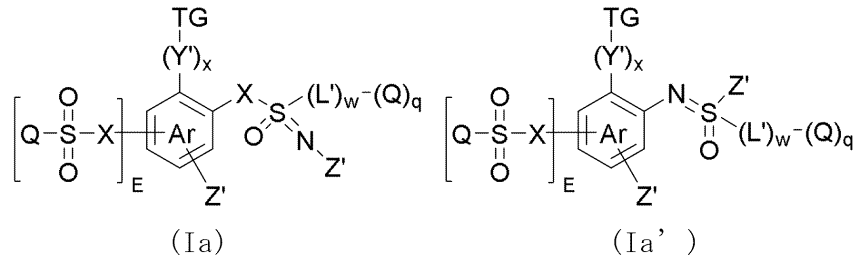
40

(実施形態24)

50

式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の化合物、

【化 1 3 2】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

各 Q が独立して、ヘテロ原子、好ましくは O または N によって L' に連結された活性剤であり、

Z' が、各出現において独立して、不在、式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の構造を ( C B )<sub>c b</sub> に接続する連結基、可溶化基、反応性基 (例えば、前駆体基)、固体表面 (例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー (例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリピボディ)、活性剤、または検出可能部分であるが、但し、Z' の少なくとも 1 つの出現が式 ( I a ) または式 ( I a ' ) の構造を ( C B )<sub>c b</sub> に接続することを条件とし、

各 L' が、O、S、及び N から選択されるヘテロ原子、好ましくは O または N を介して - S ( = O ) ( = N - ) - に結合した連結基であり、L' と - S ( = O ) ( = N - ) - との間の結合の切断が L' 及び Q との間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

20

各 X が独立して、- O -、- C R<sup>a</sup><sub>2</sub> -、または - N R' -、好ましくは - O - であり、

Ar が、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y' が、- ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> N ( R<sup>a</sup> ) -、- ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> O -、または - ( C R<sup>b</sup><sub>2</sub> )<sub>y</sub> S - であり、y が 1 である場合に前記 N、O、または S 原子が TG に結合するように位置付けられ、

TG が、活性化されると、前記 - S ( = O ) ( = N - ) - と反応して ( Q )<sub>q</sub> - ( L' )<sub>w</sub> を置き換えるとともに X - S ( = O ) ( = N - ) - 及び Ar の介在原子を含む 5 ~ 6 員環を形成することが可能な N、O、または S 原子を生成する、誘発基であり、

30

q が、1 ~ 約 20、好ましくは 1 ~ 約 10 の値を有する整数であり、

w、x、及び y が、各々独立して、0 または 1 の値を有する整数であり、

E が、0、1、または 2 の値を有する整数であり、

各 R<sup>a</sup> 及び R<sup>c</sup> が独立して、水素または低級アルキルであり、

各 R<sup>b</sup> が独立して、水素もしくは低級アルキルであるが、または

2 つの R<sup>b</sup> が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員環、好ましくは 3 ~ 4 員環を形成するが、

但し、w が 0 であるとき、q は 1 であることを条件とする、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

40

(実施形態 25)

X が - O - である、実施形態 24 に記載の化合物。

(実施形態 26)

Ar がアリールである、実施形態 24 または 25 に記載の化合物。

(実施形態 27)

Ar がフェニルまたはナフチルである、実施形態 26 に記載の化合物。

(実施形態 28)

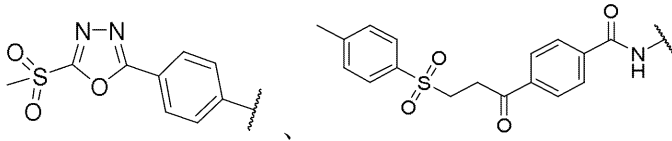
E が 0 である、実施形態 24 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(実施形態 29)

50

少なくとも1つのZ' (例えば、(CB)<sub>c b</sub>と接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド(-NHCO(CH<sub>2</sub>-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TsO-)、アルデヒド、スルホネート(R-SO<sub>3</sub>-)、

【化133】



10

ホスホン酸(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ケトン、C<sub>8</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキニル、-OH、-NHOH、-NHNH<sub>2</sub>、-SH、カルボン酸(-COOH)、アセチレン(-C≡CH)、アジド(-N<sub>3</sub>)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、スルホン酸(-SO<sub>3</sub>H)、アルキノン誘導体(-C(O)C-C-R<sup>a</sup>)、及びリン酸二水素(-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>)から選択される1つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態24~28のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態30)

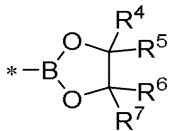
xが0である、実施形態24~29のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態31)

TGが、-NO<sub>2</sub>、-OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>1</sup>、-NHNH<sub>2</sub>、-BR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、または

20

【化134】



であり、式中、

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、またはヒドロキシであり、

30

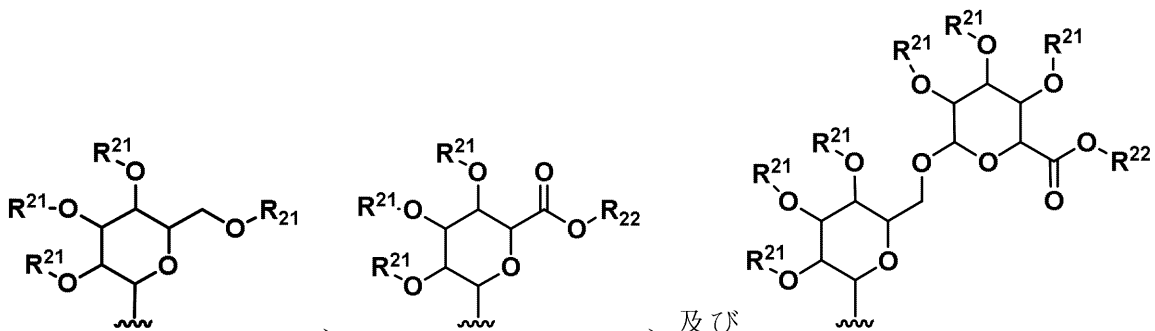
R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>7</sup>が、各々独立して、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、

rが、1、2、3、4、または5の値を有する整数である、実施形態30に記載の化合物

(実施形態32)

TGが、下記から選択され、

【化135】



40

式中、

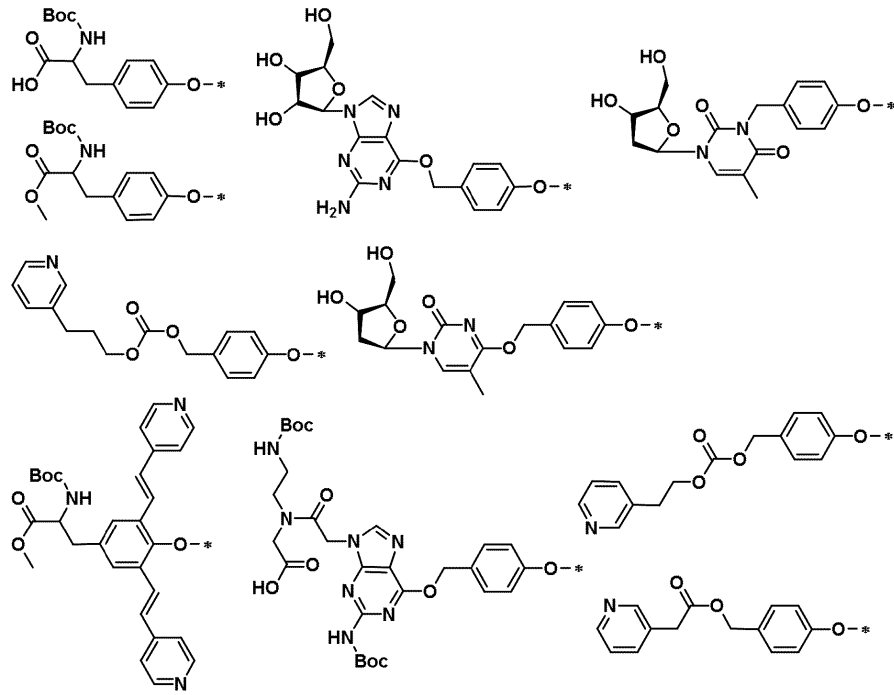
各R<sup>21</sup>が独立して、水素またはアセチルであり、

R<sup>22</sup>が水素または低級アルキルである、実施形態24~29のいずれか1項に記載の化

50



## 【化 1 3 7】



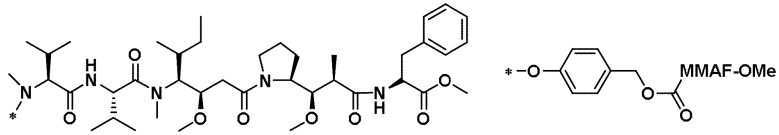
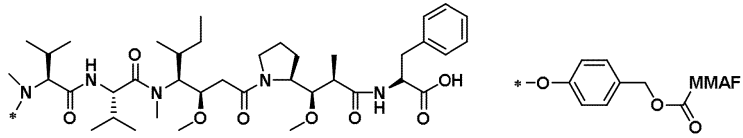
10

20

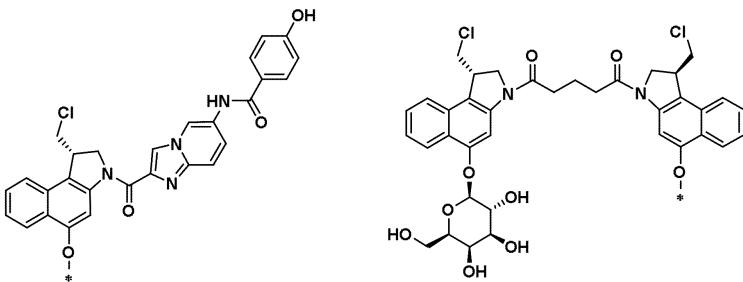
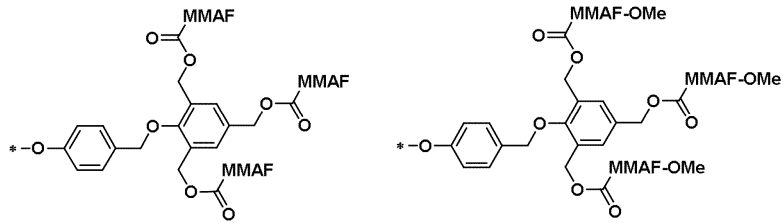
30

40

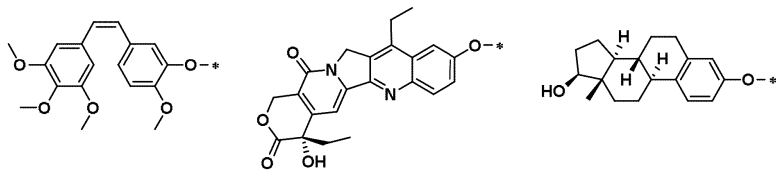
50



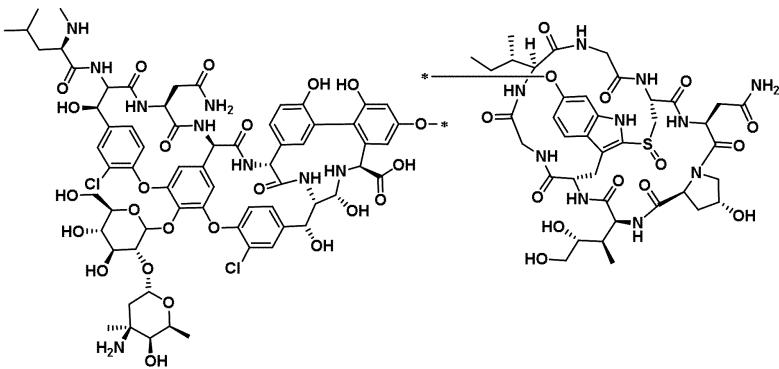
10



20

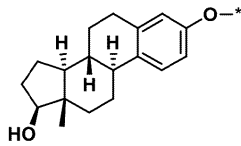
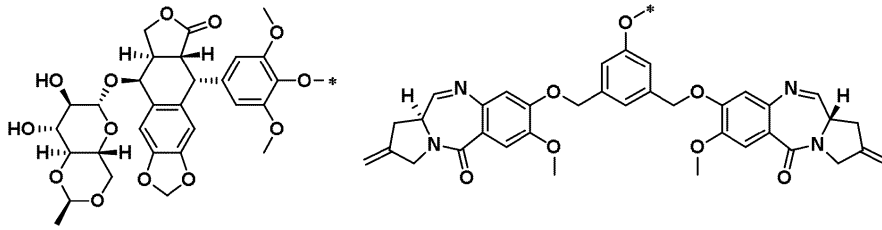


30

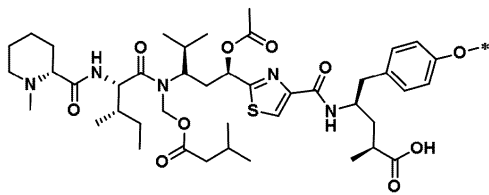
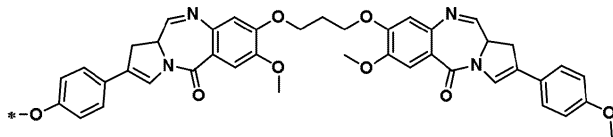


40

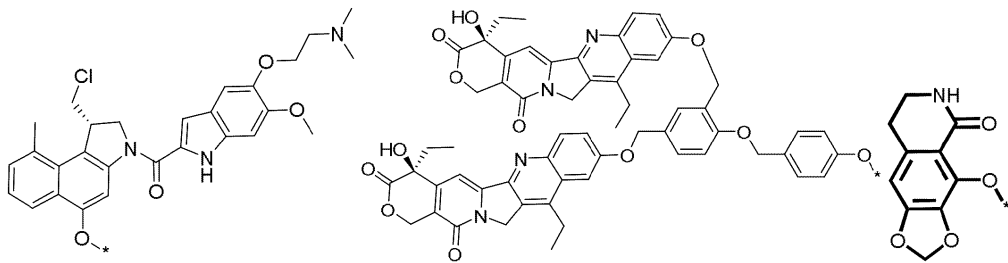
50



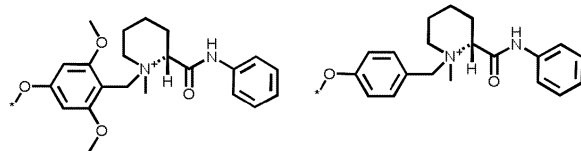
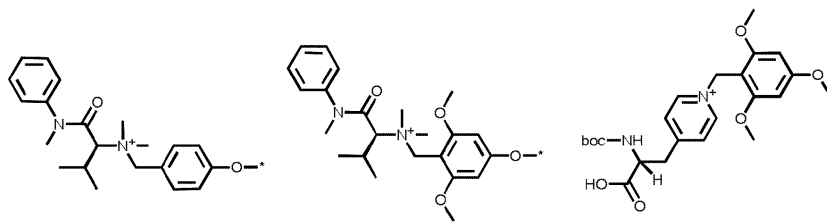
10



20

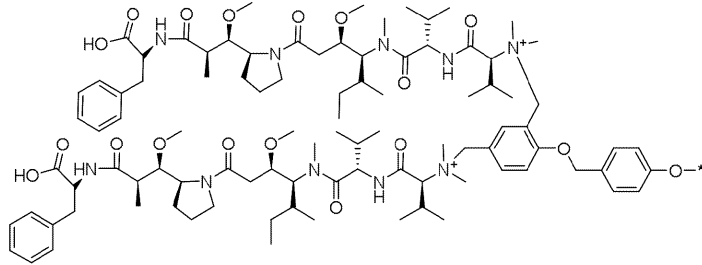
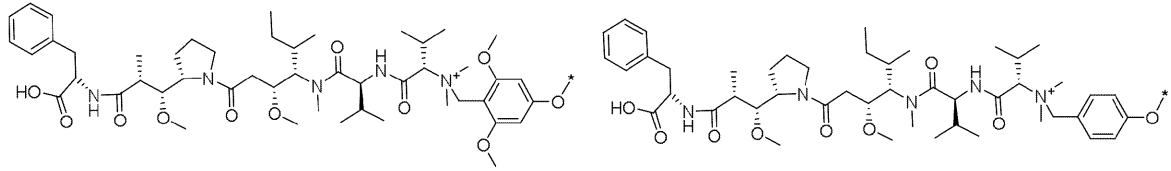


30

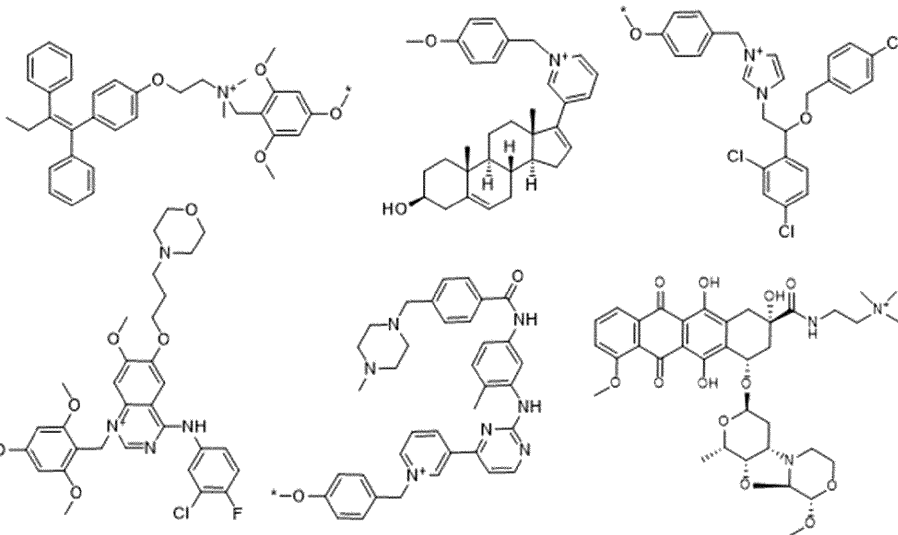


40

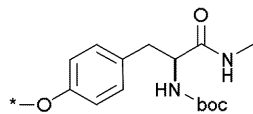
50



10



20



30

式中、\*が、(Q)<sub>q</sub> - (L')<sub>w</sub> - の、-S(=O)(=N-) - への結合点を表す、  
実施形態 3 4 に記載の化合物。

(実施形態 3 6)

Qが、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態 2 4 ~ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(実施形態 3 7)

Qが、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態 3 6 に記載の化合物。

(実施形態 3 8)

実施形態 2 4 ~ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物を標的化部分と反応させることを含む、コンジュゲートの調製方法。

(実施形態 3 9)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、実施形態 3 8 に

50

記載の方法。

(実施形態 40)

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1本鎖Fv(scFv)変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態 39 に記載の方法。

(実施形態 41)

前記抗体が、ムロモナブ - CD3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、パリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ(ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ(Tositumomab) - I<sup>131</sup>、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミプロスチム、AMG - 531、CNTO - 148、CNTO - 1275、ABT - 874、LEA - 29Y、ベリムマブ、TACI - Ig、第2世代抗CD20、ACZ - 885、トシリズマブ、アトリズマブ、メボリズマブ、ベルツズマブ、HuMax CD20、トレメリムマブ(CP - 675 206)、チシリムマブ、MDX - 010、IDEC - 114、イノツズマブオゾガマイシン、HuMax EGF R、アフリベルセプト、HuMax - CD4、Ala - Ala、ChAglyCD3、TRX4、カツマキソマブ、IGN 101、MT - 201、オレゴボマブ(Pregovomab)、CH - 14.18、WX - G250、AMG - 162、AAB - 001、モタビズマブ、MEDI - 524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第3世代抗CD20、LY2469298、及びベルツズマブから選択される、実施形態 39 に記載の方法。

(実施形態 42)

実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

(実施形態 43)

実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む画像化組成物。

(実施形態 44)

材料(例、細胞)を実施形態 43 に記載の画像化組成物と接触させることを含む画像化方法。

(実施形態 45)

実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含むセンサ化合物。

(実施形態 46)

材料を実施形態 45 に記載のセンサ化合物と接触させることを含む検出方法。

(実施形態 47)

実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを含む分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシン。

(実施形態 48)

分子デバイスの部分の移動方法であって、溶液中で、

(1) 実施形態 47 に記載の分子スイッチ、分子マシン、またはナノマシンと、

(2) 前記誘発基を活性化する活性化剤と、を混合することを含む、前記方法。

(実施形態 49)

活性剤の細胞への送達方法であって、前記細胞を実施形態 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートと接触させることを含み、前記標的化部分が、標的細胞に関連する分子に結合するように選択される、前記方法。

(実施形態 50)

前記細胞がそれを必要とする対象内にあり、それによって疾患または病態を治療する、実施形態 49 に記載の方法。

10

20

30

40

50

(実施形態 5 1)

前記標的細胞ががん細胞であり、前記標的化部分が、前記がん細胞に関連する（かつ健常細胞には関連しないか、または少なくとも健常細胞よりも腫瘍細胞に優先的に関連する）分子に結合するように選択される、実施形態 4 9 または 5 0 に記載の方法。

(実施形態 5 2)

前記疾患または病態が、自己免疫疾患、感染性疾患、または腫瘍である、実施形態 5 0 または 5 1 に記載の方法。

(実施形態 5 3)

実施形態 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートを投与することを含む、増殖性疾患の治療方法。

(実施形態 5 4)

前記増殖性疾患が、自己免疫障害（例、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、移植片対宿主病、重症筋無力症、またはシェーグレン症候群）、慢性炎症性病態（例、乾癬、喘息、またはクローン病）、過剰増殖性障害（例、乳癌、肺癌）、ウイルス感染症（例、ヘルペス、パピローマ、または HIV）、骨関節炎、及びアテローム性動脈硬化症から選択される、実施形態 5 3 に記載の方法。

(実施形態 5 5)

前記増殖性疾患が、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、白血病、またはリンパ系悪性腫瘍から選択されるがんである、実施形態 5 4 に記載の方法。

(実施形態 5 6)

前記がんが、扁平上皮癌（例、上皮性扁平上皮癌）、肺癌（例、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、肺の腺癌及び肺の扁平上皮癌）、腹膜の癌、肝細胞癌（hepatocellular cancer）、胃癌（gastric cancer）または胃癌（stomach cancer）（例、消化管癌）、膵臓癌、膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌（liver cancer）、膀胱癌、肝細胞癌（hepatoma）、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌（kidney cancer）または腎臓癌（renal cancer）、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝臓癌（hepatic carcinoma）、肛門癌、陰茎癌、急性白血病、ならびに頭部/脳及び頸部癌である、実施形態 5 5 に記載の方法。

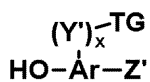
(実施形態 5 7)

前記がんが子宮頸癌である、実施形態 5 6 に記載の方法。

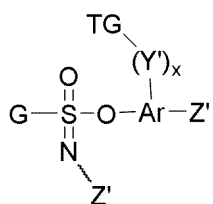
(実施形態 5 8)

式 (I I a)、(I I b)、または (I I c) の化合物、

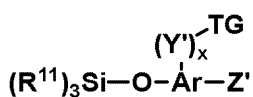
【化 1 3 8】



(I I a)



(I I b)



(I I c)

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、  
 Gが、ハロゲン、イミダゾール、またはN-メチルイミダゾリウムであり、  
 各R<sup>1-1</sup>が独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>-アルキルであり、  
 Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル等の環を表し、

TGが、活性化されると、X-S(=O)(=N-)及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、  
 Y'が、-(CR<sup>a-2</sup>)<sub>y</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-(CR<sup>b-2</sup>)<sub>y</sub>O-、または-(CR<sup>b-2</sup>)<sub>y</sub>S-であり、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合するように位置付けられ、

O及びY'が、Arの隣接した原子上に位置付けられ、  
 x及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、  
 Z'が不在であるか、または各出現において独立して、式(IIa)、(IIb)、もしくは(IIc)の構造を(CB)<sub>c b</sub>に接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式(IIa)、(IIb)、または(IIc)の構造を(CB)<sub>c b</sub>に接続することを条件とし、

各R<sup>a</sup>が独立して、水素またはアルキルであり、  
 各R<sup>b</sup>が独立して、水素もしくはアルキルであるか、または  
 2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3員環等の3~5員環を形成する、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

(実施形態59)

Arがアリールである、実施形態58に記載の化合物。

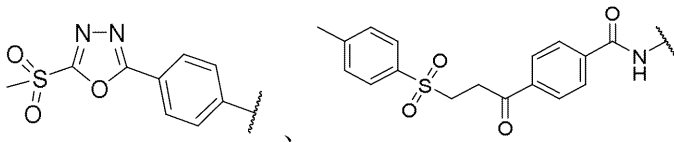
(実施形態60)

Arがフェニルまたはナフチルである、実施形態59に記載の化合物。

(実施形態61)

少なくとも1つのZ'(例えば、(CB)<sub>c b</sub>と接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド(-NHCO(O)CH<sub>2</sub>-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TsO<sup>-</sup>)、アルデヒド、スルホネート(R-SO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、

【化139】



ホスホン酸(-P(=O)(OH)<sub>2</sub>)、ケトン、C<sub>8</sub>~C<sub>10</sub>シクロアルキニル、-OH、-NHOH、-NHNH<sub>2</sub>、-SH、カルボン酸(-COOH)、アセチレン(-C≡CH)、アジド(-N<sub>3</sub>)、アミノ(-NH<sub>2</sub>)、スルホン酸(-SO<sub>3</sub>H)、アルキノン誘導体(-C(O)C≡C-R<sup>a</sup>)、及びリン酸二水素(-OP(=O)(OH)<sub>2</sub>)から選択される1つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態58~60のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態62)

xが0である、実施形態58~61のいずれか1項に記載の化合物。

(実施形態63)

TGが、-NO<sub>2</sub>、-OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>C(O)R<sup>1</sup>、-NHNH<sub>2</sub>、-BR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、

—

10

20

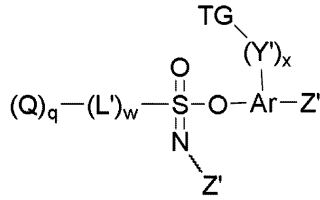
30

40

50



## 【化 1 4 4】



( I a a )

またはその薬学的に許容される塩をもたらすことを含み、式中、

10

$X^a$ がハロゲンであり、

各Qが独立して、ヘテロ原子、好ましくはOまたはNによってL'に連結された活性剤であり、

Z'が不在であるか、または各出現において独立して、式( I I c )、ハロゲン化スルホニル、もしくは( I a a )の構造を( C B )<sub>c b</sub>に接続する連結基、可溶化基、反応性基(例えば、前駆体基)、固体表面(例えば、粒子)、安定化基、キレート剤、バイオポリマー(例えば、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポボディ)、活性剤、もしくは検出可能部分であるが、但し、Z'の少なくとも1つの出現が式( I I c )、ハロゲン化スルホニル、または( I a a )の構造を( C B )<sub>c b</sub>に接続することを条件とし、

20

L'が、O、S、及びNから選択されるヘテロ原子、好ましくはOまたはNを介して-S(=O)(=N-)-に結合した連結基であり、L'と-S(=O)(=N-)-との間の結合の切断がL'とQとの間の結合の切断を促進して、前記活性剤を放出させるように選択され、

Arが、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル、好ましくはアリールまたはヘテロアリール等の環を表し、

Y'が、-(C R<sup>a</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>N(R<sup>a</sup>)-、-(C R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>O-、または-(C R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>)<sub>y</sub>S-であり、これにより、yが1である場合に前記N、O、またはS原子がTGに結合し

O及びY'が、Arの隣接した原子上に位置付けられ、

30

TGが、活性化されると、前記-S(=O)(=N-)-と反応して(Q)<sub>q</sub>-(L')<sub>w</sub>を置き換えるとともにX-S(=O)(=N-)-及びArの介在原子を含む5~6員環を形成することが可能なN、O、またはS原子を生成する、誘発基であり、

qが、1~約20、好ましくは1~約10の値を有する整数であり、

w、x、及びyが、各々独立して、0または1の値を有する整数であり、

各R<sup>a</sup>及びR<sup>c</sup>が独立して、水素または低級アルキルであり、

各R<sup>b</sup>が独立して、水素もしくは低級アルキルであるか、または

2つのR<sup>b</sup>が、それらが結合している炭素原子と一緒に、3~5員環、好ましくは3~4員環を形成するが、

但し、wが0であるとき、qは1であることを条件とする、前記方法。

40

(実施形態67)

Arがアリールである、実施形態66に記載の方法。

(実施形態68)

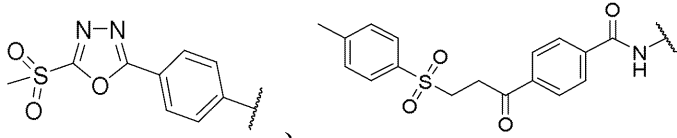
Arがフェニルまたはナフチルである、実施形態67に記載の方法。

(実施形態69)

少なくとも1つのZ'(例えば、(C B)<sub>c b</sub>に接続された前記Z')、任意選択で各Z'が、イソシアニド、イソチオシアニド、2-ピリジルジスルフィド、ハロアセトアミド(-NH C(O)CH<sub>2</sub>-ハロ)、マレイミド、ジエン、アルケン、ハロゲン化物、トシレート(TsO-)、アルデヒド、スルホネート(R-SO<sub>3</sub>-)、

50

【化145】



ホスホン酸 (- P ( = O ) ( O H ) <sub>2</sub> )、ケトン、C<sub>8</sub> ~ C<sub>10</sub>シクロアルキニル、- O H、- N H O H、- N H N H <sub>2</sub>、- S H、カルボン酸 (- C O O H)、アセチレン (- C C H)、アジド (- N<sub>3</sub>)、アミノ (- N H <sub>2</sub>)、スルホン酸 (- S O<sub>3</sub> H)、アルキノン誘導体 (- C ( O ) C C - R<sup>a</sup>)、及びリン酸二水素 (- O P ( = O ) ( O H ) <sub>2</sub>) から選択される1つまたは複数の基を含む連結基である、実施形態66 ~ 68のいずれか1項に記載の方法。

10

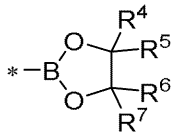
(実施形態70)

xが0である、実施形態66 ~ 69のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態71)

T Gが、- N O<sub>2</sub>、- O C ( O ) ( C H<sub>2</sub> )<sub>r</sub> C ( O ) R<sup>1</sup>、- N H O H、- N H N H <sub>2</sub>、- B R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>、

【化146】



20

であり、式中、

R<sup>1</sup>が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルであり、

R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が、各々独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルコキシ、またはヒドロキシであり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、及びR<sup>7</sup>が、各々独立して、水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルであり、

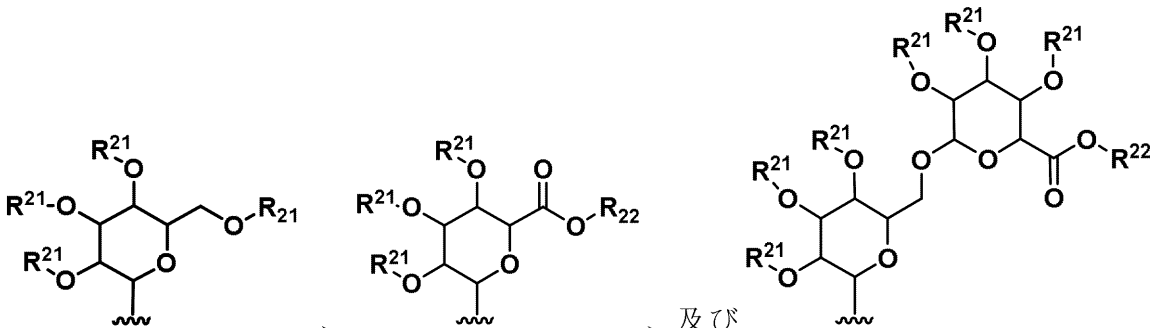
rが、1、2、3、4、または5の値を有する整数である、実施形態70に記載の方法。

(実施形態72)

T Gが、下記から選択され、

30

【化147】



40

式中、

各R<sup>21</sup>が独立して、水素またはアセチルであり、

R<sup>22</sup>が水素または低級アルキルである、実施形態66 ~ 69のいずれか1項に記載の方法。

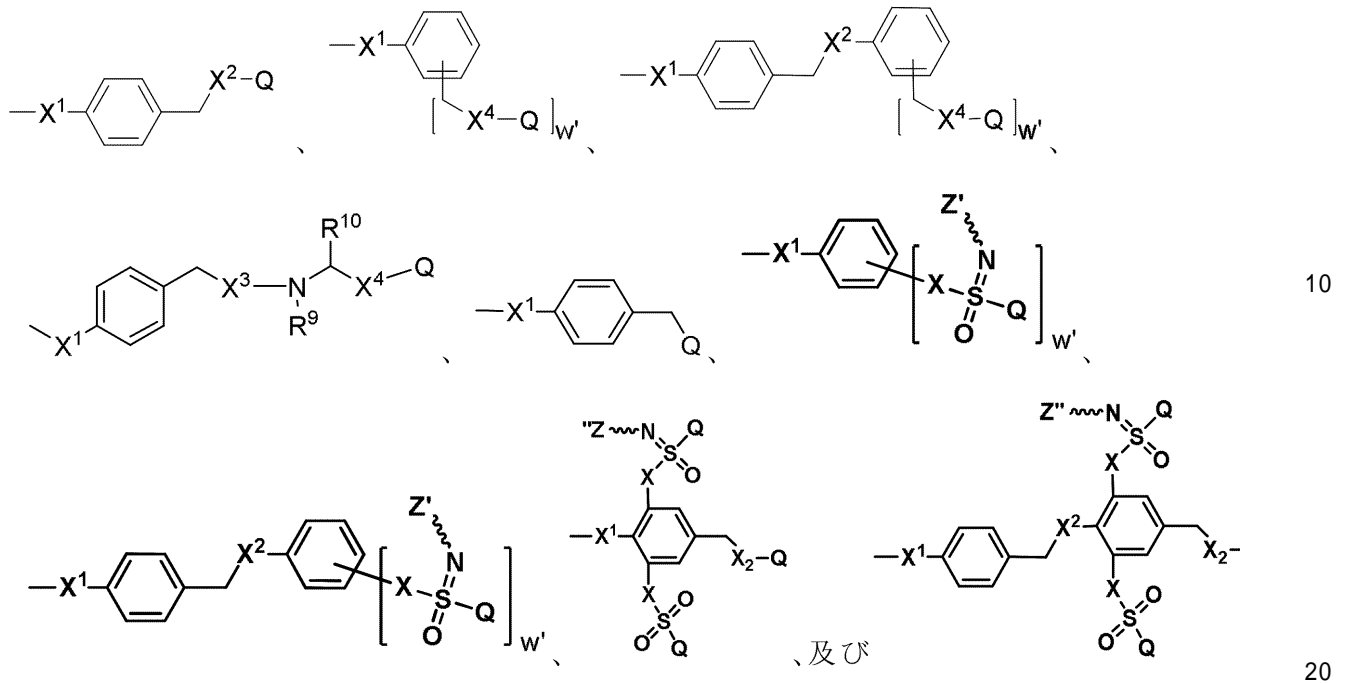
(実施形態73)

T Gが、- N O<sub>2</sub>、- C ( O ) - ( C H<sub>2</sub> )<sub>2</sub> C ( O ) - アルキル、及びニトロベンジルから選択される、実施形態66 ~ 69のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態74)

50

(Q)<sub>q</sub> - (L')<sub>w</sub> - が、下記から選択され、  
【化148】



式中、

$X^1$  が、 $-O-$  または  $-NR^a-$  であり、

$X^2$  及び  $X^4$  が、各々独立して、不在であるか、または  $C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、もしくは  $-C(O)NH-$  であり、

$X^3$  が、 $-OC(=O)-$  であり、

$w'$  が、1、2、3、4、または5の値を有する整数であり、

$R^9$  及び  $R^{10}$  が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、及びヘテロアリールが任意選択で、アルキル、 $-(CH_2)_uNH_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^{u1}R^{u2}$ 、及び  $-(CH_2)_uSO_2R^{u3}$  から

選択される1つまたは複数の置換基で置換されており、  
 $R^{u1}$ 、 $R^{u2}$ 、及び  $R^{u3}$  が、各々独立して、水素、アルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$u$  が、1~約10の値を有する整数である、実施形態64及び66~73のいずれか1項に記載の方法。

(実施形態75)

(Q)<sub>q</sub> - (L')<sub>w</sub> - が、下記から選択され、

10

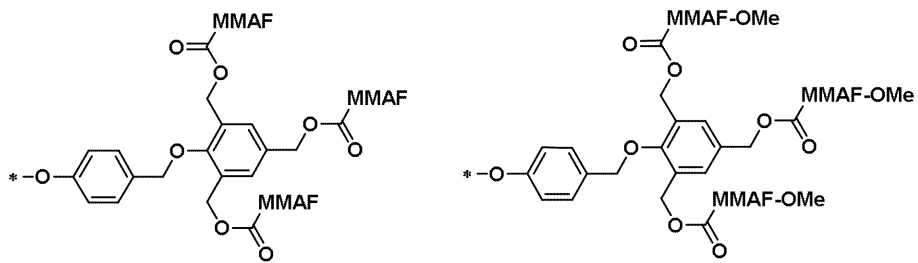
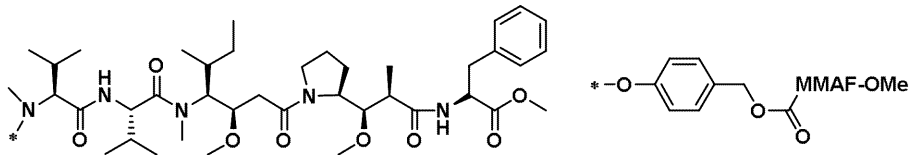
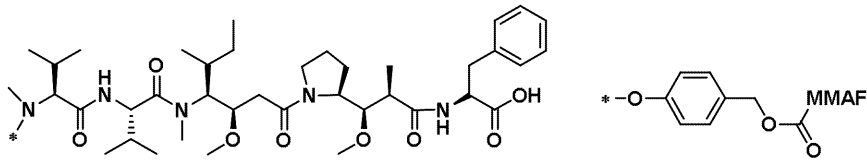
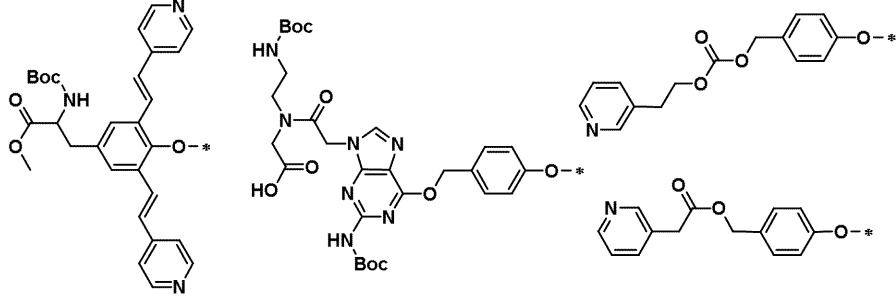
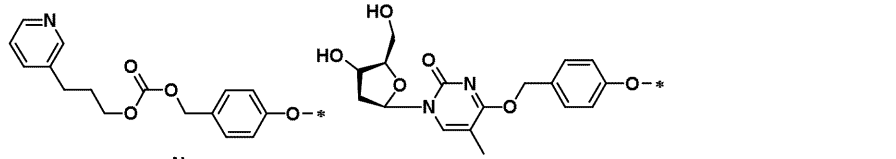
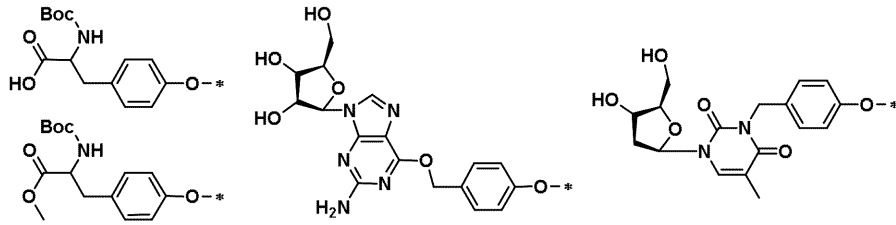
20

30

40

50

【化 1 4 9】



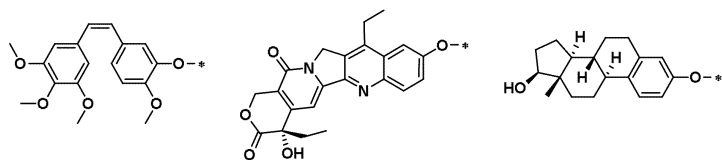
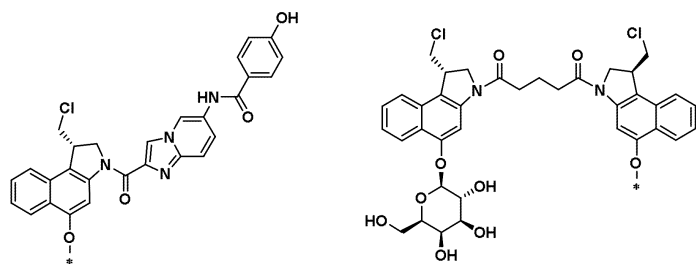
10

20

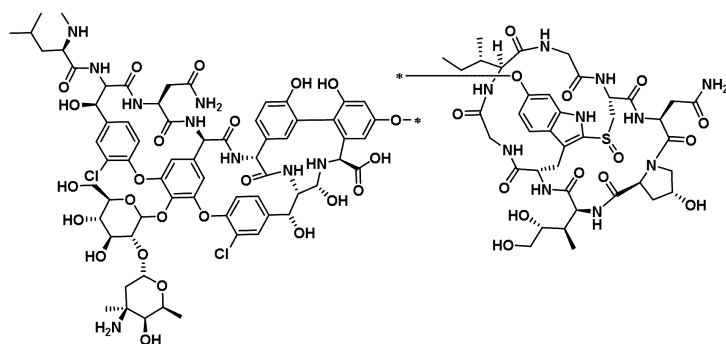
30

40

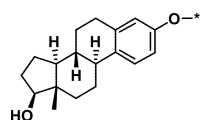
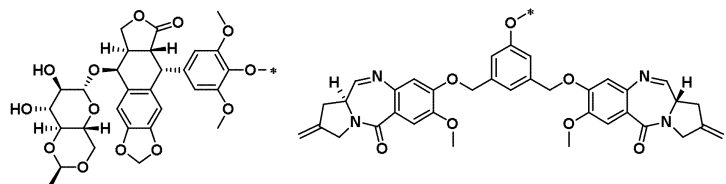
50



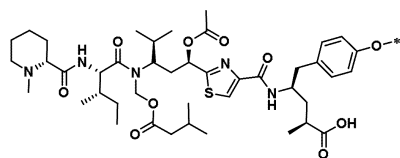
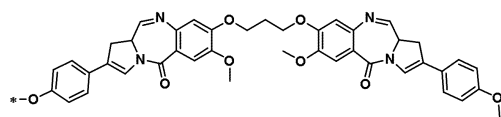
10



20

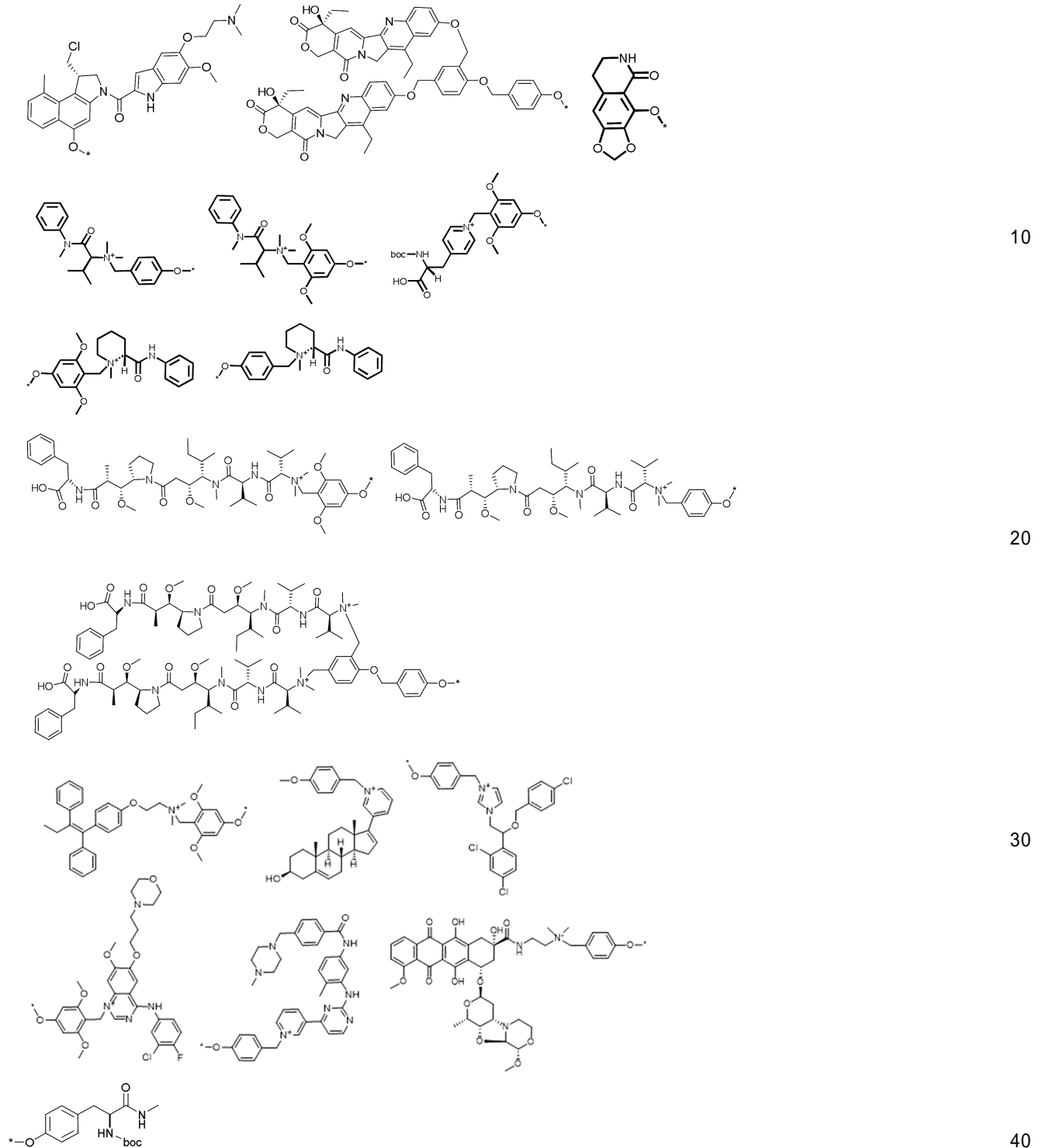


30



40

50



式中、\*が、Q - (L')<sub>w</sub> - の、- S ( = O ) ( = N - ) - への結合点を表す、実施形態 7 4 に記載の方法。

(実施形態 7 6)

Q が、化学的因子、生物学的因子、ホルモン、オリゴヌクレオチド、薬物、毒素、親和性リガンド、検出用プローブ、またはそれらの組み合わせである、実施形態 6 6 ~ 7 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 7 7)

Q が、サイトカイン、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗菌剤、抗真菌剤、駆虫剤、またはそれらの組み合わせから選択される薬物である、実施形態 7 6 に記載の方

法。

(実施形態 78)

式 ( I a a ) の前記化合物が標的化部分とさらに反応させられて、式 ( I ' ) の前記コンジュゲートをもたらす、実施形態 66 ~ 71 のいずれか 1 項に記載の方法。

(実施形態 79)

前記標的化部分が、ナノ粒子、免疫グロブリン、核酸、タンパク質、オリゴペプチド、ポリペプチド、抗体、抗原ポリペプチドの断片、またはリポソームである、実施形態 78 に記載の方法。

(実施形態 80)

前記標的化部分が、無傷のポリクローナル抗体、無傷のモノクローナル抗体、抗体断片、1 本鎖 Fv ( s c F v ) 変異体、多重特異性抗体、二重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、及び抗原認識部位を含む他の修飾された免疫グロブリン分子から選択される抗体である、実施形態 79 に記載の方法。

10

(実施形態 81)

前記標的化部分が、ムロモナブ - C D 3、アブシキシマブ、リツキシマブ、ダクリズマブ、バリビズマブ、インフリキシマブ、トラスツズマブ (ハーセプチン)、エタネルセプト、バシリキシマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、アダリムマブ、アレファセプト、オマリズマブ、エファリズマブ、トシツモマブ ( T o s i t u m o m o b ) - I <sup>131</sup>、セツキシマブ、ベバシズマブ、ナタリズマブ、ラニビズマブ、パニツムマブ、エクリズマブ、リロナセプト、セトリズマブペゴル、ロミブロスチム、A M G - 531、C N T O - 148、C N T O - 1275、A B T - 874、L E A - 29Y、ベリムマブ、T A C I - I g、第 2 世代抗 C D 20、A C Z - 885、トシリズマブ、アトリズマブ、メポリズマブ、ベルツズマブ、H u M a x C D 20、トレメリムマブ ( C P - 675 206 )、チシリムマブ、M D X - 010、I D E C - 114、イノツズマブオゾガマイシン、H u M a x E G F R、アフリベルセプト、H u M a x - C D 4、A l a - A l a、C h A g l y C D 3、T R X 4、カツマキシマブ、I G N 101、M T - 201、オレゴボマブ ( P r e g o v o m a b )、C H - 14.18、W X - G 250、A M G - 162、A A B - 001、モタビズマブ、M E D I - 524、エファングマブ、アウログラブ、ラキシバクマブ、第 3 世代抗 C D 20、L Y 2469298、及びベルツズマブから選択される抗体である、実施形態 79 に記載の方法。

20

30

40

50