

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-502191
(P2025-502191A)

(43)公表日 令和7年1月24日(2025.1.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	C S P	4 C 0 7 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 C 0 9 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全311頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-541745(P2024-541745)	(71)出願人	598063203
(86)(22)出願日	令和5年1月12日(2023.1.12)		パーデュー・リサーチ・ファウンデーション
(85)翻訳文提出日	令和6年9月3日(2024.9.3)		PURDUE RESEARCH FOUNDATION
(86)国際出願番号	PCT/US2023/060594		アメリカ合衆国 47906 インディアナ州, ウェスト ラファイエット, スイート 2500, ファウンドリー ドライブ 101
(87)国際公開番号	WO2023/137403	(74)代理人	100092783
(87)国際公開日	令和5年7月20日(2023.7.20)		弁理士 小林 浩
(31)優先権主張番号	63/299,261	(74)代理人	100120134
(32)優先日	令和4年1月13日(2022.1.13)		弁理士 大森 規雄
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100110663
(31)優先権主張番号	63/298,793		弁理士 杉山 共永
(32)優先日	令和4年1月12日(2022.1.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ		
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 治療剤に結合したラルチトレキセドまたは5-MTHFを含む化合物、組成物、および使用する方法

(57)【要約】

ラルチトレキセド、5-メチルテトラヒドロ葉酸（5-MTHF）、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルにリンカーを介してコンジュゲートした治療剤のラジカルを含む化合物；それを含む組成物；Tregeを免疫モジュレートする方法。

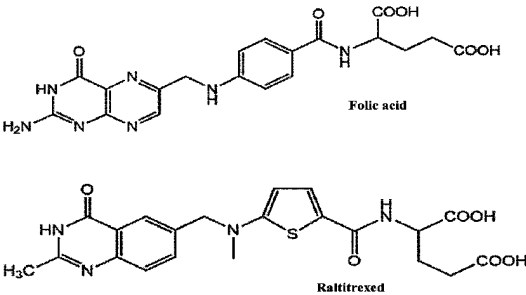


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

T - L - E

(I)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

T は、ラルチトレキセド、5-メチルテトラヒドロ葉酸（5-MTHF）、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；

L はリンカーであり；

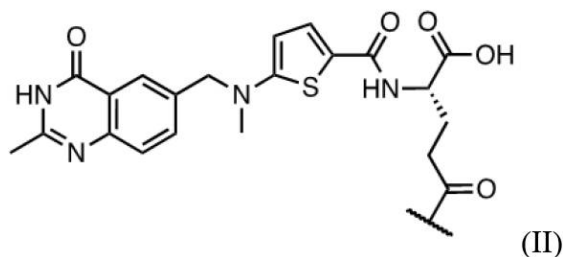
E は治療剤のラジカルである）。

10

【請求項 2】

T が式 (II) の構造：

【化 1】



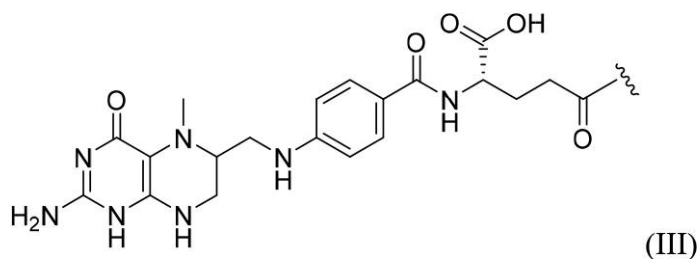
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

T が式 (III) の構造：

【化 2】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

前記治療剤が、トル様受容体 7 (TLR7) アゴニスト、ホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3k) インヒビター、ステロイド、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン (NOD) 様受容体 2 (NLR2) アゴニスト、インターフェロン遺伝子刺激性 (STING) アゴニスト、ゼストホモログ 2 (ZEH2) エンハンサーインヒビター、NOD-、LRR-およびピリンドメイン含有タンパク質 3 (NLRP3) インヒビター、カスパーゼ 1 インヒビター、レチノイン酸誘導性遺伝子 1 (RIG-I) 様受容体 (RLR) アゴニスト、アブセントインメラノーマ 2 (AIM2) 様受容体アゴニスト、および終末糖化産物受容体 (RAGE) アゴニストからなる群から選択される、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

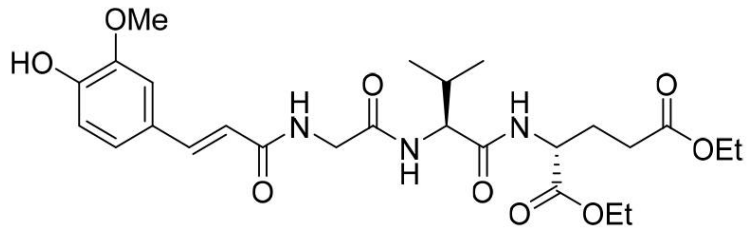
40

【請求項 5】

前記治療剤が、構造：

50

【化 3】



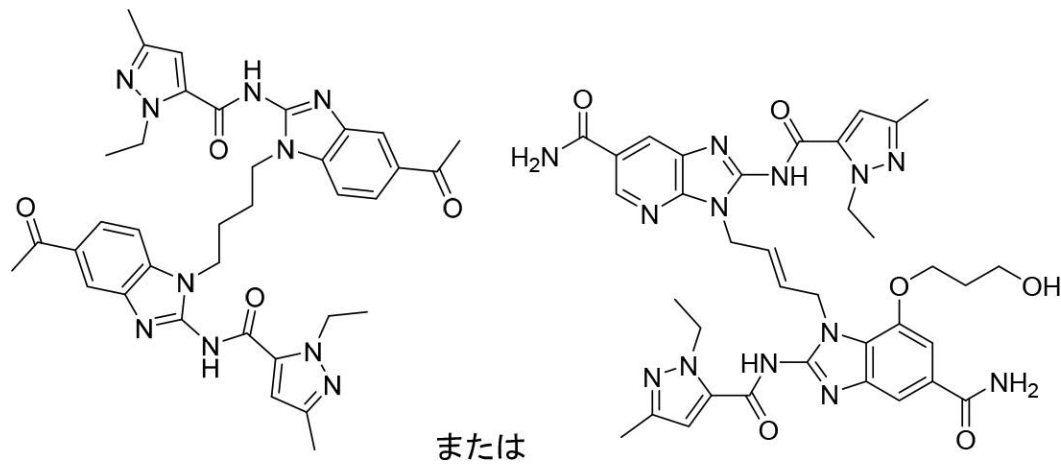
を有する NLR2 アゴニストである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 6】

前記治療剤が、構造：

【化 4】



20

を有する STING アゴニストである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

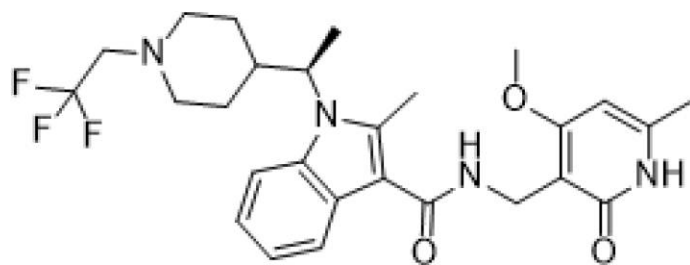
前記治療剤が EZH2 インヒビターである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 8】

前記 EZH2 インヒビターが、

【化 5】



40

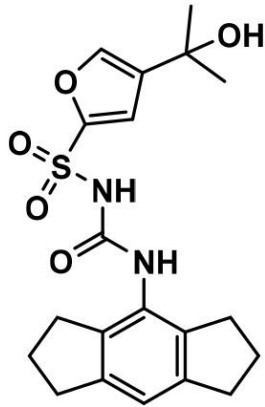
またはタゼメトスタットである、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記治療剤が、構造：

50

【化 6】



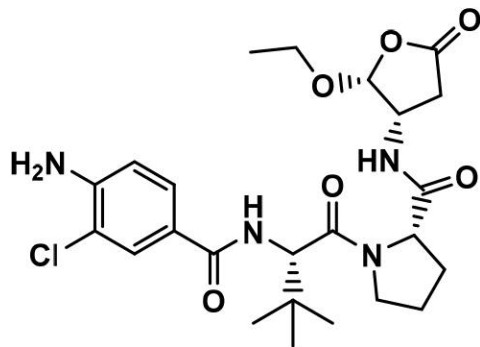
10

を有する NLRP3 インヒビターである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記治療剤が、構造：

【化 7】



20

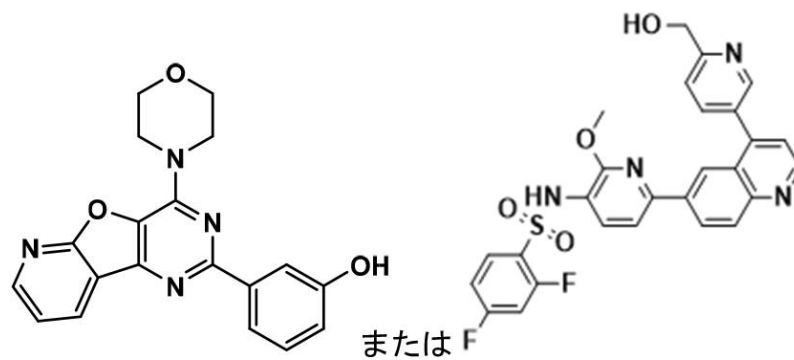
を有するカスパーゼ 1 インヒビターである、請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 11】

前記治療剤が、構造：

【化 8】



40

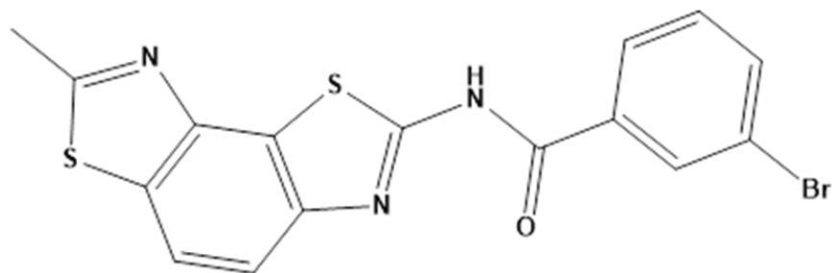
を有する PI3 キナーゼ インヒビターである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記治療剤が、構造：

50

【化 9】



10

を有する TLR アゴニストである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

式 (I) の化合物：

T-L-E

(I)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

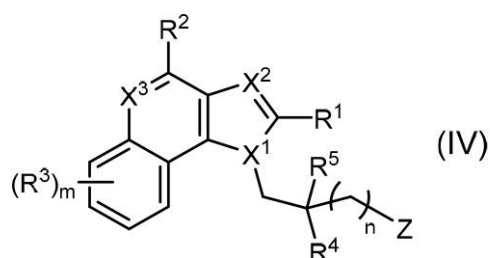
T は、ラルチトレキシド、5-MTHF、ラルチトレキシドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；

L はリンカーであり；

E は式 (IV) で表される TLR7 アゴニスト：

20

【化 10】

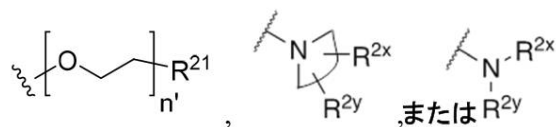


30

またはその薬学的に許容される塩のラジカルであり：

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、 $-COR^{2x}$ 、

【化 11】

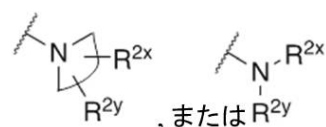


であり；

40

R^2 は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 N_3 、 $-NH-CH_2-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-CS-NH_2$ 、

【化 12】



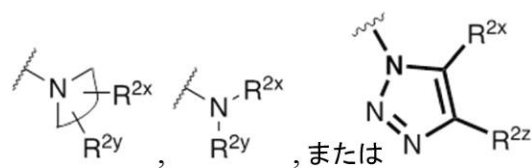
であり；

Z は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 $-O-R^{2x}$ 、 $-SO-R^{2x}$ 、 $-SH$ 、

50

—SO₃H、—N₃、—CHO、—COOH、—CONH₂、—COSH、—COR^{2x}、
—SO₂NH₂、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、—NH—CH₂—NH₂、
—CONH₂、—SO₂NH₂、—NH—CS—NH₂、

【化13】



10

であり：

各R^{2x}およびR^{2y}は、H、—OH、—CH₂—OH、—NH₂、—CH₂—NH₂、—COOMe、—COOH、—CONH₂、—COCH₃、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各R^{2z}は、—NH₂、—NR^{2q}R^{2q'}、—O—R^{2q}、—SO—R^{2q}、および—COR^{2q}からなる群から独立して選択され；各R^{2q}およびR^{2q'}は、独立して、アルキルまたはHであり、

【化14】



20

は、3～10員N含有非芳香族、単環式または二環式複素環であり；

R²¹は、Hまたはアルキルであり、

n'は、0～30であり；

式(IV)において：

X¹、X²、X³のそれぞれは、独立して、CR^qまたはNであり、各R^qは、独立して、H、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであり；

nは、0～30であり；

mは、0～4であり；

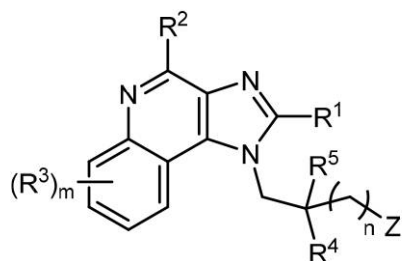
nは0であり、Yは、H、—OH、または—O—R^{2x}ではない）。

30

【請求項14】

Eが、式(IVA)で表される化合物：

【化15】



式 (IVA)

40

またはその薬学的に許容される塩のラジカルである、請求項13に記載の化合物（式中、R¹は、必要に応じて置換されたC₃～C₈アルキルであり；

R²は、H、—OR^z、—SO₂N(R^z)₂、—NR^{2x}R^{2y}、またはN₃であり；

Zは、H、—OR^z、—NR^{2x}R^{2y}、—SR^z、—SOR^z、—SO₃R^z、—N₃、—COR^z、—COOR^z、—CON(R^z)₂、—COSR^z、—SO₂N(R^z)₂、

50

50

ルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；

n は、1～6 であり；

m は、0～4 であり；

各 Z^2 および Z^3 は、独立して、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ アルキル-、 $T-L-S^{1-}$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル-、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール-、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル-、または $T-L-SO_2-$ の基であり；

R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは、 $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり；

S^1 はスペーサーであり；

x は、0～3 であり；

n は、1～3 であり、m は、0～4 である）。

【請求項 16】

R^1 が、1～3 個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり；

R^2 が $-NR^{2x}R^{2y}$ であり、 R^{2x} および R^{2y} が、それぞれ独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R^3 が、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり；

R^4 および R^5 が、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 X^1 、 X^2 、および X^3 が、N であり；

Z^2 および Z^3 のそれぞれが、独立して、 $T-L-$ または $T-L-O-$ であり；

n が 1 であり；

m が、0～4 である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

Z^2 および Z^3 のそれぞれが $T-L-O-$ である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

R^1 が、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ アルキルである、請求項 13 または 14 に記載の化合物。

【請求項 19】

R^1 が、必要に応じて置換された非環式 $C_3 \sim C_6$ アルキルである、請求項 13 または 14 に記載の化合物。

【請求項 20】

R^2 が $-NR^{2x}R^{2y}$ である、請求項 13 または 14 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^2 が $-NH_2$ である、請求項 13 または 14 に記載の化合物。

【請求項 22】

式 (IVA) の化合物が、式：

10

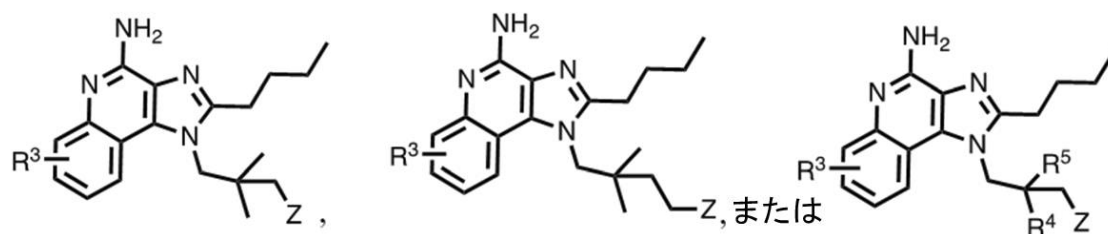
20

30

40

50

【化 1 7】

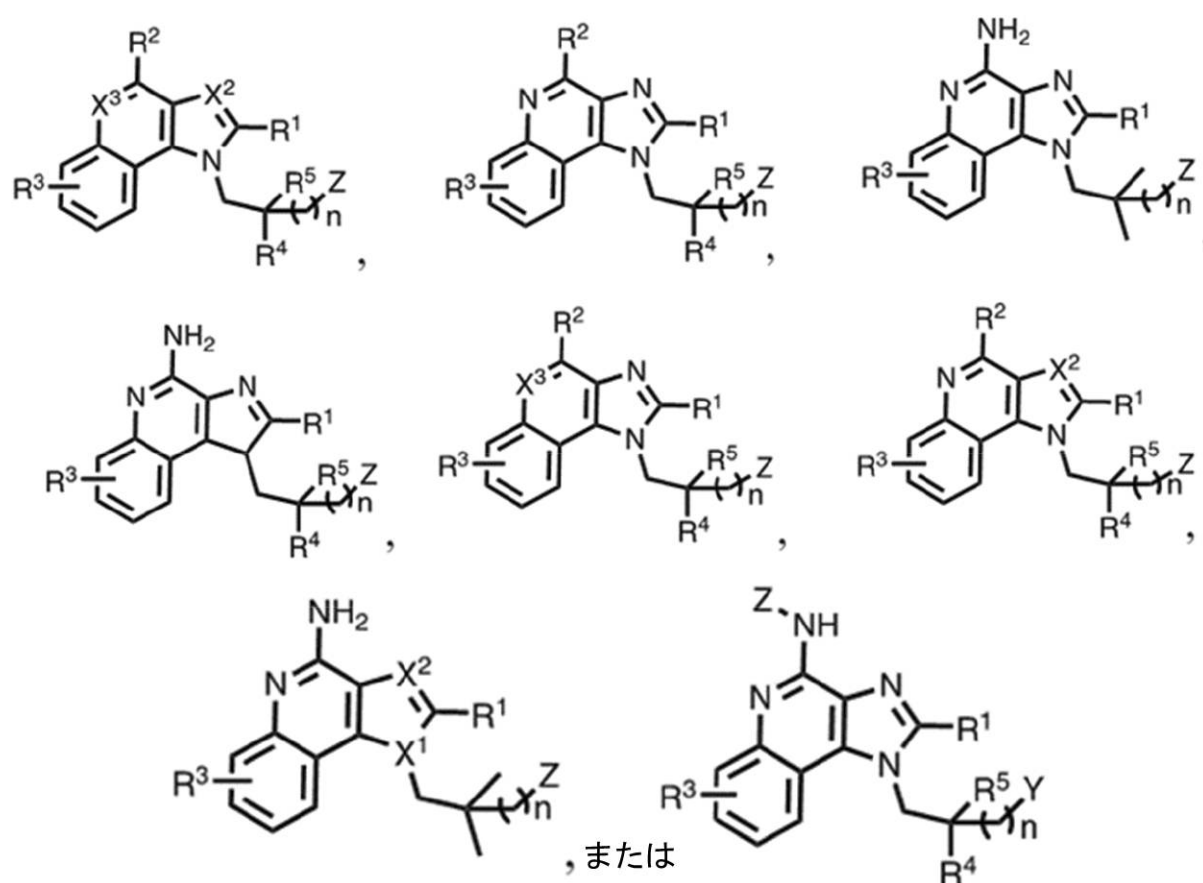


のうちの 1 つまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 4 に記載の化合物（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。 10

【請求項 2 3】

式（I V）の化合物が、式：

【化 1 8】



のうちの 1 つまたはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の化合物（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。 40

【請求項 2 4】

R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、請求項 2 3 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^2 が $-NH_2$ である、請求項 2 3 または 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^3 が存在しない、請求項 2 3 または 2 4 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

R^2 が $-NH_2$ であり、 R^3 が存在しない、請求項 2 3 または 2 4 に記載の化合物。

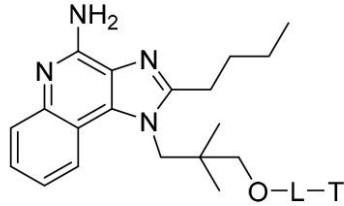
【請求項 2 8】

R^1 が $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^2 が $-NH_2$ であり、 n が 1 であり、 R^3 が存在しない、請求項 23 に記載の化合物。

【請求項 29】

式 (I) の前記化合物が、式 (V) で表される化合物である、請求項 28 に記載の化合物。

【化 19】



式 (V)

10

【請求項 30】

式 (I) の化合物：

T - L - E

(I)

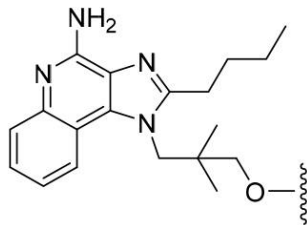
またはその薬学的に許容される塩（式中、

T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；

L はリンカーであり；

E は構造：

【化 20】



30

を有する）。

【請求項 31】

式 (I) の化合物：

T - L - E

(I)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；

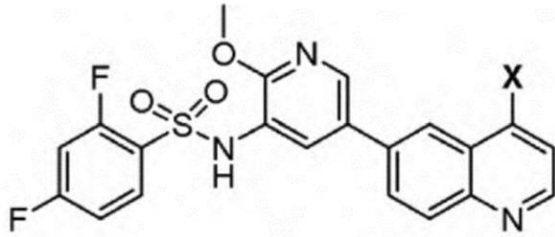
L はリンカーであり；

E は構造：

40

50

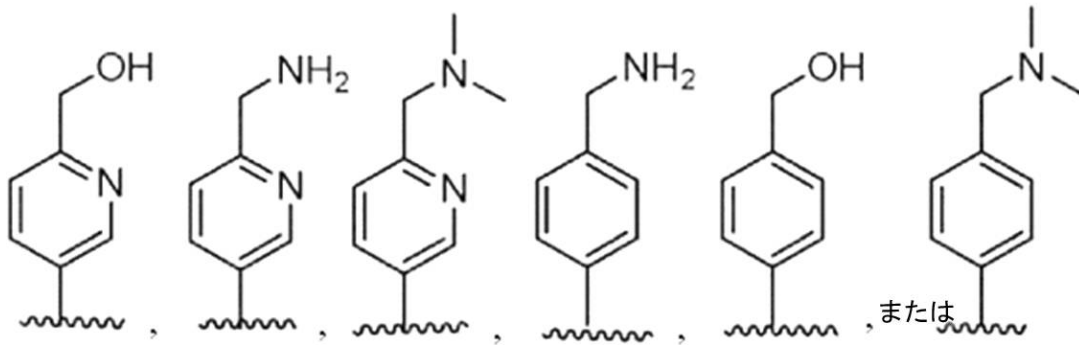
【化 2 1】



10

のラジカルであり、
X は、以下の構造のいずれかである：

【化 2 2】



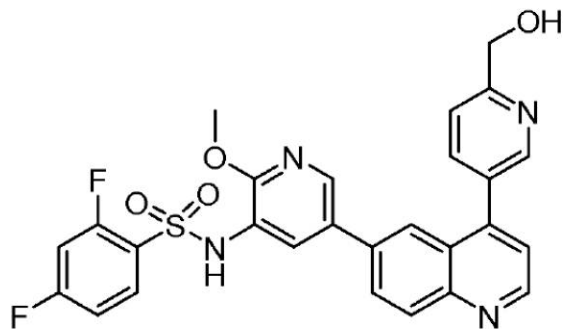
20

)。

【請求項 3 2】

E が、構造：

【化 2 3】



30

のラジカルを含む、請求項 3 1 に記載の化合物。

40

【請求項 3 3】

式 (I) の化合物：

T - L - E

(I)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；

L はリンカーであり；

E は、コルチコステロイドのラジカルである）。

【請求項 3 4】

50

前記コルチコステロイドが、ベタメタゾン、コルチゾン、コルチバザール、ジフルプレドネート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ブデソニド、フルメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルコルチゾン、フルドロコルチゾン、パラメタゾン、エプレレノン、または前述のいずれかのエステルである、請求項33に記載の化合物。

【請求項35】

Lが放出可能なリンカーである、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項36】

Lが、放出することができないリンカーである、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項37】

Lが、必要に応じて置換されたヘテロアルキルを含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項38】

必要に応じて置換されたヘテロアルキルが、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている、請求項37に記載の化合物。

【請求項39】

Lが、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含む、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34、37、および38のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項40】

Lが、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンを含む、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34、37、および38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

Lが、酵素反応、反応性酸素種（ROS）、または還元的条件によって切断することができる放出可能なリンカーである、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34、37、および38のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項42】

Lが、式 $-NH-CH_2-CR^6R^7-S-S-CH_2-CH_2-O-CO-$ を含む、請求項1から3、5から14、22から24、および28から34、37、および38のいずれか一項に記載の化合物（式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、またはヘテロアルキルである）。

30

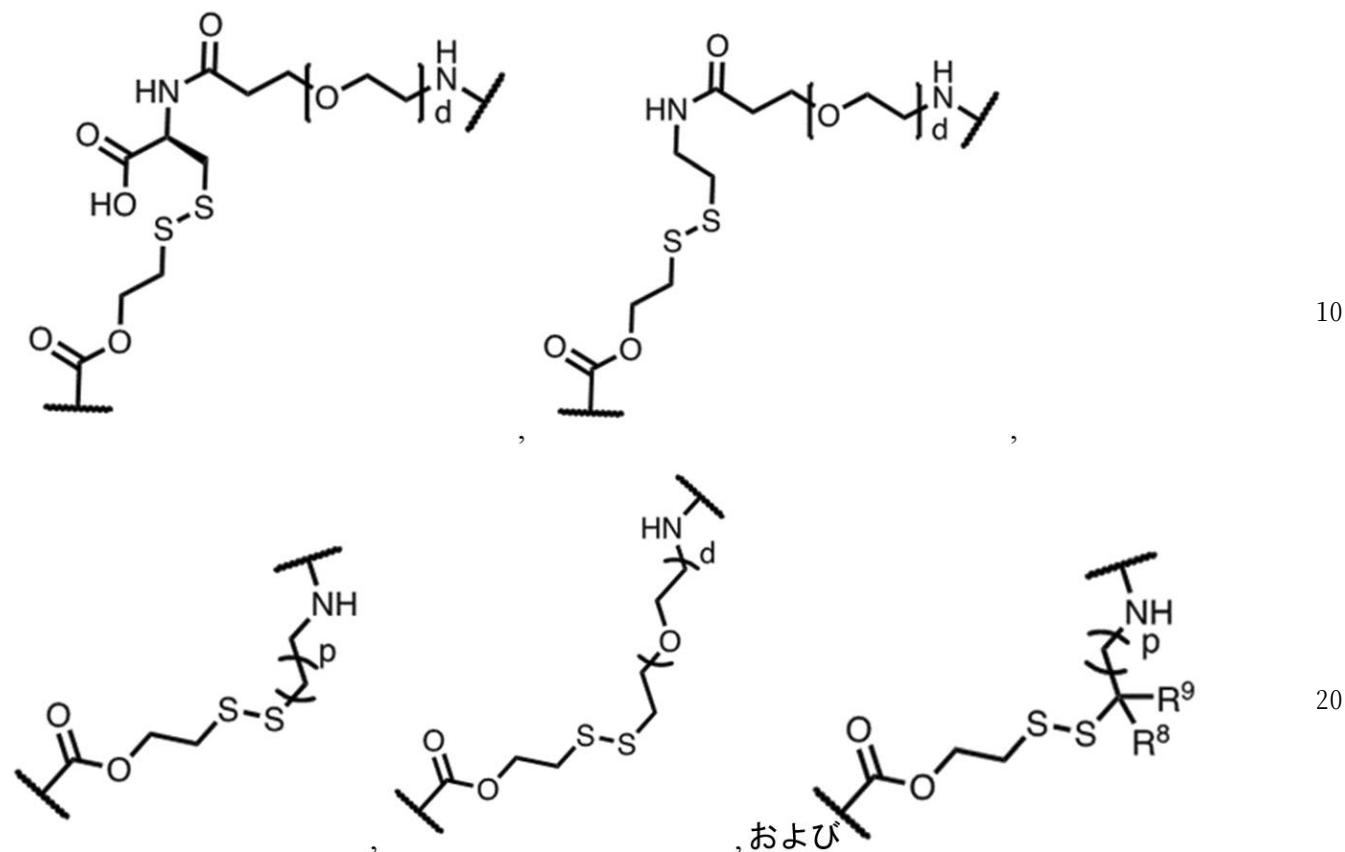
【請求項43】

Lが、式：

40

50

【化 2 4】



の基であるかまたはこれらの基を含む、請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、および 3 8 のいずれか一項に記載の化合物

(式中、

p は、0 から 3 0 の整数であり；

d は、1 から 4 0 の整数であり；

R⁸ および R⁹ は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである)。

30

【請求項 4 4】

L が、1 つまたは複数のリンカー部分を含み、前記 1 つまたは複数のリンカー部分のそれぞれが、アルキレン、ヘテロアルキレン、-O-アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、PEG、カルボキシレート、カルボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

L が、ペプチドもしくはペプチドグリカンであるかまたはこれらを含む、請求項 4 4 に記載の化合物。

40

【請求項 4 6】

L が、アミノ酸であるかまたはそれを含む、請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

L が、PEG 基であるかまたはそれを含む、請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

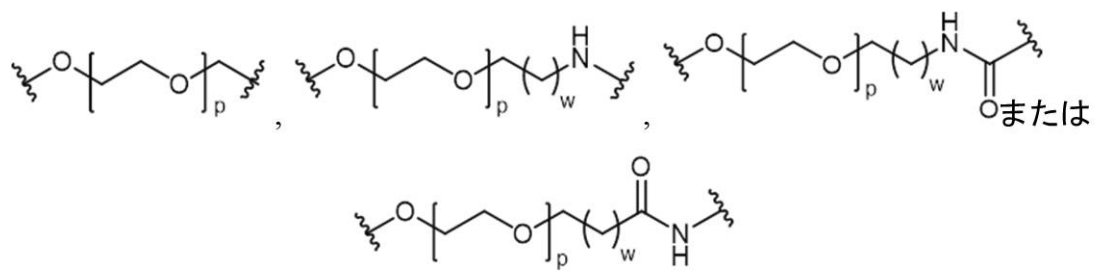
L が、多糖であるかまたはそれを含む、請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 49】

L が、構造：

【化 25】



10

で表される基であるかまたはそれらを含む、請求項 1 から 3、5 から 14、22 から 24、および 28 から 34、37、38、44 および 45 のいずれか一項に記載の化合物（式中、w は 0 ～ 5 であり、p は 1 ～ 30 である）。

【請求項 50】

L が、

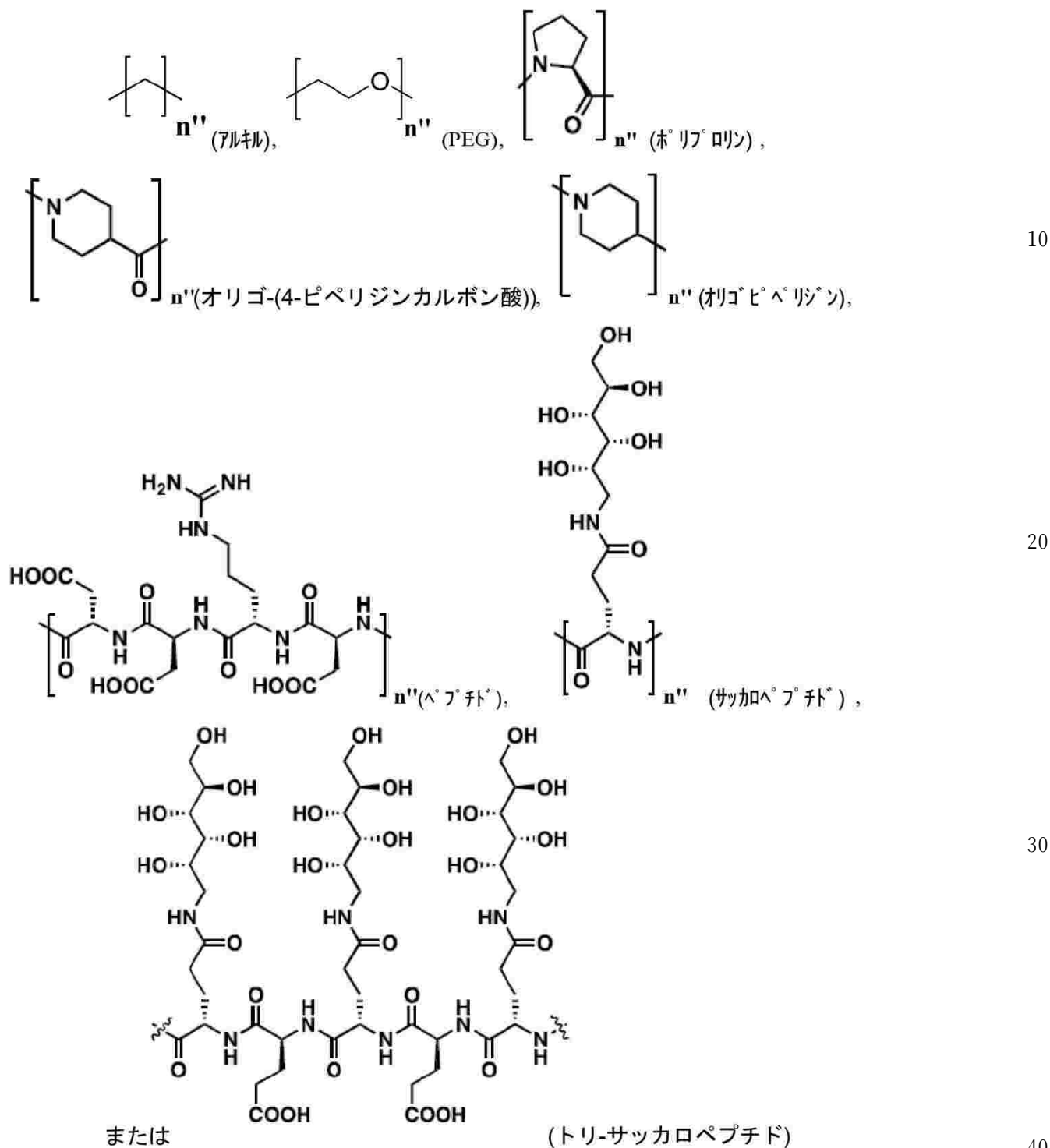
20

30

40

50

【化 2 6】



からなる群から選択されるリンカー部分であるかまたはそれらを含む、請求項 1 から 3、5 から 14、22 から 24、および 28 から 34、37、38、44 および 45 のいずれか一項に記載の化合物（式中、 n'' は、0 ~ 30 である）。

【請求項 51】

L が、二価のリンカーまたは三価のリンカーである、請求項 1 から 3、5 から 14、22 から 24、および 28 から 34、37、38、44 および 45 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 52】

PEG 基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基

10

20

30

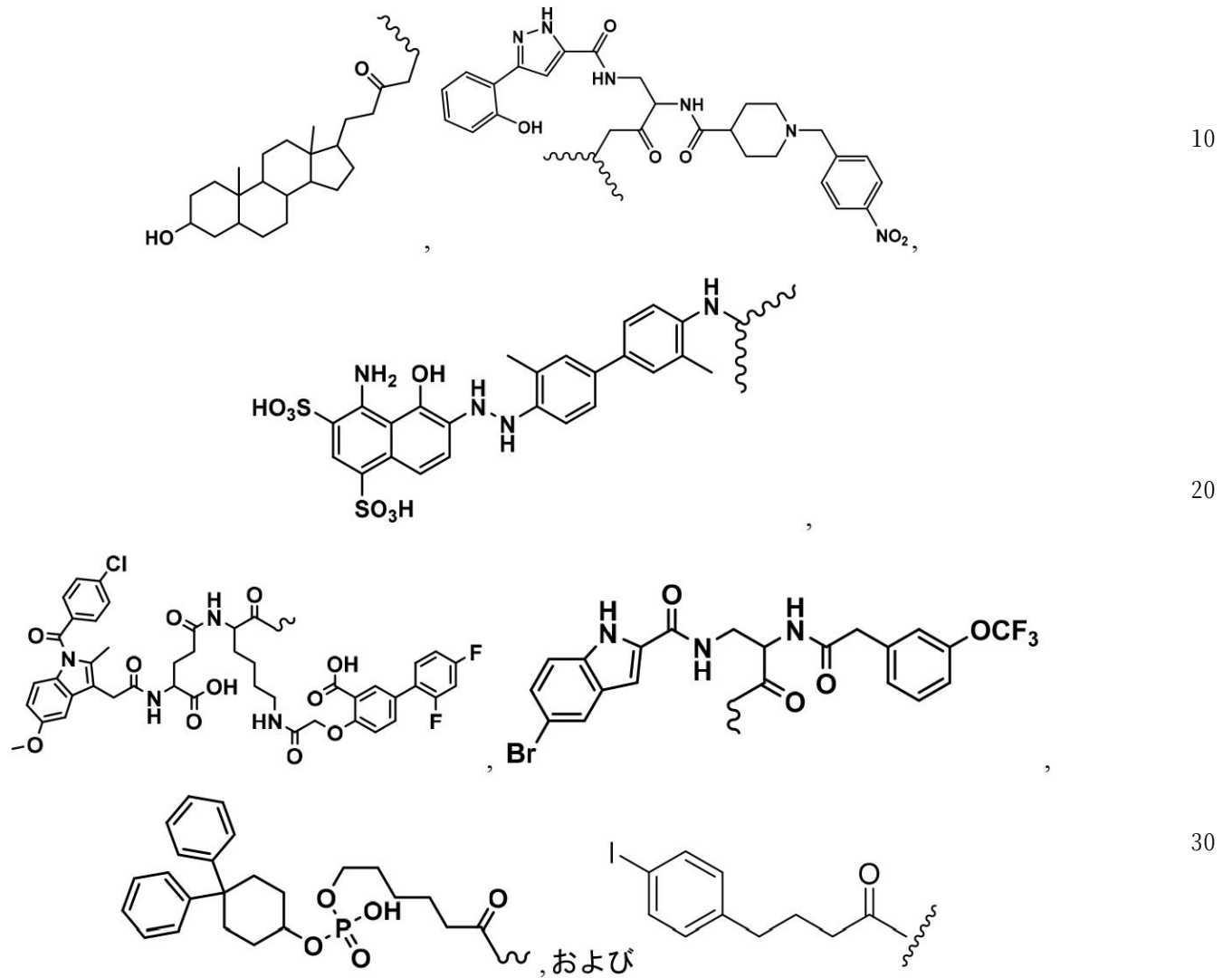
40

50

のラジカルをさらに含み、前記 PEG 基、前記ペプチド基、前記グリコペプチド基、前記サッカライド基、または前記アルブミン結合基の前記ラジカルが前記リンカーに結合している、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 53】

【化 27】



からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含む、請求項 52 に記載の化合物。

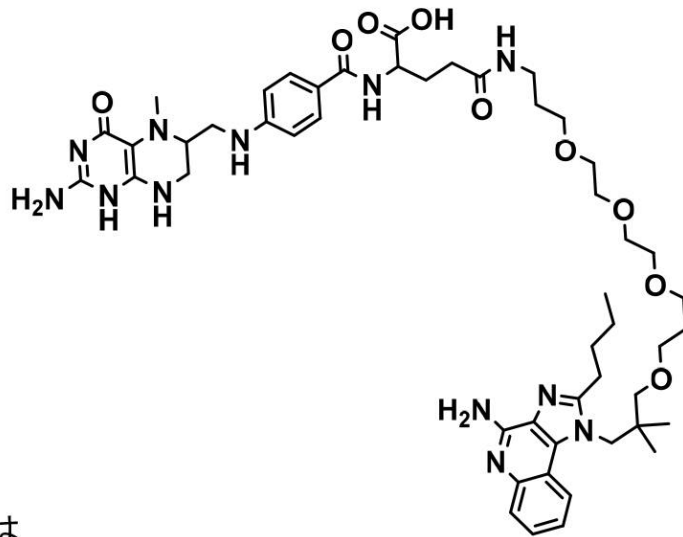
【請求項 54】

以下の構造：

Cc1nc2ccc(cc2c1=O)CN(C)c3cc(s3)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)CC(=O)NCCOCCOCCOCCOCC(C)(C)CN4C(=N)C(=N5C=C(C=C5)N)C6=CC=CC=C46Cc1nc(=O)c2ccc(cc2n1)CN(C)c3ccsc3C(=O)N[C@H](C(=O)O)CC(=O)NCC(=O)OCCSSCCOC(=O)OCC(C)(C)CN4C=NC5=C6C=CC=CC=C6N=C5N=C4NCC(C)(C)COC(=O)OCCSCC(=O)NCCC(=O)OCC(=O)Nc1ccc(NCC2CNC(=O)N=C2N)cc1

40

【化 2 8 - 2】



10

または

のうちの 1 つを含む化合物。

【請求項 5 5】

以下の構造：

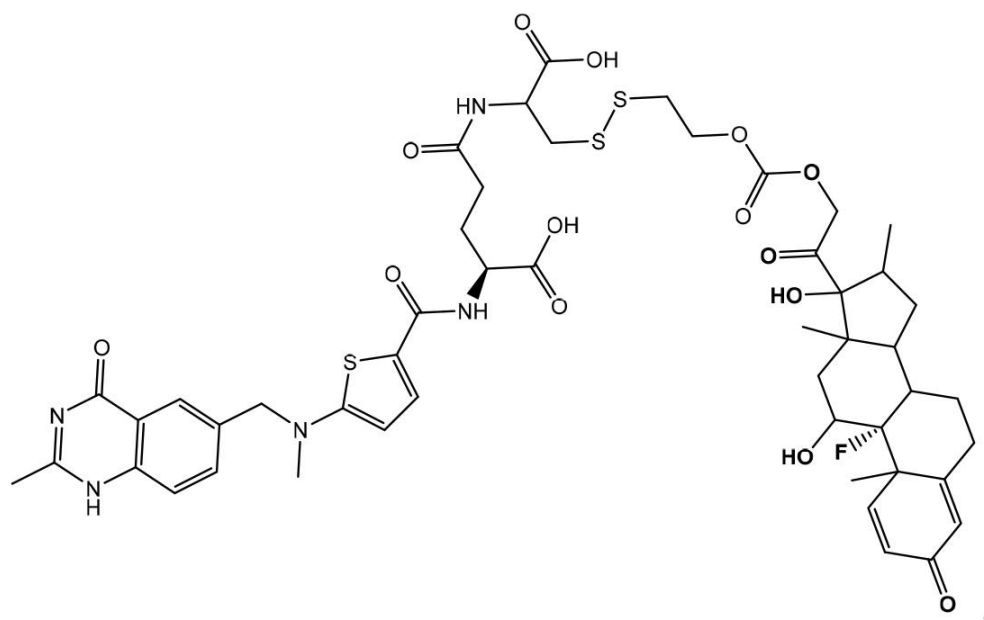
20

30

40

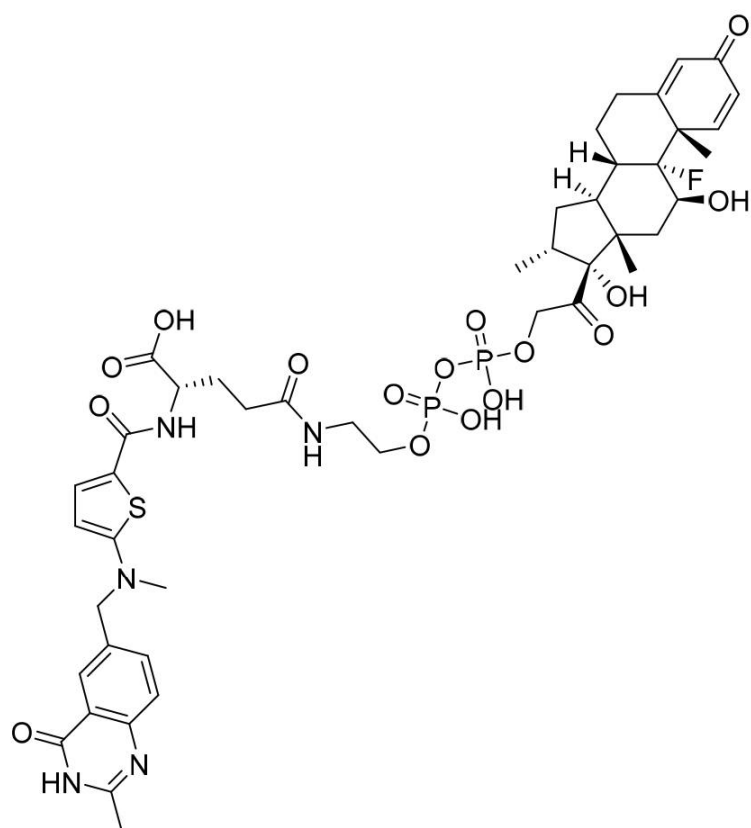
50

【化 3 0 - 1】



10

20



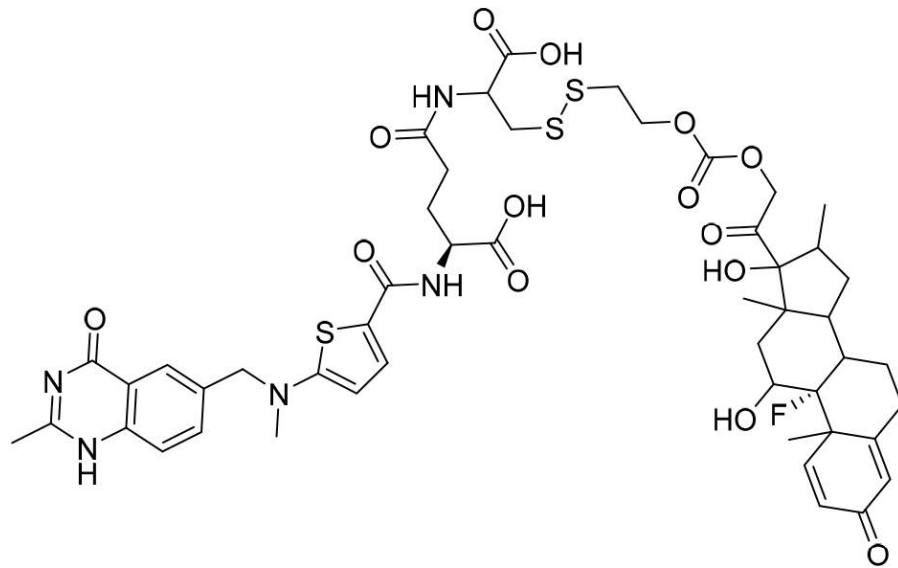
30

,または

40

50

【化 3 0 - 2】



10

のうちの 1 つを含む化合物。

20

【請求項 5 7】

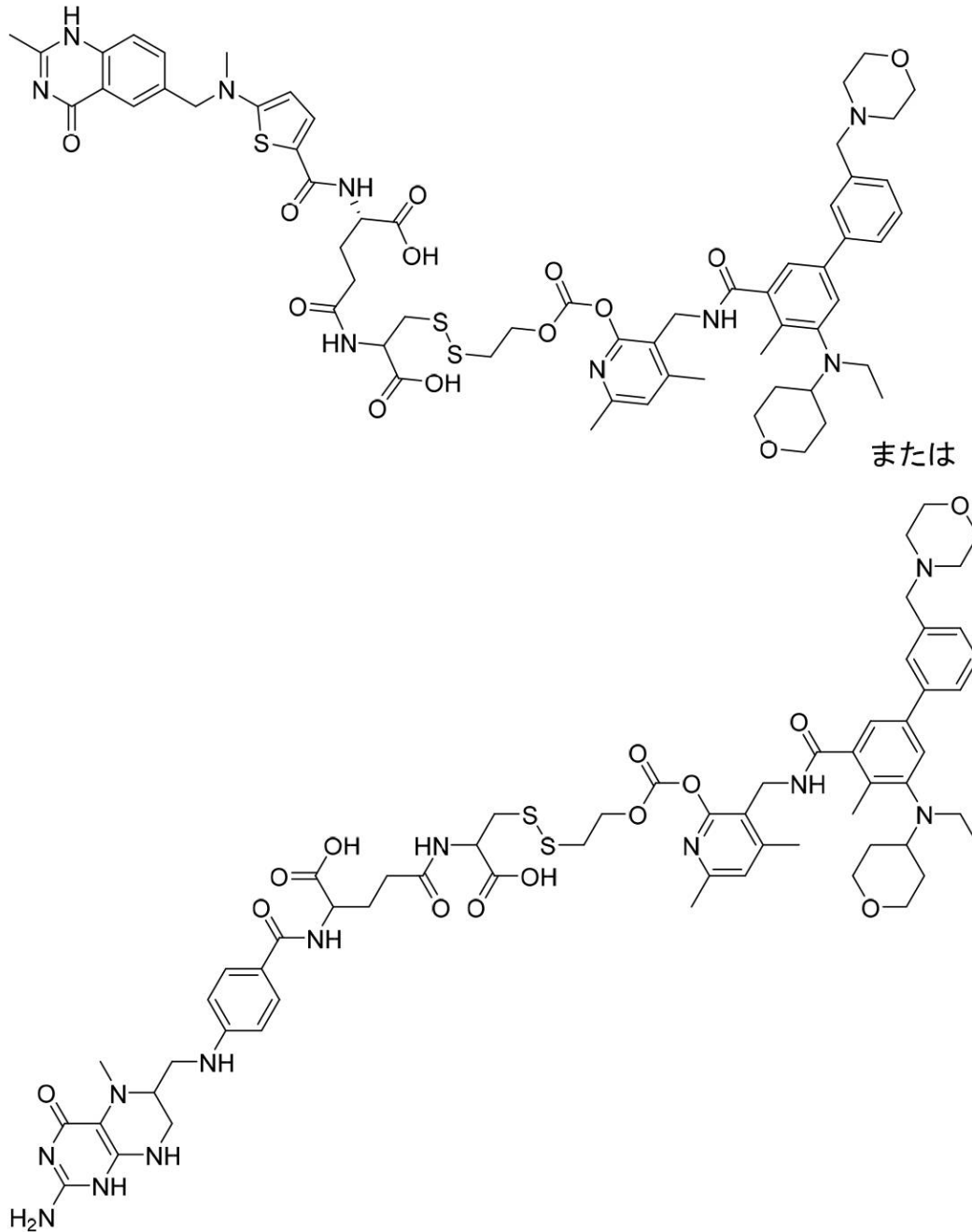
以下の構造

30

40

50

【化 3 1】



10

20

30

のうちの1つを含む化合物。

【請求項 5 8】

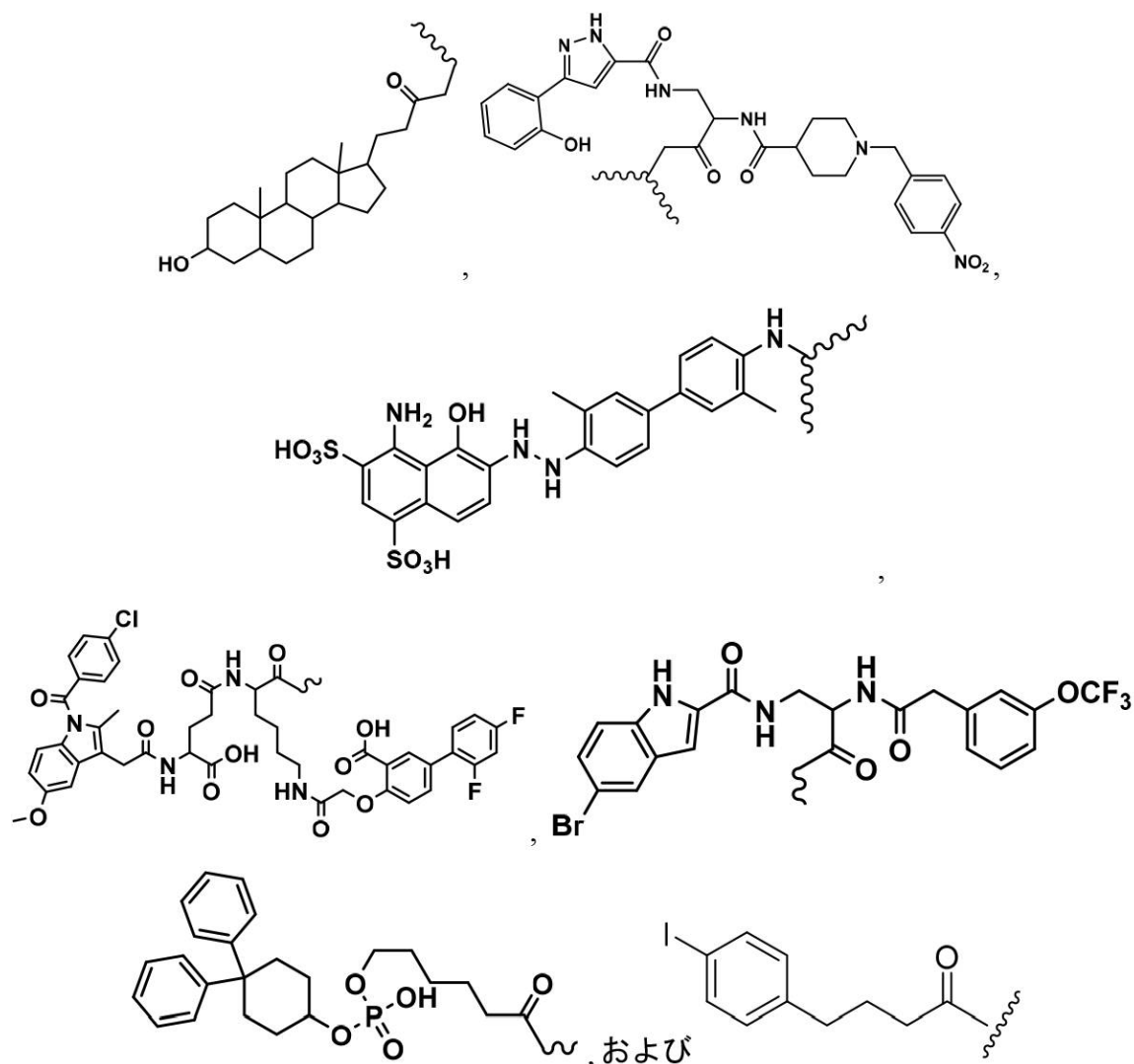
P E G 基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含み、前記 P E G 基、前記ペプチド基、前記グリコペプチド基、前記サッカライド基、または前記アルブミン結合基の前記ラジカルが前記リンカーに結合している、請求項 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 5 9】

50

【化 3 2】



10

20

30

からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含む、請求項 5 4 から 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 0】

請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 6 1】

式：



の化合物またはその薬学的に許容される塩をさらに含む、請求項 6 0 に記載の医薬組成物（式中、

F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；

L' はリンカーであり；

G は、グルコサミンのラジカルである）。

【請求項 6 2】

（i）請求項 6 0 に記載の医薬組成物；

（ii）式：



の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物の組合せ（式中、

40

50

F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；

L' はリンカーであり；

G は、グルコサミンのラジカルである）であって、

(i) および (ii) が、同じかまたは異なる経路で対象に投与することができる、医薬組成物の組合せ。

【請求項 63】

対象における調節性 T 細胞 (Treg) を免疫モジュレートする方法であって、有効量の請求項 1 から 57 のいずれか一項に記載の第 1 の化合物または請求項 60 に記載の第 1 の医薬組成物を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 64】

式：

$F-L'-G$

の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することをさらに含む（式中、

F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；

L' はリンカーであり；

G は、グルコサミンのラジカルである）；

前記第 2 の化合物の投与が、前記第 1 の化合物または前記第 1 の医薬組成物の投与と同時に、またはいずれの順序でも連続的に、同じかまたは異なる経路で行ってもよい、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

前記対象ががんを有しており；

前記第 1 の化合物または前記第 1 の医薬組成物の E が、TLR7 アゴニスト、PI3K インヒビター、NLR2 アゴニスト、STING アゴニスト、EZH2 インヒビター、NLRP3 インヒビター、カスパーゼ 1 インヒビター、または RLR アゴニストのラジカルであり；

有効量の前記第 1 の化合物または第 1 の医薬組成物の投与によって、前記対象における Treg による腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗腫瘍免疫の阻害が変化する、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 66】

第 3 の治療剤を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記第 3 の治療剤が、抗がん剤、例えば化学療法剤または放射線治療剤である、請求項 66 に記載の方法。

【請求項 68】

前記対象が線維性疾患または障害を有しており、前記第 1 の化合物または前記第 1 の医薬組成物の前記 E が、TLR7 アゴニスト、PI3K インヒビター、ステロイド、NLR2 アゴニスト、STING アゴニスト、EZH2 インヒビター、a NLRP3 インヒビター、カスパーゼ 1 インヒビター、および RLR アゴニストからなる群から選択される治療剤のラジカルである、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 69】

前記対象が炎症性疾患を有しており、前記第 1 の化合物または前記第 1 の医薬組成物の前記 E がステロイドのラジカルである、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 70】

式：

$F-L'-G$

の第 2 の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、請求項 68 または 69 に記載の方法（式中、

F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；

L' はリンカーであり；

10

20

30

40

50

G は、グルコサミンのラジカルである）。

【請求項 7 1】

対象におけるがんを処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 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を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 7 2】

対象における線維性疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 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を前記対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 7 3】

対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療有効量の請求項 1 から 3、5 から 1 4、2 2 から 2 4、および 2 8 から 3 4、3 7、3 8、4 4 および 4 5 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を前記対象に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

優先権

この特許出願は、2 0 2 2 年 1 月 1 2 日に出願された米国仮特許出願第 6 3 / 2 9 , 7 9 3 8 号、および 2 0 2 2 年 1 月 1 3 日に出願された米国仮特許出願第 6 3 / 2 9 9 2 6 1 号に関連し、その優先権の利益を主張する。前述の出願の内容は、本開示にその全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれるものとする。

20

【0 0 0 2】

技術分野

本開示は、ラルチトレキセドまたは 5 - メチルテトラヒドロ葉酸 (5 - M T H F) にコンジュゲートした (例えば、リンカーを介して) 治療剤を含む化合物、それを含む組成物、および例えばがんまたは線維性疾患もしくは障害を呈する患者において調節性 T 細胞 (T r e g) を免疫モジュレートするために使用する方法に関する。

【背景技術】

30

【0 0 0 3】

この項は、本開示のさらなる理解を促進する助けになるであろう態様を紹介する。したがって、これらの記載はこの観点で読み取るべきであり、何が先行技術であり何が先行技術でないのかを認めるものと解釈されるべきではない。

【0 0 0 4】

腫瘍は単なる悪性細胞の塊ではなく、むしろ多くの異なる構成成分の複合体である可能性があり、そのうちの一部ががん細胞を取り囲み、その成長および悪性挙動に直接影響を与え、浸潤および転移につなげる。現在のところ F D A に承認された治療薬の大部分が腫瘍細胞を標的として殺滅することに焦点を当てている。しかし、腫瘍微小環境 (T M E) 内の間質細胞タイプは遺伝学的により安定している。T M E は、免疫細胞、線維芽細胞、および上皮細胞を含む複数のタイプの間質細胞を含む。

40

【0 0 0 5】

T M E における間質細胞を標的とすることに成功することによって、普遍的な適用を伴うがんに関する処置が可能になり；特定のタイプのがんに限定されることはなくなるであろう。したがって、間質細胞をリプログラムして抗腫瘍形成性にする方法を同定することは、がん研究における主要な優先事項となる。

【0 0 0 6】

T M E における腫瘍細胞は、いくつかのサイトカインおよびケモカインを介して調節性 T 細胞 (T r e g) を動員することが知られている。T r e g は、サイトカインのネットワークによる複雑で動的なパラクリンシグナル伝達ならびに接触依存的および接触非依存

50

的メカニズムを介し、腫瘍の成長および転移を促進し、抗腫瘍免疫を阻害する。これらのメカニズムとしては、直接的細胞毒性および阻害性受容体があり、主にCD8+T細胞の阻害がある。しかしTregは、抗腫瘍免疫のインヒビターからプロモーターにリプログラムすることができる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上記を考慮して、化合物、それを含む組成物、および例えばがんまたは線維性疾患もしくはは障害を呈する患者におけるTregを免疫モジュレートするためにこれらを使用する方法を提供することが本開示の目的である。この目的および利点ならびに他の目的および利点、ならびに発明の特徴は、本明細書において与えられる説明から明らかとなるであろう。

10

【課題を解決するための手段】

【0008】

要約

式(I)の化合物：

T-L-E

(I)

またはその薬学的に許容される塩が提供される(式中、Tは、ラルチトレキセド、5-メチルテトラヒドロ葉酸(5-MTHF)、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは治療剤のラジカルである)。

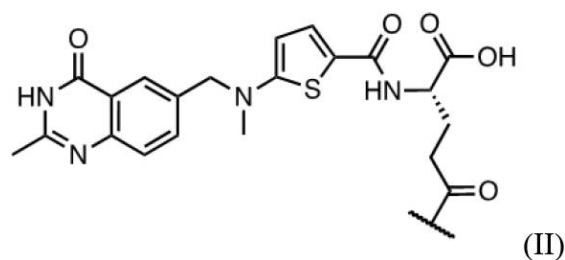
20

【0009】

ある特定の実施形態において、Tは式(II)の構造：

【0010】

【化1】



30

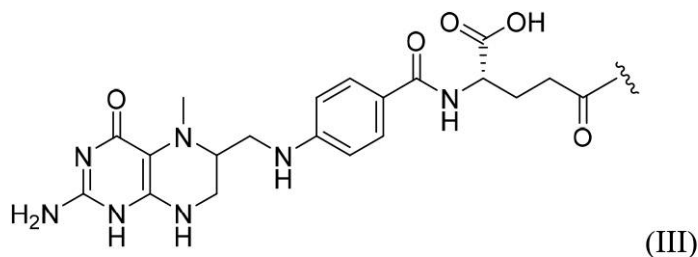
を有する。

【0011】

ある特定の実施形態において、Tは式(III)の構造を：

【0012】

【化2】



40

有する。

【0013】

50

治療剤は、トル様受容体 7 (TLR7) アゴニスト、ホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3k) インヒビター、ステロイド、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン (NOD) 様受容体 2 (NLR2) アゴニスト、インターフェロン遺伝子刺激性 (STING) アゴニスト、ゼストホモログ 2 (EZH2) エンハンサーインヒビター、NOD-、LRR-およびピリンドメイン含有タンパク質 3 (NLRP3) インヒビター、カスパーゼ I インヒビター、レチノイン酸誘導性遺伝子 I (RIG-I) 様受容体 (RLR) アゴニスト、アブセントインメラノーマ 2 (absent in melanoma 2) (AIM2) 様受容体アゴニスト、および終末糖化産物受容体 (RAGE) アゴニストからなる群から選択してもよい。

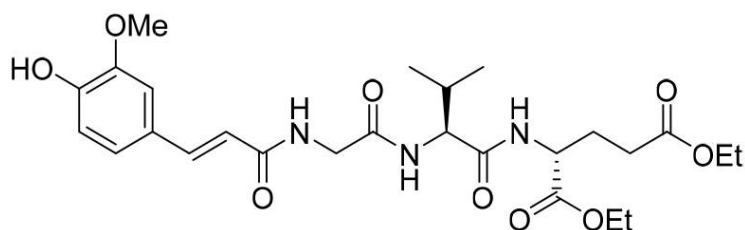
【0014】

10

治療剤は、構造：

【0015】

【化3】



20

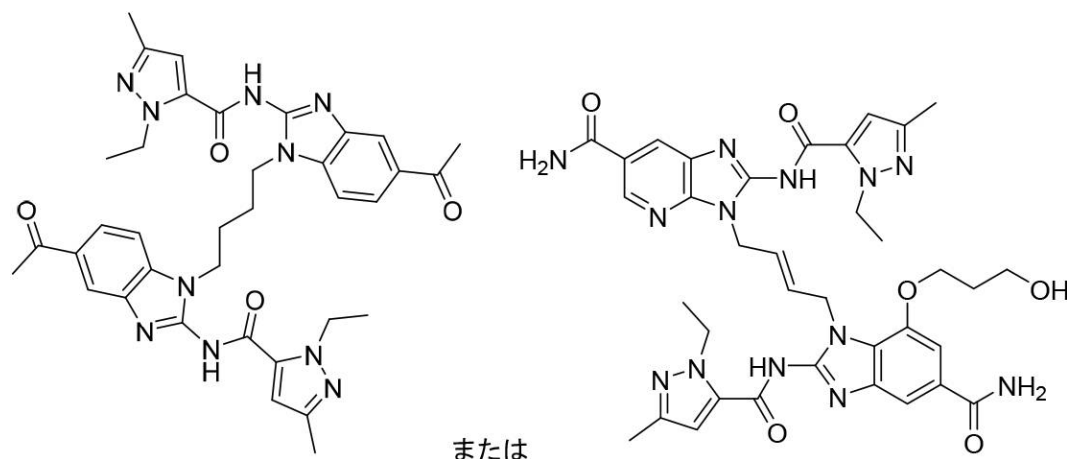
を有する NLR2 アゴニストであってもよい。

【0016】

治療剤は、構造：

【0017】

【化4】



30

または

40

を有する STING アゴニストであってもよい。

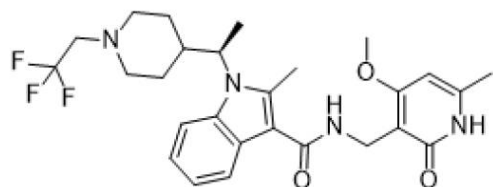
【0018】

ある特定の実施形態において、治療剤は EZH2 インヒビターである。EZH2 インヒビターは、

【0019】

50

【化 5】



またはタゼメトスタットであってもよい。

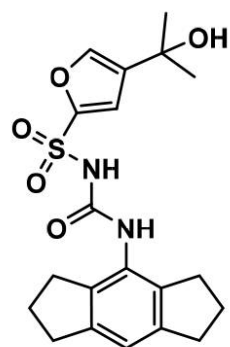
【0020】

10

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【0021】

【化 6】



20

を有する NLRP3 インヒビターである。

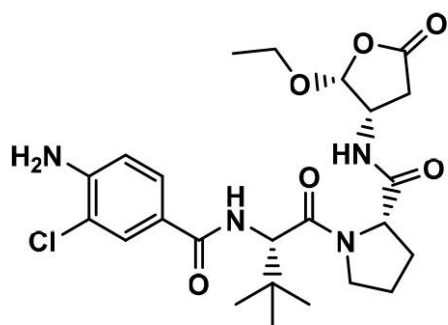
【0022】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【0023】

【化 7】

30



を有するカスパーゼ1インヒビターである。

40

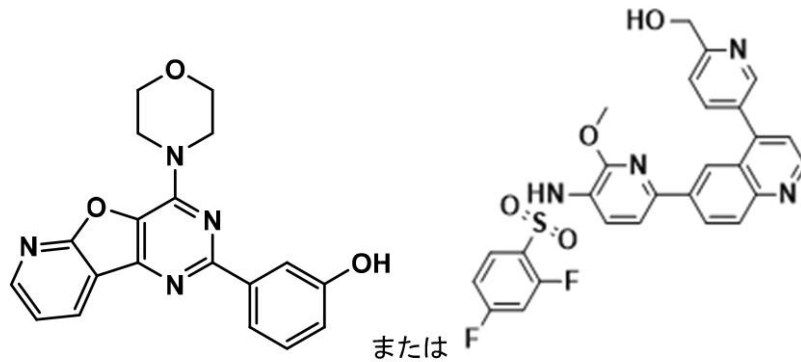
【0024】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【0025】

50

【化 8】



10

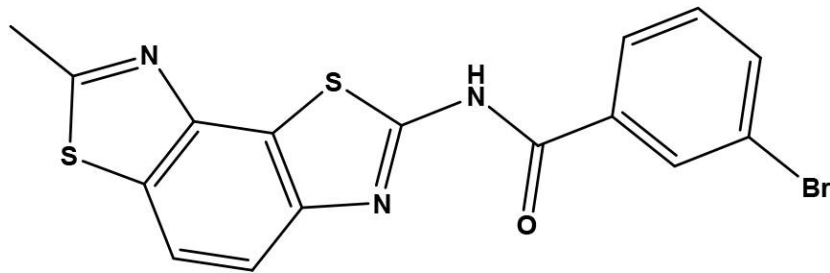
を有する P I 3 キナーゼインヒビターである。

【0026】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【0027】

【化 9】



20

を有する R L R アゴニストである。

【0028】

式 (I) の化合物：

T - L - E

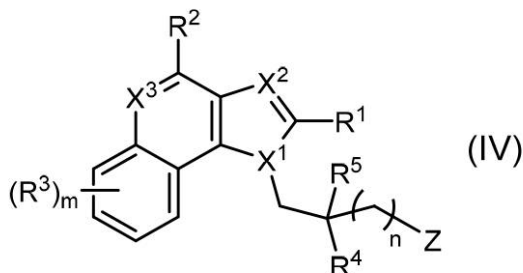
30

(I)

またはその薬学的に許容される塩も提供される (式中、T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり；L はリンカーであり；E は式 (IV) で表される T L R 7 アゴニスト：

【0029】

【化 10】



40

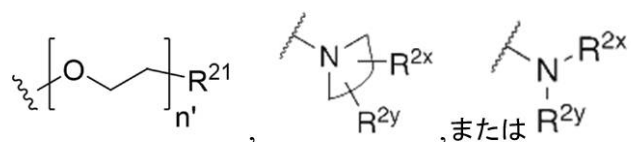
またはその薬学的に許容される塩のラジカルであり：

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素 (H)、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、 $-C(OR)_{2x}$ 、

【0030】

50

【化 1 1】



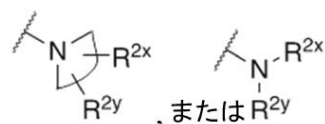
であり；

R^{21} は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 N_3 、 $-NH-CH_2-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-CS-NH_2$ 、

10

【0031】

【化 1 2】



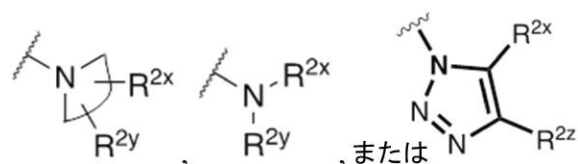
であり；

Z は、 H 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 $-O-R^{2x}$ 、 $-SO-R^{2x}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COR^{2x}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、 $-NH-CH_2-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-CS-NH_2$ 、

20

【0032】

【化 1 3】



30

であり；

各 R^{2x} および R^{2y} は、 H 、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COCH_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

各 R^{2z} は、 $-NH_2$ 、 $-NR^{2q}R^{2q'}$ 、 $-O-R^{2q}$ 、 $-SO-R^{2q}$ 、および $-COR^{2q}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{2q} および $R^{2q'}$ は、独立して、アルキルまたは H であり、

【0033】

【化 1 4】



40

は、3～10員N含有非芳香族、単環式または二環式複素環であり、

R^{21} は、 H またはアルキルであり、

n' は、0～30であり；

式 (IV) において、 X^1 、 X^2 、 X^3 のそれぞれは、独立して、 CR^q または N であり、各 R^q は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであり、

n は、0～30であり、

50

mは、0～4であり；

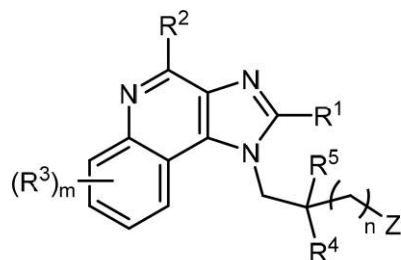
nが0である場合、Yは、H、 $-OH$ 、または $-O-R^{2x}$ ではない）。

【0034】

Eは、式（IVA）で表される化合物：

【0035】

【化15】



式 (IVA)

10

またはその薬学的に許容される塩のラジカルであってもよい（式中、

R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり；

R^2 は、H、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり；

R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、H、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、

20

各 R^z は、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または

R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；

Zは、H、 $-OR^z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^z$ 、 $-SOR^z$ 、 $-SO_3R^z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、または $-CON(R^z)_2$ であり、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、または $-CON(R^z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは必要に応じて置換されており；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；

nは、1～6であり；

mは、0～4である）。

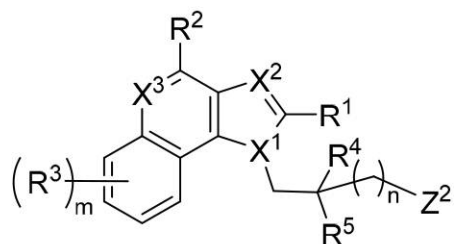
【0036】

40

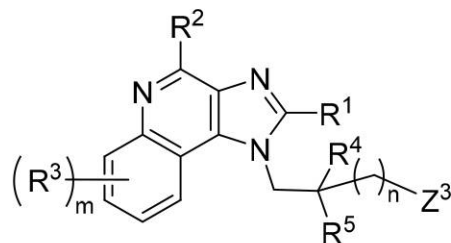
ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、式（IVB）または式（IVC）：

【0037】

【化 1 6】



式 (IVB)



式 (IVC)

10

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、各 R^1 は、独立して、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり；各 R^2 は、独立して、 H 、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり；各 R^{2x} および R^{2y} は、独立して、 H 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^Z は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；各 R^4 および R^5 は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； n は、 $1 \sim 6$ であり； m は、 $0 \sim 4$ であり；各 Z^2 および Z^3 は、独立して、式 $T-L$ 、 $T-L-O$ 、 $T-L-O$ -アルキル、 $T-L-S^1$ 、 $T-SO_2-NH$ 、 $T-L-NR^aR^b$ 、 $T-L-S(O)_x$ -アルキル、 $T-L-CO$ 、 $T-L$ -アリール、 $T-L-NH-CO-NH$ 、 $T-L-NH-O$ 、 $T-L-NH-NH$ 、 $T-L-NH-CS-NH$ 、 $T-L-C(O)$ -アルキル、または $T-L-SO_2$ -の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； S^1 はスペーサーであり； x は、 $0 \sim 3$ であり； n は、 $1 \sim 3$ であり、 m は、 $0 \sim 4$ である）。

20

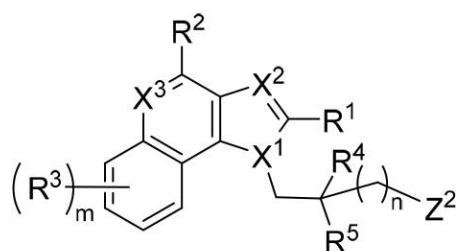
30

【0038】

他の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IVB)：

【0039】

【化 1 7】



式 (IVB)

40

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、 R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり； R^2 は、 H 、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$

50

Y 、または N_3 であり； R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、水素、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^Z は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； n は、1～6であり； m は、0～4であり；各 Z^2 は、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ アルキル、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル、または $T-L-SO_2-$ の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； x は、0～3であり； n は、1～3であり； S^1 はスペーサーであり； m は、0～4である）。

10

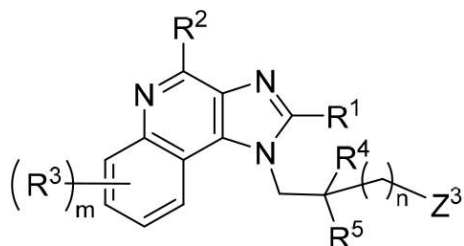
20

【0040】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IVC)：

【0041】

【化18】



式 (IVC)

30

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、 R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり； R^2 は、 H 、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり； R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、 H 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^Z は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； n は、1～6であり； m は、0～4であり；各 Z^3 は、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ ア

40

50

ルキル-、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル-、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール-、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル-、または $T-L-SO_2-$ の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； x は、0～3であり； S^1 はスペーサーであり； n は、1～3であり、 m は、0～4である。

【0042】

式(I)の化合物が式(IVB)または式(IVC)で表されるある特定の実施形態において、 R^1 は1～3個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R^2 は、 $-NR^2 \times R^2 y$ であり、 $R^2 \times$ および $R^2 y$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 X^1 、 X^2 、および X^3 はNであり； Z^2 および Z^3 のそれぞれは、独立して、 $T-L-$ または $T-L-O-$ であり； n は1であり； m は、0～4である。式(I)の化合物が式(IVB)または式(IVC)で表されるある特定の実施形態において、 Z^2 および Z^3 のそれぞれは $T-L-O-$ である。

【0043】

式(IV)または式(IVA)のある特定の実施形態において、 Z は、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ アルキル-、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル-、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール-、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル-、または $T-L-SO_2-$ の基であってもよく：

R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； S^1 はスペーサーであり； x は、0～3である。

【0044】

式(IVA)のある特定の実施形態において、 R^1 は、1～3個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R^2 は $-NR^2 \times R^2 y$ であり、 $R^2 \times$ および $R^2 y$ は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 X^1 、 X^2 、および X^3 はNであり； Z は、 $T-L-$ または $T-L-O-$ であり； n は1であり； m は0である。 Z は $T-L-O-$ であってもよい。

【0045】

R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^1 は、必要に応じて置換された非環式 $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-NR^2 \times R^2 y$ であってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。

【0046】

式(IVA)の化合物は、式：

【0047】

10

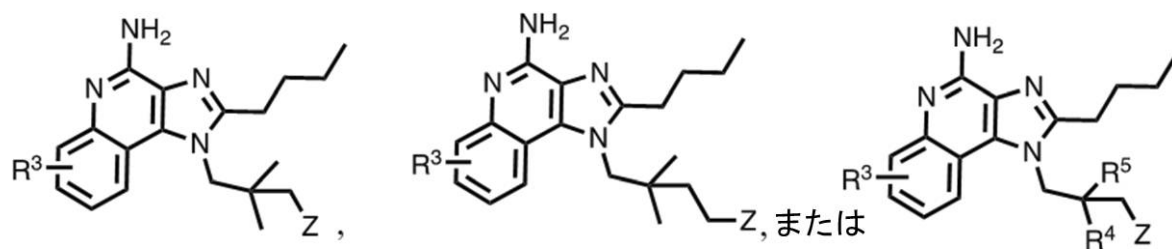
20

30

40

50

【化 19】

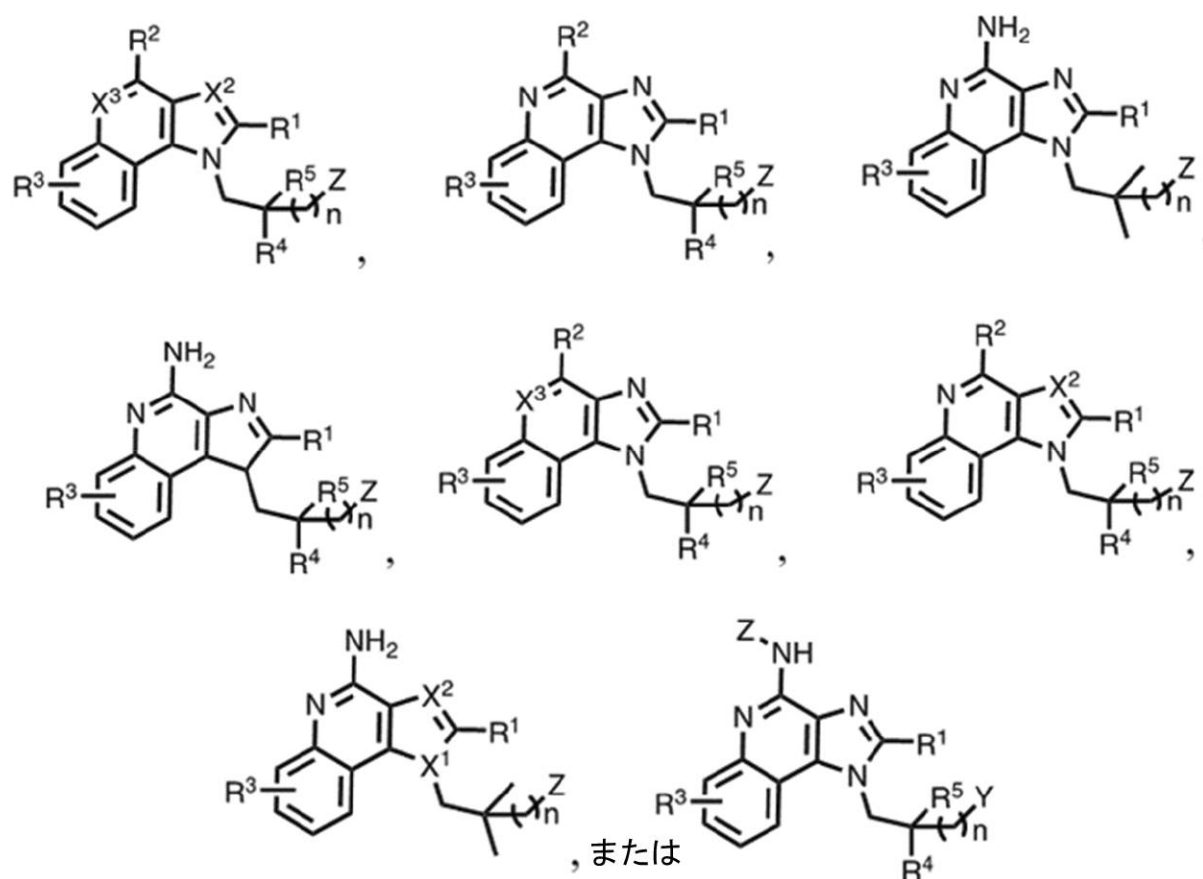


10

またはその薬学的に許容される塩のうちの1つであってもよい（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。式（IV）の化合物は、式：

【0048】

【化 20】



20

30

または前述の式のいずれかの薬学的に許容される塩のうちの1つであってもよい（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。

40

【0049】

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。 R^3 は存在しなくてもよい。

【0050】

ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^2 は、 $-NH_2$ であり； n は1であり； R^3 は存在しない。

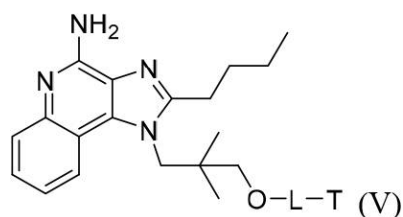
【0051】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、式（V）で表される化合物である。

50

【 0 0 5 2 】

【 化 2 1 】



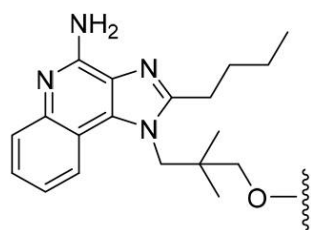
10

【 0 0 5 3 】

ある特定の実施形態において、TLR7アゴニストのラジカル（例えば、E）は、構造：

【 0 0 5 4 】

【 化 2 2 】



20

を有する。

【 0 0 5 5 】

式（I）の化合物：

T-L-E

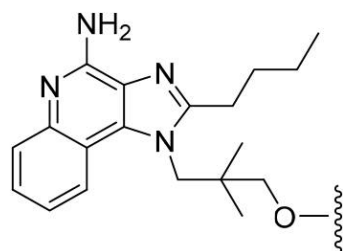
（I）

またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは

30

【 0 0 5 6 】

【 化 2 3 】



40

である）。

【 0 0 5 7 】

式（I）の化合物：

T-L-E

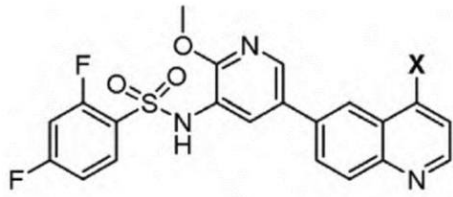
（I）

またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは構造：

50

【 0 0 5 8 】

【 化 2 4 】

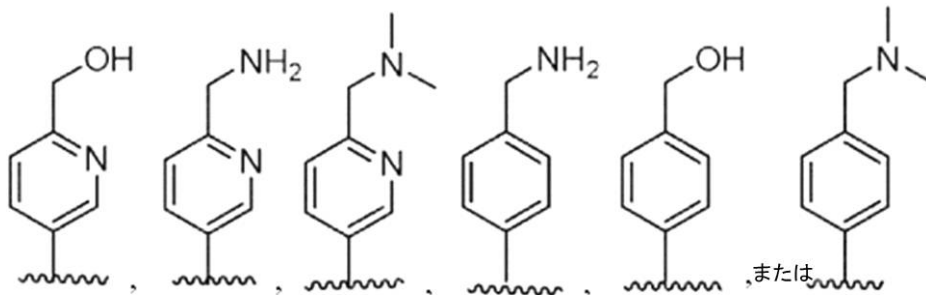


10

のラジカルであり、
X は、以下のいずれかであってもよい）。

【 0 0 5 9 】

【 化 2 5 】



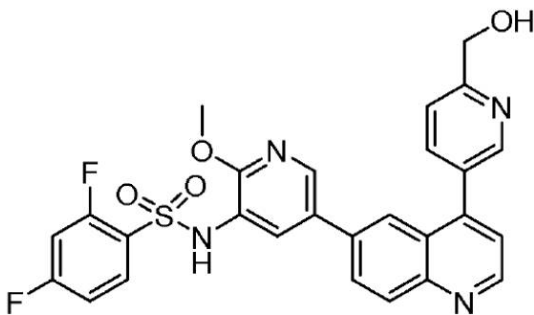
20

【 0 0 6 0 】

E は、構造：

【 0 0 6 1 】

【 化 2 6 】



30

のラジカルを含んでもよい。

【 0 0 6 2 】

40

ある特定の実施形態において、化合物は式（I）のものであるか：

T - L - E

（I）

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；

L はリンカーであり；

E は、コルチコステロイドのラジカルである）。

【 0 0 6 3 】

コルチコステロイドは、ベタメタゾン、コルチゾン、コルチバゾール、ジフルプレドネ

50

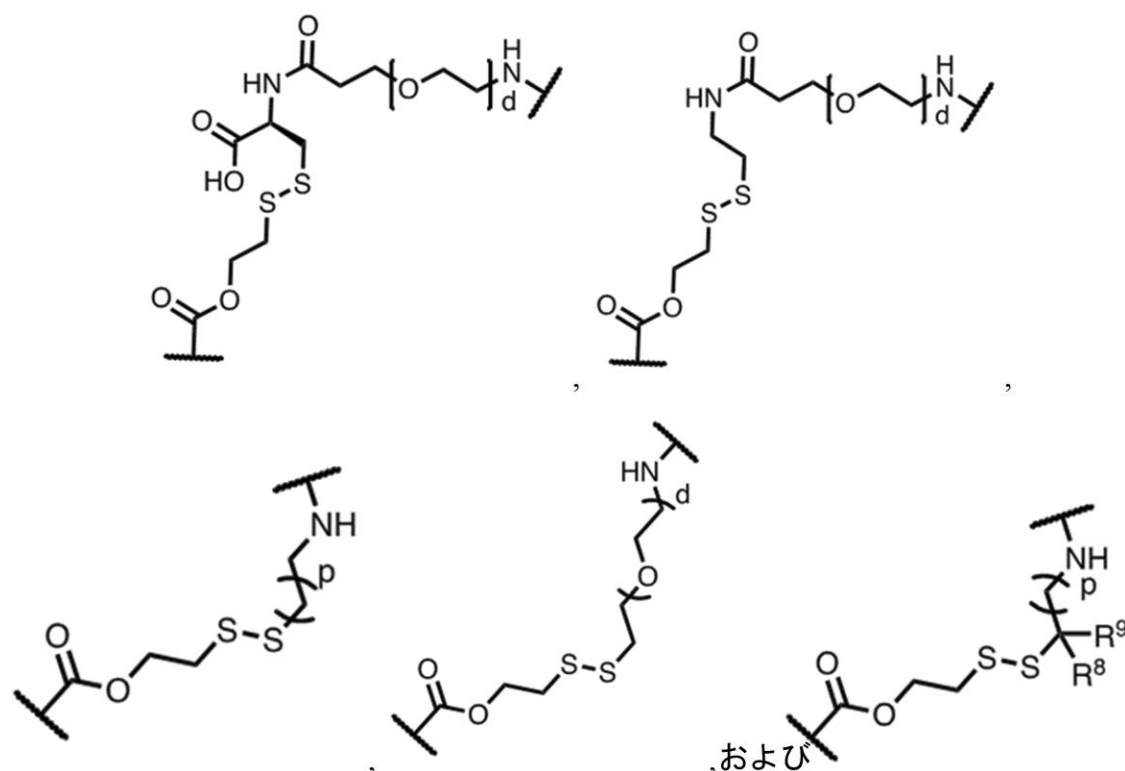
ート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ブデソニド、フルメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルコルチゾン、フルドロコルチゾン、パラメタゾン、エプレレノン、または前述のいずれかのエステルであってもよい。

【0064】

Lは放出可能なリンカーであってもよい。Lは、放出することができないリンカーであってもよい。Lは、必要に応じて置換されたヘテロアルキルを含んでいてもよい。ある特定の実施形態において、必要に応じて置換されたヘテロアルキルは、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含んでいてもよい。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンを含んでいてもよい。Lは、酵素反応、反応性酸素種（ROS）、または還元的条件によって切断することができる放出可能なリンカーであってもよい。Lは、式 $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-$ （式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、またはヘテロアルキルである）を含んでいてもよい。Lは、式：

【0065】

【化27】



の基であっても、これらの基を含んでいてもよい（式中、 p は、0から30の整数であり； d は、1から40の整数であり； R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）。

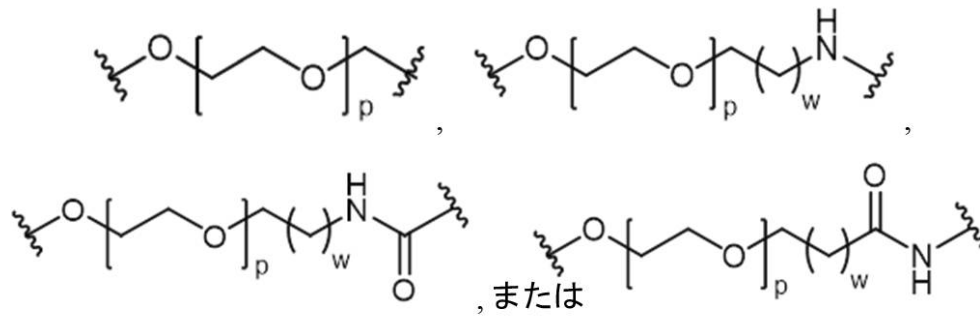
【0066】

Lは、1つまたは複数のリンカー部分を含んでいてもよく、1つまたは複数のリンカー部分のそれぞれは、アルキレン、ヘテロアルキレン、 $-\text{O}-$ アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、PEG、カルボキシレート、カルボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される。Lは、ペプチドまたはペ

ブチドグリカンであっても、またはこれらを含んでいてもよい。Lは、アミノ酸であっても、またはそれを含んでいてもよい。Lは、PEG基であっても、またはそれを含んでいてもよい。Lは、多糖であっても、またはそれを含んでいてもよい。Lは、構造：

【0067】

【化28】



10

で表される基であっても、またはこれらを含んでいてもよい（式中、wは0～5であり、pは1～30である）。Lは、

【0068】

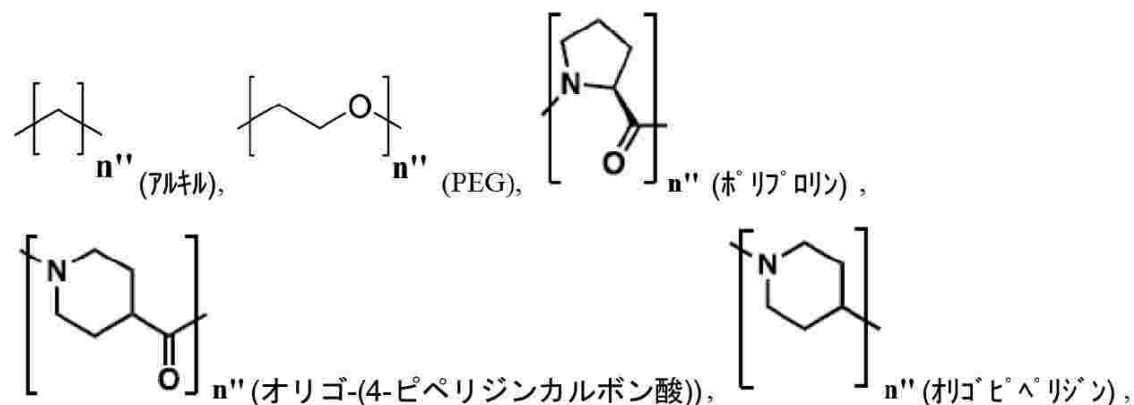
20

30

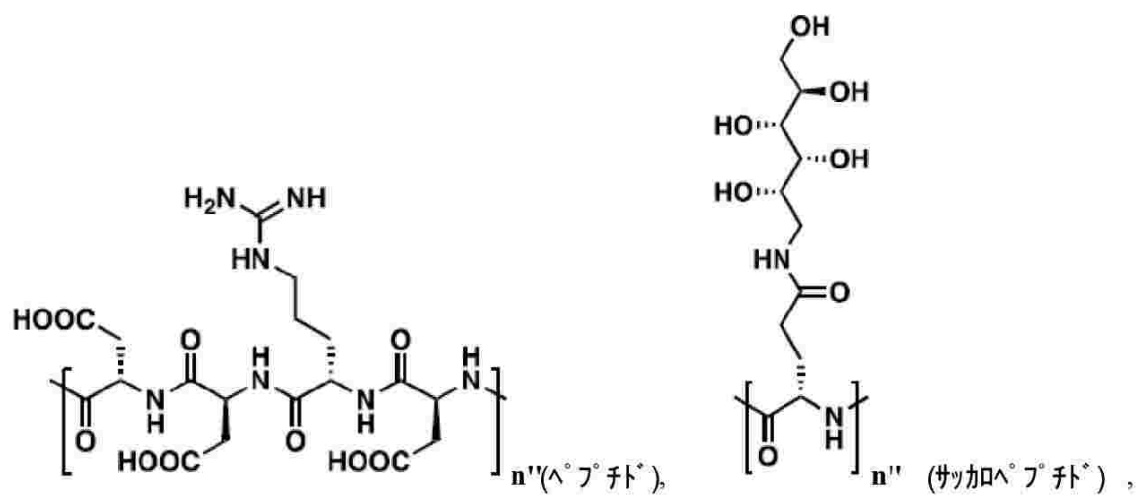
40

50

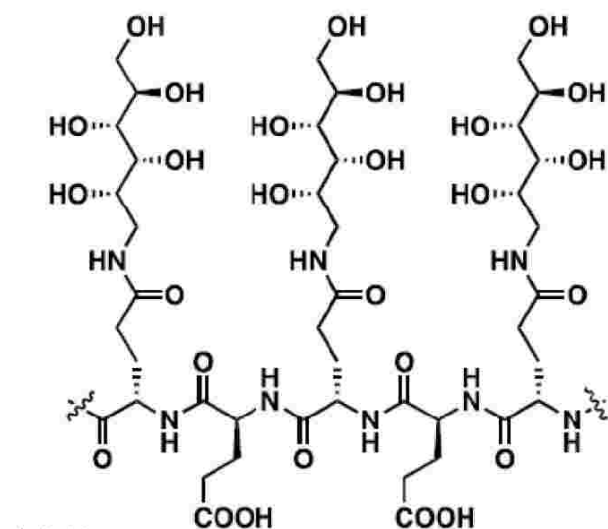
【化 2 9】



10



20



30

または
 (トリ-サッカロペプチド)

40

からなる群から選択されるリンカー部分であっても、またはこれらを含んでもよい（式中、 n'' は、0～30である）。L は二価のリンカーであってもよい。L は三価のリンカーであってもよい。

【0069】

上記化合物のいずれかは、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含んでもよく、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルは、リンカーに結合している。

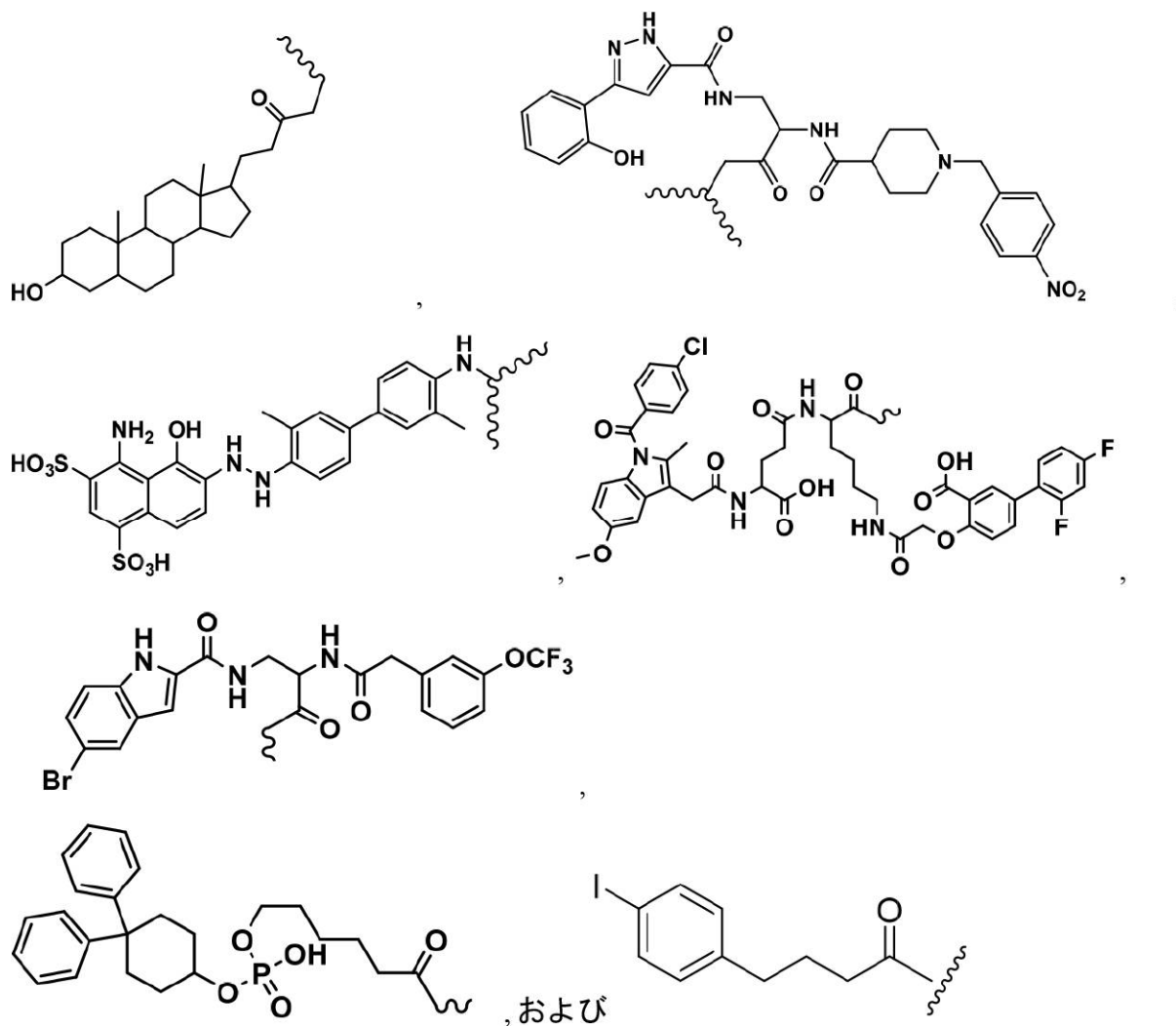
【0070】

50

化合物は、アルブミン結合基、例えば：

【 0 0 7 1 】

【 化 3 0 】



からなる群から選択されるアルブミン結合基

例えば：

【 0 0 7 2 】

10

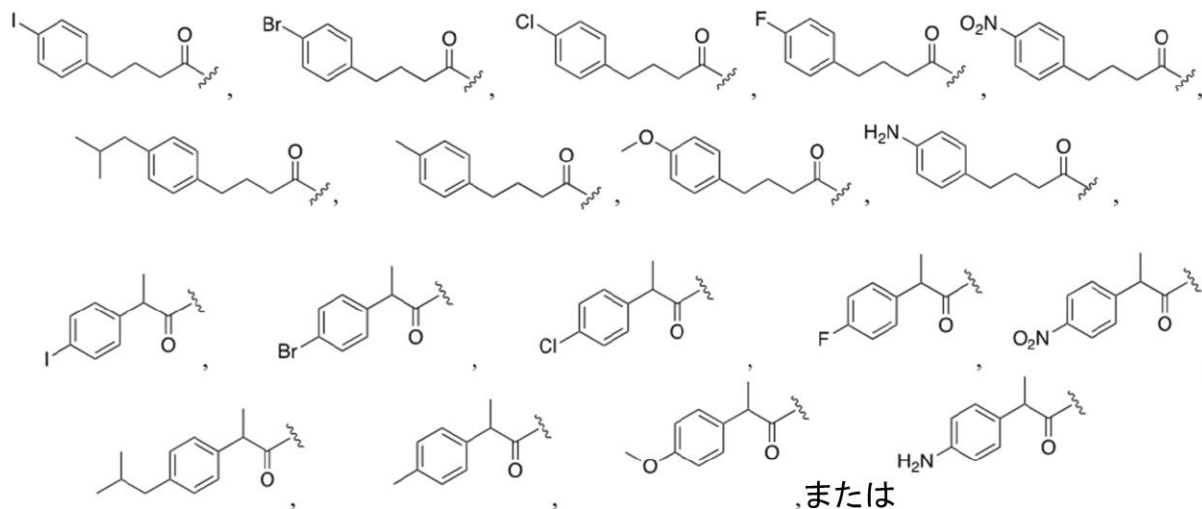
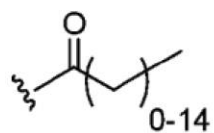
20

30

40

50

【化 3 1】



10

20

からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0073】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

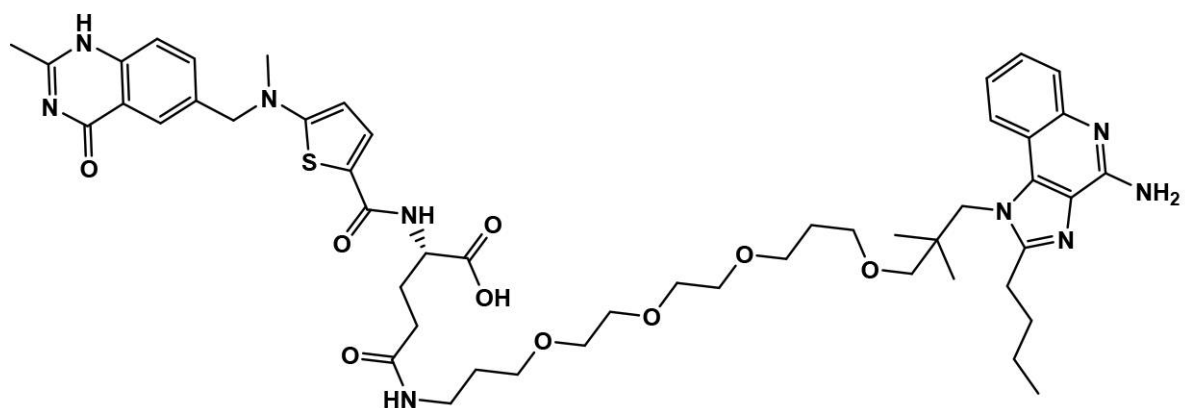
【0074】

30

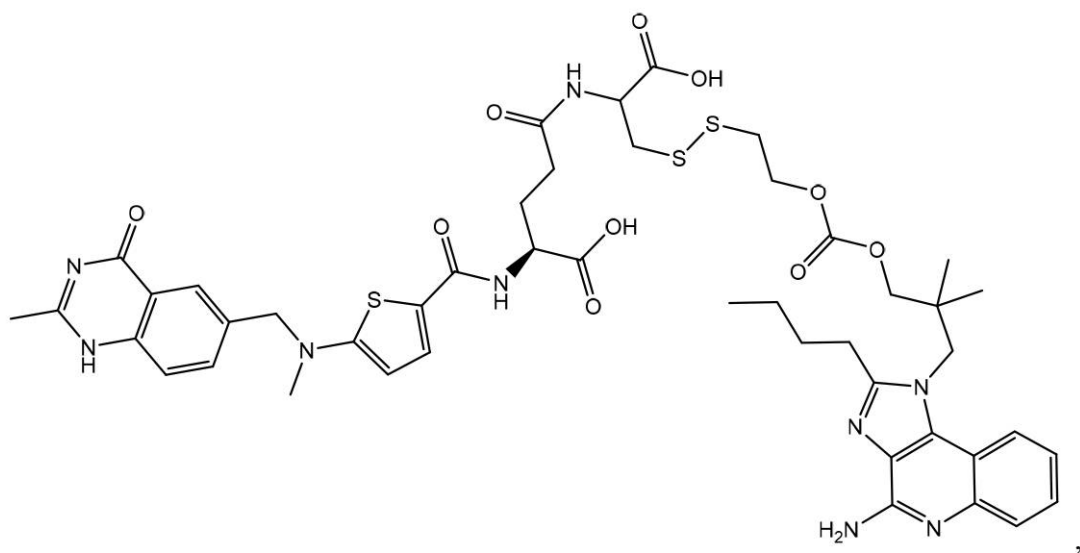
40

50

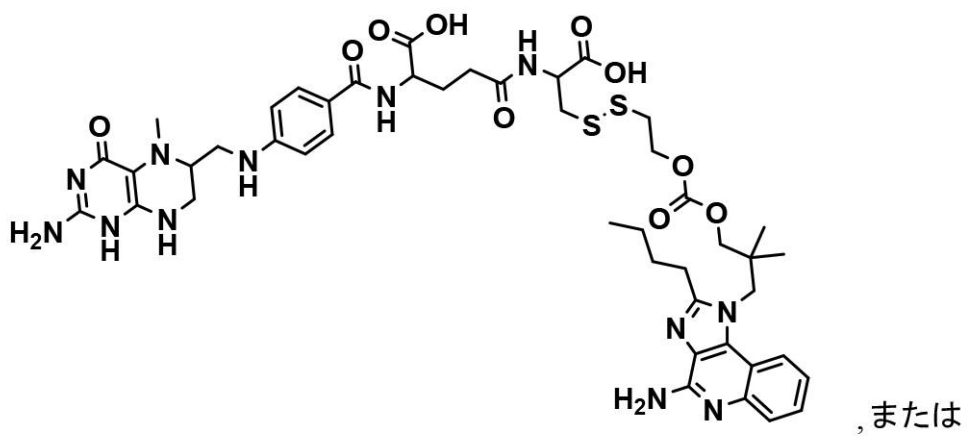
【化 3 2 - 1】



10



20



30

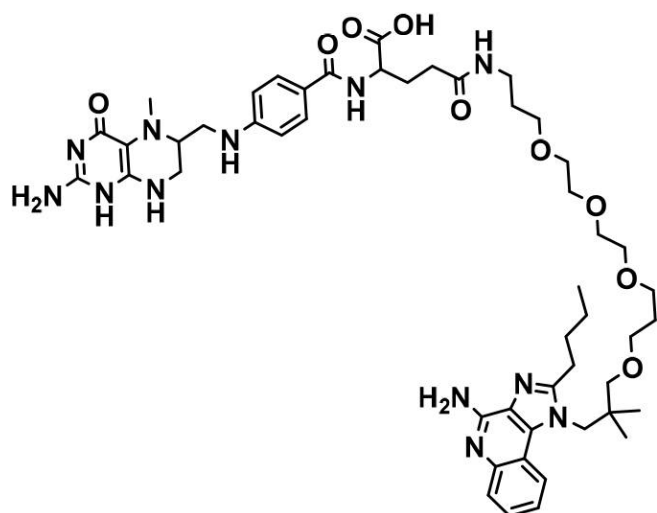
,または

40

【 0 0 7 5】

50

【化 3 2 - 2】



10

のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【 0 0 7 6 】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

【 0 0 7 7 】

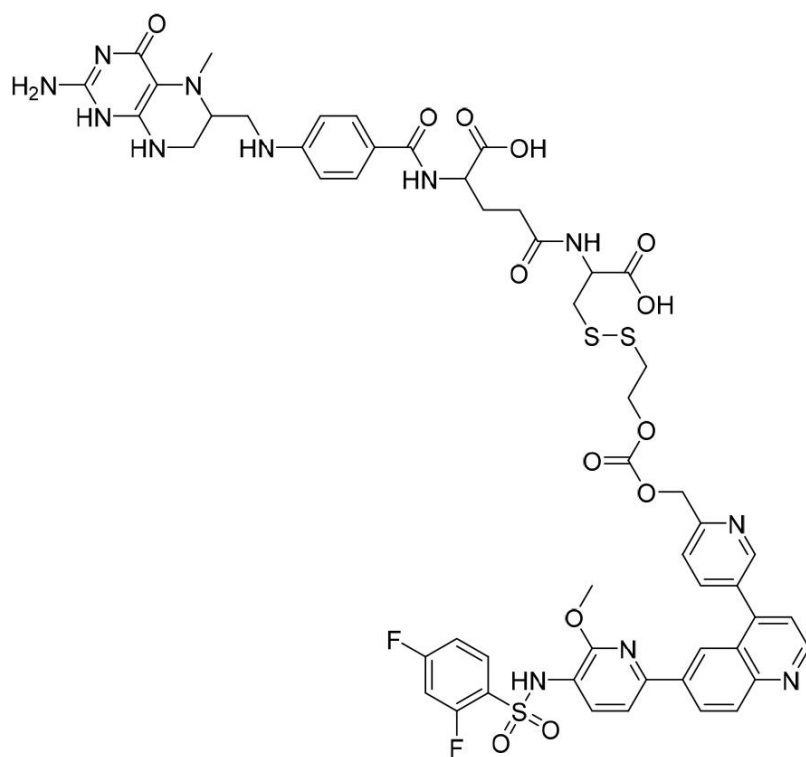
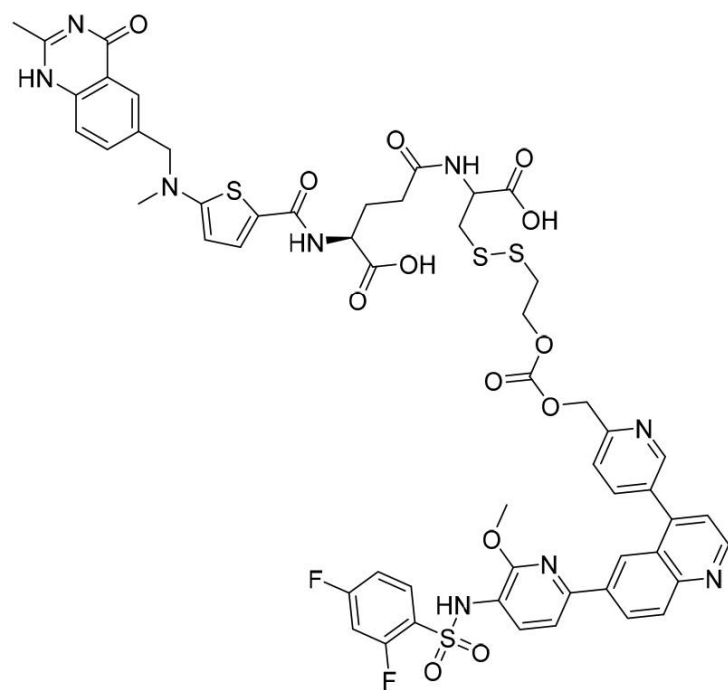
20

30

40

50

【化 3 3】



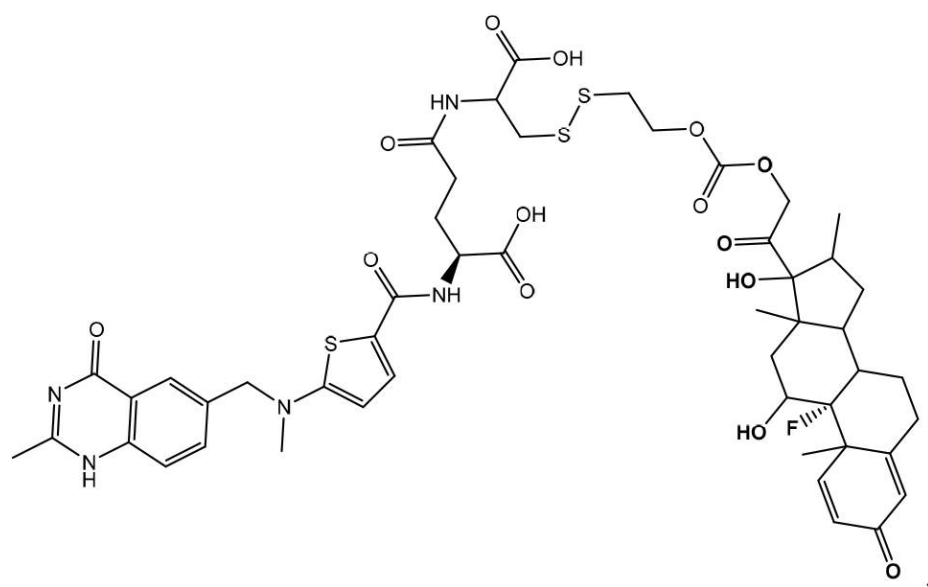
のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【0078】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

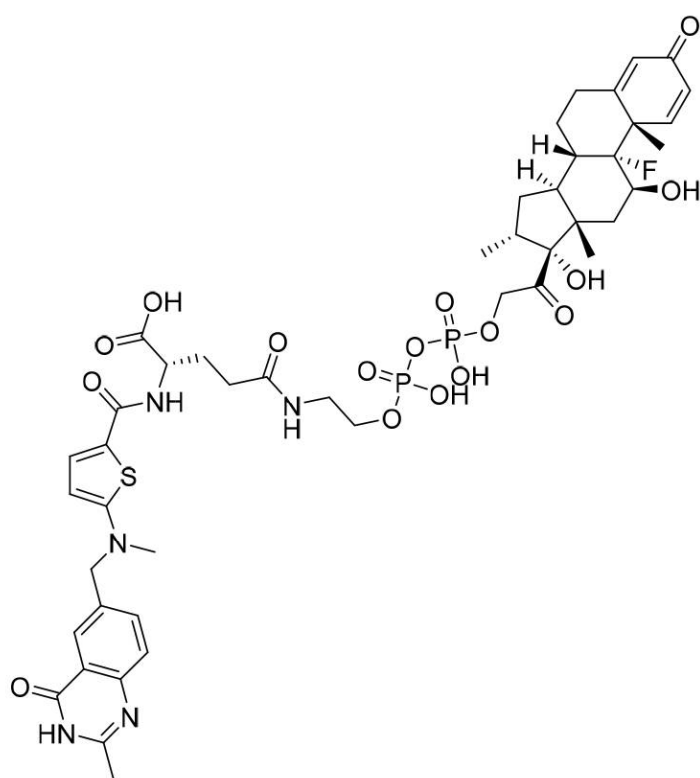
【0079】

【化 3 4 - 1】



10

20



30

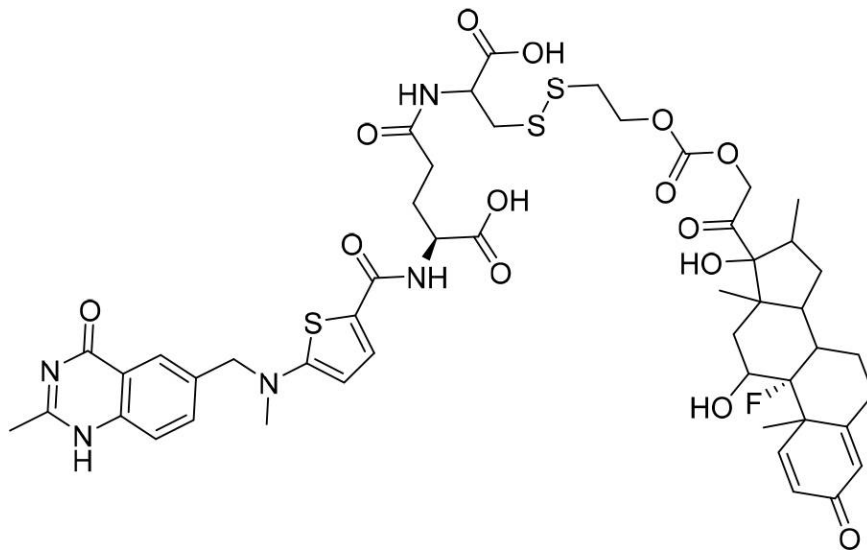
,または

【 0 0 8 0】

40

50

【化 3 4 - 2】



10

のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【0081】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

20

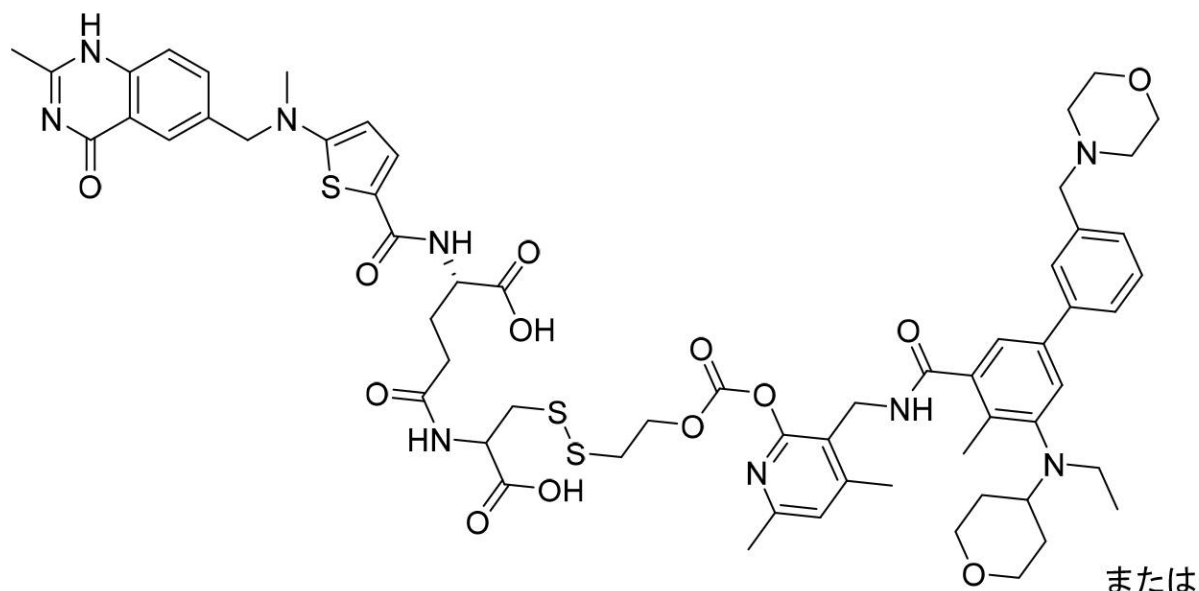
【0082】

30

40

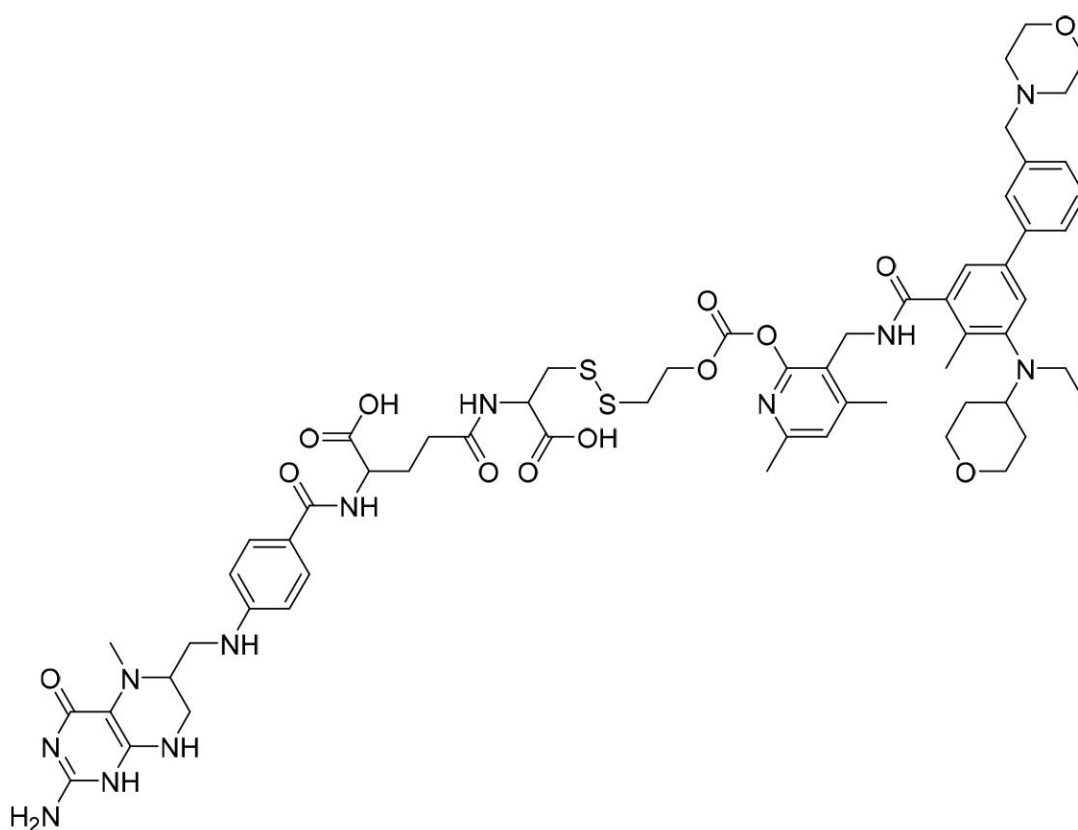
50

【化 3 5】



10

または



20

30

40

のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

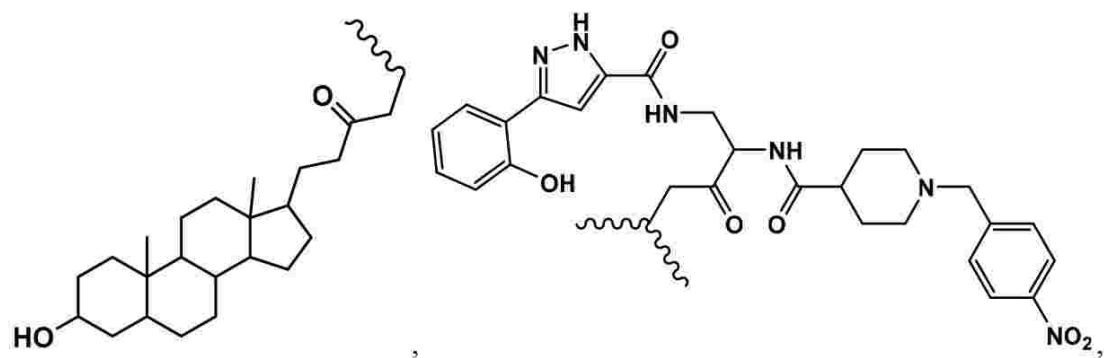
【0083】

上記化合物のいずれかは、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含んでもよく、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルはリンカーに結合している。化合物は、アルブミン結合基、例えば：

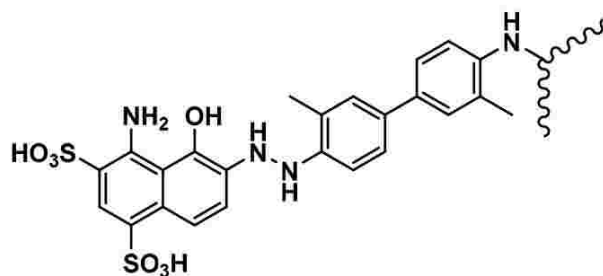
【0084】

50

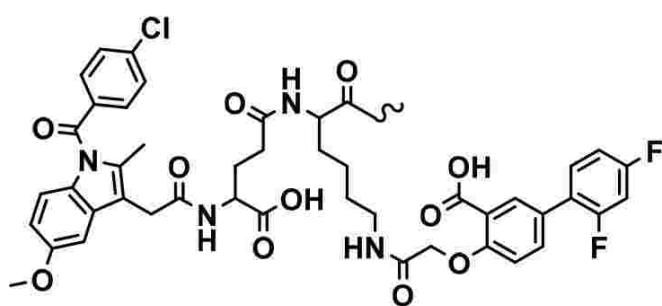
【化 3 6】



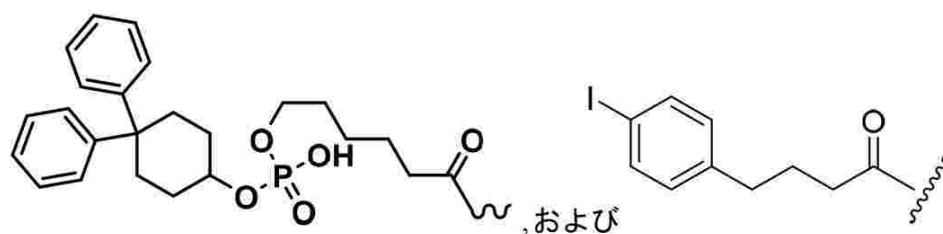
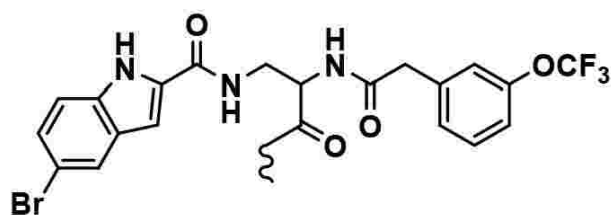
10



20



30

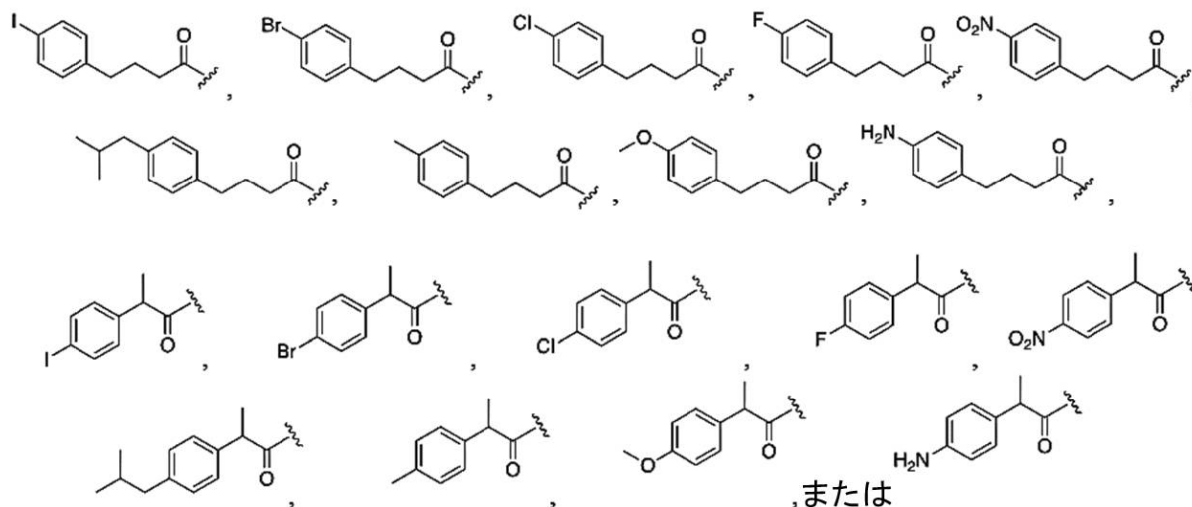
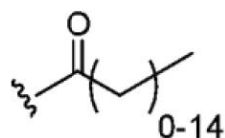


40

からなる群から選択されるアルブミン結合基、
例えば：

【0085】

【化 3 7】



10

20

からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0086】

医薬組成物も提供される。ある特定の実施形態において、本明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物）と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書において提供される。医薬組成物は、式



の第2の化合物

またはその薬学的に許容される塩をさらに含んでもよい（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）。

30

【0087】

医薬組成物の組合せも提供される。組合せは、（i）前述の医薬組成物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物）と、（ii）式F-L'-Gの化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）とを含んでもよい。ある特定の実施形態において、（i）および（ii）は、同じ経路で投与してもよい。ある特定の実施形態において、（i）および（ii）は、異なる経路で投与してもよい。同じ経路で投与されようが異なる経路で投与されようが、組合せは同時に、またはいずれの順序でも連続的に投与してもよい。

40

【0088】

それを必要とする対象における調節性T細胞（Treg）を免疫モジュレートする方法がさらに提供される。ある特定の実施形態において、方法は、有効量の第1の化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）または第1の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。方法は、式F-L'-Gの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含んでもよい（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）。第2の化合物の投与は、第1の化合物または第1の医薬組成物と同時に、またはいずれの順序でも連続的に、同じかまたは異なる経路で行ってもよい。

50

【0089】

方法のある特定の実施形態において、対象はがんを有しており、E（第1の化合物のもの）は、TLR7アゴニスト、PI3Kインヒビター、NLR2アゴニスト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、またはRLRアゴニストのラジカルであり、有効量の第1の化合物または第1の医薬組成物の投与によって、対象におけるTregによる腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗腫瘍免疫の阻害が変化する。方法は、第3の治療剤、例えば抗がん剤を対象に投与することをさらに含んでいてもよい。抗がん剤は、例えば、化学療法剤または放射線治療剤であってもよい。

【0090】

方法は、式F-L'-Gの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することをさらに含んでいてもよく（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）、第2の化合物の投与は、第1の化合物の投与と同時に、またはいずれの順序でも連続的に、同じかまたは異なる経路で行ってもよい。

【0091】

方法のある特定の実施形態において、対象は線維性疾患または障害を有しており、第1の化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）または第1の医薬組成物のEは、TLR7アゴニスト、PI3Kインヒビター、ステロイド、NLR2アゴニスト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、およびRLRアゴニストからなる群から選択される治療剤のラジカルである。方法は、式F-L'-Gの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含んでいてもよく（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）、第2の化合物の投与は、第1の化合物の投与と同時の、またはいずれの順序でも連続的な、同じかまたは異なる経路のものであってもよい。

【0092】

方法のさらに別の実施形態において、対象は炎症性疾患を有しており、方法は、有効量の第1の化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）または第1の医薬組成物を投与することを含む（式中、Eはステロイドのラジカルである）。方法は、式F-L'-Gの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含んでいてもよく（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）、第2の化合物の投与は、第1の化合物の投与と同時に、またはいずれの順序でも連続的に、同じかまたは異なる経路で行ってもよい。

【0093】

対象（例えば、それを必要とする対象）におけるがんを処置する方法であって、治療有効量の第1の化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

【0094】

それを必要とする対象における線維性疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

【0095】

対象（例えば、それを必要とする対象）における炎症性疾患を処置する方法であって、治療有効量の明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

【0096】

開示される実施形態、ならびに本明細書に含まれる他の特徴、利点、および態様、なら

10

20

30

40

50

びにこれらを達成するための事項は、本開示のさまざまな例示的な実施形態の以下の詳細な説明を考慮すると明らかになるであろう。このような詳細な説明は、添付の図面と合わせて考慮した場合により理解されることになる。

【図面の簡単な説明】

【0097】

【図1-1】図1A~1Dは、いくつかのフォレート類似体のマウスおよびヒトフォレート受容体デルタ（FR δ ）に対する結合親和性の *in silico* 分析からのデータを示し、図1Aは、葉酸およびラルチトレキシドの構造を示す。

【図1-2】図1Bは、葉酸類似体のヒトFR δ （PDB：5F4Q）およびマウスFR δ （PDB：5JYJ）への結合に関して予測される相対的結合自由エネルギー（MMGBSA *dGbind*）およびドッキングスコア（XP *GScore*）を示す。

【図1-3】図1Cは、ヒトFR δ に対するラルチトレキシドの結合姿勢を示し；図1Dは、マウスFR δ に対するラルチトレキシドの結合姿勢を示す。リボンの図は、リガンドータンパク質相互作用を示し、同時に表面トポグラフィーは、静電ポテンシャルマップおよびFR δ 結合キャビティにおけるリガンドの結合方向を示す。図1Cおよび1Dにおいて、「青」と標識されたエリアは、結合部位の正に荷電した領域を表し、「赤」と標識されたエリアは、負に荷電した領域を表す。

【図1-4】図1Dは、マウスFR δ に対するラルチトレキシドの結合姿勢を示す。リボンの図は、リガンドータンパク質相互作用を示し、同時に表面トポグラフィーは、静電ポテンシャルマップおよびFR δ 結合キャビティにおけるリガンドの結合方向を示す。図1Cおよび1Dにおいて、「青」と標識されたエリアは、結合部位の正に荷電した領域を表し、「赤」と標識されたエリアは、負に荷電した領域を表す。

【図2-1】図2Aおよび2Bは、*in vivo*で腫瘍環境を標的とするラルチトレキシド-S0456（Ral-S056）およびフォレート-S456を示し、図2Aは、200倍（200X）濃度のラルチトレキシド-グルコサミン（Ral-グルコサミン）ありかまたはなしの10nmolのラルチトレキシド-S0456（R-S0456）および200倍濃度のフォレート-グルコサミンありかまたはなしの10nmolのフォレート-S0456を注射してから4時間後に撮影された腫瘍担持マウスの画像を示す。グルコサミンコンジュゲートは競合リガンドとして機能し、陰性対照と比較される。

【図2-2】図2Bは、図2Aに示される処置されたマウスから取得した主要な臓器の画像を示す。

【図2-3】図2Bは、図2Aに示される処置されたマウスから取得した主要な臓器の画像を示す。

【図3-1】図3A~3Kは、ターゲティング戦略、ならびに処置されたマウスからの消化された腫瘍および脾臓のフローサイトメトリー分析を示し、図3Aは、生存細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。

【図3-2】図3Bは、抗CD45抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。

【図3-3】図3Cは、抗CD4および抗CD25抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。

【図3-4】図3Dは、抗CD127および抗FR δ 抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。

【図3-5】図3Eは、フォレート-S0456および未染色陰性対照と比較した場合の、200倍濃度のRal-グルコサミン競合ありかまたはなしの、ネズミ腫瘍および脾臓から単離されたCD45⁺CD4⁺CD25⁺CD127⁺FR δ ⁺TregによるRal-S0456の取り込みを示す。

【図3-6】図3Fは、腫瘍における異なる白血球集団によるRal-S0456およびフォレート-S0456の取り込みの比較を示す。

【図3-7】図3Gは、Ral-S0456またはフォレート-S0456のCD45-細胞コンジュゲートへの結合は存在しないことを裏付ける結果を示す。

10

20

30

40

50

【図 3-8】図 3 H は、R a l-S 0 4 5 6 または フォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞への結合は存在しないことを裏付けるグラフのデータを示す。

【図 3-9】図 3 I は、R a l-S 0 4 5 6 または フォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 - F R δ - 細胞への結合は存在しないことを裏付けるグラフの結果を示す。

【図 3-10】図 3 J は、R a l-S 0 4 5 6 のいくつかの結合は存在するが、フォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 1 1 b + F 4 / 8 0 マクロファージに対する結合が有意に多いことを裏付けるグラフの結果を示す。

【図 3-11】図 3 K は、F R δ 野生型マウスにおける R a l-S 0 4 5 6 の腫瘍 T r e g への結合対 F R δ ノックアウトマウスにおける R a l-S 0 4 5 6 の T r e g への結合を裏付けるグラフのデータを示す。

【図 4】図 4 は、図 2 A ~ 3 K において示した結合研究において利用されたラルチトレキセド-S 0 4 5 6 の合成に関するスキームを示す。

【図 5】図 5 は、本明細書において記載するラルチトレキセド-S 0 4 5 6 コンジュゲートの実施形態の合成に関する代替のスキームを示している (n s = 有意でない ; * = 有意および P < 0 . 0 5 ; ** = 有意および P < 0 . 0 1) 。

【図 6】図 6 は、本明細書において T L R 7 - 1 A と称するトル様受容体 7 (T L R 7) アゴニストの合成に関するスキームを示す。

【図 7】図 7 A ~ 7 E は、i n v i t r o でのネズミ C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 + T r e g に対する T L R 7 - 1 A の免疫モジュレート効果を示し、ネズミ C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 - エフェクター T 細胞は、カルボキシフルオレセインスクシンイミジルエステル (C F S E) 染料で染色し、細胞分裂はフローサイトメトリーで追跡しており、図 7 A は、共培養 T r e g 、処置、または C D 3 / C D 2 8 ビーズ活性化なしの、親 C F S E 標識 C D 4 + C D 2 5 - 集団の代表的なグラフのデータを示し ; 図 7 B は、共培養 T r e g でまたは処置なしで活性化を行った際の、分割された C F S E 標識 C D 4 + C D 2 5 - 集団の代表的なグラフのデータを示し ; 図 7 C は、1 : 4 の比率で共培養した場合の C F S E 標識 C D 4 + C D 2 5 - エフェクター T 細胞の分裂に対する T r e g の効果の代表的なグラフのデータを示し ; 図 7 D は、C F S E 標識 C D 4 + C D 2 5 - 細胞と 1 : 4 の比率で共培養する前に、1 0 n M T L R 7 - 1 A で 3 時間前処置された T r e g の効果の代表的なグラフのデータを示し ; 図 7 E は、図 7 A ~ 7 D のデータの棒グラフ表示を示す。

【図 8】図 8 は、i n v i t r o でのネズミ C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 + T r e g に対する T L R 7 - 1 A の免疫モジュレート効果を表すグラフのデータを示し、T r e g は、T L R 7 - 1 A で 3 時間前処置してからネズミ C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 - エフェクター T 細胞と 4 8 時間共培養し、その後、上清を、インターロイキン-10 (I L - 1 0) および転換成長因子ベータ (T G F - β) 放出に関して酵素結合免疫測定法 (E L I S A) によって分析した。

【図 9】図 9 は、ラルチトレキセド-T L R 7 - 1 A (R a l - T L R 7 - 1 A) 放出可能コンジュゲートの合成に関するスキームを示す。

【図 10-1】図 10 A ~ 10 C は、B A L B / c マウスにおけるネズミ乳房 4 T 1 皮下腫瘍の、腫瘍成長、体重、および免疫細胞組成に対する R a l - T L R 7 - 1 A の効果に関するデータを示し、図 10 A は、処置経過にわたる 4 T 1 腫瘍体積変化のグラフを示し ; 図 10 B は、処置経過にわたるマウスの体重変化のグラフを示す。

【図 10-2】図 10 C は、T r e g 、C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞およびマクロファージの表現型マーカーの分析の棒グラフを示し、関連する表現型マーカーは各 y 軸に記載されており、処置レジメンは 1 (未処置対照) 、2 (R a l - T L R 7 - 1 A) 、3 (R a l - T L R 7 - 1 A + R a l - G l u c) 、または 4 (ラルチトレキセド) として各 x 軸に示されている。

【図 11】図 11 は、図 10 A の腫瘍担持マウスから単離された脾臓 T r e g および C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞の表現型マーカーに対する R a l - T L R 7 - 1 A の効果の評価から得られたデータのグラフを示し、関連する表現型マーカーは各 y 軸に記載されており、

10

20

30

40

50

処置レジメンは、1（未処置対照）、2（R a l - T L R 7 - 1 A）、3（R a l - T L R 7 - 1 A + R a l - G l u c）、または4（ラルチトレキセド）として各 x 軸に示されている。

【図 1 2】図 1 2 は、B A L B / c マウスにおけるネズミ直腸結腸 C T 2 6 皮下腫瘍の、腫瘍成長および体重に対する R a l - T L R 7 - 1 A の効果を表すデータのグラフを示す。

【図 1 3 - 1】図 1 3 A および 1 3 B は、F R β ノックアウト C 5 7 B L / 6 マウスにおけるネズミ膀胱 M B 4 9 皮下腫瘍の、腫瘍成長、体重、および免疫細胞組成に対する R a l - T L R 7 - 1 A の効果に関するグラフのデータを示し、図 1 3 A は、処置経過にわたる M B 4 9 腫瘍体積変化およびマウス体重変化のプロットを示す。

【図 1 3 - 2】図 1 3 B は、T r e g および C D 8 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞の表現型マーカーの分析のグラフを示す。

【図 1 4】図 1 4 は、本明細書において記載し、実施例 1 0 において使用された R a l - デキサメタゾンの合成に関するスキームを示す。

【図 1 5】図 1 5 A および 1 5 B は、B A L B / c マウスにおけるネズミ乳房 4 T 1 皮下腫瘍の、腫瘍成長および免疫細胞組成に対する R a l - T L R 7 - 1 A または R a l - デキサメタゾンの効果に関するグラフのデータを示し、図 1 5 A は、処置経過にわたる 4 T 1 腫瘍体積の変化を示し；図 1 5 B は、T r e g および C D 8 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞の表現型マーカーの分析を示す。

【発明を実施するための形態】

【0098】

本開示は、さまざまな改変および代替形態が可能であるが、これらの例示的な実施形態は図面において例として示されており、本明細書において詳述されている。

【0099】

詳細な説明

本明細書の原理の理解を促進する目的で、図面に示される実施形態を参照することになり、特定の言語を使用してそれを記載することになる。それにもかかわらず、これらの実施形態の説明によって範囲の限定が意図されるものではないことは理解されるであろう。それどころか、本開示は、添付の特許請求の範囲によって定義される本出願の趣旨および範囲の中に含まれ得るような代替物、改変、および均等物をカバーすることを意図する。前述のように、この技術は 1 つまたは複数の好ましい実施形態において示され記載されるが、化合物、組成物、およびこれらの使用法は、多くの異なる構成、形態、材料、および付属物を含んでいてもよい。

【0100】

化合物

本開示は、少なくとも一部は、好適なターゲティングリガンド、例えばラルチトレキセドまたは 5 - メチルテトラヒドロ葉酸（5 - M T H F）にコンジュゲートしている免疫モジュレート小分子を含むコンジュゲートの設計に基づく。化合物（例えば、免疫モジュレート小分子）は、調節性 T 細胞（T r e g）の腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗腫瘍免疫の阻害を変化させることができる。化合物はリガンド結合の際に標的細胞によって内在化され、したがって、オフターゲット効果および毒性を、除去まではいかなくとも減少させることはできる。

【0101】

T は、いずれの好適なターゲティングリガンド、例えばフォレートミメティック（すなわち、葉酸を模倣しており、フォレート受容体ベータ（F R β ）またはフォレート受容体デルタ（F R δ ）によって結合することができる葉酸以外の化合物）であってもよい。T は抗フォレートであってもよい。抗フォレートは F R δ に特異的に結合することができ、葉酸と比較した相対的親和性は、約 2 0 °C / 2 5 °C / 3 0 °C / 生理学的温度を上回る温度で、約 0 . 0 5 以上である。

【0102】

10

20

30

40

50

好適な抗フォレートの非限定的な例はラルチトレキセドである。葉酸の類似体および誘導体、例えば5-MTHFも、好適なターゲティングリガンドである可能性がある。他の好適なターゲティングリガンドは、例えば、単離されたTreg上のFR δ への結合に関してスクリーニングし、IC₅₀を判定することによって同定してもよい（例えば、実施例2を参照のこと）。FR δ への結合に関してスクリーニングすることができるターゲティングリガンドの例としては、これらに限定されるものではないが、フォレート類似体、例えばフォリン酸、プテロポリグルタミン酸、フォレート受容体結合プテリジン、例えばテトラヒドロプテリン、ジヒドロフォレート、テトラヒドロフォレート、ならびにそれらのデアザおよびジデアザ類似体がある。「デアザ」および「ジデアザ」類似体は、天然に存在する葉酸構造において炭素原子が1個または2個の窒素原子に置換された当技術分野において認識されている類似体を指す。例えば、デアザ類似体としては、1-デアザ、3-デアザ、5-デアザ、8-デアザ、および10-デアザ類似体がある。ジデアザ類似体としては、例えば、1、5ジデアザ、5，10-ジデアザ、8，10-ジデアザ、および5，8-ジデアザ類似体がある。FR δ への結合に関してスクリーニングすることができるターゲティングリガンドの他の例としては、これらに限定されるものではないが、ペメトレキセド、プログアニル、ピリメタミン、トリメタプリム、プララトレキサート、アミノプテリン、アメトプテリン（メトトレキサート）、N10-メチルフォレート、2-デアミノ-ヒドロキシフォレート、およびこれらのデアザ類似体、例えば1-デアザメトプテリンまたは3-デアザメトプテリン、および3'、5'-ジクロロ-4-アミノ-4-デオキシ-N10-メチルベテロイルグルタミン酸（ジクロロメトトレキサート）がある。

10

20

【0103】

ある特定の実施形態において、Tは、FR β よりもFR δ に関して高結合親和性を有している場合がある（すなわち、Tは、FR β よりもFR δ に「優先的に」結合する場合がある）。ある特定の実施形態において、Tは、約1.5：1、約2：1、または約2.5：1の比率で、FR δ へFR β よりも優先的に結合する場合がある（例えば、図3Fに示す細胞結合データを参照されたく、ここでは第2の列から最後の列はTreg（FR δ ）による取り込みに関し、最後の列はマクロファージ（FR β ）による取り込みに関し、Tregによる取り込み対マクロファージによる取り込みの比率は、FR δ 結合対FR β 結合の比率とおおよそ同じである）。

【0104】

結合アッセイは、FR δ 対他のフォレートアイソフォーム（例えば、フォレート受容体アルファ（FR α ）、FR β など）に関して、本明細書のリガンドに関する結合親和性および／または結合親和性の比率を判定するために使用することができる。例えば、限定するものではないが、比較結合親和性は、実施例3において例示される方法論に従って判定してもよい。ある特定の実施形態において、比較結合親和性は、マウスまたはヒトフォレート受容体アイソフォーム（例えば、FR α 、FR β 、またはFR δ ）のいずれかを細胞株（例えば、HEK293細胞株）にトランスフェクトすることによって判定してもよい。発現が確認された場合、リガンドの結合親和性は、検出し定量化することができる（例えば、フローサイトメトリーによって）染料（例えば、SO456 NIR染料）に結合しているさまざまな漸増濃度のさまざまな類似体と細胞とをインキュベートすることによって、各目的の受容体に関して試験することができる。次いで、各リガンドの各受容体アイソフォームへの相対的結合は、定量化された結合データに基づいて計算し、他の被検リガンドと比較してどのリガンドが各受容体アイソフォームに関して高結合親和性を有するのか（すなわち「優先的に結合するのか」）を判定することができる。

30

40

【0105】

本開示は、一部は、式（I）の化合物：

T-L-E

（I）

またはその薬学的に許容される塩をさらに提供する（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、またはこれらの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは治療剤

50

のラジカルである)。ある特定の実施形態において、Tは、ラルチトレキシドのラジカルである。他の実施形態において、Tは、5-MTHFのラジカルである。

【0106】

さらに本開示は、式(I')の化合物：

T'-L-E

(I')

またはその薬学的に許容される塩をさらに提供する(式中、T'はターゲティング部分(例えば、ラルチトレキシド、5-MTHF、ラルチトレキシドの類似体、または5-MTHFの類似体、本明細書において記載する、式I-VII、式II-VII、式III-VII、式IV-VII、式V-VII、式VI-VII、もしくは式VII-VIIの化合物、または表I、II、もしくはIIIの化合物のラジカル)であり；Lはリンカーであり；Eは治療剤のラジカル(例えば、本明細書において記載する治療剤のラジカル)である)。いくつかの実施形態において、Tは細胞の受容体に結合する。いくつかの実施形態において、Tは細胞におけるパターン認識受容体に結合する。いくつかの実施形態において、Tは免疫細胞受容体に結合する。いくつかの実施形態において、Tはフォレート受容体に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、TはFR β に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、TはFR δ に選択的に結合するかまたはFR β と比較してFR δ に優先的に結合する。

10

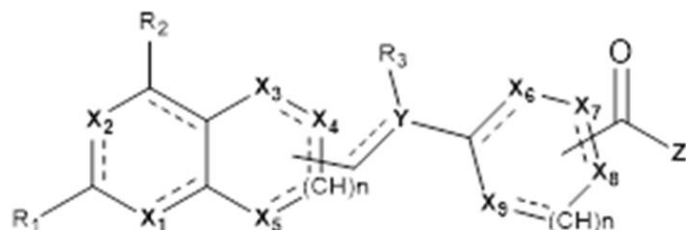
【0107】

いくつかの実施形態において、Tは、式I-VIIの構造を有する場合があるラジカルである：

20

【0108】

【化38】



30

式 I-VII

(式中、

X₁、X₂、X₃、X₄、X₅、X₆、X₇、X₈、およびX₉は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；

Yは、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；

Zは、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；

R₁およびR₂は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；

R₃は、Hまたはアルキルであり；

40

nは、0～1であり；

【0109】

【化39】

は、C-C単結合またはC=C二重結合である)。

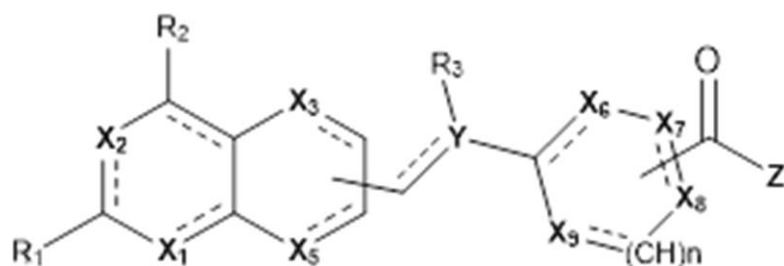
【0110】

いくつかの実施形態において、Tは、式II-VIIまたは式III-VIIの構造をさらに有する場合がある式I-VIIの化合物のラジカルである：

50

【 0 1 1 1 】

【 化 4 0 】



10

式 II-VII

(式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；

Yは、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；

Zは、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；

R_3 は、Hまたはアルキルであり；

20

nは、0～1であり；

【 0 1 1 2 】

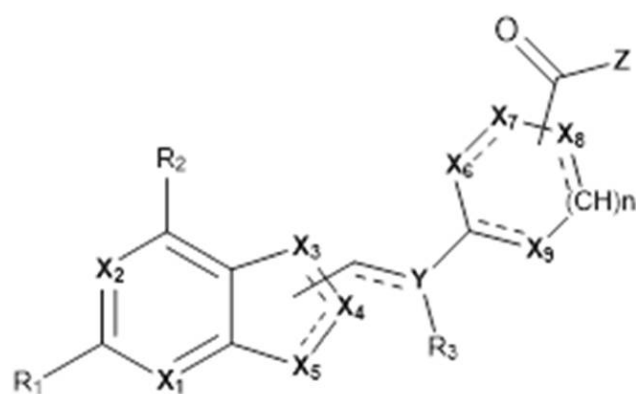
【 化 4 1 】

は、C—C単結合またはC=C二重結合であるか；または

【 0 1 1 3 】

【 化 4 2 】

30



40

式 III-VII

であり；

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；

Yは、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；

Zは、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；

50

R_3 は、H または アルキル であり；

n は、0 ～ 1 であり；

【0114】

【化43】



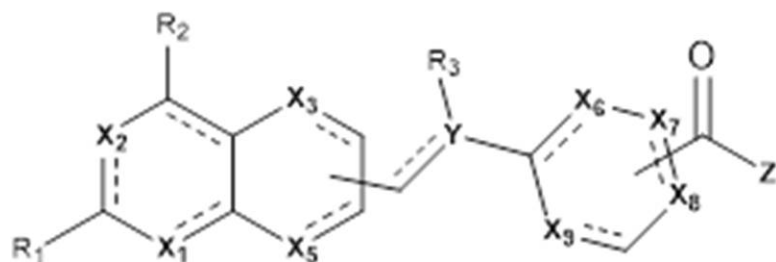
は、C－C 単結合または C＝C 二重結合である）。

【0115】

いくつかの実施形態において、T は、式 IV－VII または式 V－VII の構造をさらに有する場合がある式 II－VII の化合物のラジカルである： 10

【0116】

【化44】



20

式 IV-VII

（式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、O または S であり；

Y は、C、CH、CH₂、N、NH、O、または S であり；

Z は、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、または H であり； 30

R_3 は、H または アルキル であり；

【0117】

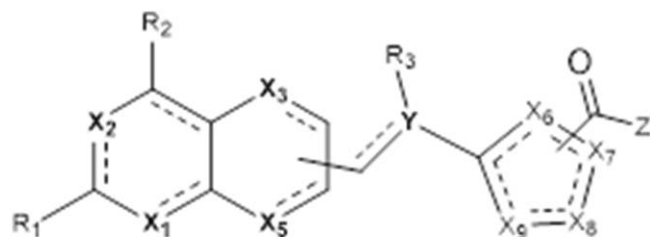
【化45】



は、C－C 単結合または C＝C 二重結合である）；または

【0118】

【化46】



40

式 V-VII

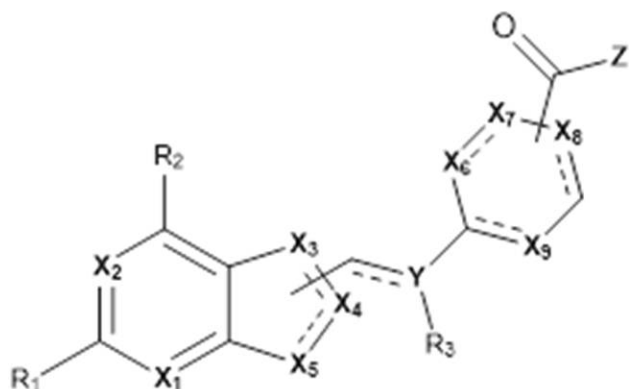
50

(式中、
 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；
 Y は、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；
 Z は、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；
 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；
 R_3 は、Hまたはアルキルであり；
 【0119】
 【化47】

10

は、C—C単結合またはC=C二重結合である)。

【0120】
 いくつかの実施形態において、Tは、式VI—VIまたは式V—VIIの構造をさらに有する場合がある式III—VIIの化合物のラジカルである：
 【0121】
 【化48】



20

式 VI-VII

30

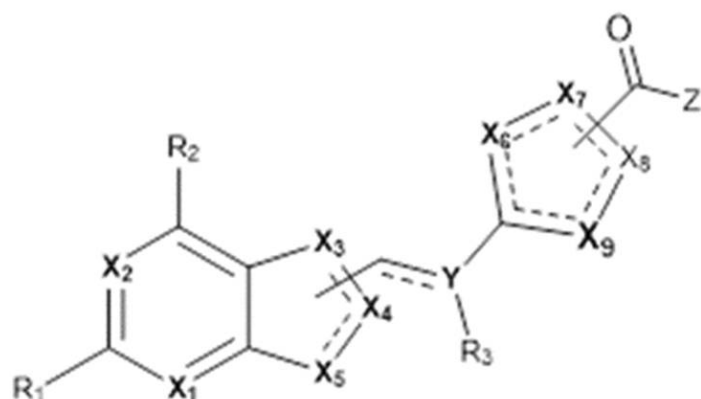
(式中、
 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；
 Y は、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；
 Z は、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；
 R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；
 R_3 は、Hまたはアルキルであり；
 【0122】
 【化49】

40

は、C—C単結合またはC=C二重結合である)；または
 【0123】

50

【化 5 0】



式 VII-VII

(式中、

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、および X_9 は、それぞれ独立して、N、NH、CH、CH₂、OまたはSであり；

20

Yは、C、CH、CH₂、N、NH、O、またはSであり；

Zは、グルタミン酸、バリン、またはスベレートであり；

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、NH₂、OH、SH、CH₃、またはHであり；

R_3 は、Hまたはアルキルであり；

【0124】

【化 5 1】

は、C-C単結合またはC=C二重結合である）。

30

【0125】

いくつかの実施形態において、Tは、表Iから選択される構造を有する場合がある式I V-VIIの化合物のラジカルである。

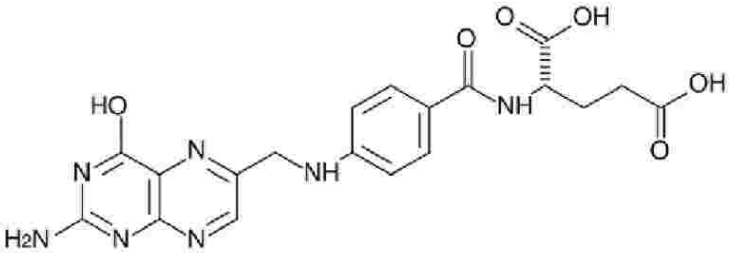
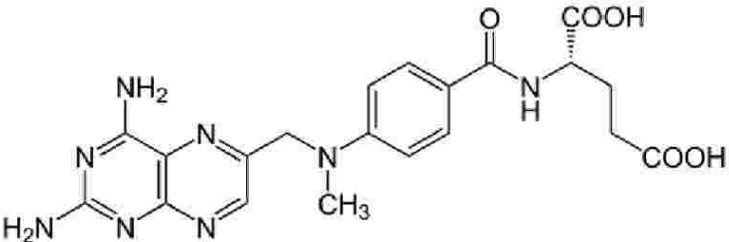
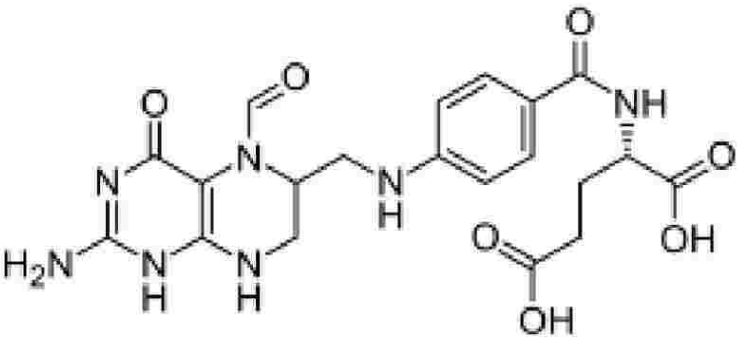
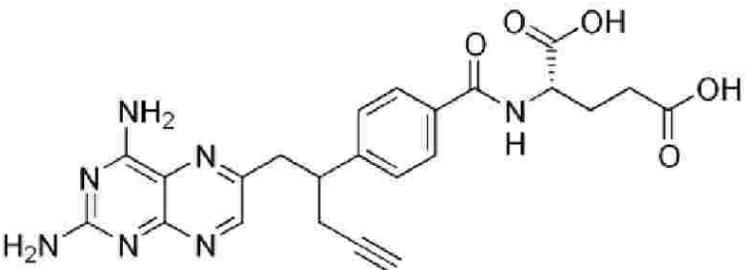
【0126】

40

50

【表 1 - 1】

表 I

1.	葉酸の類似体であり右の構造を有する、FR δ -結合誘導体	
2.	メトトレキサート	
3.	フォリン酸	
4.	プララトレキサート	

【 0 1 2 7 】

10

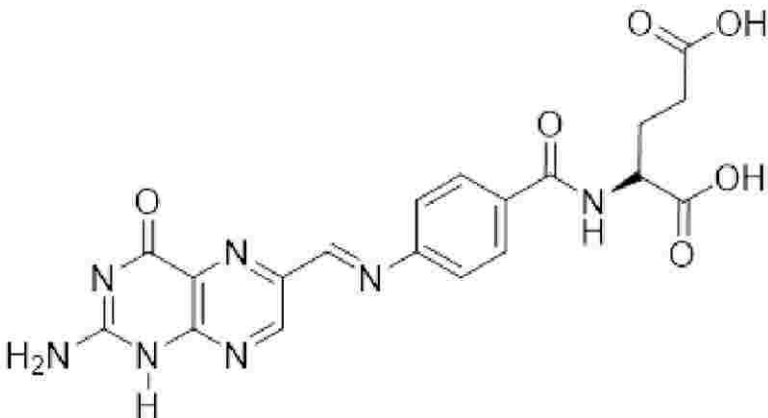
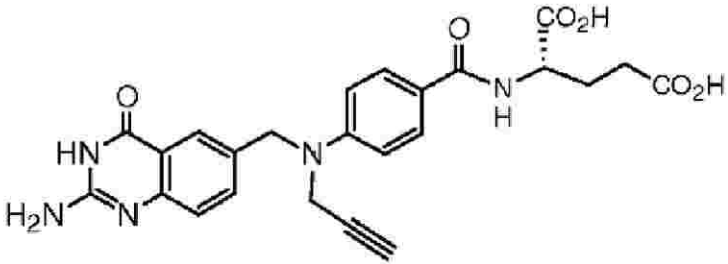
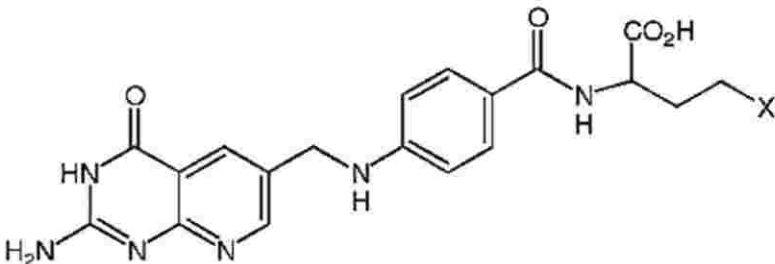
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5.		
6.	国際特許出願公開 第 2010/0033733 号 パンフレット	
7.	国際特許出願公開 第 2010/0033733 号 パンフレット	 式中、X=PO(OH)₂、CH₂NH₂、または SO₂OH

【 0 1 2 8 】

10

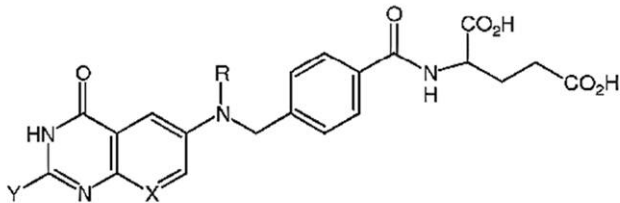
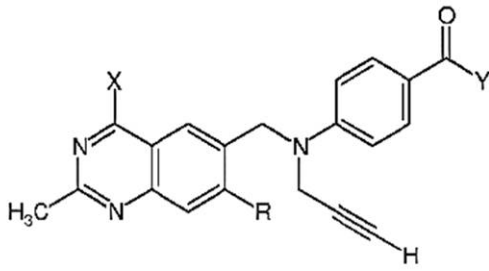
20

30

40

50

【表 1 - 3】

8.	国際特許出願公開 第 2010/0033733 号パンフレット	 式中、X=N、Y=NH₂、R=H、X=N、Y=NH₂、R=CH₃、X=N、Y=NH₂、R=CHO、X=CH、Y=NH₂、R=H、X=CH、Y=H、R=H、または X=CH、Y=CH₃、R=H
9.	国際特許出願公開 第 2010/0033733 号パンフレット	 式中、X=OH、R=H、Y=Glu、X=OCH₃、R=H、Y=Glu、X=OH、R=H、Y=バリン、X=OH、R=H、Y=スベレート、または X=OH、R=CH₃、Y=Glu

10

20

【0129】

いくつかの実施形態において、Tは、表IIから選択される構造を有する場合がある式V-VIIの化合物のラジカルである。

【0130】

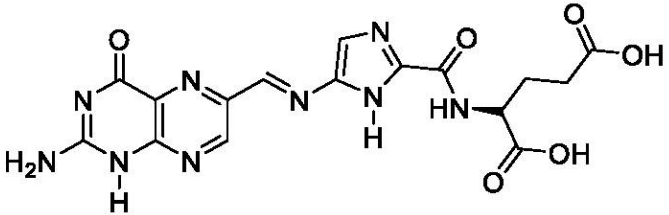
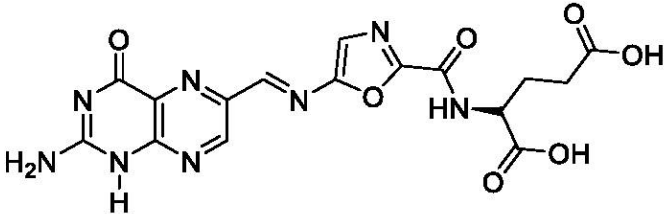
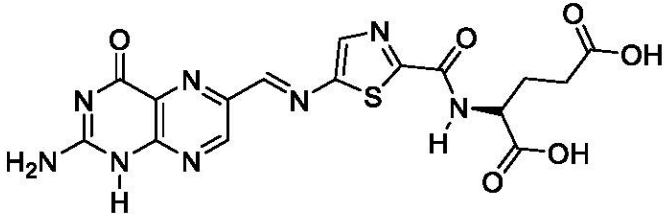
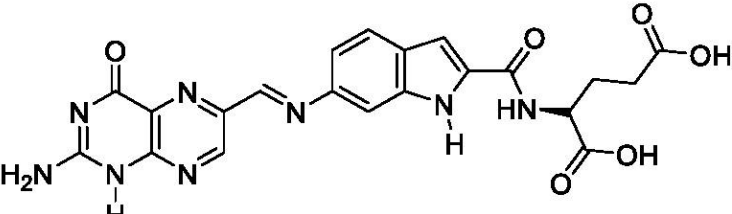
30

40

50

【表 2 - 1】

表 II

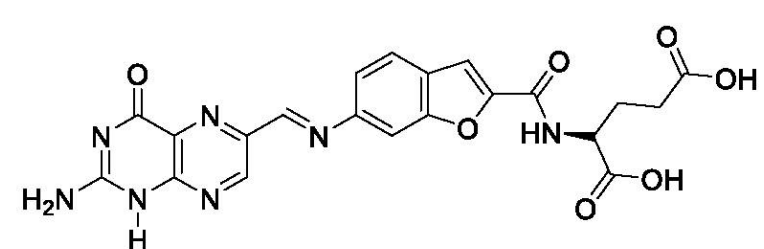
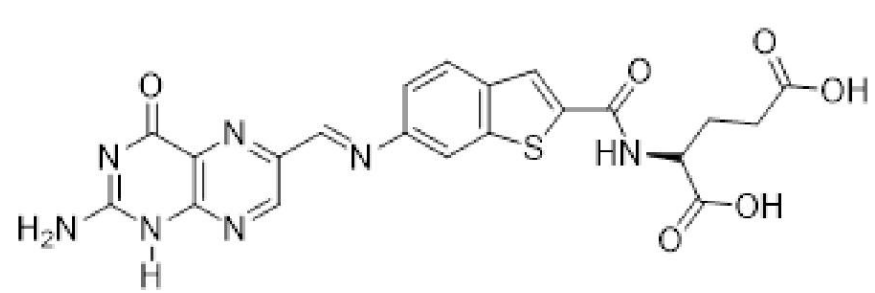
		10
		20
		30
		40

【0131】

40

50

【表 2 - 2】

10

20

【0132】

いくつかの実施形態において、Tは、表ⅠⅠⅠから選択される構造を有する場合がある式ⅤⅠ－ⅤⅠⅠの化合物のラジカルである。

【0133】

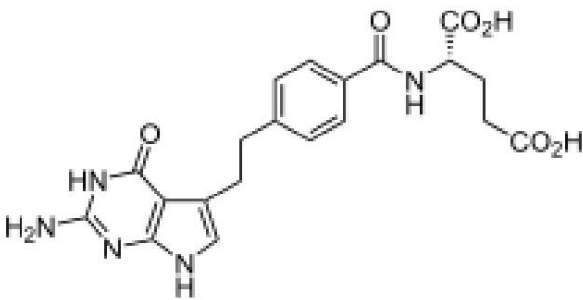
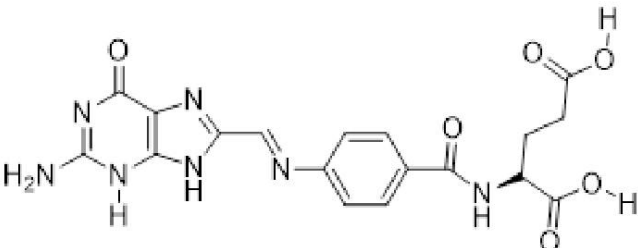
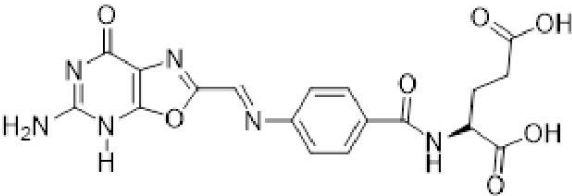
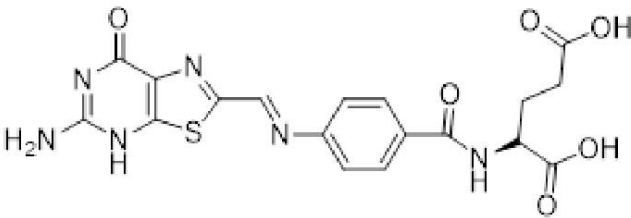
30

40

50

【表 3】

表 III

1.	ペメトレキ セド	
2.		
3.		
4.		

10

20

30

40

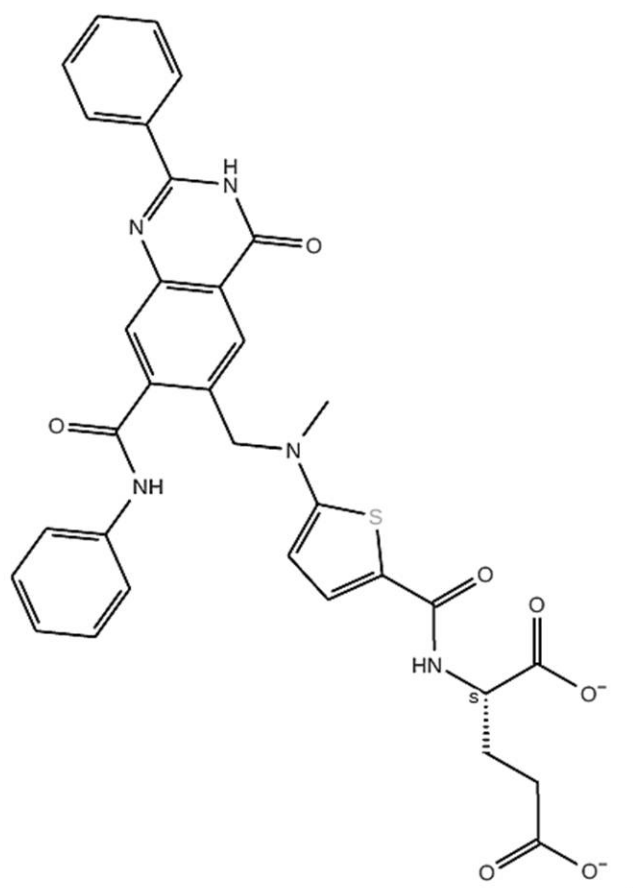
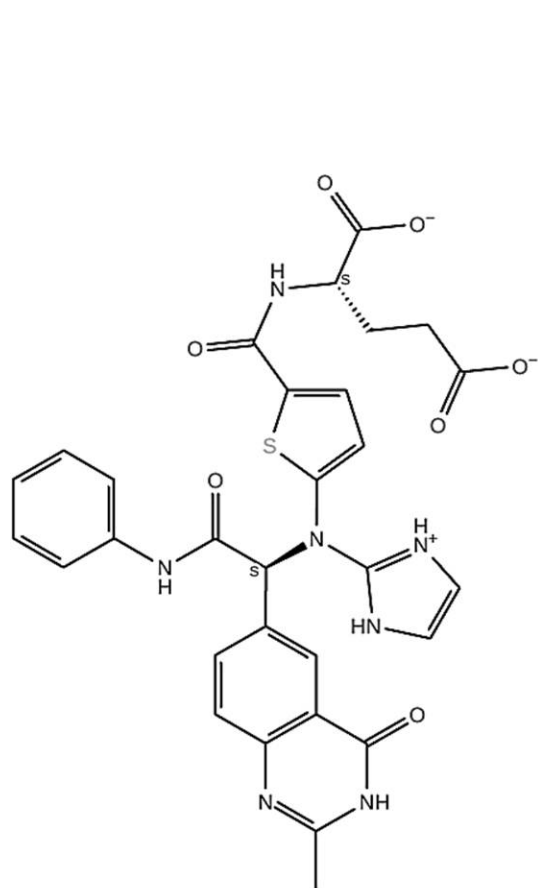
【0134】

ある特定の実施形態において、Tは、FRδが結合し得る任意の好適なターゲティングリガンドである。ある特定の実施形態において、Tは、以下の構造のいずれかのラジカルであってもよい。

【0135】

50

【化 5 2 - 1】



10

20

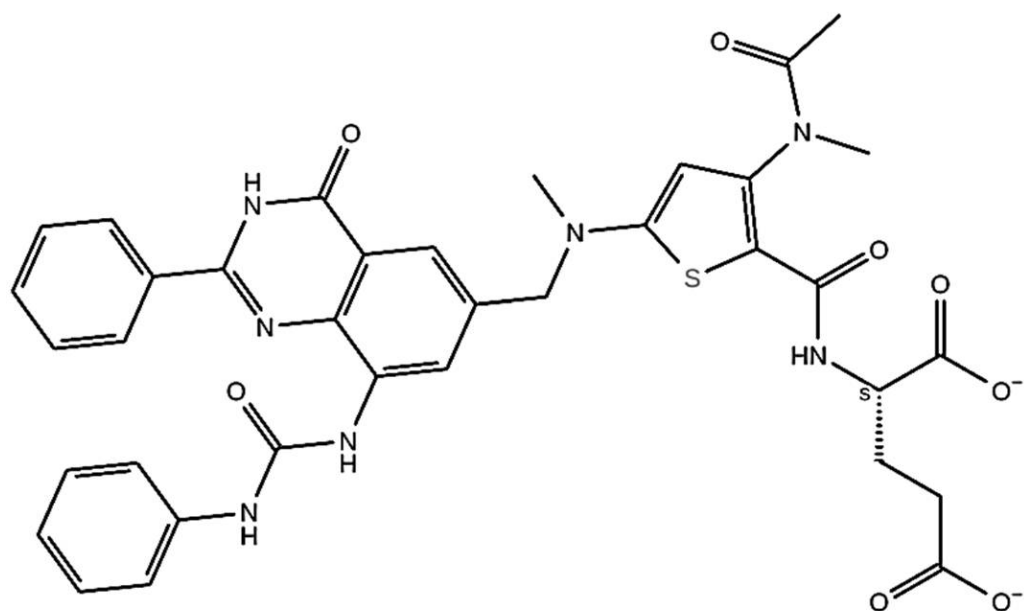
【 0 1 3 6】

30

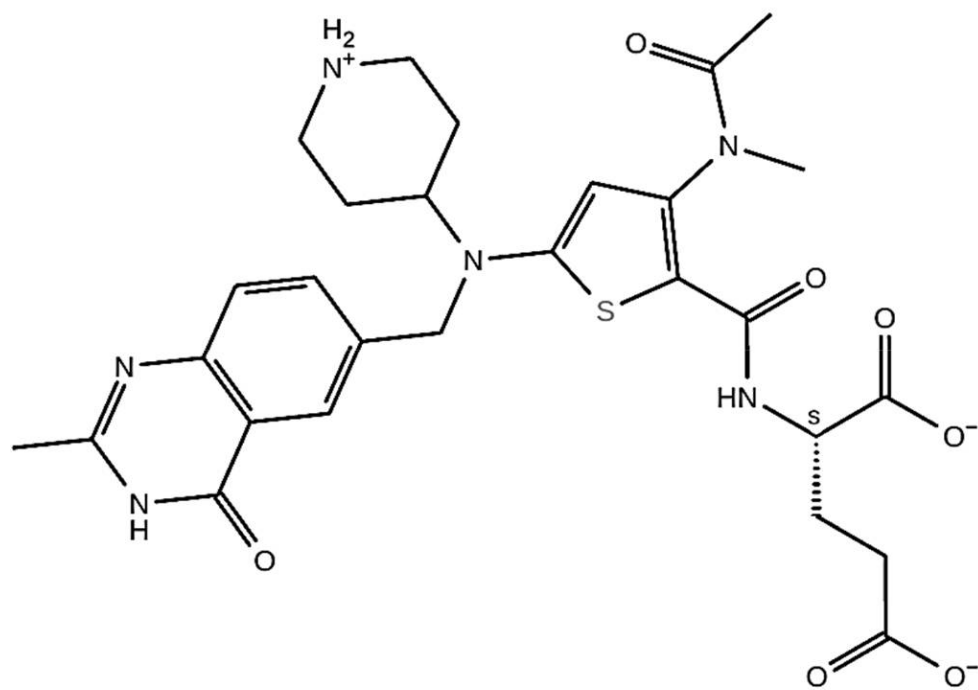
40

50

【化 5 2 - 2】



10



20

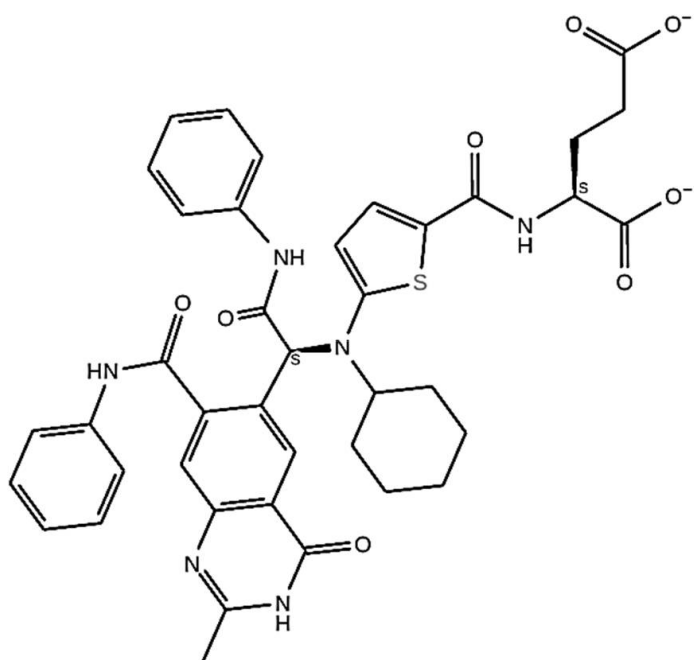
30

【 0 1 3 7】

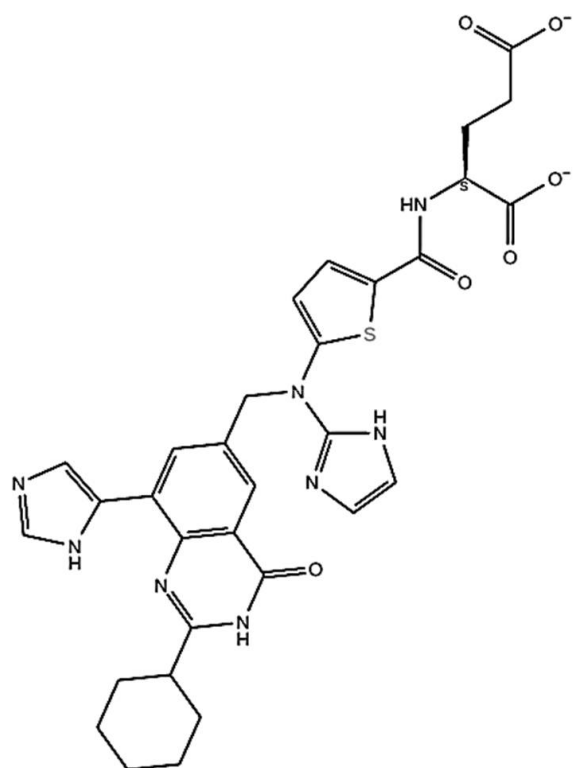
40

50

【化 5 2 - 3】



10



20

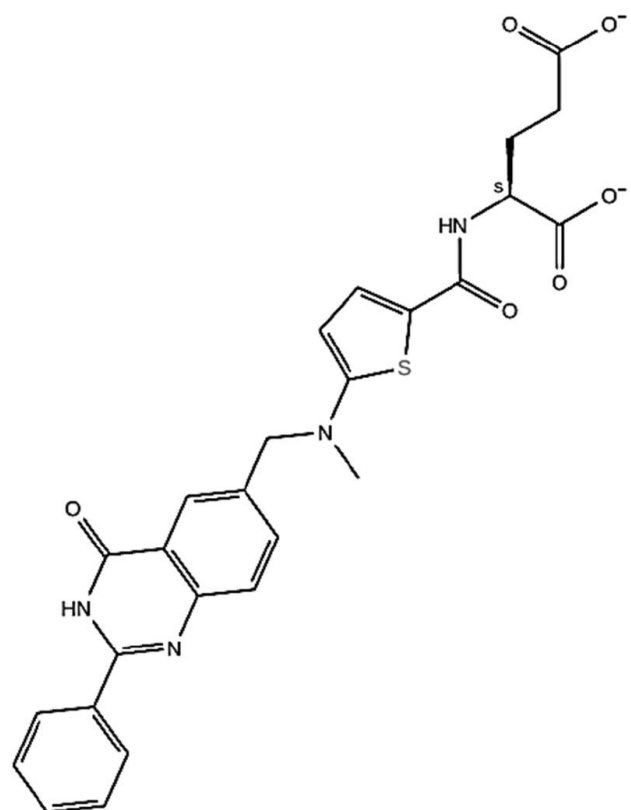
30

40

【 0 1 3 8】

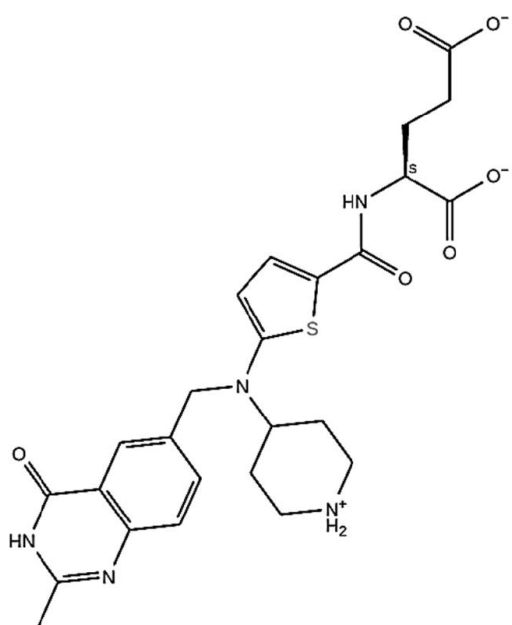
50

【化 5 2 - 4】

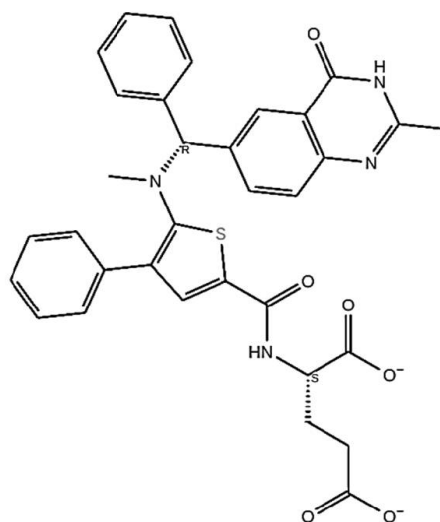


10

20



30

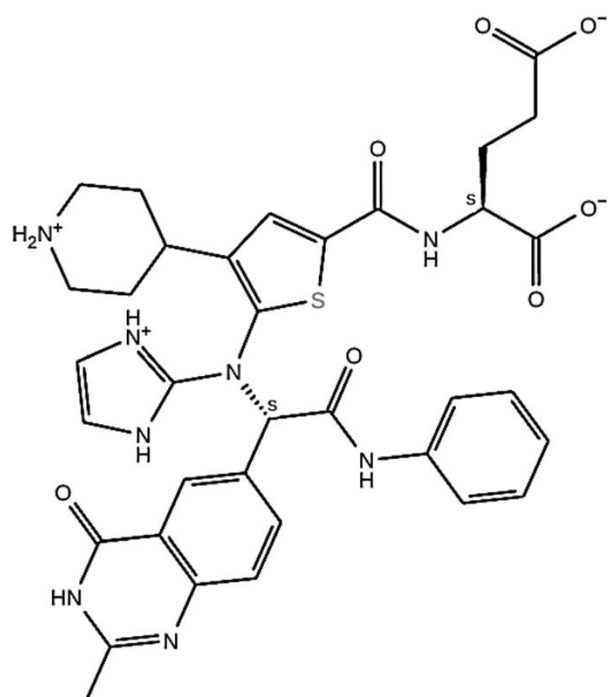


40

【 0 1 3 9】

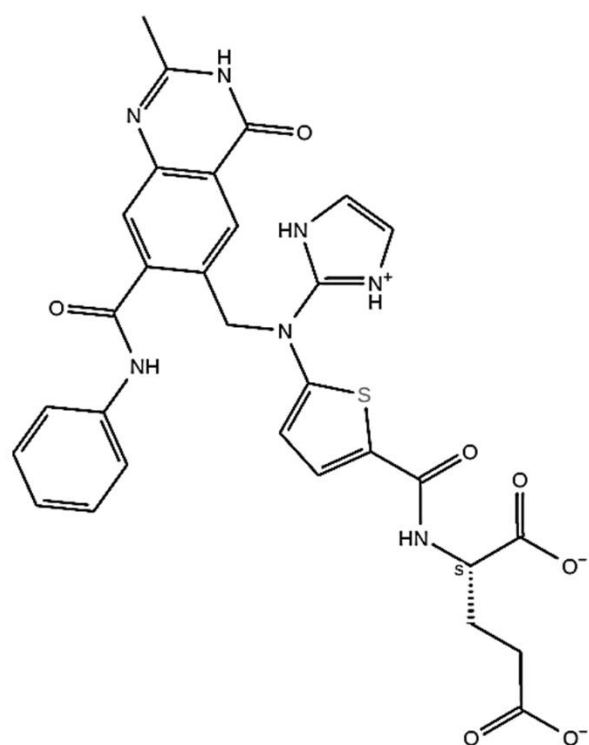
50

【化 5 2 - 5】



10

20



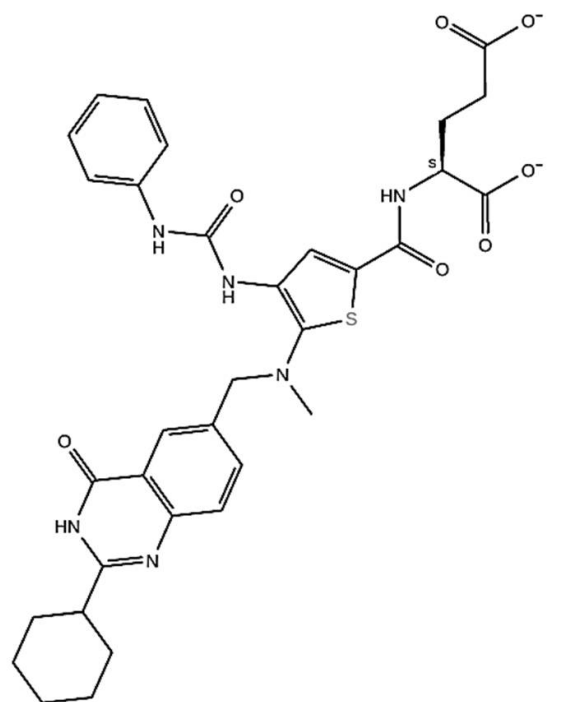
30

40

【 0 1 4 0】

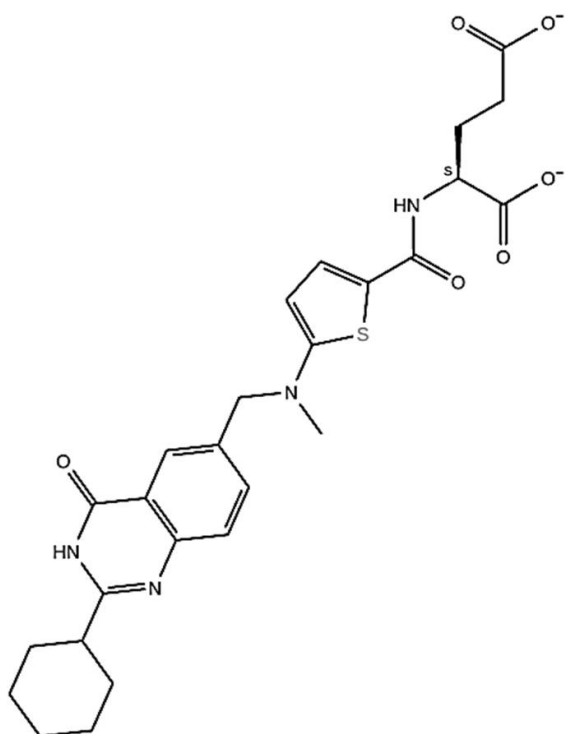
50

【化 5 2 - 6】



10

20



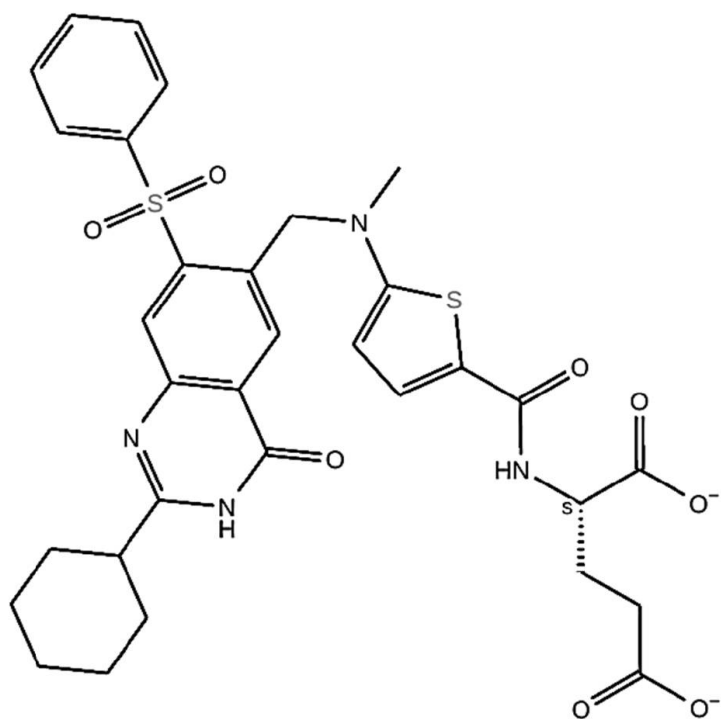
30

40

【 0 1 4 1】

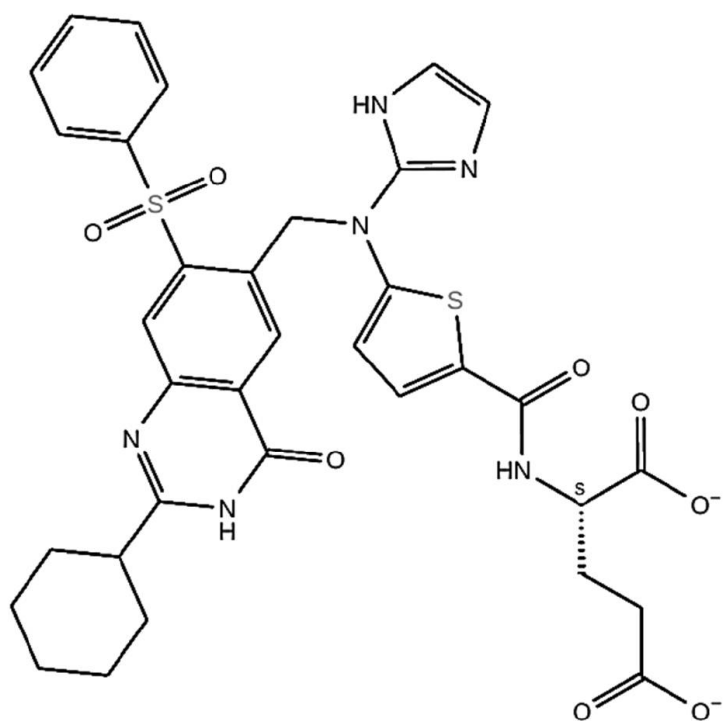
50

【化 5 2 - 7】



10

20



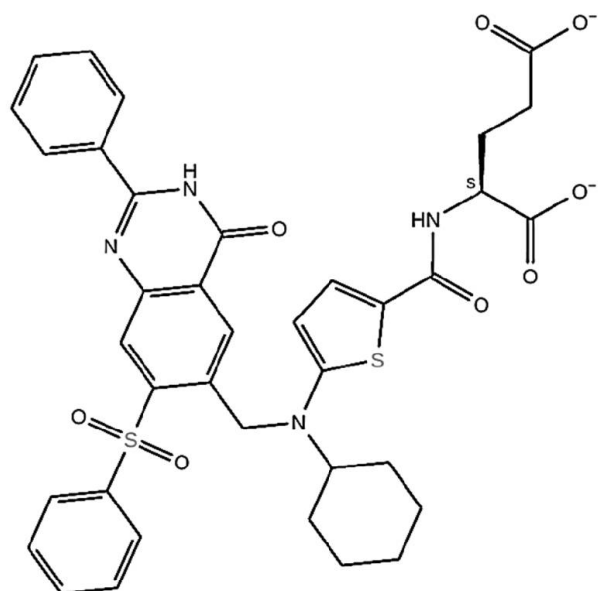
30

40

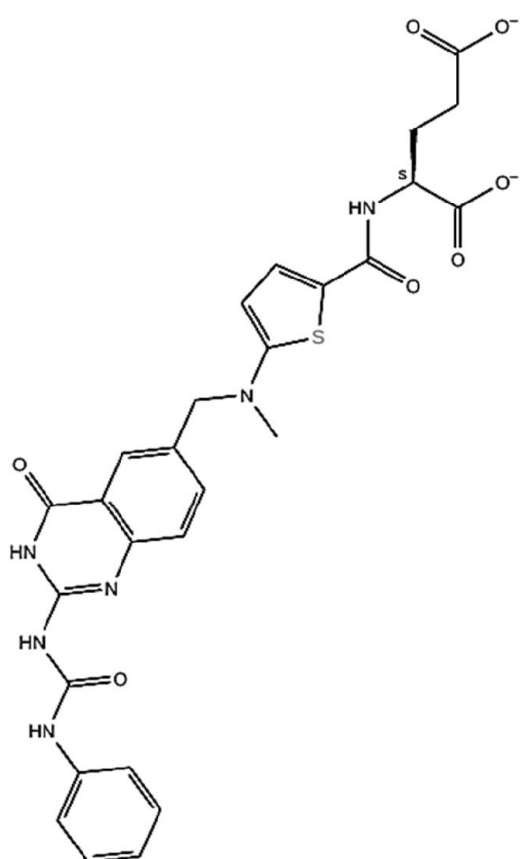
【 0 1 4 2】

50

【化 5 2 - 8】



10



20

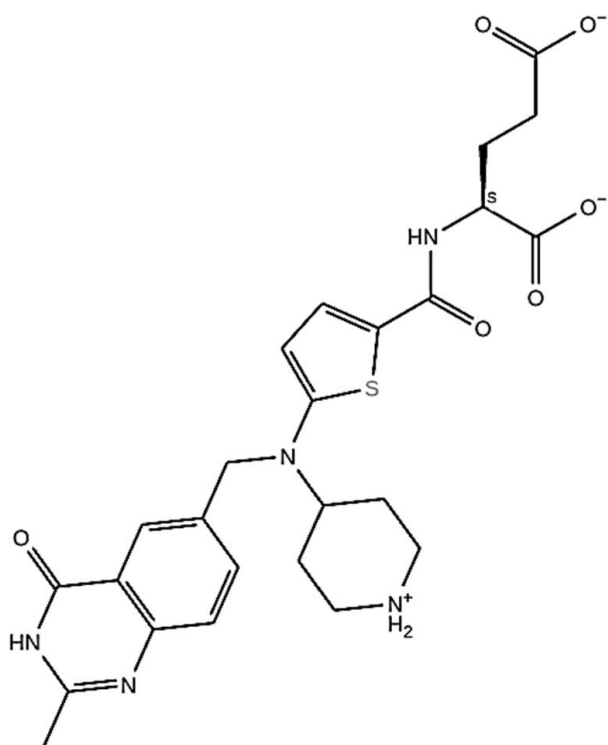
30

40

【 0 1 4 3】

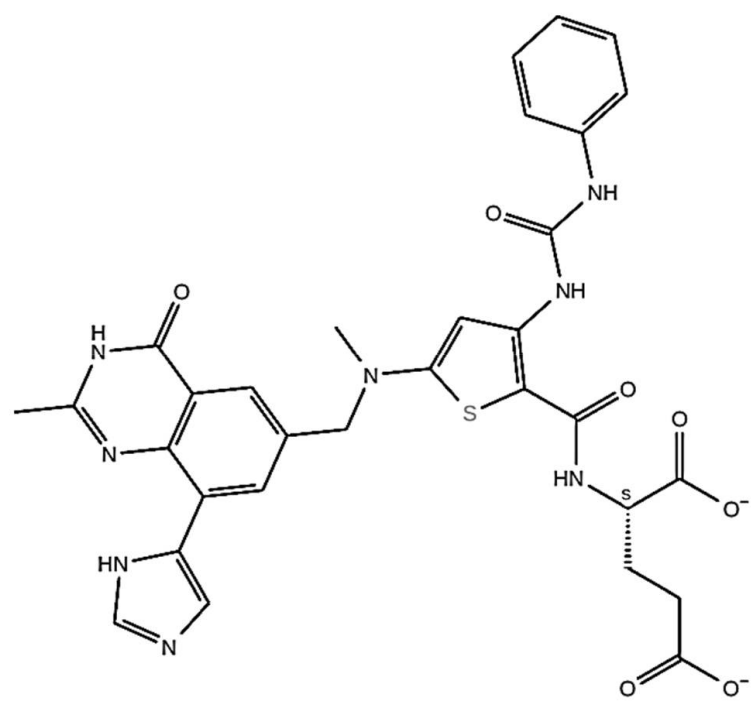
50

【化 5 2 - 9】



10

20



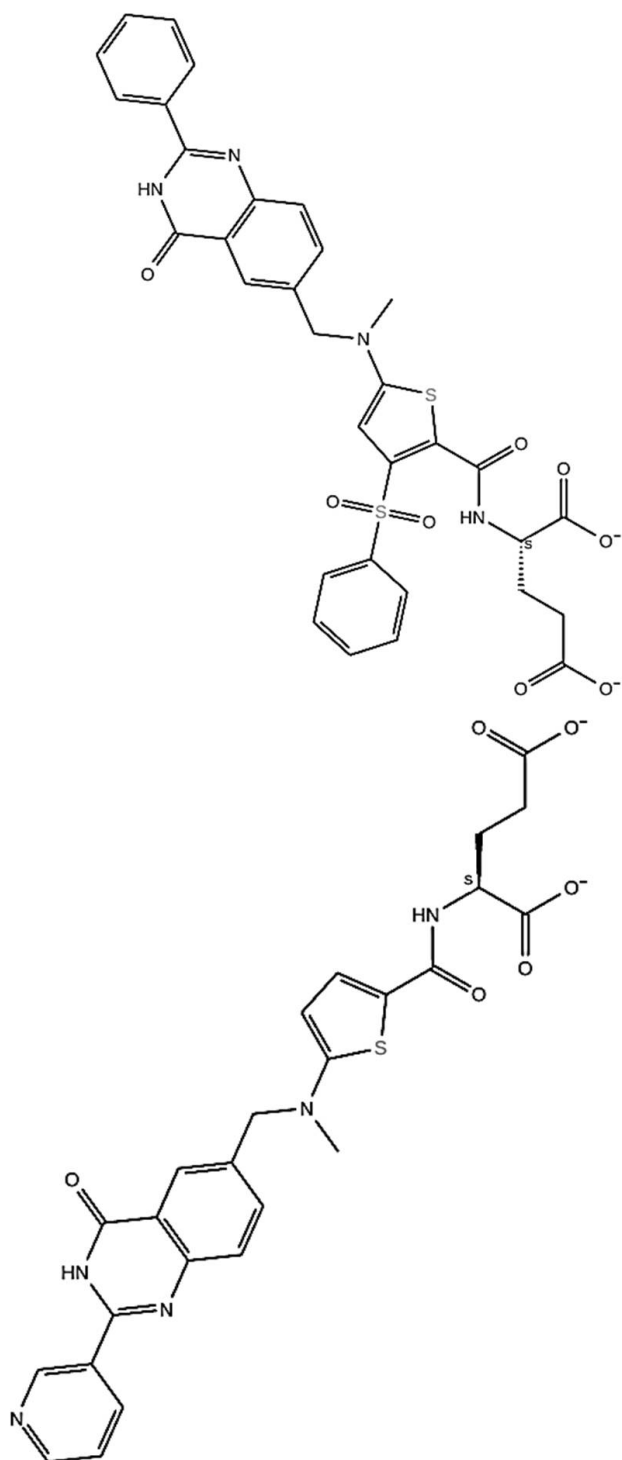
30

40

【 0 1 4 4】

50

【化 5 2 - 1 0】



10

20

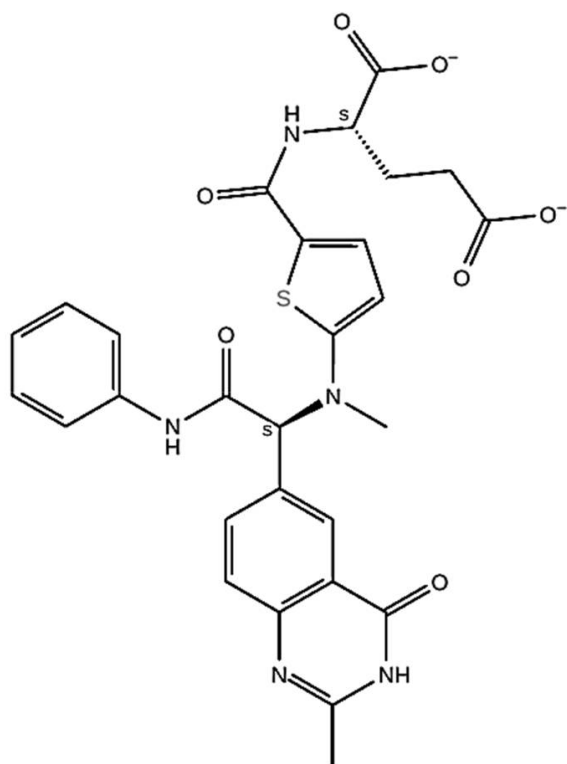
30

40

【 0 1 4 5】

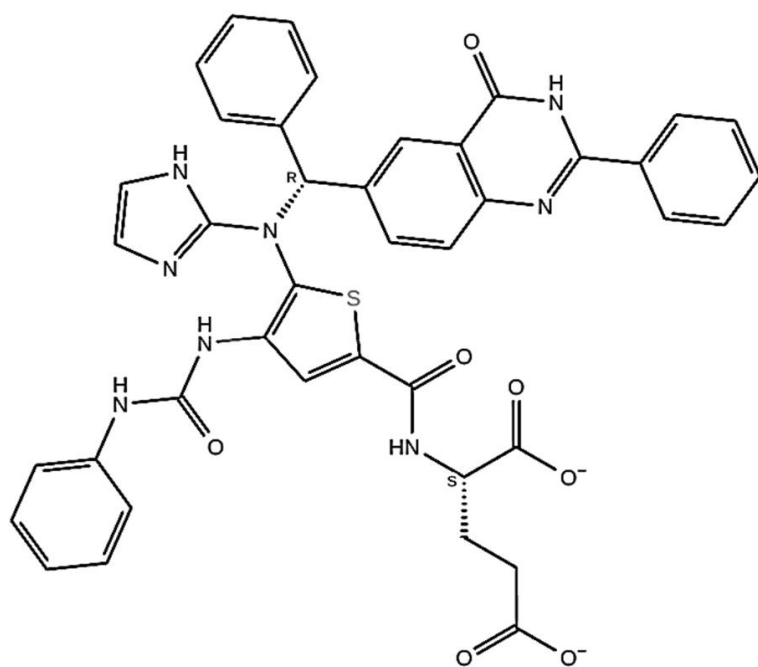
50

【化 5 2 - 1 1】



10

20



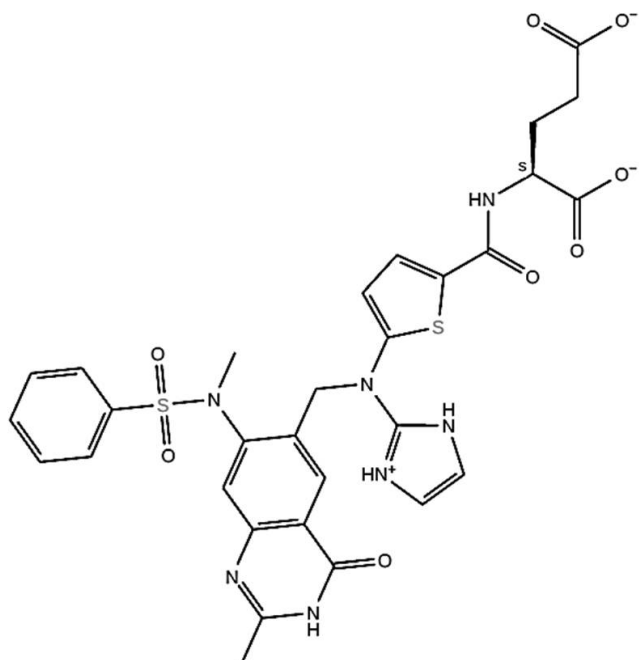
30

40

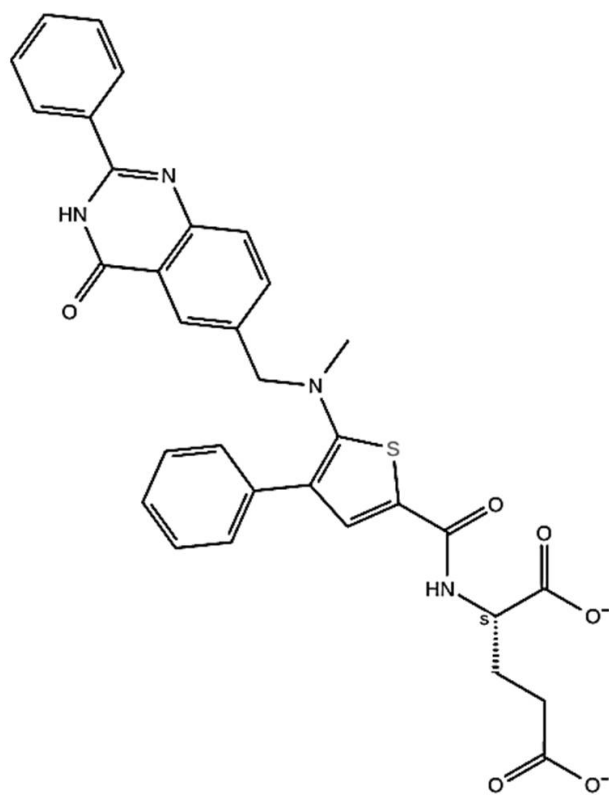
【 0 1 4 6】

50

【化 5 2 - 1 2】



10



20

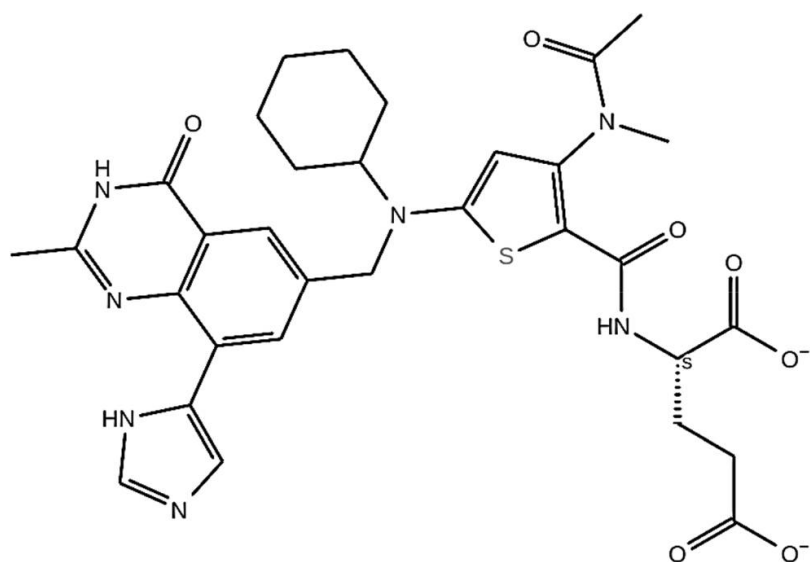
30

40

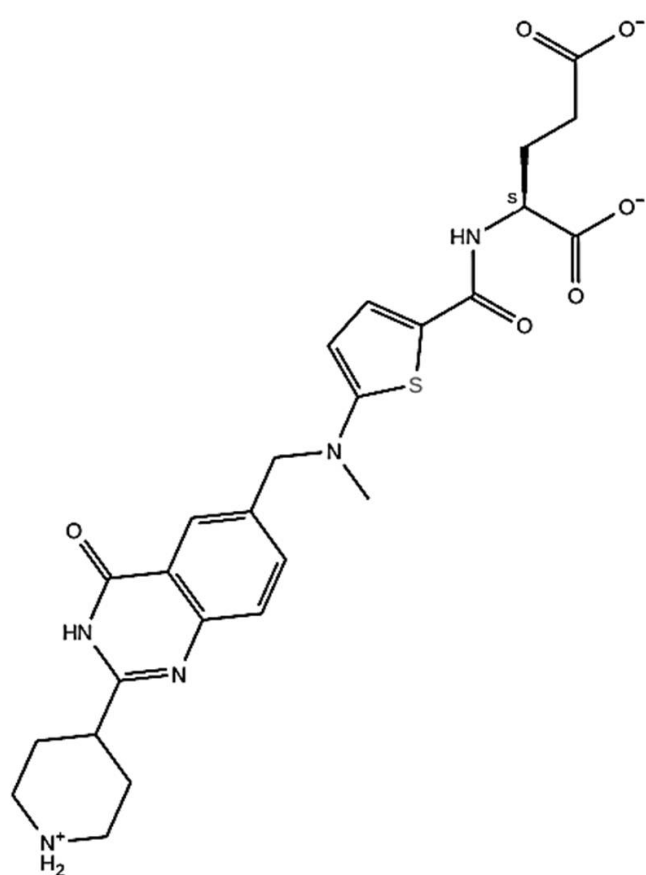
【 0 1 4 7】

50

【化 5 2 - 1 3】



10



20

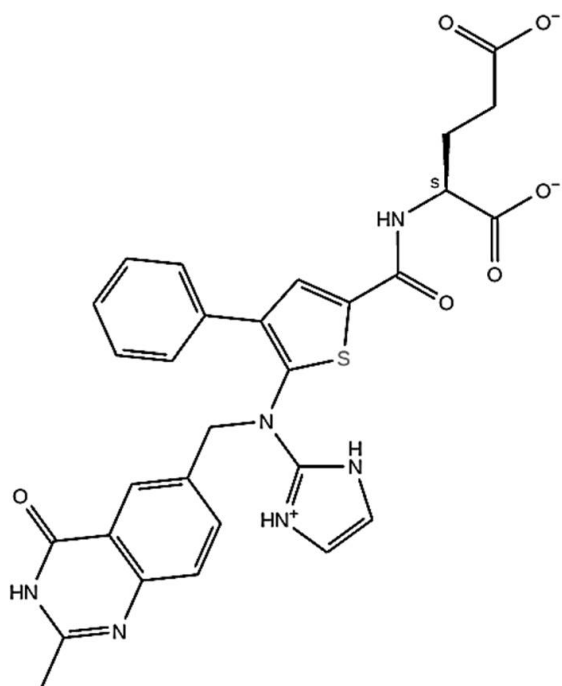
30

40

【 0 1 4 8】

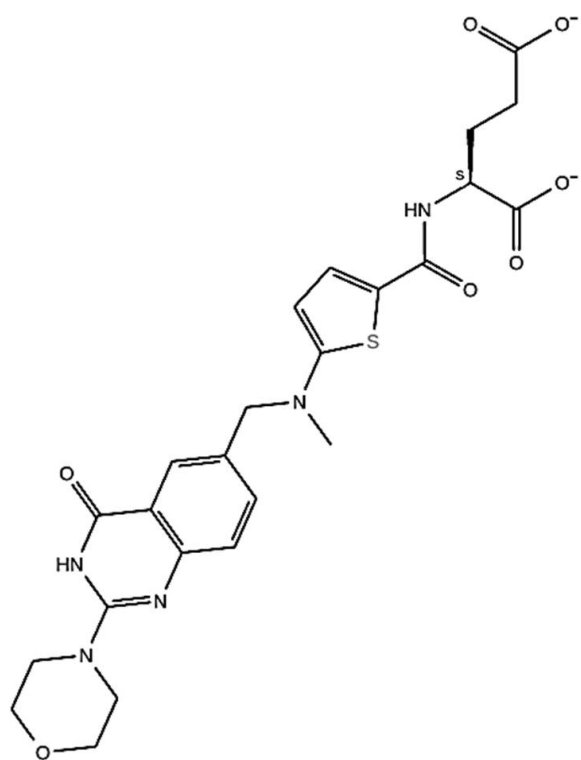
50

【化 5 2 - 1 4】



10

20



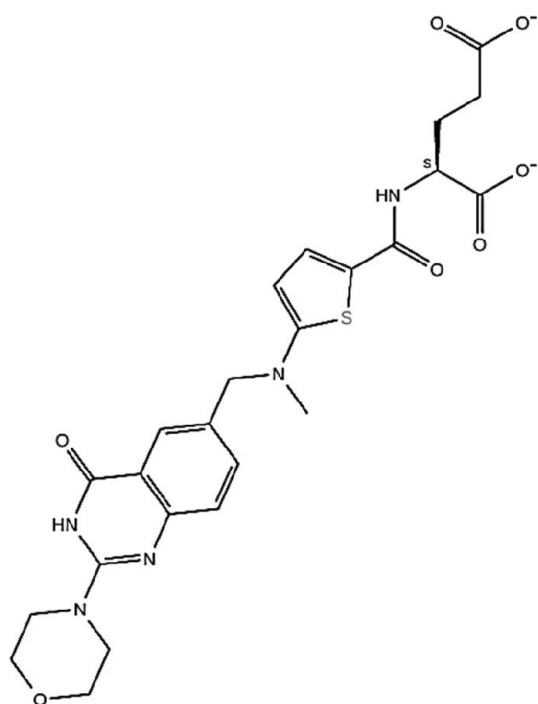
30

40

【 0 1 4 9】

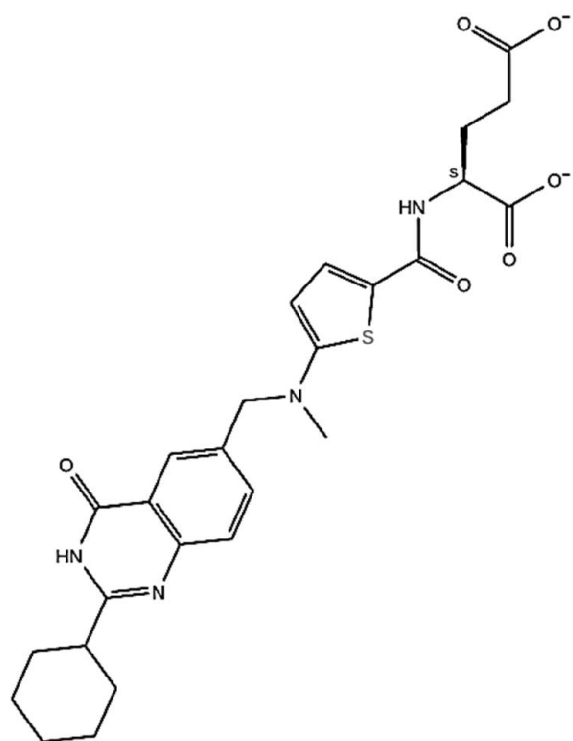
50

【化 5 2 - 1 5】



10

20



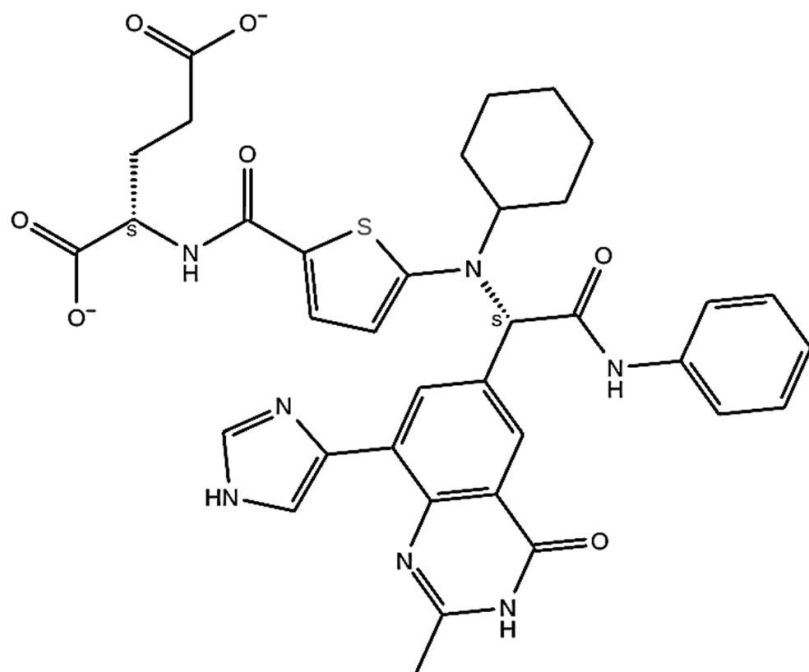
30

40

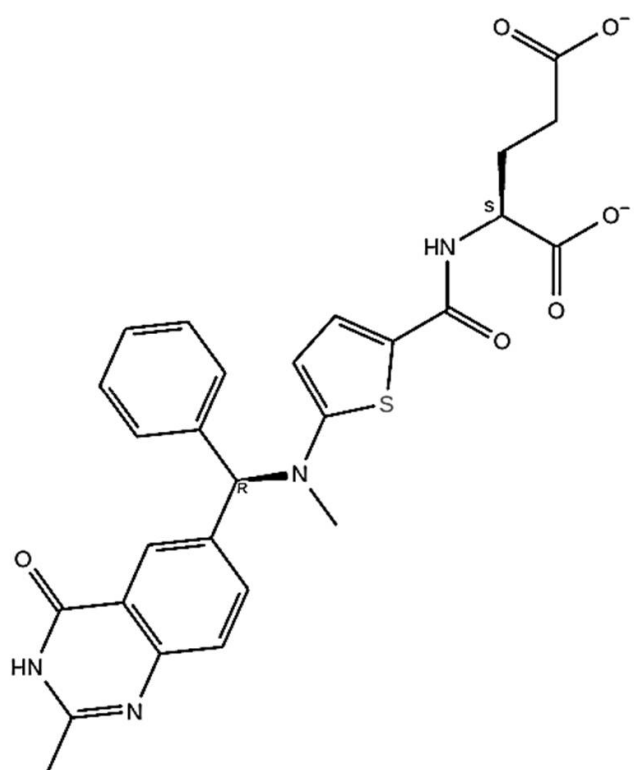
【 0 1 5 0】

50

10



20

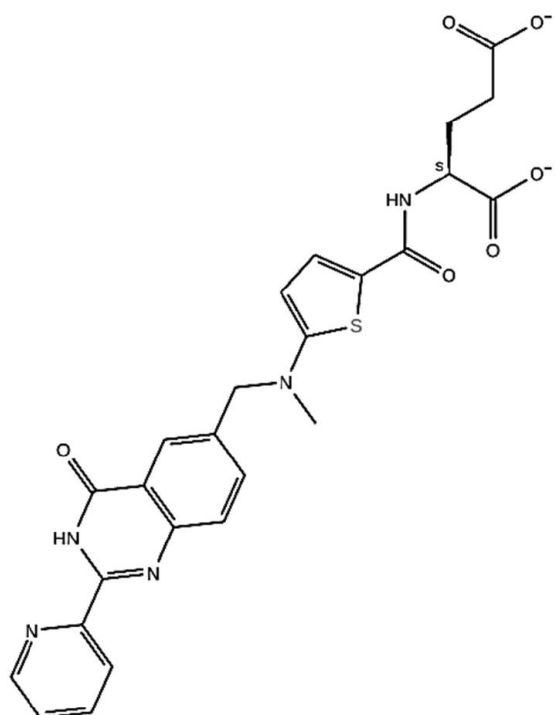


30

40

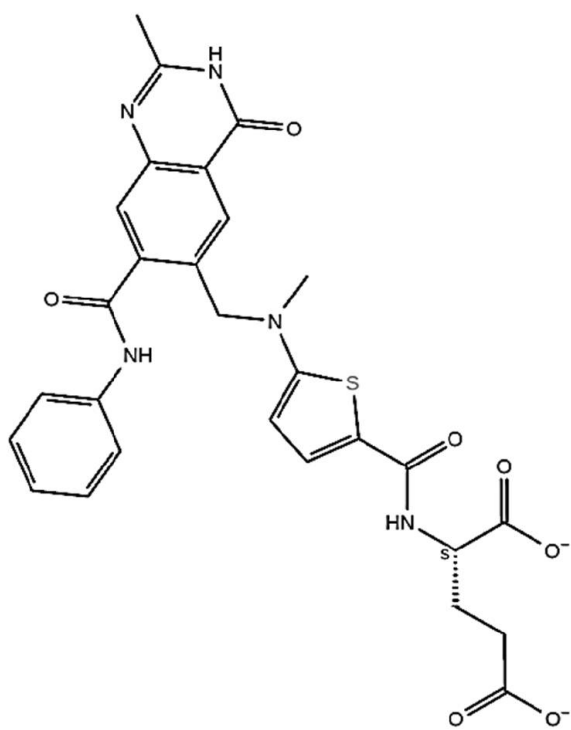
【 0 1 5 1 】

【化 5 2 - 1 7】



10

20



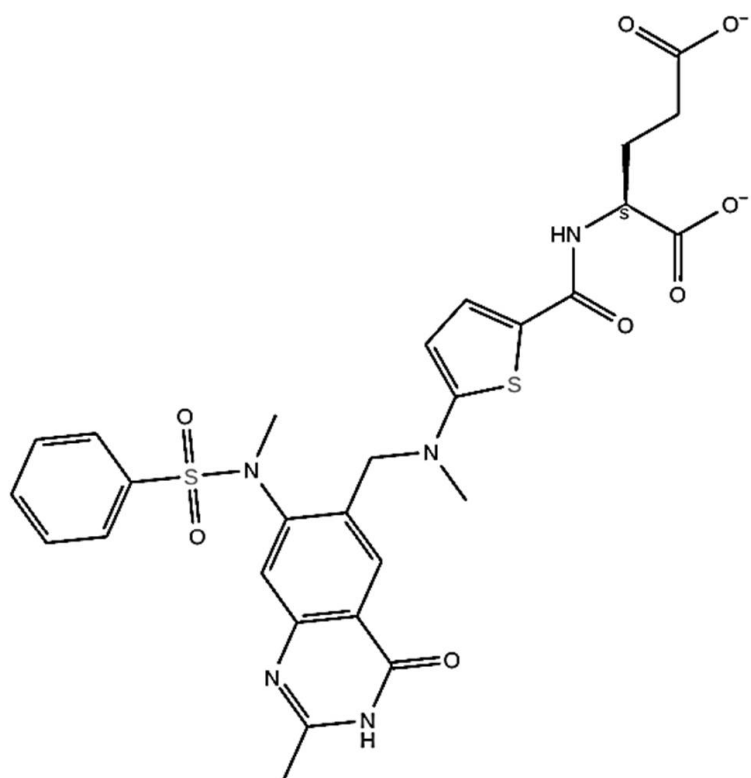
30

40

【 0 1 5 2】

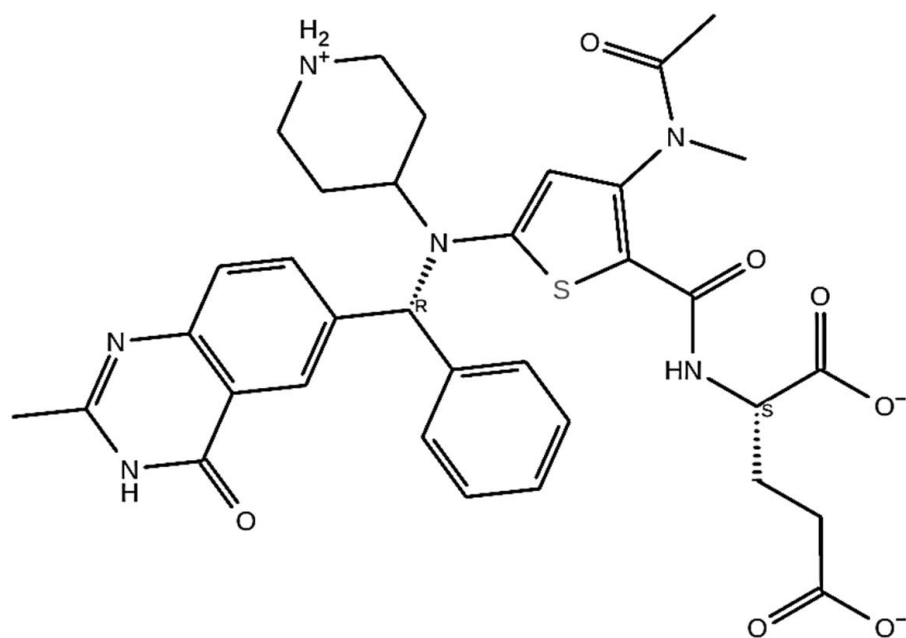
50

【化 5 2 - 1 8】



10

20



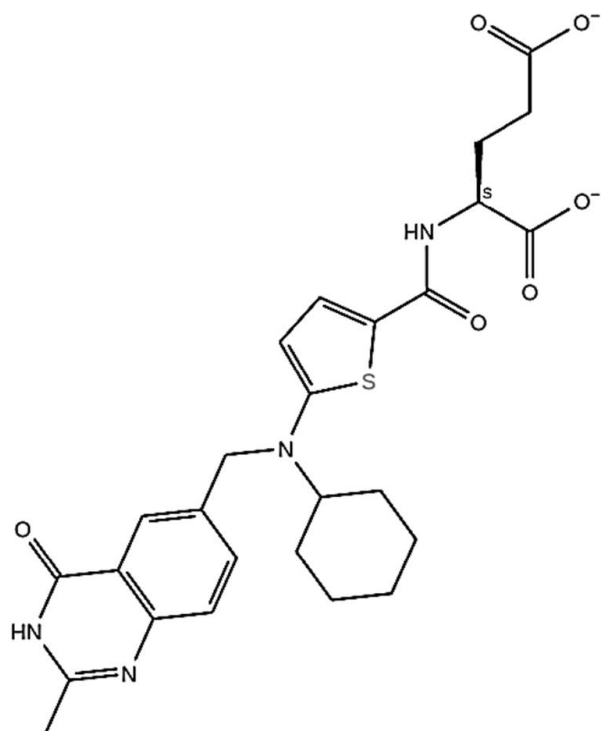
30

40

【 0 1 5 3】

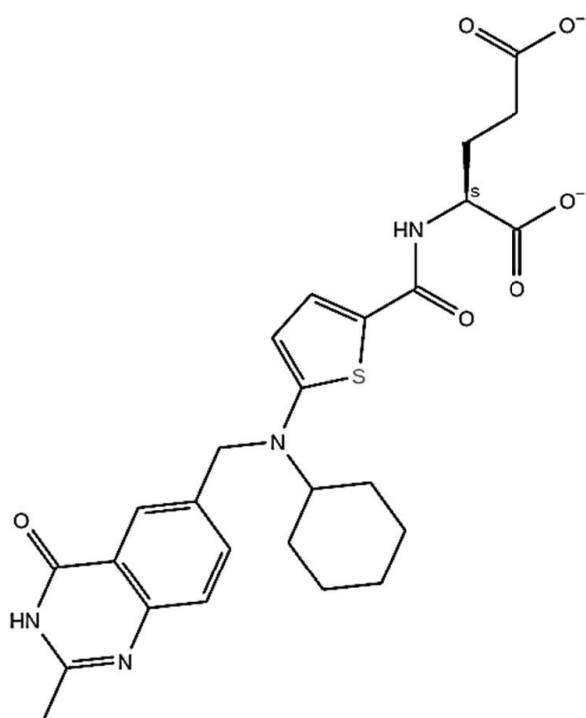
50

【化 5 2 - 1 9】



10

20



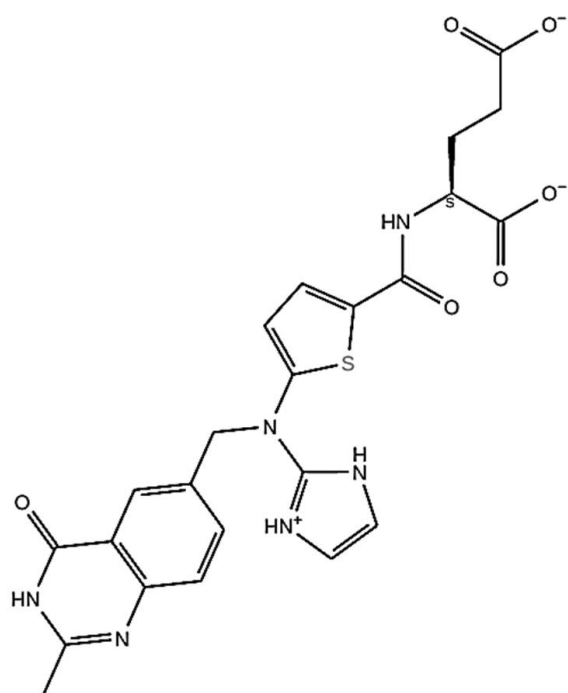
30

40

【 0 1 5 4】

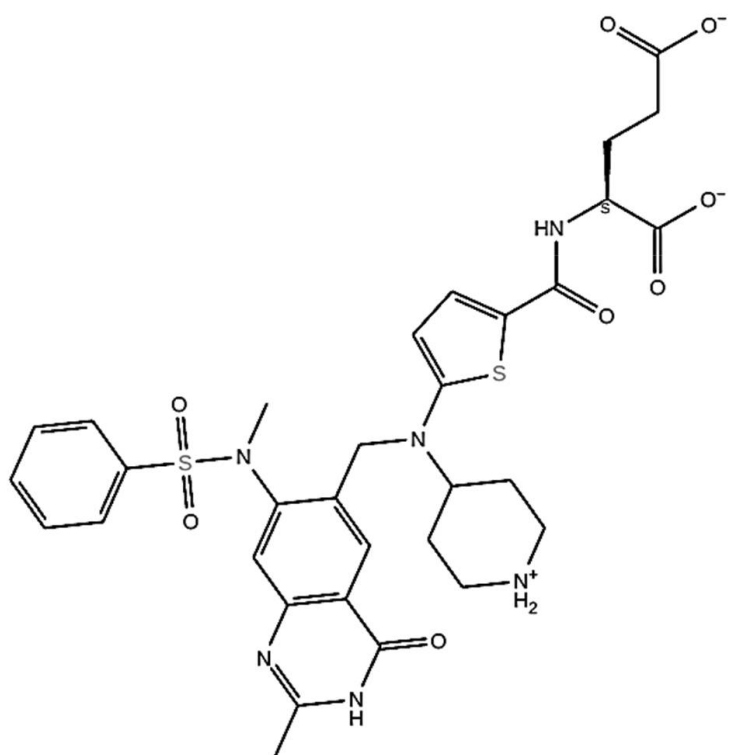
50

【化 5 2 - 2 0】



10

20



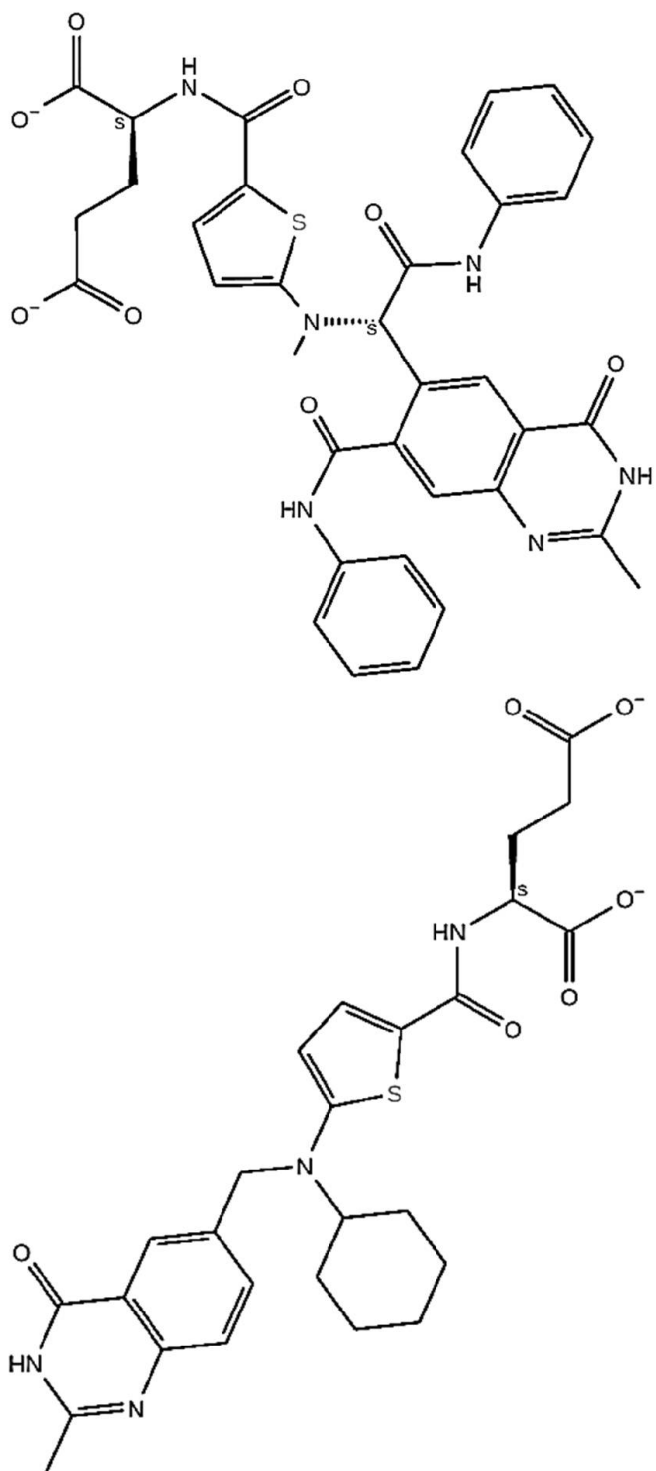
30

40

【 0 1 5 5】

50

【化 5 2 - 2 1】



【 0 1 5 6】

10

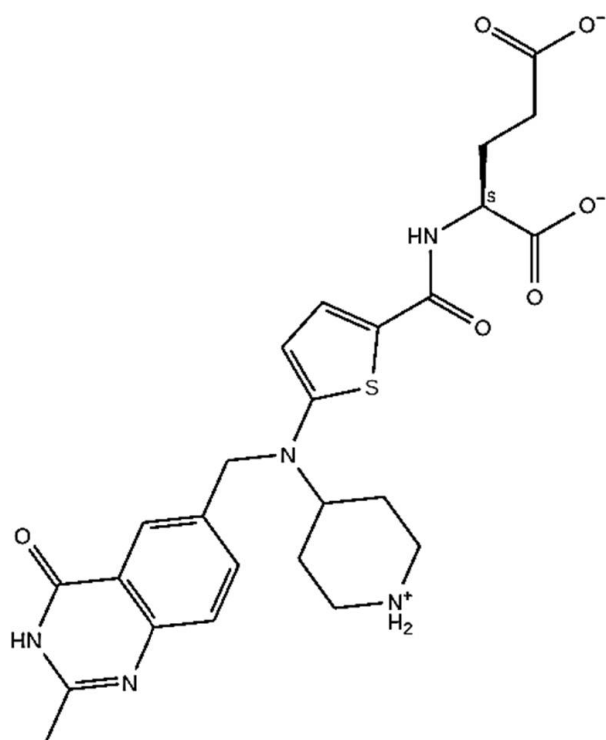
20

30

40

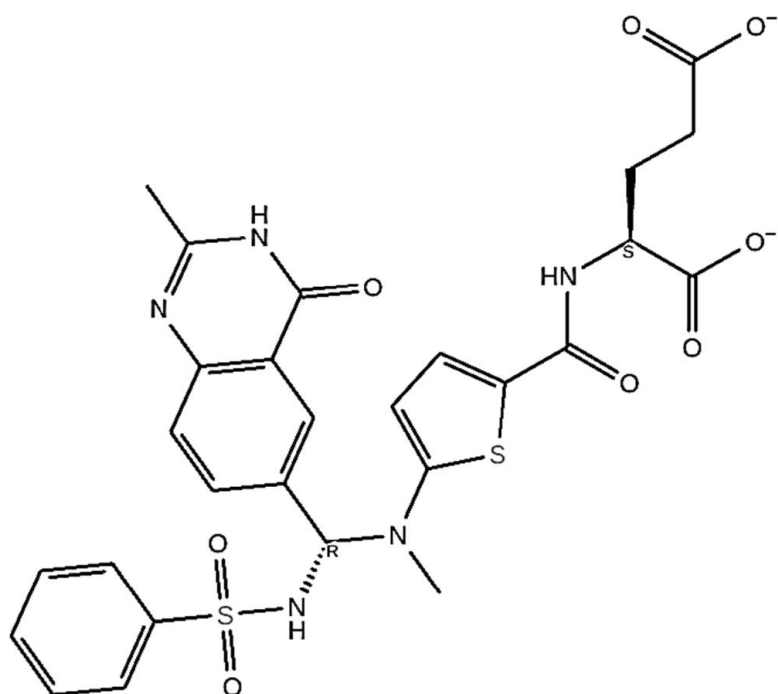
50

【化 5 2 - 2 2】



10

20



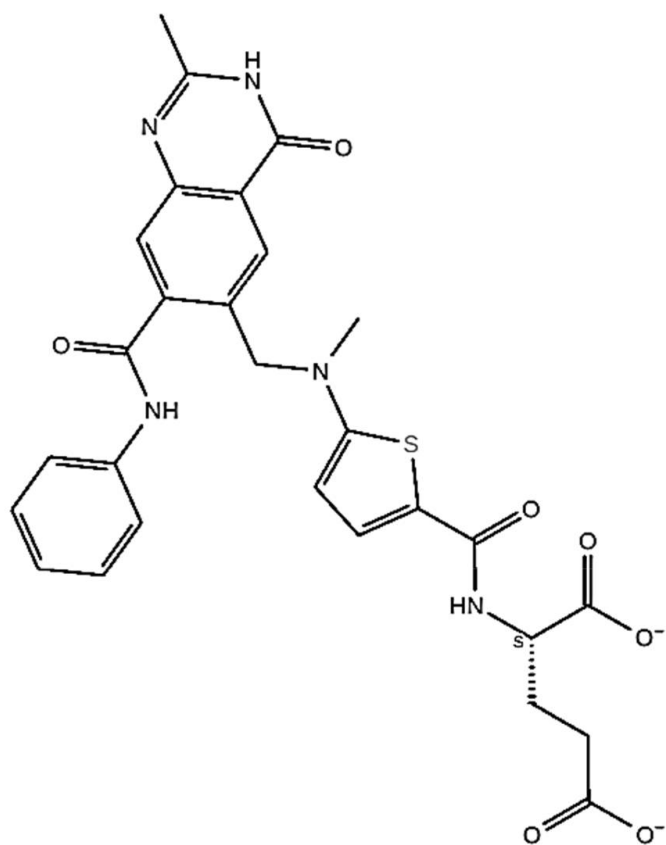
30

40

【 0 1 5 7】

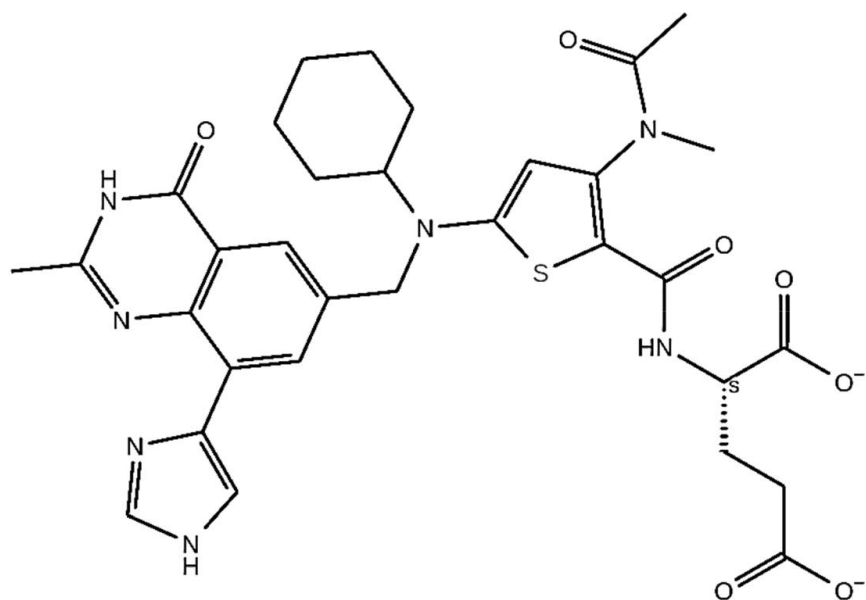
50

【化 5 2 - 2 3】



10

20



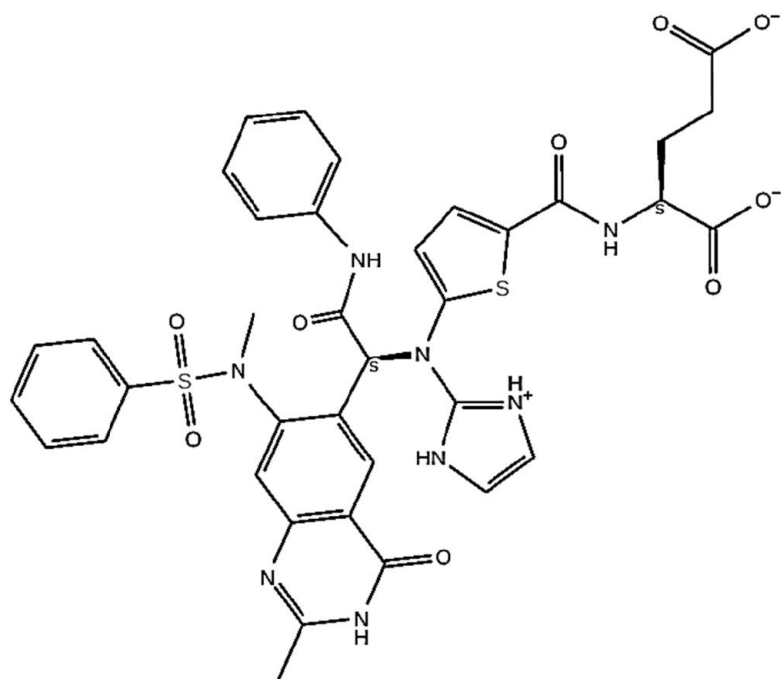
30

40

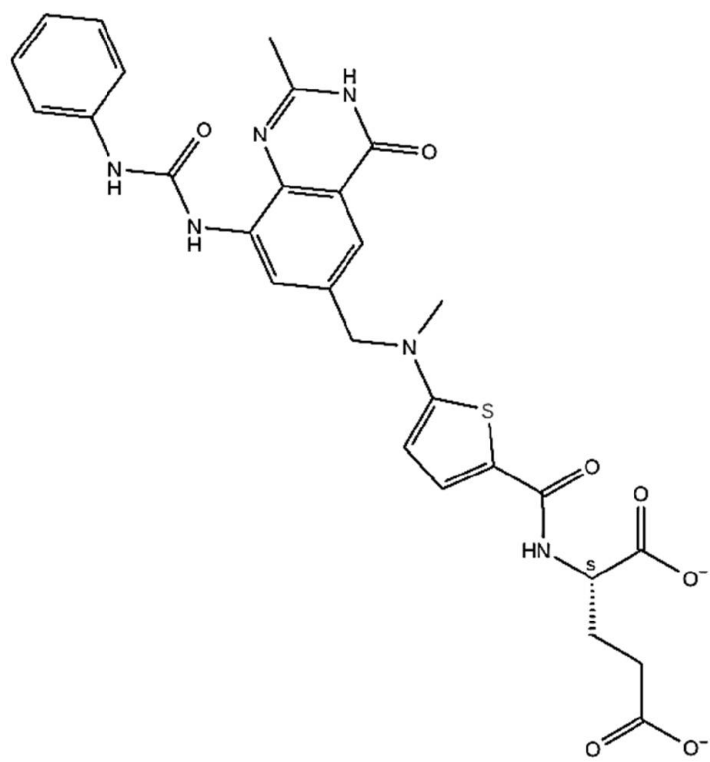
【 0 1 5 8】

50

【化 5 2 - 2 4】



10



20

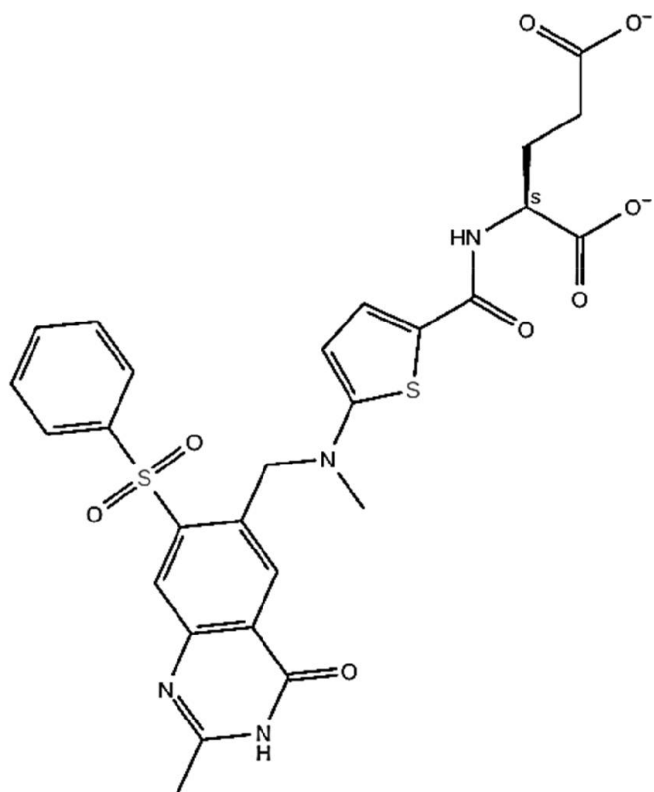
30

40

【 0 1 5 9】

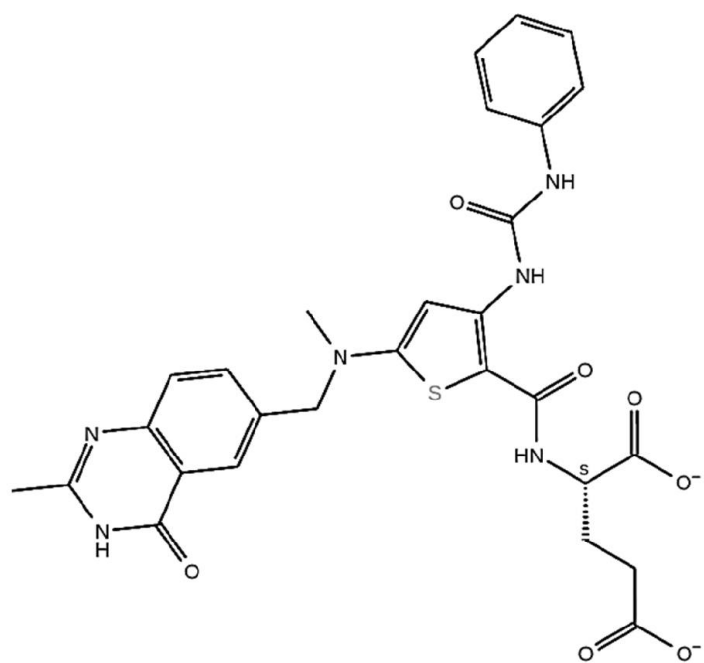
50

【化 5 2 - 2 5】



10

20



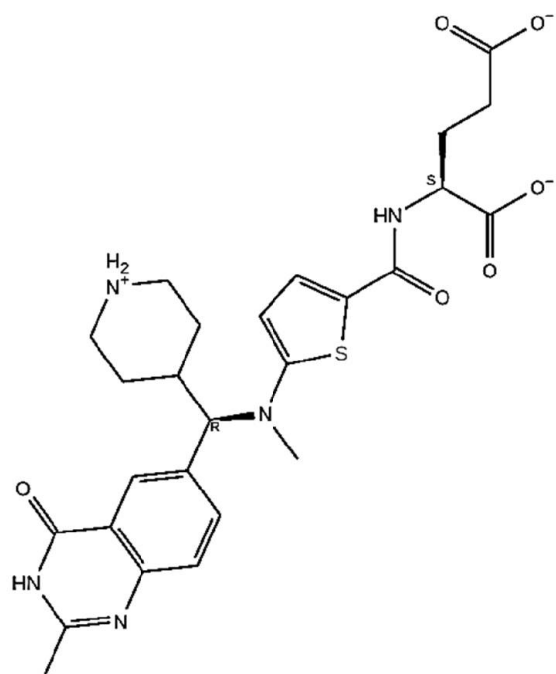
30

40

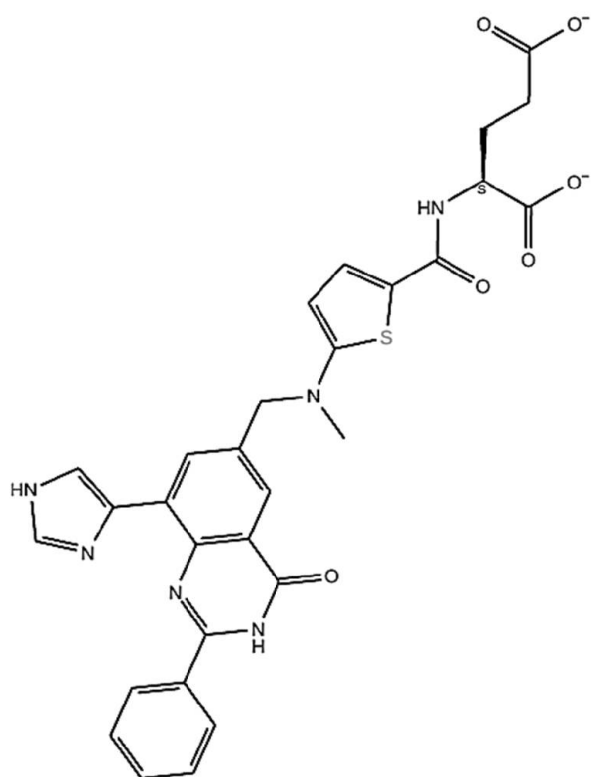
【 0 1 6 0】

50

【化 5 2 - 2 6】



10



20

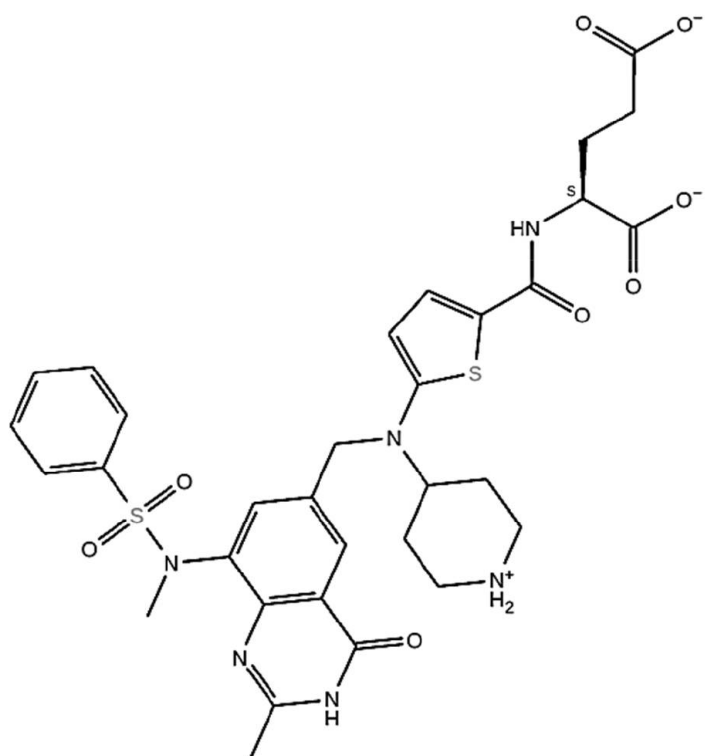
30

40

【 0 1 6 1】

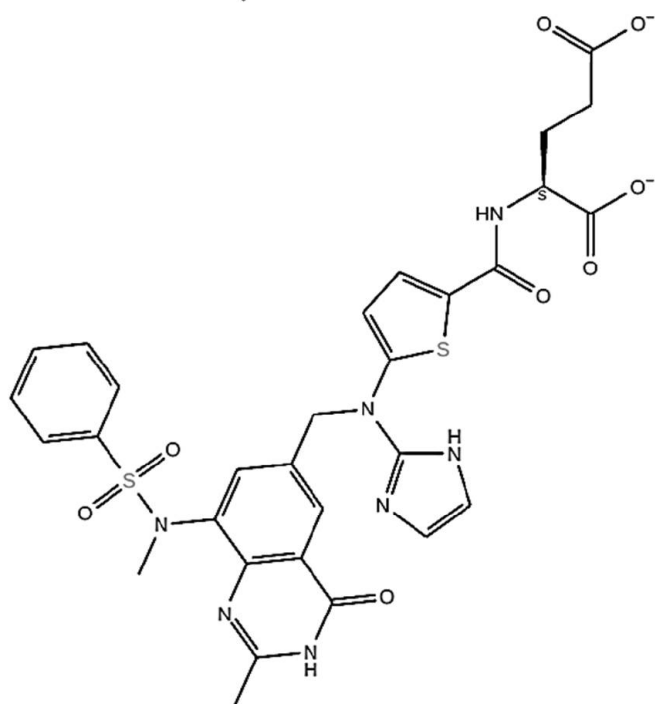
50

【化 5 2 - 2 7】



10

20



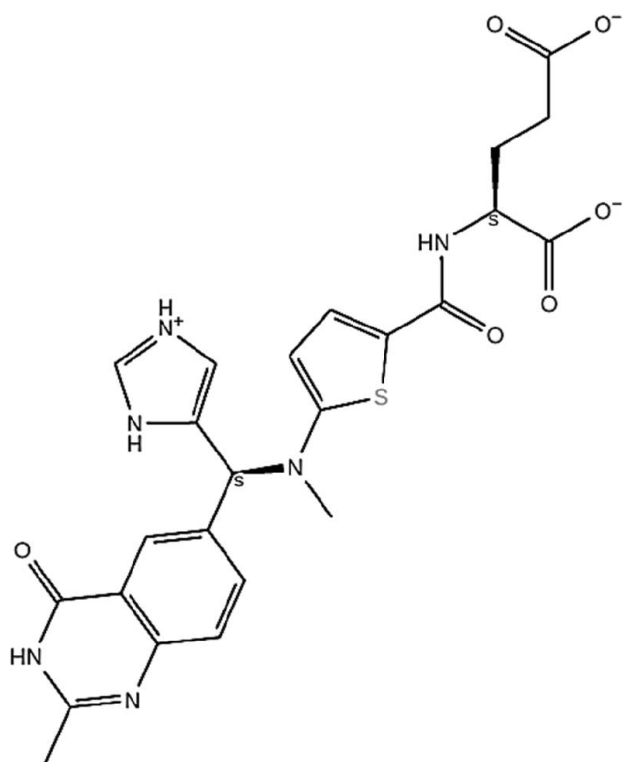
30

40

【 0 1 6 2】

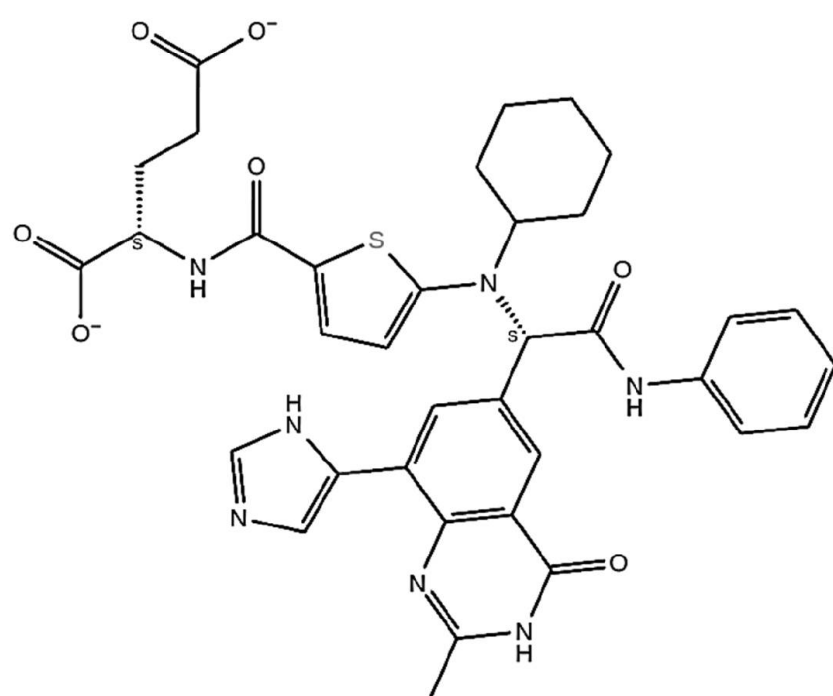
50

【化 5 2 - 2 8】



10

20



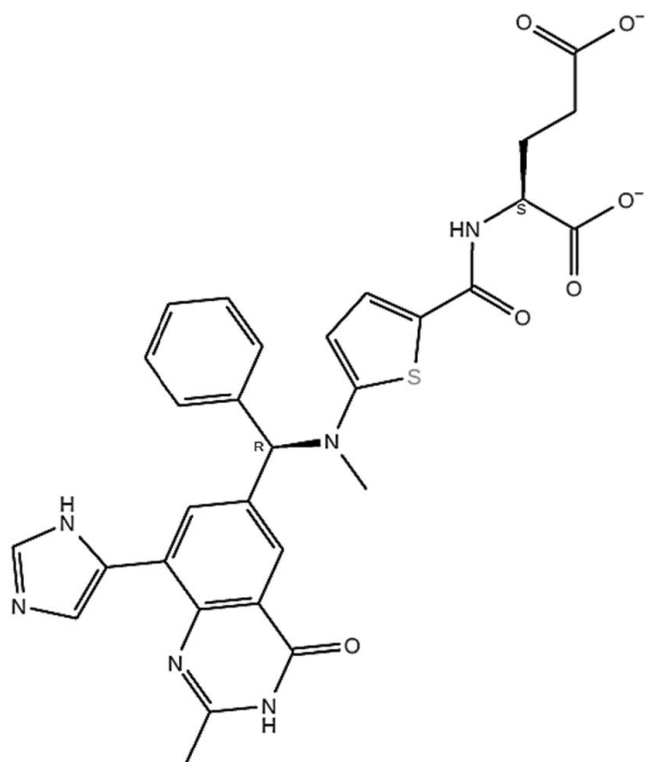
30

40

【 0 1 6 3】

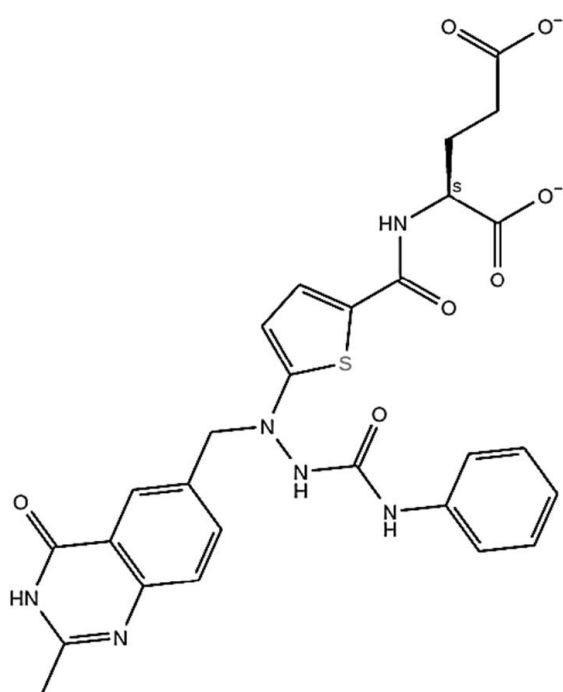
50

【化 5 2 - 2 9】



10

20



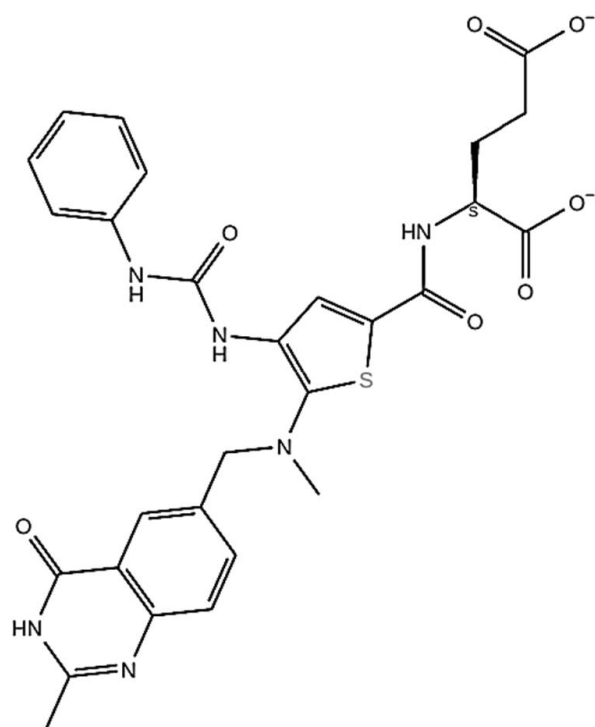
30

40

【 0 1 6 4】

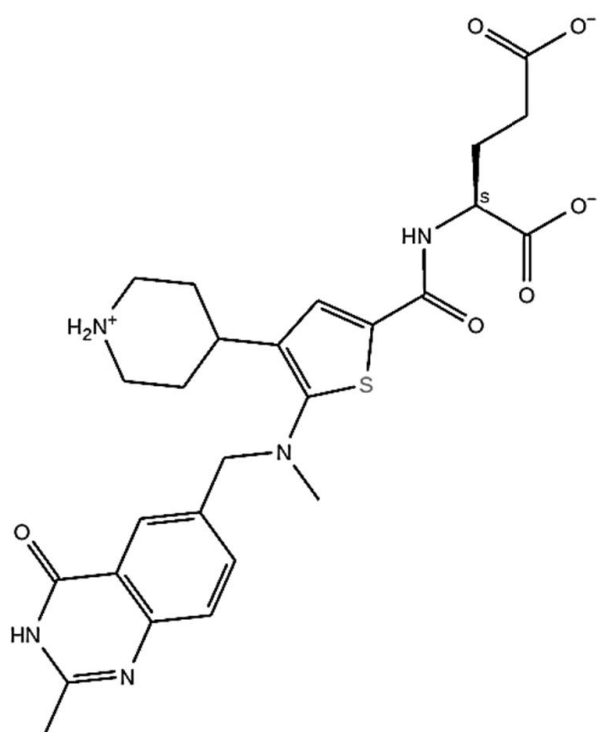
50

【化 5 2 - 3 0】



10

20



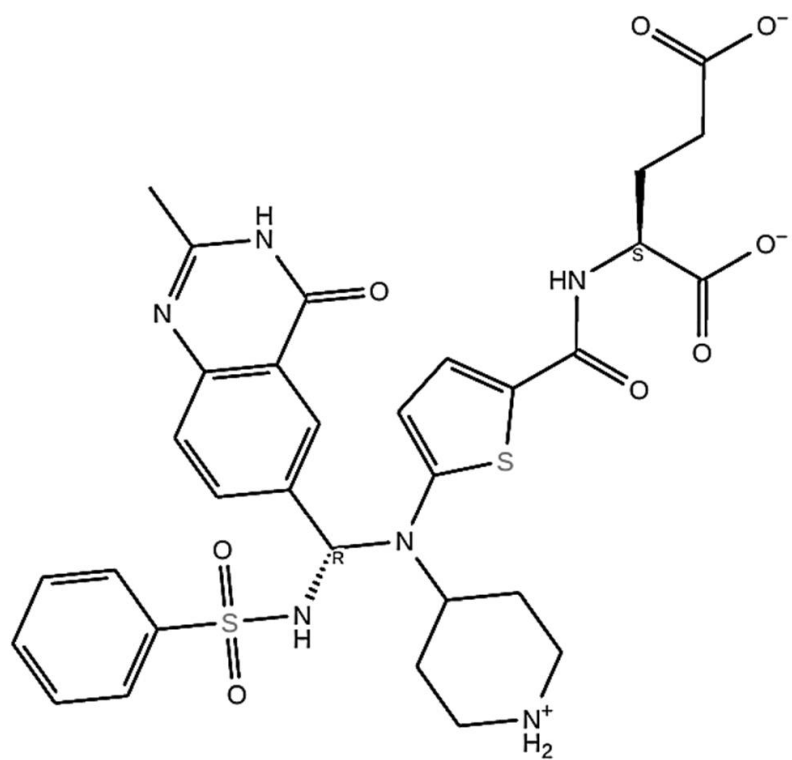
30

40

【 0 1 6 5】

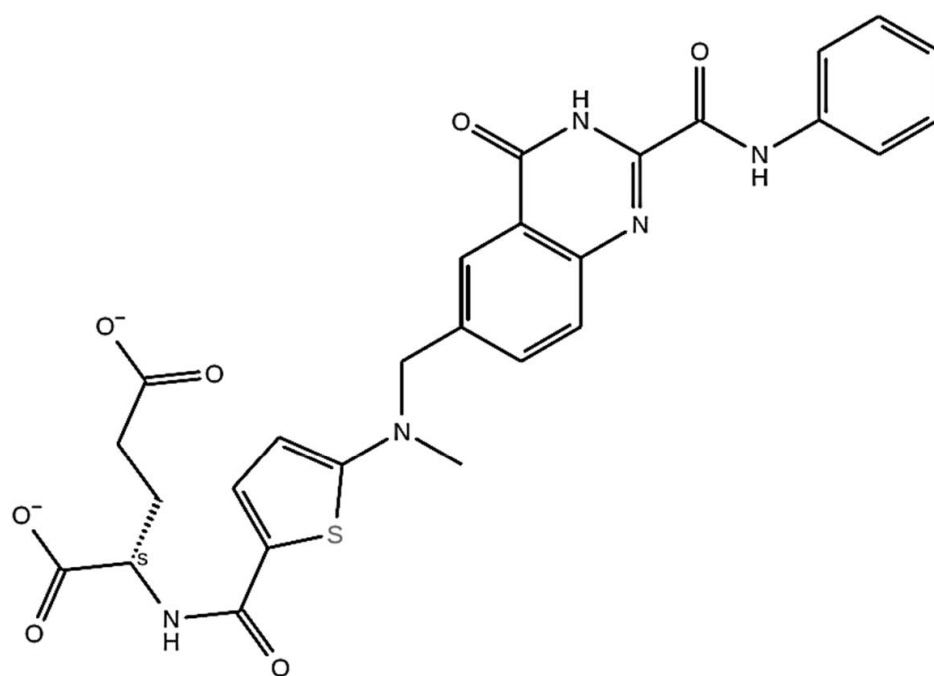
50

【化 5 2 - 3 1】



10

20



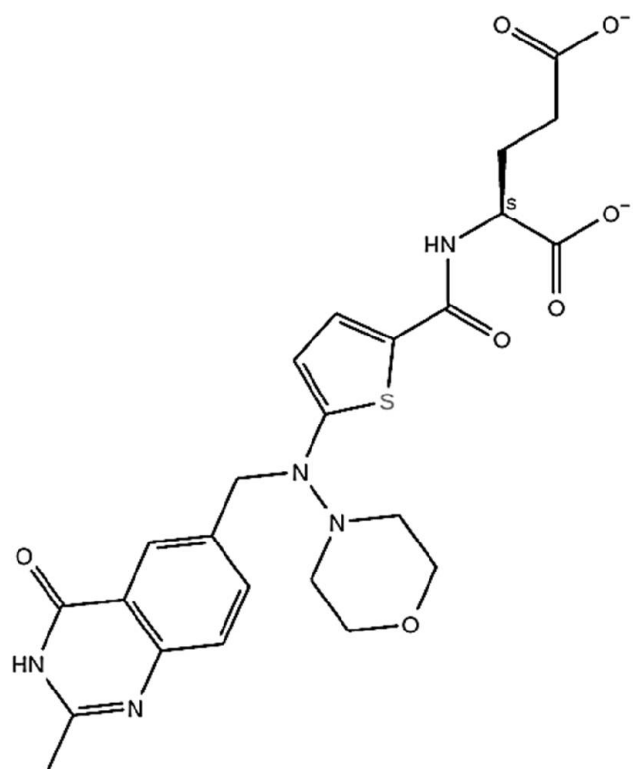
30

40

【 0 1 6 6】

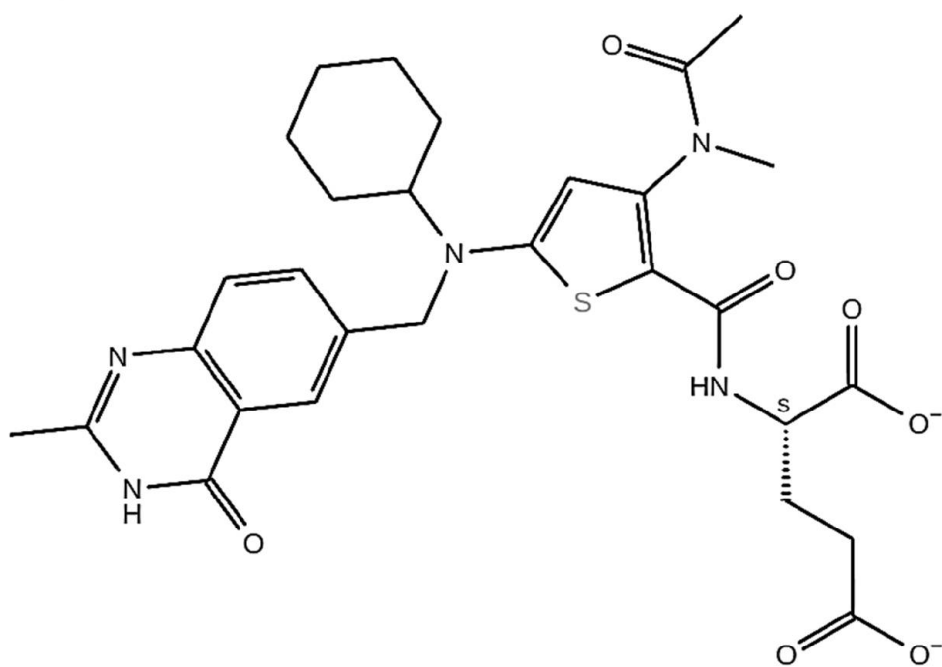
50

【化 5 2 - 3 2】



10

20



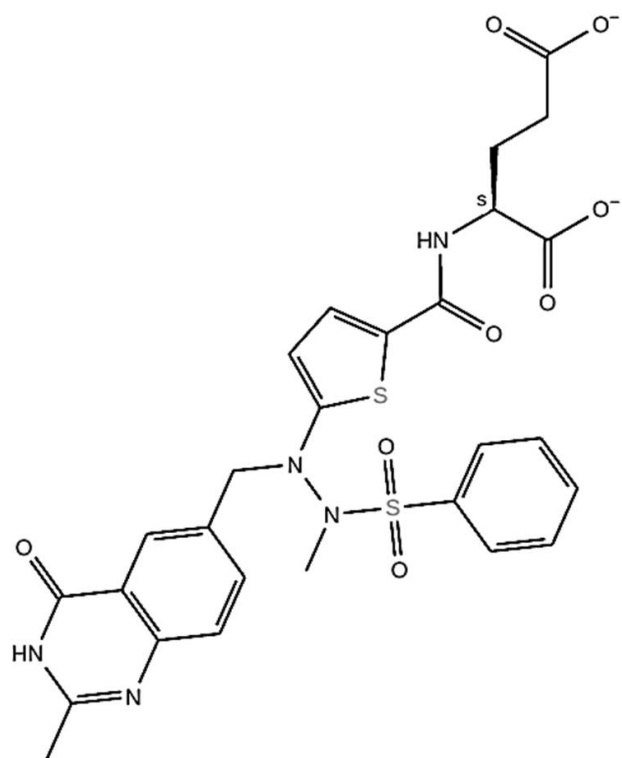
30

40

【 0 1 6 7】

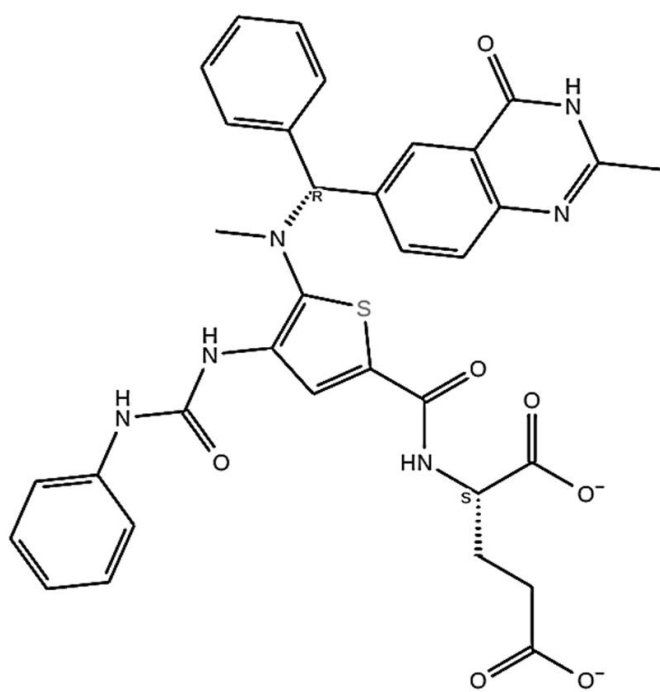
50

【化 5 2 - 3 3】



10

20



30

40

【 0 1 6 8】

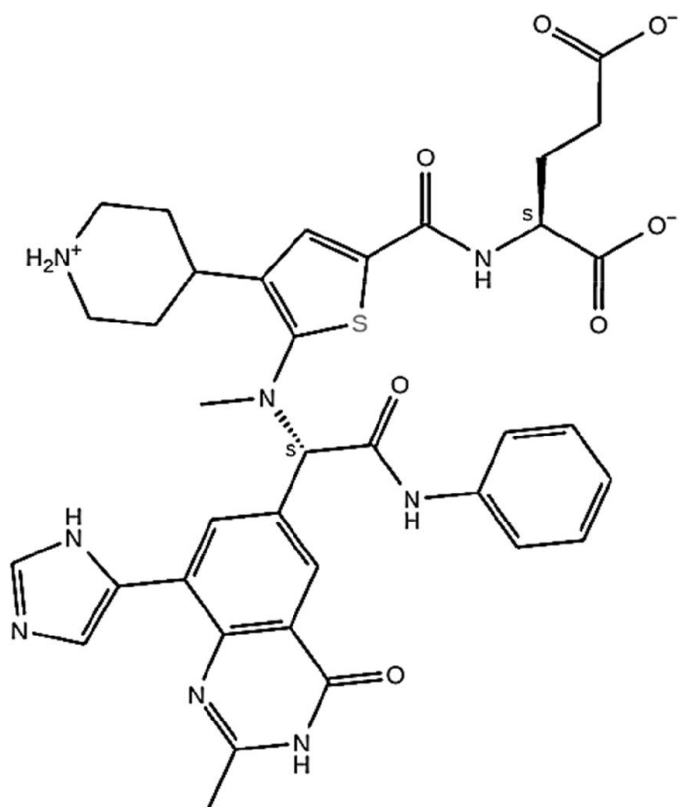
50

10



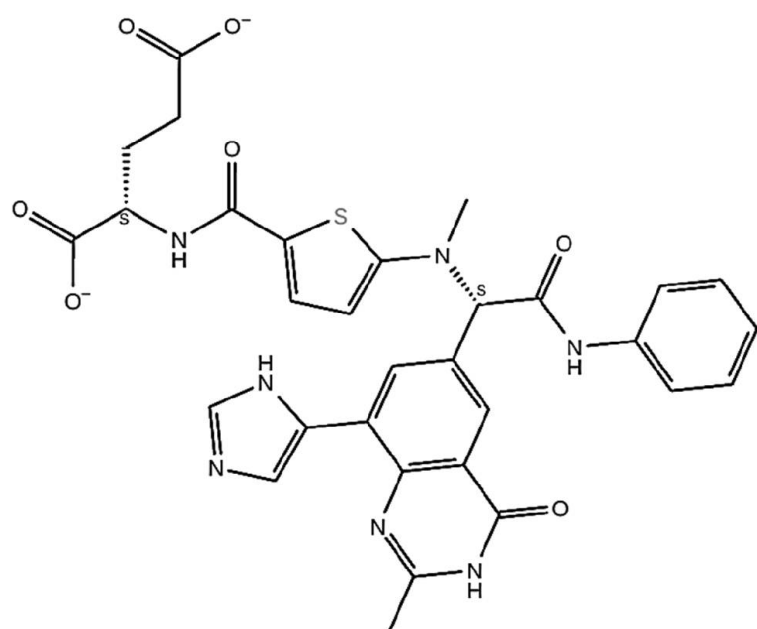
40

【化 5 2 - 3 5】



10

20



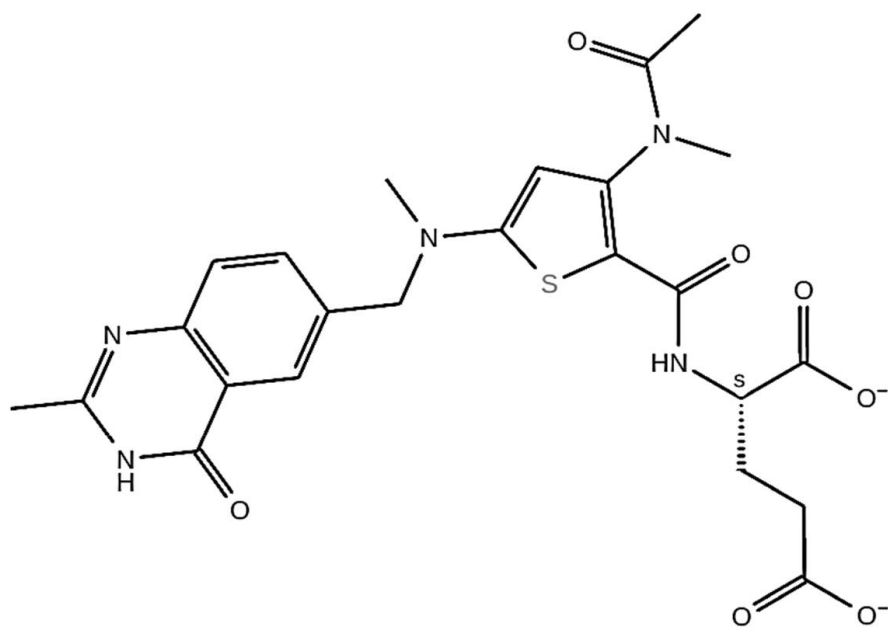
30

40

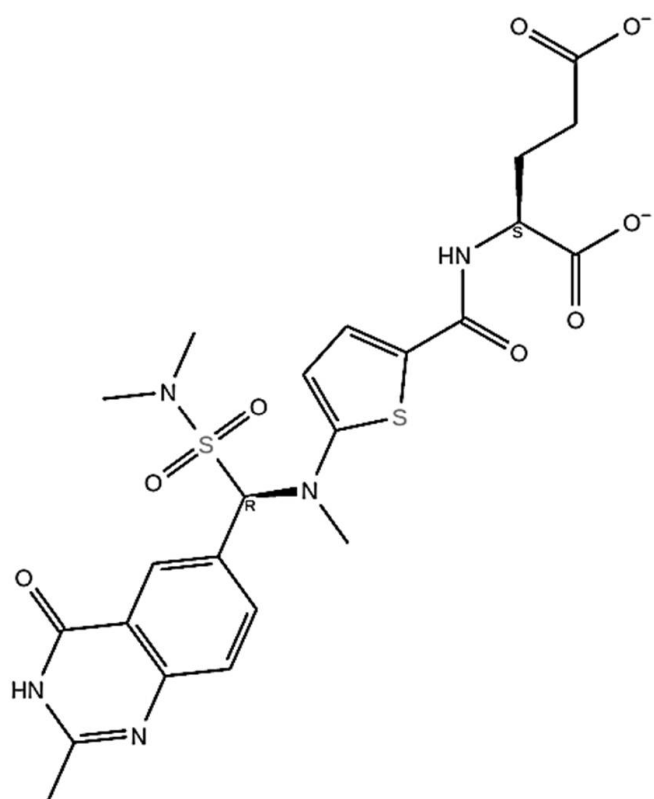
【 0 1 7 0】

50

【化 5 2 - 3 6】



10



20

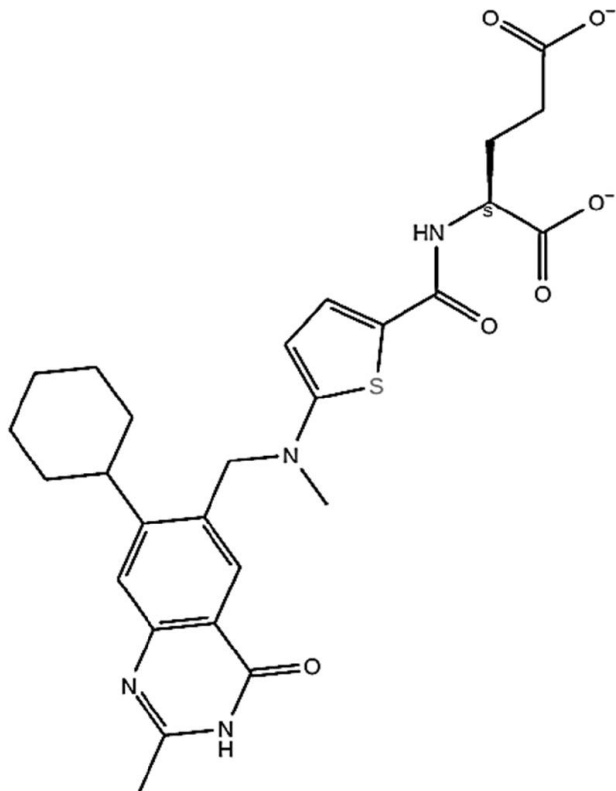
30

40

【 0 1 7 1】

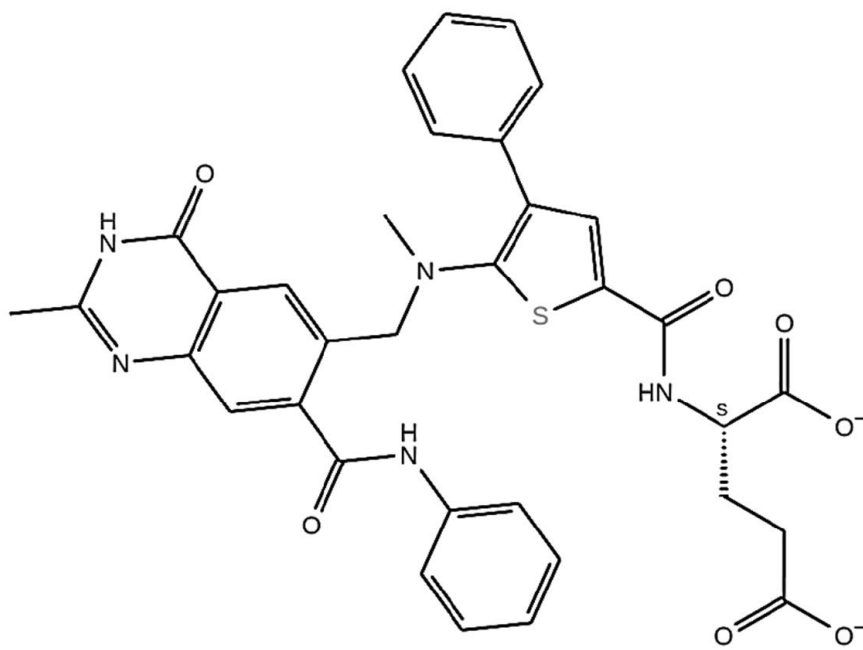
50

【化 5 2 - 3 7】



10

20



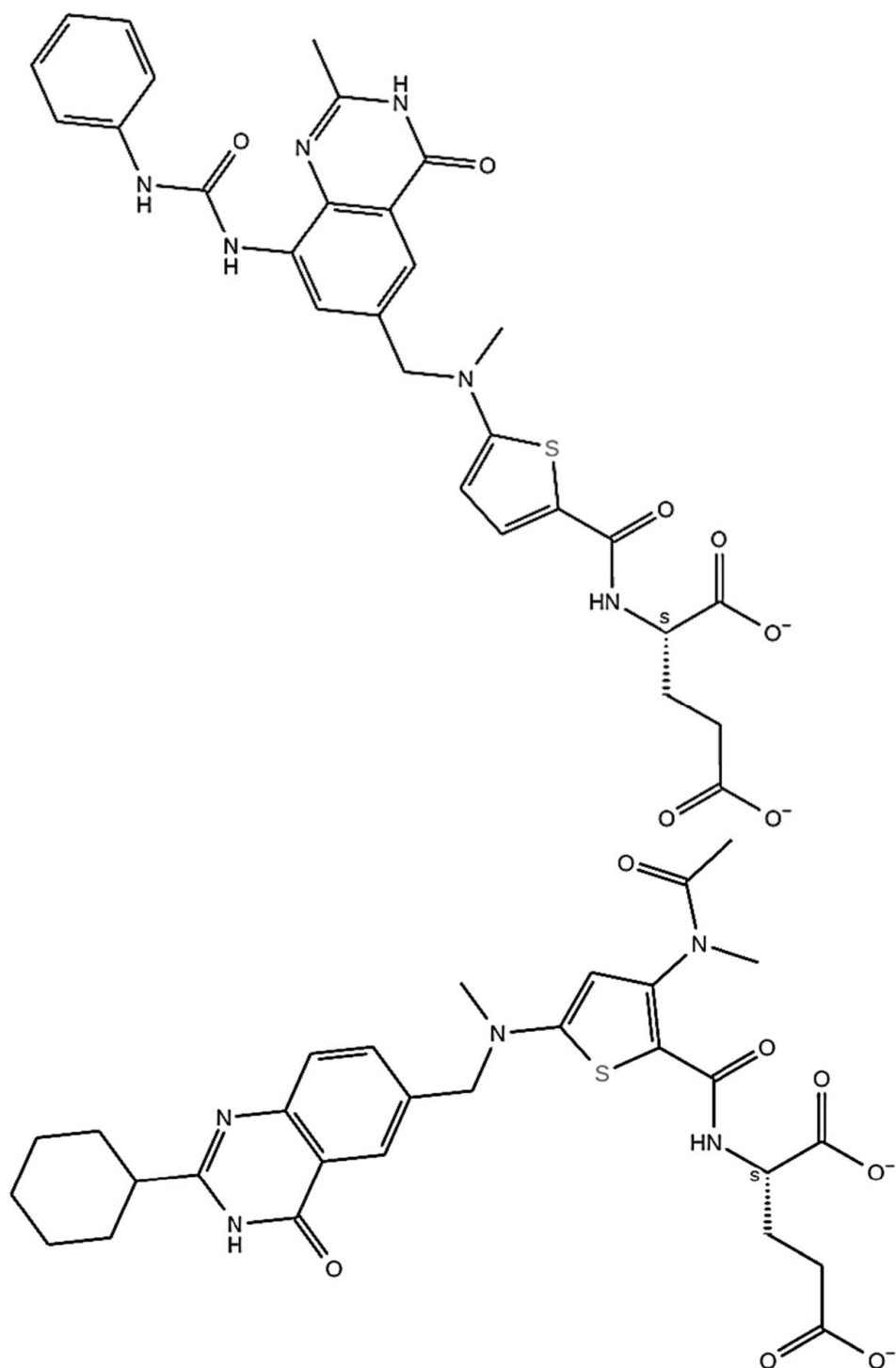
30

40

【 0 1 7 2】

50

【化 5 2 - 3 8】



【 0 1 7 3】

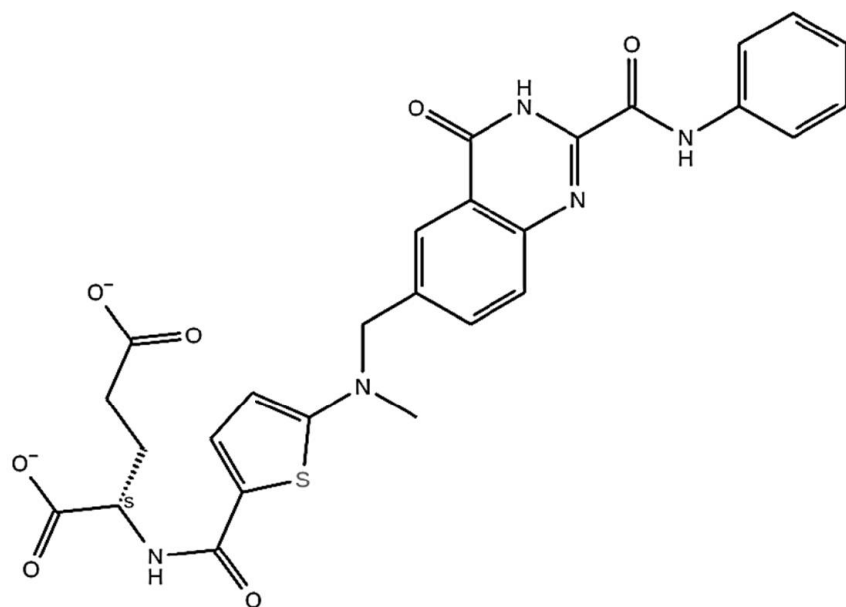
10



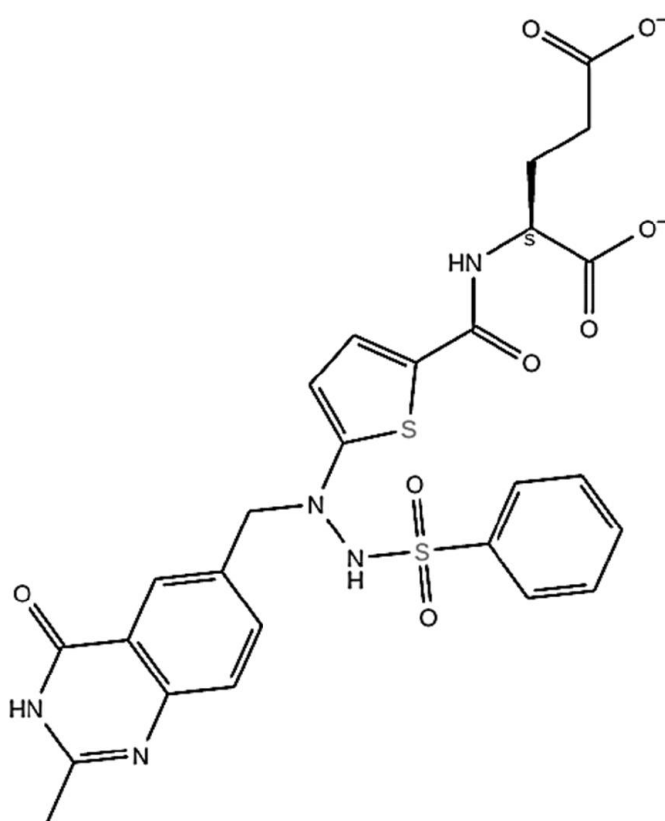
40

50

【化 5 2 - 4 0】



10



20

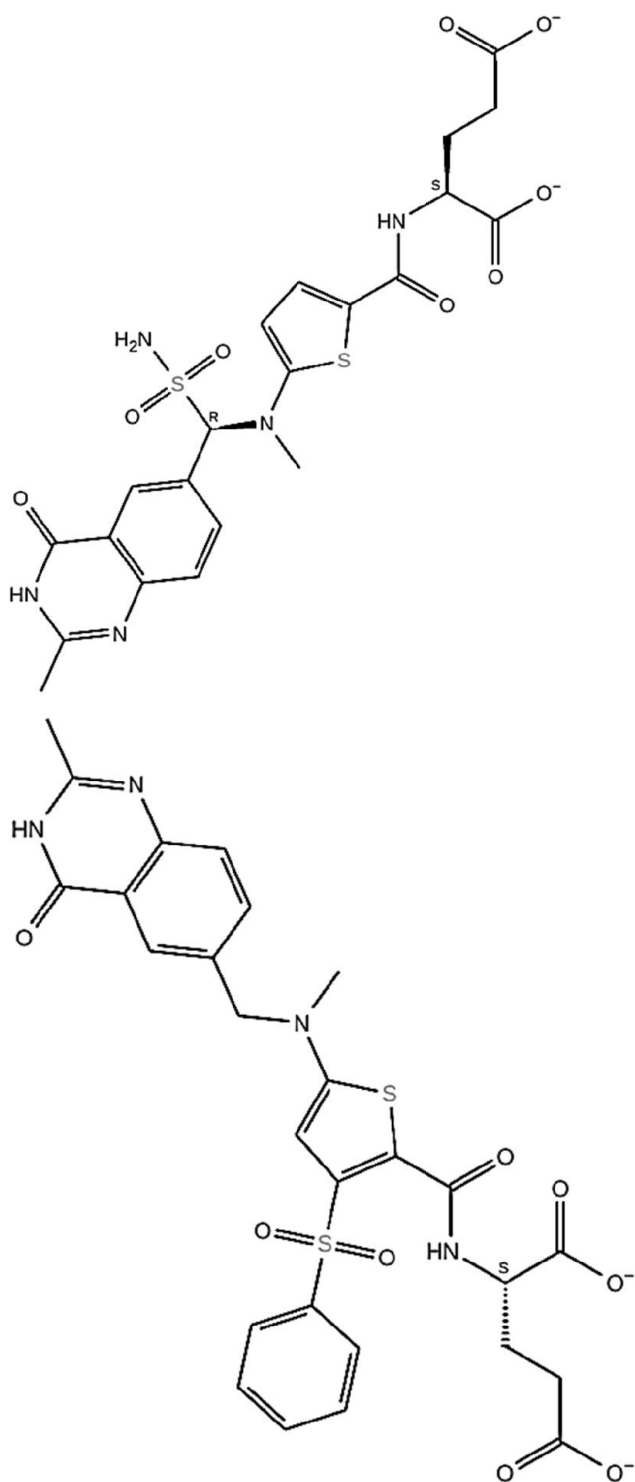
30

40

【 0 1 7 5】

50

【化 5 2 - 4 1】



10

20

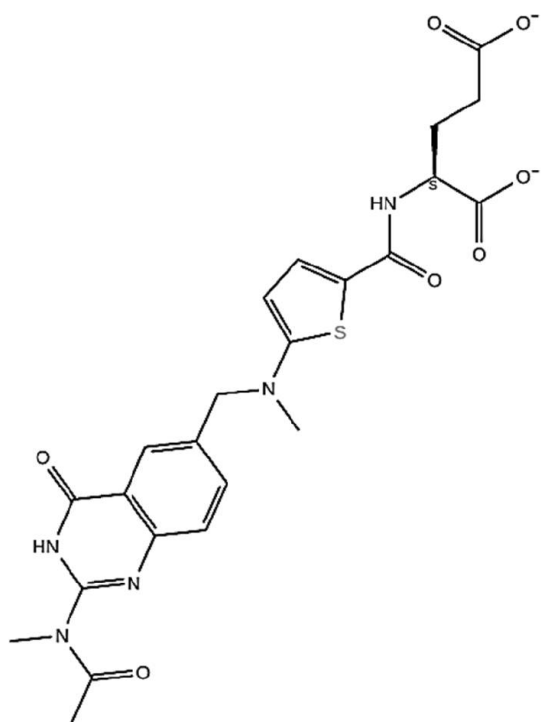
30

40

【 0 1 7 6】

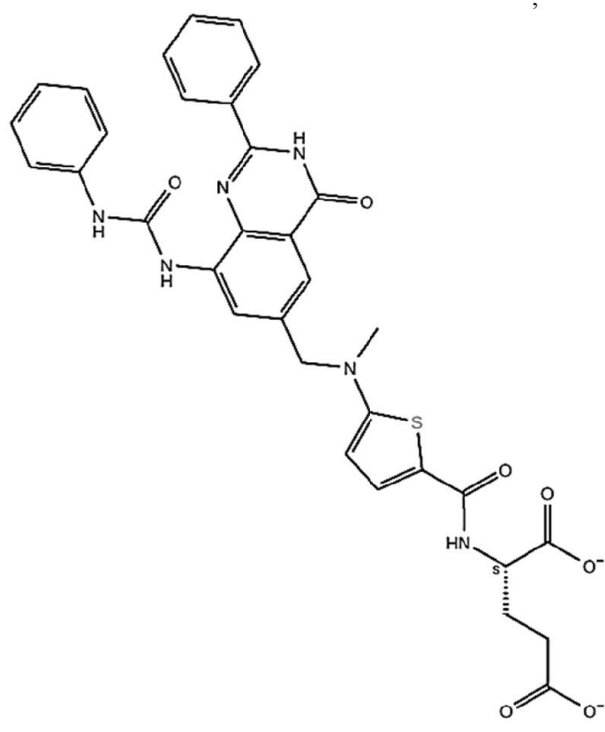
50

【化 5 2 - 4 2】



10

20



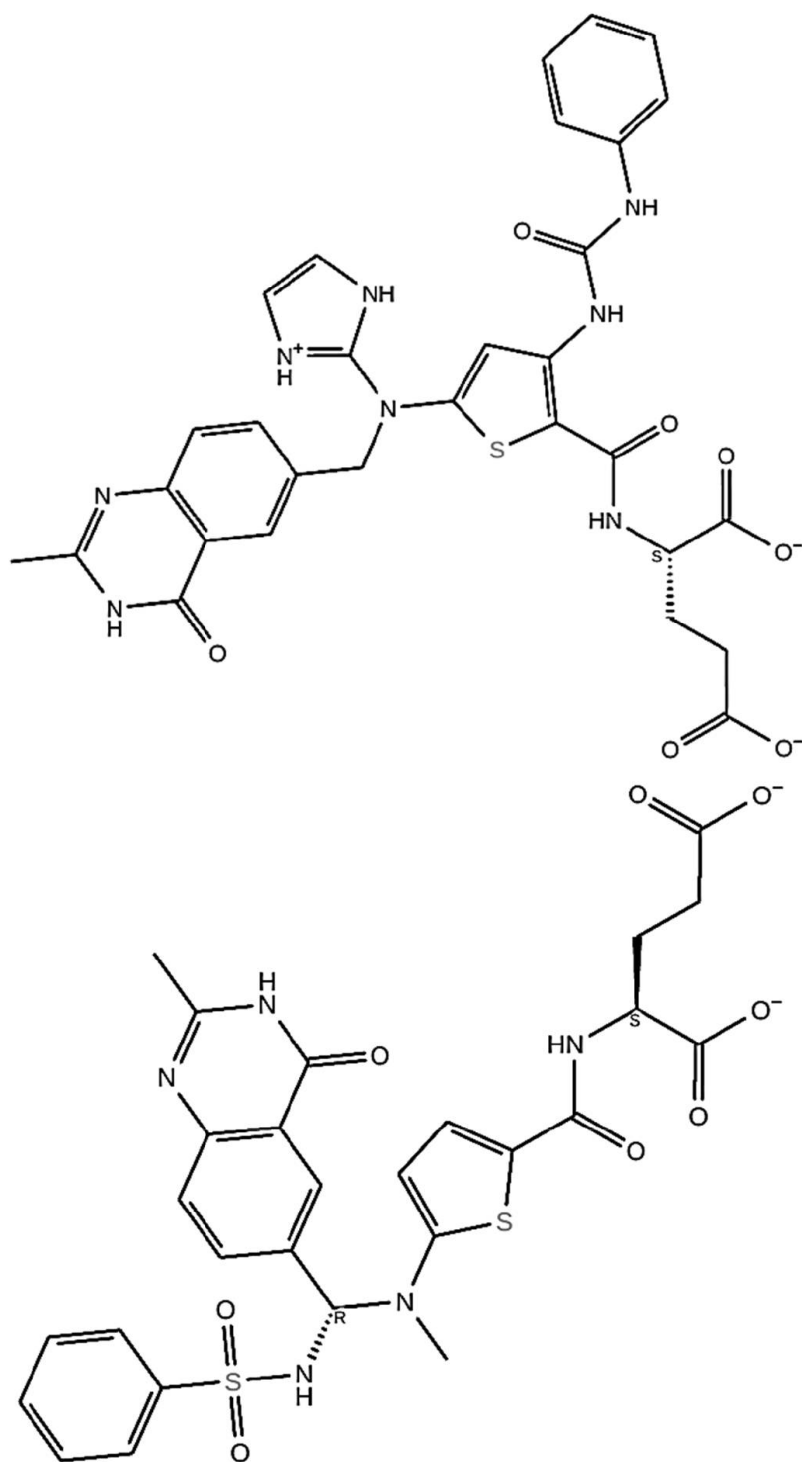
30

40

【 0 1 7 7】

50

【化 5 2 - 4 3】



10

20

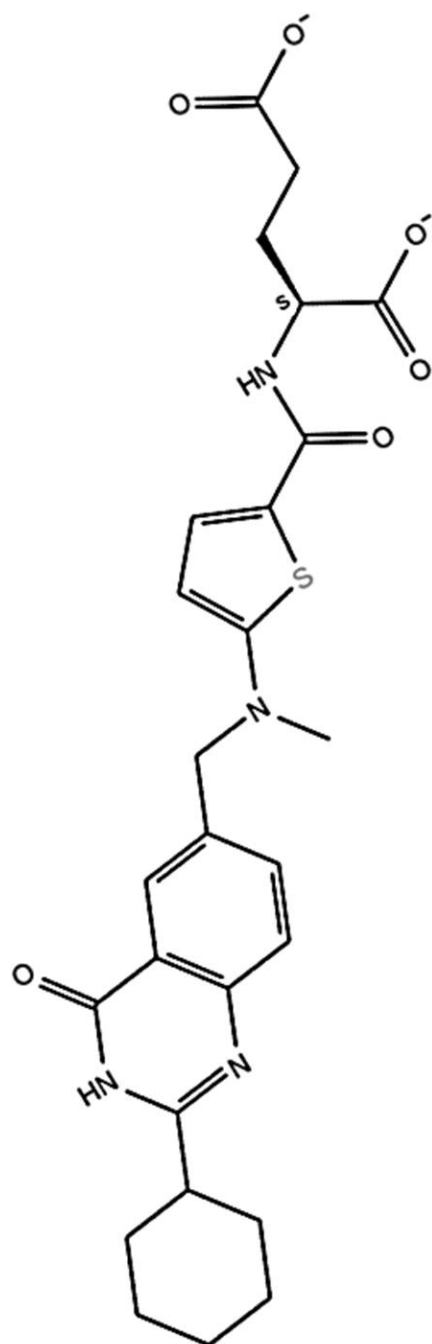
30

40

【 0 1 7 8】

50

【化 5 2 - 4 4】

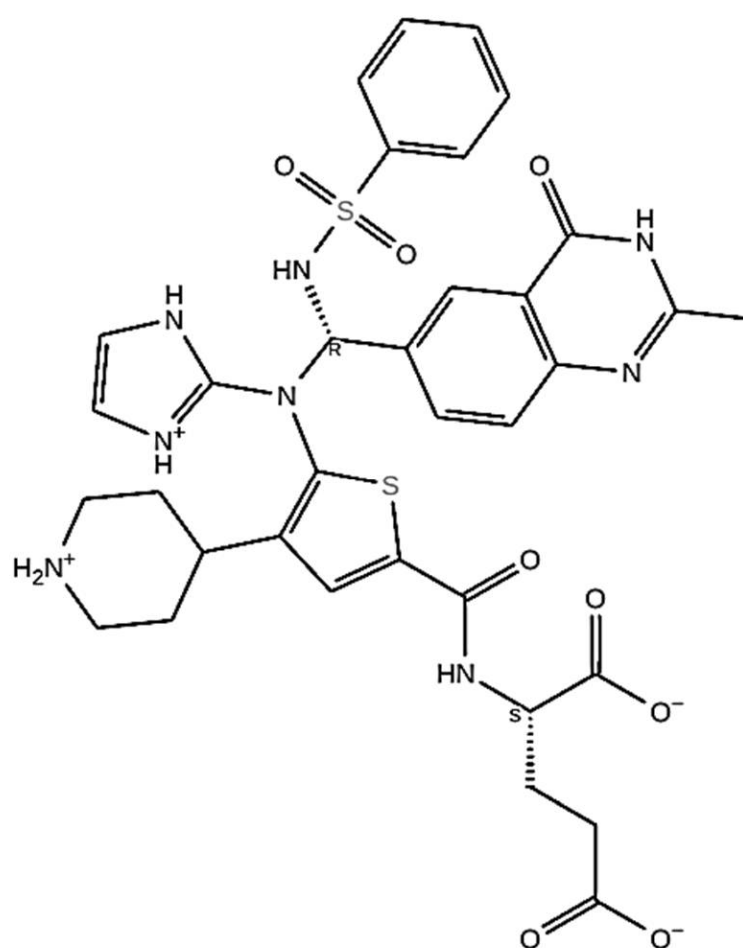


10

20

30

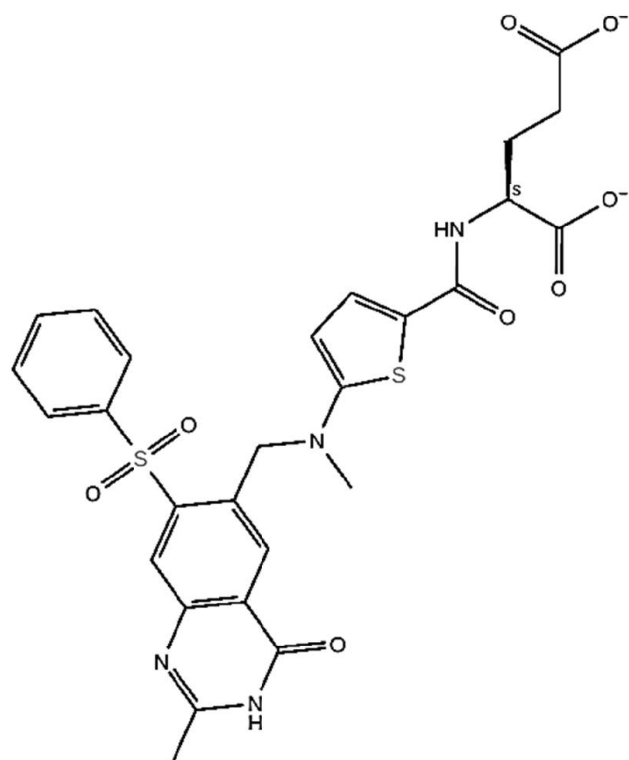
【 0 1 7 9】



40

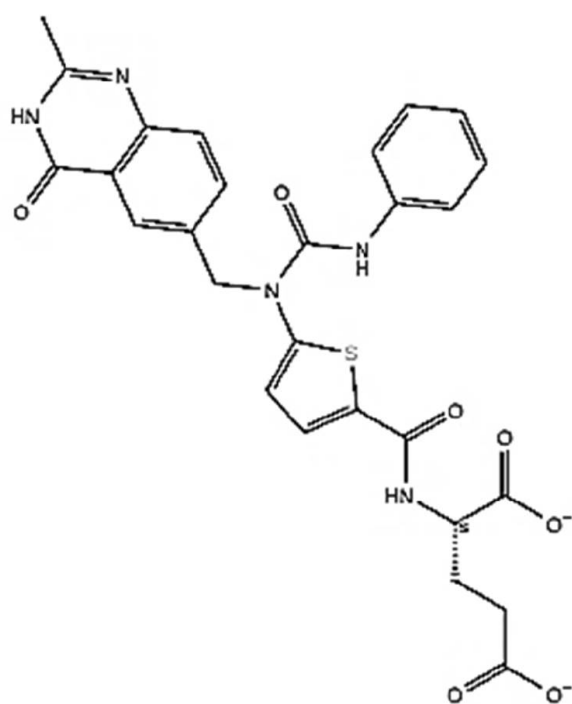
50

【化 5 2 - 4 5】



10

20



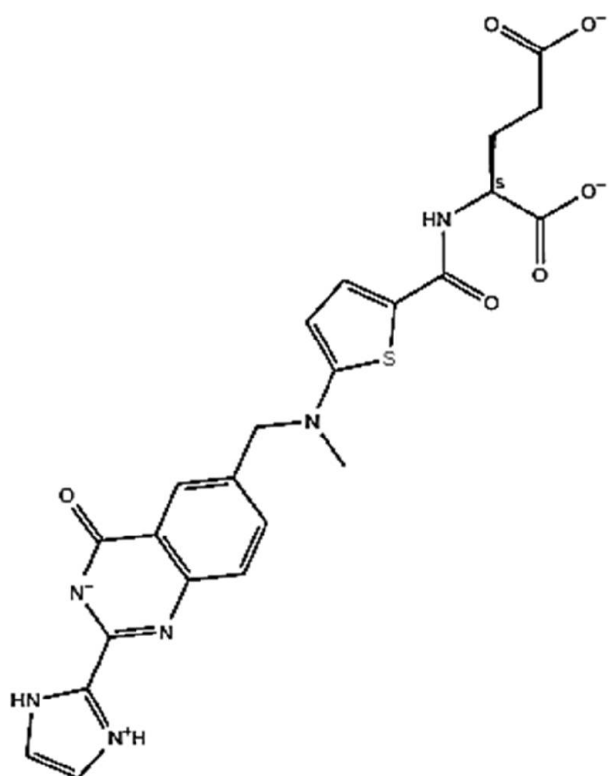
30

40

【 0 1 8 0】

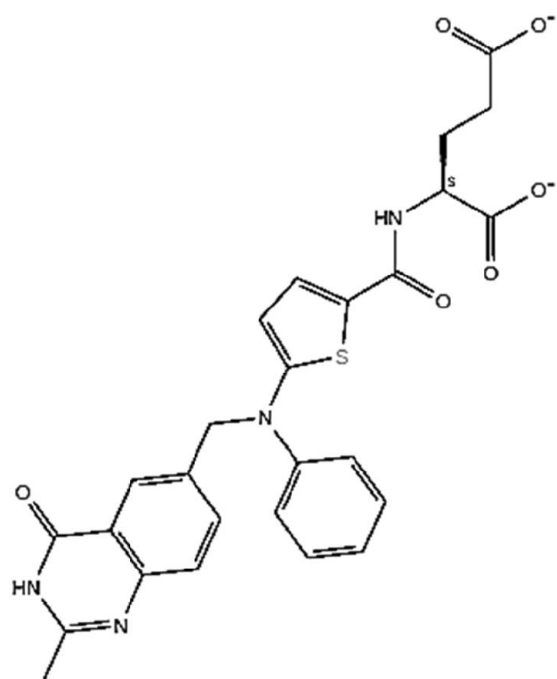
50

【化 5 2 - 4 6】



10

20



30

40

【 0 1 8 1】

50

10



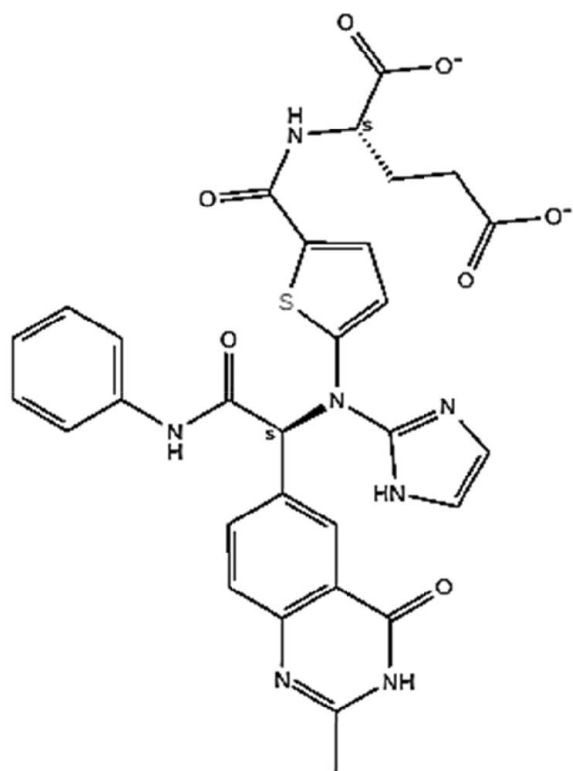
40

10

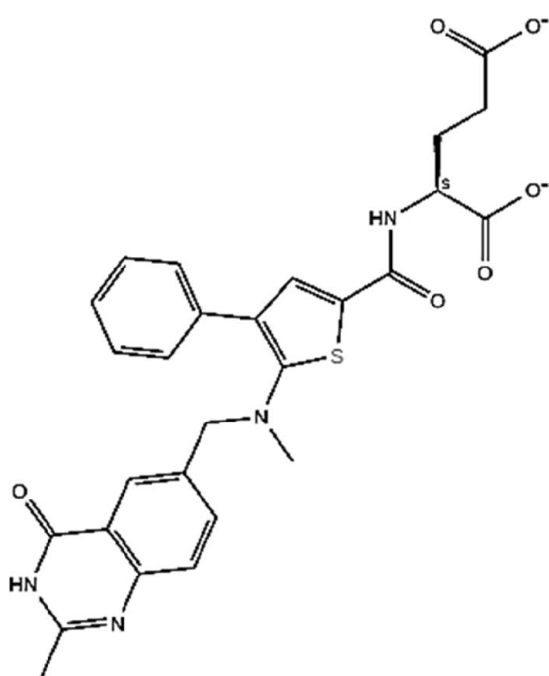


50

10



20

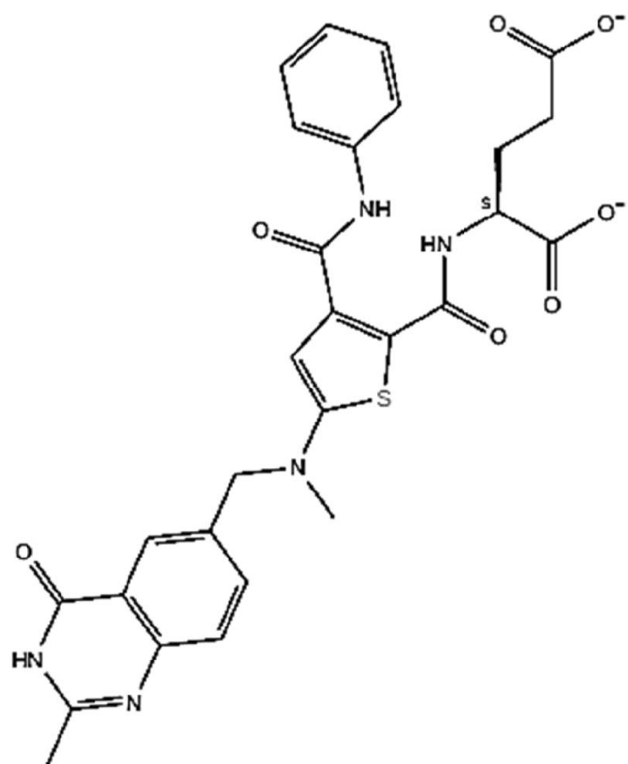


30

40

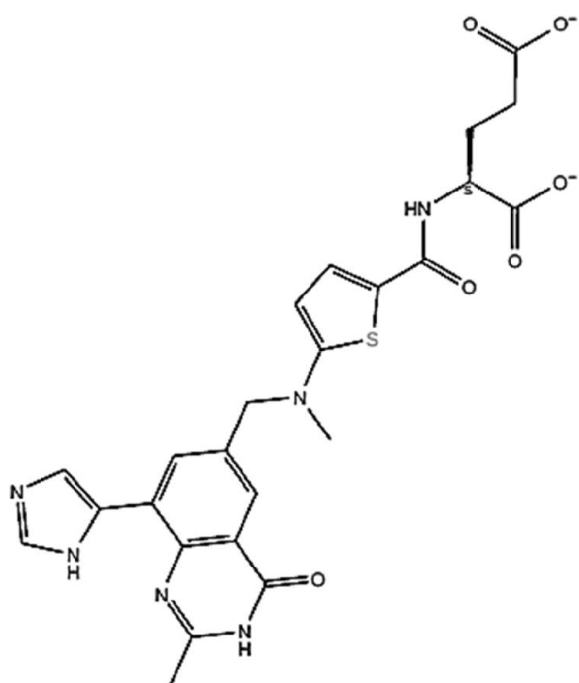
【 0 1 8 4 】

【化 5 2 - 5 0】



10

20



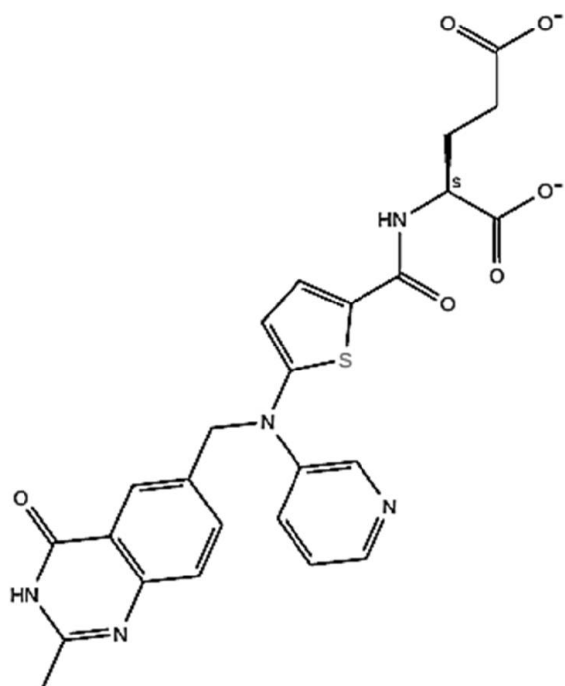
30

40

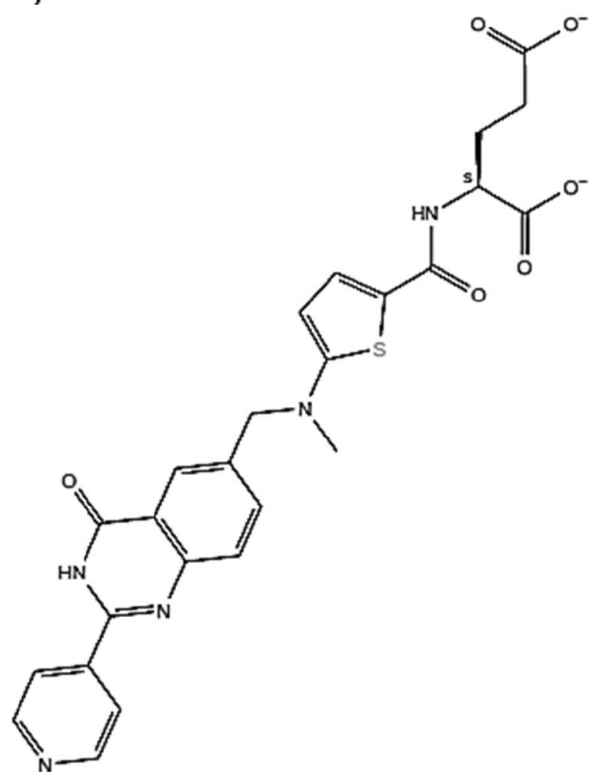
【 0 1 8 5】

50

【化 5 2 - 5 1】



10



20

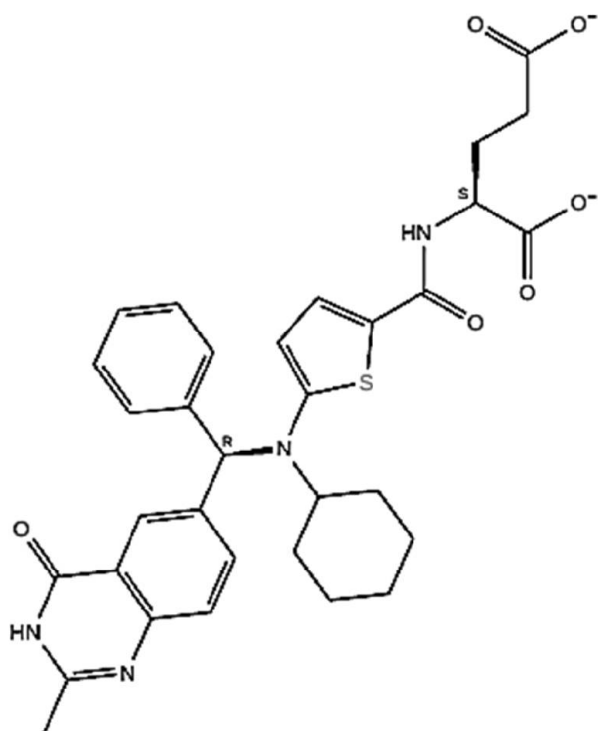
30

40

【 0 1 8 6】

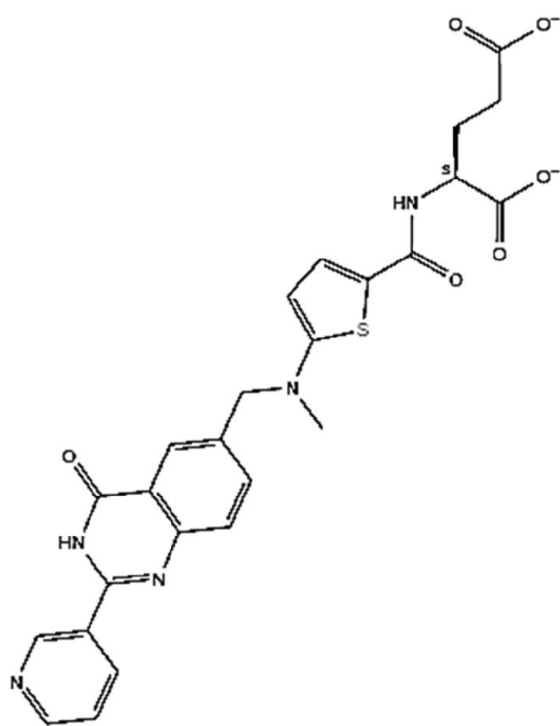
50

【化 5 2 - 5 2】



10

20



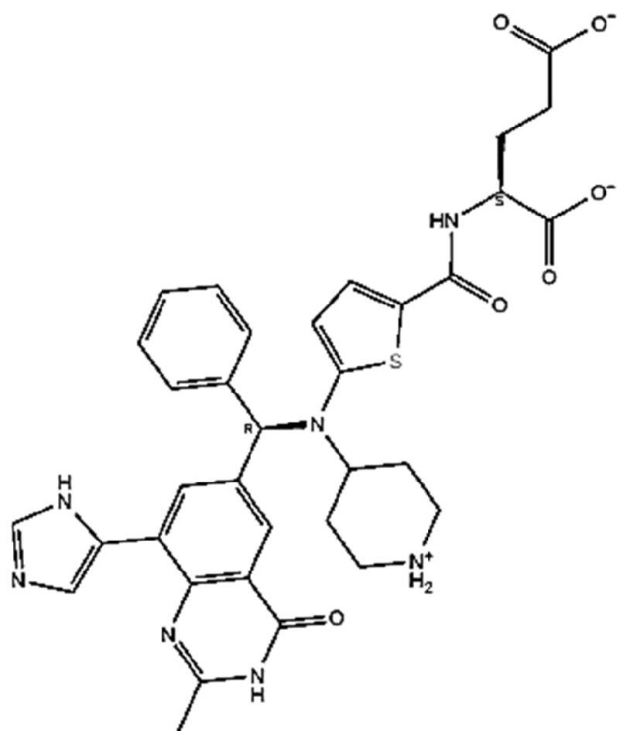
30

40

【 0 1 8 7】

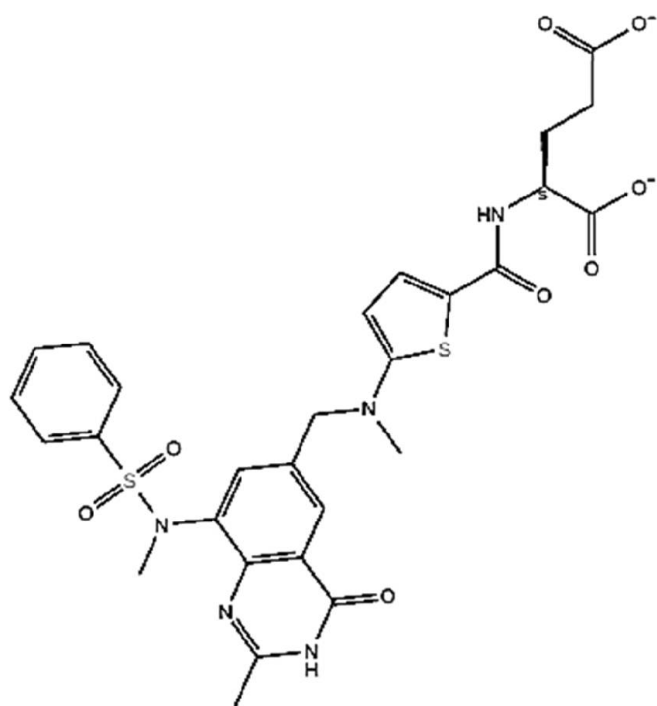
50

【化 5 2 - 5 3】



10

20



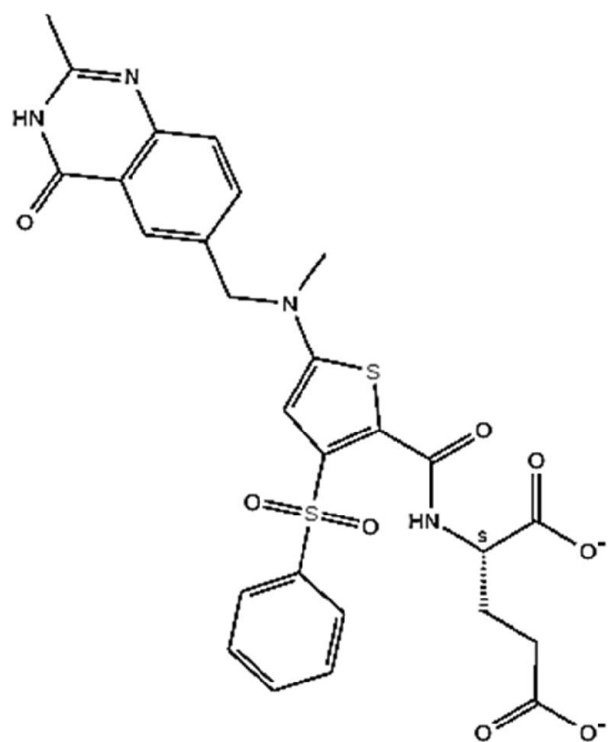
30

40

【 0 1 8 8】

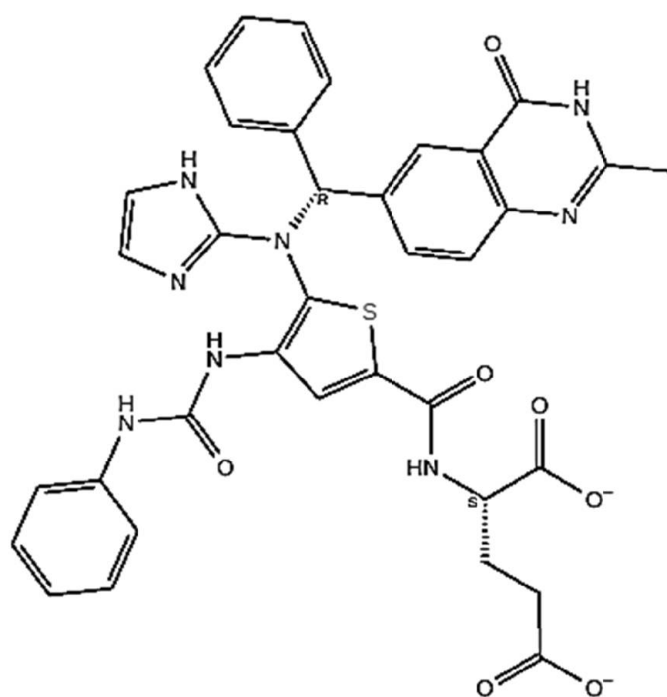
50

【化 5 2 - 5 4】



10

20



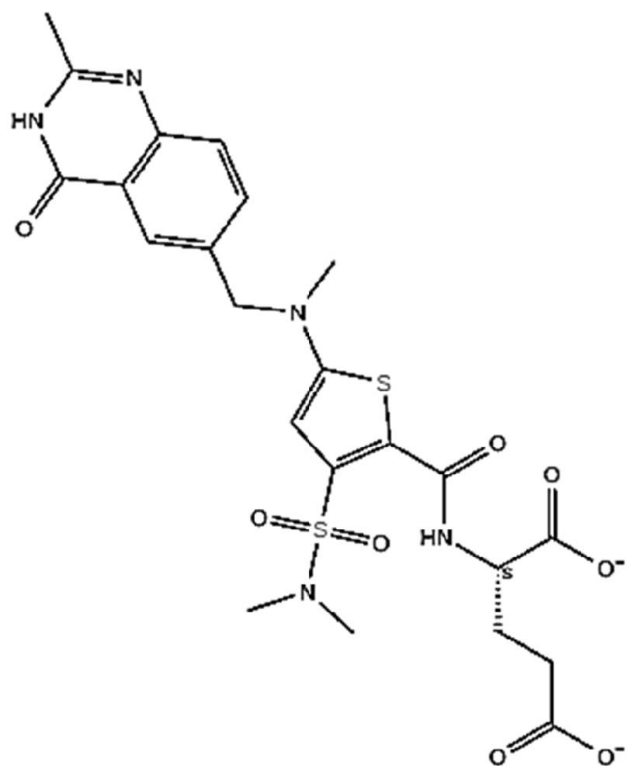
30

40

【 0 1 8 9】

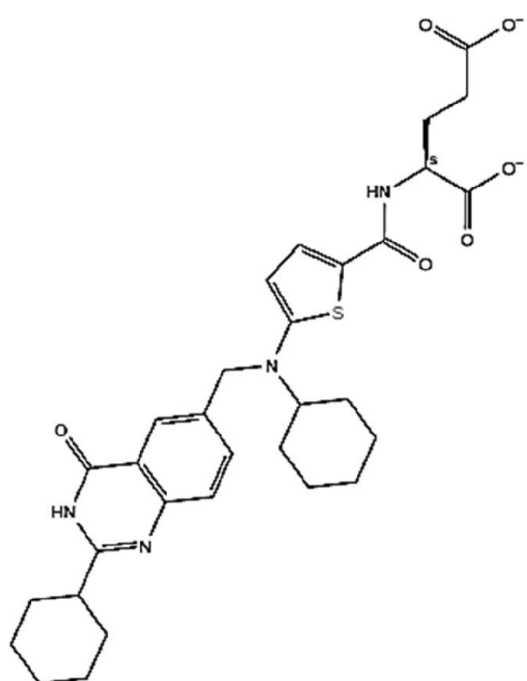
50

【化 5 2 - 5 5】



10

20



30

40

【 0 1 9 0】

50

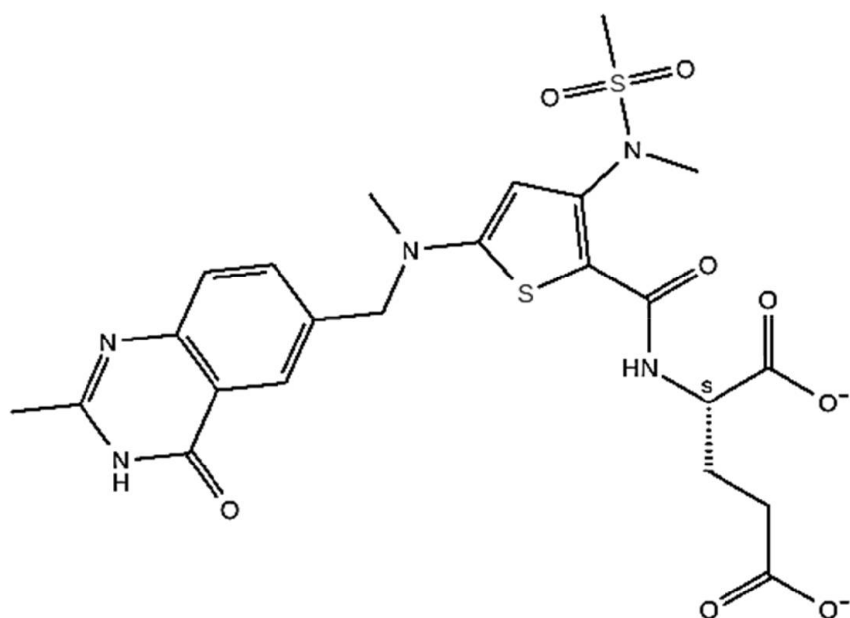
10



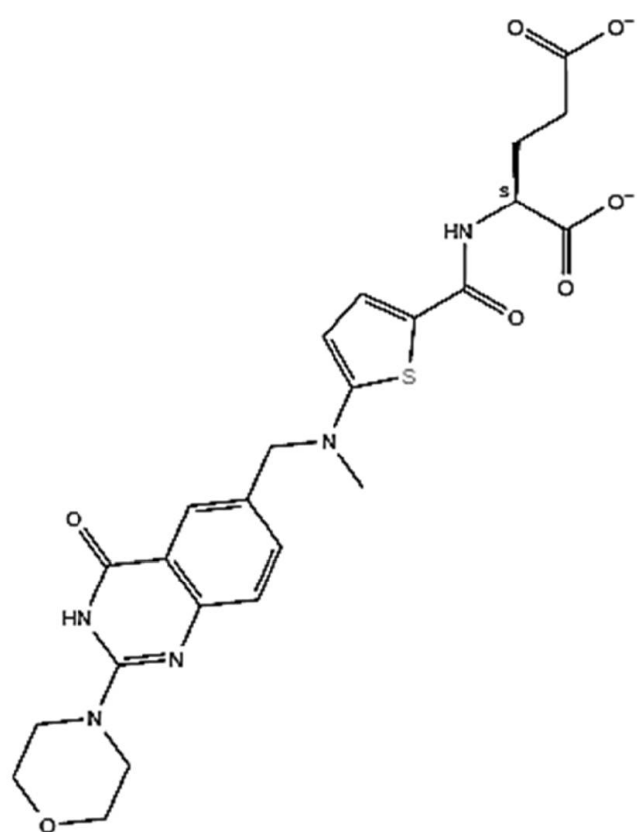
40

50

【化 5 2 - 5 7】



10



20

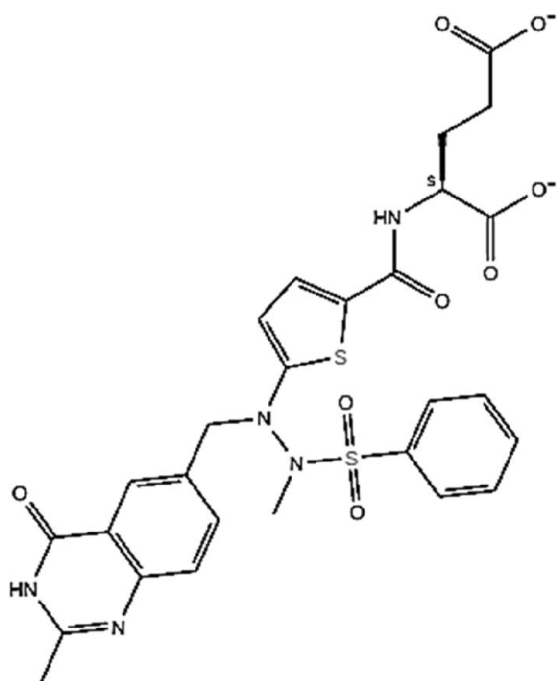
30

40

【 0 1 9 2】

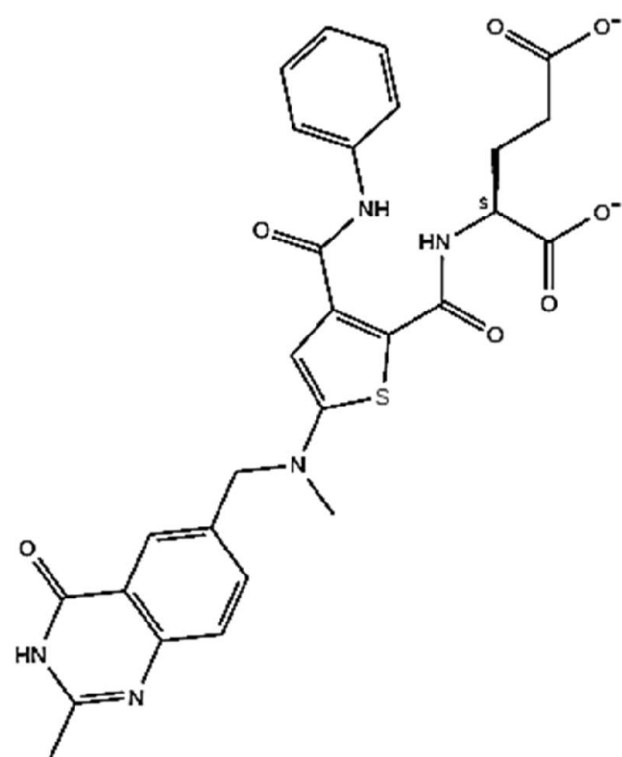
50

【化 5 2 - 5 8】



10

20



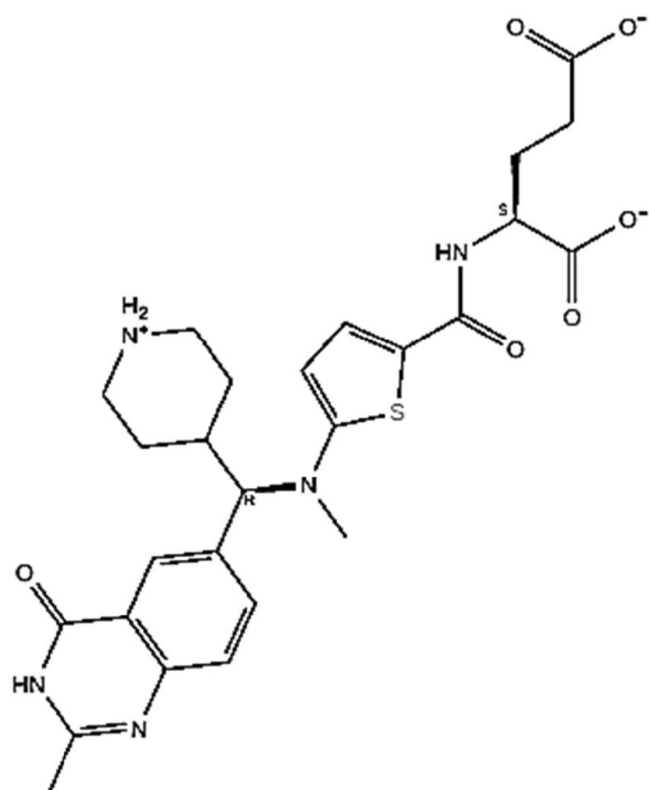
30

40

【 0 1 9 3】

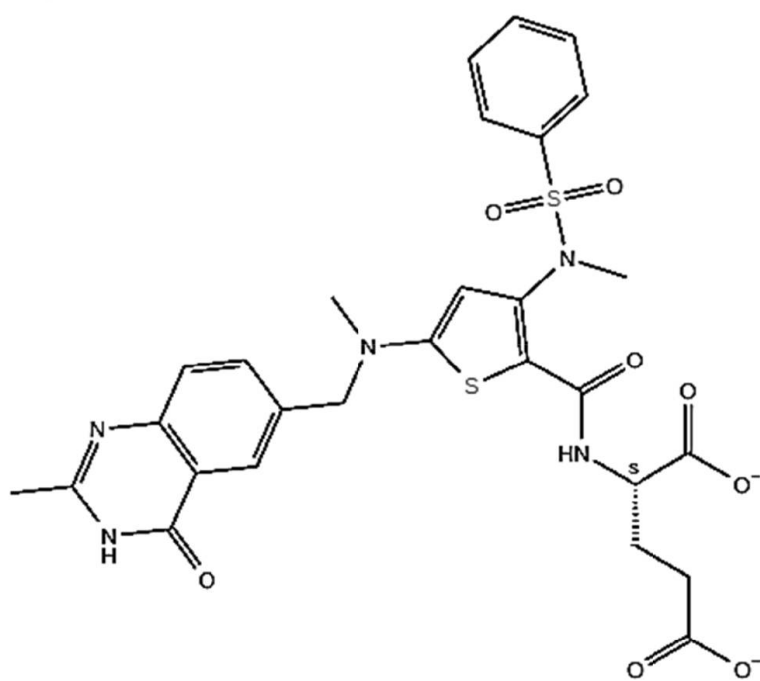
50

【化 5 2 - 5 9】



10

20



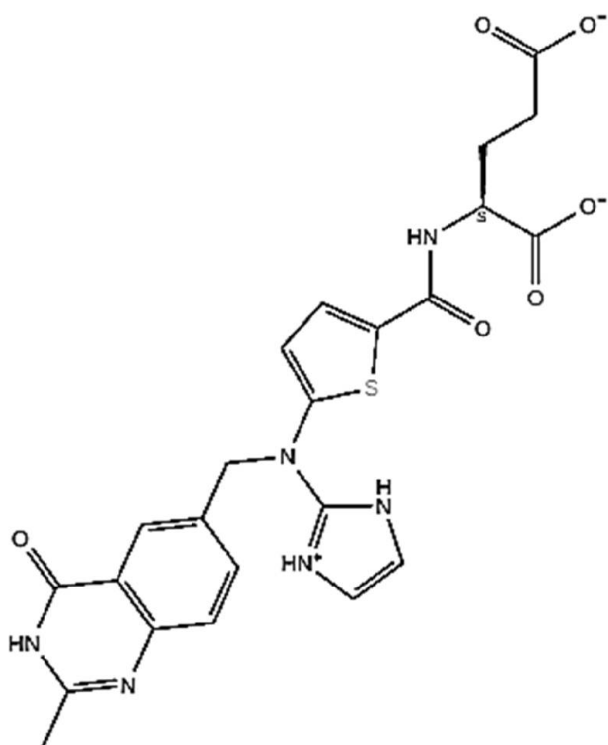
30

40

【 0 1 9 4】

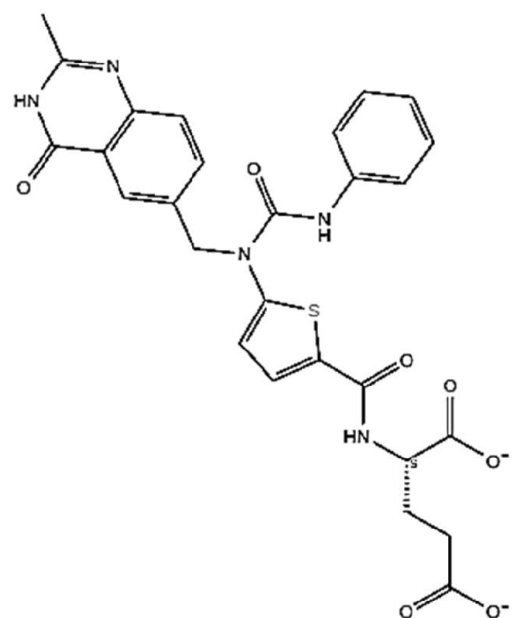
50

【化 5 2 - 6 0】



10

20



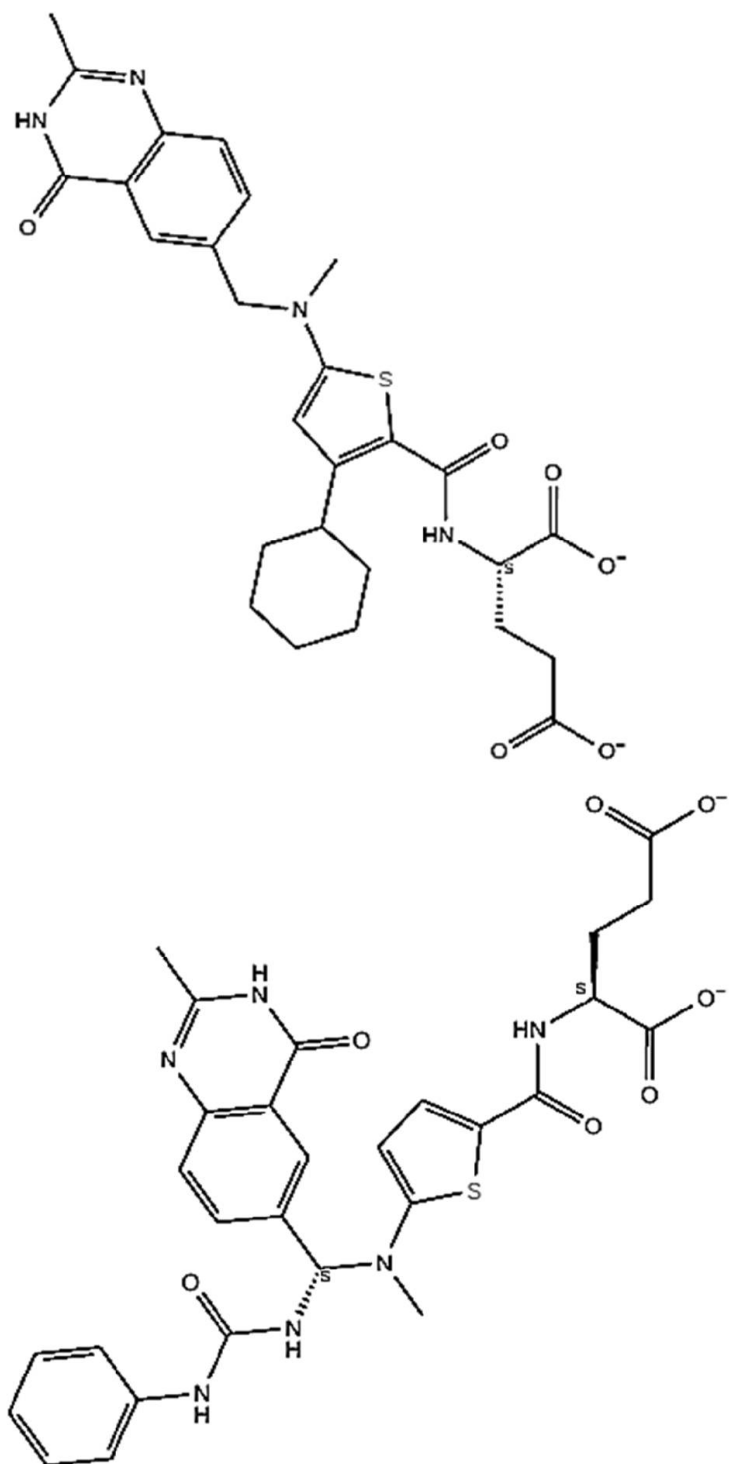
30

40

【 0 1 9 5】

50

【化 5 2 - 6 1】



【 0 1 9 6】

10

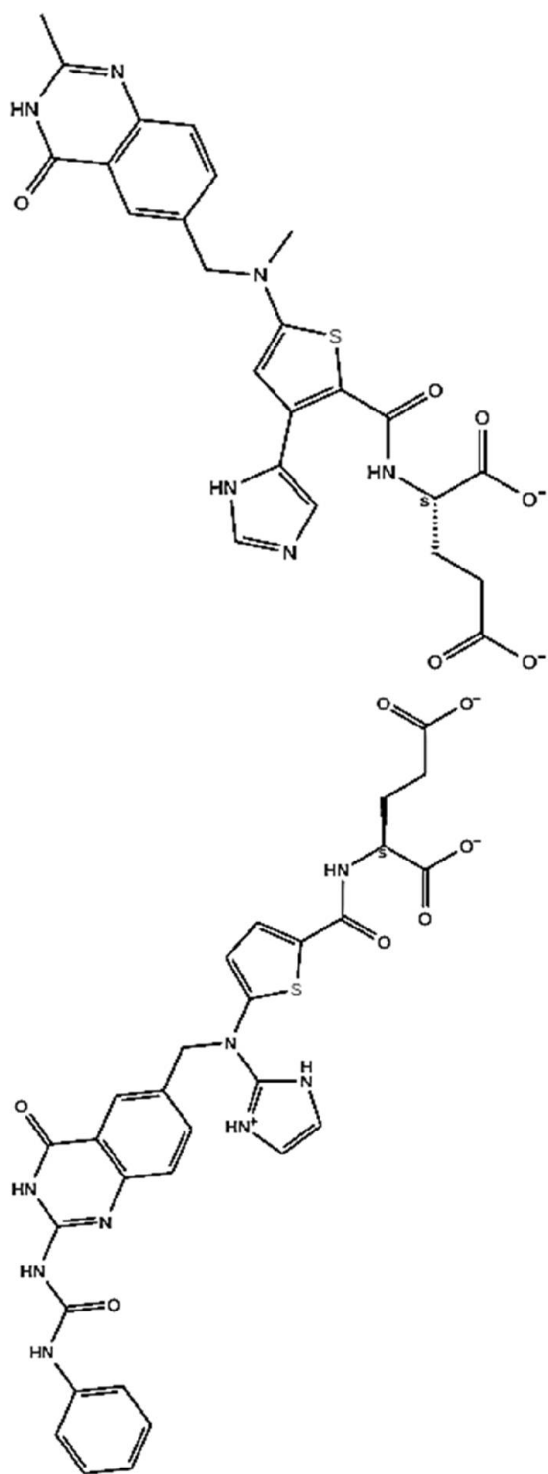
20

30

40

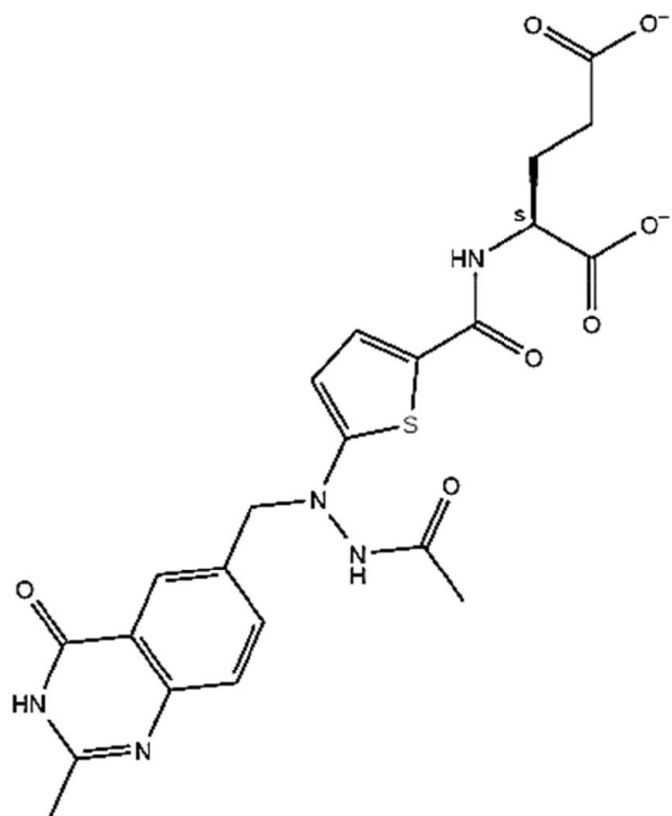
50

【化 5 2 - 6 2】



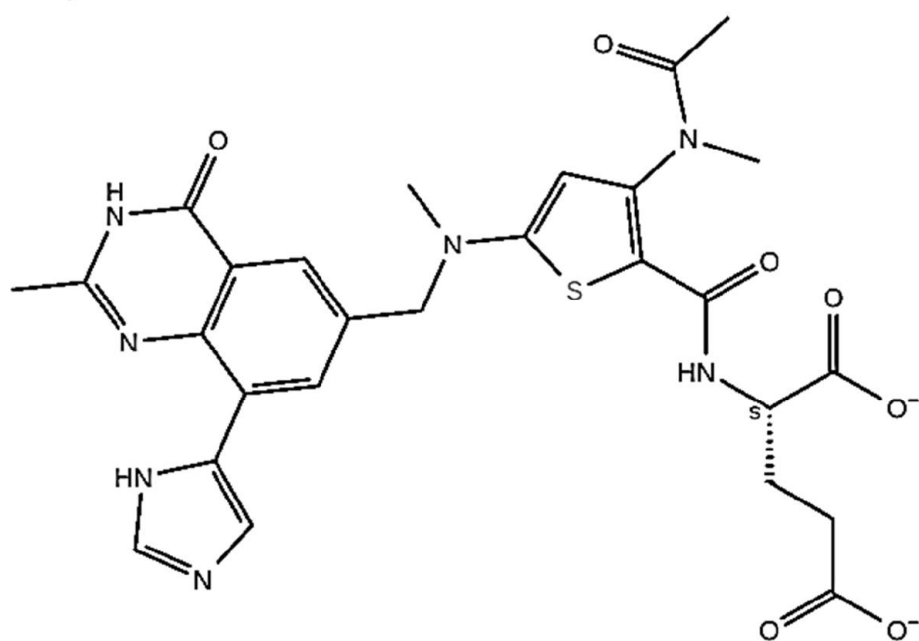
【 0 1 9 7】

【化 5 2 - 6 3】



10

20



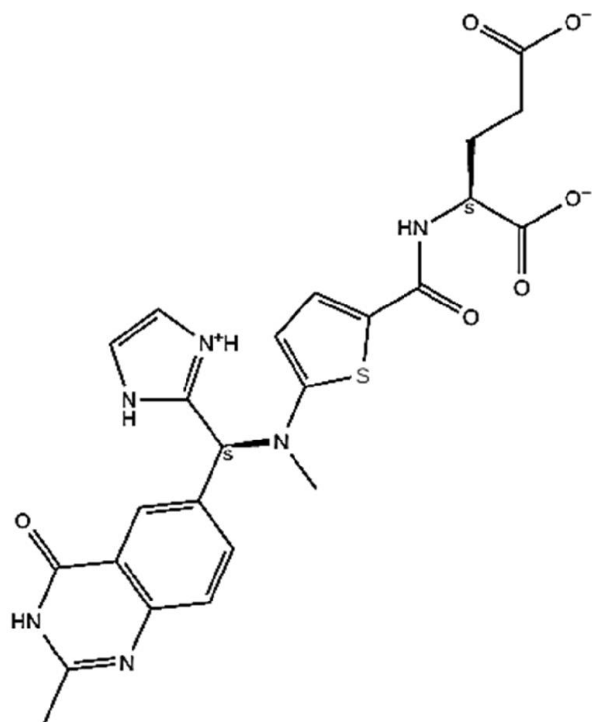
30

40

【 0 1 9 8】

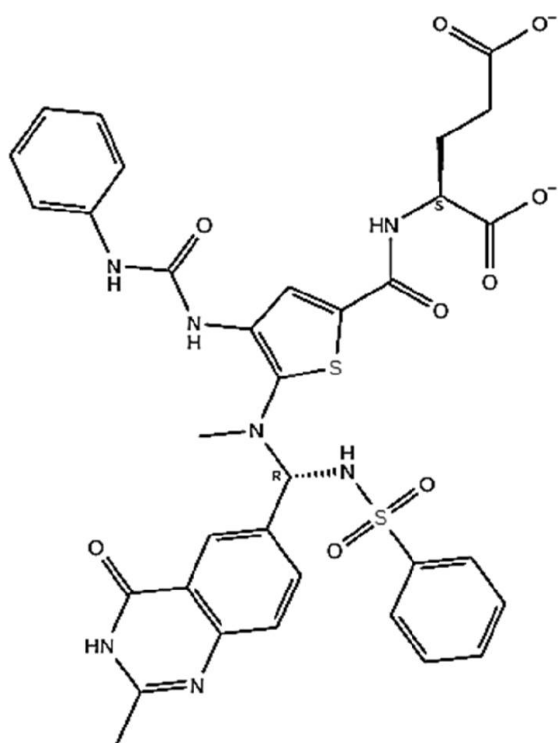
50

【化 5 2 - 6 4】



10

20



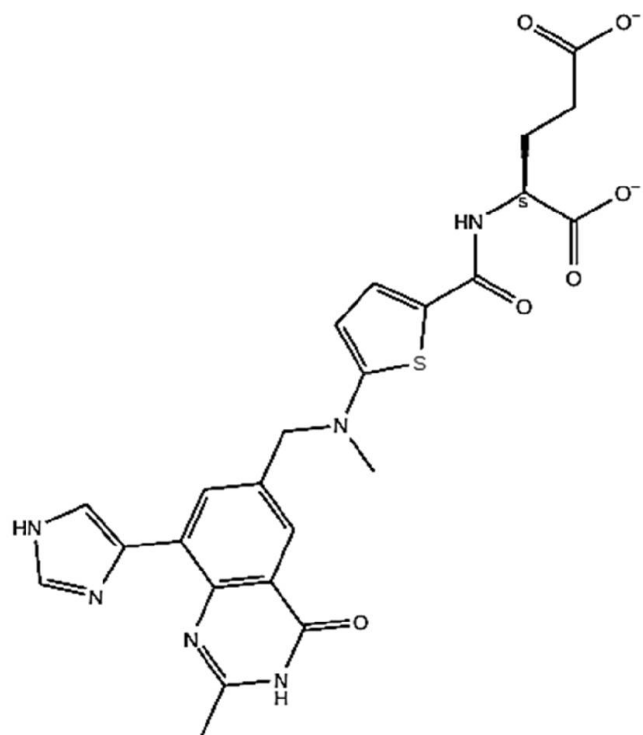
30

40

【 0 1 9 9】

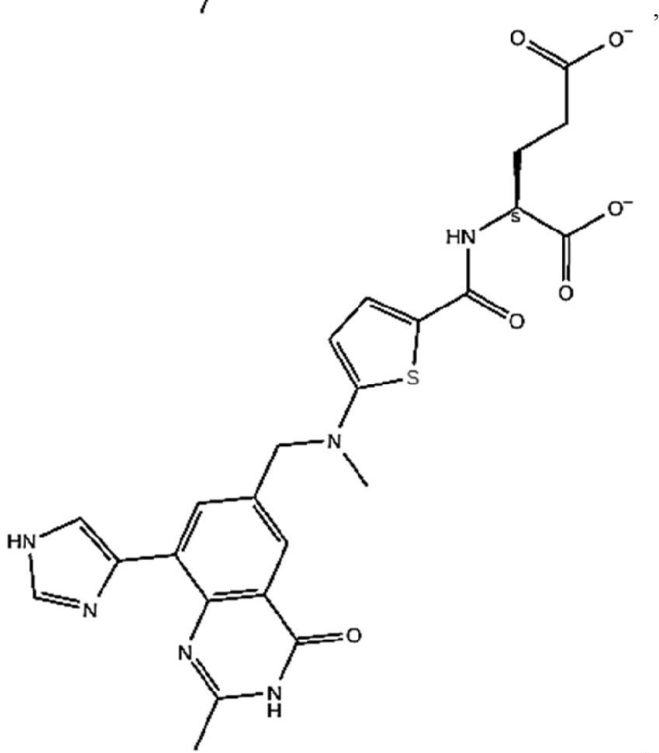
50

【化 5 2 - 6 5】



10

20



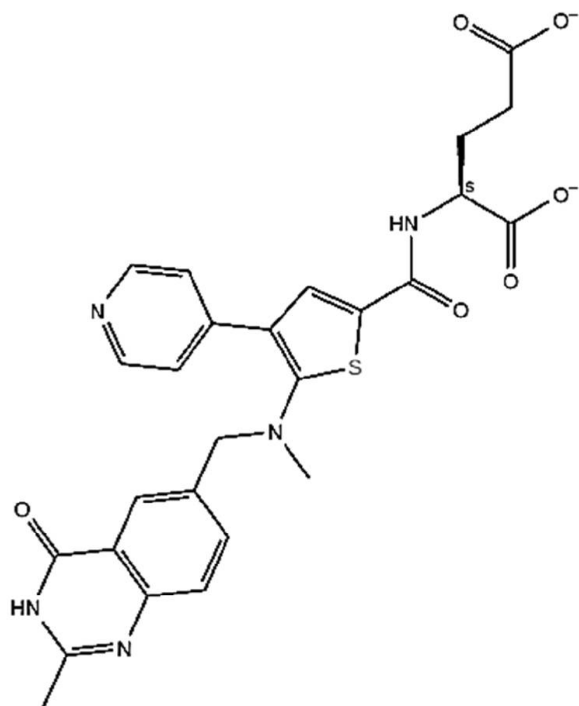
30

40

【 0 2 0 0】

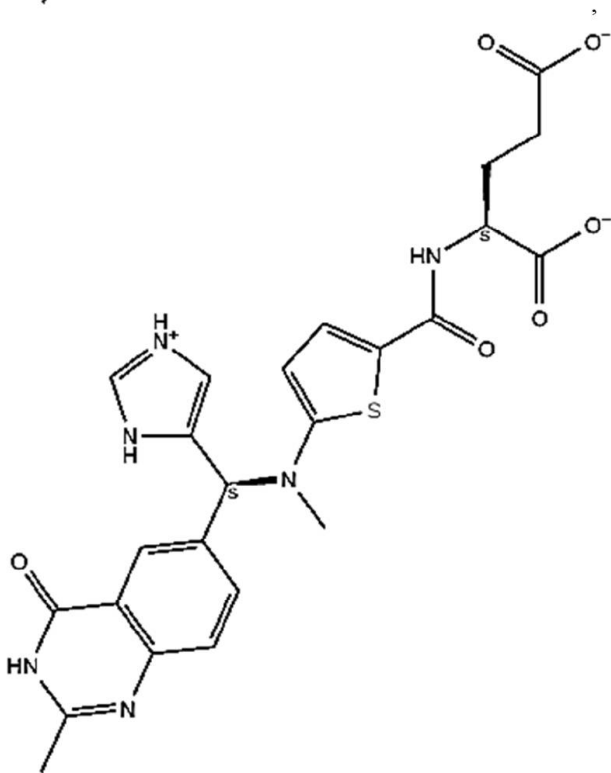
50

【化 5 2 - 6 6】



10

20



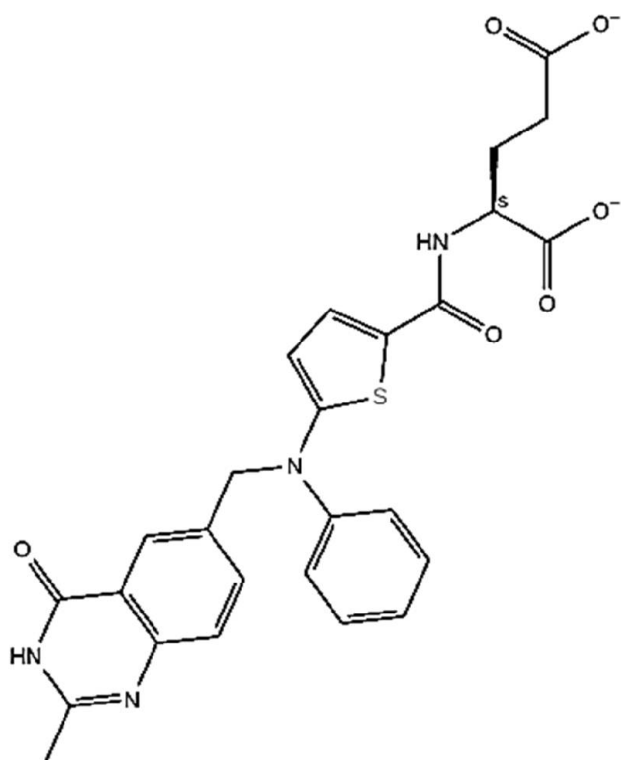
30

40

【 0 2 0 1】

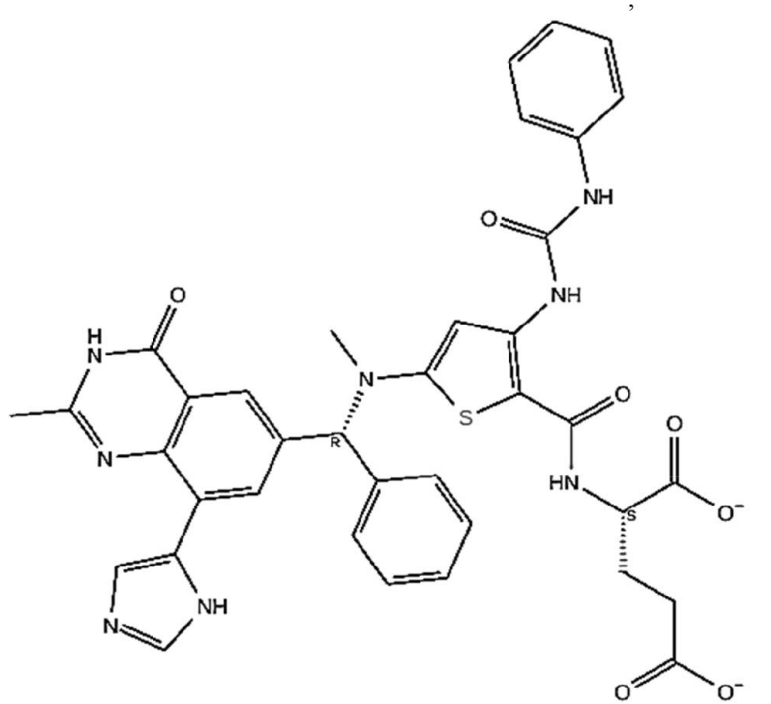
50

【化 5 2 - 6 7】



10

20



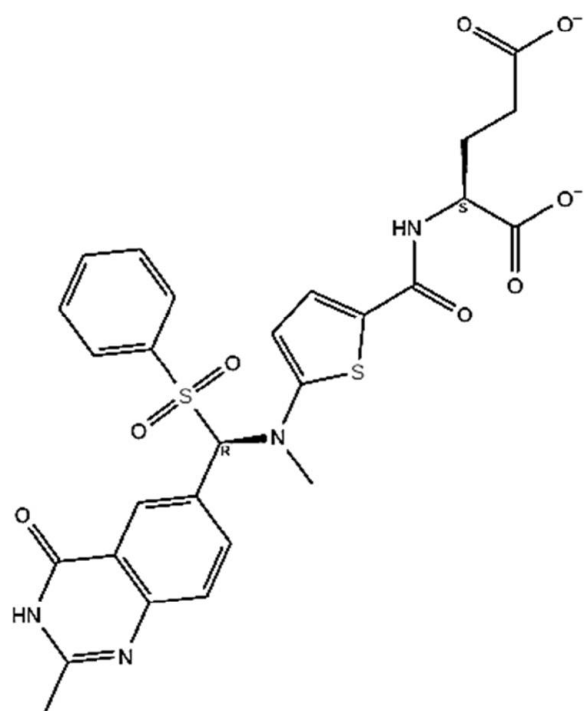
30

40

【 0 2 0 2】

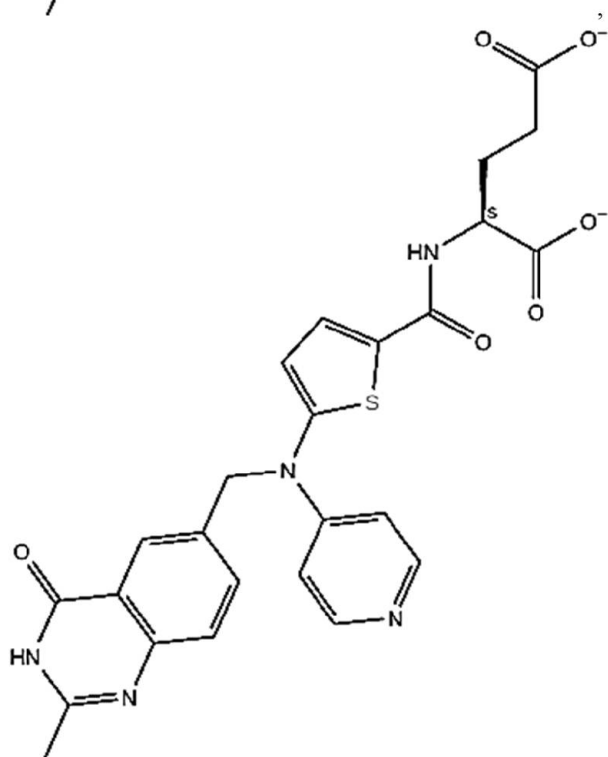
50

【化 5 2 - 6 8】



10

20



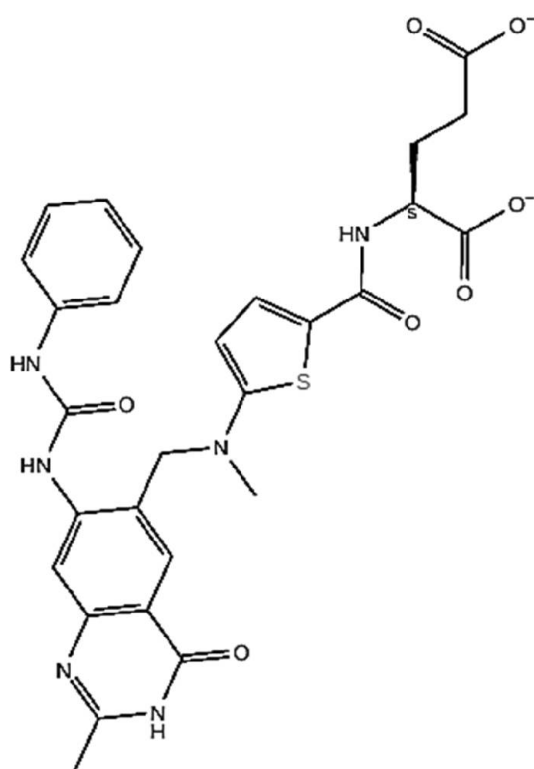
30

40

【 0 2 0 3】

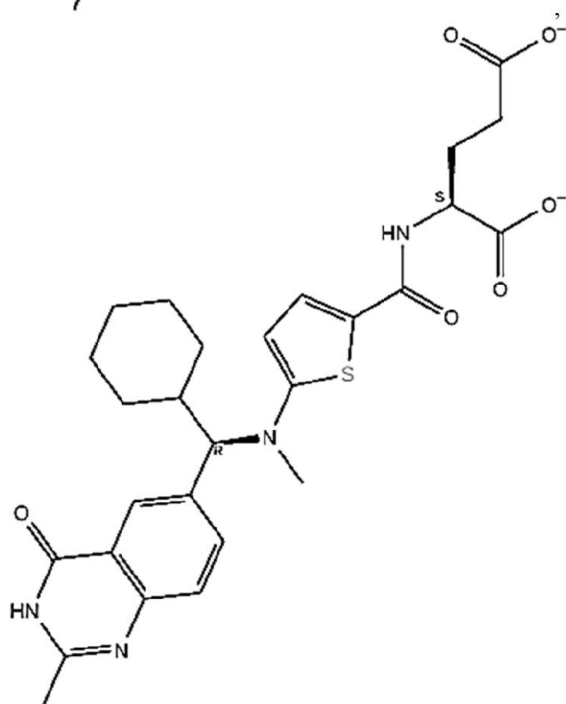
50

【化 5 2 - 6 9】



10

20



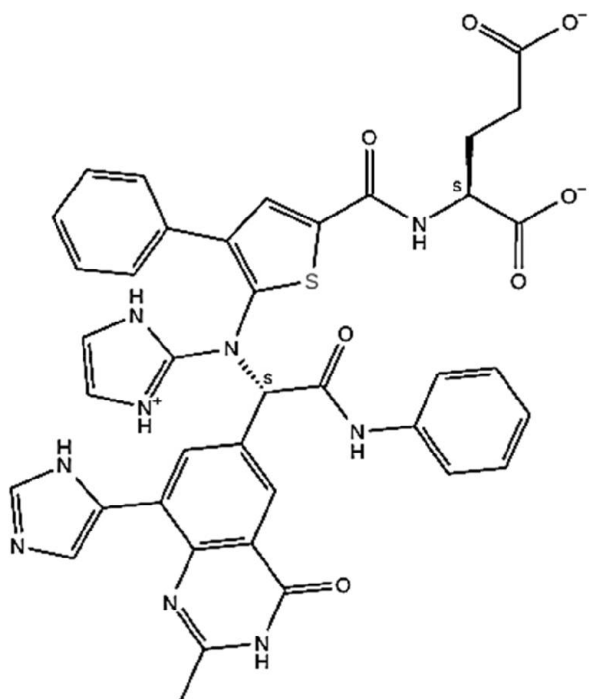
30

40

【 0 2 0 4】

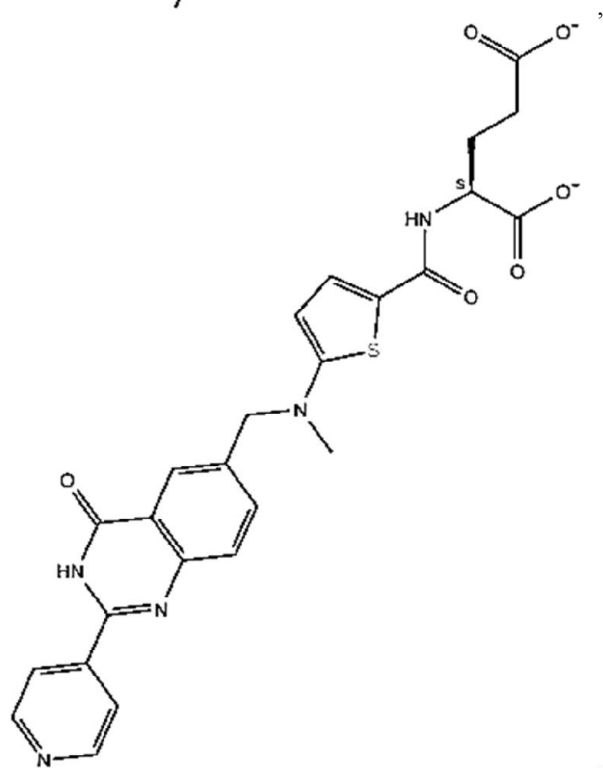
50

【化 5 2 - 7 0】



10

20



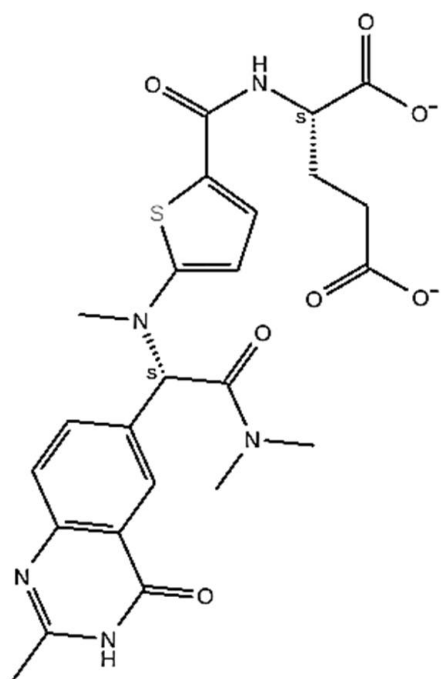
30

40

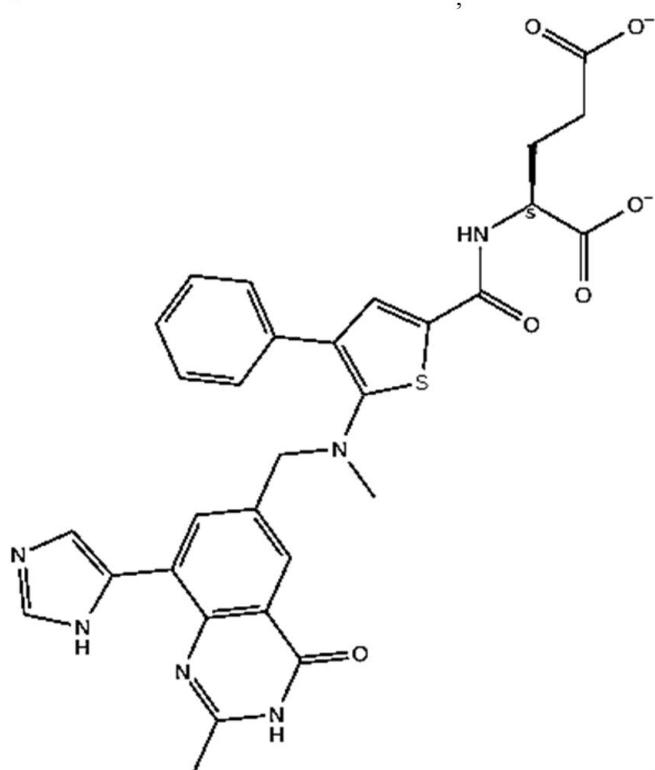
【 0 2 0 5】

50

10



20

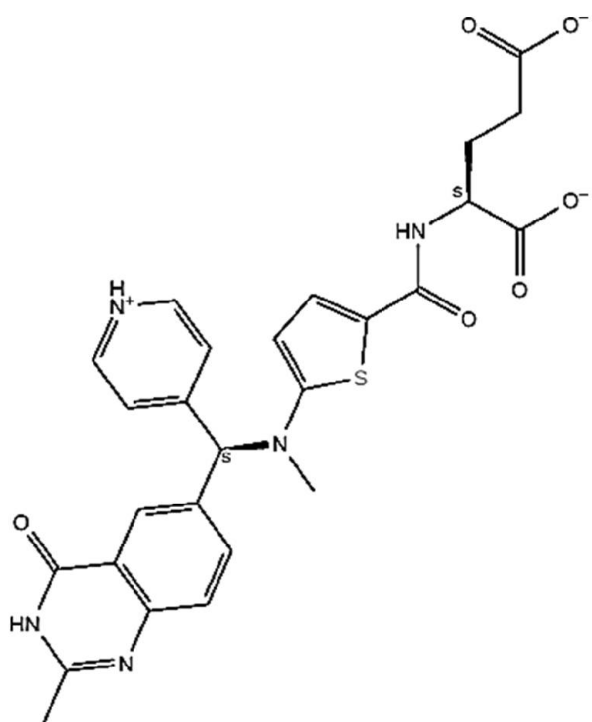


30

40

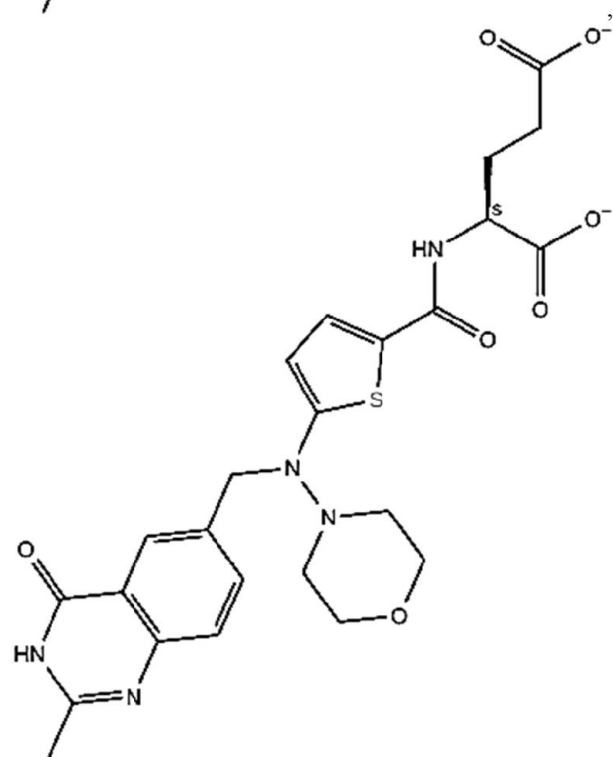
【 0 2 0 6 】

【化 5 2 - 7 2】



10

20



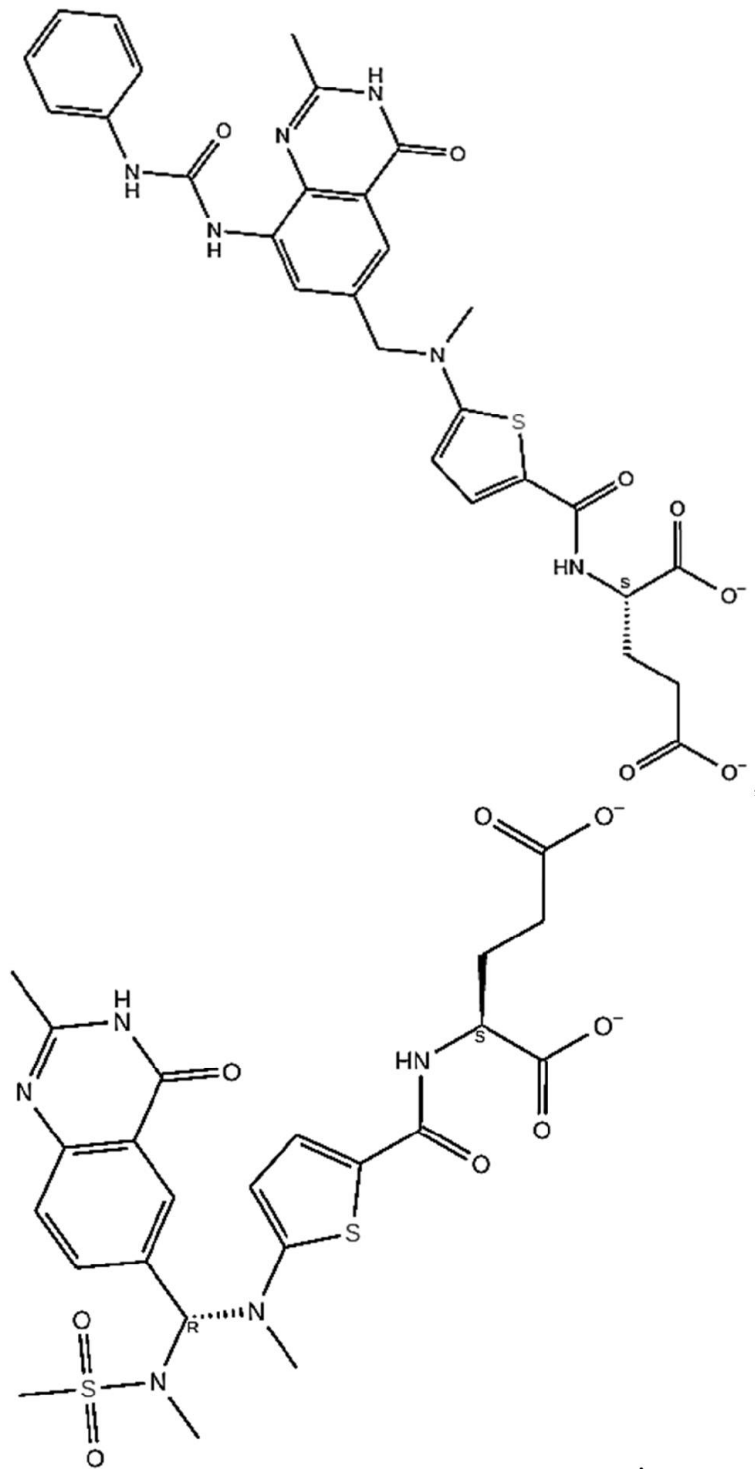
30

40

【 0 2 0 7】

50

【化 5 2 - 7 3】



【 0 2 0 8】

10

20

30

40

50

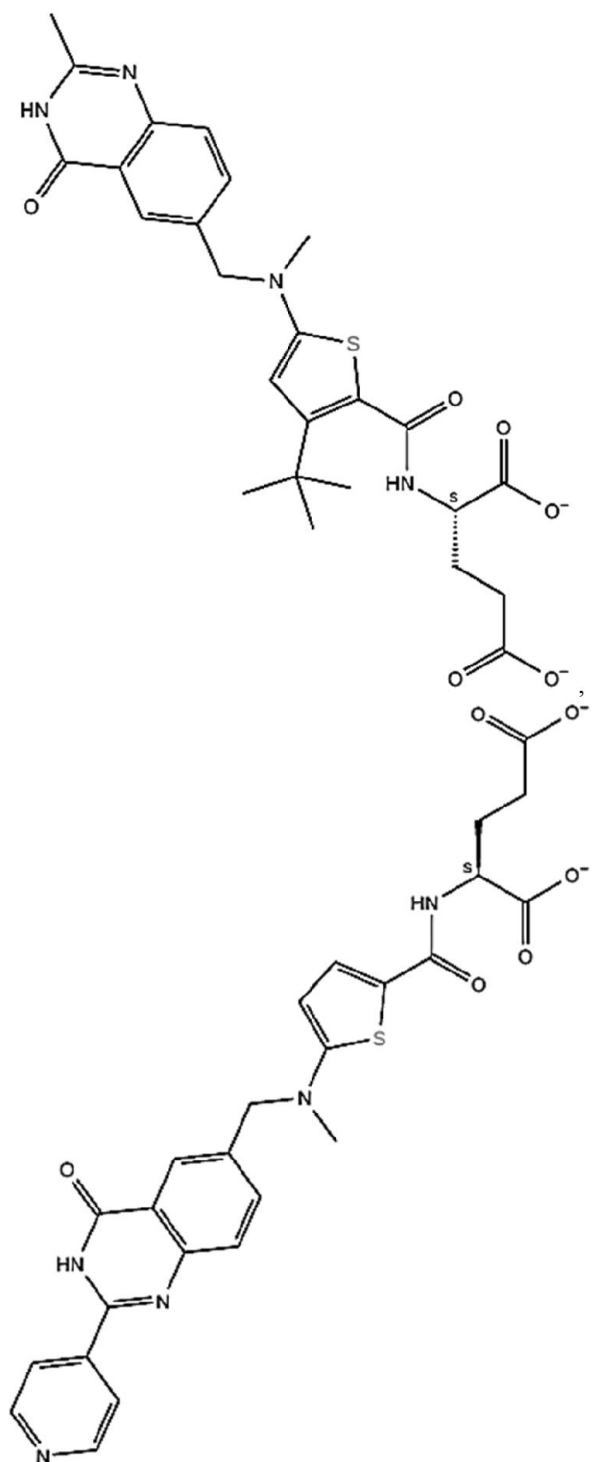
10



40

【 0 2 0 9 】

【化 5 2 - 7 5】



10

20

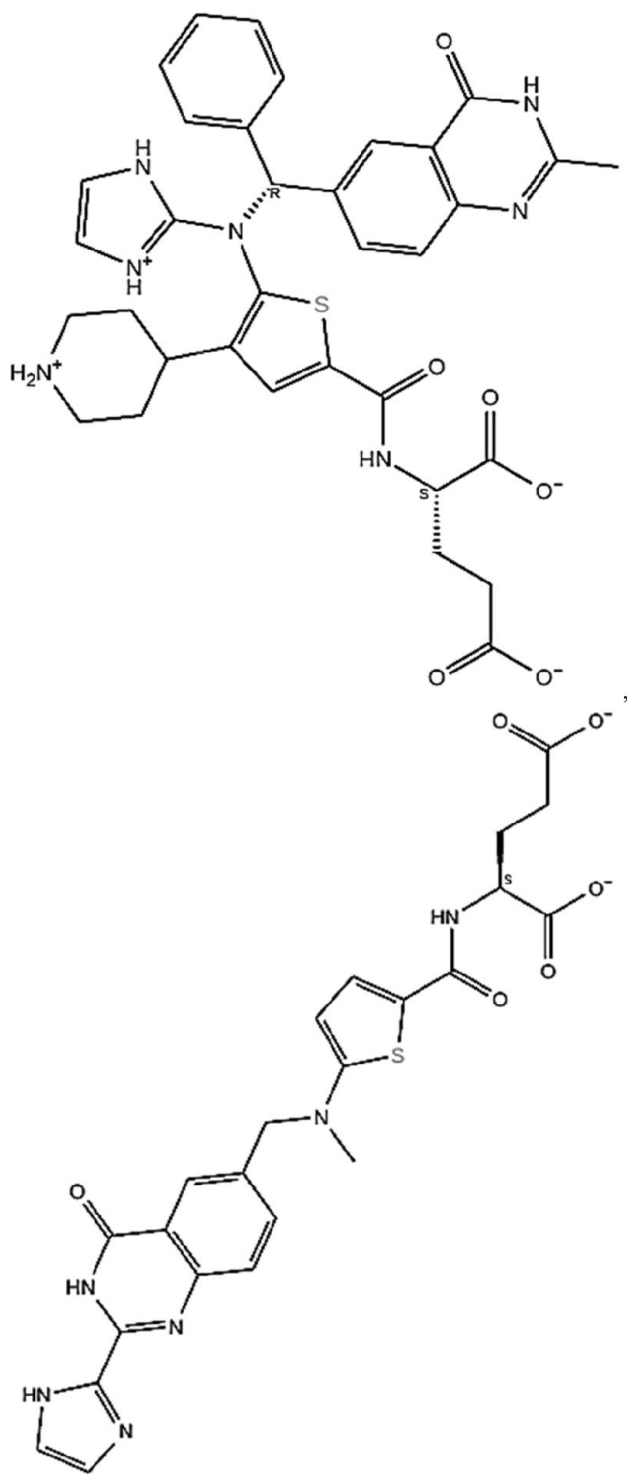
30

40

【 0 2 1 0】

50

【化 5 2 - 7 6】



10

20

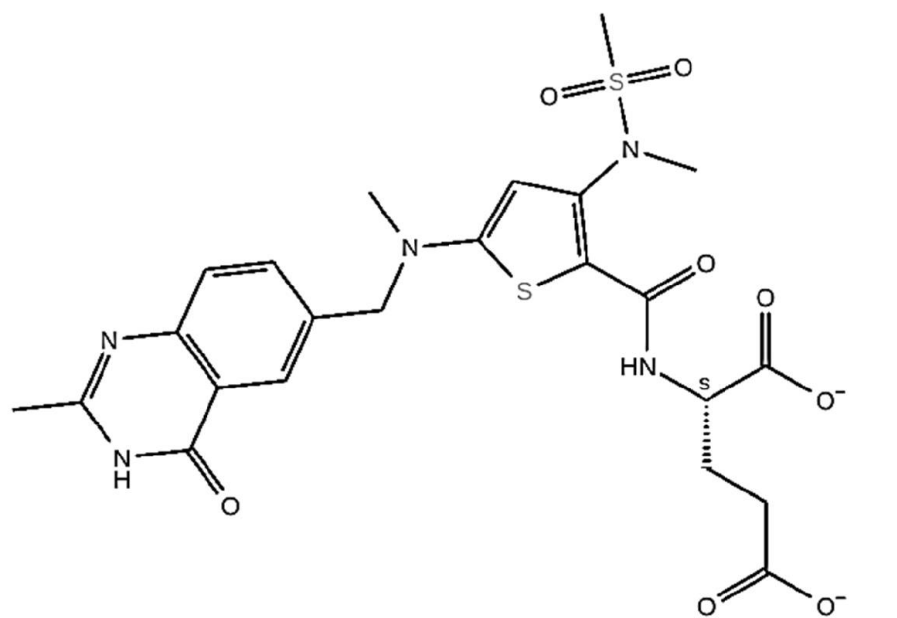
30

40

【 0 2 1 1】

50

【化 5 2 - 7 7】



10

20

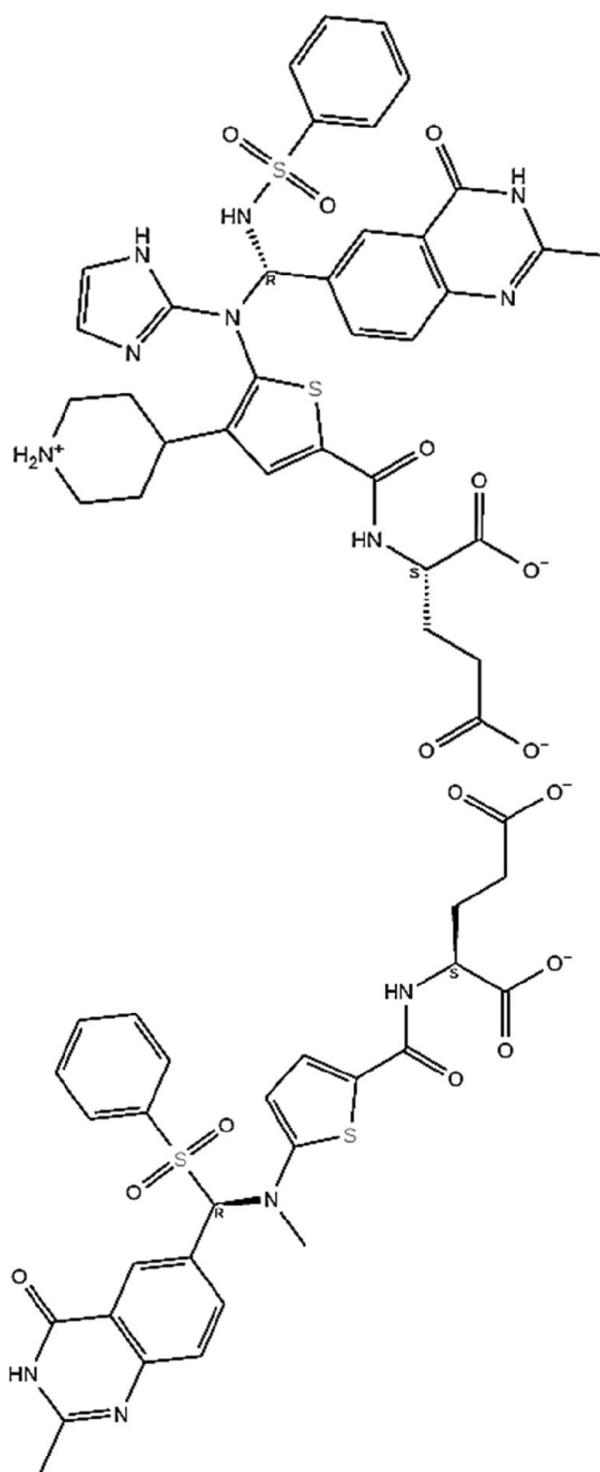
30

40

【 0 2 1 2】

50

【化 5 2 - 7 8】



10

20

30

40

【 0 2 1 3】

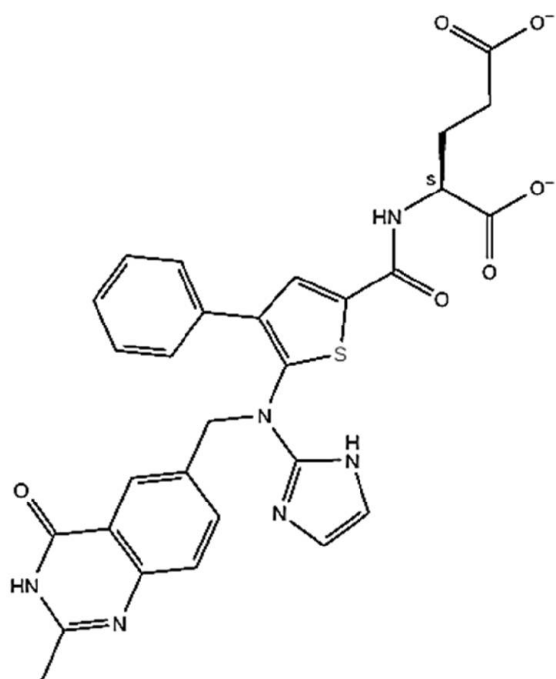
50

10

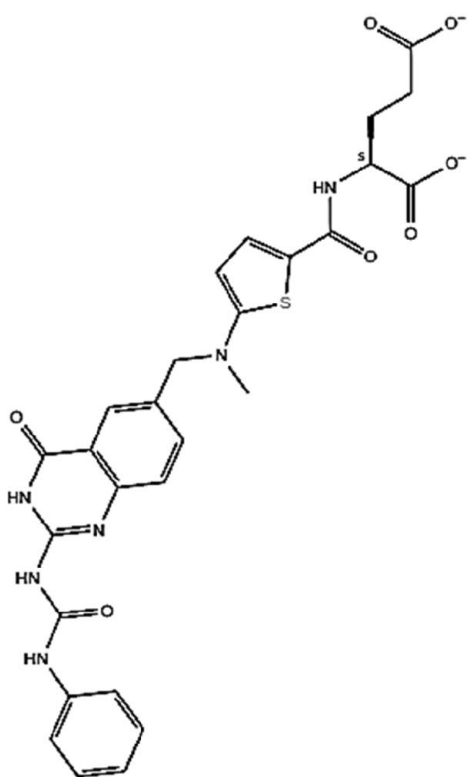


40

【化 5 2 - 8 0】



10



20

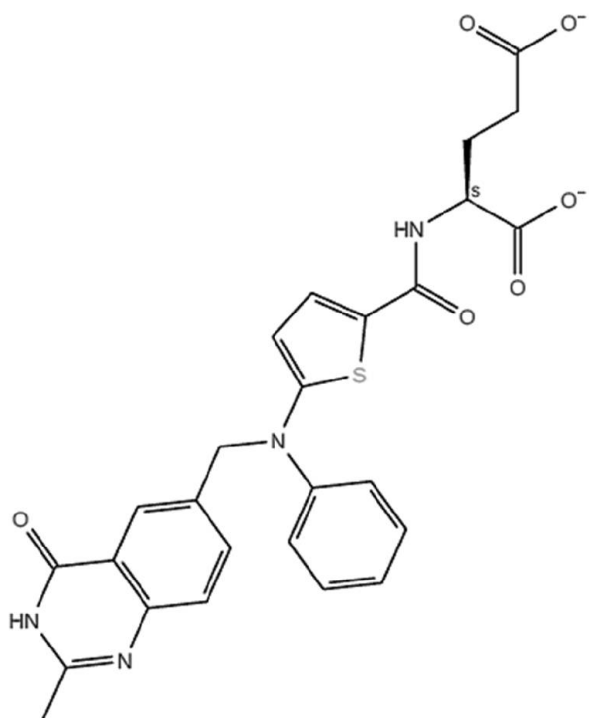
30

40

【 0 2 1 5】

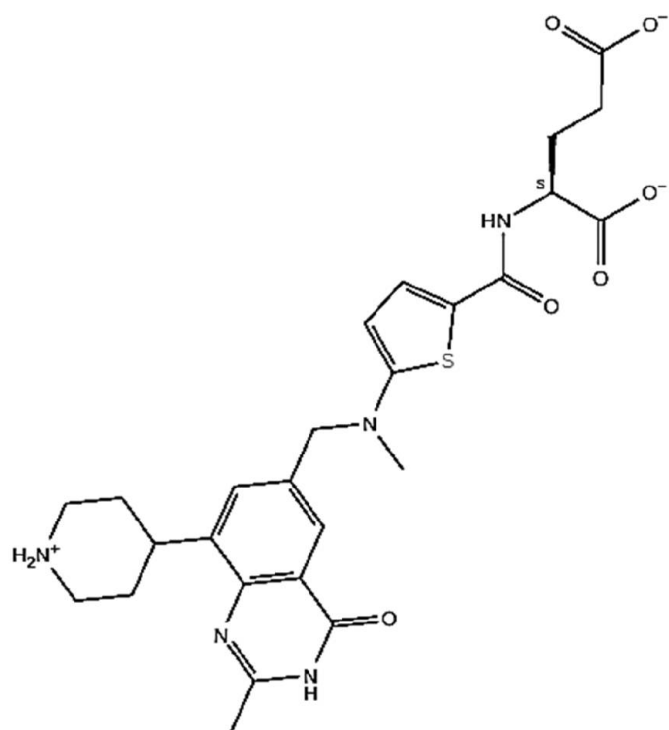
50

【化 5 2 - 8 1】



10

20



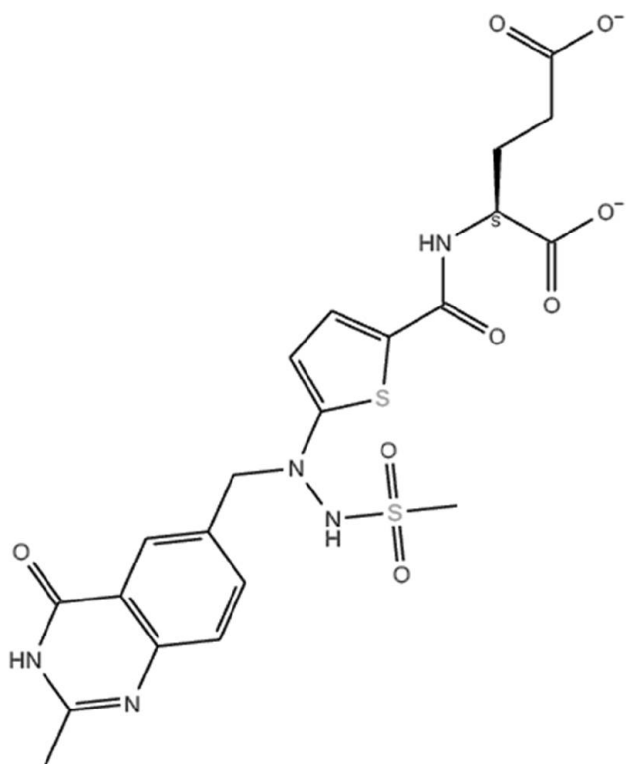
30

40

【 0 2 1 6】

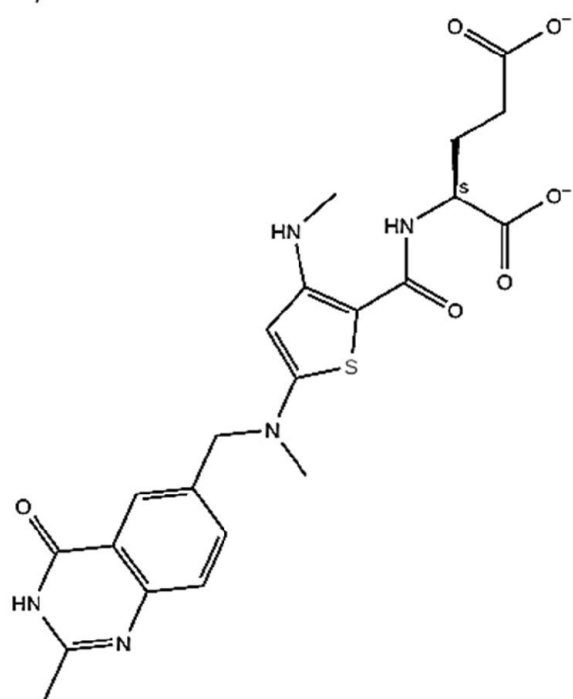
50

【化 5 2 - 8 2】



10

20



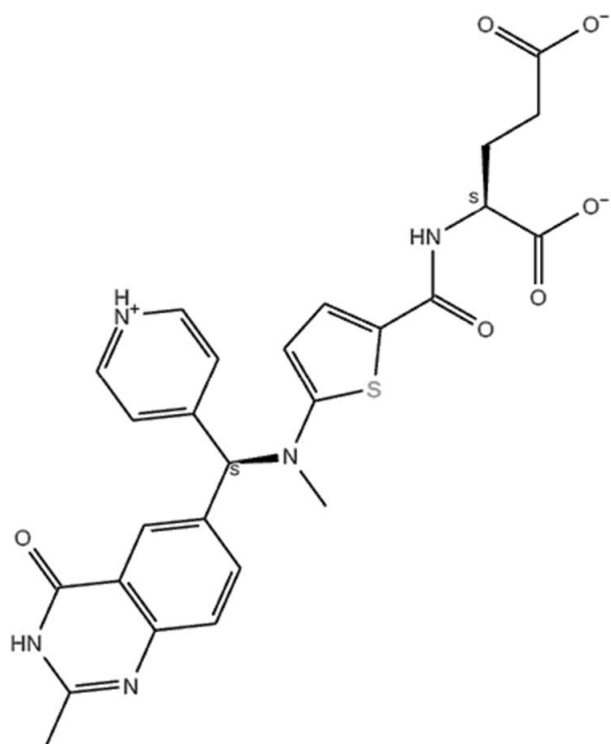
30

40

【 0 2 1 7】

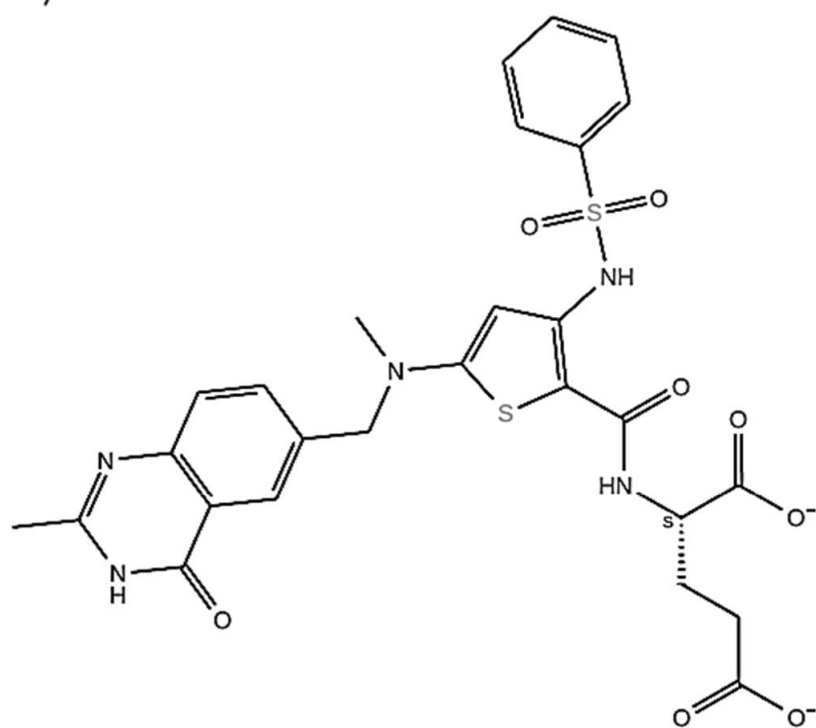
50

【化 5 2 - 8 3】



10

20



30

40

【 0 2 1 8】

50

10

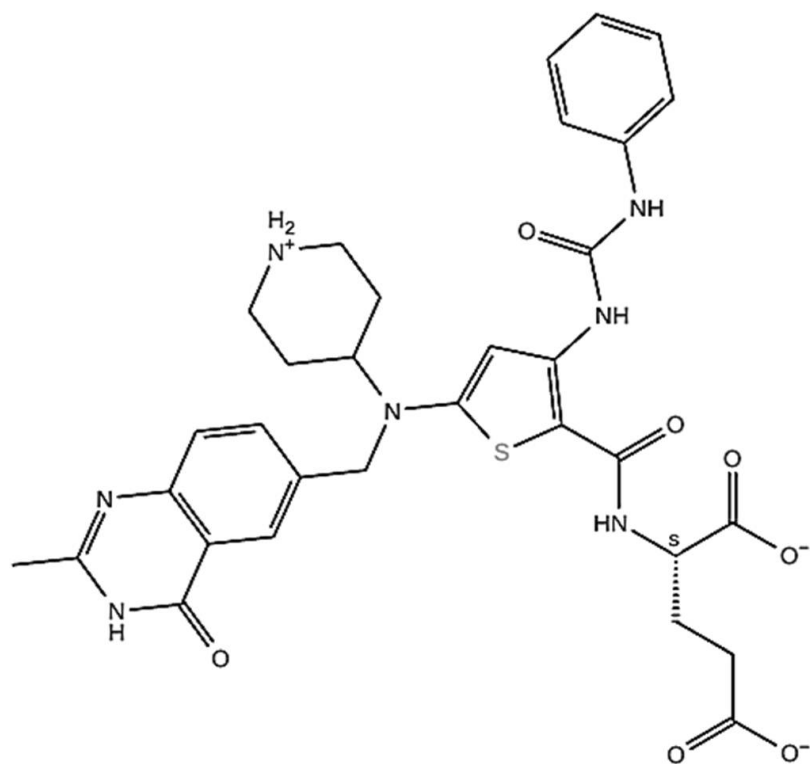


30

40

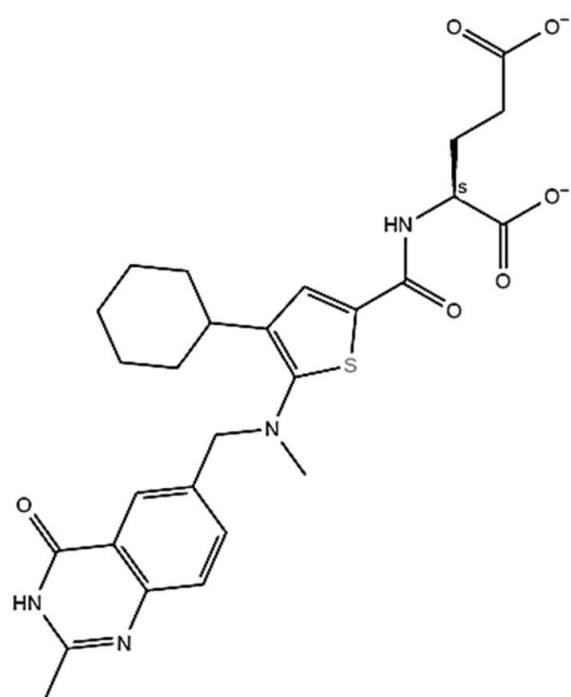
【 0 2 1 9 】

【化 5 2 - 8 5】



10

20



30

40

【 0 2 2 0】

50

10

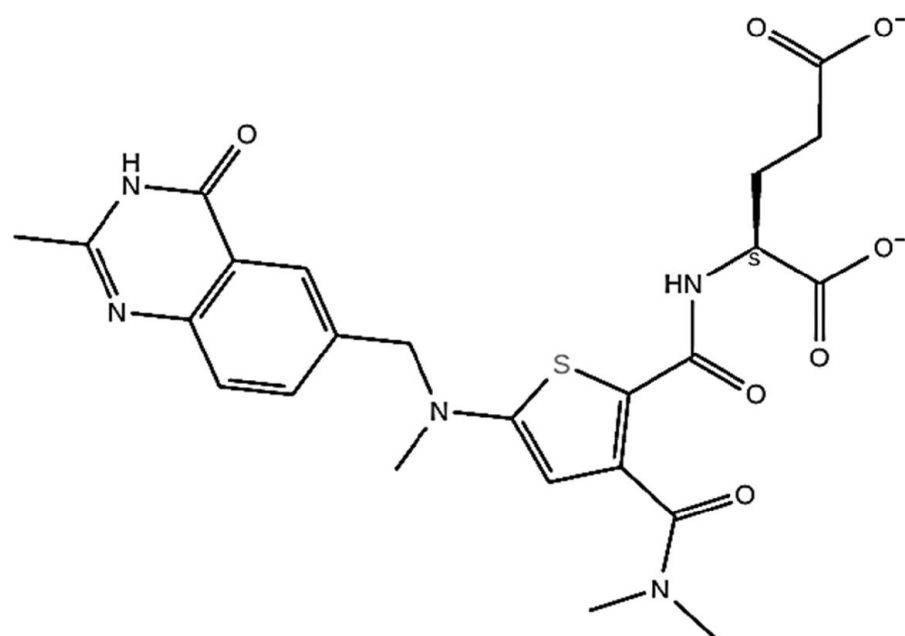


30

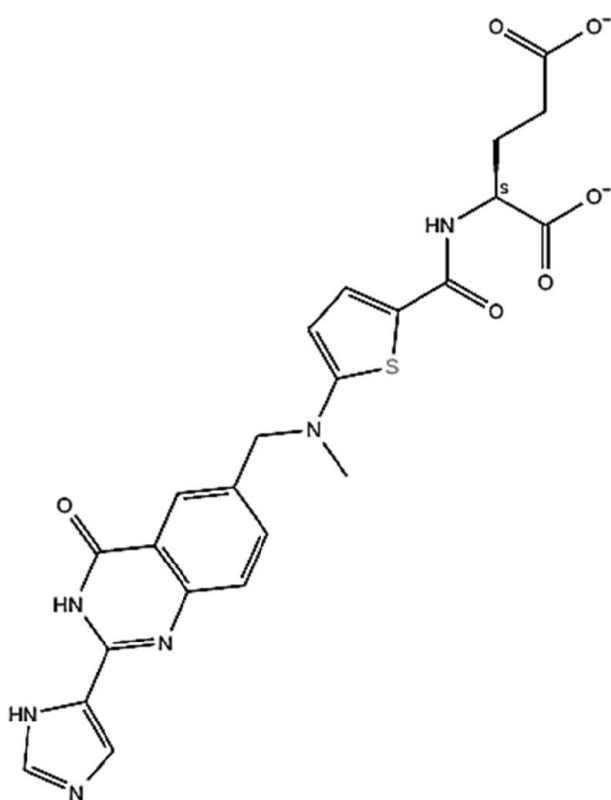
40

【 0 2 2 1 】

【化 5 2 - 8 7】



10



20

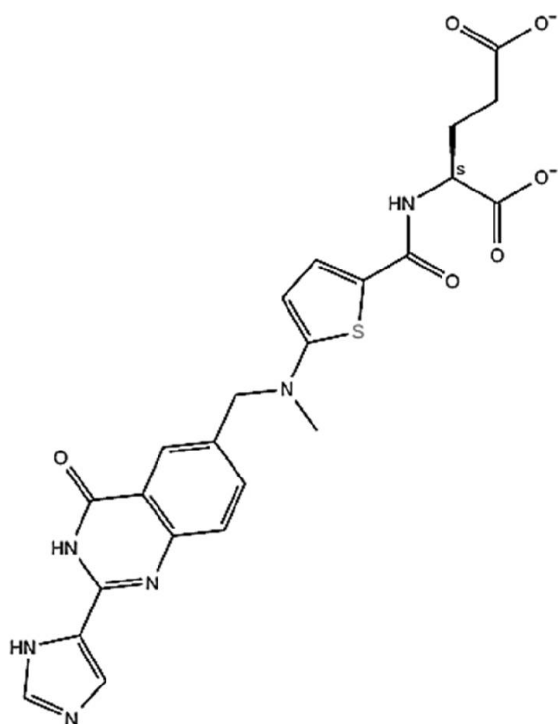
30

40

【 0 2 2 2】

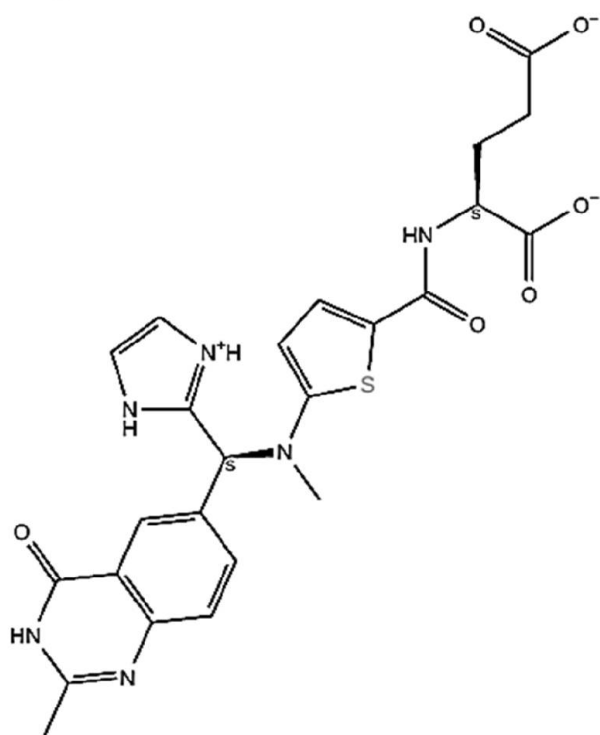
50

【化 5 2 - 8 8 】



10

20



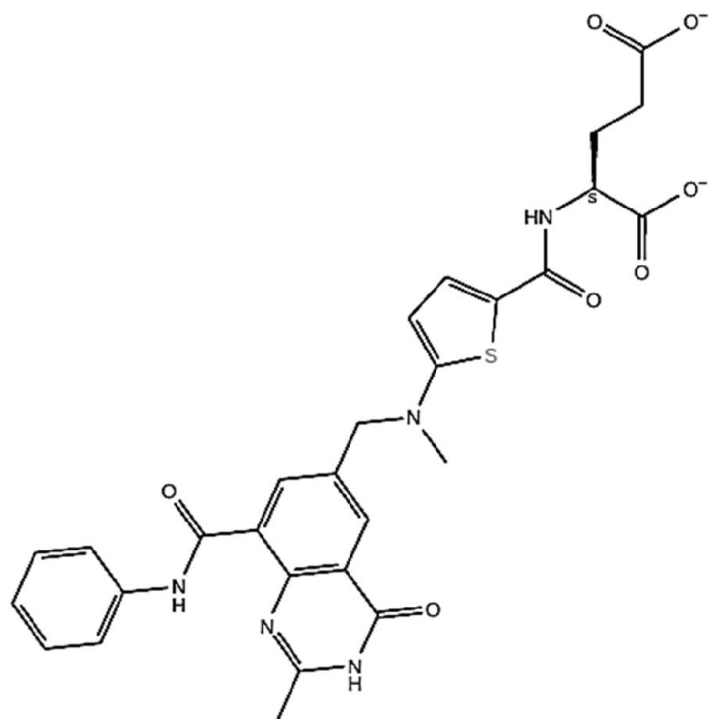
30

40

【 0 2 2 3 】

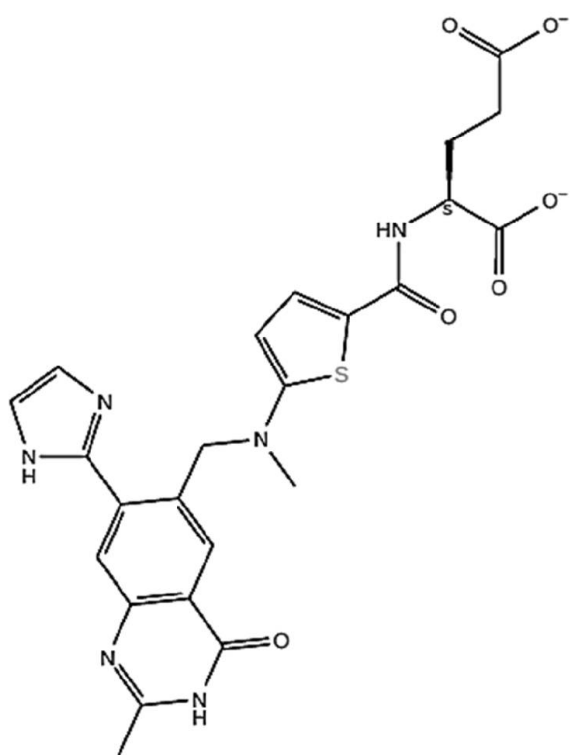
50

【化 5 2 - 8 9】



10

20



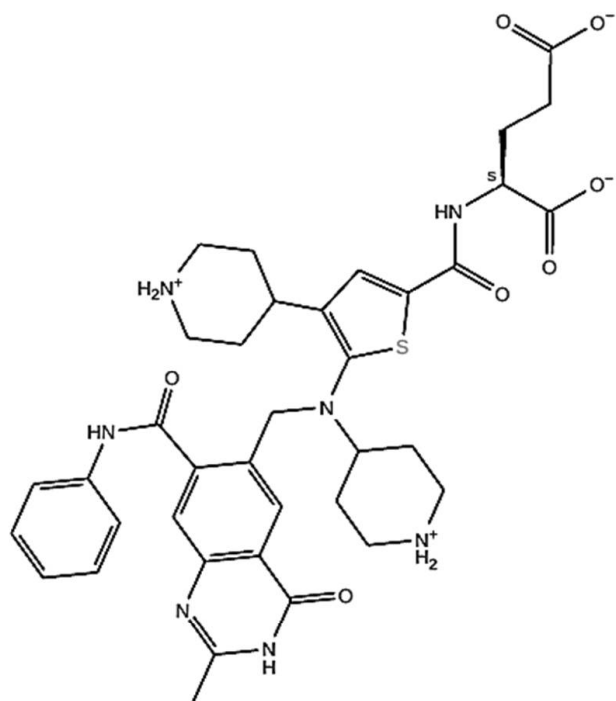
30

40

【 0 2 2 4】

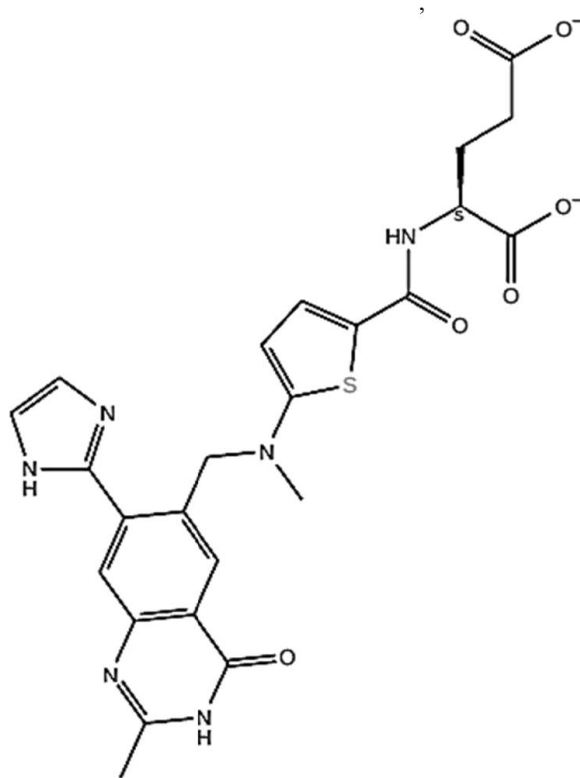
50

【化 5 2 - 9 0】



10

20



30

40

【 0 2 2 5】

50

10



30

40

【 0 2 2 6 】

10

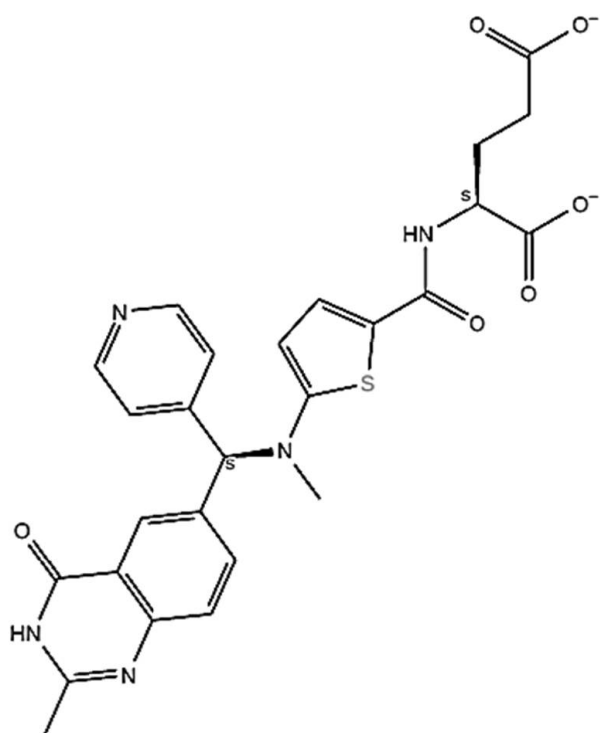


30

40

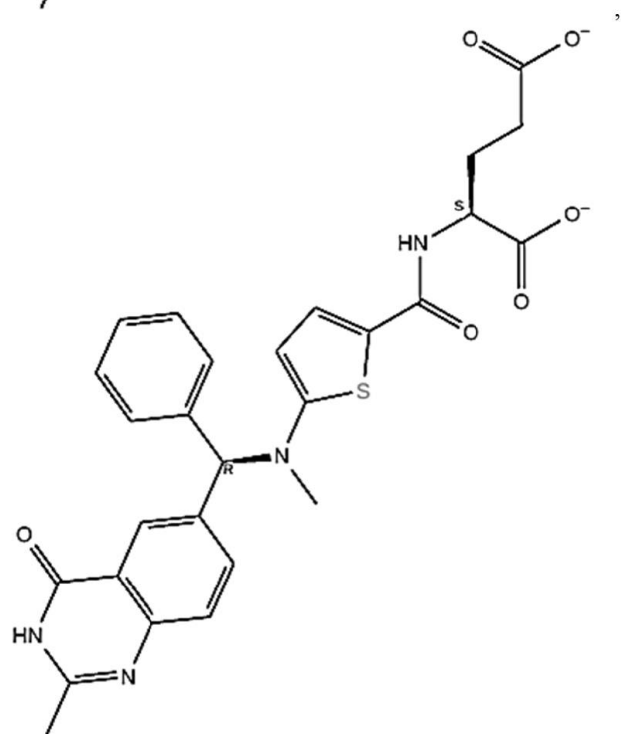
【 0 2 2 7 】

【化 5 2 - 9 3】



10

20



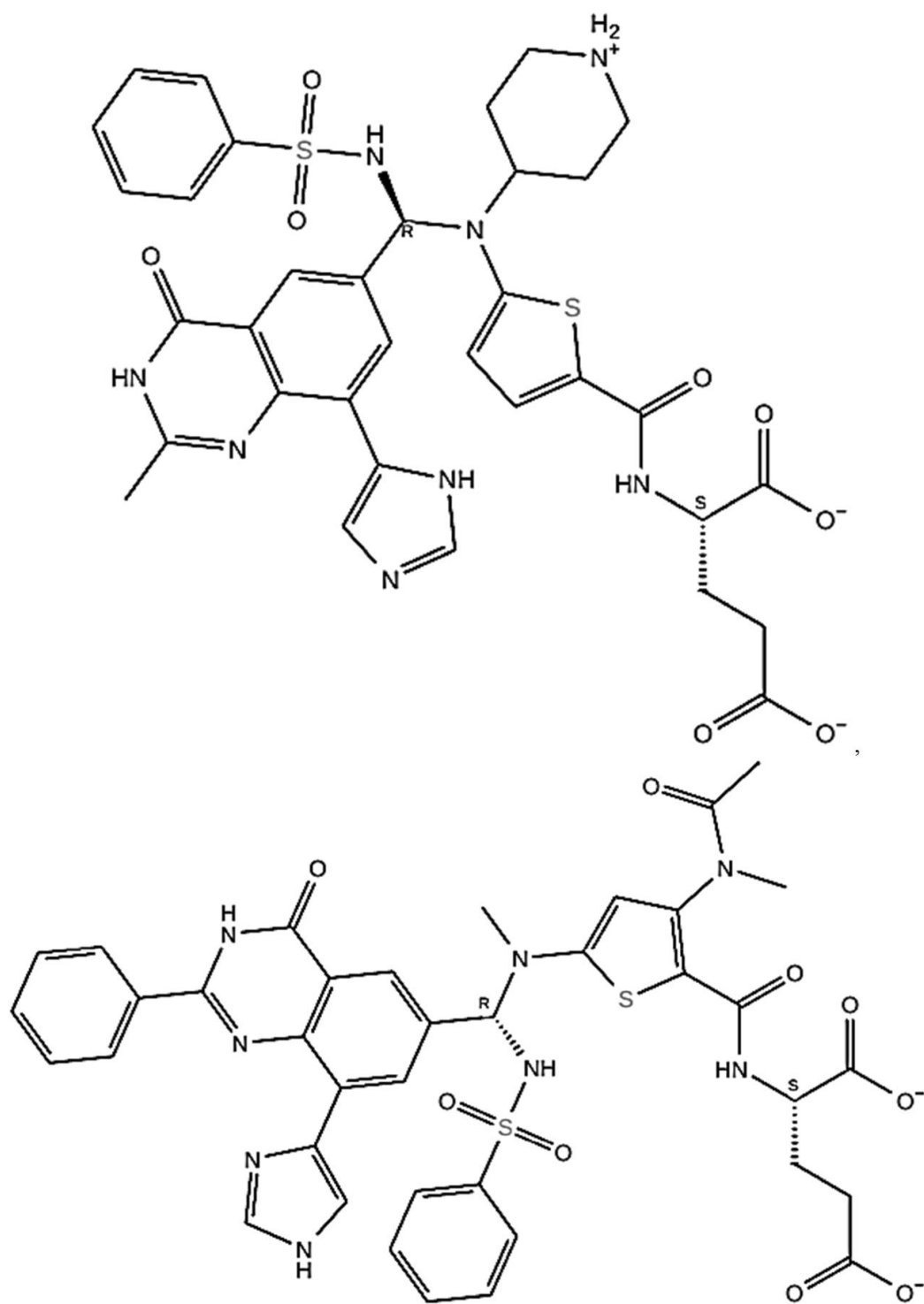
30

40

【 0 2 2 8】

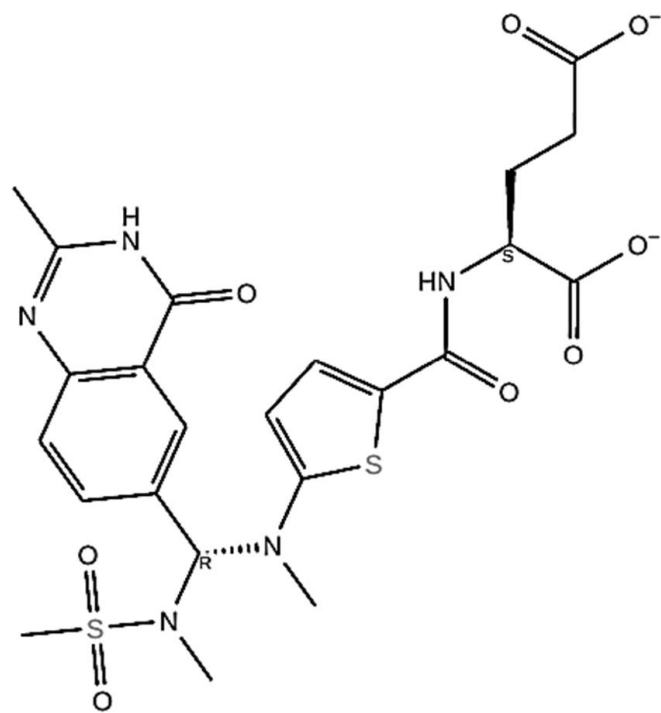
50

【化 5 2 - 9 4】



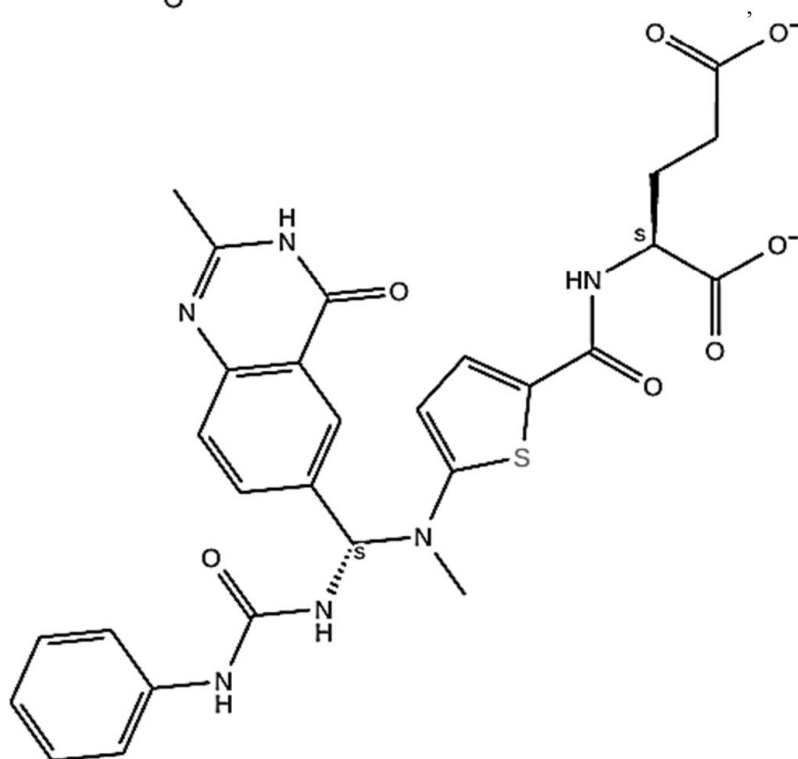
【 0 2 2 9】

【化 5 2 - 9 5】



10

20



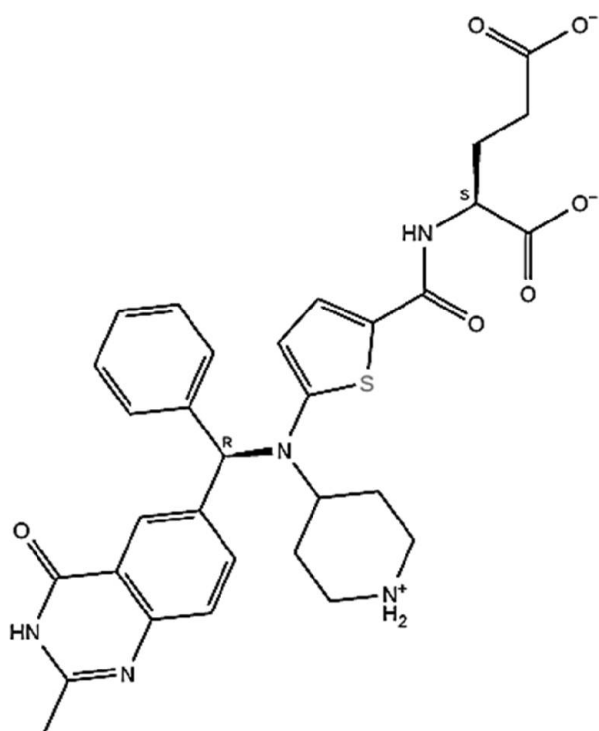
30

40

【 0 2 3 0】

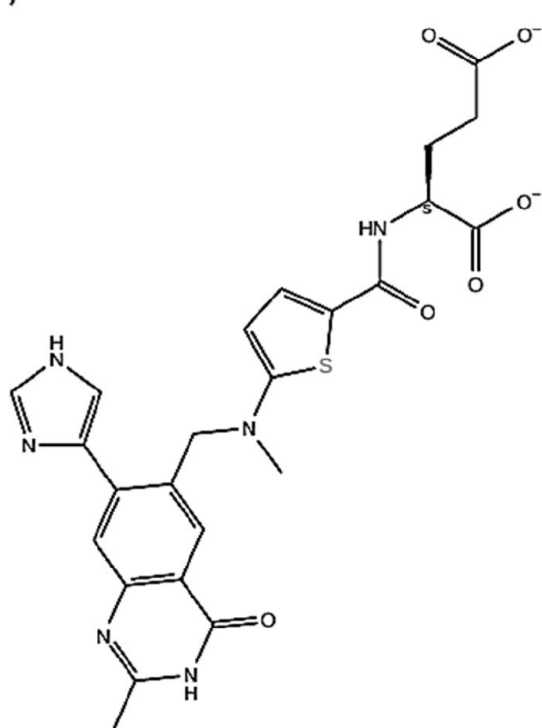
50

【化 5 2 - 9 6】



10

20



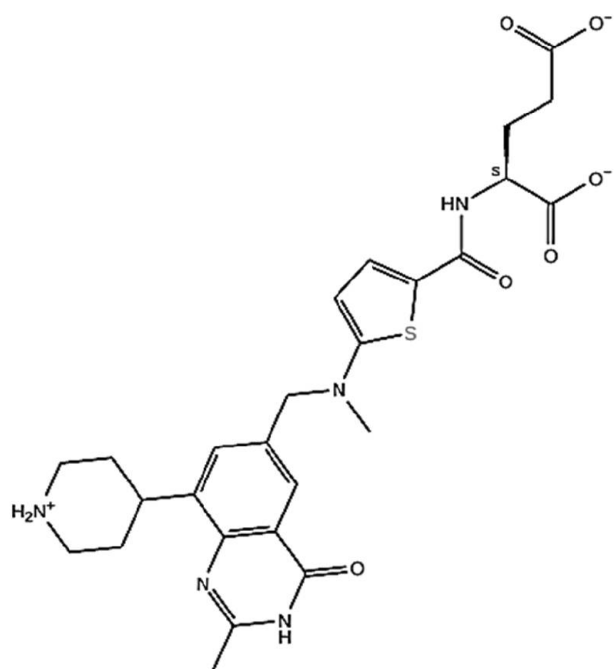
30

40

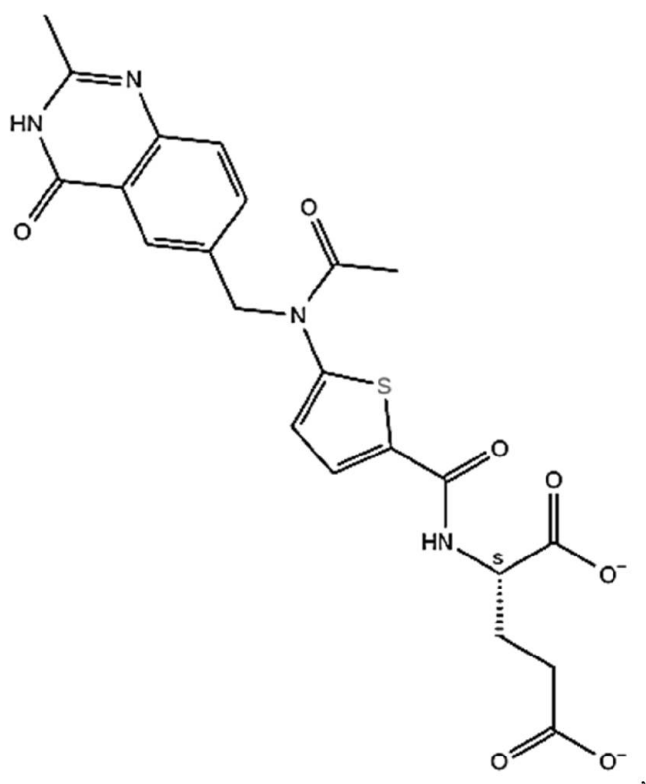
【 0 2 3 1】

50

10



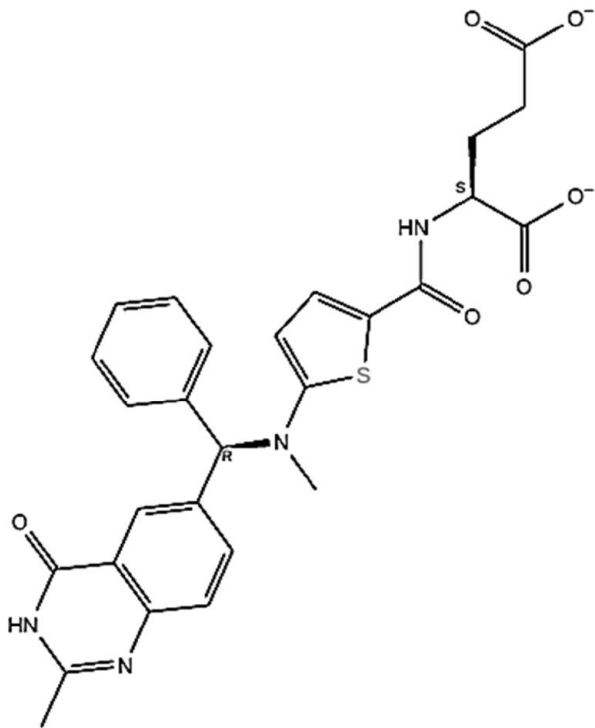
20



40

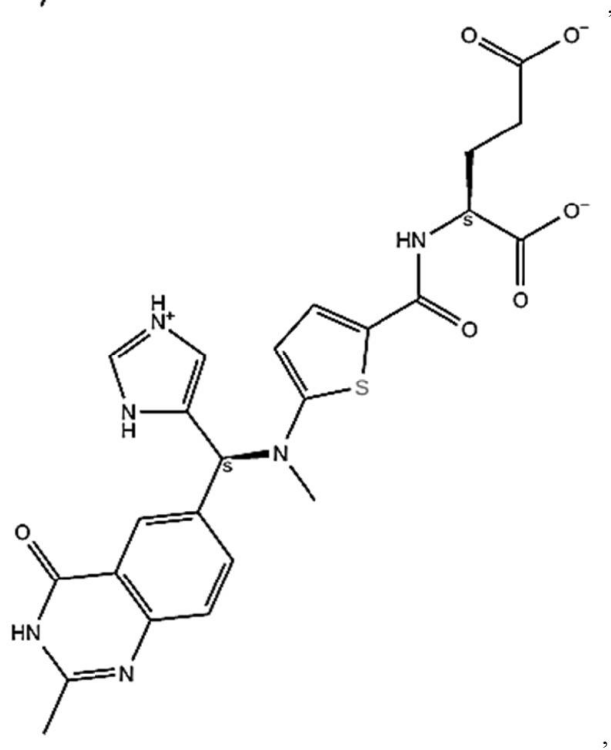
【 0 2 3 2 】

【化 5 2 - 9 8】



10

20



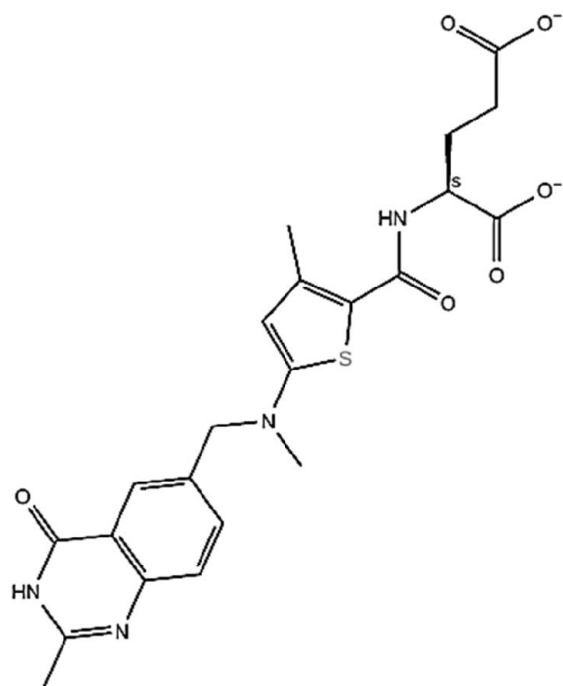
30

40

【 0 2 3 3】

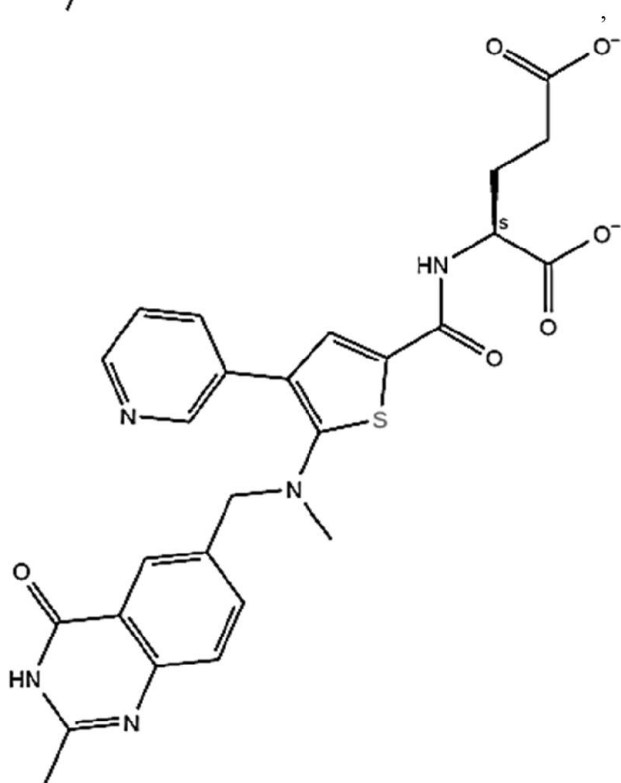
50

【化 5 2 - 9 9】



10

20



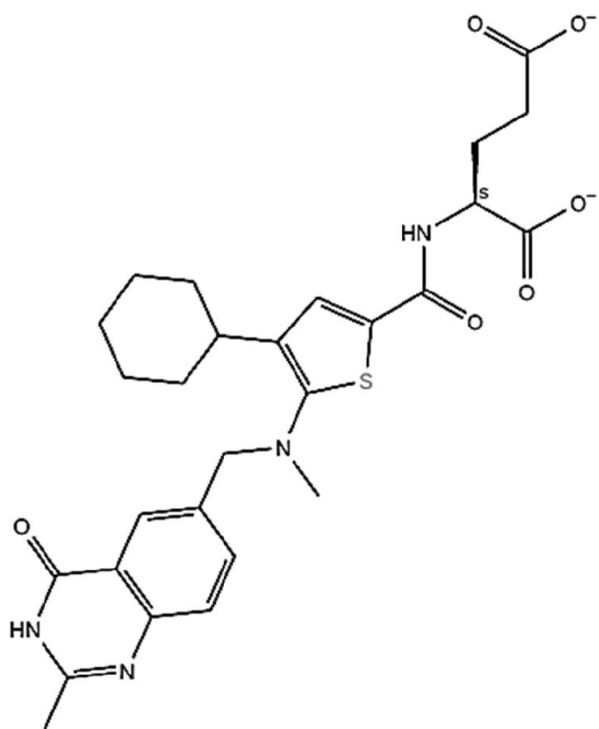
30

40

【 0 2 3 4】

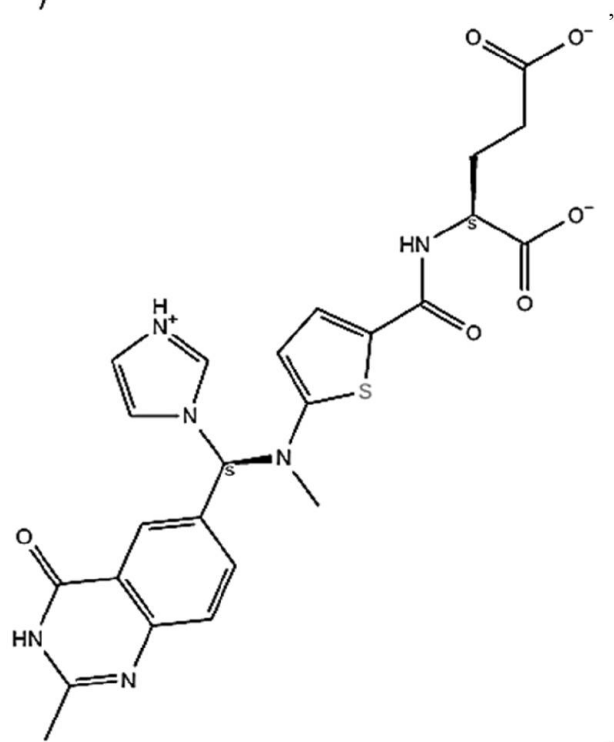
50

【化 5 2 - 1 0 0】



10

20



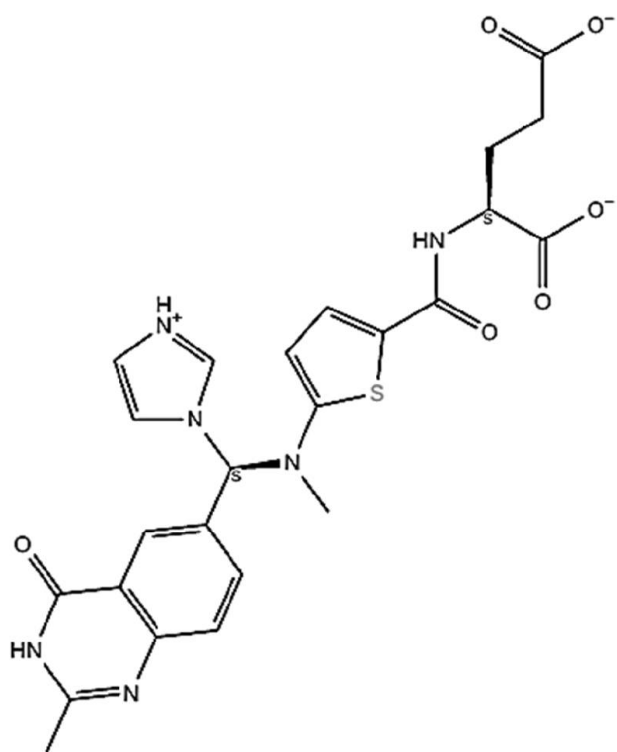
30

40

【 0 2 3 5】

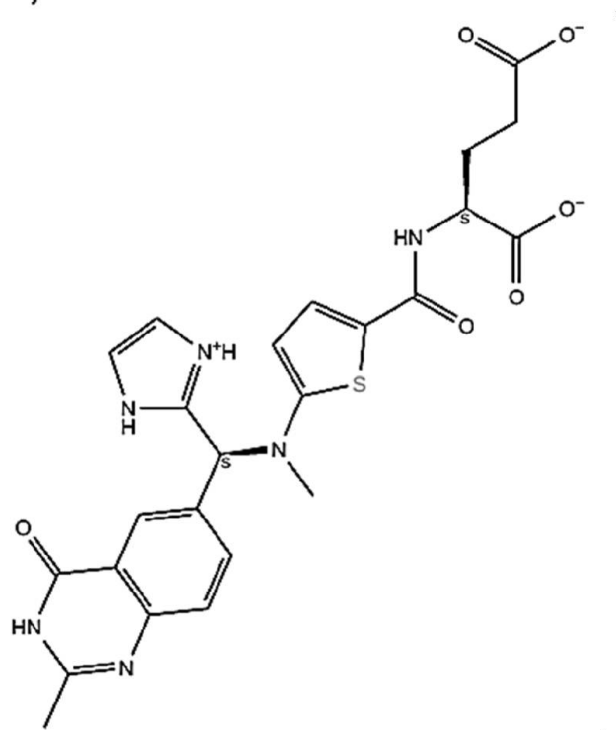
50

【化 5 2 - 1 0 1】



10

20



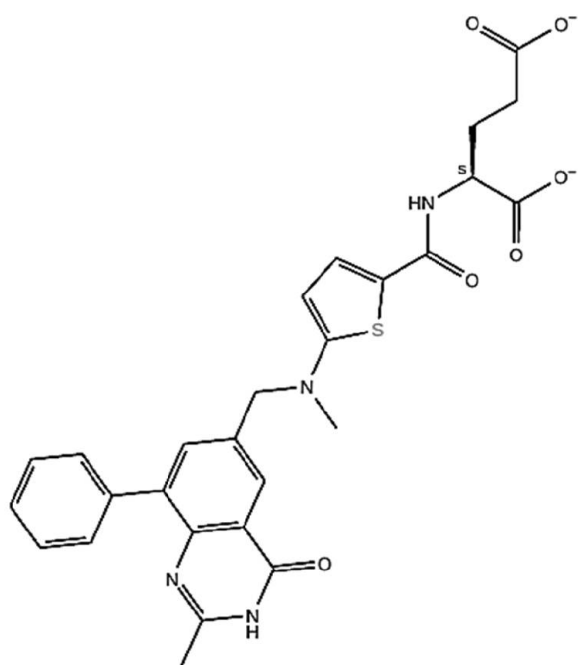
30

40

【 0 2 3 6】

50

【化 5 2 - 1 0 2】



10

20

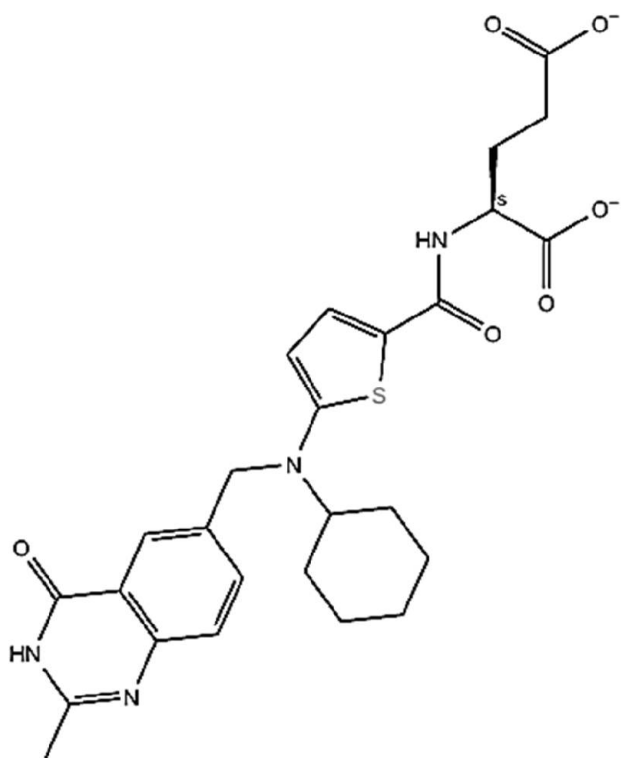
30

40

【 0 2 3 7】

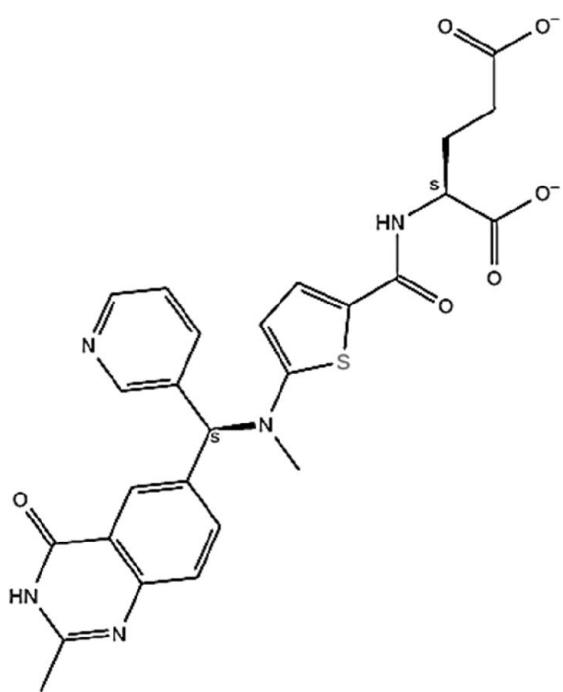
50

【化 5 2 - 1 0 3】



10

20



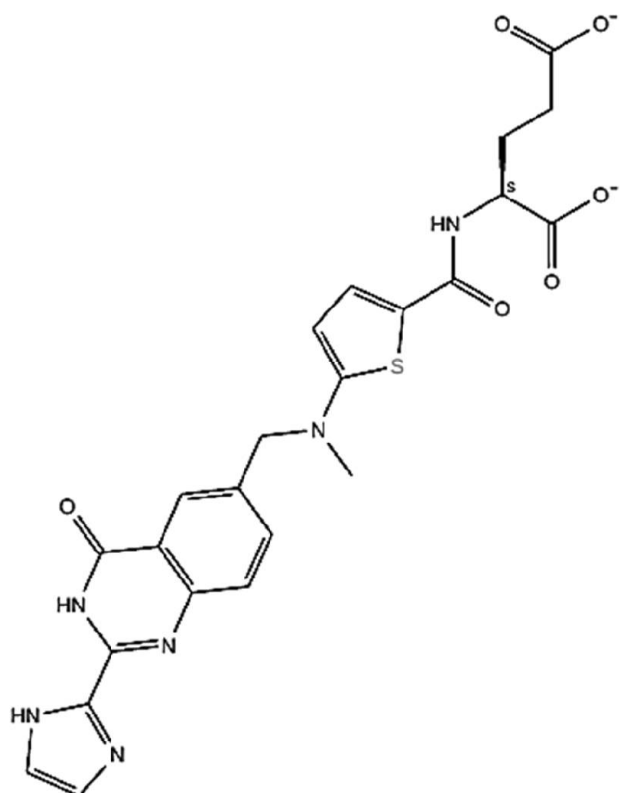
30

40

【 0 2 3 8】

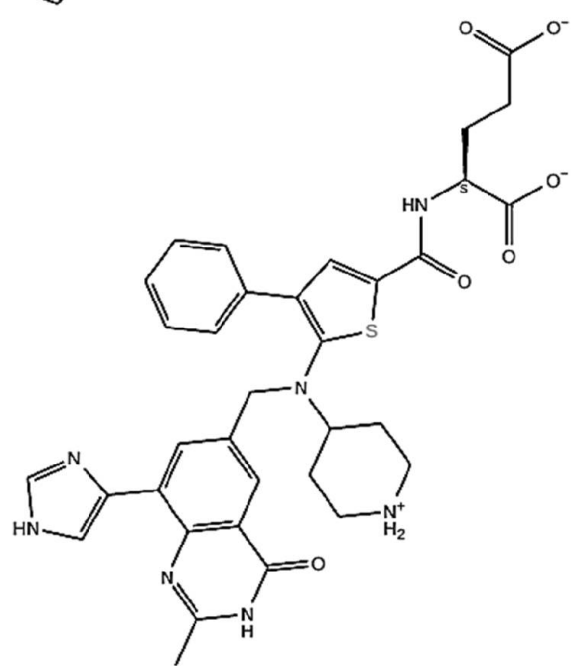
50

【化 5 2 - 1 0 4】



10

20



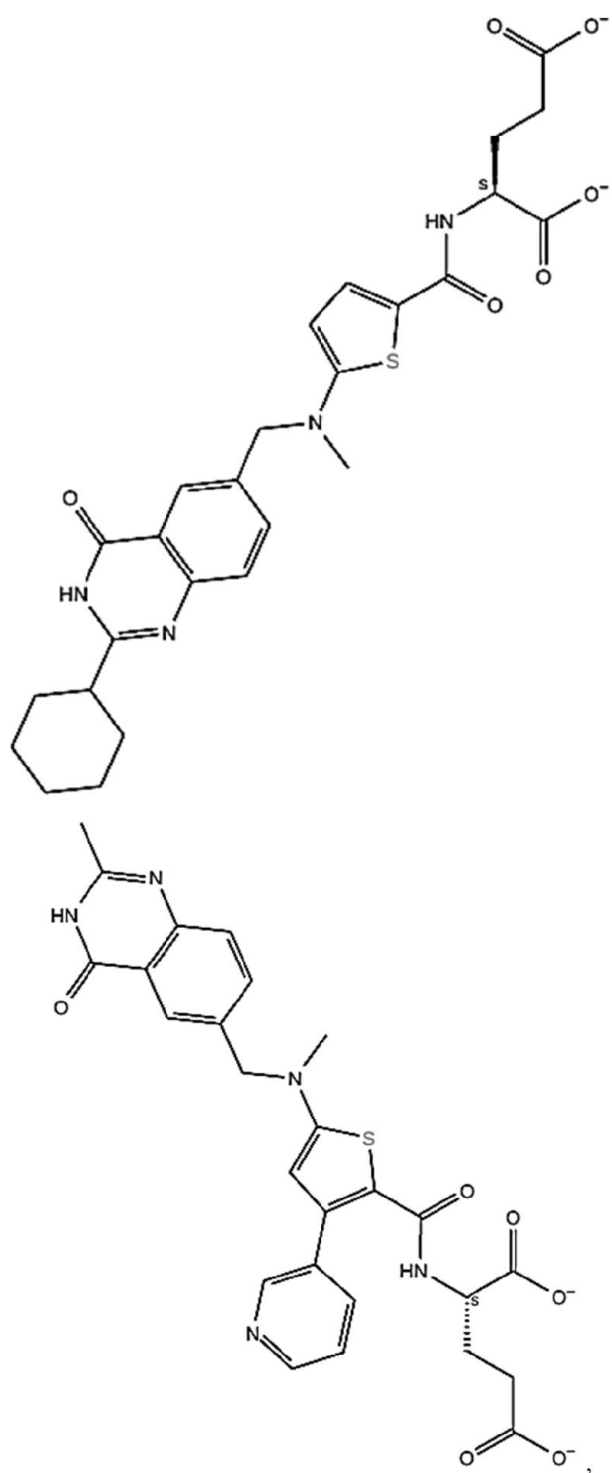
30

40

【 0 2 3 9】

50

【化 5 2 - 1 0 5】



10

20

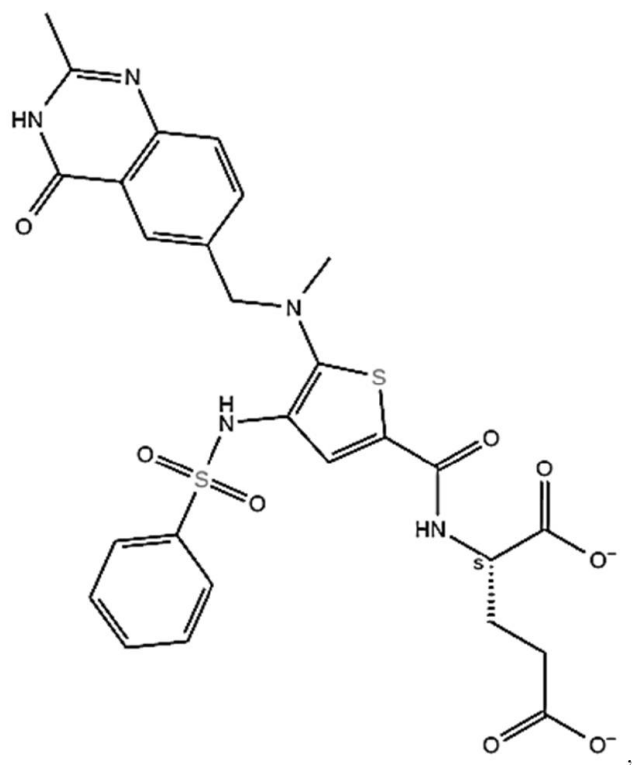
30

40

【 0 2 4 0】

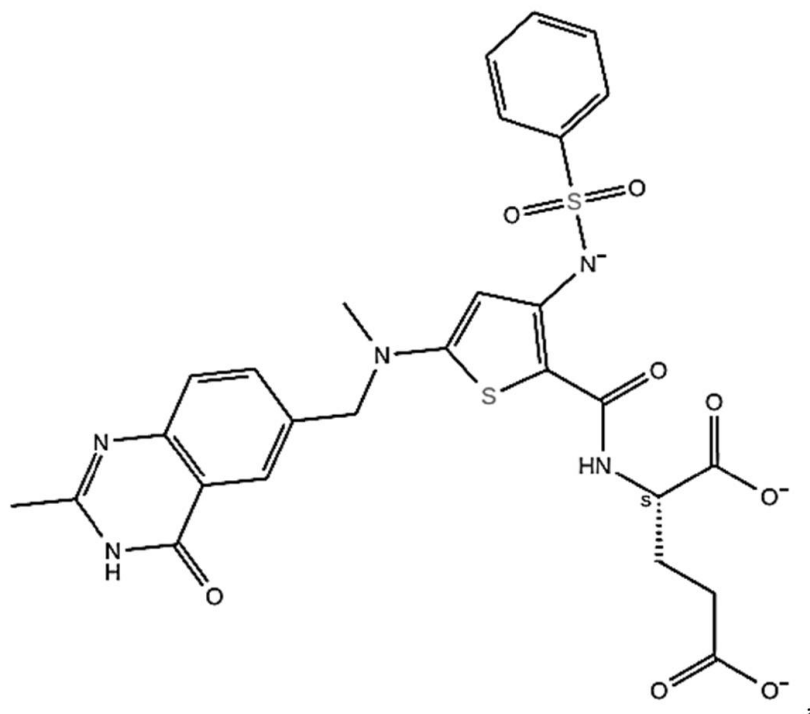
50

【化 5 2 - 1 0 6】



10

20



30

40

【 0 2 4 1】

50

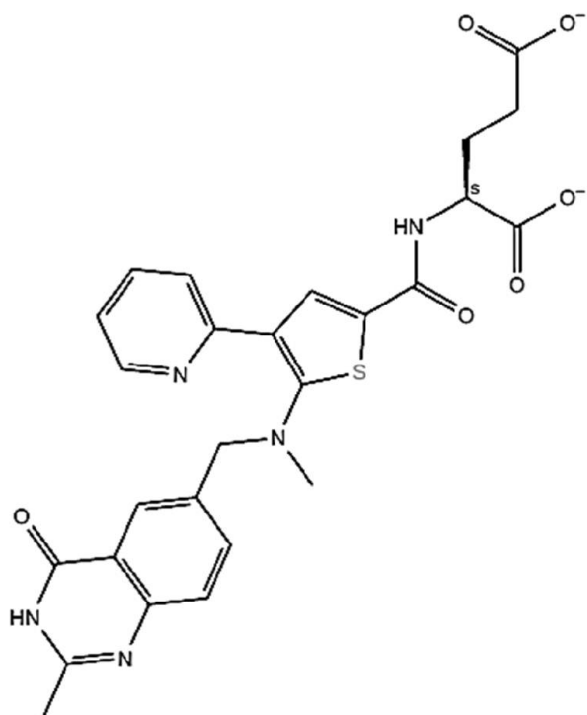
10



40

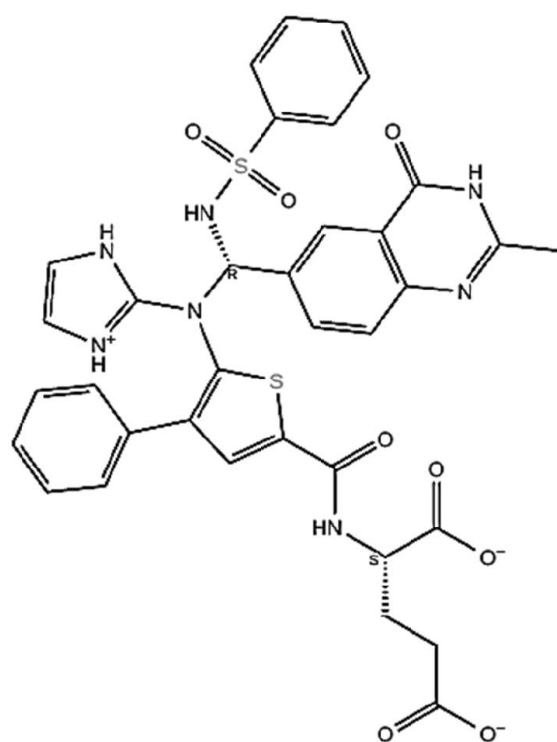
50

【化 5 2 - 1 0 8】



10

20



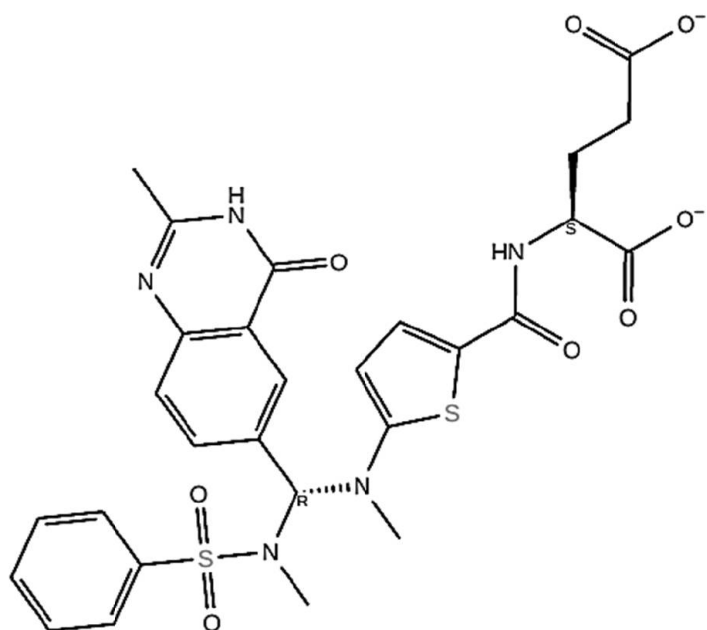
30

40

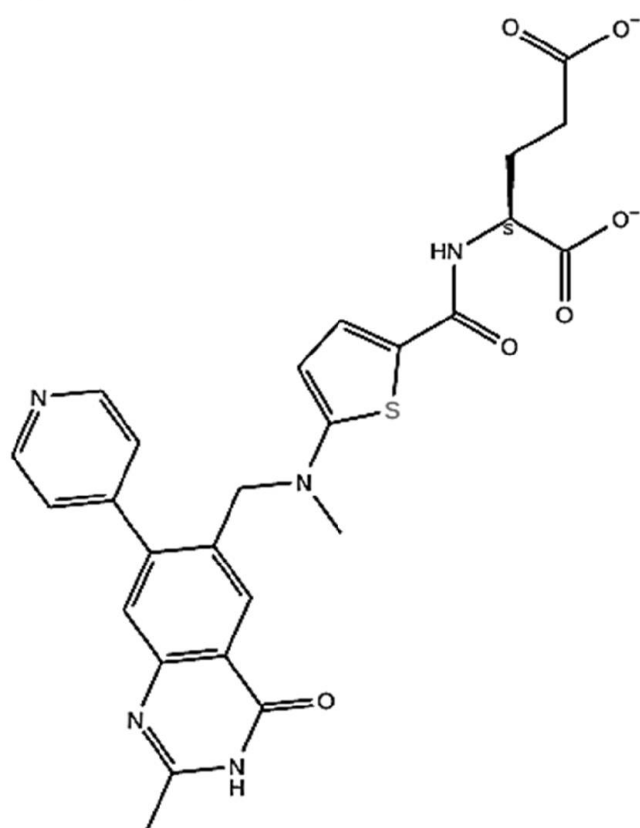
【 0 2 4 3】

50

【化 5 2 - 1 0 9】



10



20

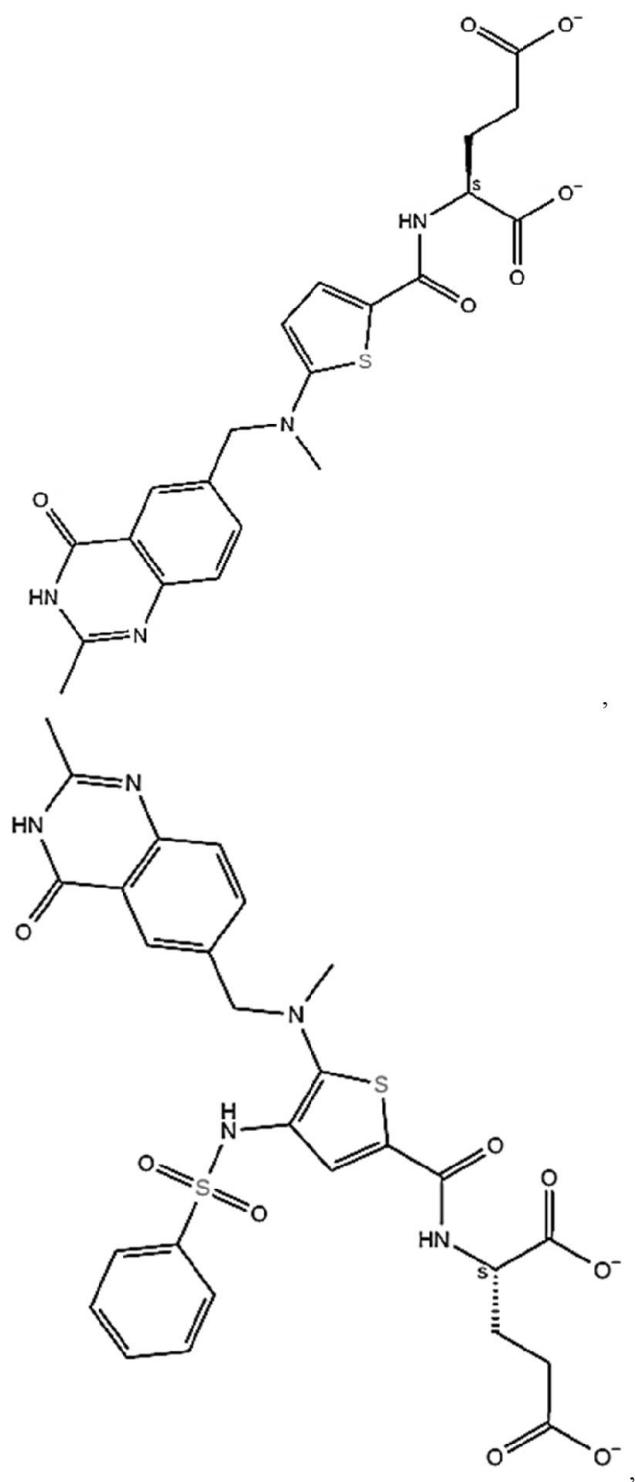
30

40

【 0 2 4 4】

50

【化 5 2 - 1 1 0】



10

20

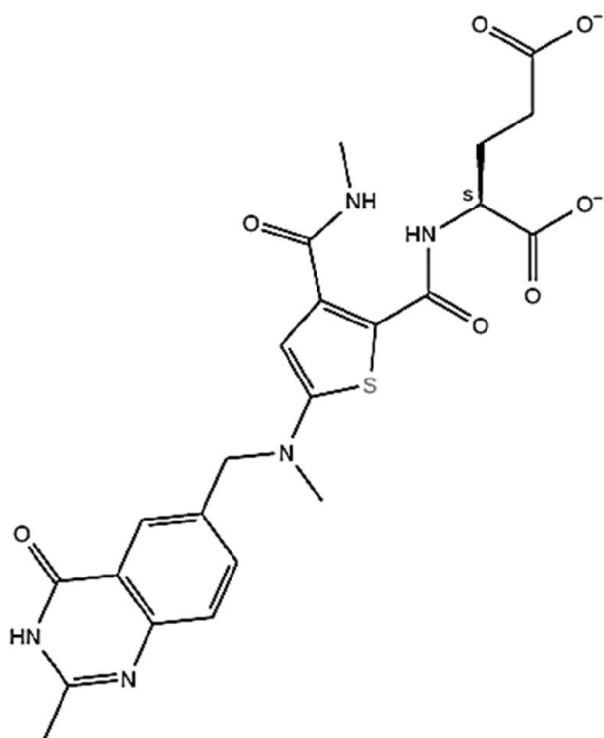
30

40

【 0 2 4 5】

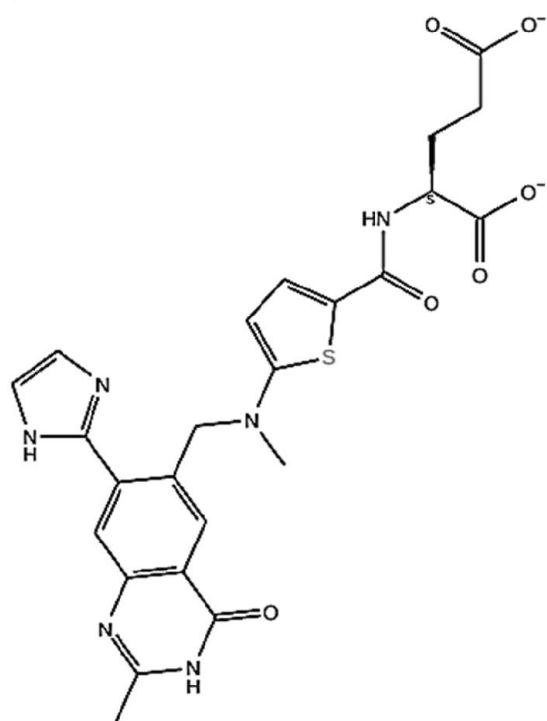
50

【化 5 2 - 1 1 1】



10

20



30

40

【 0 2 4 6】

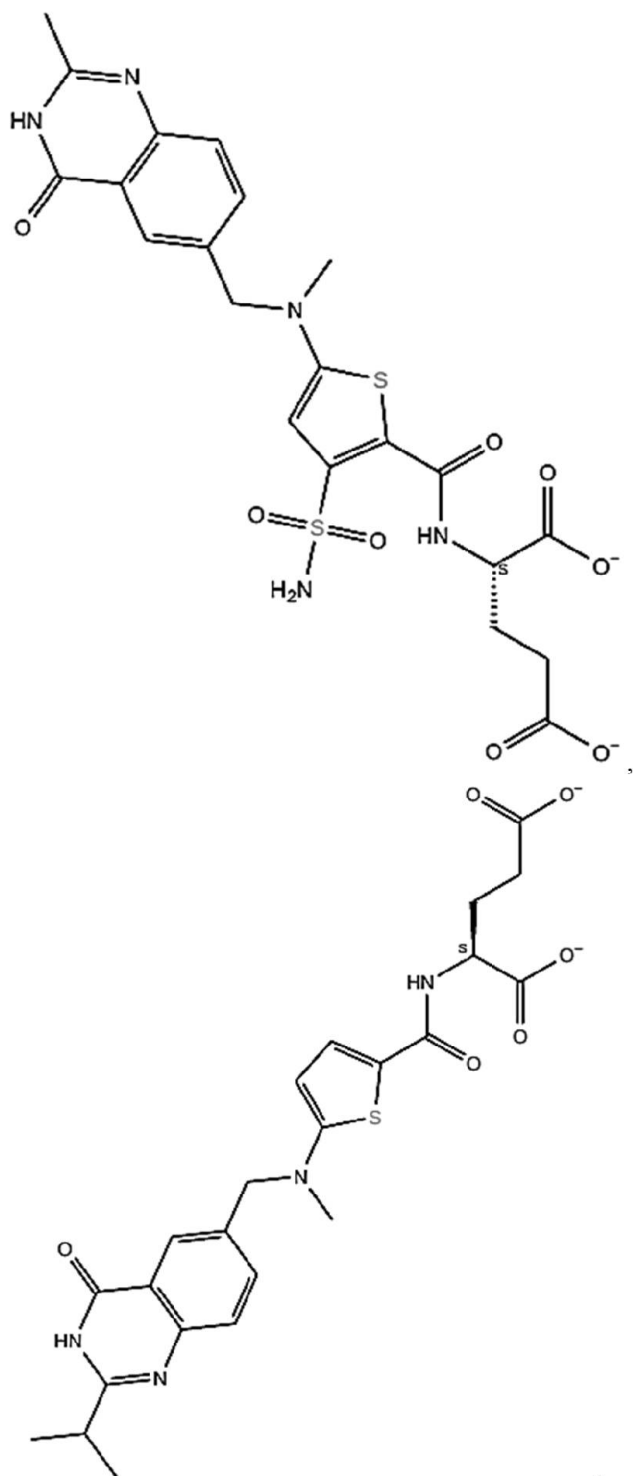
50

10



40

【化 5 2 - 1 1 3】



【 0 2 4 8】

10

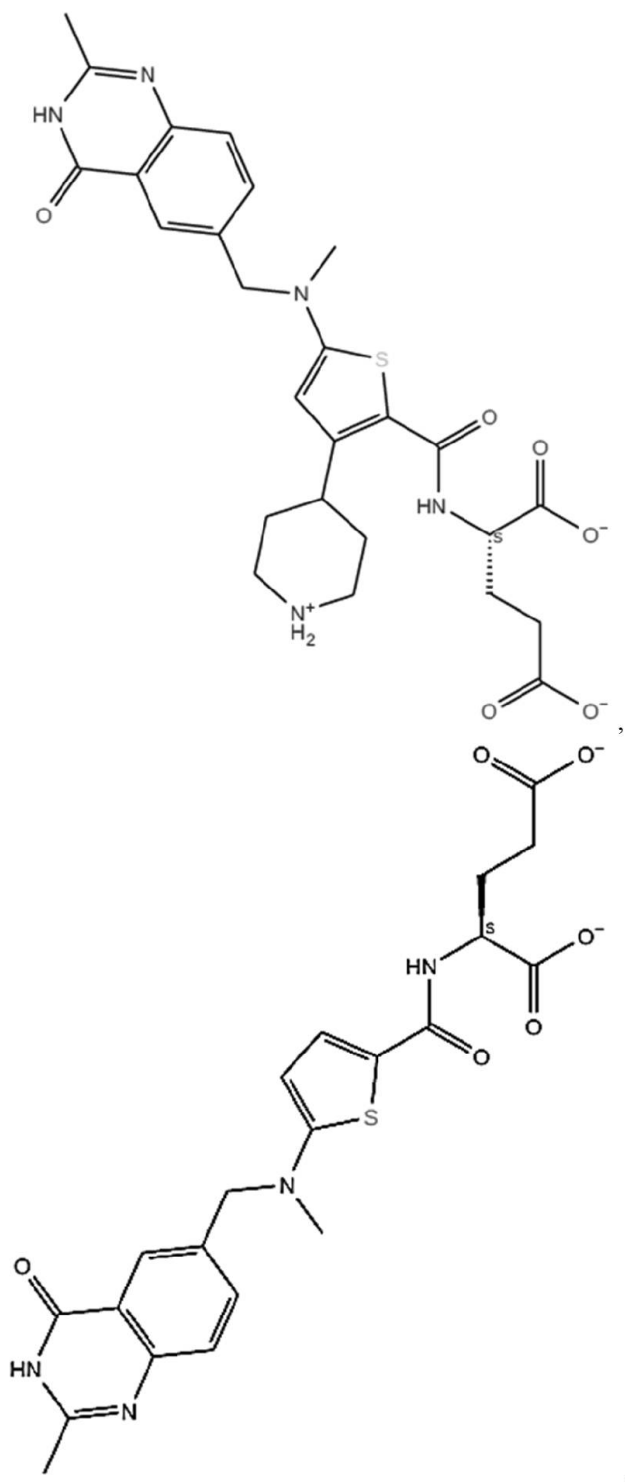
20

30

40

50

【化 5 2 - 1 1 4】



【 0 2 4 9】

10

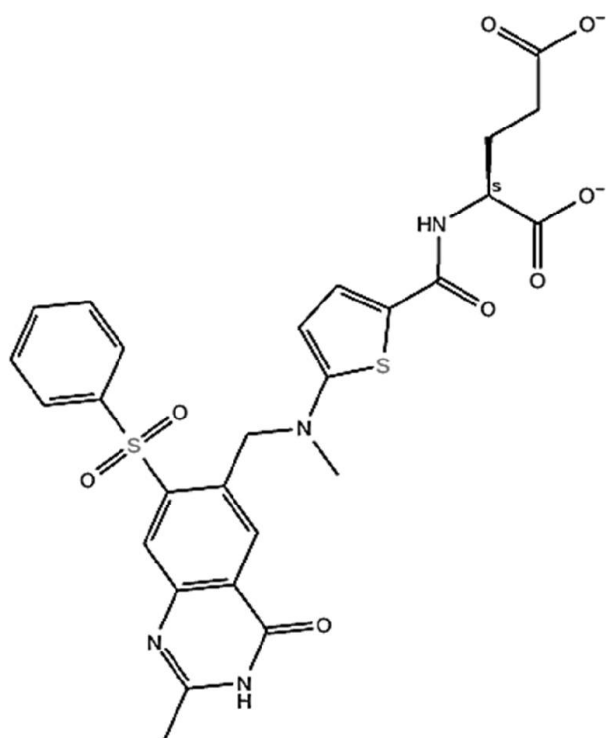
20

30

40

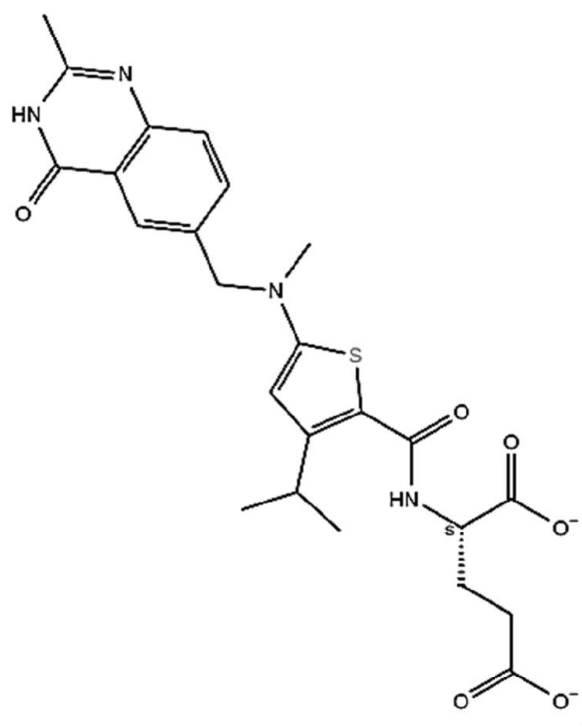
50

【化 5 2 - 1 1 5】



10

20



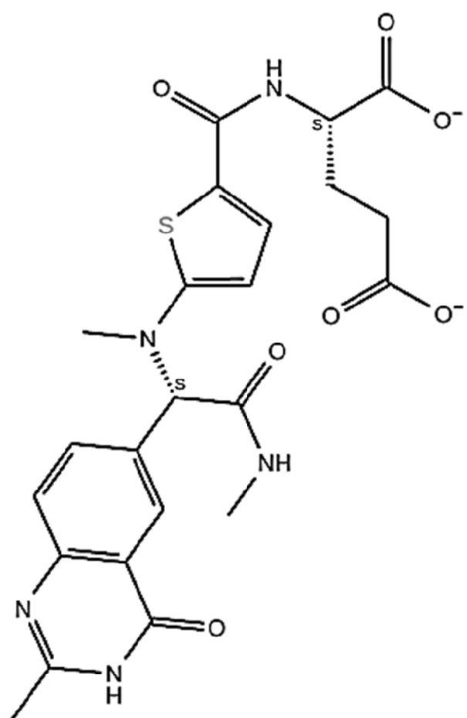
30

40

【 0 2 5 0】

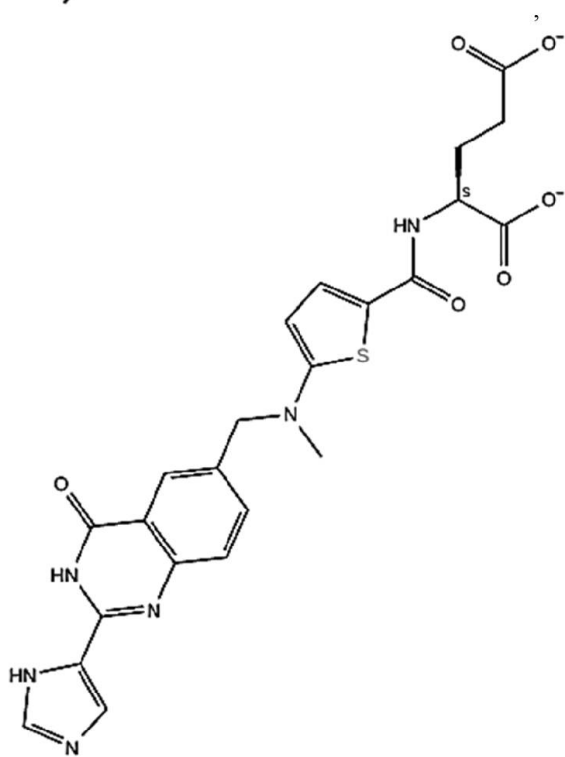
50

【化 5 2 - 1 1 6】



10

20



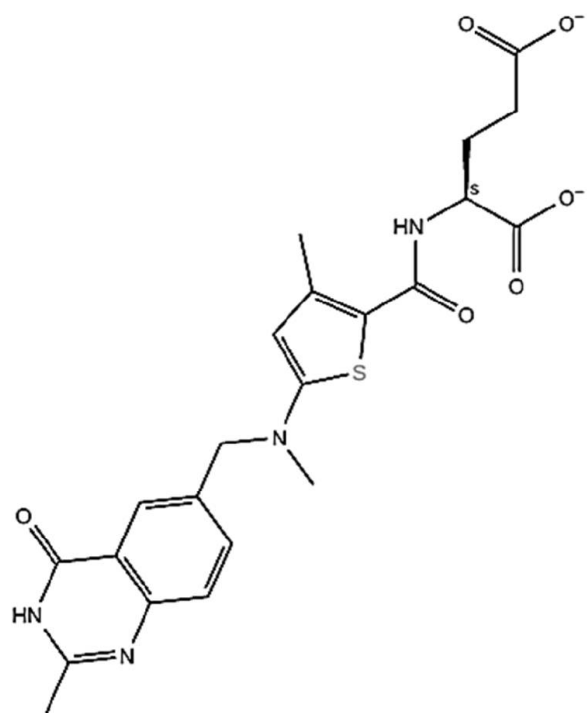
30

40

【 0 2 5 1】

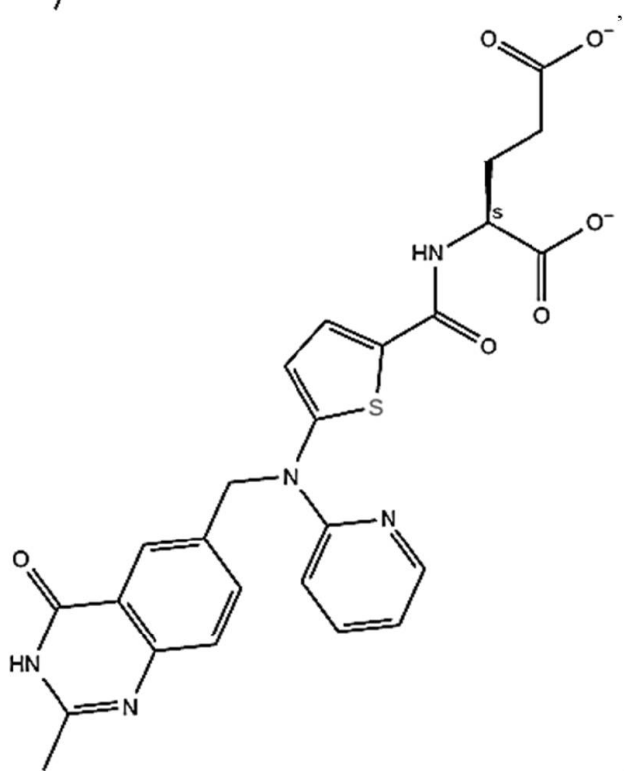
50

【化 5 2 - 1 1 7】



10

20



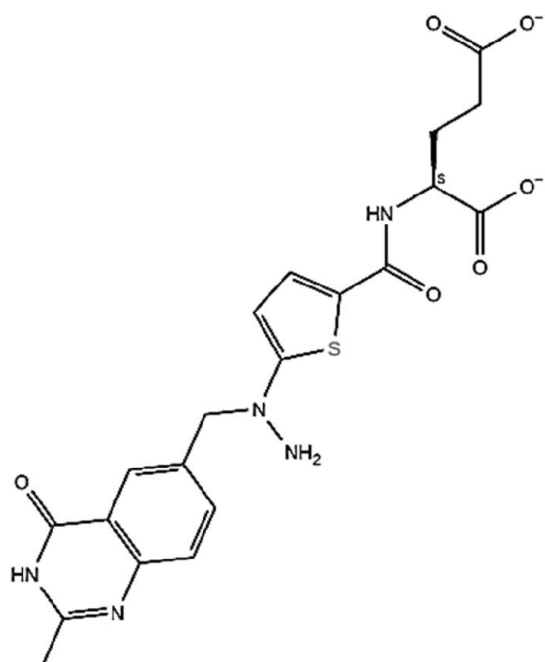
30

40

【 0 2 5 2】

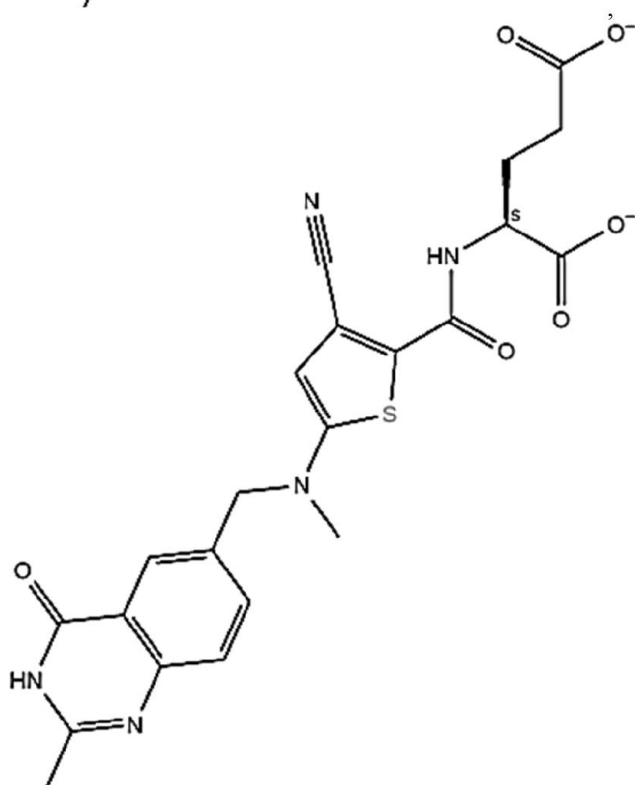
50

【化 5 2 - 1 1 8】



10

20



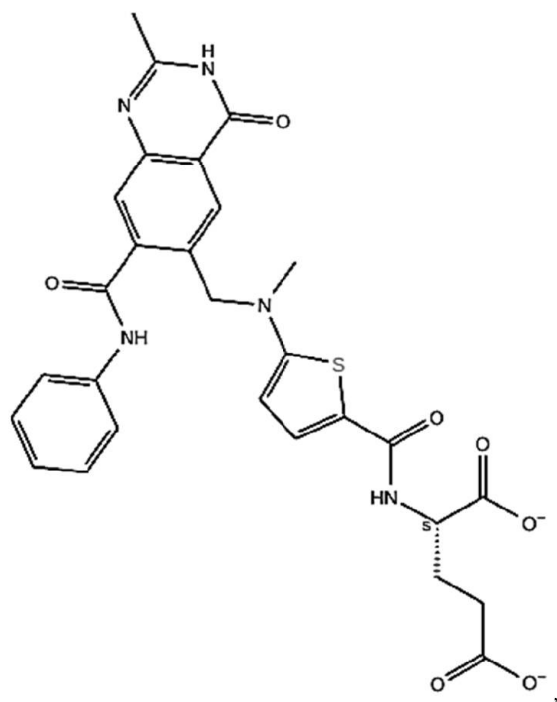
30

40

【 0 2 5 3】

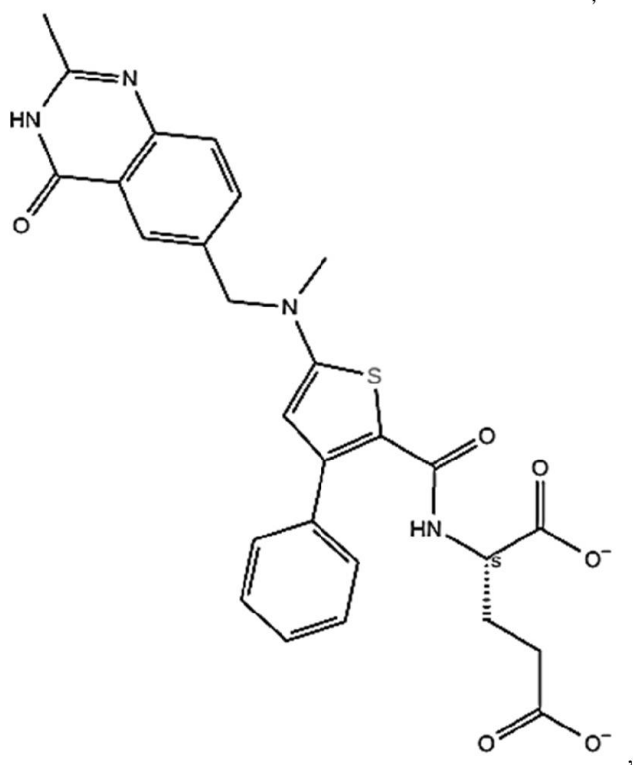
50

【化 5 2 - 1 1 9】



10

20



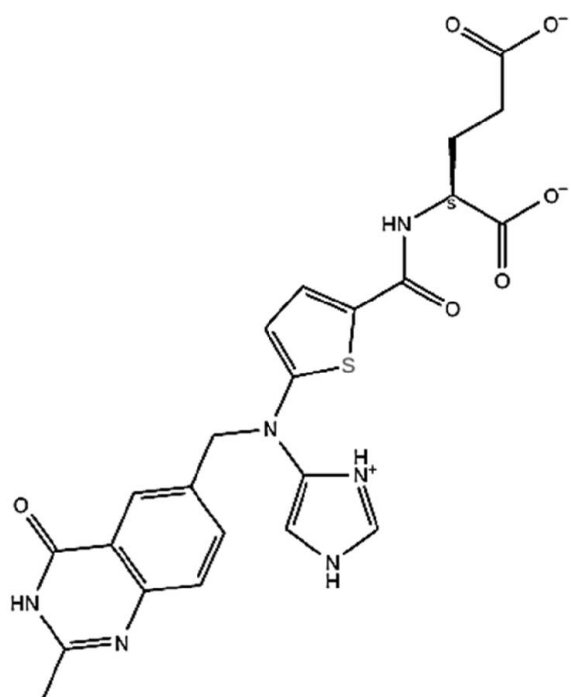
30

40

【 0 2 5 4】

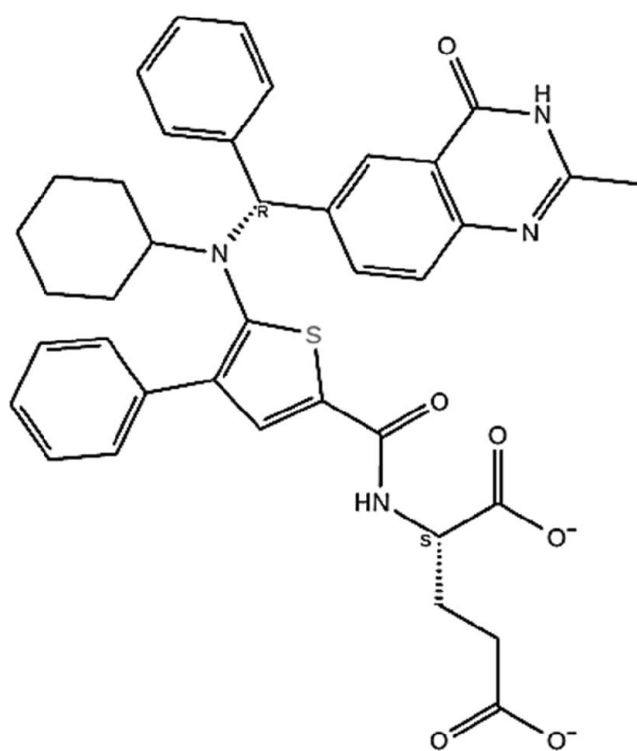
50

【化 5 2 - 1 2 0】



10

20



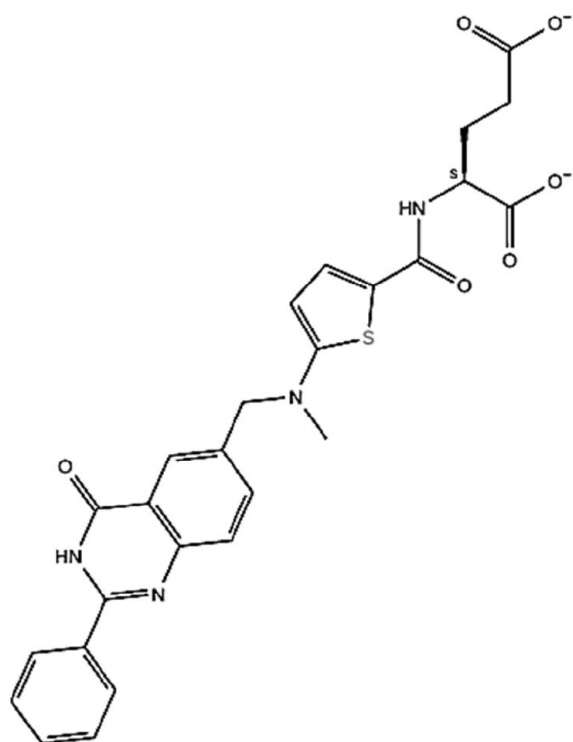
30

40

【 0 2 5 5】

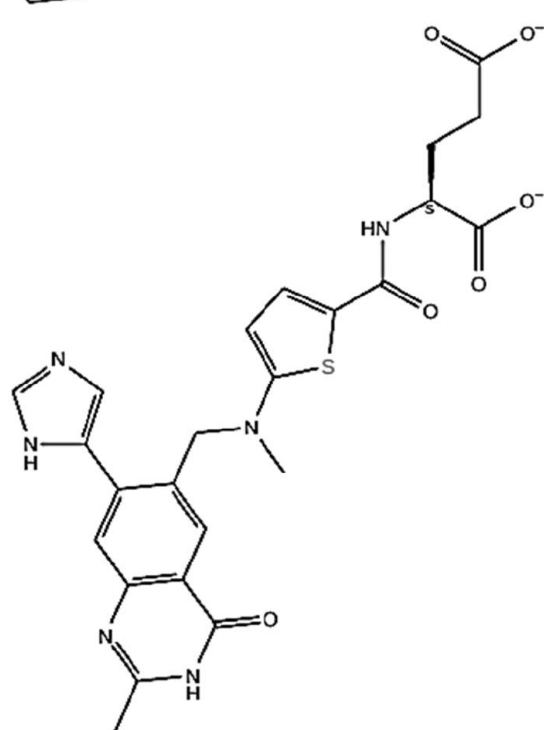
50

【化 5 2 - 1 2 1】



10

20



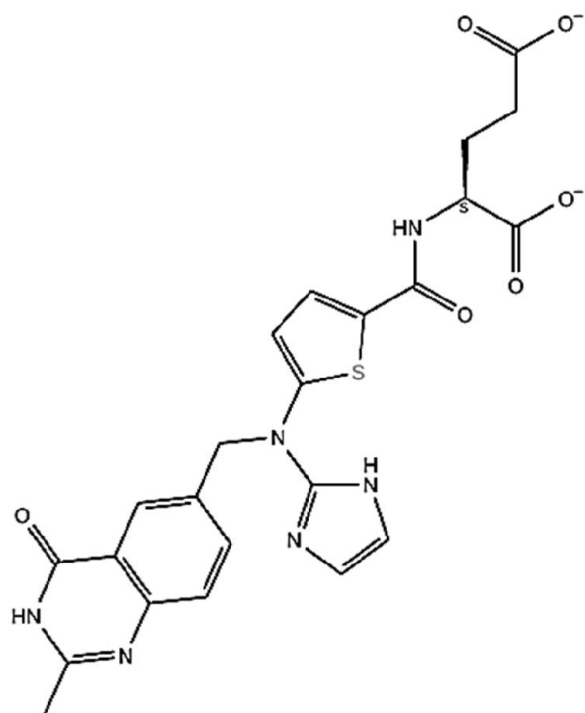
30

40

【 0 2 5 6】

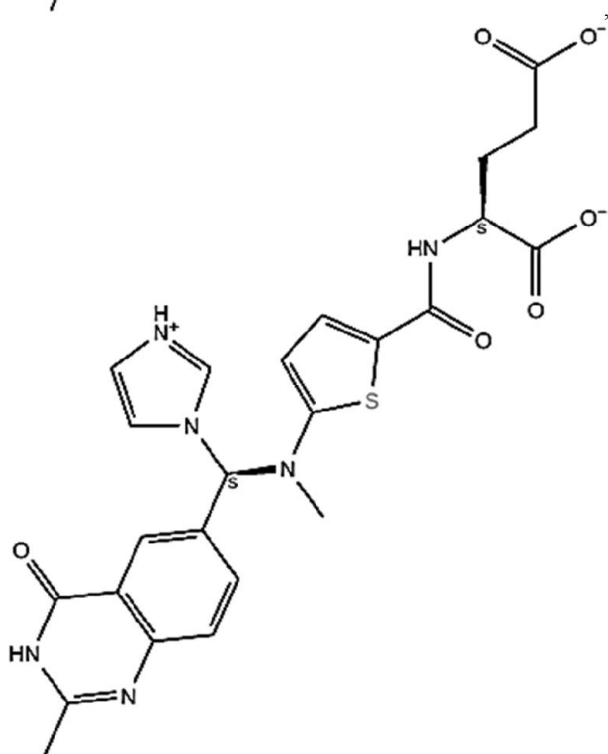
50

【化 5 2 - 1 2 2】



10

20



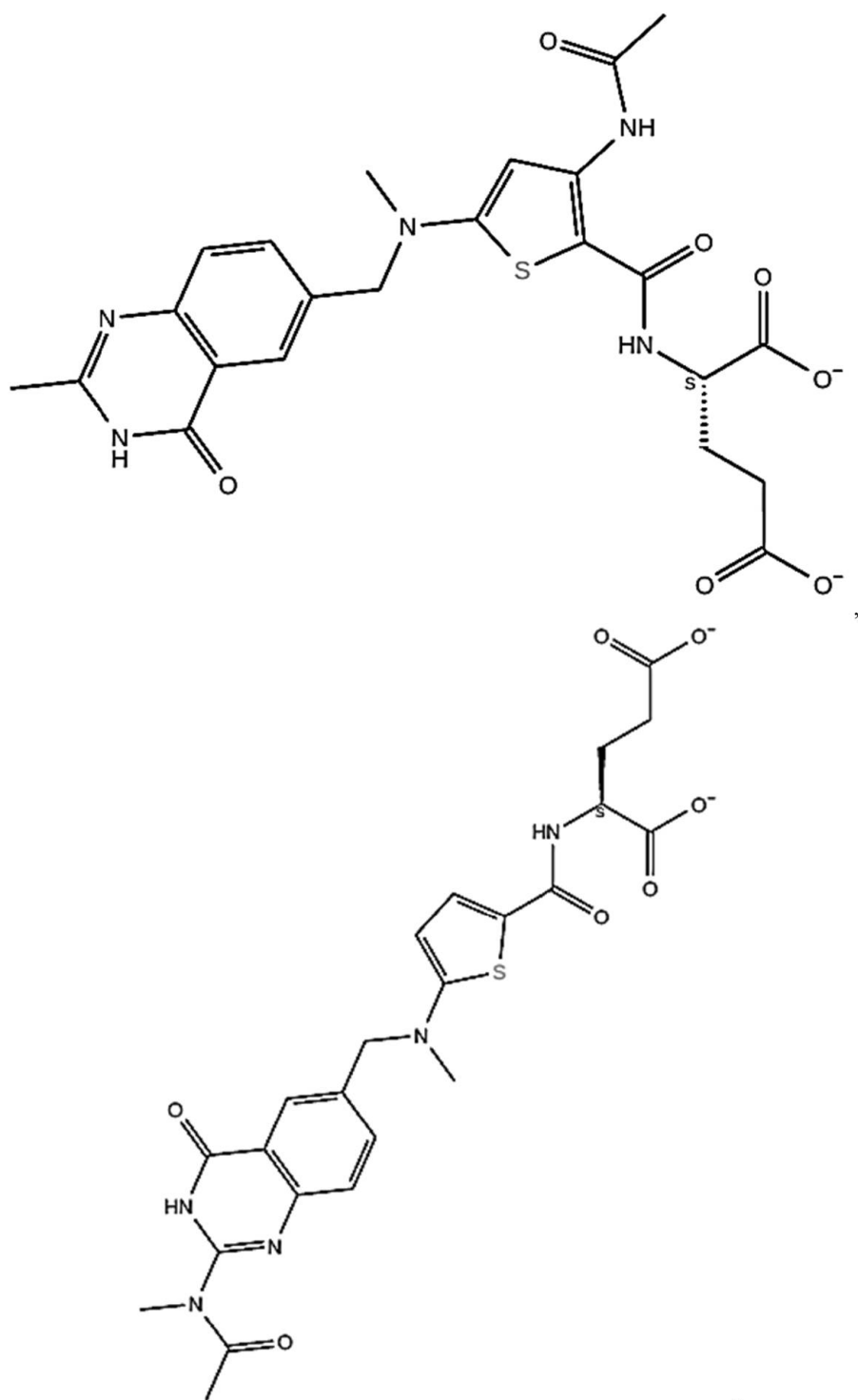
30

40

【 0 2 5 7】

50

【化 5 2 - 1 2 3】



10

20

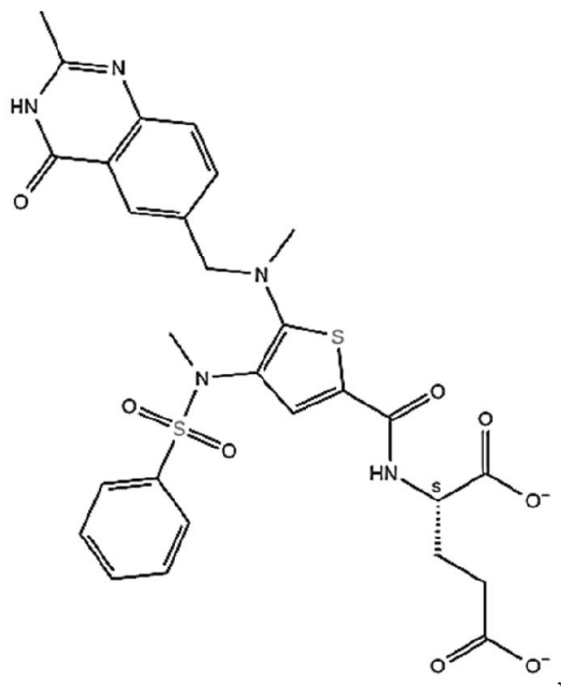
30

40

【 0 2 5 8】

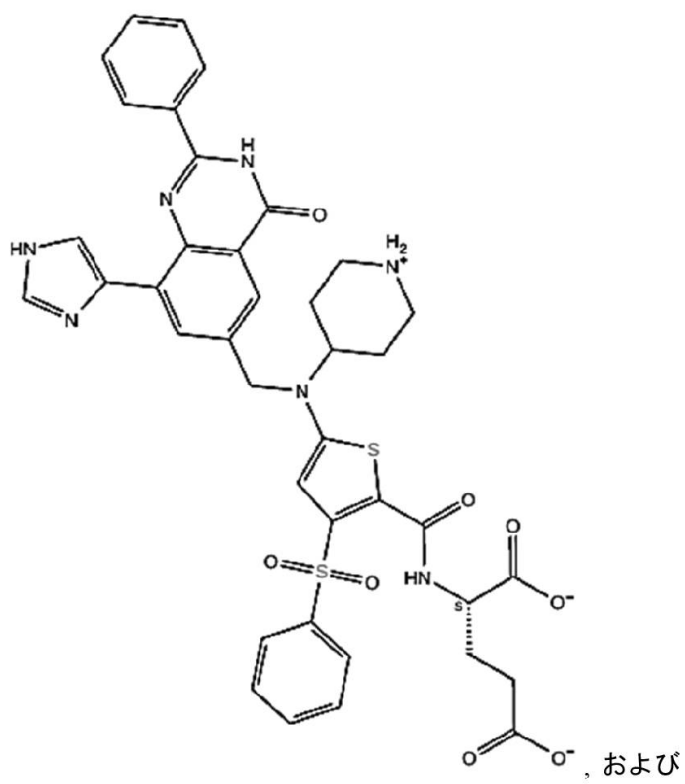
50

【化 5 2 - 1 2 4】



10

20



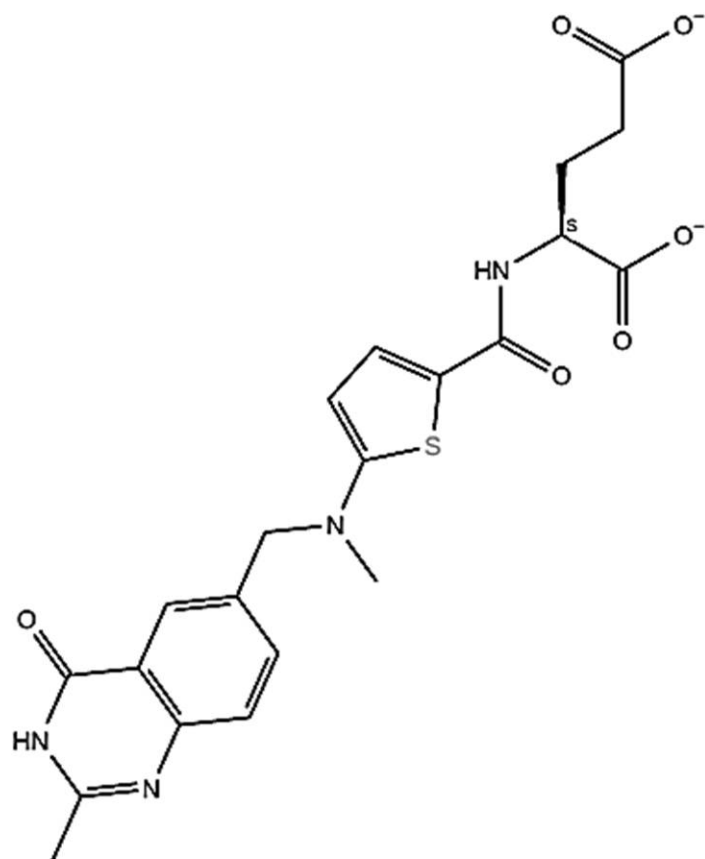
30

40

【 0 2 5 9】

50

【化 5 2 - 1 2 5】



10

20

【 0 2 6 0】

ある特定の実施形態において、本明細書において記載する化合物は、式（I）の構造：
T-L-E

（I）

を有するか、またはその薬学的に許容される塩である（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、またはラルチトレキセドもしくは5-MTHFのいずれかの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは治療剤のラジカルである）。ある特定の実施形態において、L（すなわち、リンカー）は、リンカーおよびスペーサー（例えば、S¹）を含んでいてもよい。

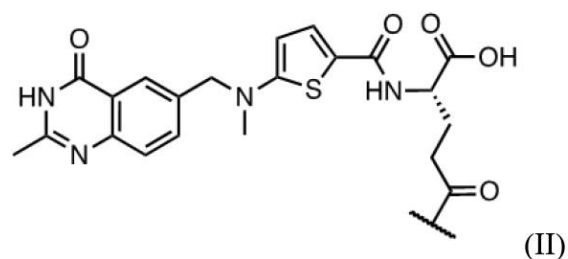
30

【 0 2 6 1】

Tは式（II）の構造：

【 0 2 6 2】

【化 5 3】



(II)

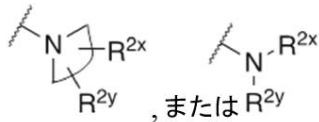
40

を有していてもよい。

【 0 2 6 3】

50

【化 5 7】

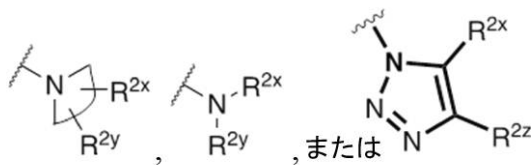


であり；

Z は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 $-OR^{2x}$ 、 $-SOR^{2x}$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-N_3$ 、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COSH$ 、 $-COR^{2x}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、 $-NH-CH_2-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-CS-NH_2$ 、

【0270】

【化 5 8】



であり；

各 R^{2x} および R^{2y} は、H、 $-OH$ 、 $-CH_2-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CH_2-NH_2$ 、 $-COOMe$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COCH_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

各 R^{2z} は、 $-NH_2$ 、 $-NR^{2q}R^{2q'}$ 、 $-OR^{2q}$ 、 $-SOR^{2q}$ 、および $-COR^{2q}$ からなる群から独立して選択され；各 R^{2q} および $R^{2q'}$ は、独立して、アルキルまたは H であり、

【0271】

【化 5 9】



は、3～10員N含有非芳香族、単環式または二環式複素環であり、

R^{21} は、Hまたはアルキルであり、

n' は、0～30であり；

式 (IV) において：

X^1 、 X^2 、 X^3 のそれぞれは、独立して、 CR^q または N であり、各 R^q は、独立して、H、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであり；

n は、0～30であり；

m は、0～4であり；

n が 0 である場合、Y は、H、 $-OH$ 、または $-OR^{2x}$ ではない）。

【0272】

本明細書の化合物の E（例えば、治療剤のラジカル）は、いずれの好適な治療剤、例えば、免疫モジュレート小分子であってもよい。E の非限定的な例としては、その構成要素のいずれかの活性化を誘発するかまたは活性を増加させることによって免疫系を刺激する免疫刺激物質がある。治療剤は、トル様受容体 (TLR) アゴニスト（例えば、TLR7 アゴニスト）、ホスホイノシチド 3-キナーゼ (PI3K) インヒビター、ステロイド、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン (NOD) 様受容体 2 (NLR2) アゴニスト、インターフェロン遺伝子刺激性 (STING) アゴニスト、ゼストホモログ 2 (EZH2

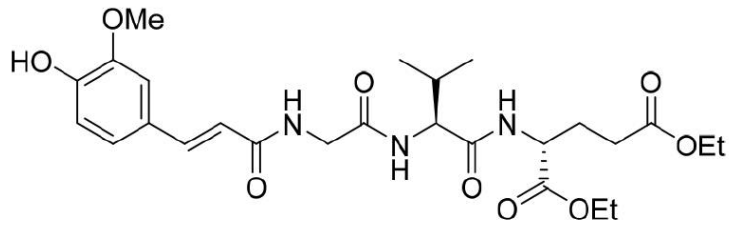
) エンハンサーインヒビター、NODー、LRRーおよびピリンドメイン含有タンパク質3 (NLRP3) インヒビター、カスパーゼIインヒビター、レチノイン酸誘導性遺伝子I (RIG-I) 様受容体 (RLR) アゴニスト、アブセントインメラノーマ2 (AIM2) 様受容体アゴニスト、および終末糖化産物受容体 (RAGE) アゴニストからなる群から選択してもよい。

【0273】

Eは、NLR2に結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、NLR2アゴニスト）のラジカルであってもよい。例えば、NLR2アゴニストは、

【0274】

【化60】



(Gobec et al., JMC 61(7): 2707-2724)

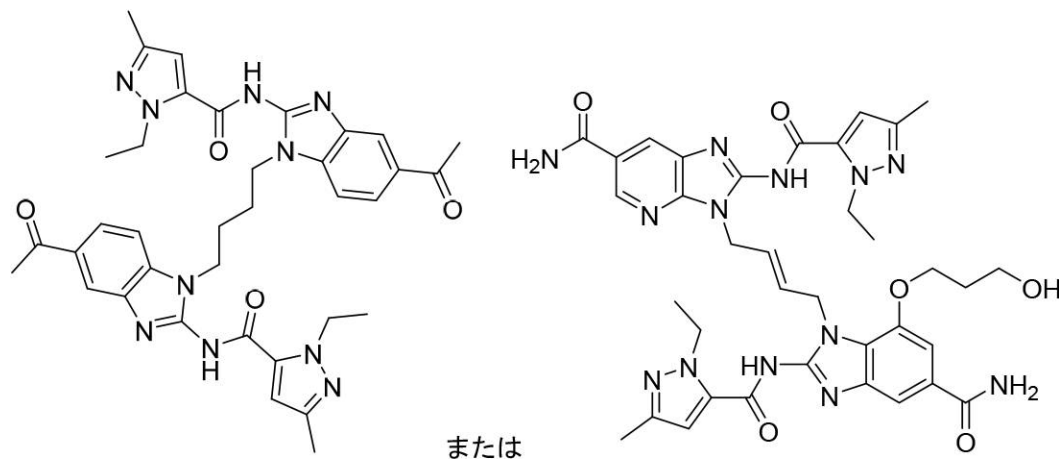
であってもよい。

【0275】

Eは、STINGに結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、STINGアゴニスト）のラジカルであってもよい。例えば、STINGアゴニストは

【0276】

【化61】



または

であってもよい。

【0277】

STINGアゴニストの追加の非限定的な例としては、

【0278】

10

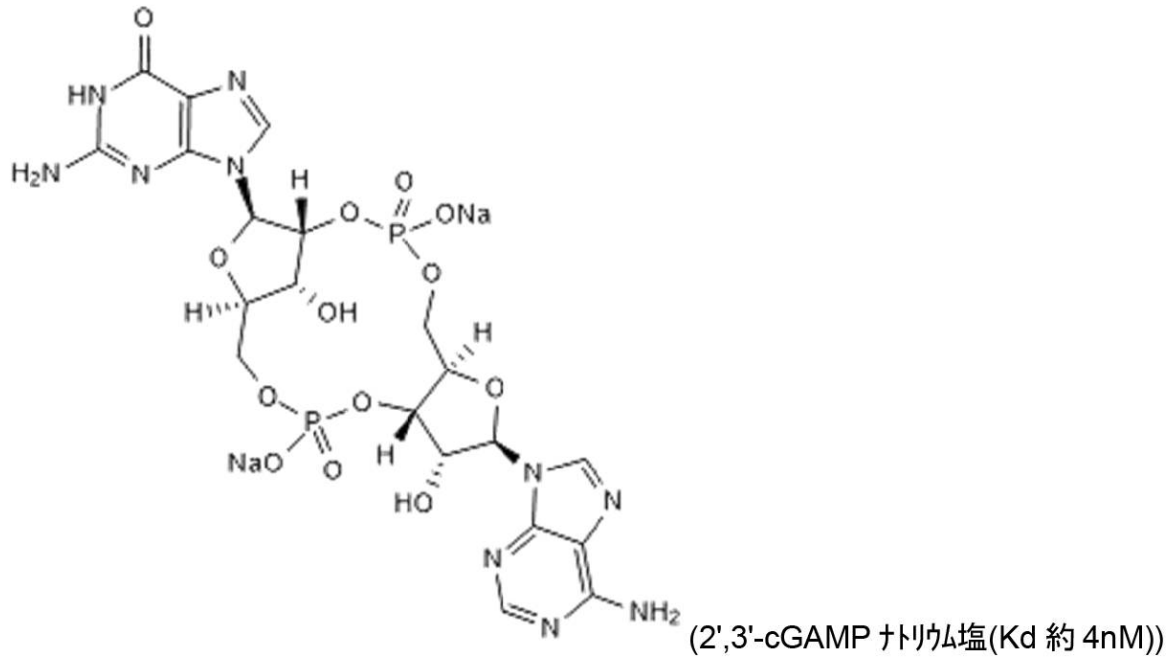
20

30

40

50

【化 6 2】

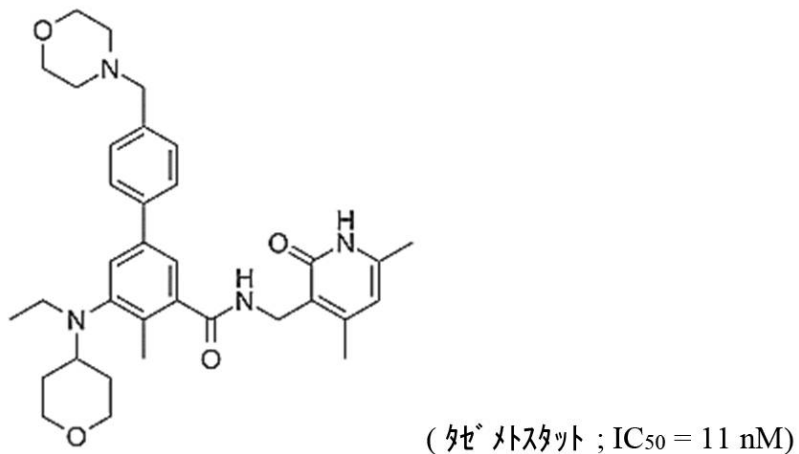
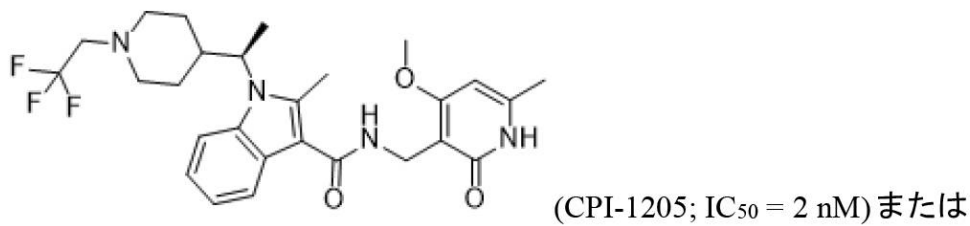


【 0 2 7 9】

E は、E Z H 2 に結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、E Z H 2 インヒビター）のラジカルであってもよい。例えば、限定するものではないが、E Z H 2 インヒビターは、

【 0 2 8 0】

【化 6 3】

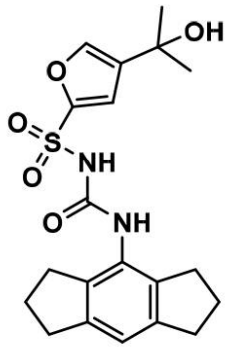


であってもよい。

【 0 2 8 1】

E は、N L R P 3 に結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、N L R P 3 インヒビター）のラジカルであってもよい。例えば、N L R P

3 インヒビターは
 【 0 2 8 2 】
 【 化 6 4 】



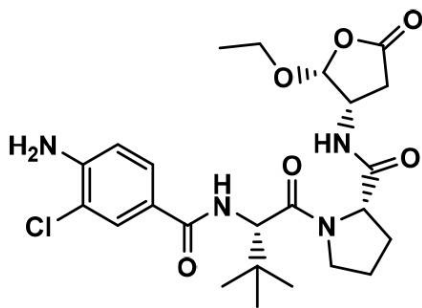
10

であってもよい。
 【 0 2 8 3 】

E は、カスパーゼ I に結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、カスパーゼ I インヒビター）のラジカルであってもよい。例えば、カスパーゼ I インヒビターは、

【 0 2 8 4 】
 【 化 6 5 】

20



30

であってもよい。
 【 0 2 8 5 】

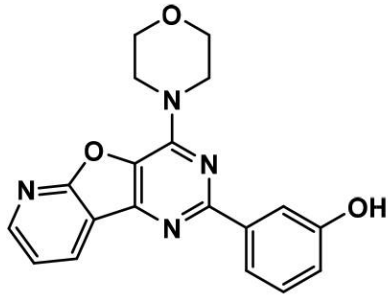
E は、P I 3 K に結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、P I 3 K アゴニスト）のラジカルであってもよい。P I 3 K アゴニストの非限定的な例としては、これらに限定されるものではないが、

【 0 2 8 6 】

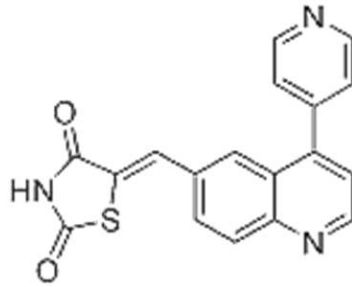
40

50

【化 6 6】

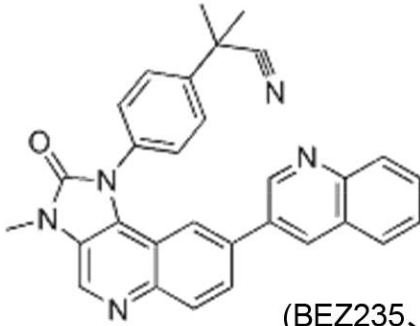


(PI-103),



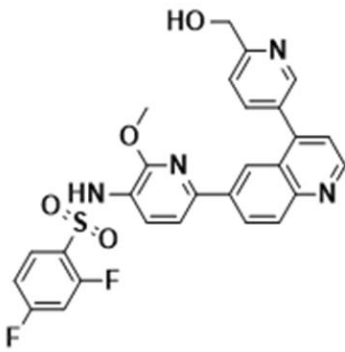
(GSK1059615),

10



(BEZ235、NVP-BEZ235 またはダクトリシブ), および

20



(Hettiarachchi et al., Sci Transl Med 12(567) (2020))

30

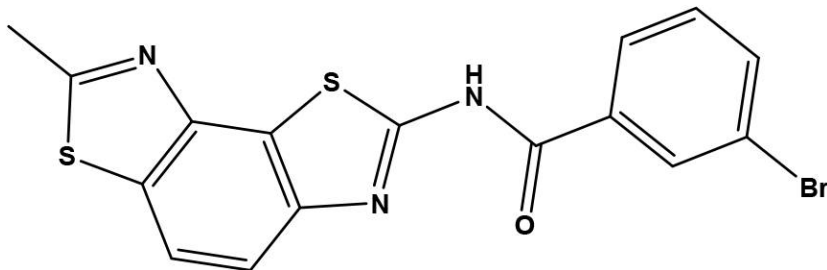
がある。

【 0 2 8 7】

Eは、RLRに結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、RLRアゴニスト）のラジカルであってもよい。RLRアゴニストの非限定的な例は、

【 0 2 8 8】

【化 6 7】



40

である。

【 0 2 8 9】

Eは、TLRに結合するいずれの好適な免疫モジュレート（例えば、免疫阻害）小分子（例えば、TLRアゴニスト）のラジカルであってもよい。ある特定の実施形態において

50

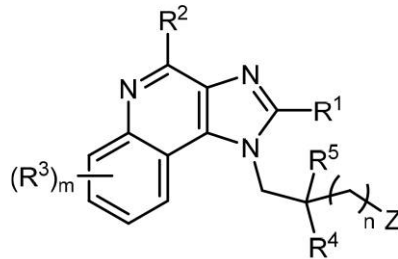
、Eは、TLR7アゴニストのラジカルである。

【0290】

化合物のある特定の実施形態において、Eは、式(IVA)で表されるTLR7アゴニストのラジカルであるか：

【0291】

【化68】



式 (IVA)

10

またはその薬学的に許容される塩である(式中、

R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり；

R^2 は、H、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり；

Zは、H、 $-OR^Z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^Z$ 、 $-SOR^Z$ 、 $-SO_3R^Z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ であり；

20

R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、H、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、

各 R^Z は、独立して、H、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または

R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは必要に応じて置換されており；

30

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは必要に応じて置換されており；

nは、1~6であり；

mは、0~4である)。

【0292】

式(IVA)のTLR7アゴニストの構造のラジカルを有する化合物において、Zは、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-アルキル-$ 、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-アルキル-$ 、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-アリール-$ 、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-アルキル-$ 、または $T-L-SO_2-$ の基であってもよく、xは、0~3であり； S^1 はスペーサーであり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシである。

40

【0293】

50

式 (I V A) の T L R 7 アゴニストの構造を有する化合物のある特定の実施形態において、 x は、1 または 2 である。式 (I V A) の T L R 7 アゴニストの構造を有する化合物のある特定の実施形態において、 n は、1 ~ 3 である。式 (I V A) の T L R 7 アゴニストの構造を有する化合物のある特定の実施形態において、 m は、0 ~ 4 である。式 (I V A) の T L R 7 アゴニストの構造を有する化合物のある特定の実施形態において、 x は、0 ~ 3 であり； n は、1 ~ 3 であり； m は、0 ~ 4 である。

【0294】

R^1 は、1 ~ 3 個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R^2 は、 $-N R^{2x} R^{2y}$ であってもよく、 R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。さらに、各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであってもよく； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよく；各 X^1 、 X^2 、および X^3 は、 N であってもよく； Z は、 $-L-$ または $-L-O-$ であってもよく； n は、1 であってもよく； m は、0 であってもよく； Z は、 $-L-O-$ であってもよい。

【0295】

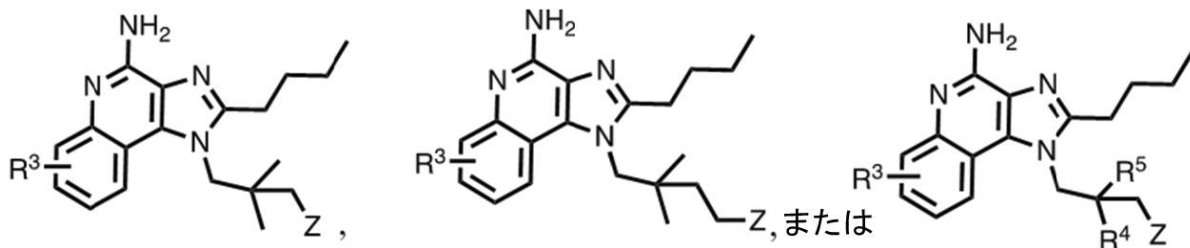
R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^1 は、必要に応じて置換された非環式 $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-N R^{2x} R^{2y}$ (本明細書において定義されるようなもの) であってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。

【0296】

化合物の T L R 7 アゴニストは、式：

【0297】

【化69】



のうちの1つのラジカルまたは前述の式のいずれかの薬学的に許容される塩であってもよい (式中、 R^3 は必要に応じて存在しない)。T L R 7 アゴニストは、式：

【0298】

10

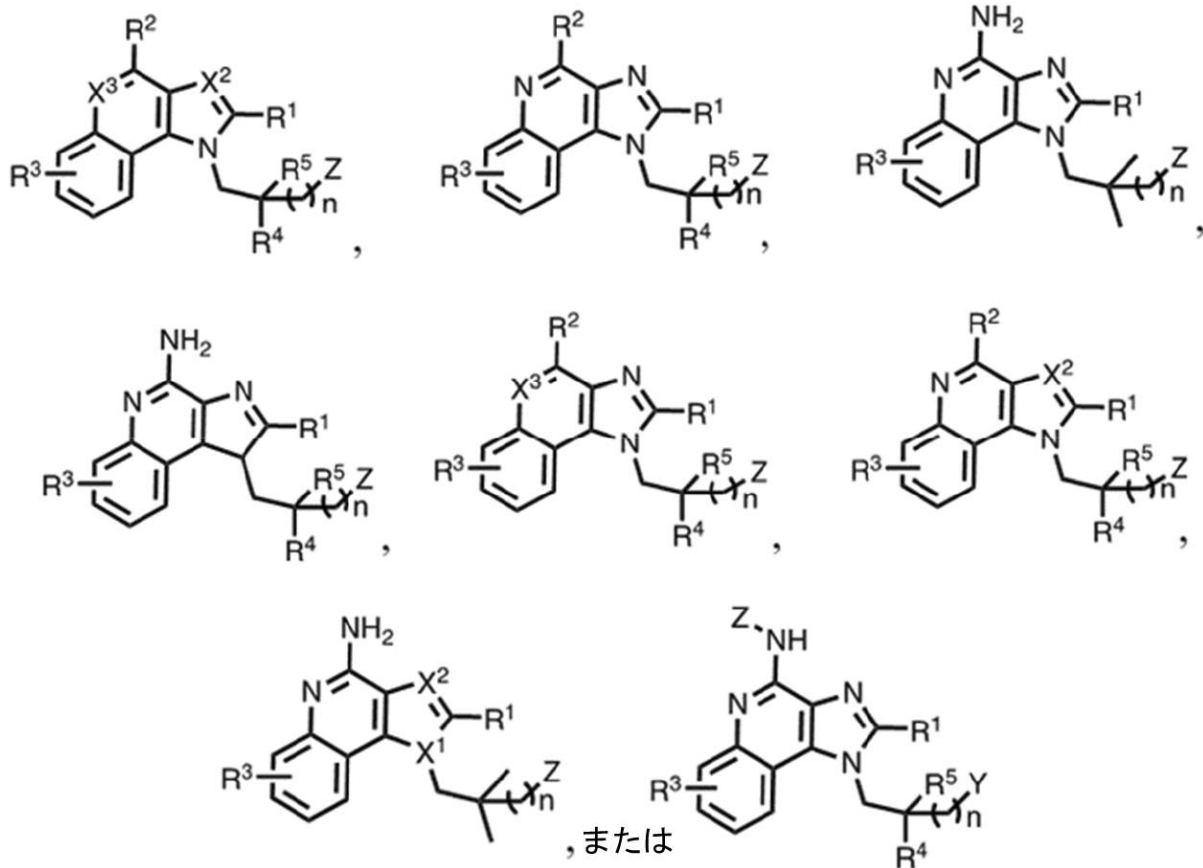
20

30

40

50

【化 7 0】



10

20

または前述の式のいずれかの薬学的に許容される塩のうちの1つであってもよい（式中、 R^3 は、必要に応じて存在しない）。 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。ある特定の実施形態において、 R^3 は存在しない。ある特定の実施形態において、 R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^2 は、 $-NH_2$ であり； n は1であり； R^3 は存在しない。

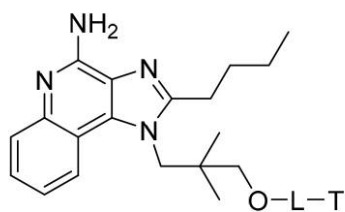
30

【0299】

式（IVA）のTLR7アゴニストのラジカルを含む化合物は、式（V）の化合物であってもよい。

【0300】

【化 7 1】



式 (V)

40

【0301】

式（I）の化合物：

T-L-E

（I）

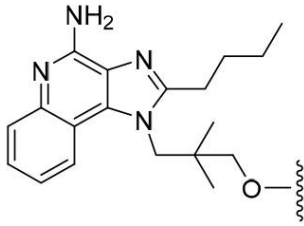
またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、またはラルチトレキセドもしくは5-MTHFの類似体のラジカルであり

50

； L はリンカーであり； E は、構造：

【 0 3 0 2 】

【 化 7 2 】



10

を有する)。

【 0 3 0 3 】

式 (I) の化合物：

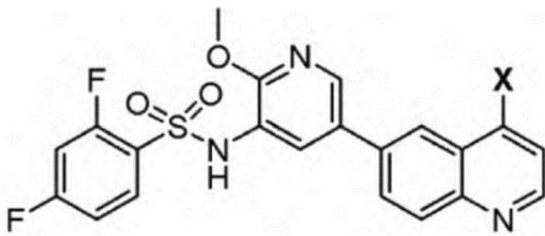
T - L - E

(I)

またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される (式中、T は、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または 5-MTHF の類似体のラジカルであり； L はリンカーであり； E は、構造：

【 0 3 0 4 】

【 化 7 3 】



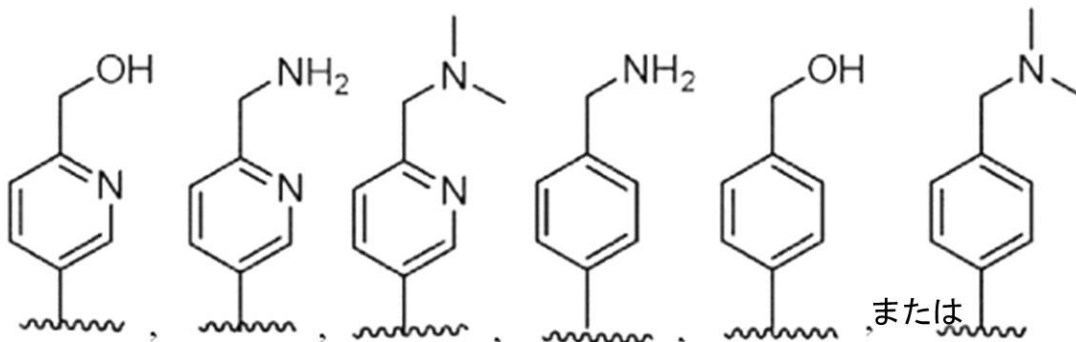
30

を有する化合物のラジカルであり、

X は、以下の構造のいずれかであってもよい：

【 0 3 0 5 】

【 化 7 4 】



40

)。

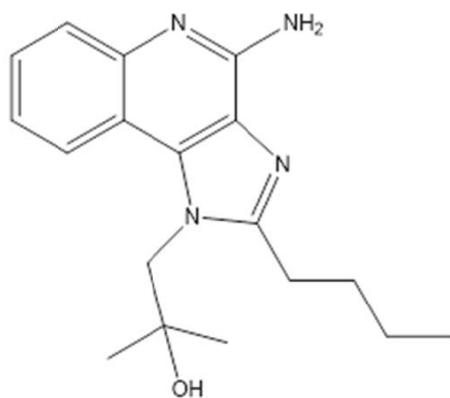
【 0 3 0 6 】

T L R アゴニストの非限定的な例としては、T L R 7 アゴニスト、T L R 8 アゴニスト、および T L R 7 / 8 アゴニスト、例えば：

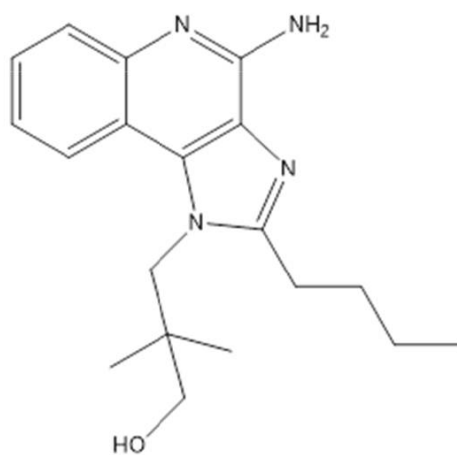
【 0 3 0 7 】

50

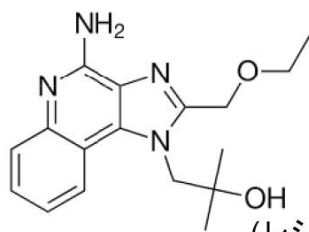
【化 7 5 - 1】



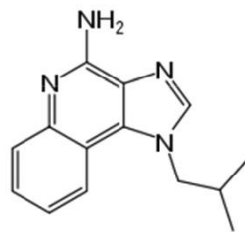
10

[TLR7-1 (EC_{50} = 8 nM)],

20

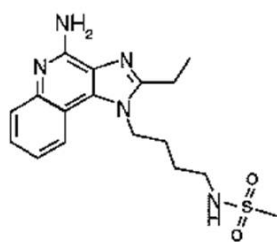
[TLR7-1A (EC_{50} = 1 nM)],

(レシキモドまたは R-848),

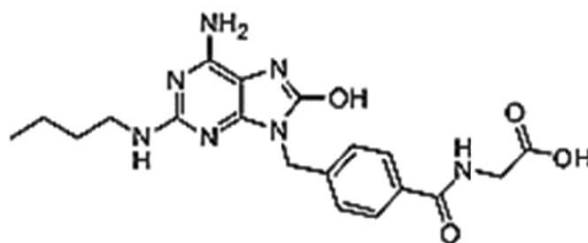


(イキキト*),

30



(852A),



(CL246),

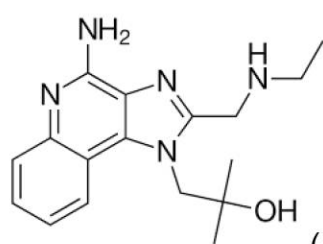
40

【 0 3 0 8】

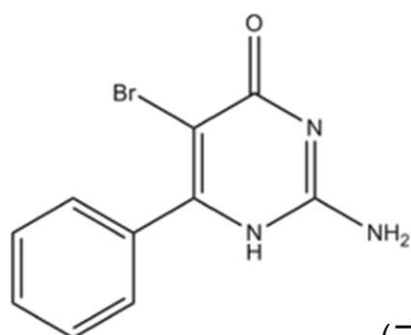
50

CCCCNc1nc(N)c2nc(O)n(Cc3ccc(cc3)C(=O)NCC(=O)NCCCCNCCCCNCCCCN)nc21

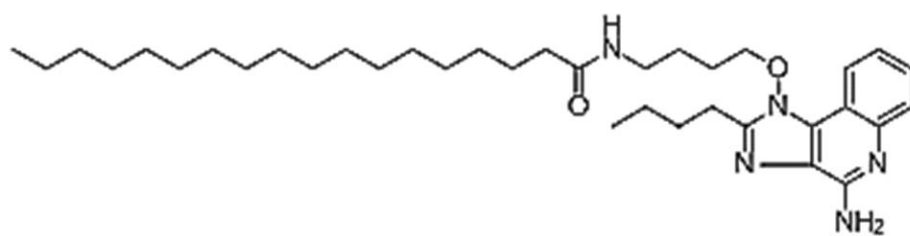
10

C=CCN1C(=O)N2C(=O)N(CN)C(=O)N2[C@H]1[C@@H](O)[C@H](O)CO

20



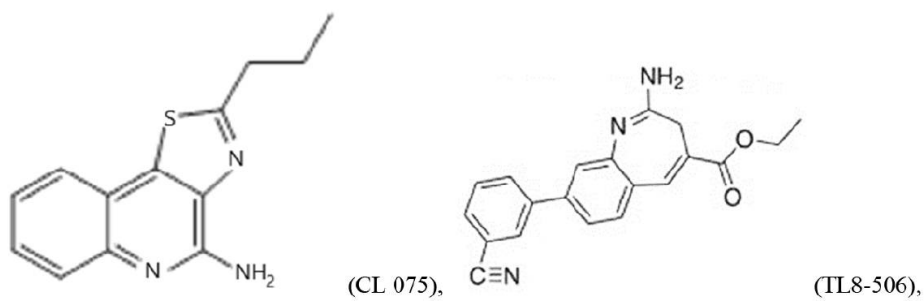
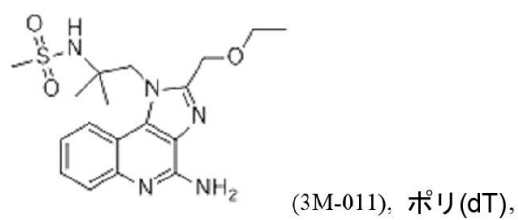
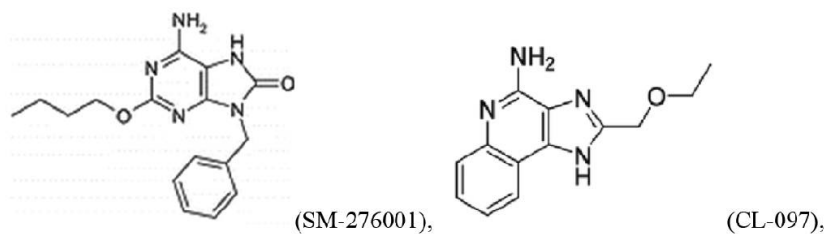
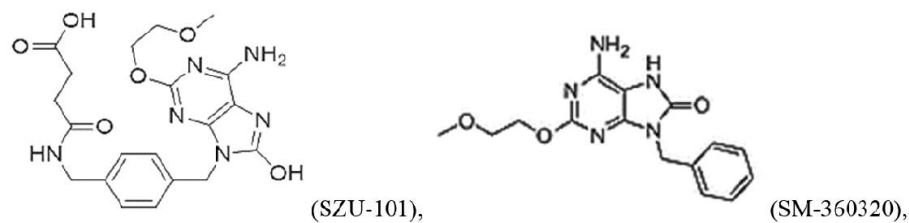
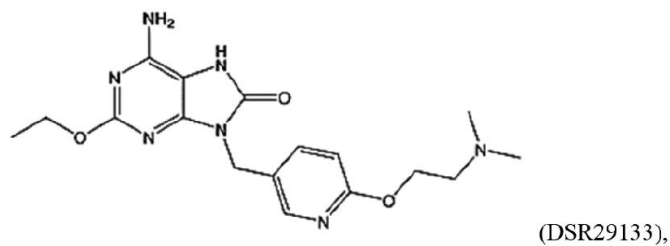
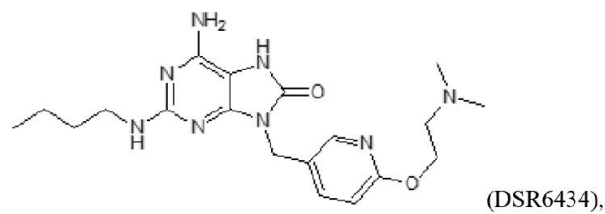
30



40

50

【化 7 5 - 3】



【 0 3 1 0】

10

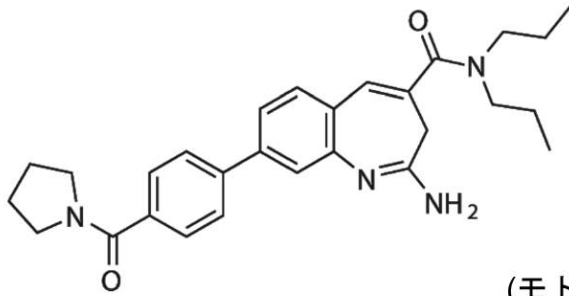
20

30

40

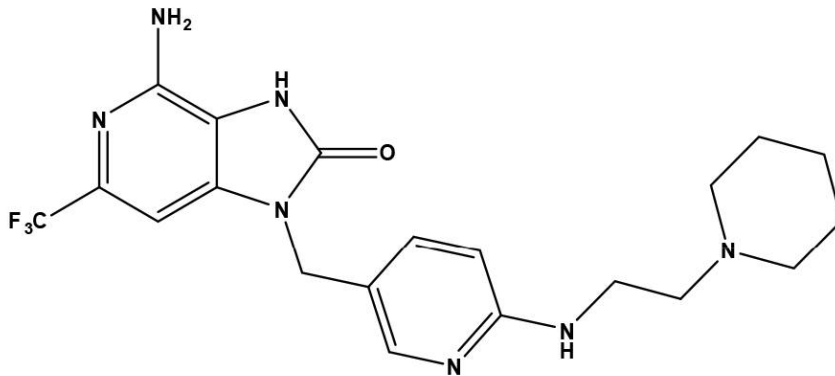
50

【化 7 5 - 4】



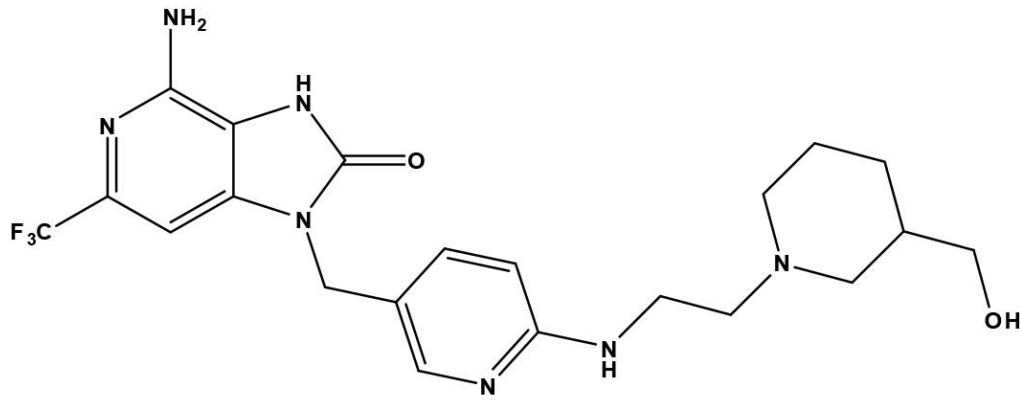
(モトリモドまたは VTX-2337),

10



(TLR7A-2), および

20



(TLR7A-3)

30

がある。

【0311】

ポリデオキシチミン (poly dT) は、3' - 5' ホスホジエステル結合を介して結合されているデオキシチミンの文字列から作られた分子である。オリゴヌクレオチドは E に使用してもよい。TLR9 アゴニストの例としては、これらに限定されるものではないが、CpG-ODN (特定の配列コンテキスト内に非メチル化 CpG ジヌクレオチドモチーフを含む短い合成 ssDNA)、IMO-2055 (非メチル化 CpG ジヌクレオチドを含む合成オリゴヌクレオチド)、および 1018 ISS (短い合成非メチル化 CpG オリゴデオキシヌクレオチド (CpG ODN)) がある。TLR3 アゴニストの非限定的な例としては、ポリ (I : C) (ポリシチジンホモポリマーのストランドにアニールされたポリイノシンホモポリマー) がある。

40

【0312】

いくつかの実施形態において、E は、造影剤、例えば、光学的または放射性造影剤であってもよい。光学的造影剤の非限定的な例としては、赤外線、近赤外線、および発光性造影剤がある。光学的造影剤は、ローダミンまたはインドールシアニグリーン様染料 S0456 であってもよい。

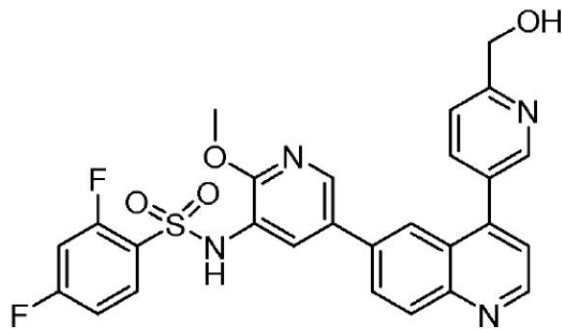
【0313】

50

E は、構造：

【 0 3 1 4 】

【 化 7 6 】

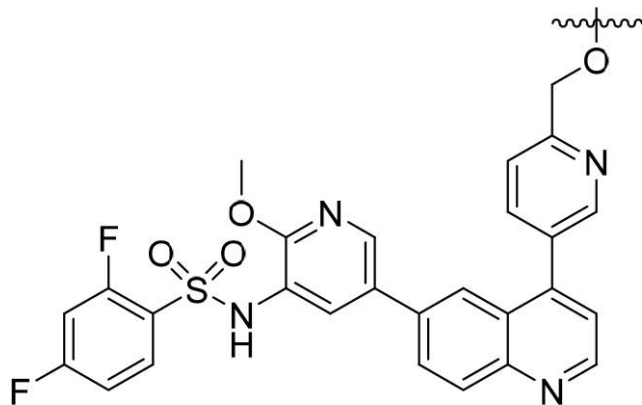


10

、例えば、

【 0 3 1 5 】

【 化 7 7 】



20

30

のラジカルを含んでいてもよい。

【 0 3 1 6 】

提供される別の化合物は、式 (I) のもの：

T - L - E

(I)

またはその薬学的に許容される塩である（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは、コルチコステロイドのラジカルである）。コルチコステロイドは、ベタメタゾン、コルチゾン、コルチバゾール、ジフルプレドネート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ブデソニド、フルメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルコルチゾン、フルドロコルチゾン、パラメタゾン、エプレレノン、または前述のいずれかのエステルであってもよい。

40

【 0 3 1 7 】

本明細書の化合物のE（例えば、治療剤のラジカル）は、L（これはスペーサー（S¹）をさらに含んでいても含んでいなくてもよい）を介してTにコンジュゲートしていてもよい。

【 0 3 1 8 】

リンカー（例えば、LおよびL'）

本明細書の化合物のLは放出可能なリンカーであってもよい。本明細書の化合物のLは

50

、放出することができないリンカーであってもよい。放出可能なリンカーは、生理学的条件下、例えば還元的、酸性、塩基性、酸化的、代謝的、生化学的、酵素的（例えば、カテプシンB－開裂可能なもの）、または他の条件（例えば、p－アミノベンジルベースの多価放出可能結合）の下で切断することができる少なくとも1つの結合を含むリンカーである（例えば、国際特許出願公開第2017/0205661号パンフレットを参照のこと）。放出することができないリンカーは、例えば、アミド、エステル、エーテル、アミン、またはチオエーテル（例えば、チオマレイミド）を含むリンカーである。

【0319】

本明細書の化合物のLは、必要に応じて置換されたヘテロアルキルを含んでいてもよい。必要に応じて置換されたヘテロアルキルは、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよい。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含んでいてもよい。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンを含んでいてもよい。ある特定の実施形態において、Lは、酵素反応、反応酸素種（ROS）、または還元的条件によって切断することができる放出可能なリンカーである。

【0320】

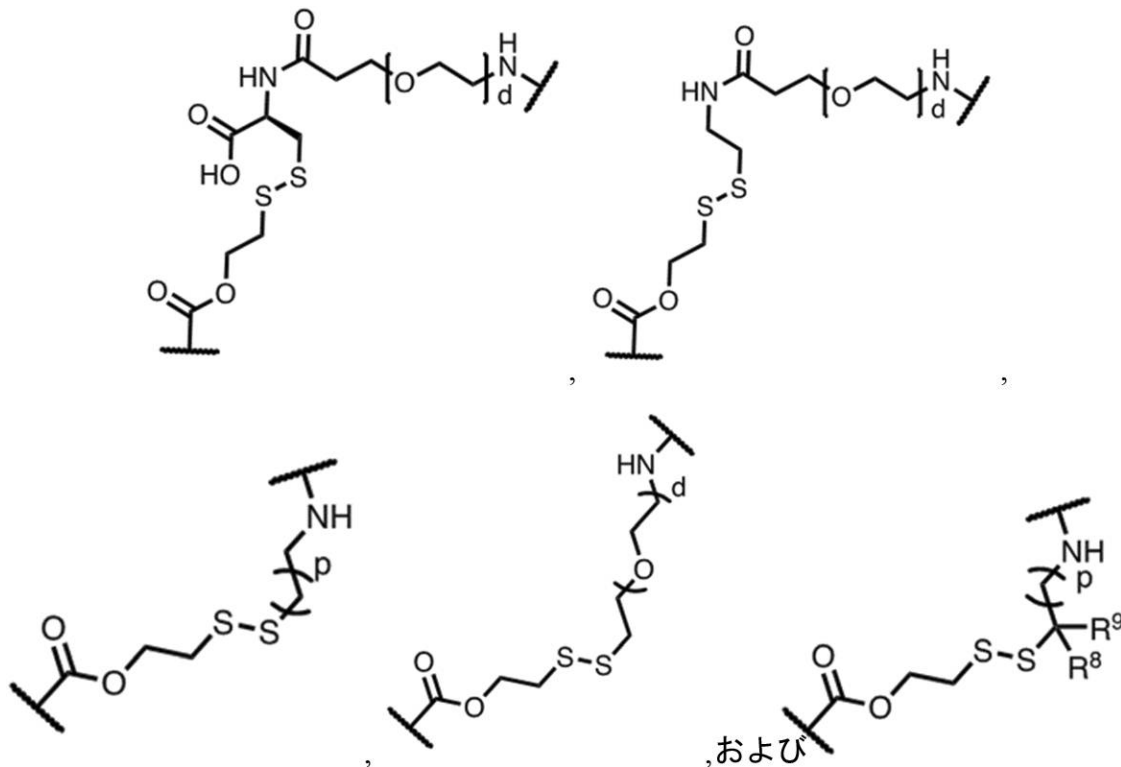
Lは、式 $\text{—NH—CH}_2\text{—CR}^6\text{R}^7\text{—S—S—CH}_2\text{—CH}_2\text{—O—CO—}$ を含んでいてもよい（式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、またはヘテロアルキルである）。

【0321】

Lは、式：

【0322】

【化78】



の基であっても、これらの基を含んでいてもよい

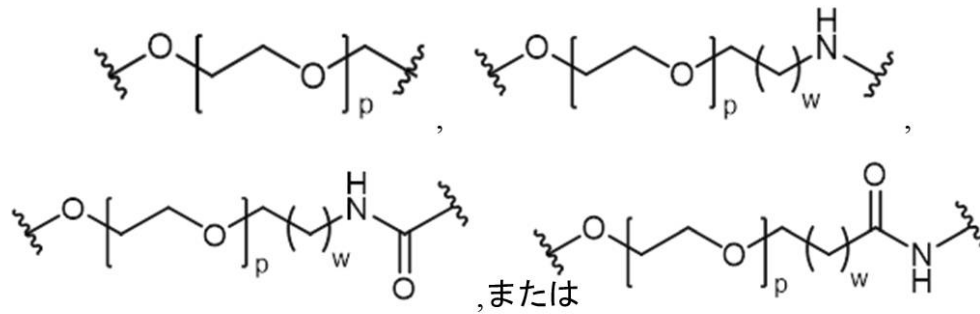
（式中、 p は、0から30の整数であり； d は、1から40の整数であり； R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）。

【0323】

Lは、アルキレン、ヘテロアルキレン、－O－アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、PEG、カルボキシレート、カルボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される1つまたは複数のリンカー部分を含んでもよい。Lは、ペプチドまたはペプチドグリカンであっても、これらを含んでもよい。Lは、アミノ酸であっても、それを含んでもよい。Lは、PEG基であっても、それを含んでもよい。Lは、多糖であっても、それを含んでもよい。Lは、構造：

【0324】

【化79】



で表される基であっても、これらを含んでもよい（式中、wは0～5であり、pは1～30である。Lは、

【0325】

10

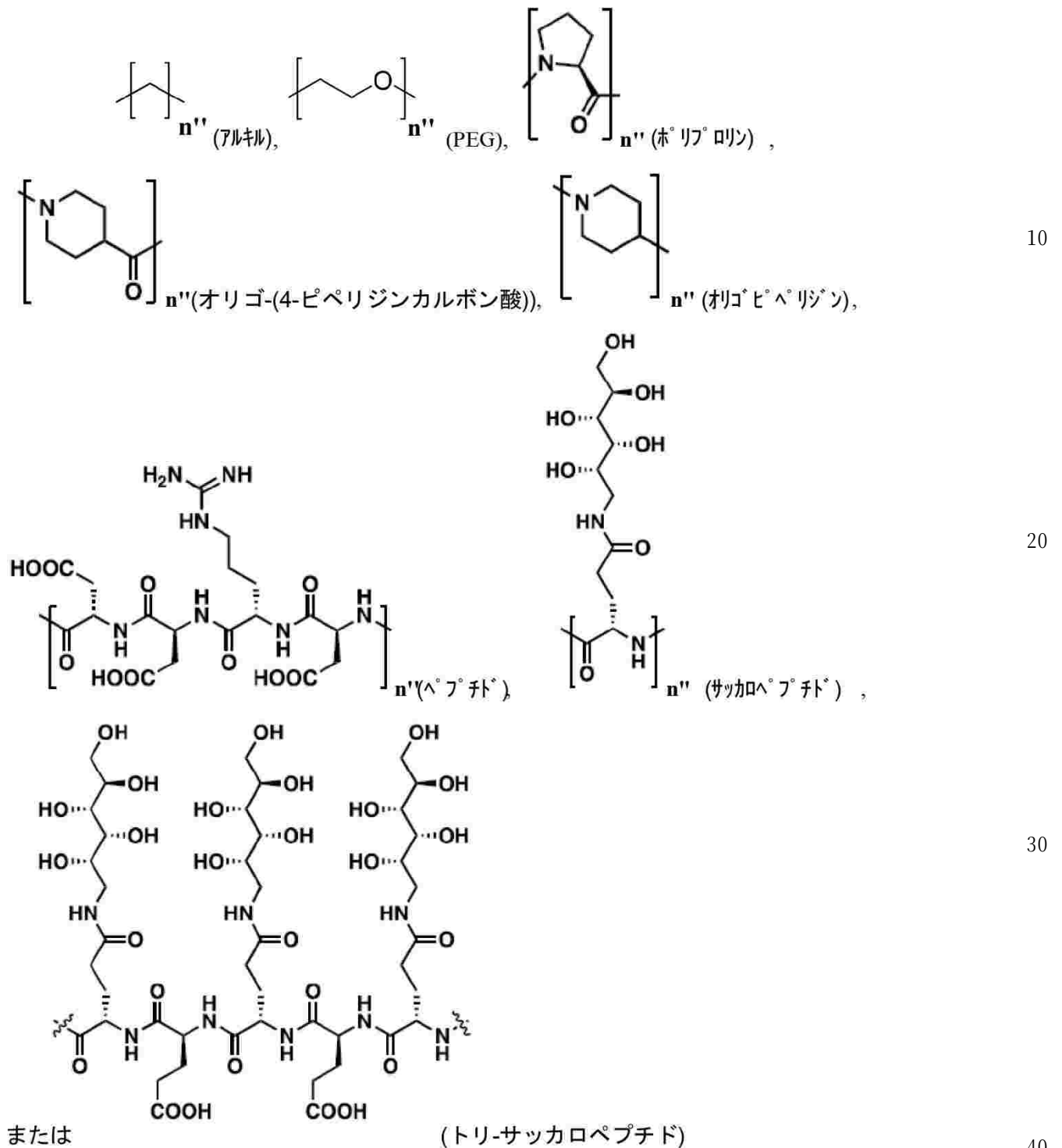
20

30

40

50

【化 8 0】



からなる群から選択されるリンカー部分であっても、これらを含んでもよく、 n'' は、0 ~ 30 である)。

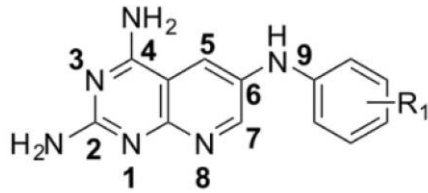
L は二価のリンカーであってもよい。L は三価のリンカーであってもよい。

【0326】

いくつかの実施形態において、L は、以下の構造を有するピリド [2、3-d] ピリミジン類似体である。

【0327】

【化 8 1】



4	$R_1 = H$	16	$R_1 = H$	10
5	$R_1 = 4'\text{-OMe}$	17	$R_1 = 4'\text{-OMe}$	
6	$R_1 = 2'\text{-OMe}$	18	$R_1 = 2'\text{-OMe}$	20
7	$R_1 = 2',5'\text{-ジ OMe}$	19	$R_1 = 2',5'\text{-ジ OMe}$	
8	$R_1 = 3',4',5'\text{-トリ Ome}$	20	$R_1 = 3',4',5'\text{-トリ Ome}$	20
9	$R_1 = 4'\text{-Me}$	21	$R_1 = 4'\text{-Me}$	
10	$R_1 = 4'\text{-}i\text{-Pr}$	22	$R_1 = 4'\text{-}i\text{-Pr}$	20
11	$R_1 = 3',4'\text{-(C}_4\text{H}_4\text{)}$	23	$R_1 = 4'\text{-NO}_2$	
12	$R_1 = 4'\text{-NO}_2$	24	$R_1 = 2',3'\text{-(C}_4\text{H}_4\text{)}$	20
13	$R_1 = 2',3'\text{-(C}_4\text{H}_4\text{)}$	25	$R_1 = 2',5'\text{-ジ F}$	
14	$R_1 = 2',5'\text{-ジ F}$	26	$R_1 = 3',4',5'\text{-トリ F}$	20
15	$R_1 = 3',4',5'\text{-トリ F}$			

【 0 3 2 8 】

リンカーは、薬物動態延長薬、例えば、アルブミン結合剤またはハプテンを含んでいてもよい。アルブミン結合剤の例としては、これらに限定されるものではないが、

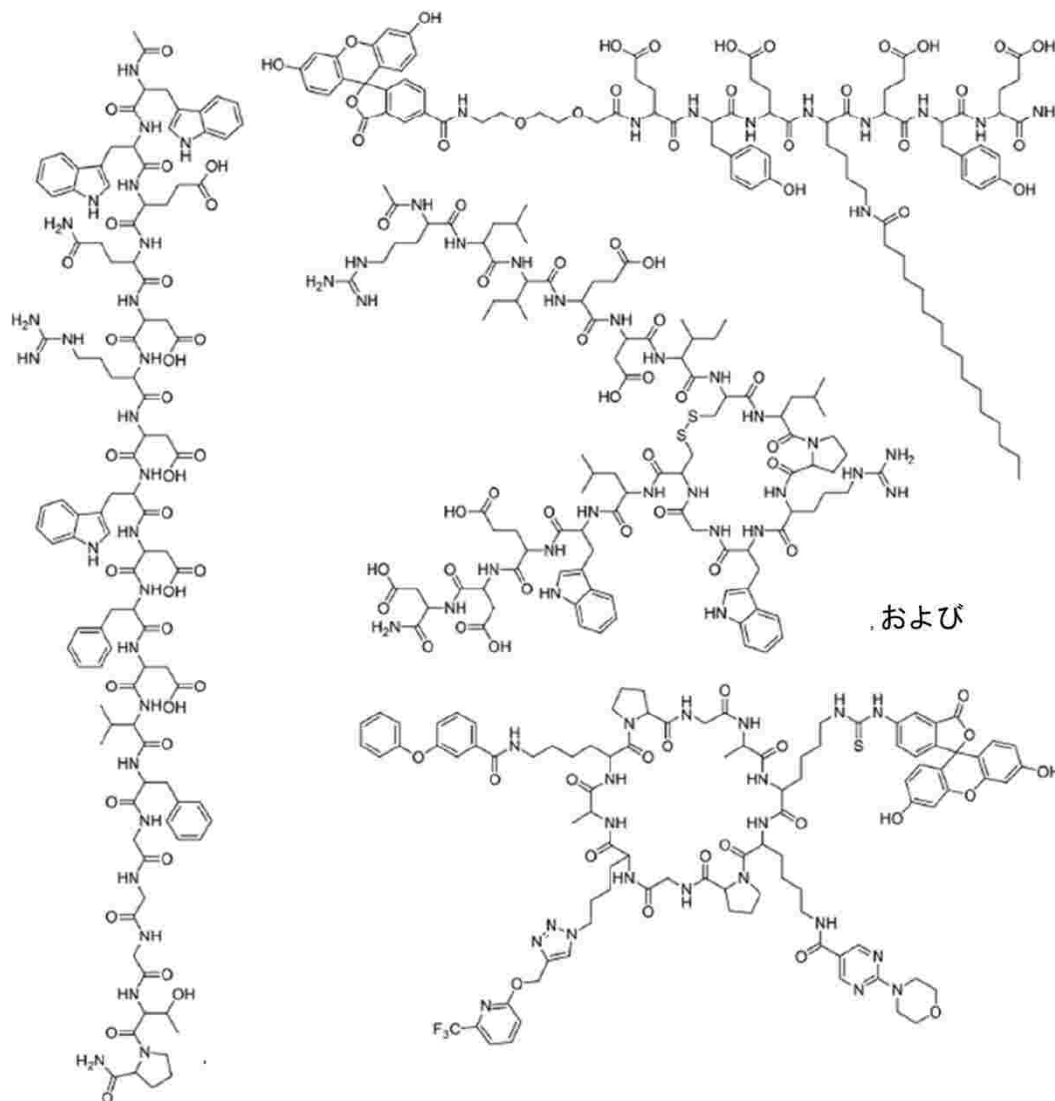
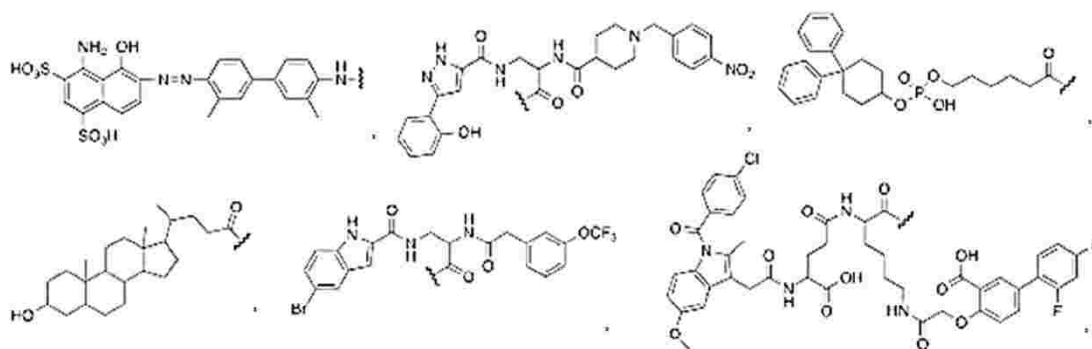
【 0 3 2 9 】

30

40

50

【化 8 2】



がある。

【 0 3 3 0 】

ハブテンの例としては、これらに限定されるものではないが、2, 4-ジニトロフェノール (DNP)、2, 4, 6-トリニトロフェノール (TNP)、ラムノース、ガラクトース- α -1, 3-ガラクトース (α -Gal)、または抗体結合剤がある。抗体結合剤の例としては、これらに限定されるものではないが、Fab、scFv、V_H、V_L、V_HH、V-NAR、モノボディ、アンチカリン、アフィボディ、またはDARPinがある。

【 0 3 3 1 】

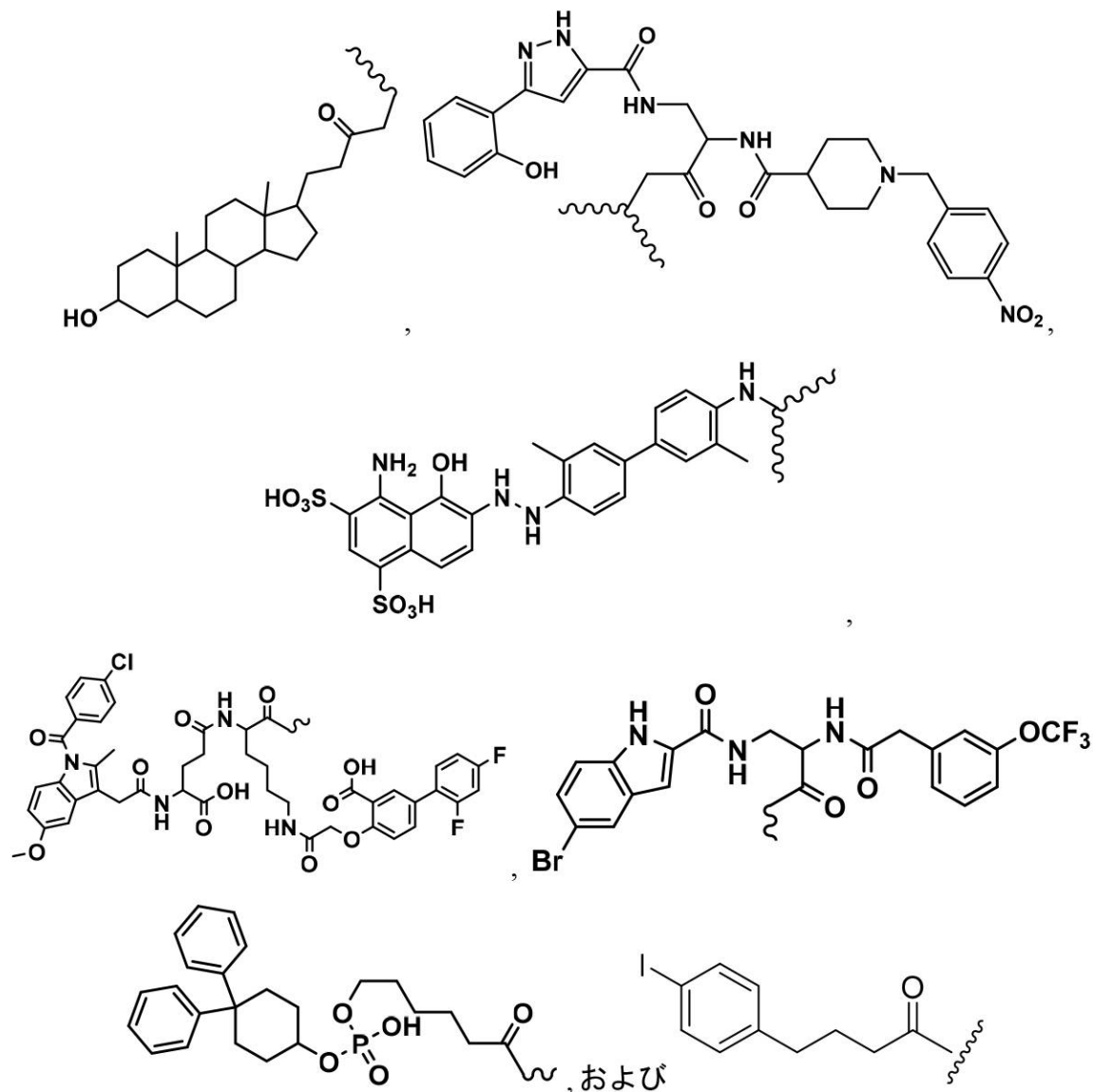
本明細書の化合物のLは、スペーサー（ S^1 ）と必要に応じてコンジュゲートしていてもよく、および／またはそれを必要に応じて含んでもよい。 S^1 は、いずれの好適なスペーサーであってもよい。スペーサーの例としては、これらに限定されるものではないが、鎖中に、少なくとも約20個の炭素原子、例えば少なくとも20個の炭素原子を含むアルキル鎖、少なくとも約20単位、例えば少なくとも20単位を含むPEG、糖、ペプチドグリカン、クリック化学反応可能な（clickable）リンカー（例えば、トリアゾール）、剛性リンカー（rigid linker）（例えば、ポリプロリンまたはポリピペリジン）、または前述のうちの2つ以上の組合せがある。

【0332】

化合物のいずれも、 S^1 をさらに含んでもよく、 S^1 としては、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルがあり得、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルはLに結合している。化合物は、アルブミン結合基、例えば、

【0333】

【化83】



からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0334】

ある特定の実施形態において、Lは、ベータ脱離を伴う化学メカニズムによって本明細

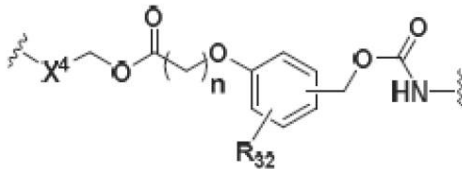
書において記載する条件下で開裂する1つまたは複数の放出可能なリンカーを含む。このような放出可能なリンカーとしては、ペーターチオ、ペーターヒドロキシ、およびペーターアミノ置換カルボン酸ならびにこれらの誘導体、例えばエステル、アミド、カルボネート、カルバメート、および尿素がある。このようなリンカーとしてはまた、2-および4-チオアリアルエステル、カルバメート、およびカルボネートがある。

【0335】

放出可能なリンカーの例としては、式：

【0336】

【化84】



10

のリンカーがある（式中、 X^4 はNRであり、 n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、 R_{32} は、Hまたは置換基であり、アリアル環上で誘導的にまたは共鳴することによって正荷電を安定化することができる置換基、例えばアルコキシなどを含む）。放出可能なリンカーは、さらに置換されていてもよい。

20

【0337】

Lの放出可能な部分の補助的開裂としては、ベンジリウム中間体、ベンザイン中間体、ラクトン環化、オキソニウム中間体、ペーター脱離などを伴うメカニズムがあり得る。Lの放出可能な部分が開裂した後のフラグメンテーションに加えて、放出可能なリンカーの最初の開裂は、アンキメリックな（anchimerically）補助的メカニズムによって促進される場合がある。したがって、上記で与えられたLの放出可能な部分の例において、環化することができるヒドロキシアルカン酸は、例えばオキソニウムイオンによってメチレンブリッジの開裂を促進し、放出可能なリンカーの結合の開裂または結合の開裂の後に続くフラグメンテーションを促進する。あるいは、酸が触媒するオキソニウムイオンによるメチレンブリッジの補助的開裂によって、この例示の二価のリンカーまたはこれらのフラグメントのフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。あるいは、酸が触媒するカルバメートの加水分解は、ヒドロキシアルカン酸のペーター脱離を促進することができ、それが環化し、例えばオキソニウムイオンによってメチレンブリッジの開裂を促進することができる。代謝的、生理学的、または細胞条件下での結合の開裂の他の化学メカニズムによって、このようなフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。代謝的、生理学的、または細胞条件下での結合の開裂の他の化学メカニズムによって、このようなフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。

30

【0338】

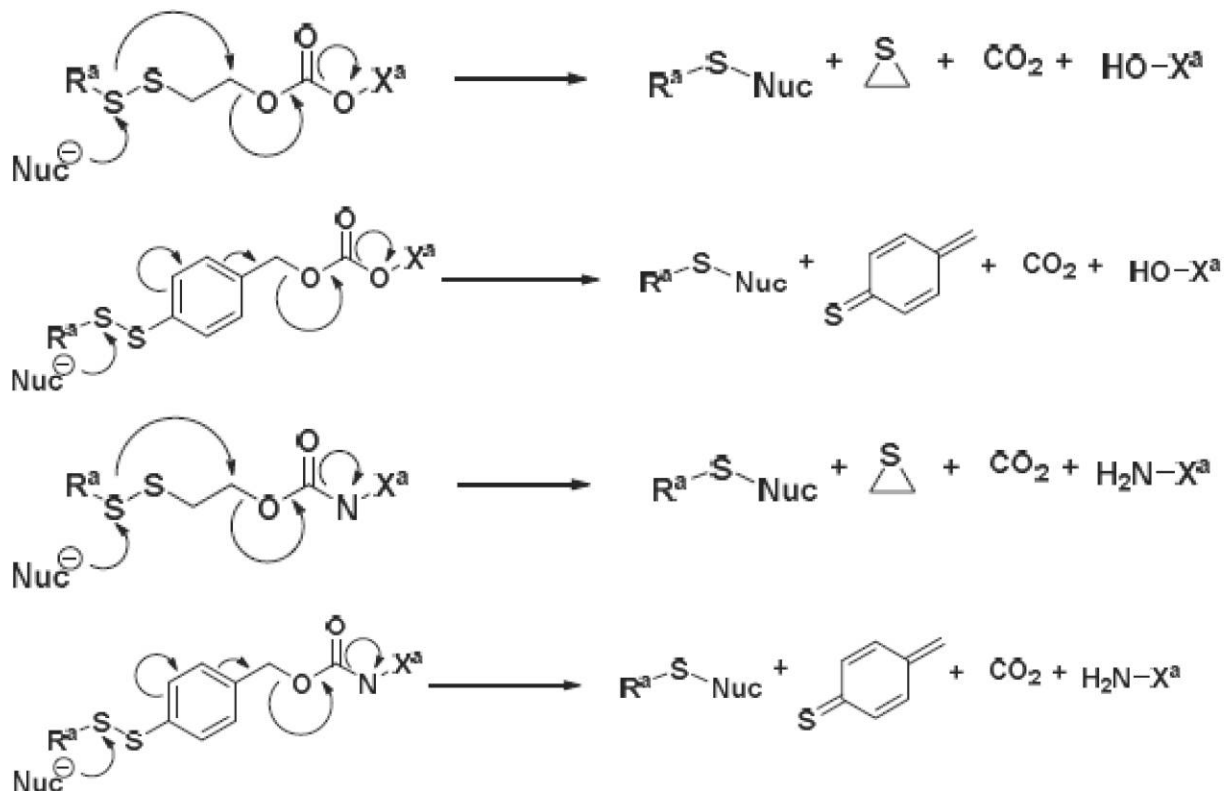
本明細書において記載する二価のリンカーの開裂に関する例示のメカニズムとしては、カルボネートおよびカルバメートに関しては以下の1、4および1、6フラグメンテーションメカニズムがある：

40

【0339】

50

【化 8 5】



10

20

(式中、 Nuc^- は、外因性もしくは内因性求核試薬、グルタチオン、または生体還元剤などであり、 R^a および X^a は、二価のリンカーの他の部分を介して結合している)。 R^a および X^a の位置は、例えば、得られる生成物が $X^a-S-Nuc$ および $HO-R^aH_2N-R^a$ であるように入れ替えてもよい。

【0340】

上記のフラグメンテーションメカニズムは、協調的なメカニズムとして図示されるが、二価リンカーから示される最終生成物への最終的なフラグメンテーションに影響を及ぼすための任意の数の個別のステップが生じる場合がある。例えば、結合の開裂は、酸が触媒するカルバメート部分の脱離によっても起こる場合があり、これは、上記の例において示されるベータ硫黄またはジスルフィドのいずれかのアリール基によって提供される安定化によってアンキメリックに補助される場合がある。この実施形態のこれらの変形形態において、放出可能なリンカーはカルバメート部分である。あるいは、フラグメンテーションは、ジスルフィド基上での求核攻撃によって開始し、開裂させてチオレート进行形成してもよい。チオレートは、炭酸またはカルバミン酸部分を分子間で置き換え、対応するチアシクロプロパンを形成することができる。ベンジル含有二価リンカーの場合、例示のジスルフィド結合の開裂に続いて、得られたフェニルチオレートはさらにフラグメント化されて、共鳴安定化中間体を形成することによって炭酸またはカルバミン酸部分が放出される。これらの場合のいずれにおいても、本明細書において記載する例示の二価リンカーの放出可能な性質は、どのようなメカニズムが、存在する化学的、代謝的、生理学的、または生物学的条件に関連したとしても、実現することができる。

30

40

【0341】

したがって、上述のように、放出可能なリンカーは、ジスルフィド基を含んでいてもよい。Lに含まれる放出可能なリンカーのさらなる例としては、アルキレンアジリジン-1-イル基、アルキレンカルボニルアジリジン-1-イル基、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル基、アルキレンスルホキシルアジリジン-1-イル基、スルホキシルアルキルアジリジン-1-イル基、スルホニルアルキルアジリジン-1-イル基、またはアルキ

50

レンスルホニルアジリジン-1-イル基を含む二価ラジカルがあり、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。Lに含まれる放出可能なリンカーの追加の例としては、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基、1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基、カルボニルアリールカルボニル基、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル基、カルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニル基、ハロアルキレンカルボニル基、アルキレン（ジアルキルシリル）基、アルキレン（アルキルアリールシリル）基、アルキレン（ジアリールシリル）基、（ジアルキルシリル）アリール基、（アルキルアリールシリル）アリール基、（ジアリールシリル）アリール基、オキシカルボニルオキシ基、オキシカルボニルオキシアルキル基、スルホニルオキシ基、オキシスルホニルアルキル基、イミノアルキリデニル基、カルボニルアルキリデニルイミニル基、イミノシクロアルキリデニル基、カルボニルシクロアルキリデニルイミニル基、アルキレンチオ基、アルキレンアリールチオ基またはカルボニルアルキルチオ基を含む二価ラジカルがあり、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。

10

20

30

40

50

【0342】

Lに含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、酸素原子と、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基または1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基とを含んでもよく、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。あるいは、いくつかの実施形態において放出可能なリンカーは、酸素原子とメチレン基とを含み、メチレン基は、必要に応じて置換されたアリールで置換されており、放出可能なリンカーは酸素に結合して、アセタールまたはケタールを形成する。さらに、いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーは、酸素原子とスルホニルアルキル基とを含み、放出可能なリンカーは酸素に結合して、スルホン酸アルキルを形成する。

【0343】

Lに含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、窒素と、イミノアルキリデニル基、カルボニルアルキリデニルイミニル基、イミノシクロアルキリデニル基、およびカルボニルシクロアルキリデニルイミニル基とを含み、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されており、放出可能なリンカーは窒素に結合して、ヒドラゾンを形成する。いくつかの実施形態において、ヒドラゾンはカルボン酸誘導体、オルトホルメート誘導体、またはカルバモイル誘導体を用いてアシル化されて、さまざまなアシルヒドラゾン放出可能リンカーを形成する。

【0344】

Lに含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、酸素原子と、アルキレン（ジアルキルシリル）基、アルキレン（アルキルアリールシリル）基、アルキレン（ジアリールシリル）基、（ジアルキルシリル）アリール基、（アルキルアリールシリル）アリール基または（ジアリールシリル）アリール基とを含み、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されており、放出可能なリンカーは酸素に結合して、シラノールを形成する。

【0345】

Lが放出可能なリンカーを含む追加の例は、2個の独立した窒素と、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル、またはカルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニルとを含む。いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーはヘテロ原子の窒素に結合して、アミドを形成する。

【0346】

Lが放出可能なリンカーを含む追加の例は、酸素原子と、窒素と、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル、またはカルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニルとを含む。いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーはアミドを形成する。

【0347】

いくつかの実施形態において、Lは、必要に応じて置換された1-アルキレンスクシン

イミド-3-イル基と、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基または1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基を含む放出可能な部分とを含み、これらそれぞれは、必要に応じて置換されて、スクシンイミド-1-イルアルキルアセタールまたはケタールを形成することができる。

【0348】

いくつかの実施形態において、Lは、カルボニル、チオノカルボニル、アルキレン、シクロアルキレン、アルキレンシクロアルキル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、1-アルキレンスクシンイミド-3-イル、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル、アルキレンスルホキシル、スルホニルアルキル、アルキレンスルホキシルアルキル、アルキレンスルホニルアルキル、カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル、カルボニルテトラヒドロフラニル、1-(カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル)スクシンイミド-3-イルまたは1-(カルボニルテトラヒドロフラニル)スクシンイミド-3-イルを含み、これらそれぞれは必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、Lがアルキレンカルボニル基、シクロアルキレンカルボニル基、カルボニルアルキルカルボニル基または1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基を含むように、追加の窒素をさらに含み、これらの基それぞれは必要に応じて置換されており、窒素に結合してアミドを形成する。いくつかの実施形態において、Lは、硫黄原子とアルキレン基またはシクロアルキレン基とをさらに含み、これらそれぞれはカルボキシで必要に応じて置換されており、硫黄に結合してチオールを形成する。いくつかの実施形態において、Lは、硫黄原子と1-アルキレンスクシンイミド-3-イルとを含み、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基は硫黄に結合して、スクシンイミド-3-イルチオールを形成する。

【0349】

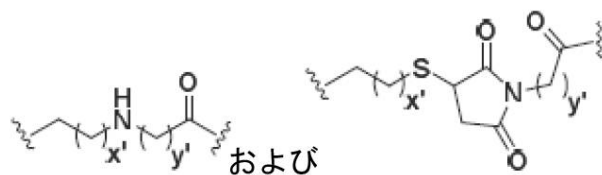
いくつかの実施形態においてLは、窒素と、アルキレンアジリジン-1-イル、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル、スルホキシルアルキルアジリジン-1-イル、またはスルホニルアルキルアジリジン-1-イルを含む放出可能な部分とを含み、これらそれぞれは必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、Lは、カルボニル、チオノカルボニル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、または1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イルを含み、これらそれぞれは、必要に応じて置換されていてもよく、放出可能な部分に結合してアジリジンアミドを形成する。

【0350】

Lは、以下の式でさらに示されるアルキレン-アミノ-アルキレンカルボニル、アルキレン-チオ-（カルボニルアルキルスクシンイミド-3-イル）などを含んでいてもよい：

【0351】

【化86】



(式中、 x' および y' は、それぞれ独立して、1、2、3、4、または5である)。

【0352】

Lは、鎖においていずれの好適な種類の原子を有していてもよく、C（例えば、 $-CH_2-$ 、 $C(O)$ ）、N（例えば、 NH 、 NR^b 、式中、 R^b は、例えば、 H 、アルキル、アルキルアリールなどである）、O（例えば、 $-O-$ ）、P（例えば、 $-O-P(O)(OH)-O-$ ）、およびS（例えば $-S-$ ）を含む。例えば、Lの形成において使用される

原子は、あらゆる化学的に適切な手法で、例えば、アルキル基を形成する炭素原子の鎖、ポリオキシアルキル基を形成する炭素および酸素原子の鎖、ポリアミンを形成する炭素および窒素原子の鎖、環、例えば、アリーールおよびヘテロシクリル基を形成するもの（例えば、トリアゾール、オキサゾールなど）を含む他のもので結合させることができる。さらに、Lにおける鎖の原子を連結している結合は、例えば、アルカン、アルケン、アルキン、シクロアルカン、アリーレン、イミドなどが、Lに含まれる二価ラジカルであってもよいように、飽和または不飽和のいずれであってもよい。さらに、鎖形成Lは、置換されていてもされていなくてもよい。

【0353】

L基の追加の例としては、1-アルキルスクシンイミド-3-イル基、カルボニル基、チオノカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、アルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、カルボニルアルキルカルボニル基、1-アルキルスクシンイミド-3-イル基、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基、アルキルスルホキシル基、スルホニルアルキル基、アルキルスルホキシルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル基、カルボニルテトラヒドロフラニル基、1-(カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル)スクシンイミド-3-イル基、および1-(カルボニルテトラヒドロフラニル)スクシンイミド-3-イル基があり、各基は、置換されていてもされていなくてもよい。前述の基のいずれかは、Lであってもよい、またはLの一部として含まれていてもよい。場合によっては、前述の基のいずれかを組み合わせて使用することができ（または1回を超えて）（例えば、-アルキル-C(O)-アルキル）、追加の窒素（例えば、アルキル-C(O)-NH-、-NH-アルキル-C(O)-OR-NH-アルキル-）、酸素（例えば、-アルキル-O-アルキル-）または硫黄（例えば、-アルキル-S-アルキル-）をさらに含んでいてもよい。このようなL基の例は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル、およびスクシンイミド-3-イルチオールであり、各基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0354】

いくつかの実施形態において、Lは、クリック化学／クリック化学由来のものを介して形成される。当業者であれば、「クリック化学」および「クリック化学由来のもの」という用語は、一般的に、コンジュゲートにおいて通常使用されるある種の小分子反応を指し、選択された基質と特定の分子とを連結させることは理解する。クリック化学は単一の特異的反応ではないが、自然界の例に従って生成物を生成する方法を説明するものであり、小さなモジュール単位を結合させることによって物質を生成するものでもある。多くの用途において、クリック反応は、生体分子とレポーター分子とを連結させる。クリック化学は生物学的条件に限定されるものではなく：「クリック」反応の概念は、薬理学的およびさまざまなバイオメディックス的適用において使用されてきた。しかしそれらは、生体分子の検出、局在化および適格性において特に有用であるとされてきた。

【0355】

クリック反応はワンポット内で起こすことができ、典型的には、水によって妨害されることはなく、副生成物を最小限にとどめることができ、「バネが仕込まれて」いる、つまり、高い熱力学的駆動力によって特徴付けられ、その反応を素早く不可逆的にして単一の反応生成物が高収率で得られるようにし、高い反応特異性を伴う（一部の場合において、位置特性と立体特異性の両方を伴う）。これらの性質によってクリック反応は、複雑な生物学的環境における分子の単離およびターゲティングの課題に好適となる。したがって、このような環境においては、生成物が生理学的に安定であることを必要とし、いずれの副生成物も無毒性であることを必要とする（in vivo系に関して）。

【0356】

クリック化学の例としては、Lが、銅触媒型アジド-アルキン環化付加（CuAAC）、ひずみ促進型アジド-アルキン環化付加（SPAAC）、逆電子要求型ディールスアル

10

20

30

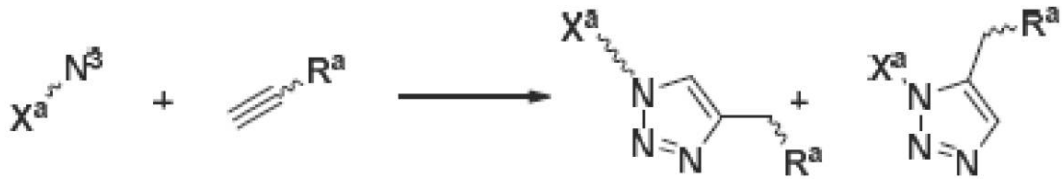
40

50

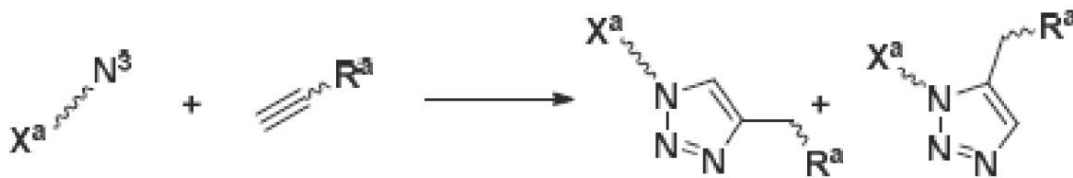
ダー反応 (IEDDA)、およびスタウディンガーライゲーション (SL) 由来のものであり得る例がある。例えば、 X^a および R^a は、スキーム 1～5 において示すように互いに結合させることができる：

【0357】

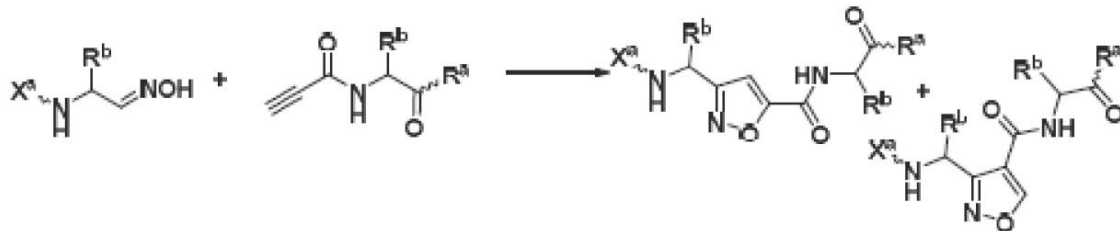
【化87】



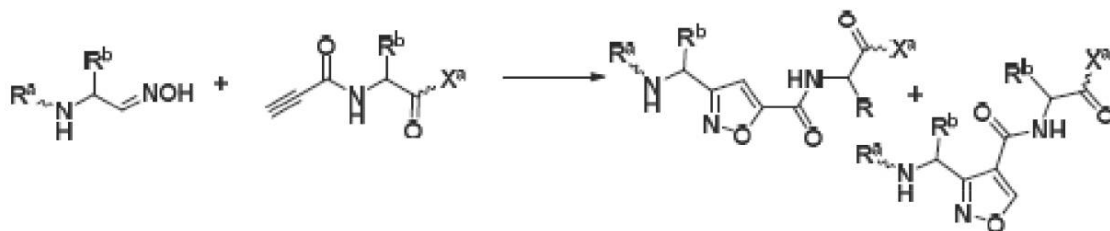
スキーム 1



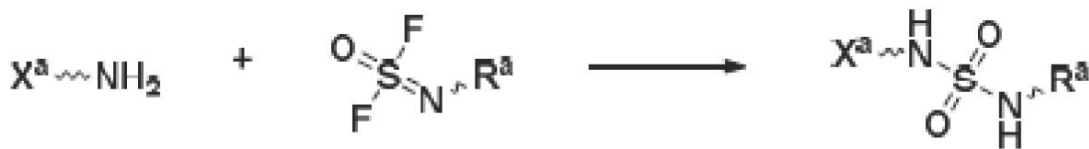
スキーム 2



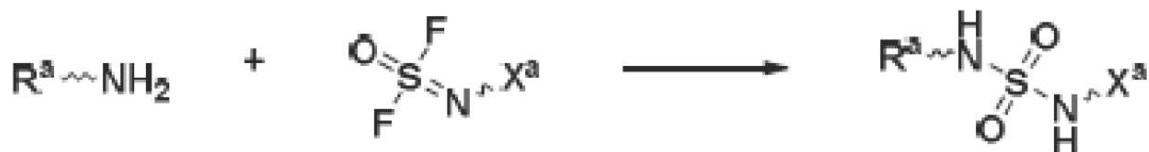
スキーム 3



スキーム 4



スキーム 5



(式中、各 R^b は、独立して、H、アルキル、アリールアルキル、-アルキル-S-アルキルまたはアリールアルキルまたは任意の自然界に存在するかもしれない非天然のアミノ酸の側鎖などである)。スキーム 1～5 において、 X^a および R^a に結合している波線は、 X^a および R^a とそれらが結合している基との間の結合を表す。スキーム 1～5 において、トリアゾール、オキサゾール、および $-NH-SO_2-NH-$ 基は、L の一部であると

10

20

30

40

50

考えられるであろうことは理解されるべきである。

【0358】

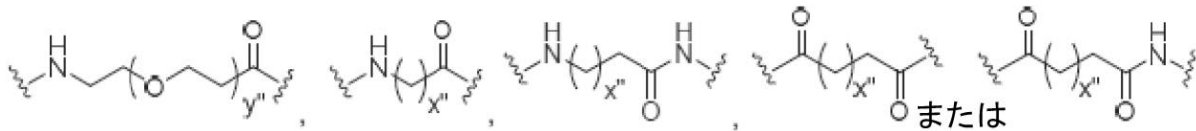
いくつかの実施形態において、Lは、ペグ化ー、アルキルー、糖ー、およびペプチドーベースの二重リンカーからなる群から選択されるリンカーであり；Lは、フォレートリガンド（または、他の実施形態において、フォレート類似体または抗フォレート）およびステロイドに二価の共有結合している、放出することができないリンカーまたは放出可能なリンカーのいずれかである。

【0359】

いくつかの実施形態において、Lは、

【0360】

【化88】



10

である

（式中、

x''は、0から10の整数であり、

y''は、3から100の整数である）。

【0361】

いくつかの態様において、x''は、3から10の整数である。

【0362】

いくつかの実施形態において、Lは、

【0363】

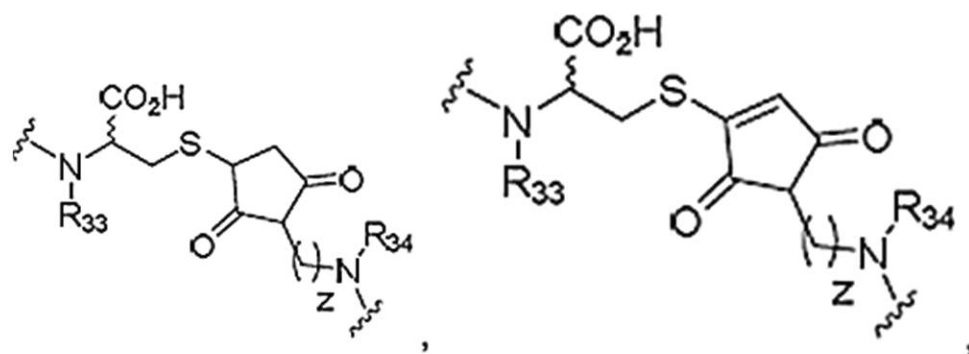
20

30

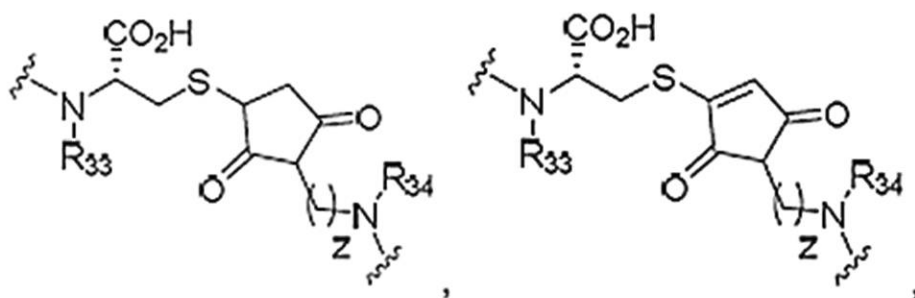
40

50

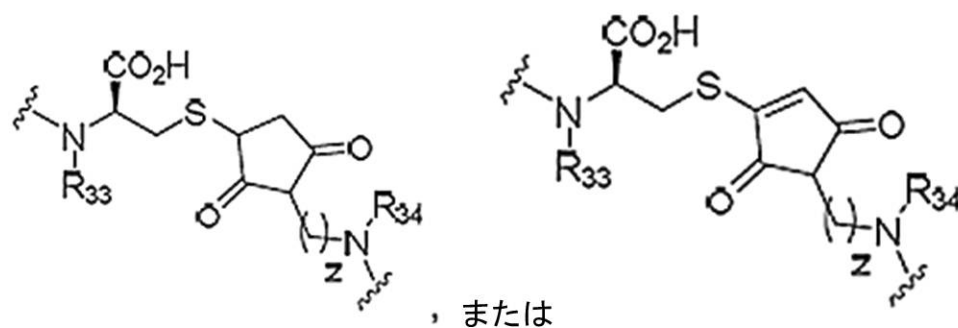
【化 8 9】



10



20



30

である

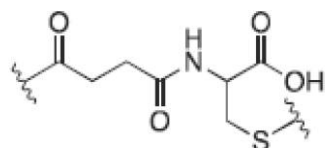
(式中、各 R_{33} および R_{34} は、独立して、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 Z は、1 から 8 の整数である)。

【0364】

いくつかの実施形態において、 L は、

【0365】

【化 9 0】



40

である。

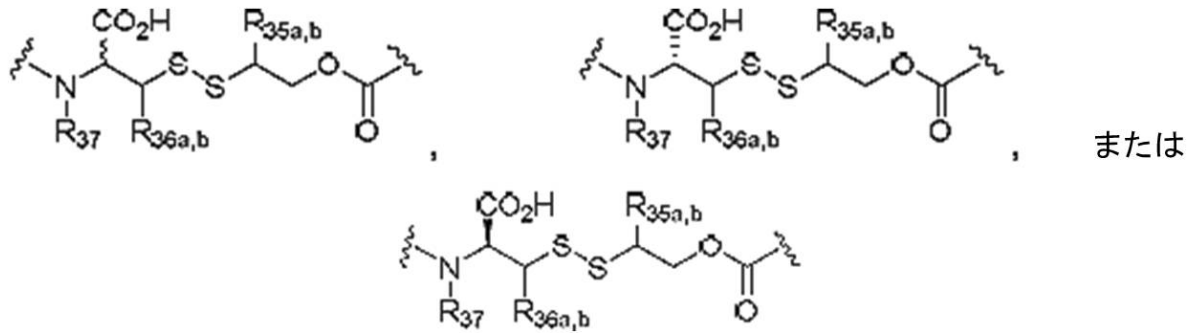
【0366】

いくつかの実施形態において、 L は、

【0367】

50

【化 9 1】



10

である

(式中、 R_{37} は、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_{35a} 、 R_{35b} 、 R_{36a} 、および R_{36b} は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである)。

【0368】

いくつかの実施形態において、 L は、アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、 L は、 Lys 、 Asn 、 Thr 、 Ser 、 Ile 、 Met 、 Pro 、 His 、 Gln 、 Arg 、 Gly 、 Asp 、 Glu 、 Ala 、 Val 、 Phe 、 Leu 、 Tyr 、 Cys 、および Trp からなる群から選択されるアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、 L は、 Glu および Cys からなる群から独立して選択される少なくとも 2 個のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、 L は、 $Glu-Glu$ を含み、グルタミン酸は、カルボン酸側鎖を介して互いに共有結合している。

20

【0369】

いくつかの実施形態において、 L は、複数のヒドロキシル官能基を含む、1 つまたは複数の親水性スペーサーリンカーを含む。

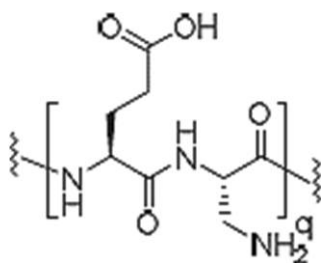
【0370】

いくつかの実施形態において、 L は、少なくとも 1 つの 2, 3-ジアミノプロピオン酸基、少なくとも 1 つのグルタミン酸基（例えば、非天然のアミノ酸 D-グルタミン酸）、および少なくとも 1 つのシステイン基を含む。このようなリンカーの 1 つの例は、非天然のアミノ酸を有するもの、例えば、式：

30

【0371】

【化 9 2】



40

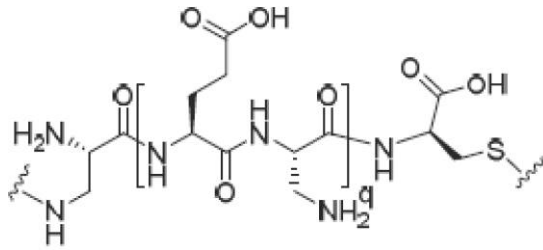
の繰返し単位を有するリンカーである

(式中、 q は、1 から 10 (例えば、1 から 3 および 2 から 5) の整数である)。いくつかの実施形態において、 L は、一般式：

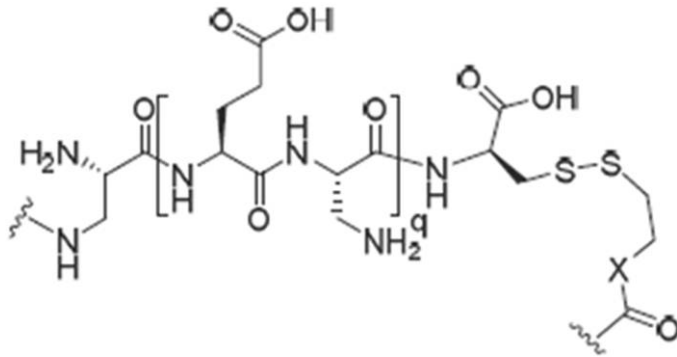
【0372】

50

【化 9 3】



, または



10

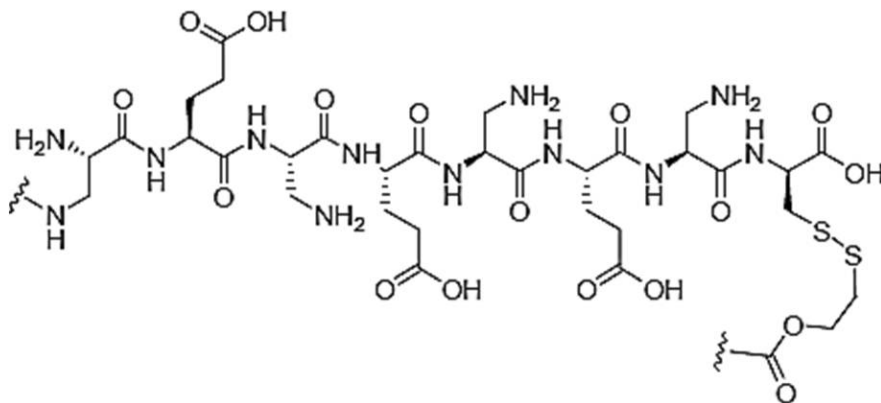
を含む

20

(式中、Xは、O、NH、NR、またはSであってもよく、qは、1から10の整数である)。いくつかの実施形態において、Lは、式：

【0373】

【化 9 4】



30

を含む

40

(式中、ジスルフィド基は、式 $\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-}$ の基として一般的に記載される場合がある自壊性基の一部である)。

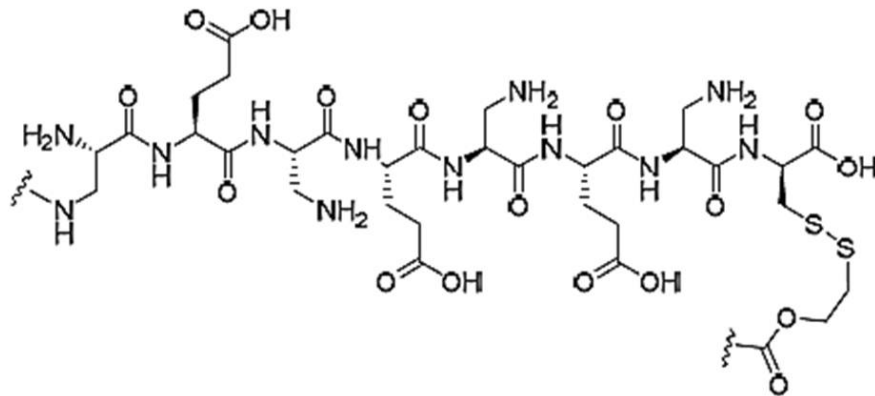
【0374】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、還元、酸化、または加水分解を伴う放出メカニズムを含む任意の好適なメカニズムによって本明細書において記載するステロイドを放出させる結合を含む。還元メカニズムの例としては、ジスルフィド基の、2つの個別のスルフィヒドリル基への還元がある。したがって、例えば、式 $\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-}$ の基は、式 $\text{-CH}_2\text{-SH}$ の2つの個別の基に還元されることになり、その結果、リンカーが、式：

【0375】

50

【化 9 5】

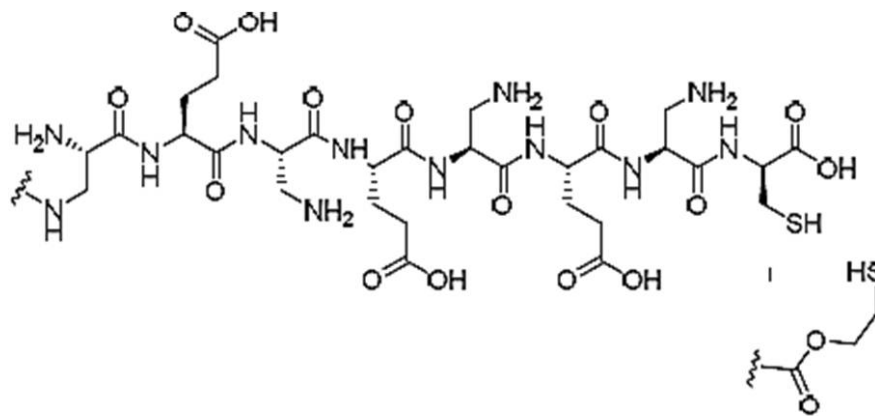


10

のものであった場合、
還元生成物は、式：

【 0 3 7 6 】

【化 9 6】



20

30

のものであることになる。この実施形態において、ステロイドは、自壊性 (immolative) 部分 (例えば、ジスルフィド基) を介してリンカーに結合している。

【 0 3 7 7 】

自壊性ジスルフィドの例としてはまた、立体的に保護されたジスルフィド結合がある。ステロイドは、自壊性カテプシン開裂可能アミノ酸配列；自壊性フリン開裂可能アミノ酸配列；自壊性β-グルクロニダーゼ開裂可能部分；自壊性ホスファターゼ開裂可能部分；または自壊性スルファターゼ開裂可能部分を含む、その他の好適な自壊性結合を介してリンカーに結合していてもよい。複数の自壊性結合も本明細書において検討される。

【 0 3 7 8 】

いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性ジスルフィドおよびまたは立体的に保護されたジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性カテプシン開裂可能アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性フリン開裂可能アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性β-グルクロニダーゼ開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性ホスファターゼ開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性スルファターゼ開裂可能部分を含む。

40

【 0 3 7 9 】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ホスフェートまたはピロホスフェート基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、カテプシン B 開裂可能基を含む。いく

50

つかの実施形態において、カテプシン B 開裂可能基はバリナーシトルリンである。いくつかの実施形態において、リンカーは、カルバメート部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、 β -グルクロニドを含む。

【0380】

いくつかの実施形態において、化合物は、ステロイドが、エステル、ホスフェート、オキシム、アセタール、ピロホスフェート、ポリホスフェート、ジスルフィド、スルフェート、ヒドラジド、イミン、カルボネート、カルバメートまたは酵素開裂可能アミノ酸配列を介してリンカーに結合している結合を含む。

【0381】

いくつかの実施形態において、リンカーは、エステル、ホスフェート、オキシム、アセタール、ピロホスフェート、ポリホスフェート、ジスルフィド、スルフェート、ヒドラジド、イミン、カルボネート、カルバメートまたは酵素開裂可能アミノ酸配列を含む。

【0382】

いくつかの実施形態において、L は、1 つまたは複数のスペーサーリンカー（例えば、 S^1 ）を含む。スペーサーリンカーは、複数のヒドロキシル官能基を含む親水性スペーサーリンカーであってもよい。スペーサーは、任意の安定な原子配置を含んでもよい。各スペーサーは、アミド、エステル、尿素、カルボネート、カルバメート、ジスルフィド、アミノ酸、アミン、エーテル、アルキル、アルケン、アルキン、ヘテロアルキル（例えば、ポリエチレングリコール）、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、炭水化物、グリカン、ペプチドグリカン、ポリペプチド、またはこれらの任意の組合せからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態において、スペーサーは、次の単位：アミド、エステル、尿素、カルボネート、カルバメート、ジスルフィド、アミノ酸、アミン、エーテル、アルキル、アルケン、アルキン、ヘテロアルキル（例えば、PEG）、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、炭水化物、グリカン、ペプチドグリカン、ポリペプチド、またはこれらの任意の組合せのいずれか 1 つまたは複数を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、溶解性エンハンサーまたは PK/PD モジュレーター W を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、グリコシル化アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、1 つまたは複数の単糖、二糖、多糖、グリカン、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、放出可能な部分（例えば、ジスルフィド結合、エステル、または *in vivo* で開裂することができる他の部分）を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、1 つまたは複数の単位、例えばエチレン（例えば、ポリエチレン）、エチレングリコール（例えば、PEG）、エタノールアミン、エチレンジアミンなど（例えば、プロピレングリコール、プロパノールアミン、プロピレンジアミン）を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴエチレン、PEG、アルキル鎖、オリゴペプチド、ポリペプチド、剛性官能基、ペプチドグリカン、オリゴプロリン、オリゴピペリジン、またはこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴエチレングリコールまたは PEG を含む。スペーサーは、オリゴエチレングリコールを含んでもよい。いくつかの実施形態において、スペーサーは、PEG を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴペプチドまたはポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴペプチドを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、ペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーはグリカンを含んでいない。いくつかの実施形態において、スペーサーは糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、剛性官能基は、オリゴプロリンまたはオリゴピペリジンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴプロリンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴピペリジンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴフェニルである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴアルキンである。いくつかの実施形態において、オリゴプロリンまたはオリゴピペリジンは、約 2 個から約 20 個まで、約 2 個から約 40 個まで、約 2 個から約 30

10

20

30

40

50

個まで、約 2 個から約 20 個まで、約 2 個から約 15 個まで、約 2 個から約 10 個まで、または約 2 個から約 6 個までの繰返し単位（例えば、プロリンまたはピペリジン）を有する。

【0383】

いくつかの実施形態において、L は、溶解性エンハンサーまたは PK/PD モジュレーターを含む。いくつかの実施形態において、L は、PEG、糖、ペプチド、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、L は、優れた溶解性および PK/PD 特性を達成するために、PEG、糖、ペプチド、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、L は、1 つまたは複数の単糖、二糖、ペプチド、ペプチドグリカン、および／または血清アルブミンを含む。いくつかの実施形態において、L は、1 つまたは複数の PEG、ペプチド、ペプチドグリカン、または血清アルブミンを含む。いくつかの実施形態において、W は糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、W は、単糖、二糖、または多糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、W はグリカンを含んでいない。いくつかの実施形態において、L は、グリコシル化アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、L は、グリコシレートシステインを含む。いくつかの実施形態において、L は、遊離カルボン酸を含む。いくつかの実施形態において、L は PEG を含む。

10

【0384】

いくつかの実施形態において、L は、1 つまたは複数の単糖、二糖、オリゴ糖、多糖、ペプチド、ペプチドグリカン、血清アルブミン、溶解性エンハンサー、PK/PD モジュレーター、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、L は、薬理学的、薬物動態学的、薬力学的、または物理化学的特性をモジュレートする。いくつかの実施形態において、L は内在化を促進する。いくつかの実施形態において、L は水溶性を改善する。いくつかの実施形態において、L は血漿タンパク質結合を増加させる。いくつかの実施形態において、W は、化合物の排泄、消失、代謝、安定性（例えば、酵素安定性、血漿安定性）、分布、毒性、またはこれらの組合せをモジュレートする（例えば、減少させる）。

20

【0385】

いくつかの実施形態において、単糖、例えば W において認められるものはその直鎖状形態と環式形態との間の平衡状態で存在する。いくつかの実施形態において、単糖は直鎖状である。いくつかの実施形態において、単糖は環式である。いくつかの実施形態において、単糖は D 異性体として存在する。いくつかの実施形態において、単糖は L 異性体として存在する。非限定的な例として、いくつかの実施形態において、L は、次のもの：リボース、ガラクトース、マンノース、グルコースフルクトース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルムラミン酸またはこれらの誘導体（例えば、環式または直鎖状形態、メチル化誘導体、アセチル化誘導体、リン酸化誘導体、アミノ化誘導体、酸化または還元誘導体、D または L 異性体、同位体、立体異性体、位置異性体、互変異生体、またはこれらの組合せ）から選択される 1 つまたは複数の単糖類を含む。

30

【0386】

いくつかの実施形態において、W 内に配置することができる二糖、オリゴ糖、または多糖は、O-結合、N-結合、C-結合、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、二糖、オリゴ糖、または多糖は、アルファ-またはベータ-配向性のいずれかのグリコシド結合を含む。いくつかの実施形態において、L は、オリゴ糖、多糖、またはグリカン（例えば、糖タンパク質、グリコペプチド、糖脂質、グリコゲン、プロテオグリカン、ペプチドグリカンなど）を含む。

40

【0387】

いくつかの実施形態において、L は、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、アミノ酸は、天然アミノ酸（例えば、アラニン（Ala）、アルギニン（Arg）、アスパラギン（Asn）、アスパラギン酸（Asp）、システイン（Cys）、グルタミン酸（Glu）、グルタミン（Gln）、グリ

50

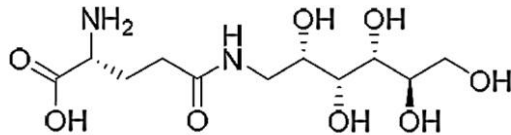
シン (G l y)、ヒスチジン (H i s)、イソロイシン (I l e)、ロイシン (L e u)、リシン (L y s)、メチオニン (M e t)、フェニルアラニン (P h e)、プロリン (P r o)、セリン (S e r)、トレオニン (T h r)、トリプトファン (T r p)、チロシン (T y r)、およびバリン (V a l)) である。あるいは、いくつかの実施形態において、アミノ酸は、非天然のまたは改変されたアミノ酸である。L は、アミノ酸（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）の側鎖に共有結合している糖または糖誘導体を含んでもよい。

【0388】

いくつかの実施形態において、L は、グリコシル化アミノ酸、例えば：

【0389】

【化97】



を含む。

【0390】

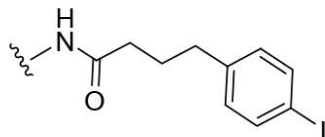
いくつかの実施形態において、ペプチドまたはポリペプチドは、天然のおよび／または非天然の複数のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド（またはペプチドグリカン）は、約2個および約20個のアミノ酸を有する。いくつかの実施形態において、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質は、化合物の1つまたは複数の性質（例えば、溶解性、溶解性、サイズ、透過性、タンパク質結合、標的結合、排泄、代謝、毒性、分布、半減期、および／または作用の持続をモジュレートすること）を強化する薬理的または物理化学的效果を有する。いくつかの実施形態において、L は、薬物動態モジュレーターを含む。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは、タンパク質結合をモジュレートする（例えば、強化する）ことができるペプチドまたはタンパク質である。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは血漿タンパク質結合を強化する。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは消失、排泄、または代謝の速度を低下させる。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは、化合物の作用の持続を増加させる。

【0391】

いくつかの実施形態において、リンカーはアルブミンリガンドを含む。いくつかの実施形態において、アルブミンリガンドは、

【0392】

【化98】



を含む。

【0393】

いくつかの実施形態において、L は、以下の構造：

【0394】

10

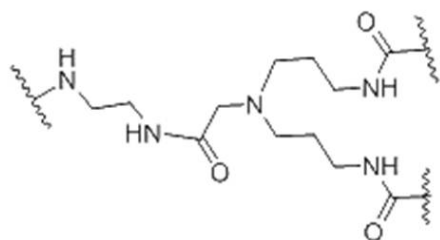
20

30

40

50

【化 9 9】



を含む。

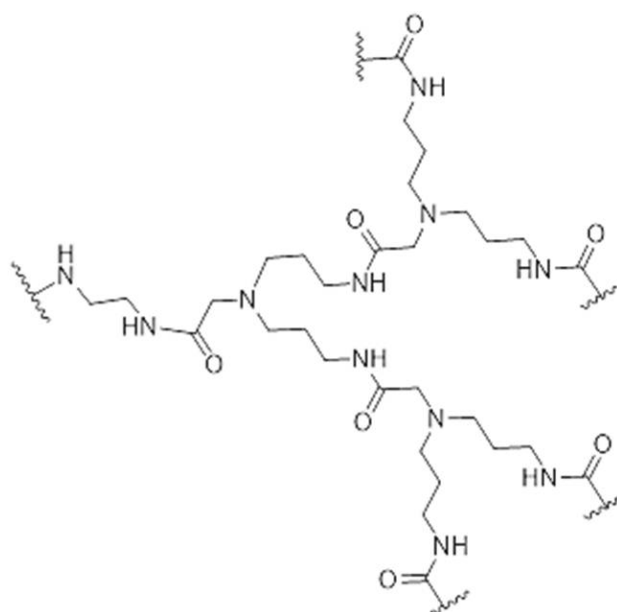
10

【 0 3 9 5】

いくつかの実施形態において、Lは、化合物の複数のアームを結合している鑄型（例えば、多価鑄型）を含み、以下の構造の鑄型（例えば、繰返し単位）を含む。

【 0 3 9 6】

【化 1 0 0】



20

30

【 0 3 9 7】

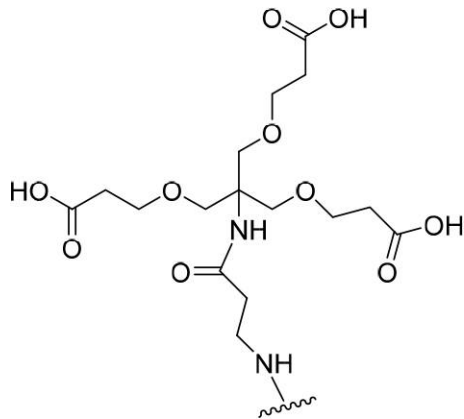
いくつかの実施形態において、Lは、クエン酸ベースの鑄型を有する化合物の複数のアームを結合している鑄型を含む。いくつかの実施形態において、Lは、化合物の複数のアームを結合している鑄型（例えば、多価鑄型）を含み、以下の構造の（例えば、クエン酸ベースの）鑄型を有する。

【 0 3 9 8】

40

50

【化 1 0 1】



10

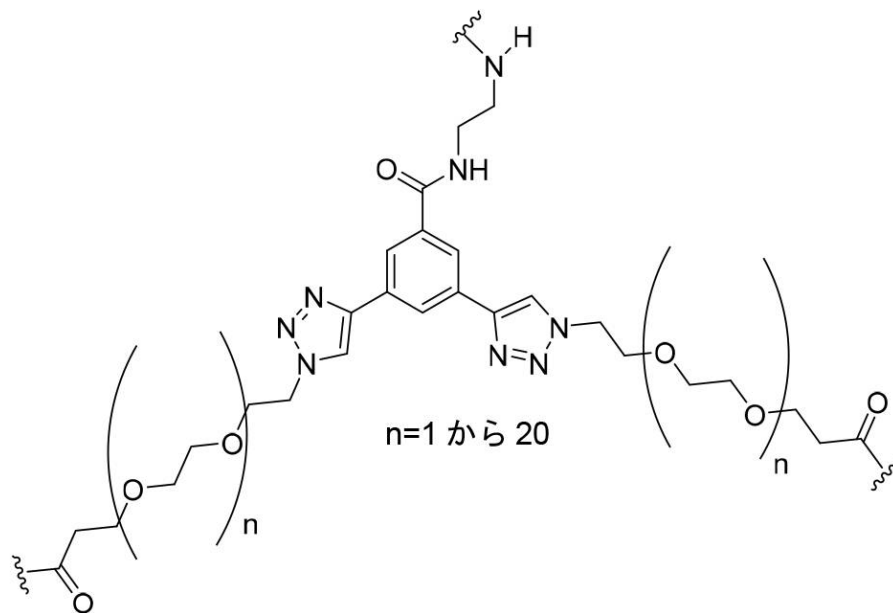
【 0 3 9 9】

いくつかの実施形態において、Lは、化合物の複数のアームを結合している鑄型（例えば、多価鑄型）を含み、以下の構造の（例えば、クエン酸ベースの）鑄型を有する。

【 0 4 0 0】

【化 1 0 2】

20



30

【 0 4 0 1】

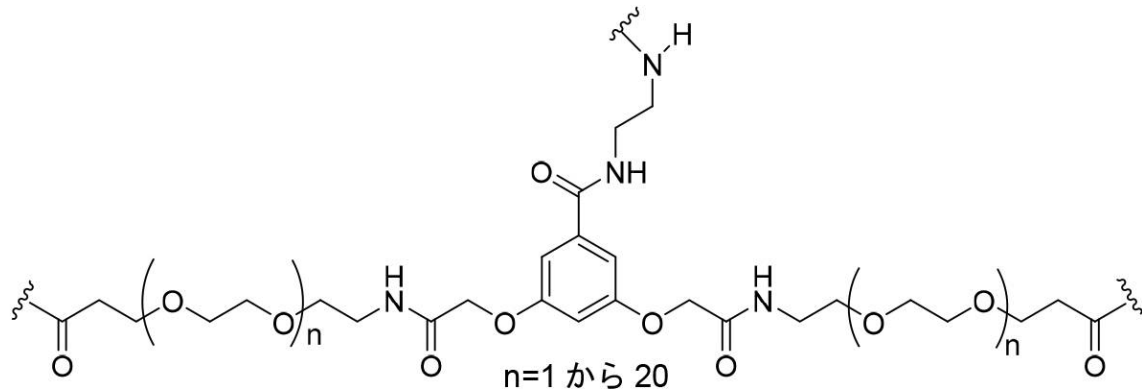
いくつかの実施形態において、Lは、化合物の複数のアームを結合している鑄型（例えば、多価鑄型）を含み、以下の構造の（例えば、クエン酸ベースの）鑄型を有する。

40

【 0 4 0 2】

50

【化 1 0 3】



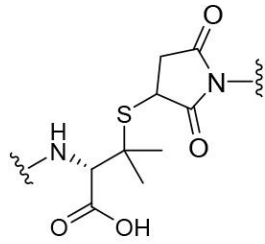
10

【0 4 0 3】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ジメチルシステイン基を含む。いくつかの実施形態において、ジメチルシステイン基はスクシンイミドに結合して：

【0 4 0 4】

【化 1 0 4】



20

を形成する。

【0 4 0 5】

本明細書の化合物の L' は、必要に応じて置換されたヘテロアルキルを含んでもよい。必要に応じて置換されたヘテロアルキルは、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール (PEG)、カルボキシレート、およびハロゲンから選択される少なくとも 1 つの置換基で置換されていてもよい。L' は、その骨格において少なくとも 1 つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含んでもよい。L' は、その骨格において少なくとも 1 つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンを含んでもよい。L' は、酵素反応、反応酸素種 (ROS)、または還元的条件によって切断することができる放出可能なリンカーであってもよい。

30

【0 4 0 6】

L' は、式 $-NH-CH_2-CR^6R^7-S-S-CH_2-CH_2-O-CO-$ を含んでもよい (式中、 R^6 および R^7 は、それぞれ独立して、H、アルキル、またはヘテロアルキルである)。

40

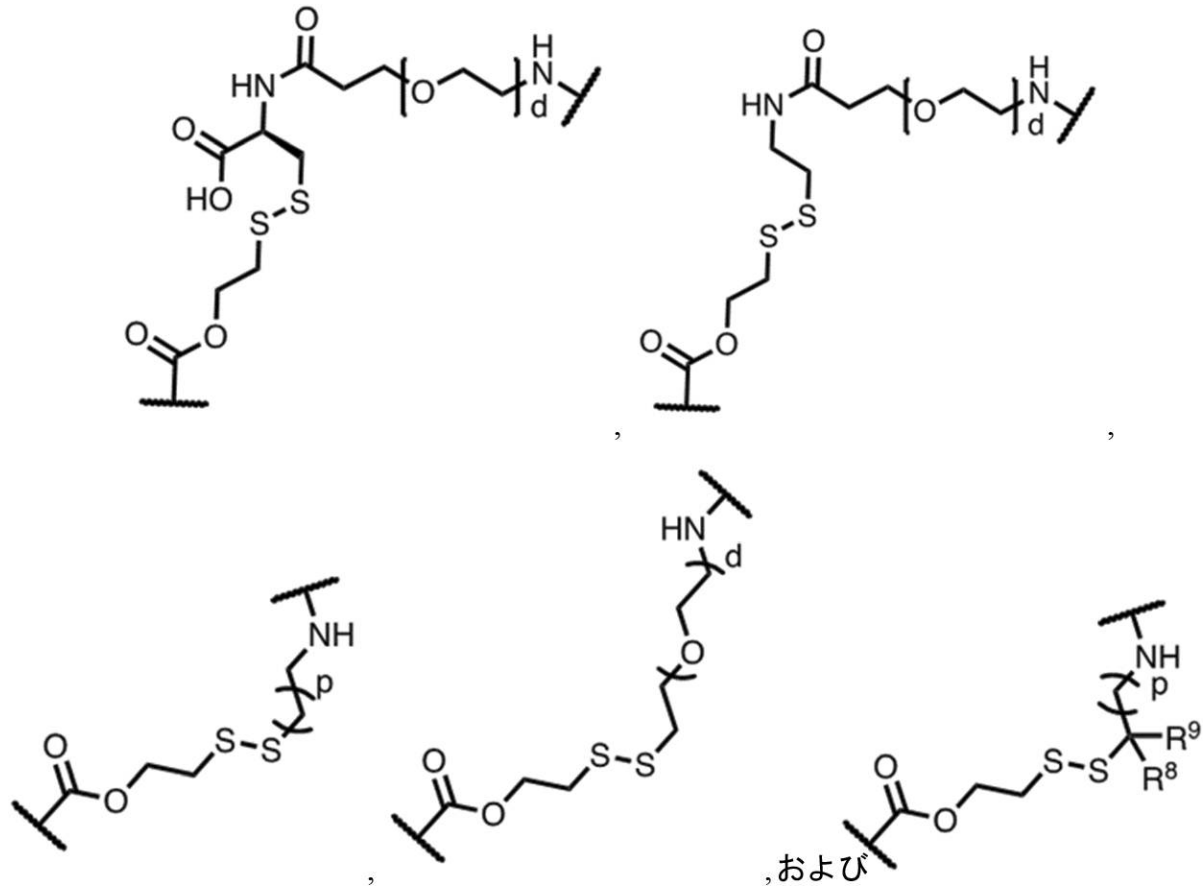
【0 4 0 7】

L' は式：

【0 4 0 8】

50

【化 1 0 5】



の基であっても、その基を含んでいてもよい

(式中、 p は、0から30の整数であり； d は、1から40の整数であり； R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである)。

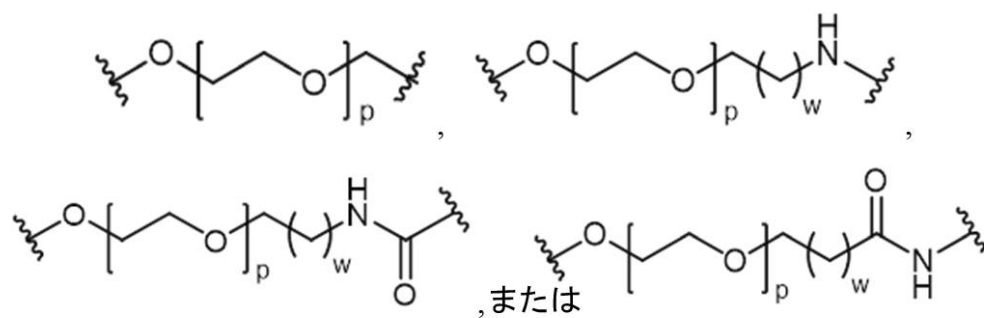
【0409】

L' は、アルキレン、ヘテロアルキレン、 $-O-$ アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、PEG、カルボキシレート、カルボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される1つまたは複数のリンカー部分を含んでいてもよい。 L' はペプチドまたはペプチドグリカンであっても、これらを含んでいてもよい。 L' は、アミノ酸であっても、それを含んでいてもよい。 L' は、PEG基であっても、それを含んでいてもよい。 L' は、多糖であっても、それを含んでいてもよい。

L' は、構造：

【0410】

【化 1 0 6】



10

で表される基であっても、これらを含んでもよい（式中、wは0～5であり、pは1～30である）。L'は、

【0 4 1 1】

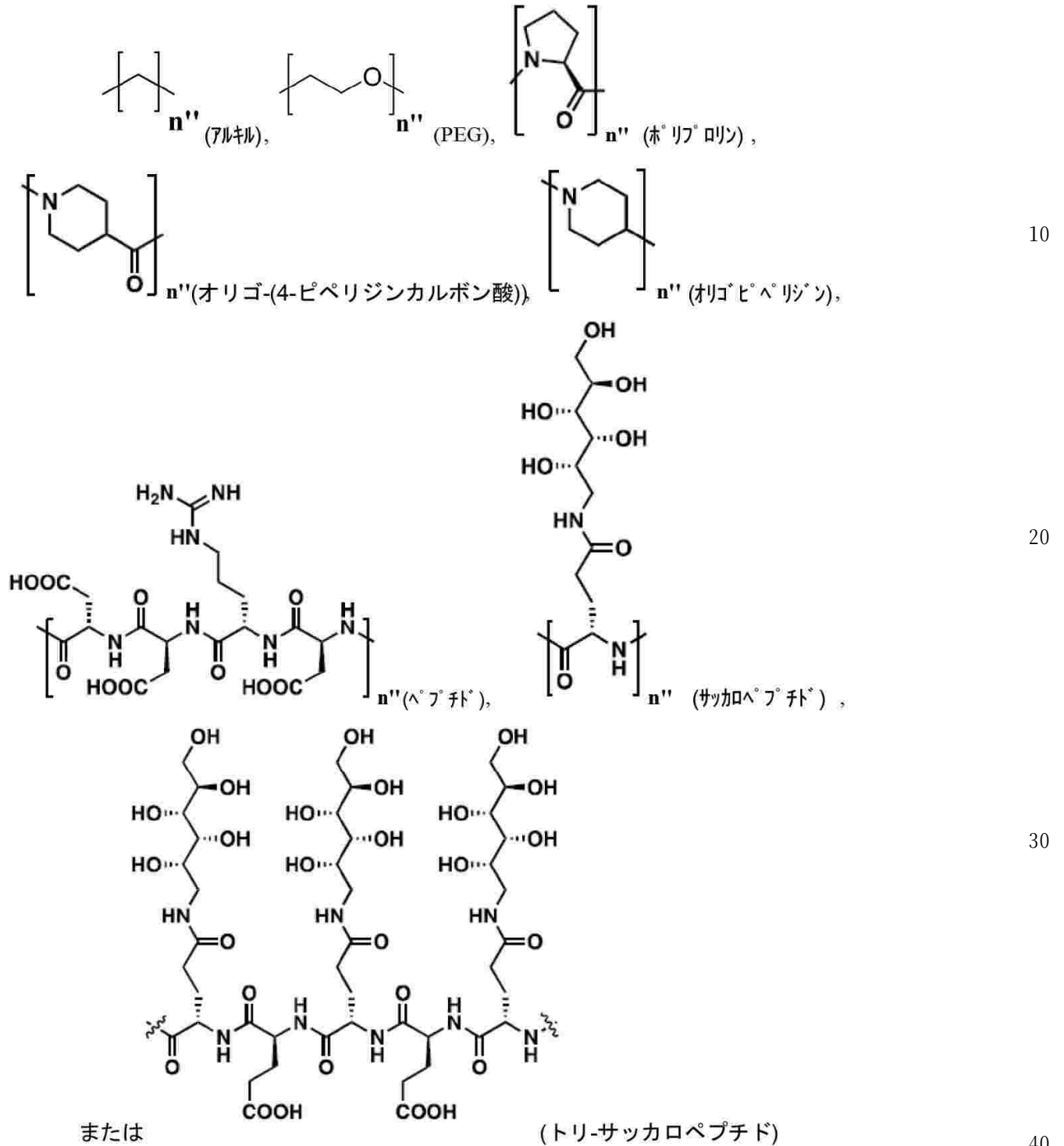
20

30

40

50

【化 1 0 7】



からなる群から選択されるリンカー部分であっても、それを含んでもよい（式中、 n'' は、0 ~ 30 である）。

【0 4 1 2】

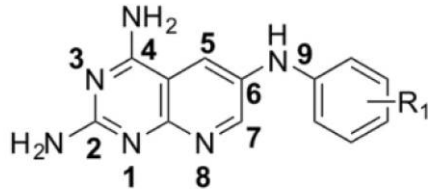
L' は二価リンカーであってもよい。 L' は三価のリンカーであってもよい。

【0 4 1 3】

いくつかの実施形態において、 L' は以下の構造を有するピリド [2, 3-d] ピリミジン類似体である。

【0 4 1 4】

【化 1 0 8】



4	R ₁ = H	16	R ₁ = H	10
5	R ₁ = 4'-OMe	17	R ₁ = 4'-OMe	
6	R ₁ = 2'-OMe	18	R ₁ = 2'-OMe	
7	R ₁ = 2',5'-ジ OMe	19	R ₁ = 2',5'-ジ OMe	
8	R ₁ = 3',4',5'-トリ Ome	20	R ₁ = 3',4',5'-トリ Ome	
9	R ₁ = 4'-Me	21	R ₁ = 4'-Me	
10	R ₁ = 4'- <i>i</i> -Pr	22	R ₁ = 4'- <i>i</i> -Pr	
11	R ₁ = 3',4'-(C ₄ H ₄)	23	R ₁ = 4'-NO ₂	
12	R ₁ = 4'-NO ₂	24	R ₁ = 2',3'-(C ₄ H ₄)	
13	R ₁ = 2',3'-(C ₄ H ₄)	25	R ₁ = 2',5'-ジ F	
14	R ₁ = 2',5'-ジ F	26	R ₁ = 3',4',5'-トリ F	20
15	R ₁ = 3',4',5'-トリ F			

【 0 4 1 5】

リンカーは、薬物動態延長薬、例えば、アルブミン結合剤またはハプテンを含んでいてもよい。アルブミン結合剤の例としては、これらに限定されるものではないが、

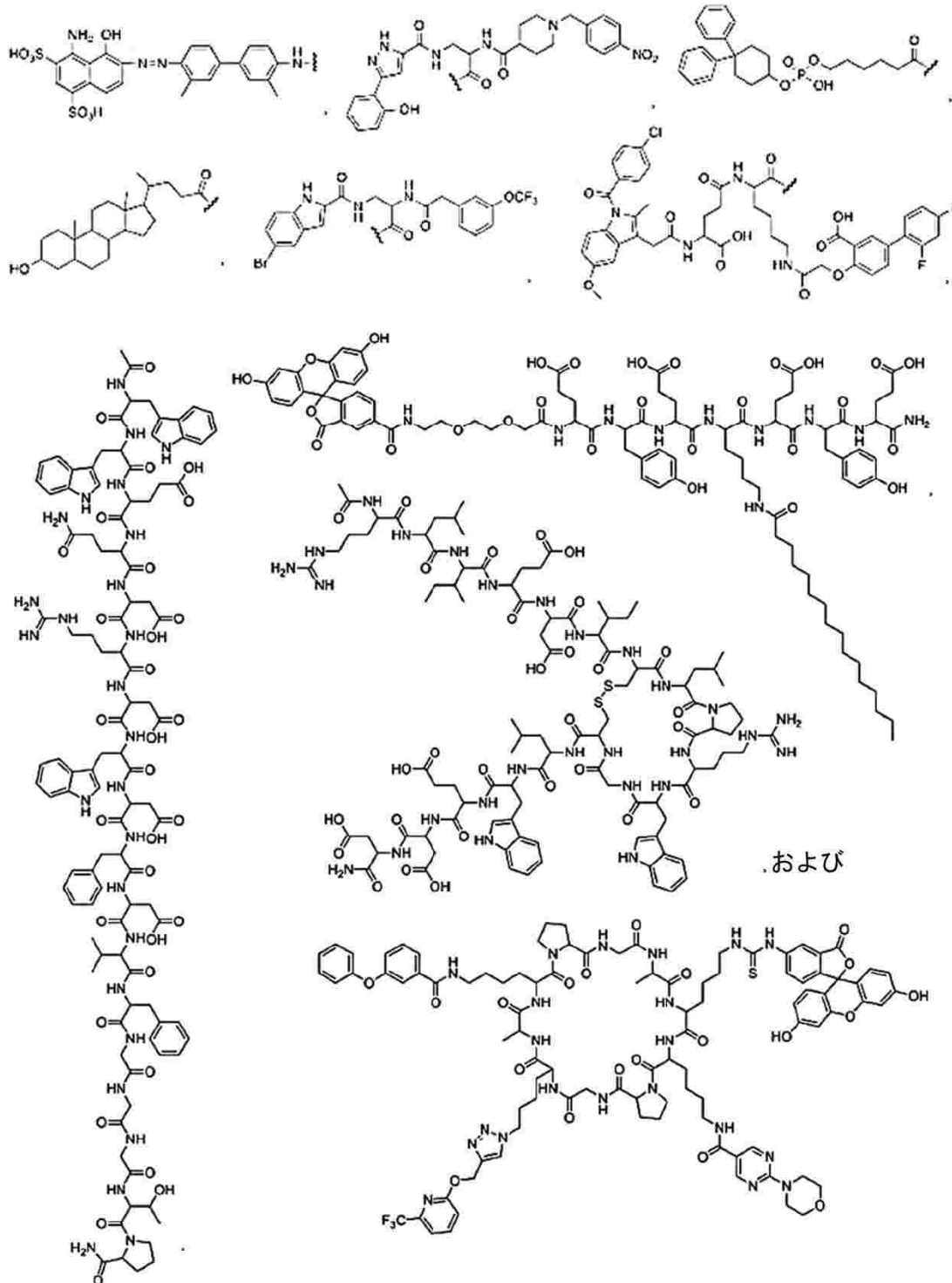
【 0 4 1 6】

30

40

50

【化 1 0 9】



10

20

30

40

がある。

【0 4 1 7】

ハプテンの例としては、これらに限定されるものではないが、2, 4-ジニトロフェノール (DNP)、2, 4, 6-トリニトロフェノール (TNP)、ラムノース、ガラクトース- α -1, 3-ガラクトース (α -Gal)、または抗体結合剤がある。抗体結合剤の例としては、これらに限定されるものではないが、Fab、scFv、V_H、V_L、V_HH、V-NAR、モノボディ、アンチカリン、アフィボディ、またはDARPinがある。

【0 4 1 8】

50

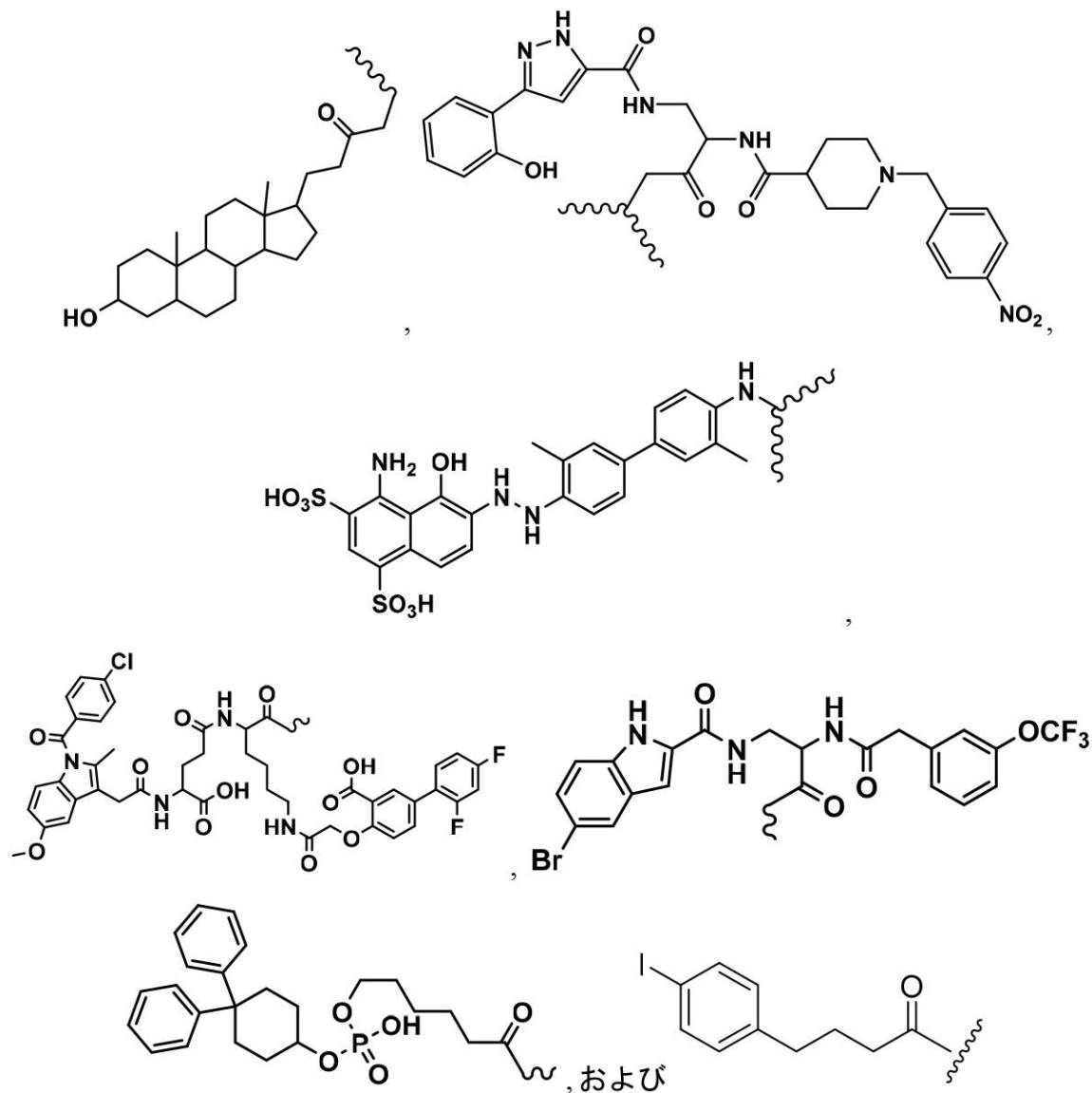
本明細書の化合物の L' は、スペーサー (S^1) と必要に応じてコンジュゲートしていてもよく、および／またはそれを必要に応じて含んでもよい。 S^1 は、いずれの好適なスペーサーであってもよい。スペーサーの例としては、これらに限定されるものではないが、鎖中に、少なくとも約 20 個の炭素原子、例えば少なくとも 20 個の炭素原子を含むアルキル鎖、少なくとも約 20 単位、例えば少なくとも 20 単位を含む PEG、糖、ペプチドグリカン、クリック化学反応可能なリンカー（例えば、トリアゾール）、剛性リンカー（例えば、ポリプロリンまたはポリピペリジン）、または前述のうちの 2 つ以上の組合せがある。

【0419】

化合物のいずれも、 S^1 をさらに含んでもよく、 S^1 としては、PEG 基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルがあり得、PEG 基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルは L に結合している。化合物は、アルブミン結合基、例えば、

【0420】

【化110】



からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0421】

L' は、ベータ脱離を伴う化学メカニズムによって本明細書において記載する条件下で

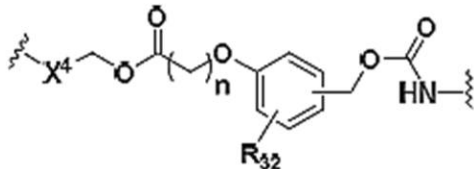
開裂する１つまたは複数の放出可能なリンカーを含んでいてもよい。このような放出可能なリンカーとしては、ペターチオ、ペターヒドロキシ、およびペターアミノ置換カルボン酸ならびにこれらの誘導体、例えばエステル、アミド、カルボネート、カルバメート、および尿素がある。このようなリンカーとしてはまた、２-および４-チオアリールエステル、カルバメート、およびカルボネートがある。

【０４２２】

放出可能なリンカーの例としては、式：

【０４２３】

【化１１１】



10

のリンカーがある（式中、 X^4 はNRであり、 n は、0、1、2、および3から選択される整数であり、 R_{32} は、水素または置換基であり、アリール環上で誘導的にまたは共鳴することによって正荷電を安定化することができる置換基、例えばアルコキシなどを含む）。放出可能なリンカーは、さらに置換されていてもよい。

20

【０４２４】

L' の放出可能な部分の補助的開裂としては、ベンジリウム中間体、ベンザイン中間体、ラクトン環化、オキソニウム中間体、ペター脱離などを伴うメカニズムがあり得る。 L の放出可能な部分が開裂した後のフラグメンテーションに加えて、放出可能なリンカーの最初の開裂は、アンキメリックな補助的メカニズムによって促進される場合がある。したがって、上記で与えられた L' の放出可能な部分の例において、環化することができるヒドロキシアリカン酸は、例えばオキソニウムイオンによってメチレンブリッジの開裂を促進し、結合の開裂またはその後の放出可能なリンカーの結合が開裂した後のフラグメンテーションを促進する。あるいは、酸が触媒するオキソニウムイオンによるメチレンブリッジの補助的開裂によって、この例示の二価リンカーまたはこれらのフラグメントのフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。あるいは、酸が触媒するカルバメートの加水分解は、ヒドロキシアリカン酸のペター脱離を促進することができ、それが環化し、例えばオキソニウムイオンによってメチレンブリッジの開裂を促進することができる。代謝的、生理学的、または細胞条件下での結合の開裂の他の化学メカニズムによって、このようなフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。代謝的、生理学的、または細胞条件下での結合の開裂の他の化学メカニズムによって、このようなフラグメンテーションのカスケードを開始することができる。

30

【０４２５】

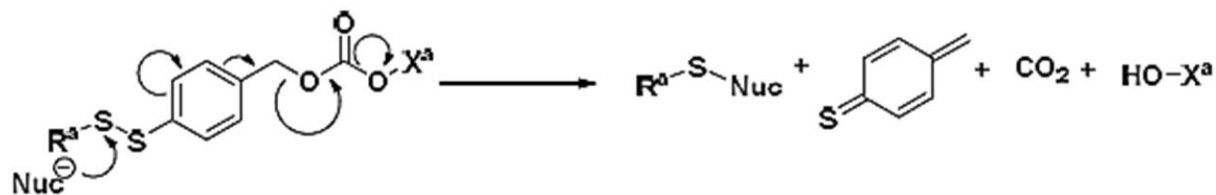
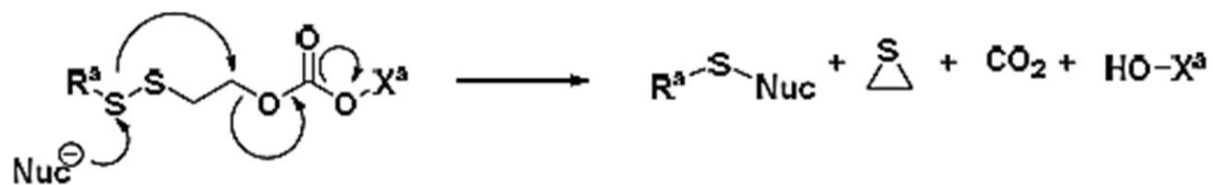
本明細書において記載する二価のリンカーの開裂に関する例示のメカニズムとしては、カルボネートおよびカルバメートに関しては以下の１、４および１、６フラグメンテーションメカニズムがある：

40

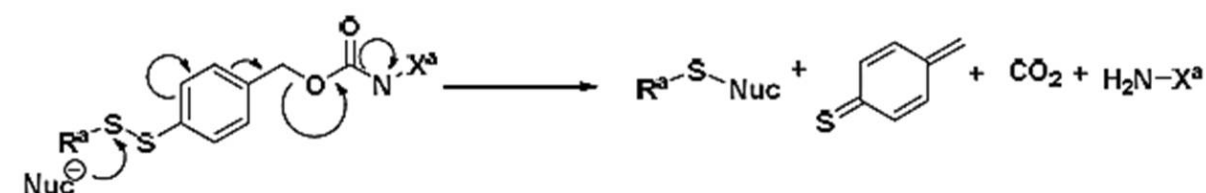
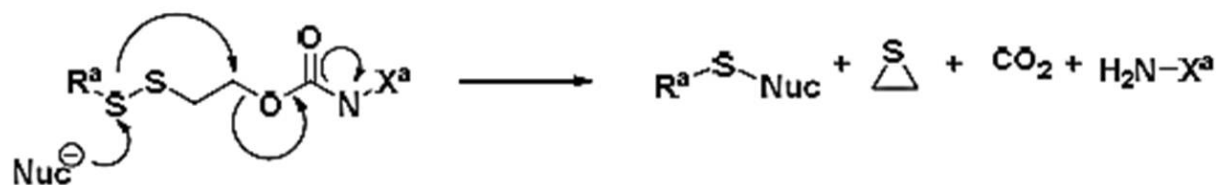
【０４２６】

50

【化 1 1 2】



10



20

(式中、 Nuc^- は、外因性もしくは内因性求核試薬、グルタチオン、または生体還元剤などであり、 R^a および X^a は、二価のリンカーの他の部分を介して結合している)。 R^a および X^a の位置は、例えば、得られる生成物が $\text{X}^a-\text{S}-\text{Nuc}$ および $\text{HO}-\text{R}^a\text{H}_2\text{N}-\text{R}^a$ であるように入れ替えてもよい。

【0 4 2 7】

上記のフラグメンテーションメカニズムは、協調的なメカニズムとして図示されるが、二価リンカーから示される最終生成物への最終的なフラグメンテーションに影響を及ぼすための任意の数の個別のステップが生じる場合がある。例えば、結合の開裂は、酸が触媒するカルバメート部分の脱離によっても起こる場合があり、これは、上記の例において示されるベータ硫黄またはジスルフィドのいずれかのアリール基によって提供される安定化によってアンキメリックに補助される場合がある。この実施形態のこれらの変形形態において、放出可能なリンカーはカルバメート部分である。あるいは、フラグメンテーションは、ジスルフィド基上での求核攻撃によって開始し、開裂させてチオレート进行形成してもよい。チオレートは、炭酸またはカルバミン酸部分を分子間で置き換え、対応するチアシクロプロパンを形成することができる。ベンジル含有二価リンカーの場合、例示のジスルフィド結合の開裂に続いて、得られたフェニルチオレートはさらにフラグメント化されて、共鳴安定化中間体を形成することによって炭酸またはカルバミン酸部分が放出される。これらの場合のいずれにおいても、本明細書において記載する例示の二価リンカーの放出可能な性質は、どのようなメカニズムが、存在する化学的、代謝的、生理学的、または生物学的条件に関連する場合があるとしても、実現することができる。

30

40

【0 4 2 8】

したがって、上述のように、放出可能なリンカーは、ジスルフィド基を含んでいてもよい。 L' に含まれる放出可能なリンカーのさらなる例としては、アルキレンアジリジン-1-イル基、アルキレンカルボニルアジリジン-1-イル基、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル基、アルキレンスルホキシルアジリジン-1-イル基、スルホキシルアルキルアジリジン-1-イル基、スルホニルアルキルアジリジン-1-イル基、またはアル

50

キレンスルホニルアジリジン-1-イル基を含む二価ラジカルがあり、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例としては、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基、1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基、カルボニルアリールカルボニル基、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル基、カルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニル基、ハロアルキレンカルボニル基、アルキレン（ジアルキルシリル）基、アルキレン（アルキルアリールシリル）基、アルキレン（ジアリールシリル）基、（ジアルキルシリル）アリール基、（アルキルアリールシリル）アリール基、（ジアリールシリル）アリール基、オキシカルボニルオキシ基、オキシカルボニルオキシアルキル基、スルホニルオキシ基、オキシスルホニルアルキル基、イミノアルキリデニル基、カルボニルアルキリデニルイミニル基、イミノシクロアルキリデニル基、カルボニルシクロアルキリデニルイミニル基、アルキレンチオ基、アルキレンアリールチオ基またはカルボニルアルキルチオ基を含む二価ラジカルがあり、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。

10

20

30

40

50

【0429】

L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、酸素原子と、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基または1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基とを含んでもよく、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されている。あるいは、いくつかの実施形態において放出可能なリンカーは、酸素原子とメチレン基とを含み、メチレン基は、必要に応じて置換されたアリールで置換されており、放出可能なリンカーは酸素に結合して、アセタールまたはケタールを形成する。さらに、いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーは、酸素原子とスルホニルアルキル基とを含み、放出可能なリンカーは酸素に結合して、スルホン酸アルキルを形成する。

【0430】

L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、窒素と、イミノアルキリデニル基、カルボニルアルキリデニルイミニル基、イミノシクロアルキリデニル基、およびカルボニルシクロアルキリデニルイミニル基とを含み、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されており、放出可能なリンカーは窒素に結合して、ヒドラゾンを形成する。いくつかの実施形態において、ヒドラゾンはカルボン酸誘導体、オルトホルメート誘導体、またはカルバモイル誘導体を用いてアシル化されて、さまざまなアシルヒドラゾン放出可能なリンカーを形成する。

【0431】

L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、酸素原子と、アルキレン（ジアルキルシリル）基、アルキレン（アルキルアリールシリル）基、アルキレン（ジアリールシリル）基、（ジアルキルシリル）アリール基、（アルキルアリールシリル）アリール基または（ジアリールシリル）アリール基とを含み、各放出可能なリンカーは必要に応じて置換されており、放出可能なリンカーは酸素に結合して、シラノールを形成する。

【0432】

L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、2個の独立した窒素と、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル、またはカルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニルとを含む。いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーはヘテロ原子の窒素に結合して、アミドを形成する。

【0433】

L'に含まれる放出可能なリンカーの追加の例は、酸素原子と、窒素と、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル（カルボキシアリール）カルボニル、またはカルボニル（ビスカルボキシアリール）カルボニルとを含む。いくつかの実施形態において、放出可能なリンカーはアミドを形成する。

【0434】

いくつかの実施形態において、L'は、必要に応じて置換された1-アルキレンスクシ

ンイミド-3-イル基と、メチレン基、1-アルコキシアルキレン基、1-アルコキシシクロアルキレン基、1-アルコキシアルキレンカルボニル基または1-アルコキシシクロアルキレンカルボニル基を含む放出可能な部分を含み、これらそれぞれは、必要に応じて置換されて、スクシンイミド-1-イルアルキルアセタールまたはケタールを形成することができる。

【0435】

いくつかの実施形態において、L'は、カルボニル、チオノカルボニル、アルキレン、シクロアルキレン、アルキレンシクロアルキル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、1-アルキレンスクシンイミド-3-イル、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル、アルキレンスルホキシル、スルホニルアルキル、アルキレンスルホキシルアルキル、アルキレンスルホニルアルキル、カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル、カルボニルテトラヒドロフラニル、1-(カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル)スクシンイミド-3-イルまたは1-(カルボニルテトラヒドロフラニル)スクシンイミド-3-イルを含み、これらそれぞれは必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、L'は、L'が、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニルまたは1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基を含むように、追加の窒素をさらに含み、これらの基それぞれは必要に応じて置換されており、窒素に結合してアミドを形成する。いくつかの実施形態において、L'は、硫黄原子とアルキレン基またはシクロアルキレン基をさらに含み、これらそれぞれはカルボキシで必要に応じて置換されており、硫黄に結合してチオールを形成する。いくつかの実施形態において、L'は、硫黄原子と1-アルキレンスクシンイミド-3-イルとを含み、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基は硫黄に結合して、スクシンイミド-3-イルチオールを形成する。

【0436】

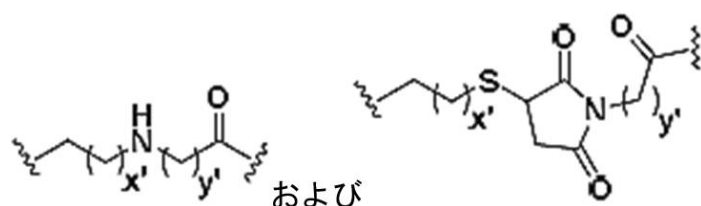
いくつかの実施形態においてL'は、窒素とアルキレンアジリジン-1-イル、カルボニルアルキルアジリジン-1-イル、スルホキシルアルキルアジリジン-1-イル、またはスルホニルアルキルアジリジン-1-イルを含む放出可能な部分とを含み、これらそれぞれは必要に応じて置換されている。いくつかの実施形態において、L'は、カルボニル、チオノカルボニル、アルキレンカルボニル、シクロアルキレンカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、または1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イルを含み、これらそれぞれは、必要に応じて置換されており、放出可能な部分に結合してアジリジンアミドを形成する。

【0437】

L'の例としては、以下の式でさらに示されるアルキレン-アミノ-アルキレンカルボニル、アルキレン-チオ-（カルボニルアルキルスクシンイミド-3-イル）などがある：

【0438】

【化113】



(式中、x'およびy'は、それぞれ独立して、1、2、3、4、または5である)。

【0439】

Lは、鎖においていずれの好適な種類の原子を有していてもよく、C（例えば、-CH₂-、C(O)）、N（例えば、NH、NR^b、式中、R^bは、例えば、H、アルキル、アルキルアリールなどである）、O（例えば、-O-）、P（例えば、-O-P(O)-）

OH)O-)、およびS(例えば、-S-)を含む。例えば、L'の形成において使用される原子は、あらゆる化学的に適切な手法で、例えば、アルキル基を形成する炭素原子の鎖、ポリオキシアルキル基を形成する炭素および酸素原子の鎖、ポリアミンを形成する炭素および窒素原子の鎖環、例えばアリールおよびヘテロシクリル基を形成するもの(例えば、トリアゾール、オキサゾールなど)を含む他のもので結合させることができる。さらに、L'における鎖の原子を連結している結合は、例えば、アルカン、アルケン、アルキン、シクロアルカン、アリーレン、イミドなどが、Lに含まれる二価ラジカルであってもよいように、飽和または不飽和のいずれであってもよい。さらに、鎖形成L'は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0440】

L'基の追加の例としては、1-アルキルスクシンイミド-3-イル、カルボニル基、チオノカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アルキルシクロアルキル基、アルキルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、カルボニルアルキルカルボニル基、1-アルキルスクシンイミド-3-イル基、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル基、アルキルスルホキシル基、スルホニルアルキル基、アルキルスルホキシルアルキル基、アルキルスルホニルアルキル基、カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル基、カルボニルテトラヒドロフラニル基、1-(カルボニルテトラヒドロ-2H-ピラニル)スクシンイミド-3-イル基、および1-(カルボニルテトラヒドロフラニル)スクシンイミド-3-イル基があり、各基は、置換されていてもされていなくてもよい。前述の基のいずれかは、L'であってもよい、またはLの一部として含まれていてもよい。場合によっては、前述の基のいずれかを組み合わせて使用することができ(または1回を超えて)(例えば、-アルキル-C(O)-アルキル)、追加の窒素(例えば、アルキル-C(O)-NH-、-NH-アルキル-C(O)-OR-NH-アルキル-)、酸素(例えば、-アルキル-O-アルキル-)または硫黄(例えば、-アルキル-S-アルキル-)をさらに含んでもよい。このようなL'基の例は、アルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、カルボニルアルキルカルボニル、1-(カルボニルアルキル)スクシンイミド-3-イル、およびスクシンイミド-3-イルチオールであり、各基は、置換されていてもされていなくてもよい。

【0441】

いくつかの実施形態において、L'は、クリック化学/クリック化学由来のものを介して形成される。当業者であれば、「クリック化学」および「クリック化学由来のもの」という用語は、一般的に、コンジュゲートにおいて通常使用されるある種の小分子反応を指し、選択された基質と特定の分子とを連結させることは理解する。クリック化学は単一の特異的反応ではないが、自然界の例に従って生成物を生成する方法を説明するものであり、小さなモジュール単位を結合させることによって物質を生成するものでもある。多くの用途において、クリック反応は、生体分子とレポーター分子とを連結させる。クリック化学は生物学的条件に限定されるものではなく:「クリック」反応の概念は、薬理学的およびさまざまなバイオミメティクスの適用において使用されてきた。しかし、それらは、生体分子の検出、局在化および適格性において特に有用であるとされてきた。

【0442】

クリック反応はワンポット内で起こすことができ、典型的には、水によって妨害されることはなく、副生成物を最小限にとどめることができ、「バネが仕込まれて」いる、つまり、高い熱力学的駆動力によって特徴付けられ、その反応を素早く不可逆的にして単一の反応生成物が高収率で得られるようにし、高い反応特異性を伴う(一部の場合において、位置特性と立体特異性の両方を伴う)。これらの性質によってクリック反応は、複雑な生物学的環境における分子の単離およびターゲティングの課題に好適となる。したがって、このような環境においては、生成物が生理学的に安定であることを必要とし、いずれの副生成物も無毒性であることを必要とする(in vivo系に関して)。

【0443】

クリック化学の例としては、L'が、銅触媒型アジド-アルキン環化付加(CuAAC

10

20

30

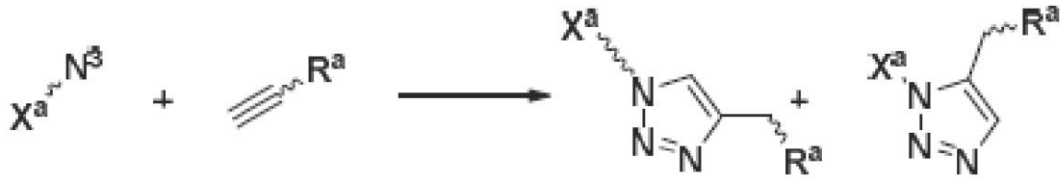
40

50

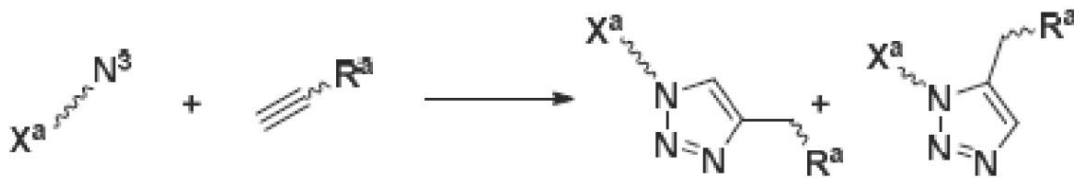
）、ひずみ促進型アジド-アルキン環化付加（SPAAC）、逆電子要求型ディールスアルダー反応（IEDDA）、およびスタウディンガーライゲーション（SL）由来のものであり得る例がある。例えば、 X^a および R^a は、スキーム 1～5 において示すように互いに結合させることができる：

【0444】

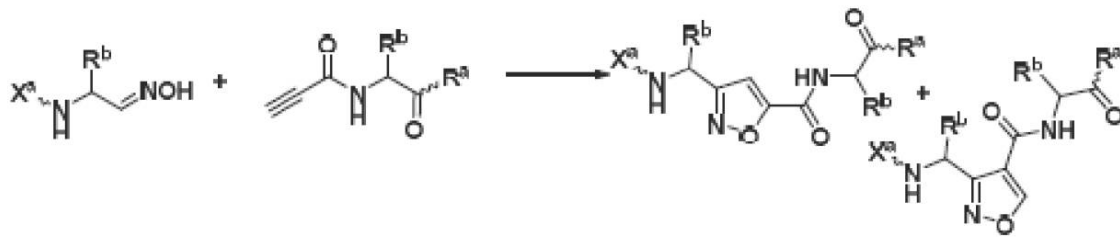
【化114】



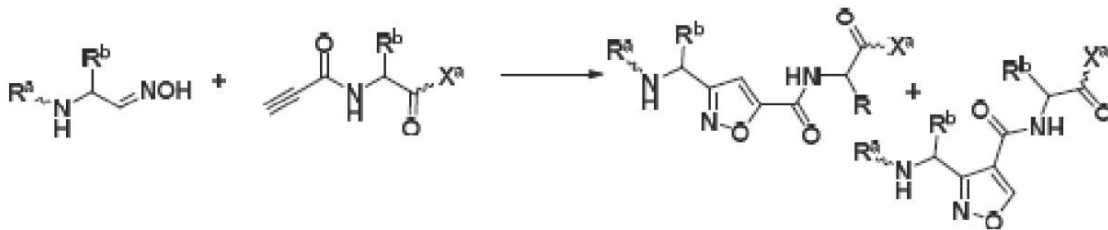
スキ-ム 1



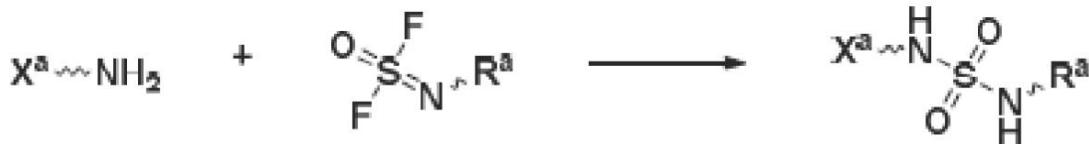
スキ-ム 2



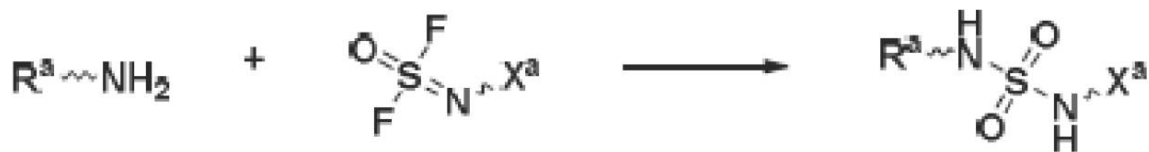
スキ-ム 3



スキ-ム 4



スキ-ム 5



（式中、各 R^b は、独立して、H、アルキル、アリールアルキル、-アルキル-S-アルキルまたはアリールアルキルまたは任意の自然界に存在するもしくは非天然のアミノ酸の側鎖などである）。スキーム 1～5 において、 X^a および R^a に結合している波線は、 X^a および R^a とそれらが結合している基との間の結合を表す。スキーム 1～5 において

、トリアゾール、オキサゾール、および $\text{—NH—SO}_2\text{—NH—}$ 基は、L の一部であると考えられるであろうことは理解されるべきである。

【0445】

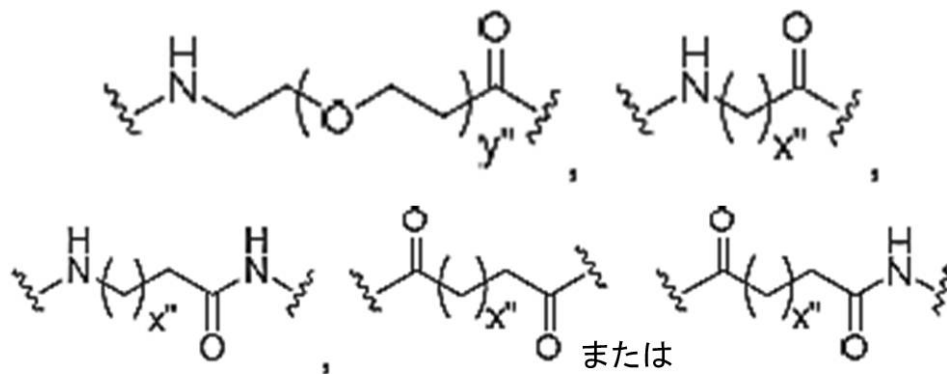
いくつかの実施形態において、L' は、ペグ化—、アルキル—、糖—、およびペプチド—ベースの二重リンカーからなる群から選択されるリンカーであり；L' は、フォレートリガンド（または、他の実施形態において、フォレート類似体または抗フォレート）およびステロイドに二価の共有結合している、放出することができないリンカーまたは放出可能なリンカーのいずれかである。

【0446】

いくつかの実施形態において、L' は、

【0447】

【化115】



である

（式中、

x'' は、0 から 10 の整数であり、

y'' は、3 から 100 の整数である）。

【0448】

いくつかの態様において、x'' は、3 から 10 の整数である。

【0449】

いくつかの実施形態において、L' は、

【0450】

10

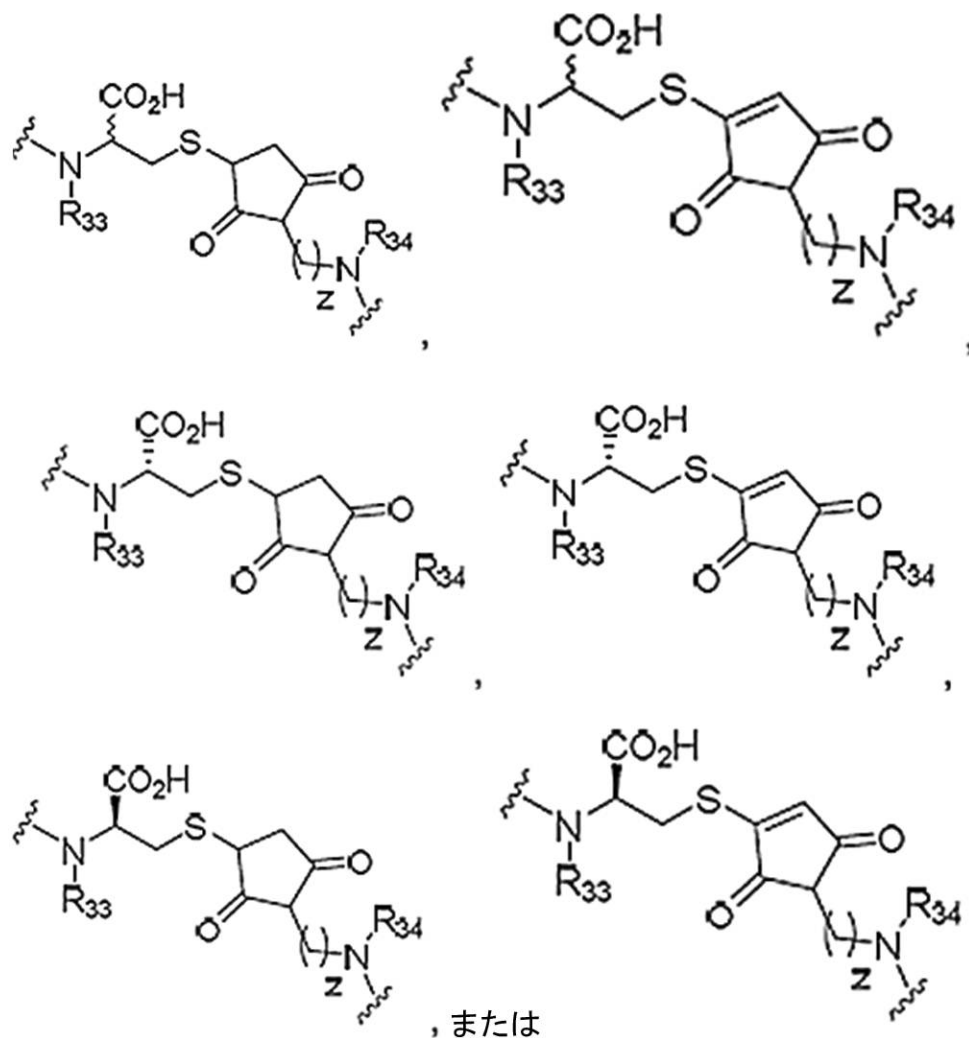
20

30

40

50

【化 1 1 6】



である

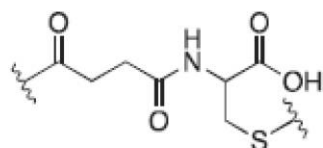
(式中、各 R_{33} および R_{34} は、独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；
 Z は、1 から 8 の整数である)。

【0 4 5 1】

いくつかの実施形態において、 L' は、

【0 4 5 2】

【化 1 1 7】



である。

【0 4 5 3】

いくつかの実施形態において、 L' は、

【0 4 5 4】

10

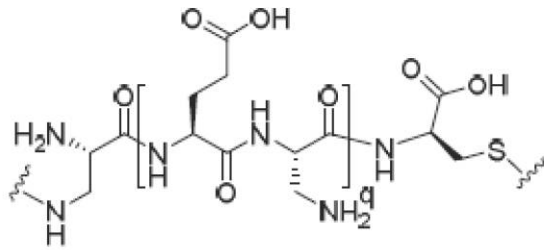
20

30

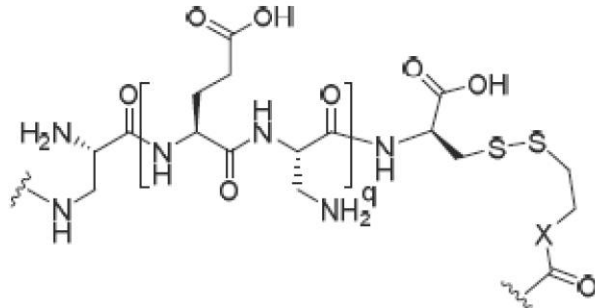
40

50

【化 1 2 0】



または



10

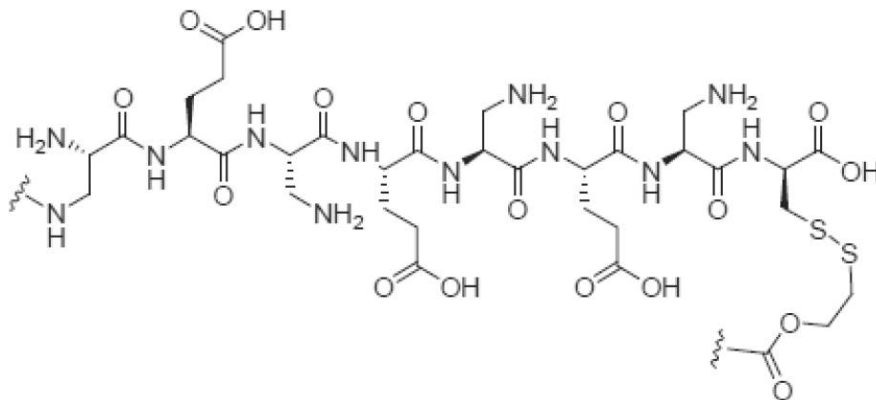
を含む

(式中、Xは、O、NH、NR、またはSであってもよく、qは、1から10の整数である)。いくつかの実施形態において、L'は、式：

20

【0 4 6 0】

【化 1 2 1】



30

を含む

(式中、ジスルフィド基は、式 $\text{—CH}_2\text{—S—S—CH}_2\text{—}$ の基として一般的に記載される場合がある自壊性基の一部である)。

【0 4 6 1】

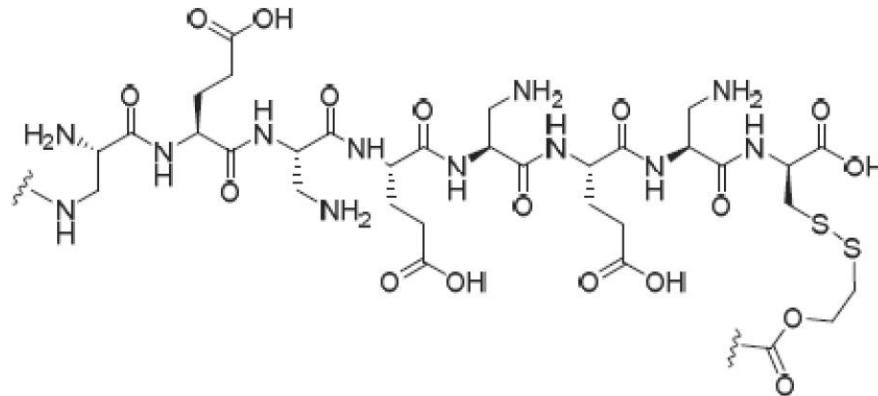
いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、還元、酸化、または加水分解を伴う放出メカニズムを含む任意の好適なメカニズムによって本明細書において記載するステロイドを放出させる結合を含む。還元メカニズムの例としては、ジスルフィド基の、2つの個別のスルフィヒド基への還元がある。したがって、例えば、式 $\text{—CH}_2\text{—S—S—CH}_2\text{—}$ の基は、式 $\text{—CH}_2\text{—SH}$ の2つの個別の基に還元されることになり、その結果、リンカーが式：

40

【0 4 6 2】

50

【化 1 2 2】

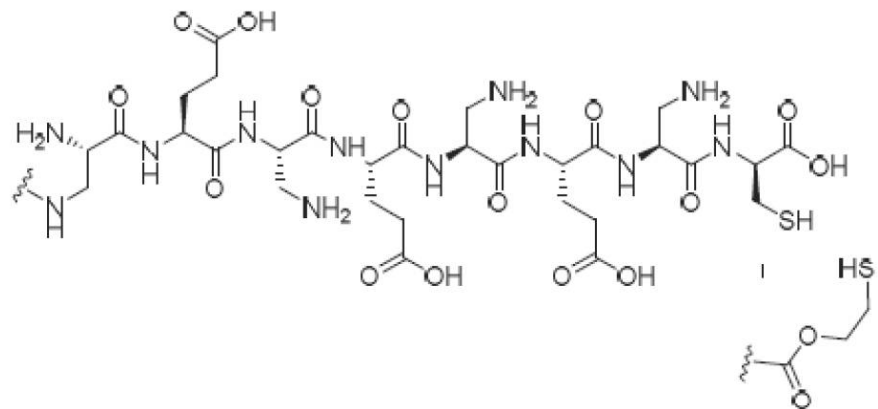


10

のものであった場合、
還元生成物は、式：

【0 4 6 3】

【化 1 2 3】



20

のものであることになる。

この例において、ステロイドは、自壊性部分（例えば、ジスルフィド基）を介してリンカーに結合している。

【0 4 6 4】

自壊性ジスルフィドの例としてはまた、立体的に保護されたジスルフィド結合がある。ステロイドは、自壊性カテプシン開裂可能アミノ酸配列；自壊性フリン開裂可能アミノ酸配列；自壊性β-グルクロニダーゼ開裂可能部分；自壊性ホスファターゼ開裂可能部分；または自壊性スルファターゼ開裂可能部分を含む、その他の好適な自壊性結合を介してリンカーに結合していてもよい。複数の自壊性結合も本明細書において検討される。

【0 4 6 5】

いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性ジスルフィドおよびまたは立体的に保護されたジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性カテプシン開裂可能アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性フリン開裂可能アミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性β-グルクロニダーゼ開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性ホスファターゼ開裂可能部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、自壊性スルファターゼ開裂可能部分を含む。

30

40

【0 4 6 6】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ホスフェートまたはピロホスフェート基を

50

含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、カテプシン B 開裂可能基を含む。いくつかの実施形態において、カテプシン B 開裂可能基はバリナーシトルリンである。いくつかの実施形態において、リンカーは、カルバメート部分を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、 β -グルクロニドを含む。

【0467】

いくつかの実施形態において、本明細書において記載する化合物は、ステロイドが、エステル、ホスフェート、オキシム、アセタール、ピロホスフェート、ポリホスフェート、ジスルフィド、スルフェート、ヒドラジド、イミン、カルボネート、カルバメートまたは酵素開裂可能アミノ酸配列を介してリンカーに結合している結合を含む。

【0468】

いくつかの実施形態において、リンカーは、エステル、ホスフェート、オキシム、アセタール、ピロホスフェート、ポリホスフェート、ジスルフィド、スルフェート、ヒドラジド、イミン、カルボネート、カルバメートまたは酵素開裂可能アミノ酸配列を含む。

【0469】

いくつかの実施形態において、L' は、1つまたは複数のスペーサーリンカーを含む。スペーサーリンカーは、複数のヒドロキシル官能基を含む親水性スペーサーリンカーであってもよい。スペーサーは、任意の安定な原子配置を含んでもよい。各スペーサーは、アミド、エステル、尿素、カルボネート、カルバメート、ジスルフィド、アミノ酸、アミン、エーテル、アルキル、アルケン、アルキン、ヘテロアルキル（例えば、ポリエチレングリコール）、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、炭水化物、グリカン、ペプチドグリカン、ポリペプチド、またはこれらの任意の組合せからなる群から独立して選択される。いくつかの実施形態において、スペーサーは、次の単位：アミド、エステル、尿素、カルボネート、カルバメート、ジスルフィド、アミノ酸、アミン、エーテル、アルキル、アルケン、アルキン、ヘテロアルキル（例えば、PEG）、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、炭水化物、グリカン、ペプチドグリカン、ポリペプチド、またはこれらの任意の組合せのいずれか1つまたは複数を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、溶解性エンハンサーまたはPK/PDモジュレーターWを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、グリコシル化アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、1つまたは複数の単糖、二糖、多糖、グリカン、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、放出可能な部分（例えば、ジスルフィド結合、エステル、または*in vivo*で開裂することができる他の部分）を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、1つまたは複数の単位、例えばエチレン（例えば、ポリエチレン）、エチレングリコール（例えば、PEG）、エタノールアミン、エチレンジアミンなど（例えば、プロピレングリコール、プロパノールアミン、プロピレンジアミン）を含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴエチレン、PEG、アルキル鎖、オリゴペプチド、ポリペプチド、剛性官能基、ペプチドグリカン、オリゴプロリン、オリゴピペリジン、またはこれらの任意の組合せを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴエチレングリコールまたはPEGを含む。スペーサーは、オリゴエチレングリコールを含んでもよい。いくつかの実施形態において、スペーサーはPEGを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴペプチドまたはポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、オリゴペプチドを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、ポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーは、ペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、スペーサーはグリカンを含んでいない。いくつかの実施形態において、スペーサーは糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、剛性官能基は、オリゴプロリンまたはオリゴピペリジンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴプロリンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴピペリジンである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴフェニルである。いくつかの実施形態において、剛性官能基はオリゴアルキンである。いくつかの実施形態において、オリゴプロリンまたはオリゴピペリジンは、

10

20

30

40

50

約 2 個から約 20 個まで、約 2 個から約 40 個まで、約 2 個から約 30 個まで、約 2 個から約 20 個まで、約 2 個から約 15 個まで、約 2 個から約 10 個まで、または約 2 個から約 6 個までの繰返し単位（例えば、プロリンまたはピペリジン）を有する。

【0470】

いくつかの実施形態において、L' は、溶解性エンハンサーまたは PK/PD モジュレーターを含む。いくつかの実施形態において、L' は、ポリエチレングリコール（PEG）、糖、ペプチド、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、L' は、優れた溶解性および PK/PD 特性を達成するために、PEG、糖、ペプチド、またはペプチドグリカンを含む。いくつかの実施形態において、L' は、1 つまたは複数の単糖、二糖、ペプチド、ペプチドグリカン、および／または血清アルブミンを含む。いくつかの実施形態において、L' は、1 つまたは複数の PEG、ペプチド、ペプチドグリカン、または血清アルブミンを含む。いくつかの実施形態において、W は糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、W は、単糖、二糖、または多糖を含んでいない。いくつかの実施形態において、W はグリカンを含んでいない。いくつかの実施形態において、L' は、グリコシル化アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、L' は、グリコシレートシステインを含む。いくつかの実施形態において、L' は、遊離カルボン酸を含む。いくつかの実施形態において、L' は PEG を含む。

10

【0471】

いくつかの実施形態において、L' は、1 つまたは複数の単糖、二糖、オリゴ糖、多糖、ペプチド、ペプチドグリカン、血清アルブミン、溶解性エンハンサー、PK/PD モジュレーター、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、L' は、薬理的、薬物動態学的、薬力学的、または物理化学的特性をモジュレートする。いくつかの実施形態において、L' は内在化を促進する。いくつかの実施形態において、L' は水溶性を改善する。いくつかの実施形態において、L' は血漿タンパク質結合を増加させる。いくつかの実施形態において、W は、化合物の排泄、消失、代謝、安定性（例えば、酵素安定性、血漿安定性）、分布、毒性、またはこれらの組合せをモジュレートする（例えば、減少させる）。

20

【0472】

いくつかの実施形態において、単糖、例えば W において認められるものはその直鎖状態と環式状態との間の平衡状態で存在する。いくつかの実施形態において、単糖は直鎖状態である。いくつかの実施形態において、単糖は環式である。いくつかの実施形態において、単糖は D 異性体として存在する。いくつかの実施形態において、単糖は L' 異性体として存在する。非限定的な例として、いくつかの実施形態において、L' は、次のもの：リボース、ガラクトース、マンノース、グルコースフルクトース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルムラミン酸またはこれらの誘導体（例えば、環式または直鎖状態、メチル化誘導体、アセチル化誘導体、リン酸化誘導体、アミノ化誘導体、酸化または還元誘導体、D または L' 異性体、同位体、立体異性体、位置異性体、互変異生体、またはこれらの組合せ）から選択される 1 つまたは複数の単糖類を含む。

30

【0473】

いくつかの実施形態において、W 内に配置することができる二糖、オリゴ糖、または多糖は、O-結合、N-結合、C-結合、またはこれらの組合せを含む。いくつかの実施形態において、二糖、オリゴ糖、または多糖は、アルファーまたはベーター配向性のいずれかのグリコシド結合を含む。いくつかの実施形態において、L' は、オリゴ糖、多糖、またはグリカン（例えば、糖タンパク質、グリコペプチド、糖脂質、グリコゲン、プロテオグリカン、ペプチドグリカンなど）を含む。

40

【0474】

いくつかの実施形態において、L' は、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、アミノ酸は、天然アミノ酸（例えば、アラニン（Ala）、アルギニン（Arg）、アスパラギン（Asn）、アスパラギン酸（Asp）、システイン（Cys）、グルタミン酸（Glu）、グルタミン（Gln）、グ

50

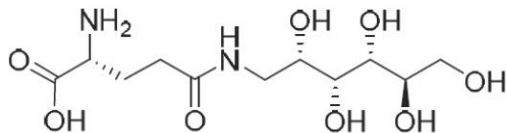
リシン (G l y)、ヒスチジン (H i s)、イソロイシン (I l e)、ロイシン (L e u)、リシン (L y s)、メチオニン (M e t)、フェニルアラニン (P h e)、プロリン (P r o)、セリン (S e r)、トレオニン (T h r)、トリプトファン (T r p)、チロシン (T y r)、およびバリン (V a l)) である。あるいは、いくつかの実施形態において、アミノ酸は、非天然のまたは改変されたアミノ酸である。L' は、アミノ酸 (例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸) の側鎖に共有結合している糖または糖誘導体を含んでいてもよい。

【0475】

いくつかの実施形態において、L' は、グリコシル化アミノ酸、例えば：

【0476】

【化124】



を含む。

【0477】

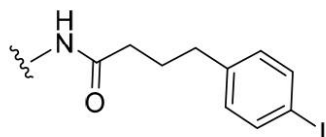
いくつかの実施形態において、ペプチドまたはポリペプチドは、天然のおよび／または非天然の複数のアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、ペプチド (またはペプチドグリカン) は、約2個および約20個のアミノ酸を有する。いくつかの実施形態において、アミノ酸、ペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質は、化合物の1つまたは複数の性質 (例えば、溶解性、溶解性、サイズ、透過性、タンパク質結合、標的結合、排泄、代謝、毒性、分布、半減期、および／または作用の持続をモジュレートすること) を強化する薬理的または物理化学的效果を有する。いくつかの実施形態において、L' は、薬物動態モジュレーターを含む。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは、タンパク質結合をモジュレートする (例えば、強化する) ことができるペプチドまたはタンパク質である。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは血漿タンパク質結合を強化する。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは消失、排泄、または代謝の速度を低下させる。いくつかの実施形態において、薬物動態モジュレーターは、化合物の作用の持続を増加させる。

【0478】

いくつかの実施形態において、リンカーはアルブミンリガンドを含む。いくつかの実施形態において、アルブミンリガンドは、

【0479】

【化125】



を含む。

【0480】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ジメチルシステイン基を含む。いくつかの実施形態において、ジメチルシステイン基はスクシンイミドに結合して：

【0481】

10

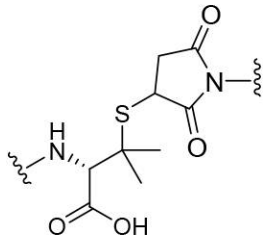
20

30

40

50

【化 1 2 6】



を形成する。

10

【 0 4 8 2】

本明細書の化合物は、以下の構造を有していても、含んでいてもよい。

【 0 4 8 3】

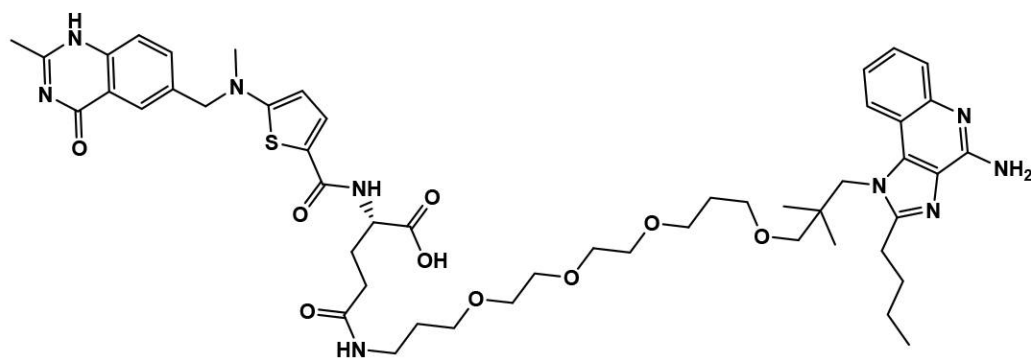
20

30

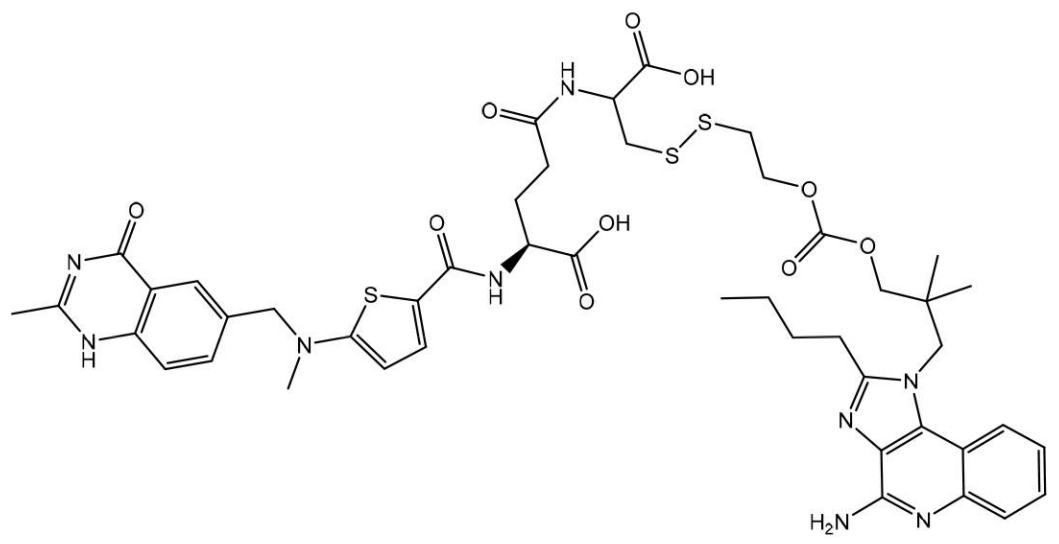
40

50

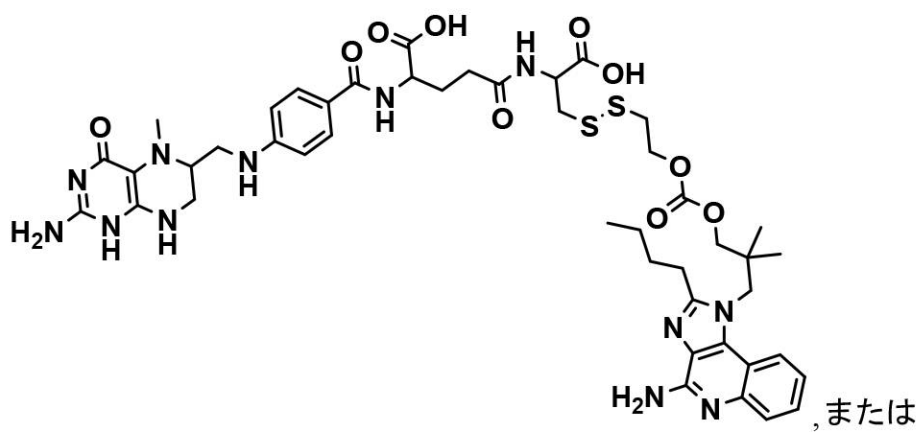
【化 1 2 7 - 1】



10



20



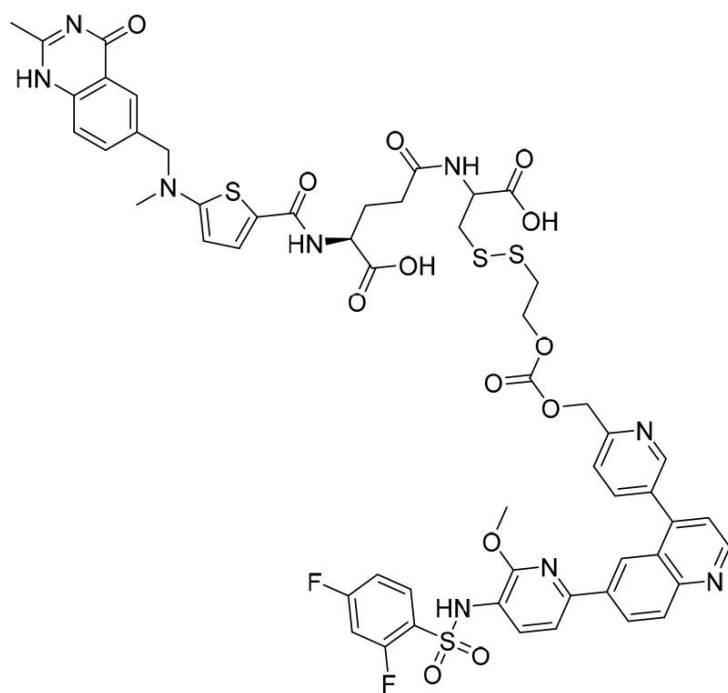
30

【 0 4 8 4】

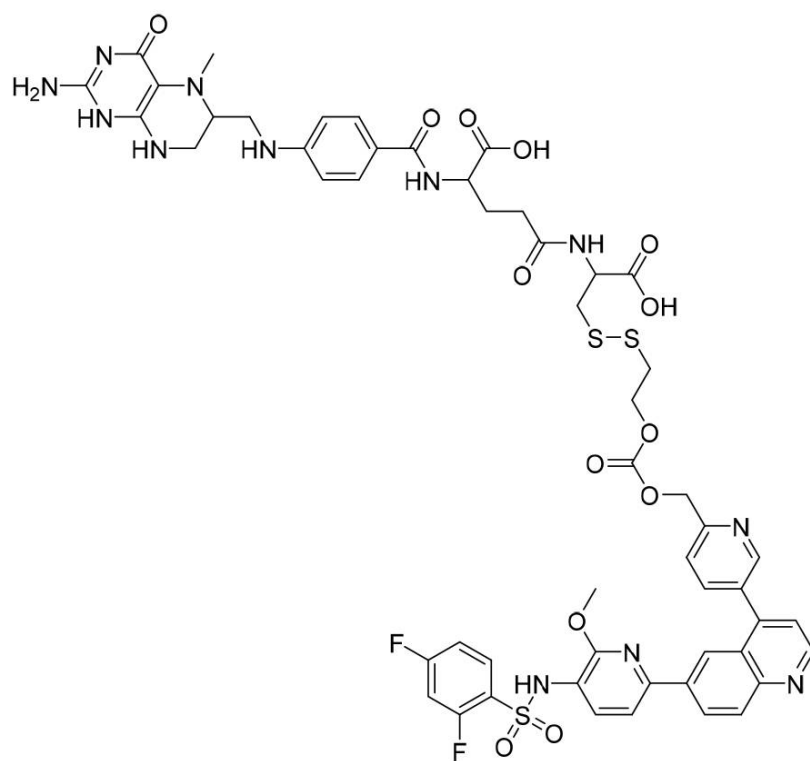
40

50

【化 1 2 8】



,または

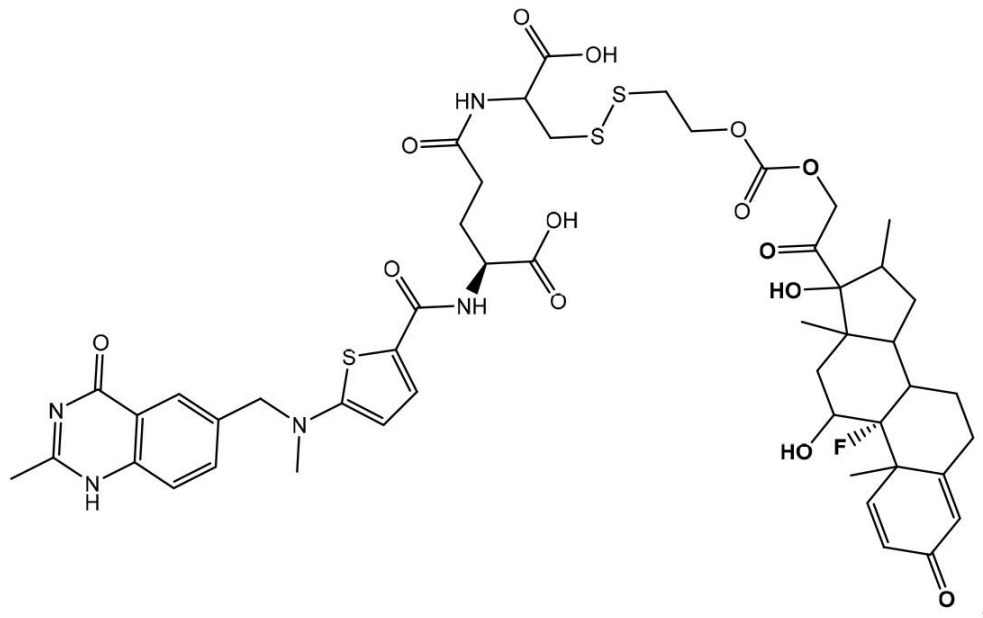


【 0 4 8 7 】

本明細書の化合物は以下の構造を有していても、含んでいてもよい。

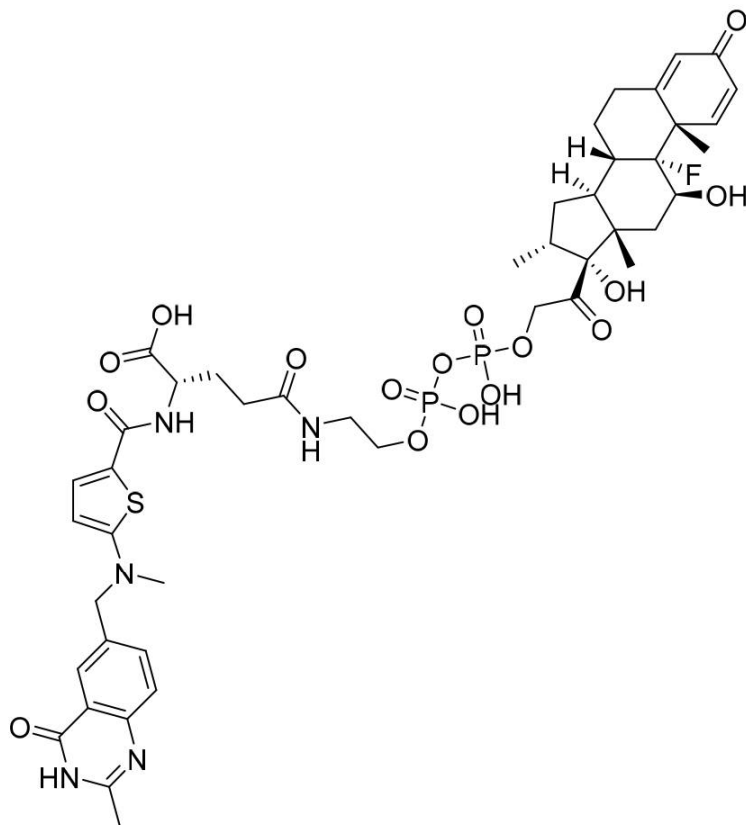
【 0 4 8 8 】

【化 1 2 9 - 1】



10

20



30

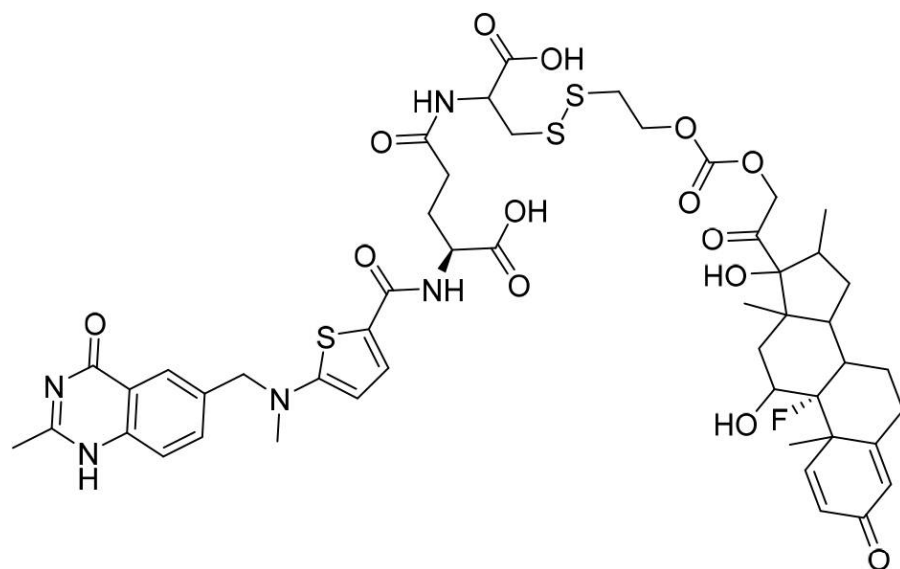
,または

40

【 0 4 8 9】

50

【化 1 2 9 - 2】



10

【 0 4 9 0】

本明細書の化合物は以下の構造を有していても、含んでいてもよい。

20

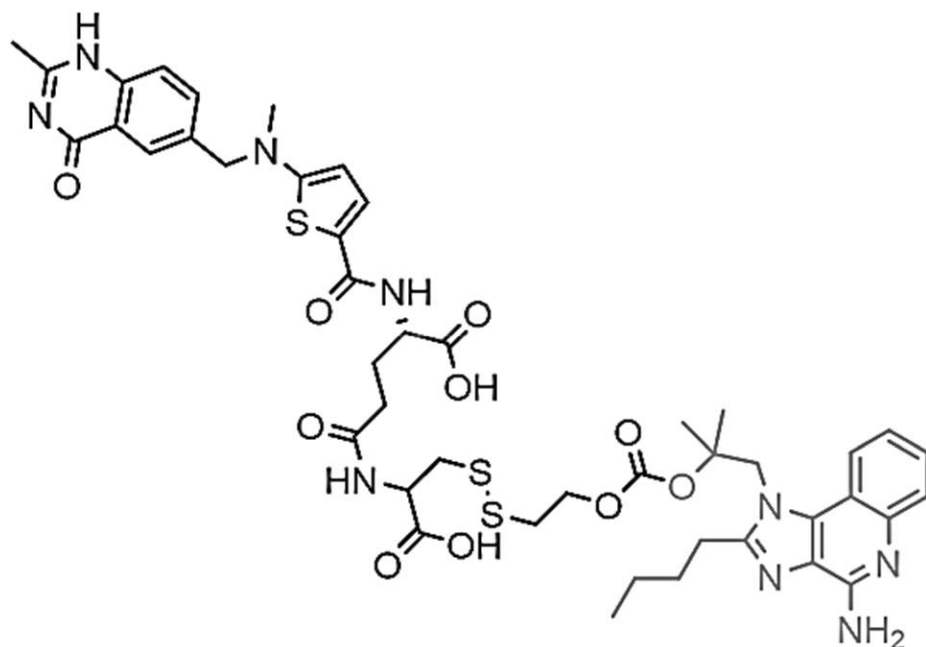
【 0 4 9 1】

30

40

50

【化 1 3 1】



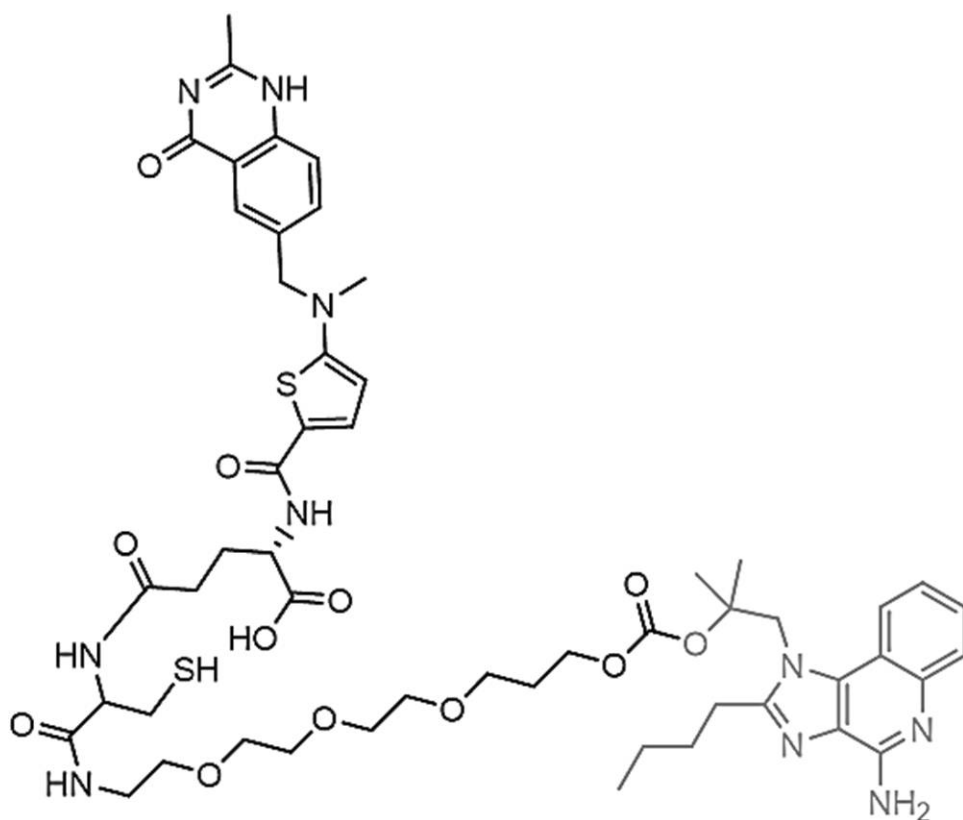
10

20

を有する放出可能なターゲティングラルチトレキセド-TLR7-1A化合物があり、
放出することができないターゲティングラルチトレキセド-TLR7-1化合物は構造：

【0 4 9 4】

【化 1 3 2】



30

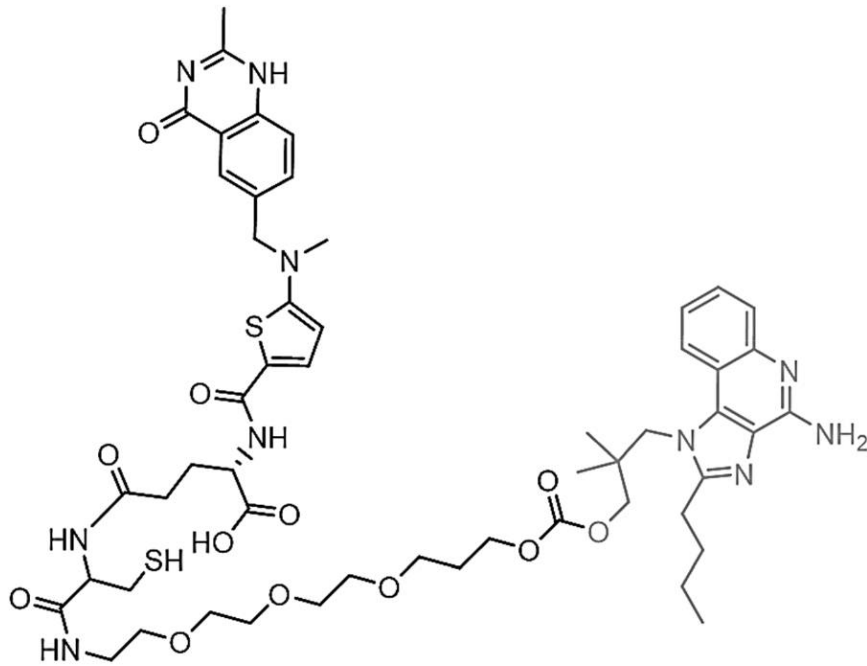
40

を有し、
放出することができないターゲティングラルチトレキセド-TLR7-1A化合物は構造
：

50

【 0 4 9 5 】

【 化 1 3 3 】



10

20

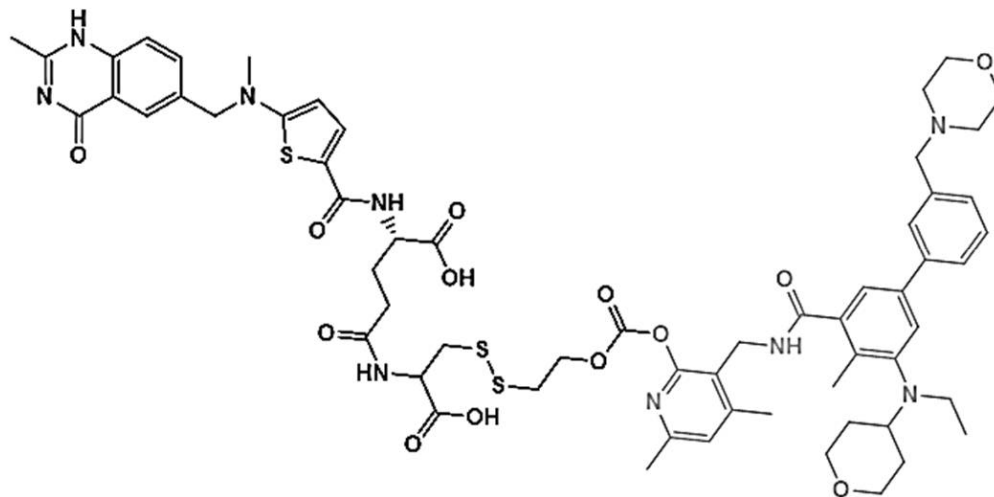
を有する。

【 0 4 9 6 】

E Z H 2 拮抗薬を含む化合物の例としては、これらに限定されるものではないが、構造：

【 0 4 9 7 】

【 化 1 3 4 】



30

40

を有する放出可能なターゲティングラルチトレキセドール E Z H 2 拮抗薬がある。

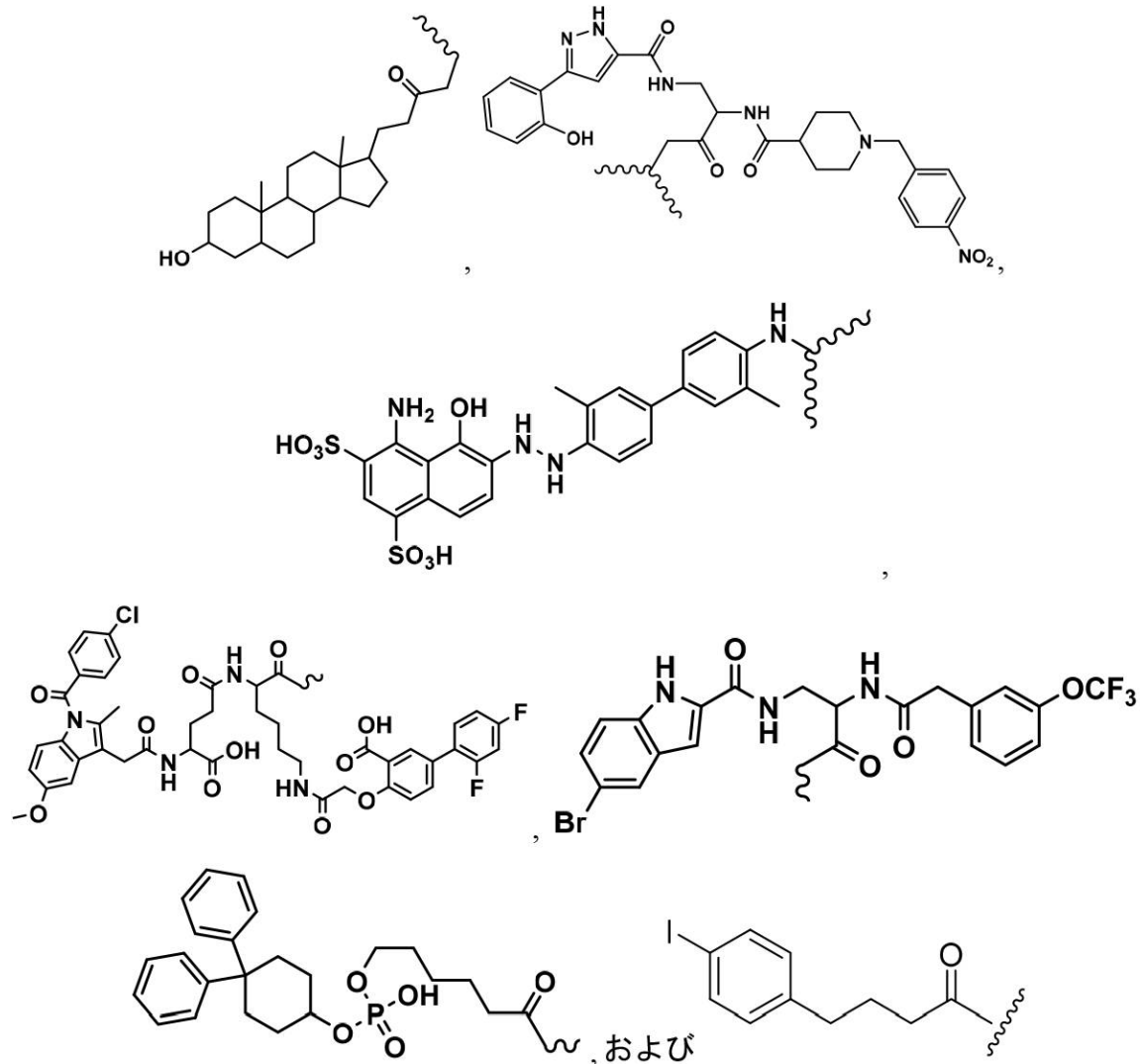
【 0 4 9 8 】

上記化合物のいずれかは、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含んでもよく、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルはリンカーに結合している。化合物は、アルブミン結合基、例えば、

【 0 4 9 9 】

50

【化 1 3 5】



からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0500】

上記に示す構造は平面として表されているが、当業者であれば、上記で表されるリガンドおよびコンジュゲートは、立体異性体、すなわち、構造は同一であるが構成または空間配置が異なるリガンドおよびコンジュゲートを含むことは理解するであろう。立体異性は、キラリティーまたは「左右像」、すなわち、薬物の重ね合わせることができる鏡像ではない右旋性（R）および左旋性（L）の形態（すなわち、「エナンチオマー」）の存在に起因することが多い。

【0501】

キラルコンジュゲート（または例えばキラルリガンドを含むコンジュゲート）は、特に考慮すべきその活性および薬物動態において重要な差が存在する場合、混合物または単一のエナンチオマーとして投与してもよい。上記の構造表示は単一のエナンチオマーおよびこれらの混合物を包含することが意図される。

【0502】

当業者であれば、上記のリガンドおよびコンジュゲートは「重水素化」されていてもよく、1つまたは複数の水素原子が、ジウテリウムで置き換えられていてもよいことを意味する点はさらに理解するであろう。ジウテリウムおよび水素はほぼ同じ物理的性質を有するため、ジウテリウム置換は、起こり得る最小限の構造変化である。水素をジウテリウムで置き換えることによって、他の薬物の存在下で安定性が高まる場合があり、し

10

20

30

40

50

たがって、望ましくない薬物－薬物相互作用が減少し、代謝速度を大幅に低下させることができる（動力学的同位体効果に起因する）。代謝速度の低下によって、半減期は、増加する場合があります、毒性代謝産物形成は減少する場合があります、投薬量および／または頻度は減少する場合があります。

【0503】

上記化合物は、当技術分野において既知であり、本明細書において例示する方法を使用して合成してもよい。例えば、実施例を参照されたい。

【0504】

医薬組成物

上記を考慮して、本明細書における化合物のいずれかを含む医薬組成物がさらに提供される。ある特定の実施形態において、本明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物）と1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が本明細書において提供される。

【0505】

式（I）の化合物：

T－L－E

（I）

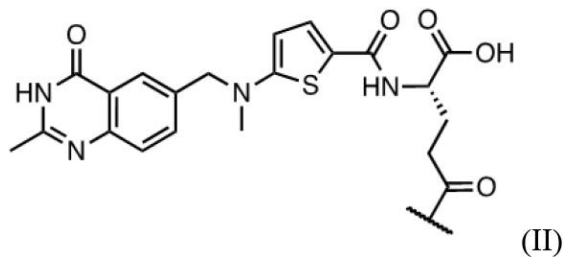
またはその薬学的に許容される塩が提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5－MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5－MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは治療剤のラジカルである）。

【0506】

ある特定の実施形態において、Tは式（II）の構造：

【0507】

【化136】



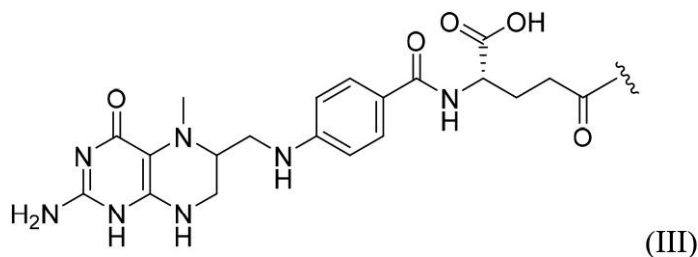
を有する。

【0508】

ある特定の実施形態において、Tは式（III）の構造：

【0509】

【化137】



を有する。

【0510】

治療剤は、TLR7アゴニスト、PI3Kインヒビター、ステロイド、NLR2アゴニ

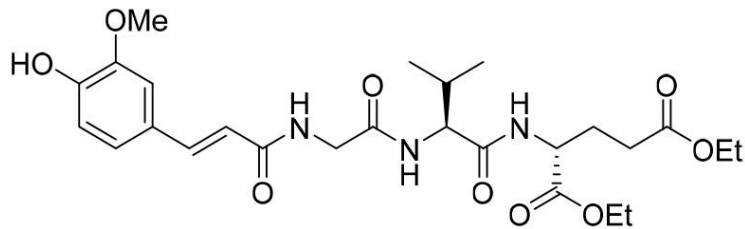
スト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、RLRアゴニスト、AIM2様受容体アゴニスト、およびRAGEアゴニストからなる群から選択してもよい。

【0511】

治療剤は、構造：

【0512】

【化138】



10

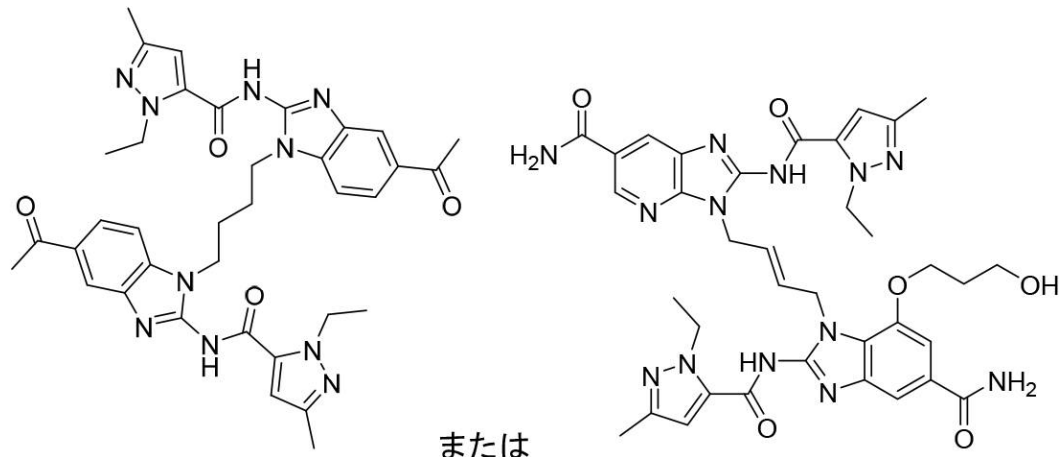
を有するNLR2アゴニストであってもよい。

【0513】

治療剤は、構造：

【0514】

【化139】



30

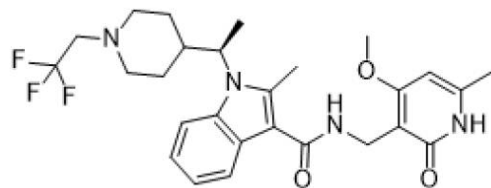
を有するSTINGアゴニストであってもよい。

【0515】

ある特定の実施形態において、治療剤はEZH2インヒビターである。EZH2インヒビターは、

【0516】

【化140】



40

またはタゼメトスタットであってもよい。

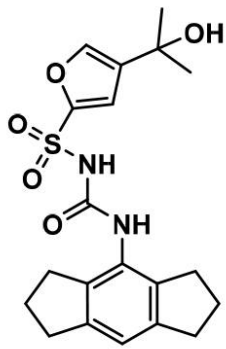
【0517】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

50

【 0 5 1 8 】

【 化 1 4 1 】



10

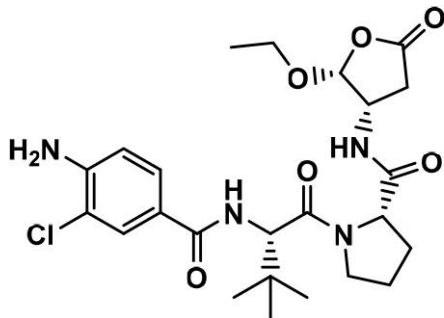
を有する NLRP3 インヒビターである。

【 0 5 1 9 】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【 0 5 2 0 】

【 化 1 4 2 】



20

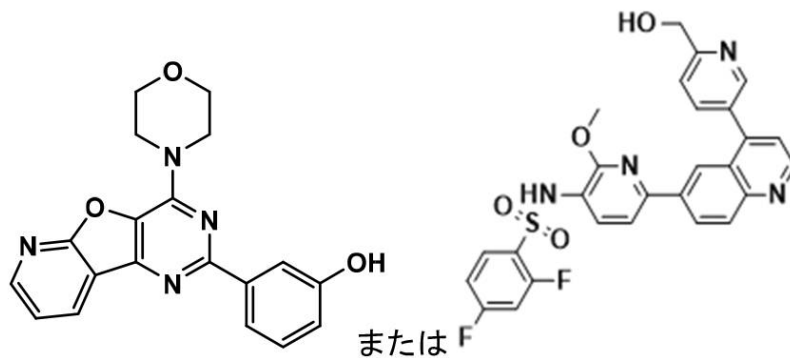
を有するカスパーゼインヒビターである。

【 0 5 2 1 】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【 0 5 2 2 】

【 化 1 4 3 】



40

を有する PI3 キナーゼインヒビターである。

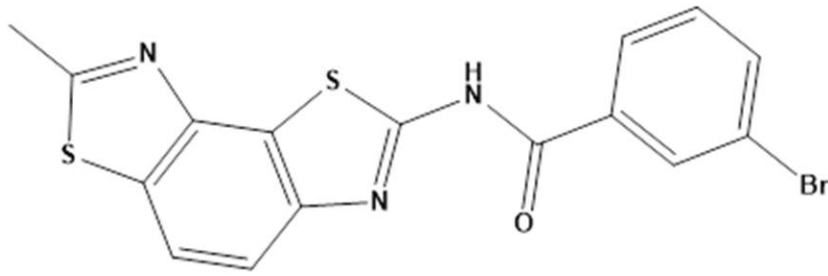
【 0 5 2 3 】

ある特定の実施形態において、治療剤は、構造：

【 0 5 2 4 】

50

【化 1 4 4】



10

を有する R L R アゴニストである。

【0 5 2 5】

式 (I) の化合物：

T - L - E

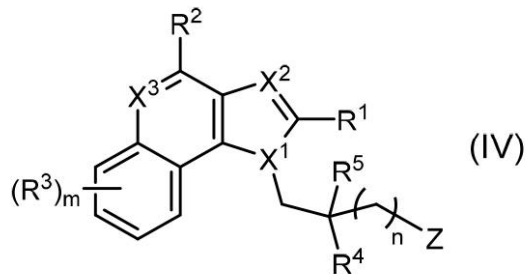
(I)

またはその薬学的に許容される塩も提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは式 (IV) で表される T L R 7 アゴニスト：

【0 5 2 6】

【化 1 4 5】

20



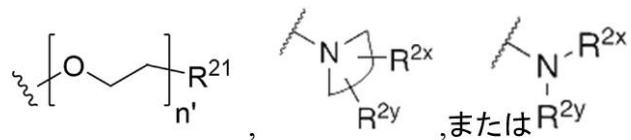
またはその薬学的に許容される塩のラジカルであり：

30

R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、水素 (H)、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリールハロ、ヘテロアリール、 $-COR^2_x$ 、

【0 5 2 7】

【化 1 4 6】



40

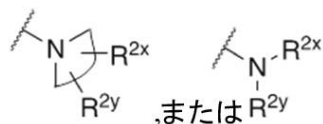
であり；

R^2 は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{2x}$ 、 N_3 、 $-NH-CH_2-NH_2$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NH-CS-NH_2$ 、

【0 5 2 8】

50

【化 1 4 7】



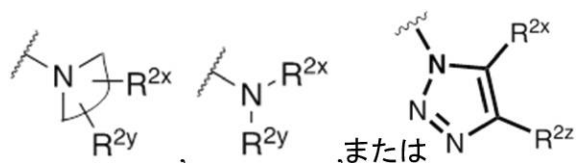
であり；

Zは、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^{2x}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2x}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{CHO}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COSH}$ 、 $-\text{COR}^{2x}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{CS}-\text{NH}_2$ 、

10

【0 5 2 9】

【化 1 4 8】



であり；

各 R^{2x} および R^{2y} は、H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOMe}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

20

各 R^{2z} は、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NR}^{2q}\text{R}^{2q'}$ 、 $-\text{O}-\text{R}^{2q}$ 、 $-\text{SO}-\text{R}^{2q}$ 、および $-\text{COR}^{2q}$ からなる群から独立して選択され；

各 R^{2q} および $\text{R}^{2q'}$ は、独立して、アルキルまたはHであり、

【0 5 3 0】

【化 1 4 9】



30

は、3～10員N含有非芳香族、単環式または二環式複素環であり、

R^{21} は、Hまたはアルキルであり、

n' は、0～30であり；

式 (IV) において、 X^1 、 X^2 、 X^3 のそれぞれは、独立して、 CR^q またはNであり、各 R^q は、独立して、H、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであり、

n は、0～30であり、

m は、0～4であり；

40

n が0である場合、Yは、H、 $-\text{OH}$ 、または $-\text{O}-\text{R}^{2x}$ ではない)。

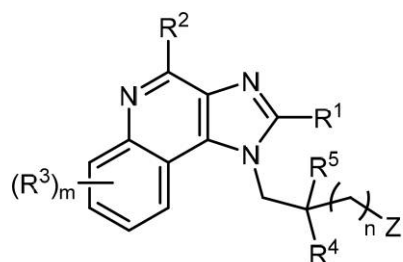
【0 5 3 1】

Eは、式 (IVA) で表される化合物のラジカル：

【0 5 3 2】

50

【化 1 5 0】



式 (IVA)

10

またはその薬学的に許容される塩であってもよい（式中、

R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり；

R^2 は、 H 、 $-OR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり；

R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、 H 、 $-N(R^Z)_2$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-C(R^Z)_2-N(R^Z)_2$ 、 $-CS-N(R^Z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、

各 R^Z は、独立して、水素、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または

R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；

20

Z は、 H 、 $-OR^Z$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、 $-SR^Z$ 、 $-SOR^Z$ 、 $-SO_3R^Z$ 、 $-N_3$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ であり、

各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^Z$ 、 $-COOR^Z$ 、 $-CON(R^Z)_2$ 、 $-COSR^Z$ 、 $-SO_2N(R^Z)_2$ 、または $-CON(R^Z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは必要に応じて置換されており；

R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；

30

n は、 $1 \sim 6$ であり；

m は、 $0 \sim 4$ である）。

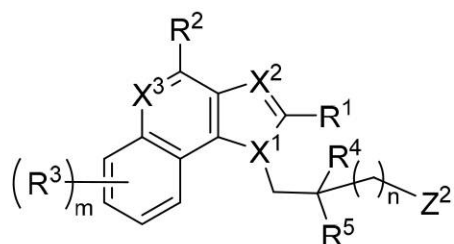
【0 5 3 3】

ある特定の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IVB) または式 (IVC)：

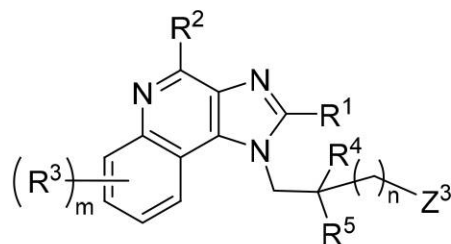
【0 5 3 4】

【化 1 5 1】

40



式 (IVB)



式 (IVC)

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、各 R^1 は、独立して、必要に応じて

50

置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり；各 R^2 は、独立して、 H 、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり；各 R^{2x} および R^{2y} は、独立して、 H 、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^z は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、または $-CON(R^z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；各 R^4 および R^5 は、独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； n は、 $1 \sim 6$ であり； m は、 $0 \sim 4$ であり；各 Z^2 および Z^3 は、独立して、式 $T-L$ 、 $T-L-O$ 、 $T-L-O$ -アルキル、 $T-L-S^1$ 、 $T-SO_2-NH$ 、 $T-L-NR^aR^b$ 、 $T-L-S(O)_x$ -アルキル、 $T-L-CO$ 、 $T-L$ -アリール、 $T-L-NH-CO-NH$ 、 $T-L-NH-O$ 、 $T-L-NH-NH$ 、 $T-L-NH-CS-NH$ 、 $T-L-C(O)$ -アルキル、または $T-L-SO_2$ -の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； S^1 はスペーサーであり； x は、 $0 \sim 3$ であり； n は、 $1 \sim 3$ であり、 m は、 $0 \sim 4$ である）。

10

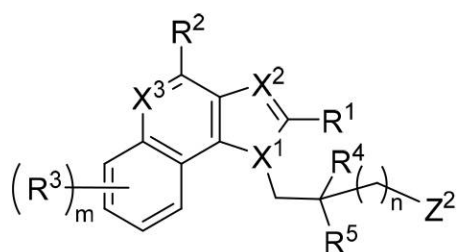
20

【0535】

他の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (IVB)：

【0536】

【化152】



式 (IVB)

30

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、 R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり； R^2 は、 H 、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり； R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、水素、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^z は、独立して、 H 、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、または $-CON(R^z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； n は、 1

40

50

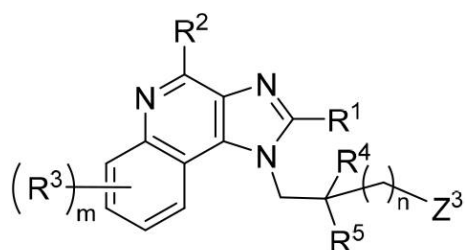
～6であり；mは、0～4であり；各 Z^2 は、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ アルキル、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル、または $T-L-SO_2-$ の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり；xは、0～3であり；nは、1～3であり； S^1 はスペーサーであり；mは、0～4である）。

【0537】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、式(IVC)：

【0538】

【化153】



式 (IVC)

またはその薬学的に許容される塩で表される（式中、 R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_8$ アルキルであり； R^2 は、H、 $-OR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、 $-NR^{2x}R^{2y}$ 、または N_3 であり； R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、H、 $-N(R^z)_2$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-C(R^z)_2-N(R^z)_2$ 、 $-CS-N(R^z)_2$ 、または必要に応じて置換されたアルキルであり、各 R^z は、独立して、H、ハロゲン、または必要に応じて置換されたアルキルであるか、または R^{2x} および R^{2y} は、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルを一緒になって形成しており；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-N_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-COR^z$ 、 $-COOR^z$ 、 $-CON(R^z)_2$ 、 $-COSR^z$ 、 $-SO_2N(R^z)_2$ 、または $-CON(R^z)_2$ 、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルのそれぞれは必要に応じて置換されており；nは、1～6であり；mは、0～4であり；各 Z^3 は、式 $T-L-$ 、 $T-L-O-$ 、 $T-L-O-$ アルキル、 $T-L-S^1-$ 、 $T-SO_2-NH-$ 、 $T-L-NR^aR^b-$ 、 $T-L-S(O)_x-$ アルキル、 $T-L-CO-$ 、 $T-L-$ アリール、 $T-L-NH-CO-NH-$ 、 $T-L-NH-O-$ 、 $T-L-NH-NH-$ 、 $T-L-NH-CS-NH-$ 、 $T-L-C(O)-$ アルキル、または $T-L-SO_2-$ の基であり； R^a および R^b は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり；xは、0～3であり； S^1 はスペーサーであり；nは、1～3であり、mは、0～4である）。

【0539】

式(I)の化合物が式(IVB)または式(IVC)で表されるある特定の実施形態において、 R^1 は、1～3個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R^2 は、 $-NR^{2x}R^{2y}$ であり、 R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキ

ルであり；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 X^1 、 X^2 、および X^3 は N であり； Z^2 および Z^3 のそれぞれは、独立して、 $T-L$ または $T-L-O$ であり； n は 1 であり； m は、0～4 である。式 (I) の化合物が式 (IVB) または式 (IVC) で表されるある特定の実施形態において、 Z^2 および Z^3 のそれぞれは $T-L-O$ である。

【0540】

式 (IV) または式 (IVA) のある特定の実施形態において、 Z は、式 $T-L$ 、 $T-L-O$ 、 $T-L-O$ -アルキル、 $T-L-S^1$ 、 $T-SO_2-NH$ 、 $T-L-NR^aR^b$ 、 $T-L-S(O)_x$ -アルキル、 $T-L-CO$ 、 $T-L$ -アリール、 $T-L-NH-CO-NH$ 、 $T-L-NH-O$ 、 $T-L-NH-NH$ 、 $T-L-NH-CS-NH$ 、 $T-L-C(O)$ -アルキル、または $T-L-SO_2$ の基であってもよく：

10

R^a および R^b は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたは $C(O)R^c$ であり、 R^c は、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり； S^1 はスペーサーであり； x は、0～3 である。

【0541】

式 (IVA) のある特定の実施形態において、 R^1 は 1～3 個の置換基で必要に応じて置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルコキシであり； R^2 は、 $-NR^{2x}R^{2y}$ であり、 R^{2x} および R^{2y} は、それぞれ独立して、 H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 R^3 は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり； R^4 および R^5 は、それぞれ独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；各 X^1 、 X^2 、および X^3 は N であり； Z は、 $T-L$ または $T-L-O$ であり； n は 1 であり； m は 0 である。 Z は、 $T-L-O$ であってもよい。

20

【0542】

R^1 は、必要に応じて置換された $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^1 は、必要に応じて置換された非環式 $C_3 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-NR^{2x}R^{2y}$ であってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。

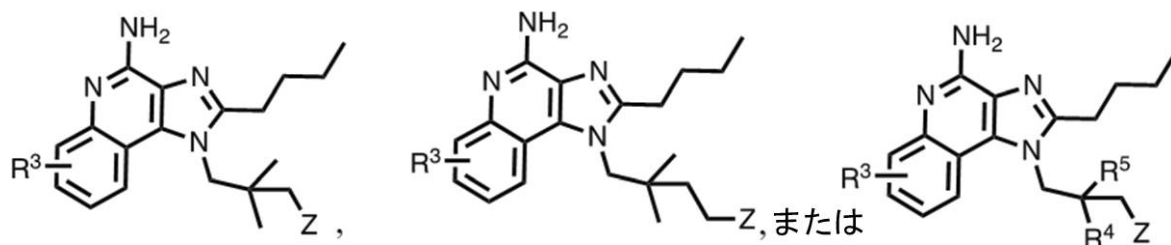
30

【0543】

式 (IVA) の化合物は、式のうちの 1 つ：

【0544】

【化154】



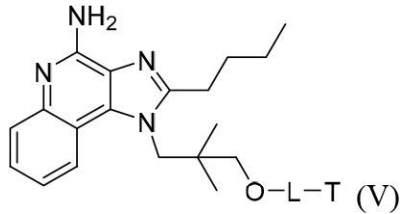
40

またはその薬学的に許容される塩であってもよい（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。式 (IV) の化合物は、式のうちの 1 つ：

【0545】

50

【化 1 5 5】



または前述の式のいずれかの薬学的に許容される塩であってもよい（式中、 R^3 は必要に応じて存在しない）。 10

【0 5 4 6】

R^1 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであってもよい。 R^2 は、 $-NH_2$ であってもよい。 R^3 は存在しなくてもよい。

【0 5 4 7】

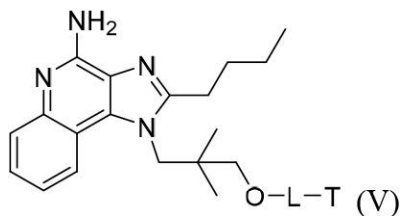
ある特定の実施形態において、 R^1 は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^2 は $-NH_2$ であり； n は1であり； R^3 は存在しない。

【0 5 4 8】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、式（V）で表される化合物である。 20

【0 5 4 9】

【化 1 5 6】



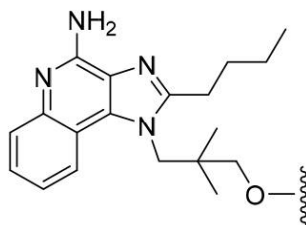
30

【0 5 5 0】

ある特定の実施形態において、TLR7アゴニストのラジカル（例えば、E）は、構造： 30

【0 5 5 1】

【化 1 5 7】



40

を有する。

【0 5 5 2】

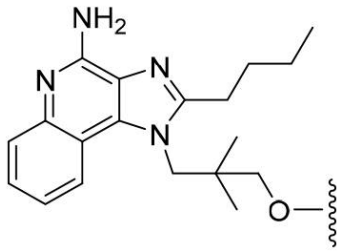
式（I）の化合物：

T-L-E

（I）

またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される（式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであ 50

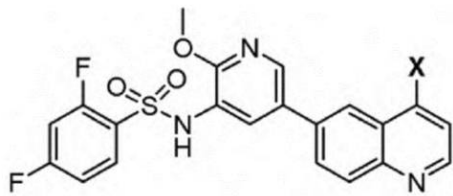
り；Lはリンカーであり；Eは
 【0553】
 【化158】



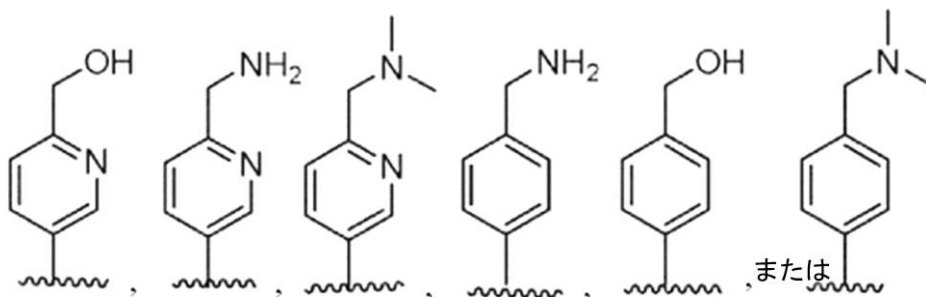
である)。
 【0554】
 式(I)の化合物：
 T-L-E
 (I)

またはその薬学的に許容される塩がさらに提供される(式中、Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；Lはリンカーであり；Eは構造：

【0555】
 【化159】



のラジカルであり、Xは、以下のいずれかであってもよい
 【0556】
 【化160】



)。
 【0557】
 Eは、構造：
 【0558】

10

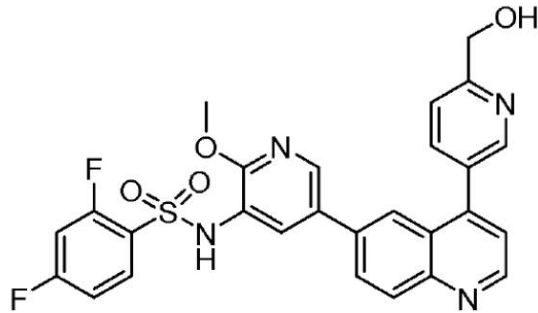
20

30

40

50

【化 1 6 1】



10

のラジカルを含んでもよい。

【0 5 5 9】

ある特定の実施形態において、化合物は、式（I）のものであるか：

T - L - E

（I）

またはその薬学的に許容される塩である（式中、

Tは、ラルチトレキセド、5-MTHF、ラルチトレキセドの類似体、または5-MTHFの類似体のラジカルであり；

Lはリンカーであり；

Eは、コルチコステロイドのラジカルである）。

20

【0 5 6 0】

コルチコステロイドは、ベタメタゾン、コルチゾン、コルチバゾール、ジフルプレドネート、ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン-17-バレレート、ブデソニド、フルメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルコルチゾン、フルドロコルチゾン、パラメタゾン、エプレノン、または前述のいずれかのエステルであってもよい。

【0 5 6 1】

Lは放出可能なリンカーであってもよい。Lは、放出することができないリンカーであってもよい。Lは、必要に応じて置換されたヘテロアルキルを含んでもよい。ある特定の実施形態において、必要に応じて置換されたヘテロアルキルは、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含んでもよい。Lは、その骨格において少なくとも1つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンを含んでもよい。Lは、酵素反応、反応性酸素種（ROS）、または還元的条件によって切断することができる放出可能なリンカーであってもよい。Lは、式 -NH-CH₂-C(R⁶)(R⁷)-S-S-CH₂-CH₂-O-CO-（式中、R⁶およびR⁷は、それぞれ独立して、H、アルキル、またはヘテロアルキルである）を含んでもよい。Lは、式：

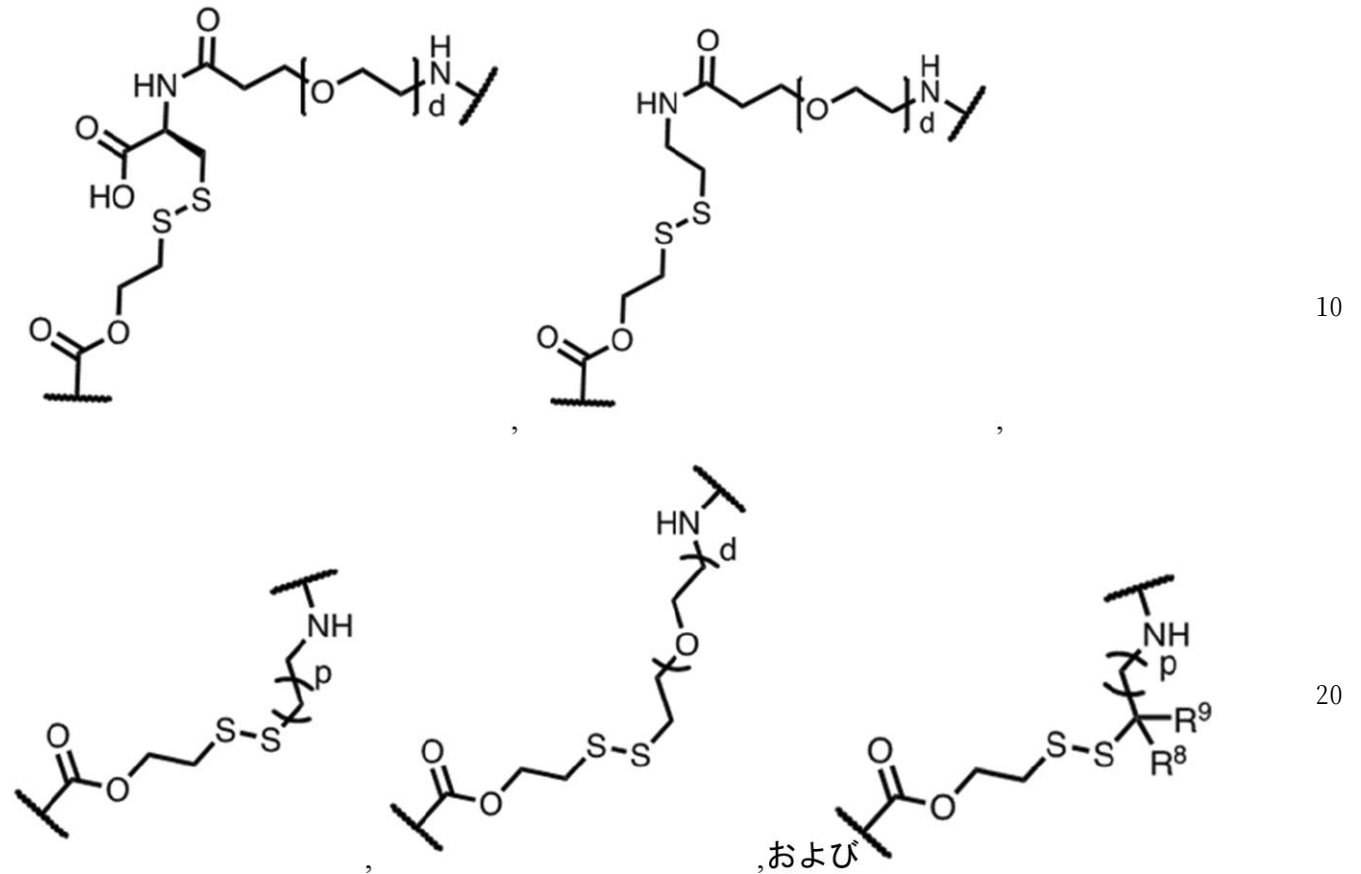
30

40

【0 5 6 2】

50

【化 1 6 2】



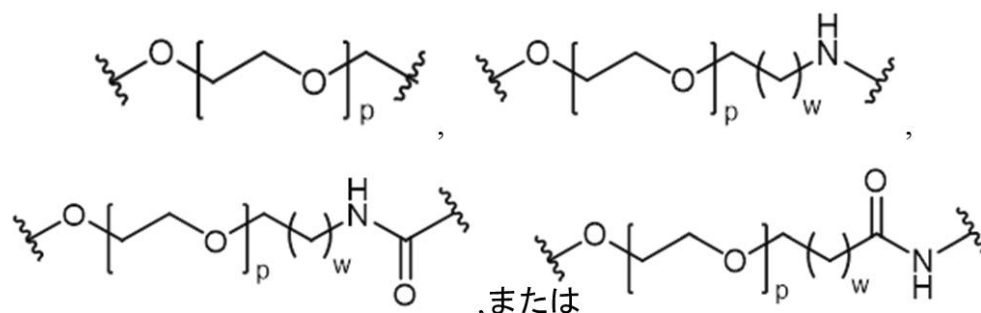
の基であっても、これらの基を含んでもよい（式中、 p は、0から30の整数であり； d は、1から40の整数であり； R^8 および R^9 は、それぞれ独立して、H、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）。

【0563】

L は、1つまたは複数のリンカー部分を含んでもよく、1つまたは複数のリンカー部分のそれぞれは、アルキレン、ヘテロアルキレン、 $-O-$ アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、PEG、カルボキシレート、カルボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される。 L は、ペプチドまたはペプチドグリカンであっても、またはこれらを含んでもよい。 L は、アミノ酸であっても、またはそれを含んでもよい。 L は、PEG基であっても、またはそれを含んでもよい。 L は、多糖であっても、またはそれを含んでもよい。 L は、構造：

【0564】

【化 1 6 3】



10

20

30

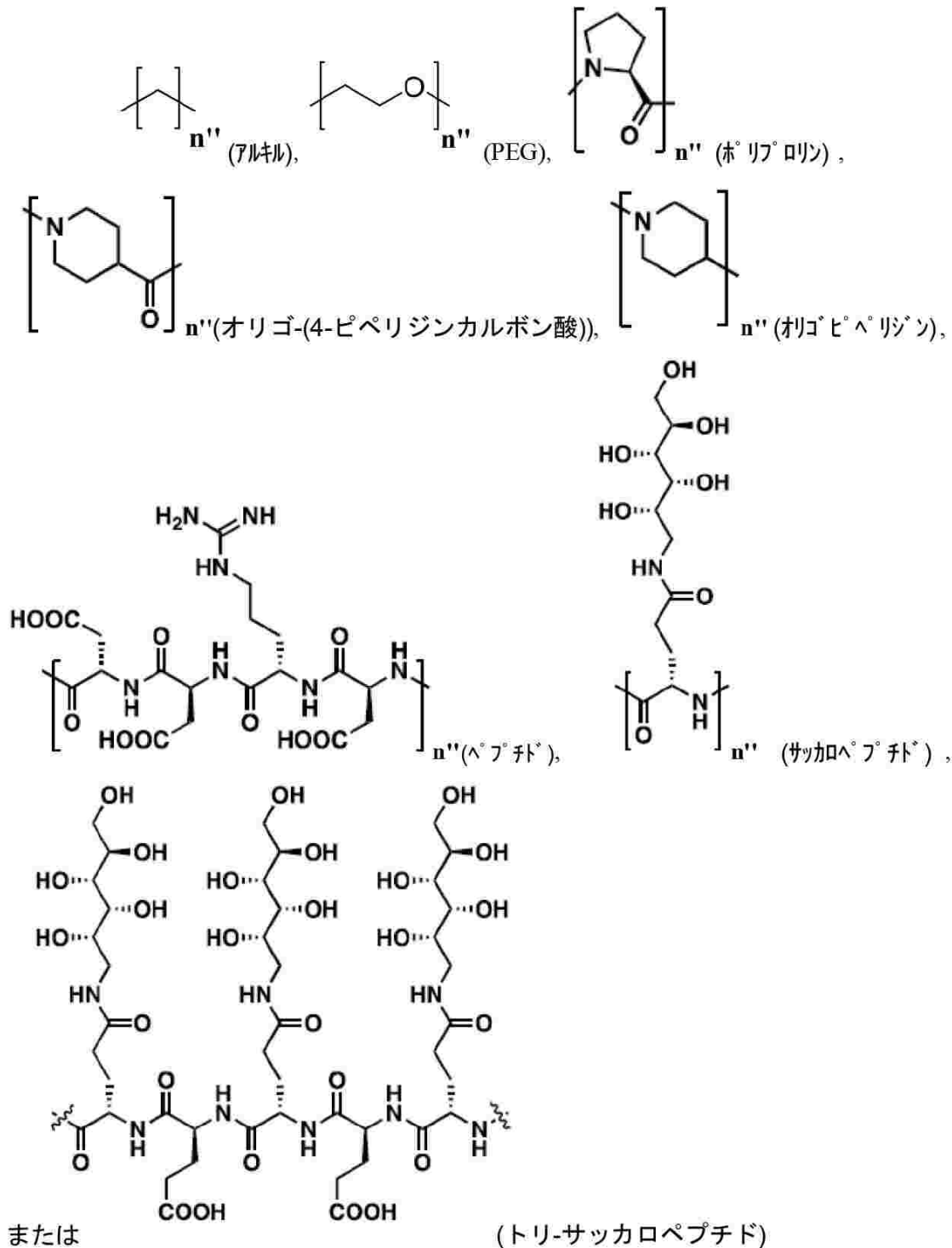
40

50

で表される基であっても、またはこれらを含んでいてもよい（式中、wは0～5であり、pは1～30である）。Lは、

【0565】

【化164】



からなる群から選択されるリンカー部分であっても、またはこれらを含んでいてもよい（式中、n''は、0～30である）。Lは二価リンカーであってもよい。Lは三価のリンカーであってもよい。

【0566】

上記化合物のいずれかは、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含んでいてもよく、PEG基、ペプチド基

10

20

30

40

50

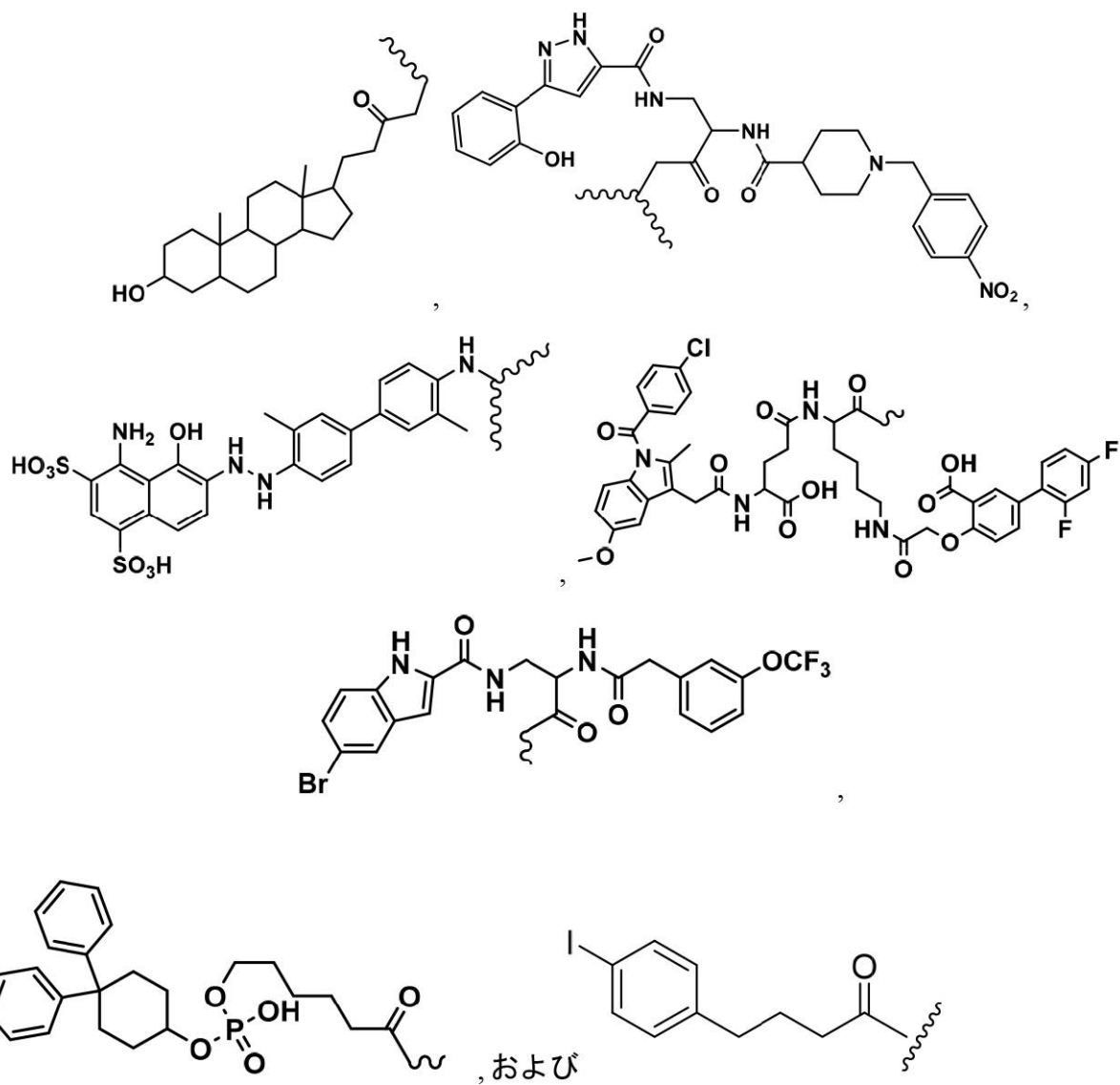
、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルはリンカーに結合している。

【 0 5 6 7 】

化合物は、アルブミン結合基、例えば：

【 0 5 6 8 】

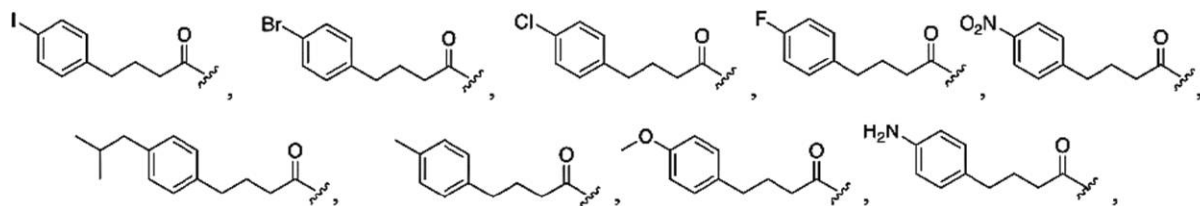
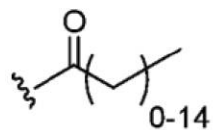
【化 1 6 5】



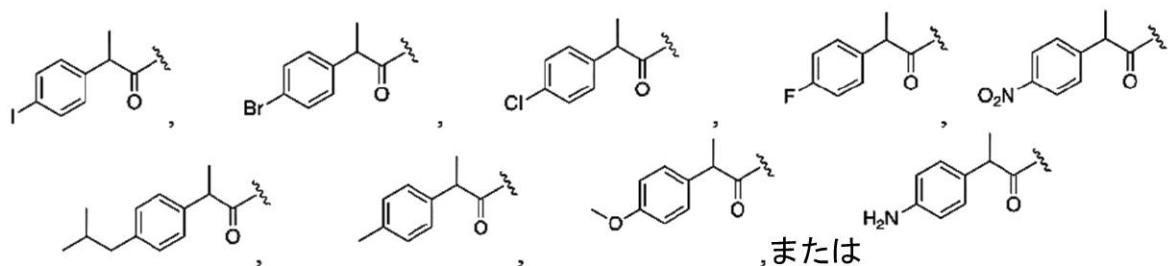
からなる群から選択されるアルブミン結合基、例えば：

【 0 5 6 9 】

【化 1 6 6】



10



20

からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0 5 7 0】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

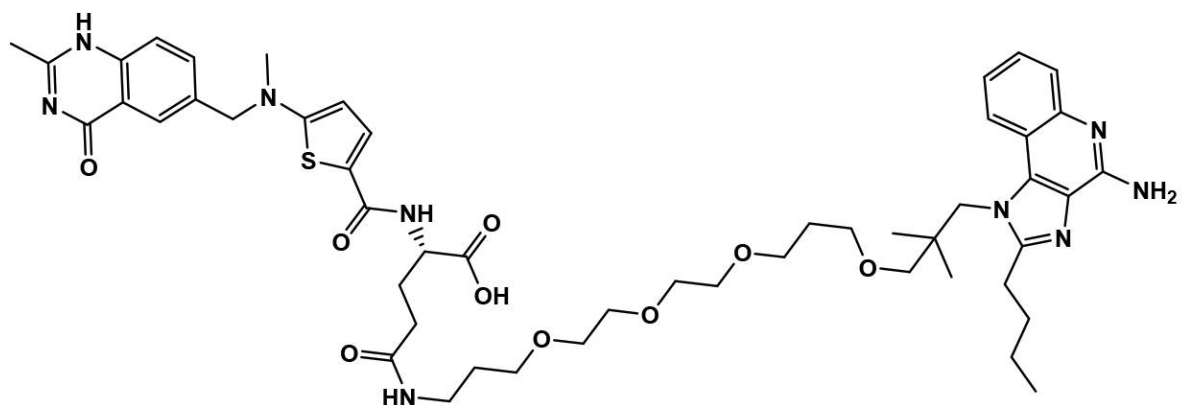
【0 5 7 1】

30

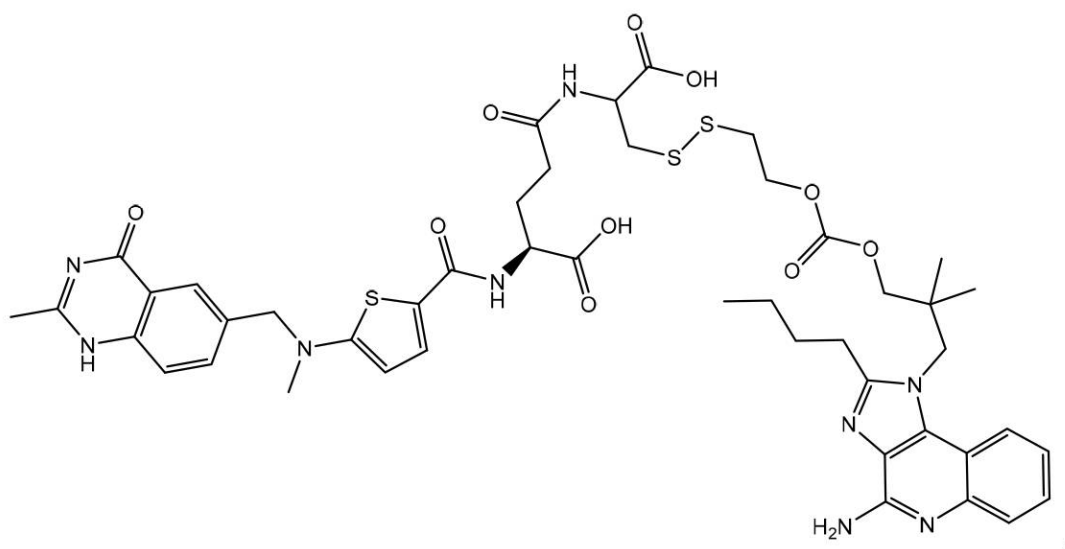
40

50

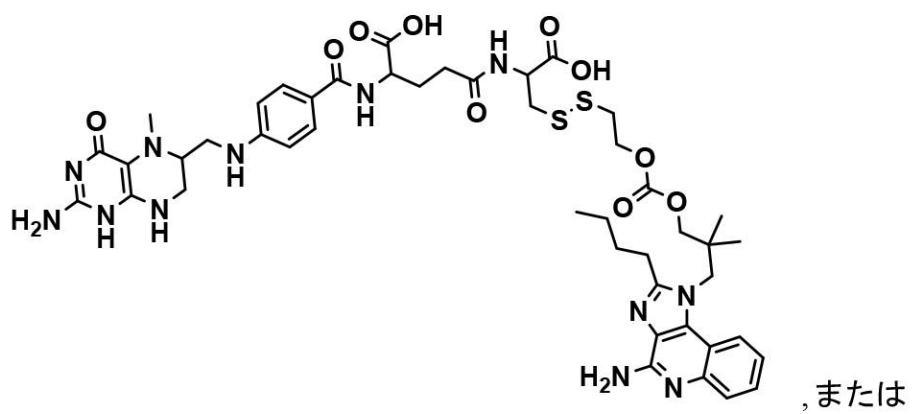
【化 1 6 7 - 1】



10



20



30

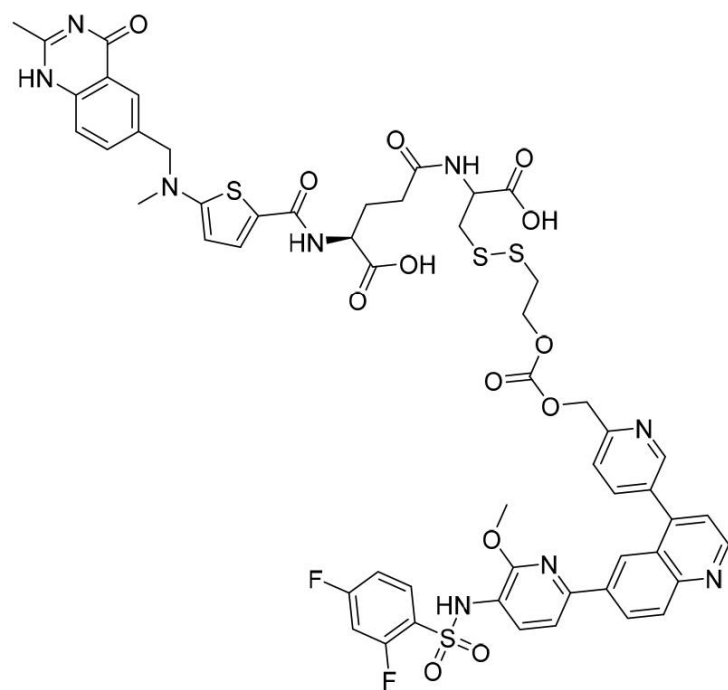
,または

【 0 5 7 2】

40

50

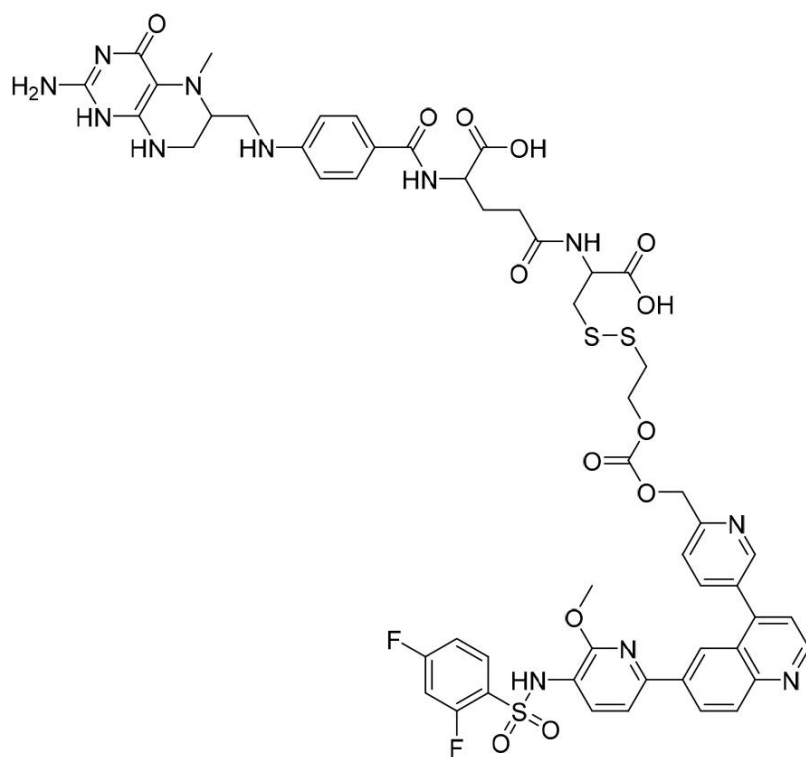
【化 1 6 8】



10

, または

20



30

40

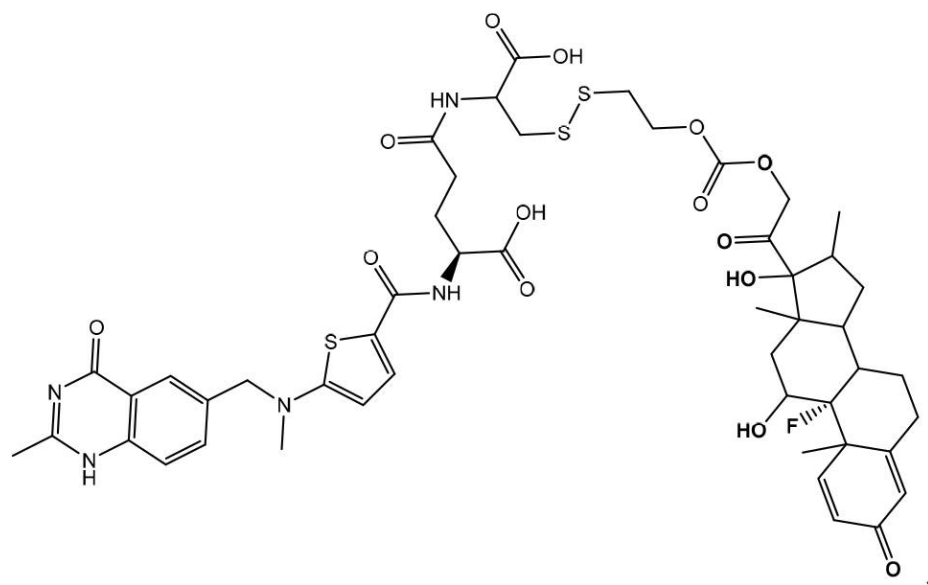
のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【0 5 7 5】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

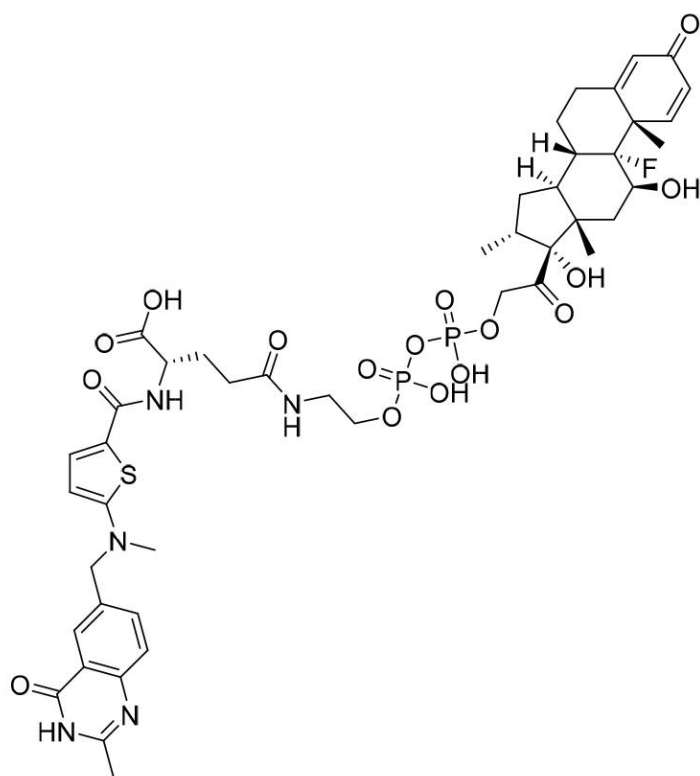
【0 5 7 6】

【化 1 6 9 - 1】



10

20



30

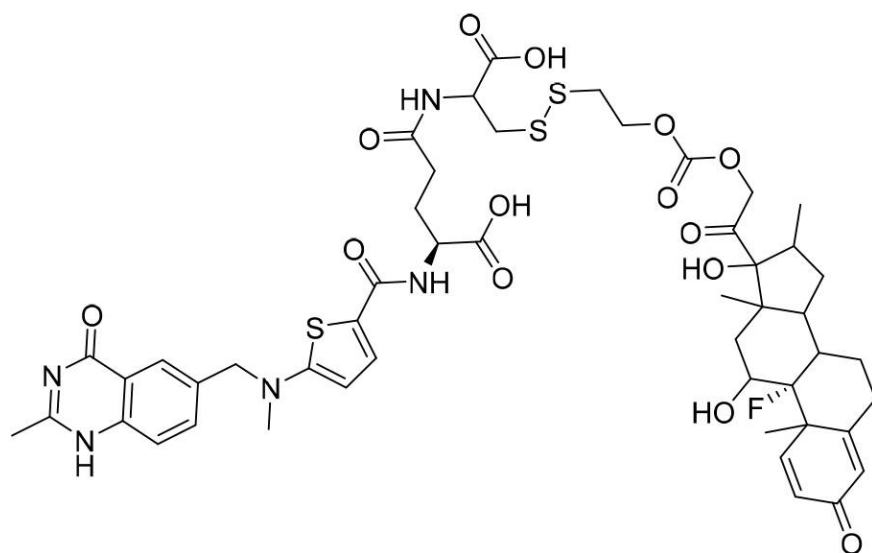
,または

【 0 5 7 7】

40

50

【化 1 6 9 - 2】



10

のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【0 5 7 8】

ある特定の実施形態において、化合物は、以下の構造：

20

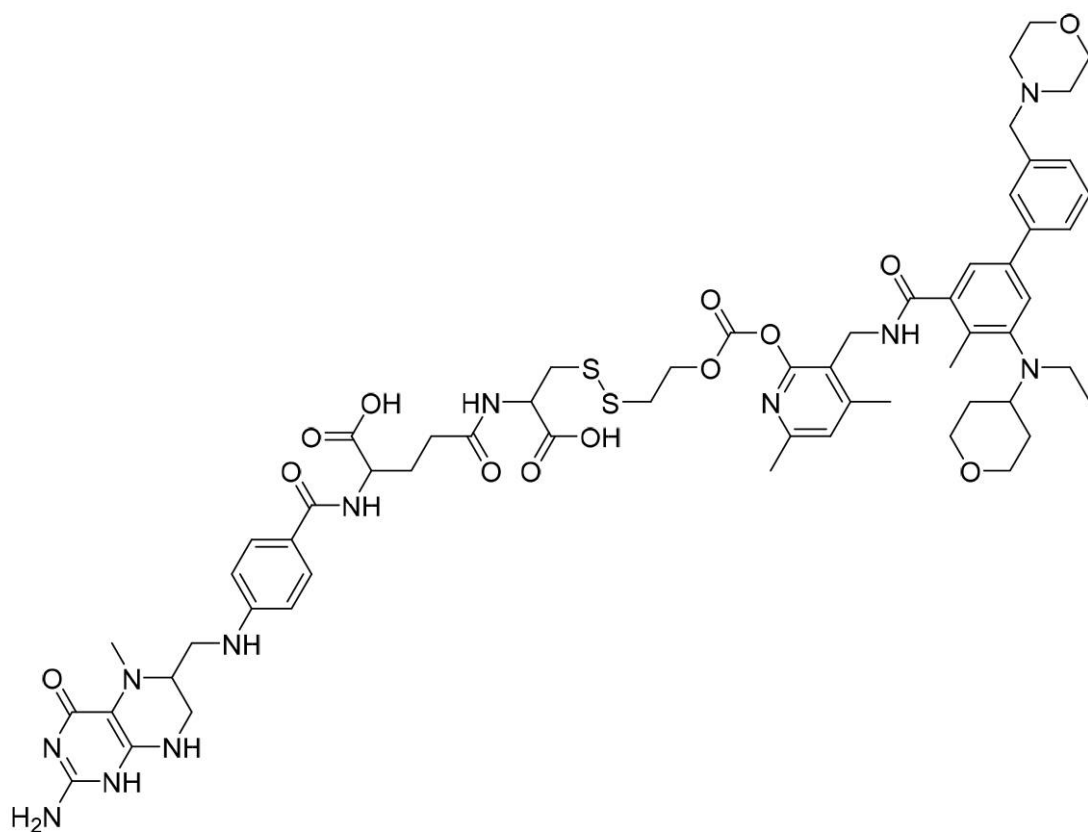
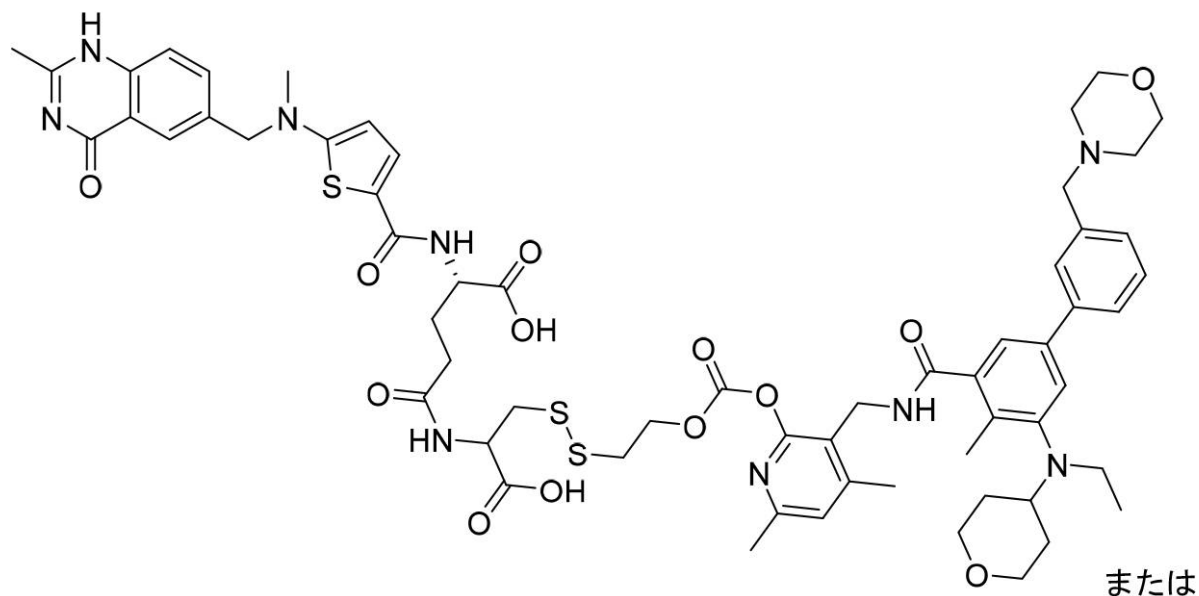
【0 5 7 9】

30

40

50

【化 1 7 0】



のうちの1つを含む（例えば、これらからなる）。

【0580】

上記化合物のいずれかは、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルをさらに含んでもよく、PEG基、ペプチド基、グリコペプチド基、サッカライド基、またはアルブミン結合基のラジカルはリンカーに結合している。化合物は、アルブミン結合基、例えば：

【0581】

10

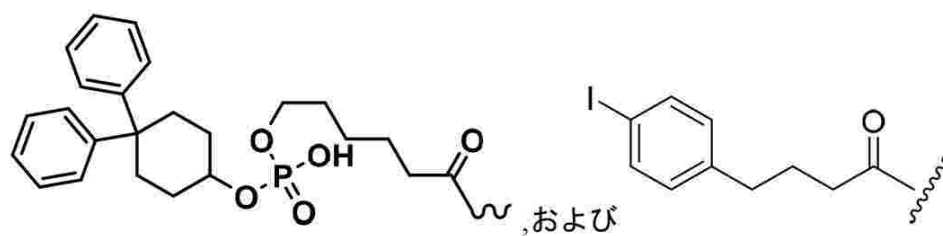
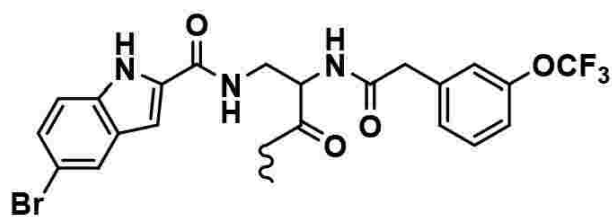
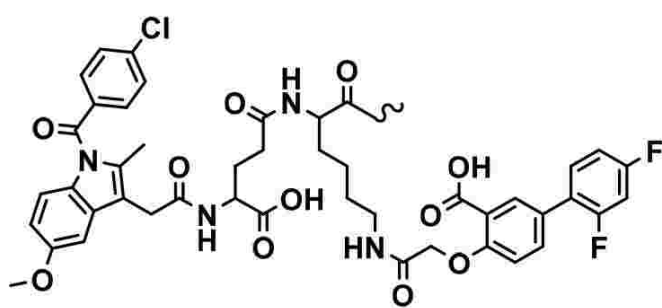
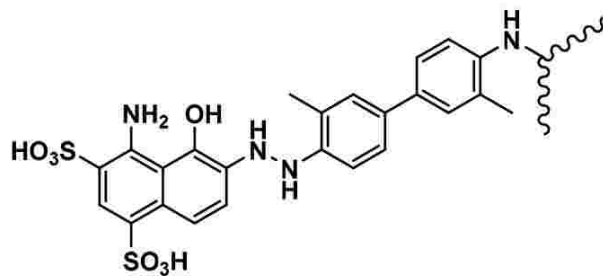
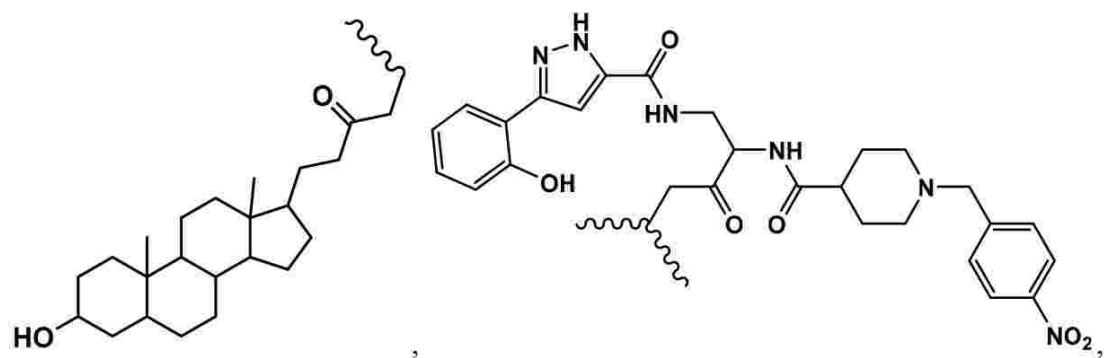
20

30

40

50

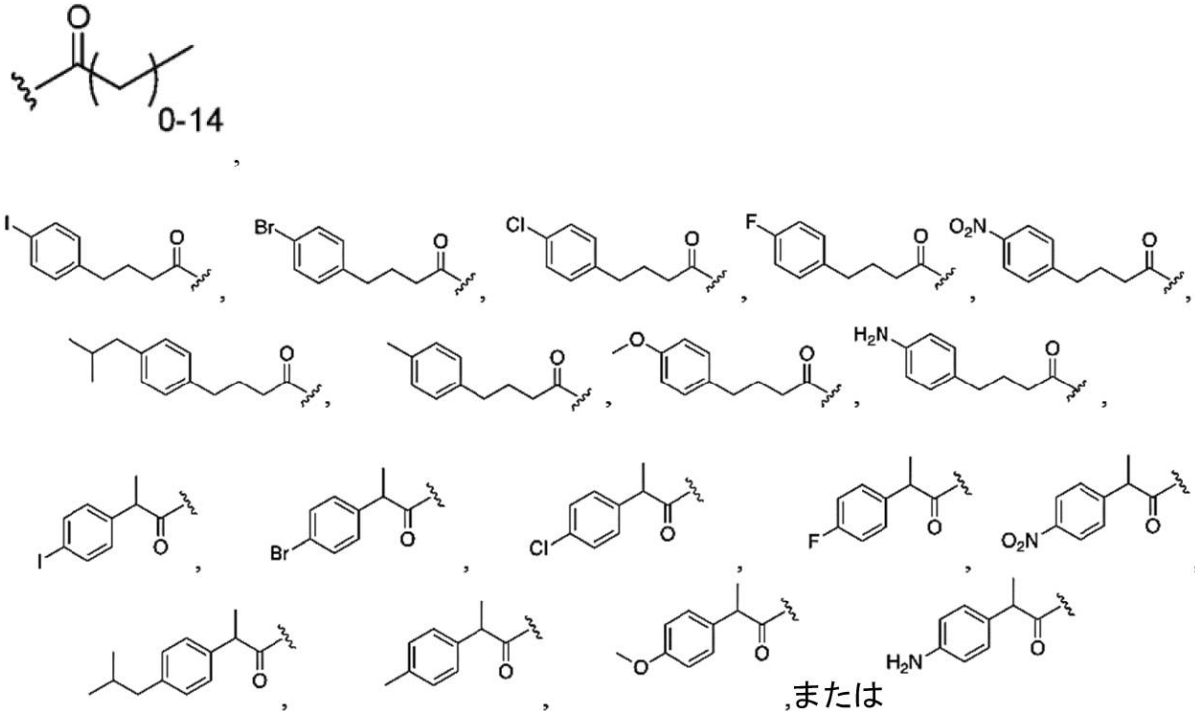
10



40

【 0 5 8 2 】

【化 1 7 2】



からなる群から選択されるアルブミン結合基をさらに含んでもよい。

【0583】

医薬組成物は、式 $F-L'-G$ の化合物またはその薬学的に許容される塩をさらに含んでもよい（式中、 F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり； L' はリンカーであり； G は、糖（例えば、グルコサミン）のラジカルである）。

【0584】

医薬組成物は、式 $F-L'-G$ の化合物またはその薬学的に許容される塩をさらに含んでもよい（式中、 F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり； L' はリンカーであり； G は、グルコサミンのラジカルである）。

【0585】

医薬組成物の組合せも提供される。ある特定の実施形態において、組合せは、（i）本明細書における化合物（例えば、式（I）の化合物）のいずれかを含む第1の医薬組成物と；（ii）式 $F-L'-G$ の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む第2の医薬組成物とを含む（式中、 F は、フォレートまたはその類似体のラジカルであり； L' はリンカーであり； G は、グルコサミンのラジカルである）。第1のおよび第2の医薬組成物は、同じかまたは異なる経路で、例えば、同時にまたはいずれの順序でも連続的に投与してもよく、および／または同じかまたは異なる投薬レジメンで投与してもよい。ある特定の実施形態において、第1および第2の医薬組成物は、連続的に、例えばいずれの順序でも連続的に投与される。ある特定の実施形態において、第1のおよび第2の医薬組成物は、同時期に（contemporaneously）、同時に、連続的に、または個別に投与される。

【0586】

医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体、アジュバント、希釈剤、賦形剤、および／またはビヒクル（例えば、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクル）、ならびにこれらの組合せを含んでもよい。

【0587】

医薬組成物は、例えば、所与の投与経路用に製剤化し、当技術分野における、例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22nd edition (2012)

10

20

30

40

50

に記載の方法に従って製造してもよい。例えば、限定するものではないが、組成物は、注射可能な組成物、例えば、皮下注射することができる組成物であってもよい。

【0588】

医薬組成物は、選択された投与経路に適合したさまざまな形態で、哺乳動物宿主、例えばヒト患者に投与してもよい。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、皮下投与されるように製剤化されている。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、経口投与されるように製剤化されている。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、筋肉内、静脈内、動脈内、腹腔内で、またはその他の技術分野において認識されている非経口投与経路として投与されるように製剤化されている。

【0589】

ある特定の実施形態において、医薬組成物は、薬学的に許容されるビヒクルと組み合わせて全身投与される。組成物および調製物の構成要素の百分率は変更してもよく、約1重量%から約99重量%の間の活性成分（例えば化合物）、ならびに結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、および／または甘味剤（当技術分野において既知のもの）であってもよい。このような治療上有用な組成物における活性化合物の量は、有効な投薬量レベルを得ることができるようなものである。

【0590】

非経口投与の例示的な手段としては、針（マイクロニードルを含む）注射器、無針注射器および注入技術、ならびに当技術分野において認められている非経口投与のその他の手段がある。非経口製剤は、典型的には、賦形剤、例えば塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくは約3から約9の範囲のpHのもの）を含んでいてもよい水性溶液であるが、一部の適用に関しては、無菌非水性溶液として、または好適なビヒクル、例えば無菌の発熱因子不含水とともに使用されることになる乾燥形態としてより好適に製剤化してもよい。例えば、凍結乾燥による無菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な医薬技術を使用して容易に達成することができる。

【0591】

投与に好適な医薬投薬形態としては、必要に応じてリポソーム、ナノ結晶、またはポリマーナノ粒子に封入された、無菌の注射可能または注入可能な溶液または分散液の即時調製に適合した活性成分を含む、無菌水性溶液または分散液または無菌粉末があり得る。全ての場合において、最終的な投薬形態は、製造および貯蔵の条件下で、無菌で流動的で安定であるべきである。液体担体またはビヒクルは、例えば、限定するものではないが、水、電解質、糖、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、植物油、非毒性のグリセリルエステル、および／または好適なこれらの混合物を含む溶媒または液体分散体媒体であってもよい。少なくとも1つの実施形態において、所望の流動性は、リポソームの形成、分散液の場合は必要とされる粒子サイズの維持、または界面活性剤の使用によって維持してもよい。

【0592】

無菌注射用溶液は、必要量の適切な溶媒中に、必要に応じて上記で示す他の成分のうちの1つまたは複数とともに医薬組成物を組み込み、続いてフィルター滅菌することによって調製することができる。無菌注射用溶液を調製するための無菌粉末の場合、真空ドライおよびフリーズドライ技術を用いてもよく、これらの技術によって、あらかじめ無菌ろ過された溶液中に存在する活性成分と任意の追加の所望の成分との粉末を得ることができる。

【0593】

化合物および医薬組成物は、単位投薬形態および／または組成物として投与してもよい。本明細書において使用する場合、「投与すること」という用語およびその変形は、限定するものではないが、経口（p.o.）、静脈内（i.v.）、筋肉内（i.m.）、皮下（s.c.）、経皮、吸入（例えば、鼻腔内（i.n.））、頬側、眼内、舌下、経膈、経直腸などを含む、本明細書において記載する化合物および組成物を対象に導入する全ての手段を含む。

10

20

30

40

50

【0594】

本明細書において記載する方法に関しては、化合物および組成物は、単回用量でまたは複数回投薬の組合せを介して投与してもよく、これらは、いずれの好適な手段でも、同時期に、同時に、連続的に、または個別に投与してもよい。投薬が個別の剤型で投与される場合、各化合物または組成物に関する1日あたりに投与される投薬の回数は、同じであっても異なってもよい。化合物および／または組成物の投薬は、同じまたは異なる投与経路を介して投与してもよい。化合物または組成物は、分割された形態または単一の形態として一斉に、治療過程の同じ時間または異なる時間に、同時のまたは交互のレジメンに従って投与してもよい。

【0595】

化合物／組成物は、1回を超えて、例えば、毎日（1日あたり1～3回またはそれ以上；q.d.（1日1回）、b.i.d.（1日2回）、t.i.d.（1日3回））、毎週（所与の日に1～3回またはそれ以上を含む）、隔週（所与の日に1～3回またはそれ以上を含む）、毎月（所与の日に1～3回またはそれ以上を含む）、または隔月（所与の日に1～3回またはそれ以上を含む）投与してもよい。いずれの場合にも、本明細書において記載する有効量は、投薬プロトコールによって判定される投与の場合に、あるいは毎日、毎週、毎月、または3か月に1回の総用量に対応することを理解されたい。

【0596】

有効量の化合物またはそれを含む医薬組成物は、当技術分野において既知の方法（例えば、動物モデル、ヒトデータ、および類似の様式で使用される化合物に関するヒトデータ）に従って判定してもよい。投薬量／有効量は、投与様式、化合物の効力、関与する特定の疾患または障害、個々の対象の応答、対象の現在の状態の重症度および／または詳細、併用医薬の使用、対象の年齢、体重、および健康、ならびに他の適切な環境を含むいくつかの要因を考慮に入れることによって判定してもよい。さらに、特定の患者に関する薬理ゲノミクス（抗原または組成物の薬物動態学的、薬力学的または有効性プロファイルに対する遺伝子型の効果）の情報は、使用される投薬量に影響を与える場合がある。

【0597】

投与経路に応じて、広範囲の許容される投薬量が検討される。例えば、化合物および／または医薬組成物の有効量は、約0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、例えば、0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 、または0.01 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ から約1,000 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ までの範囲であってもよい。静脈内用量は、数桁のオーダーで小さくなる場合がある。

【0598】

Tregを免疫モジュレートする方法

対象（例えば、それを必要とするもの）におけるTregを免疫モジュレートする方法がさらに提供される。ある特定の実施形態において、方法は、有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含む。有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物の投与によって、Tregを、活性化、阻害（例えば、がんの場合）、増殖、または死滅させることができる。

【0599】

ある特定の実施形態において、対象はがんを有しており；第1の化合物のEは、TLR7アゴニスト、PI3Kインヒビター、NLR2アゴニスト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、またはRLRアゴニストのラジカルであり；第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物の投与によって、Tregによる腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗腫瘍免疫の阻害が変化する。

【0600】

がんは、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、子宮内膜がん、上皮がん、平滑筋肉腫、直腸がん、胃がん、結腸がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺

10

20

30

40

50

がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性白血病、急性白血病、リンパ球性リンパ腫、胸膜中皮腫、膀胱がん、胃がん、バーキットリンパ腫、尿管がん、腎臓がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、胆管癌、ハールス細胞甲状腺がん、または胃食道接合部腺癌であってもよい。がんは、肺がん、トリプルネガティブ乳がん、結腸がん、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、または膵臓がんであってもよい。

【0601】

ある特定の実施形態において、方法（例えば、有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物の投与）は、望ましくない炎症を対象において誘発しない。

10

【0602】

ある特定の実施形態において、方法は、有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物を対象に投与することを含み（式中、第1の化合物のEは、TLRアゴニスト（例えば、TLR7アゴニスト）、PI3Kインヒビター、NLR2アゴニスト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、またはRLRアゴニストのラジカルである）；第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物の投与によって、Tregによる腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗腫瘍免疫の阻害が変化する。方法は、式F-L'-Gの第2の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または第2の化合物を含む医薬組成物を投与することをさらに含んでもよい（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）。第2の化合物または第2の化合物を含む医薬組成物の投与は、第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物と同時に、またはいずれの順序でも連続的に、同じかまたは異なる経路で行ってもよい。

20

【0603】

方法は、追加の治療剤（例えば、第3の治療剤）、例えば抗がん剤を投与することをさらに含んでもよい。抗がん剤は、例えば、化学療法剤または放射線治療剤であってもよい。追加の治療剤の投与は、第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物および／または第2の化合物または第2の化合物を含む医薬組成物と同じかまたは異なる経路で、同時に行っても、任意の順序で連続的に行ってもよい。

【0604】

方法の別の実施形態において、対象は、線維性疾患または障害を有しており、方法は、有効量の化合物（式中、Eは、TLR7アゴニスト、PI3Kインヒビター、NLR2アゴニスト、STINGアゴニスト、EZH2インヒビター、NLRP3インヒビター、カスパーゼ1インヒビター、またはRLRアゴニストのラジカルである）またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物の投与によって、対象におけるTregによる腫瘍の成長および転移の促進ならびに／または抗がん免疫の阻害が変化する場合がある。線維性疾患または障害は、関節線維症、自己免疫性膵炎、膀胱線維症、慢性腎臓疾患、慢性創傷、クローン疾患、デスモイド腫瘍、デュピュイトラン拘縮、子宮内膜線維症、線維腫症、移植編対宿主疾患、心線維症、ケロイド、肝線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、腎性全身性線維症、ペロニー疾患、肺線維症、後腹膜腔線維症、強皮症または全身性硬化症、または皮膚線維症であってもよい。線維性疾患または障害は、肺線維症、肝線維症、強皮症、骨髄線維症、クローン病、または慢性腎臓疾患であってもよい。肺線維症は、特発性肺線維症（IPF）であってもよい。肝線維症は、NASHまたは肝硬変であってもよい。

30

40

【0605】

方法のある特定の実施形態において、対象は炎症性疾患を有しており、方法は、有効量の第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む（式中、Eはステロイドのラジカルである）。炎症性疾患は、クローン病、ループス、炎症性腸疾患（IBS）、アジソン疾患、グレーブス疾患、シェーグレン症候群、セリアック疾患、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫性血管炎、反応性関節炎、乾癬性関節炎、悪性貧血、

50

潰瘍性結腸炎、関節リウマチ、1型糖尿病、臓器移植拒絶、多発性硬化症、移植片対宿主疾患（GVHD）、脂肪性肝臓疾患、喘息、骨粗鬆症、サルコイドーシス、虚血－再灌流損傷、人工関節の骨溶解、糸球体腎炎、強皮症、乾癬、自己免疫性心筋炎、脊髄損傷、中枢神経系炎症、ウイルス感染症、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、サイトカインストーム症候群、骨損傷、炎症性脳疾患、またはアテローム性動脈硬化症であってもよい。

【0606】

方法は、式F-L'-Gの第2の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含んでもよく（式中、Fは、フォレートまたはその類似体のラジカルであり；L'はリンカーであり；Gは、グルコサミンのラジカルである）、第2の化合物または第2の化合物を含む医薬組成物の投与は、第1の化合物または第1の化合物を含む医薬組成物と同時の、またはいずれの順序でも連続的な、同じかまたは異なる経路のものであってもよい。

10

【0607】

本発明は、図面および前述の説明において詳述に示し記載してきたが、これらは例示的なものであり、性質上拘束的なものではないと考えるべきであり、ある特定の実施形態のみが示され記載されてきたにすぎず、本発明の趣旨の範囲内の全ての変更および改変は保護されることが望ましいことは理解される。

【0608】

本発明の化合物、組成物、および方法の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義されることが意図される。しかし、本開示は、その趣旨または範囲から逸脱することなく具体的に説明され示される以外の方法で行われてもよいことは理解されるべきである。本明細書において記載する実施形態に代わるさまざまなものは、以下の特許請求の範囲において定義される趣旨および範囲から逸脱することなく特許請求の範囲の実施において用いてもよいことは当業者であれば理解するべきである。

20

【0609】

処置方法

それを必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物または薬学的に許容されるその塩）を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

30

【0610】

がんは、肺がん、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、子宮内膜がん、上皮がん、平滑筋肉腫、直腸がん、胃がん、結腸がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性白血病、急性白血病、リンパ球性リンパ腫、胸膜中皮腫、膀胱がん、胃がん、パーキットリンパ腫、尿管がん、腎臓がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、胆管癌、ハールス細胞甲状腺がん、または胃食道接合部腺癌であってもよい。がんは、肺がん、トリプルネガティブ乳がん、結腸がん、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、または膵臓がんであってもよい。

40

【0611】

それを必要とする対象における線維性疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において記載する化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

【0612】

線維性疾患または障害は、関節線維症、自己免疫性膵炎、膀胱線維症、慢性腎臓疾患、慢性創傷、クローン疾患、デスモイド腫瘍、デュピュイトラン拘縮、子宮内膜線維症、線維腫症、移植編対宿主疾患、心線維症、ケロイド、肝線維症、縦隔線維症、骨髄線維症、

50

腎性全身性線維症、ペロニー疾患、肺線維症、後腹膜腔線維症、強皮症または全身性硬化症、または皮膚線維症であってもよい。線維性疾患または障害は、肺線維症、肝線維症、強皮症、骨髄線維症、クローン病、または慢性腎臓疾患である。肺線維症は特発性肺線維症（ＩＰＦ）であってもよい。肝線維症はＮＡＳＨまたは肝硬変であってもよい。

【０６１３】

それを必要とする対象における炎症性疾患を処置する方法であって、治療有効量の本明細書において記載する化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を対象に投与することを含む方法が本明細書においてさらに提供される。

【０６１４】

追加の使用法

式（Ｉ'）の化合物またはその薬学的に許容される塩を細胞における（例えば、対象における、例えば、それを必要とする対象における）受容体に結合させる方法も提供される。方法は、式（Ｉ'）の化合物またはその薬学的に許容される塩を細胞における（例えば、対象における、例えば、それを必要とする対象における）受容体に結合させることを含んでいてもよく（式中、式（Ｉ'）は、構造：

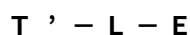


（Ｉ'）

を有し、 T' は、ターゲティング部分（例えば、ラルチトレキセド、５－ＭＴＨＦ、ラルチトレキセドの類似体、または５－ＭＴＨＦの類似体のラジカル、本明細書において記載する式Ⅰ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅠ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅤ－ⅤⅠⅠ、式Ⅴ－ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠ－ⅤⅠⅠ、もしくは式ⅤⅠⅠ－ⅤⅠⅠの化合物、または表Ⅰ、ⅠⅠ、もしくはⅠⅠⅠの化合物であり； L はリンカーであり； E は治療剤のラジカル（例えば、本明細書において記載する治療剤のラジカル）である）；細胞と化合物とを接触させることを含む。いくつかの実施形態において、 T は、細胞の受容体に結合してもよい。いくつかの実施形態において、 T は、細胞におけるパターン認識受容体に結合してもよい。いくつかの実施形態において、 T は免疫細胞受容体に結合してもよい。いくつかの実施形態において、 T はフォレート受容体に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、 T は $FR\beta$ に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、 T は $FR\delta$ に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、 T は、 T が $FR\beta$ に結合するよりも高親和性で $FR\delta$ に結合する。いくつかの実施形態において、細胞は、マクロファージである。いくつかの実施形態において、細胞は、腫瘍関連マクロファージである。いくつかの実施形態において、細胞は、 $M1$ －マクロファージである。いくつかの実施形態において、細胞は $M2$ －マクロファージである。

【０６１５】

式（Ｉ'）の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象における（例えば、それを必要とする対象における）受容体に結合させる方法であって（式中、式（Ｉ'）は、式：



（Ｉ'）

T' は、ターゲティング部分（例えば、ラルチトレキセド、５－ＭＴＨＦ、ラルチトレキセドの類似体、または５－ＭＴＨＦの類似体のラジカル、本明細書において記載する式Ⅰ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅠ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅠⅠ－ⅤⅠⅠ、式ⅠⅤ－ⅤⅠⅠ、式Ⅴ－ⅤⅠⅠ、式ⅤⅠ－ⅤⅠⅠ、もしくは式ⅤⅠⅠ－ⅤⅠⅠの化合物、または表Ⅰ、ⅠⅠ、もしくはⅠⅠⅠの化合物）であり； L はリンカーであり； E は治療剤のラジカル（例えば、本明細書において記載する治療剤のラジカル）である）；細胞と化合物とを接触させることを含む方法も提供される。いくつかの実施形態において、 T は細胞の受容体に結合する。いくつかの実施形態において、 T は、細胞におけるパターン認識受容体に結合する。いくつかの実施形態において、 T は免疫細胞受容体に結合する。いくつかの実施形態において、 T はフォレート受容体に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、 T は $FR\beta$ に選択的に結合する。いくつかの実施形態において、 T は $FR\delta$ に選択的に結合する。いくつかの実施形

態において、Tは、TがFR β に結合するよりも高親和性でFR δ に結合する。いくつかの実施形態において、対象はがん（例えば、本明細書において記載するがん）を有している。いくつかの実施形態において、対象は線維性疾患または障害（例えば、本明細書において記載する線維性疾患または障害）を有している。いくつかの実施形態において、対象は炎症性疾患（例えば、本明細書において記載する炎症性疾患）を有している。

【0616】

ある特定の定義

本明細書において使用する場合、以下の用語および語句は下記に示す意味を有するものとする。別段の定義がない限り、本明細書において使用する全ての技術および科学用語は、当業者に通常理解されるものと同じ意味を有する。

【0617】

「約」という用語は、規定された値のまたは規定された範囲の限界値の、値または範囲における変動の程度、例えば、10%以内、5%以内、または1%以内を許容し得る。「実質的に」という用語は、規定された値のまたは規定された範囲の限界値の、値または範囲における変動の程度、例えば、90%以内、95%以内、99%、99.5%、99.9%、99.99%、または少なくとも約99.999%またはそれ超えを許容し得る。

【0618】

「a」、「an」、または「the」という用語は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、1つまたは1超えを含めるために使用される。「または」という用語は、別段指示がない限り、非排他的な「または」を指すために使用される。さらに、本明細書において用いる表現または専門用語は、特に定義されていない限り、説明を目的とするためのものにすぎず、限定するものではないことを理解されたい。項の見出しのいずれの使用も文書の解釈の目的を意図しており、限定として判断するべきではない。さらに、項の見出しに関連する情報は、その特定の項の中または外で発生する場合がある。さらに、この文書において言及する全ての刊行物、特許、および特許文献は、参照により個々に組み込まれたかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。この文書と参照により組み込まれた文書との間の使用法に矛盾がある場合、組み込まれた参考文献における使用法は、この文書の使用法を補足と考えられるべきであり；解決できない矛盾に関しては、この文書における使用法が優先される。

【0619】

「薬学的に許容される担体」という用語は、当技術分野において認識されており、任意の対象組成物またはその構成要素の送達または輸送に関与する、薬学的に許容される材料、組成物またはビヒクル、例えば、液体または固体フィラー、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化材料を指す。各担体は、対象組成物およびその構成要素に適合し、患者にとって有害ではないという意味で「許容され」なくてはならない。薬学的に許容される担体としての役割を果たすことができる材料のいくつかの例としては、（1）糖、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；（3）セルロース、およびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよびセルロースアセテート；（4）トラガカント末；（5）モルト；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えば、ココアバターおよび坐剤ワックス；（9）油、例えば落花生油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油；（10）グリコール、例えばプロピレングリコール；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；（12）エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；（13）寒天；（14）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；（15）アルギン酸；（16）発熱因子不含水；（17）等張生理食塩水；（18）リンゲル溶液；（19）エチルアルコール；（20）リン酸緩衝溶液；（21）医薬製剤において用いられる他の非毒性適合性物質がある。

【0620】

「患者」および「対象」という用語は区別せずに使用され、ヒト患者、実験動物、例え

10

20

30

40

50

ば、齧歯動物（例えば、マウス、ラット、またはハムスター）、ウサギ、サル、チンパンジー、家畜、例えば、イヌ、ネコ、もしくはウサギ、農業動物、例えば、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、もしくはヤギ、または飼育されている野生動物、例えば、クマ、パンダ、ライオン、トラ、ヒョウ、ゾウ、シマウマ、キリン、ゴリラ、イルカ、もしくはクジラを含む。処置されることになる患者は、好ましくは哺乳動物であり、特にヒトである。

【実施例】

【0621】

以下の例は、本開示を例示する役割を果たす。例は、特許請求する発明の範囲の限定を決して意図するものではない。

【0622】

[実施例1]

*in silico*でのラルチトレキシドのフォレート受容体 δ （FR δ ）への高親和性結合

ラルチトレキシドのFR δ （JUNOタンパク質（PDB：5F4E）として以前は知られていた）への仮想結合研究を行った。これらの研究では、*in silico*でFR δ に対して比較的高い結合親和性が示された。葉酸は、フォレート受容体 α （FR α ）およびフォレート受容体 β （FR β ）に関する結合親和性と比較して、FR δ に対する結合親和性は約1／1，000であることが示された。図1Aは、ラルチトレキシドおよび葉酸の構造を示している。図1Bは、葉酸類似体のヒト（PDB：5F4Q）およびマウス（PDB：5JYJ）FR δ への結合に関して予測される相対的結合自由エネルギー（MGBSA *dGbind*）およびドッキングスコア（XP *GScore*）を示している。図1Cは、ヒトFR δ に対するラルチトレキシドの結合姿勢を示している。図1Dは、マウスFR δ に対するラルチトレキシドの結合姿勢を示している。リボンの図は、リガンド-タンパク質相互作用を示し、同時に表面トポグラフィーは、静電ポテンシャルマップおよびFR δ 結合キャビティにおけるリガンドの結合方向を示している。青は、結合部位の正に荷電した領域を表し、赤は負に荷電した領域を表す。

【0623】

[実施例2]

ラルチトレキシドは、FR δ を介して*in vivo*でTregを選択的に標的とする

雌*balb/c*マウスおよびC57BL／6FR δ ノックアウトマウスに、4T1乳がん細胞株およびMB49膀胱がん細胞株（フォレート受容体陰性細胞株）の細胞250，000個を皮下でそれぞれ移植した。腫瘍体積が約400mm³に達した場合、マウスに、10nmolのラルチトレキシド-S0456（Ral-S056）（左のマウス）、ラルチトレキシド-グルコサミンと200倍濃度の競合を伴う10nmolのラルチトレキシド-S0456（図2Aの上部画像の中央のマウスおよび図2Aの下部画像の左から2番目のマウス）、フォレート-グルコサミンと200倍濃度の競合を伴う10nmolのフォレート-S0456（図2Aの下部画像の右から2番目のマウス）、または対照としてのビヒクル（右のマウス）、およびもう1つの対照として10nmolのフォレート-S0456（図2Aの下部画像の中央のマウス）を尾静脈注射した。画像は注射してから4時間後に撮影した。

【0624】

図2Aは、注射してから4時間後に撮影された腫瘍担持マウスの画像を示している。その後、腫瘍および他の主要な臓器を切除し、単独で画像化した（図2B、これらは、処置されたマウスから取得した主要な臓器の大部分の画像を示している）。グルコサミンコンジュゲートは競合リガンドとして機能し、陰性対照と比較される。

【0625】

腫瘍および脾臓を消化した後、大部分の免疫細胞の包括的なフローサイトメトリー分析を行った。

【0626】

図3Aは、生存細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示しており、

10

20

30

40

50

図 3 B は、抗 C D 4 5 抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。図 3 C は、抗 C D 4 および抗 C D 2 5 抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。図 3 D は、抗 C D 1 2 7 および抗 F R δ 抗体で標識された細胞に関するフローサイトメトリー散布プロットの結果を示す。図 3 E は、フォレート-S 0 4 5 6 および未染色対照と比較した、200 倍濃度の R a l - g l u c o s a m i n 競合ありまたはなしの、ネズミ腫瘍および脾臓から単離された R a l - S 0 3 5 6 b y C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 + C D 1 2 7 + F R δ + T r e g の取り込みを示す。図 3 F は、腫瘍における異なる白血球集団による R a l - S 0 4 5 6 およびフォレート-S 0 4 5 6 の取り込みの比較を示す。図 3 G は、R a l - S 0 4 5 6 またはフォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 - 細胞コンジュゲートへの結合は存在しないことを示す。図 3 H は、R a l - S 0 4 5 6 またはフォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 8 + 細胞傷害性 T 細胞への結合は存在しないことを示す。図 3 I は、R a l - S 0 4 5 6 またはフォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 - F R δ - 細胞への結合は存在しないことを示しており、一方、R a l - S 0 4 5 6 はフォレート-S 0 4 5 6 ではなく、C D 4 5 + C D 4 + C D 2 5 - F R δ + 記憶 T 細胞への結合を示している。図 3 J は、R a l - S 0 4 5 6 のいくつかの結合は存在するが、フォレート-S 0 4 5 6 の C D 4 5 + C D 1 1 b + F 4 / 8 0 マクロファージに対する結合が有意に多いことを示している。図 3 K は、フローサイトメトリーデータを示しており、R a l - S 0 4 5 6 は野生型の腫瘍 T r e g に蓄積するが、F R δ ノックアウトマウスには蓄積しないことを実証しており、R a l - S 0 4 5 6 取り込みは、F R δ - 受容体介在性であることを実証している。

10

20

【0627】

まとめると、ラルチトレキセド-S 0 4 5 6 は、活性化された腫瘍 T r e g において選択的に取り込まれ、休止状態の脾臓 T r e g においていずれの取り込みもなかったことを示した。分析によっても、T r e g によるフォレート-S 0 4 5 6 の取り込みは認められないことが示された。ラルチトレキセド-S 0 4 5 6 と 200 倍濃度のラルチトレキセド-g l u c o s a m i n との競合は、いずれのシグナルも示さず、結合が受容体介在性であったことを裏付けている。最後に、F R δ ノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して、ラルチトレキセド-S 0 4 5 6 の取り込みの減少を示した。

【0628】

したがって、ラルチトレキセドは、フォレートとは異なり、T M E における活性化 T r e g を標的とするが、脾臓における休止状態の T r e g は標的としなかった。また、データは、この取り込みが F R δ 受容体介在性であることを裏付けている。

30

【0629】

[実施例 3]

ラルチトレキセド-S 0 4 5 6 の合成

図 4 および 5 は、上記で示す結合研究において利用したラルチトレキセド-S 0 4 5 6 を生成するための合成スキームを示している。

【0630】

ラルチトレキセド (I) (0.109 mmol, 1 eq) をジメチルスルホキシド (D M S O) (150 μ L) 中に溶解した。N、N'-ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A) (0.33 mmol, 3 eq) およびヘキサフルオロホスフェートアザベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム (H A T U) (0.23 mmol, 2 eq) を添加し、茶色物質が得られた。溶液を 15 分間攪拌し、その後、D M S O (250 μ L) 中に溶解した N-ヒドロキシスクシンアミド (N H S) (0.109 mmol, 1 eq) を反応混合物に添加し、反応混合物を 6 時間攪拌した。生成物を過剰量のエーテル (15 mL $\times$ 3) を用いて沈殿させ、遠心分離し、その結果、全ての不純物が除去され、粘着性の茶色がかった油状材料が形成され、それをさらに精製することなく次の工程において使用した。

40

【0631】

次に、N H ₂ - P E G - N B o c (75 μ L) をトリエチルアミン (0.359 mmol

50

l)とともにDMSO(150 μ L)中に溶解し、反応混合物を15分間攪拌し、その後、前の工程からの粗製物(DMSO150 μ Lに溶解したもの)を添加した。反応混合物を一晩攪拌した。反応物を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)で精製し、収率%は44%であった(化合物(II)30mg)。

【0632】

化合物(II)(0.039mmol)を、50:50の2,2,2-トリフルオロ酢酸(TFA):ジクロロメタン(DCM)500 μ L中に溶解し、反応混合物を2時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させ、DCM(1mL $\times$ 3)でさらに洗浄した。次いで、脱保護された生成物を、トリエチルアミン(TEA)(0.25mmol)とともにDMSO(100 μ L)中に溶解し、反応混合物を15分間攪拌し、その後、DMSO(100 μ L)中に溶解したS0456-Cl近赤外線(NIR)染料(0.078mmol、2eq)を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。最終生成物(III)(M.Wt.1,512g/mol)をHPLCで精製し、収率%は25%(15mg)であった(最終生成物(III))。

10

【0633】

[実施例4]

TLR7-1Aアゴニストの合成

図6は、本明細書における治療評価およびターゲティング研究において使用したTLR7-1Aアゴニストの合成スキームを示している。

【0634】

3-アミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール(2.4mmol)を、トルエンおよび2-プロパノールの4:1の混合物中の4-クロロ-3-ニトロキノリン(1.2mmol)およびトリエチルアミン(Et3N)(3mmol)の溶液に添加した。混合物を、固体の沈殿が開始するまで、0.5時間70 $^{\circ}$ Cに加熱した。次いで反応混合物を冷却し、ろ過し、トルエン/2-プロパノール(7:3)、エーテル、および冷却水で洗浄した。残渣を80 $^{\circ}$ Cで乾燥させて2,2-ジメチル-3-((3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オールを得た。LCMS:[M+H]⁺m/z=275.31。

20

【0635】

2,2-ジメチル-3-((3-ニトロキノリン-4-イル)アミノ)プロパン-1-オール(1.72mmol)をメタノール中に溶解し、水素バルーンを用いてPd/Cを触媒として4時間水素化した。次いで溶液を、セライトを使用してろ過し、続いて溶媒を減圧下で蒸発させて、3-((3-アミノキノリン-4-イル)アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オールを得た。LCMS:[M+H]⁺m/z=245.33。

30

【0636】

無水テトラヒドロフラン(THF)中の3-((3-アミノキノリン-4-イル)アミノ)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(0.43mmol)の溶液に、トリエチルアミン(0.65mmol)および塩化バレリル(0.52mmol)を添加した。次いで反応混合物を6~8時間攪拌し、続いて溶媒を真空下で除去した。残渣を酢酸エチル(EtOAc)中に溶解し、水および食塩水で洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥して中間体のアミド化合物を得た。これをMeOH中に溶解し、続いて酸化カルシウムを添加し、マイクロ波中で110 $^{\circ}$ Cで1時間加熱した。次いで溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(9%MeOH/ジクロロメタン)を使用して精製して、3-(2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(58mg)を得た。LCMS:[M+H]⁺m/z=311.43。

40

【0637】

MeOH:ジクロロメタン:クロロホルム(0.1:1:1)の溶媒混合物中の3-(2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル)-2,2-ジメチルプロパン-1-オール(0.186mmol)の溶液に3-クロロペルオキシ安息香酸(0.49mmol)を添加し、溶液を45~50 $^{\circ}$ Cで40分間還流した。次いで溶媒を除去

50

し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（20% MeOH / ジクロロメタン）を使用して精製して、酸化物誘導体（55 mg）を得た。次いでこれを無水ジクロロメタン中に溶解し、続いてベンゾイルイソシアネート（0.26 mmol）を添加し、45℃で15分間加熱した。次いで溶媒を真空下で除去し、残渣を無水MeOH中に溶解し、続いて過剰なナトリウムメトキシドを添加した。次いで反応混合物を80℃で1時間加熱した。溶媒を真空下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（11% MeOH / ジクロロメタン）を使用して精製して、3-（4-アミノ-2-ブチル-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル）-2,2-ジメチルプロパン-1-オールを得た。LCMS: [M + H]⁺ + m/z = 313.44

【0638】

10

[実施例5]

TLR7-1Aアゴニストはex vivoでネズミTregの免疫抑制特性を阻害する。ネズミCD45+CD4+CD25+TregおよびCD45+CD4+CD25-エフェクターT細胞を、StemCellマウスTreg単離キット（StemCell Technologies、Cambridge、MA）を使用して健常マウスから単離した。細胞は、2つの異なるアッセイにおいて使用した。

【0639】

最初に、10 nM TLR7-1Aアゴニストで3時間前処置したかまたは未処置のままのTregを、CFSE標識エフェクターT細胞と1:4の比率で、CD3 / CD28活性化ビーズありまたはなしで共培養した。インキュベートを4日間継続してからフローサイトメトリ分析を行った。

20

【0640】

第2のアッセイにおいて、10 nM TLR7-1Aアゴニストで3時間前処置したかまたは未処置のままのTregを、エフェクターT細胞と1:4の比率で、CD3 / CD28活性化ビーズありまたはなしで共培養した。インキュベートを48時間継続してから、上清を、インターロイキン-10（IL-10）および転換成長因子ベータ（TGF-β）放出に関して酵素結合免疫測定法（ELISA）を用いて分析した。

【0641】

Tregは、CD4+T細胞の増殖を阻害した。しかし、TLR7-1Aアゴニストは、抑制性活性を逆転させ、CD4+細胞の増殖を回復させた。さらに、Tregの抑制性活性のTLR7-1Aによる逆転は、IL-10およびTGF-β免疫抑制薬サイトカインの放出の減少によって明白であった。

30

【0642】

代表的なデータを、以下の図7A~7Eおよび図8に示す。図7Aは、共培養Treg、処置、またはCD3 / CD28ビーズ活性化なしの親CFSE標識CD4+CD25-集団を示している。図7Bは、共培養Tregでまたは処置なしで活性化を行った際の、分割されたCFSE標識CD4+CD25-集団を示している。図7Cは、1:4の比率で共培養した場合のCFSE標識CD4+CD25-エフェクターT細胞の分裂に対するTregの効果を示している。図7Dは、CFSE標識CD4+CD25-細胞と1:4の比率で共培養する前に、10 nM TLR7-1Aで前処置されたTregの効果を示している。図7Eは、データの棒グラフ表示を示しており、図8は、in vitroでのネズミCD45+CD4+CD25+Tregに対するTLR7-1Aの免疫モジュレート効果を示しており、Tregは、TLR7-1Aで3時間前処置してからネズミCD45+CD4+CD25-エフェクターT細胞と48時間共培養し、その後、上清をIL-10およびTGF-β放出に関して酵素結合免疫測定法（ELISA）によって分析した。

40

【0643】

したがって、TLR7-1Aアゴニストは、in vivoでTregを標的とする優れた候補であり得る。

【0644】

50

[実施例 6]

ラルチトレキシド- TLR7-1A アゴニスト放出可能コンジュゲート（化合物 11）の合成

図 9 は、本明細書の *in vivo* ターゲティング研究において使用した Ral-TLR7-1A アゴニストの合成スキームを示している。

【0645】

化合物 10 を合成するために、 DIPEA ($100 \mu\text{l}$) および $1\text{H-ベンゾ}[\text{d}][1,2,3]\text{トリアゾール-1-イル}(2-(\text{ピリジン-2-イルジスルファニル})\text{エチル})\text{カルボネート}9$ (0.3 mmol) を、 DMSO 中の TLR7-1A (0.1 mmol)（実施例 4 を参照のこと）の溶液に添加し、12 時間撹拌した。次いで粗製反応混合物を、アセトニトリル移動相中の 5～95% 水を使用した HPLC で精製し、合わせた精製画分を凍結乾燥して、生成物 10 を無色結晶質固形物として得た（収率約 33%）。

【0646】

化合物 11 を合成するために、化合物 10 (0.3 mmol) を、酢酸アンモニウム水溶液 ($\text{pH}=5$) およびジメチルホルムアミド (DMF) の 1:1 の混合物中のラルチトレキシド-システイン化合物 6 (0.1 mmol) の溶液に添加し、12 時間撹拌した。出発材料が完全に消費された後、粗製反応混合物を、移動相中の 5～95% 水アセトニトリルを使用した超高性能液体クロマトグラフィー (UHPLC) で精製した。合わせた精製画分を凍結乾燥して、ラルチトレキシド- TLR7-1A コンジュゲート（化合物 11）を無色固形物として得た（収率約 63%）。生成物は液体クロマトグラフィー-質量分析法 (LCMS) によって確認する ($\text{M.Wt. } 976.15 \text{ g/mol}$)。

【0647】

[実施例 7]

Ral-TLR7-1A アゴニスト放出可能コンジュゲート（化合物 11）を用いた *in vivo* での BALB/c マウスにおける 4T1 乳がんモデルの腫瘍成長阻害

8～10 週齢の雌 BALB/c マウスに、4T1 乳がん細胞株（フォレート受容体陰性細胞株）の細胞 50,000 個を皮下移植した。腫瘍サイズが約 50 mm^3 に達した場合、処置を、1 日用量 10 nmol のラルチトレキシド- TLR7-1A アゴニスト、1 日用量 10 nmol のラルチトレキシド、1 日用量が 10 nmol のラルチトレキシド- TLR7-1A アゴニストおよび 200 倍濃度のラルチトレキシド-グルコサミン競合リガンド、またはリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) のみを用いて開始し、5 日/週で行った。腫瘍を 1 日おきに測定し、未処置のマウス腫瘍のいくつかが約 1500 mm^3 に達した場合にマウスを殺した。研究終了時に、腫瘍を消化し、単一細胞懸濁液を得、細胞をフローサイトメトリーで分析して、包括的な免疫細胞分析を得た。

【0648】

腫瘍成長は、 Ral-TLR7-1A アゴニストにおいて有意に低下した（図 10A で示している、これは処置開始後の日数に対する未処置対照と比較した 4T1 乳房腫瘍体積 mm^3 を示している）。体重は一般的に毒性を反映する役割を果たすが、これは処置経過にわたって有意に変化しなかった（図 10B）。最後に、腫瘍から単離された Treg 、 CD8^+ 細胞傷害性 T 細胞およびマクロファージの分析によって、その特性においてより炎症促進性の表現型にシフトしたことが示され、一方、脾臓から単離された同じ細胞は変化を示さなかった（図 10C で示しているように、関連する表現型マーカーは各 y 軸に記載されており、処置レジメンは各 x 軸に示されている）。図 11 は、図 10A の腫瘍担持マウスから単離された脾臓 Treg および CD8^+ 細胞傷害性 T 細胞の表現型マーカーに対する Ral-TLR7-1A の効果の評価を示している。

【0649】

したがって、ラルチトレキシド- TLR7-1A アゴニスト放出可能コンジュゲート療法は、 Treg を標的にして腫瘍免疫環境リプログラムすることによって腫瘍成長阻害において有望な結果を示したが、健常組織に存在する Treg ではそのような結果を示さなかった。

10

20

30

40

50

【0650】

[実施例8]

r a l - T L R 7 - 1 A アゴニスト放出可能コンジュゲート（化合物11）を用いた i n v i v o での B A L B / c マウスにおける C T 2 6 直腸結腸がんモデルの腫瘍成長阻害
8 ~ 1 0 週齢の雌 B A L B / c マウスに C T 2 6 直腸結腸がん細胞株（フォレート受容体陰性細胞株）の細胞 5 0 , 0 0 0 個を皮下移植した。腫瘍サイズが約 5 0 m m ³ に達した場合、処置を、1 日用量 1 0 n m o l のラルチトレキセド - T L R 7 - 1 A アゴニストまたは P B S のみを用いて開始し、5 日 / 週で行った。腫瘍を 1 日おきに測定し、未処置のマウス腫瘍のいくつかが約 1 5 0 0 m m ³ に達した場合にマウスを 殺した。

【0651】

腫瘍成長は、r a l - T L R 7 1 A アゴニストで処置した群において有意に低下した（図 1 2）。体重は、処置経過にわたって有意に変化しなかった。

【0652】

したがって、r a l - T L R 7 - 1 A アゴニスト放出可能コンジュゲート療法は、別の腫瘍モデルでも腫瘍成長阻害において有効であり、このことは、この処置アプローチが、複数の腫瘍モデルに対して普遍的に適用可能であり得ることを裏付ける。

【0653】

[実施例9]

R a l - T L R 7 - 1 A アゴニスト放出可能コンジュゲート（化合物11）を用いた i n v i v o での F R β ノックアウト C 5 7 B L / 6 マウスにおける M B 4 9 膀胱がんモデルの腫瘍成長阻害

8 ~ 1 0 週齢の雌 F R β ノックアウト C 5 7 B L / 6 マウスに M B 4 9 膀胱がん細胞株（フォレート受容体陰性細胞株）の細胞 5 0 , 0 0 0 個を皮下移植した。腫瘍サイズが約 5 0 m m ³ に達した場合、処置を、1 日用量 1 0 n m o l のラルチトレキセド - T L R 7 - 1 A アゴニストまたは P B S のみを用いて開始し、5 日 / 週で行った。腫瘍を 1 日おきに測定し、未処置のマウス腫瘍のいくつかが約 1 5 0 0 m m ³ に達した場合にマウスを 殺した。T r e g および C D 8 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞の表現型マーカーを評価した。

【0654】

図 1 3 A で示しているように、腫瘍成長は、r a l - T L R 7 - 1 A アゴニストで処置した群において有意に低下した。体重は処置経過にわたって有意に変化しなかった。T r e g および C D 8 ⁺ 細胞傷害性 T 細胞の分析によって、その特性においてより炎症促進性の表現型にシフトしたことが示された（図 1 3 B）。

【0655】

ラルチトレキセド - T L R 7 - 1 A アゴニスト放出可能コンジュゲート療法は、通常 F R β を発現するいずれのマクロファージも標的としていないにもかかわらず腫瘍成長を阻害し、得られた結果は、単に T r e g をリプログラムすることを標的にしたことに起因していた。

【0656】

[実施例10]

ラルチトレキセド - デキサメタゾン放出可能コンジュゲート（化合物19）の合成

図 1 4 は、本明細書において記載する i n v i v o ターゲティング研究において使用した r a l - デキサメタゾン（化合物19）の合成スキームを示している。

【0657】

化合物 1 3 を合成するために、デキサメタゾン（5 0 0 m g）を 5 0 m L の丸底フラスコに添加し、続いて無水 T H F（2 . 5 m L）を添加した。次いで、反応物を、ドライアイス / アセトニトリル冷却浴槽を用いて - 4 0 ° C に冷却した。塩化ジホスホリル 0 . 5 3 m L（3 e q）を添加し、- 4 0 ° C で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、飽和重炭酸塩ナトリウム水溶液を用いて p H 約 8 に滴定した。溶液を、1 N H C l 溶液を使用して p H 約 2 の酸性にし、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を無水 N a 2 S O 4 で乾燥させ、次いで真空下で除去し、さらなる精製を一切行うことなく次の工程におい

10

20

30

40

50

て使用した（収率＝0.51g）。

【0658】

化合物15を合成するために、（9H-フルオレン-9-イル）メチル（2-ヒドロキシエチル）カルバメート（500mg）を50mLの丸底フラスコに添加し、続いて無水THF3.4mLを添加した。次いで、反応物を、ドライアイス／アセトニトリル冷却浴槽を用いて-40℃に冷却した。塩化ジホスホリル0.6mLを添加し、-40℃で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、飽和重炭酸塩ナトリウム水溶液を用いてpH約8に滴定した。溶液を、1N HCl溶液を使用してpH約2の酸性にし、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、次いで真空中で乾燥させ、さらなる精製を一切行うことなく次の工程において使用した（収率＝0.64g）。

10

【0659】

次いでトリエチルアミン（0.16mL）およびCDI（0.45g）を、DMF（3mL）中のFmoc-ホスフェート395mgの攪拌溶液に添加した。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。この混合物にデキサメタゾン21-ホスフェート（500mg）およびZnCl₂（1.18g）を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を、1N HClで希釈し、酢酸エチルで数回抽出した。合わせた有機層を濃縮し、コンビフラッシュを使用した逆相カラムクロマトグラフィーを行った（収率＝255mg）。

【0660】

化合物16を合成するために、ジエチルアミン（1mL）を、DCM（4mL）中のFmoc-pyro-Dex（255mg）の攪拌溶液に添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。DCM／DEA混合物を真空中で除去した（収率＝185mg）。

20

【0661】

化合物17を合成するために、Fmoc-β-Ala-酸95mgの溶液を、HATU85mg、HOBtCl85mg、DMF11mLおよびN-メチルモルホリン（NMM）0.3mLを用いて活性化した。次いでこの混合物を、Fmoc脱保護されたpyro-Dex残基（185mg）に添加し、3時間攪拌して、LCMSでモニターしながら反応を完了させた。反応混合物を、コンビフラッシュを使用した逆相カラムクロマトグラフィーで精製した（収率＝120mg）。

【0662】

化合物18を合成するために、ジエチルアミン（1mL）を、DCM（4mL）中のFmocNH-β-Ala-pyro-Dex（120mg）の攪拌溶液に添加した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。DCM／DEA混合物を真空中で除去した（収率＝80mg）。

30

【0663】

化合物19を合成するために、ラルチトレキセド（100mg）、N-ヒドロキシルースクシンイミド（31.3mg）、およびジシクロヘキシルカルボジイミド（46.7mg）を乾燥DMSO（10mL）中に溶解した。反応混合物を暗室中、室温で15時間攪拌した。NHS-ラルチトレキセドを、酢酸エチルを添加することによって沈殿させ、ろ過し、酢酸エチルで1回、無水ジエチルエーテルで3回洗浄した。NHS-ラルチトレキセドをデシケーター中で乾燥させ、ただちに使用した。Fmoc-脱保護された化合物（15mg）をDMSO（1mL）中に溶解し、次いでNHS-ラルチトレキセドおよびDIPEAを添加した。反応物をLCMSでモニターし、完了したら、RP-HPLCで精製し、LCMSで検証した（収率＝3.5mg）。

40

【0664】

[実施例11]

ral-TLR71Aアゴニストおよびral-デキサメタゾン放出可能コンジュゲート（それぞれ化合物11および19）を用いたin vivoでのBALB／cマウスにおける4T1乳がんモデルの腫瘍成長阻害および強化

8～10週齢の雌BALB／cマウスに、4T1乳がん細胞株の細胞50,000個を皮下移植した。腫瘍サイズが約50mm³に達した場合、処置を、1日用量が10nmol

50

lのral-TLR7-1Aアゴニスト（化合物11）もしくはral-デキサメタゾン（化合物19）のいずれかまたはPBSのみを用いて開始し、5日／週で行った。腫瘍を1日おきに測定し、未処置のマウスの腫瘍のいくつかが約1500mm³に達した場合にマウスを殺した。TregおよびCD8細胞傷害性T細胞の表現型マーカーを評価した。

【0665】

腫瘍成長は、ral-TLR7-1Aアゴニスト処置群において有意に低下し、ral-デキサメタゾン処置群において強化された（図15A）。ral-デキサメタゾン処置群におけるTregおよびCD8⁺細胞傷害性T細胞の分析によって、免疫抑制性Treg表現型が有意に強化され、CD8⁺T細胞の細胞傷害性特性が低下したことが示された（図15B）。

【0666】

まとめると、ラルチトレキセド-デキサメタゾン放出可能コンジュゲート療法は、腫瘍成長を強化し、それはTregの免疫抑制薬能力の強化に起因していた。

【図面】

【図1-1】

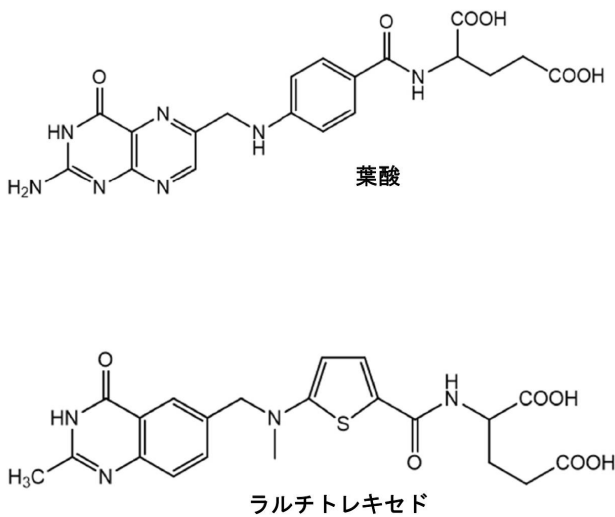


図1A

【図1-2】

ランク	化合物	マウスFR6		ヒトFR6	
		ドッキングスコア (kcal/mol)	MMGBSA dG _{bind} (結合自由エネルギー, kcal/mol)	ドッキングスコア (kcal/mol)	MMGBSA dG _{bind} (結合自由エネルギー, kcal/mol)
1	ラルチトレキセド	-6.836	-67.95	-9.684	-74.29
2	ベメトレキセド	-5.709	-50.91	-8.560	-73.63
3	メトレキサート	-4.903	-26.37	-8.385	-68.06
4	ジヒドロフォレート	-7.158	-54.96	-8.652	-57.26
5	ロメトレキソール	-4.149	-49.12	-8.113	-55.70
6	プラトレキサート	-5.720	-52.91	-8.019	-54.21
7	N-メチル-2,3-ジヒドロ-4H-pyrimidin-4-one	-6.916	-53.21	-7.981	-48.76
8	テトラヒドロフォレート	-7.164	-45.07	-7.537	-47.35
9	レボロイコボリン	-6.474	-59.45	-6.774	-45.68
10	フォレート	-7.133	-30.95	-6.505	-42.29

図1B

10

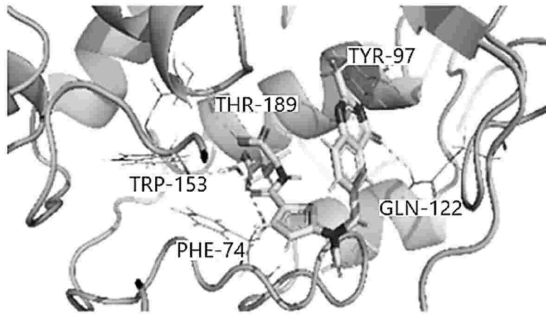
20

30

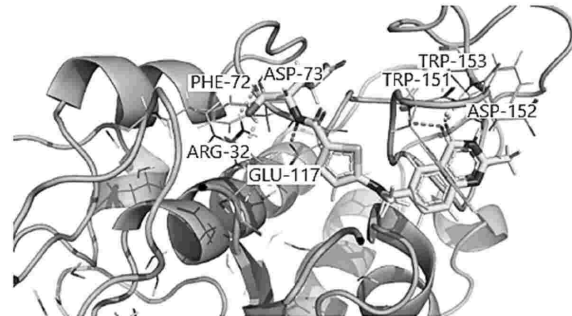
40

50

【図 1 - 3】



【図 1 - 4】



10

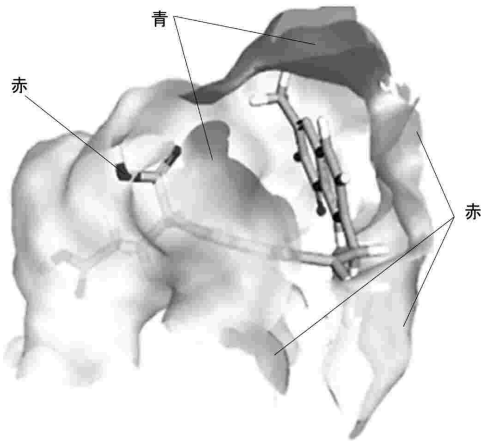


図 1C

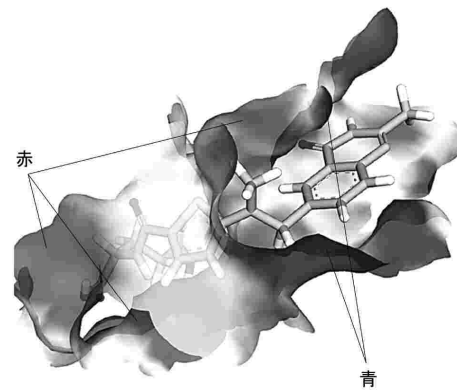


図 1D

20

【図 2 - 1】

R-S0456 R-Gluc 陰性

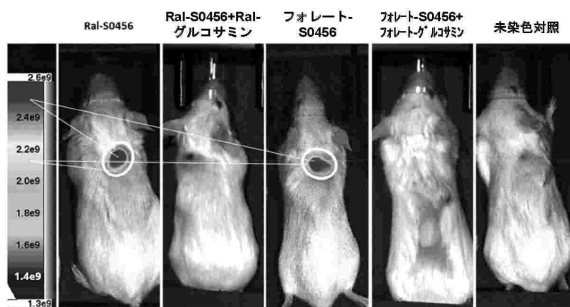
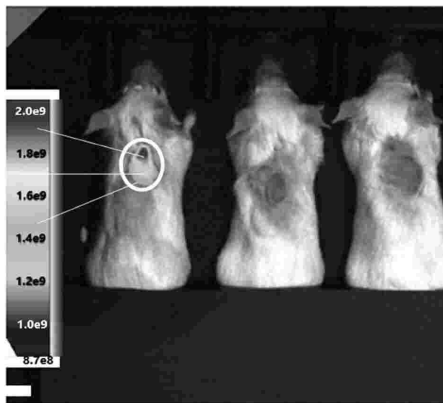
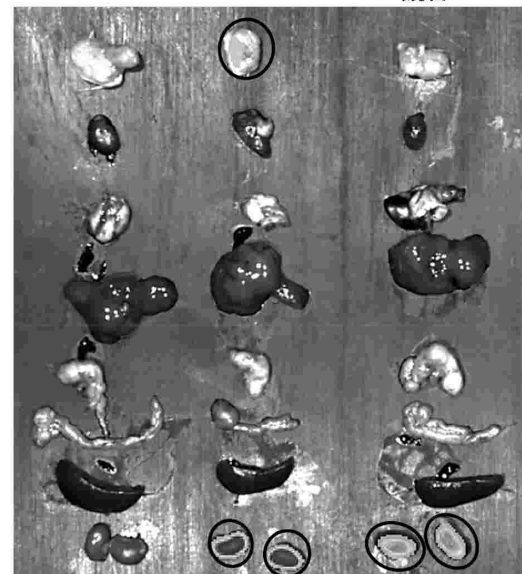


図 2A

【図 2 - 2】

未染色 R-S0456 R-S0456 競合

腫瘍
心臓
肺
肝臓
胃
腸
脾臓
腎臓



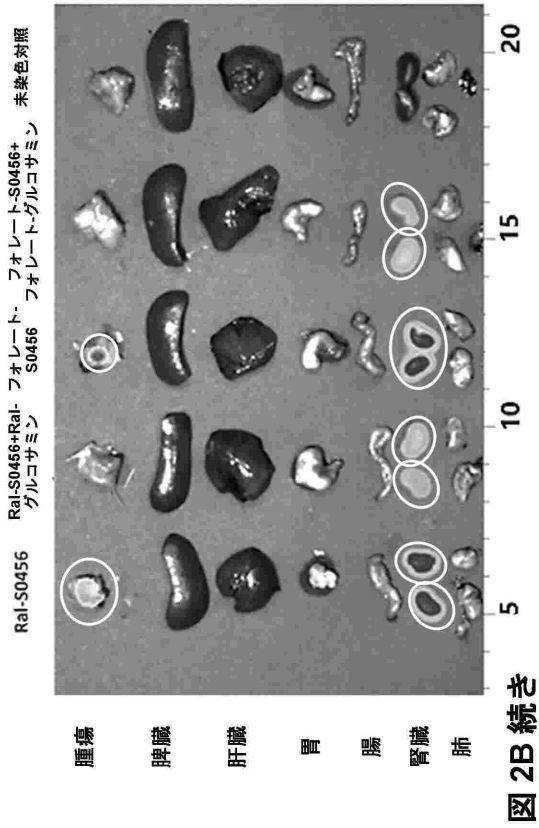
30

40

図 2B

50

【図 2 - 3】



【図 3 - 1】

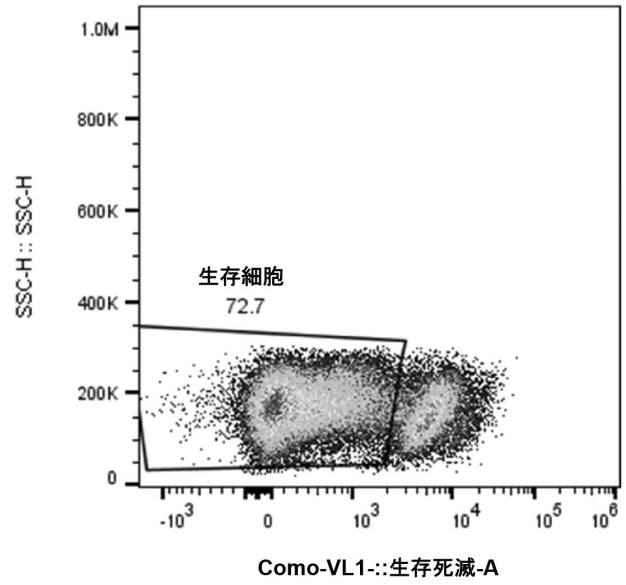


図 3A

【図 3 - 2】

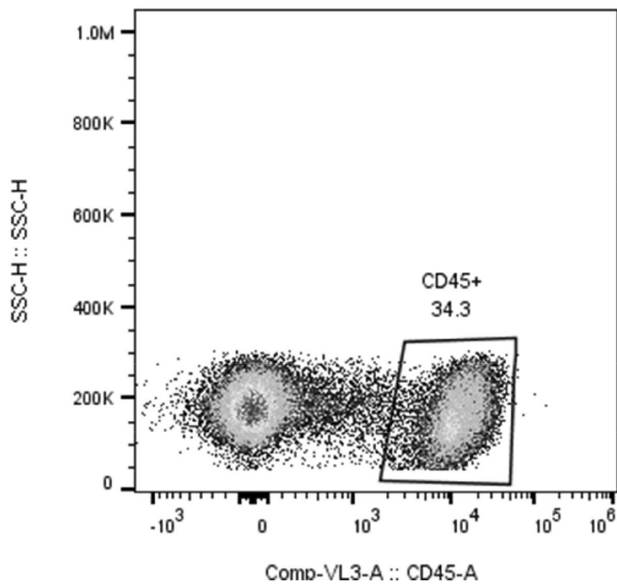


図 3B

【図 3 - 3】

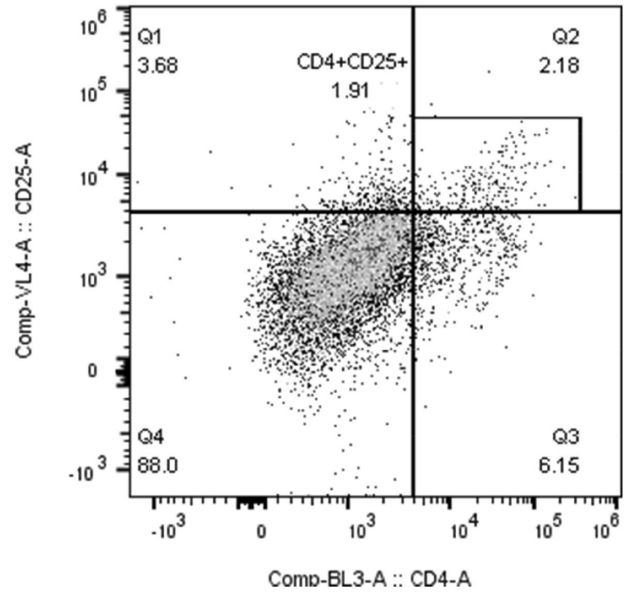


図 3C

【図 3 - 4】

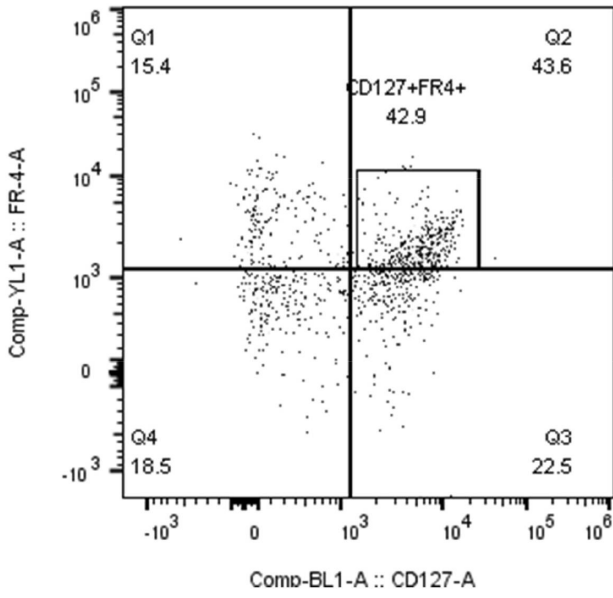


図 3D

【図 3 - 5】

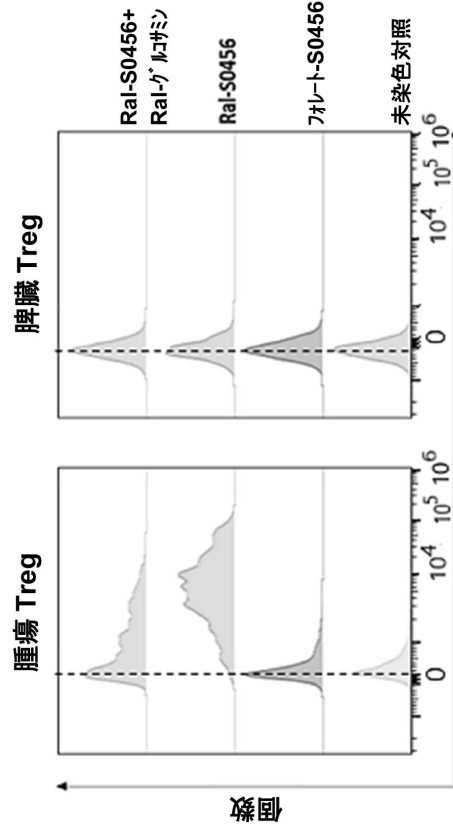


図 3E

【図 3 - 6】

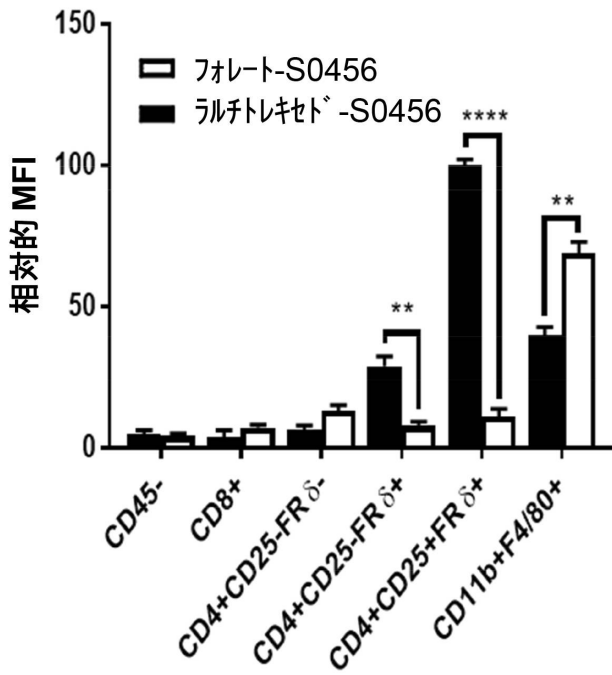


図 3F

【図 3 - 7】

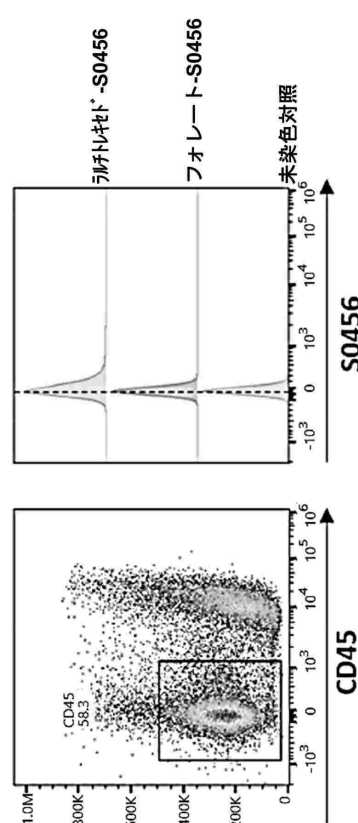


図 3G

10

20

30

40

50

【図 3 - 8】

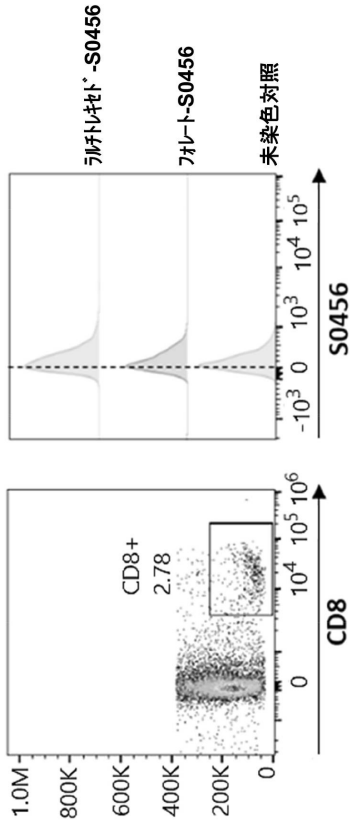


図 3H

【図 3 - 9】

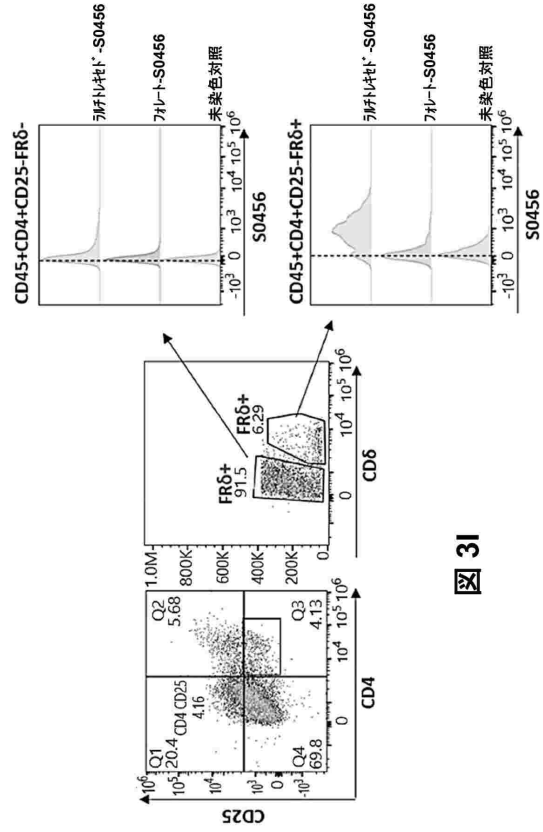


図 3I

【図 3 - 10】

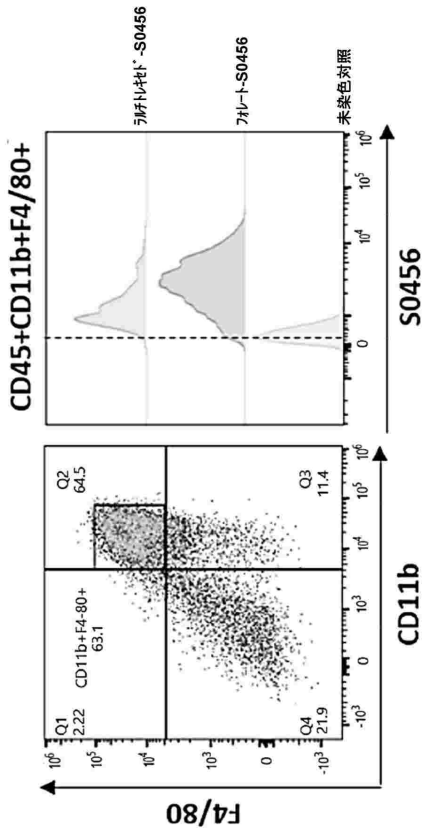


図 3J

【図 3 - 11】

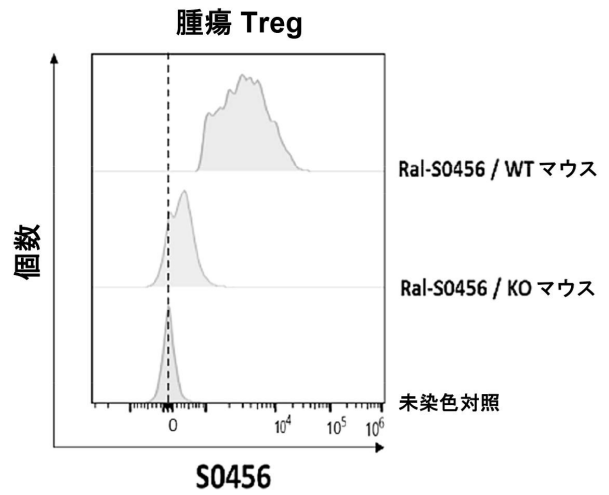


図 3K

10

20

30

40

50

【図 8】

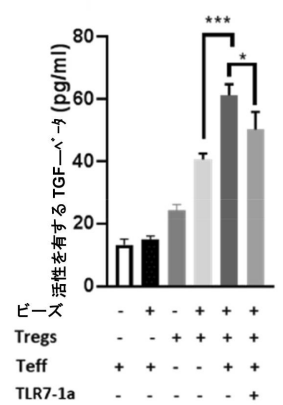
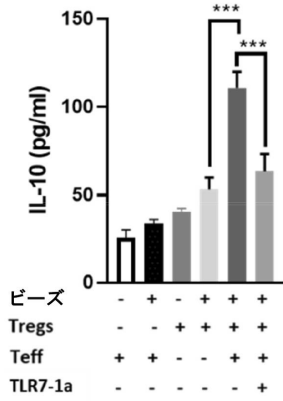
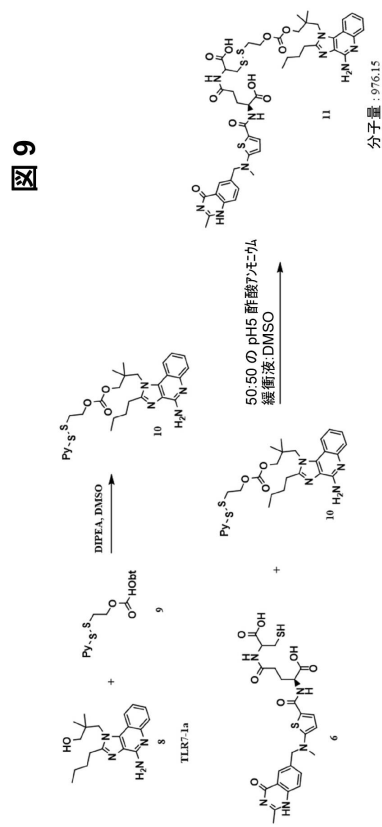


図 8

【図 9】



【図 10 - 1】

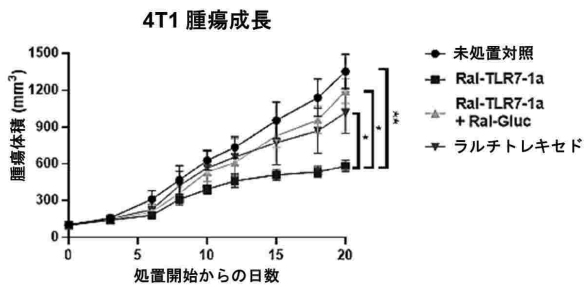


図 10A

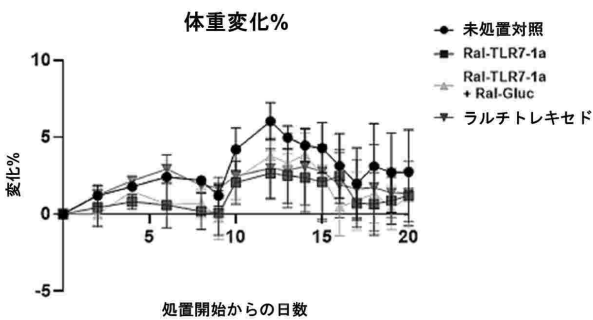


図 10B

【図 10 - 2】

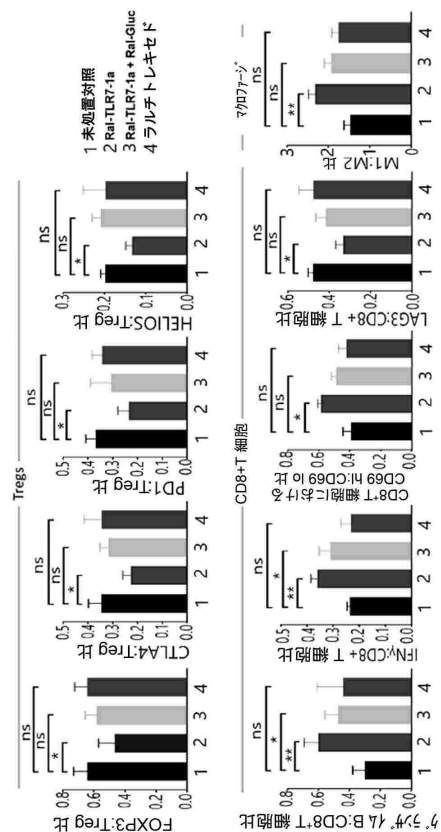


図 10C

10

20

30

40

50

【図 1 1】

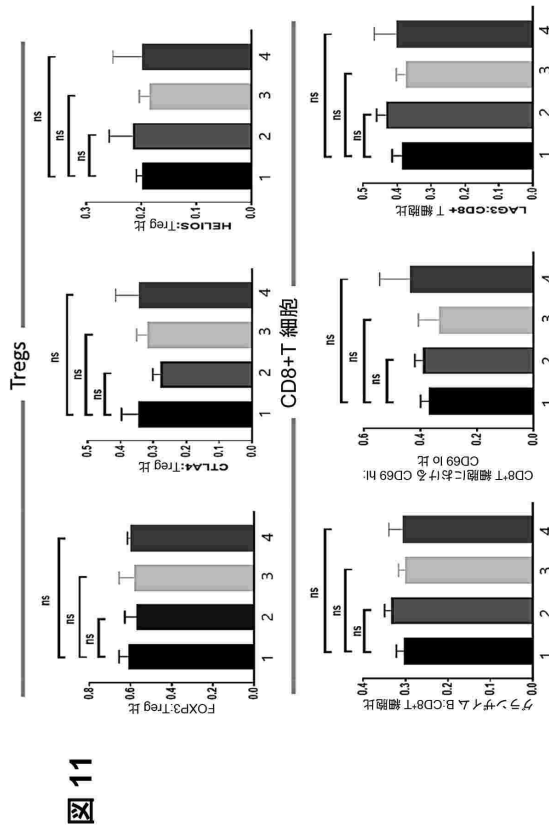


図 11

【図 1 2】

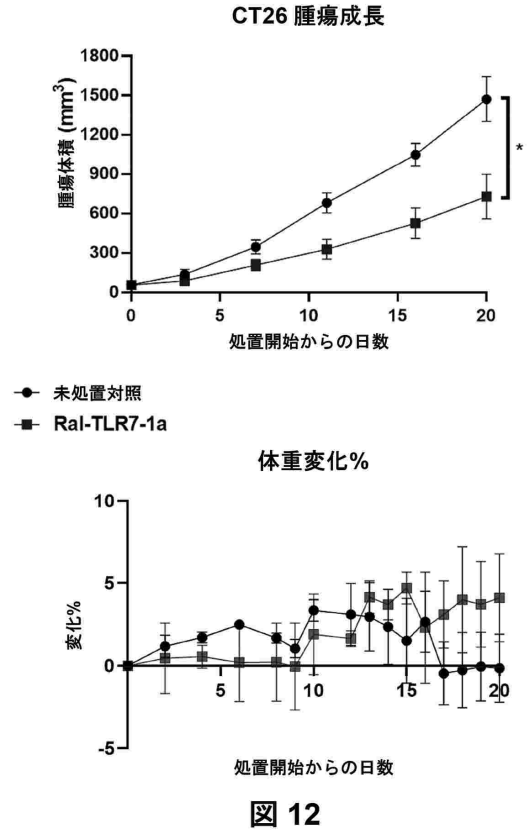


図 12

【図 1 3 - 1】

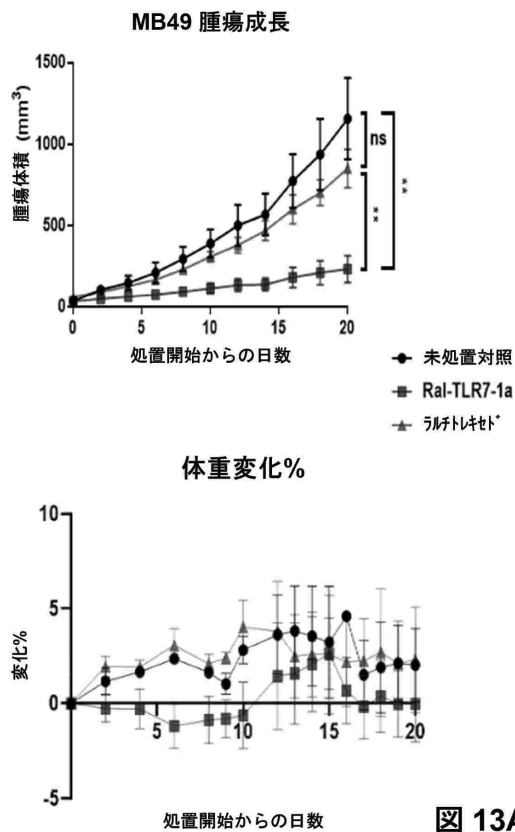


図 13A

【図 1 3 - 2】

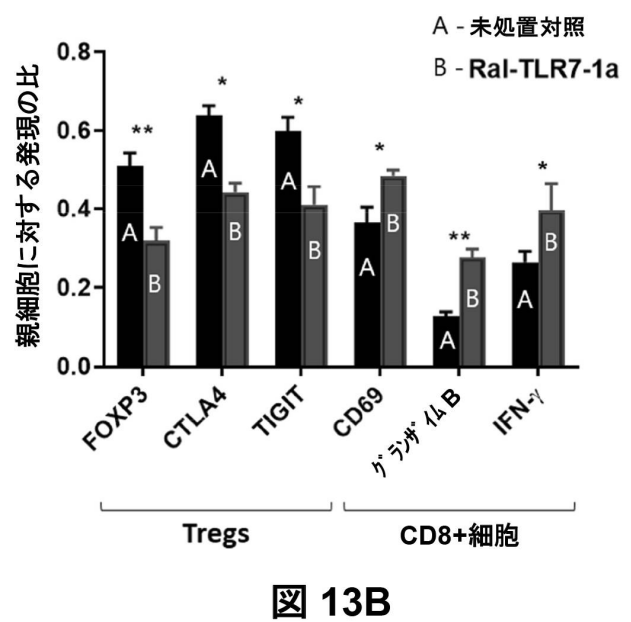


図 13B

10

20

30

40

50

【図 14】

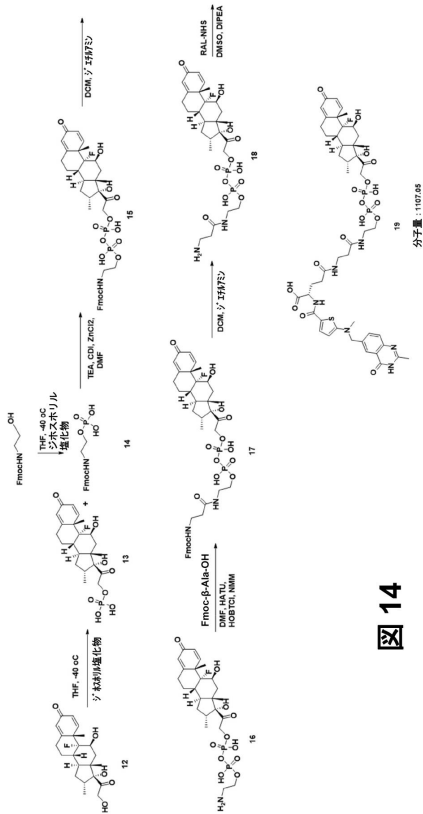


図 14

【図 15】

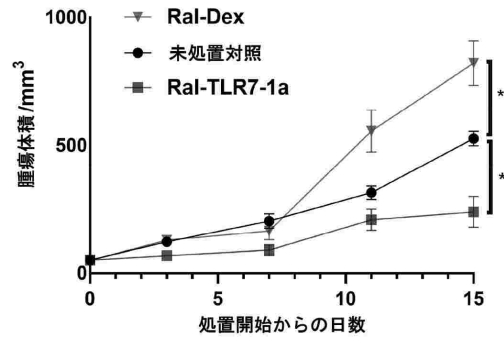


図 15A

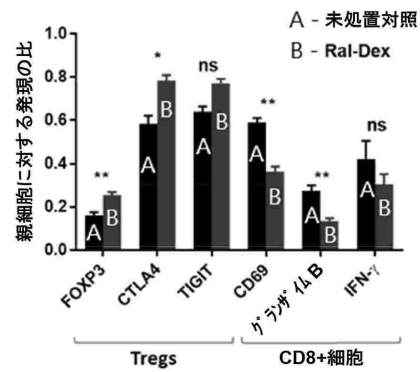


図 15B

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/60594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/343 (2023.01) ADD. A61K 31/015 (2023.01) CPC - INV. A61K 31/33, A61K 31/395, A61K 31/343 ADD. A61K 31/015 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
—	—first species—	—
A	GEERSING et al. "Folic acid conjugates of a bleomycin mimic for selective targeting of folate receptor positive cancer cells", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2019. 29, pp 1922-1927, especially: pg 1922, col 1, para 1; pg 1924, Fig. 1.	1-2,4,13,35,39,41-42,44,51,60
A	VISENTIN et al. "The Antifolates", Hematol Oncol Clin North Am. 2012. 26(3): 629-ix, 23 pages, especially: pg 17, Figure 1, 5-methyltetrahydrofolate; pg 19, Figure 3, raltitrexed.	1-2,4,13,35,39,41-42,44,51,60
A	RODELL et al. "Development of Adamantane-Conjugated TLR7/8 Agonists for Supramolecular Delivery and Cancer Immunotherapy", Theranostics 2019, Vol. 9, Issue 26, pp 8426-8436, especially: pg 8430, col 1, para 2; pg 8430, Figure 1A, formula 2.	1-2,4,13,35,39,41-42,44,51,60
—	—second species—	—
A	GEERSING et al. "Folic acid conjugates of a bleomycin mimic for selective targeting of folate receptor positive cancer cells", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2019. 29, pp 1922-1927, especially: pg 1922, col 1, para 1; pg 1924, Fig. 1.	1,3-4,13,35,39,41-42,44,51,60
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 May 2023		Date of mailing of the international search report JUL 07 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/60594

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	VISENTIN et al. "The Antifolates", Hematol Oncol Clin North Am. 2012. 26(3): 629-ix, 23 pages, especially: pg 17, Figure 1, 5-methyltetrahydrofolate; pg 19, Figure 3, raltitrexed.	1,3-4,13,35,39,41-42,44,51,60
A	RODELL et al. "Development of Adamantane-Conjugated TLR7/8 Agonists for Supramolecular Delivery and Cancer Immunotherapy", Theranostics 2019, Vol. 9, Issue 26, pp 8426-8436, especially: pg 8430, col 1, para 2; pg 8430, Figure 1A, formula 2.	1,3-4,13,35,39,41-42,44,51,60
A	SCAGLIONE et al. "Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing", Xenobiotica. 2014. Volume 44, Issue 5, 99 480-488, entire document.	1-4,13,35,39,41-42,44,51,60
A	WO 2019/183216 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE) 26 September 2019 (26.09.2019), entire document.	1-4,13,35,39,41-42,44,51,60

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/60584

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 63-70
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
(see extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☒ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
1-4, 13, 35, 39, 41-42, 44, 51, 60
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/60594

-Box III - Lack of Unity-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-62, directed to a compound of the formula (I); or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The compound of Formula (I) will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1; wherein T is the species in claim 2, wherein T has the structure of formula (II); wherein the therapeutic agent is the first species of claim 4, wherein the therapeutic agent is consisting of a toll-like receptor 7 (TLR7) agonist; wherein the compound is the first species of claim 13, wherein E is a radical of a TLR7 agonist represented by Formula (IV); wherein R1, R4 and R5 are each H; wherein R2 is H; Z is -NH2; X1, X2 and X3 are CRq, Rq is H; n is 0; m is 0; and when n is 0, Z is not H, -OH, or -O-R2x; wherein the linker is the first species of claim 35, wherein L is a releasable linker; wherein L is the first species of claim 42, wherein L comprises the formula -NH-CH2-CR6R7-S-S-CH2-CH2-O-CO-; wherein R6 and R7 are each H. It is believed that claims 1-2, 13, 35, 39, 41-42, 44, 51 and 60 encompass this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the first species of claim 1. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of Formula (I), wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, wherein T is the species in claim 3, wherein T has the structure of formula (III); wherein the therapeutic agent is the first species of claim 4, wherein the therapeutic agent is consisting of a toll-like receptor 7 (TLR7) agonist; wherein the compound is the first species of claim 13, wherein E is a radical of a TLR7 agonist represented by Formula (IV); wherein R1, R4 and R5 are each H; wherein R2 is H; Z is -NH2; X1, X2 and X3 are CRq, Rq is H; n is 0; m is 0; and when n is 0, Z is not H, -OH, or -O-R2x; wherein the linker is the first species of claim 35, wherein L is a releasable linker; wherein L is the first species of claim 42, wherein L comprises the formula -NH-CH2-CR6R7-S-S-CH2-CH2-O-CO-; wherein R6 and R7 are each H (i.e. claims 1, 3, 13, 35, 39, 41-42, 44, 51 and 60).

Group II: Claims 71-73, directed to a method of treating cancer in a subject, a method of treating a fibrotic disease or disorder in a subject, or to a method of treating an inflammatory disease in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1-3, 5-14, 22-24, and 28-34, 37, 38, 44 and 45, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The groups of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Group II requires a method of treating cancer in a subject, a method of treating a fibrotic disease or disorder in a subject, or to a method of treating an inflammatory disease in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of the compound, which is not required by Group I+.

Common Technical Features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound having the structure of Formula (I).

The inventions of Group I+ and Group II share the technical feature of a compound having the structure of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by the article entitled "Folic acid conjugates of a bleomycin mimic for selective targeting of folate receptor positive cancer cells" by Geersing et al. (hereinafter "Geersing").

Geersing teaches a compound of the formula (I); wherein T is a radical of an analog of 5-MTHF; L is a linker; and E is a radical of a therapeutic agent (pg 1924, Fig. 1, Schematic representation of the proposed mode of action of the N4Pyfolic acid conjugate containing a cleavable linker; see also pg 1922, col 1, para 1. The bleomycins (BLMs) are a group of antitumor antibiotics that have long been used for the treatment of various tumors such as squamous cell carcinomas,1 testicular carcinomas,2 malignant lymphomas3 and ovarian cancer... Of these, N4Py (N,N-bis(2-pyridylmethyl)-N-bis(2-pyridyl)-methanamine) has been of particular value; see also instant specification para [0078] A non-limiting example of a suitable antifolate is raltitrexed. Analogs and derivatives of folic acid, such as 5-MTHF, also can be suitable targeting ligands).

As said compound was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature that would otherwise unify the inventions of Group I+ and Group II.

The inventions of Group I+ and Group II thus lack unity under PCT Rule 13.

Item 4 continued: Claims 63-70 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are therefore, not included in the above analysis.

Claim 1 language lacks clarity regarding the provision at the end of the claim which states: "when n is 0, Y is not H, -OH, or -O-R2x", but Y does not appear to be part of Formula (IV). For the purposes of completing this ISR, the above provision was interpreted to refer to moiety Z, thus the provision should be: "when n is 0, Z is not H, -OH, or -O-R2x".

-continued on next page-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 23/60594

--from previous page--

Notes:

A typographical error was made on Form 206. The first species of Group I+ also includes claim 4, so the claims searched were 1-2, 4, 13, 35, 39, 41-42, 44, 51 and 60 for Group I+ first species.

Applicant response was unclear regarding naming of groups searched. The first species of Group I+ was specified on form 206. Group II was also specified on Form 206. However, applicant referred to the first species of Group I+ as "Group I" and referred to the second species of Group I+ as "Group II". Based on the language in the applicant response, it does not appear that applicant wanted Group II as outlined on Form 206 to be searched. Furthermore, applicant indicated that the second species of Group I+ included at least claims 1, 3-4, 13-30, 35, 38-44, 50-54 and 60, but applicant identified the second species as being the compound identified in the first species of Group I+, except where T is 5-MTHF, instead of T being raltitrexed as set forth in the first species. No other specification regarding the identity of the second species was given, thus the second species was understood to be the same as the first species, except that T is 5-MTHF (instead of raltitrexed). Thus claims searched for the second species of Group I+ (referred to by applicant as "Group II") were 1, 3-4, 13, 35, 39, 41-42, 44, 51 and 60, not 1, 3-4, 13-30, 35, 38-44, 50-54 and 60 as outlined on applicant response.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/404 (2006.01)	A 6 1 K	47/54	
A 6 1 K	31/4738 (2006.01)	A 6 1 K	31/404	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/4738	
C 0 7 J	43/00 (2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 5 C
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	C 0 7 J	43/00	
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/7008 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
		A 6 1 K	31/7008	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL
,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V
N,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ロー, フィリップ, エス.

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6, ウエスト ラファイエット, ファーム リッジ ロー
ド 5 8 5 0

(72)発明者 アルファー, ラミ, エー.

アメリカ合衆国 インディアナ州 4 7 9 0 6, ウエスト ラファイエット, アーノルド ドライヴ
2 2 4

F ターム (参考)

4C076 AA95 CC04 CC07 CC26 CC27 CC41 EE59
4C084 AA22 NA05 ZB021 ZB091 ZB111 ZB211 ZB261 ZB262 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC13 CB05 DA10 EA02 MA01 MA02
MA03 NA05 ZB02 ZB09 ZB11 ZB21 ZB26 ZC75
4C091 AA01 BB03 BB05 CC01 DD01 EE07 FF01 GG01 HH03 JJ03
KK12 LL01 MM03 NN04 PA03 PA05 PA09 PB02 QQ01 RR08