(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7551060号
(P7551060)

(45)発行日　令和6年9月17日(2024.9.17)

(24)登録日　令和6年9月6日(2024.9.6)

(51)国際特許分類

Ａ６１Ｋ　47/60　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/60
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/00
Ａ６１Ｐ　35/02　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/02
Ａ６１Ｐ　35/04　(2006.01)	Ａ６１Ｐ	35/04
Ａ６１Ｋ　47/68　(2017.01)	Ａ６１Ｋ	47/68

ＦＩ

請求項の数　13　（全143頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-559800(P2021-559800)
(86)(22)出願日　令和2年4月10日(2020.4.10)
(65)公表番号　特表2022-526651(P2022-526651A)
(43)公表日　令和4年5月25日(2022.5.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/027758
(87)国際公開番号　WO2020/210694
(87)国際公開日　令和2年10月15日(2020.10.15)
審査請求日　令和5年4月10日(2023.4.10)
(31)優先権主張番号　62/832,728
(32)優先日　平成31年4月11日(2019.4.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/877,160
(32)優先日　令和1年7月22日(2019.7.22)
最終頁に続く

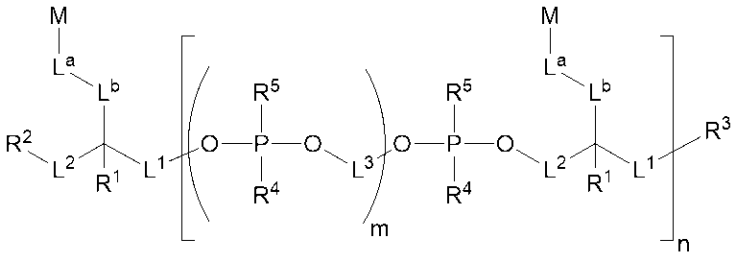
(73)特許権者　000002185
ソニーグループ株式会社
東京都港区港南１丁目７番１号
(74)代理人　100092093
弁理士　辻居 幸一
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100123777
弁理士　市川 さつき
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
(72)発明者　マトライ トレイシー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８２９６ スノホミッシュ セブンティエイス アヴェニュー サウスイースト １５２３３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　プログラム可能なポリマー薬

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

以下の構造（Ｉ）を有する化合物：



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体（式中、

Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能でないリンカーであり、ただし、少なくとも１つの出現するL^aおよびL^bが、合わせると４つを超える炭素を含むということを条件とし、

L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

L^3は、出現毎に独立して、長さが３原子を超えるヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、およびヘテロアルキニレンリンカーのヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択され、

R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、

R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、またはＮ（R^6）$_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、

R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、

R_aは、ＯまたはＳであり、

R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、

R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、

R_dは対イオンであり、

Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、

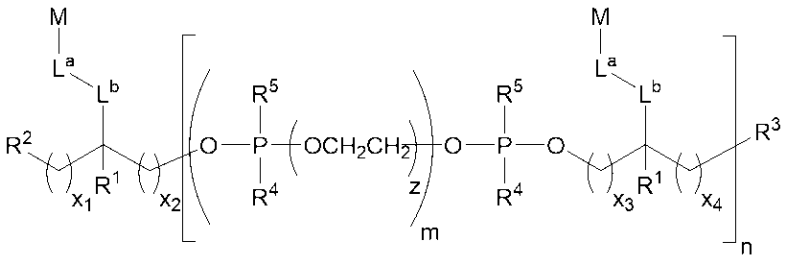
Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、

ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、

ｎは１以上の整数である）。

【請求項２】

L^3が、ポリエチレンオキシドであり、化合物が以下の構造（ＩＢ）：



(IB)

（式中、

ｚは、２～３０の整数であり、

x^1およびx^2は、それぞれ独立して０～６の整数であり、

x^3およびx^4は、出現毎に独立して、０～６の整数である）

を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ａ）ｚが３～６の整数であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、

Ｂ）ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して２２～２７の整数である、

Ｃ）ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して４４～５４の整数である、

Ｄ）ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して３であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、又は

Ｅ）ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して６であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

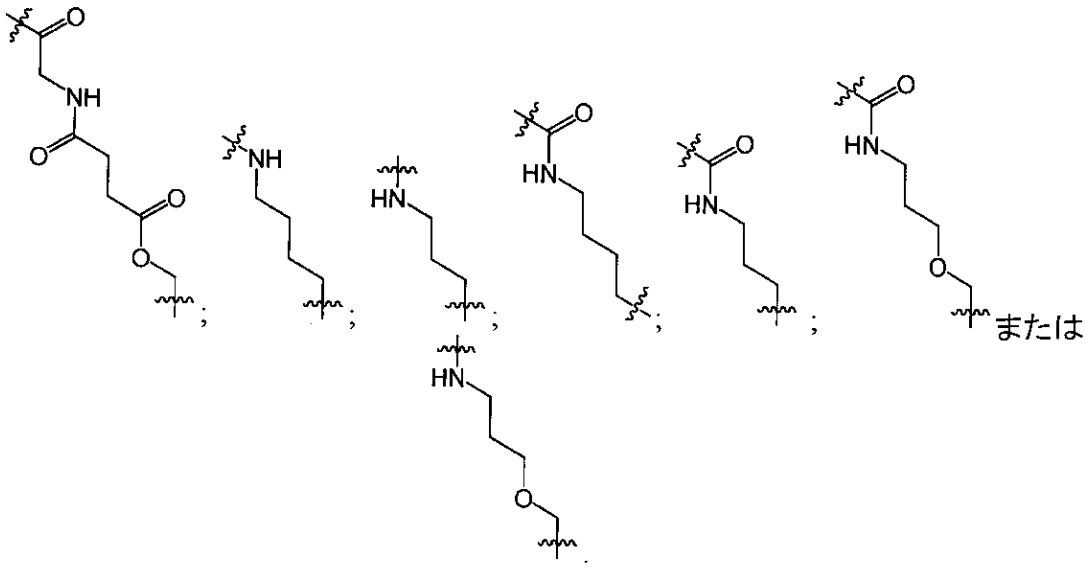
出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、アミド結合、エステル結合、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ヒドラゾン、アミノ酸配列、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５】

Ｌ^{a}が、ソルターゼ酵素によって認識されるアミノ酸配列を含み、ここで、アミノ酸配列が、Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｘ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙであり、Ｘは任意のアミノ酸残基である、請求項４に記載の化合物。

【請求項６】

Ａ）出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、以下の構造：



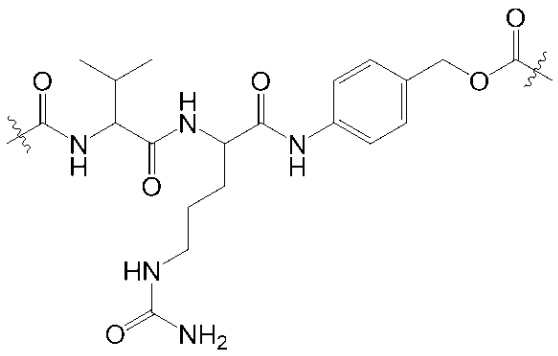
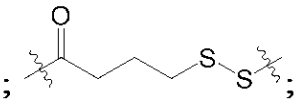
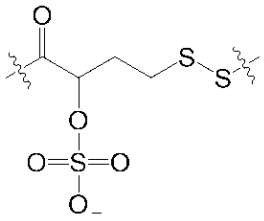
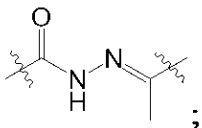
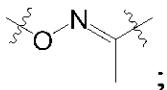
のうちの１つを含む、

Ｂ）出現するＬの少なくとも１つが、以下の構造：

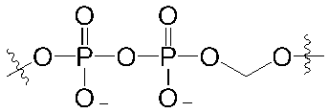
を含む、

Ｃ）出現するＬの少なくとも１つが、１つまたは複数のアミノ酸残基を含み、ここで、出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、バリンを含む、又は

Ｄ）出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、以下の構造：


;

;

;

;

;

又は

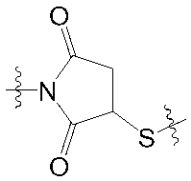


のうちの１つを含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項７】

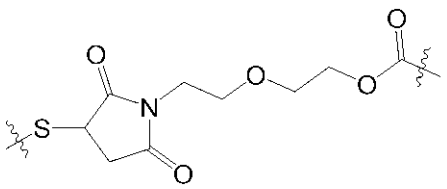
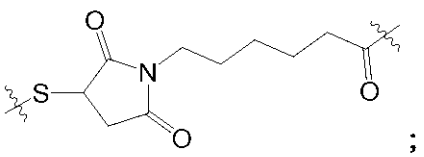
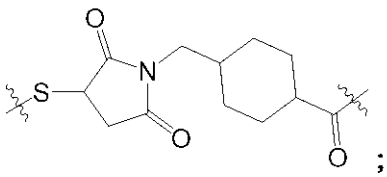
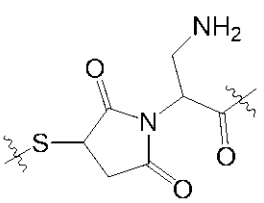
Ａ）出現するＬ^{b}の少なくとも１つが、チオエーテル結合を含む、

Ｂ）出現するＬ^{b}の少なくとも１つが、以下の構造：

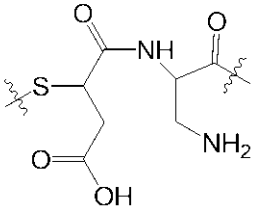


を含む、又は

Ｃ）出現するＬ^{b}の少なくとも１つが、以下の構造：

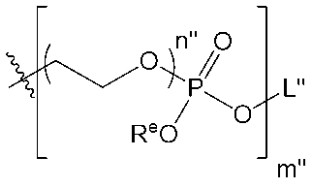

;

;

;


または



のうちの１つを含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項８】
Ｌ’が、以下の構造：

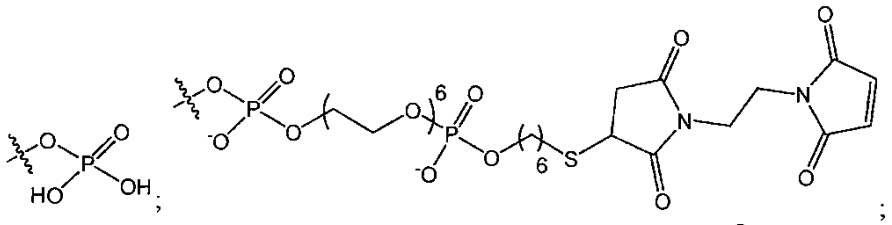


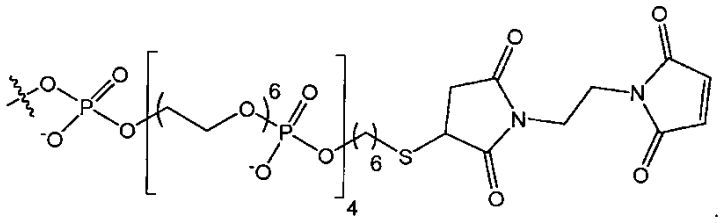
（式中、
ｍ”およびｎ”は、独立して、１～１０の整数であり、
R^eは、Ｈ、電子対または対イオンであり、及び
Ｌ”は、標的指向性部分または標的指向性部分への連結基である）
を有する、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】
Ａ）標的指向性部分が、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、または細胞表面受容体アゴニストであり、ここで、前記抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、または細胞表面受容体アゴニストが、表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である、又は
Ｂ）標的指向性部分が、モノクローナル抗体であり、ここで、前記モノクローナル抗体が、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アビバクタム、バシリキシマブ、ベンラリズマブ、ベズロトクスマブ、ブリナツモマブ、ブロダルマブ、ブロスマブ、カナキヌマブ、カプラシズマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、デュピルマブ、エクリズマブ、エミシズマブ、エレヌマブ、エボロクマブ、フレマネズマブ、ガルカネズマブ、ゴリムマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イダルシズマブ、インフリキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ラナデルマブ、ロキベトマブ、メポリズマブ、ナタリズマブ、オビルトキサキシマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レスリズマブ、ラムシルマブ（Ｒｍａｂ）、ロベリズマブ、ルプリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、チオマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８）、アセリズマブ、アトロリムマブ、バピネウズマブ、ＢＣＤ－１００、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ビルタミマブ、ブレセルマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロルシズマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、セデリズマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、ＣＲ６２６１、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、デパツキシズマブ、マフォドチン、デルロツキシマブビオチン、デザミズマブ、ディリダブマブ、ドマグロズマブ、デュシギツマブ、エクロメキシマブ、エドバコマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エノキズマブ、エプチネズマブ、エリズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エクスビビルマブ、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファリシマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォラビルマブ、フロボシマブ、フルラヌマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲボキズマブ、ギムシルマブ、ゴミリキシマブ、ゴスラネマブ、イアナルマブ、インクラクマブ、イノリモマブ、Ｉｏｍａｂ－Ｂ、ケリキシマブ、ランパリズマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レンベルビマブ（Ｌｅｎｖｅｒｖｉｍａｂ）、レルデリムマブ、レトリズマブ、リビビルマブ、リゲリズマブ、ロデルシズマブ、ルリズマブペゴル、マルスタシマブ、マブリリムマブ、メテリムマブ、ミリキズマブ、モタビズマブ、ムロモナブＣＤ３、ネバクマブ、ネモリズマブ、ＮＥＯＤ００１、ニルセビマブ、オデュリモマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、ＯＭＳ７２１、オピシヌマブ、オル

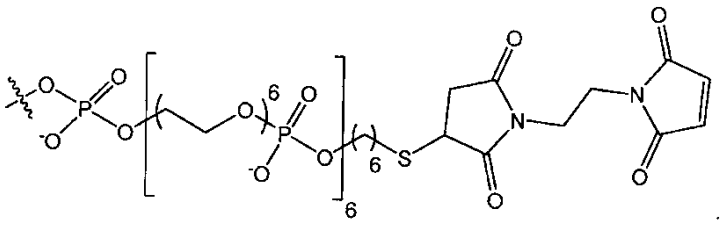
チクマブ、オテリキシズマブ、オチリマブ、オクセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パノバクマブ、パスコリズマブ、パテクリズマブ、ＰＤＲ００１、ペラキズマブ、ペキセリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プラシネズマブ、プリリキシマブ、ＰＲＯ１４０、キリズマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラネベトマブ、ラバガリマブ、ラブリズマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レラトリマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、ロレヅマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ＳＡ２３７、サトラリズマブ、セビルマブ、ＳＨＰ６４７、シファリムマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソネプシズマブ、スパルタリズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、テフィバズマブ、テリモマブ アリトクス（Ｔｅｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）、テネリキシマブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テゼペルマブ、チブリズマブ、トラリズマブ、トラロキヌマブ、トレボグルマブ、ツビルマブ、ウロクプルマブ（Ｕｌｏｃｕｐｌｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ、バリサクマブ、ベパリモマブ（Ｖｅｐａｌｉｍｏｍａｂ）、ベセンクマブ（Ｖｅｓｅｎｃｕｍａｂ）、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ゾリモマブ アリトクス（Ｚｏｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、ブレンツキシマブ、ボルセツズマブ、ロルボツズマブ、カンツズマブ、ビバツズマブ、イノツズマブ、またはバダスツキシマブである、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。

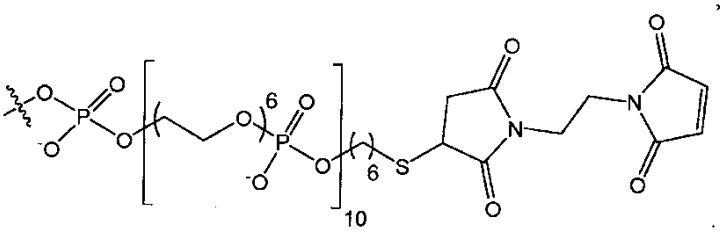
【請求項１０】

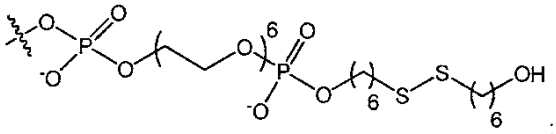
Ａ）R^2またはR^3が、以下の構造：

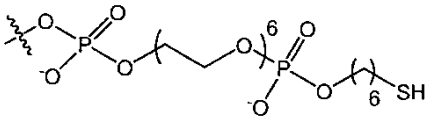

;

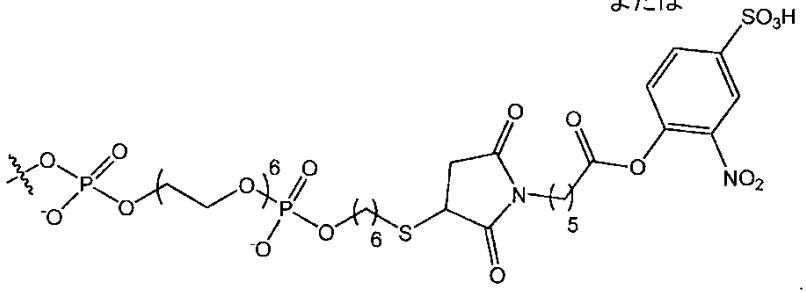

;


;


;

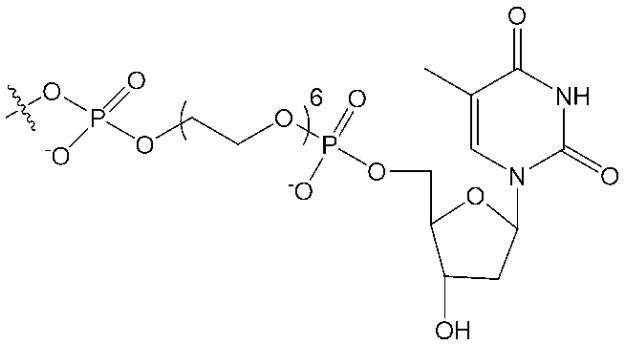

;


または

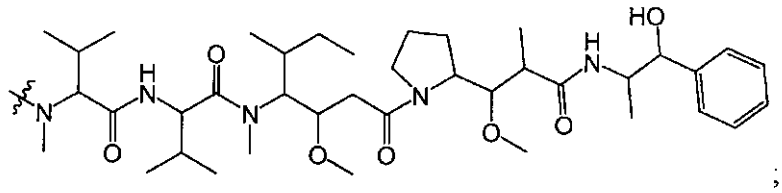

.

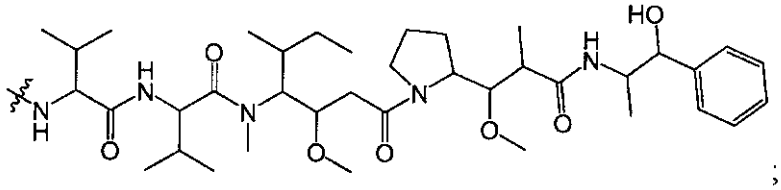
のうちの１つを含む、又は

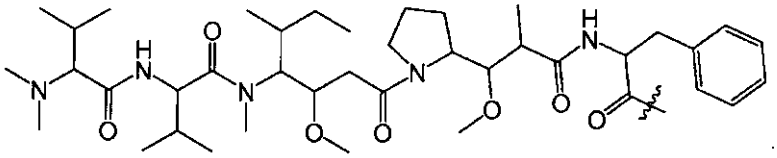
Ｂ）Ｒ^{3}が、以下の構造：

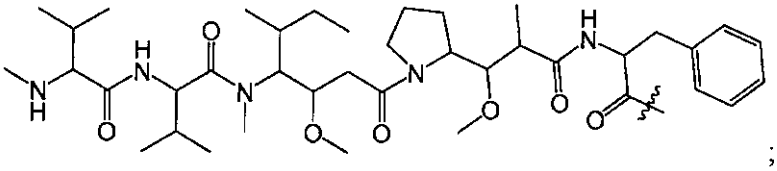


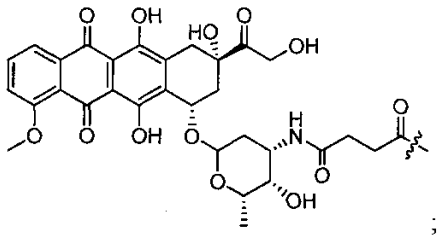
を有する、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ａ）出現するｍの少なくとも１つが、１～１５の整数である、
Ｂ）出現するｍの少なくとも１つが、１～１０の整数である、
Ｃ）出現するｍの少なくとも１つが、１～５の整数である、
Ｄ）ｍが、出現毎に、１～１５の整数である、
Ｅ）ｍが、出現毎に、１～１０の整数である、
Ｆ）ｍが、出現毎に、１～５の整数である、
Ｇ）ｎが、１～１００の整数である、又は
Ｈ）ｎが、１～１０の整数である、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
Ａ）出現するＭの少なくとも１つが、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である、
Ｂ）出現するＭの少なくとも１つが、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、またはアルキル化剤である、
Ｃ）出現するＭの少なくとも１つが、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パクリタキソール（ｐａｃｉｌｔａｘｏｌ）、ＳＮ－３８、カリケアマイシン、アントラマイシン、アベイマイシン、チカマイシン、ＤＣ－８１、マゼトラマイシン、ネオトラマイシンＡ、ネオトラマイシンＢ、ポロトラマイシン、プロトラカルシン、シバノマイシン、シビロマイシン、トママイシン、メルタンシン、エムタンシン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、およびルビテカンからなる群から選択される、又は
Ｄ）出現するＭの少なくとも１つが、以下の構造：

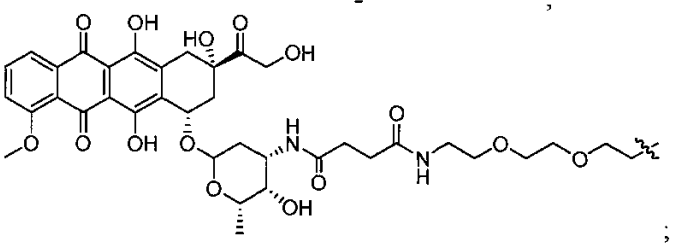

;

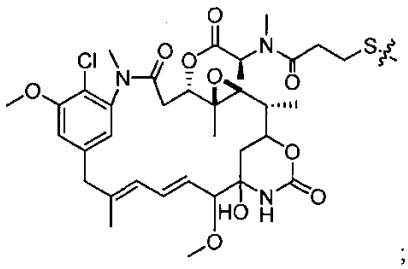

;

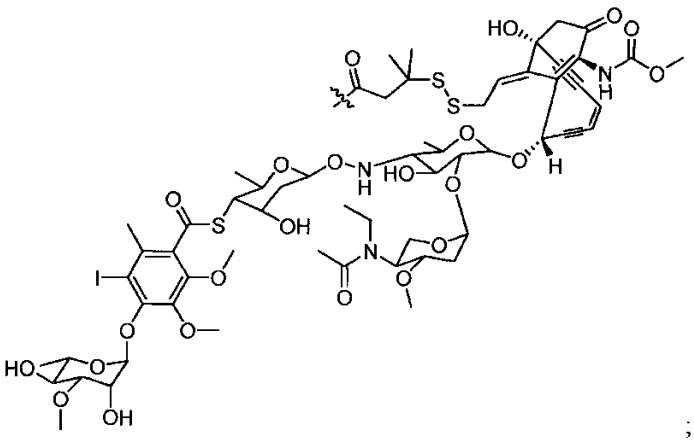

;

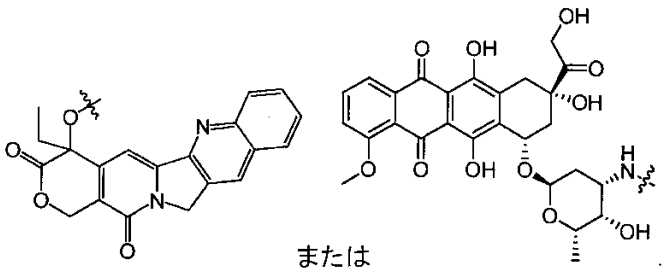

;


;


;


;

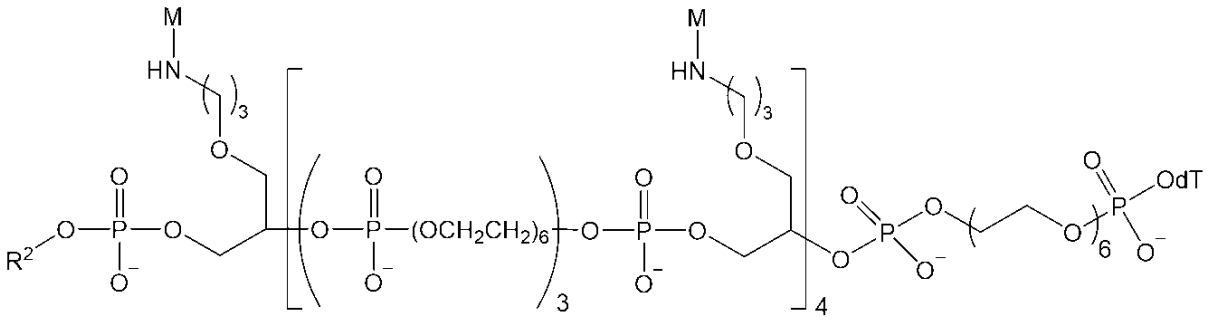

;


または

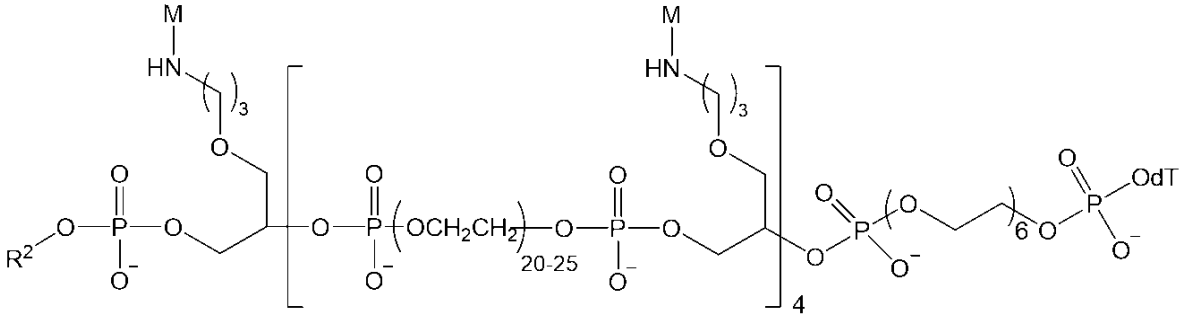
のうちの１つを有する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１３】

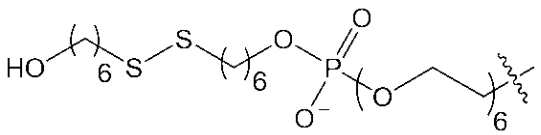
以下の構造の一つ：



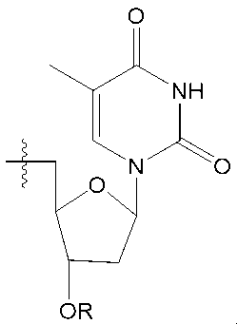
又は



であり、ここでＭは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、Ｒ^{2}は、



であり；及び
ｄＴは、以下の構造：



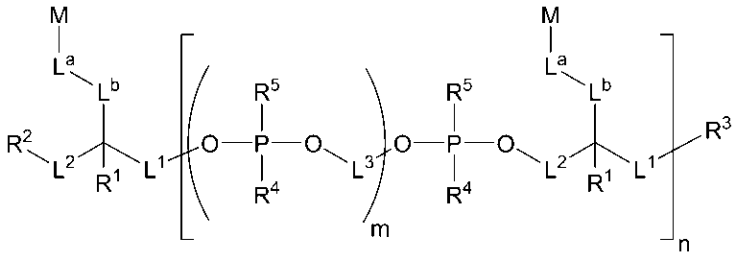
（式中、Ｒは水素又は直接結合）である、
化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本開示の実施形態は、間隔基を有する二量体であり生物学的に活性なポリマー化合物、ならびにその調製方法および様々な治療方法における使用方法を一般に対象とする。
【背景技術】

【０００２】
標的化薬物コンジュゲートは、例えば化学療法とは異なり、標的細胞に薬物を送達し、オフターゲット活性はほとんどまたはまったくない。通常、標的化薬物コンジュゲートは、生物学的に活性なペイロードまたは薬物に連結されている標的指向性分子を含む。コンジュゲートは、固有の標的能力と生物学的に活性な薬物の治療有効性とを組み合わせることにより、意図する標的だけに薬物を送達し、潜在的な副作用を最小化することができる。
抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、例えばがん処置に特に関心がもたれる標的化薬物コンジュゲートのクラスの１つである。ＡＤＣは、モノクローナル抗体の標的指向性特徴と、細胞毒性剤のがん死滅能とを組み合わせて、他の化学療法剤よりもいくつかの利点を有する治療を実現する。しかし、ＡＤＣ構築の複雑さ、具体的には、抗体と薬物との間の化学リンカーに関わる難題により、新規かつ有効な治療剤の開発はかなり困難である。最初のＡＤＣは、２００１年に承認されたが、次のＡＤＣが承認されるまでに、ほとんど１０年間が費やされた。現時点において、Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標）、Ｂｅｓｐｏｎｓａ（登録商標）、Ｅｎｈｅｒｔｕ（登録商標）、Ｍｙｌｏｔａｒｇ（登録商標）、Ｐａｄｃｅｖ（登録商標）、Ｐｏｌｉｖｙ（登録商標）、およびＫａｄｃｙｌａ（登録商標）しか、世界中で市販されていない（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標）は、中国でしか承認されてない）。
したがって、高い治療指数を有する強力な標的化薬物コンジュゲートが当分野において必要とされている。本開示は、この必要性に応え、さらなる関連する利点を実現する。

【発明の概要】

【０００３】
手短に述べると、本開示の実施形態は、インビボでの生物学的に活性な部分の送達に有用な化合物を一般に対象とする。具体例としては、腫瘍細胞などの標的への選択的送達を可能にする蛍光色素および／または着色色素を含んでもよい標的化薬物コンジュゲートが挙げられる。そのような分子を調製するための方法および試薬、ならびにそれを必要とする患者に治療処置を提供するための該分子の使用も記載されている。
現在開示されている化合物の実施形態は、リンカー（例えば、「L^a」および／または「L^b」）によって共通の骨格に共有結合により連結されている１つまたは複数の生物学的に活性な部分を含む。さらに、本明細書に記載されているある種の実施形態は、同一化合物内に複数の生物学的に活性な部分を有する化合物を提供し、標的指向性部分をさらに含んでもよい。生物学的部分は、同一であっても異なっていてもよく、したがって、単一化合物の投与による単一薬剤または併用処置が可能になる。
一実施形態では、以下の構造（Ｉ）を有する化合物：

【０００４】
【化１】



(I)

または、立体異性体、互変異性体もしくはその塩が提供される（式中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、L^a、L^b、L^1、L^2、L^3、Ｍ、ｍおよびｎは、本明細書で定義されている通りである）。構造（Ｉ）の化合物は、様々な処置法の治療剤としての使用を含めた、いくつかの用途における利用が見出される。

【０００５】
さらに別の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物および薬学的に許容される担体を含む組

成物が提供される。
別の実施形態では、それを必要とする対象に、治療有効量の構造（Ｉ）の化合物または構造（Ｉ）の化合物を含む組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、Ｍはそれぞれ、独立して、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、方法が提供される。
本開示のこれらの態様および他の態様が、以下の詳細説明を参照すると明白になろう。
【発明を実施するための形態】
【０００６】
以下の記載において、ある種の具体的な詳細は、本開示の様々な実施形態の完全な理解をもたらすために記載されている。しかし、当業者は、これらの詳細なしに本開示が行われ得ることを理解しているであろう。
文脈上異なる解釈を要する場合を除き、本明細書および特許請求の範囲の全体を通して、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などのその変化形は、オープンな包括的な意味で、すなわち、「以下に限定されないが、含む」として解釈されるべきである。
【０００７】
本明細書全体を参照して、「一実施形態」または「実施形態」という場合、これらの実施形態に関連して記載されている、特定の特徴、構造または性質が、本開示の少なくとも１つの実施形態に含まれていることを意味する。したがって、本明細書の全体にわたる様々な位置における、「一実施形態では」または「実施形態では」という言い回しの出現は、すべてが、同じ実施形態を必ずしも指すわけではない。さらに、具体的な特徴、構造または性質は、１つまたは複数の実施形態における、任意の好適な方法において組み合わされてもよい。
「アミノ」とは、－NH_2基を指す。
「カルボキシ」とは、－CO_2H基を指す。
「シアノ」とは、－ＣＮ基を指す。
「ホルミル」とは、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。
「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、－ＯＨ基を指す。
「イミノ」とは、＝ＮＨ基を指す。
「ニトロ」とは、－NO_2基を指す。
「オキソ」とは、＝Ｏ基を指す。
「スルフヒドリル」、「チオール」または「チオ」とは、－ＳＨ基を指す。
「チオキソ」とは、＝Ｓ基を指す。
「アルキル」とは、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子（C_1－C_{12}アルキル）、１～８個の炭素原子（C_1－C_8アルキル）または１～６個の炭素原子（C_1－C_6アルキル）を有する、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖状または分岐状の炭化水素鎖の基であって、単結合によって分子の残りに結合している炭化水素鎖の基、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどを指す。本明細書中において特に具体的に明記しない限り、アルキル基は、置換されていてもよい。
【０００８】
「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレン、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレン、プロピニレン、ｎ－ブチニレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、かつ単結合を介してラジカル基に結合している。分子の残りおよびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２つの炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキレンは、置換されていてもよい。

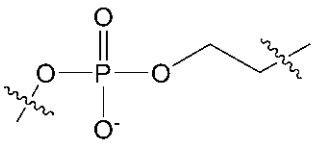
【０００９】
「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、２～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどを指す。アルケニレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に結合している。アルケニレン鎖の、分子の残りおよびラジカル基への結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルケニレンは置換されていてもよい。
「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどを指す。アルキニレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に結合している。アルキニレン鎖の、分子の残りおよびラジカル基への結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキニレンは、置換されていてもよい。
【００１０】
「アルキルエーテル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素結合が、炭素－酸素－炭素結合により置き換えられている、上で定義されている任意のアルキル基を指す。炭素－酸素－炭素結合は、末端（アルコキシ基中として）に存在していてもよく、または炭素－酸素－炭素結合は内部（すなわち、Ｃ－Ｏ－Ｃ）に存在していてもよい。アルキルエーテルは、少なくとも１つの炭素－酸素－炭素結合を含むが、１つ超で含むことがある。例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、アルキルエーテルの意味に含まれている。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、一部の実施形態では、アルキルエーテルは、アルコールまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cにより置換されており、R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。
「アルコキシ」とは、式－OR_aの基を指し、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したアルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルコキシ基は、置換されていてもよい。
「アルコキシアルキルエーテル」とは、式－OR_aR_bの基を指し、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したアルキレン基であり、Ｒｂは、本明細書で定義されているアルキルエーテル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルコキシアルキルエーテル基は、置換されていてもよく、例えば、アルコールまたは－ＯＰ（＝Ｒａ）（Ｒｂ）Ｒｃにより置換されていてもよく、Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。
【００１１】
「ヘテロアルキル」とは、アルキル基内、またはアルキル基の末端において、少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、Ｓｉ、Ｎ、Ｏ、ＰまたはＳ）を含む、上で定義したアルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキル基内に存在する（すなわち、ヘテロアルキルは、少なくとも１つの炭素－［ヘテロ原子］$_x$－炭素結合を含み、ｘは、１、２または３である）。他の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキル基の末端に存在し、したがって、該アルキル基を分子の残りに結合させる働きをし（例えば、Ｍ１－Ｈ－Ａ）、Ｍ１は、分子の一部であり、Ｈは、ヘテロ原子であり、Ａは、アルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルキル基は、置換されていてもよい。例示的なヘテロアルキル基には、ホスホジエステル結合などのリン－酸素結合を含んでもよい、エチレンオキシド（例えば、ポリエチレンオキシド）が含まれる。
「ヘテロアルコキシ」とは、式－OR_aの基を指し、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したヘテロアルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しな

い限り、ヘテロアルコキシ基は、置換されていてもよい。

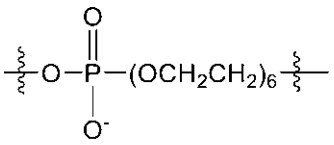
【００１２】

「ヘテロアルキレン」とは、アルキレン鎖内、またはアルキレン鎖の末端において、少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、Ｓｉ、Ｎ、Ｏ、ＰまたはＳ）を含む、上で定義したアルキレン基を指す。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキレン鎖内に存在する（すなわち、ヘテロアルキレンは、少なくとも１つの炭素－［ヘテロ原子］－炭素結合を含み、ｘは、１、２または３である）。他の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキレンの末端に存在し、該アルキレンを分子の残りに結合させるよう働く（例えば、Ｍ１－Ｈ－Ａ－Ｍ２、Ｍ１およびＭ２は、分子の一部であり、Ｈは、ヘテロ原子であり、Ａは、アルキレンである）。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルキレン基は、置換されていてもよい。例示的なヘテロアルキレン基には、エチレンオキシド（例えば、ポリエチレンオキシド）、ならびに以下に示す「Ｃ」、「ＨＥＧ」、および「ＰＥＧ　１Ｋ」連結基が含まれる：

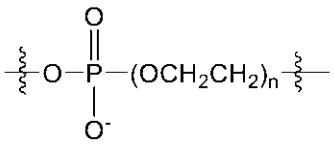
【化２】



″ Ｃリンカー ″



″ HEG リンカー ″

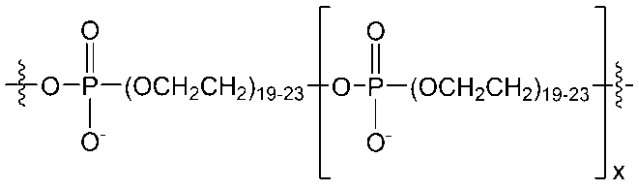


n = 11-28

″ PEG 1K リンカー ″

ヘテロアルキレンリンカーの様々な実施形態には、上記のＣリンカー、ＨＥＧリンカー、および／またはＰＥＧ　１Ｋリンカーの多量体が含まれる。ＰＥＧ　１Ｋリンカーの一部の実施形態では、ｎは１９～２５の範囲であり、例えば、ｎは、１９、２０、２１、２２、２３、２４、または２５である。多量体は、例えば、以下の構造：

【化３】



（式中、ｘは０または０より大きい整数であり、例えば、ｘは０～１００の範囲である（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０））を含んでもよい。

「ヘテロアルケニレン」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む、上で定義したヘテロアルキレンである。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルケニレン基は、置換されていてもよい。

「ヘテロアルキニレン」は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含む、ヘテロアルキレンである。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルキニレン基は、置換されていてもよい。

【００１３】

「ヘテロ原子リンカー」に関連する「ヘテロ原子」とは、１個または複数のヘテロ原子からなる、リンカー基を指す。例示的なヘテロ原子リンカーには、Ｓｉ、Ｏ、Ｎ、Ｐおよ

びＳからなる群から選択される単一原子、および複数のヘテロ原子、例えば、式－Ｐ（Ｏ$^-$）（＝Ｏ）Ｏ－または－ＯＰ（Ｏ$^-$）（＝Ｏ）Ｏ－および多量体、ならびにそれらの組合せを有するリンカーが含まれる。

「ホスフェート」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$_a$）Ｒ$_b$基（Ｒ$_a$は、ＯＨ、Ｏ$^-$またはＯＲ$_c$であり、Ｒ$_b$は、ＯＨ、Ｏ$^-$、ＯＲ$_c$である）、チオホスフェート基またはさらなるホスフェート基（Ｒ$_c$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）である）を指す。

【００１４】

「ホスホアルキル」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$_a$）Ｒ$_b$基を指し、Ｒ$_a$は、ＯＨ、Ｏ$^-$またはＯＲ$_c$であり、Ｒ$_b$は、－Ｏアルキルであり、Ｒ$_c$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ホスホアルキル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、ホスホアルキル基中の－Ｏアルキル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキルエーテル、または－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$、のうちの１つまたは複数により置換されていてもよく、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$およびＲ$_c$はそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

【００１５】

「ホスホアルキルエーテル」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$_a$）Ｒ$_b$基を指し、Ｒ$_a$は、ＯＨ、Ｏ$^-$またはＯＲ$_c$であり、Ｒ$_b$は、－Ｏアルキルエーテルであり、Ｒ$_c$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ホスホアルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、ホスホアルキルエーテル基の－Ｏアルキルエーテル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキルエーテル、または－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$、のうちの１つまたは複数により置換されていてもよく、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$およびＲ$_c$はそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

「チオホスフェート」とは、－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$基（Ｒ$_a$は、ＯまたはＳであり、Ｒ$_b$は、ＯＨ、Ｏ$^-$、Ｓ$^-$、ＯＲ$_d$またはＳＲ$_d$であり、Ｒ$_c$は、ＯＨ、ＳＨ、Ｏ$^-$、Ｓ$^-$、ＯＲ$_d$、ＳＲ$_d$、ホスフェート基またはさらなるチオホスフェート基であり、Ｒ$_d$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）であり、ただし、ｉ）Ｒ$_a$はＳであり、ｉｉ）Ｒ$_b$はＳ$^-$またはＳＲ$_d$であり、ｉｉｉ）Ｒ$_c$は、ＳＨ、Ｓ$^-$またはＳＲ$_d$であり、またはｉｖ）ｉ）、ｉｉ）および／またはｉｉｉ）の組合せであることを条件とする）を指す。

【００１６】

「チオホスホアルキル」とは、－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$基を指し、Ｒ$_a$は、ＯまたはＳであり、Ｒ$_b$は、ＯＨ、Ｏ$^-$、Ｓ$^-$、ＯＲ$_d$またはＳＲ$_d$であり、Ｒ$_c$は、－Ｏアルキルであり、Ｒ$_d$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）であり、ただし、ｉ）Ｒ$_a$はＳであり、ｉｉ）Ｒ$_b$は、Ｓ$^-$またはＳＲ$_d$であり、またはｉｉｉ）Ｒ$_a$はＳであり、Ｒ$_b$は、Ｓ$^-$またはＳＲ$_d$であることを条件とする。本明細書において特に具体的に明記しない限り、チオホスホアルキル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、チオホスホアルキル基中の－Ｏアルキル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキルエーテル、または－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$、のうちの１つまたは複数により置換されていてもよく、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$およびＲ$_c$はそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

【００１７】

「チオホスホアルキルエーテル」とは、－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$基を指し、Ｒ$_a$は、ＯまたはＳであり、Ｒ$_b$は、ＯＨ、Ｏ$^-$、Ｓ$^-$、ＯＲ$_d$またはＳＲ$_d$であり、Ｒ$_c$は、－Ｏアルキルエーテルであり、Ｒ$_d$は、対イオン（例えば、Ｎａ$^+$など）であり、ただし、ｉ）Ｒ$_a$は、Ｓであり、ｉｉ）Ｒ$_b$は、Ｓ$^-$またはＳＲ$_d$であり、またはｉｉｉ）Ｒ$_a$は、Ｓであり、Ｒ$_b$は、Ｓ$^-$またはＳＲ$_d$であることを条件とする。本明細書において特に具体的に明記しない

限り、チオホスホアルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、チオホスホアルキル基の－Ｏアルキルエーテル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキルエーテル、または－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、のうちの１つまたは複数により置換されていてもよく、R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

【００１８】

「炭素環式」とは、３～１８個の炭素原子を含む、安定な３～１８員の芳香族環または非芳香族環を指す。本明細書において特に具体的に明記しない限り、炭素環式環は、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系とすることができ、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、部分飽和または完全飽和であってもよい。非芳香族カルボシクリルラジカルには、シクロアルキルが含まれる一方、芳香族カルボシクリルラジカルには、アリールが含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、炭素環式基は、置換されていてもよい。

「シクロアルキル」とは、安定な非芳香族単環式環または多環式炭素環式環を指し、これらは、３～１５個の炭素原子を有する、好ましくは３～１０個の炭素原子を有する、飽和もしくは不飽和な縮合環系または架橋環系であって、単結合によって分子の残りに結合している、縮合環系または架橋環系を含んでもよい。単環式シクロカルキル（ｃｙｃｌｏｃａｌｋｙｌ）には、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。多環式シクロアルキルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ－［２．２．１］ヘプタニルなどが含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、シクロアルキル基は置換されていてもよい。

【００１９】

「アリール」は、少なくとも１つの炭素環式芳香族環を含む環系を指す。一部の実施形態では、アリールは、６～１８個の炭素原子を含む。アリール環は、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系であってもよく、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよい。アリールには、以下に限定されないが、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレンから誘導されるアリールが含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アリール基は、置換されていてもよい。

【００２０】

「複素環式」は、１～１２個の炭素原子、ならびに窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子を含む、安定な３～１８員の芳香族環または非芳香族環を指す。本明細書において特に具体的に明記しない限り、複素環式環は、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系であってもよく、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、複素環式環中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は、四級化されていてもよく、複素環式環は、部分飽和または完全飽和であってもよい。芳香族複素環式環の例は、ヘテロアリールの定義において、以下に列挙されている（すなわち、ヘテロアリールは、複素環式のサブセットである）。非芳香族複素環式環の例には、以下に限定されないが、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピラゾロピリミジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジナニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、および１

，１－ジオキソ－チオモルホリニルが含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、複素環式基は、置換されていてもよい。

【００２１】

「ヘテロアリール」とは、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子、および少なくとも１つの芳香族環を含む、５～１４員の環系を指す。本開示のある種の実施形態の目的のため、ヘテロアリールラジカルは、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系であってもよく、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は、四級化されていてもよい。例には、以下に限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、プリルイミジノニル、ピリダジニル、ピロリル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－オニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアリール基は、置換されていてもよい。

【００２２】

「縮合した」とは、少なくとも２つの環を含む環系を指し、この２つの環は、少なくとも１個の共通した環原子、例えば、２つの共通した環原子を共有する。縮合環が、ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環である場合、共通環原子は、炭素または窒素とすることができる。縮合環は、二環式、三環式、四環式（ｔｅｒｔｒａｃｙｃｌｉｃ）などを含む。

【００２３】

本明細書に使用されている用語「置換されている」は、上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレン、アルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、ホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキル、チオホスホアルキルエーテル、炭素環式、シクロアルキル、アリール、複素環式および／またはヘテロアリール）のいずれかを意味し、少なくとも１個の水素原子（例えば、１個、２個、３個またはすべての水素原子）が、以下に限定されないが：Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基およびエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、Ｎ－オキシド、イミドおよびエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシ

リル基、アルキルジアリールシリル基およびトリアリールシリル基などの基中のケイ素原子；および様々な他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子への結合によって置き換えられている。「置換されている」はまた、１個または複数の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基中の酸素、およびイミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子への高次結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。例えば、「置換されている」には、１個または複数の水素原子が、－NR_gR_h、－NR_gC（＝Ｏ）R_h、－NR_gC（＝Ｏ）NR_gR_h、－NR_gC（＝Ｏ）OR_h、－$NR_gSO_2R_h$、－ＯＣ（＝Ｏ）NR_gR_h、－OR_g、－SR_g、－SOR_g、－SO_2R_g、－OSO_2R_g、－SO_2OR_g、＝NSO_2R_gおよび－$SO_2NR_gR_h$によって置き換えられている上記の基のいずれかが含まれる。「置換されている」はまた、１個または複数の水素原子が、－Ｃ（＝Ｏ）R_g、－Ｃ（＝Ｏ）OR_g、－Ｃ（＝Ｏ）NR_gR_h、－$CH_2SO_2R_g$、－$CH_2SO_2NR_gR_h$によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。上述において、R_gおよびR_hは、同一であるかまたは異なっており、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキルである。「置換されている」は、１個または複数の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキル基への結合によって置き換えられている、上記の基のいずれかをさらに意味する。一部の実施形態では、任意選択の置換基は、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。さらに、上述の置換基のいずれかはまた、上述の置換基のうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

【００２４】

「コンジュゲーション」または「バイオコンジュゲーション」とは、２つの分子間の安定な共有結合を形成する化学戦略を指す。用語「バイオコンジュゲーション」は、分子の１つが生体分子（例えば、抗体）である場合に、一般に使用される。このような戦略に由来する生成物または化合物が、コンジュゲートである、コンジュゲートされている、または文法的等価の言い回しである。

「蛍光」とは、特定の周波数の光を吸収して、異なる周波数の光を発光することが可能な分子を指す。蛍光は、当業者に周知である。

「有色の」とは、有色スペクトル（すなわち、赤色、黄色、青色など）内の光を吸収する分子を指す。

「リンカー」とは、炭素、酸素、窒素、硫黄、リンおよびそれらの組合せなどの少なくとも１個の原子の連続鎖であって、分子のある部分を同一分子の別の部分に、または異なる分子に、部分または固体支持体（例えば、マイクロ粒子）に連結させる連続鎖を指す。リンカーは、イオン性相互作用または水素結合相互作用などの、共有結合または他の手段を介して分子に結合することができる。

【００２５】

用語「生体分子」とは、核酸、炭水化物、アミノ酸、ポリペプチド、グリコタンパク質、ホルモン、アプタマーおよびそれらの混合物を含めた、様々な生体物質のいずれかを指す。より詳細には、用語は、非限定的に、ＲＮＡ、ＤＮＡ、オリゴヌクレオチド、修飾または誘導化ヌクレオチド、酵素、受容体、プリオン、受容体リガンド（ホルモンを含む）、抗体、抗原および毒素、ならびに細菌、ウイルス、血液細胞および組織細胞を含むことが意図されている。本開示の一部の実施形態では、例示的なコンジュゲート（例えば、構造（Ｉ）の化合物に連結した生体分子を有する構造（Ｉ）の化合物）は、本明細書にさらに記載されている通り、生体分子上のアミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはスルフヒ

ドリル基などの任意の利用可能な原子または官能基を介して、生体分子の化合物への結合を可能にする反応性基を有する上記の化合物に生体分子を接触させることによって調製される。

【００２６】

「反応性基」は、例えば、置換、酸化、還元、付加または環化付加反応によって、第２の反応性基（例えば、「相補性反応性基」）と反応して、１つまたは複数の共有結合を形成することが可能な部分である。例示的な反応性基が、表１に提示されており、例えば、求核剤、求電子剤、ジエン、求ジエン体、アルデヒド、オキシム、ヒドラゾン、アルキン、アミン、アジド、アシルアジド、アシルハライド、ニトリル、ニトロン、スルフヒドリル、ジスルフィド、ハロゲン化スルホニル、イソチオシアネート、イミドエステル、活性化エステル、ケトン、α，β－不飽和カルボニル、アルケン、マレイミド、α－ハロアミド、エポキシド、アジリジン、テトラジン、テトラゾール、ホスフィン、ビオチン、チイランなどを含む。

「固体支持体」とは、分子の固定相支持体に関して、当分野で公知の任意の固体基材を指し、例えば、「マイクロ粒子」とは、以下に限定されないが、ガラス製ビーズ、磁気ビーズ、ポリマー製ビーズ、非ポリマー製ビーズなどを含めた、本開示の化合物への結合に有用ないくつかの小型粒子のいずれかを指す。ある種の実施形態では、マイクロ粒子はポリスチレン製ビーズを含む。

「固体支持体残基」とは、分子が固体支持体から開裂されると、分子に結合した状態のままである官能基を指す。固体支持体残基は、当分野で公知であり、固体支持体の構造、および分子を固体支持体に連結する基に基づいて容易に誘導体化され得る。

【００２７】

「標的指向性部分」とは、腫瘍細胞抗原などの特定の標的に選択的に結合するか、またはこれと会合する部分である。「選択的に」結合するまたは会合するとは、標的指向性部分が、他の標的に比べて所望の標的と優先的に会合する、またはこれに結合することを意味する。例えば、選択的結合とは、一部の実施形態では、他の標的に比べて所望の標的と少なくとも１．５倍、２倍、３倍、４倍、５倍、６倍、７倍、８倍、９倍、１０倍、２０倍、３０倍、４０倍、５０倍、６０倍、７０倍、８０倍、９０倍、または少なくとも１００倍多く会合する、またはこれに結合する標的指向性部分または該標的指向性部分を含むコンジュゲートを意味する。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、この化合物を腫瘍細胞抗原などの所望の標的に選択的に結合または会合させる目的のための標的指向性部分への連結基を含み、こうして、生物活性部分の標的化送達が可能になる。例示的な標的指向性部分は、以下に限定されないが、抗体、抗原、核酸配列、酵素、タンパク質、細胞表面受容体アンタゴニスト、または細胞表面受容体アゴニストなどを含む。一部の実施形態では、標的指向性部分は、細胞表面または細胞中の標的特徴、例えば細胞膜表面または他の細胞構造表面の標的特徴に選択的に結合または会合する、抗体などの部分であり、こうして目的の細胞またはその内部に生物活性部分を送達することが可能となる。所望の生物学的標的に選択的に結合または会合する低分子は、ある種の実施形態における標的指向性部分としても企図される。当業者は、様々な実施形態において有用な他の生物学的標的、および対応する標的指向性部分を理解しているであろう。

【００２８】

「生理的に開裂可能なリンカー」とは、生物または細胞系のインビボまたはインビトロ環境に存在している間に、規定の方法で分裂または分離されて、２つ以上の個別の分子をもたらすことができる分子連結基を指す。一般に、このような開裂事象または切断事象を含む生理的条件は、約２０～４０℃の範囲の温度、約１ａｔｍ（１０１ｋＰａまたは１４．７ｐｓｉ）の大気圧、約６～８のｐＨ、約１～２０ｍＭのグルコース濃度、大気酸素濃度および地球の重力を含むことができる。一部の実施形態では、生理的条件は、酵素条件（すなわち、酵素による開裂）を含む。結合開裂または切断は、均質開裂または不均質開裂とすることができる。

【００２９】

本明細書において開示されている実施形態はまた、１個または複数の原子が異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられることによって同位体標識されている、構造（Ｉ）のすべての化合物を包含することが意図されている。開示化合物に組み込むことが可能な同位体の例には、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉおよび^{125}Ｉなどの水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体を含む。

構造（Ｉ）の同位体標識化合物は、一般に、当業者に公知の従来技法により、または以下において、および以前に使用された非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する以下の実施例に記載されているものに類似した方法によって一般に調製され得る。

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度の程度となるまでの単離、および有効な治療剤への製剤化の間に分解しない（ｓｕｒｖｉｖｅ）ほど十分に頑強な化合物を示すことが意図されている。

【００３０】

「任意選択の（Ｏｐｔｉｏｎａｌ）」または「してもよい（ｏｐｔｉｏｎａｌｌｙ）」は、その後に記載されている事象または状況が発生することがあるか、または発生しないことがあること、およびこの記載が、前記事象または状況が起こる場合、およびそれが起こらない場合を含むことを意味する。例えば、「置換されていてもよいアルキル」は、このアルキル基が置換されていてもよいこと、または置換されていなくてもよいこと、およびこの記載は置換アルキル基と置換基を有していないアルキル基の両方を含むことを意味する。

「塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。

【００３１】

「酸付加塩」とは、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および以下に限定されないが、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、シヨウノウ酸、カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ニスルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、粘膜酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、２－オキソ－グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン－１，５－ニスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、４－アミノサルチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの有機酸と共に形成される塩を指す。

【００３２】

「塩基付加塩」とは、無機塩基または有機塩基の遊離酸への付加から調製される塩を指す。無機塩基に由来する塩には、以下に限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが含まれる。有機塩基に由来する塩には、以下に限定されないが、一級、二級および三級アミン、および天然の置換アミンを含めた置換アミン、環式アミンの塩、ならびにアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、２－ジメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩基性イオン交換樹脂が含まれる。特に

、好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

【００３３】

結晶化は、本明細書において記載されている化合物の溶媒和物を生じることがある。本開示の実施形態は、記載されている化合物の溶媒和物のすべてを含む。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」とは、本開示の化合物の１つまたは複数の分子と１つまたは複数の溶媒分子を含む凝集物を指す。溶媒は水であってもよく、この場合、溶媒和物は水和物とすることができる。代替的に、溶媒は、有機溶媒であってもよい。したがって、本開示の化合物は、一水和物、二水和物、ヘミ水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物など、ならびに対応する溶媒和物形態を含めた、水和物として存在することがある。本開示の化合物は、真の溶媒和物であってもよい一方、他の場合では、本開示の化合物は、単に偶発的な水または別の溶媒を単に保持することがあるか、または水とある偶発的な溶媒との混合物となることがある。

【００３４】

本開示の化合物（例えば、構造Ｉの化合物）の実施形態、またはその塩、互変異性体もしくは溶媒和物は、１個または複数の立体中心を含有してもよく、したがって、絶対立体化学に関して、（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－、またはアミノ酸の場合、（Ｄ）－もしくは（Ｌ）－と定義され得る鏡像異性体、ジアステレオマーおよび他の立体異性体が生じることがある。本開示の実施形態は、すべてのこのような可能な異性体、ならびにそのラセミ体および光学的に純粋な形態を含むことが意図されている。光学活性な（＋）および（－）、（Ｒ）－および（Ｓ）－、または（Ｄ）－および（Ｌ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができるか、または従来の技法、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶化を使用して分割することができる。個々の鏡像異性体の調製／単離に関する従来の技法には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラルな高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用するラセミ体（または、塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。本明細書において記載されている化合物が、オレフィン性二重結合、または幾何対称性を生じる他の特徴を含有する場合、特に指定しない限り、この化合物は、ＥおよびＺ幾何異性体を含むことが意図されている。同様に、互変異性体のすべてが含まれることがやはり意図されている。

【００３５】

「立体異性体」とは、同じ結合によって結合された同一原子から構成されているが、異なる三次元構造を有している化合物であって、相互変換することができない化合物を指す。本開示は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を企図しており、「鏡像異性体」を含み、これは、それらの分子が互いに重なり合わない鏡像となる２つの立体異性体を指す。

「互変異性体」とは、分子の１個の原子から同一分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本開示は、任意の前記化合物の互変異性体を含む。本化合物の様々な互変異性体は、当業者によって容易に誘導可能である。

本明細書において使用される化学命名プロトコルおよび構造略図は、ＡＣＤ／命名バージョン９．０７ソフトウェアプログラムおよび／またはＣｈｅｍＤｒａｗ　Ｕｌｔｒａバージョン１１．０ソフトウェア命名プログラム（ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔ）を使用する、Ｉ．Ｕ．Ｐ．Ａ．Ｃ．命名法システムの修正版である。当業者が精通している一般名称も使用される。

【００３６】

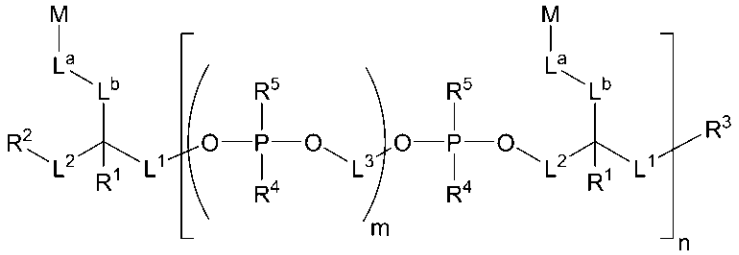
上記の通り、本開示の一実施形態では、生物学的に活性な部分と最適な標的指向性部分との間の共有結合性リンカーを含む化合物が提供される。他の実施形態では、１つまたは複数の生物学的に活性な部分、および最適な標的指向性部分を含む化合物の調製のための合成中間体として有用な化合物が提供される。一般用語では、本開示の実施形態は、生物学的に活性な部分側鎖を有するポリマーを対象としている。生物学的に活性な部分は、連結部分によってポリマーに連結されている。別の態様では、リンカーは、所望の標的における生物学的に活性な部分の蓄積を増大するように作用する、生物学的に活性な部分と標

的指向性部分との間の連結をもたらす。すなわち、所期の標的において蓄積するために生物活性が増大する一方で、標的外の効果が低下するものであり、これは、治療の潜在的な副作用（例えば、細胞毒性）を最小化する。

【００３７】

他の実施形態では、以下の構造（Ｉ）を有する化合物：

【化４】



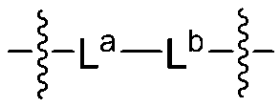
(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体(式中、

Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能でないリンカーであり、ただし、少なくとも１つの出現するL^aおよびL^bが、合わせると（すなわち、

【化５】



が）４つを超える炭素を含むということを条件とし、

L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

L^3は、出現毎に独立して、長さが３原子を超えるヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、およびヘテロアルキニレンリンカーのヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択され、

R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、－ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、

R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、または$N(R^6)_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、

R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、

R_aは、ＯまたはＳであり、

R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、

R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、

R_dは対イオンであり、

Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、

Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、

ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、

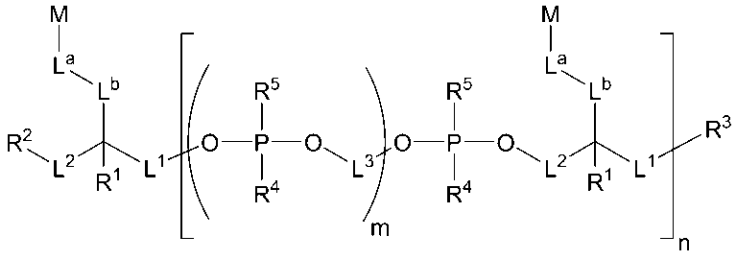
ｎは１以上の整数である）

を提供する。

【００３８】

他の実施形態では、以下の構造（Ｉ）を有する化合物：

【化６】



(I)

（式中、

Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能でないリンカーであり、

L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

L^3は、出現毎に独立して、長さが３原子を超えるヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、およびヘテロアルキニレンリンカーのヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択され、

R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、

R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、または$N(R^6)_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、

R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、

R_aは、ＯまたはＳであり、

R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、

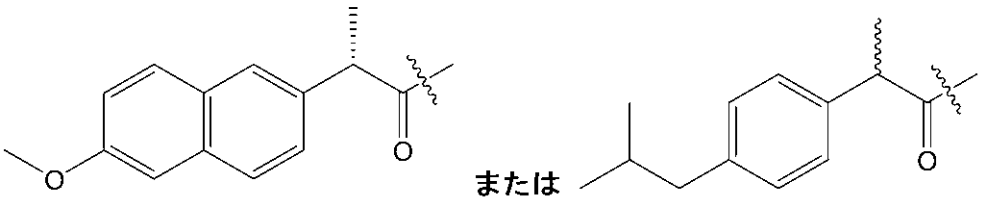
R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、

R_dは対イオンであり、

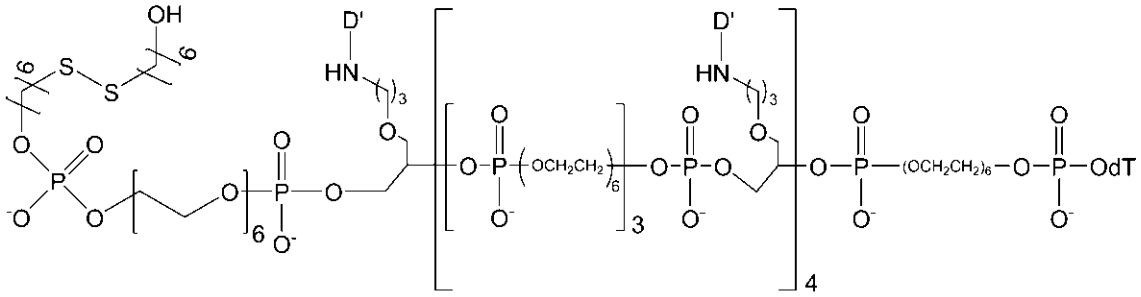
Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、

Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または

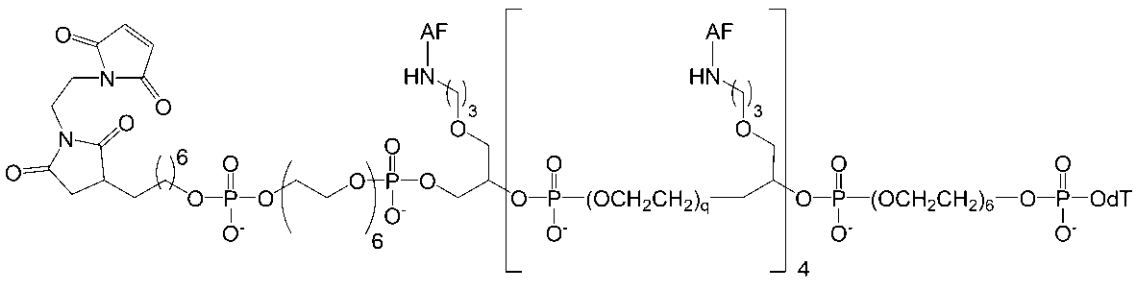
構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、
ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、
ｎは１以上の整数である）であって、
ただし、出現するＭが、以下の構造：
【化７】



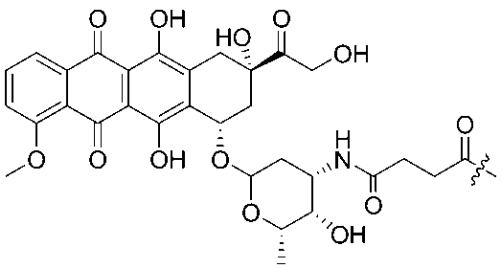
を有さず、
構造（Ｉ）の化合物が以下の構造：
【化８】



;

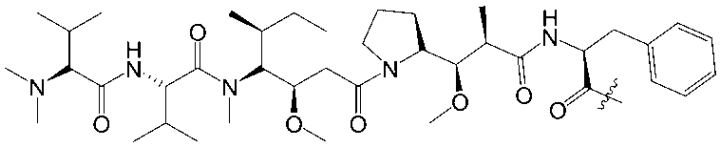


（式中、
ｑは、２１～２６の整数であり、
Ｄ’は、以下の構造：
【化９】



を有し、
ＡＦは、以下の構造：

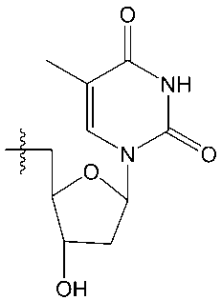
【化１０】



を有し、

ｄＴは、以下の構造：

【化１１】



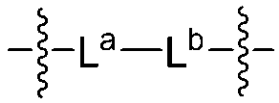
を有する）

のうちの１つを有さないことを条件とする化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体を提供する。

【００３９】

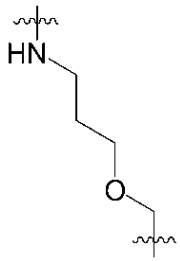
一部の実施形態では、少なくとも１つの出現するＬ^{a}およびＬ^{b}が、合わせると（すなわち、

【化１２】



が）、以下の構造：

【化１３】



を形成しない。

【００４０】

リンカーＬ^{a}および／またはＬ^{b}は、化合物の残りへのＭ部分の結合点として使用され得る。例えば、一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物への合成前駆体が調製され、Ｍ部分は、任意の数の、当分野において公知の容易に利用可能な方法、例えば、「クリックケミストリー」と称される方法を使用して合成前駆体に結合される。この目的の場合、迅速かつ実質的に不可逆な反応のいずれかを使用して、構造（Ｉ）の化合物を形成するための合成前駆体にＭを結合することができる。例示的な反応には、アジドとアルキンとのトリアゾールを形成する銅触媒反応（Ｈｕｉｓｇｅｎ　１，３－双極子付加環化）、ジエンと求ジエンとの反応（Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ）、歪みにより促進されるアルキン－ニトロン環化付加、歪アルケンとアジド、テトラジンまたはテトラゾールとの反応、アルケンと

アジドの［３＋２］環化付加、アルケンとテトラジンの逆需要Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ、アルケンとテトラゾールの光反応、および求電子性原子への求核攻撃による脱離基の置換などの様々な置換反応が含まれる。例示的な置換反応は、活性化エステル、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル、イソシアネート、イソチオシアネートなどとのアミンの反応を含む。一部の実施形態では、L^aおよび／またはL^bを形成する反応は、水性環境で行われてもよい。

【００４１】

したがって、一部の実施形態では、L^aおよび／またはL^bは、出現毎に、２つの相補性反応性基の反応によって形成可能な官能基、例えば、上述の「クリック」反応の１つの生成物である官能基を含むリンカーである。様々な実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、官能基は、アルデヒド、オキシム、ヒドラゾン、アルキン、アミン、アジド、アシルアジド、アシルハライド、ニトリル、ニトロン、スルフヒドリル、ジスルフィド、ハロゲン化スルホニル、イソチオシアネート、イミドエステル、活性化エステル（例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、ケトン、α，β－不飽和カルボニル、アルケン、マレイミド、α－ハロアミド、エポキシド、アジリジン、テトラジン、テトラゾール、ホスフィン、ビオチンまたはチイラン官能基と、相補性反応性基との反応、例えば、アミンとＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステルまたはイソチオシアネートとの反応によって形成され得る。

他の実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、官能基は、アルキンおよびアジドの反応によって形成され得る。他の実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、官能基は、アミン（例えば、一級アミン）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミドエステルまたはイソチオシアネートの反応によって形成され得る。

【００４２】

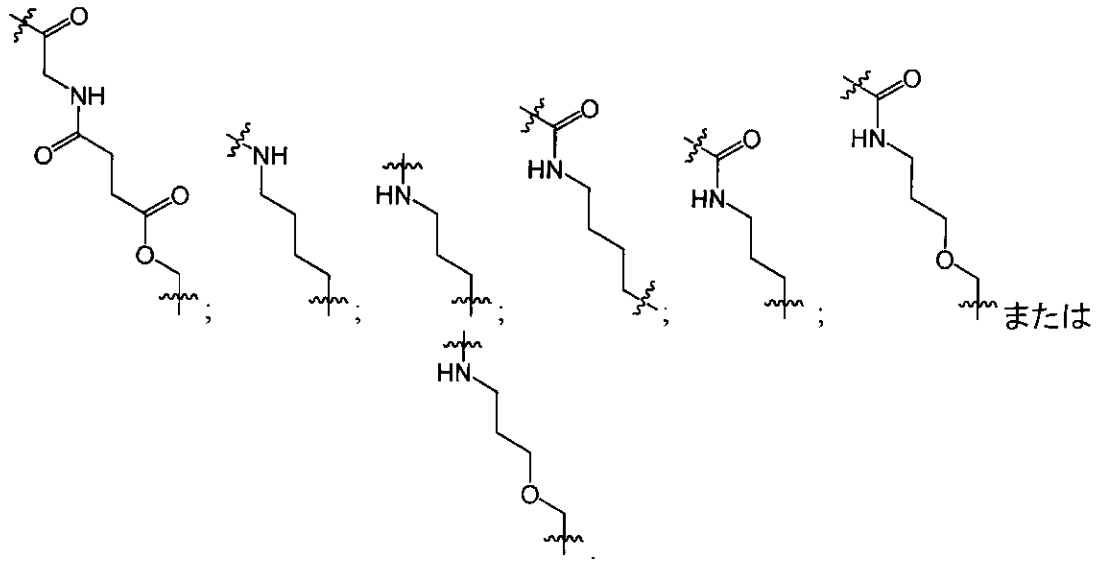
さらなる実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、官能基は、アルケン、エステル、アミド、チオエステル、ジスルフィド、炭素環式基、複素環式基またはヘテロアリール基を含む。さらなる実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、官能基は、アルケン、エステル、アミド、チオエステル、チオウレア、ジスルフィド、炭素環式基、複素環式基またはヘテロアリール基を含む。他の実施形態では、官能基は、アミドまたはチオウレアを含む。一部のさらなる具体的な実施形態では、出現する、L^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、L^aおよび／またはL^bは、トリアゾリル官能基を含むリンカーである。他の実施形態では、出現するL^aおよび／またはL^bの少なくとも１つについては、L^aおよび／またはL^bは、アミドまたはチオウレア官能基を含むリンカーである。

一部の実施形態は、適切な条件（例えば、生理的条件）下で、開裂可能なL^aを提供する。ある種の実施形態では、L^aが少なくとも１つ出現する。一部のより具体的な実施形態では、出現するL^aの少なくとも１つは、アミド結合、エステル結合、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ヒドラゾン、アミノ酸配列、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む。

【００４３】

一部の実施形態では、L^aは、ソルターゼ酵素によって認識されるアミノ酸配列を含む。ある種の実施形態では、アミノ酸配列は、Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｘ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙであり、Ｘは任意のアミノ酸残基である。一部の他の実施形態では、出現するL^aの少なくとも１つは、３つ以上の炭素を含むリンカーである。ある種の他の実施形態では、出現するL^aの少なくとも１つは、少なくとも１つの窒素を含むリンカーである。一部の実施形態では、出現するL^aの少なくとも１つは、以下の構造：

【化１４】



のうちの１つを含む。

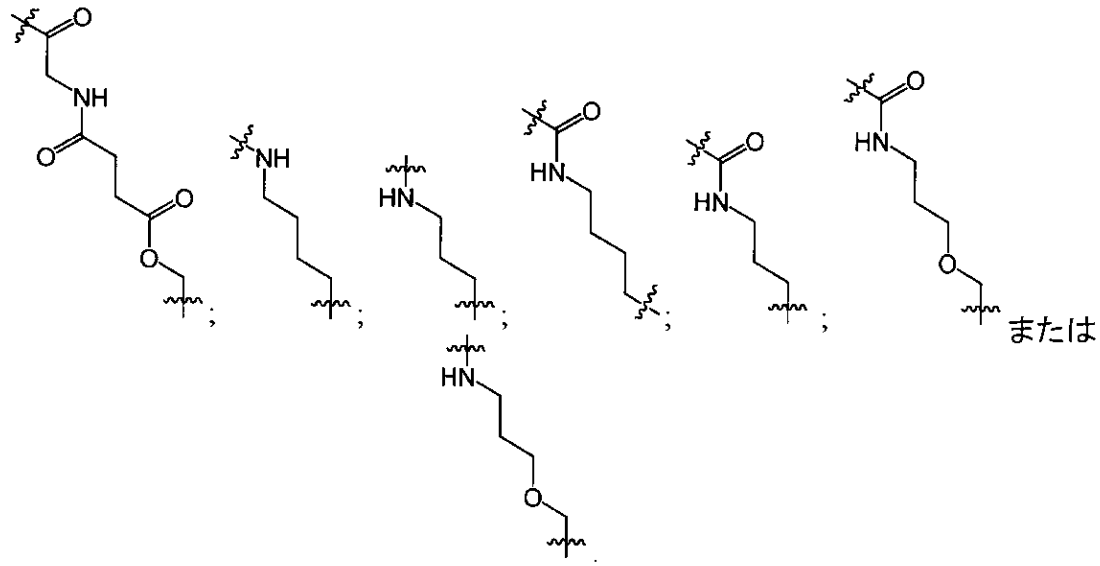
【００４４】

一部の実施形態では、Ｌ^{a}は出現毎に、アミド結合、エステル結合、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ヒドラゾン、アミノ酸配列、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む。

【００４５】

一部の実施形態では、Ｌ^{a}は出現毎に、３つ以上の炭素を含むリンカーである。ある種の実施形態では、Ｌ^{a}は出現毎に、少なくとも１つの窒素を含むリンカーである。一部の他の実施形態では、Ｌ^{a}は出現毎に、以下の構造：

【化１５】



のうちの１つを含む。

【００４６】

一部の実施形態では、出現するＬ^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

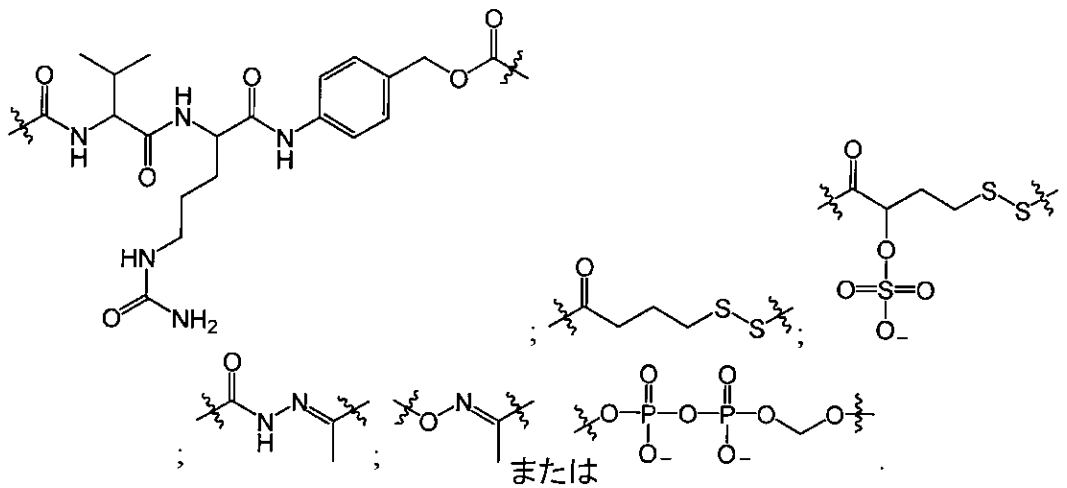
【化１６】

を含む。

【００４７】

ある種の実施形態では、出現するＬ^{a}の少なくとも１つは、１つまたは複数のアミノ酸残基を含む。一部の実施形態では、アミノ酸残基はバリンである。ある種のより具体的な実施形態では、出現するＬ^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化１７】

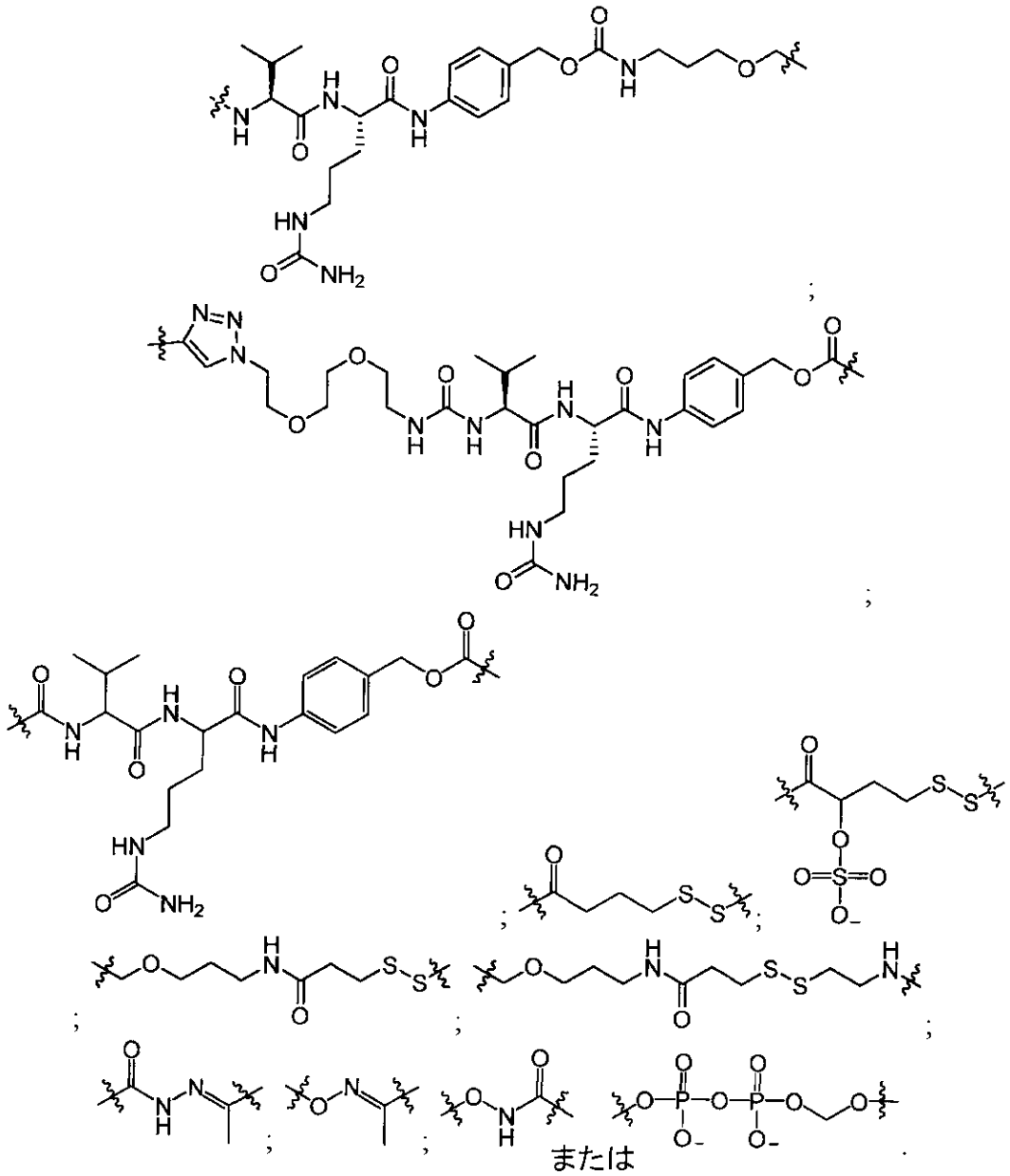


のうちの１つを含む。

【００４８】

ある種の他の実施形態では、出現するＬ^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化１８】

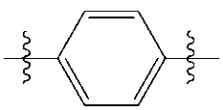


のうちの１つを含む。

【００４９】

一部の実施形態では、L^aは出現毎に、以下の構造：

【化１９】

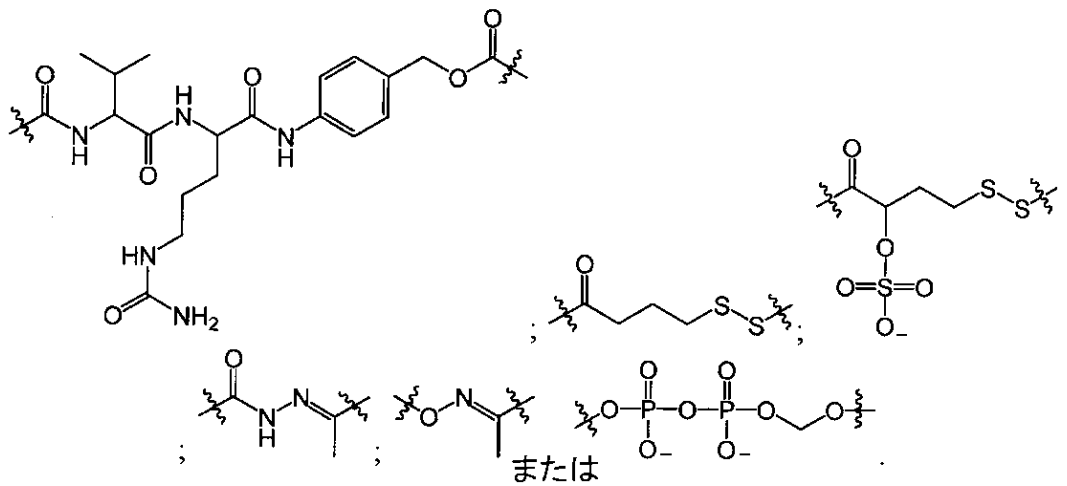


を含む。

【００５０】

一部の実施形態では、L^aは出現毎に、１つまたは複数のアミノ酸残基を含む。ある種の実施形態では、アミノ酸残基はバリンである。ある種の具体的な実施形態では、L^aは出現毎に、以下の構造：

【化２０】

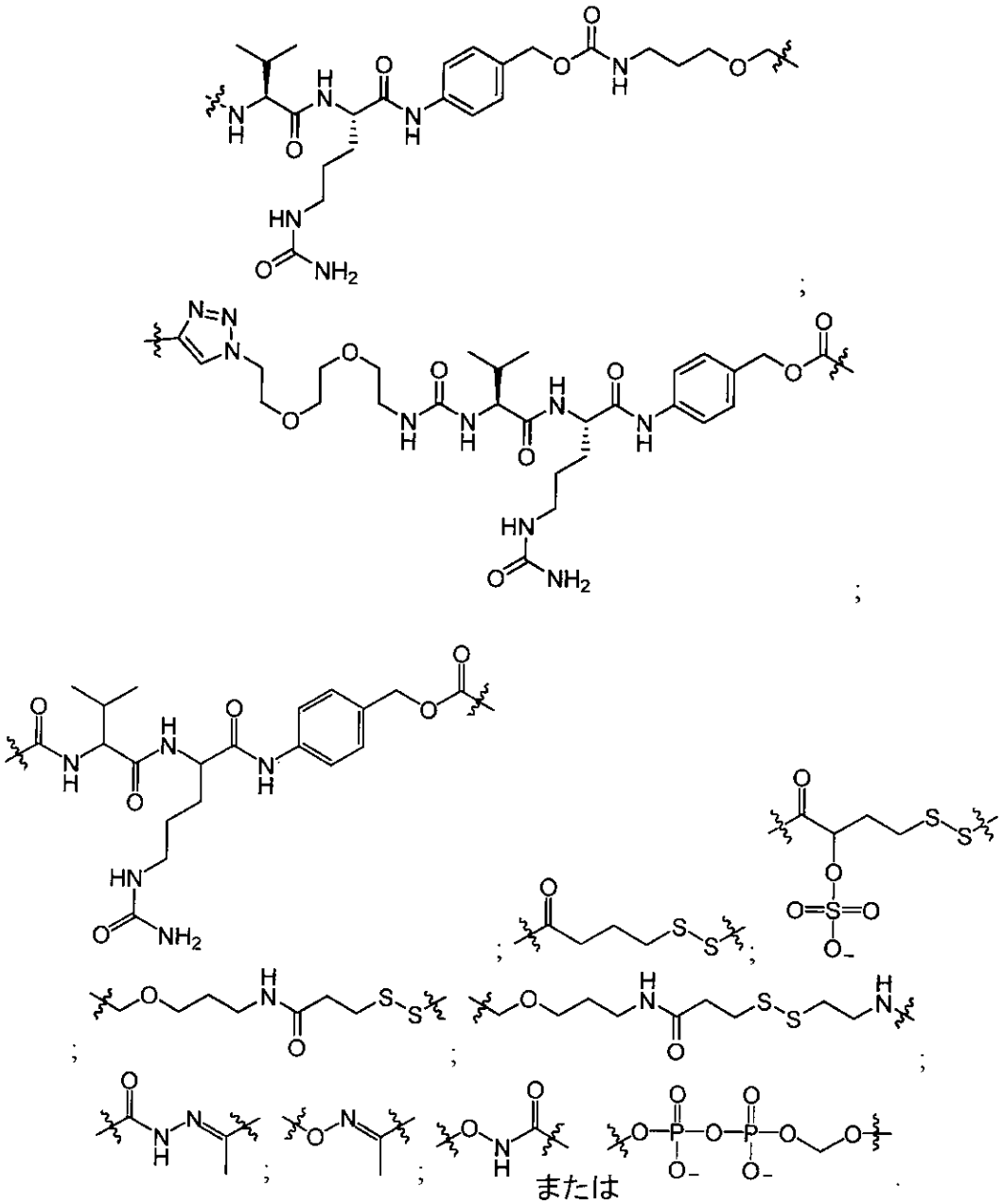


のうちの１つを含む。

【００５１】

ある種の実施形態では、Ｌ^{a}は出現毎に、以下の構造：

【化２１】

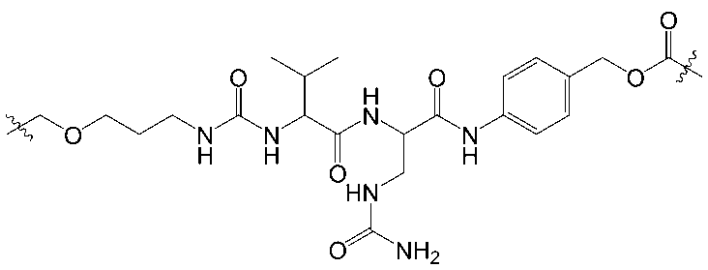


のうちの１つを含む。

【００５２】

一部の実施形態では、出現するＬ^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化２２】

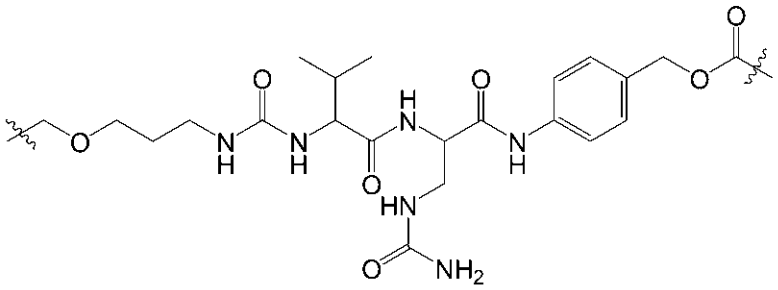


を有する。

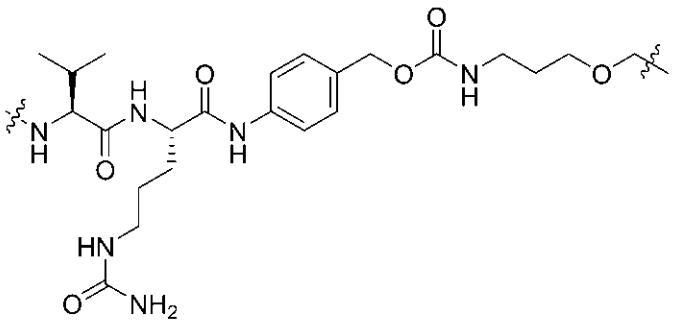
【００５３】

一部の実施形態では、出現するL^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化２３】



または

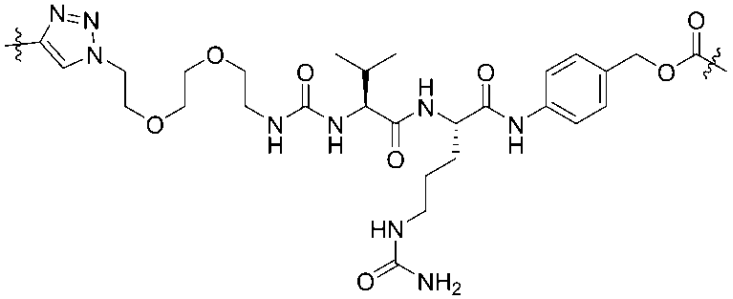


のうちの１つを有する。

【００５４】

ある種の実施形態では、出現するL^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化２４】

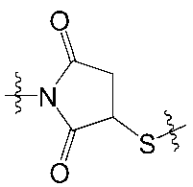


を有する。

【００５５】

一部の実施形態では、L^{b}が少なくとも１つ出現する。一部のより具体的な実施形態では、出現するL^{a}の少なくとも１つは、チオエーテル結合を含む。ある種の具体的な実施形態では、出現するL^{a}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化２５】

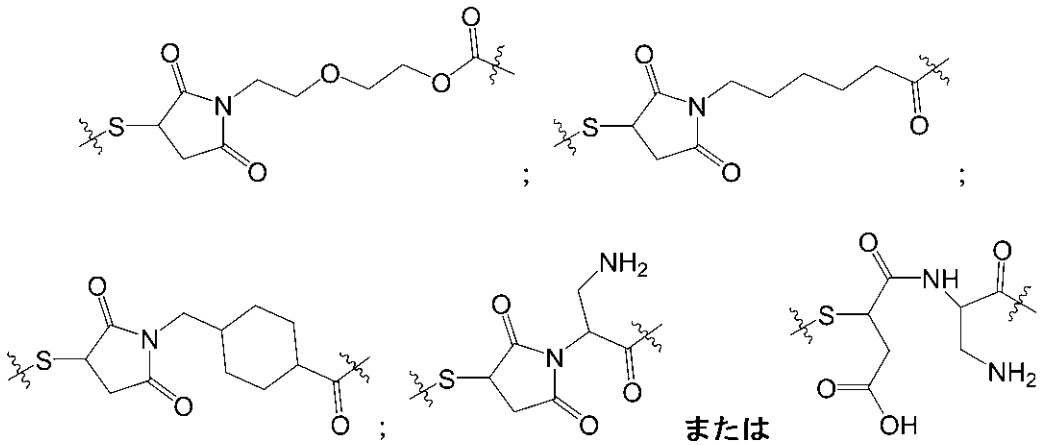


を含む。

【００５６】

一部の実施形態では、出現するL^{b}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化２６】

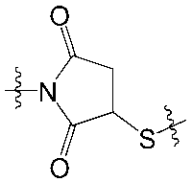


のうちの１つを含む。

【００５７】

一部の実施形態では、L^aは出現毎に、生理的条件下で開裂可能でないリンカーを含む。ある種の実施形態では、L^aは出現毎に、チオエーテル結合を含む。ある種の実施形態では、L^aは出現毎に、以下の構造：

【化２７】

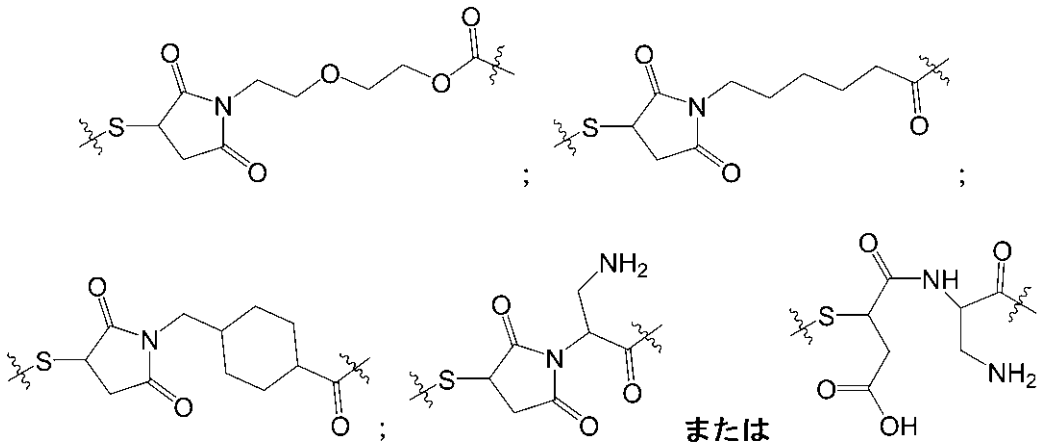


を含む。

【００５８】

一部の実施形態では、L^bは出現毎に、以下の構造：

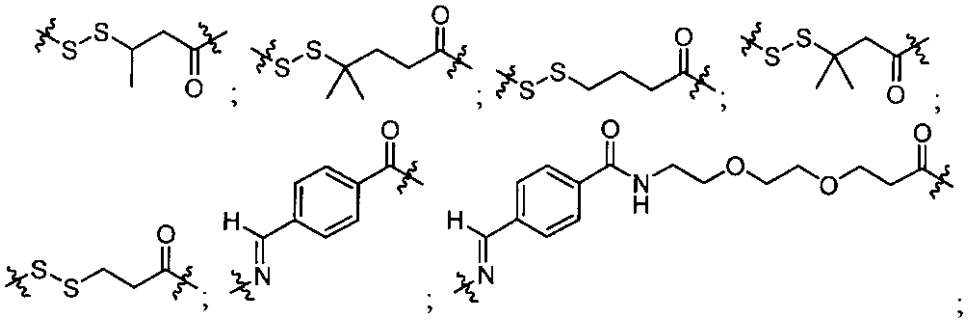
【化２８】



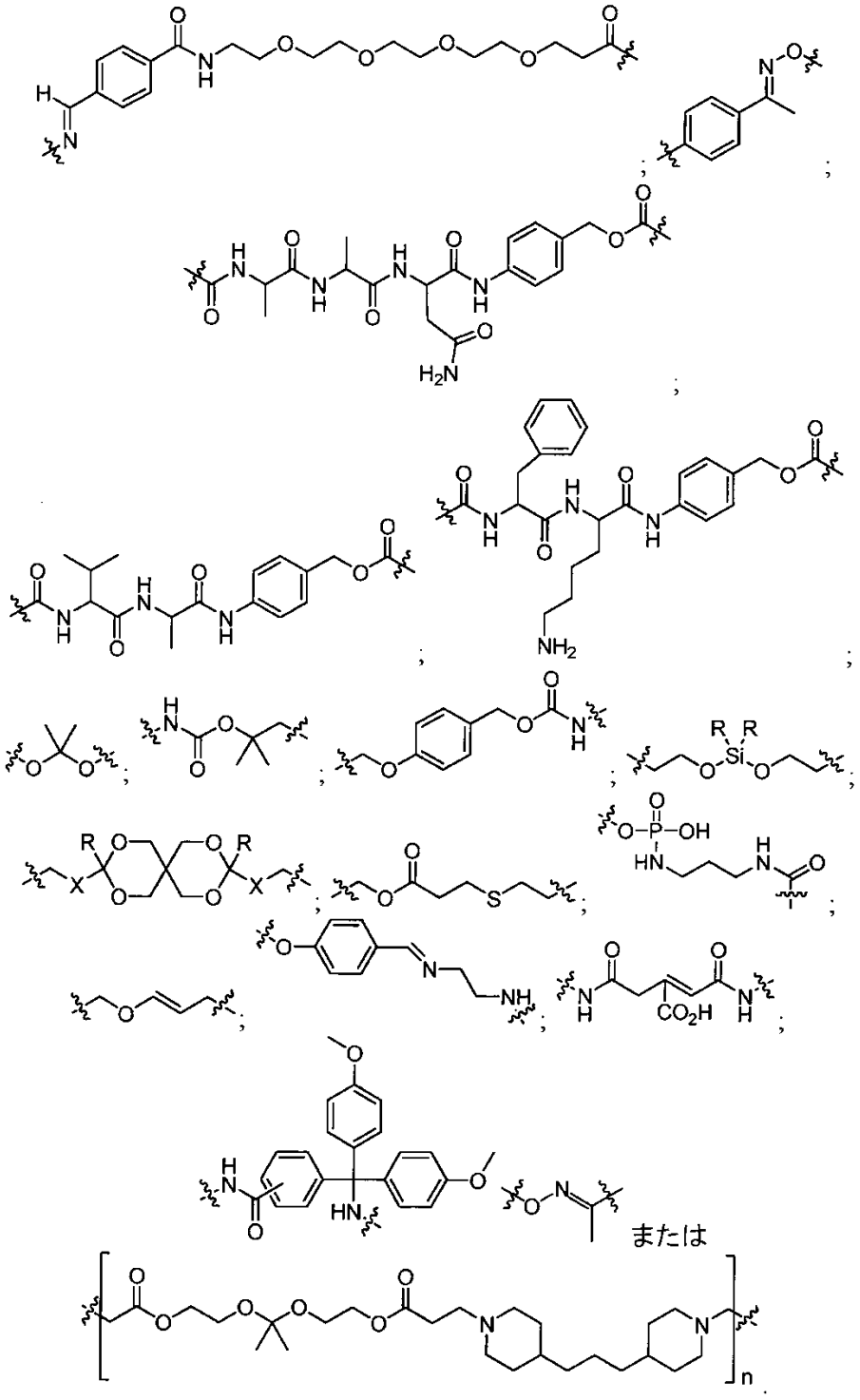
のうちの１つを含む。

したがって、一部の実施形態では、L^aまたはL^bは、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、ヒドラゾン、ホスホトリエステル、ジエステル、β－グルクロニド、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む。

【００５９】
一部の実施形態では、L^aまたはL^bは一緒に、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、パラメトキシベンジル、ジアルキルまたはジアリールジアルコキシシラン、オルトエステル、アセタール、β－チオプロピオネート、ケタール、ホスホルアミデート、ヒドラゾン、ビニルエーテル、イミン、アコニチル、トリチル、ポリケタール、ビスアリールヒドラゾン、ジアゾベンゼン、ビビナルジオール、ピロリン酸ジエステル、またはバリン　シトルリンを含む。
ある種の実施形態では、L^aは、出現毎に独立して、６～８の範囲のｐＨにおいて、開裂可能なリンカーである。例えば、一部の実施形態では、Ｌは、ｐＨ６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９または８．０において、開裂可能なリンカーである。
【００６０】
ある種の実施形態では、L^aは、出現毎に独立して、２０℃～４０℃、２５℃～３５℃、３０℃～３５℃、３０℃～３７℃、３５℃～３７℃、３５℃～４０℃、３２℃～３８℃の範囲の温度において、開裂可能なリンカーである。ある種の実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、約２０℃、約２１℃、約２２℃、約２３℃、約２４℃、約２５℃、約２６℃、約２７℃、約２８℃、約２９℃、約３０℃、約３１℃、約３２℃、約３３℃、約３４℃、約３５℃、約３６℃、約３７℃、約３８℃、約３９℃または約４０℃の温度において開裂可能なリンカーである。
ある種の実施形態では、L^aは、出現毎に独立して、酵素によって開裂可能なリンカーである。例えば、一部の実施形態では、酵素は、ヒドロラーゼ、オキシドレダクターゼまたはリアーゼである。ある種の実施形態では、酵素は、ＥＣ４．１（例えば、ＥＣ４．１．１、ＥＣ４．１．２、ＥＣ４．１．３またはＥＣ４．１．９９）、ＥＣ４．２、ＥＣ４．３、ＥＣ４．４、ＥＣ４．５、ＥＣ４．６またはＥＣ４．９９酵素である。
【００６１】
ある種の実施形態では、L^aは、以下の構造：
【化２９－１】



【化２９－２】



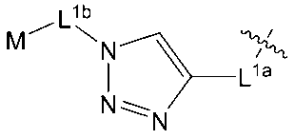
または

（式中、
Ｒは、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルまたはフェニルであり、
Ｘは、ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｎは、０より大きな整数である）
のうちの１つを含む。

【００６２】

さらに他の実施形態では、出現するＬ^{b}の少なくとも１つについては、Ｌ^b－Ｍは、以下の構造：

【化３０】

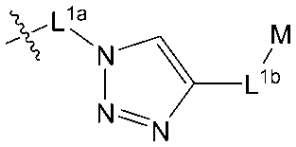


（式中、L^{1a}およびL^{1b}は、それぞれ独立して、任意選択のリンカーである）を有する。

【００６３】

異なる実施形態では、出現するL^{b}の少なくとも１つについては、L^{b}－Ｍは、以下の構造：

【化３１】



（式中、L^{1a}およびL^{1b}は、それぞれ独立して、任意選択のリンカーである）を有する。

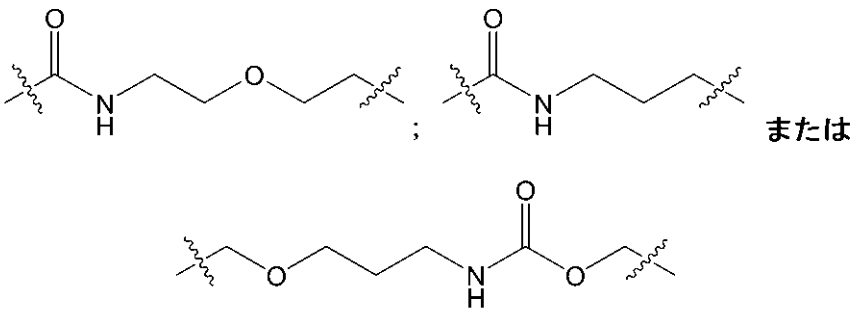
【００６４】

前述の様々な実施形態では、L^{1a}またはL^{1b}、あるいはその両方は、１または複数の出現において存在しない。他の実施形態では、L^{1a}またはL^{1b}、あるいはその両方は、１または複数の出現において存在する。

【００６５】

一部の実施形態では、L^{1a}およびL^{1b}は、存在する場合、それぞれ独立してアルキレンまたはヘテロアルキレンである。例えば、一部の実施形態では、L^{1a}およびL^{1b}は、存在する場合、独立して、以下の構造：

【化３２】

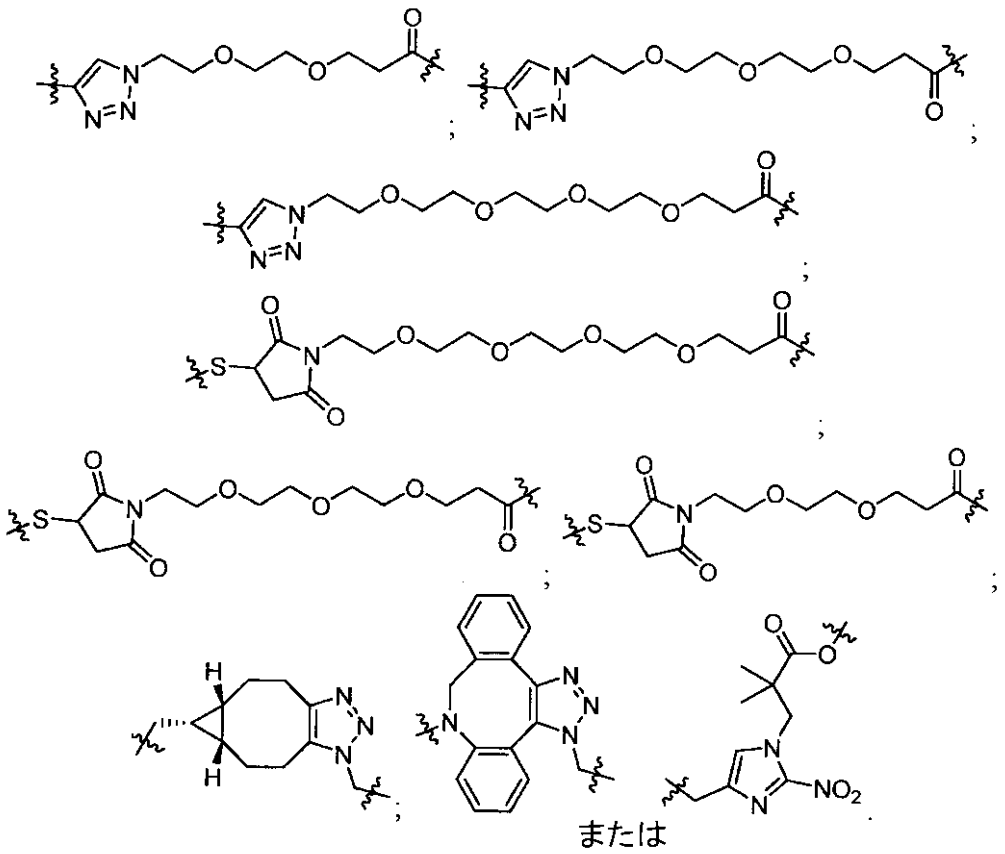


のうちの１つを含む。

【００６６】

一部の他の関連する実施形態では、L^{b}は、以下の構造：

【化３３】

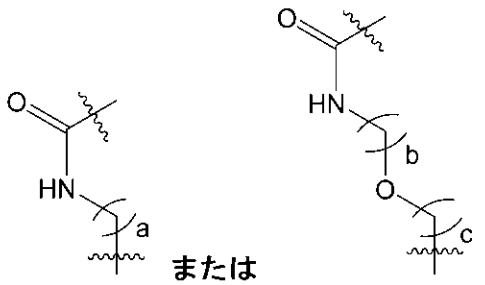


のうちの１つを含む。

【００６７】

一部の実施形態では、出現するＬ^{a}および／またはＬ^{b}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化３４】

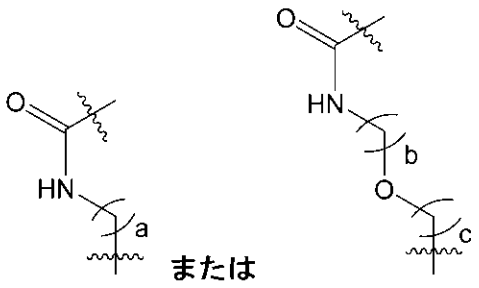


（式中、
ａ、ｂ、およびｃは、それぞれ独立して１～６の範囲の整数である）
のうちの１つを含む。

【００６８】

一部の実施形態では、Ｌ^{a}および／またはＬ^{b}は、出現毎に、以下の構造：

【化３５】

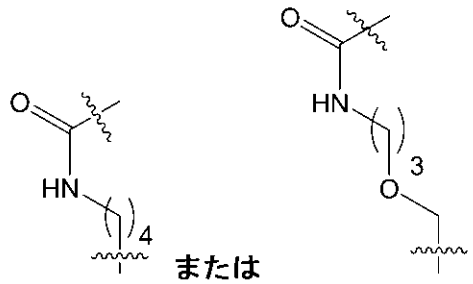


（式中、
ａ、ｂ、およびｃは、それぞれ独立して１～６の範囲の整数である）
のうちの１つを有する。

【００６９】

一部の実施形態では、出現するＬ^{a}および／またはＬ^{b}の少なくとも１つは、以下の構造：

【化３６】



のうちの１つを有する。

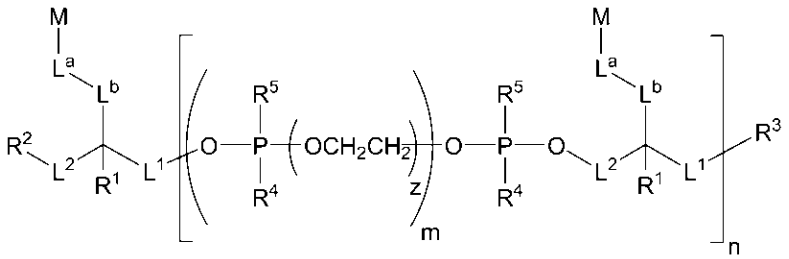
【００７０】

一部の実施形態では、出現するＬ^{3}の少なくとも１つは、ヘテロアルキレンリンカーである。ある種の実施形態では、出現するＬ^{3}の少なくとも１つは、アルキレンオキシドリンカー（例えば、エチレンオキシドリンカー）である。一部の実施形態では、Ｌ^{3}は、出現毎に独立して、ヘテロアルキレンリンカーである。ある種の実施形態では、Ｌ^{3}は、出現毎に独立して、アルキレンオキシドリンカーである。

【００７１】

一部のより具体的な実施形態では、化合物は以下の構造（ＩＡ）：

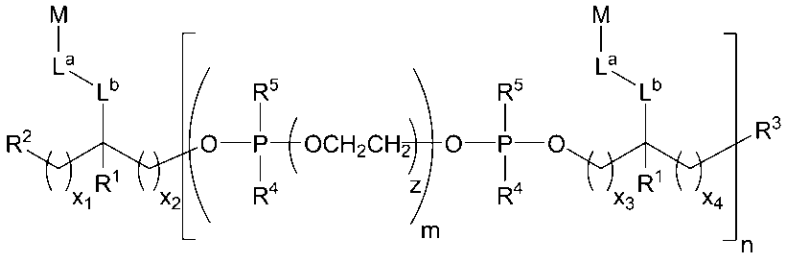
【化３７】



(IA)

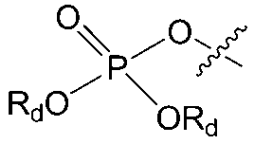
（式中、ｚは、２～１００の整数である）
を有する。

【００７２】
一部のより具体的な実施形態では、ｚは、３～３０の整数である。一部の実施形態では、ｚは、３～６または１９～２８の整数である。一部の具体的な実施形態では、ｚは、３～６の整数である。一部の実施形態では、出現するｚの少なくとも１つは、３、４、５、または６である。ある種の具体的な実施形態では、ｚは出現毎に、３、４、５、または６である。一部の実施形態では、出現するｚの少なくとも１つは、３または６である。別の実施形態では、ｚは出現毎に、３または６である。一部の実施形態では、ｚは、１９～２８または４４～５４の整数である。
【００７３】
一部の実施形態では、L^3は、ポリエチレンオキシドを含み、化合物は以下の構造（ＩＢ）：
【化３８】



(IB)

（式中、
ｚは、２～３０の整数であり、
x^1およびx^2は、それぞれ独立して０～６の整数であり、
x^3およびx^4は、出現毎に独立して、０～６の整数である）
を有する。
【００７４】
一部のより具体的な実施形態では、x_1およびx_2は、それぞれ独立して０～３の整数であり、x_3およびx_4は、出現毎に独立して、０～３の整数である。ある種の実施形態では、ｚは、３～６の整数であり、ｍは、出現するｎの少なくとも１つに対して３である。ある種の他の実施形態では、ｚは、出現するｍの少なくとも１つに対して２２～２７の整数である。一部の実施形態では、ｚは、出現するｍの少なくとも１つに対して４４～５４の整数である。一部の実施形態では、ｚは、出現するｍの少なくとも１つに対して３であり、ｍは、出現するｎの少なくとも１つに対して３である。一部の実施形態では、ｚは、出現するｍの少なくとも１つに対して６であり、ｍは、出現するｎの少なくとも１つに対して３である。
【００７５】
構造（Ｉ）の化合物のいずれかのさらに他の実施形態では、R^4は、出現毎に独立して、ＯＨ、O^-またはOR_dである。「OR_d」および「SR_d」は、陽イオンと結合したO^-およびS^-を指すことが意図されていることが理解される。例えば、ホスフェート基の二ナトリウム塩は、以下：
【化３９】



（式中、R_dは、ナトリウム（Na^+）である）
として表すことができる。
【００７６】

構造（Ｉ）の化合物のいずれかの他の実施形態では、R^5は、出現毎に、オキソである。
前述の化合物のいずれかの一部の異なる実施形態では、R^1は、出現毎にＨである。
他の様々な実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである。一部の異なる実施形態では、R^2またはR^3は、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R^2またはR^3のもう一方は、ＱまたはＱへの共有結合を含むリンカー（例えば、アルキレンまたはヘテロアルキレン）である。

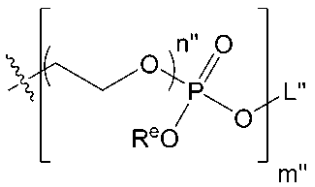
【００７７】

構造（Ｉ）の前述の化合物のいずれかのさらに異なる実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである。これらの実施形態の一部では、R_cはＯＬ’である。一部のより具体的な実施形態では、Ｌ’は、標的指向性部分、または標的指向性部分へのリンカーである。関連する実施形態では、Ｌ’は、標的指向性部分へのリンカーであり、このリンカーは、アルキレンオキシドまたはホスホジエステル部分、あるいはそれらの組合せを含む。
他の実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）ＯＬ’であり、Ｌ’は、Ｑ、標的指向性部分、分析対象（例えば、分析対象分子）、固体支持体、固体支持体残基、ヌクレオシド、または構造（Ｉ）のさらなる化合物へのアルキレンまたはヘテロアルキレンリンカーである。
リンカーＬ’は、Ｑ、標的指向性部分、分析対象（例えば、分析対象分子）、固体支持体、固体支持体残基、ヌクレオシドまたは構造（Ｉ）のさらなる化合物を、構造（Ｉ）の化合物に結合させるのに好適な任意のリンカーとすることができる。有利には、ある種の実施形態は、化合物の水溶解度を増大または最適化するために選択される、Ｌ’部分の使用を含む。ある種の実施形態では、Ｌ’は、ヘテロアルキレン部分である。一部の他のある種の実施形態では、Ｌ’は、アルキレンオキシドもしくはホスホジエステル部分、またはそれらの組合せを含む。一部の他のある種の実施形態では、Ｌ’は、エチレンオキシドを含む。一部の実施形態では、Ｌ’は、ジスルフィドを含む。

【００７８】

ある種の実施形態では、Ｌ’は、以下の構造：

【化４０】



（式中、
ｍ”およびｎ”は、独立して、１～１０の整数であり、
R^eは、Ｈ、電子対または対イオンであり、
Ｌ”は、標的指向性部分または標的指向性部分への連結基である）を有する。
一部の実施形態では、ｍ”は、４～１０の整数、例えば、４、６または１０である。他の実施形態では、ｎ”は、３～６の整数、例えば、３、４、５または６である。

【００７９】

ある種の実施形態では、標的指向性部分は、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどである。関連する実施形態では、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどは、表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である。ある種の実施形態では、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどは、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ）、ラパチニブ、バンデタニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、トバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、クリゾチニブ、カボザンチニブ、チルホスチン系（ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ）（例えば、ＡＧ５３８、ＡＧ１０２４）、ピロロ（２，３

－ｄ）－ピリミジン誘導体（例えば、ＮＶＰ－ＡＥＷ５４１）、モノクローナル抗体（例えば、フィギツムマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ガニツマブ、シクスツムマブ、ダロツズマブ、ロバツムマブ、オナルツズマブ、Ｋ１、ラベツズマブ、ミラツズマブ、ロルボツズマブ、イノツズマブ）、ＢＭＳ－７７７６０７、ＰＦ－０２３４１０６６、ＰＦ－０４２１７９０３、ＡＭＧ－４５８、ＭＫ－２４６１、ＪＮＪ－３８８７７６０５、ＧＳＫ１３６３０８９（フォレチニブ）、ＸＬ８８０、ＸＬ１８４、ＡＲＱ１９７、Ｅ７０５０またはＩＮＣＢ２８０６０である。

【００８０】

一部の実施形態では、抗体は、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アビバクタム、バシリキシマブ、ベンラリズマブ、ベズロトクスマブ、ブリナツモマブ、ブロダルマブ、ブロスマブ、カナキヌマブ、カプラシズマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、デュピルマブ、エクリズマブ、エミシズマブ、エレヌマブ、エボロクマブ、フレマネズマブ、ガルカネズマブ、ゴリムマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イダルシズマブ、インフリキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ラナデルマブ、ロキベトマブ、メポリズマブ、ナタリズマブ、オビルトキサキシマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レスリズマブ、ラムシルマブ（Ｒｍａｂ）、ロベリズマブ、ルプリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、チオマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、またはベドリズマブである。ある種のより具体的な実施形態では、抗体は、アブリルマブ、アクトクスマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８）、アセリズマブ、アトロリムマブ、バピネウズマブ、ＢＣＤ－１００、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ビルタミマブ、ブレセルマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロルシズマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、セデリズマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、ＣＲ６２６１、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、デパツキシズマブ、マフォドチン、デルロツキシマブビオチン、デザミズマブ、ディリダブマブ、ドマグロズマブ、デュシギツマブ、エクロメキシマブ、エドバコマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エノキズマブ、エプチネズマブ、エリズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エクスビビルマブ、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファリシマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォラビルマブ、フロボシマブ、フルラヌマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲボキズマブ、ギムシルマブ、ゴミリキシマブ、ゴスラネマブ、イアナルマブ、インクラクマブ、イノリモマブ、Ｉｏｍａｂ－Ｂ、ケリキシマブ、ランパリズマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レンベルビマブ（Ｌｅｎｖｅｒｖｉｍａｂ）、レルデリムマブ、レトリズマブ、リビビルマブ、リゲリズマブ、ロデルシズマブ、ルリズマブペゴル、マルスタシマブ、マブリリムマブ、メテリムマブ、ミリキズマブ、モタビズマブ、ムロモナブＣＤ３、ネバクマブ、ネモリズマブ、ＮＥＯＤ００１、ニルセビマブ、オデュリモマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、ＯＭＳ７２１、オピシヌマブ、オルチクマブ、オテリキシズマブ、オチリマブ、オクセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パノバクマブ、パスコリズマブ、パテクリズマブ、ＰＤＲ００１、ペラキズマブ、ペキセリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プラシネズマブ、プリリキシマブ、ＰＲＯ１４０、キリズマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラネベトマブ、ラバガリマブ、ラブリズマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レラトリマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、ロレヅマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ＳＡ２３７、サトラリズマブ、セビルマブ、ＳＨＰ６４７、シファリムマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソネプシズマブ、スパルタリズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、テフィバズマブ、テリモマブ アリトクス（Ｔｅｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）、テネリキシマ

ブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テゼペルマブ、チブリズマブ、トラリズマブ、トラロキヌマブ、トレボグルマブ、ツビルマブ、ウロクプルマブ（Ｕｌｏｃｕｐｌｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ、バリサクマブ、ベパリモマブ（Ｖｅｐａｌｉｍｏｍａｂ）、ベセンクマブ（Ｖｅｓｅｎｃｕｍａｂ）、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、またはゾリモマブアリトクス（Ｚｏｌｉｍｏｍａｂ　ａｒｉｔｏｘ）である。一部のより具体的な実施形態では、モノクローナル抗体は、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、ブレンツキシマブ、ボルセツズマブ、ロルボツズマブ、カンツズマブ、ビバツズマブ、イノツズマブ、またはバダスツキシマブである。

【００８１】

ある種の実施形態では、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどは、ＥＧＦＲ（例えば、ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＣＡ６、ＣＤ１３８、ＣＡ６、メソテリン、ネクチン４、ＳＴＥＡＰ１、ＭＵＣ１６、ＭａＰｉ２ｂ、ＧＣＣ、Ｔｒｏｐ－２、ＡＧＳ－５、ＥＮＰＰ３、炭酸脱水酵素ＩＸ、ＧＰＮＭＢ、ＰＤＭＡを標的とする。

【００８２】

ある種の他の実施形態では、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどは、１－４０－β－アミロイド、活性化Ｆ９、Ｆ１０、ＡＣＶＲ２Ｂ、アミロイド、Ａｎｇ－２、アンジオポエチン３、炭疽菌毒素、防御抗原、ＡＯＣ３（ＶＡＰ－１）、バチルス・アントラシス炭疽菌、ＢＡＦＦ、ベータアミロイド、Ｃ１ｓ、Ｃ５、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチドアルファ、カニス・ルプス・ファミリアーリス（Ｃａｎｉｓ　ｌｕｐｕｓ　ｆａｍｉｌｉａｒｉｓ）ＩＬ３１、ＣＣＬ１１（エオタキシン－１）、ＣＣＲ２、ＣＣＲ５、ＣＤ１１、ＣＤ１８、ＣＤ１２５、ＣＤ１４７（バシギン）、ＣＤ１５、ＣＤ１５４（ＣＤ４０Ｌ）、ＣＤ１９、ＣＤ２、ＣＤ２０、ＣＤ２３（ＩｇＥ受容体）、ＣＤ２５（ＩＬ－２受容体のα鎖）、ＣＤ２８、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ４０、ＣＤ４１（インテグリンアルファ－ＩＩｂ）、ＣＤ４５、ＣＤ５、ＣＤ５２、ＣＤ６、ＣＥＡ関連抗原、ＣＦＤ、ＣＧＲＰ、クロストリジウム・ディフィシル、凝集因子Ａ、補体Ｃ５ａ、ＣＳＦ２、ＣＸＣＲ４（ＣＤ１８４）、サイトメガロウイルス、ダビガトラン、エボラウイルス糖タンパク質、ＥＧＦＲ、エンドグリン、エンドトキシン、大腸菌、呼吸器合胞体ウイルスのＦタンパク質、ＦＧＦ２３、フィブリンＩＩ、ベータ鎖、ＧＣＧＲ、ＧＤ３ガングリオシド、ＧＤＦ－８、ＧＭＣＳＦ、成長分化因子８、血球凝集素、Ｂ型肝炎表面抗原、ヒストン複合体、ＨＩＶ－１、ＨＮＧＦ、Ｈｓｐ９０、ヒトベータアミロイド、ヒトＴＮＦ、ＩｇＥ、ＩＧＦ－１受容体（ＣＤ２２１）、ＩＧＨＥ、インフルエンザＡ型血球凝集素、インテグリン受容体およびサブユニット、インターフェロン受容体、インターロイキン受容体（種々）；ＩＴＧＢ２（ＣＤ１８）、カリクレイン、ＬＡＧ３、ＬＦＡ－１（ＣＤ１１ａ）、ＬＩＮＧＯ－１、リポテイコ酸、ＬＯＸＬ２、Ｌ－セレクチン（ＣＤ６２Ｌ）、ＬＴＡ、ＭＡＳＰ－２、ＭＣＰ－１、粘膜アドレッシン細胞接着分子、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、ＮＡＣＰ、ＮＣＡ－９０（顆粒球抗原）、神経アポトーシス調節プロテイナーゼ１、ＮＧＦ、ＮＯＧＯ－Ａ、ＮＲＰ１、ＯＸ－４０、ｏｘＬＤＬ、ＰＣＳＫ９、ＰＤ－１、ＰＤＣＤ１、ＣＤ２７９、血小板由来成長因子受容体ベータ、緑膿菌、狂犬病ウイルス糖タンパク質、ＲＡＮＫＬ、呼吸器合胞体ウイルス（Ｒｅｓｐｉｒａｔｏｒｙ　ｓｙｎｃｙｔｉａｌ　ｖｉｒｕｓ）、ＲＧＭＡ、ＲＨＤ、アカゲザル因子、ＲＳＶＦＲ、スクレロスチン、セレクチンＰ、ＳＯＳＴ、スフィンゴシン－１－リン酸、黄色ブドウ球菌アルファ毒素、タウタンパク質、ＴＦＰＩ、ＴＧＦベータ１、ＴＧＦベータ２、ＴＮＦ－α、ＴＲＡＰ、ＴＳＬＰ、ＴＹＲＰ１（糖タンパク質７５）、ＶＥＧＦ－Ａ、ＶＷＦ、またはザイールエボラウイルス糖タンパク質を標的とする。

【００８３】

一部の具体的な実施形態では、標的指向性部分は、抗体または抗体断片である。ある種のより具体的な実施形態では、抗体または抗体断片は、モノクローナル抗体（ｍＡｂ）、

抗原結合断片（Ｆａｂ／Ｆａｂ’）、単一ドメイン抗体（ｓｄＡｂ）、二重特異性抗体（ＢｓＡｂ）、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）、単鎖可変断片（ＳｃＦｖ）、二重親和性再標的化抗体（ｄｕａｌ－ａｆｆｉｎｉｔｙ　ｒｅ－ｔａｒｇｅｔｉｎｇ　ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ）（ＤＡＲＴ）、重鎖可変ドメイン（V_H）、ミニボディ、ダイアボディ、またはＡｂｄｕｒｉｎｓ（商標）（ＩｇＧ由来）である。

【００８４】

一部の他の実施形態では、標的指向性部分はタンパク質である。例えば、一部の実施形態では、標的指向性部分は、アルブミン、インターフェロン、センチリン、または走化性受容体リガンドである。

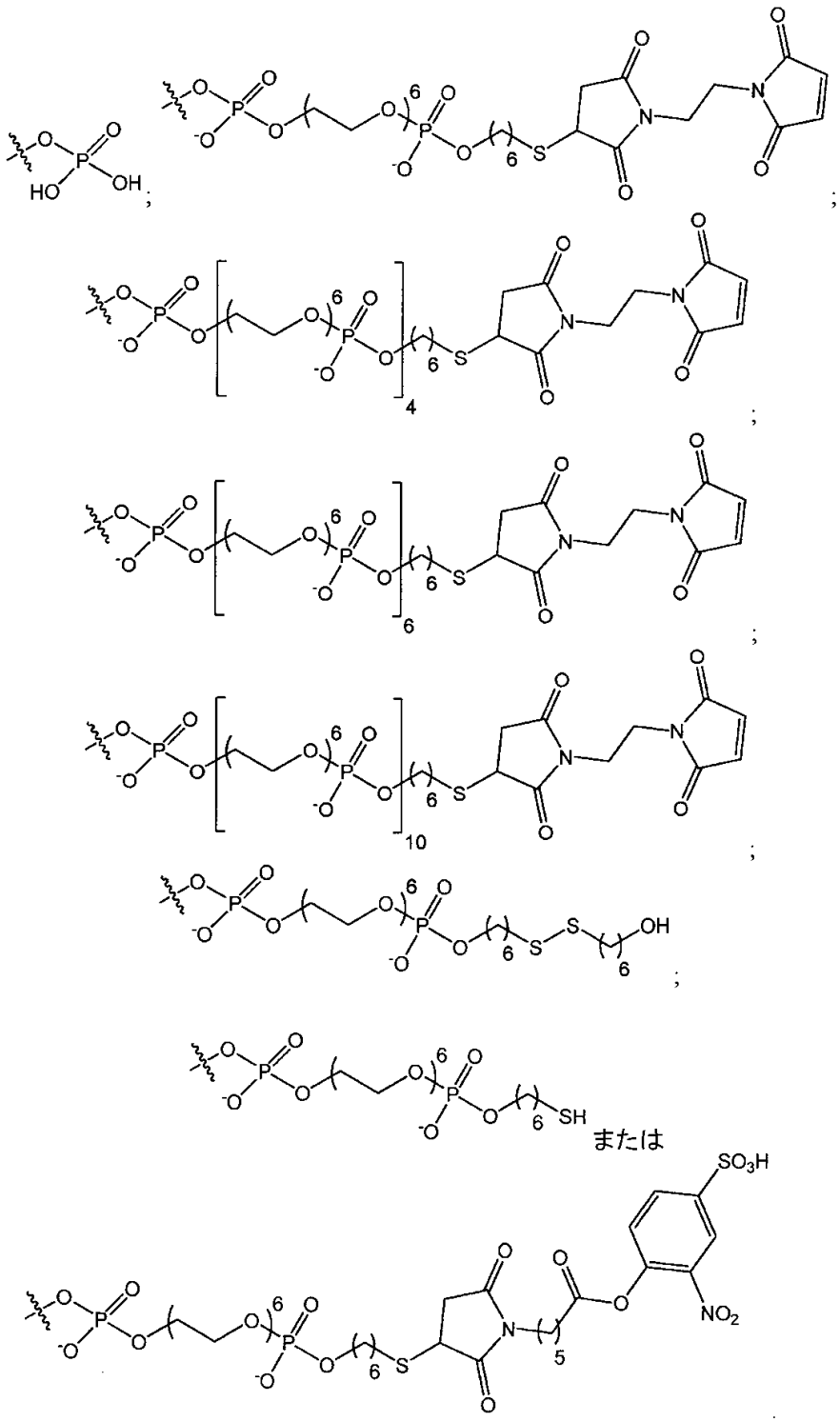
【００８５】

一部の他の実施形態では、Ｌ”は、アルキレンまたはヘテロアルキレン部分である。一部の他のある種の実施形態では、Ｌ”は、アルキレンオキシド、ホスホジエステル部分、スルフヒドリル、ジスルフィドもしくはマレイミド部分、またはそのそれらの組合せを含む。

【００８６】

構造（Ｉ）の前述の化合物のいずれかの他のより具体的な実施形態では、R^2またはR^3は、以下の構造：

【化４１】

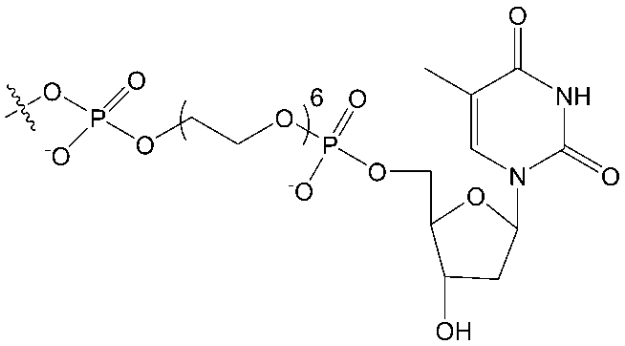


のうちの１つを有する。

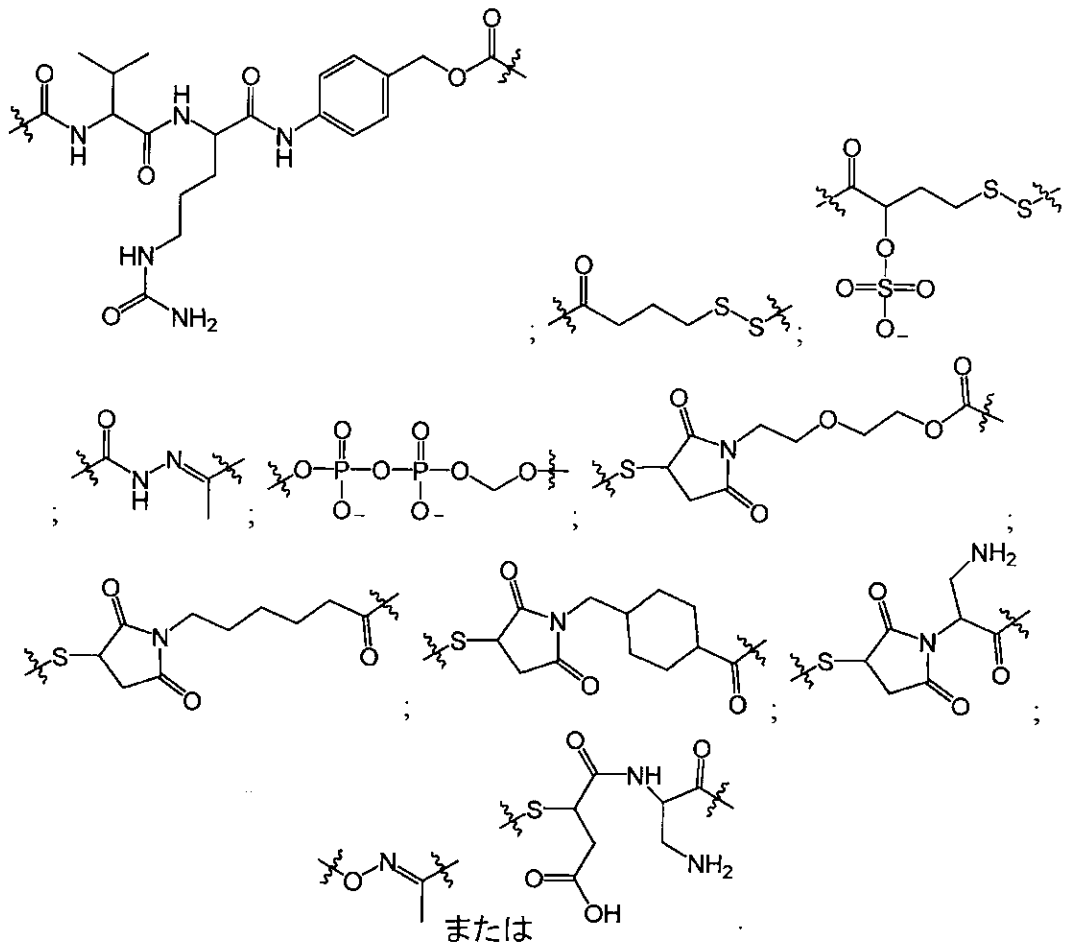
【００８７】

構造（Ｉ）の化合物のある種の実施形態は、オリゴヌクレオチドの調製に当分野で公知の合成法に類似した固相合成法に準拠して調製することができる。したがって、一部の実施形態では、Ｌ’は、固体支持体、固体支持体残基またはヌクレオシドへの連結基である。活性化デオキシチミジン（ｄＴ）基を含む固体支持体（例えば、ポリマーおよび非ポリマー）は容易に入手可能であり、一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の調製に、出発物質として使用することができる。したがって、一部の実施形態では、R^2またはR^3は、以下の構造：

【００８８】
【化４２】

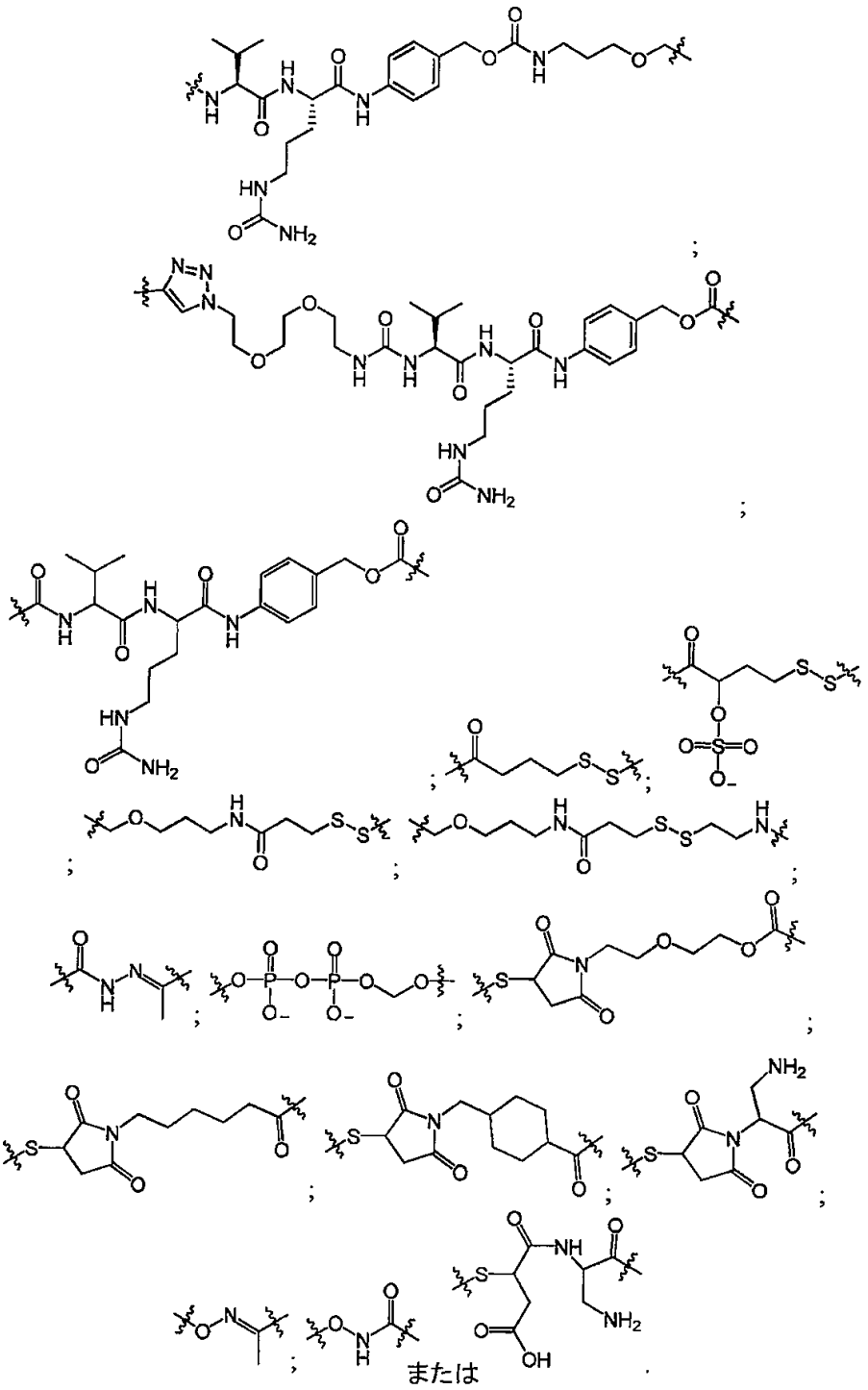


を有する。
【００８９】
当業者は、上記のｄＴ基が、合成の容易さおよび経済効率のためにのみ含まれており、必須ではないことを理解するであろう。他の固体支持体を使用することができ、Ｌ’上に異なるヌクレオシドまたは固体支持体残基が存在するか、またはヌクレオシドもしくは固体支持体残基は、合成後に除去または修飾され得る。
【００９０】
一部の実施形態では、R^2またはR^3は、以下の構造：
【化４３】



のうちの１つを含む。
【００９１】
一部の実施形態では、R^2またはR^3は、以下の構造：

【化４４】

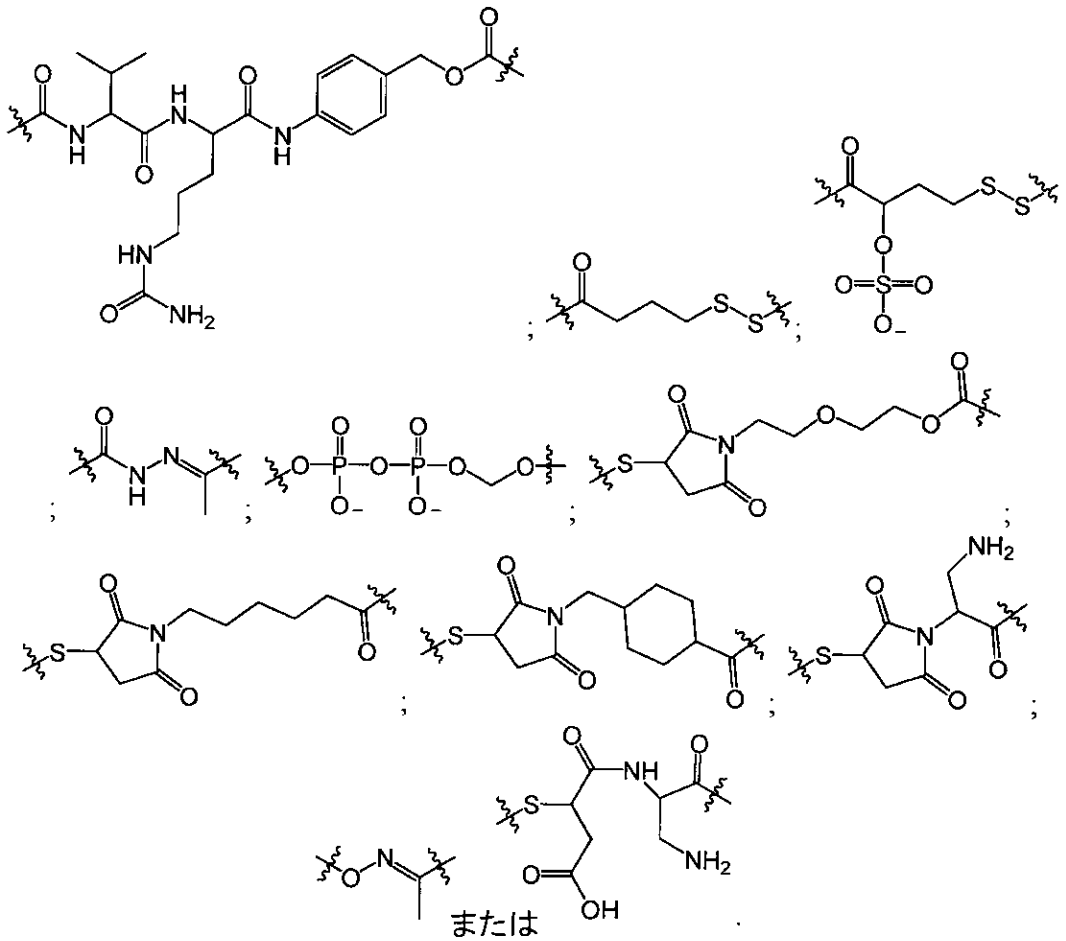


のうちの１つを含む。

【００９２】

一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、以下の構造：

【化４５】

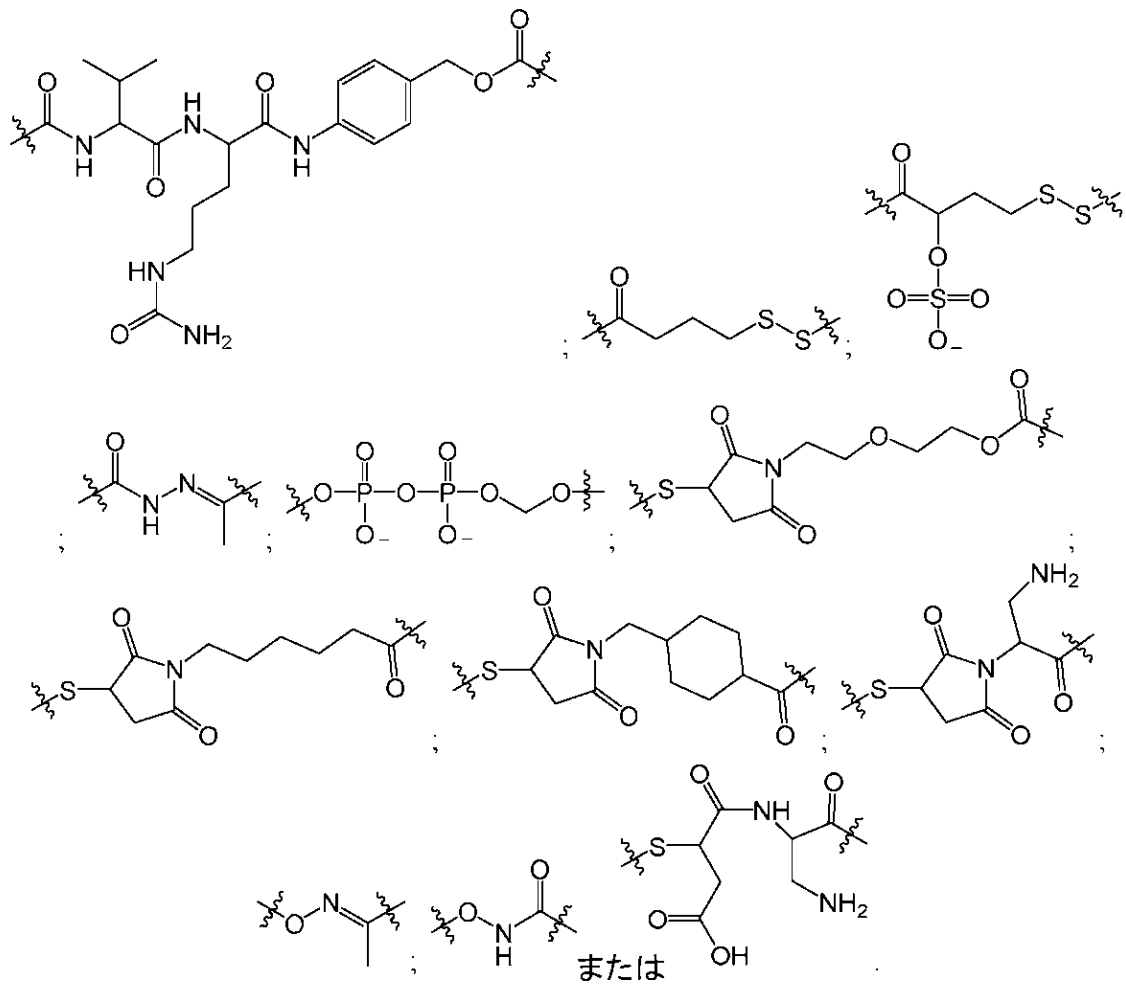


のうちの１つを含む。

【００９３】

一部の実施形態では、R^3は、以下の構造：

【化４６】



のうちの１つを含む。

【００９４】

ｍおよびｎに関する値は、所望の溶解度、浸透作用または治療用途に基づいて選択され得る可変因子である。他の実施形態では、ｎは、出現毎に独立して、１～５、例えば、１、２、３、４または５の整数である。溶解度、浸透度または保持はまた、ｎの様々な値を選択することにより調節することができる。ある種の実施形態では、ｎは、１～１００の整数である。他の実施形態では、ｎは、１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｎは１である。一部の実施形態では、ｎは２である。一部の実施形態では、ｎは３である。一部の実施形態では、ｎは４である。一部の実施形態では、ｎは５である。一部の実施形態では、ｎは６である。一部の実施形態では、ｎは７である。一部の実施形態では、ｎは８である。一部の実施形態では、ｎは９である。一部の実施形態では、ｎは１０である。ある種の実施形態では、ｎは、１～１０の整数である。

【００９５】

一部の実施形態では、ｍは、１～１０の整数である。一部のより具体的な実施形態では、出現するｍの少なくとも１つは、１～５の整数である。ある種の実施形態では、ｍは出現毎に、１～１５の整数である。一部の実施形態では、ｍは出現毎に、１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｍは出現毎に、１～５の整数である。

【００９６】

さらに他の実施形態では、Ｑは、出現毎に独立して、分析対象分子または固体支持体と共有結合を形成することが可能な反応性基を含む部分である。他の実施形態では、Ｑは、出現毎に独立して、相補性反応性基Ｑ’と共有結合を形成することが可能な反応性基を含む部分である。例えば、一部の実施形態では、Ｑ’は、構造（Ｉ）のさらなる化合物に存在し

（例えば、R^2またはR^3位における）、ＱおよびＱ’は相補性反応性基を含み、こうして、構造（Ｉ）の化合物と構造（Ｉ）のさらなる化合物との反応により、構造（Ｉ）の化合物の共有結合による二量体をもたらす。構造（Ｉ）の多量体化合物もまた、類似の方法で調製することができ、本開示の実施形態の範囲内に含まれる。

Ｑ基のタイプ、および構造（Ｉ）の化合物の残りへのＱ基の結合性は、限定されないが、ただし、Ｑは、所望の結合を形成するために適切な反応性を有する部分を含むことを条件とする。

ある種の実施形態では、Ｑは、水性条件下で加水分解を受けにくいが、分析対象分子または固体支持体に対応する基と結合を形成するのに十分な反応性のある部分（例えば、アミン、アジドまたはアルキン）である。

【００９７】

構造（Ｉ）の化合物のある種の実施形態は、バイオコンジュゲーションの分野において、一般に使用されているＱ基を含む。例えば、一部の実施形態では、Ｑは、求核性反応性基、求電子性反応性基または環化付加反応性基を含む。一部のより具体的な実施形態では、Ｑは、スルフヒドリル、ジスルフィド、活性化エステル、イソチオシアネート、アジド、アルキン、アルケン、ジエン、求ジエン体、酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、ホスフィン、α－ハロアミド、ビオチン、アミノまたはマレイミド官能基を含む。一部の実施形態では、活性化エステルは、Ｎ－スクシンイミドエステル、イミドエステルまたはポリフルオウロフェニル（ｐｏｌｙｆｌｏｕｒｏｐｈｅｎｙｌ）エステルである。他の実施形態では、アルキンは、アルキルアジドまたはアシルアジドである。

【００９８】

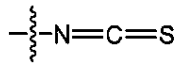
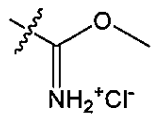
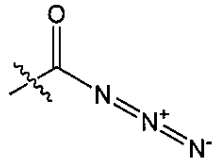
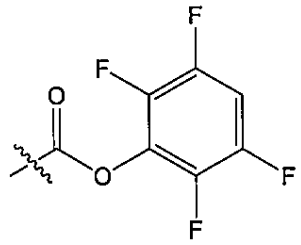
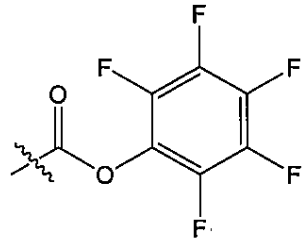
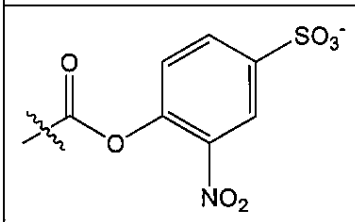
Ｑ基は、保存安定性または他の所望の特性を増大させる保護形態で都合よく提供され得、次に、この保護基は、例えば、標的指向性部分または分析対象とのカップリングにとって適切な時に除去され得る。したがって、Ｑ基は、上記および以下の表１中の反応性基のいずれかを含めた、反応性基の「保護形態」を含む。Ｑの「保護形態」とは、Ｑに対して所定の反応条件下で、一層低い反応性を有するが、好ましくは分解しない、または構造（Ｉ）の化合物の他の部分と反応しない条件下でＱへと変換され得る部分を指す。当業者は、特定のＱ、ならびに所望の最終使用および貯蔵条件に基づいて、Ｑの適切な保護形態を誘導することができる。例えば、Ｑが－ＳＨである場合、Ｑの保護形態はジスルフィドを含み、ジスルフィドは、一般的な公知技法および試薬を使用して還元すると、－ＳＨ部分が現れ得る。

例示的なＱ部分が、以下の表Ｉに提示されている。

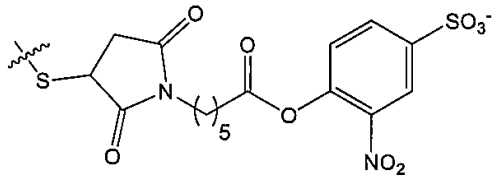
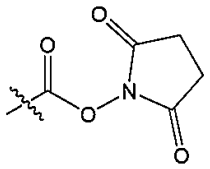
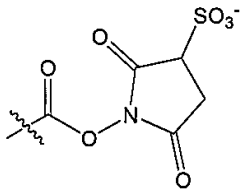
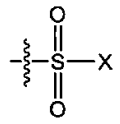
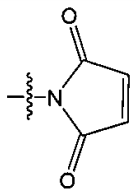
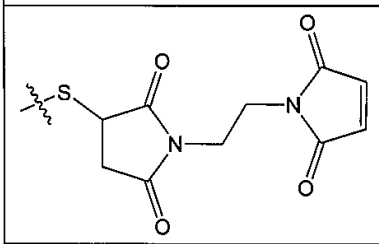
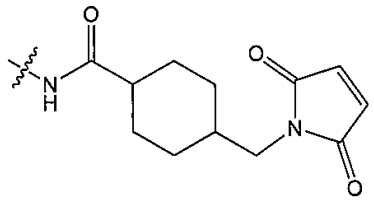
【００９９】

【表１－１】

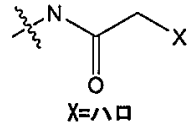
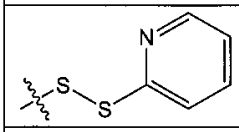
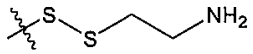
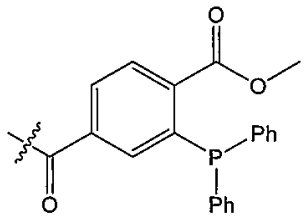
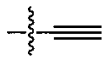
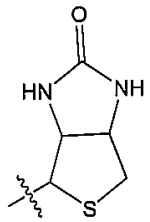
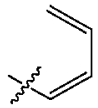
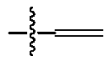
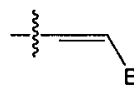
表 1.　例示的な Q 部分

構造	クラス
	スルフヒドリル
	イソチオシアネート
	イミドエステル
	アシルアジド
	活性化エステル
	活性化エステル
	活性化エステル

【表１－２】

	活性化エステル
	活性化エステル
	活性化エステル
 X=ハロ	ハロゲン化スルホニル
	マレイミド
	マレイミド
	マレイミド

【表１－３】

 X=ハロ	α-ハロアミド
	ジスルフィド
	ジスルフィド
	ホスフィン
	アジド
	アルキン
	ビオチン
	ジエン
	アルケン/求ジエン体
 EWG=電子求引性基	アルケン/求ジエン体
$-NH_2$	アミノ

【０１００】

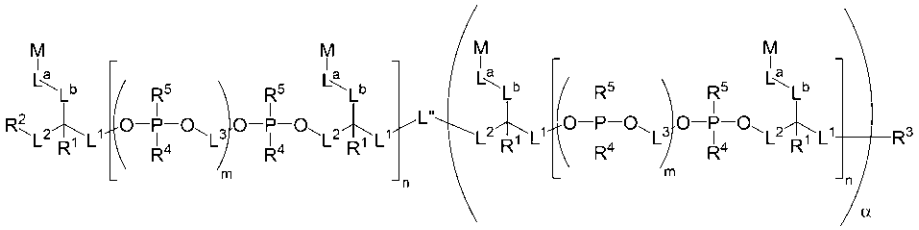
一部の実施形態では、Ｑが－ＳＨである場合、－ＳＨ部分は、例えば、構造（Ｉ）の別の化合物の別のスルフヒドリル基とジスルフィド結合を形成する傾向があることに留意すべきである。したがって、一部の実施形態は、ジスルフィド二量体の形態にある、構造（Ｉ）の化合物を含み、ジスルフィド結合は、－ＳＨであるＱ基から誘導される。

【０１０１】

同様に、構造（Ｉ）の化合物が、ある種の実施形態の範囲内に含まれ、この場合、R^2およびR^3の一方またはどちらも、構造（Ｉ）のさらなる化合物への連結基を含む。例えば、R^2およびR^3の１つまたはどちらも、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R_cはＯＬ’であ

り、Ｌ’は、構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーである。このような化合物は、例えば、約１０の「Ｍ」部分（すなわち、ｎ＝９）を有しており、かつ構造（Ｉ）の第２の化合物上の相補性Ｑ’基との反応にとって適切な「Ｑ」を有する、構造（Ｉ）の第１の化合物を調製することにより調製され得る。この方法では、任意の数、例えば１００以上の「Ｍ」部分を有する、構造（Ｉ）の化合物は、各モノマーを逐次にカップリングする必要なしに調製することができる。構造（Ｉ）のそのような化合物の例示的な実施形態は、以下の構造（Ｉ’）

【化４７】



(I')

（式中、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ^{a}、Ｌ^{b}、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}、Ｍ、ｍおよびｎは出現毎に、独立して、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りであり、

Ｌ”は、Ｑ部分と対応するＱ’部分との反応から生じる官能基を含むリンカー（例えば、表１など）であり、

αは、１より大きな整数、例えば１～１００、または１～１０である）

を有する。

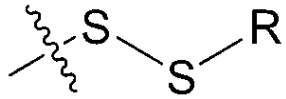
【０１０２】

構造（Ｉ’）の他の化合物は、当業者によって、例えば、本明細書において提供されている構造（Ｉ）の化合物を二量化または重合することにより誘導可能である。

【０１０３】

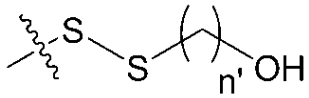
他の実施形態では、Ｑ部分は、ジスルフィド部分として都合よく隠され（例えば、保護されている）、この部分は、後に還元されて、所望の標的指向性部分への結合のために活性化されたＱ部分をもたらすことができる。例えば、Ｑ部分は、以下の構造：

【化４８】



（式中、Ｒは、置換されていてもよいアルキル基である）を有するジスルフィドとして隠され得る。例えば、一部の実施形態では、Ｑは、以下の構造：

【化４９】



（式中、ｎ’は、１～１０の整数、例えば６である）を有するジスルフィド部分として提供される。

【０１０４】

一部の他の実施形態では、Ｒ^{2}またはＲ^{3}の一方はＯＨまたは－ＯＰ（＝Ｒ$_{a}$）（Ｒ$_{b}$）Ｒ$_{c}$であり、Ｒ^{2}またはＲ^{3}のもう一方は、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、または固体支持体への共有結合を含むリンカーである。例えば、一部の実施形態では、標的指向性部分は、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどである。さらに異なる実施形態では、固体支持体は、ポリマー製ビーズまたは非ポリマー製ビ

ーズである。標的指向性部分は、任意の数の戦略的標的を対象とすることができる。例えば、生物学的標的は、腫瘍細胞抗原などの細胞表面受容体であり得る。腫瘍細胞抗原には、腫瘍特異的抗原および腫瘍関連抗原、例えばＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ２０、ＣＤ３３、腫瘍胎児抗原（例えば、アルファフェトプロテイン、癌胎児性抗原、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２）、ＣＡ－１２５、ＭＵＣ－１、上皮性腫瘍抗原、チロシナーゼ、黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）およびＲＡＳまたはｐ５３の異常生成物が含まれる。腫瘍細胞抗原はまた、腫瘍胎児、腫瘍ウイルス（例えば、ＨＰＶ　Ｅ６、Ｅ７）、過剰発現型／蓄積型（例えば、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化塩化物チャネル２、９Ｄ７、Ｅｐ－ＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、ＨＥＲ２、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン）、がん精巣（例えば、ＢＡＧＥファミリー、ＣＡＧＥファミリー、ＧＡＧＥファミリー、ＭＡＧＥファミリー、ＳＡＧＥファミリー、ＸＡＧＥファミリー）、系統限定型、変異型、翻訳後改変型、イディオタイプ、ＣＴ９またはＣＴ１０（例えば、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ）として特徴付けられる抗原を含むことができる。

一部の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、ＮＳＡＩＤ、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、ＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である。一部の実施形態では、生物活性部分は、抗がん薬である。ある種の特定の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗がん薬であり、標的指向性部分は、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体である。

【０１０５】

抗がん薬は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された抗がん薬であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。例えば、マイタンシンはがん薬であり、マイタンシノイドは、がん薬の誘導体である。

ある種の実施形態では、抗がん薬は、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、ホスファチジルイノシトールキナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦ１Ｒ）阻害剤、ヤーヌスキナーゼ（ＪＡＫ）阻害剤、Ｍｅｔキナーゼ阻害剤、ＳＲＣファミリーキナーゼ阻害剤、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（ＭＥＫ）阻害剤、細胞外シグナル調節キナーゼ（ＥＲＫ）阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤（イリノテカンなどまたはエトポシドなどまたはドキソルビシンなど）、タキサン（パクリタキセルおよびドセタキセルを含めた抗微小管剤など）、抗代謝産物剤（５－ＦＵなどまたはゲムシタビンなど）、アルキル化剤（シスプラチンなどまたはシクロホスファミドなど）、またはタキサンである。

【０１０６】

修飾され得る抗がん薬、および本開示の化合物の実施形態に組み込まれ得る抗がん薬には、例えば、オーリスタチンＦ、オーリスタチンＥ、メイタンシン、カリケアマイシン、パクリタキセル、ドキソルビシン、クリプトフィシン、エルロチニブ、ＣＣ－１０６５、カルゼレシン、ＳＪＧ－１３６、ＤＳＢ－１２０、アファチニブ、イレッサ、メトトレキサート、ＤＮＡメチル化剤（例えば、プロカルバジン、テモゾロミド、ダカルバジン、Ｎ－メチロ－Ｎ－ニトロ尿素、Ｎ－メチル－Ｎ’－ニトロ－Ｎ－ニトログアニンなど）が含まれる。

【０１０７】

抗がん薬の他の非限定例には、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）、Ｖｅｌｃａｄｅ（登録商標）（ボルテゾミブ）、Ｃａｓｏｄｅｘ（ビカルタミド）、Ｉｒｅｓｓａ（登録商標）（ゲフィチニブ）およびアドリアマイシン、アルキル化剤（チオテパおよびシクロスホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（登録商標）など））；ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドーパ、カルボクオン、メツレドーパおよびウレドーパなどのアジリジン；エチレンイミンおよびメチラメラミン（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロロメラミンを含む）；クロラムブシル、クロルナファジン、クロホスファミド、エストラムスチン、イフォスアミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビシン、フェネステリン

、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア；アクラシノマイシン系、アクチノマイシン、アウスラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン系、カクチノマイシン、カリチアマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、Ｃａｓｏｄｅｘ（登録商標）、クロモマイシン系、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン系、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの抗代謝産物；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリニン酸などの葉酸補充物質；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビスアントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルチン；ジアジクオン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモル；ニトラクリン；ペントスタチン；フェナメト；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ．ＲＴＭ；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキサン、例えばパクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ、Ｎ．Ｊ．）、およびドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（商標）、Ｒｈｏｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ、Ａｎｔｏｎｙ、フランス）；レチノイン酸；エスペラミシン系またはカペシタビンが含まれる。同様に、タモキシフェン（Ｎｏｌｖａｄｅｘ（商標））、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害性４（５）－イミダゾール系、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストンおよびトレミフェン（フェアストン）およびフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリンなどの抗アンドロゲン薬、クロラムブシル、ゲムシタビン、６－チオグアニン、メルカプトプリン、メトトレキサート、シスプラチンおよびカルボプラチンなどの白金類似体、ビンブラスチン、白金、エトポシド（ＶＰ－１６）、イフォスファミド、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ナベルビン、ノバントロン、テニポシド、ダウノマイシン、アミノプテリン、キセローダ、イバンドロネート、カンプトテシン－１１（ＣＰＴ－１１）、トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００、ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）、デュオカルマイシンＡ、またはペメトレキセド（Ａｌｉｍｔａ）などの腫瘍に対するホルモン作用を調節または阻害するように作用する抗ホルモン剤が、好適ながん薬として含まれる。

【０１０８】

所望の場合、本開示の化合物または組成物の実施形態は、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）、Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、Ｔａｘｏｌ（登録商標）、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標）、Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標）、ＡＢＶＤ、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジ

ン、アルボシジブ、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２イムノトキシン、抗新生物剤、抗腫瘍性ハーブ、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、ＢＩＢＷ２９９２、ビリコダル、ブロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシム、ＣＢＶ（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ディスコデルモライド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルジノール、ホロデシン、ホスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメクソン、イミクイモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニクイダル、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカントン、ルルトテカン、メホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、ＰＡＣ－１、ポーポー、ピクサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベカマイシン、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ、サパシタビン、スタンフォードＶ、スワインソニン、タラプロフィン、タリクイダール、テガフール－ウラシル、テモダル、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ＺＤ６１２６またはゾスクイダルなどの一般に処方されている抗がん薬と組み合わせて使用され得る。

【０１０９】

Ｍは、所望の治療的特性および／または光学特性に基づいて、例えば、特定の疾患または状態（例えば、がん）の処置、または特定の色調および／もしくは蛍光発光波長の発生に基づいて選択される。一部の実施形態では、Ｍは、出現毎に同じである。しかし、Ｍの各出現は、同一のＭである必要はなく、ある種の実施形態には、Ｍが、各出現において同じではない化合物を含むことに留意することが重要である。例えば、一部の実施形態では、Ｍはそれぞれ、同じではなく、異なるＭ部分が、異なる治療的特性（例えば、細胞傷害性および抗炎症）を有するよう選択される。一部の実施形態では、Ｍはそれぞれ、同一ではなく、異なるＭ部分は、同じまたは類似の治療特性（例えば、細胞毒性）を有するように選択される。

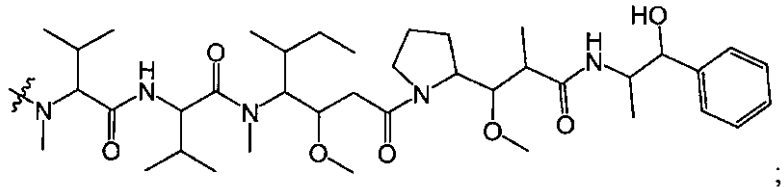
【０１１０】

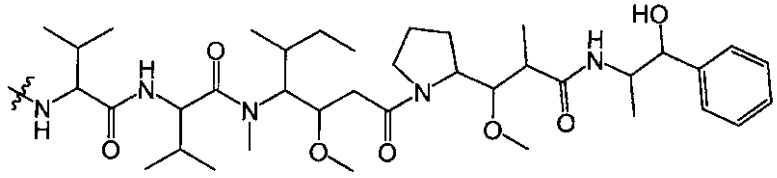
したがって、一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である。ある種の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、またはアルキル化剤である。一部の具体的なの実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、またはアルキル化剤である。

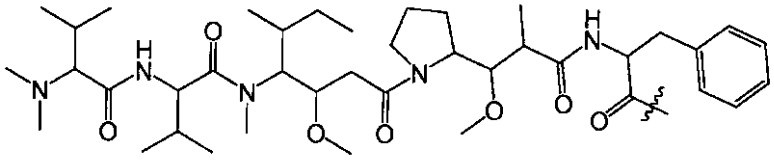
【０１１１】

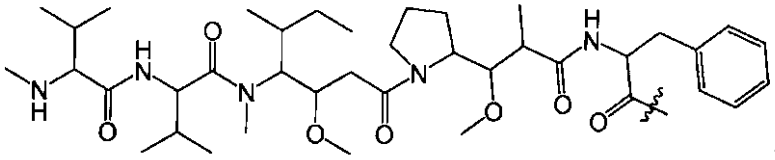
一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パクリタキソール（ｐａｃｌｔａｘｏｌ）、ＳＮ－３８、カリケアマイシン、アントラマイシン、アベイマイシン、チカマイシン、ＤＣ－８１、マゼトラマイシン、ネオトラマイシンＡ、ネオトラマイシンＢ、ポロトラマイシン、プロトラカルシン、シバノマイシン、シビロマイシン、トママイシン、メルタンシン、エムタンシン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、およびルビテカンからなる群から選択される。ある種の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、以下の構造：

【化５０－１】

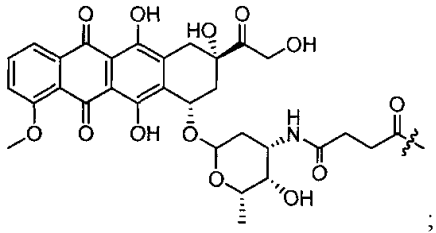
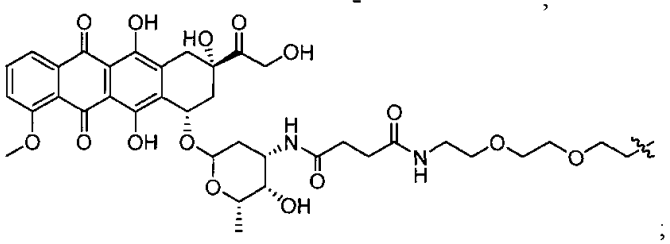
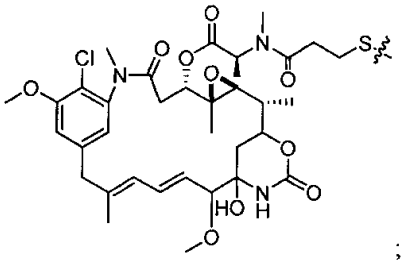
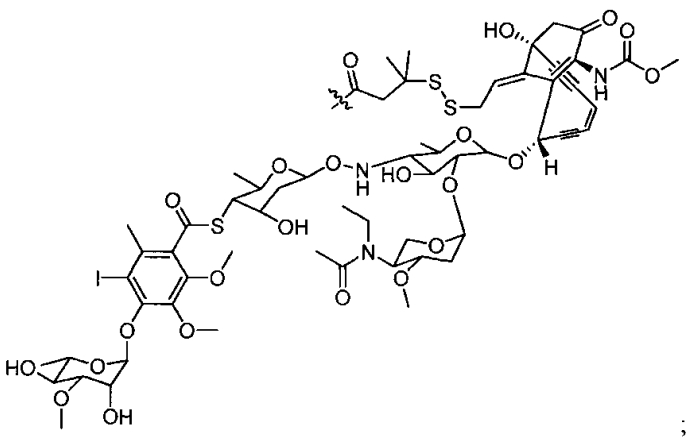
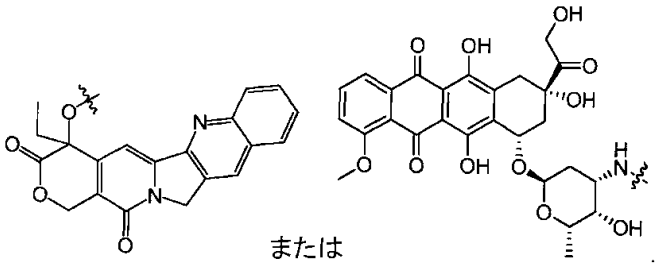

;


;


;


;

【化５０－２】

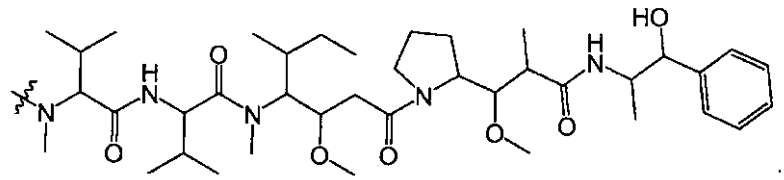

;

;

;

;

または
.

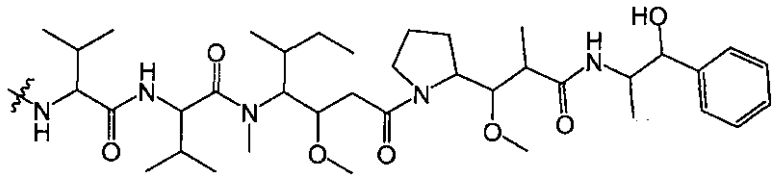
のうちの１つを有する。

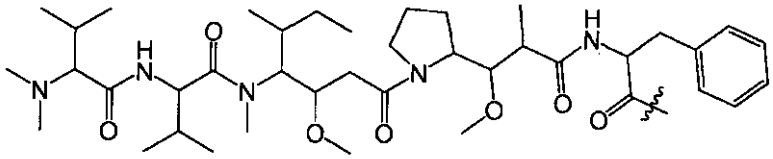
【０１１２】

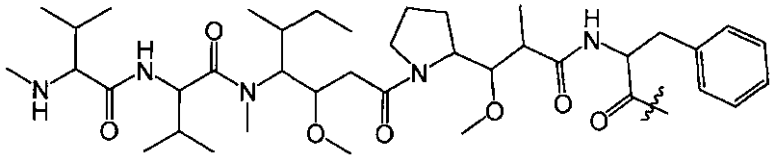
一部の実施形態では、Ｍは出現毎に、以下の構造：

【化５１－１】

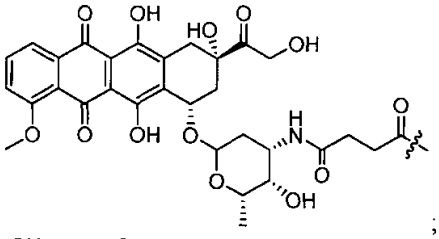

;

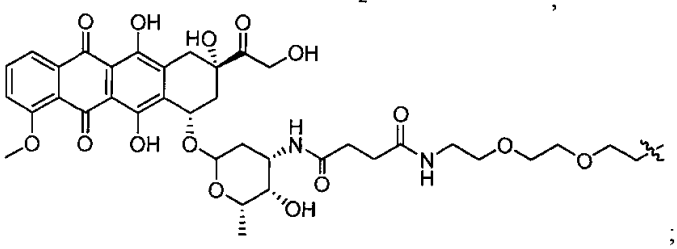

;

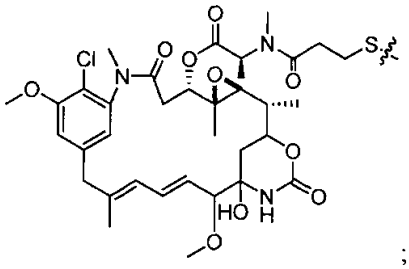

;

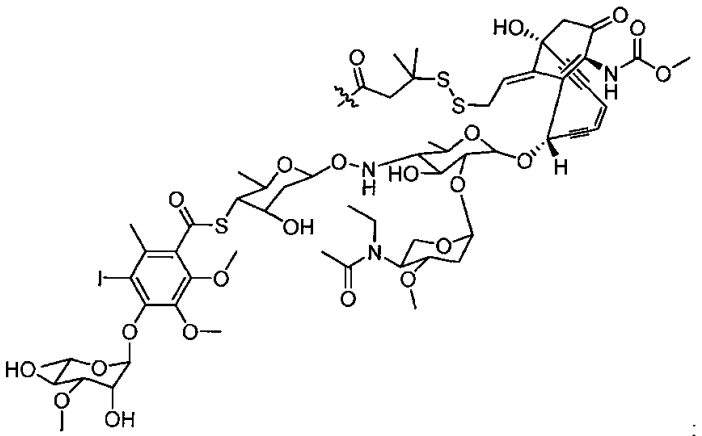

;

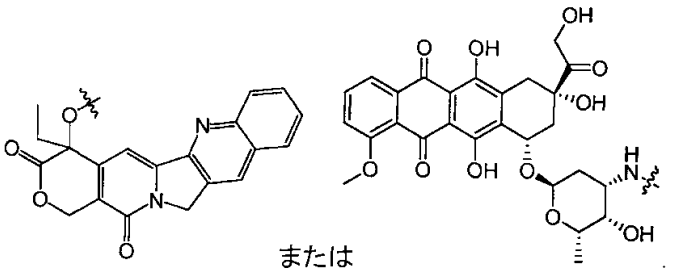
【化５１－２】


;


;


;


;

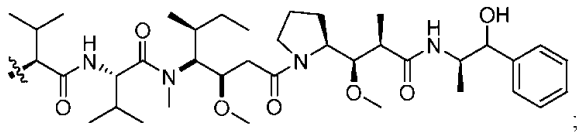

または

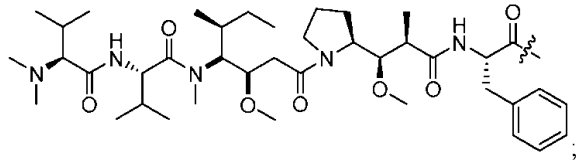
のうちの１つを有する。

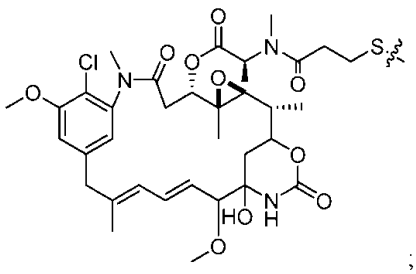
【０１１３】

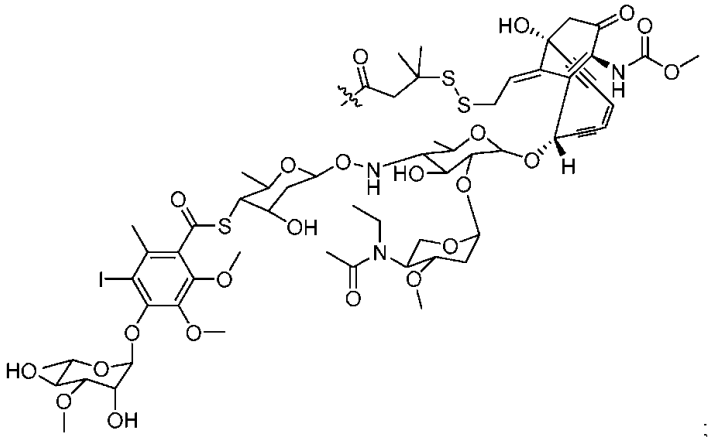
ある種の実施形態では、各Ｍは、以下：

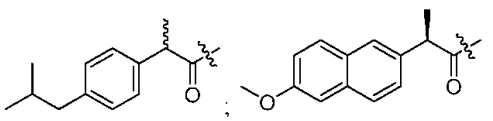
【化５２】

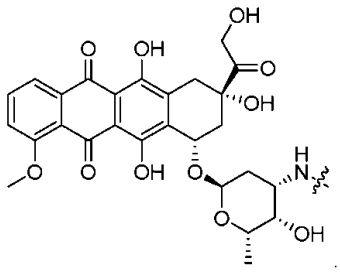

;


;


;


;


; および


.

から独立して選択される。

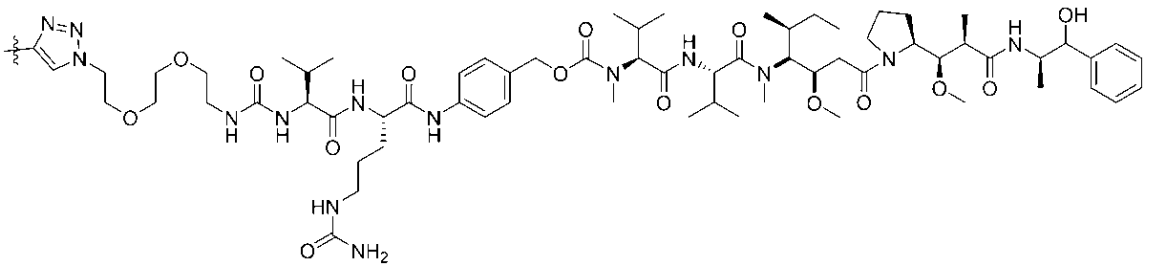
【０１１４】

例示を容易にするため、分子の残りとの特定の結合点（すなわち、

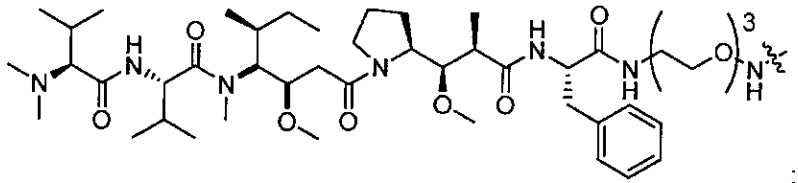
【化５３】

）を有して図示されているが、Ｍ部分は、任意の利用可能な点（例えば、窒素、酸素、カルボキシ、カルボニルなど）を介して結合され得る。当業者は、適切な結合点を決定することができる。

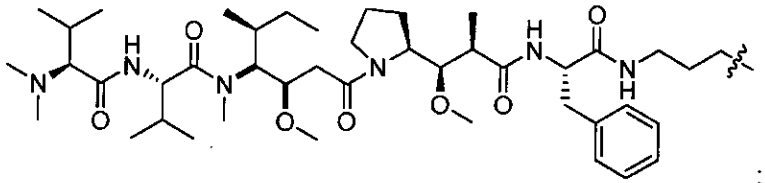
【０１１５】
一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、抗腫瘍剤（例えば、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パシルタキソール、ＳＮ－３８）、エンジイン抗腫瘍抗生物質（例えば、カリケアマイシン、またはより具体的にはカリケアマイシンγ１）、アルキル化剤（例えば、ＰＢＤまたはピロロベンゾジアゼピン）、メイタンシノイド（例えば、メルタンシン、エムタンシン）トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ＳＮ３８、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、ルビテカン）である。
一部の実施形態では、Ｍは出現毎に、抗腫瘍剤（例えば、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パシルタキソール、ＳＮ－３８）、エンジイン抗腫瘍抗生物質（例えば、カリケアマイシン、またはより具体的にはカリケアマイシンγ１）、アルキル化剤（例えば、ＰＢＤまたはピロロベンゾジアゼピン）、メイタンシノイド（例えば、メルタンシン、エムタンシン）トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、ＳＮ３８、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、ルビテカン）である。
【０１１６】
ある種の実施形態では、L^a－Ｍは、以下の構造：
【化５４】



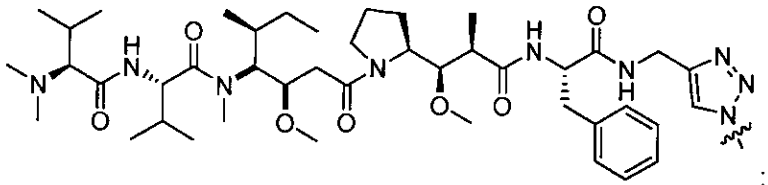
を有する。
【０１１７】
ある種の実施形態では、L^b－Ｍは、以下の構造：
【化５５－１】



;

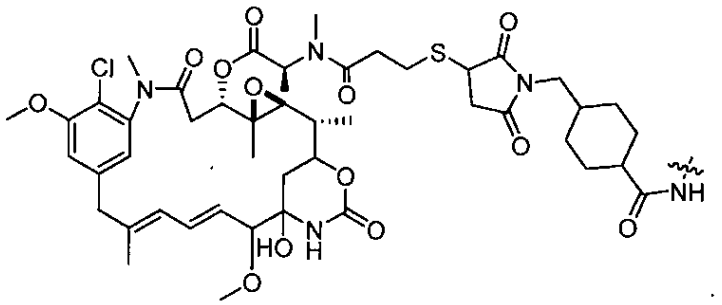


;

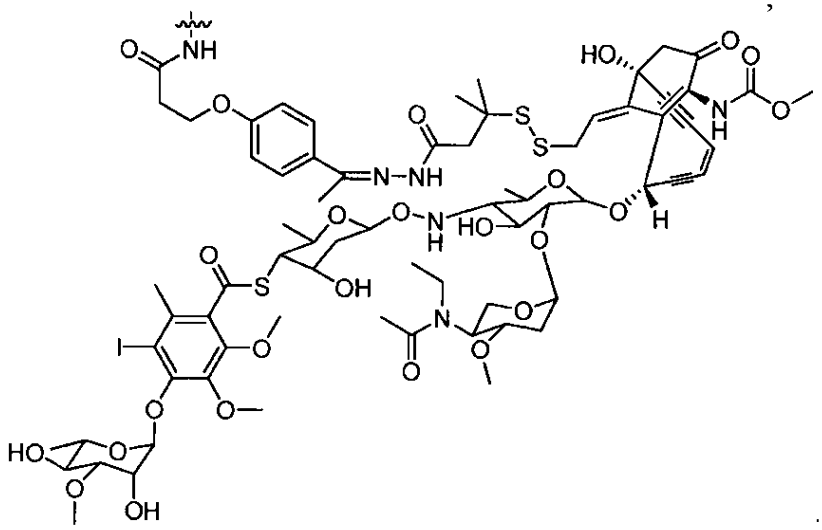


;

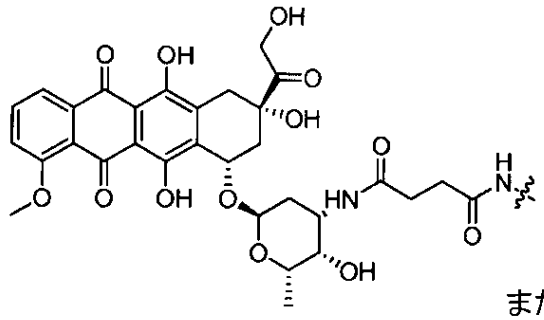
【化５５－２】



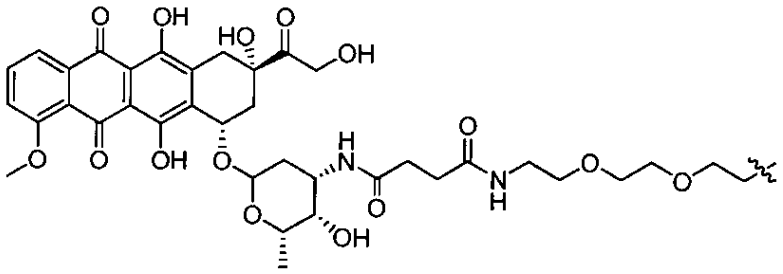
;



;



または



.

のうちの１つを有する。

上述のいずれかのさらなる実施形態では、Ｍは、同じである。他の実施形態では、Ｍはそれぞれ、異なる。さらなる実施形態では、１つまたは複数のＭは同じであり、１つまたは複数のＭは異なる。

【０１１８】

一部の実施形態では、Ｍの選択される出現は、同じではなく、異なるＭ部分は、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）法において使用するための、吸光度および／または発光を有するように選択される。例えば、このような実施形態では、異なるＭ部分は、１つの波長における照射の吸光度が、ＦＲＥＴ機構によって、異なる波長での照射の発光を引き起

こすよう選択される。例示的なM部分は、所望の最終使用に基づいて、当業者により適切に選択され得る。ＦＲＥＴ法に関する例示的なM部分には、フルオレセインおよび５－ＴＡＭＲＡ（５－カルボキシテトラメチルローダミン、スクシンイミジルエステル）色素が含まれる。

Mは、M上の任意に位置（すなわち、原子）から分子の残りに結合し得る。当業者は、Mが分子の残りに結合するための手段を認識していよう。例示的な方法には、本明細書に記載されている「クリック」反応が含まれる。

【０１１９】

一部の実施形態では、Mは、蛍光部分または発色部分である。任意の蛍光部分および／または発色部分が使用されてもよく、例えば、当分野で公知のもの、および比色分析、ＵＶおよび／または蛍光アッセイに通常使用されるものが使用されてもよい。本開示の様々な実施形態に有用なM部分の例には、以下に限定されないが、キサンテン誘導体（例えば、フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシンまたはテキサスレッド）；シアニン誘導体（例えば、シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニンまたはメロシアニン）；スクアライン誘導体および環置換スクアライン（セタ（Ｓｅｔａ）、セタウ（ＳｅＴａｕ）およびスクエア色素を含む）；ナフタレン誘導体（例えば、ダンシルおよびポロダン誘導体）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（例えば、ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾオキサジアゾールまたはベンゾオキサジアゾール）；アントラセン誘導体（例えば、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７およびＣｙＴＲＡＫオレンジを含むアントラキノン）；カスケードブルーなどのピレン誘導体；オキサジン誘導体（例えば、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０）；アクリジン誘導体（例えば、プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー）；アリールメチン誘導体：アウラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン；およびテラピロール誘導体（例えば、ポルフィン、フタロシアニンまたはビリルビン）が含まれる。他の例示的なM部分には、シアニン色素、キサンテート色素（例えば、Ｈｅｘ、Ｖｉｃ、Ｎｅｄｄ、ＪｏｅまたはＴｅｔ）；ヤキマイエロー、レッドモンドレッド；タムラ；テキサスレッドおよびａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ（登録商標）色素が含まれる。

【０１２０】

上述のいずれかのさらに他の実施形態では、Mは、３つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せ、例えば、４つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せ、あるいは５つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せさえも含む。一部の実施形態では、Mは、６つのアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せを含む。さらなる実施形態では、環は縮合している。例えば、一部の実施形態では、Mは、３つ以上の縮合環、４つ以上の縮合環、５つ以上の縮合環、または６つ以上にもなることさえある縮合環を含む。

【０１２１】

一部の実施形態では、Mは環式である。例えば、一部の実施形態では、Mは、炭素環式である。他の実施形態では、Mは、複素環式である。上述のさらに他の実施形態では、Mは、出現毎に独立して、アリール部分を含む。これらの実施形態の一部では、アリール部分は多環式である。他のさらなる具体例では、アリール部分は、縮合多環式アリール部分であり、例えば、この縮合多環式アリール部分は、少なくとも３つ、少なくとも４つ、または４つを超えることさえあるアリール環を含むことができる。

上述の化合物のいずれかの他の実施形態では、Mは、少なくとも１個のヘテロ原子を含む。例えば、一部の実施形態では、ヘテロ原子は、窒素、酸素または硫黄である。

上述のいずれかのさらなる実施形態では、Mは、少なくとも１つの置換基を含む。例えば、一部の実施形態では、置換基は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルコキシ、アリールオキシ、フェニル、アリール、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、カルボキシ、スルホネート、アミドまたはホルミル基である。

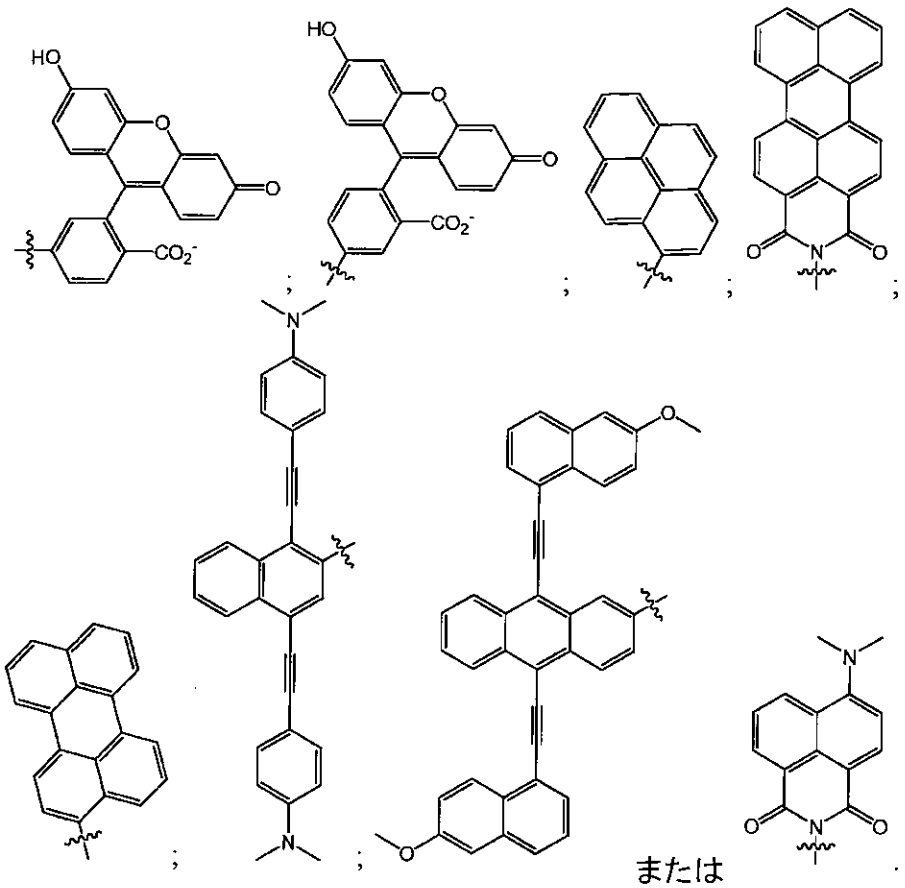
【０１２２】

上述の一部のさらに具体的な実施形態では、Ｍは、ジメチルアミノスチルベン、キナクリドン、フルオロフェニル－ジメチル－ＢＯＤＩＰＹ、ｈｉｓ－フルオロフェニル－ＢＯＤＩＰＹ、アクリジン、テリレン、セキシフェニル、ポルフィリン、ベンゾピレン、（フルオロフェニル－ジメチル－ジフルオロボラ－ジアザ－インダセン）フェニル、（ビス－フルオロフェニル－ジフルオロボラ－ジアザ－インダセン）フェニル、クワテルフェニル、ビ－ベンゾチアゾール、ター－ベンゾチアゾール、ビ－ナフチル、ビ－アントラシル、スクアライン、スクアリリウム、９，１０－エチニルアントラセンまたはター－ナフチル部分である。他の実施形態では、Ｍは、ｐ－ターフェニル、ペリレン、アゾベンゼン、フェナジン、フェナントロリン、アクリジン、チオキサントレン、クリセン、ルブレン、コロネン、シアニン、ペリレンイミドもしくはペリレンアミド、またはそれらの誘導体である。さらなる実施形態では、Ｍは、クマリン色素、レゾルフィン色素、ジピロメテンボロンジフルオライド色素、ルテニウムビピリジル色素、エネルギー移動色素、チアゾールオレンジ色素、ポリメチンまたはＮ－アリール－１，８－ナフタルイミド色素である。

一部の実施形態では、Ｍは、ピレン、ペリレン、ペリレンモノイミドもしくは６－ＦＡＭ、またはそれらの誘導体である。一部の他の実施形態では、Ｍは、以下の構造：

【０１２３】

【化５６】



のうちの１つを有する。

カルボン酸基を含むＭ部分は、上記の陰イオン性形態（CO_2^-）で図示されているが、当業者は、これは、ｐＨに応じて様々になること、およびプロトン化形態（CO_2H）は、様々な実施形態に含まれることを理解するであろう。

【０１２４】

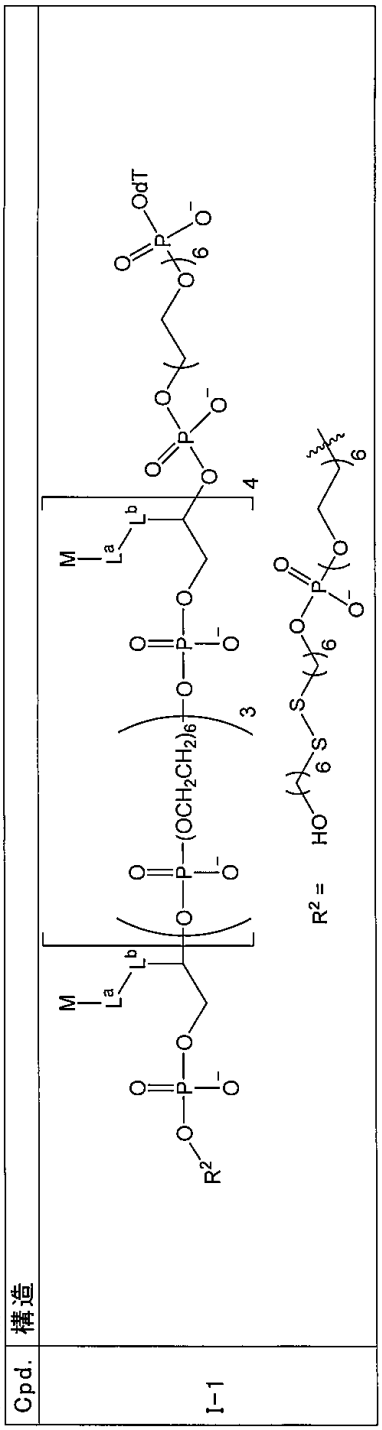
一部の具体的な実施形態では、本化合物は、表２から選択される化合物である。表２の化合物を、実施例に記載された手順に従って調製し、それらの同一性を、質量分析によっ

て確認することができる。

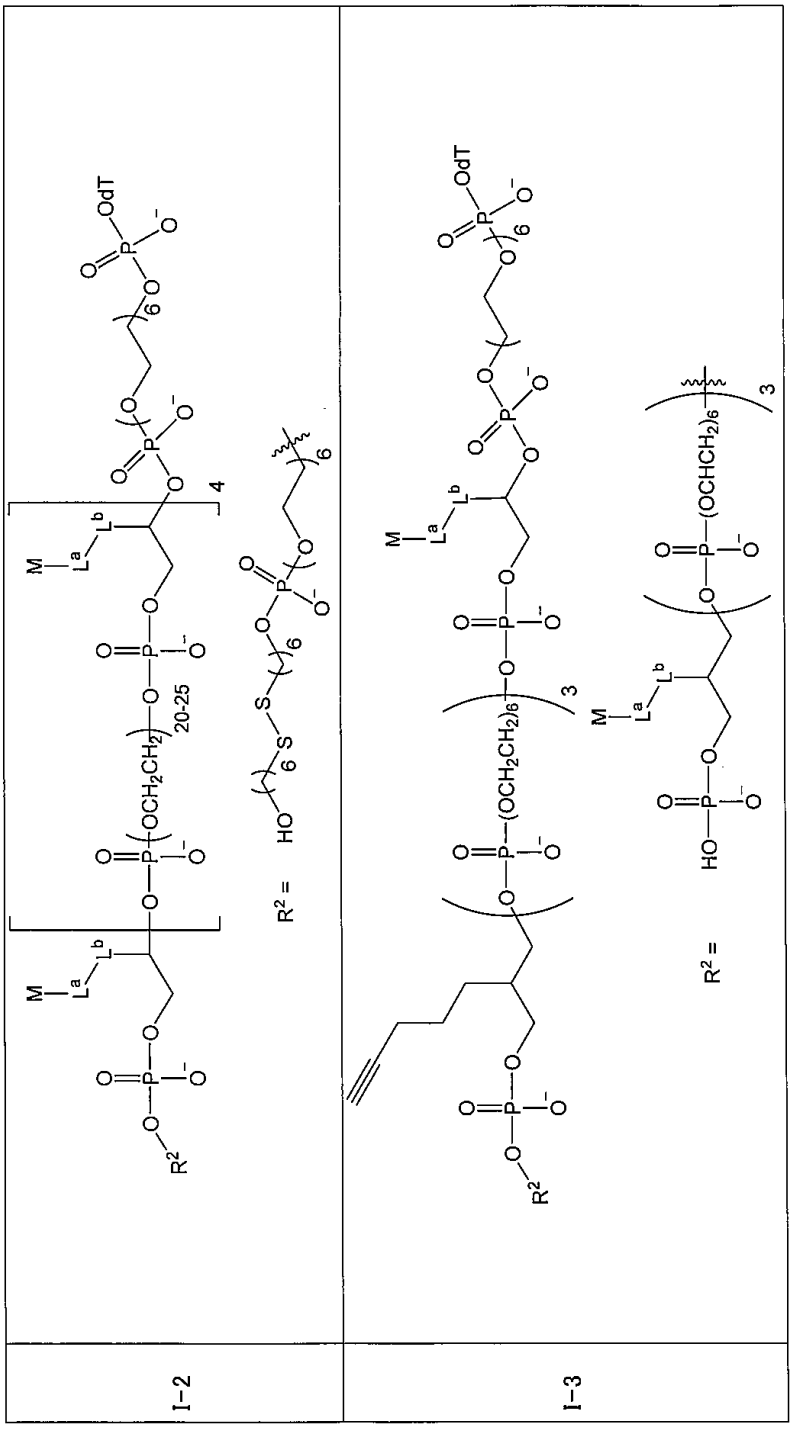
【０１２５】

【表２－１】

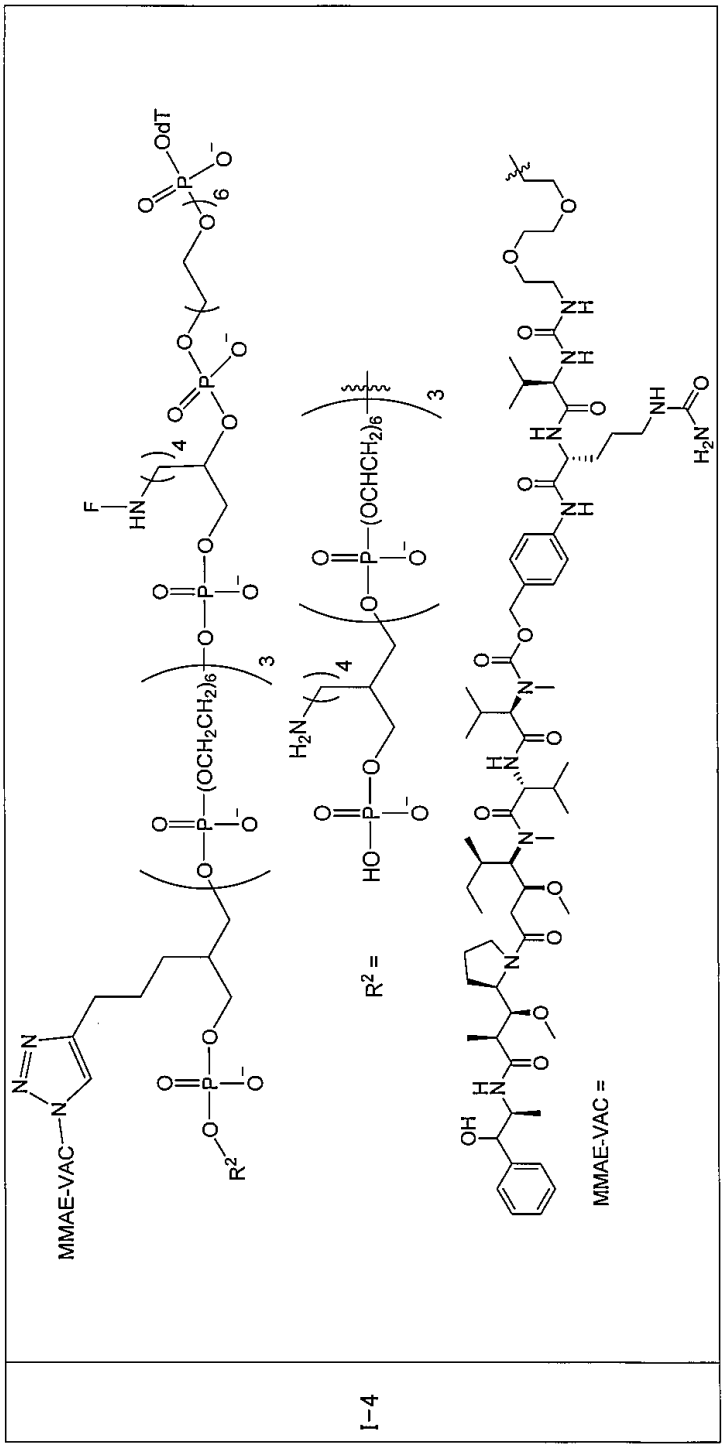
表 2. 構造Ｉの例示的な化合物

Cpd.	構造
I-1	

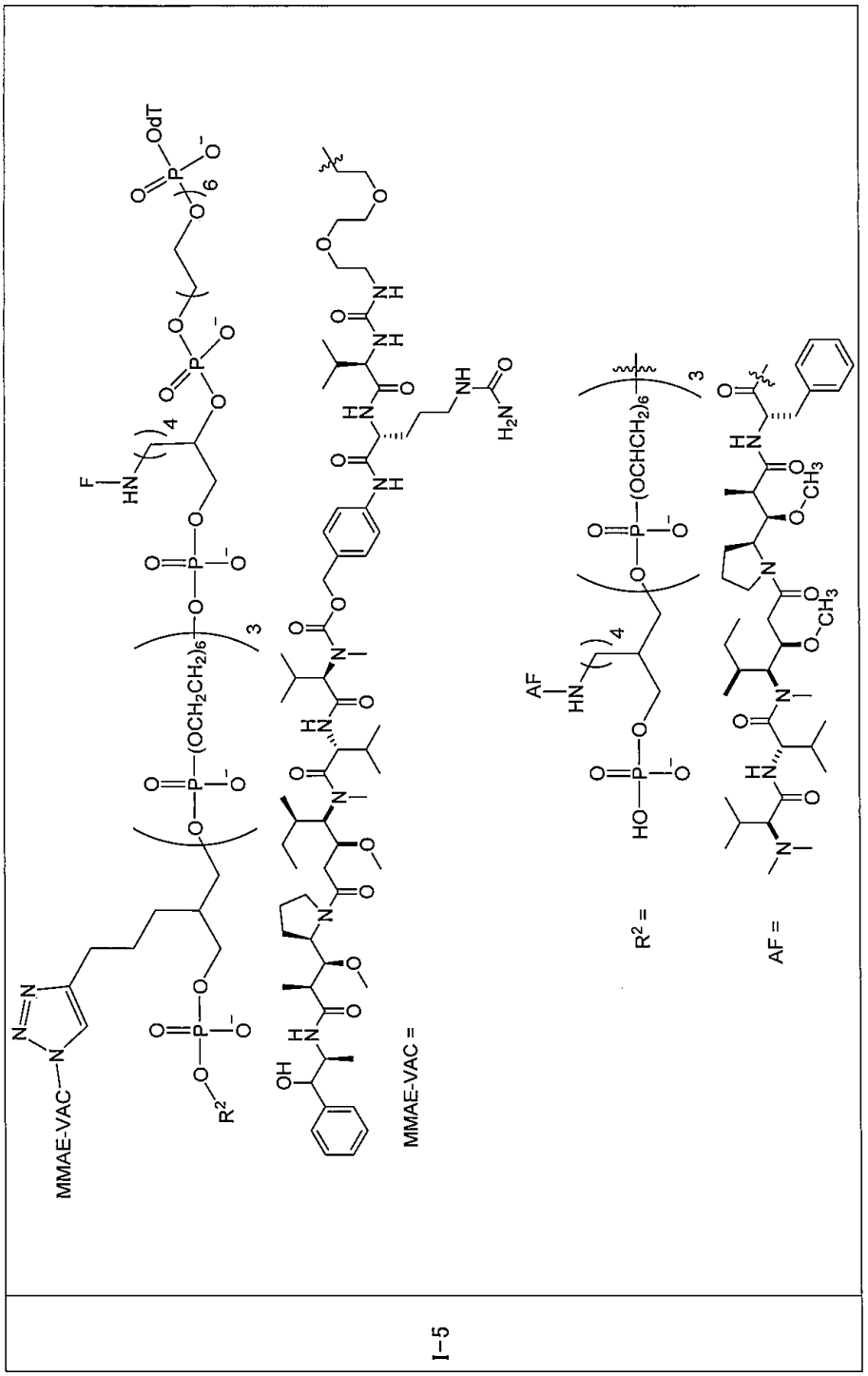
【表２－２】


I-2
I-3
R2 =
HO
OdT
M
La
Lb
20-25
(OCH2CH2)6
(OCHCH2)6
R2 =
HO
OdT
M
La
Lb
(OCH2CH2)6
(OCHCH2)6

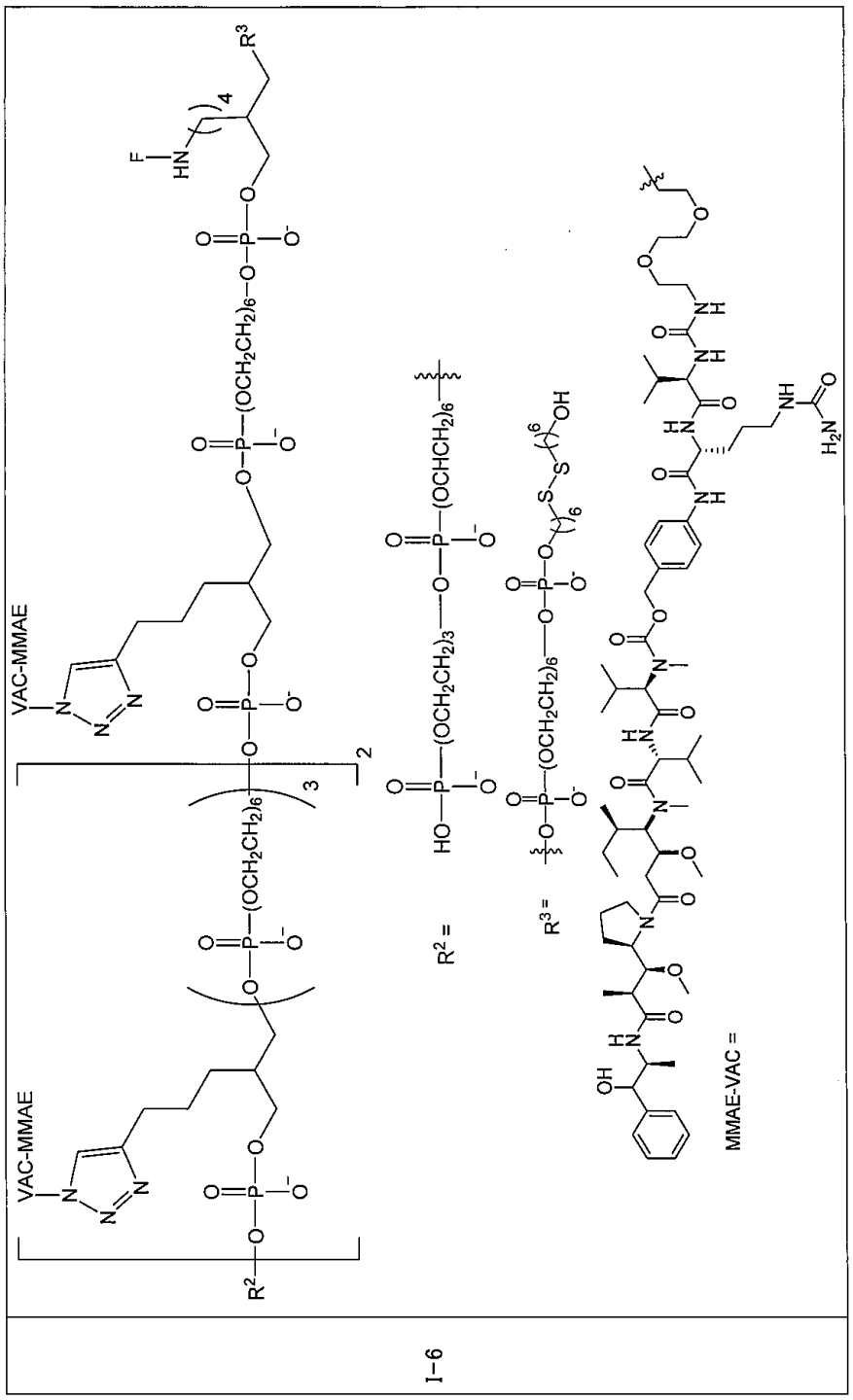
【表２－３】



【表２－４】



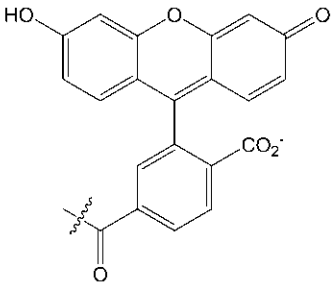
【表２－５】



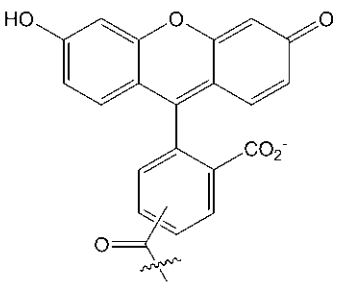
【０１２６】

表２に使用されている通り、および本出願の全体にわたり、Ｍは、特に示さない限り、構造（Ｉ）の化合物に対して提示されている定義を有する。一部の実施形態では、Ｍは、Ｆ、Ｆ’、Ｆ”、Ｎ’、Ｉ’、Ｄ’、Ｄ”、またはＡＦである。Ｆ、Ｆ’およびＦ’’は、それぞれ、以下の構造：

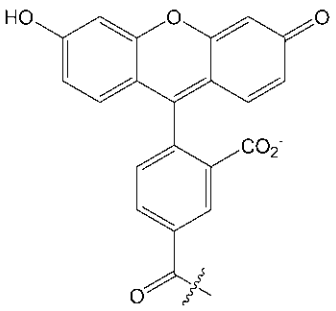
【化５７】



F



F′



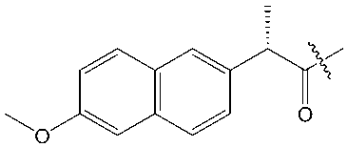
F′′

を有するフルオレセイン部分を指す。

【０１２７】

「Ｎ’」とは、以下の構造：

【化５８】

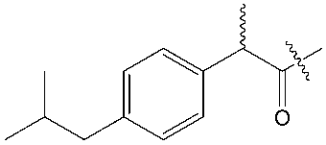


を指す。

【０１２８】

「Ｉ’」とは、以下の構造：

【化５９】

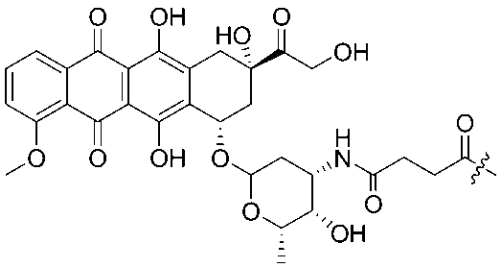


を指す。

【０１２９】

「Ｄ’」とは、以下の構造：

【化６０】

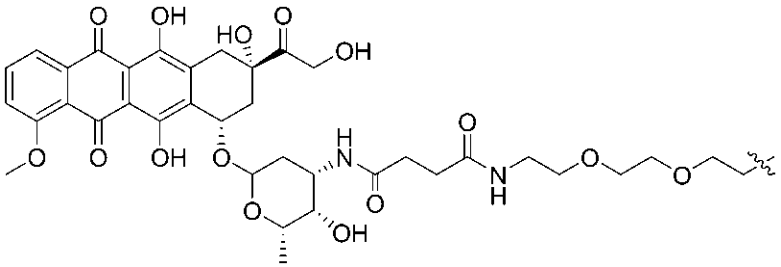


を指す。

【０１３０】

「Ｄ”」とは、以下の構造：

【化６１】

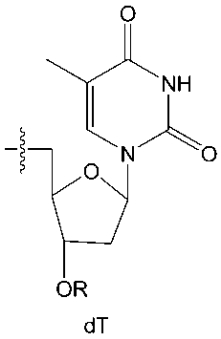


を指す。

【０１３１】

「ｄＴ」とは、以下の構造：

【化６２】

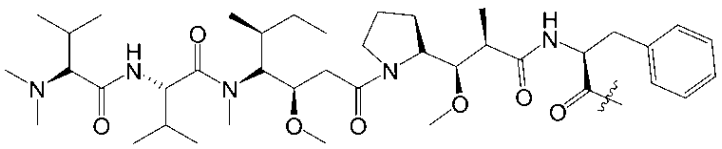


（式中、
ＲはＨまたは直接結合である）
を指す。

【０１３２】

「ＡＦ」とは、以下の構造：

【化６３】

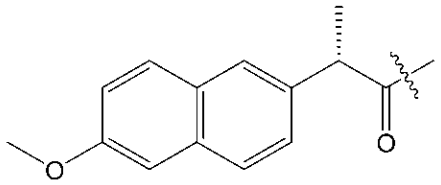
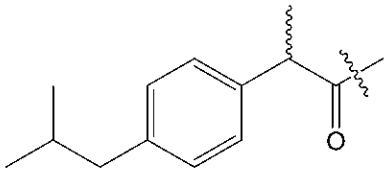
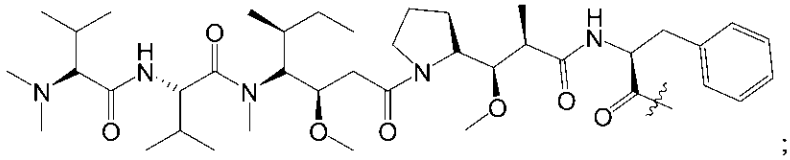
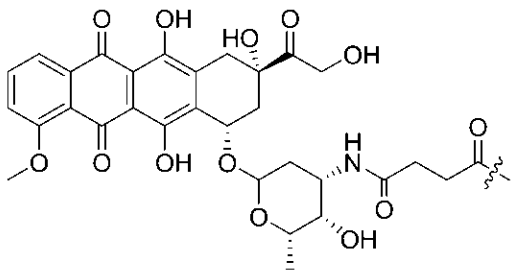
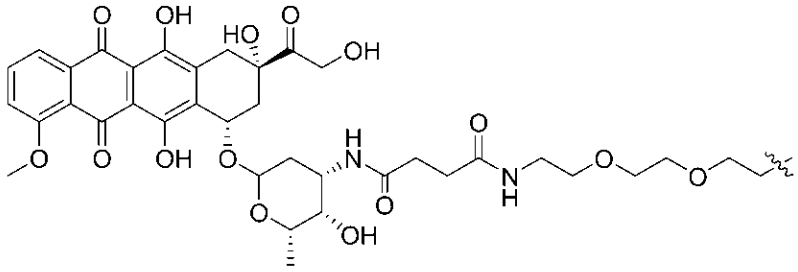


を指す。

【０１３３】

したがって、一部の実施形態では、出現するＬの少なくとも１つは、以下の構造：

【化６４】

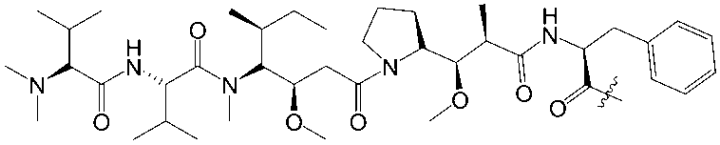

;

;

;

または


のうちの１つを有する。

【０１３４】

一部のより具体的な実施形態では、Ｍは出現毎に、以下の構造：

【化６５】

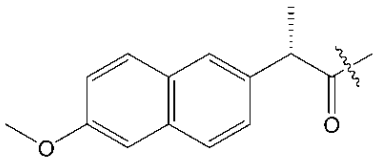
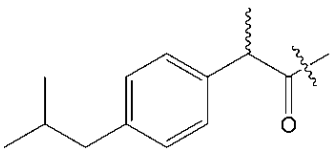


を有する。

【０１３５】

ある種の実施形態では、処置することは、疼痛または炎症を軽減もしくは緩和することを含む。ある種の実施形態では、処置することは、疼痛制御または疼痛管理を含む。一部の具体的な実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、以下の構造：

【化６６】

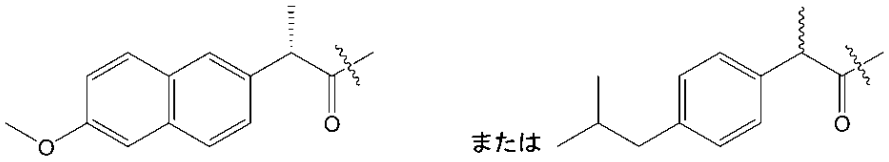

または


のうちの１つを有する。

【０１３６】

一部のより具体的な実施形態では、Ｍは出現毎に、以下の構造：

【化６７】



のうちの１つを有する。

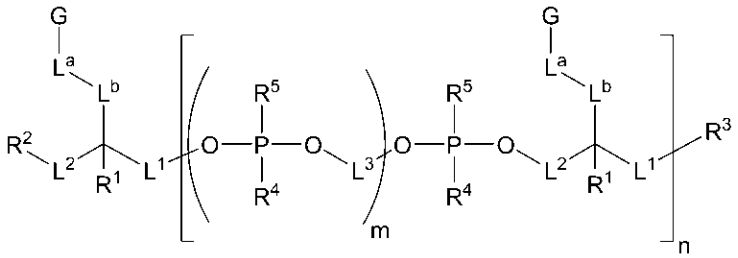
【０１３７】

一部の実施形態は、表２に提示されており、抗体などの標的指向性部分にコンジュゲートされている具体的な化合物を含む、上述の化合物のいずれかを含む。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の１つが、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の１～２つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の２つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の３つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の４つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の５つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の５つ以下の化合物が、抗体にコンジュゲートされている。

【０１３８】

様々な実施形態では、反応性ポリマーは、構造（Ｉ）の化合物を調製するために使用することができる。ある種の実施形態では、これらの反応性ポリマーは、任意の数の合成方法論により、相補性部分と反応して、Ｍと反応性ポリマーとの間に共有結合を形成するのに有用な部分を含む合成中間体であり（例えば、上記の「クリック」反応）、こうして、構造（Ｉ）の化合物を形成する。したがって、様々な実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、以下の構造（ＩＩ）：

【化６８】



(II)

（式中、

Ｇは、出現毎に独立して、相補性反応性基と共有結合を形成することが可能な、反応性基またはその保護類似体を含む部分であり、

L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能でないリンカーであり、ただし、少なくとも１つの出現するL^aおよびL^bが、合わせると４つを超える炭素を含むということを条件とし、

L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

L^3は、出現毎に独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、

R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態

、またはＬ’であり、
　R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、または$N(R^6)_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、
　R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、
　R_aは、ＯまたはＳであり、
　R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、
　R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、
　R_dは対イオンであり、
　Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、
　Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、
　ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、
　ｎは１以上の整数である）
を有する反応性ポリマー、
またはその立体異性体、塩または互変異性体を使用して形成される。

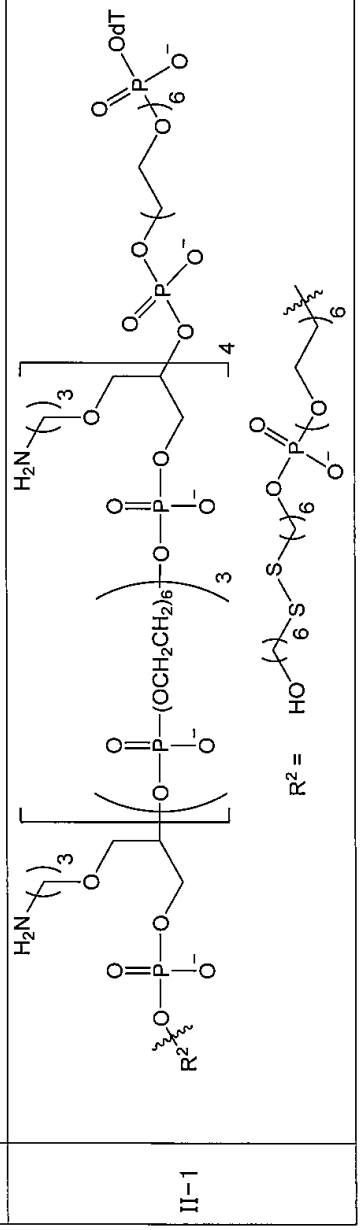
【０１３９】

　一部の実施形態では、出現するＧの１つは、蛍光色素部分を含む。
　一部の実施形態では、反応性ポリマーは、以下の表３から選択される。

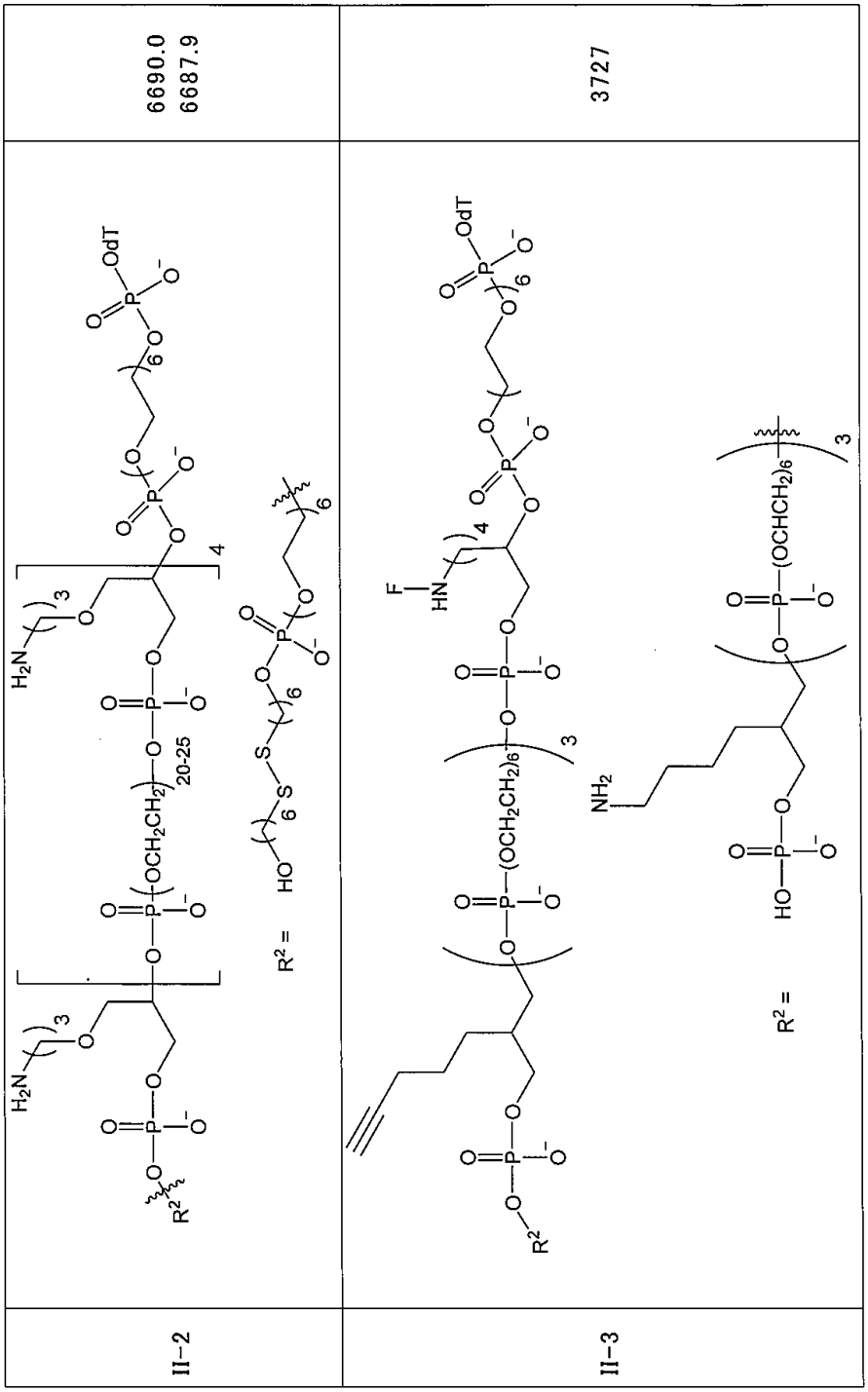
【０１４０】

【表３－１】

表 3. 構造(II)の例示的な反応性ポリマー

Cpd.	構造	計算により見出されたMW
II-1		6446.6 6446.7

【表３－２】



ある種の実施形態は、治療的に有効な蛍光化合物を対象とし、ただし、出現するＭの少なくとも１つが蛍光色素ではなく、出現するＭの少なくとも１つが蛍光色素である。治療的に有効な蛍光化合物には、少なくとも１つの生物活性部分もしくはその断片、または生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片を含む化合物が含まれ、これらは、紫外線光などの光により励起されると、蛍光シグナルを発する。

現在開示されている化合物の実施形態は、「調節可能」であり、これは、上述の化合物のいずれかにおける可変因子を適切に選択することにより、当業者は、所望のモル蛍光度（ｍｏｌａｒ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）および／または所定のモル蛍光（モル輝度（ｍｏｌａｒ　ｂｒｉｇｈｔｎｅｓｓ））を有する化合物に到達することができることを意

味する。本化合物のある種の実施形態の「調節可能性」により、使用者は、特定のアッセイにおいて、使用するための所望の蛍光および／または色調を有する化合物に容易に到達することが可能となる。すべての可変因子は、本明細書において開示されている化合物のある種の実施形態のモル蛍光度に影響を及ぼし得るが、Ｍ、Ｌ^{3}、ｍおよびｎの適切な選択が、開示化合物の実施形態のモル蛍光度において重要な役割を果たすと考えられる。したがって、一実施形態では、所望のモル蛍光度を有する化合物を得るための方法であって、公知の蛍光度を有するＭ部分を選択するステップ、Ｍ部分を含む構造（Ｉ）の化合物を調製するステップ、および所望のモル蛍光度に到達するためのＬ^{3}、ｍおよびｎに対する適切な可変因子を選択するステップを含む方法が提供される。

【０１４１】

例示を容易にするため、リン部分（例えば、ホスフェートなど）を含む様々な化合物が、陰イオン性状態（例えば、－ＯＰＯ（ＯＨ）Ｏ$^{-}$、－ＯＰＯ$_{3}^{2-}$）で図示されている。当業者は、電荷はｐＨに依存し、非電荷（例えば、プロトン化されているか、またはナトリウムもしくは他の陽イオンなどの塩）形態も、本開示の実施形態の範囲内に含まれることを容易に理解するであろう。

上述の化合物のいずれかおよび１つまたは複数の標的指向性部分（例えば、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなど）を含む組成物は、様々な他の実施形態において提供される。一部の実施形態では、疾患を処置するための方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の構造（Ｉ）の化合物または構造（Ｉ）の化合物を含む組成物を投与するステップを含む方法における、このような組成物の使用であって、Ｍがそれぞれ独立して、該疾患を処置するのに有効な生物活性部分である使用も提供される。

【０１４２】

医薬組成物

一実施形態は、本明細書において開示されている実施形態のいずれか１つおよび薬学的に許容される担体による化合物を含む組成物を提供する。

別の実施形態は、単一の連結基を介して２つ以上の生物学的に活性な部分に共有結合した抗体（例えば、構造（Ｉ）の化合物）を含む複数のコンジュゲートを含む組成物であって、複数のコンジュゲートが少なくとも９０％の構造均質性を有する、組成物を提供する。より具体的な実施形態では、複数のコンジュゲートは、少なくとも９５％の構造均質性を有する。関連する実施形態では、複数のコンジュゲートは、９９％を超える構造均質性を有する。ある種の実施形態では、単一の連結基は、ポリマー主鎖への連結基であり、ポリマー主鎖は、それに共有結合した２つ以上の生物学的に活性な部分を含む。前述の実施形態の一部では、コンジュゲートまたは複数のコンジュゲートは、構造（Ｉ）の化合物を含む。

【０１４３】

ある種の実施形態では、各コンジュゲートは、独立して、構造（Ｉ）の化合物であり、Ｒ^{2}およびＲ^{3}のうちの１つは、－ＯＰ（＝Ｒ$_{a}$）（Ｒ$_{b}$）ＯＬ’またはＬ’であり、Ｌ’は、抗体または抗体への共有結合を含むリンカーである。

他の実施形態は、医薬組成物を対象とする。本医薬組成物は、構造（Ｉ）の化合物のいずれか１種（または複数）および薬学的に許容される担体を含む。一部の実施形態では、本医薬組成物は、経口投与用に製剤化されている。他の実施形態では、本医薬組成物は、注射用に製剤化されている。さらなる実施形態では、本医薬組成物は、構造（Ｉ）の化合物および追加の治療剤（例えば、抗がん剤）を含む。このような治療剤の非限定例は、本明細書の以下に記載されている。

好適な投与経路には、以下に限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアゾール、非経口、眼、肺、経粘膜、経皮、膣、耳、鼻腔および局所投与が含まれる。さらに、単なる例として、非経口送達には、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注射、ならびに鞘内、心室内に直接、腹腔内、リンパ内および鼻内への注射が含まれる。

【０１４４】

ある種の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、全身的よりもむしろ局所に、例えば、多くの場合、デポ調製物または持続放出製剤で器官に化合物を直接注射することにより投与される。具体的な実施形態では、長時間作用型製剤は、埋め込み（例えば、皮下または筋肉内）によって、または筋肉内注射によって投与される。さらに、他の実施形態では、薬物は、例えば、器官特異的抗体により被覆されたリポソーム中で、標的化した薬物送達系で送達される。このような実施形態では、リポソームはその器官へと標的化され、器官によって選択的に摂取される。さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、速放性製剤の形態、徐放性製剤の形態、または中間放出製剤の形態で提供される。さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、局所投与される。

【０１４５】

構造（Ｉ）の化合物は、幅広い投与量範囲にわたり有効である。例えば、成人ヒトの処置では、１日あたり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、および１日あたり５～４０ｍｇの投与量が、ある実施形態において使用される投与量の例である。例示的な投与量は、１日あたり１０～３０ｍｇである。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、および主治医の好みおよび経験に依存するであろう。

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は単回用量で投与される。通常、このような投与は、薬剤を迅速に導入するため、注射によって、例えば静脈内注射になるであろう。しかし、適切な場合、他の経路が使用される。構造（Ｉ）の化合物の単回用量はまた、急性状態の処置に使用されることがある。

【０１４６】

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、多回用量で投与される。一部の実施形態では、投与は、１日あたり、ほぼ１回、２回、３回、４回、５回、６回またはそれより多い。他の実施形態では、投与は、ほぼ、１か月に１回、２週毎に１回、１週間に１回、または１日おきに１回である。別の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物および別の薬剤が、ほぼ１日１回～１日約６回で一緒に投与される。別の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物および薬剤の投与は、約７日未満の間、継続される。さらに別の実施形態では、投与は、約６、１０、１４、２８日間、２か月、６か月または１年間を超えて継続される。一部の場合、必要な限り、連続投薬を実現して、これを維持する。

構造（Ｉ）の化合物の投与は、必要な限り継続されてもよい。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、１、２、３、４、５、６、７、１４または２８日間を超えて、投与される。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、２８、１４、７、６、５、４、３、２または１日未満の間で投与される。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、例えば、作用が長期的な処置のために、継続的に長期間投与される。

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、投与量で投与される。化合物の薬物動態の対象間のばらつきのため、投与レジメンの個別化が最適治療に必要であることが当分野において公知である。本開示の化合物のための投与は、本開示に照らし合わせて、型通りの実験により見出すことができる。

【０１４７】

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、医薬組成物に製剤化される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、活性化合物の、薬学的に使用され得る調製物への加工を容易にする、賦形剤および補助剤を含む１種または複数の生理的に許容される担体を使用し、慣用的な方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。好適な場合、任意の薬学的に許容される技法、担体および賦形剤を使用して、本明細書に記載されている医薬組成物を製剤化する：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 19

９９）。

【０１４８】

構造（Ｉ）の化合物、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体を含む医薬組成物が本明細書において提供される。ある種の実施形態では、記載されている化合物は、構造（Ｉ）の化合物が、併用療法における場合と同様に、他の活性成分と混合されている医薬組成物として投与される。本明細書において、以下および本開示の全体を通じて併用療法の項目に説明されている活性剤のすべての組合せが包含されている。具体的な実施形態では、本医薬組成物は、構造（Ｉ）の１つまたは複数の化合物を含む。

医薬組成物は、本明細書で使用する場合、構造（Ｉ）の化合物と担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または賦形剤などの他の化学的構成成分との混合物を指す。ある種の実施形態では、本医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。本明細書において提供される処置方法または使用方法を実施する一部の実施形態では、治療有効量の本明細書において提供されている構造（Ｉ）の化合物は、処置される疾患、障害または医療的状態を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。具体的な実施形態では、哺乳動物はヒトである。ある種の実施形態では、治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康、使用される化合物の効力および他の因子に応じて様々である。構造（Ｉ）の化合物は、混合物の成分として、単独で、または１つもしくは複数の治療剤と組み合わせて使用される。

【０１４９】

一実施形態では、構造（Ｉ）の１つまたは複数の化合物は、水溶液中で製剤化される。具体的な実施形態では、水溶液は、単なる例として、ハンクス溶液、リンゲル溶液または生理食塩水緩衝液などの生理学的に適合する緩衝液から選択される。他の実施形態では、構造（Ｉ）の１つまたは複数の化合物は、経粘膜投与向けに製剤化されている。具体的な実施形態では、経粘膜製剤は、浸透する障壁に適切な浸透剤を含む。さらに他の実施形態では、本明細書において記載されている化合物が、他の非経口注射向けに製剤される場合、適切な製剤には水性溶液剤または非水性溶液剤が含まれる。具体的な実施形態では、このような溶液剤は、生理学的に適合する緩衝液および／または賦形剤を含む。

別の実施形態では、本明細書に記載されている化合物は、経口投与向けに製剤化されている。本明細書に記載されている化合物は、活性化合物と、例えば薬学的に許容される担体または賦形剤とを組み合わせることにより製剤化される。様々な実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、単なる例として、錠剤、散剤、丸剤、ドラジェ剤、カプセル剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁液剤などを含む経口剤形で製剤化される。

【０１５０】

ある種の実施形態では、経口使用するための医薬調製物は、１つまたは複数の固体賦形剤と１つまたは複数の本明細書において記載されている化合物とを混合し、得られた混合物を磨砕してもよく、所望の場合、好適な補助剤を添加した後、粒剤の混合物を加工して、錠剤またはドラジェ剤のコアを得ることにより得られる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトールまたはソルビトールを含めた糖、例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、マイクロクリスタリンセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物、またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰまたはポビドン）またはリン酸カルシウムなどの他のものなどの充填剤である。具体的な実施形態では、崩壊剤が、添加されてもよい。崩壊剤には、単なる例として、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸またはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）が含まれる。

【０１５１】

一実施形態では、ドラジェ剤のコアおよび錠剤などの剤形は、１つまたは複数の好適なコーティングが施される。具体的な実施形態では、剤形をコーティングするために濃縮糖溶液が使用される。糖溶液は、単なる例として、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロ

リドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の構成成分を含有してもよい。識別目的のために、コーティング剤に染料および／または顔料を添加してもよい。さらに、活性化合物の用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料および／または顔料が利用されてもよい。

【０１５２】

ある種の実施形態では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物の少なくとも１つが他の経口剤形に製剤化される。経口剤形は、ゼラチンから作製されたプッシュフィット式カプセル剤、ならびにゼラチンとグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤とから作製された軟質密封カプセル剤を含む。具体的な実施形態では、プッシュフィット式カプセル剤は、１種または複数の充填剤との混合物中に活性成分を含有する。充填剤は、単なる例として、ラクトース、デンプンなどの結合剤、および／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含み、さらに安定化剤を含んでもよい。他の実施形態では、軟質カプセル剤は、好適な液体に溶解または懸濁させた１つまたは複数の活性化合物を含有する。好適な液体には、単なる例として、１つまたは複数の脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールが含まれる。さらに、安定化剤が添加されてもよい。

【０１５３】

他の実施形態では、治療有効量の本明細書に記載されている化合物の少なくとも１つは、口内投与または舌下投与向けに製剤化されている。口内投与または舌下投与に好適な製剤は、単なる例として、錠剤、ロゼンジ剤またはゲル剤を含む。さらに他の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、ボーラス注射または連続注入に好適な製剤を含めた、親（ｐａｒｅｎｔａｌ）投与向けに製剤化されている。具体的な実施形態では、注射用製剤は、単位剤形（例えば、アンプル中）で、または多回用量容器中で供給される。保存剤が、注射製剤に添加されてもよい。さらに他の実施形態では、本医薬組成物は、油性ビヒクルまたは水性ビヒクル中の滅菌懸濁液剤、溶液剤またはエマルション剤として、非経口注射に好適な形態で製剤化される。非経口注射製剤は、懸濁剤、安定化剤および／または分散剤などの製剤化用作用剤を含有してもよい。具体的な実施形態では、非経口投与向け医薬製剤は、水溶性形態にある活性化合物の水溶液剤を含む。追加的な実施形態では、活性化合物（例えば、構造（Ｉ）の化合物）の懸濁液剤は、適切な油性注射懸濁液剤として調製される。本明細書に記載されている医薬組成物において使用するのに好適な親油性溶媒またはビヒクルには、単なる例として、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが含まれる。ある特定の実施形態では、水性注射懸濁液剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールまたはデキストランなどの懸濁液の粘度を増大させる物質を含有する。懸濁液剤は、高度に濃縮した溶液剤の調製を可能にするよう、化合物の溶解度を増大させる好適な安定化剤または作用剤を含有してもよい。代替的に、他の実施形態では、活性成分は、使用前に、好適なビヒクル、例えば滅菌発熱物質不含水を用いる構成用の粉末形態にある。

【０１５４】

さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、局所投与される。本明細書において記載されている化合物は、溶液剤、懸濁液剤、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック剤、バーム剤、クリーム剤または軟膏剤などの局所投与が可能な様々な組成物に製剤化される。このような医薬組成物は、可溶化剤、安定化剤、張度増強剤、緩衝化剤および保存剤を含有してもよい。

【０１５５】

さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、経皮投与向けに製剤化されている。具体的な実施形態では、経皮製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチ剤を使用し、ポリマーまたは粘着剤中に溶解および／または分散させた、親油性エマルション剤、または緩衝化水溶液剤とすることができる。様々な実施形態では、このようなパッチ剤は、

医薬剤の連続送達、パルス送達、または必要に応じた送達向けに構築される。追加的な実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の経皮送達は、イオン導入パッチ剤などにより行われる。ある種の実施形態では、経皮パッチ剤は、構造（Ｉ）の化合物の制御送達を実現する。具体的な実施形態では、吸収速度は、速度制御膜を使用することにより、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を捕捉することにより減速される。代替実施形態では、吸収を増大させるために、吸収促進剤が使用される。吸収促進剤または担体は、皮膚を通過するのを支援する、吸収可能な薬学的に許容される溶媒を含む。例えば、一実施形態では、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を含有するレザーバー（担体を含んでもよい）、任意に、長期間にわたり制御された速度および所定速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御障壁、ならびに皮膚にデバイスを固定するための手段を含む包帯の形態にある。

【０１５６】

他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、吸入により投与するよう製剤化されている。吸入により投与するのに好適な様々な形態には、以下に限定されないが、エアゾール剤、ミスト剤または散剤が含まれる。構造（Ｉ）の化合物のいずれかの医薬組成物は、好適な噴射剤（例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素または他の好適なガス）の使用と共に、加圧パックまたはネブライザーからのエアゾールスプレー供給物の形態で都合よく、送達される。具体的な実施形態では、加圧エアゾールの投与量単位は、計量分を送達するための弁を設けることにより決定される。ある種の実施形態では、本化合物の粉末ミックス、およびラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有する、吸入器または吸送器で使用するための、単なる例として、ゼラチンなどのカプセル剤またはカートリッジ剤が製剤化される。

【０１５７】

さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、カカオ脂または他のグリセリドなどの慣用的な坐剤用基剤、およびポリビニルピロリドン、ＰＥＧなどの合成ポリマーを含有する、浣腸、直腸用ゲル、直腸用発泡体、直腸用エアゾール剤、坐剤、ジェリー坐剤または保持浣腸などの直腸用組成物に製剤化される。組成物の坐剤形態では、以下に限定されないが、溶融カカオ脂と組み合わせてもよい、脂肪酸グリセリドとの混合物などの低融点ワックス。

【０１５８】

ある種の実施形態では、医薬組成物は、薬学的に使用され得る調製物への活性化合物の加工を容易にする、賦形剤および補助剤を含む１種または複数の生理的に許容される担体を使用して、任意の慣用的な方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。任意の薬学的に許容される技法、担体および賦形剤は、好適な場合、使用されてもよい。構造（Ｉ）の化合物を含む医薬組成物は、単なる例として、慣用的な混合、溶解、造粒、ドラジェ作製、湿式粉砕、エマルション化、カプセル封入化、捕捉または圧縮工程などによる慣用的な方法で製造される。

【０１５９】

医薬組成物は、少なくとも１種の薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤、および活性成分として、本明細書に記載されている構造（Ｉ）の少なくとも１つの化合物を含む。活性成分は、遊離酸形態または遊離塩基形態にあるか、または薬学的に許容される塩形態にある。さらに、本明細書に記載されている方法および医薬組成物は、Ｎ－オキシド、結晶形態（多形としても公知である）、ならびに同一タイプの活性を有するこれらの化合物の活性代謝産物の使用を含む。本明細書に記載されている化合物の互変異性体はすべて、本明細書において提供される化合物の範囲内に含まれる。さらに、本明細書において記載されている化合物は、非溶媒和形態、および水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和物形態を包含する。本明細書において提供される化合物の溶媒和物形態もまた、本明細書において開示されていると見なされる。さらに、本医薬組成物は、他の医療剤または医薬剤、担体、保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝化剤などのアジュバント、および／または治療価値のある

物質を含んでもよい。

【０１６０】

本明細書において記載されている化合物を含む組成物を調製する方法は、本化合物を１つまたは複数の不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体と共に製剤化して、固体、半固体または液体を形成することを含む。固形組成物には、以下に限定されないが、散剤、錠剤、分散性顆粒剤、カプセル剤、カシェ剤および坐剤が含まれる。液状組成物は、化合物が溶解している溶液剤、化合物を含むエマルション剤、または本明細書において開示されている化合物を含むリポソーム、ミセルもしくはナノ粒子を含有する溶液剤を含む。半固体組成物は、以下に限定されないが、ゲル剤、懸濁液剤およびクリーム剤を含む。本明細書に記載されている医薬組成物の形態には、液状溶液剤または懸濁液剤、使用前に液体中の溶液剤もしくは懸濁液剤にする場合に好適な固体形態、またはエマルション剤が含まれる。これらの組成物はまた、湿潤剤または乳化剤、ｐＨ緩衝化剤などの非毒性の補助物質を少量含有してもよい。

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物は、例示的に、薬剤が溶液中、懸濁液中、またはそれらの両方に存在する液体の形態をとる。通常、組成物が溶液剤または懸濁液剤として投与される場合、薬剤の第１の部分は溶液中に存在し、薬剤の第２の部分は、液体マトリックス中の懸濁液中の微粒子形態で存在する。一部の実施形態では、液体組成物はゲル製剤を含む。他の実施形態では、液体組成物は水性である。

【０１６１】

ある種の実施形態では、有用な水性懸濁液は、懸濁化剤として１つまたは複数のポリマーを含有する。有用なポリマーには、セルロースポリマー、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの水溶性ポリマー、および架橋カルボキシル含有ポリマーなどの水不溶性ポリマーを含む。本明細書に記載されているある種の医薬組成物は、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウムおよびデキストランから選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

有用な医薬組成物はまた、構造（Ｉ）の化合物の溶解を補助する可溶化剤を含んでもよい。用語「可溶化剤」は、薬剤のミセル溶液または真の溶液の形成をもたらす作用剤を一般に含む。許容されるある種の非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート８０は、眼用として許容されるグリコール、ポリグリコール、例えば、ポリエチレングリコール４００およびグリコールエーテルと同様に、可溶化剤として有用である。

【０１６２】

さらに、有用な医薬組成物は、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸および塩酸などの酸、水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウムおよびトリス－ヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基、およびクエン酸塩／デキストロース、炭酸水素ナトリウムおよび塩化アンモニウムなどの緩衝液を含めた、１つまたは複数のｐＨ調節剤または緩衝化剤を含んでもよい。このような酸、塩基および緩衝液は、許容範囲における組成物のｐＨを維持するために必要な量で含まれる。

【０１６３】

さらに有用な組成物はまた、１種または複数の塩を組成物のオスモル濃度を許容範囲にするために必要な量で含んでもよい。このような塩には、ナトリウム、カリウムまたはアンモニウム陽イオンおよび塩化物陰イオン、クエン酸陰イオン、アスコルビン酸陰イオン、ホウ酸陰イオン、リン酸陰イオン、炭酸水素陰イオン、硫酸陰イオン、チオ硫酸陰イオンまたは亜硫酸水素陰イオンを有するものが含まれ、好適な塩には、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウムおよび硫酸アンモニウムが含まれる。

他の有用な医薬組成物は、微生物活性を阻害するための１種または複数の保存剤を含ん

でもよい。好適な保存剤には、メルフェンおよびチオメルサールなどの水銀含有物質、安定化二酸化塩素、および塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。

【０１６４】

さらに他の有用な組成物は、物理的安定性を増強するため、または他の目的のために、１種または複数の界面活性剤を含む。好適な非イオン性界面活性剤には、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリドおよび植物油、例えば、ポリオキシエチレン（６０）水素化ヒマシ油、およびポリオキシエチレンアルキルエーテルおよびアルキルフェニルエーテル、例えば、ｏｃｔｏｘｙｎｏｌ１０、ｏｃｔｏｘｙｎｏｌ４０が含まれる。

さらに他の有用な組成物は、必要な場合、化学安定性を増強するための１つまたは複数の抗酸化剤を含む。好適な抗酸化剤は、単なる例として、アスコルビン酸およびメタ重亜硫酸ナトリウムを含む。

ある種の実施形態では、水性懸濁液組成物は、単回用量用の再密閉不可能な容器に包装される。代替的に、多回用量用の再密閉可能な容器を使用し、この場合、組成物中に保存剤を含ませるのが通例である。

代替実施形態では、疎水性医薬品化合物のための他の送達系が使用される。リポソームおよびエマルションが、本明細書において有用な送達用ビヒクルまたは担体の例である。ある種の実施形態では、Ｎ－メチルピロリドンなどの有機溶媒も使用される。追加的な実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、治療剤を含有する固体の疎水性ポリマーの半透明マトリックスなどの、持続放出系を使用して送達される。様々な持続放出物質が、本明細書において有用である。一部の実施形態では、持続放出カプセル剤は、最大で１００日間にわたり数週間、化合物を放出する。治療試薬の化学的性質および生物学的安定性に応じて、タンパク質安定化に対するさらなる戦略が使用される。

【０１６５】

ある種の実施形態では、本明細書に記載されている製剤は、１種または複数の抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、および／または他の一般的な安定化剤を含む。このような安定化剤の例には、以下に限定されないが、（ａ）約０．５％～約２％ｗ／ｖのグリセロール、（ｂ）約０．１％～約１％ｗ／ｖのメチオニン、（ｃ）約０．１％～約２％ｗ／ｖのモノチオグリセロール、（ｄ）約１ｍＭ～約１０ｍＭのＥＤＴＡ、（ｅ）約０．０１％～約２％ｗ／ｖのアスコルビン酸、（ｆ）０．００３％～約０．０２％ｗ／ｖのポリソルベート８０、（ｇ）０．００１％～約０．０５％ｗ／ｖのポリソルベート２０、（ｈ）アルギニン、（ｉ）ヘパリン、（ｊ）硫酸デキストラン、（ｋ）シクロデキストリン、（ｌ）ポリ硫酸ペントサンおよび他のヘパリノイド、（ｍ）マグネシウムおよび亜鉛などの二価陽イオン、または（ｎ）それらの組合せが含まれる。

【０１６６】

一部の実施形態では、医薬組成物中で提供される１つまたは複数の化合物の濃度は、１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、もしくは０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖ未満である。

【０１６７】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の濃度は、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％　１９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％　１８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％　１７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％　１６％、１５

．７５％、１５．５０％、１５．２５％ １５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％ １４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％ １３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％ １２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％ １１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％ １０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％ ９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％ ８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％ ７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％ ６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％ ５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１２５％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、もしくは０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖより高い。

【０１６８】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の濃度は、約０．０００１％～約５０％、約０．００１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０２％～約２９％、約０．０３％～約２８％、約０．０４％～約２７％、約０．０５％～約２６％、約０．０６％～約２５％、約０．０７％～約２４％、約０．０８％～約２３％、約０．０９％～約２２％、約０．１％～約２１％、約０．２％～約２０％、約０．３％～約１９％、約０．４％～約１８％、約０．５％～約１７％、約０．６％～約１６％、約０．７％～約１５％、約０．８％～約１４％、約０．９％～約１２％、約１％～約１０％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖの範囲内にある。

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の濃度は、約０．００１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０２％～約４．５％、約０．０３％～約４％、約０．０４％～約３．５％、約０．０５％～約３％、約０．０６％～約２．５％、約０．０７％～約２％、約０．０８％～約１．５％、約０．０９％～約１％、約０．１％～約０．９％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖの範囲内にある。

【０１６９】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、または０．０００１ｇ以下である。

【０１７０】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０

７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５、３ｇ、３．５、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、または１０ｇより多い。

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の量は、０．０００１～１０ｇ、０．０００５～９ｇ、０．００１～８ｇ、０．００５～７ｇ、０．０１～６ｇ、０．０５～５ｇ、０．１～４ｇ、０．５～４ｇまたは１～３ｇの範囲である。

【０１７１】

処置方法

本開示の化合物は、疾患の処置に有用である。本明細書に開示される化合物は、薬物送達戦略への標的化アプローチを提供する。さらに、構造（Ｉ）の化合物は、事実上任意の治療部分を含むそれらの能力により、以前に公知の化合物に優る明確な利点を提供する。生物学的に活性な部分（例えば、治療剤）は、可逆的または不可逆的に結合して、標的に送達され得る。

【０１７２】

したがって、一部の実施形態では、化合物は、疾患または状態を処置する様々な方法において有用である。一実施形態は、それを必要とする対象に、治療有効量の構造（Ｉ）の化合物または構造（Ｉ）の化合物を含む組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、少なくとも１つのＭが、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、方法を提供する。より具体的な実施形態では、Ｍはそれぞれ、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である。

一部の実施形態では、疾患の生物活性部分によって、タンパク質が分解される。一部のより具体的な実施形態では、タンパク質は、アミロイドまたはタウタンパク質である。ある種の実施形態では、疾患はアミロイドーシスまたはアルツハイマー病である。いくつかの実施形態では、疾患は、前立腺がん、膵臓がん、または乳がんである。一部の実施形態では、疾患は、腫瘍学的、心血管、腎臓、代謝、または呼吸器疾患である。

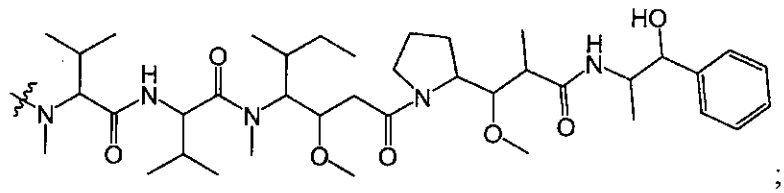
【０１７３】

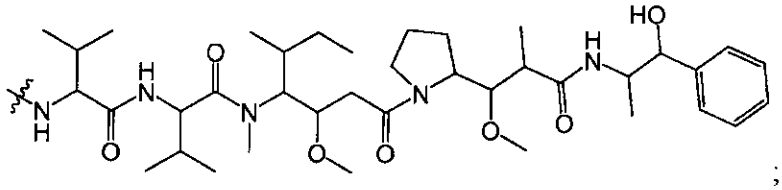
ある種の実施形態では、疾患は、肺疾患または中枢神経系疾患である。より具体的な実施形態では、疾患は、転移性去勢抵抗性前立腺がんまたは転移性乳がんである。一部の実施形態では、本明細書に開示される実施形態のいずれか１つによる治療有効量の化合物または本明細書に開示される実施形態のいずれか１つによる組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む方法であって、Ｍはそれぞれ、独立して、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、方法である。

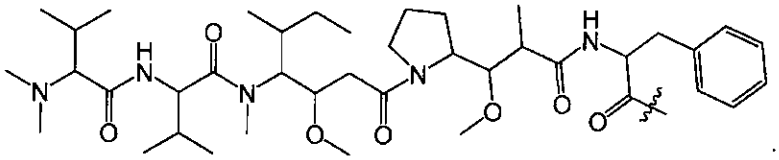
【０１７４】

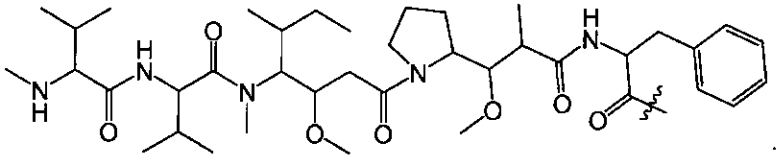
一部の実施形態では、疾患は、がんであり、Ｍはそれぞれ、独立して抗がん薬である。一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、以下の構造：

【化６９－１】

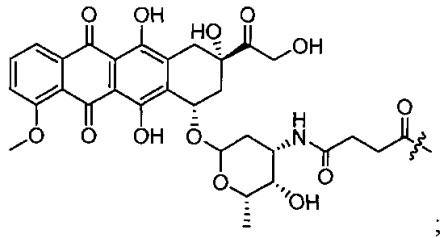
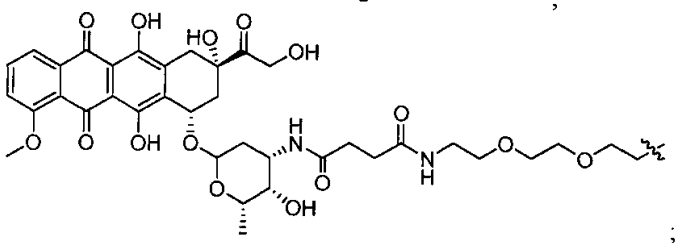
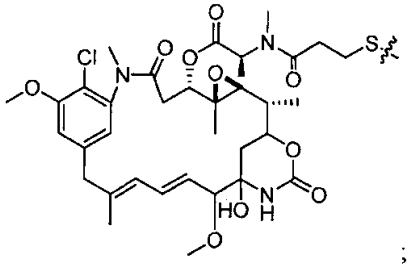
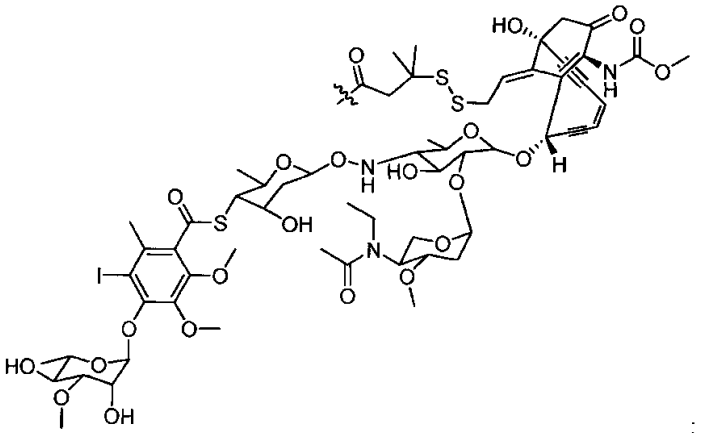
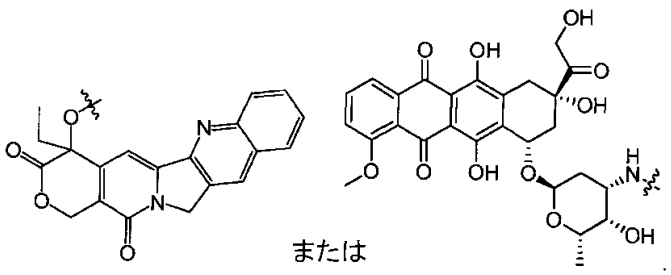

;


;


;


;

【化６９－２】

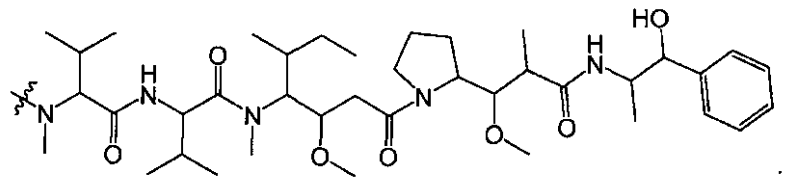

;

;

;

;

または
.

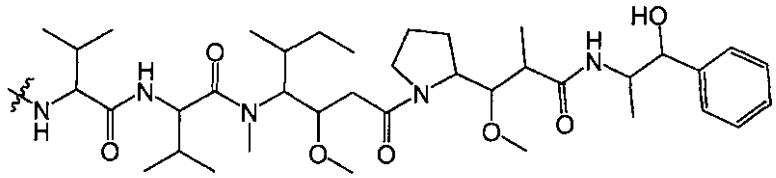
のうちの１つを有する。

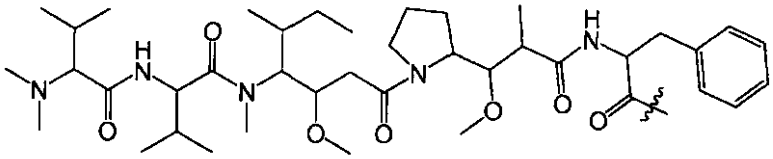
【０１７５】

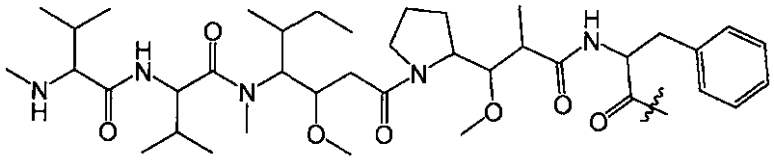
一部の実施形態では、Ｍは出現毎に、以下の構造：

【化７０－１】

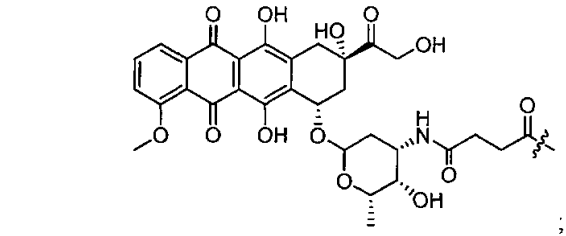
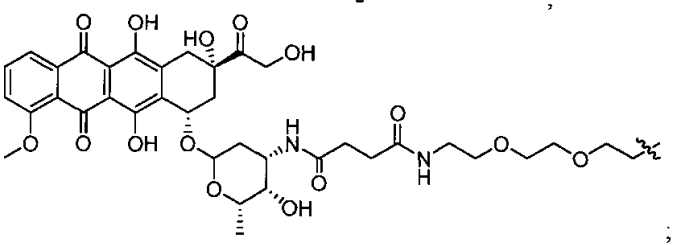
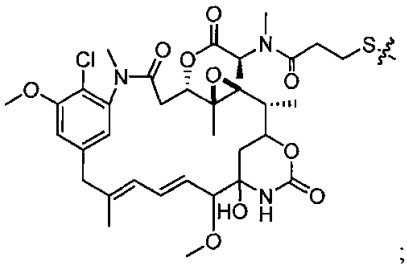
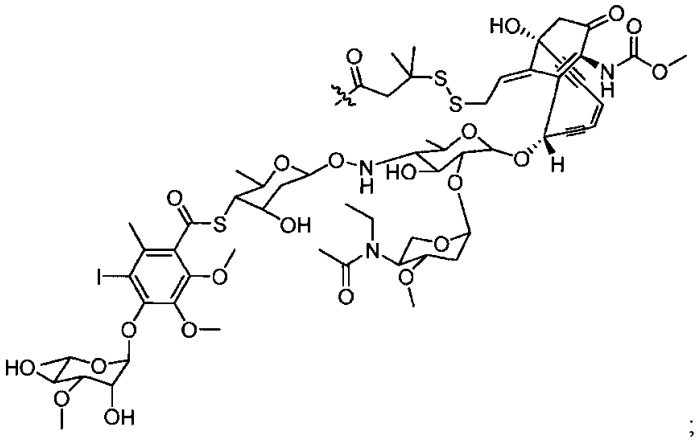
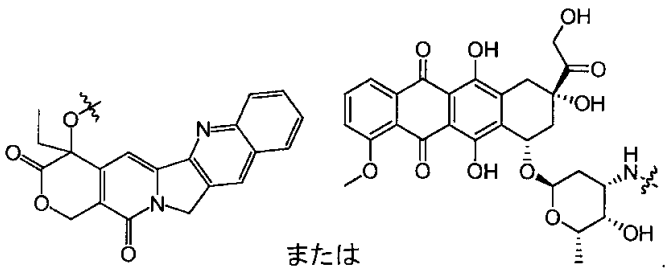

;


;


;


;

【化７０－２】


;

;

;

;

または
.

のうちの１つを有する。

【０１７６】

例えば、ある種の実施形態では、本開示は、固形腫瘍、多発性骨髄腫、神経膠腫、明細胞型腎細胞がん、前立腺がん、卵巣がん、非小細胞肺がん、ＧＩ悪性腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、腎細胞がん、直腸結腸がん、上皮がん、膵臓および胃がん、腎細胞がん、非ホジキンリンパ腫、転移性腎細胞がん、悪性中皮腫、膵臓、卵巣および／または肺の腺がん、Ｂ細胞悪性腫瘍、乳がん、黒色腫、再発性多発性骨髄腫、小細胞肺がん、ＣＤ２２ポジティブＢ細胞悪性腫瘍、ホジキンリンパ腫／未分化大細胞型リンパ腫またはＨＥＲ２ポジティブ乳がんを処置する方法を提供する。

【０１７７】
前述の実施形態の一部では、疾患はがんである。例えば、ある種の実施形態では、がんは、乳がん、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、胃がん、腎細胞癌、固形腫瘍、卵巣がん、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、小細胞肺がん、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、新生物、尿路上皮がん、ＡＬＬ、ＣＬＬ、膠芽腫、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、中皮腫、非小細胞肺がん、再発性頭頸部がん、またはそれらの組合せである。
【０１７８】
ある種の実施形態はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を投与するステップを含む、前記哺乳動物における過剰増殖性障害を処置する方法に関する。一部の実施形態では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、幼年期の副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん（例えば、リンパ腫およびカポジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頚がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性肝外胆管がん（ＤＣＩＳ）、胎児性腫瘍、ＣＮＳがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇がんおよび口腔がん、肝臓がん、非浸潤性小葉がん（ＬＣＩＳ）、肺がん、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頚部がん、正中管がん、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／プラズマ細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／脊髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、口内がん、口唇がんおよび口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）（胃（ｇａｓｔｒｉｃ））がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、喉頭がん、胸腺腫および胸腺がん、甲状腺がん、腎盤および尿管の移行上皮がん、絨毛上皮性腫瘍、幼年期の希少がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がんまたはウイルス誘発性がんなどのがんの処置に関する。一部の実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄または前立腺（例えば、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ））などの非癌性過剰増殖性障害の処置に関する。
【０１７９】
ある種の特定の実施形態は、肺がんの処置の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の上記の化合物（または、これを含む医薬組成物）のいずれかを投与するステップを含む方法を提供する。ある種の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、例えば、腺がん、肺扁平上皮がんまたは大細胞肺がんである。他の実施形態では、肺がんは小細胞肺がんである。開示化合物により処置可能な他の肺がんには、以下に限定されないが、腺腫、カルチノイド腫瘍および未分化がんが含まれる。
【０１８０】
したがって、前述の方法の一部の実施形態では、R^2は、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、細胞表面受容体アゴニストなどの標的指向性部分への共有結合を含むリンカーである。例えば、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ

阻害剤。
さらなる実施形態では、本方法は、アポトーシスを誘発することをさらに含む。
一部の実施形態では、疾患を処置するための方法は、
（ａ）例えば、R^2またはR^3の一方が、分析対象分子への共有結合を含むリンカーであり、R^2またはR^3の他方が、Ｈ、ＯＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテルまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである、構造（Ｉ）の化合物を提供するステップ、および
（ｂ）その目視可能な特性によって化合物を検出するステップ、をさらに含む。
一部の実施形態では、分析対象分子は、核酸、アミノ酸、またはそれらのポリマー（例えば、ポリヌクレオチドまたはポリペプチド）である。さらなる実施形態では、分析対象分子は、酵素、受容体、受容体リガンド、抗体、糖タンパク質、アプタマーまたはプリオンである。
ある種の実施形態では、提供するステップは、構造（Ｉ）の化合物を分析対象分子と投与するステップをさらに含む。
【０１８１】
したがって、本化合物の実施形態は、以下に限定されないが、薬物送達、アポトーシスの定量化、治療薬の送達の適格化、アポトーシスの定量化、ならびに血液がんなどの疾患の診断および処置を含めた任意の数の方法において有用性が見いだされる。
【０１８２】
構造（Ｉ）の化合物の実施形態は、上記の方法に加えて、以下に限定されないが、例えば、抗体もしくは糖、またはがん細胞に優先的に結合する他の部分などの標的指向性部分を構造（Ｉ）の化合物中に含ませることによるがん処置およびイメージング、ならびに／または薬物送達を含めた様々な分野および方法における利用が見出される。
一部の実施形態では、処置の方法は、腫瘍細胞受容体により腫瘍細胞を有する腫瘍を処置するステップを含む。一部の実施形態では、腫瘍細胞は、細胞あたり、１，０００～１００，０００個、１，０００～５０，０００個、１，０００～２５，０００個の受容体、１，０００～１０，０００個の受容体の範囲の受容体を有する。例えば、一部の実施形態では、腫瘍細胞は、細胞あたり、約１，０００個、約１０，０００個の受容体を有するか、または１００，０００個未満の受容体を有する。
本開示の実施形態は、がんの処置に限定されない。実際、本開示は、本開示の化合物および方法を適合することができる疾患、症状、状態、適応症、および処置のタイプに関して特に限定されない。すなわち、本開示は、多種多様な疾患を処置または予防するための化合物、組成物、および方法を提供する。例えば、本明細書に開示される化合物および組成物を、特定の疾患を所望の通りに処置するために、適切な生物学的部分または生物学的部分の組合せを選択することによって改変することができる。本開示に基づいて、疾患、症状または臨床的適応症を処置、予防または標的化するために現在開示されている化合物および組成物をどのように改変するかは、当業者には容易に明らかであろう。
【０１８３】
したがって、本開示の方法は、疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状を処置するために、本開示の化合物を投与する方法、疾患または疾患もしくは状態の症状を予防する方法、疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状を予防的に処置する方法、リスクのある対象を特定し、疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状を処置する方法、疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状の進行を遅らせるかまたは停止させる方法、疾患、状態、または疾患もしくは状態の症状を有する対象の生存率を高める方法、疾患、状態の症状、または疾患もしくは状態の症状を改善する方法などを含む。
【０１８４】
さらに、疾患、状態、症状、苦痛、副作用、病気、症候群、生物学的発症、生物学的異常、病状、不調、病的状態、病理学などは、本開示内に含まれることを意味し、また特に限定されず、例としては、がん、炎症、疼痛、疼痛制御、炎症性疾患、感染症、ウイルス感染症、遺伝性障害、細菌感染症、真菌感染症、皮膚状態、内分泌状態、眼障害、腸疾患、神経障害、肝臓障害、肺感染症、心臓病および障害、精神疾患（例えば、摂食障害、気

分障害、人格障害）、ノロウイルス感染症、血液感染性病原体、原虫感染症、ウイルス性肝炎、ＨＩＶ／ＡＩＤＳ、糖尿病、硬化症、クローン病および大腸炎、狼瘡、関節炎、アレルギーおよび喘息、セリアック病、多発軟骨炎、強皮症、肝疾患、心臓病、後天性疾患、急性疾患、慢性状態または疾患、先天性疾患または障害、遺伝性疾患または障害、医原性疾患、特発性疾患、原発性疾患、二次性疾患、末期疾患、または同様のものが挙げられるが、特に限定されない。前述のものは、急性、慢性、臨床、再燃、進行性、難治性、無症候性、限局性、播種性、全身性などであり得る。前述の例のいずれかには、空気感染、食物性感染、または生活様式イベントの結果として引き起こされるものが含まれる場合がある。

【０１８５】

一部の実施形態では、生物活性部分は抗生物質である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗生物質であり、標的指向性部分は、感染症抗原に特異的な抗体である。抗生物質は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された抗生物質であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。

【０１８６】

例示的な抗生物質部分としては、例えば、アクチノマイセス・イスラエリー（Ａｃｔｉｎｏｍｙｃｅｓ ｉｓｒａｅｌｉｉ）、バチルス アントラシス（Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ）、バクテロイデス フラジリス（Ｂａｃｔｅｒｏｉｄｅｓ ｆｒａｇｉｌｉｓ）、ボルデテラ・パーツシス（Ｂｏｒｄｅｔｅｌｌａ ｐｅｒｔｕｓｓｉｓ）、ボレリア属種（Ｂｏｒｒｅｌｉａ ｓｐ．）、ブルセラ属種（Ｂｒｕｃｅｌｌａ ｓｐ．）、カンピロバクター・ジェジュニ（Ｃａｍｐｙｌｏｂａｃｔｅｒ ｊｅｊｕｎｉ）、クラミジア属種（Ｃｈｌａｍｙｄｉａ ｓｐ．）、クラミドフィラ・シタッシ（Ｃｈｌａｍｙｄｏｐｈｉｌａ ｐｓｉｔｔａｃｉ）、クロストリジウム属種（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｓｐ．）、コリネバクテリウム・ジフテリア（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａ）、エーリキア属種（Ｅｈｒｌｉｃｈｉａ ｓｐ．）、エンテロコッカス属種（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．）、エシェリキア属種（Ｅｓｃｈｅｒｉｃｈｉａ ｓｐ．）、フランシセラ・ツラレンシス（Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、ヘモフィルス・インフルエンザ（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａ）、ヘリコバクター ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ）、クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、レジオネラ・ニューモフィラ（Ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｐｈｉｌａ）、レプトスピラ属種（Ｌｅｐｔｏｓｐｉｒａ ｓｐ．）、リステリア・モノサイトゲネス（Ｌｉｓｔｅｒｉａ ｍｏｎｏｃｙｔｏｇｅｎｅｓ）、マイコバクテリウム属種（Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐ．）、マイコプラズマニューモニエ（Ｍｙｃｏｐｌａｓｍａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、ナイセリア属種（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｓｐ．）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、ノカルディア・アステロイド（Ｎｏｃａｒｄｉａ ａｓｔｅｒｏｉｄｓ）、リケッチア・リケッチア（Ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａ,）、サルモネラ属種（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ ｓｐ）、赤痢菌属種（Ｓｈｉｇｅｌｌａ ｓｐ．）、ブドウ球菌属種（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．）、連鎖球菌属種（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｓｐ．）、トレポネーマ・パリズム（Ｔｒｅｐｏｎｅｍａ ｐａｌｌｉｄｕｍ）、ビブリオ・コレラ（Ｖｉｂｒｉｏ ｃｈｏｌｅｒａ）、およびエルシニア・ペスト（Ｙｅｒｓｉｎｉａ ｐｅｓｔｉｓ）を含む細菌種を処置するための化合物を挙げてもよい。さらに、処置することができる細菌種としては、薬物耐性株、例として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）（ＭＲＳＡ）、バンコマイシン耐性腸球菌（Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｉ）（ＶＲＥ）、および病院獲得（院内）感染症に一般的に関連する様々な多剤耐性（ＭＤＲ）株、例えばアシネトバクター・バウマンニ（Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ）、クレブシエラ・ニューモニエ（Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、およびエンテロバクター・クロアカ（Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅ）が挙げられる。別の実施形態

では、構造（Ｉ）の化合物で処置することができる細菌性疾患または状態は、例えば、炭疽菌、百日咳、ライム病、ブルセラ症、胃腸膿瘍、回帰熱、腸炎、血性下痢、非定型肺炎、ボツリヌス症、破傷風、細菌性髄膜炎、壊疽、細菌性心内膜炎、癩癇、レジオネラ症、レプトスピラ症、結核、疫病、コレラ、壊死性筋膜炎、腸チフス、およびノカルジア症であり得る。

【０１８７】

一部のより具体的な実施形態では、抗生物質は、β－ラクタム抗生物質である。β－ラクタム系抗生物質には、ペニシリン、モノバクタム、カルバペネム、およびセファロスポリンを含む化合物が含まれる。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、オキサシリン、ジクロキサシリン、ナフシリン、アモキシシリン、アンピシリン、ピペラシリン、クロキサシリン、フルクロキサシリン、メチシリン、オキサシリン、テモシリン、ベンジルペニシリン（ペニシリンＧ）、アルメシリン（ペニシリンＯ）、フェノキシメチルペニシリン（ペニシリンＶ）、メシリナム、カルベニシリン、チカルシリン、アズロシリン、メズロシリン、セファゾリン、セファレキシン、セファロスポリンＣ、セフォタキシム、セフジニル、セフピロム、ビアペネム、ドリペネム、エルタペネム、ファロペネム、イミペネム、メロペネム、パニペネム、ラズペネム、テビペネム、チエナマイシン、アズトレオナム、チゲモナム、ノカルジシンＡ、タブトキシニンβ－ラクタム、レナペネム、トモペネム、セファゾリン、セファレキシン、セファドロキシル、セファピリン、セファゼドン、セファザフルル（Ｃｅｆａｚａｆｌｕｒ）、セフラジン、セフロキサジン、セフテゾール、セファログリシン、セファセトリル、セファロニウム、セファロリジン、セファロチン、セファトリジン、セファクロル、セフォテタン、セファマイシン、セフォキシチン、セフプロジル、セフロキシム、セフロキシムアキセチル、セファマンドール、セフミノクス、セフォニシド、セフォラニド、セフォチアム、セフブペラゾン、セフゾナム、セフメタゾール、カルバセフェム（ロラカルベフ）、セフィキシム、セフトリアキソン、セフタジジム、セフォペラゾンセフジニル、セフカペン、セフダロキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフォタキシム、セフピラミド、セフポドキシム、セフチブテン、セフジトレン、セフェタメト、セフォジジム、セフピミゾール、セフスロジン、セフテラム、セフチオレン、オキサセフェム、フロモキセフ、セフェピム、セフォゾプラン、セフピロム、セフキノム、セフタロリンフォサミル、セフトロザン、セフトビプロール、セフチオフル、セフキノム、またはセフォベシンである。

【０１８８】

他の実施形態では、抗生物質はテトラサイクリン抗生物質である。より具体的には、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン、デメクロサイクリン、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ライムサイクリン、メタサイクリン、ロリテトラサイクリン、チゲサイクリン、エラバサイクリン、セラサイクリン、オマダサイクリン、クロモサイクリン、デメクロサイクリン、メクロサイクリン、メタサイクリン、またはペニメピサイクリンである。

【０１８９】

さらなる実施形態では、抗生物質はキノロン抗生物質である。キノロン系抗生物質は、大きなサブグループのフルオロキノロンを含む。特に、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、オキソリン酸（Ｕｒｏｘｉｎ）、ロソキサシン（Ｅｒａｄａｃｉｌ）、シプロフロキサシン（Ｚｏｘａｎ、Ｃｉｐｒｏｂａｙ、Ｃｉｐｒｏ、Ｃｉｐｒｏｘｉｎ）、フレロキサシン（Ｍｅｇａｌｏｎｅ、Ｒｏｑｕｉｎｏｌ）、ロメフロキサシン（Ｍａｘａｑｕｉｎ）、ナジフロキサシン（Ａｃｕａｔｉｍ、Ｎａｄｏｘｉｎ、Ｎａｄｉｘａ）、ノルフロキサシン（Ｌｅｘｉｎｏｒ、Ｎｏｒｏｘｉｎ、Ｑｕｉｎａｂｉｃ、Ｊａｎａｃｉｎ）、オフロキサシン（Ｆｌｏｘｉｎ、Ｏｘａｌｄｉｎ、Ｔａｒｉｖｉｄ）、ペフロキサシン（Ｐｅｆｌａｃｉｎｅ）、ルフロキサシン（Ｕｒｏｆｌｏｘ）、バロフロキサシン（Ｂａｌｏｘｉｎ）、グレパフロキサシン（Ｒ

ａｘａｒ）、レボフロキサシン（Ｃｒａｖｉｔ、Ｌｅｖａｑｕｉｎ）、パズフロキサシン（Ｐａｓｉｌ、Ｐａｚｕｃｒｏｓｓ）、スパルフロキサシン（Ｚａｇａｍ）、テマフロキサシン（Ｏｍｎｉｆｌｏｘ）、クリナフロキサシン、ガチフロキサシン（Ｚｉｇａｔ、Ｔｅｑｕｉｎ）（Ｚｙｍａｒ－ｏｐｔｈ）、モキシフロキサシン（Ａｖｅｌｏｘ、Ｖｉｇａｍｏｘ）、シタフロキサシン（Ｇｒａｃｅｖｉｔ）、プルリフロキサシン、ベシフロキサシン（Ｂｅｓｉｖａｎｃｅ）、デラフロキサシン（Ｂａｘｄｅｌａ）、ゲミフロキサシン（Ｆａｃｔｉｖｅ）、オゼノキサシン、トスフロキサシン、シノキサシン（Ｃｉｎｏｂａｃ）、ナリジクス酸（ＮｅｇＧａｍ、Ｗｉｎｔｏｍｙｌｏｎ）、ピロミド酸（Ｐａｎａｃｉｄ）、ピペミド酸（Ｄｏｌｃｏｌ）、ネモノキサシン、またはエノキサシンである。

【０１９０】

さらに別の実施形態では、抗生物質はリンコサミド抗生物質である。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、クリンダマイシン、リンコマイシン、またはピルリマイシンである。

一部の実施形態では、抗生物質は大環状抗生物質である。大環状抗生物質は、マクロライド、ケトライド、フルオロケトライド、およびポリエンを含む群を含む。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、アンホテリシンＢ、アジスロマイシン、ボロマイシン、カルボマイシンＡ、セスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイシン、エリスロマイシン、フィダキソマイシン、フルリスロマイシン、ジョサマイシン、キタサマイシン、ミデカマイシン、ミオカマイシン、オレアンドマイシン、リファンピシン（またはリファンピン）、リファブチン、リファペンチン、リファラジル、リファキシミン、リファマイシンＳＶ、ロキタマイシン、ロキシスロマイシン、ソリスロマイシン、スピラマイシン、テリスロマイシン、トロレアンドマイシン、またはタイロシンである。

【０１９１】

一部の実施形態では、抗生物質は、スルホンアミド系抗生物質（サルファまたはサルファ薬）である。スルホンアミド系抗生物質は、ジヒドロプテロイン酸シンターゼ（ＤＨＰＳ）の阻害を通じて静菌効果を発揮し、それによって葉酸合成および核酸を合成する生物の能力を妨害する。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、スルファフラゾール、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジミジン、スルファフラゾール（スルフィソキサゾール）、スルフィソミジン（スルファイソジミジン）、スルファニトラン、スルファジメトキシン、スルファメトキシピリダジン、スルファメトキシジアジン、スルファドキシン、スルファメトピラジン、テレフチル、スルファメトキサゾール、またはスルファモキソールである。

【０１９２】

一部の実施形態では、抗生物質は、糖ペプチド抗生物質である。ある種の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、バンコマイシン、テイコプラニン、テラバンシン、ラモプラニン、オリタバンシンまたはデカプラニンである。

【０１９３】

一部の実施形態では、抗生物質は、アミノグリコシド系抗生物質である。アミノグリコシド系抗生物質は、タンパク質合成阻害を通じて、生物学的効果を発揮する。より具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ストレプトマイシン、ジヒドロストレプトマイシン、ネオマイシン、フラミセチン、パロモマイシン、リボスタマイシン、カナマイシン、アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、トブラマイシン、スペクチノマイシン、ハイグロマイシンＢ、アプラマイシン、ピューロマイシン、ヌールセオスリシン、ゲンタマイシン、ネチルマイシン、シソマイシン、プラゾマイシン、イセパマイシン、ベルダマイシン、またはアストロマイシンである。

【０１９４】

一部の実施形態では、抗生物質は、オキサゾリジノン系抗生物質である。オキサゾリジ

ノン系抗生物質は、タンパク質合成阻害を通じて、生物学的効果を発揮する。一部の具体的な実施形態では、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、エペレゾリド、リネゾリド、ポシゾリド、ラデゾリド、ランベゾリド、ステゾリド、またはテジゾリドである。

一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、プラテンシマイシン、クロラムフェニコール、メトロニダゾール、トリメトプリム、アジトプリム、ブロジモプリム、クロファジミン、イクラプリム、テトロキソプリム、またはニトロフラントインである。

【０１９５】

一部の実施形態では、生物活性部分は抗真菌薬である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗真菌薬であり、標的指向性部分は、感染症抗原に特異的な抗体である。抗真菌薬は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された抗真菌薬であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。

本開示の化合物で処置することができる真菌種としては、例えば、カンジダ属種（Ｃａｎｄｉｄａ　ｓｐ．）、アスペルギルス属種（Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ　ｓｐ．）、クリプトコッカス属種（Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ　ｓｐ．）、ヒストプラズマ属種（Ｈｉｓｔｏｐｌａｓｍａ　ｓｐ．）、ニューモシスチス属種（Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ　ｓｐ．）、およびスタキボトリス属種（Ｓｔａｃｈｙｂｏｔｒｙｓ　ｓｐ．）が挙げられる。さらに、処置を必要とする真菌種としては、既存の処置選択肢に対して有意な耐性を示し、多くの場合院内感染症であるため、公衆衛生上の懸念を示す、新たな薬剤耐性株、例として、カンジダ・アウリス（Ｃａｎｄｉｄａ　ａｕｒｉｓ）、カンジダ・グラブラタ（ｇｌａｂｒａｔａ）、およびカンジダ・クルーセイ（ｋｒｕｓｅｉ）が挙げられる。

【０１９６】

一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、構造（Ｉ）の化合物で処置することができる真菌性疾患または状態は、例えば、アスピルギロシス、侵襲性カンジダ症、爪真菌症またはヒストプラズマ症であり得る。

ある種の実施形態では、抗真菌薬はポリエンである。より具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、アンホテリシンＢ、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ナイスタチン、およびリモシジン；アリルアミン、例としてアモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、およびテルビナフィン、エキノカンジン、例としてアニデュラファンギン、カスポファンギン、およびミカファンギン、またはビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、およびチオコナゾール、などのイミダゾールに分類することができるアゾール；トリアゾール、例としてアルバコナゾール、エフィナコナゾール、エポキシコナゾール、フルコナゾール、イザブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、プロピコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、およびボリコナゾール；ならびにチアゾール、アバファンギン（ａｂａｆｕｎｇｉｎ）である。

【０１９７】

一部のより具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、シクロピロックス、フルシトシンまたは５－フルオロシトシン、グリセオフルビン、トルナフテート、オロトミド、ミルテフォシン、ピロクトンオラミン、ヨードキノール、クリオキノール、アクリソルシン、またはフマギリンである。

【０１９８】

一部の実施形態では、生物活性部分は駆虫薬である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、駆虫薬であり、標的指向性部分は、感染症抗原に特異的な抗体である。駆虫薬は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された駆虫薬であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分

子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。
本開示の化合物で処置することができるそれらの関連する疾患を伴う寄生生物としては、原生生物、例としてプラスモジウム属種（Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ　ｓｐ．）（マラリア）、リーシュマニア属（Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ　ｓｐ．）（リーシュマニア症）、トリパノソーマ属種（Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ　ｓｐ．）（アフリカトリパノソーマ症／睡眠病、シャーガス病）、ジアルジア属（Ｇｉａｒｄｉａ　ｓｐ．）（ジアルジア症／ビーバー熱）、トキソプラズマ・ゴンディ（ｏｘｏｐｌａｓｍａ　ｇｏｎｄｉｉ）（トキソプラズマ症）、およびクリプトスポリジウム属種（Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ　ｓｐ．）（クリプトスポリジウム症）；赤痢アメーバ（Ｅｎｔａｍｏｅｂａ　ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ）（アメーバ症）などのアメーバが挙げられる。

【０１９９】
ある種の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、クロロキン、アモジアキン、ピリメタミン（Ｄａｒａｐｒｉｍ）、プログアニル、スルファドキシン、スルファメトキシピリダジン、メフロキン、パロモマイシン、アトバコン、プリマキン、アルテミシニン、アンホテリシンＢ、アルテメテル、アルテスナート、ジヒドロアルテミシニン、アルテエーテル、ドキシサイクリン、クリンダマイシン、ハロファントリン、ジロキサニド、エフロルニチン、フラゾリドン、メラルソプロール、メトロニダゾール、ニフルセミゾン、ニタゾキサニド、オルニダゾール、硫酸パロモマイシン、ペンタミジン、ピリメタミン、キナピラミンまたはチニダゾールである。
一部の実施形態では、生物活性部分は抗ウイルス薬である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗ウイルス薬であり、標的指向性部分は、感染症抗原に特異的な抗体である。抗ウイルス薬は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された抗ウイルス薬であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。

【０２００】
本開示の化合物で処置することができるウイルス性疾患としては、例えば、ＨＩＶ、ジカ、エボラ、Ｂ型およびＣ型肝炎、ならびにインフルエンザが挙げられる。
一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ペグ化インターフェロン－アルファ－２ａ／２ｂ、エンテカビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、アスナプレビル、トリバビリン（ｔｒｉｂａｖｉｒｉｎ）、ベクラブビル、ダクラタスビル、ダサブビル、グラゾプレビル、パリタプレビル、シメプレビル、ソフォスブビル、またはベルパタスビルである。
他の実施形態では、抗ウイルス薬はＨＩＶを処置する。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤、例としてアバカビル、ラミブジン、フマル酸テノホビルジソプロキシル、およびジドブジン；非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、例としてエファビレンツもしくはネビラピン；プロテアーゼ阻害剤、例としてアタザナビル、ダルナビル、ロピナビル、およびリトナビル；または、インテグラーゼ阻害剤、例としてドルテグラビルもしくはラルテグラビルである。

【０２０１】
さらに別の実施形態では、抗ウイルス薬はインフルエンザを処置する。例えば、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ラニナミビル、オセルタミビル、ペラミビル、ザナミビル、またはバロキサビルマルボキシルである。

【０２０２】
一部の実施形態では、抗ウイルス薬はエボラを処置する。例えば、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ファビピラビル、ブリンシドフォビル、ガリデシビル（ＢＣＸ４４３０、Ｉｍｍｕｃｉｌｌｉｎ－Ａ）、ＪＫ－０５、またはＡＶＩ－７５３７である。
一部の実施形態では、生物活性部分は、免疫学的または抗炎症状態の処置のための薬物

である。ある種の具体的な実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、免疫学的薬物であり、標的指向性部分は、疾患／状態に関連する抗原に特異的な抗体である。免疫学的薬物は、本明細書で使用する場合、誘導体を含む。これは、修飾または誘導体化された免疫学的薬物であり、こうしてこの薬物は、コンジュゲートされ得るか、または別の分子（例えば、Ｑ部分を含むよう）に結合され得る。

【０２０３】

一部の実施形態では、疾患または状態は、喘息、関節リウマチ、狼瘡、多発性硬化症、乾癬、クローン病、大腸炎、または臓器拒絶療法である。したがって、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾン）、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、またはアザチオプリンである。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、Ｈｕｍｉｒａ（すなわち、アダリムマブ）などの治療用抗体への共有結合を含む。

一部の実施形態では、疾患または状態は、乾癬である。したがって、一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、アシトレチン、プレドニソン、レチノイド、メトトレキサート、シクロスポリン、チオグアニン、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ）、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、ウステキヌマブ（Ｓｔｅｌａｒａ）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）、アプレミラスト（Ｏｔｅｚｌａ）、セクキヌマブ（Ｃｏｓｅｎｔｙｘ）、またはイキセキズマブ（Ｔａｌｔｚ）である。

【０２０４】

一部の実施形態では、疾患または状態は、クローン病または大腸炎である。一部のより具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、スルファサラジン、メサラミン、バルサラジド、オルサラジン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、メルカプトプリン、アザチオプリン、シクロスポリン、メトトレキサート、ブデソニド、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、またはアザチオプリンである。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、ベドリズマブ（Ｅｎｔｙｖｉｏ）、セルトリズマブ、ナタリズマブ（Ｔｙｓａｂｒｉ）、ウステンキヌマブ（Ｓｔｅｌａｒａ）、またはゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）などの治療用抗体への共有結合を含む。

一部の実施形態では、疾患または状態は喘息である。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、コルチコステロイド、長時間作用性ベータアゴニスト（例えば、サルメテロール、ロイコトリエン）、オマリズマブ、ザフィルルカスト、またはフルチカゾンである。

一部の実施形態では、疾患または状態は多発性硬化症である。一部の実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ベリムマブ、またはリツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ）である。

【０２０５】

一部の実施形態では、疾患または状態は臓器拒絶である。より具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、シロリムス、エベロリムス、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸、またはアザチオプリン、バシリキシマブ、ダクリズマブ、またはリツキシマブである。

【０２０６】

一部の実施形態では、疾患または状態は狼瘡である。より具体的な実施形態では、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、ヒドロキシクロロキン、メトトレキサート、アザチオプリン、ミコフェノール酸、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ベリムマブ、またはリツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ）である。

【０２０７】

一部の実施形態では、疾患または状態は関節リウマチである。より具体的な実施形態で

は、Ｍは、出現するＭの少なくとも１つにおいて、またはＭが出現する毎に、プレドニゾン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン、アザチオプリン、アバタセプト（Ｏｒｅｎｃｉａ）、アダリムマブ（Ｈｕｍｉｒａ）、アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ）、バリシチニブ（Ｏｌｕｍｉａｎｔ）、セルトリズマブ（Ｃｉｍｚｉａ）、エタネルセプト（Ｅｎｂｒｅｌ）、ゴリムマブ（Ｓｉｍｐｏｎｉ）、インフリキシマブ（Ｒｅｍｉｃａｄｅ）、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ）、サリルマブ（Ｋｅｖｚａｒａ）、トシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ）、またはトファシチニブ（Ｘｅｌｊａｎｚ）である。

【０２０８】

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物を投与することによって処置される疾患または状態は、骨髄除去；急性坐骨神経痛；アレルギー性喘息；ＡＬＳおよび多発性硬化症；アルツハイマー病；アミロイドーシス；血管浮腫；血管新生；血管肉腫；強直性脊椎炎；炭疽菌（予防および処置）；関節炎；喘息；アトピー性疾患；非定型溶血性尿毒症症候群；自己免疫性肝炎；炭疽菌芽胞；Ｂ細胞悪性腫瘍；循環器疾患；脈絡膜および網膜の血管新生；慢性喘息；慢性Ｂ型肝炎；犬のアトピー性皮膚炎の臨床徴候；クロストリジウム・ディフィシル大腸炎；寒冷凝集素症；クローン病；クリオピリン関連周期症候群；サイトメガロウイルス感染；糖尿病；糖尿病性腎症および動静脈グラフト開存性；デュシェンヌ型筋ジストロフィー；脂質異常症；エボラウイルス；湿疹；線維症；加齢性黄斑変性症に続発する地図状萎縮；膠芽腫；移植片対宿主病；血友病Ａ；出血性ショック；心臓発作、脳卒中、外傷性ショック；血液悪性腫瘍；新生児溶血性疾患；Ｂ型肝炎；ＨＩＶ感染；高コレステロール血症；免疫学的に媒介される炎症性疾患；感染症／インフルエンザＡ；炎症；気道、皮膚および胃腸管の炎症；炎症性腸疾患；侵襲性カンジダ感染症；若年性特発性関節炎；ループス腎炎；黄斑変性症（滲出型）；診察を要する（ｍｅｄｉｃａｌｌｙ　ａｔｔｅｎｄｅｄ）下気道疾患；黒色腫；片頭痛；多発性硬化症；整形外科的廃用による筋萎縮および筋肉減少症；筋肉消耗障害；筋ジストロフィー；ミオスタチン阻害剤；新生血管加齢性黄斑変性症；視神経脊髄炎；院内肺炎；眼血管疾患；腫瘍学／免疫適応症；臓器移植拒絶反応；変形性関節症；骨髄炎（イメージング）；骨粗鬆症；骨粗鬆症、骨転移など；パーキンソン病；発作性夜間ヘモグロビン尿症；経皮的冠動脈インターベンション；尋常性乾癬；血小板凝集阻害剤；狂犬病の曝露後予防；臓器移植拒絶反応の予防；原発性全身性アミロイドーシス；進行性核上性麻痺；緑膿菌感染症；乾癬；乾癬性関節炎；狂犬病（予防）；脳卒中後の運動機能の回復；再発性多形性膠芽腫；緑内障手術後の瘢痕化軽減；心臓手術の副作用の軽減；呼吸器合胞体ウイルス；ダビガトランの抗凝固作用の逆転；Ｒｈ病；リウマチ性疾患；関節リウマチ；敗血症；重度のアレルギー性疾患；重度の喘息および慢性自発性蕁麻疹；かま状赤血球症；ＳＬＥ、皮膚筋炎、多発性筋炎；固形悪性腫瘍；黄色ブドウ球菌感染症；全身性エリテマトーデス；全身性強皮症；血栓塞栓症（診断）；血栓性血小板減少性紫斑病、血栓症；甲状腺眼症；ＴＮＦ；潰瘍性大腸炎；ブドウ膜炎、関節リウマチ乾癬；ウイルス感染；湿性加齢性黄斑変性症；白血球疾患；Ｘ連鎖低リン酸血症またはそれらの組合せである。

【０２０９】

本開示の化合物と組み合わせることができるさらなる治療剤は、Ｈａｒｄｍａｎ、Ｌｉｍｂｉｒｄおよびｇｉｌｍａｎによって編集されたＧｏｏｄｍａｎおよびＧｉｌｍａｎの「Ｔｈｅ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ　Ｂａｓｉｓ　ｏｆ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ」第１０版、またはＰｈｙｓｉｃｉａｎ’ｓ　Ｄｅｓｋ　Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅに見出され、これらは両方ともそれらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【０２１０】

本明細書に記載の化合物は、処置される状態に応じて、本明細書に開示される薬剤または他の好適な薬剤と組み合わせて使用することができる。したがって、一部の実施形態では、本開示の１つまたは複数の化合物は、上記のように他の薬剤と同時投与されるであろう。併用療法で使用される場合、本明細書に記載の化合物は、第２の薬剤と同時にまたは別々に投与される。この組合せによる投与は、同一剤形での２種の薬剤の同時投与、別々

の剤形での同時投与、および別々の投与を含み得る。すなわち、本明細書に記載の化合物および上記の任意の薬剤は、同一剤形に一緒に製剤化され、同時に投与され得る。あるいは、本開示の化合物および上記の薬剤のいずれかを同時に投与することができ、両方の薬剤は別々の製剤で存在する。別の代替案では、本開示の化合物の投与の直後に、上記の薬剤のいずれかを投与することができ、またはその逆も可能である。別々の投与プロトコルの一部の実施形態では、本開示の化合物および上記の薬剤のいずれかは、数分間隔、または数時間間隔、または数日間隔で投与される。

【０２１１】

一部の実施形態では、この方法は、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される追加の治療薬を投与するステップをさらに含む。

一部のより具体的な実施形態では、この方法は、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される追加の治療剤を投与するステップをさらに含む。

ある種の実施形態では、追加の治療剤は、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パクリタキソール（ｐａｃｌｔａｘｏｌ）、ＳＮ－３８、カリケアマイシン、アントラマイシン、アベイマイシン、チカマイシン、ＤＣ－８１、マゼトラマイシン、ネオトラマイシンＡ、ネオトラマイシンＢ、ポロトラマイシン、プロトラカルシン、シバノマイシン、シビロマイシン、トママイシン、メルタンシン、エムタンシン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、およびルビテカンを含む。

以下に提供される実施例および調製物は、本開示の化合物およびそのような化合物を調製する方法をさらに説明および例示する。本開示の範囲は、以下の実施例および調製物の範囲によって決して限定されないことを理解すべきである。以下の実施例において、および明細書および特許請求の範囲全体を通して、単一の立体中心を有する分子および部分は、特に断りのない限り、ラセミ混合物として存在する。特に明記しない限り、２つ以上の立体中心を含む分子および部分は、ジアステレオマーのラセミ混合物として存在する。単一のエナンチオマー／ジアステレオマーは、当業者に公知の方法によって得ることができる。

【０２１２】

調製方法

ポリマー、およびその後にいずれかの標的指向性部分に連結される生物活性部分または蛍光色素部分の数を制御することが可能であることを含めた、多数の利点が本明細書に開示されている実施形態によってもたらされる。ポリマー主鎖の組成はまた、例えば、電荷部分（例えば、数、頻度、間隔など）の組み込みを制御することによって、所望の溶解度特性を実現するように選択することができる。側鎖は、主鎖の組成によってもたらされる特性に加え、本明細書において開示されている化合物の溶解度を調節するための根本を提供するよう選択され得る。

本明細書において開示されている実施形態はまた、例えば、無料（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔａｒｙ）のまたは相乗的な治療的戦略のために、複数の治療剤を有利に含むことができる化合物を提供する。さらに、本開示の実施形態は、標的化、処置および検出を同時に行うために使用することができる、治療剤、標的指向性部分および色素部分（例えば、フルオロフォア）の組合せを提供する。ポリマー－薬物構築体を、抗体、抗体断片、タンパク質または他の臨床的に関心の高い薬剤などの標的剤にカップリングすることが容易であるため、幅広い関心の持たれる用途（例えば、表面化学、アッセイ開発など）に対して有用性がある。

【０２１３】

ある種の実施形態の化合物はまた、透過性の増強および保持作用を含めた、他の所望の

特性を実現する。必要な溶解性の実現に加えて、本化合物の実施形態の化学的特徴は、本化合物が罹患細胞／組織を透過する化合物の能力およびこれらの内部に保持される化合物の能力をモジュレートするよう調節され得る。これらの特徴により、浸透度の増強による生物活性剤の効果的な送達、および保持の増強による有効性の増大が可能になる。

【０２１４】

したがって、上記の構造（Ｉ）の化合物の実施形態、ならびに上記の構造（Ｉ）の化合物中の可変因子R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、L^a、L^b、L^1、L^2、L^3、Ｍ、ｍおよび／またはｎに関して本明細書に記載されている任意の具体的な選択は、構造（Ｉ）の化合物の他の実施形態および／または可変因子と独立して組み合わされて、上記に具体的に記載されていない本開示の実施形態が形成され得ることが理解される。さらに、選択のリストが、特定の実施形態および／または特許請求の範囲における任意の特定のR^1、R^2、R^3、R^4、R^5、L^a、L^b、L^1、L^2、L^3、Ｍ、ｍおよび／またはｎの可変因子に関して一覧表示されている場合は、個々の選択はそれぞれ、特定の実施形態および／または特許請求の範囲から除かれ得ること、および選択の残りのリストは、本開示の範囲内にあると見なされることが理解される。

本記載では、図示されている式の置換基および／または可変因子の組合せは、このような寄与が安定な化合物をもたらす場合に許容可能となることが理解される。

【０２１５】

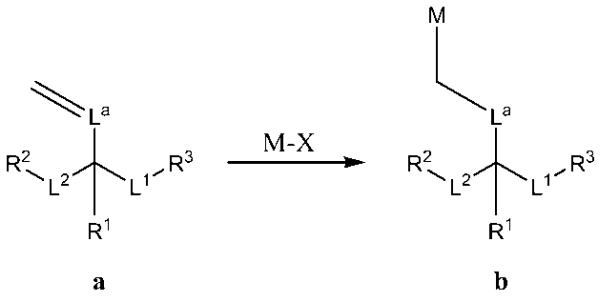
本明細書に記載されている方法では、中間化合物の官能基が好適な保護基によって保護される必要があり得ることが当業者によってやはり理解されよう。このような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに好適な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが含まれる。アミノ、アミジノおよびグアニジノに好適な保護基には、ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが含まれる。メルカプトに好適な保護基には、－Ｃ（Ｏ）－Ｒ”（式中、Ｒ”は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルである）、ｐ－メトキシベンジル、トリチルなどが含まれる。カルボン酸用の好適な保護基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルを含む。保護基は、当業者に公知で、本明細書に記載されている、標準技法に従い付加または除去することができる。保護基の使用は、Green, T.W. and P.G.M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyに詳述されている。当業者が理解しているように、これらの保護基は、Ｗａｎｇ樹脂、Ｒｉｎｋ樹脂または塩化２－クロロトリチル樹脂などのポリマー樹脂とすることもできる。

さらに、遊離塩基形態または遊離酸形態で存在する本開示の化合物はすべて、当業者に公知の方法によって、適切な無機塩基もしくは有機塩基または無機酸もしくは有機酸による処理によってその塩に変換することができる。本開示の化合物の塩は、標準技法によってその遊離塩基形態または酸形態に変換することができる。

【０２１６】

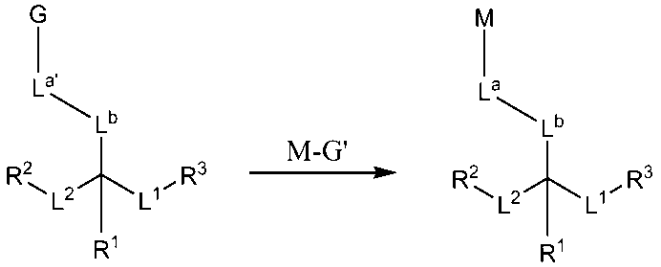
以下の反応スキームは、本開示の化合物を作製する例示的な方法を例示している。当業者は、類似の方法によって、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることにより、これらの化合物を作製することが可能となり得ることが理解される。当業者は、適切な出発構成成分を使用し、必要に応じて合成パラメータを修正することにより、以下に具体的に例示されていない、構造（Ｉ）の他の化合物を、以下に記載されているような類似方法で作製することが可能になることがやはり理解される。一般に、出発構成成分は、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｉｎｃ．、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＴＣＩおよびＦｌｕｏｒｏｃｈｅｍ ＵＳＡなどの供給元から得ることができるか、または当業者に公知（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)を参照されたい）の情報源に従い合成され得るか、または本開示において記載されている通り調製され得る。

【０２１７】
反応スキームＩ
【化７１】



a b

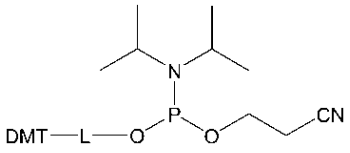
【０２１８】
反応スキームＩは、Ｒ[1]、Ｌ[1]、Ｌ[2]およびＭが上で定義されている通りであり、Ｒ[2]およびＲ[3]が上で定義されている通りであるか、またはそれらの保護されたバリアントであり、Ｌ[a]が任意選択のリンカーである場合、構造（Ｉ）の化合物の調製に有用な中間体を調製する例示的な方法を例示する。反応スキーム１を参照すると、構造ａの化合物は、購入することができるか、または当業者に周知の方法により調製することができる。当分野で公知のＳｕｚｕｋｉカップリン条件下でのＭ－Ｘ（ｘは、ブロモなどのハロゲンである）との反応により、構造ｂの化合物をもたらす。構造ｂの化合物は、以下に記載されている、構造（Ｉ）の化合物の調製に使用することができる。
【０２１９】
反応スキームＩＩ
【化７２】



c d

反応スキームＩＩは、構造（Ｉ）の化合物の調製に有用な中間体の調製の代替法を例示している。Ｒ[1]、Ｌ[a]、Ｌ[b]、Ｌ[1]、Ｌ[2]およびＭが上で定義されている通りであり、Ｒ[2]およびＲ[3]が上で定義されている通りであるか、またはそれらの保護されたバリアントである、反応スキームＩＩを参照すると、購入することができるか、または周知技法によって調製することができる構造ｃの化合物を、Ｍ－Ｇ’と反応させて、構造ｄの化合物を生成させる。ここで、ＧおよびＧ’は、相補性反応性を有する官能基（すなわち、反応して共有結合を形成する官能基）を表す。Ｇ’は、Ｍ、またはＭの構造上の主鎖の一部への側鎖となり得る。Ｌ[a']は、上に示した反応がＬ[a']をＬ[a]に変換するように選択された中間体である。ＧおよびＧ’は、それぞれアルキンおよびアジド、それぞれアミンおよび活性化エステル、またはそれぞれアミンおよびイソチオシアネートなどの、本明細書に記載の任意の数の官能基であり得る。
【０２２０】
構造（Ｉ）の化合物を、周知の自動化ＤＮＡ合成条件下での以下の構造（ｅ）：

【化７３】



(e)

（式中、各Ｌは、独立して任意選択のリンカーである）

を有するホスホロアミダイト化合物との反応により、構造ｂまたはｄのうちの１つから調製することができる。

ＤＮＡ合成法は、当分野において周知である。手短に述べると、２つのアルコール基、例えば上の中間体ｂまたはｄ中のR^2およびR^3は、それぞれ、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）基および２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノホスホロアミダイト基により官能基化されている。ホスホロアミダイト基は、通常、テトラゾールなどの活性化剤の存在下で、アルコール基に結合させて、次に、ヨウ素によりリン原子を酸化する。ジメトキシトリチル基を、酸（例えば、クロロ酢酸）により除去して、遊離アルコールを露出させることができ、この遊離アルコールは、ホスホロアミダイト基と反応させることができる。２－シアノエチル基は、アンモニア水による処理によってオリゴマー化した後に除去され得る。

【０２２１】

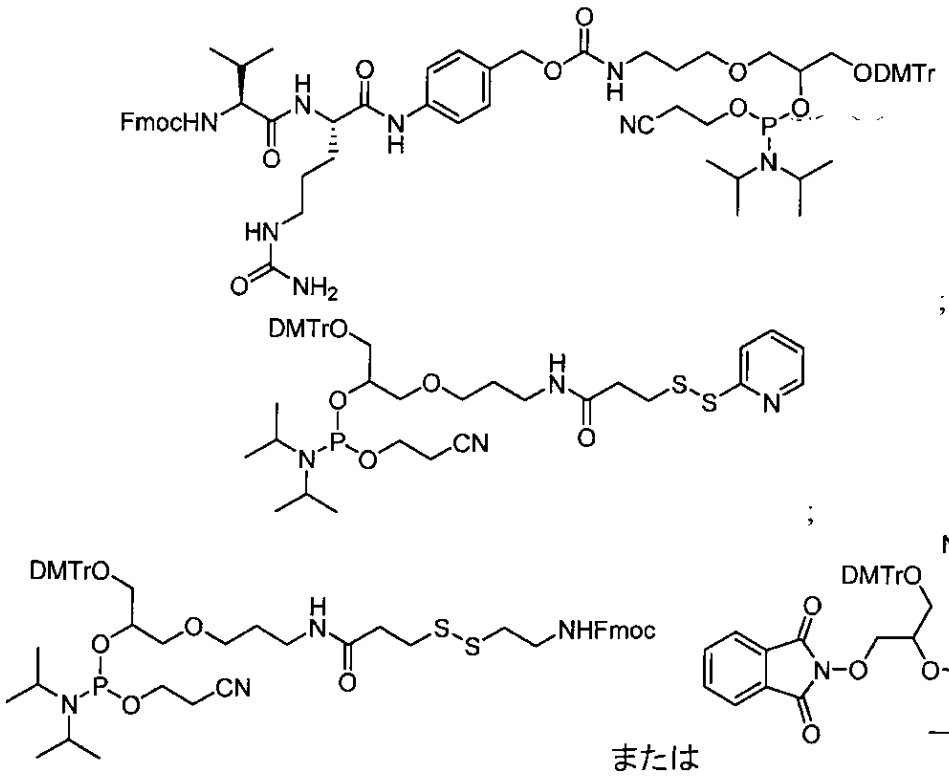
オリゴマー化法に使用されるホスホロアミダイトの調製もまた、当分野で周知である。例えば、一級アルコール（例えば、R^3）は、ＤＭＴ－Ｃｌとの反応によってＤＭＴ基として保護され得る。次に、二級アルコール（例えば、R^2）は、２－シアノエチルＮ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイトなどの適切な試薬との反応によって、ホスホロアミダイトとして官能基化される。ホスホロアミダイトの調製方法およびそのオリゴマー化の方法は、当分野において周知である。

構造（Ｉ）の化合物は、上記の周知のホスホロアミダイト（ｐｈｏｐｈｏｒａｍｉｄｉｔｅ）化学に従って、中間体ｂまたはｄおよびｅのオリゴマー化によって調製される。ホスホロアミダイトカップリングを所望の回数繰り返すことにより、所望の数のｎ個の繰り返し単位が分子に組み込まれる。

【０２２２】

ある種の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、以下のホスホロアミダイト（ｅ）

【化７４】



のうちの１つまたは複数から調製される。

【０２２３】

例示的な実施形態では、Ｇ部分は、表１に提供されるそれらの具体例を含む、本明細書に記載のＱ部分のいずれかから選択することができる。一部の実施形態では、Ｇは、出現毎に独立して、以下の、アジドとアルキンとのトリアゾールを形成する銅触媒反応（Ｈｕｉｓｇｅｎ　１，３－双極子付加環化）、ジエンと求ジエンとの反応（Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ）、歪みにより促進されるアルキン－ニトロン環化付加、歪アルケンとアジド、テトラジンまたはテトラゾールとの反応、アルケンとアジドの［３＋２］環化付加、アルケンとテトラジンの逆需要Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ、アルケンとテトラゾールの光反応、および求電子性原子への求核攻撃による脱離基の置換などの様々な置換反応を含む反応に好適な部分を含む。

【０２２４】

一部の実施形態では、Ｇは、出現毎に独立して、アルデヒド、オキシム、ヒドラゾン、アルキン、アミン、アジド、アシルアジド、アシルハライド、ニトリル、ニトロン、スルフヒドリル、ジスルフィド、ハロゲン化スルホニル、イソチオシアネート、イミドエステル、活性化エステル、ケトン、α，β－不飽和カルボニル、アルケン、マレイミド、α－ハロアミド、エポキシド、アジリジン、テトラジン、テトラゾール、ホスフィン、ビオチンまたはチイラン官能基を含む部分である。

【０２２５】

他の実施形態では、Ｇは、出現毎に独立して、アルキンまたはアジド基を含む。他の実施形態では、Ｇは、出現毎に独立して、アミノ、イソチオシアネートまたは活性化エステル基を含む。異なる実施形態では、Ｇは、出現毎に独立して、相補的反応基との反応時に、アルケン、エステル、アミド、チオエステル、ジスルフィド、炭素環式基、複素環式基またはヘテロアリール基を含む官能基を形成することができる反応性基を含む。例えば、一部の実施形態では、ヘテロアリールはトリアゾリルである。

【０２２６】

一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、本明細書に記載されるような複数の異な

る放出メカニズム（例えば、エステラーゼ、カテプシンＢ、インビボ加水分解などによる）を有し、生理条件下では開裂可能ではない複数の異なる連結基（例えば、「Ｌ^{a}基」）を導入することができるように、ホスホロアミダイト（ｐｈｏｐｈｏｒａｍｉｄｉｔｅ）化学に従って、中間体ｂまたはｄおよびｅのオリゴマー化によって調製される。さらに、これらの化合物を、同一であるかまたは異なる１つまたは複数のＭ部分を含むように修飾することができる。したがって、構造（Ｉ）の化合物を、例えば、具体的な生理条件下で薬理学的効果を誘導するために、Ｍ部分が分子の残部から「放出」または分離されるように、カスタマイズまたは「プログラム」することができる。したがって、構造（Ｉ）の化合物は、毒性副作用が最小限で全身投与され得る標的治療剤として特に有用である。

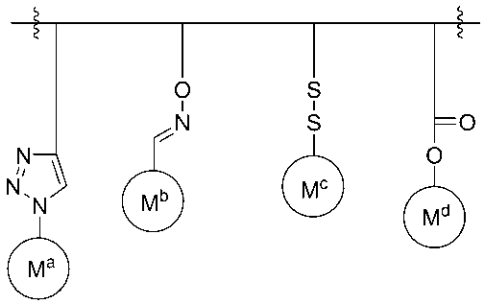
【０２２７】

所望の数の繰り返し単位および所望のリンカー（「Ｌ^{a}基」）の分子への導入を、ホスホロアミダイトカップリングを所望の回数繰り返すことにより、および適切なホスホロアミダイトモノマー化合物、例えば、上記に提供された構造（ｅ）の化合物を選択することにより、達成する。

【０２２８】

様々な異なるＬ^{a}基およびＭ基を有する構造（Ｉ）の化合物の代表的、非限定的な例は、構造（ｆ）：

【化７５】



(f)

の化合物によって以下に表されており、

ここで、Ｍ^{a}～Ｍ^{d}は、それぞれ異なるＭ分子を表し、リンカーは、異なる開裂方法（オキシム－酸性加水分解；ジスルフィド－ＴＣＥＰ（インビトロ）またはグルタチオン（インビボ）による還元；エステル－エステラーゼもしくは塩基加水分解）を有するかまたは開裂可能ではない（トリアゾール）、官能基（それぞれ左から右に、テトラゾール、オキシム、ジスルフィド、およびエステル）を含む。

【０２２９】

構造（Ｉ）の化合物は、複数の生物活性部分（Ｍ基）を含むことができ、例えば、Ｍ基は、無料（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔａｒｙ）または相乗的な治療戦略に基づいて選択することができる。さらに、本開示の実施形態は、標的化、処置および検出を同時に行うために使用することができる、治療剤、標的指向性部分および色素部分（例えば、フルオロフォア）の組合せを提供する。ポリマー－薬物構築体を、抗体、抗体断片、タンパク質、糖部分、受容体、受容体リガンド、プリオン、アプタマー、酵素、または他の臨床的に関心の高い薬剤などの標的剤にカップリングすることが容易であるため、幅広い関心の持たれる用途（例えば、表面化学、アッセイ開発など）に対して有用性がある。

構造（Ｉ）および／または（ＩＩ）の化合物を調製するための方法、ならびに化合物調製のために自動化ＤＮＡ合成技術を使用するための方法は、すべてその全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＰＣＴ公開番号２０１５／０２７１７６、ＷＯ２０１６／１３８４６１、およびＷＯ２０１６／１８３１８５に記載されている。

以下の実施例は、限定ではなく、例示目的で提示される。

【実施例】

【０２３０】

一般方法

質量スペクトル分析を、ＭａｓｓＬｙｎｘ４．１アクイジョンソフトウェアを使用する、Ｗａｔｅｒｓ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＱｕａｔｔｒｏマイクロＭＳ／システムＭＳ（ＭＳモードのみ）で行った。ＬＣ／ＭＳに使用した移動相は、１００ｍＭの１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（ＨＦＩＰ）、８．６ｍＭのトリエチルアミン（ＴＥＡ）、ｐＨ８であった。ホスホロアミダイトおよび前駆体分子はまた、アセトニトリル／水移動相勾配を使用して、４５°Ｃに保持された、２．１ｍｍｘ５０ｍｍ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ－Ｃ１８カラムを備えるＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＨＰＬＣシステムを使用して分析した。モノマー中間体の分子量は、Ｗａｔｅｒｓ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　ＱｕａｔｔｒｏマイクロＭＳ／システムＭＳ（ＭＳモードのみ）で、トロピリウムカチオン注入強化イオン化を使用して取得した。励起および発光プロファイル実験は、Ｃａｒｙ　Ｅｃｌｉｐｓｅスペクトル光度計で記録した。

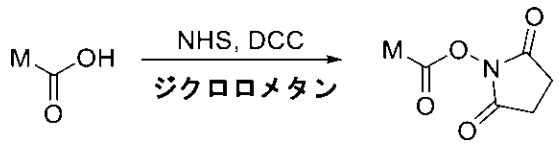
反応はすべて、特に明記しない限り、窒素雰囲気下、オーブン乾燥したガラス器具中で行った。市販のＤＮＡ合成試薬は、Ｇｌｅｎ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（Ｓｔｅｒｌｉｎｇ、ＶＡ）から購入した。無水ピリジン、トルエン、ジクロロメタン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、酢酸、ピリジンおよびＴＨＦは、Ａｌｄｒｉｃｈから購入した。他の化学物質はすべて、ＡｌｄｒｉｃｈまたはＴＣＩから購入し、さらに精製することなく、そのまま使用した。

【０２３１】

（実施例１）

ＮＨＳ活性化

【化７６】



【０２３２】

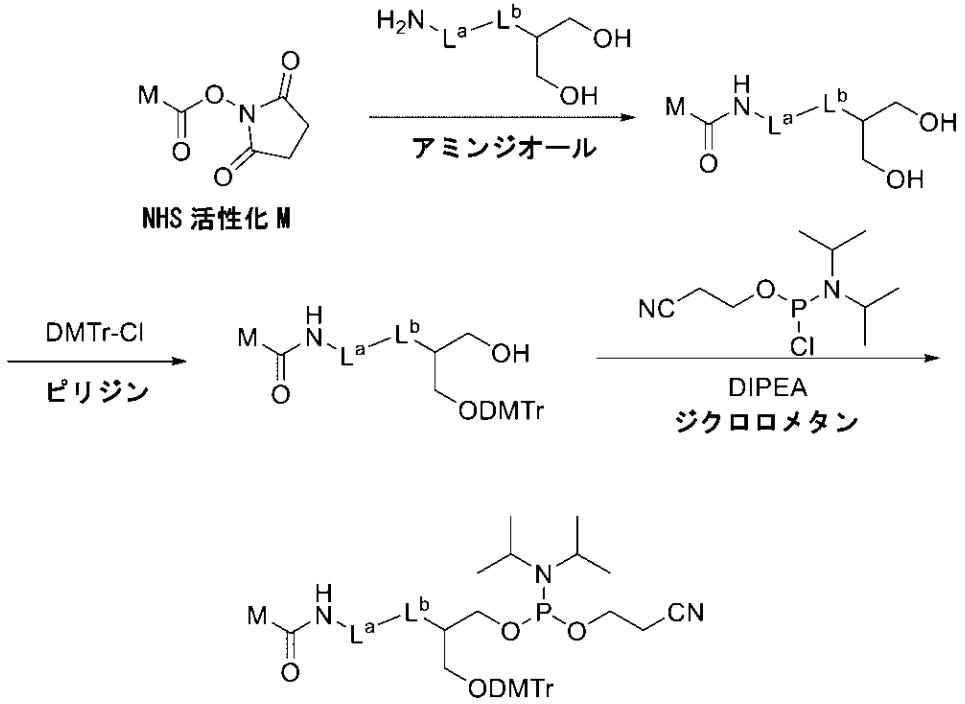
ＮＨＳ活性化Ｍ部分は、標準カップリング条件を使用して合成される。すなわち、カルボキシ含有Ｍ部分をジクロロメタンに溶解し、この混合物にＮ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を加える。次に、最終生成物を必要に応じて精製し、次の合成工程に使用する。あるいは、Ｍ部分は、例えば、以下の実施例３に示される合成戦略を使用して、カルボキシ基を含むように修飾され得る。

【０２３３】

（実施例２）

モノマー合成

【化７７】



【０２３４】

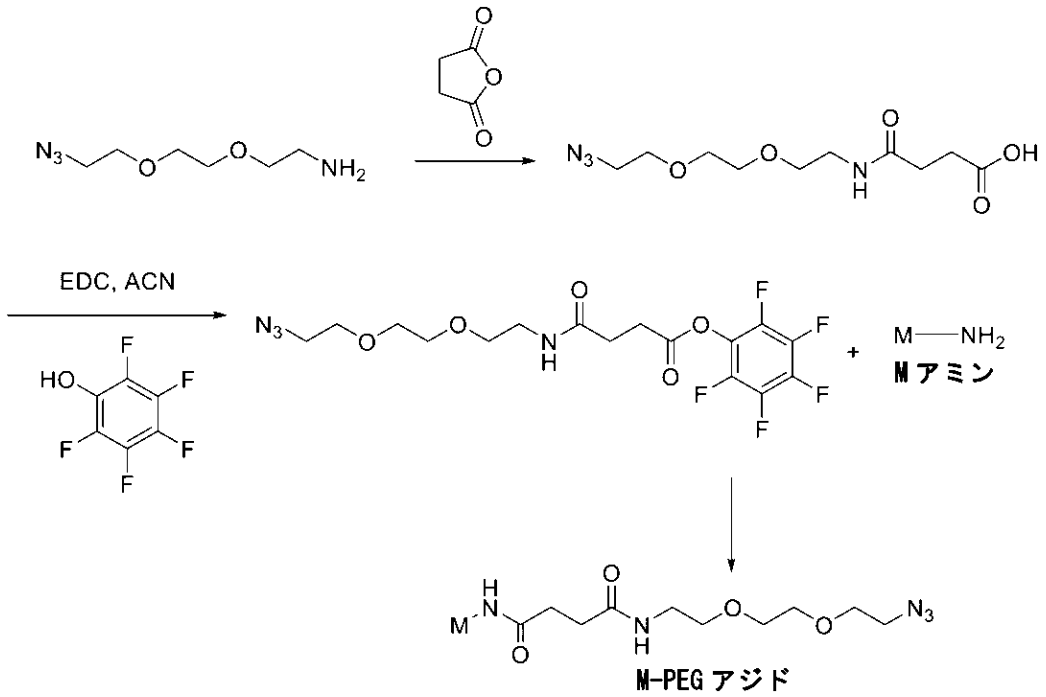
ＮＨＳ活性化Ｍを、アミンジオールと反応させた後、トリチル保護基を付加して、トリチル保護中間体を得る。次に、トリチルで保護された中間体を、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリルと反応させて、最終ホスホロアミダイト生成物を得る。次に、最終ホスホロアミダイト生成物を自動化ＤＮＡ合成に使用して、Ｍを含む部分（例えば、代表的な生物活性部分または色素部分として）を、構造（Ｉ）の化合物の実施形態に組み込む。

【０２３５】

（実施例３）

Ｍ－ＰＥＧ－アジドの合成

【化７８】



【０２３６】

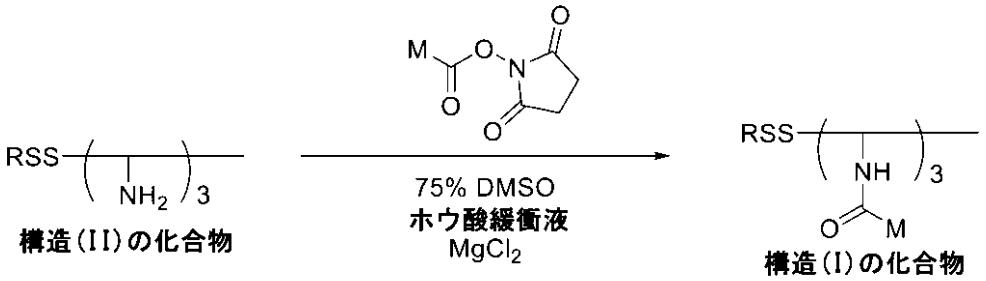
Ｍ－ＰＥＧ－アジドを、上記に示される反応順序に従って合成する。２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エタン－１－アミンをジヒドロフラン－２，５－ジオンと反応させて、中間体４－（（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブタン酸を得る。この中間体をパーフルオロフェノールと反応させて、４－（（２－（２－（２－アジドエトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブタノエートを得、これをＭアミンに連結させて所望の生成物である、Ｍ－ＰＥＧ－アジドを得る。所望の生成物の存在は、ＬＣ－ＭＳによって確認される。

【０２３７】

（実施例４）

重合後修飾１

【化７９】

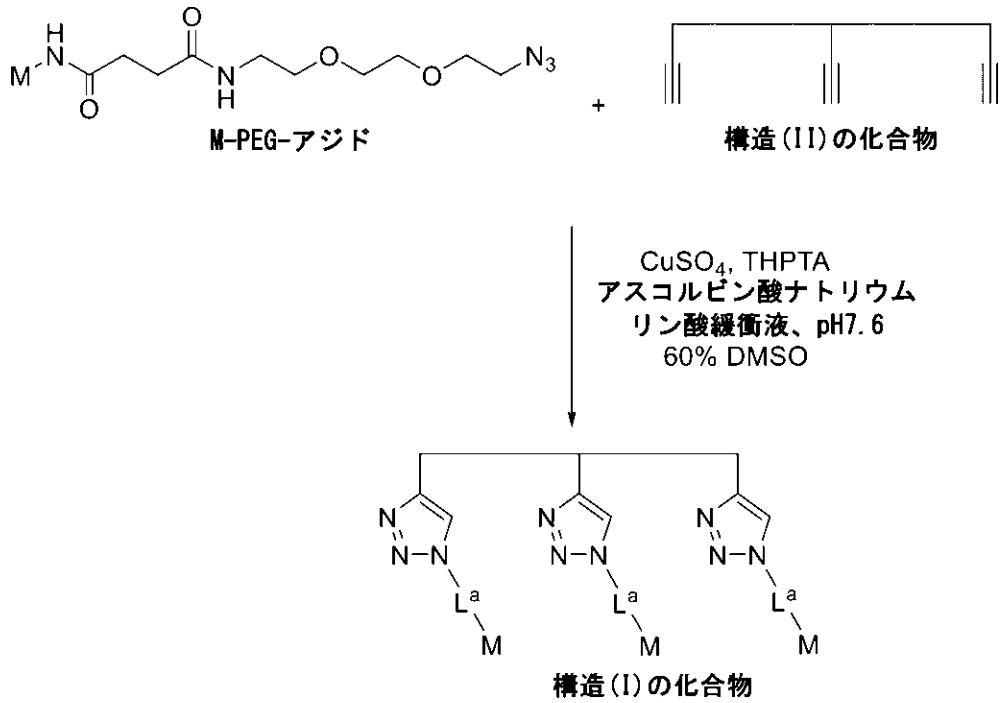


【０２３８】

上記の反応順序に示されている通り、３つのアミン官能基側鎖を有する構造（ＩＩ）の例示的な化合物は、ＮＨＳ活性化Ｍ部分と結合する（注－明確にするために、構造（ＩＩ）の化合物のすべての構造的特徴は描かれていない）。この反応は、塩化マグネシウムを含むホウ酸緩衝化H_2O／ＤＭＳＯ混合物（１：３）を使用して行われる。この反応は、３つのアミン官能基の各々にＭ部分を首尾よく付加し、ＬＣ－ＭＳで識別される構造（Ｉ）の代表的な化合物を与える。

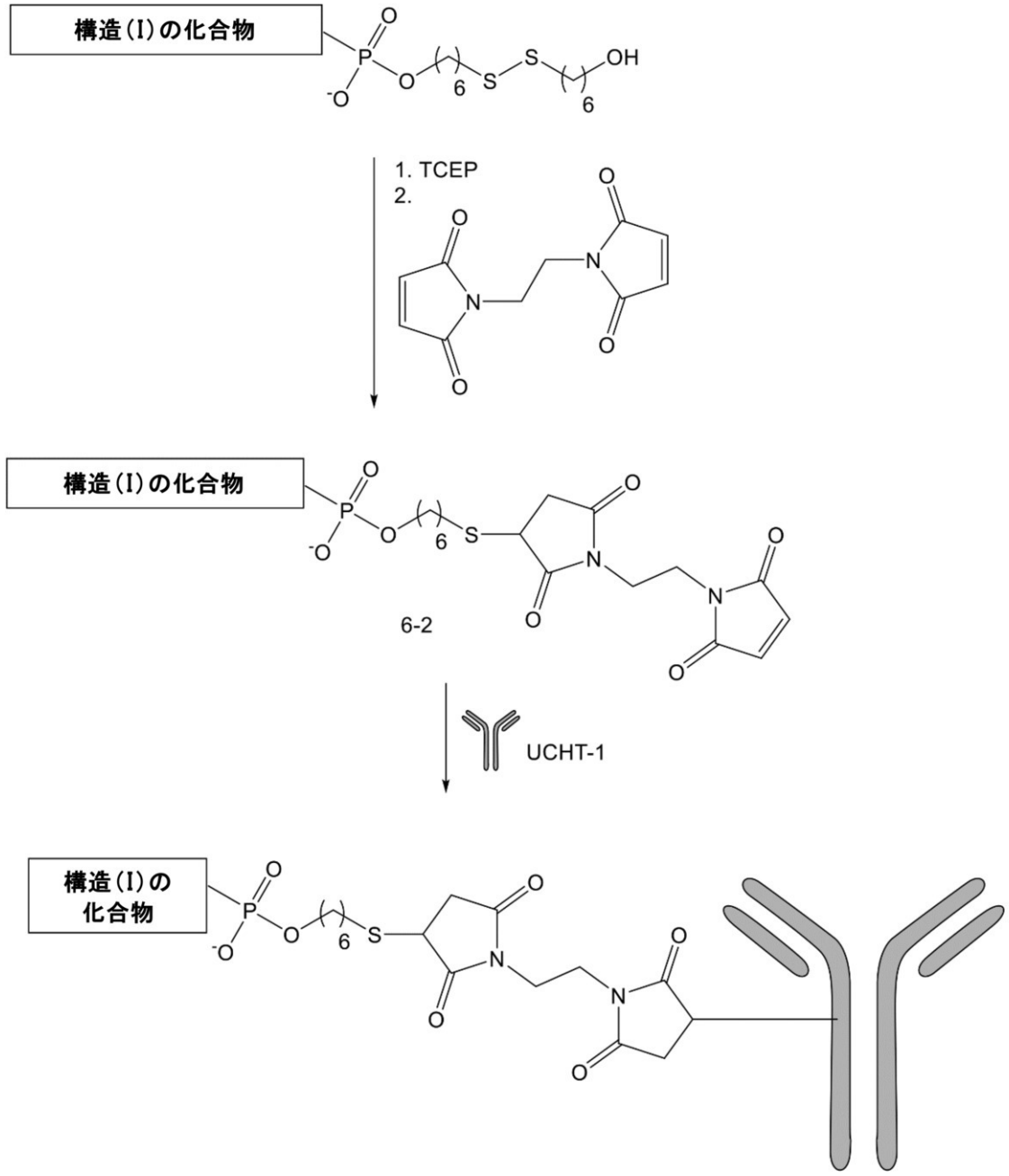
【０２３９】

（実施例５）
重合後修飾２
【化８０】



【０２４０】
３つのアルキニル官能基側鎖を有する構造（ＩＩ）の例示的な化合物は、Ｍ－ＰＥＧ－アジドに連結している。反応条件は、$CuSO_4$、トリス（３－ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル）アミン（ＴＨＰＴＡ）およびアスコルビン酸ナトリウムを含む。６０％ＤＭＳを含む、ｐＨが７．６のリン酸緩衝水性溶媒中でこの反応を行う。この反応を室温で行い、所望の生成物の存在をＬＣ－ＭＳによって確認する。L^aは、ヘテロアルキレンリンカーを表す。
【０２４１】
（実施例６）
活性化および抗体コンジュゲート

【化８１】



【０２４２】

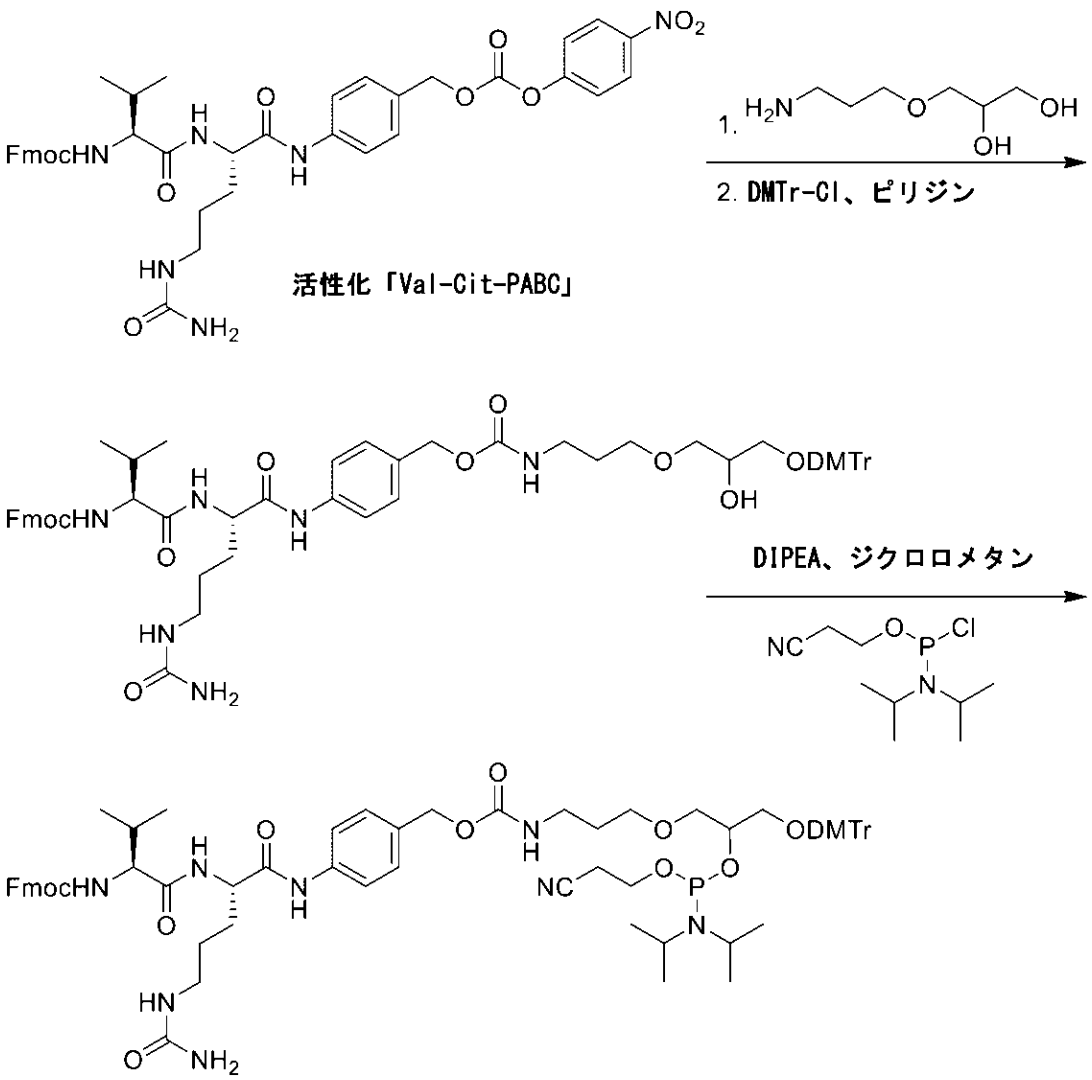
構造（Ｉ）の代表的な化合物のチオール保護基を、標準的な還元条件（すなわち、ＴＣＥＰ）を使用して除去し、脱保護チオールを、１，１’－（エタン－１，２－ジイル）ビス（１Ｈ－ピロール－２，５－ジオン（ビスマレイミドエタンすなわち「ＢＭＯＥ」）により官能化して６－２を得る。並行して、ＵＣＨＴ－１抗体をＴＣＥＰで処理してジスルフィド結合を還元させる。還元された抗体を、ポリマーの抗体に対するモル比５：１で、６－２（１．５ｇ）と反応させる。

【０２４３】

（実施例７）

ＶＡＬ－ＣＩＴ－ＰＡＢＣ（ＶＣＰ）ホスホロアミダイトモノマー合成

【化８２】



【０２４４】

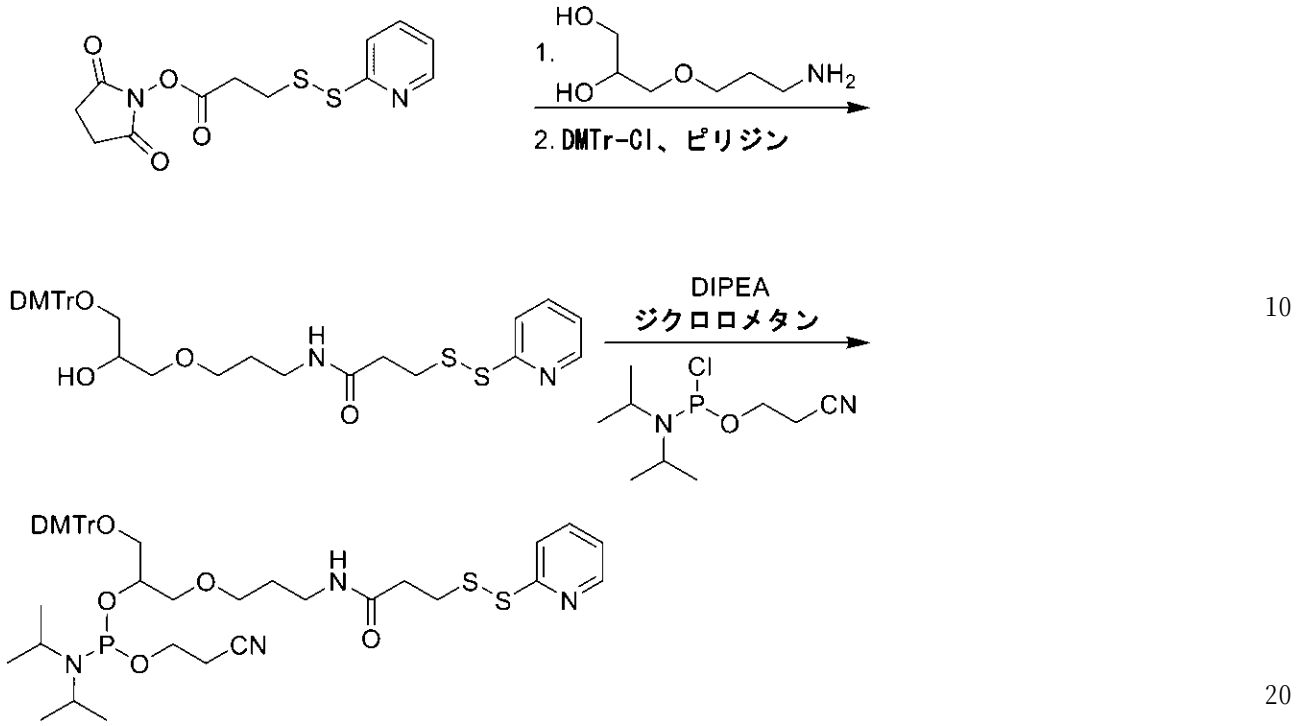
４－ニトロフェノール活性化Ｖａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣカーボネートを、３－（３－アミノプロポキシ）プロパン－１，２－ジオールと反応させ（工程１）、続いてトリチル保護基を加えて、トリチル保護中間体を得る（工程２）。次に、トリチルで保護された中間体を、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリルと反応させて、最終ホスホロアミダイト生成物を得る。次に、最終ホスホロアミダイト生成物を合成に使用して、構造（Ｉ）の化合物を得ることができる。

【０２４５】

（実施例８）

ピリジルジスルフィドホスホロアミダイトモノマー合成

【化８３】



【０２４６】

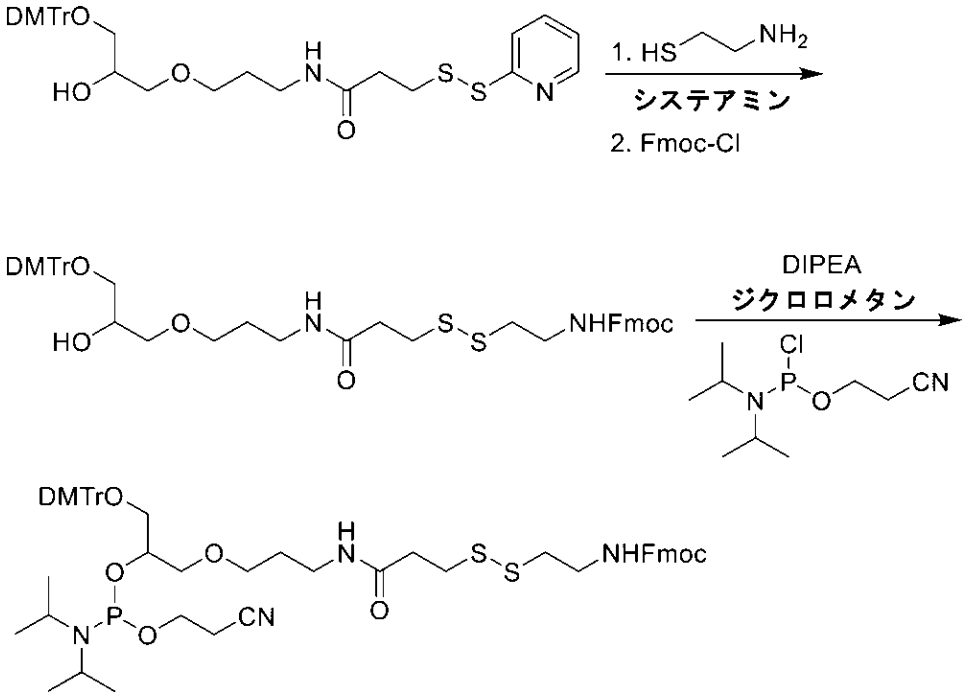
Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド活性化ピリジルジスルフィドを、３－（３－アミノプロポキシ）プロパン－１，２－ジオールと反応させて、続いてトリチル保護基を加えて、トリチル保護中間体を得る。次に、トリチルで保護された中間体を、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリルと反応させて、最終ホスホロアミダイト生成物を得る。次に、最終ホスホロアミダイト生成物を合成に使用して、構造（Ｉ）の化合物を得ることができる。

【０２４７】

（実施例９）

エチルアミノジスルフィドホスホロアミダイトモノマー合成

【化８４】



【０２４８】

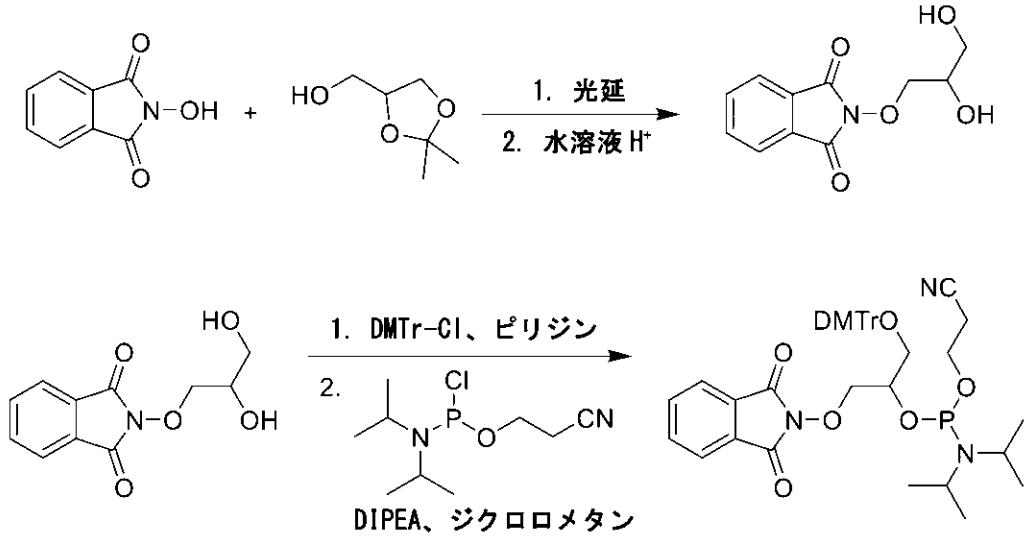
実施例８からのトリチル保護ピリジルジスルフィドをシステアミンと反応させ、続いてＦｍｏｃ保護基を加えて、保護エチルアミノジスルフィド中間体を得る。次に、この中間体を、３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリルと反応させて、最終ホスホロアミダイト生成物を得る。次に、最終ホスホロアミダイト生成物を合成に使用して、構造（Ｉ）の化合物を得ることができる。

【０２４９】

（実施例１０）

Ｎ－ヒドロキシフタルイミドホスホロアミダイトモノマー合成

【化８５】



【０２５０】

Ｎ－ヒドロキシフタルイミドを光延条件下で（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノールと反応させた後、酸性条件下で脱保護してジオール中間体を得る。次に、ジオール中間体をＤＭＴｒ－Ｃｌおよびピリジンと反応させて、トリチル誘導

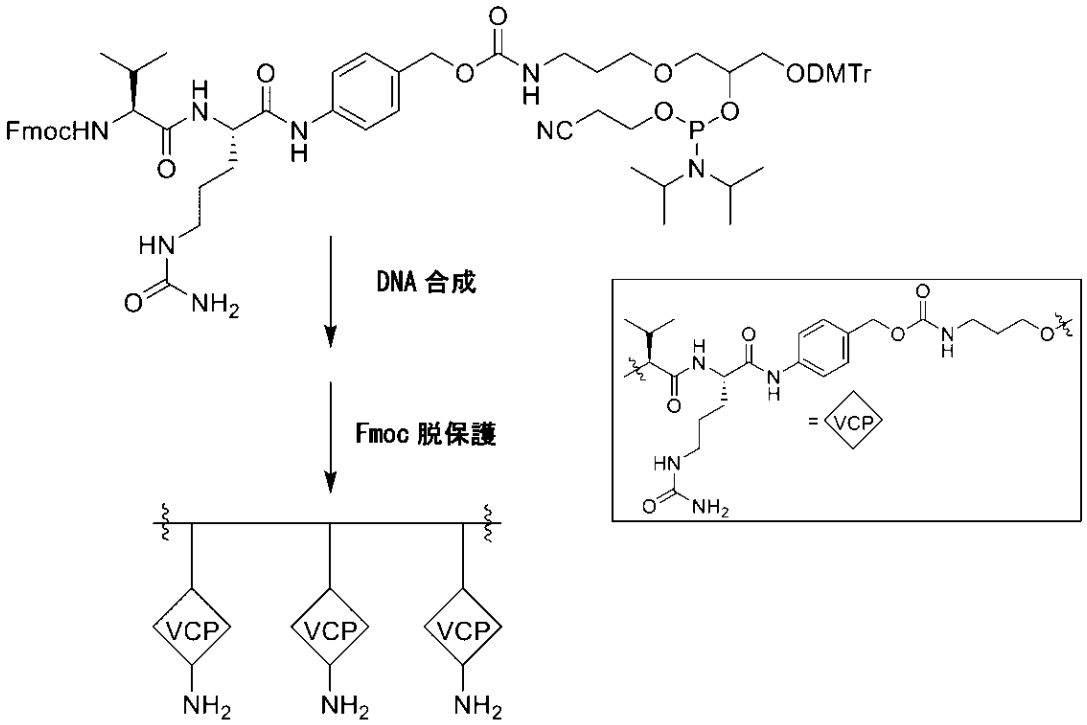
体として第一級アルコールを保護する。３－（（クロロ（ジイソプロピルアミノ）ホスファネイル）オキシ）プロパンニトリルとの後続反応により、最終ホスホロアミダイト生成物を得る。次に、最終ホスホロアミダイト生成物を合成に使用して、構造（Ｉ）の化合物を得ることができる。

【０２５１】

（実施例１１）

構造（ＩＩ）の代表的な化合物の合成（合成１）

【化８６】



構造(II)の化合物

【０２５２】

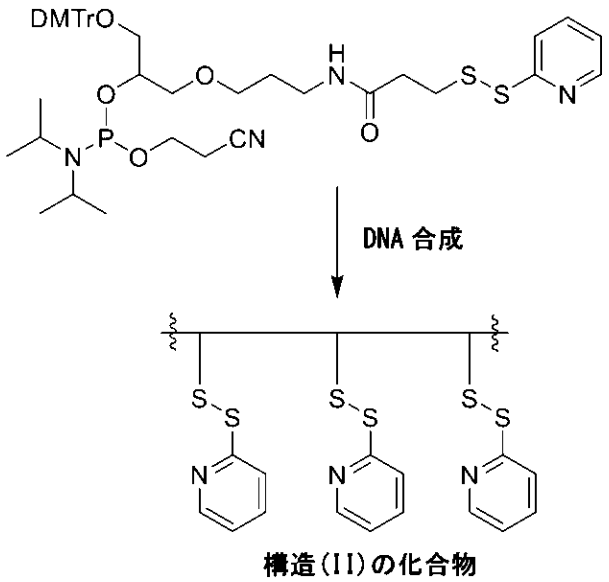
実施例７に記載のＶａｌ－Ｃｉｔ－ＰＡＢＣホスホロアミダイトモノマーを適切な条件下で反応させてＦｍｏｃ保護ポリマーを得、これはその後の、例えばＤＭＦ中のピペリジンによる塩基促進脱保護工程を経て、構造（ＩＩ）の化合物を提供する。アミン官能基は、例えば、上記の実施例４に記載されているように、Ｍ部分に連結することができる（明確にするために、構造（ＩＩ）の化合物のすべての構造的特徴は描かれていない）。

【０２５３】

（実施例１２）

構造（ＩＩ）の代表的な化合物の合成（合成２）

【化８７】



構造(II)の化合物

【０２５４】

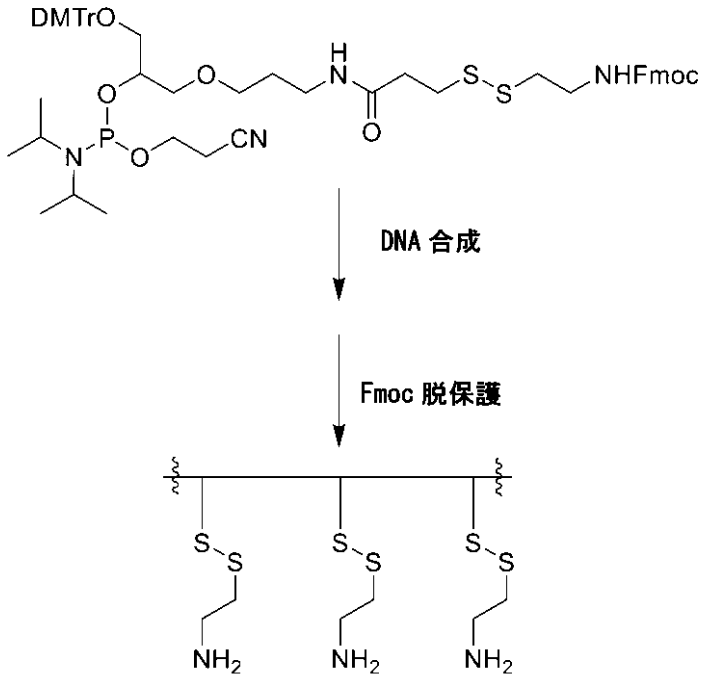
実施例８に記載のピリジルジスルフィドホスホロアミダイトモノマーを適切な条件下で反応させて、ピリジルジスルフィドモノマーを得る。例えば、ＴＣＥＰによるこのポリマーの還元は、ジスルフィドを開裂させ、例えば別のスルフヒドリル基（－ＳＨ）またはマレイミド基との反応を通じて、Ｍ部分の合成後導入に使用することができるスルフヒドリル基を残す（明確にするために、構造（ＩＩ）の化合物のすべての構造的特徴は描かれていない）。

【０２５５】

（実施例１３）

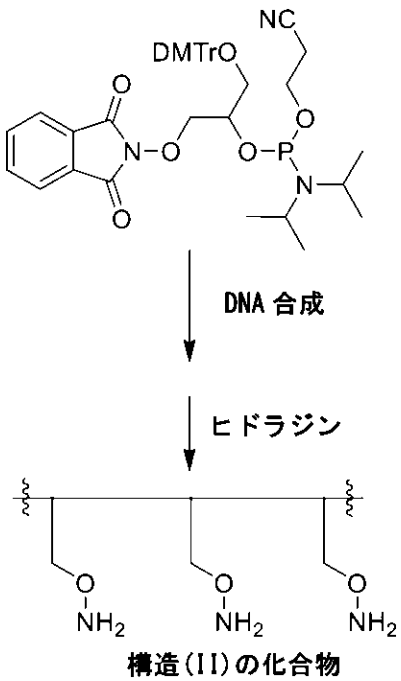
構造（ＩＩ）の代表的な化合物の合成（合成３）

【化８８】



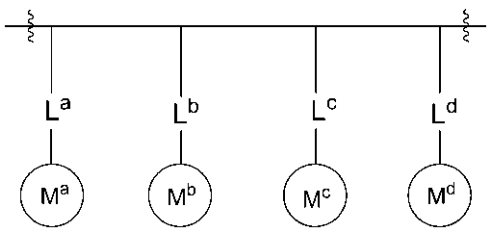
構造(II)の化合物

【０２５６】
実施例９に記載のエチルアミノジスルフィドホスホロアミダイトモノマーを適切な条件下で反応させてＮ－Ｆｍｏｃ保護ポリマーを得、これはその後の、例えばＤＭＦ中のピペリジンによる塩基促進脱保護工程を経て、エチルアミン官能化ジスルフィドを含む本発明の化合物を提供する。アミン官能基は、例えば、上記の実施例４に記載されているように、Ｍ部分に連結することができる（明確にするために、構造（ＩＩ）の化合物のすべての構造的特徴は描かれていない）。
【０２５７】
（実施例１４）
構造（ＩＩ）の代表的な化合物の合成（合成４）
【化８９】



構造(II)の化合物

【０２５８】
実施例１０に記載のＮ－ヒドロキシフタルイミドホスホロアミダイトモノマーを適切な条件下で反応させて、フタルイミドポリマー誘導体を得て、フタルイミドポリマー誘導体はヒドラジンと反応してアルコキシアミン官能基を形成する。アルコキシアミンを、相補基、例えばアルデヒドまたはケトンと反応させて、Ｍ部分へのオキシム連結基を形成する（明確にするために、構造（ＩＩ）の化合物のすべての構造的特徴は描かれていない）。
【０２５９】
（実施例１５）
構造（Ｉ）のポリマーの例示的な合成
【化９０】



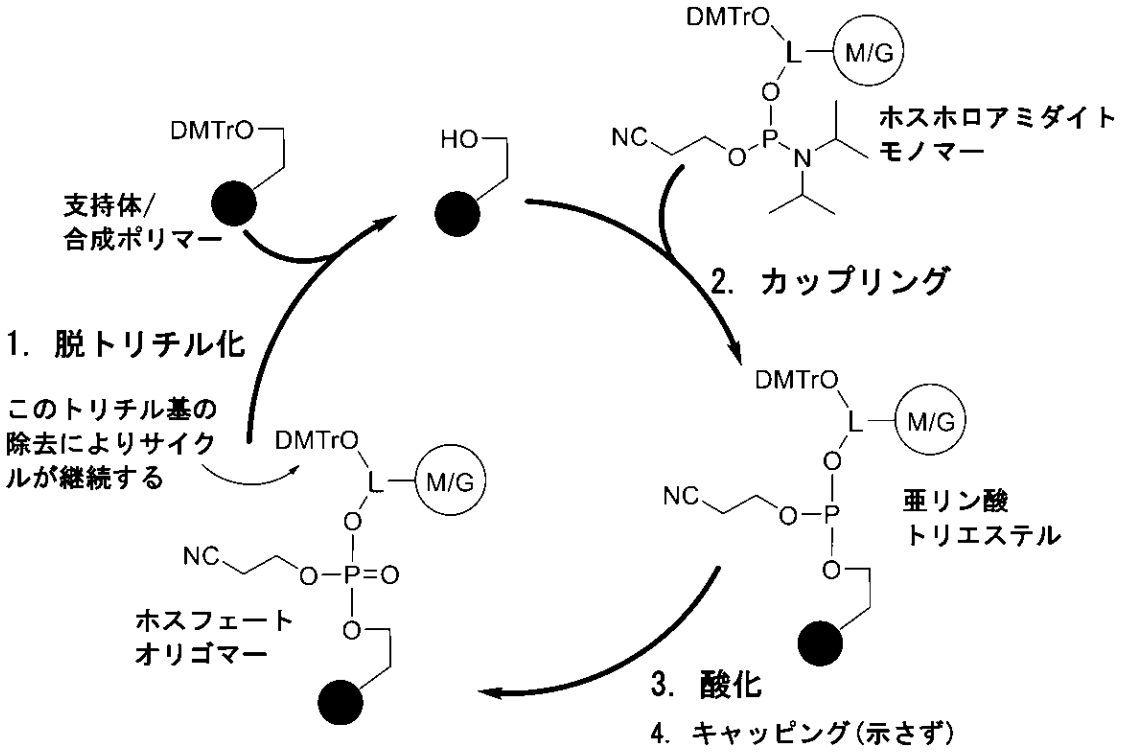
【０２６０】
ＤＮＡ合成方法論を適用して、構造（Ｉ）の化合物を構築することができる。モノマー

（例えば、ホスホロアミダイトモノマー）は、商業的に購入することができ（例えば、ＣｈｅｍＧｅｎｅｓ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、Ｗｉｌｍｉｎｇｔｏｎ Ｍａｓｓ．から）、または本明細書に記載の方法を使用して合成することができる（例えば、実施例２および７～１０を参照のこと）。Ｍ部分の導入は、モノマーの一部としてＭ部分を含めることによるＤＮＡ合成工程の間、または重合後修飾工程の間のいずれかで（例えば、実施例４～６および１１～１４に記載されるように）達成される。例示的なＤＮＡ合成スキームを以下に示す。

【０２６１】

代表的なＤＮＡ合成サイクル

【化９１】



【０２６２】

オリゴマー化は、通常、保護基（例えば、ジメトキシトリチル基、ＤＭＴｒ）を除去して遊離－ＯＨ（ヒドロキシル）基を露わにすることによって開始される（工程１、脱トリチル化）。後続のカップリング工程では、ホスホロアミダイトモノマーが導入され、ホスホロアミダイトモノマーは遊離ＯＨ基と反応してリンとの新しい共有結合を形成し、同時にジイソプロピルアミン基が失われる（工程２、カップリング）。得られた亜リン酸トリエステルは（例えば、I_2およびピリジンで）より安定なリン酸エステルに酸化され（工程３、酸化）、キャッピング工程では、残りの遊離ＯＨ基が非反応性となる（工程４、キャッピング）。新しい生成物であるリン酸オリゴマーには、ＤＭＴｒで保護されたＯＨ基が含まれており、これを脱保護して合成サイクルを再開することができ、したがって別のホスホロアミダイトモノマーをオリゴマーに付加することができる。

【０２６３】

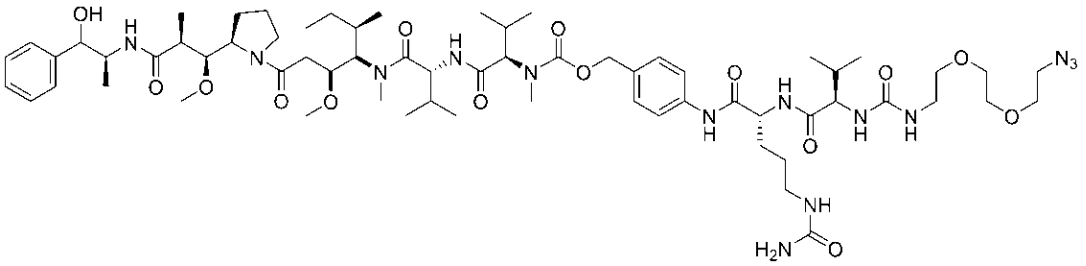
カスタマイズを、ホスホロアミダイトモノマーの選択により、工程２で行う。Ｌ、ＭおよびＧの性質を、構造（Ｉ）の所望の化合物が合成されるように選択する。ＭおよびＧは存在しないで、Ｍおよび／またはＧ部分の間に所望の間隔を組み込んでもよい。当業者は、複数のモノマータイプを選択し、リンカー基を同時に変動させて複数の治療薬および／または他の部分（例えば、色素）を含む本発明の化合物に到達することができる。

【０２６４】

（実施例１６）

モノメチルオーリスタチンＥ　ＰＥＧアジド（ＭＭＡＥ－ＶＡＣ－N_3）の合成

【化９２】



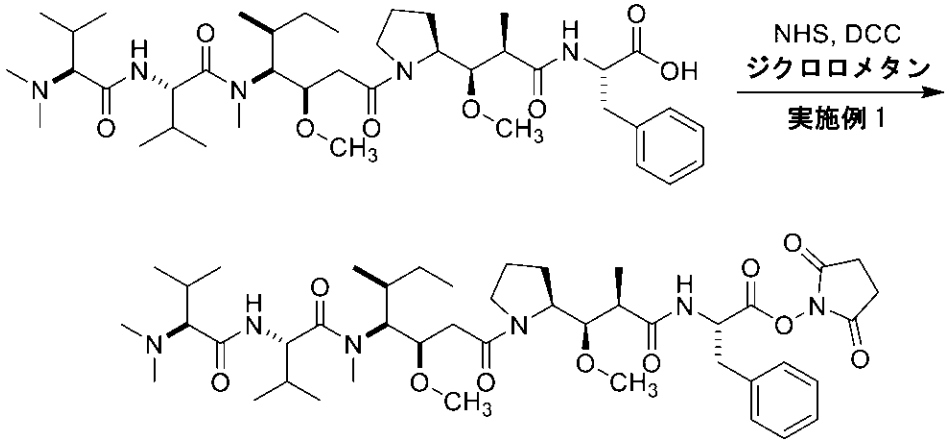
上記の化合物を、実施例３に示されるのと同様の合成方法論を使用して調製した。

【０２６５】

（実施例１７）

ＮＨＳ活性化オーリスタチンＦ（ＡＦ－ＮＨＳ）の合成

【化９３】



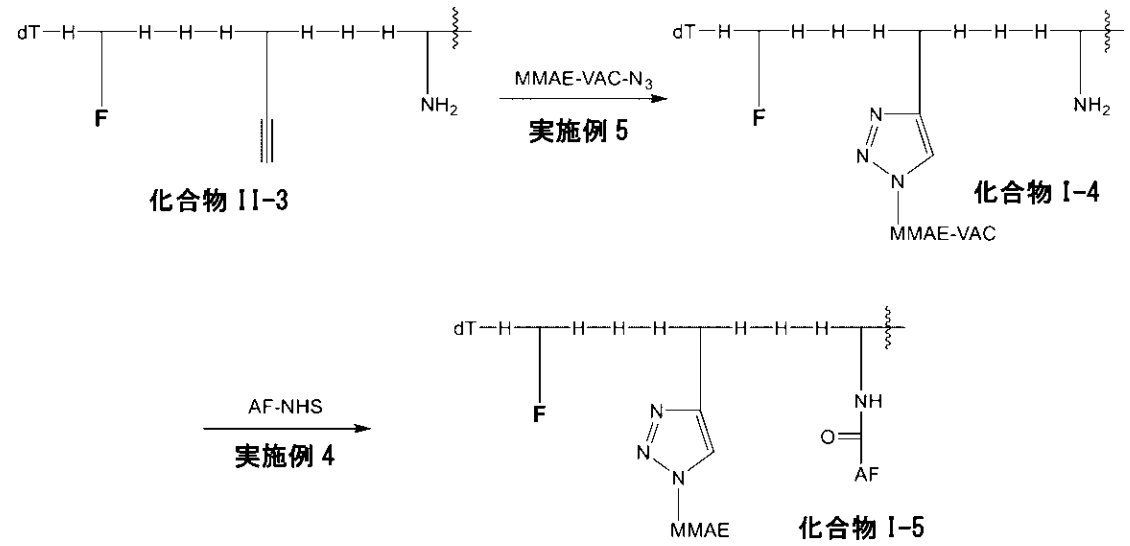
オーリスタチンＦを、上の反応スキームに示されているように、標準カップリング条件を使用して活性化ＮＨＳに変換させた。

【０２６６】

（実施例１８）

化合物ＩＩ－５の合成

【化９４】



【０２６７】

化合物ＩＩ－３を実施例１６の生成物と反応させて、化合物Ｉ－４を得た。粗製材料を、H_2O／ＭｅＯＨによる手動勾配溶出を使用するＷａｔｅｒｓ　C_{18}　Ｓｅｐ－Ｐａｋカートリッジを使用して精製して、所望の化合物Ｉ－５を得た。生成物の同一性を、ＬＣ－ＭＳによって確認した；ＭＷ＝５０５２．８。

【０２６８】

次に、化合物Ｉ－４を実施例１７の生成物と反応させて、化合物Ｉ－５を得た。ＬＣ－ＭＳ分析は、所望の生成物化合物Ｉ－５が得られたことを示した；ＭＷ＝５７７９．１。

注：明確にするために、ポリマー構造を簡略化している。示されているように、完全な構造は、表ＩＩおよびＩＩＩに見いだすことができる。

【０２６９】

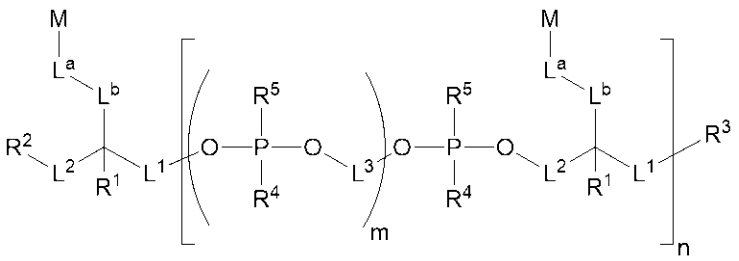
この明細書に言及されている、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物のすべては、２０１９年４月１１日に出願の米国仮特許出願第６２／８３２，７２８号および２０１９年７月２２日に出願の第６２／８７７，１６０号を含め、本記載と矛盾しない程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。

【０２７０】

上述から、本開示の具体的な実施形態が、例示目的のために本明細書に記載されているが、本開示の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な修正が行われてもよいことが理解されよう。したがって、本開示は、添付の特許請求の範囲によるもの以外の限定は受けない。

本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。

〔１〕以下の構造（Ｉ）を有する化合物：



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体（式中、

Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能でないリンカーであり、ただし、少なくとも１つの出現するL^aおよびL^bが、合わせると４つを超える炭素を含むということを条件とし、

L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

L^3は、出現毎に独立して、長さが３原子を超えるヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、およびヘテロアルキニレンリンカーのヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択され、

R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、

R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、または$N(R^6)_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、

R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、

R_aは、ＯまたはＳであり、

R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、

R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、

R_dは対イオンであり、

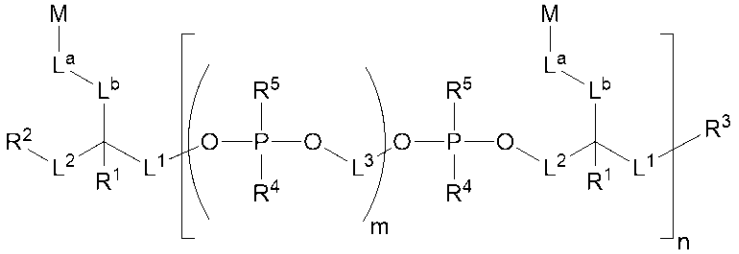
Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、

Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、

ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、

ｎは１以上の整数である）。

〔２〕以下の構造（Ｉ）を有する化合物：



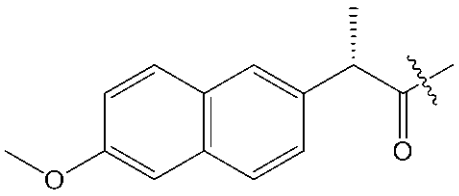
（Ｉ）

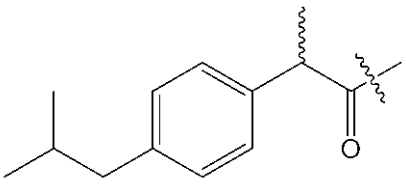
（式中、

Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

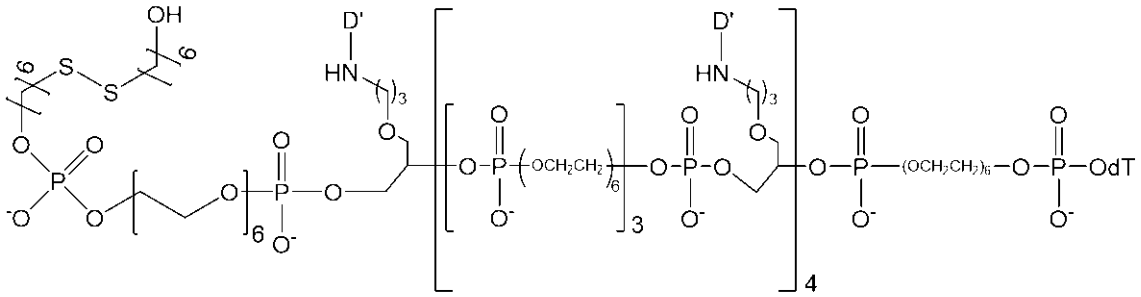
L^aは、出現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂可能なリンカーであり、L^bは、出

現毎に独立して、任意選択の生理的に開裂不可能なリンカーであり、
L^1およびL^2は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、
L^3は、出現毎に独立して、長さが３原子を超えるヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、またはヘテロアルキニレンリンカーであり、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、およびヘテロアルキニレンリンカーのヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、およびＳから選択され、
R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、
R^2およびR^3は、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、
R^4は、出現毎に独立して、O^-、S^-、ＯＺ、ＳＺ、または$N(R^6)_2$であり、ここで、Ｚは陽イオンであり、各R^6は独立してＨまたはアルキルであり、
R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、
R_aは、ＯまたはＳであり、
R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、
R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、ＯＬ’、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、またはチオホスホアルキルエーテルであり、
R_dは対イオンであり、
Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、
Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、ヌクレオシドへの共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、
ｍは、出現毎に独立して、ゼロ以上の整数であり、
ｎは１以上の整数である）であって、
ただし、出現するＭが、以下の構造：

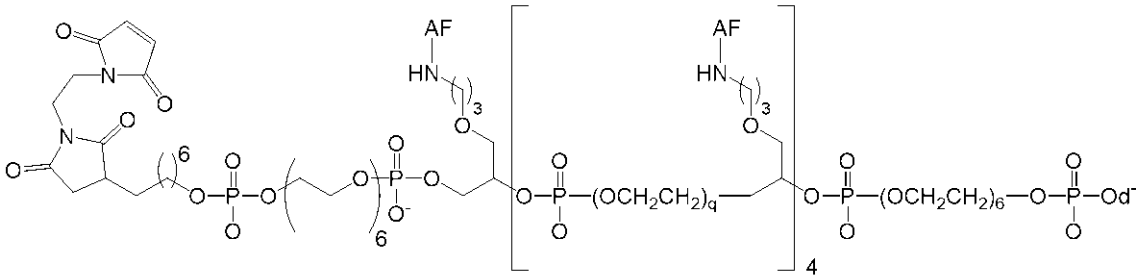


または


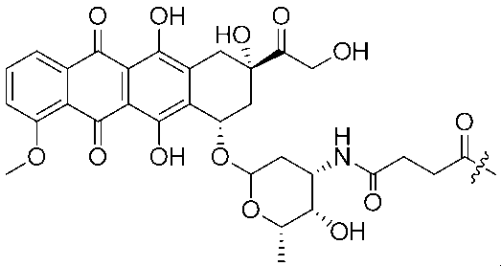
を有さず、
構造（Ｉ）の化合物が以下の構造：



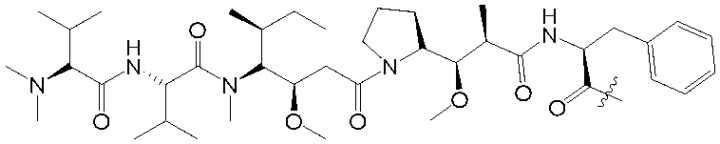
;



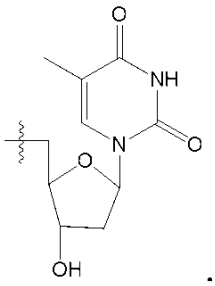
（式中、
ｑは、２１～２６の整数であり、
Ｄ’は、以下の構造：



を有し、
ＡＦは、以下の構造：



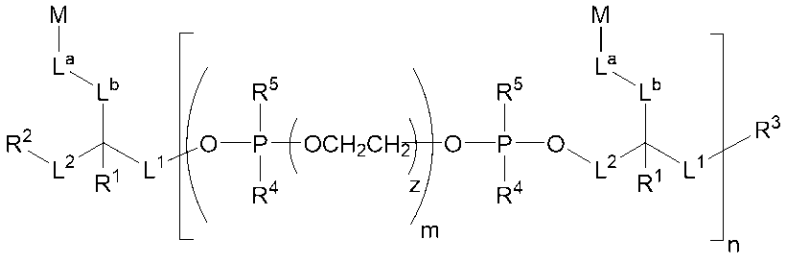
を有し、
ｄＴは、以下の構造：



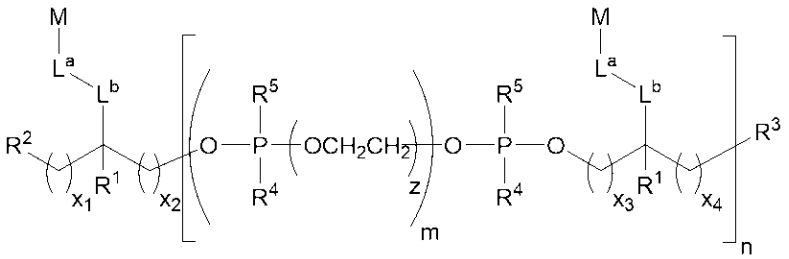
.

を有する）

のうちの１つを有さないことを条件とする化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体。
〔３〕 L^3が、出現毎に独立して、ヘテロアルキレンリンカーである、前記〔１〕に記載の化合物。
〔４〕 L^3が、出現毎に独立して、アルキレンオキシドリンカーである、前記〔３〕に記載の化合物。
〔５〕 L^3が、ポリエチレンオキシドであり、化合物が以下の構造（ＩＡ）：

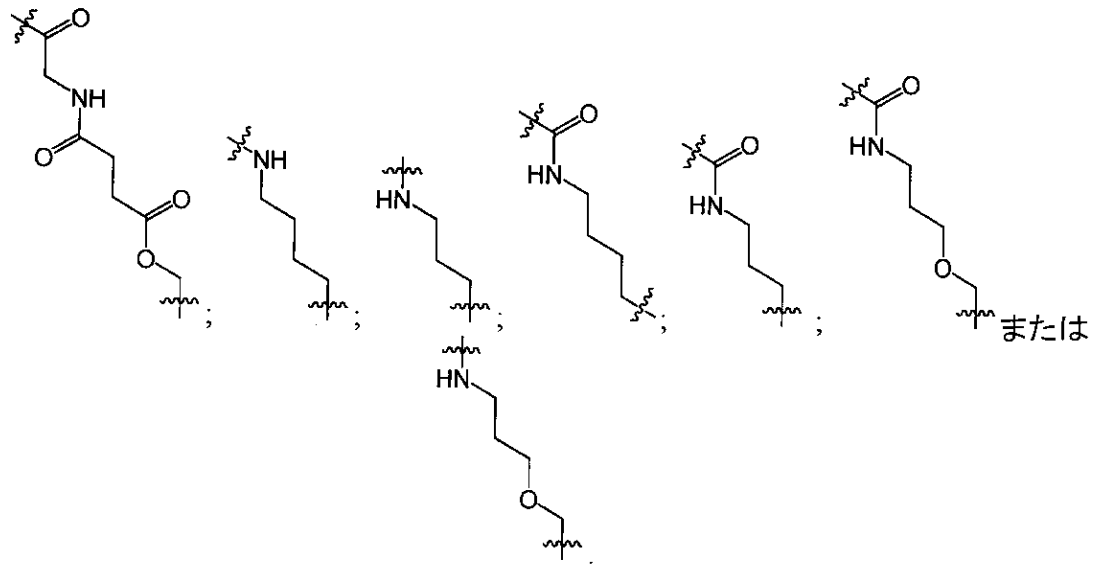


(IA)
（式中、ｚは、２～１００の整数である）
を有する、前記〔１〕または〔２〕に記載の化合物。
〔６〕 ｚが、３～３０の整数である、前記〔５〕に記載の化合物。
〔７〕 ｚが、３～６または２２～２７の整数である、前記〔５〕または〔６〕に記載の化合物。
〔８〕 L^3が、ポリエチレンオキシドであり、化合物が以下の構造（ＩＢ）：

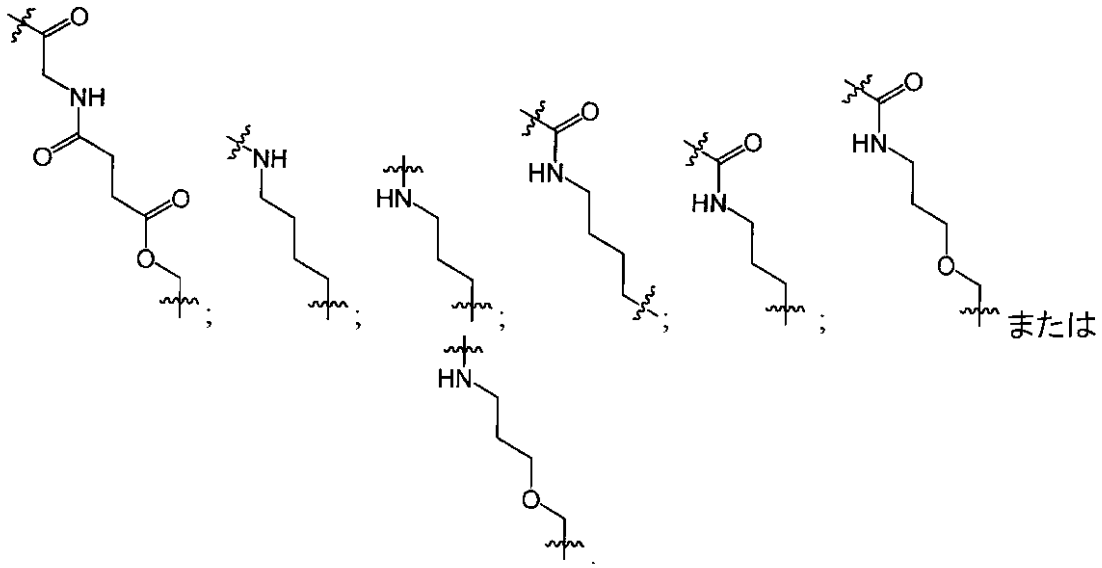


(IB)
（式中、
ｚは、２～３０の整数であり、
x^1およびx^2は、それぞれ独立して０～６の整数であり、
x^3およびx^4は、出現毎に独立して、０～６の整数である）
を有する、前記〔１〕または〔２〕に記載の化合物。
〔９〕 x_1およびx_2が、それぞれ独立して０～３の整数であり、
x_3およびx_4は、出現毎に独立して、０～３の整数である、前記〔８〕に記載の化合物。
〔１０〕 ｚが３～６の整数であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、前記〔５〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１１〕 ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して２２～２７の整数である、前記〔５〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１２〕 ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して４４～５４の整数である、前記〔５〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１３〕 ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して３であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、前記〔５〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１４〕 ｚが、出現するｍの少なくとも１つに対して６であり、ｍが、出現するｎの少なくとも１つに対して３である、前記〔５〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１５〕 L^aが少なくとも１つ出現する、前記〔１〕～〔１４〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１６〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、アミド結合、エステル結合、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ヒドラゾン、アミノ酸配列、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む、前記〔１〕～〔１５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔１７〕Ｌ^{a}が、ソルターゼ酵素によって認識されるアミノ酸配列を含む、前記〔１６〕に記載の化合物。
〔１８〕アミノ酸配列が、Ｌｅｕ－Ｐｒｏ－Ｘ－Ｔｈｒ－Ｇｌｙであり、Ｘは任意のアミノ酸残基である、前記〔１７〕に記載の化合物。
〔１９〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、３つ以上の炭素を含むリンカーである、前記〔１〕～〔１８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２０〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、少なくとも１つの窒素を含むリンカーである、前記〔１〕～〔１９〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２１〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、以下の構造：

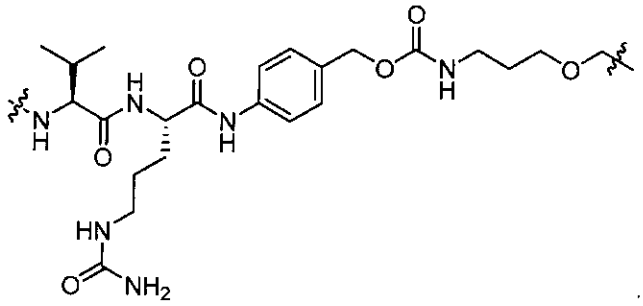
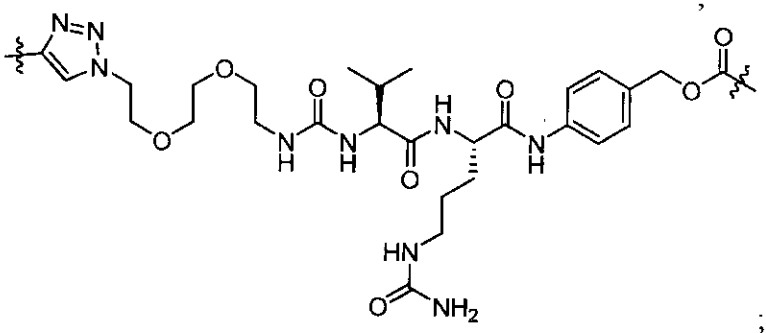
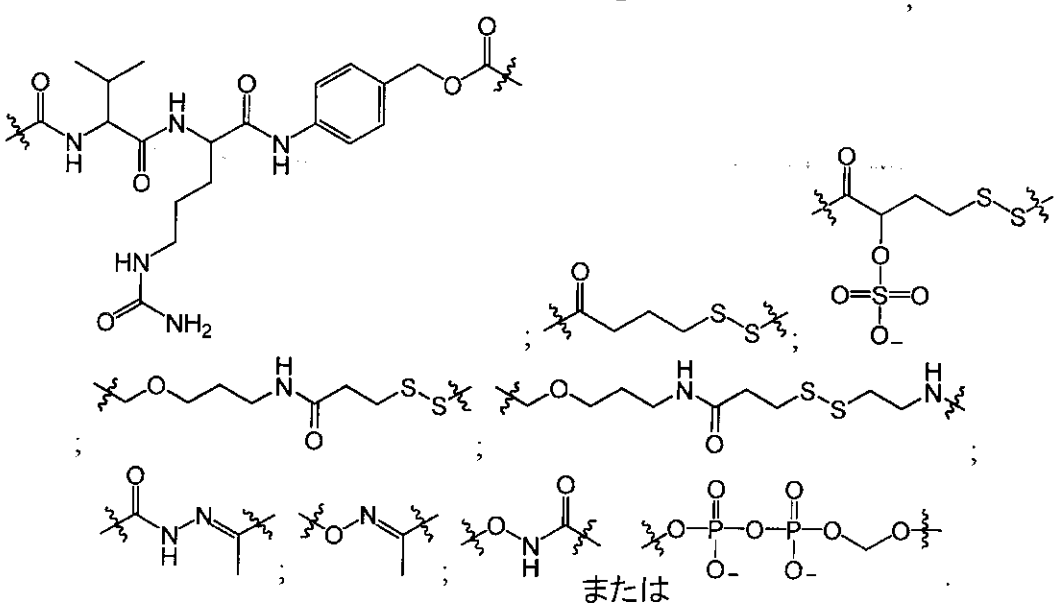


のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔２０〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２２〕Ｌ^{a}が、出現毎に、アミド結合、エステル結合、ホスホジエステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ヒドラゾン、アミノ酸配列、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む、前記〔１〕～〔２１〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２３〕Ｌ^{a}が、出現毎に、３つ以上の炭素を含むリンカーである、前記〔１〕～〔２２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２４〕Ｌ^{a}が、出現毎に、少なくとも１つの窒素を含むリンカーである、前記〔１〕～〔２３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２５〕Ｌ^{a}が、出現毎に、以下の構造：



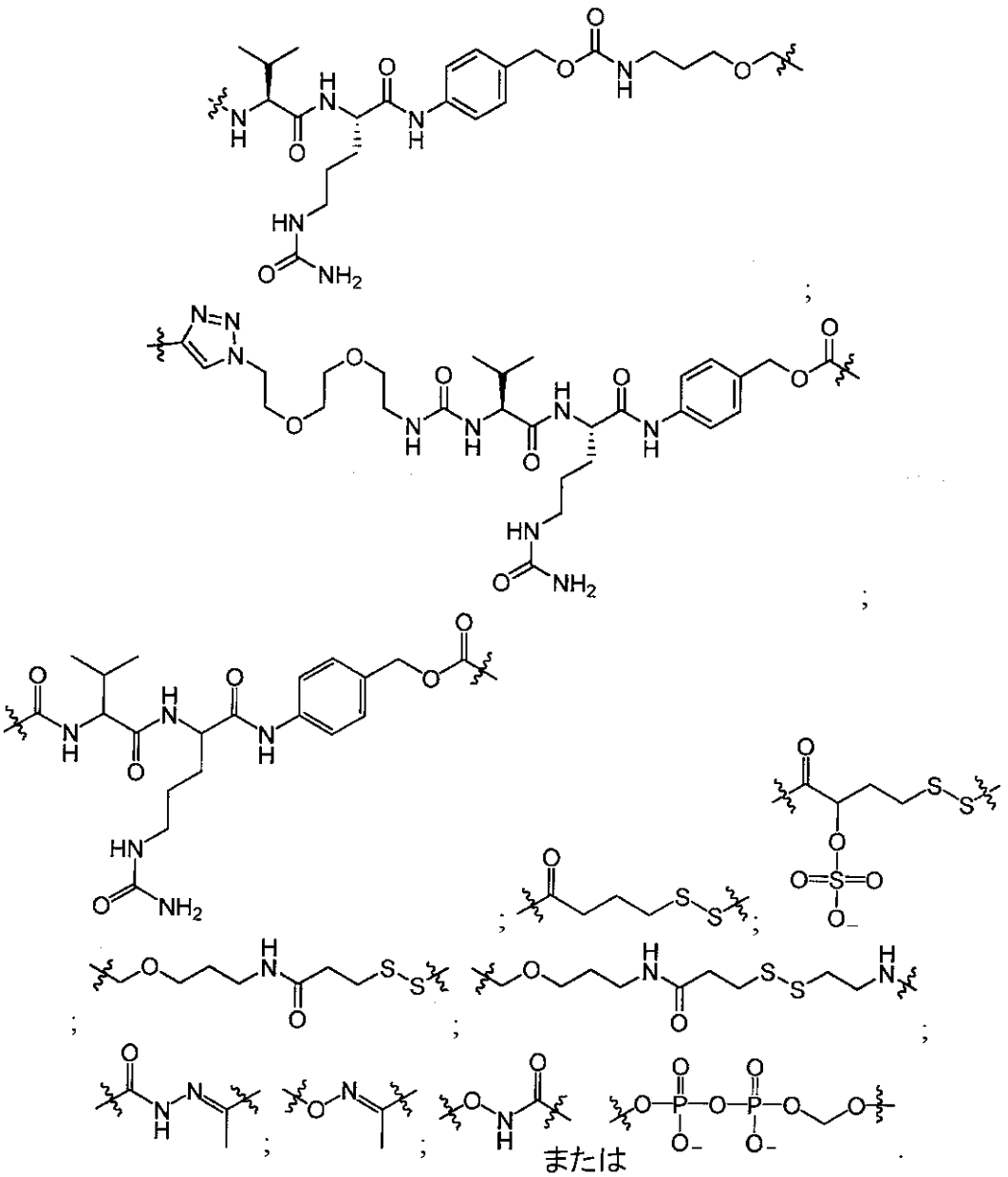
のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔２４〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２６〕出現するＬの少なくとも１つが、以下の構造：

を含む、前記〔１〕～〔２５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２７〕出現するＬの少なくとも１つが、１つまたは複数のアミノ酸残基を含む、前記〔１〕～〔２６〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２８〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、バリンを含む、前記〔２７〕に記載の化合物。
〔２９〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、以下の構造：

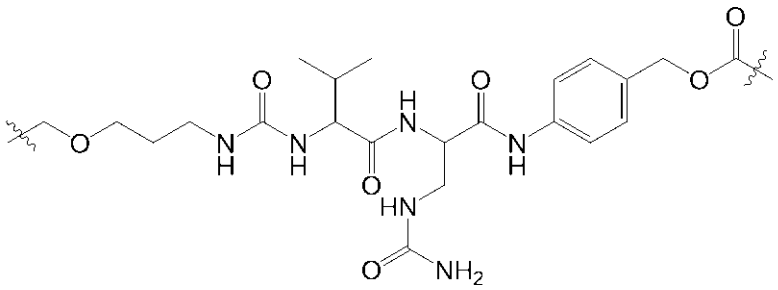

;

;

または

のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔２８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３０〕L^aが、出現毎に、以下の構造：

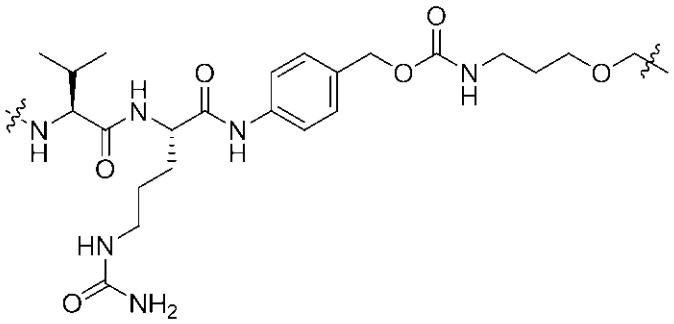
を含む、前記〔１〕～〔２９〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３１〕L^aが、出現毎に、１つまたは複数のアミノ酸残基を含む、前記〔１〕～〔３０〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３２〕L^aが、出現毎に、バリンを含む、前記〔３１〕に記載の化合物。
〔３３〕L^aが、出現毎に、以下の構造：



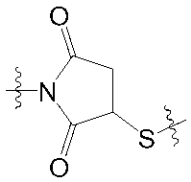
のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔３２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３４〕出現するＬ^{a}の少なくとも１つが、以下の構造：



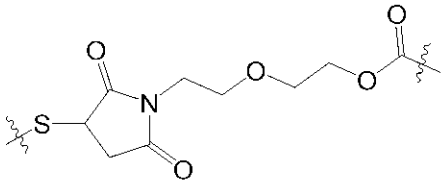
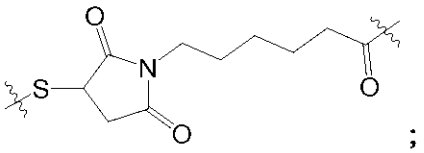
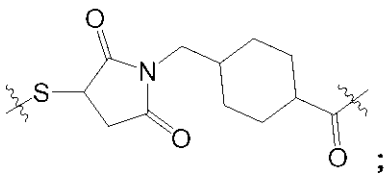
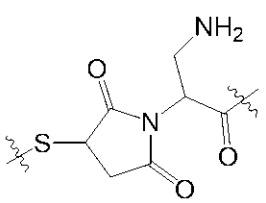
または



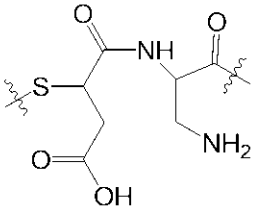
のうちの１つを有する、前記〔１〕～〔３３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３５〕 L^bが少なくとも１つ出現する、前記〔１〕～〔３４〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３６〕出現するL^bの少なくとも１つが、チオエーテル結合を含む、前記〔１〕～〔３５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３７〕出現するL^bの少なくとも１つが、以下の構造：



を含む、前記〔１〕～〔３６〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３８〕出現するL^bの少なくとも１つが、以下の構造：

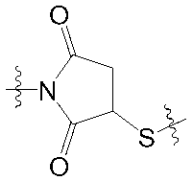

;

;

;


または

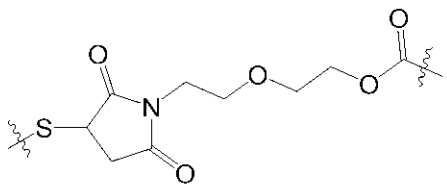
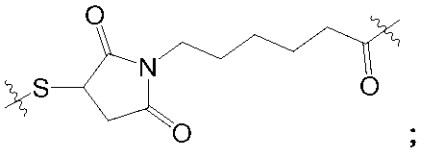
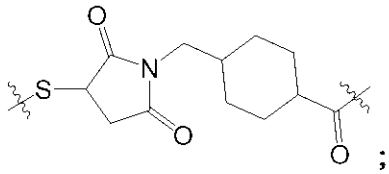
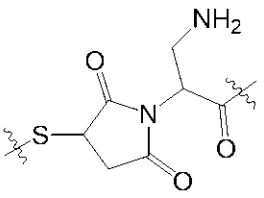
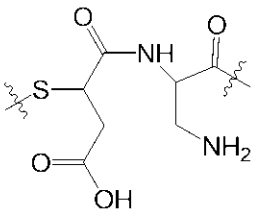


のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔３７〕のいずれか１項に記載の化合物。

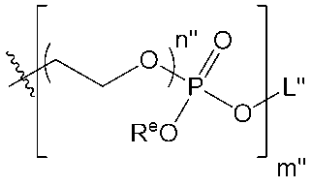
〔３９〕L^bが、出現毎に存在する、前記〔１〕～〔３８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４０〕L^bが、出現毎に、チオエーテル結合を含む、前記〔１〕～〔３９〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４１〕L^bが、出現毎に、以下の構造：



を含む、前記〔１〕～〔４０〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４２〕L^bが、出現毎に、以下の構造：


;

;

;

または


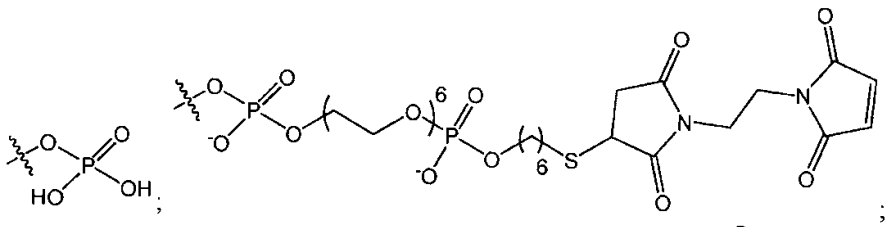
のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔４１〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４３〕R^4が、出現毎に独立して、ＯＨ、O^-またはＯR_dである、前記〔１〕～〔４２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４４〕R^5が、出現毎に、オキソである、前記〔１〕～〔４３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４５〕R^1が、出現毎に、Ｈである、前記〔１〕～〔４４〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４６〕R^2およびR^3が、それぞれ独立して、Ｈ、ＯＨ、または－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである、前記〔１〕～〔４５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４７〕R^2がＨであり、R^3が－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c、Ｑ、またはＱへの共有結合を含むリンカーである、前記〔１〕～〔４５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４８〕R^3が、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cまたはＬ’である、前記〔１〕～〔４７〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４９〕R_cがＯＬ’である、前記〔４８〕に記載の化合物。
〔５０〕Ｌ’が、標的指向性部分、または標的指向性部分へのリンカーである、前記〔４８〕または〔４９〕に記載の化合物。
〔５１〕Ｌ’が、標的指向性部分へのリンカーであり、リンカーは、アルキレンオキシドまたはホスホジエステル部分、あるいはそれらの組合せを含む、前記〔５０〕に記載の化合物。
〔５２〕Ｌ’が、以下の構造：

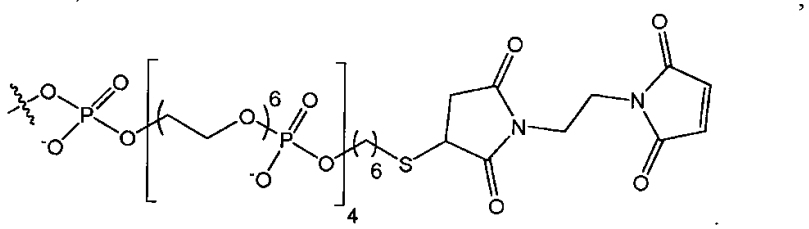


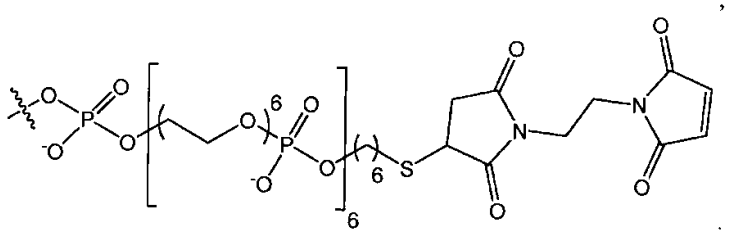
（式中、
ｍ”およびｎ”は、独立して、１～１０の整数であり、
Ｒᵉは、Ｈ、電子対または対イオンであり、
Ｌ”は、標的指向性部分または標的指向性部分への連結基である）
を有する、前記〔５１〕に記載の化合物。
〔５３〕ｎ”が、６である、前記〔５２〕に記載の化合物。
〔５４〕標的指向性部分が、抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、または細胞表面受容体アゴニストである、前記〔１〕～〔５３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔５５〕抗体、細胞表面受容体アンタゴニスト、または細胞表面受容体アゴニストが、表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である、前記〔５４〕に記載の化合物。
〔５６〕標的指向性部分が、モノクローナル抗体である、前記〔５４〕に記載の化合物。
〔５７〕モノクローナル抗体が、アブシキシマブ、アダリムマブ、アレムツズマブ、アリロクマブ、アビバクタム、バシリキシマブ、ベンラリズマブ、ベズロトクスマブ、ブリナツモマブ、ブロダルマブ、ブロスマブ、カナキヌマブ、カプラシズマブ、セルトリズマブペゴル、ダクリズマブ、デノスマブ、デュピルマブ、エクリズマブ、エミシズマブ、エレヌマブ、エボロクマブ、フレマネズマブ、ガルカネズマブ、ゴリムマブ、グセルクマブ、イバリズマブ、イダルシズマブ、インフリキシマブ、イトリズマブ、イキセキズマブ、ラナデルマブ、ロキベトマブ、メポリズマブ、ナタリズマブ、オビルトキサキシマブ、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、ラニビズマブ、ラキシバクマブ、レスリズマブ、ラムシルマブ（Ｒｍａｂ）、ロベリズマブ、ルプリズマブ、サリルマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、チオマブ、トシリズマブ、ウステキヌマブ、ベドリズマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アデュカヌマブ、アファセビクマブ、アフェリモマブ、アニフロルマブ、アンルキンズマブ（ＩＭＡ－６３８）、アセリズマブ、アトロリムマブ、バピネウズマブ、ＢＣＤ－１００、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ビルタミマブ、ブレセルマブ、ブロソズマブ、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブリアキヌマブ、ブロルシズマブ、カルルマブ、カロツキシマブ、セデリズマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、ＣＲ６２６１、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、デパツキシズマブ、マフォドチン、デルロツキシマブビオチン、デザミズマブ、ディリダブマブ、ドマグロズマブ、デュシギツマブ、エクロメキシマブ、エドバコマブ、エファリズマブ、エフングマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エノキズマブ、エプチネズマブ、エリズマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エクスビビルマブ、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファリシマブ、ファシヌマブ、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フランボツマブ、フレチクマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォラビルマブ、フロボシマブ、フラヌマブ、ガンテネルマブ、ガビリモマブ、ゲボキズマブ、ギムシルマブ、ゴミリキシマブ、ゴスラネマブ、イアナルマブ、インクラクマブ、イノリモマブ、Ｉｏｍａｂ－Ｂ、ケリキシマブ、ランパリズマブ、ランドグロズマブ、ラルカビキシマブ、レブリキズマブ、レンベルビマブ（Ｌｅｎｖｅｒｖｉｍａｂ）、レルデリムマブ、レトリズマブ、リビビルマブ、リゲリズマブ、ロデルシズマブ、ルリズマブペゴル、マルスタシマブ、マブリリムマブ、メテリムマブ、ミリキズマブ、モタビズマブ、ムロモナブＣＤ３、ネバクマブ、ネモリズマブ、ＮＥＯＤ００１、ニルセビマブ、オデュリモマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、ＯＭＳ７２１、オピシヌマブ、オルチクマブ、オテリキシズマブ、オチリマブ、オクセルマブ、オ

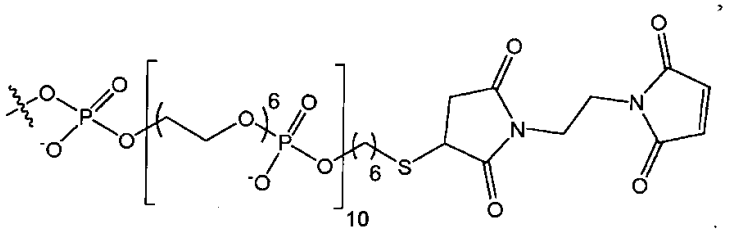
ザネズマブ、オゾラリズマブ、パギバキシマブ、パノバクマブ、パスコリズマブ、パテクリズマブ、ＰＤＲ００１、ペラキズマブ、ペキセリズマブ、プラクルマブ、プロザリズマブ、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プラシネズマブ、プリリキシマブ、ＰＲＯ１４０、キリズマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラネベトマブ、ラバガリマブ、ラブリズマブ、レファネズマブ、レガビルマブ、レラトリマブ、リヌクマブ、リサンキズマブ、ロレヅマブ、ロモソズマブ、ロンタリズマブ、ＳＡ２３７、サトラリズマブ、セビルマブ、ＳＨＰ６４７、シファリムマブ、シムツズマブ、シプリズマブ、シルクマブ、ソラネズマブ、ソネプシズマブ、スパルタリズマブ、スタムルマブ、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ、タドシズマブ、タリズマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、テフィバズマブ、テリモマブ アリトクス（Ｔｅｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）、テネリキシマブ、テプリズマブ、テプロツムマブ、テゼペルマブ、チブリズマブ、トラリズマブ、トラロキヌマブ、トレボグルマブ、ツビルマブ、ウロクプルマブ（Ｕｌｏｃｕｐｌｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ、バリサクマブ、ベパリモマブ（Ｖｅｐａｌｉｍｏｍａｂ）、ベセンクマブ（Ｖｅｓｅｎｃｕｍａｂ）、ビシリズマブ、ボバリリズマブ、ゾリモマブ アリトクス（Ｚｏｌｉｍｏｍａｂ ａｒｉｔｏｘ）、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、ブレンツキシマブ、ボルセツズマブ、ロルボツズマブ、カンツズマブ、ビバツズマブ、またはイノツズマブ、またはバダスツキシマブである、前記〔５６〕に記載の化合物。

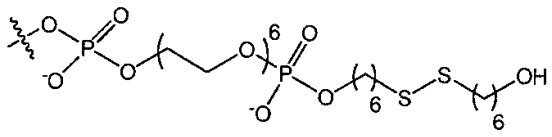
〔５８〕 R^2またはR^3が、以下の構造：

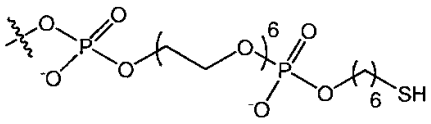

;

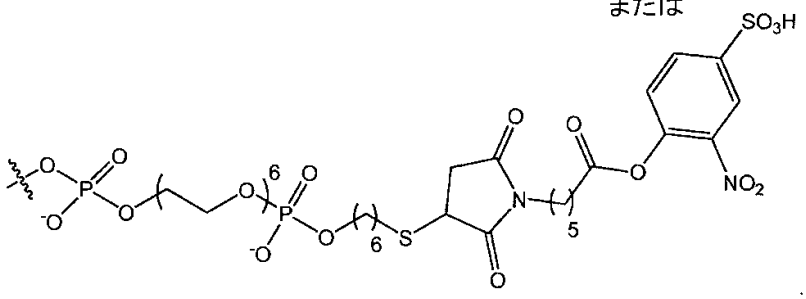

;


;


;

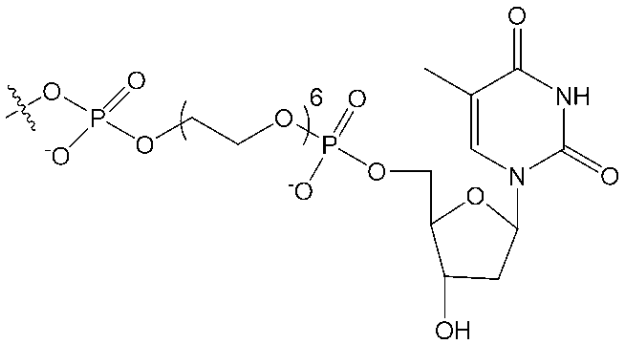

;


または


.

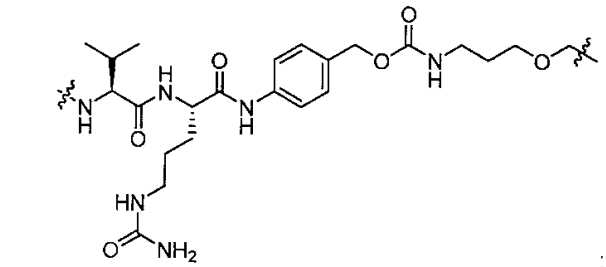
のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔５７〕のいずれか１項に記載の化合物。

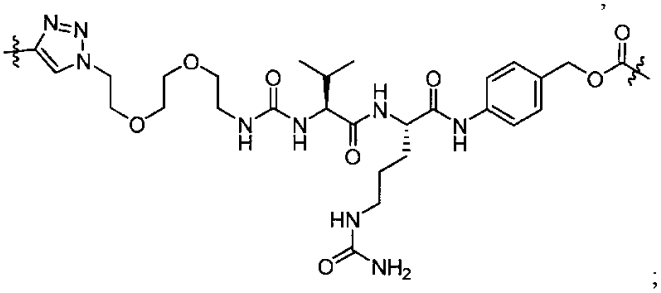
〔５９〕 R^3が、以下の構造：

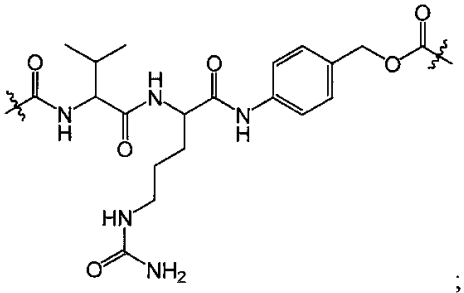
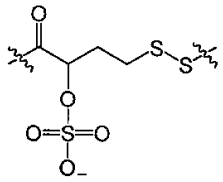
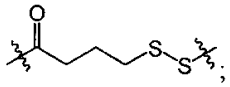
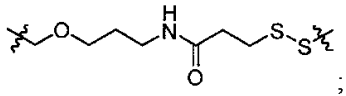
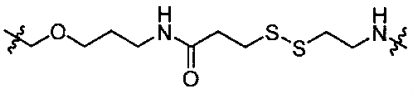


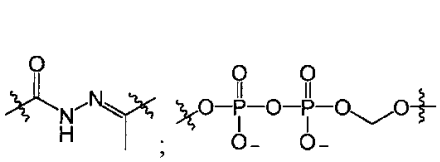
を有する、前記〔１〕～〔４９〕のいずれか１項に記載の化合物。

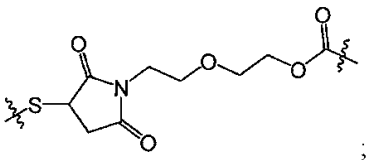
〔６０〕 R^2またはR^3が、以下の構造：

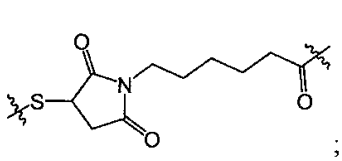
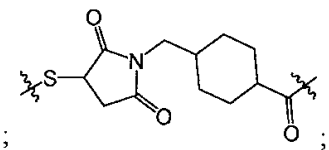
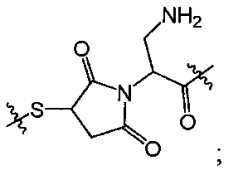

;

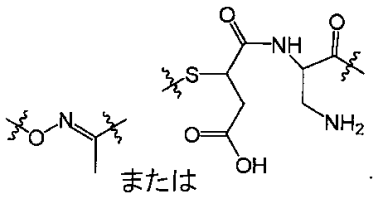

;



;

;

;

;


;

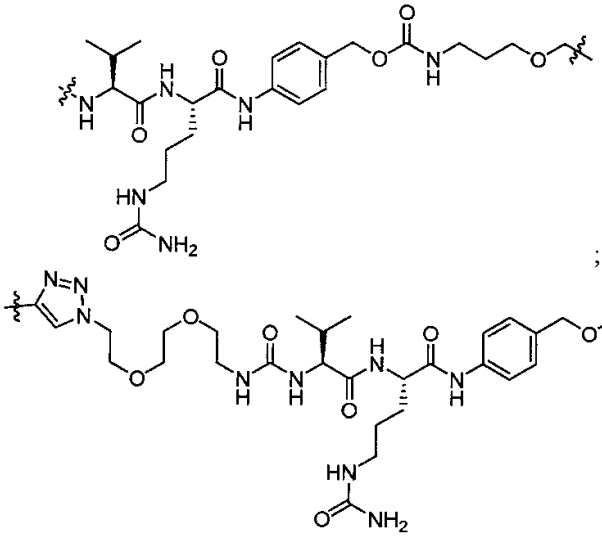
;

;


;

;

;

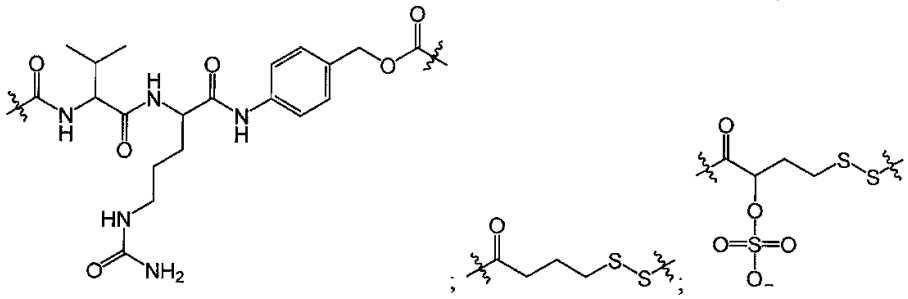

または

のうちの１つを含む、前記〔１〕～〔４９〕のいずれか１項に記載の化合物。

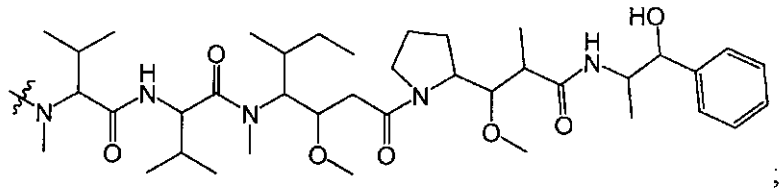
〔６１〕 R^3が、以下の構造：

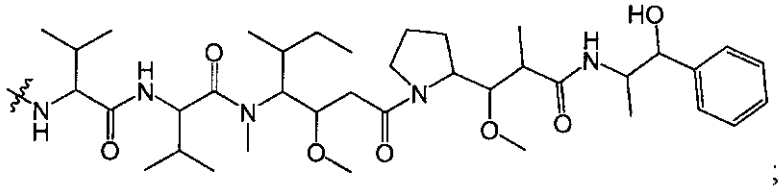

;

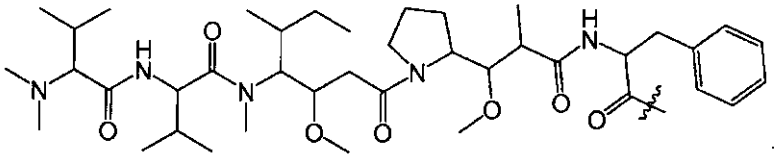
;

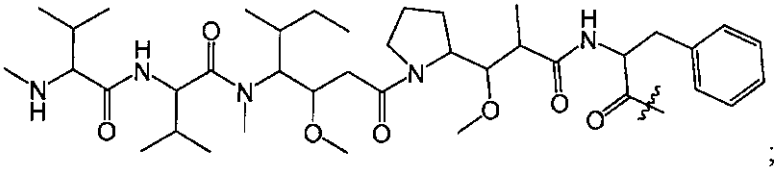

;

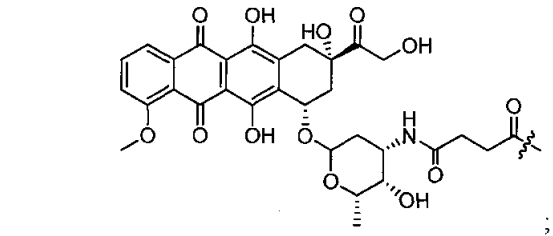
〔６６〕ｍが、出現毎に、１～１０の整数である、前記〔１〕～〔６５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔６７〕ｍが、出現毎に、１～５の整数である、前記〔１〕～〔６６〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔６８〕ｎが、１～１００の整数である、前記〔１〕～〔６７〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔６９〕ｎが、１～１０の整数である、前記〔１〕～〔６８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７０〕出現するＭの少なくとも１つが、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である、前記〔１〕～〔６９〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７１〕出現するＭの少なくとも１つが、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、またはアルキル化剤である、前記〔１〕～〔７０〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７２〕Ｍが、出現毎に独立して、抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である、前記〔１〕～〔７１〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７３〕Ｍが、出現毎に独立して、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、またはアルキル化剤である、前記〔１〕～〔７２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７４〕出現するＭの少なくとも１つが、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パクリタキソール（ｐａｃｌｔａｘｏｌ）、ＳＮ－３８、カリケアマイシン、アントラマイシン、アベイマイシン、チカマイシン、ＤＣ－８１、マゼトラマイシン、ネオトラマイシンＡ、ネオトラマイシンＢ、ポロトラマイシン、プロトラカルシン、シバノマイシン、シビロマイシン、トママイシン、メルタンシン、エムタンシン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、およびルビテカンからなる群から選択される、前記〔１〕～〔７１〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７５〕出現するＭの少なくとも１つが、以下の構造：

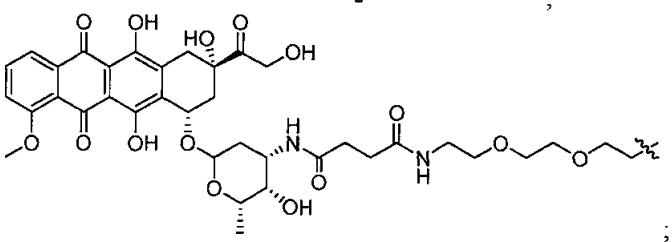

;

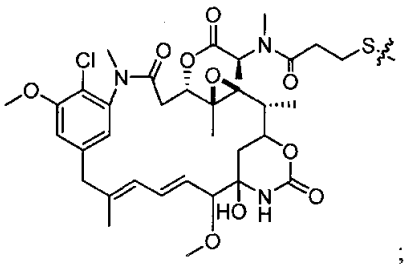

;

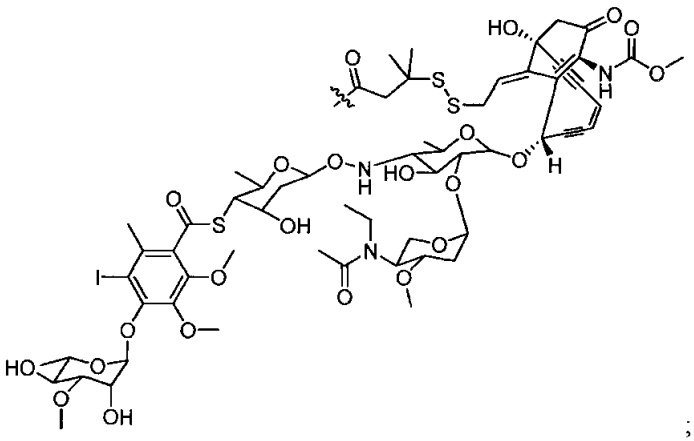

;

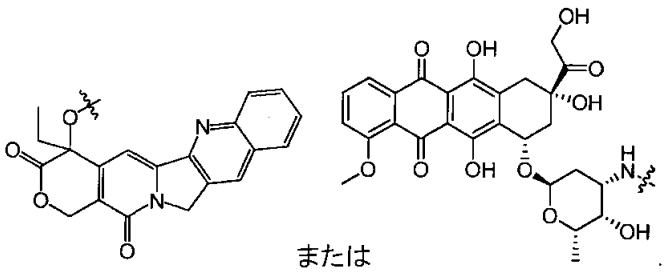

;


;


;

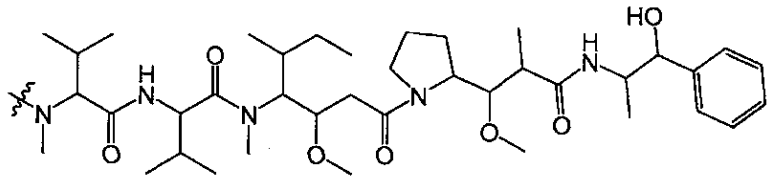

;

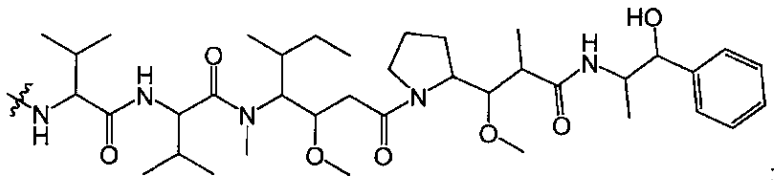

;

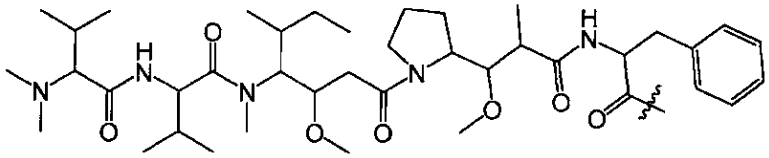

または

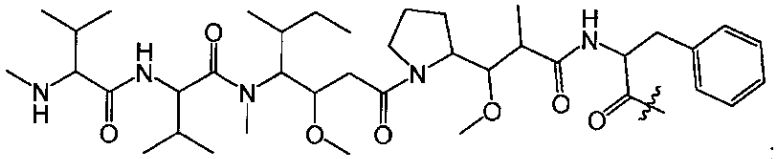
のうちの１つを有する、前記〔１〕～〔７４〕のいずれか１項に記載の化合物。

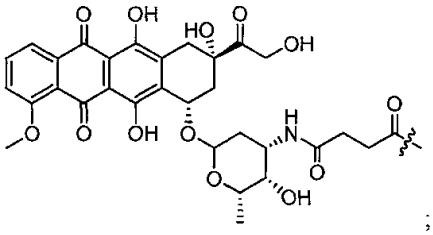
〔７６〕Ｍが、出現毎に、以下の構造：

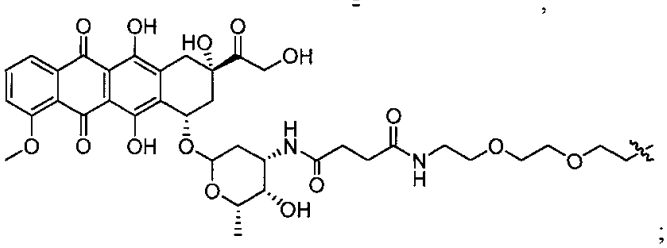

;

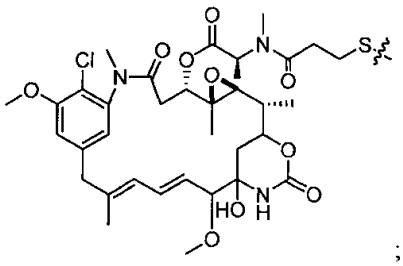

;

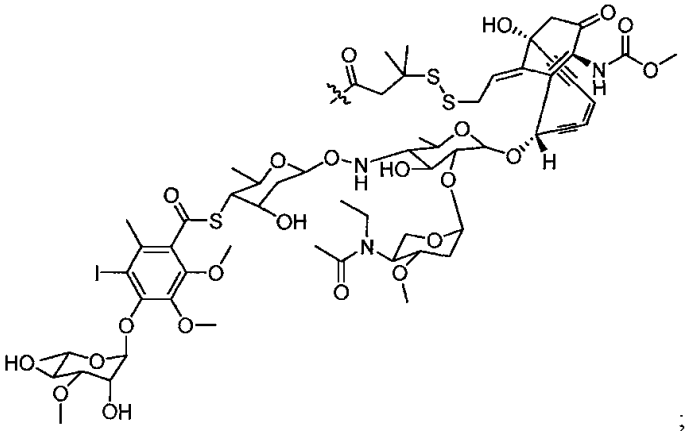

;

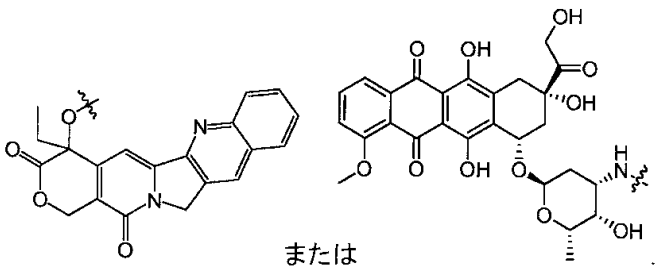

;


;


;


;


;


または
.

のうちの１つを有する、前記〔１〕～〔７５〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔７７〕表２から選択される化合物。

〔７８〕前記〔１〕～〔７７〕のいずれか１項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む組成物。

〔７９〕それを必要とする対象に、治療有効量の前記〔１〕～〔７７〕のいずれか１項に記載の化合物、または前記〔７８〕に記載の組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、少なくとも１つのＭが、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、方法。

〔８０〕Ｍがそれぞれ、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、前記〔７９〕に

記載の方法。
〔８１〕疾患ががんである、前記〔７９〕または〔８０〕のいずれか１項に記載の方法。
〔８２〕がんが、乳がん、非ホジキンリンパ腫、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫、胃がん、腎細胞癌、固形腫瘍、卵巣がん、前立腺がん、結腸直腸がん、膵臓がん、小細胞肺がん、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、新生物、尿路上皮がん、ＡＬＬ、ＣＬＬ、膠芽腫、ホジキンリンパ腫、リンパ腫、中皮腫、非小細胞肺がん、再発性頭頸部がん、またはそれらの組合せである、前記〔８１〕に記載の方法。
〔８３〕抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、前記〔７９〕～〔８２〕のいずれか１項に記載の方法。
〔８４〕抗腫瘍剤、エンジイン抗腫瘍抗生物質、メイタンシノイド、トポイソメラーゼ阻害剤、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、およびＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤、およびそれらの組合せからなる群から選択される追加の治療剤を投与するステップをさらに含む、前記〔７９〕～〔８２〕のいずれか１項に記載の方法。
〔８５〕追加の治療剤が、オーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＦ、モノメチルオーリスタチンＥ、パクリタキソール（ｐａｃｌｔａｘｏｌ）、ＳＮ－３８、カリケアマイシン、アントラマイシン、アベイマイシン、チカマイシン、ＤＣ－８１、マゼトラマイシン、ネオトラマイシンＡ、ネオトラマイシンＢ、ポロトラマイシン、プロトラカルシン、シバノマイシン、シビロマイシン、トママイシン、メルタンシン、エムタンシン、イリノテカン、カンプトテシン、トポテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルートテカン、ギマテカン、ベロテカン、およびルビテカンを含む、前記〔８３〕に記載の方法。
〔８６〕疾患の生物活性部分によって、タンパク質が分解される、前記〔７９〕または〔８０〕のいずれか１項に記載の方法。
〔８７〕タンパク質が、アミロイドまたはタウタンパク質である、前記〔８６〕に記載の方法。
〔８８〕疾患が、アミロイドーシスまたはアルツハイマー病である、前記〔７９〕、〔８０〕、〔８６〕、または〔８７〕のいずれか１項に記載の方法。
〔８９〕疾患が、前立腺がん、膵臓がん、または乳がんである、前記〔７９〕、〔８０〕、〔８６〕、または〔８７〕のいずれか１項に記載の方法。
〔９０〕疾患が、腫瘍学的、心臓血管、腎臓、代謝、または呼吸器疾患である、前記〔７９〕、〔８０〕、〔８６〕、または〔８７〕のいずれか１項に記載の方法。
〔９１〕疾患が、肺疾患または中枢神経系疾患である、前記〔７９〕、〔８０〕、〔８６〕、または〔８７〕のいずれか１項に記載の方法。
〔９２〕疾患が、転移性去勢抵抗性前立腺がんまたは転移性乳がんである、前記〔７９〕、〔８０〕、〔８６〕、または〔８７〕のいずれか１項に記載の方法。

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			
A61K 31/704 (2006.01)		A61K	31/704		
A61K 31/537 (2006.01)		A61K	31/537		
A61P 25/28 (2006.01)		A61P	25/28		
A61P 39/02 (2006.01)		A61P	39/02		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00		
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	13/12		
A61P 3/00 (2006.01)		A61P	3/00		
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	11/00		
A61P 25/00 (2006.01)		A61P	25/00		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	C	
A61K 38/05 (2006.01)		A61K	39/395	L	
A61K 45/00 (2006.01)		A61K	38/05		
A61K 31/4745 (2006.01)		A61K	45/00		
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	31/4745		
C07K 4/00 (2006.01)		A61P	43/00	121	
C07K 16/00 (2006.01)		C07K	4/00		ZNA
		C07K	16/00		

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(72)発明者 シン シャラット
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２０６７ ランチョサンタフェ トップ オー モーニング ウェイ ８１７１ ピーオーボックス ５０００ ピーエムビー ６９
(72)発明者 バットレル シー フレデリック
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８８０１ ワナッチー イースト マウンテン ブルック レーン １２５
(72)発明者 ヴァンブラント マイケル
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８０４２ コビントン サウスイースト トゥーハンドレッドアンドシックスティーファースト ストリート １６６１９

審査官 長部 喜幸

(56)参考文献 国際公開第２０１９／０７１２０８（WO，A１）
国際公開第２０１７／１９７１４４（WO，A１）
国際公開第２０１６／１８３１８５（WO，A１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ４７／６０
Ａ６１Ｋ ４７／６８
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）