(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-500942
(P2025-500942A)
(43)公表日　令和7年1月15日(2025.1.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07K 2/00 (2006.01)		C07K	2/00	4C076
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	4C084
A61P 35/02 (2006.01)		A61P	35/02	4C085
A61P 31/00 (2006.01)		A61P	31/00	4C086
A61P 37/02 (2006.01)		A61P	37/02	4H045

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全136頁）　最終頁に続く

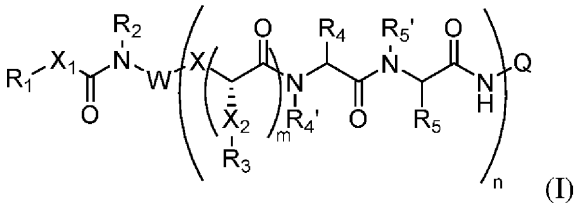
(21)出願番号　特願2024-537006(P2024-537006)
(86)(22)出願日　令和4年12月20日(2022.12.20)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月2日(2024.8.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/082020
(87)国際公開番号　WO2023/122587
(87)国際公開日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(31)優先権主張番号　63/291,918
(32)優先日　令和3年12月20日(2021.12.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　508152917
ザ ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティー オブ テキサス システム
THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM
アメリカ合衆国 ７８７０１ テキサス，オースティン， ウェスト ７番 ストリート ２１０
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　トリペプチドリンカーおよびその使用方法

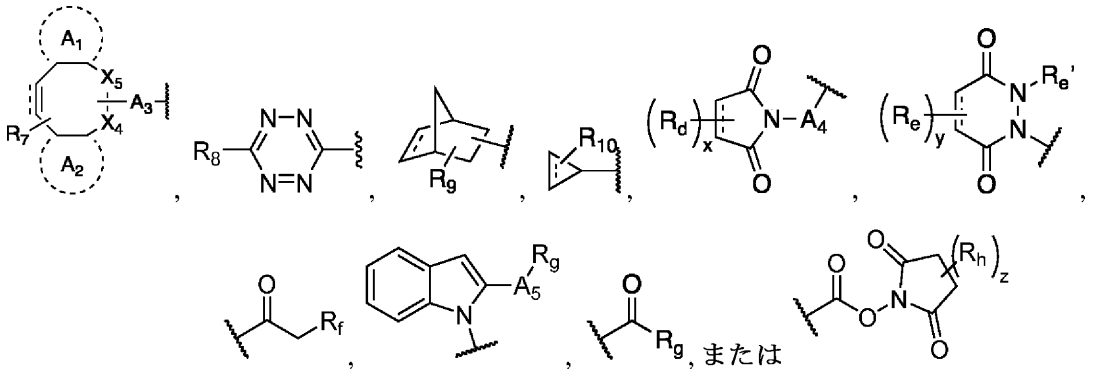
(57)【要約】
薬物コンジュゲートを調製するために使用され得るペプチドリンカー、これらのリンカーを使用して調製された薬物コンジュゲート、ならびにそれらの組成物および処置方法を本明細書に提供する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、
式中：
X_1は、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
R_1は、水素、$-ZR_6$、$-(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換$-(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または
アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；
1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは
式：



のサブ構造
（式中：
A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；
A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、
A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；
R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；
R_fはハロであり；
R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)

、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)$NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）

であり；

Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；

nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは該連結点の数未満であるかまたは該連結点の数より1少ないものに等しく；

各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；

各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；

各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは

-X_6-C(O)R_{12}（ここで：

X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；

R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは

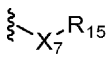
-$A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、-$A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または-$A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：

A_3は、O、-NR_c-、または共有結合であり；

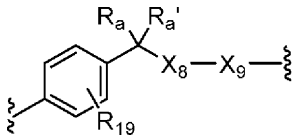
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）

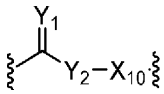
であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、式：



の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、-NH-、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、またはヘテロアリール(C≦12)であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、-NH-、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、共有結合、O、S、-NH-、または$-NR_{18}-$であり、ここで：
R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-(

$CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；

rは0～50であり；

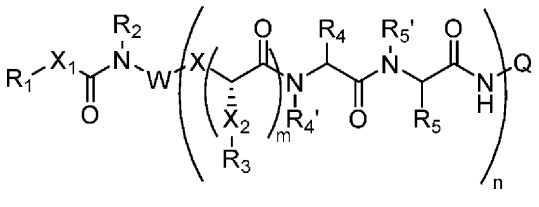
R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；

但し、R_4がバリンである場合、R_4'は水素ではない、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

以下のように定義される、請求項1記載の化合物：



(I)

（式中：

X_1は、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、または置換アルカンジイル(C≦12)であり；

R_1は、水素、-ZR_6、-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：

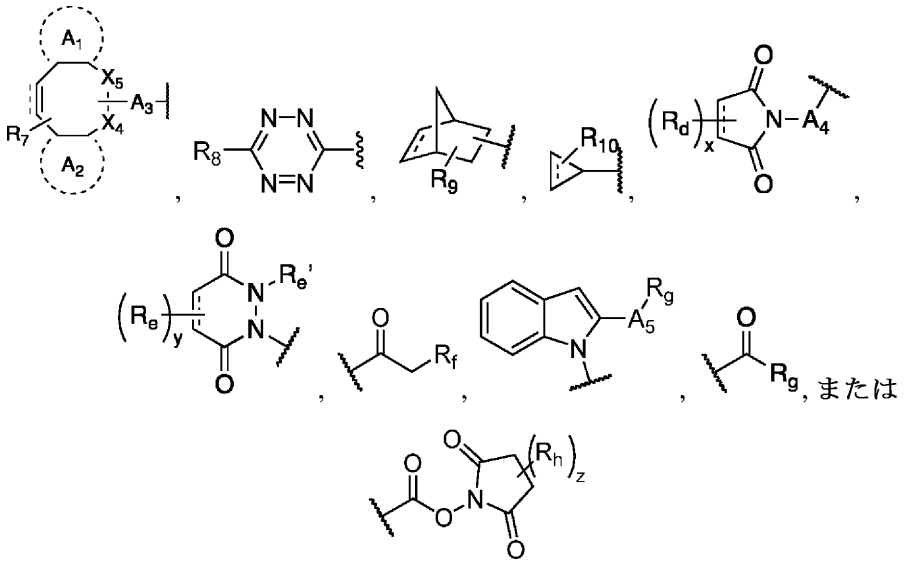
nは0～50であり；かつ

R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または

アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは

式：



のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

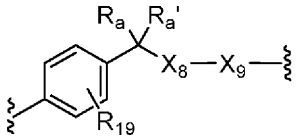
A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アル

コキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、
　　A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；
　　R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；
　　R_fはハロであり；
　　R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；
　　X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；
　　R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；
　　R_8は、カルボキシ；または
　　アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)$NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：
　　R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または
　　アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；
　　R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または
　　アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）
　であり；
　Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；
　R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
　Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
　nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは該連結点の数未満であるかまたは該連結点の数より1少ないものに等しく；
　各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；
　各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
　各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
　アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
　-X_6-C(O)R_{12}（ここで：
　　X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；
　　R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
　　R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
　　アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは

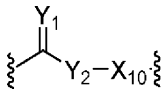
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル$(C\leqq 6)$、置換アルキル$(C\leqq 6)$、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル$(C\leqq 12)$、シクロアルキル$(C\leqq 12)$、アリール$(C\leqq 12)$、ヘテロアリール$(C\leqq 12)$、アラルキル$(C\leqq 12)$、ヘテロアラルキル$(C\leqq 12)$、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル$(C\leqq 12)$、置換アルキル$(C\leqq 12)$、アシル$(C\leqq 12)$、置換アシル$(C\leqq 12)$、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル$(C\leqq 12)$、置換アルキル$(C\leqq 12)$、アシル$(C\leqq 12)$、置換アシル$(C\leqq 12)$、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、以下の式：



の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル$(C\leqq 12)$、置換アルカンジイル$(C\leqq 12)$、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル$(C\leqq 12)$、または置換アルキル$(C\leqq 12)$であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル$(C\leqq 12)$または置換アルキル$(C\leqq 12)$であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、

式中：

Y_1は、OまたはSであり；

Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：

R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ

X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-($CH_2CH_2O)_r$-、置換-($CH_2CH_2O)_r$-、-($CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-($CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；

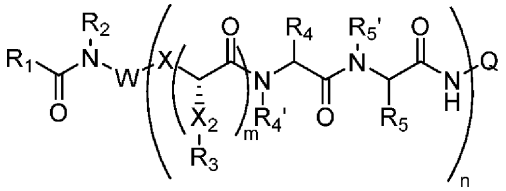
rは0～50であり；

R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；

但し、R_4がバリンである場合、R_4'は水素ではない）、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

以下のように定義される、請求項1または請求項2のいずれか一項記載の化合物：



(II)

（式中：

R_1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR_6、-($OCH_2CH_2)_n$$ZR_6$、または置換-($OCH_2CH_2)_n$$ZR_6$であり、ここで：

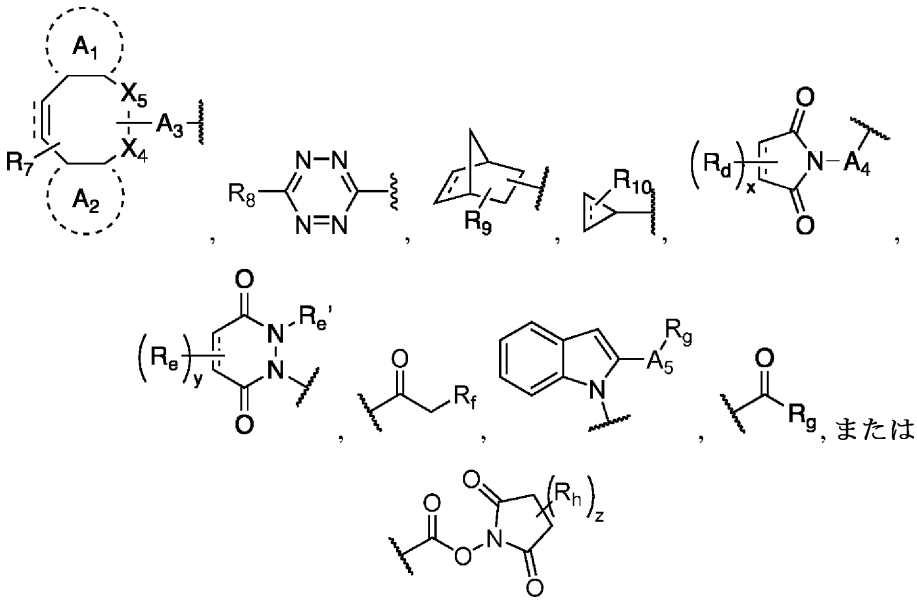
nは0～50であり；かつ

R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または

アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは

式：



のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12

)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、

A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；

R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；

R_fはハロであり；

R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)N$R_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である)

であり；

Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；

nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは該連結点の数未満であるかまたは該連結点の数より1少ないものに等しく；

各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；

各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；

各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または

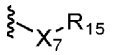
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは

-X_6-C(O)R_{12}（ここで：

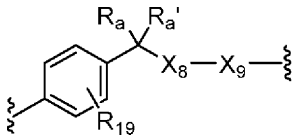
X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；

R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基で

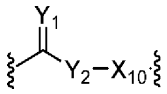
あり；
R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、式：



の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：

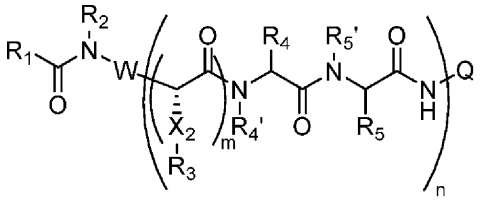


の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



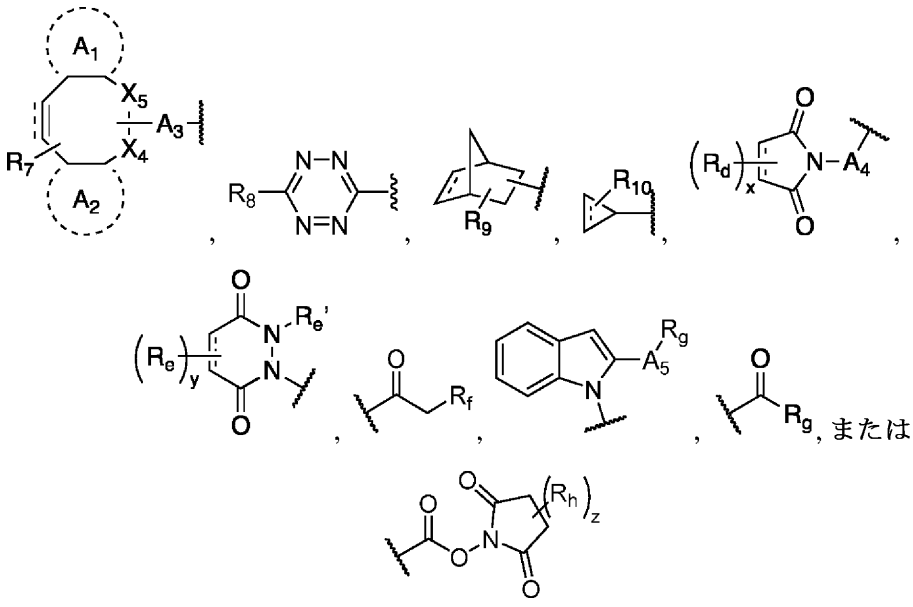
の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-(CH_2CH_2O)$_r$-、置換-(CH_2CH_2O)$_r$-、-($CH_2CH_2NR_{20}$)$_r$-、または置換-($CH_2CH_2NR_{20}$)$_r$-であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)である）
、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】
以下のように定義される、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物：



(III)

（式中：
R_1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR_6、-(OCH_2CH_2)$_n$$ZR_6$、または置換-($OCH_2CH_2$)$_n$$ZR_6$であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または
アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；
1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは
式：



, または

のサブ構造
（式中：
A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；
A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、
A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；
R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；
R_fはハロであり；
R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；
X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；
R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；
R_8は、カルボキシ；または
アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)$NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：
R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；
R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）
であり；
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；
R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは該連結点の数未満であるかまたは該連結点の数より1少ないものに等しく；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
-X_6-C(O)R_{12}（ここで：
X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；

R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは

$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：

A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；

R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；

mは0または1であり；

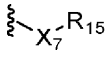
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ

各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；

各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

各Qは、独立して、式：



の基であり、

式中：

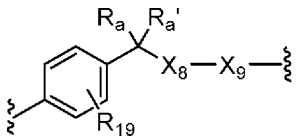
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：

R_{16}は、治療剤または造影剤であり；

各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：

pは0～50である）；あるいは

式：



の基であり、

式中：

R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；

X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：

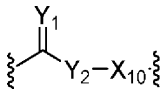
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；

R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ

X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：

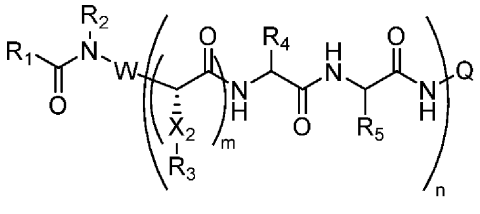
qは0～50である）；あるいは

式：



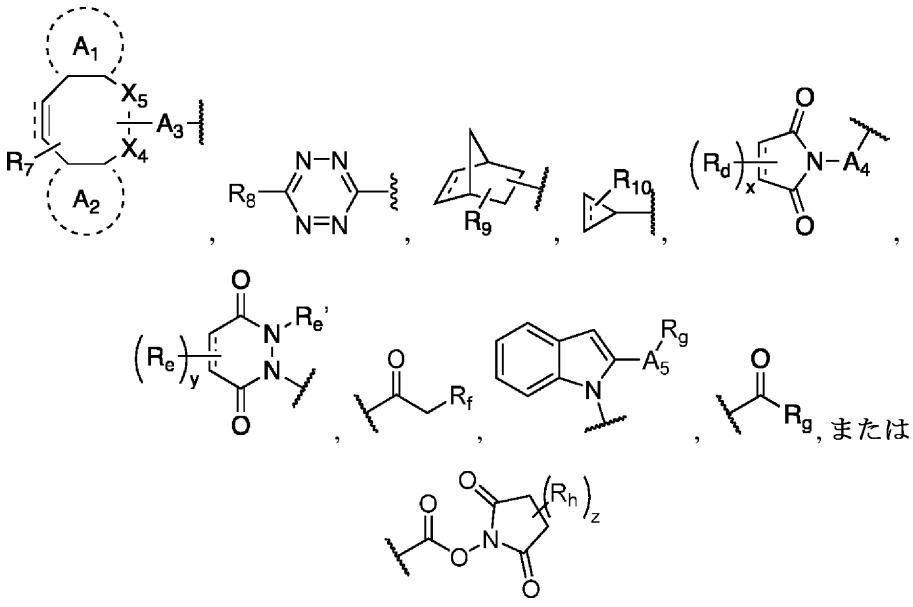
の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-(CH_2CH_2O)$_r$-、置換-(CH_2CH_2O)$_r$-、-($CH_2CH_2NR_{20}$)$_r$-、または置換-($CH_2CH_2NR_{20}$)$_r$-であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)である）
、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】
以下のように定義される、請求項１～４のいずれか一項記載の化合物：



(IV)

（式中：
R_1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR_6、-(OCH_2CH_2)$_n$$ZR_6$、または置換-($OCH_2CH_2$)$_n$$ZR_6$であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または
アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；
1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは
式：



, または

のサブ構造
（式中：
A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；
A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、
A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；
R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；
R_fはハロであり；
R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；
X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；
R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；
R_8は、カルボキシ；または
アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)$NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：
R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；
R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）
であり；
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；
R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは該連結点の数未満であるかまたは該連結点の数より1少ないものに等しく；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
-X_6-C(O)R_{12}（ここで：
X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；

R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは

$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：

A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；

R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

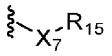
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；

mは0または1であり；

各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；

各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；

各Qは、独立して、式：



の基であり、

式中：

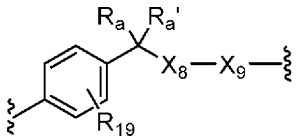
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：

R_{16}は、治療剤または造影剤であり；

各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：

pは0～50である）；あるいは

式：



の基であり、

式中：

R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；

X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：

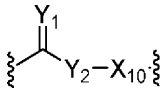
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；

R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ

X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：

qは0～50である）；あるいは

式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$(C \leqq 12)$、置換アルキル$(C \leqq 12)$、O、S、-NH-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$である）、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】
X_1が共有結合である、請求項1または請求項2のいずれか一項記載の化合物。

【請求項７】
Xが共有結合である、請求項1～3および6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項８】
R_4'が水素である、請求項1～4および6～7のいずれか一項記載の化合物。

【請求項９】
R_5'が水素である、請求項1～4および6～8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１０】
Wが共有結合である、請求項1～5および6～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１１】
Wが、1～5個の連結点を有する多価ポリマーである、請求項1～5および6～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１２】
nが1である、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１３】
nが2、3、4、または5である、請求項1～9および11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１４】
X_2がアルカンジイル$(C \leqq 12)$である、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１５】
X_2が-CH_2CH_2-である、請求項14記載の化合物。

【請求項１６】
R_3が-X_6-C(O)R_{12}であり、ここで：X_6は、O、-NR_b-、または共有結合であり；R_bは、水素、アルキル$(C \leqq 6)$、置換アルキル$(C \leqq 6)$、または一価アミノ保護基であり；R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；またはアルコキシ$(C \leqq 12)$、アルキルアミノ$(C \leqq 12)$、ジアルキルアミノ$(C \leqq 12)$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項１７】
X_6が共有結合である、請求項16記載の化合物。

【請求項１８】
R_{12}がヒドロキシである、請求項16または請求項17のいずれか一項記載の化合物。

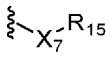
【請求項１９】
mが0である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２０】
mが1である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

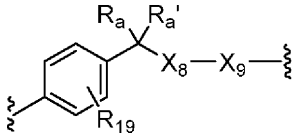
【請求項２１】
各R_4が側鎖またはグリシンである、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項２２】
各R_4がバリンの側鎖である、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

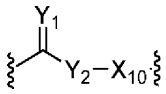
【請求項２３】
各R_5がシトルリンの側鎖である、請求項1～22のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２４】
Qが、



である、請求項1～23のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２５】
X_7が、式：

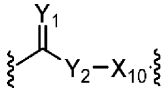


の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



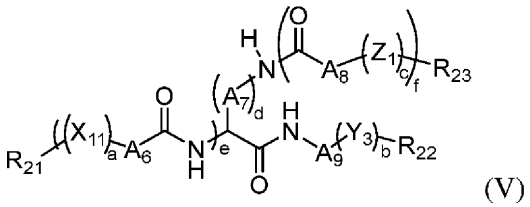
の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、$-NH-$、または$-NR_{18}-$であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$(C \leqq 12)$、置換アルキル$(C \leqq 12)$、O、S、$-NH-$、$-(CH_2CH_2O)_r-$、置換$-(CH_2CH_2O)_r-$、$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$、または置換$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$である、
請求項24記載の化合物。
【請求項２６】
R_aが水素である、請求項25記載の化合物。
【請求項２７】
R_a'が水素である、請求項25または請求項26のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２８】
R_{19}が水素である、請求項25～27のいずれか一項記載の化合物。
【請求項２９】
X_8がOである、請求項25～28のいずれか一項記載の化合物。

【請求項３０】
X_9が式：



の基であり、
式中：
Y_1は、ＯまたはＳであり；
Y_2は、Ｏ、Ｓ、-ＮＨ-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$_{(C\leqq12)}$または置換アルキル$_{(C\leqq12)}$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$_{(C\leqq12)}$、置換アルキル$_{(C\leqq12)}$、Ｏ、Ｓ、-ＮＨ-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；
rは０～５０であり；
R_{20}は、水素、アルキル$_{(C\leqq12)}$、または置換アルキル$_{(C\leqq12)}$である、
請求項２５～２９のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３１】
Y_1がＯである、請求項２５～３０のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３２】
Y_2が-NR_{18}-である、請求項２５～３１のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３３】
R_{18}がアルキル$_{(C\leqq12)}$である、請求項３２記載の化合物。
【請求項３４】
R_{18}がメチルである、請求項３３記載の化合物。
【請求項３５】
X_{10}が共有結合である、請求項２５～３４のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３６】
R_{15}が-R_{16}または-C(Ｏ)-R_{16}である、請求項２５～３５のいずれか一項記載の化合物。
【請求項３７】
R_{16}が治療薬である、請求項３６記載の化合物。
【請求項３８】
治療薬が化学療法薬である、請求項３７記載の化合物。
【請求項３９】
R_{16}が造影剤である、請求項３６記載の化合物。
【請求項４０】
造影剤が放射性トレーサーである、請求項３９記載の化合物。
【請求項４１】
造影剤が蛍光分子である、請求項３９記載の化合物。
【請求項４２】
R_{15}が水素である、請求項２４～３５のいずれか一項記載の化合物。
【請求項４３】
(Ａ)請求項１～４２のいずれか一項記載の化合物；
(Ｂ)リンカー；および
(Ｃ)細胞ターゲティング基
を含む、薬物コンジュゲート。
【請求項４４】
細胞ターゲティング基が抗体である、請求項４３記載の薬物コンジュゲート。
【請求項４５】
細胞ターゲティング基が抗体断片である、請求項４３記載の薬物コンジュゲート。

【請求項４６】
細胞ターゲティング基がタンパク質である、請求項43記載の薬物コンジュゲート。
【請求項４７】
細胞ターゲティング基が小分子である、請求項43記載の薬物コンジュゲート。
【請求項４８】
小分子が受容体特異的リガンド分子である、請求項43記載の薬物コンジュゲート。
【請求項４９】
リンカーが、水素結合、核酸塩基対形成、静電相互作用、πスタッキング、ファンデルワールス相互作用、または双極子-双極子相互作用によって形成される非共有結合である、請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５０】
リンカーが共有結合である、請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５１】
リンカーが1個の連結点を含む一価スペーサーである、請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５２】
リンカーが2～21個の連結点を含む多価スペーサーである、請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５３】
縮合、1,3-双極子付加環化反応、ディールス・アルダー反応、ヘテロディールス・アルダー反応、マイケル反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応、酵素的アミノ酸もしくはペプチド修飾、ペプチド転移、および/またはクリック反応によって形成されている、請求項43～52のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５４】
リンカーが前記化合物中の基Wである、請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項５５】
リンカーが、式：



(V)

、またはその薬学的に許容される塩の基であり、
式中：
A_6、A_7、A_8、およびA_9は、それぞれ独立して、アルカンジイル$_{C1-12}$、アレーンジイル$_{C1-12}$、ヘテロアレーンジイル$_{C1-12}$、シクロアルカンジイル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルカンジイル$_{C1-12}$、もしくはその置換型、またはカノニカルアミノ酸の側鎖基であり；
X_{11}、Y_3、およびZ_1は、それぞれ独立して、共有結合、-[O(CH_2)$_q$]-、-[O(CHW_1')$_q$]-、または-[O(C$W_1'W_1''$)$_q$]-であり；
ここで：
W_1'およびW_1''は、それぞれ独立して、アミノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、アルキル$_{C1-12}$、シクロアルキル$_{C1-12}$、アルケニル$_{C1-12}$、アルキニル$_{C1-12}$、アリール$_{C1-12}$、アラルキル$_{C1-12}$、ヘテロアリール$_{C1-12}$、ヘテロアラルキル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルキル$_{C1-12}$、アシル$_{C1-12}$、アシルオキシ$_{C1-12}$、アルキルアミノ$_{C1-12}$

、またはその置換型であり；
qは1～3であり；
a、b、c、およびdは、それぞれ独立して、0～12であり；
eおよびfは、それぞれ独立して、0、1、2、または3であり；
R_{21}、R_{22}、およびR_{23}は、それぞれ独立して、水素、-NH_2、-NHR_{24}、-$NR_{24}R_{25}$、-N_3、ヘテロアリール(C≦12)、置換ヘテロアリール(C≦12)、-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)、置換-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)、またはコンジュゲーティング基であり；
ここで：
R_{24}およびR_{25}は、それぞれ独立して、アルキル$_{C1-12}$、シクロアルキル$_{C1-12}$、アルケニル$_{C1-12}$、アルキニル$_{C1-12}$、アリール$_{C1-12}$、アラルキル$_{C1-12}$、ヘテロアリール$_{C1-12}$、ヘテロアラルキル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルキル$_{C1-12}$、アシル$_{C1-12}$、アシルオキシ$_{C1-12}$、アルキルアミノ$_{C1-12}$、もしくはその置換型、または一価アミノ保護基であり；あるいは
R_{24}およびR_{25}は、一緒になり、かつ、二価アミノ保護基であり；
但し、R_{21}、R_{22}、およびR_{23}のうちの少なくとも1つは、-NH_2または-NH_2を含有する基であり、かつ、R_{21}、R_{22}、およびR_{23}のうちの少なくとも1つは、-N_3、ヘテロアリール(C≦12)、または-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)である、
請求項43～48のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項５６】
A_6がアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項43～55のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項５７】
A_6がアルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項56記載の薬物コンジュゲート。

【請求項５８】
A_6がCH_2である、請求項57記載の薬物コンジュゲート。

【請求項５９】
A_8がアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項43～58のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６０】
A_8がアルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項59記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６１】
A_8がCH_2である、請求項60記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６２】
A_9がアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項43～61のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６３】
A_9がアルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項62記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６４】
A_9がCH_2CH_2である、請求項63記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６５】
A_7がアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項43～64のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６６】
A_7がアルカンジイル$_{C1-12}$である、請求項65記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６７】
A_7が$CH_2CH_2CH_2CH_2$である、請求項66記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６８】
X_{11}が-$[O(CH_2)_q]$-である、請求項43～67のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項６９】
Y_3が-[O(CH_2)$_q$]-である、請求項43～68のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７０】
Z_1が-[O(CH_2)$_q$]-である、請求項43～69のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７１】
qが1、2、または3である、請求項43～70のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７２】
qが2である、請求項71記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７３】
aが2、3、または4である、請求項43～72のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７４】
aが3である、請求項73記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７５】
bが2、3、または4である、請求項43～74のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７６】
bが3である、請求項75記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７７】
cが2、3、または4である、請求項43～76のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７８】
cが3である、請求項77記載の薬物コンジュゲート。
【請求項７９】
dが1、2、または3である、請求項43～78のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８０】
dが1である、請求項79記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８１】
eが1または2である、請求項43～80のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８２】
eが1である、請求項81記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８３】
eが2である、請求項81記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８４】
fが0または1である、請求項43～83のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８５】
fが0である、請求項81記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８６】
fが1である、請求項81記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８７】
R_{21}がNH_2である、請求項43～86のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８８】
R_{21}がN_3である、請求項43～86のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項８９】
R_{22}がN_3である、請求項43～88のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項９０】
R_{23}がN_3である、請求項43～89のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項９１】

R_{23}が水素である、請求項43～89のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９２】

R_{23}がヘテロアリール(C≦12)または置換ヘテロアリール(C≦12)である、請求項43～89のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９３】

R_{23}がヘテロアリール(C≦12)である、請求項92記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９４】

R_{23}がテトラジンまたは3-メチルテトラジンである、請求項92または請求項93のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９５】

R_{23}が、-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)または置換-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)である、請求項43～89のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９６】

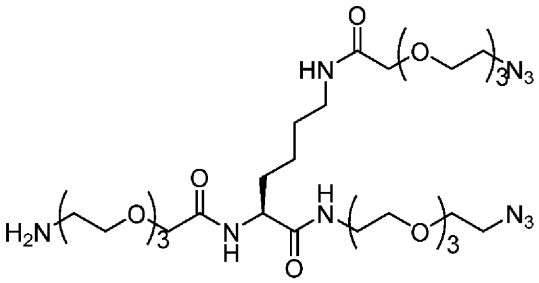
R_{23}が-アレーンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)である、請求項95記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９７】

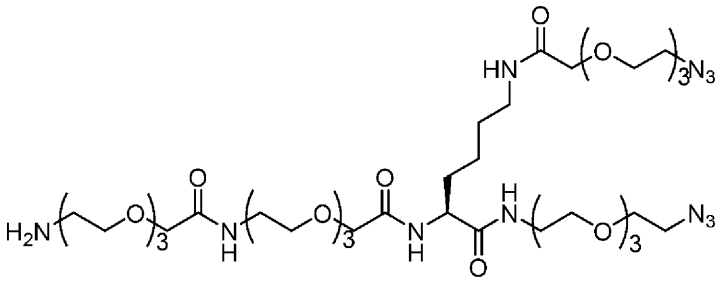
R_{23}が4-テトラジル-フェニルまたは4-(3-メチルテトラジル)-フェニルである、請求項95または請求項96のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９８】

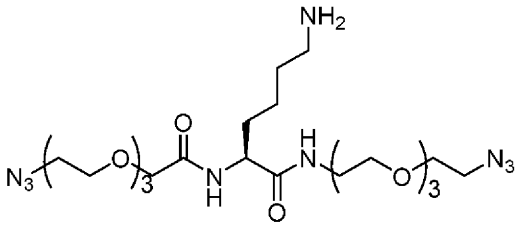
多価リンカーが、



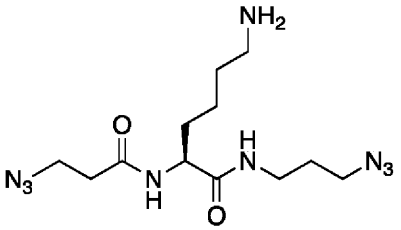
,



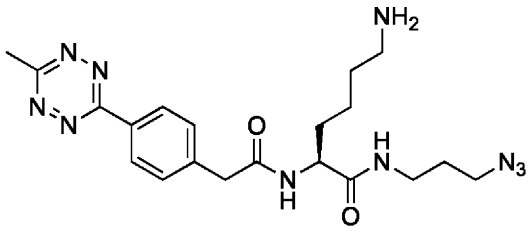
,



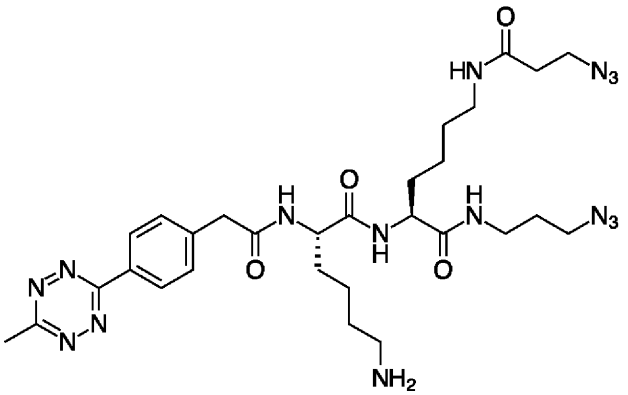
,



,



, または



とさらに定義される、請求項43～97のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。

【請求項９９】
前記化合物が化学療法薬としてR_{16}を含む、請求項43～98のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１００】
前記化学療法薬が、アウリスタチンE(AE)、アウリスタチンF(AF)、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)、モノメチルアウリスタチンF(MMAF)、ドラスタチン、メイタンシン、デュオカルマイシン、ツブリシン、カリケアマイシン、ピロベンゾジアゼピン二量体、アントラサイクリン、パクリタキセル、ビンブラスチン、アマニチン、またはこれらの分子のいずれかの誘導体である、請求項99記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０１】
前記化学療法薬がMMAEまたはMMAFである、請求項99または請求項100のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０２】
その抗原が腫瘍関連抗原である前記抗体、請求項43～101のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０３】
前記リンカーが第2の抗体または第2の化合物へ連結されている、請求項43～102のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０４】
前記第2の抗体が前記抗体とは異なる、請求項103記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０５】
前記第2の化合物が前記化合物とは異なる、請求項103または請求項104のいずれか一項記載の薬物コンジュゲート。
【請求項１０６】
請求項1～105のいずれか一項記載の化合物または薬物コンジュゲートおよび賦形剤を含む、薬学的組成物。
【請求項１０７】
前記化合物が、経口的、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、膣内、静脈内、脳室内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、非経口的、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所的、経類的、経皮的、膣、カテーテルによる、洗浄による、持続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による、投与のために製剤化されている、請求項106記載の薬学的組成物。
【請求項１０８】
請求項1～107のいずれか一項記載の化合物、薬物コンジュゲート、または薬学的組成物の治療有効量を患者に投与する段階を含む、患者における疾患または障害を処置する方法。
【請求項１０９】
前記疾患または障害ががんである、請求項108記載の方法。
【請求項１１０】
前記がんが、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、請求項109記載の方法。
【請求項１１１】
前記がんが、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、消化管、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである、請求項109記載の方法。
【請求項１１２】
前記疾患または障害が微生物感染症である、請求項108記載の方法。
【請求項１１３】

前記疾患または障害が自己免疫疾患である、請求項108記載の方法。
【請求項１１４】
前記疾患または障害が炎症と関連している、請求項108記載の方法。
【請求項１１５】
前記疾患または障害が糖尿病である、請求項108記載の方法。
【請求項１１６】
前記疾患または障害が神経学的障害である、請求項108記載の方法。
【請求項１１７】
第2の療法を施す段階をさらに含む、請求項108～114のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１８】
前記患者が哺乳動物である、請求項108～117のいずれか一項記載の方法。
【請求項１１９】
前記患者がヒトである、請求項118記載の方法。
【請求項１２０】
前記患者がマウス、ラット、イヌ、またはサルである、請求項118記載の方法。
【請求項１２１】
前記化合物、薬物コンジュゲート、または組成物が1回投与される、請求項108～120のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２２】
前記化合物、薬物コンジュゲート、または組成物が2回以上投与される、請求項108～120のいずれか一項記載の方法。
【請求項１２３】
対象におけるがんの処置のための、請求項1～107のいずれか一項記載のコンジュゲートの使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、2021年12月20日に出願された米国仮出願第63/291,918号の優先権の恩典を主張し、この全内容は参照により本明細書に組み入れられる。
【０００２】
I. 発明の分野
本開示は、医学、薬理学、化学、および腫瘍学の分野に関する。特に、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)に関する化合物、組成物、診断方法、処置方法、および合成方法を開示する。
【背景技術】
【０００３】
II. 関連技術の説明
標的薬物送達は、健康な組織に対する毒性を低減しつつ、薬効を向上させる手段としてますます注目されている。特に、化学リンカーを介して薬理活性分子(ペイロード)と連結されたモノクローナル抗体(mAb)である、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)は、がんおよび他の疾患の処置について最も有望なクラスの1つであり、顕著で持続的な治療効果がある。この薬物クラスの臨床的成功は、幅広い血液悪性腫瘍および固形腫瘍に対する米国食品医薬品局(FDA)承認の11のADCならびに臨床試験中の100を超える候補で実証されている。ADC化学(例えば、新規のリンカー、ペイロード、コンジュゲーション法)、がん生物学、および臨床管理における最近の進歩にもかかわらず、ADCベースの処置は、骨髄抑制および肝毒性などを含む、様々な副作用と関連していることが多い。したがって、患者の生活の質を損なうことなく効果的ながん治療を実施するために、有害作用のリスクを最小限に抑えることができるADC技術が強く望まれている。
【０００４】
ADCリンカーは、全体的な有効性および安全性プロファイルに影響を与える重要な成

分である。切断可能リンカーは、標的がん細胞内でコンジュゲート化ペイロードを効率的に遊離させ、ADC効力を高めるために、ADCの約80%について使用されている。その中でも、p-アミノベンジルオキシカルボニル(PABC)有りまたは無しでペイロードを連結するカテプシン感受性バリン-シトルリン(VCit)および同様のジペプチドリンカーが、ADCETRIS（登録商標）、POLIVY（登録商標）、PADCEV（登録商標）、およびZYNLONTA（登録商標）を含む、40を超えるADCについて業界標準技術として最も一般的に使用されている(図1A)。しかし、齧歯動物の血漿中の細胞外カルボキシルエステラーゼ1c(Ces1c)に対する感受性は、循環中で早期ペイロード放出を引き起こし、齧歯動物モデルを使用した前臨床評価を複雑にする。さらに重要なことに、このバリンベースのリンカーの不安定性は、臨床用途における高頻度の用量制限抗原非依存性毒性と関連している可能性が高い。VCitリンカーを介してモノメチルアウリスタチンE(MMAE)が搭載されたADCである、ADCETRIS（登録商標）についての第II相および第III相試験において、好中球減少症(患者の16～22%)または肝毒性(患者の7%)が一般的な副作用であり、投与の遅延または処置の中止につながった。したがって、ADCについてなど、改良された化学リンカーを開発するという満たされていない必要性がある。

【発明の概要】

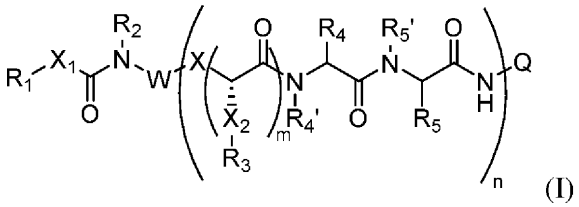
【０００５】

概要

いくつかの局面において、本開示は、薬物コンジュゲートを調製するために使用され得るペプチドリンカー、これらのリンカーを使用して調製された薬物コンジュゲート、ならびにそれらの組成物および処置方法を提供する。

【０００６】

いくつかの局面において、本開示は、式：



(I)

の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、

式中：

X_1は、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、または置換アルカンジイル(C≦12)であり；

R_1は、水素、$-ZR_6$、$-(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換$-(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：

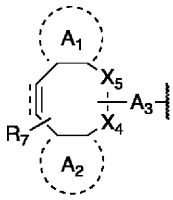
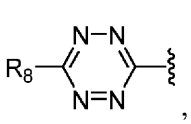
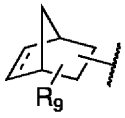
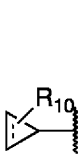
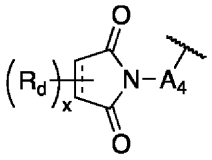
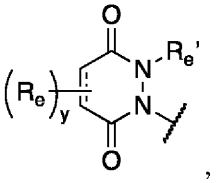
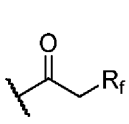
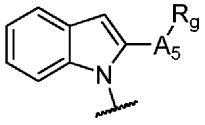
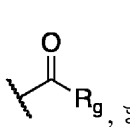
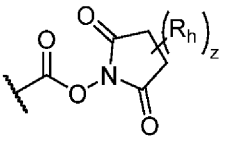
nは0～50であり；かつ

R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または

アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは

式：











のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、

A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；

R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；

R_fはハロであり；

R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)$NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

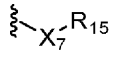
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）

であり；

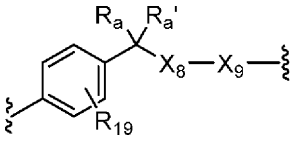
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

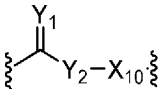
Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは連結点の数未満であるかまたは連結点の数より1少ないものに等しく；
各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
$-X_6-C(O)R_{12}$（ここで：
X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；
R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、式：



の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：

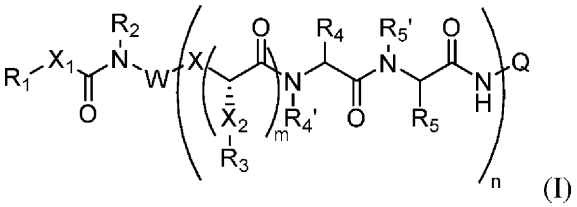


の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、またはヘテロアリール(C≦12)であり；
X_8は、Oまたは-$NR_{17}R_{17}'$-であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、-NH-、-$(OCH_2CH_2)_q$-、または置換-$(OCH_2CH_2)_q$-（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、共有結合、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
但し、R_4がバリンである場合、R_4'は水素ではない。

【０００７】
いくつかの態様において、化合物は、以下のように定義される：



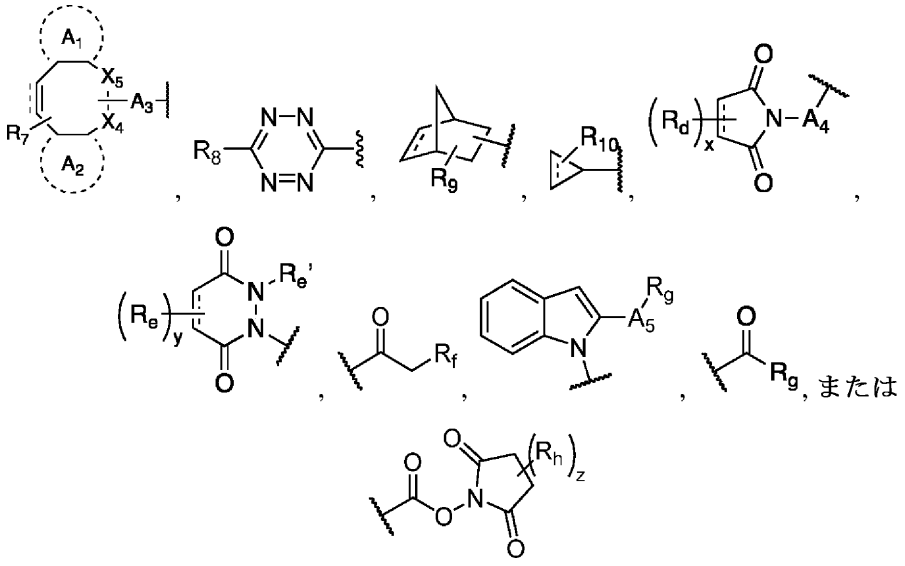
(I)

（式中：
X_1は、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
R_1は、水素、-ZR_6、-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または
アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C

≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは

式：



のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、

A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；

R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；

R_fはハロであり；

R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、$-C(O)OR_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

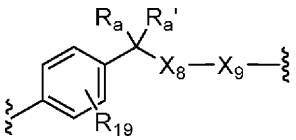
R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換

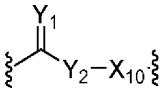
型である）
であり；
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；
R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは連結点の数未満であるかまたは連結点の数より1少ないものに等しく；
各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
$-X_6-C(O)R_{12}$（ここで：
X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；
R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）
であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、式：

の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、-NH-、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカ

ンジイル(C≦12)、-(OCH2CH2)p-、または置換-(OCH2CH2)p-（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：



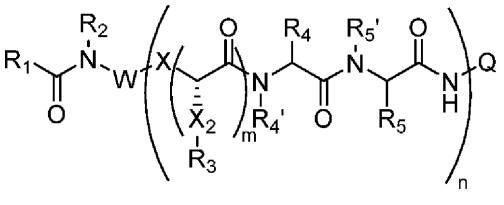
の基であり、
式中：
RaおよびRa'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
X8は、Oまたは-NR17R17'-であり、ここで：
R17およびR17'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；
R19は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X9は、共有結合、O、S、-NH-、-(OCH2CH2)q-、または置換-(OCH2CH2)q-（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y1は、OまたはSであり；
Y2は、O、S、-NH-、または-NR18-であり、ここで：
R18は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X10は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-(CH2CH2O)r-、置換-(CH2CH2O)r-、-(CH2CH2NR20)r-、または置換-(CH2CH2NR20)r-であり；
rは0～50であり；
R20は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
但し、R4がバリンである場合、R4'は水素ではない）
、またはその薬学的に許容される塩。

【０００８】

いくつかの態様において、化合物は、以下のように定義される：



(II)

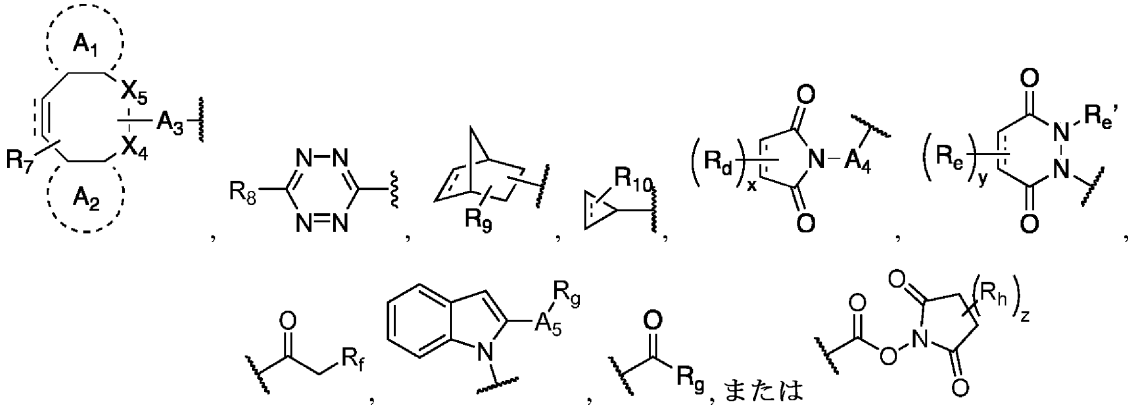
（式中：
R1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR6、-(OCH2CH2)nZR6、または置換-(OCH2CH2)nZR6であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシル

アミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または

アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは

式：



のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、

A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；

R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；

R_fはハロであり；

R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、$-C(O)OR_{11}$、$-C(O)NR_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）

であり；

Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；

nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは連結点の数未満であるかまたは連結点の数より1少ないものに等しく；

各Xは、独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、1つもしくは複数のアミノ酸残基、またはオリゴマーペプチドであり；

各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；

各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは

$-X_6-C(O)R_{12}$（ここで：

X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；

R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または

アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは

$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：

A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；

R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；

R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）であり；

mは0または1であり；

各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ

各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；

各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

各Qは、独立して、式：



の基であり、

式中：

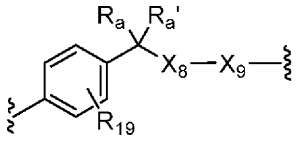
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：

R_{16}は、治療剤または造影剤であり；

各X_7は、独立して、共有結合、O、S、-NH-、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：

pは0～50である）；あるいは

式：



の基であり、

式中：

R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；

X_8は、Oまたは-$NR_{17}R_{17}'$-であり、ここで：

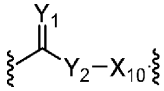
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；

R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ

X_9は、共有結合、O、S、-NH-、-$(OCH_2CH_2)_q$-、または置換-$(OCH_2CH_2)_q$-（ここで：

qは0～50である）；あるいは

式：



の基であり、

式中：

Y_1は、OまたはSであり；

Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：

R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ

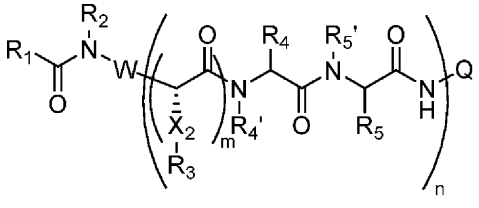
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；

rは0～50であり；

R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)である）、またはその薬学的に許容される塩。

【０００９】

いくつかの態様において、化合物は、以下のように定義される：



(III)

（式中：

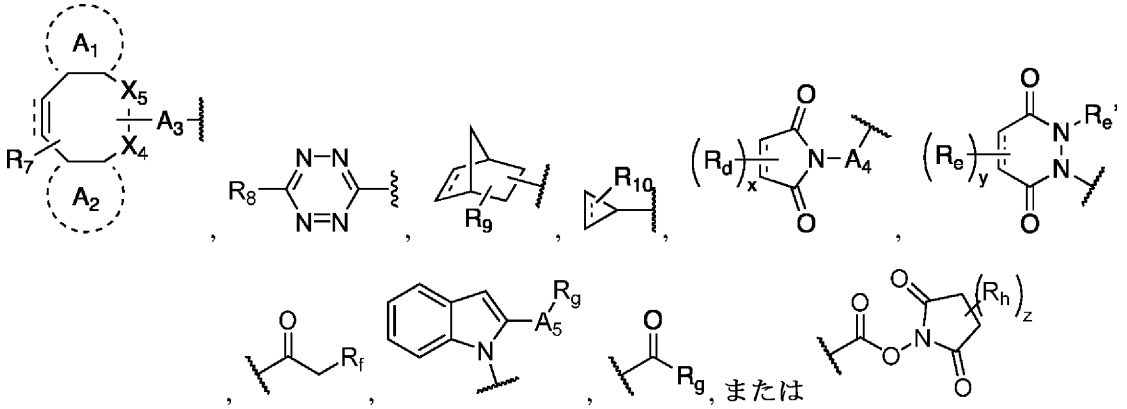
R_1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR_6、-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：

nは0～50であり；かつ

R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または

アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；

1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは
式：

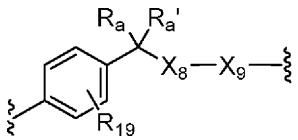


のサブ構造
（式中：
A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；
A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、
A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；
R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；
R_fはハロであり；
R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；
X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；
R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；
R_8は、カルボキシ；または
アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)N$R_{11}R_{11}$'、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：
R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；
R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）
であり；
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

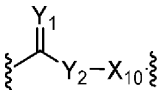
R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは連結点の数未満であるかまたは連結点の数より1少ないものに等しく；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
$-X_6-C(O)R_{12}$（ここで：
X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；
R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）
であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；かつ
各R_4'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各R_5'は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；
各Qは、独立して、式：



の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：



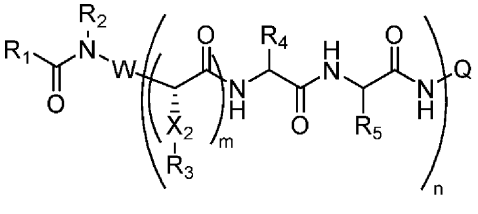
の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
X_8は、Oまたは-$NR_{17}R_{17}'$-であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、-NH-、-$(OCH_2CH_2)_q$-、または置換-$(OCH_2CH_2)_q$-（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、-NH-、または-NR_{18}-であり、ここで：
R_{18}は、アルキル(C≦12)または置換アルキル(C≦12)であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、O、S、-NH-、-$(CH_2CH_2O)_r$-、置換-$(CH_2CH_2O)_r$-、-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-、または置換-$(CH_2CH_2NR_{20})_r$-であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)である）、またはその薬学的に許容される塩。

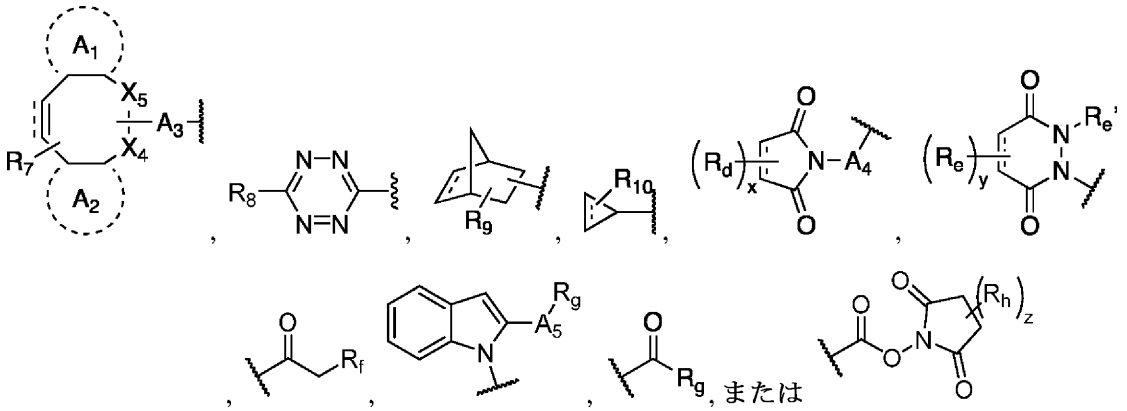
【００１０】

いくつかの態様において、化合物は、以下のように定義される：



(IV)

（式中：
R_1は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、-ZR_6、-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$、または置換-$(OCH_2CH_2)_nZR_6$であり、ここで：
nは0～50であり；かつ
R_6は、水素、ヒドロキシ、アミノヒドロキシ、アミノ、メルカプト、ヒドロキシルアミノ、ヒドラジノ、またはアジド；または
アルキル(C≦12)、アルケニル(C≦12)、アルキニル(C≦12)、アルキルヒドラジン(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型；
1～6個のグリシン単位を含むポリグリシン；あるいは
式：



のサブ構造

（式中：

A_1およびA_2は、それぞれ独立して、存在しないか、またはアレーンジイル(C≦12)、置換アレーンジイル(C≦12)、ヘテロアレーンジイル(C≦12)、または置換ヘテロアレーンジイル(C≦12)であり、かつ、縮合したアレーン(C≦12)、置換アレーン(C≦12)、ヘテロアレーン(C≦12)、または置換ヘテロアレーン(C≦12)を形成し；

A_3は、共有結合、O、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アルコキシジイル(C≦8)、置換アルコキシジイル(C≦8)であり、

A_4またはA_5は、それぞれ独立して、共有結合、アルカンジイル(C≦8)、置換アルカンジイル(C≦8)、アレーンジイル(C≦8)、または置換アレーンジイル(C≦8)より選択され；

R_d、R_e、R_e'、およびR_hは、それぞれ独立して、水素、ハロ、チオエーテル、セレノエーテル、スルフェート、トシレート、メシレート、アリール(C≦8)、または置換アリール(C≦8)より選択され；

R_fはハロであり；

R_gは、アミン、ヒドラジン、アルキルアミノ(C≦8)、置換アルキルアミノ(C≦8)、ジアルキルアミノ(C≦8)、置換ジアルキルアミノ(C≦8)、アルキルヒドラジン(C≦8)、または置換アルキルヒドラジン(C≦8)であり；

X_4およびX_5は、それぞれ独立して、O、N、C(O)、CH_2であるか、またはX_4およびX_5はアルカンジイル(C≦8)または置換アルカンジイル(C≦8)であり、かつ、一緒になって、3～8個の環原子からなる縮合シクロアルカン基を形成し；

R_7は、水素、ヒドロキシ、アミノ、またはオキソであり；

R_8は、カルボキシ；または

アルキル(C≦12)、アミド(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、-C(O)OR_{11}、-C(O)N$R_{11}R_{11}'$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり、ここで：

R_{11}およびR_{11}'は、それぞれ独立して、水素；または

アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型であり；

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、ヒドロキシ、アミノ、ハロ；または

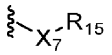
アルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、もしくはこれらの基のどちらか一方の置換型である）

であり；

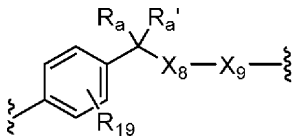
Zは、共有結合、アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)、-C(O)-アルカンジイル(C≦12)-C(O)NH-、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型であり；

R_2は、水素、アルキル(C≦12)、置換アルキル(C≦12)、アシル(C≦12)、置換アシル(C≦12)、または一価アミノ保護基であり；

Wは、共有結合または2～21個の連結点を有する多価ポリマーであり；
nは1～20であり、但し、Wが共有結合である場合はnは1であり、Wが多価ポリマーである場合はnは連結点の数未満であるかまたは連結点の数より1少ないものに等しく；
各X_2は、独立して、アルカンジイル(C≦12)または置換アルカンジイル(C≦12)であり；
各R_3は、独立して、ヒドロキシ、もしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アシルオキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、アミド(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型；あるいは
$-X_6-C(O)R_{12}$（ここで：
X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；
R_bは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；または
アルコキシ(C≦12)、アルキルアミノ(C≦12)、ジアルキルアミノ(C≦12)、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）；あるいは
$-A_3SO_2NR_{13}R_{13}'$、$-A_3P(O)(OH)OR_{14}$、または$-A_3SO_2OR_{14}'$（ここで：
A_3は、O、$-NR_c-$、または共有結合であり；
R_cは、水素、アルキル(C≦6)、置換アルキル(C≦6)、または一価アミノ保護基であり；
R_{13}、R_{13}'、R_{14}、およびR_{14}'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、シクロアルキル(C≦12)、アリール(C≦12)、ヘテロアリール(C≦12)、アラルキル(C≦12)、ヘテロアラルキル(C≦12)、またはこれらの基のうちのいずれかの置換型である）
であり；
mは0または1であり；
各R_4は、独立して、グリシンまたはバリンの側鎖部分であり；
各R_5は、独立して、グリシン、アラニン、オルニチン、リジン、アルギニン、シトルリン、アスパラギン、グルタミン、またはそのアミノ保護型の側鎖部分であり；
各Qは、独立して、式：

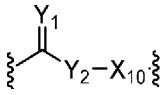


の基であり、
式中：
各R_{15}は、独立して、水素、$-R_{16}$、または$-C(O)-R_{16}$であり、ここで：
R_{16}は、治療剤または造影剤であり；
各X_7は、独立して、共有結合、O、S、$-NH-$、アルカンジイル(C≦12)、置換アルカンジイル(C≦12)、$-(OCH_2CH_2)_p-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_p-$（ここで：
pは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル(C≦12)、または置換アルキル(C≦12)であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：

R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、-NH-、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、-NH-、または$-NR_{18}-$であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$(C \leqq 12)$、置換アルキル$(C \leqq 12)$、O、S、-NH-、$-(CH_2CH_2O)_r-$、置換$-(CH_2CH_2O)_r-$、$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$、または置換$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$である）、またはその薬学的に許容される塩。

【００１１】

いくつかの態様において、X_1は共有結合である。いくつかの態様において、Xは共有結合である。いくつかの態様において、R_4'は水素である。いくつかの態様において、R_5'は水素である。

【００１２】

いくつかの態様において、Wは共有結合である。他の態様において、Wは、1～5個の連結点を有する多価ポリマーである。いくつかの態様において、nは1である。他の態様において、nは2、3、4、または5である。

【００１３】

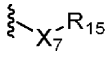
いくつかの態様において、X_2は、アルカンジイル$(C \leqq 12)$、例えば$-CH_2CH_2-$である。いくつかの態様において、R_3は$-X_6-C(O)R_{12}$であり、ここで：X_6は、O、$-NR_b-$、または共有結合であり；R_bは、水素、アルキル$(C \leqq 6)$、置換アルキル$(C \leqq 6)$、または一価アミノ保護基であり；R_{12}は、ヒドロキシもしくはアミノ；またはアルコキシ$(C \leqq 12)$、アルキルアミノ$(C \leqq 12)$、ジアルキルアミノ$(C \leqq 12)$、もしくはこれらの基のうちのいずれかの置換型である。いくつかの態様において、X_6は共有結合である。いくつかの態様において、R_{12}はヒドロキシである。

【００１４】

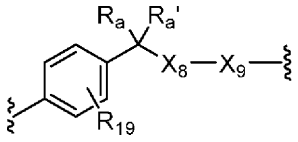
いくつかの態様において、mは0である。他の態様において、mは1である。いくつかの態様において、各R_4はグリシンの側鎖（the side chain or glycine）である。いくつかの態様において、各R_4はバリンの側鎖である。いくつかの態様において、各R_5はシトルリンの側鎖である。

【００１５】

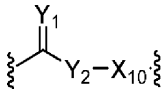
いくつかの態様において、Qは、



である。いくつかの態様において、X_7は、式：



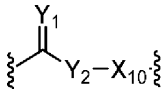
の基であり、
式中：
R_aおよびR_a'は、それぞれ独立して、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；
X_8は、Oまたは$-NR_{17}R_{17}'-$であり、ここで：
R_{17}およびR_{17}'は、それぞれ独立して、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；
R_{19}は、水素、糖または糖誘導体であり；かつ
X_9は、共有結合、O、S、$-NH-$、$-(OCH_2CH_2)_q-$、または置換$-(OCH_2CH_2)_q-$（ここで：
qは0～50である）；あるいは
式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、$-NH-$、または$-NR_{18}-$であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$(C \leqq 12)$、置換アルキル$(C \leqq 12)$、O、S、$-NH-$、$-(CH_2CH_2O)_r-$、置換$-(CH_2CH_2O)_r-$、$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$、または置換$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$である。

【００１６】

いくつかの態様において、R_aは水素である。いくつかの態様において、R_a'は水素である。いくつかの態様において、R_{19}は水素である。いくつかの態様において、X_8はOである。いくつかの態様において、X_9は式：



の基であり、
式中：
Y_1は、OまたはSであり；
Y_2は、O、S、$-NH-$、または$-NR_{18}-$であり、ここで：
R_{18}は、アルキル$(C \leqq 12)$または置換アルキル$(C \leqq 12)$であり；かつ
X_{10}は、共有結合、アルキル$(C \leqq 12)$、置換アルキル$(C \leqq 12)$、O、S、$-NH-$、$-(CH_2CH_2O)_r-$、置換$-(CH_2CH_2O)_r-$、$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$、または置換$-(CH_2CH_2NR_{20})_r-$であり；
rは0～50であり；
R_{20}は、水素、アルキル$(C \leqq 12)$、または置換アルキル$(C \leqq 12)$である。

【００１７】

いくつかの態様において、Y_1はOである。いくつかの態様において、Y_2は-NR_{18}-である。いくつかの態様において、R_{18}は、アルキル$_{(C\leqq 12)}$、例えばメチルである。いくつかの態様において、X_{10}は共有結合である。いくつかの態様において、R_{15}は-R_{16}または-C(O)-R_{16}である。いくつかの態様において、R_{16}は治療薬である。いくつかの態様において、治療薬は化学療法薬である。他の態様において、R_{16}は造影剤である。いくつかの態様において、造影剤は放射性トレーサーである。他の態様において、造影剤は蛍光分子である。いくつかの態様において、R_{15}は水素である。

【００１８】

別の局面において、本開示は、

(A)本明細書に記載される化合物；

(B)リンカー；および

(C)細胞ターゲティング基

を含む薬物コンジュゲートを提供する。

【００１９】

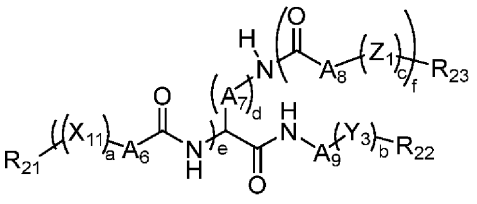
いくつかの態様において、細胞ターゲティング基は抗体である。他の態様において、細胞ターゲティング基は抗体断片である。他の態様において、細胞ターゲティング基はタンパク質である。他の態様において、細胞ターゲティング基は小分子である。いくつかの態様において、小分子は受容体特異的リガンド分子である。いくつかの態様において、リンカーは、水素結合、核酸塩基対形成、静電相互作用、πスタッキング、ファンデルワールス相互作用、または双極子-双極子相互作用によって形成される非共有結合である。いくつかの態様において、リンカーは共有結合である。他の態様において、リンカーは1個の連結点を含む一価スペーサーである。いくつかの態様において、リンカーは2～21個の連結点を含む多価スペーサーである。

【００２０】

いくつかの態様において、薬物コンジュゲートは、縮合、1,3-双極子付加環化反応、ディールス・アルダー反応、ヘテロディールス・アルダー反応、マイケル反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応、酵素的アミノ酸もしくはペプチド修飾、ペプチド転移、および/またはクリック反応によって形成されている。

【００２１】

いくつかの態様において、リンカーは化合物中の基Wである。いくつかの態様において、リンカーは、式：



(V)

、またはその薬学的に許容される塩の基であり、

式中：

A_6、A_7、A_8、およびA_9は、それぞれ独立して、アルカンジイル$_{C1-12}$、アレーンジイル$_{C1-12}$、ヘテロアレーンジイル$_{C1-12}$、シクロアルカンジイル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルカンジイル$_{C1-12}$、もしくはその置換型、またはカノニカルアミノ酸の側鎖基であり；

X_{11}、Y_3、およびZ_1は、それぞれ独立して、共有結合、-[O(CH_2)$_q$]-、-[O(CHW_1´)$_q$]-、または-[O(CW_1´W_1´´)$_q$]-であり；

ここで：

W_1´およびW_1´´は、それぞれ独立して、アミノ、ヒドロキシ、ハロ、メルカプト、アルキル$_{C1-12}$、シクロアルキル$_{C1-12}$、アルケニル$_{C1-12}$、アルキニル$_{C1-12}$、ア

リール$_{C1-12}$、アラルキル$_{C1-12}$、ヘテロアリール$_{C1-12}$、ヘテロアラルキル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルキル$_{C1-12}$、アシル$_{C1-12}$、アシルオキシ$_{C1-12}$、アルキルアミノ$_{C1-12}$、またはその置換型であり；

qは1～3であり；

a、b、c、およびdは、それぞれ独立して、0～12であり；

eおよびfは、それぞれ独立して、0、1、2、または3であり；

R_{21}、R_{22}、およびR_{23}は、それぞれ独立して、水素、-NH_2、-NHR_{24}、-$NR_{24}R_{25}$、-N_3、ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、置換ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、-アレーンジイル$_{(C≦12)}$-ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、置換-アレーンジイル$_{(C≦12)}$-ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、またはコンジュゲーティング基であり；

ここで：

R_{24}およびR_{25}は、それぞれ独立して、アルキル$_{C1-12}$、シクロアルキル$_{C1-12}$、アルケニル$_{C1-12}$、アルキニル$_{C1-12}$、アリール$_{C1-12}$、アラルキル$_{C1-12}$、ヘテロアリール$_{C1-12}$、ヘテロアラルキル$_{C1-12}$、ヘテロシクロアルキル$_{C1-12}$、アシル$_{C1-12}$、アシルオキシ$_{C1-12}$、アルキルアミノ$_{C1-12}$、もしくはその置換型、または一価アミノ保護基であり；あるいは

R_{24}およびR_{25}は、一緒になり、かつ、二価アミノ保護基であり；

但し、R_{21}、R_{22}、およびR_{23}のうちの少なくとも1つは、-NH_2または-NH_2を含有する基であり、かつ、R_{21}、R_{22}、およびR_{23}のうちの少なくとも1つは、-N_3、ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、または-アレーンジイル$_{(C≦12)}$-ヘテロアリール$_{(C≦12)}$である。

【００２２】

いくつかの態様において、A_6はアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である。いくつかの態様において、A_6はアルカンジイル$_{C1-12}$、例えばCH_2である。いくつかの態様において、A_8はアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である。いくつかの態様において、A_8はアルカンジイル$_{C1-12}$、例えばCH_2である。いくつかの態様において、A_9はアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である。いくつかの態様において、A_9はアルカンジイル$_{C1-12}$、例えばCH_2CH_2である。いくつかの態様において、A_7はアルカンジイル$_{C1-12}$または置換アルカンジイル$_{C1-12}$である。いくつかの態様において、A_7はアルカンジイル$_{C1-12}$、例えば$CH_2CH_2CH_2CH_2$である。

【００２３】

いくつかの態様において、X_{11}は-[$O(CH_2)_q$]-である。いくつかの態様において、Y_3は-[$O(CH_2)_q$]-である。いくつかの態様において、Z_1は-[$O(CH_2)_q$]-である。いくつかの態様において、qは1、2、または3である。いくつかの態様において、qは2である。いくつかの態様において、aは2、3、または4である。いくつかの態様において、aは3である。いくつかの態様において、bは2、3、または4である。いくつかの態様において、bは3である。いくつかの態様において、cは2、3、または4である。いくつかの態様において、cは3である。いくつかの態様において、dは1、2、または3である。いくつかの態様において、dは1である。いくつかの態様において、eは1または2である。いくつかの態様において、eは1である。他の態様において、eは2である。いくつかの態様において、fは0または1である。いくつかの態様において、fは0である。他の態様において、fは1である。

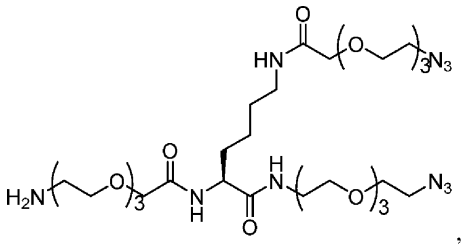
【００２４】

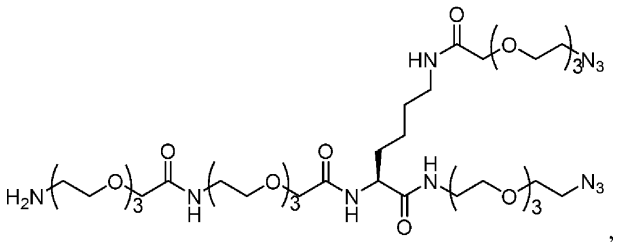
いくつかの態様において、R_{21}はNH_2である。他の態様において、R_{21}はN_3である。いくつかの態様において、R_{22}はN_3である。いくつかの態様において、R_{23}はN_3である。他の態様において、R_{23}は水素である。他の態様において、R_{23}は、ヘテロアリール$_{(C≦12)}$または置換ヘテロアリール$_{(C≦12)}$である。いくつかの態様において、R_{23}は、ヘテロアリール$_{(C≦12)}$、例えばテトラジンまたは3-メチルテトラジンである。他の態様において、R_{23}は、-アレーンジイル$_{(C≦12)}$-ヘテロアリール$_{(C≦12)}$または置換-アレーンジイル$_{(C≦12)}$-ヘテロアリール$_{(C≦12)}$である。いくつかの態様において、R_{23}は-アレー

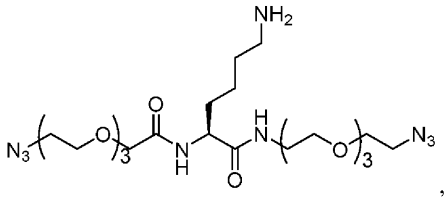
ンジイル(C≦12)-ヘテロアリール(C≦12)である。いくつかの態様において、R_{23}は4-テトラジル-フェニルまたは4-(3-メチルテトラジル)-フェニルである。

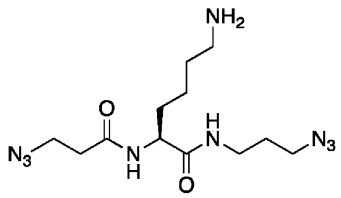
【００２５】

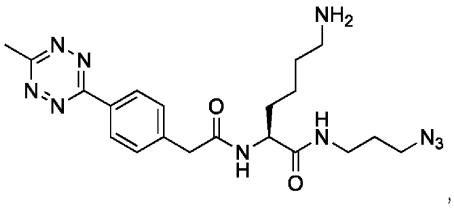
いくつかの態様において、多価リンカーは、

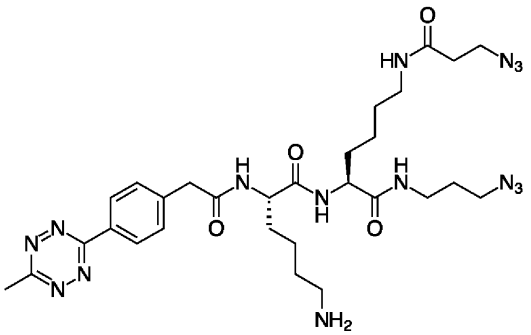

,


,


,


,


,または



とさらに定義される。

【００２６】

いくつかの態様において、化合物は化学療法薬としてR_{16}を含む。いくつかの態様において、化学療法薬は、アウリスタチンE(AE)、アウリスタチンF(AF)、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)、モノメチルアウリスタチンF(MMAF)、ドラスタチン、メイタンシ

ン、デュオカルマイシン、ツブリシン、カリケアマイシン、ピロベンゾジアゼピン二量体、アントラサイクリン、パクリタキセル、ビンブラスチン、アマニチン、エリブリン、またはこれらの分子のいずれかの誘導体である。いくつかの態様において、化学療法薬はＭＭＡＥまたはＭＭＡＦである。いくつかの態様において、その抗原が腫瘍関連抗原である抗体。いくつかの態様において、リンカーは第２の抗体または第２の化合物へ連結されている。いくつかの態様において、第２の抗体は前記抗体とは異なる。いくつかの態様において、第２の化合物は前記化合物とは異なる。

【００２７】

なおさらに別の局面において、本開示は、記載される化合物または薬物コンジュゲートおよび賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。いくつかの態様において、化合物は、経口的、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病巣内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、髄腔内、気管内、腫瘍内、臍帯内、膣内、静脈内、脳室内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局所、粘膜、非経口的、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所的、経頬的、経皮的、膣、カテーテルによる、洗浄による、持続注入による、注入による、吸入による、注射による、局所送達による、または局所灌流による、投与のために製剤化されている。

【００２８】

さらに別の局面において、本開示は、本明細書に記載される化合物、薬物コンジュゲート、または薬学的組成物の治療有効量を患者に投与する段階を含む、患者における疾患または障害を処置する方法を提供する。いくつかの態様において、疾患または障害はがんである。いくつかの態様において、がんは、がん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。いくつかの態様において、がんは、膀胱、血液、骨、脳、乳房、中枢神経系、子宮頸部、結腸、子宮内膜、食道、胆嚢、消化管、生殖器、尿生殖路、頭部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、筋肉組織、頸部、口腔または鼻粘膜、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、小腸、大腸、胃、精巣、または甲状腺のがんである。他の態様において、疾患または障害は微生物感染症である。他の態様において、疾患または障害は自己免疫疾患である。他の態様において、疾患または障害は炎症と関連している。他の態様において、疾患または障害は糖尿病である。他の態様において、疾患または障害は神経学的障害である。

【００２９】

いくつかの態様において、方法は、第２の療法を施す段階をさらに含む。いくつかの態様において、患者は哺乳動物である。いくつかの態様において、患者はヒトである。他の態様において、患者はマウス、ラット、イヌ、またはサルである。いくつかの態様において、化合物、薬物コンジュゲート、または組成物を１回投与する。他の態様において、化合物、薬物コンジュゲート、または組成物を２回以上投与する。

【００３０】

なおさらに別の局面において、本開示は、疾患または障害の処置用の医薬の調製における本化合物、薬物コンジュゲート、または薬学的組成物の使用を提供する。いくつかの局面において、本開示はまた、医薬の調製における使用のための組成物、化合物、または薬物コンジュゲートを提供し得る。

【００３１】

用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」（および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」等の含むの任意の形態）、「有する（ｈａｖｅ）」（および「有する（ｈａｓ）」および「有すること（ｈａｖｉｎｇ）」等の有するの任意の形態）、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎ）」（および「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｓ）」および「含有すること（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」等の含有するの任意の形態）、ならびに「包含する（ｉｎｃｌｕｄｅ）」（および「包含する（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」および「包含すること（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」等の包含するの任意の形態）は、オープンエンドの連結動詞である。結果として、１つまたは複数の記載された工程または要素を「含む」、「有する」、「含有する」、または「包含する」方法、組成物、キット、またはシステムは、それらの記載の工程または要素を有するが、それらの工程または要

素のみを有することに限定されず；それは、記載されていない要素または工程を有してもよい（即ち、カバーしてもよい）。同様に、1つまたは複数の記載された特徴を「含む」、「有する」、「含有する」、または「包含する」方法、組成物、キット、またはシステムの要素は、それらの特徴を有するが、それらの特徴のみを有することに限定されず；それは、記載されていない特徴を有してもよい。

【００３２】

本方法、組成物、キット、およびシステムのいずれかの任意の態様は、記載された工程および／または特徴を含む／包含する／含有する／有するのではなく、記載された工程および／または特徴からなってもよくまたはそれらから本質的になってもよい。従って、請求項のいずれにおいても、用語「からなる」または「から本質的になる」を、そうでなければオープンエンドの連結動詞を使用していたものから所定の請求項の範囲を変更するために、上記に記載のオープンエンドの連結動詞のいずれかの代わりに用いてもよい。

【００３３】

特許請求の範囲における用語「または」の使用は、本開示は選択肢のみならびに「および／または」を指す定義をサポートしているが、選択肢のみを指すことが明確に示されない限りまたは選択肢が相互に排他的でない限り、「および／または」を意味するために用いられる。

【００３４】

本開示の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、詳細な説明および具体例は、本開示の具体的な態様を示しているが、例示のためのみに与えられていると理解されるべきであり、何故ならば、本開示の精神および範囲内における様々な変更および改変がこの詳細な説明から当業者に明らかになるであろうためである。特定の化合物がある特定の一般式に属するという理由だけで、それが別の一般式にも属することはできないという意味ではないことに注意されたい。

【図面の簡単な説明】

【００３５】

以下の図面は本明細書の一部を形成し、本開示のある局面をさらに実証するために含まれる。本開示は、詳細な説明と組み合わせてこれらの図面の1つまたは複数を参照することによってよりよく理解され得る。

【図１】図1A～1C：切断可能ペプチドリンカーの構造および安定性プロファイル。(図1A)VCitベースのADCリンカー。VCitリンカーは、細胞外カルボキシルエステラーゼCes1cに対する感受性に起因して、マウス循環中で不安定である。VCitリンカーはヒト好中球エラスターゼ媒介分解に対しても不安定である。この不安定性は、しばしば早期ペイロード放出を引き起こし、前臨床齧歯動物モデルにおける有効性の低下や、ヒトにおける好中球減少症および肝毒性を含む安全性の懸念につながる。(図1B)EVCitベースのADCリンカー。以前に開発されたEVCitリンカーは、ヒトおよびマウス血漿中で安定である。しかし、このリンカーは好中球エラスターゼ媒介分解に耐えることができず、VCitリンカーの場合と同じ安全性の懸念が生じる。(図1C)EGCitベースのADCリンカー。本研究は、EGCitリンカーが、循環中の分解、およびヒト好中球プロテアーゼによって媒介される切断に抵抗すると同時に、細胞内切断時にトレースレス様式でペイロードを放出できることを実証している。

【図２－１】図2A～2E：P2でのグリシンおよびP3でのグルタミン酸の組み込みは望ましくない分解に対して高い耐性を提供する。(図2A)ヒト好中球エラスターゼの存在下での切断部位のESI-MSベースのペプチドマッピング。バリンとシトルリンとの間のアミド結合の切断が、VCit(1)およびEVCit(2)リンカー内で観察された。(図2B)EGCit(3a)、EACit(3b)、ELCit(3c)、EICit(3d)、EV(Me)Cit(3e)、またはGCit(3f)を含有する小分子P2プローブの構造。ピレン基を疎水性ADCペイロードのサロゲートとして使用した。(図2C～2E)37℃での、ヒト好中球エラスターゼの存在下での(図2C)、無希釈BALB/cマウス血漿(図2F)、またはヒト血漿(図2E)中のプローブ1、2、および3a～fの安定性。(1)薄紫色の菱形；(2)緑色の三角形；(3a)マゼンタ色の正方形；(3b)黒色のオー

プンな円；(3c)シアン色のアスタリスク；(3d)橙色のオープンな三角形；(3e)紫色の逆三角形；(3f)薄緑色のオープンな菱形。すべてのアッセイを技術的デュプリケートで少なくとも3回実施し、レプリケートからの代表的なデータを示す(n = 2)。データは平均値±SEMとして表示される。PABC、p-アミノベンジルオキシカルボニル。

【図２－２】図2-1の説明を参照のこと。

【図３－１】図3A～3J：EGCitリンカーは、ADC親水性を、および効率的な細胞内ペイロード放出で細胞殺滅効力を増加させる。(図3A)MTGase媒介分岐リンカーコンジュゲーションおよび続いての歪み促進型アジド-アルキン付加環化によるADC(4a～e)の構築(黄色の火花：MMAE)。(図3B)EGCit ADC 4cのデコンボリューションESI-質量スペクトル。アスタリスク(*)はESI-MS分析で検出されたフラグメントイオンを示す。(図3C)生理学的条件(リン酸緩衝食塩水, pH 7.4)下での5つのHICトレース(VCit ADC 4a：薄紫色；EVCit ADC 4b：緑色；EGCit ADC 4c：マゼンタ色；EV(N-Me)Cit ADC 4d：紫色；GCit ADC 4e：薄緑色)のオーバーレイ。(図3D～3I)乳がん細胞株KPL-4(図3D)、SK-BR-3(図3E)、BT-474(図3F)、JIMT-1(図3G)、MDA-MB-453(図3H)、およびMDA-MB-231(図3I)における細胞殺滅効力。非コンジュゲート化N297A抗-HER2 mAb(黒色の円)、VCit ADC 4a(薄紫色の菱形)、EVCit ADC 4b(緑色の三角形)、EGCit ADC 4c(マゼンタ色の正方形)、EV(N-Me)Cit 4d(紫色の逆三角形)、GCit ADC 4e(薄緑色のオープンな菱形)、非切断可能ADC 4f(シアン色のオープンな円)、および非ターゲティングEGCit ADC 5 (アイソタイプ対照、点線の曲線を伴う黒色のオープンな長方形)を試験した。(図3J)37℃で24時間インキュベーションした後、KPL-4細胞におけるADC 4a～cから放出された遊離MMAEのESI-MSベースの定量化。すべてのアッセイをクアドルプリケート(図3D～3I)またはトリプリケート(図3J)で実施した。データは平均値±SEMとして表示される。統計解析のために、ダネット事後検定を伴う一元配置分散分析を使用した(比較対照：EGCit ADC 4c)。BCN、ビシクロ[6.1.0]ノニン；DAR、薬物抗体比；MMAE、モノメチルアウリスタチンE；MTGase、微生物トランスグルタミナーゼ；PEG、ポリエチレングリコール。

【図３－２】図3-1の説明を参照のこと。

【図４－１】図4A～4I：EGCit ADCは血漿中で安定しており、骨髄由来のヒト分化中好中球を容認する。(図4A～4C)37℃での無希釈マウス血漿(図4A)、カニクイザル血漿(図4B)、およびヒト血漿中の安定性。VCit ADC 4a(薄紫色の菱形)、EVCit ADC 4b(緑色の三角形)、およびEGCit ADC 4c(マゼンタ色の正方形)を試験した。(図4D)37℃で24時間ヒト好中球エラスターゼと共にインキュベーションした後のADC 4b、cのESI-MSトレース。EGCit ADC 4cは切断を受けず、一方、VCit ADC 4bはリンカー分解を受け、ペイロードの一部を失った。(図4E)好中球へのヒト骨髄HSPCの分化および続いてのADC 4b、cでの処理についての研究スケジュール。3日間の増殖後(0日目)、HSPCを7日間成長因子で処理し、CD15+およびCD66b+の顆粒球/好中球に分化させた。(図4F～4G)分化前(0日目、図4F)および分化後(7日目、図4G)のフローサイトメトリー。(図4H～4I)ビヒクル対照のものと比べてのヒト好中球の集団(図4H)および全造血細胞の生存率(図4I)に対するADC(ビヒクル、暗灰色；VCit ADC 4a、薄紫色；EGCit ADC 4c、マゼンタ色)の影響(n = 3)。すべてのアッセイをトリプリケートで実施した。データは平均値±SEMとして表示される。統計解析のために、ダネット事後検定を伴う一元配置分散分析を使用した(比較対照：EGCit ADC 4c)。HSPC、造血幹細胞および前駆細胞。

【図４－２】図4-1の説明を参照のこと。

【図４－３】図4-1の説明を参照のこと。

【図５】図5A～5D：EGCitリンカーはADCの抗原非依存性肝毒性を最小限に抑える可能性を有する。(図5D～5D)雌性CD-1（登録商標）マウスへのADC注射の5日後に測定された血液化学パラメータ(ALT(図5A)、AST(図5B)、ALKP(図5C)、およびBUN(図5D))。マウスに、単回用量のビヒクル対照(n = 4)、EGCit ADC 4c(マゼンタ色の正方形, n = 4)、ENHERTU（登録商標）(紫色の逆三角形, n = 3)、またはKADCYLA（登録商

標）(薄紫色の正方形, n = 3)を80 mg kg^{-1}で注射した。データは平均値(バー)±SEMとして表示される。統計解析のために、ウェルチのt検定(両側、対応のない、不均等分散)を用いた。多重比較におけるファミリーワイズエラー率を制御するために、粗P値をホルム-ボンフェローニ法によって調整した。ALKP、アルカリホスファターゼ；ALT、アラニントランスアミナーゼ；AST、アスパラギン酸トランスアミナーゼ；BUN、血中尿素窒素。

【図６－１】図6A～6F：EGCit ADCは、従来のADCと比較して、様々な異種移植モデルにおいて改善された抗腫瘍効果を発揮する。(図6A～6D)ヒト乳がんの同所性異種移植マウスモデルにおける抗腫瘍活性(図6A、6C)および生存利益(図6B、6D)。KPL-4モデル(図6A～6B)：単回用量のビヒクル対照(黒色の円)、KADCYLA（登録商標）(薄紫色の正方形)、ENHERTU（登録商標）(紫色の逆三角形)、EVCit-MMAE ADC 4b(緑色の三角形)、EGCit-MMAE ADC 4c(マゼンタ色の正方形)またはEGCit-DuoDM ADC 6(シアン色の円)を、約100 mm^{3}の平均腫瘍体積で、腫瘍担持雌性NSGマウスへ1 mg kg^{-1}で静脈内投与した(n = 5)。JIMT-1/MDA-MB-231 4:1混合モデル(図6C～6D)：移植の8日後に(黒色矢印で示される)、雌性NU/Jマウスに単回用量のENHERTU（登録商標）(3 mg kg^{-1}、紫色の逆三角形、n = 5)またはEGCit-MMAE/F DAR 4+2デュアルドラッグADC 7a(1 mg kg^{-1}、マゼンタ色のオープンな正方形、n = 6)を静脈内投与した。注：ここに示したビヒクル対照(点線の曲線を伴う黒色の円、n = 4)およびEVCitデュアルドラッグADC 7b(1 mg kg^{-1}、点線の曲線を伴う緑色のオープンな三角形、n = 5)の腫瘍体積および生存曲線データは、以前に作成された。データは平均値(バー)±SEMとして表示される。(図6E～6F)U87ΔEGFR-luc同所性異種移植モデルにおける研究スケジュール(図6E)および処置後の生存曲線(図6F)。U87ΔEGFR-luc細胞を雄性および雌性NSGマウスに頭蓋内移植した。移植の5日後に、マウスに単回用量のビヒクル対照、抗-EGFRvIII VCit-MMAE ADC(8a、5 mg kg^{-1}、薄紫色)、または抗-EGFRvIII EGCit-MMAE ADC(8b、5 mg kg^{-1}、マゼンタ色)を静脈内投与した。ビヒクルおよび8aについてn = 6；8bについてn = 7。死亡が確認されたかまたは完全寛解を達成した動物以外のすべての動物を、事前に定義された人道的エンドポイントで殺し、死亡としてカウントした。腫瘍体積データの統計解析のために、ウェルチt検定(両側、対応のない、不均等分散)を用いた。Kaplan-Meier生存曲線統計値を、ログランク(マンテル-コックス)検定で分析した。多重比較におけるファミリーワイズエラー率を制御するために、粗P値をホルム-ボンフェローニ法によって調整した。DuoDM、デュオカルマイシンDM。

【図６－２】図6-1の説明を参照のこと。

【図７】図7A～7B：37℃でのヒト好中球エラスターゼ(図7A)の存在下でのまたは無希釈BALB/cマウス血漿(図7B)中でのプローブS1a～dの安定性。(S1a)緑色のオープンな三角形；(S1b)シアン色のオープンな正方形；(S1c)紫色のアスタリスク；(S1d)黒色のクロス。すべてのアッセイをデュプリケートで実施した。データは平均値±SEMとして表示される。

【図８】図8A～8C：PBS(pH 7.4)中37℃での28日間インキュベーション前後のADC 4a、c、dのSEC分析。VCit ADC 4a(図8A)、EGCit ADC 4c(図8B)、およびEV(N-Me)Cit ADC 4d(図8C)。

【図９Ａ】図9A～9D：分化した造血細胞におけるゲーティング戦略およびCD15/CD66b発現。(図9A)ゲーティング戦略。散乱、単一細胞選択、およびCD15/CD66b陰性領域を、ビヒクル対照群からの未染色細胞を使用して設定した。CD15-APCおよび/またはCD66b-FITCで標識されたULTRACOMP EBEADS（商標）Compensation Beads (Invitrogen)をまた、正確な蛍光シグナルを得るための電圧およびゲーティングパラメータを設定するために使用した。アイソタイプ対照IgG-APCおよび-FITC処理細胞を使用して、CD15-APCおよびCD66b-FITC抗体の特異性を確認した。同じゲーティング戦略を、この図中の(図9B～9D)に示したフローサイトメトリーにも用いた。(図9B～9D)ビヒクル対照(図9B)、200 nM EVCit-MMAE ADC 4b(図9C)、および200 nM EGCit

-MMAE ADC 4c(図9D)での7日間処理後の分化した造血細胞の代表的な2Dヒストグラム。すべての実験をトリプリケートで実施した。データは、LSR IIフローサイトメーター(BD Biosciences)およびDiva取得ソフトウェア(バージョン8.0.1, BD Biosciences)を使用して取得し、FlowJo解析ソフトウェア(v10.8.1, FlowJo, LLC)を使用して解析した。

【図９Ｂ】図9Aの説明を参照のこと。

【図９Ｃ】図9Aの説明を参照のこと。

【図９Ｄ】図9Aの説明を参照のこと。

【図１０】図10A～10D：忍容性および血液分析。(図10A)雌性CD-1（登録商標）マウスにビヒクル対照(n = 4)、KADCYLA（登録商標）(n = 6)、ENHERTU（登録商標）(n = 7)、またはEGCit ADC 4c(n = 7)の単回用量(80 mg kg^{-1})を投与した後の体重変化。5日間のモニタリング中に急性症状を示したマウスや、事前に定義された人道的エンドポイントに到達したマウスはなかった。(図10B～10D)ビヒクル対照(n = 4)、EGCit ADC 4c(n = 4)、ENHERTU（登録商標）(n = 3)、またはKADCYLA（登録商標）(n = 3)の単回用量(80 mg kg^{-1})の注射後5日の赤血球(RBC、図10B)、血小板(PLT、図10C)、および好中球(NEUT、図10D)の数。点線(高および低)は、健康なCD-1（登録商標）マウスにおける各パラメータの95%信頼区間を表す(Charles River Laboratoriesからのデータ)。データは平均値(バー)±SEMとして表示される。

【図１１】図11A～11D：追加のインビトロ細胞傷害性データ。(図11A～11B)KPL-4(図11A)およびJIMT-1(図11B)における抗-HER2 EGCit-DuoDM ADC(DAR 4、6、シアン色の円)および抗-HER2 EGCit-MMAE/Fデュアルドラッグ ADC(DAR 4+2、7a、マゼンタ色のオープンな正方形)の細胞傷害性。(図11C)U87ΔEGFR-lucにおける抗-EGFRvIII VCit-MMAE ADC (DAR 4、8a、薄紫色の三角形)および抗-EGFRvIII EGCit-MMAE ADC(DAR 4、8b、マゼンタ色の正方形)の細胞傷害性。(図11D)U87ΔEGFR-lucにおける抗-EGFRvIII EGCit-PABC-DuoDM ADC(DAR 4、S21a、橙色の正方形)および抗-EGFRvIII EGCit-PABQ-DuoDM ADC(DAR 4、S21b、紫色の菱形)の細胞傷害性。濃度(nM)は、各DARに対して正規化せずに抗体用量に基づく。すべてのアッセイをクアドルプリケートで実施した。データは平均値+/-SEMとして表示される(6および7aについてn = 4；8a、bおよびS21a、bについてn = 3)。

【図１２】図12A～12E：様々な異種移植モデルにおける体重変化および抗腫瘍活性。(図12A～12B)1 mg kg^{-1}での各ADCによるKPL-4腫瘍担持マウスの処置中の体重変化(図12A)および腫瘍体積変化(図12B)。約100 mm^3の腫瘍体積で、マウスに単回用量のビヒクル対照(黒色の円)、KADCYLA（登録商標）(薄紫色の正方形)、ENHERTU（登録商標）(紫色の逆三角形)、EVCit-MMAE ADC 4b(緑色の三角形)、EGCit-MMAE ADC 4c(マゼンタ色の正方形)またはEGCit-DuoDM ADC 6(シアン色の円)を静脈内注射した。(図12C～12D)JIMT-1/MDA-MB-231混合腫瘍担持マウスの処置中の体重変化(図12C)および腫瘍体積変化(図12D)。マウスに単回用量のENHERTU（登録商標）(3 mg kg^{-1}、紫色の逆三角形、n = 5)またはEGCit-MMAE/F DAR 4+2デュアルドラッグADC 7a(1 mg kg^{-1}、マゼンタ色のオープンな正方形、n = 6)を静脈内注射した。注：ここに示したビヒクル対照(点線の曲線を伴う黒色の円、n = 4)およびEVCitデュアルドラッグADC 7b(1 mg kg^{-1}、点線の曲線を伴う緑色のオープンな三角形、n = 5)の腫瘍体積および生存曲線データは、以前に作成された。e 5 mg kg^{-1}での各ADCによる同所性U87ΔEGFR-luc腫瘍担持マウスの処置中の体重変化。マウスに単回用量のビヒクル対照、抗-EGFRvIII VCit-MMAE ADC 8a(薄紫色)、または抗-EGFRvIII EGCit-MMAE ADC 8b(マゼンタ色)を静脈内投与した。ビヒクルおよび8aについてn = 6；8bについてn = 7。データは平均値+/-SEMとして表示される。

【図１３－１】ピレンプローブの合成。試薬および条件：(a) Fmoc-シトルリン, DIPEA, DMF, 室温, 2時間；(b) p-アミノベンジルアルコール, EEDQ, DCM/MeOH = 4:1, 室温, 一晩；(c)炭酸ビス(4-ニトロフェニル), DMAP, DMF, 室温, 2時間；(d)20% TFA/DCM, 室温, 40分間（S3aについて）または1N-HCl/ACN, 室温, 1～3時間（S3

b～eおよびS3g、hについて）；(e)サルコシン-ピレン，DMAP，DIPEA，DMF，37℃，4時間。
【図１３－２】図13-1の説明を参照のこと。
【図１３－３】図13-1の説明を参照のこと。
【図１４】BCN-MMAEモジュール(a～c)の合成。試薬および条件：(a)p-アミノベンジルアルコール，EEDQ，DCM/MeOH = 4:1，室温，一晩；(b)炭酸ビス(4-ニトロフェニル)，DMAP，DMF，室温，2時間；(c)20% TFA/DCM，室温，40分間（S5aおよびS5bについて）；(d)MMAE，HOAt，DIPEA，DMF，37℃，一晩；(e)50%ジエチルアミン/DMF，室温，1時間；(f)BCN-NHS，DIPEA，DMF，室温，3時間。
【図１５】BCN-EVCit-MMAEモジュールS8の合成。試薬および条件：(a)20%TFA/DCM，室温，1時間；(b)50%ジエチルアミン/DMF，室温，1時間；(c)BCN-NHS，DIPEA，DMF，室温，一晩。
【図１６】非切断可能-MMAEモジュールS10の合成。試薬および条件：(a)Boc-peg4-酸，HATU，DIPEA，DMF，室温，1時間；(b)50%TFA/DCM，室温，30分間；(c)BCN-NHS，DIPEA，DMF，室温，30分間。
【図１７】TCO-EGCit-MMAFモジュールS12の合成。試薬および条件：(a)20%TFA/DCM，室温，50分間；(b)MMAF，HOAt，DIPEA，DMF，37℃，一晩；(c)50%ジエチルアミン/DMF，室温，30分間；(d)TCO-NHS，DIPEA，DMF，室温，3.5時間。
【図１８】BCN-DuoDMモジュール(S15)の合成。試薬および条件：(a)クロロギ酸4-ニトロフェニル，DIPEA，ACN，室温，30分間；(b)メチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバミン酸t-ブチル，室温，15分間；(c)20%TFA/DCM，室温，50分間（S5aについて），50%TFA/DCM，0℃，30分間（S13について）；(d)Boc脱保護S11，DIPEA，DMF，室温，2時間；(e)50%ジエチルアミン/DMF，室温，30分間；(f)BCN-NHS，DIPEA，DMF，室温，1時間。
【図１９】BCN-DuoDM-グルクロニドモジュール(S20)の合成。試薬および条件：(a)BF_3・Et_2O，トリクロロアセトイミド酸メチル-(2,3,4-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル，DCM，MS(4Å)，-20℃，2時間、次いでBF_3・Et_2O，室温，2時間；(b)5-(2-ジメチルアミノエトキシ)インドール-2-カルボン酸，EDC・HCl，DMF，室温，1.5時間；(c)塩化チオニル，DCM，DMF，0℃，2.5時間；(d)S17，DIPEA，NaI，DMF，室温，一晩；(e)20%TFA/DCM，室温，1時間；(f)LiOH・H_2O，MeOH，室温，1時間；(g)BCN-NHS，DIPEA，DMF，室温，1.5時間。
【図２０】S3aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２１】S3bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２２】S3cのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２３】S3dのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２４】S3eのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２５】S3fのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２６】S3gのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２７】S3hのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２８】S3iのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図２９】S3jのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３０】3aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３１】3bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３２】3cのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３３】3dのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３４】3eのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３５】3fのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３６】S1aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３７】S1bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図３８】S1cのHPLCおよびESI-MSデータ。

【図３９】S1dのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４０】S5aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４１】S5bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４２】S5cのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４３】S6aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４４】S6bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４５】S6cのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４６】S7aのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４７】S7bのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４８】S7cのHPLCおよびESI-MSデータ。
【図４９】S8のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５０】S9のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５１】S10のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５２】S11のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５３】S12のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５４】S13のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５５】S14のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５６】S15のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５７】S16のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５８】S17のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図５９】S18のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図６０】S19のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図６１】S20のHPLCおよびESI-MSデータ。
【図６２－１】図62A～62F：VCit ADC 4a(図62A)、EVCit ADC 4b(図62B)、EV(N-Me)Cit 4d(図62C)、GCit ADC 4e(図52D)、非切断可能ADC 4f(図62E)、アイソタイプ対照EGCit ADC 5(図62F)のESI-質量スペクトル。アスタリスク(*)はESI-MS分析で検出されたフラグメントイオンを示す。
【図６２－２】図62-1の説明を参照のこと。
【図６３】図63A～63B抗-HER2 EGCit DuoDM ADC 6(図63A)および抗-HER2 EGCit MMAE/Fデュアルドラッグ ADC 7a(図63B)のESI-質量スペクトル。アスタリスク(*)はESI-MS分析で検出されたフラグメントイオンを示す。
【図６４－１】図64A～64Fアグリコシル化N297A抗-EGFRvIII mAb(図64A)、mAb-リンカーコンジュゲート(図64B)、抗-EGFRvIII VCit MMAE ADC 8a(図64C)、抗-EGFRvIII EGCit MMAE ADC 8b(図64D)、抗-EGFRvIII EGCit PABC-DuoDM ADC S21a(図64E)、および抗-EGFRvIII EGCit PABQ-DuoDM ADC S21b(図64F)のESI-質量スペクトル。アスタリスク(*)はESI-MS分析で検出されたフラグメントイオンを示す。
【図６４－２】図64-1の説明を参照のこと。
【発明を実施するための形態】
【００３６】
例示的な態様の説明
以前の研究は、グルタミン酸-バリン-シトルリン(EVCit)トリペプチドリンカーがヒトおよびマウス血漿中で安定であることを示した。しかし、VCitリンカーおよび他の類似のバリンベースのリンカーの場合と同様に、EVCitリンカーは、ヒト好中球エラスターゼ媒介分解に対して感受性であり、分化中の好中球の集団を抑制することが示された(図1B)(WO2018218004；参照によりその全体が本明細書に組み入れられる)。したがって、ある態様において、本開示は、グルタミン酸-グリシン-シトルリン(EGCit)トリペプチドリンカーを提供する。バリンを小さなグリシン残基で置き換えることは、細胞内切断時に効果的なペイロード放出を確実にするためにバリンなどの嵩高いアミノ酸が必要であるというこの分野の一般的な信念に反するユニークな化学修飾である。これらのリンカーは

、ADC治療有効性を損なうことなく、リンカー不安定性によって引き起こされる臨床的問題(例えば、肝毒性、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、および汎血球減少症)を解決または軽減することができる。

【００３７】

本化学リンカーを含む、標的療法用などの、薬物コンジュゲートを本明細書にさらに提供する。薬物コンジュゲートは抗体薬物コンジュゲートであってもよい。本化学リンカーは、有意に改善された循環安定性、齧歯動物および霊長動物の両方の血漿における長期安定性、好中球エラスターゼによって媒介される分解に対する耐性を提供し、かつ標的細胞中へのインターナリゼーション時のトレースレス薬物放出を可能にする、グルタミン酸-グリシン-シトルリン(EGCit)トリペプチド配列を含有する。また、HER2またはEGFRを標的とするEGCitベースのADCは、VCitベースのADCである、KADCYLA（登録商標）(T-DM1)およびENHERTU（登録商標）(DS-8201)を含む、従来のADCと比較して、ヒト乳がんおよび膠芽腫のマウスモデルにおいて有意に改善された治療有効性および安全性プロファイルを示すことも実証された。特に、EGCitベースのADCは、80 mg kg^{-1}で健康なマウスにおいて識別可能な肝毒性を示さなかった。これらの知見は、EGCitリンカー技術が前臨床試験からヒト評価への円滑な移行を保証するだけでなく、ADCを含む標的薬物送達システムの治療濃度域を大幅に広げるための広範囲に適用可能な解決策を提供することを示した。EGCitリンカーおよび類似の化学組成を有する他のリンカーは、がん治療ならびに他の疾患の治療のための真に効果的かつ安全なADCおよび他の薬物送達システムを作製するための一般的なアプローチを提供することができる。EGCitリンカーは、特定の抗体構造や薬物に依存せず、したがって、この技術はあらゆるタイプのADCの構築に使用することができる。さらに、EGCitリンカーはVCitリンカーよりも親水性が高く、これはタンパク質凝集のリスクを軽減し得る。したがって、本リンカーは、がんおよび他の疾患を処置するための、新しく、有効で、かつ安全なADCにつながり得る。

【００３８】

1つまたは複数の治療用化合物の組み込みを可能にする本リンカーを用いて、ADCなどの薬物コンジュゲートを調製する方法を本明細書にさらに提供する。MTGaseを用いることで、抗体は、ペンダントジアジド官能性またはアジド-テトラジンヘテロ二官能性から構成されたアミンとカップリングさせることができる。アジドおよびテトラジン部分は、次いで、化学ペイロードを組み込むために付加環化によってさらに官能化することができる。

【００３９】

I．薬物コンジュゲートによる治療剤の送達

A．治療剤

本開示のリンカーへコンジュゲートするための反応性パートナーとして、任意の多くの薬物が使用に適しているか、または使用に適している状態となるように修飾することができる。薬物の例としては、小分子、ペプチド薬物、オリゴヌクレオチド、抗体、およびそれらの断片が挙げられる。したがって、本開示は、薬物-抗体コンジュゲートを提供する。

【００４０】

本明細書で使用される「小分子薬物」とは、関心対象の薬学的活性を示し、かつ、一般に分子量が800Da以下、または2000Da以下であるが、最大5kDaの分子を包含することができ、また10kDaもの大きさであり得る、化合物、例えば、有機化合物を指す。無機小分子とは炭素原子を含まない分子を指し、有機小分子とは少なくとも1つの炭素原子を含む化合物を指す。

【００４１】

本明細書で使用される「ペプチド薬物」は、アミノ酸含有高分子化合物を指し、天然に存在するおよび非天然に存在するペプチド、オリゴペプチド、環状ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質、ならびにペプチド模倣物を包含することを意味する。ペプチド薬物は、化学合成によって得られるか、または遺伝的にコードされた供給源(例えば、組換

え供給源)から製造され得る。ペプチド薬物は分子量に幅があり得、分子量は200Daから10kDaまたはそれ以上であり得る。

【００４２】

本明細書で使用される「オリゴヌクレオチド」は、疾患または障害などの状態を処置するために使用され得る、mRNA、siRNA、または他のポリヌクレオチド剤などの1つまたは複数の核酸塩基を含む治療剤を指す。これらのオリゴヌクレオチドは、天然に存在するものであってもよく、合成的に調製されてもよい。これらのオリゴヌクレオチドは、siRNA、miRNA、tRNA、pri-miRNA、メッセンジャーRNA(mRNA)、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート(CRISPR)関連核酸、シングルガイドRNA(sgRNA)、CRISPR-RNA(crRNA)、トランス活性化crRNA(tracrRNA)、プラスミドDNA(pDNA)、トランスファーRNA(tRNA)、アンチセンスオリゴヌクレオチド(ASO)、ガイドRNA、二本鎖DNA(dsDNA)、一本鎖DNA(ssDNA)、一本鎖RNA(ssRNA)、および二本鎖RNA(dsRNA)であり得る。これらの核酸は、インビボで分解されるその能力を低下させるために化学的に修飾されてもよい。

【００４３】

本開示の化合物から構築されたADCなどの薬物コンジュゲートを使用して、1つまたは薬物を送達することができることが企図される。いくつかの態様において、薬物はがん化学療法剤である。例えば、ポリペプチドが腫瘍細胞に対して特異性を有する抗体(またはその断片)である場合、抗体は、修飾アミノ酸を含むように本明細書に記載されるように修飾され得、これは、その後、がん化学療法剤へコンジュゲートされ得る。がん化学療法剤は、がん細胞の増殖を低減する非ペプチド(すなわち非タンパク質性)化合物を含み、細胞毒性剤および細胞増殖抑制剤を包含する。化学療法剤の非限定的な例としては、アルキル化剤、ニトロソウレア、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、植物(ビンカ)アルカロイド、およびステロイドホルモンが挙げられる。

【００４４】

好適ながん化学療法剤としては、ドラスタチンおよびその活性類似体および誘導体；ならびにアウリスタチンおよびその活性類似体および誘導体が挙げられる。例えば、WO 96/33212、WO 96/14856、およびU.S. 6,323,315を参照されたい。例えば、ドラスタチン10またはアウリスタチンPEは、本開示の抗体-薬物コンジュゲートに含まれ得る。また、好適ながん化学療法剤としては、メイタンシノイドおよびその活性類似体および誘導体(例えば、EP 1,391,213；およびLiu et al. 1996を参照されたい)；ならびにデュオカルマイシンおよびその活性類似体および誘導体(例えば、合成類似体KW-2189およびCBI-TMIを含む)が挙げられる。

【００４５】

細胞増殖を低減するように作用する作用物質は、当技術分野において公知であり、広く使用されている。そのような作用物質としては、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、およびトリアゼンが挙げられ、これらに限定されないが、メクロレタミン、シクロホスファミド(Cytoxan（商標）)、メルファラン(L-サルコリシン)、カルムスチン(BCNU)、ロムスチン(CCNU)、セムスチン(メチル-CCNU)、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、ダカルバジン、およびテモゾロミドが含まれる。

【００４６】

代謝拮抗剤としては、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤が挙げられ、これらに限定されないが、シタラビン、(CYTOSAR-U)、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル(5-FU)、フロキシウリジン(FudR)、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン(6-MP)、ペントスタチン、5-フルオロウラシル(5-FU)、メトトレキサート、10-プロパルギル-5,8-ジデアザホレート(PDDF、CB3717)、5,8-ジデアザテトラヒドロ葉酸(DDATHF)、ロイコボリン、フルダラビンホスフェー

ト、ペントスタチン、およびゲムシタビンが含まれる。

【００４７】

好適な天然産物およびそれらの誘導体(例えば、ビンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカイン、およびエピポドフィロトキシン)としては、これらに限定されないが、Ara-C、パクリタキセル(Taxol（登録商標）)、ドセタキセル(Taxotere（登録商標）)、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン；ブレキナー；アルカロイド、例えばビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなど；ポドフィロトキシン、例えばエトポシド、テニポシドなど；抗生物質、例えばアントラサイクリン、ダウノルビシン塩酸塩(ダウノマイシン、ルビドマイシン、セルビジン)、イダルビシン、ドキソルビシン、エピルビシンおよびモルホリノ誘導体など；フェノキシゾンビスシクロペプチド、例えばダクチノマイシン；塩基性グリコペプチド；例えばブレオマイシン；アントラキノングリコシド、例えばプリカマイシン(ミトラマイシン)；アントラセンジオン、例えばミトキサントロン；アジリノピロロインドレジオン、例えばマイトマイシン；大環状免疫抑制剤、例えばシクロスポリン、FK-506(タクロリムス、プログラフ)、ラパマイシンなどが挙げられる。

【００４８】

他の抗増殖性細胞傷害性薬剤は、ナベルベン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフメ（reloxafme）、シクロホスファミド、イホスアミド（ifosamide）、およびドロロキサフメ（droloxafme）である

【００４９】

抗増殖活性を有する微小管影響剤もまた使用に好適であり、これらに限定されないが、アロコルヒチン(NSC 406042)、ハリコンドリンB(NSC 609395)、コルヒチン(NSC 757)、コルヒチン誘導体(例えばNSC 33410)、ドルスタチン10(dolstatin 10)(NSC 376128)、メイタンシン(NSC 153858)、リゾキシン(NSC 332598)、パクリタキセル(Taxol（登録商標）)、タキソール（登録商標）誘導体、ドセタキセル(Taxotere（登録商標）)、チオコルヒチン(NSC 361792)、トリチルシステリン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、天然および合成エポチロンが挙げられ、これらに限定されないが、エポチロンA、エポチロンB、ディスコデルモライド；エストラムスチン、ノコダゾールなどが含まれる。

【００５０】

使用に好適なホルモン調節剤およびステロイド(合成類似体を含む)としては、これらに限定されないが、アドレノコルチコステロイド、例えばプレドニゾン、デキサメタゾンなど；エストロゲンおよびプレゲスチン、例えばヒドロキシプロゲステロンカプロエート、メドロキシプロゲステロンアセテート、メゲストロールアセテート、エストラジオール、クロミフェン、タモキシフェンなど；ならびに副腎皮質抑制剤、例えばアミノグルテチミド；17a-エチニルエストラジオール；ジエチルスチルベストロール、テストステロン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオネート、テストラクトン、メチルプレドニゾロン、メチル-テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロンアセテート、ロイプロリド、フルタミド(ドロゲニル)、トレミフェン(ファレストン)およびZoladex（登録商標）が挙げられる。エストロゲンは、増殖および分化を刺激し；したがって、エストロゲン受容体に結合する化合物は、この活性を遮断するために使用される。コルチコステロイドはT細胞増殖を阻害し得る。

【００５１】

他の好適な化学療法剤としては、金属錯体、例えばシスプラチン(cis-DDP)、カルボプラチンなど；尿素、例えばヒドロキシ尿素；およびヒドラジン、例えばN-メチルヒドラジン；エピドフィロトキシン；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；ロイコボリン；テガフールなどが挙げられる。関心対象の他の抗増殖剤としては、免疫抑制剤、例えば、ミコフェノール酸、サリドマイド、デスオキシスペルグアリン、アザスポリン、レフルノマイド、ミゾリビン、アザスピラン(SKF 105685)；Iressa（

登録商標）(ZD 1839、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルホリニル)プロポキシ)キナゾリン)などが挙げられる。トポイソメラーゼI阻害剤、例えばイリノテカン、トポテカン、SN-38、エキサテカン(デルクステカンの一部)および他の類似体　RNAポリメラーゼ阻害剤(IIおよびIII)、例えばα-アマニチン。

【００５２】

タキサンは使用に好適である。「タキサン」は、パクリタキセル、ならびに任意の活性タキサン誘導体またはプロドラッグを含む。「パクリタキセル」(本明細書では、例えばドセタキセル、TAXOL（商標）、TAXOTERE（商標）(ドセタキセルの製剤)、パクリタキセルの10-デスアセチル類似体、およびパクリタキセルの3'N-デスベンゾイル-3'N-t-ブトキシカルボニル類似体などの類似体、製剤および誘導体を含むように理解されるべきである)は、当業者に公知の技術を利用して容易に調製され得る(WO 94/07882、WO 94/07881、WO 94/07880、WO 94/07876、WO 93/23555、WO 93/10076；米国特許第5,294,637号；同第5,283,253号；同第5,279,949号；同第5,274,137号；同第5,202,448号；同第5,200,534号；同第5,229,529号；およびEP 590,267も参照されたい)か、または、例えばSigma Chemical Co., St. Louis, Mo.(タキサス・ブレビフォリア（Taxus brevifolia）からのT7402；またはタキサス・ヤナネンシス（Taxus yannanensis）からのT-1912)を含む様々な商業的供給源から入手可能である。

【００５３】

パクリタキセルは、パクリタキセルの一般的な化学的に入手可能な形態だけでなく、類似体および誘導体(例えば、上記のようにTaxotere（商標）ドセタキセル)ならびにパクリタキセル複合体(例えば、パクリタキセル-PEG、パクリタキセル-デキストラン、またはパクリタキセル-キシロース)も指すと理解されるべきである。

【００５４】

「タキサン」という用語には、親水性誘導体および疎水性誘導体の両方を含む、様々な公知の誘導体も含まれる。タキサン誘導体としては、これらに限定されないが、国際特許出願第WO 99/18113号に記載のガラクトースおよびマンノース誘導体；WO 99/14209に記載のピペラジノおよび他の誘導体；WO 99/09021、WO 98/22451、および米国特許第5,869,680号に記載のタキサン誘導体；WO 98/28288に記載の6-チオ誘導体；米国特許第5,821,263号に記載のスルフェンアミド誘導体；ならびに米国特許第5,415,869号に記載のタキソール誘導体が挙げられる。それは、さらに、これらに限定されないが、WO 98/58927；WO 98/13059；および米国特許第5,824,701号に記載のものを含むパクリタキセルのプロドラッグを含む。

【００５５】

使用に好適な生物学的応答修飾剤としては、これらに限定されないが、(1)チロシンキナーゼ(RTK)活性の阻害剤；(2)セリン/スレオニンキナーゼ活性の阻害剤；(3)腫瘍抗原に特異的に結合する抗体などの腫瘍関連抗原アンタゴニスト；(4)アポトーシス受容体アゴニスト；(5)インターロイキン-2；(6)IFN-α；(7)IFN-γ；(8)コロニー刺激因子；および(9)血管新生の阻害剤が挙げられる。

【００５６】

B．反応性パートナーを含むように薬物を修飾するための方法

ポリペプチドへコンジュゲートされる薬物は、ポリペプチドとの反応のための反応性パートナーを組み込むように修飾され得る。薬物が、ペプチド薬物である場合、反応性部分(例えば、アミノオキシまたはヒドラジドが、N末端領域、N末端、C末端領域、C末端に、またはペプチドに対して内部の位置に配置され得る。例えば、方法の一例は、アミノオキシ基を有するペプチド薬物を合成することを伴う。この例において、ペプチドは、Boc保護前駆体から合成される。ペプチドのアミノ基は、カルボン酸基およびオキシ-N-Boc基を含む化合物と反応し得る。例として、ペプチドのアミノ基は、3-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ)プロパン酸と反応する。カルボン酸基およびオキシ-N-保護基を含む化合物上の他の変化は、アルキレンリンカーおよびアルキレンリンカー上の置換基中に

異なる数の炭素を含み得る。ペプチドのアミノ基とカルボン酸基およびオキシ-N-保護基を含む化合物との間の反応は、標準ペプチド連結化学を通して生じる。使用され得るペプチド連結試薬の例としては、これらに限定されないが、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、DIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、ジ-p-トルオイルカルボジイミド、BDP（1-ベンゾトリアゾールジエチルホスフェート-1-シクロヘキシル-3-(2-モルフォリニルエチル)カルボジイミド）、EDC（1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩）、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、TFFH（テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート）、DPPA（ジフェニルホスホルアジデート）、BOP（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、HBTU（O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、TBTU（O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、TSTU（O-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）、HATU（(N-[(ジメチルアミノ)-1-H-1,2,3-トリアゾロ[4,5,6]-ピリジン-1-イルメチレン]--N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド）、BOP-C1（ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド）、PyBOP（(1-H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムテトラフルオロホスフェート）、BrOP（ブロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、DEPBT（3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン）、PyBrOP（ブロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）が挙げられる。非限定的な例として、HOBtおよびDICは、ペプチド連結試薬として使用され得る。

【００５７】

アミノオキシ官能性を曝露するための脱保護は、N保護基を含むペプチド上で行われる。N-オキシスクシンイミド基の脱保護は、例えば、環式アミノ基の標準脱保護条件に従って生じる。脱保護条件は、Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NYおよびHarrison et al.に見出され得る。特定の脱保護条件は、ヒドラジン試薬、アミノ試薬、または水素化ホウ素ナトリウムを含む。Boc保護基の脱保護はTFAで生じる。脱保護のための他の試薬としては、これらに限定されないが、ヒドラジン、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、およびメチルアミンが挙げられる。生成物および中間体は、HPLC精製などの従来の手段によって精製され得る。

【００５８】

当業者は、pHおよび立体障害(すなわち、関心対象の反応性パートナーと反応するためのアミノ酸残基の接触可能性)などの要因が重要であることを認識するであろう。最適なコンジュゲーション条件を提供するための修飾反応条件は、当業者の技能内に十分あり、当技術分野で慣例である。コンジュゲーションが、生細胞内または生細胞上に存在するポリペプチドで行われる場合、条件は、生理学的に適合性となるように選択される。例えば、pHは、反応を生じさせることを可能にするのに十分な時間の間、しかし細胞によって許容される期間内(例えば、約30分～1時間)、一時的に低下され得る。細胞表面上でポリペプチドの修飾を行うための生理学的条件は、細胞表面アジドを保有する細胞の修飾におけるケトン-アジド反応で使用されるものに類似し得る(例えば、U.S. 6,570,040を参照されたい)。

【００５９】

本明細書に開示される化合物またはコンジュゲートで反応性パートナーとして役立つ求核基を含むか、または含むように修飾されている小分子化合物はまた、本開示のポリペプチド-薬物コンジュゲート中の薬物としての使用が企図される。関心対象の化合物を合成するのに有用な化学的合成スキームおよび条件について、一般的な方法は、当技術分野で公知である(例えば、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience

, 2001；またはVogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照されたい)。

【００６０】

C．ペプチド薬物

いくつかの場合では、コンジュゲートは、共有結合したペプチドを含む。好適なペプチドとしては、これらには限定されないが、細胞傷害性ペプチド；血管原性ペプチド；血管新生阻害性ペプチド；B細胞を活性化するペプチド；T細胞を活性化するペプチド；抗ウイルス性ペプチド；ウイルス融合を阻害するペプチド；1つまたは複数のリンパ球集団の産生を高めるペプチド；抗菌性ペプチド；成長因子；成長ホルモン放出因子；血管作動性ペプチド；抗炎症性ペプチド；グルコース代謝を制御するペプチド；抗血栓性ペプチド；抗侵害受容性ペプチド；血管拡張性ペプチド；血小板凝集阻害剤；鎮痛剤などが挙げられる。

【００６１】

いくつかの態様において、ポリペプチドのアミノ酸残基または修飾アミノ酸残基と反応性の基を含むように、ペプチドを化学的に合成することができる。好適な合成ペプチドは、5アミノ酸～100アミノ酸、または100アミノ酸より長い長さを有し；例えば、好適なペプチドは、5アミノ酸(aa)～10aa、10aa～15aa、15aa～20aa、20aa～25aa、25aa～30aa、30aa～40aa、40aa～50aa、50aa～60aa、60aa～70aa、70aa～80aa、80aa～90aa、または90aa～100aaの長さを有する。

【００６２】

ある態様において、ペプチドを修飾して、求核剤含有部分（例えば、アミノオキシまたはヒドラジド部分）を含めることができ、例えば、fGly含有ポリペプチドと反応させて、ポリペプチドとペプチドとがそれぞれヒドラゾン結合またはオキシム結合によって連結されているコンジュゲートを得ることができる。ポリペプチドのアミノ酸残基または修飾アミノ酸残基と反応性の反応基を含む合成ペプチドなどの、ペプチドの合成方法の例が上述されている。

【００６３】

好適なペプチドとしては、これらには限定されないが、hLF-11(ラクトフェリンの11アミノ酸N末端断片)、抗菌性ペプチド；グラニュリシン、抗菌性ペプチド；プレクタシン(NZ21 14; SAR 215500)、抗菌性ペプチド；ウイルス融合阻害剤、例えばフゼオン(エンフビルチド)、TRI-1249 (T-1249；例えばMatos et al., 2010を参照)、TRI-2635 (T-2635；例えばEggink et al., 2009を参照)、T651、およびTRI-1144；C5a受容体阻害剤、例えばPMX-53、JPE-1375、およびJSM-7717；POT-4、ヒト補体因子C3阻害剤；パンクリエイト（Pancreate）(INGAP派生配列、HIP-ヒトプロ膵島タンパク質（human proislet protein））；ソマトスタチン；ソマトスタチン類似体、例えばDEBIO 8609 (Sanvar)、オクトレオチド、オクトレオチド(C2L)、オクトレオチドQLT、オクトレオチドLAR、サンドスタチンLAR、SomaLAR、ソマチュリン(ランレオチド)、例えばDeghenghi et al., 2001を参照；TH9507 (テサモレリン、成長ホルモン放出因子)；POL7080 (プロテグリン類似体、抗菌性ペプチド)；リラキシン；コルチコトロピン放出因子作動薬、例えばウロテンシン、ソーバジンなど；熱ショックタンパク質誘導体、例えばDiaPep277；ヒト免疫不全ウイルス侵入阻害剤；熱ショックタンパク質20模倣体、例えばAZX100；トロンビン受容体活性化ペプチド、例えばTP508(クリサリン)；ウロコルチン2模倣体(例えばCRF2作動薬)、例えばウロコルチン-2；免疫賦活剤、例えばザダキシン(チマルファシン；チモシン-al)、例えば、Sjogren (2004) J. Gastroenterol. Hepatol. 19:S69を参照；C型肝炎ウイルス(HCV)侵入阻害剤E2ペプチド、例えばHCV3；心房性ナトリウム利尿ペプチド、例えばHANP(Sun 4936；カルペリチド)；アネキシンペプチド；デフェンシン(抗菌性ペプチド)、例えばhBD2-4；デフェンシン(抗菌性ペプチド)、例えばhBD-3；デフェンシン(抗菌性ペプチド)、例えばPMX-30063；ヒスタチン(抗菌性ペプチド)、例えばヒスタチン-3、ヒスタチ

ン-5、ヒスタチン-6、およびヒスタチン-9；ヒスタチン(抗菌性ペプチド)、例えばPAC-113；インドリシジン(抗菌性ペプチド)、例えばMX-594AN(オムニガニン（Omniganin）；CLSOOl)；インドリシジン(抗菌性ペプチド)、例えばオムニガード（Omnigard）(MBI-226；CPI-226)；抗菌性ペプチド、例えば昆虫セクロピン；抗菌性ペプチド、例えばラクトフェリン(タラクトフェリン)；LL-37/カテリシジン誘導体(抗菌性ペプチド)、例えばP60.4 (OP-145)；マガイニン(抗菌性ペプチド)、例えばペキシガナン(MSI-78；スポネックス（Suponex）)；プロテグリン(抗菌性ペプチド)、例えばIB-367(イセガナン)；アガン（agan）ペプチド；β-ナトリウム利尿ペプチド、例えばナトレコール（Natrecor）、またはノラタク（Noratak）（ネシリチド）、またはウラリチド；ビバラルジン（bivalarudin）(アンギオマツクス)、トロンビン阻害剤；Cペプチド誘導体；カルシトニン、例えばミアカルシン(フォーチカル（Fortical）)；エンケファリン誘導体；赤血球形成刺激ペプチド、例えばヘマタイド；ギャップ結合調節因子、例えばダネガプチド(ZP1609)；ガストリン放出ペプチド；グレリン；グルカゴン様ペプチド；グルカゴン様ペプチド2類似体、例えばZP1846またはZP1848；グルコサミニルムラミルジペプチド、例えばGMDP；グリコペプチド系抗生物質、例えばオリタバシン；テイコプラニン誘導体、例えばダルババシン；ゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)、例えばゾラデックス(ルポン（Lupon）)またはトリプトレリン；ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤デプシペプチド、例えばPM02734(イルバレク（Irvalec）)；インテグリン、例えばエプチフィバチド；インスリン類似体、例えばヒュームログ（Humulog）；カハラリドデプシペプチド、例えばPM02734；カリクレイン阻害剤、例えばカルビトール(エカランチド)；抗生物質、例えばテラバンシン；リポペプチド、例えばキュビシンまたはMX-2401；黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、例えばゴセレリン；LHRH合成デカペプチド作動薬類似体、例えばトレイスタル（Treistar）(パモ酸トリプトレリン)；LHRH、例えばエリガード；M2タンパク質チャネルペプチド阻害剤；メトレレプチン；メラノコルチン受容体作動薬ペプチド、例えばブレマラノチド（bremalanotide）/PT-141；メラノコルチン；ムラミルトリペプチド、例えばメパクト(ミファムルチド)；ミエリン塩基性タンパク質ペプチド、例えばMBP 8298(ジルコチド)；N-型電位開口型カルシウムチャネル阻害薬、例えばジコノチド(プリアルト)；副甲状腺ホルモンペプチド；副甲状腺類似体、例えば768974；ペプチドホルモン類似体、例えばUGP281；プロスタグランジンF2-a受容体阻害剤、例えばPDC31；プロテアーゼ阻害剤、例えばPPL-100；サーファクシン；トロンボスポンジン－１(TSP-1)模倣物、例えばCVX-045またはABT 510；血管作動性腸ペプチド；バソプレッシン；Y2Rアゴニストペプチド、例えばRG7089；オビネペプチド（obinepeptide）；およびTM30339が挙げられる。

【００６４】

II．リンカー

いくつかの局面において、本開示は、1つまたは複数の異なる薬物および/または細胞ターゲティング部分を薬物分子に連結するために使用され得るリンカーを提供する。

【００６５】

他の局面において、リンカーは1つまたは複数のスペーサー基をさらに含み得る。スペーサー基は、インビボでペプチダーゼによって認識され、薬物からの細胞ターゲティング部分の切断をもたらすアミノ酸配列を含み得る。いくつかの態様において、ペプチダーゼはエンドソームまたはリソソームペプチダーゼである。他の態様において、ペプチダーゼは、マトリックスメタロプロテアーゼ、チメットオリゴペプチダーゼ、またはCD10などの細胞外ペプチダーゼである。一例は、カテプシンBによって切断可能であるアミノ酸配列バリン-シトルリンである。切断可能であるペプチド配列の他の非限定的な例としては、バリン-アラニン、バリン-リジン、バリン-オルニチン、フェニルアラニン-アラニン、フェニルアラニン-リジン、およびフェニルアラニン-オルニチンが挙げられる。さらに、薬物および細胞ターゲティング部分のデカップリングを達成するために使用され得るスペーサー基に、他の官能性部分が付加され得ることが企図され、ヒドラゾン、ジスルフィド結合、またはエステルを含むがこれらに限定されない。また、スペース基は、1つまたは

複数の自己犠牲基をさらに含み得ることも企図される。本明細書において用いられる場合、自己犠牲基は、1つの官能基でいったん切断されると分解を受ける基である。自己犠牲基はADCの文脈で周知であり、Carl et al., 1981；WO 81/01145；Dubowchik et al., 1999；米国特許第6,214,345号；Told et al., 2002；Doronina et al., 2003 (正誤表, p. 941)；米国特許第7,691,962号；US 2008/0279868；WO 2008/083312；米国特許第7,375,078 B2号；US 2003/0096743；Burke et al., 2017；Staben et al., 2016によって教示されており、これらの全体は参照により組み入れられる。自己犠牲基の1つの特定の例は、パラ-アミノベンジルアルコール、パラ-アミノベンジルオキシカルボニル、またはパラ-アミノベンジルジアリキルアンモニウム（para-aminobenzyldialykylammonium）である。

【００６６】

III. 化合物およびその製剤

A. 化合物

本開示により提供される化合物は、例えば、上記の概要セクション、ならびに下記の実施例および特許請求の範囲において示される。それらは、実施例セクションにおいて概説される方法を使用して作製することができる。本明細書に記載されるADCは、例えば、下記の実施例セクションに記載される方法に従って合成することができる。これらの方法は、当業者が適用する有機化学の原理および技術を使用してさらに修正および最適化することができる。例えば、そのような原理および技術は、参照により本明細書に組み入れられるMarch’s Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)において教示されている。

【００６７】

本明細書に記載されるADCは、1つまたは複数の不斉置換炭素または窒素原子を含み得、光学活性体またはラセミ体として単離され得る。したがって、特定の立体化学または異性体が特に示されない限り、ある化学式のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体、エピマー体、およびすべての幾何異性体が意図される。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じ得る。いくつかの態様において、単一のジアステレオマーが得られる。本開示の化合物のキラル中心は、S配置またはR配置を有し得る。

【００６８】

本明細書に記載されるADCを表すために使用される化学式は、典型的には、おそらくは数種類である異なる互変異性体のうち1つしか示さない。例えば、多くの種類のケトン基が対応するエノール基との平衡状態で存在することが知られている。同様に、多くの種類のイミン基がエナミン基との平衡状態で存在する。どの互変異性体が所与の化合物について示されるかにかかわらず、またどの互変異性体が最も優勢であるかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

【００６９】

また、本明細書に記載されるADCは、本明細書に記載の適応症において使用される場合であれ、他の場合であれ、先行技術において公知の化合物に比べて有効であり、毒性が低く、長時間作用し、強力であり、生じる副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/または良好な薬物動態プロファイル(例えば高い経口バイオアベイラビリティおよび/もしくは低いクリアランス)を有し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理的もしくは化学的性質を有することができるという利点を有し得る。

【００７０】

さらに、本明細書に記載されるADCを構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては^{13}Cおよび^{14}Cが挙げられる。

【００７１】

本明細書のADCはプロドラッグ形態でも存在し得る。プロドラッグが医薬品の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、所望であれば、本開示のいくつかの方法において使用される化合物をプロドラッグ形態で送達してもよい。したがって、本開示は、本開示の化合物のプロドラッグ、およびプロドラッグを送達する方法を想定する。本明細書に記載されるADCのプロドラッグは、修飾が日常的操作またはインビボのいずれかで開裂されて親化合物になるように、化合物に存在する官能基を修飾することで調製することができる。したがって、プロドラッグとしては例えば、プロドラッグが対象に投与される際に開裂してヒドロキシ、アミノまたはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシ基、アミノ基またはカルボキシ基が結合した本明細書に記載の化合物が挙げられる。

【００７２】

本明細書に提供される化合物の任意の塩形態の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないと認識されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例は、参照により本明細書に組み入れられるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。

【００７３】

有機化学の当業者は、多くの有機化合物が、その中でそれらを反応させる、またはそこからそれらを沈殿もしくは結晶化させる溶媒と複合体を形成することができることを理解するであろう。これらの複合体は「溶媒和物」として公知である。例えば、水との複合体は「水和物」として公知である。本明細書に記載されるADCの溶媒和物は本開示の範囲内にある。また、有機化学の当業者によって、多くの有機化合物が複数の結晶形態で存在し得ることも理解されるであろう。例えば、結晶形態は溶媒和物ごとに変化し得る。したがって、本明細書に記載されるADCまたは前駆体のすべての結晶形態は本開示の範囲内にある。

【００７４】

B．製剤

本開示のいくつかの態様において、ADCなどの、薬物コンジュゲートは、薬学的製剤に含まれる。マイクロスフェアおよび/またはマイクロカプセルの調製において使用するための材料は、例えば、ポリガラクチン、ポリ-(イソブチルシアノアクリレート)、ポリ(2-ヒドロキシエチル-L-グルタミン）、およびポリ(乳酸)などの生分解性/生体浸食性ポリマーである。放出制御非経口製剤を製剤化する時に使用され得る生体適合性担体は、炭水化物（例えば、デキストラン）、タンパク質（例えば、アルブミン）、リポタンパク質、または抗体である。インプラントにおいて使用するための材料は、非生分解性（例えば、ポリジメチルシロキサン）、または生分解性（例えば、ポリ(カプロラクトン)、ポリ(乳酸)、ポリ(グリコール酸)、もしくはポリ(オルトエステル)、もしくはそれらの組み合わせ）であり得る。

【００７５】

経口的に使用するための製剤には、非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合された、活性成分（例えば、本明細書のADC）を含有する錠剤が含まれる。そのような製剤は、当業者に公知である。賦形剤は、例えば、不活性の希釈剤または充填剤（例えば、ショ糖、ソルビトール、糖、マンニトール、微結晶性セルロース、デンプン、例えば、ジャガイモデンプン、炭酸カルシウム、塩化ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、またはリン酸ナトリウム）；造粒剤および崩壊剤（例えば、セルロース誘導体、例えば、微結晶性セルロース、デンプン、例えば、ジャガイモデンプン、クロスカルメロースナトリウム、アルギン酸塩、またはアルギン酸）；結合剤（例えば、ショ糖、グルコース、ソルビトール、アラビアゴム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、デンプン、アルファ化デンプン、微結晶性セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、またはポリエチレングリコール）；

ならびに滑沢剤、流動促進剤、および抗接着剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、シリカ、硬化植物油、またはタルク）であり得る。他の薬学的に許容される賦形剤は、着色剤、風味剤、可塑剤、保湿剤、緩衝剤などであり得る。

【００７６】

錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または、任意で、胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それによって、より長期間にわたる持続的な作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされていてもよい。コーティングは、（例えば、放出制御製剤を達成するため）活性薬物を所定のパターンで放出するように適合し得るか、または胃を通過する後まで活性薬物を放出しないように適合し得る（腸溶性コーティング）。コーティングは、糖コーティング、（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アクリレートコポリマー、ポリエチレングリコール、および/もしくはポリビニルピロリドンに基づく）フィルムコーティング、または（例えば、メタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、シェラック、および/もしくはエチルセルロースに基づく）腸溶性コーティングであり得る。さらに、例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が利用されてもよい。

【００７７】

IV．適応症

A．過剰増殖性疾患

過剰増殖性疾患は、コントロール不能な再生を細胞に開始させる任意の疾患と関連し得るが、プロトタイプの例はがんである。がんの重要な要素の１つは、細胞の正常なアポトーシスサイクルが中断されることであり、従って、細胞の増殖を中断させる剤が、これらの疾患を処置するための治療薬として重要である。本開示において、本明細書に記載されるADCは、細胞数の減少をもたらすために使用されてもよく、したがって、様々なタイプのがん細胞株の処理に潜在的に使用することができる。いくつかの局面において、本明細書に記載されるADCは、事実上あらゆる悪性腫瘍を処置するために使用され得ることが予想される。

【００７８】

本開示の化合物で処置され得るがん細胞は、膀胱、血液、骨、骨髄、脳、乳房、結腸、食道、胃腸、歯肉、頭部、腎臓、肝臓、肺、鼻咽頭、頸部、卵巣、前立腺、皮膚、胃、膵臓、精巣、舌、子宮頸部、または子宮からの細胞を含むが、これらに限定されない。加えて、がんは、具体的には下記の組織学的タイプのものであってよいが、これらに限定されない：新生物、悪性；がん腫；がん腫、未分化；巨細胞がんおよび紡錘細胞がん；小細胞がん；乳頭がん；扁平上皮がん；リンパ上皮がん；基底細胞がん；毛母がん；移行上皮がん；乳頭状移行上皮がん；腺がん；ガストリノーマ、悪性；胆管がん；肝細胞がん；混合型肝細胞がんおよび胆管がん；索状腺がん；腺様嚢胞がん；腺腫様ポリープの腺がん；腺がん、家族性大腸ポリポーシス；固形がん；カルチノイド腫瘍、悪性；細気管支－肺胞腺がん；乳頭状腺がん；嫌色素性がん；好酸性がん；好酸性腺がん；塩基好性がん；明細胞腺がん；顆粒細胞がん；濾胞状腺がん；乳頭状濾胞性腺がん；非被包性硬化性がん；副腎皮質がん；子宮内膜がん；皮膚付属器がん；アポクリン腺がん；皮脂腺がん；耳垢腺がん；粘膜表皮がん；嚢胞腺がん；乳頭状嚢胞腺腫；乳頭状漿液性嚢胞腺腫；粘液性嚢胞腺腫；粘液腺がん；印環細胞がん；浸潤性管がん；髄様がん；小葉がん；炎症性がん；パジェット病、乳房；腺房細胞がん；腺扁平上皮がん；扁平上皮化生を伴う腺がん；胸腺腫、悪性；卵巣間質腫瘍、悪性；卵胞膜細胞腫、悪性；顆粒膜細胞腫、悪性；男性胚細胞腫、悪性；セルトリ細胞がん；ライディッヒ細胞腫、悪性；脂質細胞腫、悪性；傍神経節腫、悪性；乳房外の傍神経節腫、悪性；褐色細胞腫；血管球血管肉腫；悪性黒色腫；無色素性黒色腫；表在性拡大型黒色腫；巨大色素性母斑の悪性黒色腫；類上皮細胞黒色腫；青色母斑

、悪性；肉腫；線維肉腫；線維性組織球腫、悪性；粘液肉腫；脂肪肉腫；平滑筋肉腫；横紋筋肉腫；胎児性横紋筋肉腫；胞巣型横紋筋肉腫；間質肉腫；混合腫瘍、悪性；ミュラー管混合腫瘍；腎芽細胞腫；肝芽腫；がん肉腫；間葉細胞腫、悪性；ブレンネル腫瘍、悪性；葉状腫瘍、悪性；滑膜肉腫；中皮腫、悪性；未分化胚細胞腫；胎児性がん；奇形腫、悪性；卵巣甲状腺腫、悪性；絨毛がん；中腎腫、悪性；血管肉腫；血管内皮腫、悪性；カポジ肉腫；血管周囲細胞腫、悪性；リンパ管肉腫；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；軟骨肉腫；軟骨芽細胞腫、悪性；間葉性軟骨肉腫；骨巨細胞腫瘍；ユーイング肉腫；歯性腫瘍、悪性；エナメル芽細胞歯牙肉腫；エナメル芽細胞腫、悪性；エナメル上皮線維肉腫；松果体腫、悪性；脊索腫；神経膠腫、悪性；上衣腫；星状細胞腫；原形質性星状細胞腫；線維性星状細胞腫；星状芽細胞腫；神経膠芽腫；乏突起神経膠腫；乏突起神経膠芽細胞腫；原始神経外胚葉腫瘍；小脳肉腫；神経節芽細胞腫；神経芽細胞腫；網膜芽細胞腫；嗅神経腫瘍；髄膜腫、悪性；神経線維肉腫；神経鞘腫、悪性；顆粒細胞腫、悪性；悪性リンパ腫；ホジキン病；傍肉芽腫；悪性リンパ腫、小リンパ球性；悪性リンパ腫、大細胞、びまん性；悪性リンパ腫、濾胞性；菌状息肉腫；他の特定の非ホジキンリンパ腫；悪性組織球増殖症；多発性骨髄腫；肥満細胞肉腫；免疫増殖性小腸疾患；白血病；リンパ性白血病；形質細胞性白血病；赤白血病；リンパ肉腫細胞性白血病；骨髄性白血病；好塩基球性白血病；好酸球性白血病；単球性白血病；肥満細胞性白血病；巨核芽球性白血病；骨髄肉腫；および毛様細胞性白血病。ある局面において、腫瘍は、骨肉腫、血管肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、ユーイング肉腫、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、または白血病を含んでもよい。

【００７９】

B．微生物感染症

本開示の組成物は、標的微生物に抗菌効果を提供してもよく、標的微生物に関連する疾患または感染症を処置するために使用され得る。抗菌効果には、標的微生物の増殖の阻害もしくは殺滅、または標的微生物の生物学的機能の妨害が含まれる。一般に、本開示の組成物は、宿主内の任意の場所での、例えば、任意の組織またはインプラントの表面を含む任意の組織での、疾患または感染症を処置するために使用され得る。一態様において、組成物は、体液(例えば、血液、喀痰)中の細菌標的微生物を特異的に殺滅または阻害するために使用される。

【００８０】

本開示の組成物は、グラム陽性およびグラム陰性の球菌、グラム陽性およびグラム陰性の直線状、曲線状およびらせん状/ビブリオ様および分岐状杆菌、有鞘細菌、硫黄酸化細菌、硫黄またはスルフェート還元細菌、スピロヘータ、放線菌および関連属、粘液菌、マイコプラズマ、リケッチアおよびクラミジアを含む細菌、シアノバクテリア、古細菌、真菌、寄生虫、ウイルスならびに藻類に対し有効である。例えば、本開示の標的微生物としては、非限定的に、大腸菌（Escherichia col）、カンジダ、サルモネラ、スタフィロコッカス、およびシュードモナス、カンピロバクター・ジェジュニ（Campylobacter jejuni）、カンジダ・アルビカンス（Candida albicans）、カンジダ・クルセイ（Candida krusei）、クラミジア・トラコマチス（Chlamydia trachomatis）、クロストリジウム・ディフィシル（Clostridium difficile）、クリプトコッカス・ネオフォルマンス（Cryptococcus neoformans）、ヘムポヒルス・インフルエンゼ（Haempohilus influenzae）、ヘリコバクター・ピロリ（Helicobacter pylori）、モラクセラ・カタラリス（Moraxella catarrhalis）、淋菌（Neisseria gonorrhoeae）、シュードモナス・エロギノーサ（Pseudomonas aeroginosa）、サルモネラ・チフィリウム（Salmonella typhimurium）、シゲラ・ディゼンテリエ（Shigella disenteriae）、黄色ブドウ球菌（Staphylococcus aureus）、および肺炎連鎖球菌（Streptococcus pneumoniae）が挙げられる。さらに、組成物は、慢性皮膚潰瘍、感染した急性創傷または火傷、感染した皮膚湿疹、膿痂疹、アトピー性皮膚炎、にきび、外耳炎、膣感染症、脂漏性皮膚炎、口腔感染症、歯周炎、結膜炎または肺炎を処置するために使用され得る。

【００８１】

本開示の組成物はグラム陰性菌に対して有効であり得る。グラム陽性およびグラム陰性の球菌としては、アエロコッカス、エンテロコッカス、ハロコッカス、ロイコノストック、ミクロコッカス、モビルンカス、モラクセラ・カタラーリス（Moraxella catarrhalis）、ナイセリア(ナイセリア・ゴノレア（N. gonorrheae）および髄膜炎菌（N. meningitidis）を含む)、ペディオコッカス、ペプトストレプトコッカス、ブドウ球菌種(黄色ブドウ球菌（S. aureus）、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、コアグラーゼ陰性黄色ブドウ球菌、およびS.サプロフィチカス（S. saprophyticus）を含む)、連鎖球菌種(化膿性連鎖球菌（S. pyogenes）、S.アガラクチア（S. agalactiae）、S.ボビス（S. bovis）、肺炎連鎖球菌（S. pneumoniae）、S.ミュータンス（S. mutans）、S.サンギス（S. sanguis）、S.エクイ（S. equi）、S.エクイナス（S. equinus）、S.サーモフィルス（S. thermophilus）、S.モルビロルム（S. morbillorum）、S.ハンセニイ（S. hansenii）、S.プレオモルファス（S. pleomorphus）、およびS.パルブルス（S. parvulus）を含む)、およびベイロネラが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８２】

グラム陽性およびグラム陰性の直線状、曲線状、らせん状/ビブリオ様および分岐状杆菌としては、アセトバクター、アシネトバクター、アクチノバチルス・エクーリ（Actinobacillus equuli）、アエロモナス、アグロバクテリウム、アルカリゲネス、アクアスピリルム、アルカノバクテリウム・ヘモリチカム（Arcanobacterium haemolyticum）、バチルス種(セレウス菌（B. cereus）および炭疽菌（B. anthracis）を含む)、バクテロイデス種(B.フラジリス（B. fragilis）を含む)、バルトネラ、ボルデテラ種(百日咳菌（B. pertussis）を含む)、ブロコトリックス、ブルセラ、バークホルデリア・セパシア（Burkholderia cepacia）、カリマトバクテリウム・グラヌロマティス（Calymmatobacterium granulomatis）、カンピロバクター種(C.ジェジュニ（C. jejuni）を含む)、キャプノサイトファーガ、カウロバクター、クロモバクテリウム・ビオラセウム（Chromobacterium violaceum）、シトロバクター、クロストリジウム種(C.パーフリンジェンス（C. perfringens）、破傷風菌（C. tetani）およびC.ディフィシル（C. difficile）を含む)、コマモナス、クルトバクテリウム、エドワージエラ、エイケネラ、エンテロバクター、エルウィニア、エリシペロスリクス、エシェリキア種(大腸菌（E. coli）を含む)、フラボバクテリウム種(E.メニノセプチカム（E. meninoseptㅣcum）を含む)、フランシセラ種(E.ツラレンシス（E. tularensis）を含む)、フソバクテリウム(E.ヌクレアタム（E. nucleatum）を含む)、ガードネレラ種(G.バギナリス（G. vaginalis）を含む)、グルコノバクター、ヘモフィルス種(H.インフルエンザエ（H. influenzae）およびH.デュクレイ（H. ducreyi）を含む)、ハフニア、ヘリコバクター(H.ピロリ（H. pylori）を含む)、ヘルペトシフォン、クレブシエラ種(K.ニューモニエ（K. pneumoniae）を含む)、クライベラ、ラクトバチルス、レジオネラ種(E.ニューモフィラ（E. pneumophila）を含む)、レプトトリキア、リステリア種(E.モノサイトゲネス（E. monocytogenes）を含む)、ミクロバクテリウム、モルガネラ、ニトロバクター、ニトロソモナス、パスツレラ種(P.ムルトシダ（P. multocida）を含む)、ペクチナタス、ポルフィロモナス・ジンジバリス（Porphyromonas gingivalis）、プロテウス種(E.ミラビリス（E. mirabilis）を含む)、プロビデンシア、シュードモナス種(E.エルジノーサ（E. aeruginosa）、P.マレイ（P. mallei）、P.シュードマレイ（P. pseudomallei）およびE.ソラナセアラム（E. solanacearum）を含む)、ラーネラ、レニバクテリウム・サルモニナルム（Renibacterium salmoninarum）、サルモネラ、セラチア、シゲラ、スピリルム、ストレプトバシラス種(S.モニリフォルミス（S. moniliformis）を含む)、ビブリオ種(コレラ菌（V. cholerae）およびV.バルニフィカス（V. vulnificus）を含む)、ウォリネラ、キサントバクター、ゼノラブダス、エルシニア種(ペスト菌（Y. pestis）およびY.エンテロコリチクド（Y. enterocoliticd）を含む)、ザントモナスならびにザイモモナスが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８３】

本開示で処置可能な、グラム陽性菌および/またはグラム陰性菌によって引き起こされる臨床疾患または感染症としては、膿瘍、菌血症、腹膜透析液の汚染、心内膜炎、肺炎、髄膜炎、骨髄炎、蜂巣炎、咽頭炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、関節炎、尿路感染症、喉頭気管炎、類丹毒、ガス壊疽、破傷風、腸チフス、急性胃腸炎、気管支炎、喉頭蓋炎、ペスト、敗血症、軟性下疳、創傷および熱傷感染症、コレラ、鼻疽、歯周炎、性器感染症、蓄膿症、鼠径部肉芽腫、レジオネラ症、パラチフス、細菌性赤痢（bacillary dysentary）、ブルセラ症、ジフテリア、百日咳、ボツリヌス中毒、毒素性ショック症候群、乳腺炎、リウマチ熱、嚢胞性線維症、眼感染症、歯垢、および虫歯が挙げられる。他の用途としては、豚丹毒、腹膜炎、流産、脳炎、炭疽、ノカルジア症、心膜炎、菌腫、消化性潰瘍、類鼻疽、HaverhiU熱、野兎病、モコ病、こぶ(例えば、樹冠、茎および葉)、毛根、細菌性腐敗、斑点細菌病、褐斑細菌病、青枯病、細菌性ヒレ腐敗、浮腫、カラムナリス病、パスツレラ症、せつ腫症、エンテリックレッドマウス病、魚のビブリオ症（vibriosis offish）、および医療機器の汚れが挙げられる。

【００８４】

本開示の化合物および組成物は、インフルエンザウイルス、サイトメガロウイルス、トリ白血病肉腫ウイルス、ラウス肉腫ウイルス、哺乳類C型マウス白血病ウイルス、ネコ白血病ウイルス、サル肉腫ウイルス、B型マウス乳腺腫瘍ウイルス、D型ウイルスマソン・ファイザー・サルウイルス、サルエイズウイルス、ヒトT細胞白血病ウイルス、サルT細胞白血病ウイルス、ウシ白血病ウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、サル免疫不全ウイルス、ネコ免疫不全ウイルス、ビスナ/マエディウイルス、ウマ伝染性貧血ウイルス、ヤギ関節炎脳炎ウイルス、スプマウイルス、泡沫状ウイルス、内因性レトロウイルス、パピローマウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、ポリオウイルス、ポックスウイルス、麻疹ウイルス、アルボールウイルス、コクサッキーウイルス、ヘルペスウイルス、ハンタウイルス、肝炎ウイルス、バキュロウイルス、ムンプスウイルス、サーコウイルス、アレナウイルス、ロタウイルス、コロラドダニ熱CTFウイルス、アイアッハウイルス（Eyach virus）、ランガットウイルス、ポワッサンウイルス、オムスク出血熱ウイルス、クリミア・コンゴ出血熱ウイルス、黄熱ウイルス、脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、ベネズエラウマ脳炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、チクングニアウイルス、日本脳炎ウイルス、ウエストナイルウイルス、キャサヌール森林病ウイルス、デング熱ウイルス、カリフォルニア脳炎ウイルス、アデノウイルス、朝鮮出血熱ウイルス、ハンタウイルス、アルゼンチン出血熱ウイルス、フニンウイルス、オーエスキー病ウイルス、偽狂犬病ウイルス、ヘルペスウイルス、チクングニアウイルス、牛痘ウイルス、エボラウイルス、ガンジャムウイルス（Ganjam virus）、サルヘルペスウイルス、ラッサ熱ウイルス、ルーピングイルウイルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、マールブルグウイルス、搾乳者結節ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、オルフウイルス、パルボウイルス、ポリオウイルス、偽狂犬病、狂犬病ウイルス、リフトバレー熱ウイルス、ロシア春夏脳炎ウイルス、サビアウイルス、ワクシニアウイルス、水疱性口内炎ウイルス、西部ウマ脳炎ウイルス、または黄熱ウイルスに対して有効であり得る。

【００８５】

C．自己免疫疾患

本開示の化合物および組成物は、自己免疫疾患の処置または予防に有効であり得る。自己免疫疾患の非限定的な例としては、アジソン病、無ガンマグロブリン血症、円形脱毛症、アミロイドーシス、強直性脊椎炎、抗GBM/抗TBM腎炎、抗リン脂質症候群(APS)、自己免疫性肝炎、自己免疫性内耳疾患(AIED)、軸索型および神経型ニューロパチー(AMAN)、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、キャッスルマン病(CD)、セリアック病、シャーガス病、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(CIDP)、慢性再発性多巣性骨髄炎(CRMO)、チャーグ・ストラウス、瘢痕性類天疱瘡/良性粘膜類天疱瘡、コーガン症候群、寒冷凝集素症、先天性心ブロック、コクサッキー心筋炎、CREST症候群、クローン病、疱疹状皮膚炎、皮膚筋炎、デビック病(視神経脊髄炎)、円板状ループス、ドレスラー症候群、子宮内膜症、好酸球性食道炎(EoE)、好酸球性筋膜炎、結節性紅斑、本態性混合型クリ

オグロブリン血症、エバンス症候群、線維筋痛症、線維化性肺胞炎、巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)、巨細胞性心筋炎、糸球体腎炎、グッドパスチャー症候群、多発血管炎性肉芽腫症、グレーブス病、ギラン・バレー症候群、橋本甲状腺炎、溶血性貧血、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病(HSP)、妊娠性ヘルペスまたは妊娠性類天疱瘡(PG)、低ガンマグロブリン血症、IgA腎症、IgG4関連硬化性疾患、封入体筋炎(IBM)、間質性膀胱炎(IC)、若年性関節炎、若年性糖尿病(1型糖尿病)、若年性筋炎(JM)、川崎病、ランバート・イートン症候群、白血球破砕性血管炎、扁平苔癬、硬化性苔癬、木質性結膜炎、線状IgA病(LAD)、ループス、慢性ライム病、メニエール病、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、混合性結合組織病(MCTD)、モーレン潰瘍、ムッハ・ハーベルマン病、多発性硬化症(MS)、重症筋無力症、筋炎、ナルコレプシー、視神経脊髄炎、好中球減少症、眼瘢痕性類天疱瘡、視神経炎、回帰性リウマチ(PR)、PANDAS(連鎖球菌感染性小児自己免疫神経精神障害)、腫瘍随伴性小脳変性症(PCD)、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)、パリー・ロンバーグ症候群、毛様体扁平部炎(周辺性ブドウ膜炎)、パーソネージ・ターナー症候群、天疱瘡、末梢性ニューロパチー、静脈周囲性脳脊髄炎、悪性貧血(PA)、POEMS症候群(多発性神経炎、臓器肥大、内分泌障害、単クローン性免疫グロブリン血症、皮膚変化)、結節性多発性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症、多発性筋炎、心筋梗塞後症候群、心膜切開後症候群、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、プロゲステロン皮膚炎、乾癬、乾癬性関節炎、赤芽球ろう(PRCA)、壊疽性膿皮症、レイノー現象、反応性関節炎、反射性交感神経性ジストロフィー、ライター症候群、再発性多発軟骨炎、むずむず脚症候群(RLS)、後腹膜線維症、リウマチ熱、関節リウマチ(RA)、サルコイドーシス、シュミット症候群、強膜炎、強皮症、シェーグレン症候群、精子および精巣自己免疫、全身硬直症候群(SPS)、亜急性細菌性心内膜炎(SBE)、スザック症候群、交感性眼炎(SO)、高安動脈炎、側頭動脈炎/巨細胞性動脈炎、血小板減少性紫斑病(TTP)、トロサ・ハント症候群(THS)、横断性脊髄炎、1型糖尿病、潰瘍性大腸炎(UC)、未分化結合組織病(UCTD)、ブドウ膜炎、血管炎、白斑、およびウェゲナー肉芽腫症(現在は多発血管炎性肉芽腫症(GPA)と呼ばれている)が挙げられる。

【００８６】

D．炎症

炎症は、感染性生物または寄生性生物に対する抵抗性、および損傷組織の修復を与える、生物学的プロセスである。炎症は、限局性の血管拡張、発赤、腫脹および疼痛、感染部位または傷害部位に対する白血球の動員、TNF-αおよびIL-1などの炎症性サイトカインの産生、ならびに過酸化水素、スーパーオキシドおよびペルオキシナイトライトなどの活性酸素種または活性窒素種の産生を一般的に特徴とする。炎症の後期では、組織リモデリング、血管新生および瘢痕形成(線維症)が、創傷治癒プロセスの一部として生じ得る。正常な状況下では、炎症反応は制御されかつ一時的であり、感染症または傷害が適切に扱われれば組織的に消散する。しかし、急性炎症は、制御機構が機能停止した場合は過度でかつ生命を脅かすものになることがある。あるいは、炎症は慢性になりかつ累積的組織損傷または全身合併症を引き起こすこともある。

【００８７】

多くの重篤でかつ難治性のヒトの疾患は、炎症状態とは伝統的に見られていなかった、がん、アテローム性動脈硬化症および糖尿病などの疾患を含む炎症プロセスの調節不全を包含する。がんの場合、炎症プロセスは腫瘍の形成、進行、転移および治療抵抗性に関連している。脂質代謝障害と長きにわたり見られていたアテローム性動脈硬化症は、本質的に炎症状態であり、活性化マクロファージが動脈硬化巣の形成および最終的な破裂において重要な役割を果たすと現在は理解されている。炎症性シグナル伝達経路の活性化は、インスリン抵抗性の発生、および糖尿病性高血糖に関連する末梢組織損傷において役割を果たすこともわかった。

【００８８】

腎不全、心不全、肝不全、および慢性閉塞性肺疾患などの慢性臓器不全は、線維症の発生および臓器機能の最終的な損失につながる慢性の酸化ストレスおよび炎症の存在に緊密

に関連している。大血管および小血管を裏打ちする血管内皮細胞における酸化ストレスは、内皮機能不全につながることがあり、全身性心血管疾患、糖尿病合併症、慢性腎疾患、および他の臓器不全形態、ならびに変性中枢神経系疾患および変性網膜疾患を含むいくつかの他の加齢性疾患の発生における重要な寄与要因であると考えられる。

【００８９】

炎症性腸疾患；炎症性皮膚疾患；放射線療法および化学療法に関係する粘膜炎；ぶどう膜炎、緑内障、黄斑変性症、および各種形態の網膜症などの眼疾患；移植不全および移植拒絶反応；虚血再灌流障害；慢性疼痛；変形性関節症および骨粗鬆症を含む、骨および関節の変性状態；喘息および嚢胞性線維症；発作性障害；ならびに統合失調症、うつ病、双極性障害、外傷後ストレス障害、注意欠陥障害、自閉スペクトル障害、および神経性食欲不振症などの摂食障害を含む神経精神医学的状態を含む、多くの他の障害は、患部組織において酸化ストレスおよび炎症を伴う。炎症性シグナル伝達経路の調節不全は、筋ジストロフィーおよび各種形態の悪液質を含む筋消耗疾患の病理の主な要因であると考えられる。

【００９０】

生命を脅かす種々の急性障害は、膵臓、腎臓、肝臓または肺を包含する急性臓器不全、心筋梗塞または急性冠血管症候群、脳卒中、敗血症性ショック、外傷、重度の火傷、およびアナフィラキシーを含む、炎症性シグナル伝達の調節不全も包含する。

【００９１】

感染性疾患の多くの合併症は、炎症反応の調節不全も包含する。炎症反応は侵入する病原体を死滅させることができるが、過度な炎症反応は相当に破壊的であることもあり、場合によっては、感染組織における一次損傷源であることがある。さらに、過度の炎症反応は、TNF-αおよびIL-1などの炎症性サイトカインの過剰産生による全身合併症につながることもある。これは、重度インフルエンザ、重症急性呼吸器症候群、および敗血症により生じる死亡の要因であると考えられる。

【００９２】

V．細胞ターゲティング部分

いくつかの局面において、本開示は、細胞ターゲティング部分へ直接またはリンカーを介してコンジュゲートされた化合物を提供する。いくつかの態様において、細胞ターゲティング部分への化合物のコンジュゲーションは、疾患または障害の処置における化合物の有効性を増大させる。態様に従う細胞ターゲティング部分は、例えば、抗体、成長因子、ホルモン、ペプチド、アプタマー、ホルモンなどの小分子、造影剤、または補因子、またはサイトカインであり得る。gp240抗原は、様々な黒色腫で発現されるが、正常組織では発現されないことが実証されている。したがって、いくつかの態様において、本開示の化合物は、がん細胞によって発現されるが正常組織では発現されない特異的抗原に対する抗体とのコンジュゲートにおいて使用され得る。

【００９３】

特定のさらなる態様において、がん細胞ターゲティング部分は多種類のがん細胞に結合することが想定される。例えば、8H9モノクローナル抗体およびこれから誘導される一本鎖抗体は、乳がん、肉腫および神経芽細胞腫で発現される糖タンパク質に結合する(Onda et al., 2004)。別の例は、様々ながんタイプで発現される抗原であるMUC-1に結合する、米国特許出願公開第2004/0005647号およびWinthrop et al. (2003)に記載されている、細胞ターゲティング作用物質である。したがって、特定の態様において、態様に従う細胞ターゲティング構築物は、複数のがんまたは腫瘍タイプに対して標的化されてもよいことが理解されるだろう。

【００９４】

さらに、特定の細胞表面分子は、ヒト絨毛性ゴナドトロピン受容体およびゴナドトロピン放出ホルモン受容体などのホルモン受容体を含め、腫瘍細胞中で高度に発現する(Nechushtan et al., 1997)。したがって、対応するホルモンは、がん治療において細胞特異的ターゲティング部分として使用されてもよい。さらに、使用され得る細胞ターゲティ

ング部分としては、補因子、糖、薬物分子、造影剤、または蛍光色素が挙げられる。多くのがん性細胞は、葉酸受容体を過剰発現することが知られており、したがって、葉酸または他の葉酸誘導体は、本開示のコンジュゲートと細胞との間の細胞特異的相互作用を誘発するためにコンジュゲートとして使用され得る(Campbell et al., 1991；Weitman et al., 1992)。

【００９５】

多数の細胞表面受容体が、種々の系統の造血細胞中で同定されており、これらの受容体に特異的なリガンドまたは抗体を、細胞特異的ターゲティング部分として使用してもよい。IL-2もまた、IL-2R+細胞を標的化するために、キメラタンパク質において細胞特異的ターゲティング部分として使用されてもよい。または、B7-1、B7-2およびCD40などの他の分子を使用し、活性化T細胞を特異的に標的化してもよい(The Leucocyte Antigen Facts Book, 1993, Barclay et al. (eds.), Academic Press)。さらに、B細胞は、CD19、CD40およびIL-4受容体を発現し、CD40リガンド、IL-4、IL-5、IL-6およびCD28などのこれらの受容体に結合する部分によって標的化されてもよい。T細胞およびB細胞などの免疫細胞の除去は、リンパ腫の治療には特に有用である。

【００９６】

特異的な細胞サブセットを標的とするために使用可能な他のサイトカインとしては、インターロイキン(IL-1～IL-15)、顆粒球コロニー刺激因子、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子、白血病阻害因子、腫瘍壊死因子、トランスフォーミング成長因子、上皮成長因子、インスリン様成長因子および/または線維芽細胞成長因子が挙げられる(Thompson (ed.), 1994, The Cytokine Handbook, Academic Press, San Diego)。いくつかの局面において、ターゲティングポリペプチドは、Fn14受容体、例えばTWEAKに結合するサイトカインである（例えば、参照により本明細書に組み入れられる、Winkles 2008；Zhou et al., 2011およびBurkly et al., 2007を参照されたい）。

【００９７】

当業者は、赤血球生成促進因子(4つのらせんの束)(例えば、EPO(エリスロポエチン)、IL-2(T細胞成長因子)、IL-3(マルチコロニーCSF)、IL-4(BCGF-1、BSF-1)、IL-5(BCGF-2)、IL-6 IL-4(IFN-β2、BSF-2、BCDF)、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-13(P600)、G-CSF、IL-15(T細胞成長因子)、GM-CSF(顆粒球マクロファージコロニー刺激因子)、OSM(OM、オンコスタチンM)、およびLIF(白血病阻害因子))；インターフェロン(例えば、IFN-γ、IFN-α、およびIFN-β)；免疫グロブリンスーパーファミリー(例えば、B7.1(CD80)、およびB7.2(B70、CD86))；TNFファミリー(例えば、TNF-α(カケクチン)、TNF-β(リンホトキシン、LT、LT-α)、LT-β、CD40リガンド(CD40L)、Fasリガンド(FasL)、CD27リガンド(CD27L)、CD30リガンド(CD30L)、および4-1BBL))；および特定のファミリーに割り当てられないもの(例えば、TGF-β、IL1α、IL-1β、IL-1 RA、IL-10(サイトカイン合成阻害剤F)、IL-12(NK細胞刺激因子)、MIF、IL-16、IL-17(mCTLA-8)、および/またはIL-18(IGIF、インターフェロン-γ誘発因子))を含め、種々の公知のサイトカインが存在することを認識する。さらに、抗体の重鎖のFc部分を使用し、Fc受容体を発現する細胞を標的としてもよい（例えば、マスト細胞および好塩基球を標的化するためのIgE抗体のFc部分の使用）。

【００９８】

さらに、いくつかの局面において、細胞ターゲティング部分は、ペプチド配列または環状ペプチドであってもよい。例えば、態様に従って使用され得る細胞ターゲティングペプチドおよび組織ターゲティングペプチドは、例えば、米国特許第6,232,287号；同第6,528,481号；同第7,452,964号；同第7,671,010号；同第7,781,565号；同第8,507,445号；および同第8,450,278号に提供されており、これらのそれぞれが参照により本明細書に組み入れられる。

【００９９】

したがって、いくつかの態様において、細胞ターゲティング部分は、抗体またはアビマ

ーである。抗体およびアビマーは、事実上あらゆる細胞表面マーカーに対して作製することができ、したがって、関心対象の事実上あらゆる細胞集団にGrBを送達することを標的とした方法を提供する。これらの抗体はまた断片としても使用することができる。さらに、抗体は1種類の動物で開発され、次いでヒト化され得、またはヒトモデルを使用して開発され得る。細胞ターゲティング部分として使用され得る抗体を作製するための方法を以下に詳述する。所与の細胞表面マーカーに結合するアビマーを作製するための方法は、米国特許出願公開第2006/0234299号および同第2006/0223114号に詳述されており、それぞれが参照により本明細書に組み入れられる。

【０１００】

さらに、本明細書に記載の化合物が、ナノ粒子または他のナノ材料と結合されてもよいことが想定される。ナノ粒子のいくつかの非限定的な例としては、金属ナノ粒子、例えば、金または銀のナノ粒子またはポリマーナノ粒子、例えば、ポリ-L-乳酸またはポリ(エチレン)グリコールポリマーが挙げられる。本発明の化合物と結合されることが可能なナノ粒子およびナノ材料としては、米国特許出願公開第2006/0034925号、同第2006/0115537号、同第2007/0148095号、同第2012/0141550号、同第2013/0138032号、および同第2014/0024610号、ならびにPCT国際公開第2008/121949号、同第2011/0053435号、および同第2014/0087413号に記載されているものが挙げられ、それぞれが参照により本明細書に組み入れられる。

【０１０１】

VI．治療

A．薬学的製剤および投与経路

臨床用途が想定される場合、意図した用途に適した形態で薬学的組成物を調製することが必要であろう。いくつかの態様において、本開示のADCを含むこのような製剤が想定される。一般的に、これは、発熱物質を本質的に含まず、ヒトまたは動物に有害であり得る他の不純物を本質的に含まない組成物を調製することを伴う。

【０１０２】

送達ベクターを安定にし、標的細胞による取り込みを可能にするために、適切な塩およびバッファーを使用することが一般的に望ましいだろう。組換え細胞が患者に導入されるとき、バッファーも使用されるだろう。本開示の水性組成物は、薬学的に許容される担体または水性媒体に溶解または分散された、細胞に対して有効量のベクターを含む。このような組成物は、接種材料とも呼ばれる。「薬学的または薬理学的に許容される」との句は、動物またはヒトに投与したときに、有害な、アレルギー性の、または他の不都合な反応を引き起こさない分子実体および組成物を指す。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」としては、任意および全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などが挙げられる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来の媒体または剤が、本開示のベクターまたは細胞と不適合である場合を除き、治療組成物におけるその使用が想定される。補助的活性成分も、組成物に組み込まれ得る。

【０１０３】

本開示の活性組成物は、古典的な薬学的調製物を含み得る。本開示にしたがうこれらの組成物の投与は、標的組織がその経路を通じて利用可能である限り、任意の一般的な経路を通じて行われ得る。そのような経路は、経口、経鼻、口腔、直腸、膣内または局所経路を含む。あるいは、投与は、同所、皮内、皮下、筋肉内、腫瘍内、腹腔内または静脈内注射によるものであり得る。そのような組成物は、通常、上述の薬学的に許容される組成物として投与されるだろう。

【０１０４】

活性化合物はまた、非経口または腹腔内投与され得る。遊離塩基または薬理学的に許容される塩としての活性化合物の溶液は、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と適切に混合した水中で調製することができる。分散物は、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびそれらの混合物中でならびに油中で調製され得る。通常の保存およ

び使用条件下で、これらの調製物は、微生物の成長を防止するための保存剤を含む。
【０１０５】
注射用途に適した薬学的形態は、滅菌水溶液または分散物、および滅菌注射溶液または分散物の即時調製のための滅菌粉末を含む。すべての例において、その形態は、滅菌性でなければならず、注射器利用容易性が存在する程度に流体でなければならない。それは、製造および保存条件下で安定でなければならず、微生物、例えば細菌および真菌の混入活動に対して防御されなければならない。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど)、それらの適当な混合物ならびに植物油を含む溶媒または分散媒であり得る。適当な流動性が、例えばコーティング、例えばレシチンの使用によって、分散物の場合は必要な粒子サイズの維持によって、また界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の活動の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによって達成され得る。多くの例で、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含めることが好ましい。注射可能な組成物の長期的吸収は、吸収を遅らせる作用物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組成物中での使用によってもたらされ得る。
【０１０６】
滅菌注射溶液は、適当な溶媒中に必要量の活性化合物を、必要に応じて上記の他の成分のいくつかと共に組み込み、その後にろ過滅菌することによって調製される。一般に、分散物は、基本分散媒および上記の中からの必要とされる他の成分を含む滅菌ビヒクルに様々な滅菌された活性成分を組み込むことによって調製される。滅菌注射溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分および任意の追加の所望の成分の粉末を事前に滅菌ろ過されたその溶液から生成する減圧乾燥および凍結乾燥技術である。
【０１０７】
本明細書において用いられる場合、「薬学的に許容される担体」は、任意かつすべての溶媒、分散媒、コーティング、抗菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および剤の使用は、当技術分野で周知である。任意の従来的な媒体または剤が活性成分と不適合である場合を除き、治療組成物におけるその使用が想定される。補助的活性成分も、組成物に組み込まれ得る。
【０１０８】
経口投与の場合、本明細書に記載されるＡＤＣは、賦形剤と共に組み込まれ、非消化性マウスウォッシュおよび歯磨き剤として使用されてもよい。マウスウォッシュは、活性成分を必要な量で、適切な溶媒に、例えば、ホウ酸ナトリウム溶液(Ｄｏｂｅｌｌ溶液)に組み込んで調製されてもよい。あるいは、活性成分は、ホウ酸ナトリウム、グリセリンおよび炭酸水素カリウムを含有する殺菌消毒洗浄液に組み込まれてもよい。活性成分はまた、ゲル、ペースト、粉末およびスラリーを含む歯磨き剤に分散されてもよい。活性成分は、治療有効量で、水、結合剤、研磨剤、香味剤、気泡剤および湿潤剤を含んでいてもよいペースト歯磨き剤に加えられてもよい。
【０１０９】
本開示の組成物は、中性形態または塩形態で配合されてもよい。薬学的に許容される塩としては、酸付加塩（タンパク質の遊離アミノ基を用いて生成する）、無機酸、例えば、塩酸もしくはリン酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸を用いて生成するものが挙げられる。遊離カルボキシル基と形成される塩も、例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウムの水酸化物または水酸化第二鉄などの無機塩基から誘導されてもよく、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導されてもよい。
【０１１０】
製剤化したら、溶液は、投薬製剤と適合する様式で、治療に有効な量で投与されるだろう。製剤は、注射可能溶液、薬物放出カプセルなどの、種々の投薬形態で容易に投与される。水溶液での非経口投与の場合、例えば、溶液は、必要な場合、適当に緩衝化されてい

なければならず、液体希釈剤は、まず、十分な生理食塩水またはグルコースを用いて等張性にしなければならない。これらの特定の水溶液は、静脈内、筋肉内、皮下および腹腔内投与に特に適している。これに関連して、使用され得る滅菌水性媒体は、本開示に照らして当業者に理解されるであろう。例えば、１回分の用量は、１mlの等張性NaCl溶液に溶解され得、1000 mlの皮下注入液に添加され得るかまたは提唱される注入部位に注射され得るかのいずれかである（例えば、“Remington's Pharmaceutical Sciences,” 15th Edition, 1035-1038頁および1570-1580頁を参照のこと）。処置される対象の状態に依存して、一定の用量の変動が必然的に生じるであろう。投与を担当する人間は、いかなる場合も、個々の対象に適した用量を決定するであろう。さらに、ヒトへの投与の場合、調製物は、FDA’s Division of Biological Standards and Quality Control of the Office of Compliance and Biologics Qualityにより必要とされる滅菌性、発熱性、全体的安全性および純度の基準を満たすべきである。

【０１１１】

B．処置方法

特に、対象（例えば、ヒト対象）においてがんなどの疾患または障害を処置するために使用され得る組成物を本明細書に開示する。上述の組成物は、哺乳動物（例えば、げっ歯類、ヒト、非ヒト霊長類、イヌ、ウシ、ヒツジ、ウマ、ネコなど）に有効な量で、すなわち、処置される対象において望ましい結果を生じさせる（例えば、がん性細胞のアポトーシスを引き起こすか、または微生物を死滅させる）ことが可能な量で好ましくは投与される。本開示の方法で利用される組成物の毒性および治療有効性は、標準的な薬学的手順によって決定することができる。医学および獣医学分野で周知のように、任意の一動物についての投薬量は、対象のサイズ、体表面積、体重、年齢、投与されるべき特定の組成物、投与時間および経路、全身の健康状態、感染症またはがんの臨床症状、および同時に投与されている他の薬物を含めた多数の要因に依存する。本明細書に記載の組成物は、血液学的パラメータ（全血球数 - CBC）の減少またはがん細胞の成長もしくは増殖を特定することによってアッセイされる、がん性細胞の死滅を誘導する（例えば、がん細胞のアポトーシスを誘導する）投薬量で、典型的には投与される。いくつかの態様において、がん細胞のアポトーシスを誘発するために使用されるADCの量は、約0.01 mg～約10,000 mg/日であると計算される。いくつかの態様において、この量は約1 mg～約1,000 mg/日である。いくつかの態様において、これらの用量は、これらの投薬は、薬物の代謝分解の増加もしくは減少、または経口投与された場合の消化管による取込み減少などの、特定の患者の生物学的要因に基づき減少または増加され得る。追加的に、ADCは、より効率的な場合があり、したがって、より少ない用量が類似の効果を達成するために必要とされる。そのような用量は、典型的には、1日1回数週間またはがん細胞の十分な減少が達成されるまで投与される。

【０１１２】

本開示の治療方法（予防的処置を含む）は、本明細書に記載の組成物の治療有効量を、哺乳動物、特にヒトを含む、その必要がある対象に投与することを一般に含む。そのような処置は、疾患、障害、またはその症状を患う、有する、それに感受性の、またはその危険がある対象、特にヒトに適切に投与される。「危険のある」対象の判定は、診断検査または対象もしくは医療提供者の意見（例えば、遺伝子検査、酵素またはタンパク質マーカー、マーカー（本明細書において定義）、家族歴など）による任意の客観的または主観的判定により行うことができる。

【０１１３】

いくつかの態様において、本開示は、処置の進行を監視する方法を提供する。該方法は、がん（例えば白血病）に関連する障害またはその症状を患うまたはそれに感受性の対象において血液学的パラメータの変化レベルを決定する段階および/または細胞表面タンパク質（例えば、CD34、CD38、CD90、およびCD117を非限定的に含むことができる）を診断マーカーとするがん幹細胞（CSC）分析もしくは診断測定（例えばスクリーニング、アッセイ）を含み、その際、対象は、本明細書に記載の組成物の治療量を投与され

ている。該方法において決定されたマーカーのレベルを、健常対照または他の罹患患者のいずれかにおけるマーカーの公知のレベルと比較して、対象の病状を確定することができる。好ましい態様において、対象におけるマーカーの第2のレベルは、第1のレベルの決定よりも後の時点で決定され、2つのレベルは、疾患の経過または治療の効力を監視するために比較される。ある特定の好ましい態様において、対象におけるマーカーの処置前のレベルは、本明細書に記載の方法に従って処置を開始する前に決定され、次に、マーカーのこの処置前のレベルを、処置が始まった後の対象におけるマーカーのレベルと比較して、処置の効力を決定することができる。

【０１１４】

C．併用療法

本明細書に記載の薬物コンジュゲートを、患者によって経験される副作用のうちの1つまたは複数を軽減する1つまたは複数の治療法または化合物との併用療法で使用してもよいことが想定される。治療様式を組み合わせることは、医学療法において一般的である。以下は、本開示の治療法と共に使用され得る治療法の一般的な論考である。

【０１１５】

本開示の方法および組成物を用いて疾患または障害を処置するために、一般的に、対象と、化合物および少なくとも1つの他の治療法とを接触させる。これらの治療法は、1つまたは複数の疾患パラメータにおける減少を達成するために有効な合計量で提供される。この工程は、例えば、両方の作用物質を含む単一の組成物もしくは薬理製剤を使用して、または細胞/対象を2種の別個の組成物もしくは製剤と同時に接触させることによって（ここで、一方の組成物は化合物を含み、他方は他の作用物質を含む）、細胞/対象を両方の作用物質/治療法と同時に接触させる段階を伴う場合がある。

【０１１６】

あるいは、本明細書に記載の薬物コンジュゲートは、数分から数週間の範囲の間隔で他の処置に先行または後続する場合がある。治療法が、細胞/対象に有利な併用効果を依然として発揮できるように、各送達時点の間にかなりの時間が経過しないことを一般的に確実にする。そのような場合、細胞を両方の様式と相互に約12～24時間以内、相互に約6～12時間以内、またはわずか約1～2時間の遅延時間で接触させることが企図される。一部の状況では、処置の期間を顕著に延長することが望ましい場合があるが、その際、数日（2、3、4、5、6または7日）から数週間（1、2、3、4、5、6、7または8週間）がそれぞれの投与の間に経過する。

【０１１７】

化合物または他の治療法のいずれかの複数の投与が望ましいことも考えられる。以下に例示されるように、種々の組み合わせが用いられ得、ここで、本開示の化合物は「A」であり、他の治療法は、「B」である：

A/B/A　B/A/B　B/B/A　A/A/B　B/A/A　A/B/B　B/B/B/A　B/B/A/B

A/A/B/B　A/B/A/B　A/B/B/A　B/B/A/A　B/A/B/A　B/A/A/B　B/B/B/A

A/A/A/B　B/A/A/A　A/B/A/A　A/A/B/A　A/B/B/B　B/A/B/B　B/B/A/B

他の組み合わせも考えられる。

【０１１８】

VII．定義

本明細書で使用される場合、特定の構成成分に関して「本質的に含まない」は、特定の構成成分のいずれも、意図的に組成物へと製剤化されておらず、かつ/または汚染物質としてのみ存在するかもしくは微量のみ存在することを意味するように本明細書で使用される。したがって、組成物の任意の意図しない汚染から生じる特定の構成成分の総量は、0.05％をはるかに下回り、好ましくは0.01％未満である。最も好ましくは、標準的な分析方法では特定の構成成分の量を検出することができない組成物である。

【０１１９】

本明細書で使用される場合、「1つの（a）」または「1つの（an）」は、1つまたは複数を意味し得る。特許請求の範囲で使用される場合、「含む」という単語とともに使用される場合、単語「1つの（a）」または「1つの（an）」は、1つまたは1つより多くを意味し得る。

【０１２０】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、選択肢のみを指すことが明示的に示されるか、または選択肢が互いに排他的であることのない限り、「および/または」を意味するために使用されるが、本開示は、選択肢のみおよび「および/または」を指す定義を支持する。本明細書で使用される場合、「別の」は、少なくとも第2の、またはそれ以上を意味し得る。

【０１２１】

「約」という用語は、一般に、記載の値を測定するための標準的な分析技術を使用して決定される、記載の値の標準偏差内であることを意味する。用語はまた、記載の値のプラスまたはマイナス5％を指すことによって使用され得る。

【０１２２】

「有効量」または「治療上有効な」という語句は、所望の結果を生じるのに十分な薬物または薬剤の投薬量を意味する。所望の結果は、投薬のレシピエントにおける主観的もしくは客観的な改善、肺成長の増加、肺修復の増加、組織浮腫の低減、ＤＮＡ修復の増加、アポトーシスの減少、腫瘍サイズの減少、がん細胞の成長速度の減少、転移の減少、または上の任意の組み合わせであり得る。

【０１２３】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、免疫グロブリン、特異的結合能力を維持するその誘導体、および免疫グロブリン結合ドメインに相同であるかまたは大部分相同である結合ドメインを有するタンパク質を指す。これらのタンパク質は、天然源に由来してもよいか、または部分的もしくは完全に合成的に産生されてもよい。抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得る。抗体は、ヒトクラスのうちのいずれかを含む、任意の免疫グロブリンクラスのメンバー：IgG、IgM、IgA、IgD、およびIgEであり得る。抗体は、二重特異性抗体であり得る。例示的な態様において、本明細書に記載の方法および組成物とともに使用される抗体は、IgGクラスの誘導体である。抗体という用語はまた、抗原結合抗体断片を指す。そのような抗体断片の例としては、限定されないが、Fab、Faby、F(aby)2、scFv、Fv、dsFvダイアボディ、およびFd断片が挙げられる。抗体断片は、任意の手段によって産生され得る。例えば、抗体断片は、インタクトな抗体の断片化によって酵素的もしくは化学的に産生され得、部分抗体配列をコードする遺伝子から組換え的に産生され得るか、または完全にもしくは部分的に合成的に産生され得る。抗体断片は、任意選択的に、一本鎖抗体断片であり得る。代替的に、断片は、例えば、ジスルフィド結合によって一緒に連結される複数の鎖を含み得る。断片はまた、任意選択的に、多分子複合体であり得る。機能的抗体断片は、典型的には、少なくとも約10個のアミノ酸を含み、より典型的には、少なくとも約200個のアミノ酸を含むであろう。

【０１２４】

「対象」および「患者」は、霊長動物、哺乳動物、および脊椎動物などの、ヒトまたは非ヒトのいずれかを指す。特定の態様において、対象は、ヒトである。

【０１２５】

本明細書で使用される場合、疾患、障害、または医学的状態に関して使用される場合、「処置する」、「処置」、「処置すること」、または「改善」という用語は、状態の治療的処置を指し、その目的が、症状または状態の進行または重症度を逆転させること、緩和すること、改善すること、阻害すること、減速させること、または停止させることである。「処置すること」という用語は、状態の少なくとも1つの有害作用または症状を低減または緩和することを含む。1つまたは複数の症状または臨床マーカーが低減される場合、処置は、一般に「有効」である。代替的に、状態の進行が低減または停止される場合、処置は、「有効」である。すなわち、「処置」は、症状またはマーカーの改善だけでなく、

処置の不在下で予想されるであろう症状の進行または悪化の停止または少なくとも減速も含む。有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されないが、1つまたは複数の症状の緩和、欠損の程度の減少、腫瘍または悪性腫瘍の安定化された(すなわち、悪化しない)状態、腫瘍成長および/または転移の遅延または減速、ならびに処置の不在下で予想されるものと比較した寿命の増加が挙げられる。

【０１２６】

化学基の文脈で使用する場合、「水素」は-Hを意味し；「ヒドロキシ」は-OHを意味し；「オキソ」は=Oを意味し；「カルボニル」は-C(=O)-を意味し；「カルボキシ」は-C(=O)OHを意味し（-COOHまたは-CO_2Hとも記載され）；「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Brまたは-Iを意味し；「アミノ」は-NH_2を意味し；「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し；「ニトロ」は-NO_2を意味し；イミノは=NHを意味し；「シアノ」は-CNを意味し；「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し；「アジド」は-N_3を意味し；一価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)$(OH)_2$またはその脱プロトン化体を意味し；二価の文脈で「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン化体を意味し；「メルカプト」は-SHを意味し；「チオ」は=Sを意味し；「スルホニル」は-$S(O)_2$-を意味し；「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

【０１２７】

化学式の文脈で、記号「-」は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、かつ「≡」は三重結合を意味する。記号

「----」

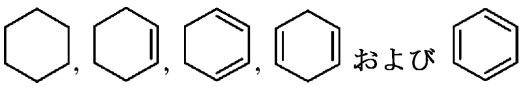
は、存在する場合、単結合または二重結合のいずれかである、任意の結合を意味する。記号

「」

は、単結合または二重結合を意味する。したがって、式



には、例えば、



が含まれる。また、1つのそのような環原子が複数の二重結合の一部を形成しないことが理解される。さらに、共有結合の記号「-」は、1つまたは2つのステレオジェン原子を連結する場合、いかなる好ましい立体化学も示さないことが注意される。代わりに、それはすべての立体異性体ならびにその混合物を含む。記号

「」

は、結合を横切って垂直に引かれている場合（例えば、メチルの場合の



）、基の結合点を示す。結合点は、典型的には、読み手が結合点を明確に特定するのを助けるために、より大きな基についてこの様式で特定されるにすぎないことが注意される。記号

「」

は、くさびの太い端に結合した基が「ページから外に」ある、単結合を意味する。記号

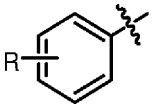
「」

は、くさびの太い端に結合した基が「ページの中に」ある、単結合を意味する。記号「〰」

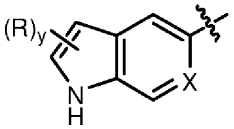
は、二重結合の周りの幾何学が未定義（例えば、EまたはZのいずれか）である、単結合を意味する。したがって、両方の選択肢、ならびにその組み合わせが意図される。本出願において示す構造の原子における任意の未定義の原子価は、その原子に結合した水素原子を暗に表す。炭素原子上の太い点は、その炭素に結合し水素が紙の平面から外に向いていることを示す。

【０１２８】

可変記号が環系の「浮遊基」として、例えば、式：



における基「R」として示される場合、可変記号は、安定な構造が形成される限り、描写された、暗示された、または明確に定義された水素を含む、任意の環原子に結合した任意の水素原子に置き換わってもよい。可変記号が縮合環系の「浮遊基」として、例えば、式：



における基「R」として示される場合、可変記号は、特に記載がない限り、縮合環のいずれかの任意の環原子に結合した任意の水素に置き換わってもよい。置き換え可能な水素には、安定な構造が形成される限り、描写された水素（例えば、上記の式で窒素に結合した水素）、暗示された水素（例えば、図示されていないが、存在が理解される、上記の式の水素）、明確に定義された水素、およびその存在が環原子の同一性に依存する任意の水素（例えば、Xが-CH-に等しい場合、基Xに結合した水素）が含まれる。描写された例において、Rは縮合環系の5員環または6員環のいずれにあってもよい。上記の式において、括弧で囲まれたRのすぐ後の下付き文字「y」は、数値変数を表す。特に記載がない限り、この変数は、0、1、2、または2を超える任意の整数であり得、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

【０１２９】

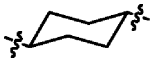
化学基および化合物クラスについて、基またはクラス中の炭素原子の数は以下に示すとおりである：「Cn」は、基/クラス中の炭素原子の正確な数（n）を定義する。「C≦n」は、基/クラス中にあり得る炭素原子の最大数（n）を定義し、最小数は問題の基/クラスにとって可能な限り小さく、例えば、基「アルケニル$_{(C\leqq 8)}$」またはクラス「アルケン$_{(C\leqq 8)}$」中の炭素原子の最小数は2であることが理解される。1～10個の炭素原子を有するアルコキシ基を示す、「アルコキシ$_{(C\leqq 10)}$」と比較する。「Cn-n'」は、基中の炭素原子の最小（n）および最大数（n'）の両方を定義する。したがって、「アルキル$_{(C2-10)}$」は、2～10個の炭素原子を有するアルキル基を示す。これらの炭素数を示す数字は、それが修飾する化学基またはクラスの前にあっても後にあってもよく、また括弧内にあってもなくてもよく、意味のいかなる変更も意味しない。したがって、「C5オレフィン」、「C5-オレフィン」、「オレフィン$_{(C5)}$」、および「オレフィン$_{C5}$」という用語はすべて同義語である。本明細書において定義される任意の化学基または化合物クラスが「置換」という用語で修飾される場合、水素原子に置き代わる部分のいかなる炭素原子も計数しない。したがって、メトキシヘキシルは、合計7個の炭素原子を有するが、置換アルキル$_{(C1-6)}$の一例である。特に記載がない限り、炭素原子の制限なしに請求項に挙げられる任意の化学基または化合物クラスは、12以下の炭素原子の制限を有する。

【０１３０】
「飽和」という用語は、化合物または化学基を修飾するために用いられる場合、化合物または化学基が、以下に示す場合を除いて、炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有しないことを意味する。この用語が原子を修飾するために用いられる場合、原子はいかなる二重または三重結合の一部でもないことを意味する。飽和基の置換型の場合、1つまたは複数の炭素酸素二重結合または炭素窒素二重結合は存在してもよい。さらに、そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として起こり得る炭素-炭素二重結合を除外するものではない。「飽和」という用語が物質の溶液を修飾するために用いられる場合、その溶液中にその物質がそれ以上溶解し得ないことを意味する。
【０１３１】
「脂肪族」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、そのように修飾された化合物または化学基は非環式または環式であるが、非芳香族炭化水素化合物または基であることを示す。脂肪族化合物/基において、炭素原子は直鎖、分枝鎖、または非芳香環（脂環式）中で一緒に連結され得る。脂肪族化合物/基は、一重炭素-炭素結合によって連結された飽和（アルカン/アルキル）、あるいは1つもしくは複数の炭素-炭素二重結合（アルケン/アルケニル）または1つもしくは複数の炭素-炭素三重結合（アルキン/アルキニル）による不飽和であり得る。
【０１３２】
「芳香族」という用語は、化合物または化学基を修飾するために用いられる場合、完全共役環式π系で4n+2の電子を有する、原子の平面不飽和環を示す。
【０１３３】
「アルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価飽和脂肪族基を指す。基-CH_3（Me）、-CH_2CH_3（Et）、-$CH_2CH_2CH_3$（n-Prまたはプロピル）、-$CH(CH_3)_2$（i-Pr、^{i}Prまたはイソプロピル）、-$CH_2CH_2CH_2CH_3$（n-Bu）、-$CH(CH_3)CH_2CH_3$（sec-ブチル）、-$CH_2CH(CH_3)_2$（イソブチル）、-$C(CH_3)_3$（tert-ブチル、t-ブチル、t-Buまたは^{t}Bu）、および-$CH_2C(CH_3)_3$（neo-ペンチル）はアルキル基の非限定的な例である。「アルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての1つまたは2つの飽和炭素原子、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価飽和脂肪族基を指す。基-CH_2-（メチレン）、-CH_2CH_2-、-$CH_2C(CH_3)_2CH_2$-、および-$CH_2CH_2CH_2$-はアルカンジイル基の非限定的な例である。「アルキリデン」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、RおよびR'が独立して水素またはアルキルである二価の基=CRR'を指す。アルキリデン基の非限定的な例には、=CH_2、=$CH(CH_2CH_3)$、および=$C(CH_3)_2$が含まれる。「アルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。以下の基は置換アルキル基の非限定的な例である：-CH_2OH、-CH_2Cl、-CF_3、-CH_2CN、-$CH_2C(O)OH$、-$CH_2C(O)OCH_3$、-$CH_2C(O)NH_2$、-$CH_2C(O)CH_3$、-CH_2OCH_3、-$CH_2OC(O)CH_3$、-CH_2NH_2、-$CH_2N(CH_3)_2$、および-CH_2CH_2Cl。「ハロアルキル」という用語は、置換アルキルの部分集合であり、炭素、水素およびハロゲン以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがハロ（すなわち、-F、-Cl、-Br、または-I）に限定されている。基-CH_2Clは、ハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は、置換アルキルの部分集合であり、炭素、水素およびフッ素以外の他の原子が存在しないように、水素原子の置き換えがフルオロに限定されている。

基-CH_2F、-CF_3、および-CH_2CF_3はフルオロアルキル基の非限定的な例である。

【０１３４】

「シクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価飽和脂肪族基を指す。非限定的な例には、-$CH(CH_2)_2$（シクロプロピル）、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル（Cy）が含まれる。本明細書において用いられる場合、この用語は、非芳香環構造の炭素原子に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。「シクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子を有し、炭素-炭素二重または三重結合を有せず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価飽和脂肪族基を指す。基



は、シクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」は、Rがこの用語が上で定義されるとおりのシクロアルキルである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【０１３５】

「アルケニル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を指す。非限定的な例としては、-$CH=CH_2$(ビニル)、-$CH=CHCH_3$、-$CH=CHCH_2CH_3$、-$CH_2CH=CH_2$(アリル)、-$CH_2CH=CHCH_3$、および-$CH=CHCH=CH_2$が挙げられる。「アルケンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての2つの炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖非環式構造（a linear or branched, a linear or branched acyclic structure）を有し、少なくとも1つの非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、二価不飽和脂肪族基を指す。基-CH=CH-、-$CH=C(CH_3)CH_2$-、-$CH=CHCH_2$-、および-$CH_2CH=CHCH_2$-は、アルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族である一方、いったん両末端で連結されると、この基が芳香族構造の一部を形成することを妨げないことが注意される。「アルケン」および「オレフィン」という用語は同義語であり、Rがこの用語が上で定義されるとおりのアルケニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。同様に、「末端アルケン」および「α-オレフィン」という用語は同義語であり、たった1つの炭素-炭素二重結合を有するアルケンであって、その結合が分子の末端にあるビニル基の一部である、アルケンを指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-CH=CHF、-CH=CHClおよび-CH=CHBrは、置換アルケニル基の非限定的な例である。

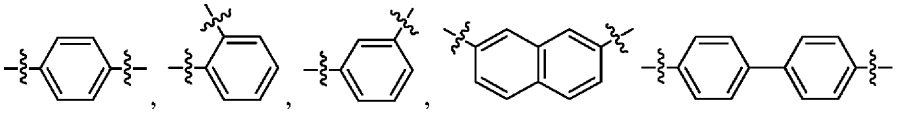
【０１３６】

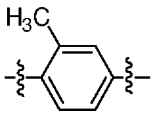
「アルキニル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子を有し、直鎖または分枝鎖非環式構造を有し、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、かつ炭素および水素以外の原子を有しない、一価不飽和脂肪族基を指

す。本明細書において用いられる場合、アルキニルという用語は、1つまたは複数の非芳香族炭素-炭素二重結合の存在を除外しない。基-C≡CH、-C≡CCH$_3$、および-CH$_2$C≡CCH$_3$は、アルキニル基の非限定的な例である。「アルキン」は、Rがアルキニルである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH$_2$、-NO$_2$、-CO$_2$H、-CO$_2$CH$_3$、-CN、-SH、-OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_3$、-C(O)CH$_3$、-NHCH$_3$、-NHCH$_2$CH$_3$、-N(CH$_3$)$_2$、-C(O)NH$_2$、-C(O)NHCH$_3$、-C(O)N(CH$_3$)$_2$、-OC(O)CH$_3$、-NHC(O)CH$_3$、-S(O)$_2$OH、または-S(O)$_2$NH$_2$で置き換えられている。

【０１３７】

「アリール」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素であり、かつ基は炭素および水素以外の原子からはならない、一価不飽和芳香族基を指す。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、アリールという用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合した、1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。アリール基の非限定的な例には、フェニル（Ph）、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C$_6$H$_4$CH$_2$CH$_3$（エチルフェニル）、ナフチル、およびビフェニルから誘導される一価の基（例えば4-フェニルフェニル）が含まれる。「アレーンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての2つの芳香族炭素原子を有し、該炭素原子は1つまたは複数の6員芳香環構造の一部を形成し、環原子はすべて炭素であり、かつ一価の基は炭素および水素以外の原子からはならない、二価芳香族基を指す。本明細書において用いられる場合、アレーンジイルという用語は、第1の芳香環または存在する任意の追加の芳香環に結合した、1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。アレーンジイルの非限定的な例には、


, および



が含まれる。「アレーン」は、Rがその用語が上で定義されるとおりのアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。ベンゼンおよびトルエンはアレーンの非限定的な例である。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH$_2$、-NO$_2$、-CO$_2$H、-CO$_2$CH$_3$、-CN、-SH、-OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_3$、-C(O)CH$_3$、-NHCH$_3$、-NHCH$_2$CH$_3$、-N(CH$_3$)$_2$、-C(O)NH$_2$、-C(O)NHCH$_3$、-C(O)N(CH$_3$)$_2$、-OC(O)CH$_3$、-NHC(O)CH$_3$、-S(O)$_2$OH、または-S(O)$_2$NH$_2$で置き換えられている。

【０１３８】

「アラルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、アルカンジイルおよびアリールという用語がそれぞれ前述の定義に一致した様式で用いられる、一価の基-アルカンジイル-アリールを指す。非限定的な例は、フェニルメチル（ベンジル、Bn）および2-フェニル-エチルである。アラルキルという用語が「置換」という修飾語と共に用いられる場合、アルカンジイルおよび/またはアリール基からの1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH$_2$、-NO$_2$、-CO$_2$H、-CO$_2$CH$_3$、-CN、-SH、-OCH$_3$、-OCH$_2$CH$_3$、-C(O)CH$_3$、-NHCH$_3$、-NHCH$_2$CH$_3$、-N(CH$_3$)

2、-C(O)NH2、-C(O)NHCH3、-C(O)N(CH3)2、-OC(O)CH3、-NHC(O)CH3、-S(O)2OH、または-S(O)2NH2で置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例は、(3-クロロフェニル)-メチル、および2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルである。

【０１３９】

「ヘテロアリール」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロアリール基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からはならない、一価芳香族基を指す。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、ヘテロアリールという用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは複数のアルキルまたはアリール基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。ヘテロアリール基の非限定的な例には、フラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル（ピリジル）、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが含まれる。「N-ヘテロアリール」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリール基を指す。「ヘテロアレーン」は、Rがヘテロアリールである、式H-Rを有する化合物のクラスを指す。ピリジンおよびキノリンはヘテロアレーンの非限定的な例である。これらの用語が「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH2、-NO2、-CO2H、-CO2CH3、-CN、-SH、-OCH3、-OCH2CH3、-C(O)CH3、-NHCH3、-NHCH2CH3、-N(CH3)2、-C(O)NH2、-C(O)NHCH3、-C(O)N(CH3)2、-OC(O)CH3、-NHC(O)CH3、-S(O)2OH、または-S(O)2NH2で置き換えられている。

【０１４０】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、該炭素原子または窒素原子は1つまたは複数の非芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつヘテロシクロアルキル基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子からはならない、一価非芳香族基を指す。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。本明細書において用いられる場合、この用語は、環または環系に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。また、この用語は、得られる基が非芳香族にとどまるという条件で、環または環系中の1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが挙げられる。「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を指す。N-ピロリジニルはそのような非限定的な例である。これらの用語が「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH2、-NO2、-CO2H、-CO2CH3、-CN、-SH、-OCH3、-OCH2CH3、-C(O)CH3、-NHCH3、-NHCH2CH3、-N(CH3)2、-C(O)NH2、-C(O)NHCH3、-C(O)N(CH3)2、-OC(O)CH3、-NHC(O)CH3、-S(O)2OH、または-S(O)2NH2で置き換えられている。

【０１４１】

「アシル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがそれらの用語が上で定義されるとおりの水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである、基-C(O)Rを指す。基-CHO、-C(O)CH3（アセチル、Ac）、-C(O)CH2CH3、-C(O)CH(CH3)2、-C(O)CH(CH2)2、-C(O)C6H5、および-C(O)C6H4CH3はアシル基の非限定的な例である。「チオアシル」は、基-C(O)Rの酸素原子が硫黄原子で置き換えられ

ていること以外は、同様の様式で定義され、-C(S)Rである。「アルデヒド」という用語は、-CHO基に結合した、上で定義されるアルキル基に対応する。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子(もしあれば、カルボニルまたはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合した水素原子を含む)は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-$C(O)CH_2CF_3$、-CO_2H(カルボキシル)、-CO_2CH_3(メチルカルボキシル)、-$CO_2CH_2CH_3$、-$C(O)NH_2$(カルバモイル)、および-$CON(CH_3)_2$は、置換アシル基の非限定的な例である。

【０１４２】

「アルコキシ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-ORを指す。非限定的な例としては、-OCH_3(メトキシ)、-OCH_2CH_3(エトキシ)、-$OCH_2CH_2CH_3$、-$OCH(CH_3)_2$(イソプロポキシ)、-$OC(CH_3)_3$(tert-ブトキシ)、-$OCH(CH_2)_2$、-O-シクロペンチル、および-O-シクロヘキシルが挙げられる。「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アルキニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」および「アシルオキシ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、-ORと定義される基を指し、ここでRはそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキルおよびアシルである。「アルキルチオ」および「アシルチオ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、基-SRを指し、ここでRはそれぞれアルキルおよびアシルである。「アルコール」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている。「エーテル」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基で置き換えられている。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-$C(O)CH_3$、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-$C(O)NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-$OC(O)CH_3$、-$NHC(O)CH_3$、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

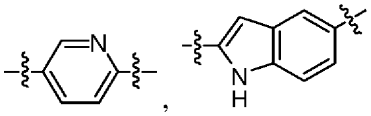
【０１４３】

「アルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-NHRを指す。非限定的な例には、-$NHCH_3$および-$NHCH_2CH_3$が含まれる。「ジアルキルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、基-NRR'を指し、ここでRおよびR'は同じもしくは異なるアルキル基であり得るか、またはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表し得る。ジアルキルアミノ基の非限定的な例には、-$N(CH_3)_2$および-$N(CH_3)(CH_2CH_3)$が含まれる。「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アルキニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、「アルコキアミノ」、および「アルキルスルホニルアミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、およびアルキルスルホニルである、-NHRと定義される基を指す。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC_6H_5である。「アミド」（アシルアミノ）という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアシルである、基-NHRを指す。アミド基の非限定的な例は-$NHC(O)CH_3$である。「アルキルイミノ」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、二価の基=NRを指す。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、炭素原子に結合した1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H

、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-C(O)CH_3、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-C(O)$NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-OC(O)CH_3、-NHC(O)CH_3、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。基-NHC(O)OCH_3および-NHC(O)$NHCH_3$は、置換アミド基の非限定的な例である。

【０１４４】

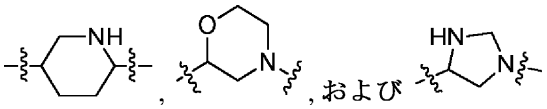
「ヘテロアレーンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、2つの結合点としての2つの芳香族炭素原子、2つの芳香族窒素原子、または1つの芳香族炭素原子および1つの芳香族窒素原子を有し、該原子は1つまたは複数の芳香環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつ二価の基は炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素および芳香族硫黄以外の原子からはならない、二価芳香族基を指す。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、ヘテロアレーンジイルという用語は、芳香環または芳香環系に結合した1つまたは複数のアルキルまたはアリール基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。ヘテロアレーンジイル基の非限定的な例には、



が含まれる。

【０１４５】

「ヘテロシクロアルカンジイル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、2つの結合点としての2つの炭素原子、2つの窒素原子、または1つの炭素原子および1つの窒素原子を有し、該原子は1つまたは複数の環構造の一部を形成し、環原子の少なくとも1つは窒素、酸素または硫黄であり、かつ二価の基は炭素、水素、窒素、酸素および硫黄以外の原子からはならない、二価環式基を指す。複数の環が存在する場合、環は縮合であっても、非縮合でもよい。非縮合環は共有結合で連結される。本明細書において用いられる場合、ヘテロシクロアルカンジイルという用語は、環または環系に結合した1つまたは複数のアルキル基（炭素数の制限が許容する）の存在を除外しない。また、この用語は、得られる基が非芳香族にとどまるという条件で、環または環系中の1つまたは複数の二重結合の存在を除外しない。ヘテロシクロアルカンジイル基の非限定的な例には、



が含まれる。

【０１４６】

「アルキルスルホニル」および「アルキルスルフィニル」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-$S(O)_2R$および-S(O)Rをそれぞれ指す。「シクロアルキルスルホニル」、「アルケニルスルホニル」、「アルキニルスルホニル」、「アリールスルホニル」、「アラルキルスルホニル」、「ヘテロアリールスルホニル」、および「ヘテロシクロアルキルスルホニル」という用語は同様の様式で定義される。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH_2、-NO_2、-CO_2H、-CO_2CH_3、-CN、-SH、-OCH_3、-OCH_2CH_3、-C(O)CH_3、-$NHCH_3$、-$NHCH_2CH_3$、-$N(CH_3)_2$、-$C(O)NH_2$、-C(O)$NHCH_3$、-$C(O)N(CH_3)_2$、-OC(O)CH_3、-NHC(O)CH_3、-$S(O)_2OH$、または-$S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【０１４７】

「アルキルホスフェート」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、Rがその用語が上で定義されるとおりのアルキルである、基-OP(O)(OH)(OR)を指す。アルキルホスフェート基の非限定的な例には、-OP(O)(OH)(OMe)および-OP(O)(OH)(OEt)が含まれる。「ジアルキルホスフェート」という用語は、「置換」という修飾語なしに用いられる場合、基-OP(O)(OR)(OR')を指し、ここでRおよびR'は同じもしくは異なるアルキル基であり得るか、またはRおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表し得る。ジアルキルホスフェート基の非限定的な例には、$-OP(O)(OMe)_2$、-OP(O)(OEt)(OMe)および$-OP(O)(OEt)_2$が含まれる。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語と共に用いられる場合、1つまたは複数の水素原子は、独立して、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、$-NH_2$、$-NO_2$、$-CO_2H$、$-CO_2CH_3$、-CN、-SH、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-C(O)CH_3$、$-NHCH_3$、$-NHCH_2CH_3$、$-N(CH_3)_2$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHCH_3$、$-C(O)N(CH_3)_2$、$-OC(O)CH_3$、$-NHC(O)CH_3$、$-S(O)_2OH$、または$-S(O)_2NH_2$で置き換えられている。

【０１４８】

「賦形剤」は、医薬、薬学的組成物、製剤、または薬物送達系の活性成分と共に製剤される、薬学的に許容される物質である。賦形剤は、例えば、組成物を安定化させる、組成物のかさ上げをする（したがって、この目的のために用いる場合、「増量剤」、「充填剤」、または「希釈剤」と呼ぶことも多い）、または薬物吸収を促進する、粘性を低下させる、もしくは溶解性を増強するなどの、治療的増強を最終剤形中の活性成分に与えるために用いてもよい。賦形剤には、抗粘着剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、着香剤、滑剤、滑沢剤、保存剤、吸着剤、甘味料、および媒体の薬学的に許容されるものが含まれる。活性成分を運ぶための媒質としてはたらく主な賦形剤は、通常は媒体と呼ぶ。賦形剤は、例えば、粉末流動性または非接着性を促進することなどにより、活性物質の取り扱いを補助するため、ならびに予想される貯蔵寿命の間の変性または凝集の防止などの、インビトロでの安定性を補助するために、製造工程において用いてもよい。賦形剤の適切性は、典型的には、投与経路、剤形、活性成分、ならびに他の因子に応じて変動することになる。

【０１４９】

「水和物」という用語は、化合物に対する修飾語として用いられる場合、化合物が、化合物の固体形態などの、各化合物分子に結合した、1つ未満（例えば、半水和物）、1つ（例えば、1水和物）、または複数（例えば、2水和物）の水分子を有することを意味する。

【０１５０】

本明細書において用いられる場合、「IC_{50}」という用語は、得られる最大の反応の50％である阻害用量を指す。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的または化学的工程（または工程の成分、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体または微生物）を半分だけ阻害するために、どれだけの特定の薬物または他の物質（阻害剤）が必要かを示す。

【０１５１】

第一の化合物の「異性体」は、各分子が第一の化合物と同じ構成原子を含むが、それらの原子の三次元の配置が異なる、別個の化合物である。

【０１５２】

本明細書において用いられる場合、「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの、生きている哺乳生物を指す。ある態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、若年、乳幼児および胎児である。

【０１５３】

本明細書において全体として用いられる場合、「薬学的に許容される」とは、健全な医学的判断の範囲内で、妥当なリスク/ベネフィット比に相応の、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織、器官、および/または体液と接触して用いるのに適した、化合物、材料、組成物、および/または剤

形を指す。

【０１５４】

「薬学的に許容される塩」は、上で定義されるとおり、薬学的に許容され、かつ所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸と；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、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、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、およびトリメチル酢酸などの有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応可能な場合に形成され得る、塩基付加塩も含まれる。許容される無機塩基には、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウムおよび水酸化カルシウムが含まれる。許容される有機塩基には、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびN-メチルグルカミンなどが含まれる。本発明の任意の塩の一部を形成している特定のアニオンまたはカチオンは、塩が全体として薬理学的に許容される限り、重要ではないことが理解されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製法および使用法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)に提示されている。

【０１５５】

「薬学的に許容される担体」、「薬物担体」、または単に「担体」は、化学物質を担持、送達および/または輸送することに関与する、活性成分薬剤と共に製剤される、薬学的に許容される物質である。薬物担体は、例えば、薬物のバイオアベイラビリティを調節する、薬物代謝を低下させる、および/または薬物毒性を低減するための制御放出技術を含む、薬物の送達および有効性を改善するために用いてもよい。いくつかの薬物担体は、特定の標的部位への薬物送達の有効性を高め得る。担体の例には、リポソーム、ミクロスフェア（例えば、ポリ(乳酸-コ-グリコール酸)でできている）、アルブミンミクロスフェア、合成ポリマー、ナノファイバー、タンパク質-DNA複合体、タンパク質結合体、赤血球、ビロソーム、およびデンドリマーが含まれる。

【０１５６】

「薬学的薬物」（薬品、薬学的作用物質、薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製剤、薬学的製品、薬用製品、薬、薬剤、医薬、または単に薬物とも呼ぶ）は、疾患を診断、治癒、処置、または予防するために用いる薬物である。活性成分（AI）（上で定義）は、生物学的に活性である、薬学的薬物または殺虫剤中の成分である。薬学的活性成分（API）および原薬（bulk active）という類似の用語はまた薬に用いられ、活性物質という用語は殺虫剤製剤に用いられ得る。いくつかの薬および殺虫剤製品は、複数の活性成分を含有し得る。活性成分と対照的に、不活性成分は薬学の文脈で賦形剤（上で定義）と通常呼ばれる。

【０１５７】

「多価ポリマー」は、異なる成分を一緒に連結するために使用することができる2つ以上のオープンな原子価の点を含む連結基を記載する。多価ポリマーのいくつかの非限定的な例としては、前記成分と反応することができる側鎖を有するポリマー、デンドリマー、デンドロン、またはそれらの断片が含まれる。一態様において、多価ポリマーはデンドリ

マーまたはデンドロンである。

【０１５８】

「予防」または「予防すること」には、（１）疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有し得るが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者における疾患の発症を阻害すること、ならびに/または（２）疾患のリスクが高い、および/もしくは素因を有し得るが、疾患の任意の、もしくはすべての病態もしくは総体症状をまだ経験もしくは提示していない、対象もしくは患者における疾患の病態もしくは総体症状の発症を遅延させることが含まれる。

【０１５９】

「プロドラッグ」は、インビボで本発明のインヒビターへと代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体も所与のタンパク質に関して活性を有しても、有しなくてもよい。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物を、インビボでヒドロキシ化合物へと加水分解によって変換されるエステルとして投与してもよい。インビボでヒドロキシ化合物へと変換され得る適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-β-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、およびアミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物を、インビボでアミン化合物へと加水分解によって変換されるアミドとして投与してもよい。

【０１６０】

「アミン保護基」は、当技術分野でよく理解されている。アミン保護基は、分子のいくつかの他の部分を修飾する反応中のアミン基の反応性を阻止し、所望のアミンを生成するために容易に除去することができる基である。アミン保護基は、Greene and Wuts, 1999において少なくとも見出すことができ、これは参照により本明細書に組み入れられる。一価アミノ保護基のいくつかの非限定的な例としては、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、α-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなど；スルホニル基、例えば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど；アルコキシ-またはアリールオキシカルボニル基（保護されたアミンとウレタンを生成する）、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル、α,α--ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル(Teoc)、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル(Fmoc)、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど；アラルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど；およびシリル基、例えば、トリメチルシリルなどが挙げられる。さらに、「アミン保護基」は、一級アミン上の両水素原子が1個の保護基と置き換わった二価の保護基であってもよい。このような状況で、アミン保護

基は、フタルイミド(phth)またはその置換誘導体であってもよく、ここで、「置換」という用語は、上に定義されるとおりである。いくつかの態様において、ハロゲン化フタルイミド誘導体は、テトラクロロフタルイミド(TCphth)であってもよい。本明細書で使用される場合、「保護されたアミノ基」は、式$PG_{MA}NH$-または$PG_{DA}N$-の基であり、ここで、PG_{MA}は一価アミン保護基であり、「一価に保護されたアミノ基」としても記載される場合があり、PG_{DA}は上述の二価アミン保護基であり、「二価に保護されたアミノ基」としても記載される場合がある。

【０１６１】

「ヒドロキシル保護基」は、当技術分野でよく理解されている。ヒドロキシル保護基は、分子のいくつかの他の部分を修飾する反応中のヒドロキシル基の反応性を阻止し、所望のヒドロキシルを生成するために容易に除去することができる基である。ヒドロキシル保護基は、Greene and Wuts, 1999において少なくとも見出すことができ、これは参照により本明細書に組み入れられる。ヒドロキシル保護基のいくつかの非限定的な例としては、アシル基、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、α-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイルなど；スルホニル基、例えば、ベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルなど；アシルオキシ基、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニルイル)-1-メチルエトキシカルボニル、α,α-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル(Alloc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエチルオキシカルボニル(Teoc)、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル(Fmoc)、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニルなど；アラルキル基、例えば、ベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど；およびシリル基、例えば、トリメチルシリルなどが挙げられる。本明細書で使用される場合、保護されたヒドロキシ基は、式$PG_{H}O$-の基であり、ここで、PG_{H}は上述のヒドロキシル保護基である。

【０１６２】

「立体異性体」または「光学異性体」は、同じ原子が同じ他の原子に結合しているが、それらの原子の三次元の配置が異なる、所与の化合物の異性体である。「鏡像異性体」は、左右の手のような、互いに鏡像である、所与の化合物の立体異性体である。「ジアステレオマー」は、鏡像異性体ではない、所与の化合物の立体異性体である。キラル分子は、立体中心またはステレオジェン中心とも呼ぶキラル中心を含み、これは任意の2つの基の交換が立体異性体につながるような基を有する分子における任意の点であるが、必ずしも原子ではない。有機化合物において、キラル中心は典型的には炭素、リンまたは硫黄原子であるが、有機および無機化合物において他の原子が立体中心であることも可能である。分子は複数の立体中心を有して、多くの立体異性体を生じることもできる。その立体異性が四面体ステレオジェン中心（例えば、四面体炭素）による化合物において、仮説上可能な立体異性体の総数は2^nを越えず、ここでnは四面体立体中心の数である。対称性を有する分子は多くの場合、可能な最大数よりも少ない立体異性体を有する。鏡像異性体の50：50混合物はラセミ混合物と呼ぶ。または、鏡像異性体の混合物は、1つの鏡像異性体が50％よりも多い量で存在するように、鏡像異性的に濃縮され得る。典型的には、鏡像

異性体および/またはジアステレオマーは、当技術分野において公知の技術を用いて分割または分離することができる。立体化学が定義されていないキラリティーの任意の立体中心または軸について、キラリティーのその立体中心または軸はそのR型、S型、またはラセミおよび非ラセミ混合物を含むRおよびS型の混合物として存在し得ることが企図される。本明細書において用いられる場合、「実質的に他の立体異性体を含まない」という語句は、組成物が≦15%、より好ましくは≦10%、さらにより好ましくは≦5%、または最も好ましくは≦1%の別の立体異性体を含有することを意味する。

【0163】

「処置」または「処置すること」には、（1）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を阻害する（例えば、病態および/または総体症状のさらなる発生を停止する）こと、（2）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患を改善する（例えば、病態および/または総体症状を逆転する）こと、および/または（3）疾患の病態もしくは総体症状を経験もしくは提示している対象もしくは患者における疾患の任意の測定可能な低減を行うことが含まれる。

【0164】

本明細書において用いられる場合、平均分子量とは、静的光散乱によって決定される重量平均分子量(Mw)を指す。

【0165】

「反復単位」は、ある特定の物質（例えば、有機、無機、または有機金属であるかにかかわらず、フレームワークおよび/またはポリマー）の最も単純な構造的な実体である。ポリマー鎖の事例において、反復単位は、ネックレスのビーズのように鎖に沿って連続的に一緒に連結される。例えば、ポリエチレン、$-[-CH_2CH_2-]_n-$中で、反復単位は$-CH_2CH_2-$である。下付き文字「n」は、重合度、すなわち一緒に連結される反復単位の数を表わす。「n」についての値が定義されないままの場合、または「n」が存在しない場合、それは単純に角括弧内の式の反復に加えて、物質のポリマー性を指定する。反復単位の概念は、反復単位間の連結性が三次元的に拡張するところ、例えば、金属有機構造体、変性ポリマー、熱硬化性ポリマーなどにも、等しく適用される。

【0166】

「コンジュゲーティング基」という用語は、温和な条件下で共有結合を形成するために別の化合物の官能基とカップリングすることができ、かつ、生理学的条件下で安定である化学基を指す。いくつかの態様において、コンジュゲーティング基は、S_N2反応、ディールス・アルダー反応、または共役付加反応を介して共有結合を形成することができる。コンジュゲーティング基の例としては、ジエン基(例えばテトラジニル)、アルケン基(例えばtrans-シクロオクテニルおよびノルボルニル)、および-SHが挙げられるが、これらに限定されない。

【0167】

「カノニカルアミノ酸」という用語は、自然界で使用される20の標準アミノ酸のうちの1つを指す。他のアミノ酸にはシトリルン（citrillune）またはオルニチンが含まれる。アミノ酸の「側鎖」という用語は、特定のアミノ酸上のR基を指す。例えば、グリシンのR基は水素原子であり、アラニンはメチル基であり、リジンは4-アミノブチルである。

【0168】

上記定義は、参照により本明細書に組み入れられる参考文献のいずれかにおける任意の矛盾する定義に取って代わる。しかし、特定の用語が定義されているという事実を、未定義の任意の用語が不確定であることを示すものと考えるべきではない。むしろ、すべての使用される用語は、当業者が本発明の範囲を認識しかつ本発明を実践することができる用語で本発明を説明するものと考えられる。

【実施例】

【0169】

VIII. 実施例

以下の実施例は本開示の好ましい態様を実証するために含まれる。以下の実施例に開示される技術は、本開示の実施において十分に機能することが本発明者によって見出された技術を示し、従って、その実施のための好ましいモードを構成すると考えられ得ることが、当業者によって認識されるべきである。しかし、当業者は、本開示に照らし、本開示の精神および範囲から逸脱することなく、開示される具体的な態様において多くの変更を行い、同様または類似の結果を依然として得ることができることを認識するべきである。

【０１７０】

実施例1 -トリペプチドリンカーの開発および特性評価

本研究は、グルタミン酸-グリシン-シトルリン(EGCit)トリペプチドリンカーが、ADC治療有効性を損なうことなく、リンカー不安定性によって引き起こされる臨床的問題を解決する可能性を有することを示した(図1C)。EGCit配列は、齧歯動物および霊長動物の両方の血漿において長期安定性を提供し、分化中のヒト好中球を完全に容認すると同時に、細胞内切断時に遊離ペイロードを迅速に遊離させる能力を保持する。また、EGCitリンカーで構築されたMMAE ADCは、従来のコンジュゲートならびにFDA承認の抗HER2 ADCであるKADCYLA（登録商標）(T-DM1)およびENHERTU（登録商標）(DS-8201)と比較して、がん細胞株のパネルおよび3つの異なる異種移植マウスモデルにおいて改善された抗腫瘍活性を示すことも実証された。特に、EGCitベースのADCは、80 mg kg^{-1}で健康なマウスにおいて識別可能な肝毒性を示さなかった。これらの知見は、EGCitリンカー技術が前臨床試験からヒト評価への円滑な移行を保証するだけでなく、ADCを含む標的薬物送達システムの治療濃度域を大幅に広げるための広範囲に適用可能な解決策を提供することを示している。

【０１７１】

P2でのグリシンおよびP3でのグルタミン酸の組み込みは望ましくない分解に対して高い耐性を提供した。インビボ安定性および忍容性を向上させた従来のVCitリンカーの代替物を探すために、まず、好中球減少症につながるリンカー不安定性を回避することができる方法を調べた。分化中のヒト好中球から細胞外に分泌されるセリンプロテアーゼは、VCitベースのADCからのMMAEの放出を促進し、骨髄好中球の集団を減少させることが示された。(Zhao et al., 2017)。この報告を念頭に置いて、好中球エラスターゼ切断部位を小分子プローブを用いて同定した。VCit-PABC-ピレンプローブ1をヒト好中球エラスターゼと共に37℃で24時間インキュベートした。シトルリン-PABCを含有するピレン断片が、液体クロマトグラフィー(LC)-エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS)で主生成物として検出された(図2A)。この結果は、好中球エラスターゼがP1バリンとP2シトルリンの間のアミド結合を切断することを示した。EVCitプローブ2もまた同じシトルリン含有断片を提供し、これは、P3のグルタミン酸が好中球エラスターゼ媒介リンカー分解に影響を与えないことを示唆している。

【０１７２】

この構造解析に基づいて、P2位で様々なアミノ酸をスクリーニングした。Xがグリシン(3a)、アラニン(3b)、ロイシン(3c)、およびイソロイシン(3d)であるEXCit-PABC単位を含有するピレンプローブのパネルを調製した(図2B)。EV(N-Me)Cit-PABC-ピレンプローブ3eおよびGCitジペプチドプローブ3fも調製した。その後、すべてのプローブを、ヒト好中球エラスターゼ媒介分解に対する安定性について試験した(図2C)。驚くべきことに、EVCitプローブ2はVCitプローブ1よりも早く分解され、これは、P3グルタミン酸がエラスターゼ媒介分解に対するリンカー感受性を高め得ることを示している。EACitおよびEICitプローブ3bおよび3dも完全な分解を示した。これらの結果は、ヒト好中球エラスターゼがバリン、アラニン、およびイソロイシンのN末端アミド結合を優先的に切断することを実証した以前の研究と一致していた。(Fu et al., 2018)。対照的に、EGCit(3a)、ELCit(3c)、EV(N-Me)Cit(3e)、またはGCitプローブ(3f)を含有するプローブでは、わずかな分解が観察されたかまたはほとんど分解が観察されなかった。この観察結果は、P2アミノ酸が好中球エラスターゼとの反応性にP3アミノ酸よりも遥かにより大幅に影響を与えることを示唆した。EGCitおよびEV(N-Me)Citプローブ3aおよび

3eを、ヒト好中球によって分泌される他の豊富なプロテアーゼ：ヒトプロテイナーゼ3およびカテプシンGによる切断に対する耐性についてさらに試験した。EGCitプローブ3aは、いずれのプロテアーゼの存在下でも完全にインタクトであったが、EV(N-Me)Citプローブ3eは、プロテイナーゼ3によって部分的に分解された(表1)。

【０１７３】

次に、プローブ3a～fを無希釈BALB/c血漿中の安定性について試験した(図2D)。EGCit、EACit、およびEV(N-Me)Citプローブ3a、3b、および3eは、EVCitプローブ2と比較して改善された安定性を示した。特に、EGCitプローブ3aプローブは、4日間インキュベーション後、40%インタクトを保持した。GCitプローブ3fは、EGCitプローブ3aよりも安定性が低く、これはP3位のグルタミン酸がマウス血漿中のリンカー安定性を高めるという以前の知見と一致している。さらに、EGCitプローブ3aプローブは、サルおよびヒト血漿中での分解に完全に耐えた(図2Eおよび表2)。最後に、EFCit、E(N-Me)VCit、およびV(N-Me)Citプローブについて追加の安定性アッセイを実施した。しかし、これらのプローブは、好中球エラスターゼまたはマウス血漿によって媒介される分解に対して不安定性を示した(図7)。総じて、これらの知見は、EGCit配列が、早期ペイロード放出につながる望ましくないタンパク質分解に対して完全な安定性を提供することを示している。

【０１７４】

EGCitリンカーは、ADC親水性を、および効率的な細胞内ペイロード放出で細胞殺滅効力を増加させる。次に、上記で評価したP2アミノ酸が、ADC物理化学的特性、切断時の細胞内ペイロード放出、および抗原特異的細胞殺滅効力にどのように影響を与えるかを調べようと試みた。この目的のために、選択したP2修飾切断可能リンカーおよび以前に開発されたコンジュゲーション技術を使用して、抗-HER2 ADCを構築した(Amani et al., 2017; Anami et al., 2020; Anami et al., 2017)(図3A)。まず、微生物トランスグルタミナーゼ(MTGase)媒介ペプチド転移によって、N297A抗-HER2 mAb(トラスツズマブ由来)内のグルタミン295(Q295)の側鎖にジアジド分岐リンカーを部位特異的に取り付けた。並行して、歪み促進型アジド-アルキン付加環化のハンドルとしてのビシクロ[6.1.0]ノニン(BCN)、ポリエチレングリコール(PEG)、自己犠牲性スペーサーとしてのPABC、およびMMAEを含有するVCit、EVCit、EGCit、EV(N-Me)Cit、およびGCitリンカーベースのモジュールを調製した。最後に、これらのペイロードモジュールをmAb-テトラアジドとクリック反応させ、薬物抗体比(DAR)4を有する均一な抗HER2 ADC 4a～eを得た。均一性をESI-MS分析によって確認した(図3B)。SEC分析により、各ADCをリン酸緩衝食塩水(PBS, pH 7.4)中で37℃にて28日間インキュベートした後、有意な分解または凝集は発生しなかったことが確認された(図2)。その後、疎水性相互作用クロマトグラフィー(HIC)分析を生理学的条件(リン酸緩衝食塩水, pH 7.4)で実施し、各ADCの相対的疎水性を評価した(図2C)。EGCit ADC 4cは、試験したADCの中で最も疎水性が低かった。EVCit ADC 4b、EV(N-Me)Cit ADC 4d、およびGCit ADC 4eは中程度の疎水性を有していた。VCit ADC 4aは最も疎水性が高かった。この結果は、最小のアミノ酸であるグリシンをP2位に、負に帯電したグルタミン酸をP3位に組み込むことで、生理的pHにおけるADC疎水性を相乗的に低下させることができることを示唆した。疎水性ADCは高い凝集率を示すことが多く、クリアランスが速いため、この特徴はADCの構築において有利である。(Lyon et al., 2015)。

【０１７５】

これらのADCを、次いで、HER2陽性(KPL-4、SK-BR-3、BT-474、JIMT-1、MDA-MB-453)および陰性(MDA-MB-231)のヒト乳がん細胞株におけるインビトロ細胞傷害性について評価した(図3D～I)。対照として、非切断可能抗HER2 MMAE ADC 4f(DAR4)およびBCN-EGCit-PABC-MMAEモジュールを使用して構築された非ターゲティングADC(5, DAR 4)も調製し、試験した。VCit ADC 4a、EVCit ADC 4b、およびEGCit ADC 4cは、HER2陽性株では同等の細胞殺滅効力を示したが、HER2陰性MDA-MB-231細胞では示さなかった；アッセイ条件下で、EC_{50}値の範囲は、KPL-4で0.07

1～0.087 nM、SK-BR-3で0.119～0.175 nM、BT-474で0.459～0.578 nM、JIMT-1で0.088～0.114 nM、およびMDA-MB-453で0.183～0.254 nMであった(表3)。これらのADCはまた、高濃度で同様の最大細胞殺滅効力を示した(表4)。EV(N-Me)Cit ADC 4dはSK-BR-3では同様のEC_{50}値を示した。しかし、そのEC_{50}値および高濃度での細胞生存率は、他のHER2陽性細胞株ではEGCit ADC 4cの値よりもわずかにまたは有意に高かった。GCit ADC 4eは、KPL-4およびJIMT-1ではEGCit 4cと同等の強力性を示した。しかし、EC_{50}値および/または最大ADC濃度での生細胞の割合の増加がSK-BR-3およびMDA-MB-453において観察された。リンカー足場内にペプチド切断可能配列を欠く非切断可能抗HER2 ADC 4fは、切断可能ADC 4a～cと比較して、KPL-4およびJIMT-1細胞で遙かにより高いEC_{50}値を示した。さらに、非切断可能ADC 4fおよび非ターゲティングEGCit ADC 5は、いずれの細胞株においても、非常に乏しい細胞殺滅効果を示したかまたは細胞殺滅効果をほとんど示さなかった。これらの知見は、効果的な細胞殺滅のためのインターナリゼーションおよび続いての遊離MMAEの細胞内放出の重要性を強調している。ADC 4a～cの同等の効力はまた、EGCitリンカーがVCitおよびEVCitリンカーのものと同様の酵素切断速度を有することを示唆している。この点をさらに検証するために、KPL-4細胞におけるADC 4a～dから放出された遊離MMAEを定量した(図3J)。KPL-4細胞を各ADCで24時間処理した後、細胞ライセート中のMMAE濃度を高分解能MSによって決定した。予想通り、VCit、EVCit、およびEGCit ADC 4a～cで、コンジュゲート化MMAEの約80%が遊離ペイロードとして検出された。対照的に、EV(N-Me)Cit ADC 4dではわずか10.5%のMMAE放出が観察され、シトルリンのN-メチル化がペイロード放出に必要な酵素リンカー切断を遅らせたことを示している。まとめると、これらの結果は、親水性EGCit配列が、様々な異化プロファイルを有する幅広い細胞タイプにおいて、ADCインターナリゼーション時に効率的なトレースレスペイロード放出を可能にし、最大限のADC効力を保証することを実証している。

【０１７６】

EGCit ADCは血漿中で安定しており、骨髄由来のヒト好中球を容認する。ADC安定性および安全性プロファイルを評価するために、ADC 4a～cをまず血漿安定性について試験した。37℃にて無希釈ヒトおよびサル血漿中で28日間インキュベートした後、いずれのADCにおいても有意な分解は観察されなかった(図4A～4Bおよび表5～6)。EVCitおよびEGCit ADC 4bおよび4cは、無希釈BALB/cマウス血漿中での14日間のインキュベーション後、ほとんどリンカー切断を示さなかった(図4Cおよび表7)。対照的に、VCit ADC 4aは、同じ期間後にコンジュゲート化MMAEのおよそ74%を失った。次に、これらのADCの安定性を、ヒト好中球エラスターゼの存在下で評価した(図4D)。EVCit ADC 4bは部分的分解を受け、DAR 0～3断片が生成されたが、EGCit ADC 4cは完全に分解に抵抗した。これらの結果は、ピレンプローブを用いた前の研究(図2C～E)と一致している。

【０１７７】

ヒト骨髄における好中球産生に対するADCの潜在的な影響を調べるために、好中球への造血幹細胞および前駆細胞(HSPC)のエクスビボ分化を行い、続いてADCで処理した(図4E)。Zhaoらは、VCitリンカーを介してMMAEが搭載されたADCによって、分化中のヒト好中球の集団が著しく減少し、一方、成熟好中球は毒性作用に耐えることができたことを報告した(Zhao et al., 2018)。一部変更を加えてプロトコルに従って、単一のドナーから採取したHSPCを、7日間かけて成長因子を用いて顆粒球に分化させた。この時点で、顆粒球マーカーCD15およびCD66bの両方を発現する生細胞の集団は、0.7%から71.3%に増加した(図4F、4G、および9)。好中球はヒトで最も豊富な顆粒球型(全白血球の50～75%)であるため、これらのCD15/CD66b二重陽性細胞を、分化中の好中球を代表する集団と見なした。次いで、これらの細胞を200 nMのEVCitおよびEGCit ADC 4bおよび4cで処理した。喜ばしいことに、EGCit ADC 4cは、ビヒクル対照におけるそれと比較して、$CD15^+/CD66^+$細胞の割合のわずかな減少しか引き起こさなかった(図4Gおよび9)。対照的に、好中球集団はEVCit ADC 4bによる処理により46%に有意

に減少した。これら2つのADCの間では、全造血細胞に対する非特異的毒性においても顕著な差が観察された(図4I)。ビヒクル群と比べての全生細胞数(好中球および他の細胞の両方を含む)の割合はEVCit ADC 4bによって8%に急激に減少したが、EGCit ADC 4cは中程度の毒性(相対生存率：45%)しか引き起こさなかった。Zhaoらの報告では、リンカー切断可能性やペイロードの細胞透過性に関係なく、そのような非特異的毒性は高濃度のADCについて観察された(10 nMで約50%細胞死)(Zhao et al., 2018)。総じて、これらの結果は、骨髄抑制、特に時期尚早に放出されるADCペイロードによって引き起こされる好中球減少症のリスクを低減するEGCitリンカーの可能性を強調している。

【0178】

EGCitリンカーはADCの抗原非依存性肝毒性を最小限に抑える可能性を有する。EGCitリンカーが治療用量でADC安全性に影響を与えるかどうかを調べるために、EGCit MMAE ADC 4c、EGCit MMA ENHERTU（登録商標）、またはKADCYLA（登録商標）を80 mg kg^{-1}で使用して、健康なCD-1（登録商標）IGSマウスにおいて探索的研究を実施した。注射後5日間、いずれの処置群においても有意な体重減少(〉20%)または他の重篤な臨床症状は観察されなかった(図10)。次に、潜在的な肝毒性を評価するために、5日間のモニタリングの終了時に血清を採取することによって血液化学検査を実施した(図5A～5D)。肝機能に関連する以下の分子を定量した：アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALKP)、および血中尿素窒素(BUN)。AST、ALT、およびALKPの増加ならびにBUNの減少は、一般的に肝障害を示す。EGCit ADCの場合、これらのパラメータの値は未処置マウスの値と同等であった。対照的に、ENHERTU（登録商標）およびKADCYLA（登録商標）で処置されたマウスは、ASTおよびALTの有意に上昇したレベルならびにBUNの低下したレベルを示した。ALKPレベルも、これら2つのADCで上昇しているように見えた。血液分析をまた、5日目に採取された全血サンプルを使用して行った。未処置コホートと比較して、本ADCまたはENHERTU（登録商標）では赤血球数、血小板数、および好中球数に有意な変化は観察されなかったが、KADCYLA（登録商標）は血小板を減少させ、好中球を増加させるように見えた(図10)。全体として、これらの結果は、EGCit MMAE ADCが現在のADCと比較して安全性プロファイルが向上していることを示唆している。

【0179】

EGCit ADCは、従来のADCと比較して、様々な異種移植モデルにおいて改善された抗腫瘍効果を発揮する。次に、複数の異種移植マウス腫瘍モデルにおける処置有効性についてEGCitベースのADCを評価することを試みた(図6A～6F)。KPL-4炎症性乳房腫瘍モデルでは、同所性に異種移植されたNOD-scidガンマ(NSG)マウスに、単回用量の本発明者らの抗-HER2 ADC 4bもしくは4c、KADCYLA（登録商標）、またはENHERTU（登録商標）を1 mg kg^{-1}で静脈内注射した。EGCitリンカー技術の適用性を検討するために、デュオカルマイシンDM(DuoDM)ADC 6も調製した。このADCは、MMAE ADC 4cで見られたように、サブナノモルのインビトロEC_{50}値(KPL-4では0.116 nM、JIMT-1では0.059 nM)を示し、EGCitリンカーはまたDuoDMを効率的に放出できることを実証した(図11および表3)。ADC 4b、4cおよび6の投与に関連する有意な毒性は、有意な体重減少および他の臨床症状をモニタリングすることによって評価されたように、研究の過程で観察されなかった(図12)。さらに、これらのADCは、顕著なパーセント腫瘍増殖阻害(31日目の%TGI：107%、ADC 4b；104%、ADC 4c；94%、ADC 6)および生存利益(70日目までの動物死亡：5匹中0匹、4b、c；5匹中1匹、6)を示した(図6A～6Bおよび12)。対照的に、EGCit ADC 4cと比較して、KADCYLA（登録商標）(47%TGI、P = 0.0097)およびENHERTU（登録商標）(48%TGI、P = 0.0158)では、限定的な腫瘍増殖阻害のみが観察された。これらのFDA承認ADCで処置されたすべての動物は、研究終了までに、死亡が確認されたか、事前に定義された人道的エンドポイント(＞1,000 mm^3腫瘍サイズまたは＞20%体重減少)で殺した(生存期間中央値：35日、KADCYLA（登録商標）、45日、ENHERTU（登録商標）)。

【０１８０】

次に、EGCitリンカーの臨床的可能性をデュアルドラッグADCフォーマットで試験した。MMAEおよびMMAFが搭載されたデュアルドラッグADCは、高い薬物耐性を有する低HER2不均一乳房腫瘍を効果的に処置できることが実証された(Yamazaki et al., 2021)。EGCitベースのMMAE/F DAR 4+2 ADC 7aを調製した。このADCおよびENHERTU（登録商標）を、侵攻性増殖、不均一なHER2発現、およびMMAEなどの疎水性ペイロードに対する中程度の耐性を特徴とする難治性ヒト乳がんのモデルである、本発明者らによって確立されたJIMT-1/MDA-MB-231混合腫瘍モデルで試験した(Yamazaki et al., 2021)。単回用量の各ADC(ENHERTU（登録商標）、3 mg kg^{-1}；ADC 7a、1 mg kg^{-1})を、同所性腫瘍担持ヌードマウスに移植の8日後に静脈内投与した(平均腫瘍体積：100～150 mm^3)。いずれのADCについても、ADC投与に関連する急性毒性は観察されなかった(図12)。EGCitデュアルドラッグADC 7aは、顕著な抗腫瘍効果(31日目に112%TGI、図6Cおよび12)および生存利益(70日目までの動物死亡無し、図6D)を示した。対照的に、用量を3 mg kg^{-1}に増やしても、ENHERTU（登録商標）は、このHER2不均一腫瘍モデルにおいて、中程度の腫瘍増殖阻害のみを示した(31日目に76%TGI、P = 0.0065、比較対照：EGCit ADC 7a)。さらに、5匹中4匹のマウスは、潰瘍形成を含む重篤な臨床症状のために、研究終了までに安楽死させる必要があった。

【０１８１】

最後に、同所性多形性膠芽腫(GBM)モデルで試験することによって、本発明者らのリンカー技術の一般化可能性を確立しようと試みた(図6E～6F)。GBMのADCベースの全身処置は、臨床試験におけるデパツキシズマブマホドチン(Depatux-M、以前はABT-414と呼ばれた)(Phillips et al., 2016)およびAMG-595(Hamblett et al., 2015)の最近の失敗によって実証されたように、成功していない。本リンカー技術を使用して、本発明者らは、従来のVCit ADC 8a、EGCit ADC 8b、およびPABCまたはp-アミノベンジル第四級アンモニウム(PABQ)連結(Staben et al., 2016)を介してコンジュゲート化されたEGCit-DuoDM ADCを含む、均一な抗上皮成長因子受容体バリアントIII(EGFRvIII)ADCのパネルをN297Aデパツキシズマブから構築することができた。これらのADCは、EGFRvIII陽性U87ΔEGFR-luc GBM細胞において同等に強力であった(図11)。次いで、ADC 8aおよびbを、同所性U87ΔEGFR-lucモデルにおいて試験した(図6E)。頭蓋内腫瘍担持NSGマウスに移植の5日後に単回用量の各ADCを5 mg kg^{-1}で静脈内注射した。ADC投与に関連する急性毒性はいずれの群でも観察されなかった(図12)。未処置コホートの短い生存期間(生存期間中央値：16日)は、このモデルの極めて攻撃的な腫瘍増殖を実証した(図6F)。EGCit ADC 8bは顕著な治療有効性を発揮し；中間生存期間は〉70日に延長され、7匹中5匹のマウスが研究終了時に臨床症状なしに完全寛解を達成した。対照的に、VCit ADC 8aは生存期間中央値を26日間と中程度に延長した(P = 0.001、対ビヒクル；P = 0.0006、対EGCit ADC 8b)。VCit ADC 8aで処置したすべてのマウスは、研究終了までに死んだかまたは安楽死させた。

【０１８２】

（表１）ヒト好中球酵素の存在下でのピレンベースのペプチドプローブの安定性。定量化を24時間のインキュベーション後に実施した(n = 2)。データは平均値±SEMとして表示される。

プローブ	%インタクトプローブ		
	好中球エラスターゼ	プロテイナーゼ3	カテプシンG
VCit 1	39.9 ± 3.8	67.9 ± 2.8	83.5 ± 2.8
EVCit 2	14.3 ± 1.9	6.5 ± 0.1	63.0 ± 0.5
EGCit 3a	99.2 ± 0.3	98.0 ± 1.1	100.0 ± 1.8
EV(*N*-Me)Cit 3e	99.0 ± 2.4	84.4 ± 0.9	99.6 ± 0.3

【０１８３】

（表２）無希釈ヒト、サル、およびマウス血漿中でのピレンベースのペプチドプローブの安定性。定量化を48時間および96時間のインキュベーション後に実施した(n = 2)。データは平均値±SEMとして表示される。

プローブ	%インタクトプローブ					
	48 h インキュベーション			96 h インキュベーション		
	ヒト	サル	マウス	ヒト	サル	マウス
VCit 1	97.3 ± 0.2	91.5 ± 1.3	0	86.2 ± 2.5	79.8 ± 3.1	0
EVCit 2	95.1 ± 0.3	95.8 ± 3.9	13.0 ± 0.5	91.1 ± 1.1	95.8 ± 1.8	0
EGCit 3a	96.5 ± 1.7	98.7 ± 0.7	69.2 ± 0.9	100.3 ± 5.5	98.8 ± 1.6	40.3 ± 3.8
EV(*N*-Me)Cit 3e	99.5 ± 0.2	97.8 ± 0.9	37.8 ± 0.6	86.4 ± 3.2	91.9 ± 1.2	12.0 ± 2.9

【０１８４】

（表３）ヒト乳がん細胞株(n = 4)およびGBM細胞株(n = 3)におけるEC_{50}値。括弧内の値は95%信頼区間である。

	EC_{50} (nM)						
	KPL-4	SK-BR-3	BT-474	JIMT-1	MDA-MB-453	MDA-MB-231	U87ΔEGFR-luc
VCit ADC 4a	0.084 (0.074–0.099)	0.119 (0.108–0.134)	0.498 (0.358–0.685)	0.101 (0.0900–0.115)	0.183 (0.139–0.243)	–	試験せず
EVCit ADC 4b	0.071 (0.059–0.085)	0.159 (0.148–0.171)	0.459 (0.366–0.573)	0.088 (0.071–0.097)	0.254 (0.179–0.376)	–	試験せず
EGCit ADC 4c	0.087 (0.082–0.092)	0.175 (0.161–0.192)	0.578 (0.374–0.932)	0.114 (0.0960–0.139)	0.226 (0.170–0.301)	–	試験せず
EV(*N*-Me)Cit 4d	0.217 (0.164–0.284)	0.167 (0.146–0.192)	1.145 (0.855–1.480)	0.373 (0.188–0.895)	1.004 (0.327–1.186)	–	試験せず
GCit ADC 4e	0.089 (0.084–0.095)	0.143 (0.107–0.197)	試験せず	0.176 (0.154–0.199)	0.560 (0.440–0.737)	–	試験せず
非切断性 ADC 4f	0.544 (0.221–1.374)	試験せず	試験せず	1.758 (決定せず)	試験せず	試験せず	試験せず
非ターゲティング EGCit ADC 5	–	–	–	–	–	–	試験せず
EGCit DuoDM ADC 6	0.116 (0.102–0.132)	試験せず	試験せず	0.0593 (0.0384–0.0876)	試験せず	試験せず	試験せず
EGCit MMAE/F ADC 7a	0.0159 (0.0122–0.0207)	試験せず	試験せず	0.0432 (0.0396–0.0474)	試験せず	試験せず	試験せず
VCit MMAE ADC 8a	Not tested	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	0.344 (0.295–0.405)
EGCit ADC 8b	Not tested	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	0.344 (0.296–0.401)
PABC-DuoDM ADC S21a	Not tested	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	0.374 (0.339–0.410)
PABQ-DuoDM ADC S21b	Not tested	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	試験せず	0.348 (0.321–0.380)

【０１８５】

（表４）最大ADC濃度での細胞生存率(n = 4)。括弧内の値は95%信頼区間である。

	最大ADC濃度での%細胞生存率					
	KPL-4	SK-BR–3	BT-474	JIMT-1	MDA-MB-453	MDA-MB-231
VCit ADC 4a	4.52 (1.595–7.366)	33.9 (32.07–35.72)	21.7 (15.98–26.46)	16.7 (13.65–19.52)	34.1 (30.13–37.59)	–
EVCit ADC 4b	3.97 (1.076–6.810)	22.7 (21.46–23.85)	21.6 (17.75–25.17)	14.7 (11.46–17.90)	28.2 (22.32–32.74)	–
EGCit ADC 4c	2.70 (1.478–3.922)	23.0 (21.51–24.38)	18.1 (8.073–25.95)	13.5 (9.681–17.06)	27.4 (22.98–31.61)	–
EV(*N*-Me)Cit 4d	15.5 (10.92–20.30)	30.4 (28.32–32.41)	36.2 (32.73–39.61)	61.1 (53.14–65.96)	59.0 (6.135–66.90)	–
GCit ADC 4e	2.81 (1.595–4.024)	38.0 (33.92–41.85)	試験せず	12.9 (10.72–15.05)	39.4 (35.53–42.71)	–
非切断性 ADC 4f	69.2 (62.81–74.24)	試験せず	試験せず	87.72 (決定せず)	試験せず	試験せず
EGCit DuoDM ADC 6	4.13 (1.373–6.792)	試験せず	試験せず	17.27 (11.92–21.79)	試験せず	試験せず

【０１８６】

（表５）無希釈ヒト血漿中のADCの安定性。定量化を7、14、および28日間のインキュベーション後に実施した(n = 3)。データは平均値±SEMとして表示される。

	残存 ADC (%)			
	0日目	7日目	14日目	28日目
VCit ADC 4a	100 ± 13.1	96.1 ± 11.0	96.6 ± 1.0	94.7 ± 13.2
EVCit ADC 4b	100 ± 2.2	92 ± 3.4	91.3 ± 1.5	95.6 ± 1.3
EGCit ADC 4c	100 ± 1.7	92.2 ± 1.6	91.2 ± 2.0	90.7 ± 0.2

【０１８７】

（表６）無希釈サル血漿中のADCの安定性。定量化を7、14、および28日間のインキュベーション後に実施した(n = 3)。データは平均値±SEMとして表示される。

	残存 ADC (%)			
	0日目	7日目	14日目	28日目
VCit ADC 4a	100 ± 19.9	87.8 ± 22.4	96.0 ± 16.0	89.6 ± 11.3
EGCit ADC 4c	100 ± 18.7	92.2 ± 19.3	103 ± 21.6	107 ± 21.8

【０１８８】

（表７）無希釈マウス血漿中のADCの安定性。定量化を4、7、および14日間のインキュベーション後に実施した(n = 3)。データは平均値±SEMとして表示される。

	残存 ADC (%)			
	0日目	4日目	7日目	14日目
VCit ADC 4a	100 ± 4.7	29.0 ± 2.0	19.2 ± 1.5	15.8 ± 1.7
EVCit ADC 4b	100 ± 5.3	96.0 ± 3.9	91.4 ± 9.4	95.4 ± 8.7
EGCit ADC 4c	100 ± 2.5	97.6 ± 4.4	96.8 ± 3.5	98.2 ± 9.0

【０１８９】

（表８）統計的有意性。

図	方法	比較	粗*P*値	調整*P*値[a]	有意性
図3J	ダネット検定	EGCit ADC 4c *対* EV(*N*-Me)Cit ADC 4d EGCit ADC 4c *対* VCit ADC 4a EGCit ADC 4c *対* EVCit ADC 4b	<0.0001 0.3838 0.7436	N/A N/A N/A	*** n.s. n.s.
図4H	ダネット検定	EGCit ADC 4c *対* EVCit ADC 4b EGCit ADC 4c *対* ビヒクル	<0.0001 0.0324	N/A N/A	*** *
図4I	ダネット検定	EGCit ADC 4c *対* EVCit ADC 4b EGCit ADC 4c *対* ビヒクル	<0.0001 <0.0001	N/A N/A	*** ***
図5A	両側ウェルチ*t*検定	EGCit ADC 4c *対* Enhertu EGCit ADC 4c *対* Kadcyla	0.0159 0.0630	0.0318 0.0630	* n.s.
図5B	両側ウェルチ*t*検定	EGCit ADC 4c *対* Kadcyla EGCit ADC 4c *対* Enhertu	0.0058 0.0414	0.0116 0.0414	* *
図5C	両側ウェルチ*t*検定	EGCit ADC 4c *対* Kadcyla EGCit ADC 4c *対* Enhertu	0.0789 0.2158	0.1578 0.2158	n.s. n.s.
図5D	両側ウェルチ*t*検定	EGCit ADC 4c *対* Kadcyla EGCit ADC 4c *対* Enhertu	0.0064 0.0159	0.0128 0.0159	* *
図6A	両側ウェルチ*t*検定	用量: 1 mg kg^{-1} それぞれ EGCit ADC 4c *対* Enhertu (31日目) EGCit ADC 4c *対* Kadcyla (31日目)	 0.0079 0.0097	 0.0158 0.0097	 * **
図6B	ログランク(マンテル–コックス)	用量: 1 mg kg^{-1} それぞれ EGCit ADC 4c *対* Enhertu EGCit ADC 4c *対* Kadcyla	 0.0019 0.0021	 0.0038 0.0021	 ** **
図6C	両側ウェルチ*t*検定	1 mg kg^{-1} EGCit MMAE/F ADC 7a *対* 3 mg kg^{-1} Enhertu (31日目)	0.0065	N/A	**
図6D	ログランク(マンテル–コックス)	用量: 5 mg kg^{-1} (それぞれ) EGCit MMAE/F ADC 7a *対* Enhertu	0.0072	N/A	**
図6F	ログランク(マンテル–コックス)	用量: 5 mg kg^{-1} (それぞれ) EGCit ADC 8b *対* VCit ADC 8a EGCit ADC 8b *対* ビヒクル VCit ADC 8a *対* ビヒクル	 0.0002 0.0005 0.0010	 0.0006 0.0010 0.0010	 *** *** ***

[a]ホルム-ボンフェローニ法によって調整した。*P < 0.05；**P < 0.01；***P < 0.005；n.s.、有意でない。

【０１９０】

本研究では、酵素的に切断可能なEGCit、トリペプチドリンカーは、処置有効性を妨げることなく、VCit-および類似のジペプチド-MMAE ADCのヒト好中球プロテアーゼ媒介分解に由来する一般的な臨床的オフターゲット毒性問題である好中球減少症の問題を解決できることが実証された。ヒト好中球エラスターゼのリンカー切断部位を、小分子ベースのピレンプローブを用いて同定した。バリンをグリシンで置き換えることによるVCitおよびEVCitリンカーのP2修飾は、好中球プロテアーゼ媒介分解の耐性を大幅に向上さ

せることができることがわかった。EGCitリンカーはまた、VCitおよびEVCitリンカーと比較して、マウス血漿安定性が高く、疎水性が低かった。EGCitベースのADCがVCitまたは類似のペプチドリンカーを含有するADCと同等の効力を有することを示すために、異なる抗体およびペイロードを用いてEGCit ADCを構築して、幅広い適用性を保証した。インビトロ結果は、EGCit ADCが、様々な乳がん株および脳腫瘍株において、VCitおよびEVCit ADCと同等のインビトロ細胞傷害性を有することを示した。VCit、EVCit、およびEGCit ADC間での同等のインビトロMMAE放出は、EGCit配列が、様々な異化プロファイルを有する幅広い細胞タイプにおいて、ADCインターナリゼーション時に効率的なトレースレスペイロード放出を可能にすることを示した。EGCit ADCのインビボ処置有効性をまた、均一なHER2抗原を有するKPL-4、不均一なHER2抗原を有する混合JIMT-1/MDA-MB-231乳がんモデル、および侵攻性U87ΔEGFR-luc脳腫瘍モデルにおいて調べた。異なる抗原および抗原発現レベルを有するこれら3つの動物モデルは、最大ADC処置有効性を保証した。タンパク質分解に対する高い耐性を有する非切断可能リンカーと比較して、切断可能EGCitリンカーはADCに使用するのがより好ましい。これは、ADCのリソソーム分解後の非切断可能リンカー-ペイロード構造を含むADCのペイロード異化産物が、リンカー、ペイロード、および抗体由来のアミノ酸残基からなり、したがって、リンカーおよびペイロード構造は、その効力を弱めないように慎重に設計する必要があるためである。これが、限られたペイロードしか非切断可能リンカーについて選択することができない理由である。

【０１９１】

実施例2 - 材料および方法

抗体。N297A突然変異を有する、抗-HER2、抗-EGFRvIII、およびアイソタイプ対照mAbをインハウスで発現させた。本研究で用いた他の抗体を以下のように市販業者から購入した：Levena Biopharma製のマウス抗-MMAE/F mAb(LEV-MAF3)；Jackson ImmunoResearch製のヤギ抗-ヒトIgG Fab抗体(109-005-097)およびヤギ抗-マウスIgG-HRPコンジュゲート(115-035-071)；BioLegend製のマウス抗-ヒトCD66b FITCコンジュゲート(305104)、マウス抗-ヒトCD15 APCコンジュゲート(301908)、およびマウス抗-ヒトCD34 FITCコンジュゲート(343503)。

【０１９２】

ピレンプローブを用いたヒト好中球プロテアーゼ媒介切断アッセイ。各試験化合物(DMSO中10 mM, 2μL)を、97μLのトリス緩衝食塩水(TBS, pH 7.4)および1μLの1-ピレンメチルアミン(DMSO中10 mM、内部標準)と混合した。混合物を37℃で10分間インキュベートした。ヒト好中球エラスターゼ(40 ng μL^{-1}, TBS中20μL, MilliporeSigma)、ヒトプロテイナーゼ3(250 ng μL^{-1}, TBS中5μL, MilliporeSigma)またはヒトカテプシンG(330 ng μL^{-1}, TBS中5μL, MilliporeSigma)を1:1体積比で試験化合物混合物へ添加し、続いて37℃でインキュベーションした。アリコート(5μL)を各時点で収集した(エラスターゼの場合は0、1、3、6、および24時間、プロテイナーゼ3およびカテプシンGの場合は0および24時間)。1%ギ酸を含有する冷アセトニトリル(25μL)を添加してタンパク質を沈殿させた。混合物を次いで-20℃で30分間保持した。沈殿したタンパク質を遠心分離(15,000 × g, 4℃, 30分間)でペレット化し、各サンプルの上清を分析HPLCによって定量化のために分析した(342 nmでのUV吸光度)。各プローブの量を内部標準のピーク面積に対して正規化した。すべてのアッセイを技術的デュプリケートで少なくとも3回実施し、示されるデータはレプリケートの代表的なものである。

【０１９３】

ピレンプローブを用いた血漿安定性試験。各試験化合物(DMSO中10 mM, 2μL)を1μLの1-ピレンメチルアミン(DMSO中10 mM、内部標準)と混合し、37℃で10分間インキュベートした。プールした健康なヒト血漿、カニクイザル血漿またはBALB/cマウス血漿(197μL, Innovative Research)を混合物へ添加し、続いて37℃でインキュベーションした。アリコート(5μL)を各時点で収集し(ヒトおよびカニクイザル血漿の場合は0

、48、および96時間；BALB/cマウス血漿の場合は0、1、6、24、48、および96時間)、1%ギ酸を含有する冷アセトニトリル25μLを添加してタンパク質を沈殿させた。混合物を次いで-20℃で30分間保持した。沈殿したタンパク質を遠心分離(15,000 × g, 4℃, 30分間)で分離し、各サンプルの上清を採取し、上述のように分析HPLCによって定量化のために分析した。すべてのアッセイを技術的デュプリケートで少なくとも3回実施し、示されるデータはレプリケートの代表的なものである。

【0194】

MTGase媒介抗体-リンカーコンジュゲーション。N297A突然変異を有する抗-HER2 mAb(PBS中1.06 mL, 10.5 mg mL^{-1}, 11.1 mg抗体)を、以前に開発されたジアジド分岐リンカー(Anami et al., 2018; Anami et al., 2020; Anami et al., 2017)(水中100mMストック37.1μL, 50当量)およびActiva TI（登録商標）(PBS中40%溶液275μL, Ajinomoto, Modernist Pantryから購入した)と共に室温で16～20時間インキュベートした。MabPac RPカラム(2.1 × 50 mm, 4μm, Thermo Scientific)を備えた、Vanquish UHPLCおよびQ Exactive（商標）Hybrid Quadrupole-Orbitrap（商標）質量分析計からなるThermo LC-MSシステムを使用して、反応をモニターした。溶出条件は以下の通りであった：移動相A=水(0.1%ギ酸)；移動相B=アセトニトリル(0.1%ギ酸)；3分間にわたる勾配A:B=75:25から45:55へ；流速=0.25mL min^{-1}。コンジュゲート化抗体をSEC(Superdex 200 increase 10/300 GL, GE Healthcare, 溶媒：PBS, 流速=0.6 mL min^{-1})によって精製し、抗体-リンカーコンジュゲートを得た[9.62 mg、ビシンコニン酸(BCA)アッセイによって決定された収率86%]。本研究で使用した他の抗体-リンカーコンジュゲートを同じ方法で調製した。

【0195】

ペイロード取り付けのための歪み促進型アジド-アルキン付加環化。

BCN-PEG$_3$-EGCit-PABC-MMAE(DMSO中10 mMストック溶液18.9μL, 1アジド基当たり2当量)を、PBS中のmAb-リンカーコンジュゲートの溶液(1.70 mL, 2.1 mg mL^{-1})へ添加し、混合物を室温で17時間インキュベートした。MabPac RPカラムを備えた、Vanquish UHPLCおよびQ Exactive（商標）Hybrid Quadrupole-Orbitrap（商標）質量分析計からなるThermo LC-MSシステムを使用して、反応をモニターした。粗生成物をSECによって精製し、ADCを得た[3.0 mg、ビシンコニン酸(BCA)アッセイによって決定された収率85%]。分析および精製条件は上述のものと同じであった。平均DAR値は、UVピーク面積およびESI-MS分析に基づいて決定した。本研究で使用された他のコンジュゲートを、同様の方法で、または以前の報告に従って調製した(Anami et al., 2018; Anami et al., 2020; Anami et al., 2017; Yamazaki et al., 2021; Yamaguchi et al., 2021; Anami et al., 2020)。

【0196】

HIC分析。各ADC(1 mg mL^{-1}, PBS中10μL)を、MAbPac HIC-Butylカラム(4.6 × 100 mm, 5μm, Thermo Scientific)を備えたAgilent 1100 HPLCシステムを用いて分析した。溶出条件は以下の通りであった：移動相A = 硫酸アンモニウム(1.5 M)および5%イソプロパノールを含有する50 mMリン酸ナトリウム(pH 7.4)；移動相B = 20%イソプロパノールを含有する50 mMリン酸ナトリウム(pH 7.4)；30分間にわたる勾配A:B = 99:1から1:99へ；流速 = 0.5 mL min^{-1}。

【0197】

長期安定性試験。各ADC(1 mg mL^{-1}, PBS中100μL)を37℃でインキュベートした。アリコート(8μL)を28日で採取し、使用するまで直ちに-80℃で保存した。サンプルを、MAbPac SEC分析カラム(4.0 × 300 mm, 5μm, Thermo Scientific)を備えたAgilent 1100 HPLCシステムを使用して分析した。溶出条件は以下の通りであった：流速 = 0.2 mL min^{-1}；溶媒 = PBS。

【0198】

細胞培養。U87ΔEGFR-lucは、ホタルルシフェラーゼおよびピューロマイシン耐性遺伝子をコードするLENTIFECT（商標）レンチウイルス粒子(GeneCopoeia, LP461-02

5)を用いてのU87ΔEGFR細胞(UTHealthのBalveen Kaur博士からの寄贈品)のレンチウイルス形質導入によって生成した。形質導入を製造業者の指示に従って行った。JIMT-1(AddexBio)、SK-BR-3(ATCC)、およびBT-474(ATCC)を、10% EQUAFETAL（登録商標）(Atlas Biologicals)、GLUTAMAX（登録商標）(2 mM, Gibco)、ピルビン酸ナトリウム(1 mM, Corning)、およびペニシリン-ストレプトマイシン(ペニシリン：100単位 mL^{-1}；ストレプトマイシン：100μg mL^{-1}, Gibco)が補われたRPMI1640(Corning)中で培養した。KPL-4(Kawasaki Medical SchoolのJunichi Kurebayashi博士によって提供)、MDA-MB-453 (ATCC)、MDA-MB-231(ATCC)、およびU87ΔEGFR-lucを、10% EQUAFETAL（登録商標）、GLUTAMAX（登録商標）(2 mM)、およびペニシリン-ストレプトマイシン(ペニシリン：100単位 mL^{-1}；ストレプトマイシン：100μg mL^{-1})が補われたDMEM(Corning)中で培養した。すべての細胞を5%CO_2下にて37℃で培養し、20継代まで完全にコンフルエントになる前に継代した。すべての細胞株をマイコプラズマ汚染について定期的に検査した。

【0199】

細胞生存率アッセイ。細胞を培養処理した96ウェルクリアプレートに播種し(50μL培養培地に1ウェル当たり5,000細胞)、5%CO_2下にて37℃で24時間インキュベートした。段階希釈したサンプル(50μL)を各ウェルへ添加し、KPL-4、SK-BR-3、MDA-MB-231、およびU87ΔEGFR-luc細胞については72時間、JIMT-1、BT-474、およびMDA-MB-453細胞については96時間、プレートを37℃でインキュベートした。DuoDM-ADCについては、すべての試験した細胞株を120時間インキュベートした。古い培地を100μLの新鮮な培地に交換した後、WST-8(1.5 mg mL^{-1}, Cayman chemical)および1-メトキシ-5-メチルフェナジニウムメチルスルフェート(1-メトキシPMS, 100μM, Cayman Chemical)の混合物20μLを各ウェルに添加し、プレートを37℃で2時間インキュベートした。プレートを穏やかに撹拌した後、BioTek Synergy HTXプレートリーダーを使用して460 nmでの吸光度を記録した。EC_{50}値は、Graph Pad Prism 8ソフトウェアを使用して計算した。すべてのアッセイをトリプリケート(U87ΔEGFR-luc細胞株)またはクアドルプリケート(他の細胞株)で実施した。

【0200】

細胞MMAEの濃度の決定。KPL-4細胞を培養処理した12ウェルプレートに播種し(500μL培養培地に1ウェル当たり3 × 10^5細胞)、5%CO_2下にて37℃で24時間インキュベートした。各ADC(最終濃度4μg mL^{-1}, 26.7 nM)を各ウェルに添加し、プレートを37℃で24時間インキュベートした。プレートを遠心分離した後(4℃にて500 × gで5分間)、上清(450μL)を収集し、次いで、MeOH(600μL)を添加することによってタンパク質を沈殿させた。細胞をMeOH(500μL)で溶解し、マイクロチューブに移した。追加の100μLのMeOHを添加してプレートをすすぎ、マイクロチューブに移した。上清および細胞ライセートを遠心分離し(15,000 × gで10分間)、各上清をマイクロチューブに移した。次いで、これらの上清を40℃で気流によって乾燥させた。乾燥後、MSグレードの水(30μL)を添加し、混合物を遠心分離した(15,000 × gで5分間)。次いで、上清をQ EXACTIVE（商標）HYBRID QUADRUPOLE-ORBITRAP（商標）質量分析計によって分析した。定量化のために、遊離MMAEの段階希釈液(0.032～100 nM)を使用して6点標準曲線を作成した。未処理細胞ライセートを遊離MMAE標準曲線のために使用した。すべてのアッセイをトリプリケートで実施した。

【0201】

ADCを用いた血漿安定性試験。[1]マウス血漿中の安定性。各ADC(100μg mL^{-1}, PBS中1.2μL)を最終濃度1μg mL^{-1}まで無希釈BALB/cマウス血漿(118.8μL)に添加した。37℃で様々な時間インキュベートした後、アリコート(各15μL)を採取し、使用するまで-80℃で保存した。サンプルをサンドイッチELISAアッセイによって分析した。高結合性の96ウェルプレート(Corning)に、ヤギ抗-ヒトIgG Fab抗体(1ウェル当たり500 ng)をコーティングした。4℃で一晩コーティングした後、プレートを0.05% Tween 20を含有するPBS(PBS-T)中2% BSA 100μLで室温にて1時間撹拌しながらブロッキン

グした。その後、溶液を除去し、各ADCサンプル(1% BSAを含有するPBS-T中100μL)を各ウェルに添加し、プレートを室温で2時間インキュベートした。各ウェルを100μLのPBS-Tで3回洗浄した後、100μLのマウス抗-MMAE/F mAb(1:5,000)を添加した。室温で1時間インキュベートした後、各ウェルを100μLのPBS-Tで3回洗浄し、100μLのヤギ抗-マウスIgG-HRPコンジュゲート(1:10,000)を添加した。1時間後、プレートを100μLのPBS-Tで3回洗浄し、リン酸-クエン酸緩衝液/30% H_2O_2(1:0.0003体積対体積, pH 5)中の3,3',5,5'-テトラメチルベンジジン(TMB)基質100μL(0.1 mg mL^{-1})を添加した。10～30分間発色させた後、25μLの3N-HClを各ウェルに添加し、次いでプレートリーダー(Biotek Cytation 5)を使用して450 nmでの吸光度を記録した。濃度を標準曲線に基づいて計算した。

【0202】

[2]ヒト血漿およびサル血漿中の安定性。ヒトHER2(1ウェル当たり100 ng、ACRO Biosystems)をプレートコーティングに、マウス抗-MMAE/F mAb(1:5,000)およびヤギ抗-マウスIgG-HRPコンジュゲート(1:10,000)をそれぞれ二次および三次検出抗体として使用して、アッセイを同様に実施した。すべてのアッセイをトリプリケートで実施した。

【0203】

ADCを用いたヒト好中球酵素媒介切断アッセイ。TBS緩衝液中の各ADC (1 mg mL^{-1}, 30μL)を37℃で10分間インキュベートした。溶液へ、予熱されたヒト好中球エラスターゼ(1 ng μL^{-1}, 30μL, MilliporeSigma)を添加し、続いて37℃で24時間インキュベートした。サンプルを、MabPac RPカラム(2.1 × 50 mm, 4μm, Thermo Scientific)を備えた、Vanquish UHPLCおよびQ Exactive（商標）Hybrid Quadrupole-Orbitrap（商標）質量分析計からなるThermo LC-MSシステムを使用して分析した。溶出条件は以下の通りであった：移動相A=水(0.1%ギ酸)；移動相B=アセトニトリル(0.1%ギ酸)；3分間にわたる勾配A:B=75:25から45:55へ；流速=0.25 mL min^{-1}。注：この分析では、抗-HER2 mAbおよびADCのヒンジ切断が観察された。

【0204】

ヒト好中球殺滅アッセイ。このアッセイを、変更を加えてZhaoら(Zhao et al., 2018)によって報告されたプロトコルに従って実施した。骨髄から単離されたCD34陽性HSPCをAllCellsから購入した(凍結保存サンプルとして受け取り、使用するまで液体窒素中で保存した)。このアッセイのためにStemCell Technologiesから購入した試薬は以下の通りである：細胞培養培地(STEMSPAN（商標）SFEM II, 09655)、増殖用サプリメント(STEMSPAN（商標）CC100, 02690)、インターロイキン3(IL-3)、幹細胞因子(SCF)、Flt-3リガンド(Flt-3L)、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、および顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)。HSC(2 × 10^4細胞mL^{-1})を、CC100が補われたSTEMSPAN（商標）SFEM II中で3日間増殖させた。分化に先立ち、顆粒球マーカー(CD66bおよびCD15)の発現レベルをBD LSR IIフローサイトメーターを用いて測定した(0日目、詳細については次のセクションを参照されたい)。増殖したHSCを、SCF(50 ng mL^{-1})、Flt-3L(100 ng mL^{-1})、IL-3(5 ng mL^{-1})、GM-CSF(5 ng mL^{-1})、およびG-CSF(5 ng mL^{-1})が補われたSTEMSPAN（商標）SFEM II中で4日間インキュベートした。4日目に、細胞培養培地を、IL-3(5 ng mL^{-1})およびG-CSF(30 ng mL^{-1})が補われたSTEMSPAN（商標）SFEM IIに置き換え、細胞をさらに3日間インキュベートした。7日目に、分化した細胞のCD15およびCD66bをフローサイトメトリーによって測定した。細胞培養培地を、G-CSF(30 ng mL^{-1})、1%ペニシリン-ストレプトマイシン、およびビヒクル対照または各ADC(200 nM)が補われたSTEMSPAN（商標）SFEM IIに置き換え、細胞密度を1 × 10^5細胞mL^{-1}に調整した。7日間インキュベートした後(14日目)、細胞のCD15およびCD66bをフローサイトメトリーによって測定した。好中球の集団に対する各ADCの効果を、生細胞集団中のCD66b/CD15二重陽性細胞の割合によって表した。

【0205】

フローサイトメトリー。細胞を冷染色緩衝液(マイクロチューブの場合は1 mL；マイクロウェルプレートの場合は200μL、FBS、BD Bioscience、カタログ番号：554656)で2回洗浄し、遠心分離(400 × g、4℃で5分間)で回収した。次いで、細胞をマイクロチューブまたはマイクロウェルプレート中の冷染色緩衝液(100μL)で再懸濁し、5μLの蛍光標識抗体(マウス抗-ヒトCD66b FITCコンジュゲート、マウス抗-ヒトCD15 APCコンジュゲート、またはマウス抗-ヒトCD34 FITCコンジュゲート)と混合した。正確な蛍光シグナルを得るための電圧およびゲーティングパラメータを設定するために、一滴のULTRACOMP EBEADS（商標）Compensation Beads (Invitrogen, カタログ番号：01-2222-42)をまた、細胞とは別に5μLの抗体で標識した。細胞およびビーズを暗所にて氷上で20分間インキュベートし、次いで、1 mL(マイクロチューブの場合)または200μL(マイクロウェルプレートの場合)の冷染色緩衝液で3回洗浄し、未結合抗体を除去した。遠心分離(400 × g, 4℃で5分間)後、上清を細胞ペレットまたはビーズから慎重に吸引した。染色された細胞またはビーズを1 mLの冷染色緩衝液で再懸濁し、フローサイトメトリー解析のためにチューブに移し、データをLSR IIフローサイトメーターおよびDiva取得ソフトウェア(BD Biosciences)で取得し、適切なアイソタイプ一致対照での生細胞および陰性対照としての未染色細胞についてゲーティングした。フローサイトメトリーから生じたCD66bおよびCD15の割合を未処理サンプルに対して正規化した。すべてのアッセイをトリプリケートで実施した。

【０２０６】

動物研究。すべての手順は、University of Texas Health Science Center at Houstonの動物福祉委員会によって承認され、動物のケアおよび使用に関する制度上のガイドラインに従って実施した。すべての動物を、制御された条件、すなわち、21～22℃(±0.5℃)、相対湿度30～75%(±10%)、および午前7.00に点灯する12:12明/暗サイクル下で飼育した。餌および水はすべての動物に対して自由に利用可能であった。

【０２０７】

忍容性研究。雌性6～8週齢CD-1（登録商標）IGSマウス(6～8週齢、Charles River Laboratories、系統コード：022)に、単回用量の各ADC(80 mg kg^{-1})を腹腔内に投与した。体重を5日間毎日モニターした。人道的エンドポイントは、1)20%を超える体重減少、または2)重度の苦痛の徴候と定義した。しかし、研究の過程でこれらの基準を満たしたマウスはいなかった。注射の5日後、これらのマウスにイソフルランで深く麻酔し、全血を続いての血液学および血液化学分析ために心臓穿刺によって採取した(ビヒクル、n = 4；KADCYLA（登録商標）、n = 6；ENHERTU（登録商標）、n = 7；EGCit ADC 4c、n = 10)。

【０２０８】

血液化学および血液学分析。血液化学：全血(400～600μL)を、血清ゲルが充填された（charged with or serum gel）S-MONOVETTE（登録商標）(1.1 mLシリンジ、Sarstedt)を使用して採取し、室温で30～40分間凝固させた。2,000 × gで10分間遠心分離した後、得られた血清サンプル(150μL)を肝障害の同定に特化したNSAID 6クリップ(IDEXX, Westbrook, ME)にロードし、Catalyst Dx Chemistry Analyzer (IDEXX)を使用して分析した。

【０２０９】

血液学。全血(700～1,000μL)を、K_3 EDTAが充填されたS-MONOVETTE（登録商標）(1.1 mLシリンジ、Sarstedt)を使用して採取した。血液サンプルを反転により穏やかによく混合し、分析まで(4時間未満)氷上に保存した。各血液サンプル(500μL)を、PROCYTE DX（登録商標）(IDEXX)を使用して分析した。

【０２１０】

ヒト乳がんのインビボ異種移植マウスモデル。KPL-4モデル：1:1 PBS/CULTREX（登録商標）BME Type 3(Trevigen)100μLに懸濁された細胞(1 × 10^7細胞)を雌性NSGマウス(6～8週齢、The Jackson Laboratoryから購入、ストック番号：005557、インハウス繁殖により維持)の鼠径部乳房脂肪体へ同所性に注入した。腫瘍体積が約100

mm^3に達したとき、マウスを6群(各群についてn=5)に無作為に割り当て、単回用量の各ADC(1 mg kg^{-1})またはビヒクルをマウスに静脈内投与した。デジタルノギスを用いて、腫瘍体積(0.52 × a × b^2、a：長径、b：短径)および体重を週2回モニターした。腫瘍体積が1,000 mm^3を超えた、腫瘍サイズが直径2cmを超えた、20%を超える体重減少が観察された、またはマウスが苦痛の徴候を示したときに、マウスを安楽死させた。そのような事象を死亡としてカウントした。

【0211】

JIMT-1/MDA-MB-231混合腫瘍モデル。1:1 PBS/CULTREX（登録商標）BME Type 3 (Trevigen)100μL中の1 × 10^7 JIMT-1細胞および2.5 × 10^6 MDA-MB-231細胞の共懸濁液を、雌性NU/Jマウス(6～8週齢、The Jackson Laboratory、ストック番号：002019)の鼠径部乳房脂肪体へ同所性に注入した。移植後7日目に、マウスを各群に無作為に割り当て(ENHERTU（登録商標）についてはn=5；EGCit-MMAE/FデュアルドラッグADC 7aについてはn=6)、PBS中の滅菌濾過ヒトIgG(30 mg kg^{-1}、Innovative Research、カタログ番号：IRHUGGFLY1G)を静脈内注射した。翌日、単回用量のENHERTU（登録商標）(3 mg kg^{-1})またはデュアルドラッグADC 7a(1 mg kg^{-1})をマウスに静脈内投与した。腫瘍体積(0.52 × a × b^2、a：長径、b：短径)および体重を週2回モニターした。腫瘍体積が1,000 mm^3を超えた、腫瘍サイズが直径2cmを超えた、またはマウスが重度の苦痛の徴候を示したときに、マウスを安楽死させた。そのような事象を死亡としてカウントした。

【0212】

ヒトGBMの同所性異種移植マウスモデル。以下のようにNSGマウス(6～8週齢、雄性および雌性)にU87ΔEGFR-luc細胞(1 × 10^5細胞)を定位的に移植した。NSGマウスにケタミン(67.5 mg kg^{-1})およびデクスメデトミジン(0.45 mg kg^{-1})のカクテルを腹腔内注射し、手術が完了するまで加熱パッド上で37℃に維持した。頭皮を剃り、エピネフリン(1:200,000)が補われた0.25%ブピバカイン10μLで処置した後、麻酔をかけたマウスを定位装置に乗せた。クロルヘキシジンおよびエタノールで頭皮を消毒した後、小さな切開を行い、次いで右半球の頭蓋骨(ブレグマの前方1 mmかつ外側2 mm)にバーホース（burr hose）をドリルで開けた。10μLのHamiltonシリンジ(モデル701 N)に、2μLの冷ハンクス平衡塩類溶液(HBSS)中に懸濁された細胞をロードし、穿頭孔から右半球にゆっくりと挿入した(深さ3.5 mm)。1分間のホールドタイムの後、細胞を5分間(0.4μL min^{-1})注入した。3分間のホールドタイムの後、針を0.75 mm min^{-1}の速度で引っ込めた。切開部はGLUTURE（登録商標）(Zoetis)を用いて閉じ、マウスにアチパメゾール(1 mg kg^{-1}, i.p.)を注射した。移植後5日目に、脳腫瘍担持NSGマウスを無作為化し、ADC(5 mg kg^{-1}、VCit ADC 8aについてn = 6；EGCit ADC 8bについてn = 7)またはPBS (n = 6)のいずれかの単回用量を静脈内注射した。体重を3～4日毎にモニターし、〉20%の体重減少または重篤な臨床症状が観察された場合、マウスを安楽死させた。そのような事象を死亡としてカウントした。

【0213】

データ報告。実験実施前に統計解析は行わなかったが、サンプルサイズは、以前に報告された当技術分野における同様の実験についての方法に従うことにより決定した。本発明者らは、異種移植乳がん試験ではビヒクル対照を統計解析に用いなかった。研究者らは、実験中に割り当てを知らされていなかった。細胞MMAE濃度およびヒト好中球殺滅の決定について、ダネット事後検定を伴う一元配置分散分析を多重比較のために用いた。血液化学および血液学分析ならびに異種移植腫瘍モデル研究について、ウェルチt検定(両側、対応のない、不均等分散)を用いた。Kaplan-Meier生存曲線統計値を、ログランク(マンテル-コックス)検定で分析した。多重比較におけるファミリーワイズエラー率を制御するために、粗P値をホルム-ボンフェローニ法によって調整した。0.05未満の調整P値を有する差をすべての分析で統計的に有意であると見なした。すべてのP値については、表8を参照のこと。

【0214】

データ入手可能性。本研究における知見を裏付けるすべてのデータは、論文、その補足情報ファイル内で、または合理的な要求に応じて対応する著者から入手可能である。

【０２１５】

実施例3 - 合成

特に断りのない限り、化学合成用のすべての材料は、商業サプライヤー(Acros Organics、AnaSpec、Broadpharm、Chem-Impex International、Fisher Scientific、Levena Biopharma、Sigma Aldrich、TCI America、および他の業者)から購入し、受け取ったままで使用した。すべての無水溶媒をアルゴン雰囲気下にて活性化モレキュラーシーブ上で購入および保管した。

【０２１６】

C18逆相カラム(ACCUCORE（商標）VANQUISH（商標）C18+ UHPLCカラム, 2.1 × 50 mm, 1.5 µm, Thermo Scientific)を備えた、Vanquish UHPLCおよびLTQ XL（商標）リニアイオントラップ質量分析計からなるThermo LC-MSシステムを使用して、分析逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)を実施した。有機分子の標準分析条件は以下の通りであった：流速 = 0.5 mL min^{-1}；溶媒A = 0.1%ギ酸を含有する水；溶媒B = 0.1%ギ酸を含有するアセトニトリル。化合物を、線形勾配を使用して分析し、210および254 nmのUV検出でモニターした。分取HPLCを、C18逆相カラム(XBridge Peptide BEH C18 OBD Prepカラム, 130 Å, 5 µm, 19 × 150 mm, Waters)を備えたBreeze HPLCシステム(Waters)を使用して実施した。標準精製条件は以下の通りであった：流速 = 20 mL min^{-1}；溶媒A = 0.05%トリフルオロ酢酸(TFA)、0.1%ギ酸または0.1% NH_4OHを含有する水；溶媒B = 0.05% TFA(標準条件)、0.1%ギ酸(FA条件)、または0.1% NH_4OH(塩基性条件)を含有するアセトニトリル。化合物を、線形勾配を使用して分析し、210および254 nmのUV検出でモニターした。いずれの場合も、フラクションを純度確認のためにいずれかのLC-MSシステムを使用してオフラインで分析し、所望の生成物を含有するフラクションをLabconco Freezone 4.5 Liter Benchtop Freeze Dry Systemを使用して凍結乾燥した。高分解能質量スペクトルは、THERMO Q EXACTIVE（商標）HYBRID QUADRUPOLE-ORBITRAP（商標）質量分析計を使用して取得した。

【０２１７】

アセチルキャップド化合物(S2a～j)についてのFmoc固相ペプチド合成(Fmoc SPPS)。2-クロロトリチルクロリド樹脂(600 mg, 0.96 mmol)およびFmoc-シトルリン-OH (1.8当量)を、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA, 3当量)およびDMF(3 mL)を含有する手動固相反応器に入れ、2時間撹拌した。MeOH(600 µL)を樹脂へ添加し、20分間撹拌した。溶液を排出し、樹脂をDMF(5×3 mL)およびDCM(5×3 mL)で洗浄した。各カップリング後にFmoc保護基を除去するために、樹脂を20%ピペリジン/DMF(5 mL)または20%ピペリジン/DMF(5 mL)中の1Mオキシマで20分間処理し、DMF(5×3 mL)およびDCM(5×3 mL)で洗浄した。N-メチル化[1]については、樹脂をNMP(2 mL)中の2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(o-NBS-Cl, 4当量)およびコリジン(10当量)で15分間処理し、NMP(2×1 mL)で洗浄して、o-NBSでアミン基を一時的に保護した。o-NBS保護を2回繰り返した後、樹脂をNMP(1 mL)中の1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU, 3当量)で3分間処理し、次いでNMP(1 mL)中の硫酸ジメチル(DMS, 10当量)で2分間処理した。このステップを2回繰り返した。次いで、樹脂をNMP(2 mL)中の2-メルカプトエタノール(10当量)およびDBU(5当量)で5分間2回処理し、o-NBS保護基を脱保護した。Fmoc保護アミノ酸(4当量)を、DMF中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU, 4当量)およびDIPEA(6当量)を使用して3分間予備活性化し、このカクテルを樹脂へ添加した。樹脂を室温で1時間撹拌した。カップリングの完了をカイザーテストによって検証した。各カップリングステップの後、カップリングカクテルを排出し、樹脂をDMF(5×3 mL)およびDCM(5×3 mL)で洗浄した。ペプチドの伸長後、樹脂をDMF中の無水酢酸(4当量)およびDIPEA(6当量)で1時間処理し、次いで、DMF(5

×3 mL)およびDCM(5×3 mL)で洗浄した。得られた保護ペプチド樹脂を、1%トリフルオロ酢酸(TFA)/DCMのカクテルで室温にて1時間処理した。溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。得られた粗ペプチドS2a～jを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた(図13)。

【0218】

Ac-Glu(t-Bu)-Gly-Cit-PABC-PNP (S3a)。DCM/MeOH(4:1, 1.25 mL)中S2a(9.5 mg, 21μmol)の溶液へ、p-アミノベンジルアルコール(5.2 mg, 42μmol)およびEEDQ(10.4 mg, 42μmol)を添加した。暗所にて室温で一晩撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(10回)。得られた粗ペプチドを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた。炭酸ビス(2,4-ジニトロフェニル)(27.4 mg, 90μmol)およびDMAP(4.4 mg, 36μmol)を、DMF(300μL)中の粗ペプチド(10.2 mg, 18μmol)の溶液へ添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を0℃にて3-N HCl/ACNでクエンチし、次いで、粗生成物を分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS3a(6.0 mg、2ステップで39%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{33}H_{44}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 730.3043. Found: 730.3033。ペプチドS3b～jを同様の方法でS2b～jから合成した。

【0219】

Ac-Glu(t-Bu)-Ala-Cit-PABC-PNP (S3b)。47.9 mg、2ステップで80%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{34}H_{46}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 744.3199. Found: 744.3177。

【0220】

Ac-Glu(t-Bu)-Leu-Cit-PABC-PNP (S3c)。8.1 mg、2ステップで29%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{37}H_{52}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 786.3669. Found: 786.3647。

【0221】

Ac-Glu(t-Bu)-Ile-Cit-PABC-PNP (S3d)。42 mg、2ステップで66%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{37}H_{52}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 786.3669. Found: 786.3644。

【0222】

Ac-Glu(t-Bu)-Val-(N-Me)Cit-PABC-PNP (S3e)。6.4 mg、2ステップで21%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{37}H_{52}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 786.3669. Found: 786.3643。

【0223】

Ac-Gly-Cit-PABC-PNP (S3f)。14.2 mg、2ステップで31%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{24}H_{29}N_6O_9$ $[M+H]^+$: 545.1991. Found: 545.1965。

【0224】

Ac-Glu(t-Bu)-Phe-Cit-PABC-PNP (S3g)。14.7 mg、2ステップで44%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{40}H_{50}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 820.3512. Found: 820.3495。

【0225】

Ac-Glu(t-Bu)-(N-Me)Val-Cit-PABC-PNP (S3h)。14.1 mg、2ステップで57%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{37}H_{52}N_7O_{12}$ $[M+H]^+$: 786.3669. Found: 786.3642。

【0226】

Ac-(N-Me)Val-Cit-PABC-PNP (S3i)。9.2 mg、2ステップで19%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{28}H_{37}N_6O_9$ $[M+H]^+$: 601.2617. Found: 601.2591。

【0227】

Ac-Val-(N-Me)Cit-PABC-PNP (S3j)。6.1 mg、2ステップで20%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{28}H_{37}N_6O_9$ $[M+H]^+$: 601.2617. Found: 601.2602。

【0228】

Ac-Glu-Gly-Cit-PABC-sar-ピレン(3a)。化合物S3a(6.0 mg, 8.2μmol)を20% TFA/DCM (200μLおよび800μL)に溶解した。室温で40分間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。得られた粗ペプチドを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた。粗ペプチドをDMF(300μL)に溶解し、溶液へサルコシン-ピレン[2] (54.5μL, 9.0μmol, DMSO中50 mg mL^{-1})、DIPEA (2.9μL, 16.4μmol)、およびDMAP(10μL, 10 mol%, DMF中10 mg mL^{-1})を添加した。混合物を37℃で4時間撹拌し、酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、3a(3.3 mg、2ステップで48%)が得られた。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{43}H_{49}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 837.3566. Found: 837.3525。ペプチド3b～fおよびS1a～dを同様の方法でS3b～jから合成した。

【0229】

Ac-Glu-Ala-Cit-PABC-sar-ピレン(3b)。8.1 mg、2ステップで35%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{44}H_{51}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 851.3723. Found: 851.3683。

【0230】

Ac-Glu-Leu-Cit-PABC-sar-ピレン(3c)。5.0 mg、2ステップで59%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{57}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 893.4192. Found: 893.4163。

【0231】

Ac-Glu-Ile-Cit-PABC-sar-ピレン(3d)。0.8 mg、2ステップで3.5%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{57}N_8O_{10}$ $[M+Na]^+$: 893.4192. Found: 893.4178。

【0232】

Ac-Glu-Val-(N-Me)Cit-PABC-sar-ピレン(3e)。0.4 mg、2ステップで5.5%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{57}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 893.4192. Found: 893.4183。

【0233】

Ac-Gly-Cit-PABC-sar-ピレン(3f)。4.2 mg、74%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{38}H_{42}N_7O_7$ $[M+H]^+$: 708.3140. Found: 708.3128。

【0234】

Ac-Glu-Phe-Cit-PABC-sar-ピレン(S1a)。6.9 mg、2ステップで58%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{50}H_{55}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 927.4036. Found: 927.4027。

【0235】

Ac-Glu-(N-Me)Val-Cit-PABC-sar-ピレン(S1b)。3.1 mg、2ステップで45%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{57}N_8O_{10}$ $[M+H]^+$: 893.4192. Found: 893.4177。

【0236】

Ac-(N-Me)Val-Cit-PABC-sar-ピレン(S1c)。9.0 mg、79%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{42}H_{50}N_7O_7$ $[M+H]^+$: 764.3766. Found: 764.3738。

【0237】

Ac-Val-(N-Me)Cit-PABC-sar-ピレン(S1d)。2.5 mg、33%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{42}H_{50}N_7O_7$ $[M+H]^+$: 764.3766. Found: 764.3750。

【0238】

Fmoc保護化合物(S4a～c)についてのFmoc固相ペプチド合成(Fmoc SPPS)。Fmoc保護ペプチド化合物S4a～cを上述のように調製した。得られた保護ペプチド樹脂を、1%トリフルオロ酢酸(TFA)/DCMのカクテルで室温にて1時間処理した。溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。得られた粗ペプチドS4a～cを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた(図14)。

【0239】

Fmoc-peg3-Glu(t-Bu)-Gly-Cit-PABC-PNP (S5a)。DCM/MeOH(4:1, 2.5 mL)中の粗製S4a(158.6 mg, 192μmol)の溶液へp-アミノベンジルアルコール(70.8 mg,

576μmol)およびEEDQ(285 mg, 1.15 mmol)を添加した。暗所にて室温で一晩撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(10回)。得られた粗ペプチドを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた。

【0240】

炭酸ビス(2,4-ジニトロフェニル)(55 mg, 183μmol)およびDMAP(8.9 mg, 73μmol)を、DMF(1 mL)中の粗ペプチド(34.1 mg, 36.5μmol)の溶液へ添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。反応物を0℃にて3-N HCl/ACNでクエンチし、次いで、粗生成物を分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS5a(25.1 mg、2ステップで63%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{54}H_{67}N_8O_{17}$ $[M+H]^+$: 1099.4619. Found: 1099.4602。ペプチドS5bおよびS5cを同様の方法でS4bおよびS4cから合成した。

【0241】

Fmoc-peg3-Glu(t-Bu)-Val-(N-Me)Cit-PABC-PNP (S5b)。8.2 mg、2ステップで17%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{58}H_{75}N_8O_{17}$ $[M+H]^+$: 1155.5245. Found: 1155.5240。

【0242】

Fmoc-peg4-Gly-Cit-PABC-PNP (S5c)。7.3 mg、2ステップで47%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{56}N_7O_{15}$ $[M+H]^+$: 958.3829. Found: 958.3811。

【0243】

Fmoc-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-MMAE (S6a)。化合物S5a(25.1 mg, 22.8μmol)を20% TFA/DCM(200μLおよび800μL)に溶解した。室温で40分間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。得られた粗ペプチドを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた。粗ペプチドをDMF(500μL)に溶解し、溶液へMMAE(18 mg, 25.1μmol)、DIPEA(7.9μL, 45.6μmol)、および1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt, 6.2 mg, 45.6μmol)を添加した。混合物を37℃で4時間撹拌し、酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、S6a(20.9 mg, 2ステップで57%)が得られた。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{83}H_{121}N_{12}O_{21}$ $[M+H]^+$: 1621.8764. Found: 1621.8722。ペプチドS6bおよびS6cを同様の方法でS5bおよびS5cから合成した。

【0244】

Fmoc-peg3-Glu-Val-(N-Me)Cit-PABC-MMAE (S6b)。3.6 mg、2ステップで30%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{87}H_{129}N_{12}O_{21}$ $[M+H]^+$: 1667.9390. Found: 1667.9362。

【0245】

Fmoc-peg4-Gly-Cit-PABC-MMAE (S6c)。6.5 mg、56%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{80}H_{118}N_{11}O_{19}$ $[M+H]^+$: 1536.8600. Found: 1536.8584。

【0246】

BCN-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-MMAE (S7a)。化合物S6a(10.5 mg, 6.5μmol)を室温で50%ジエチルアミン/DMF溶液(800μL)に溶解した。1時間後、溶液を真空中で濃縮し、さらに精製せずに次のステップで使用した。BCN-NHS(2.3 mg, 7.8μmol, Berry&Associates)およびDIPEA(2.3μL, 13μmol)を、DMF(400μL)中のこの粗製混合物の溶液へ添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。粗生成物を塩基性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS7a(7.5 mg、2ステップで73%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{79}H_{123}N_{12}O_{21}$ $[M+H]^+$: 1575.8920. Found: 1575.8909。モジュールS7bおよびS7cを同様の方法でS6bおよびS6cから合成した。

【0247】

BCN-peg3-Glu-Val-(N-Me)Cit-PABC-MMAE (S7b)。1.2 mg、2ステップで35%

。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{83}H_{131}N_{12}O_{21}$ $[M+H]^+$: 1631.9546. Found: 1631.9529。

【０２４８】

BCN-peg4-Gly-Cit-PABC-MMAE (S7c)。4.1 mg、2ステップで65%。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{76}H_{120}N_{11}O_{19}$ $[M+H]^+$: 1490.8757. Found: 1490.8737。

【０２４９】

BCN-peg3-Glu-Val-Cit-PABC-MMAE (S8)。(図15) Fmoc-peg$_3$-Glu(t-Bu)-Val-Cit-PABC-MMAE(7.3 mg, 4.2μmol, 以前に記載された通りに調製した)[3]を、室温で20%TFA/DCM溶液に添加した。1時間後、溶液を真空中で濃縮し、粗化合物を冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 gで3分間遠心分離した(3回)。粗生成物を50%ジエチルアミン/DMF溶液に溶解した。室温で1時間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、さらに精製せずに次のステップで使用した。BCN-NHS(2.5 mg, 8.4μmol)およびDIPEA(2.2μL, 12.6μmol)を、DMF中のこの粗製混合物の溶液へ添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。粗生成物を塩基性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、S8(4.2 mg、3ステップで61%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{82}H_{128}N_{12}O_{21}Na_2$ $[M+2Na]^{2+}$: 831.4551. Found: 831.4577。(図15)。

【０２５０】

Boc-peg4-MMAE (S9)。DMF(150μL)中のBoc-peg4酸(5.3 mg, 14.6μmol)をHATU(11 mg, 29.1μmol)およびDIPEA(7.6μL, 43.7μmol)と混合し、5分間撹拌してそれを活性化した。次いで、混合物を、DMF(450μL)中のMMAE(7 mg, 9.7μmol)の溶液へ添加し、室温で1時間撹拌した。粗生成物を酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS9(13 mg, 定量的)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{55}H_{97}N_6O_{14}$ $[M+H]^+$: 1065.7057. Found: 1065.7045。

【０２５１】

BCN-peg4-MMAE (S10) (図16)。化合物S9(13 mg, 12.2μmol)を50%TFA/DCM溶液(1 mL)に溶解した。室温で30分間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗化合物を冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 gで3分間遠心分離した(3回)。BCN-NHS(0.3 mg, 1.0μmol)およびDIPEA(0.25μL, 1.4μmol)を、DMF(500μL)中のこの粗製混合物の溶液へ添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。粗生成物をFA条件下で分取RP-HPLCによって精製し、S10(1.8 mg、2ステップで13%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{61}H_{101}N_6O_{14}$ $[M+H]^+$: 1141.7370. Found: 1141.7361。

【０２５２】

Fmoc-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-MMAF (S11)。化合物S5a(7.4 mg, 6.7μmol)を20%TFA/DCM(200μLおよび800μL)に溶解した。室温で50分間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000×gで3分間遠心分離した(3回)。得られた粗ペプチドを真空中で乾燥させ、次いで、精製せずに直ちに次のステップで用いた。粗ペプチドをDMF(350μL)に溶解し、溶液へMMAF・TFA塩(7.4 mg, 8.7μmol)、DIPEA (2.3μL, 13.4μmol)、およびHOAt (1.8 mg, 13.4μmol)を添加した。混合物を37℃で一晩撹拌し、酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、S11(9.4 mg, 2ステップで85%)が得られた。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{83}H_{119}N_{12}O_{22}$ $[M+H]^+$: 1635.8556, Found: 1635.8541。

【０２５３】

BCN-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-MMAF (S12) (図17)。化合物S11 (4.7 mg, 2.9μmol)を室温で50%ジエチルアミン/DMF溶液(600μL)に溶解した。30分後、溶液を真空中で濃縮し、さらに精製せずに次のステップで使用した。BCN-NHS(1.1 mg, 3.8μmol)およびDIPEA(1μL, 5.8μmol)を、DMF(300μL)中のこの粗製混合物の溶液へ

添加し、混合物を室温で3.5時間撹拌した。粗生成物を塩基性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS12(1.5 mg, 2ステップで33%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{77}H_{121}N_{12}O_{22}$ $[M+H]^+$: 1565.8713, Found: 1565.8671。

【0254】

Boc保護デュオカルマイシンDM(S13) (図18)。乾燥ACN(800μL)中のデュオカルマイシンDM(DuoDM, 7.0 mg, 12.1μmol)の溶液へ、DIPEA(6.3μL, 36.3μmol)およびクロロギ酸4-ニトロフェニル(4.9 mg, 24.2μmol)を添加した。室温で30分間撹拌した後、メチル(2-(メチルアミノ)エチル)カルバミン酸t-ブチル(12μL, 60.5μmol, AK Scientific)を混合物へ添加し、混合物を室温で15分間撹拌した。反応物を0℃にて2-N HCl/ACNでクエンチし、粗生成物を分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋な化合物S13(8.0 mg, 2ステップで84%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{36}H_{45}N_5O_6Cl$ $[M+H]^+$: 678.3053, Found: 678.3029。

【0255】

Fmoc-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-DuoDM (S14)。化合物S5a(10.4 mg, 9.5μmol)を20%TFA/DCM(200μLおよび800μL)に溶解した。室温で50分間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。並行して、化合物S13(8.0 mg, 10.1μmol)を0℃で50%TFA/DCM(500μLおよび800μL)に溶解し、混合物を30分間撹拌した。溶液を真空中で濃縮し、粗化合物を冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。粗ペプチドおよびBoc脱保護化合物をDMF(600μL)に溶解し、DIPEA(8.2μL, 47.5μmol)を0℃で混合物へ添加した。混合物を室温で2時間撹拌し、反応物を0℃にて2-N HCl/ACNでクエンチした。粗生成物を酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、S14(8.7 mg, 2ステップで58%)が得られた。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{75}H_{90}N_{12}O_{18}Cl$ $[M+H]^+$: 1481.6179, Found: 1481.6165。

【0256】

BCN-peg3-Glu-Gly-Cit-PABC-DuoDM (S15)。化合物S14(8.7 mg, 5.5μmol)を室温で50%ジエチルアミン/DMF溶液(600μL)に溶解した。30分後、溶液を真空中で濃縮し、さらに精製せずに次のステップで使用した。BCN-NHS(2.1 mg, 7.2μmol)およびDIPEA(1.9μL, 11μmol)を、DMF(300μL)中のこの粗製混合物の溶液へ添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。粗生成物を塩基性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS15(3.5 mg, 2ステップで44%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{71}H_{92}N_{12}O_{18}Cl$ $[M+H]^+$: 1435.6336, Found: 1435.6329。

【0257】

seco-CBI-β-グルクロニド(S16)。DCM(1 mL)中のBoc-seco-CBI(10 mg, 30μmol)、トリクロロアセトイミド酸メチル-(2,3,4-トリ-O-アセチル-α-D-グルコピラノシル(21.5 mg, 45μmol, AmBeed)、およびモレキュラーシーブ4Å(50 mg)の懸濁液を室温で30分間撹拌した。混合物を-20℃まで冷却し、DCM(100μL)中のBF_3・Et_2O(3.3μL, 15μmol, 約48% BF_3)を滴下した。-20℃で2時間撹拌した後、DCM(100μL)中の追加のBF_3・Et_2O(20μL, 90μmol, 約48% BF_3)を滴下し、次いで混合物を室温まで加温し、室温で2時間撹拌した。反応物をセライトパッドでの濾過によってクエンチした。粗生成物をFA条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋な化合物S16(13.5 mg, 82%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。オフホワイト粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{26}H_{29}NO_{10}Cl$ $[M+H]^+$: 550.1475, Found: 550.1464。

【0258】

デュオカルマイシンDM-β-グルクロニド(S17)。DMF(400μL)中の化合物S16(5.4

mg, 9.8μmol)を、室温で5-(2-ジメチルアミノエトキシ)インドール-2-カルボン酸(7.3 mg, 29.4μmol, 以前に記載された通りに調製した)[4]およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC・HCl, 11.2 mg, 58.5μmol)と混合し、次いで（them）反応混合物を室温で1.5時間撹拌した。粗生成物をFA条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋な化合物S17(5.9 mg, 77%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。オフホワイト粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{39}H_{43}N_3O_{12}Cl$ $[M+H]^+$: 780.2530, Found: 780.2494。

【0259】

Fmoc-peg3-Glu(t-Bu)-Gly-Cit-PAB-Cl (S18)。乾燥DMF(300μL)中のFmoc-peg3-Glu(t-Bu)-Gly-Cit-PABOH(21.8 mg, 23μmol, S5aの中間体)を0℃まで冷却し、乾燥DCM(100μL)中の塩化チオニル(1.8μL, 25μmol)を滴下した。0℃で1時間撹拌した後、DCM(100μL)中の追加の塩化チオニル(1.8μL, 25μmol)を滴下した。1時間後、DCM(100μL)中の追加の塩化チオニル(1.8μL, 25μmol)を滴下し、次いで混合物を0℃でさらに30分間撹拌した。粗生成物を分取RP-HPLCによって精製し、ペプチドS18(13.7 mg, 純度約70%)が得られた。注：分取RP-HPLCで単一のピークを回収したが、塩化物化合物S18は凍結乾燥中に出発物質に加水分解された。したがって、S18の純度は凍結乾燥後に約70%に低下した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{47}H_{63}N_7O_{12}Cl$ $[M+H]^+$: 952.4218, Found: 952.4213。

【0260】

Fmoc-peg3-Glu(t-Bu)-Gly-Cit-PAB-DuoDM-β-グルクロニド(S19)。乾燥DMF(250μL)中の化合物S18(3.4 mg, 1.8μmol, 純度約70%)を、化合物S17(0.9 mg, 1.2μmol)、ヨウ化ナトリウム(0.1 mg, 0.6μmol)、およびDIPEA(0.4μL, 2.4μmol)と混合し、次いで混合物を室温で6時間撹拌した。追加の化合物S17(1.2 mg, 1.5μmol)およびDIPEA(0.4μL, 2.4μmol)を混合物へ添加した。2時間後、混合物に追加の化合物S17(0.6 mg, 0.75μmol)を添加し、室温で一晩撹拌した。反応の進行をLC-MSによってモニターし、出発物質S18が依然として残っていた。反応混合物37℃まで加温し、追加の化合物S17(0.5 mg, 0.64μmol)を添加した。3時間後、粗生成物を酸性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋な化合物S19(2.9 mg, 95%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{86}H_{104}N_{10}O_{24}Cl$ $[M]^+$: 1695.6908, Found: 1695.6901。

【0261】

BCN-peg3-Glu-Gly-Cit-PAB-DuoDM-β-グルクロニド(S20)。(図19) 化合物S19(2.7 mg, 1.6μmol)を20%TFA/DCM(200μLおよび800μL)に溶解した。室温で1時間撹拌した後、溶液を真空中で濃縮し、粗ペプチドを冷ジエチルエーテル(20 mL)で沈殿させ、続いて2,000 ×gで3分間遠心分離した(3回)。粗ペプチドをMeOH(300μL)に溶解し、水(300μL)中の$LiOH・H_2O$(2 mg, 48μmol)を混合物へ添加した。室温で1時間撹拌した後、混合物を0℃まで冷却し、ギ酸(3μL)でクエンチした。次いで、溶液を真空中で除去し、粗ペプチドをDMF(400μL)に溶解した。BCN-NHS(0.6 mg, 2.1μmol)およびDIPEA(0.5μL, 3.2μmol)を溶液へ添加し、混合物を室温で1.5時間撹拌した。粗生成物を塩基性条件下で分取RP-HPLCによって精製し、分析的に純粋なペプチドS20(1.0 mg, 3ステップで42%)が得られた。純度をLC-MSによって確認した。白色粉末。HRMS (ESI) Calcd. For $C_{71}H_{90}N_{10}O_{21}Cl$ $[M]^+$: 1453.5965, Found: 1453.5950。

【0262】

ヒトモノクローナル抗体の発現および精製。Free style HEK-293ヒト胎児腎臓細胞(Invitrogen)に、ヒトIgG1κ軽鎖および完全長重鎖配列(トラスツズマブおよびデパツキシズマブの可変配列に基づく)をコードする哺乳動物発現ベクターをトランスフェクトした。アグリコシル化mAbを産生するために、N297Aの突然変異を重鎖定常領域に組み込んだ。トランスフェクトされたHEK-293細胞を、加湿細胞培養インキュベーター中、8%CO_2で37℃にて、150 rpmで振盪しながら、7日間培養し、その後、培養培地を採取

した。培養培地中へ分泌された抗体を、プロテインA樹脂(GE Healthcare)を用いて精製した。

【０２６３】

本明細書において開示され、特許請求された組成物および/または方法は全て、本開示を考慮することにより過度の実験なしに作製、実施することができる。本開示の組成物および方法を好ましい態様の観点から説明したが、本開示の概念、精神および範囲から逸脱することなく、組成物および/または方法に対して、ならびに本明細書に記載の方法の工程または工程の順序に対して、変更を適用してもよいことが当業者に明らかであろう。より具体的には、化学的および生理学的の両方に関連するある作用物質を本明細書に記載の作用物質の代わりに使用してもよく、一方、同一または同様の結果が達成されるであろうことが明らかであろう。当業者に明らかなこのような同様の置換および改変は全て、添付の特許請求の範囲によって定義される本開示の精神、範囲および概念の内にあると見なされる。

【０２６４】

Ｖ．参考文献

下記の参考文献は、本明細書に記載されるものを補う例示的な手順またはその他の詳細をそれらが提供する程度まで、参照により本明細書に具体的に組み入れられる：

U.S. Pat. No. 5,200,534
U.S. Pat. No. 5,202,448
U.S. Pat. No. 5,229,529
U.S. Pat. No. 5,274,137
U.S. Pat. No. 5,279,949
U.S. Pat. No. 5,283,253
U.S. Pat. No. 5,294,637
U.S. Pat. No. 5,415,869
U.S. Pat. No. 5,821,263
U.S. Pat. No. 5,824,701
U.S. Pat. No. 5,869,680
U.S. Pat. No. 6,214,345
U.S. Pat. No. 6,232,287
U.S. Pat. No. 6,323,315
U.S. Pat. No. 6,528,481
U.S. Pat. No. 6,570,040
U.S. Pat. No. 7,375,078
U.S. Pat. No. 7,452,964
U.S. Pat. No. 7,671,010
U.S. Pat. No. 7,691,962
U.S. Pat. No. 7,781,565
U.S. Pat. No. 8,450,278
U.S. Pat. No. 8,507,445
U.S. Pub. No. 2003/0096743
U.S. Pub. No. 2004/0005647
U.S. Pub. No. 2006/0034925
U.S. Pub. No. 2006/0115537
U.S. Pub. No. 2006/0223114
U.S. Pub. No. 2006/0234299

U.S. Pub. No. 2007/0148095
U.S. Pub. No. 2008/0279868
U.S. Pub. No. 2011/0053435
U.S. Pub. No. 2012/0141550
U.S. Pub. No. 2013/0138032
U.S. Pub. No. 2014/0024610
U.S. Pub. No. 2014/0087413
EP 1,391,213
EP 590,267
WO 2018/218004
WO 2008/083312
WO 2008/121949
WO 81/01145
WO 93/10076
WO 93/23555
WO 94/07876
WO 94/07880
WO 94/07881
WO 94/07882
WO 96/14856
WO 96/33212
WO 98/13059
WO 98/22451
WO 98/28288
WO 98/58927
WO 99/09021
WO 99/14209
WO 99/18113
Anami *et al.*, *Org. Biomol. Chem.* 15:5635–5642,2017.
Anami *et al.*, *Nat. Commun.*, 9:1, 2018.
Anami *et al.*, *Nat. Commun.*, 9:2512, 2018.
Anami *et al.*, *Methods Mol. Biol.*, 2078:71, 2020.
Anami *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 19:2330, 2020.
Barclay *et al.* (eds.), The Leucocyte Antigen Facts Book, Academic Press, 1993.

Burke *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* 16(1):116-123, 2017.

Burkly *et al.*, 2007.

Campbell *et al.*, 1991.

Carl *et al.*, *J. Med. Chem.*, 24(3):479-480, 1981.

Deghenghi *et al.*, *Endocrine* 14:29, 2001.

Doronina *et al.*, *Nature Biotechnology* 21(7):778-784, 2003 (erratum, p. 941).

Dubowchik *et al.*, *Pharmacology & Therapeutics,* 83:67-123, 1999.

Eggink *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 284:26941, 2009.

Fu *et al.*, *Frontiers in Immunology*, 9, 2018.

Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999.

Hamblett *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 14:1614, 2015.

Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002).

Kurebayashi *et al.*, *Br. J. Cancer* 79:707–717, 1999.

Liu *et al. Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93:8618-8623, 1996.

Lyon *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 33:733–735, 2015.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

Matos *et al.*, 2010.

Nechushtan *et al.*, 1997.

Onda *et al.*, 2004.

Phillips *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 15:661, 2016.

Remington's Pharmaceutical Sciences," 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580.

Sjogren, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 19:69, 2004.

Smith and March, March's *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

Staben *et al. Nat. Chem.* 8, 1112-1119, 2016.

Sun *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 28:1371–1381, 2017.

Thompson (ed.), The Cytokine Handbook, Academic Press, San Diego, 1994.

Told *et al.*, *J. Org. Chem.* 67:1866-1872, 2002.

Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, Fourth Edition, New York: Longman, 1978.

Weitman *et al.*, 1992.

Winkles 2008.

Winthrop *et al.*, 2003.

Yamaguchi *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 32:116013, 2021.

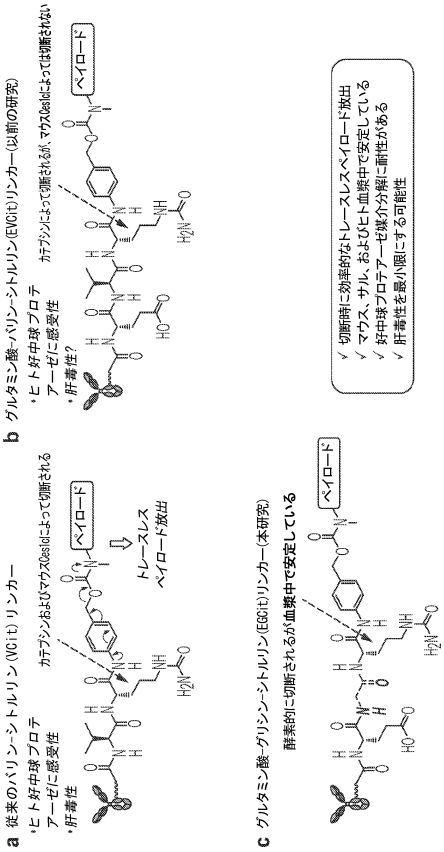
Yamazaki *et al.*, *Nat. Commun.*, 12:3528, 2021.

Zhao *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 16:1833, 2017.

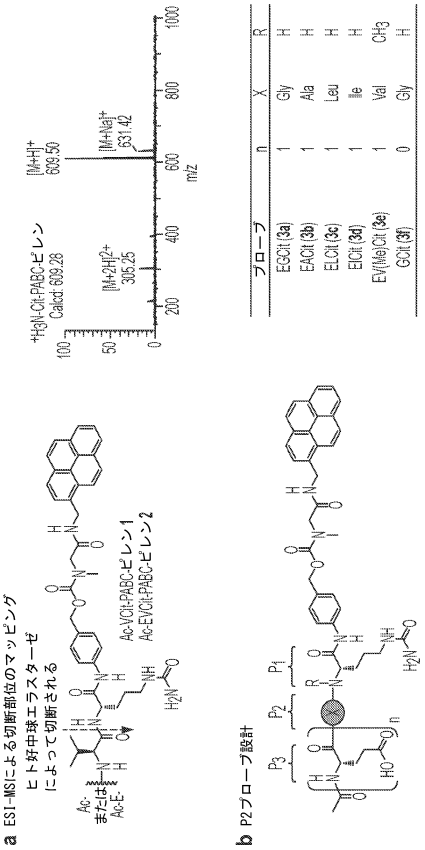
Zhou *et al.*, 2011.

【図面】

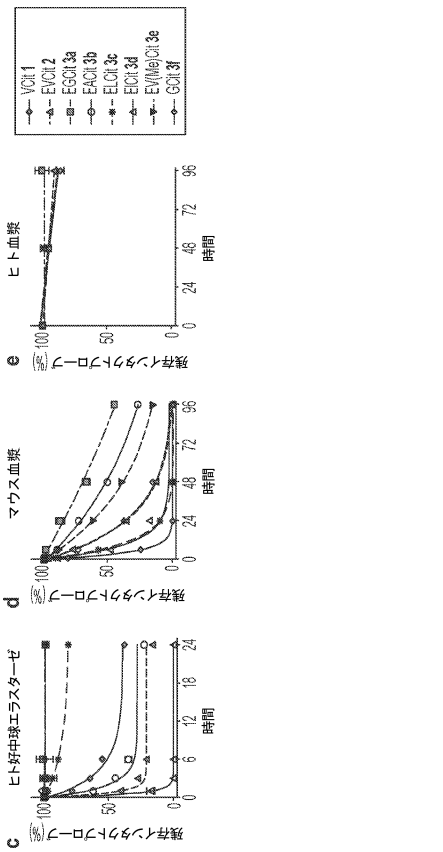
【図１】



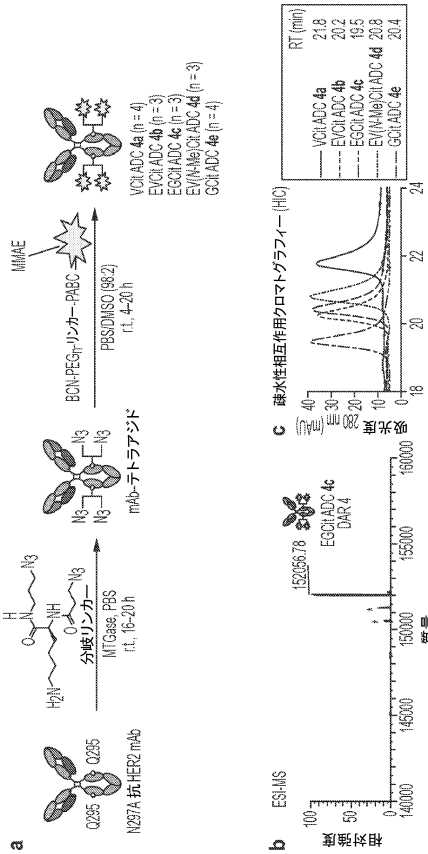
【図２－１】



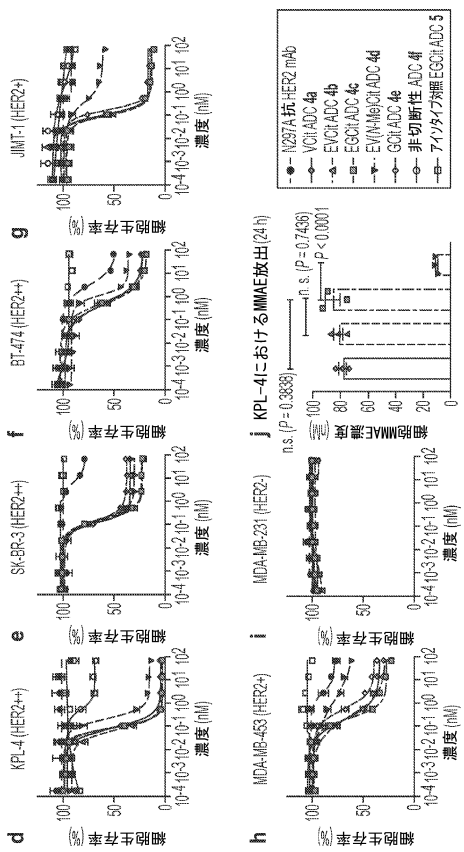
【図２－２】



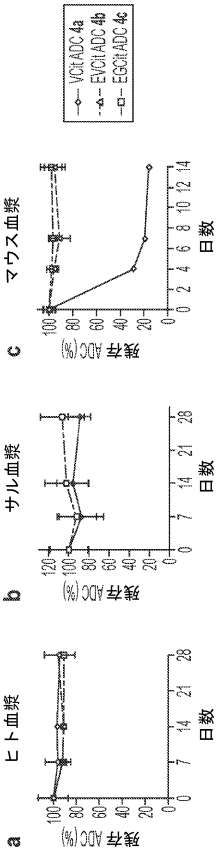
【図３－１】



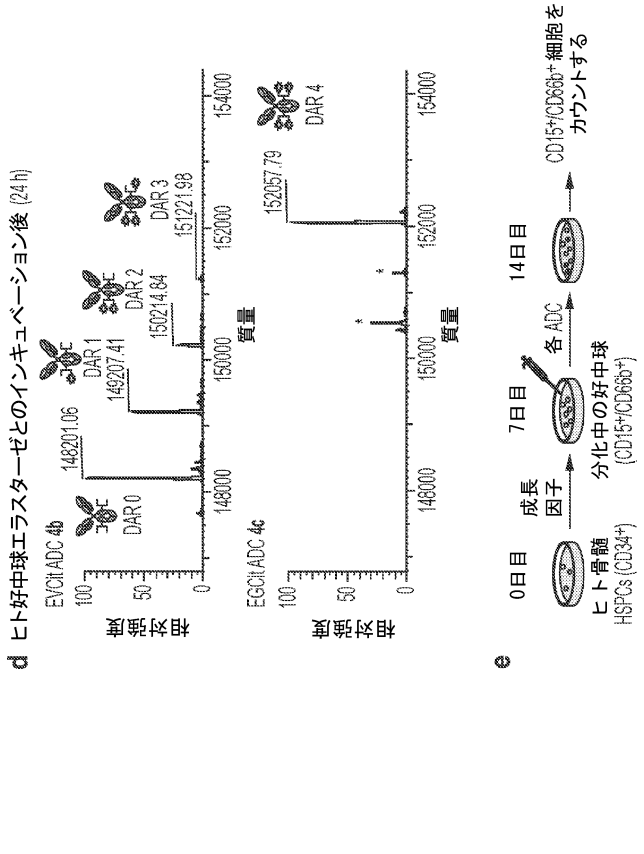
【図３－２】



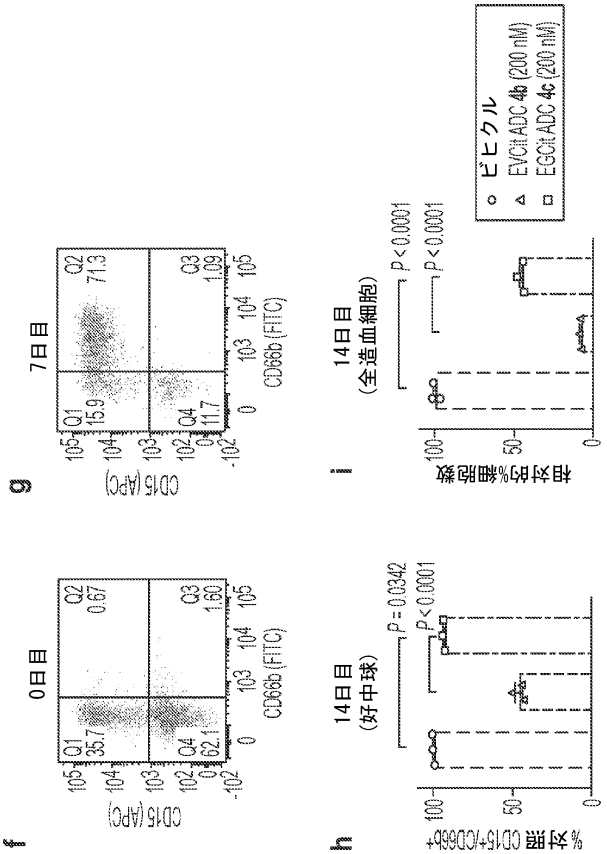
【図４－１】



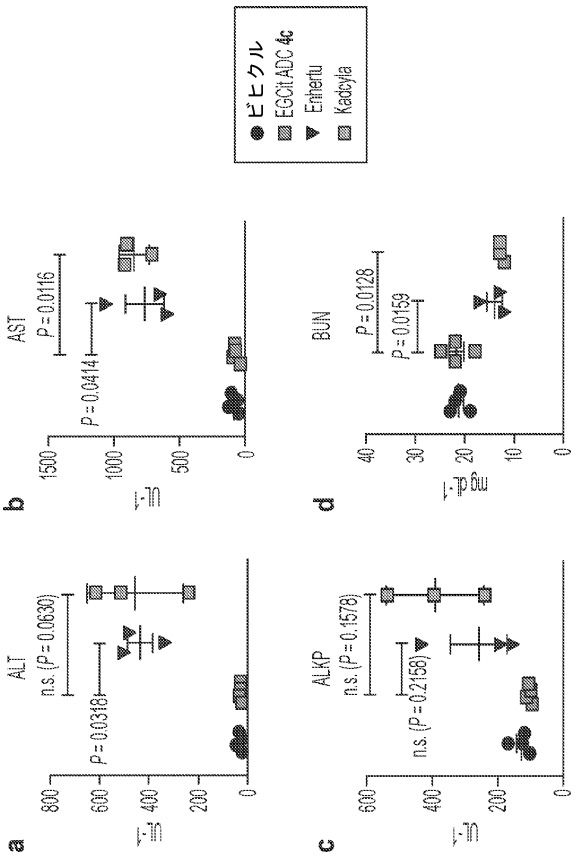
【図４－２】



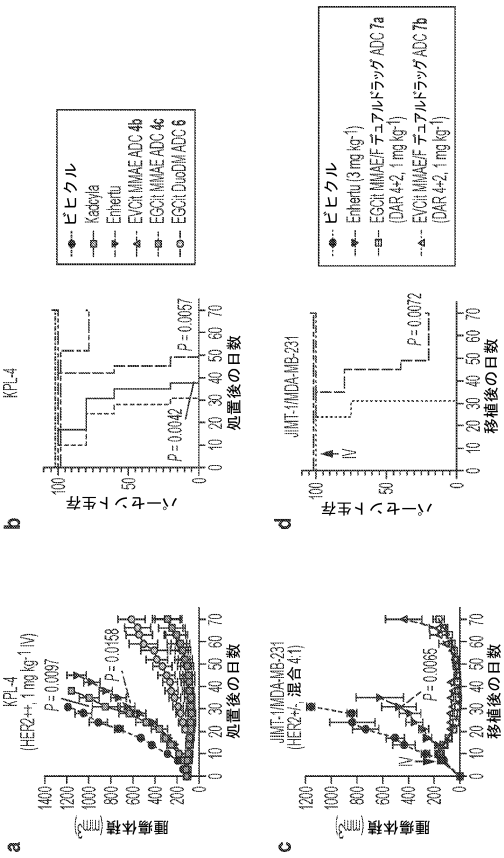
【図４－３】



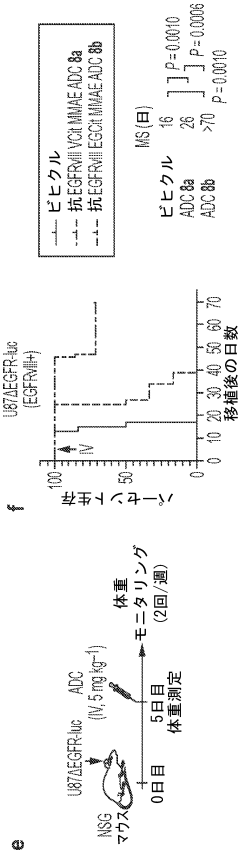
【図５】


a
ALT
n.s. (P = 0.0630)
P = 0.0318
U/L
b
AST
P = 0.0116
P = 0.0414
U/L
c
ALKP
n.s. (P = 0.1678)
n.s. (P = 0.2168)
U/L
d
BUN
P = 0.0128
P = 0.0159
mg/dL
ビヒクル
EGCit ADC 4c
Enhertu
Kadcyla

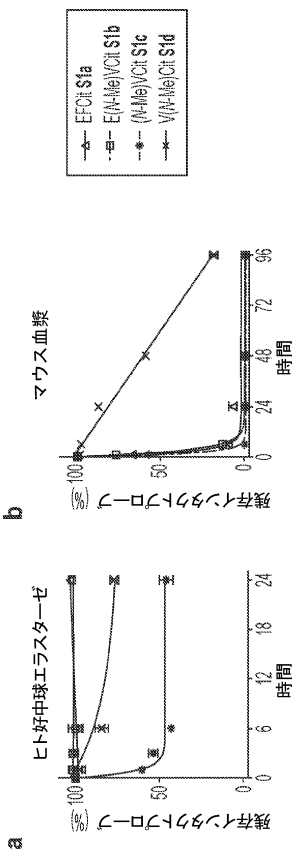
【図６－１】


a
KPL-4
(HER2++, 1 mg kg-1 IV)
P = 0.0097
P = 0.0158
腫瘍体積 (mm3)
処置後の日数
b
KPL-4
P = 0.0042
P = 0.0057
パーセント生存
処置後の日数
ビヒクル
Kadcyla
Enhertu
EVCit MMAE ADC 4b
EGCit MMAE ADC 4c
EGCit DuoDM ADC 6
c
JIMT-1/MDA-MB-231
(HER2+/-, 混合 4:1)
IV
P = 0.0065
腫瘍体積 (mm3)
移植後の日数
d
JIMT-1/MDA-MB-231
IV
P = 0.0072
パーセント生存
移植後の日数
ビヒクル
Enhertu (3 mg kg-1)
EGCit MMAE/F テュアルドラッグ ADC 7a
(DAR 4+2, 1 mg kg-1)
EVCit MMAE/F テュアルドラッグ ADC 7b
(DAR 4+2, 1 mg kg-1)

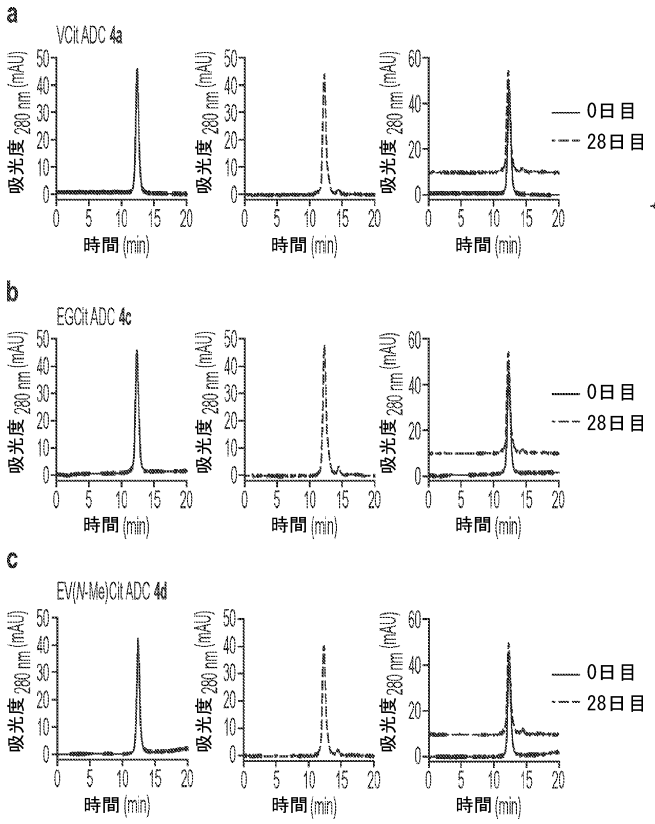
【図６－２】


e
NSG マウス
U87ΔEGFR-luc
0日目
ADC (IV, 5 mg kg-1)
5日目 体重測定
体重 モニタリング (2回/週)
f
U87ΔEGFR-luc (EGFRvIII+)
IV
パーセント生存
移植後の日数
ビヒクル
抗EGFRvIII VCit MMAE ADC 8a
抗EGFRvIII EGCit MMAE ADC 8b
MS (日)
ビヒクル 16
ADC 8a 26
ADC 8b >70
P = 0.0010
P = 0.0006
P = 0.0010

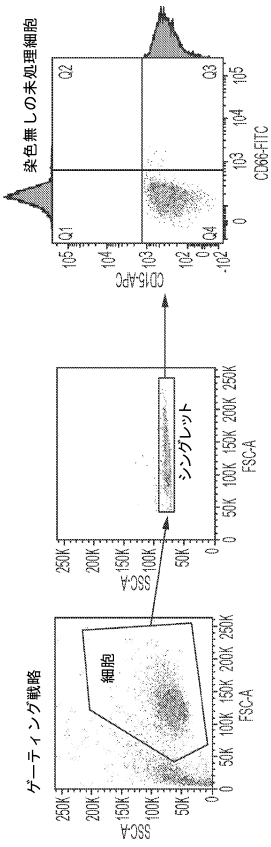
【図７】


a
ヒト好中球エラスターゼ
残存ペイラフロープ (%)
時間
b
マウス血漿
残存ペイラフロープ (%)
時間
EFCit S1a
E(N-Me)VCit S1b
(N-Me)VCit S1c
V(N-Me)Cit S1d

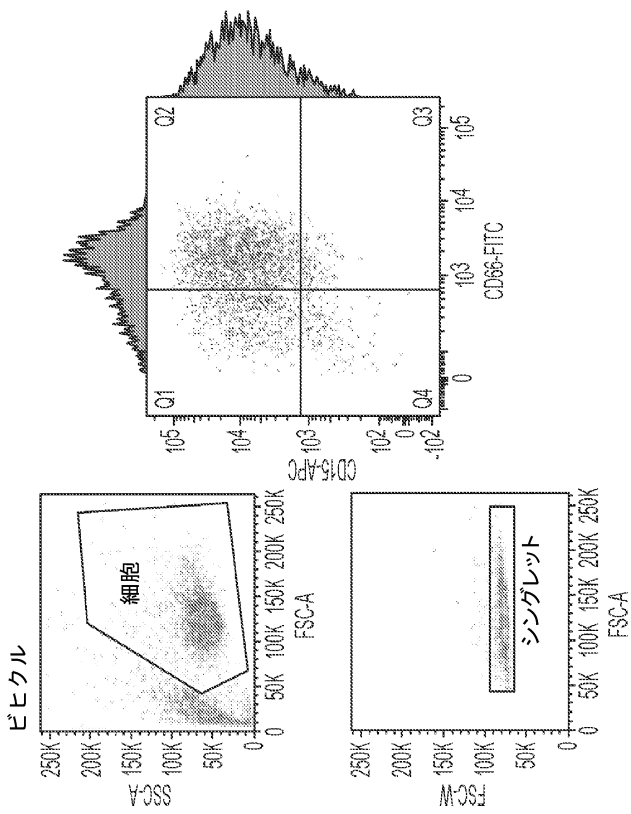
【図８】



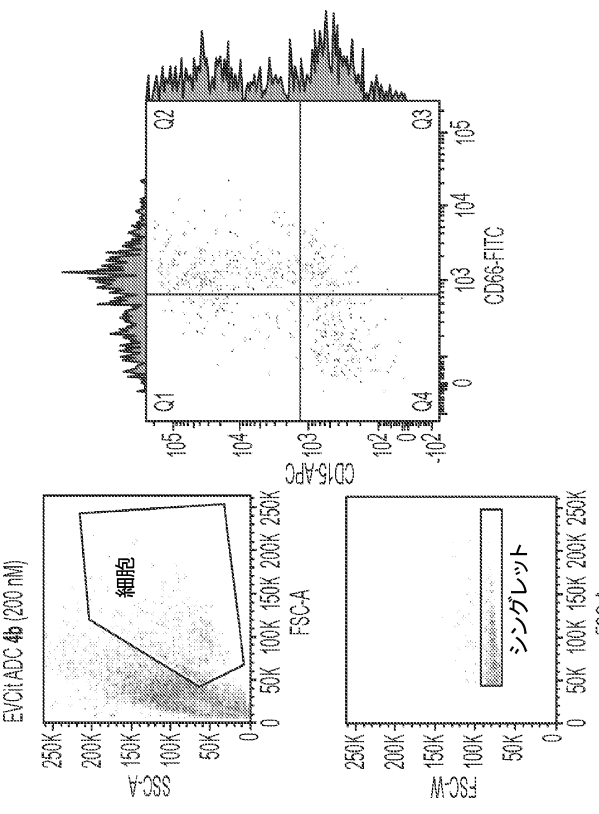
【図９Ａ】



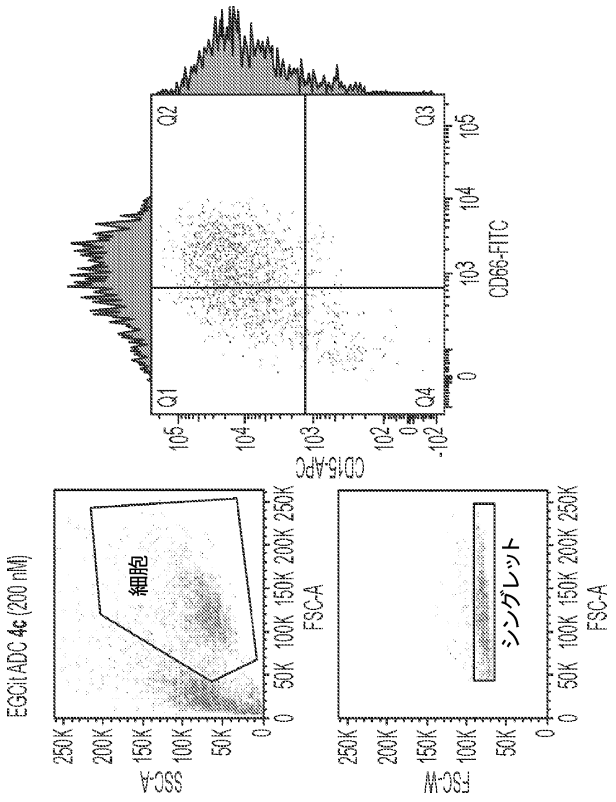
【図９Ｂ】



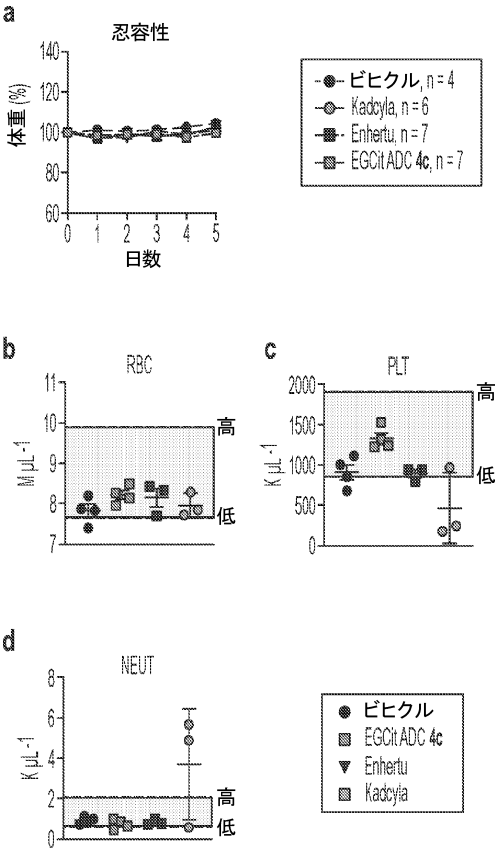
【図９Ｃ】



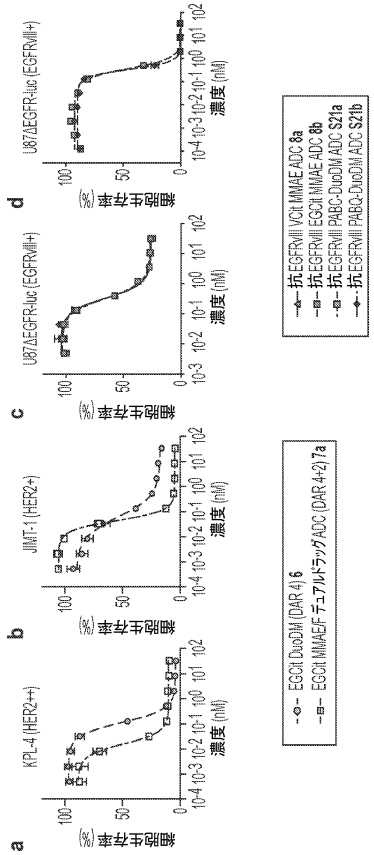
【図９Ｄ】



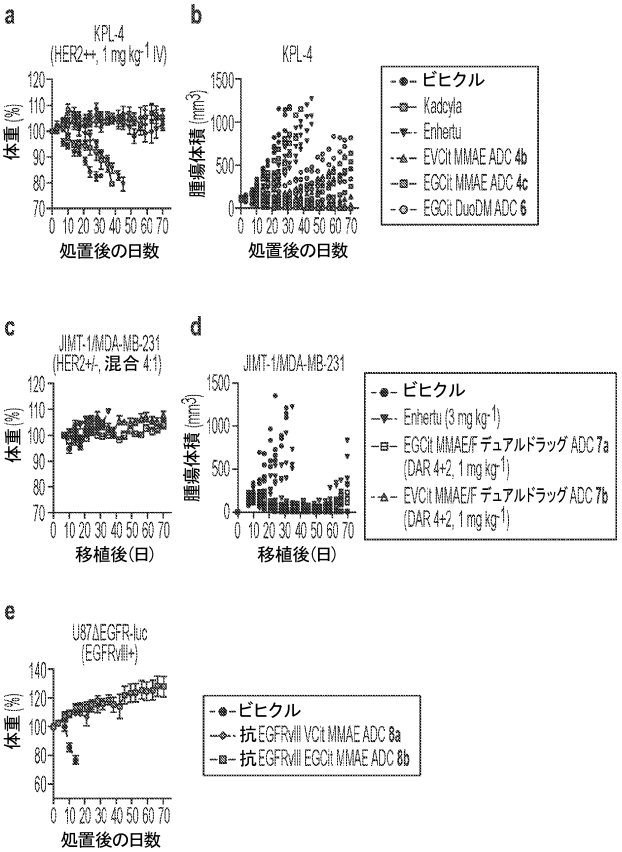
【図１０】



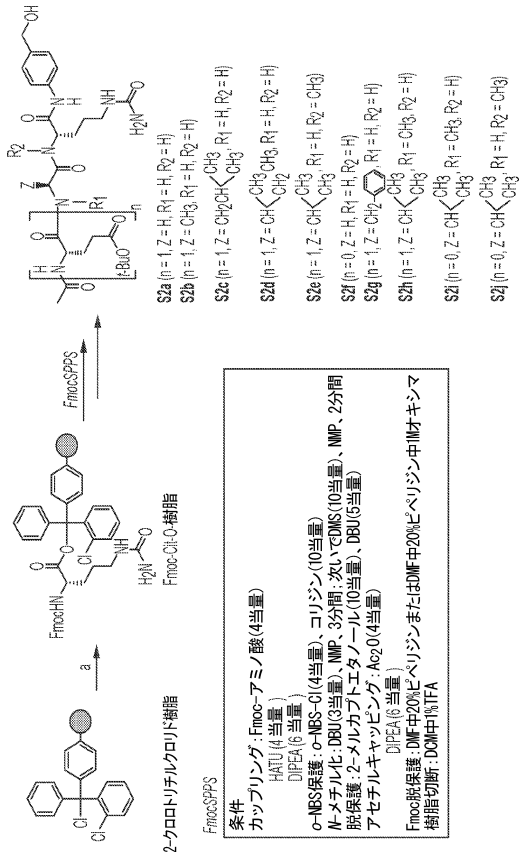
【図１１】



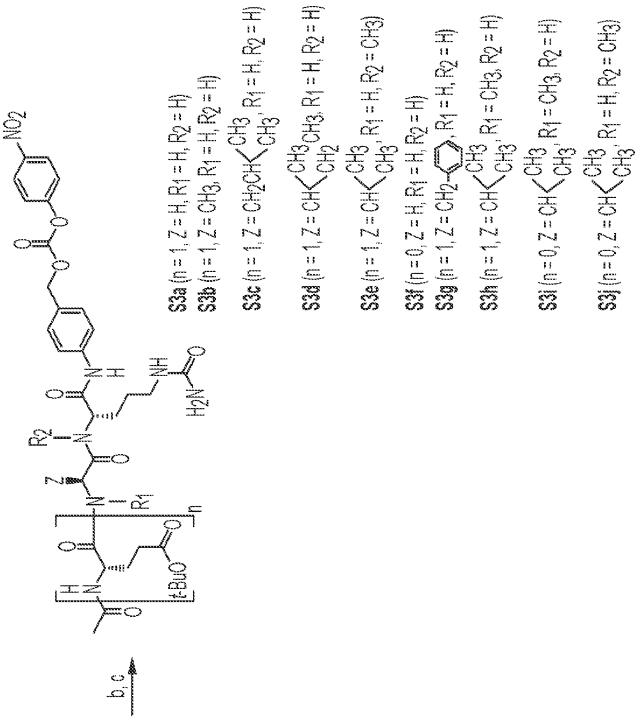
【図１２】



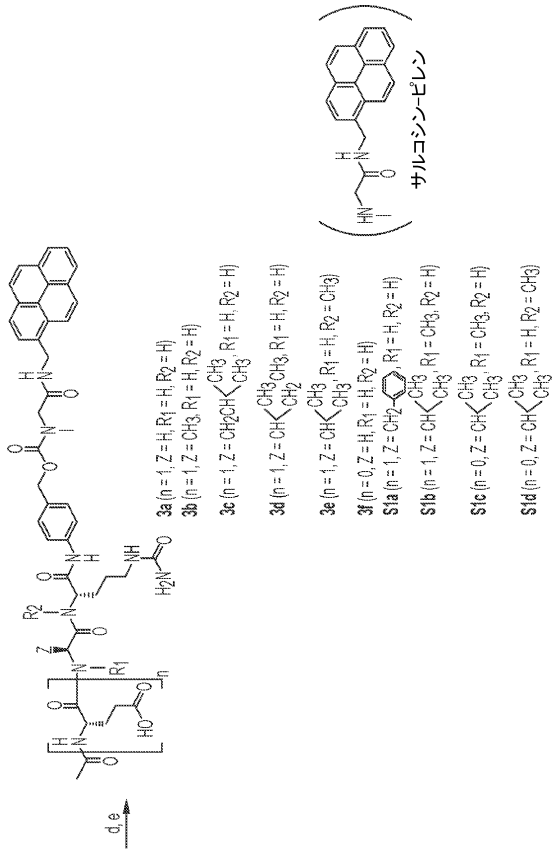
【図１３－１】



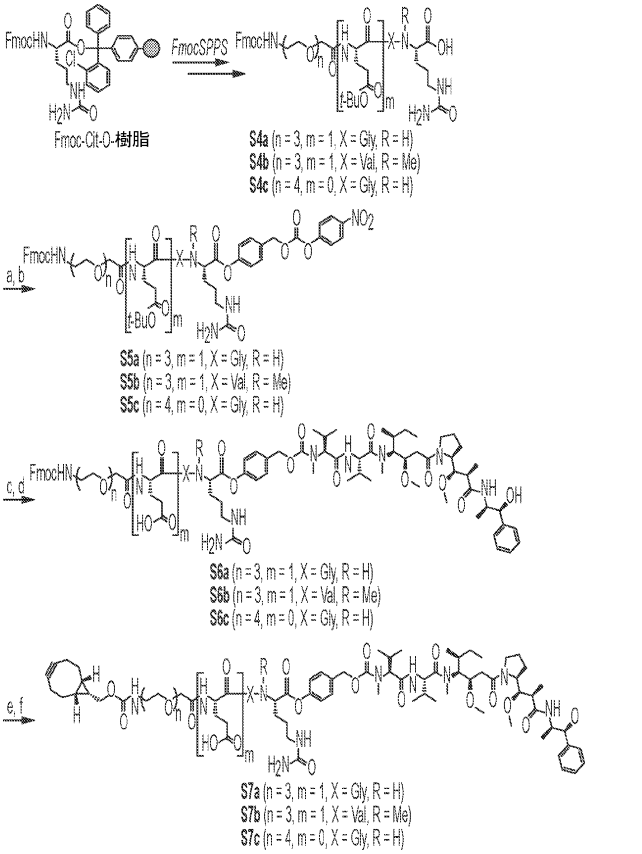
【図１３－２】



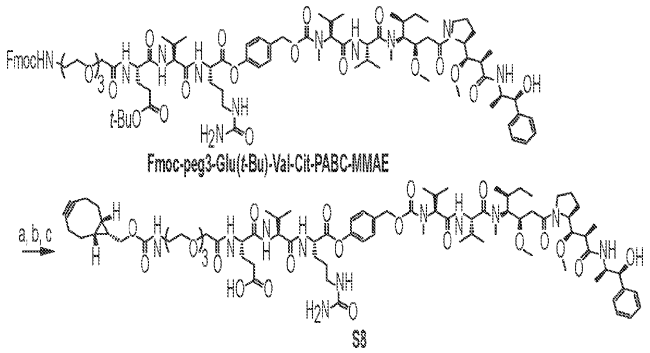
【図１３－３】



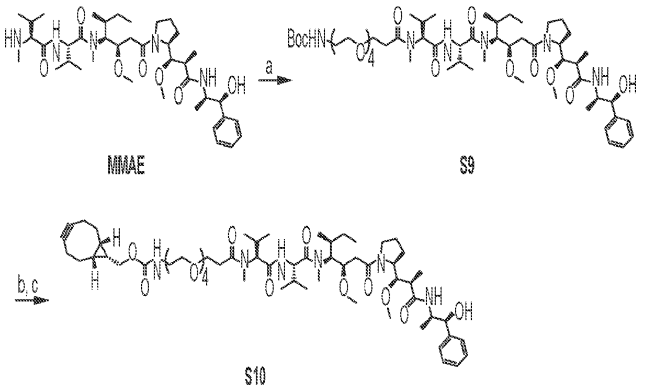
【図１４】



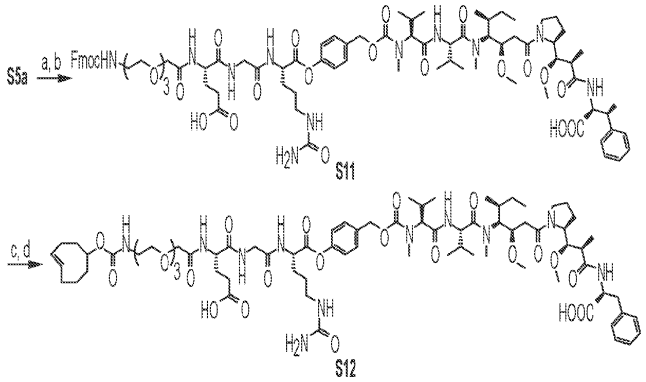
【図１５】



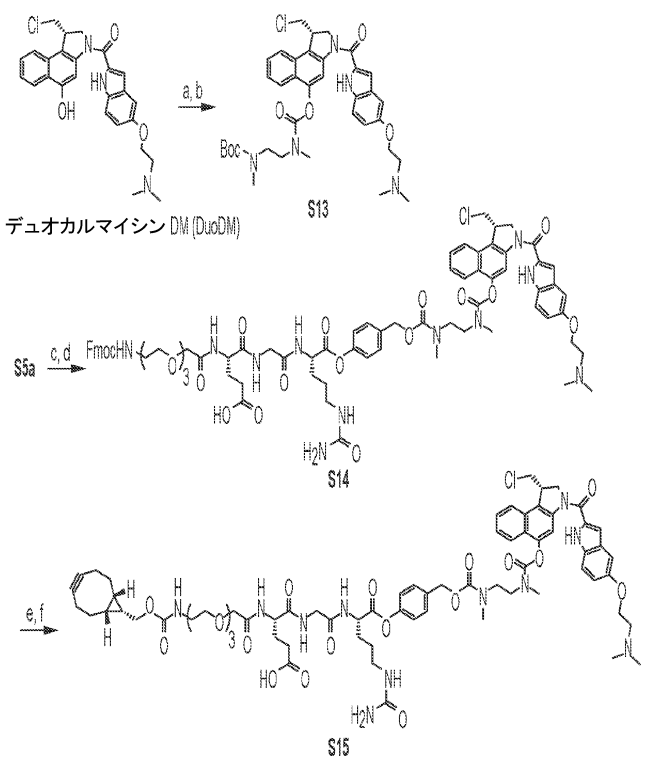
【図１６】



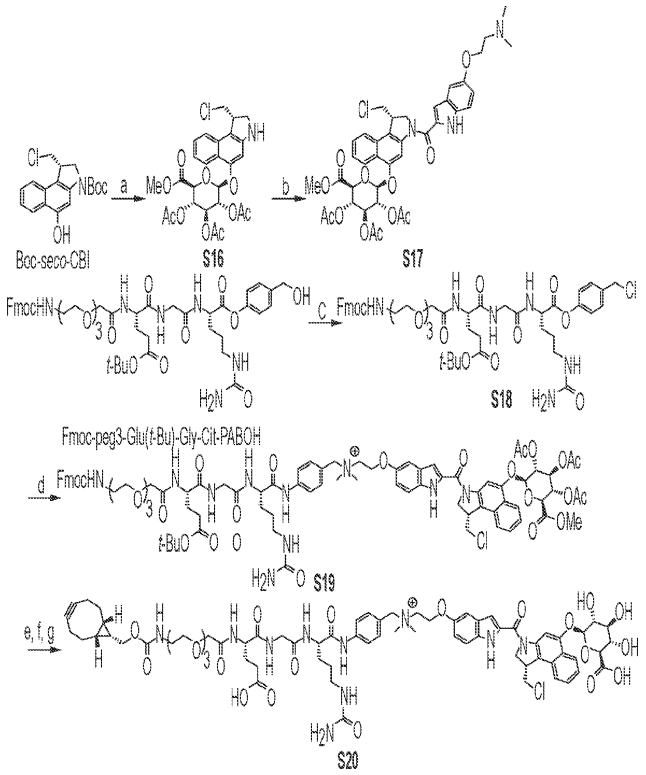
【図１７】



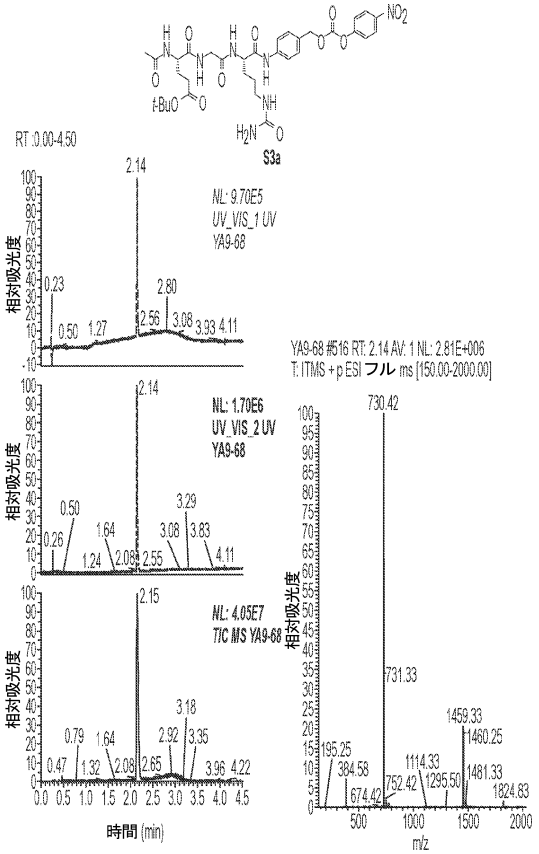
【図１８】



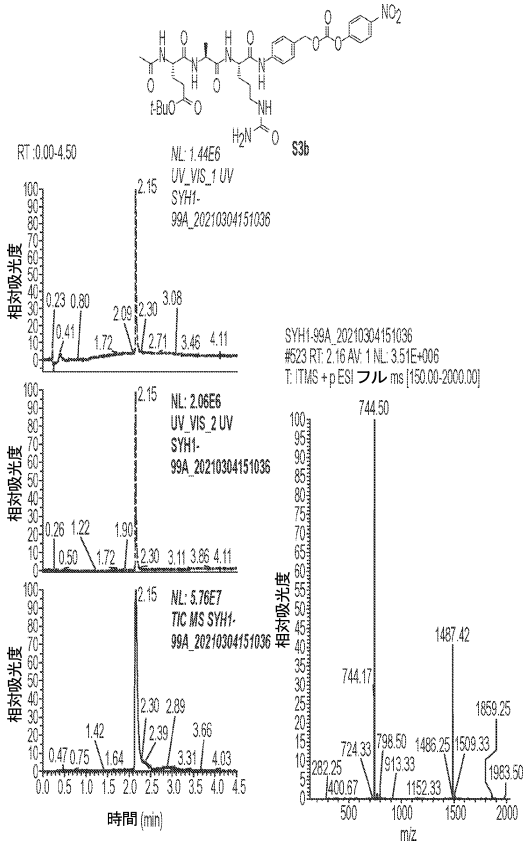
【図１９】



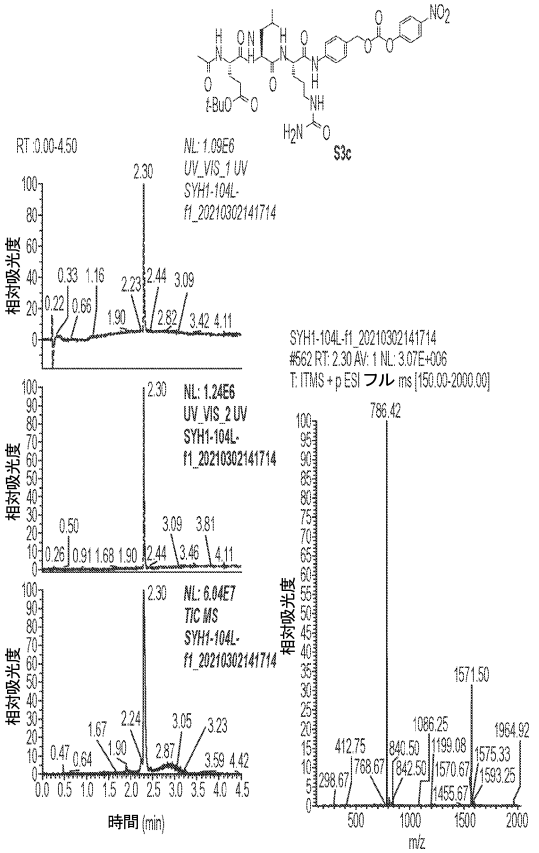
【図２０】



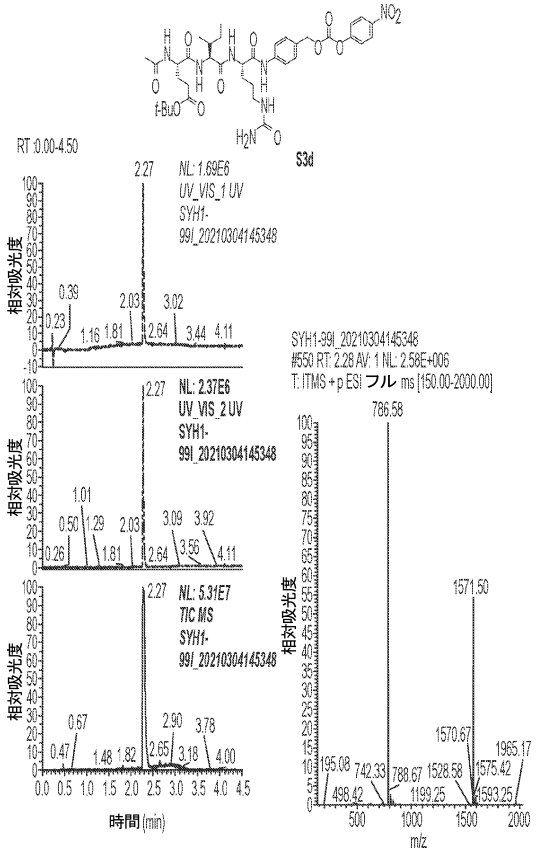
【図２１】



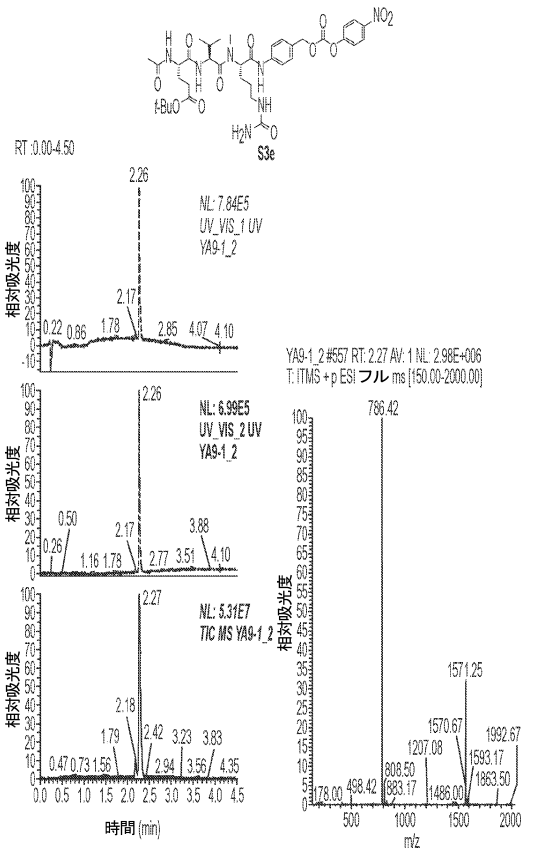
【図２２】



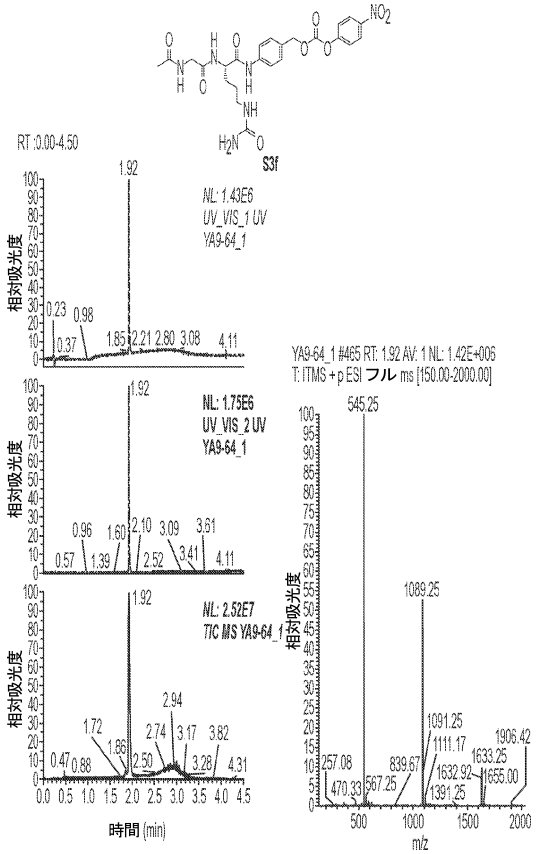
【図２３】



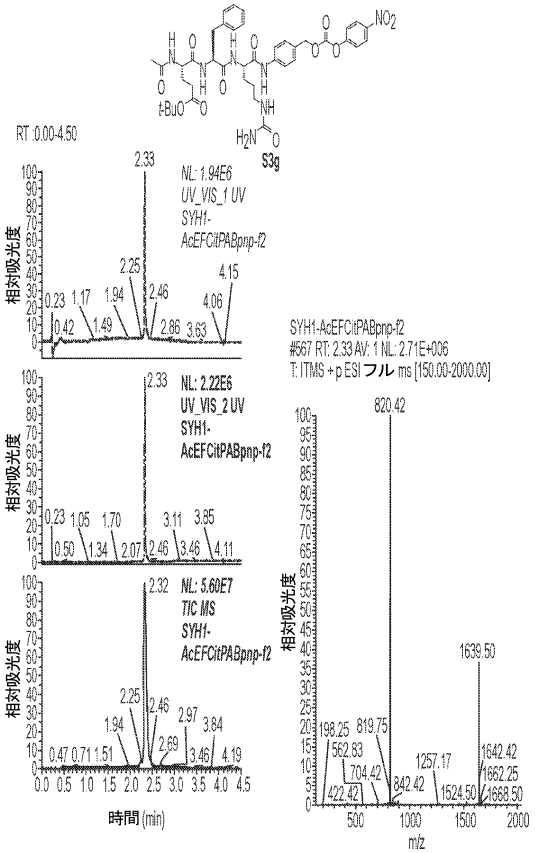
【図２４】



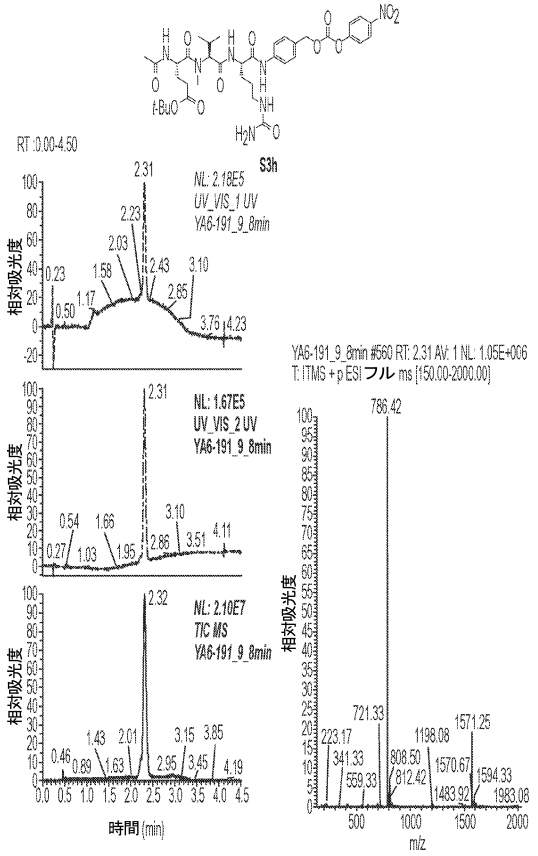
【図２５】



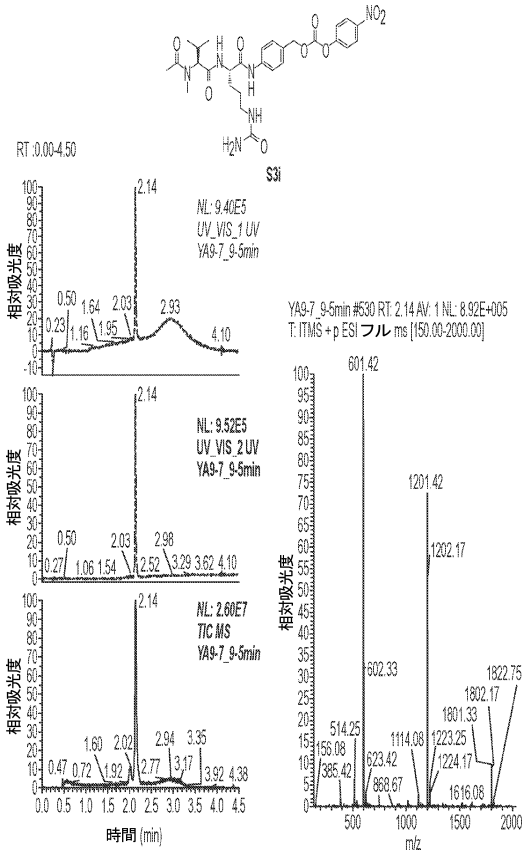
【図２６】



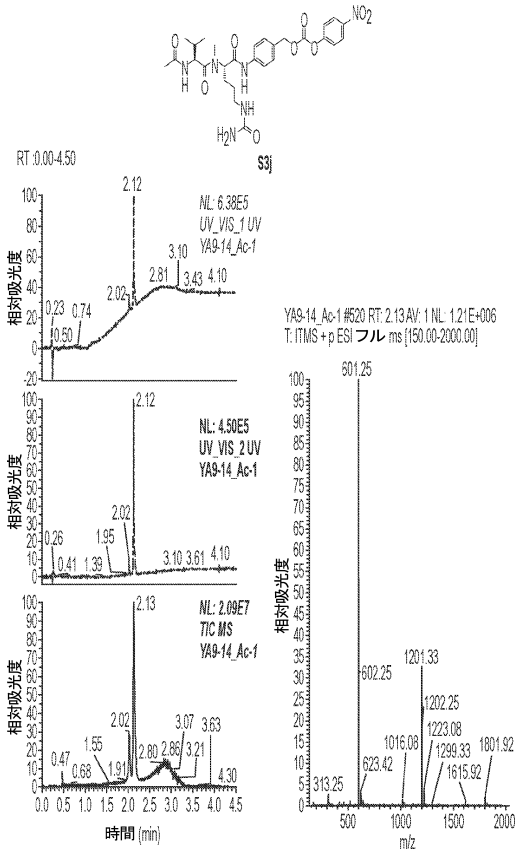
【図２７】



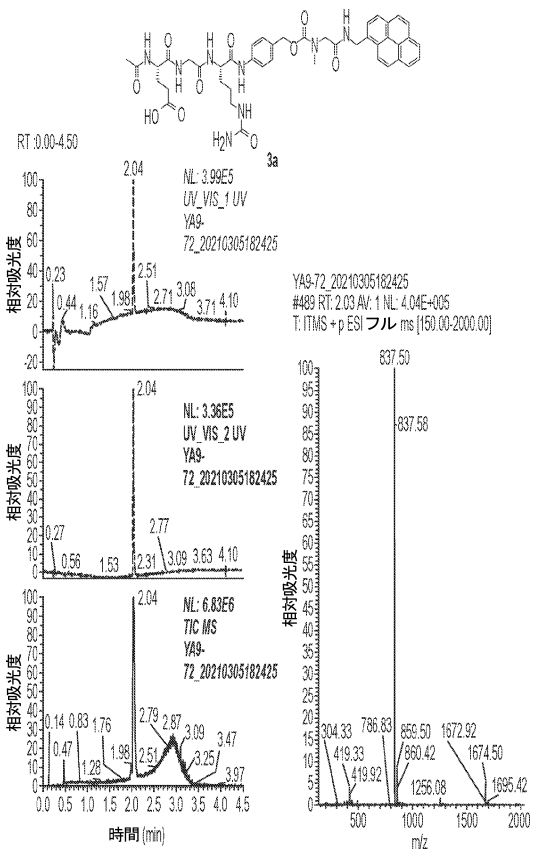
【図２８】



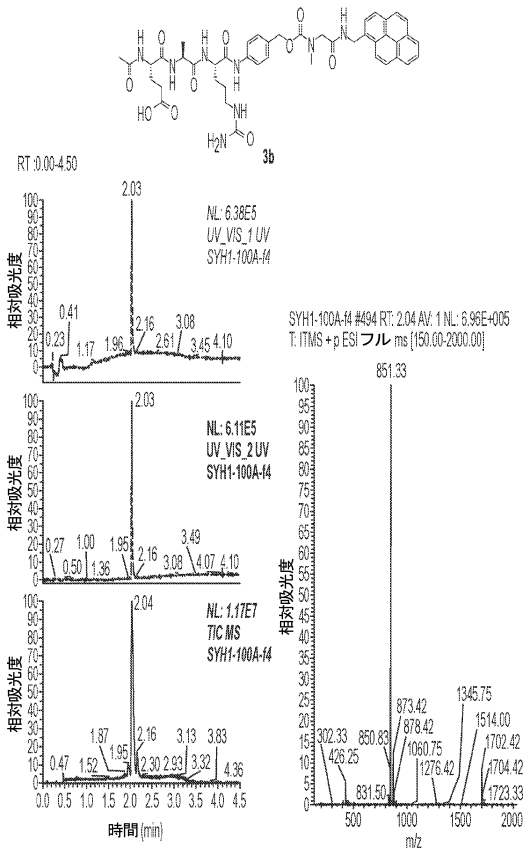
【図２９】



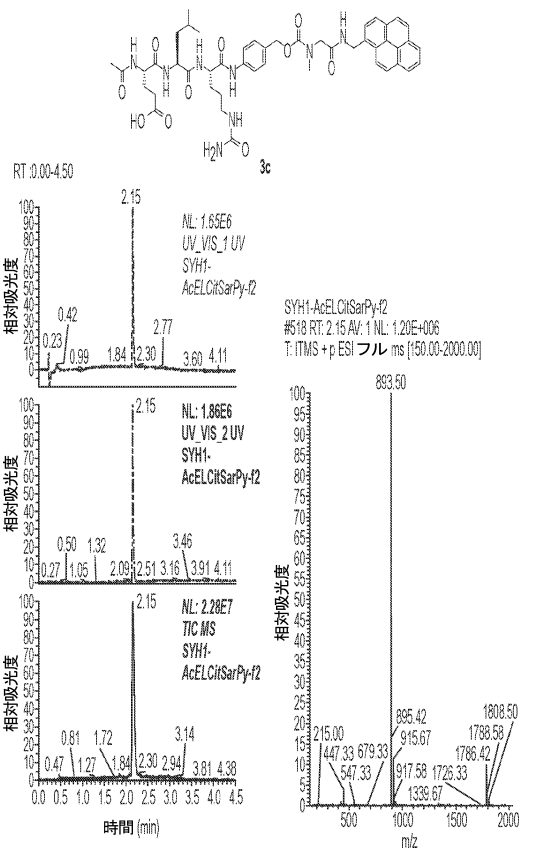
【図３０】



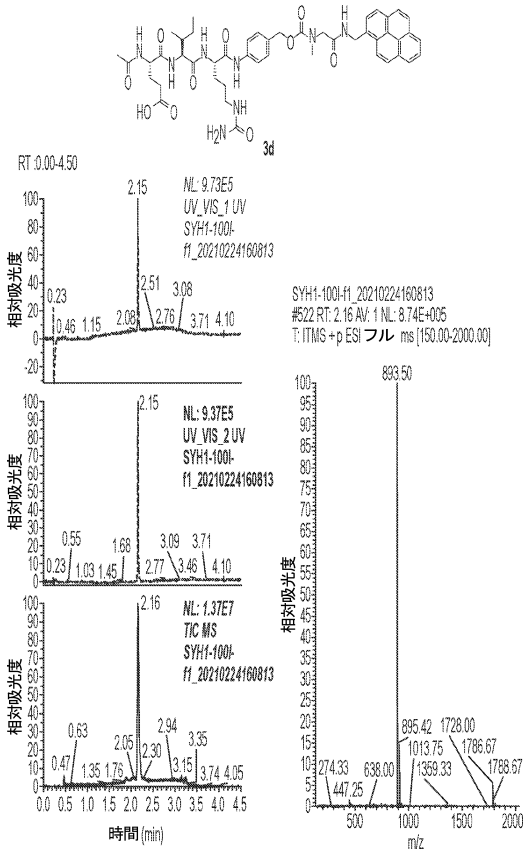
【図３１】



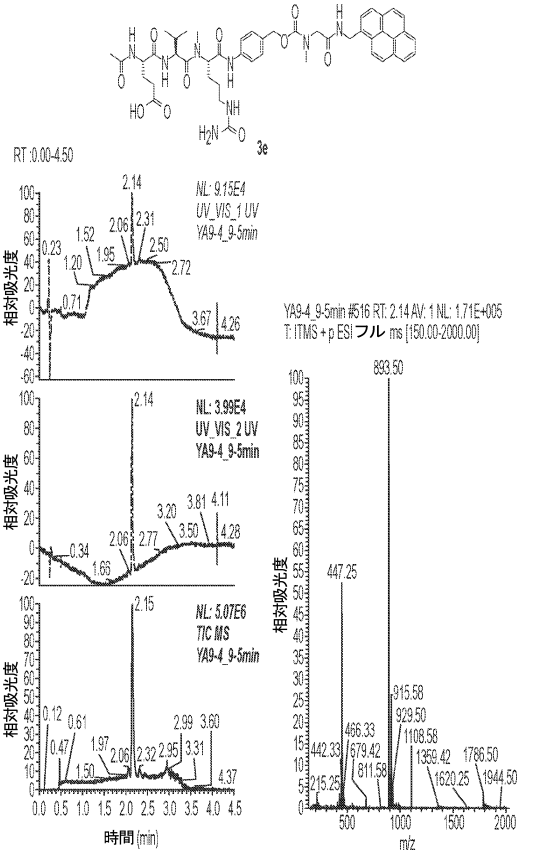
【図３２】



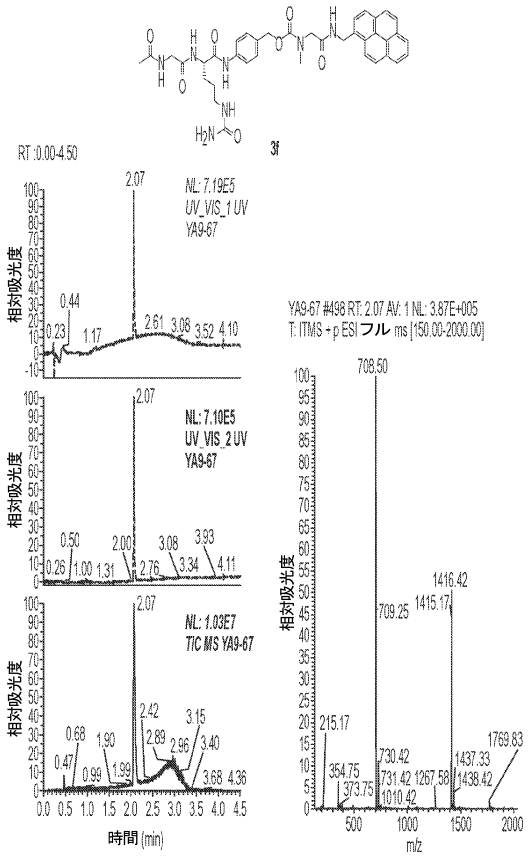
【図３３】



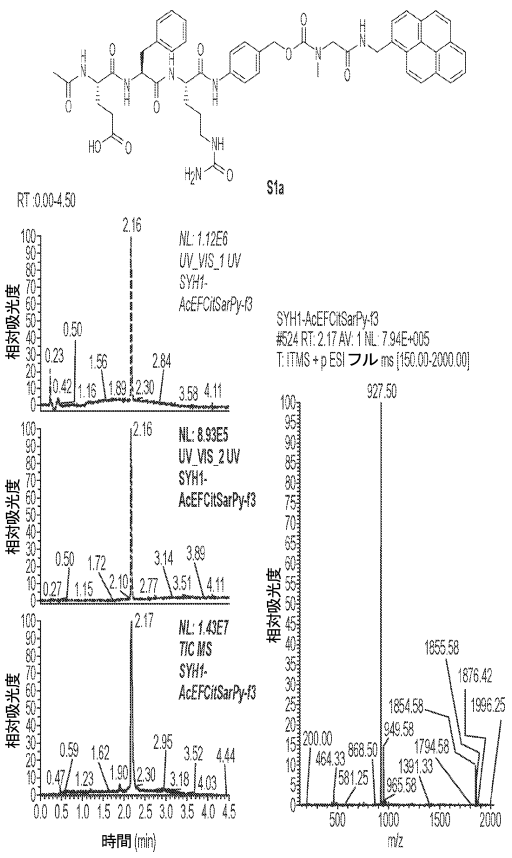
【図３４】



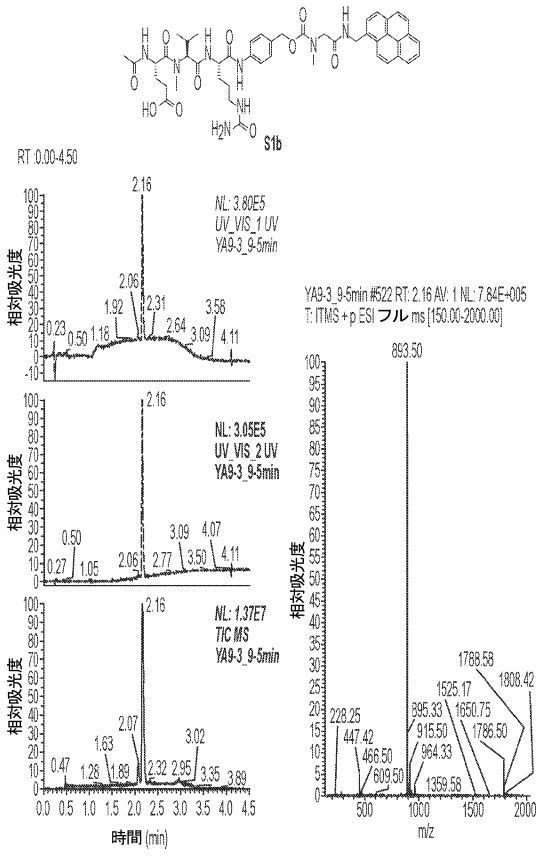
【図３５】



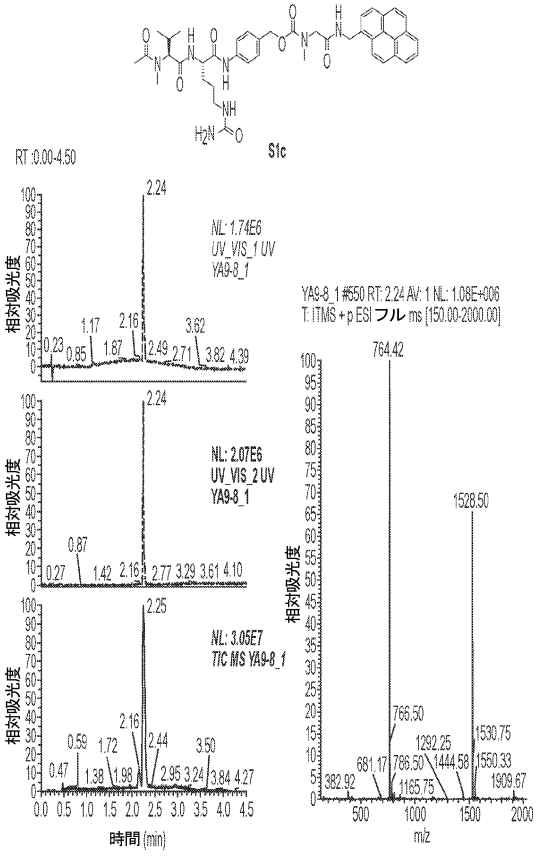
【図３６】



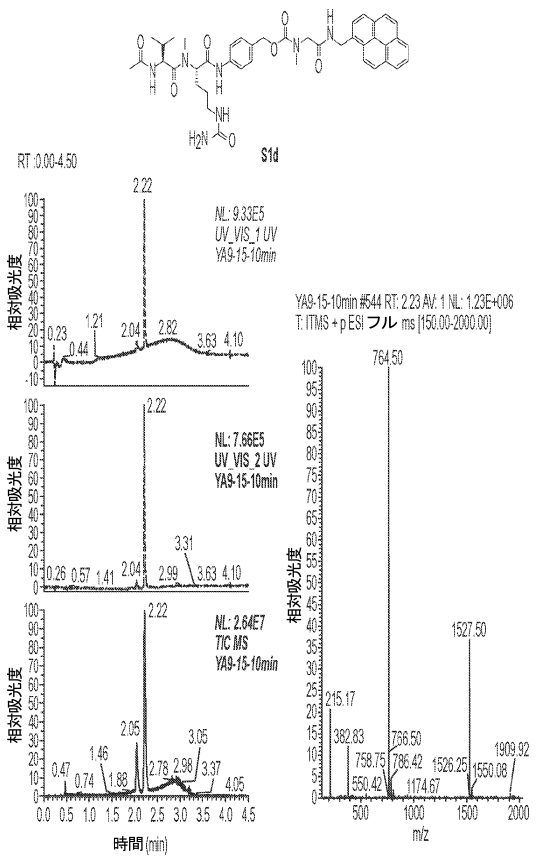
【図３７】



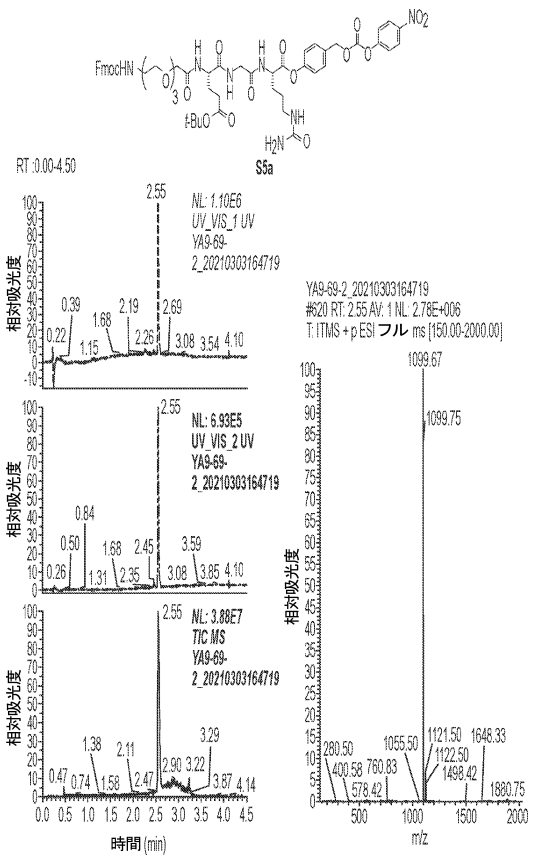
【図３８】



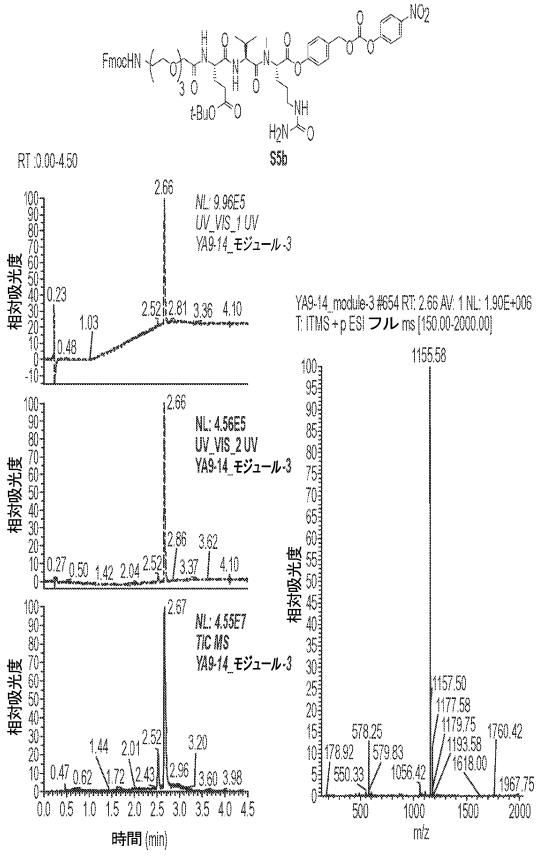
【図３９】



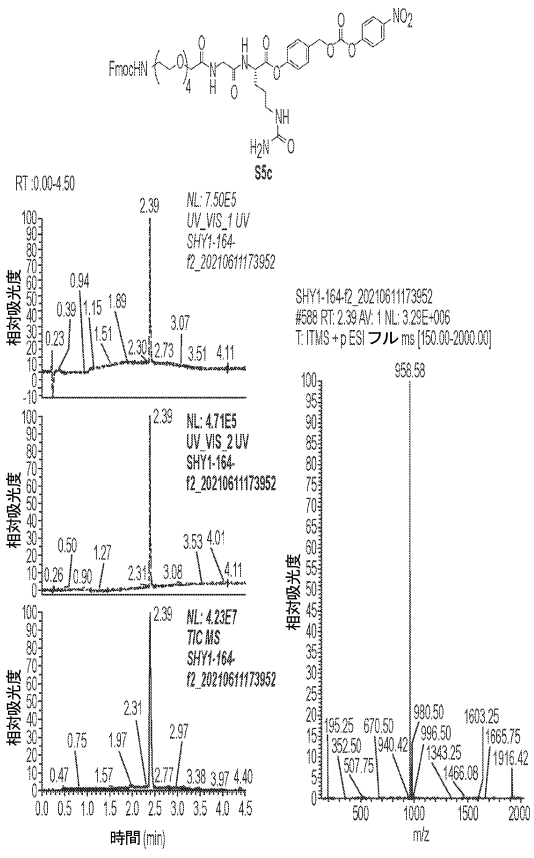
【図４０】



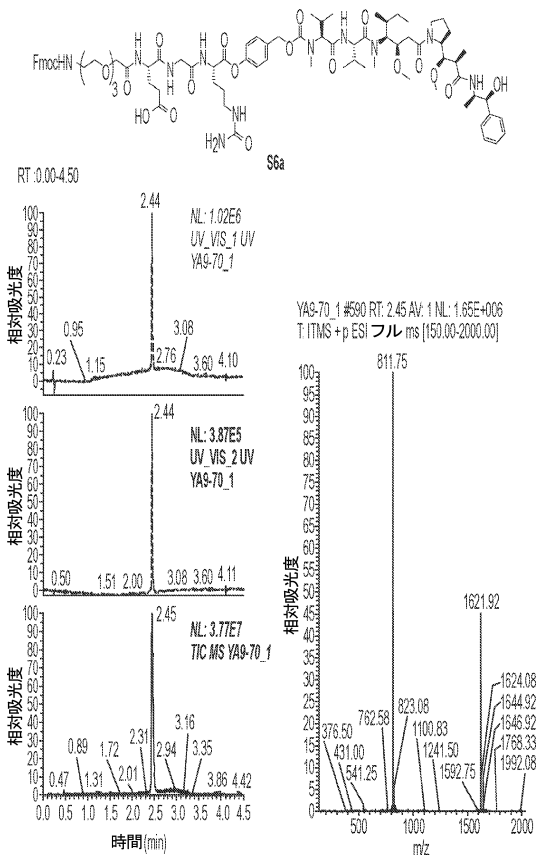
【図４１】



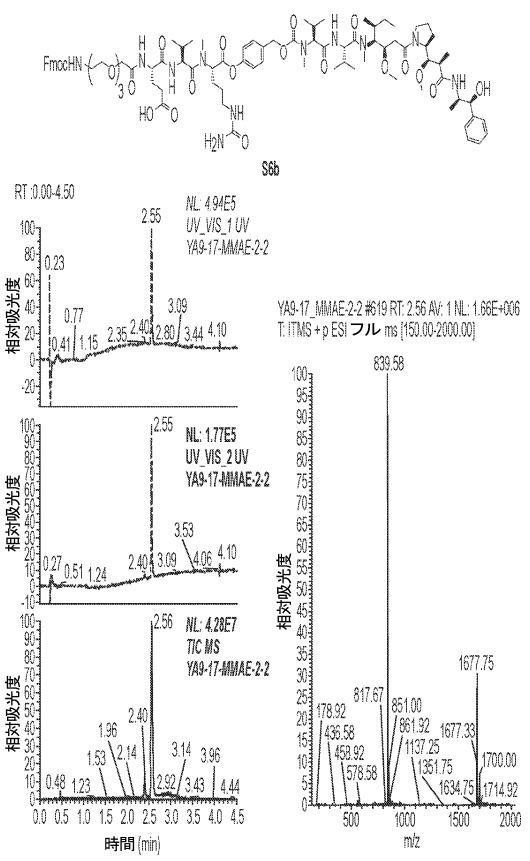
【図４２】



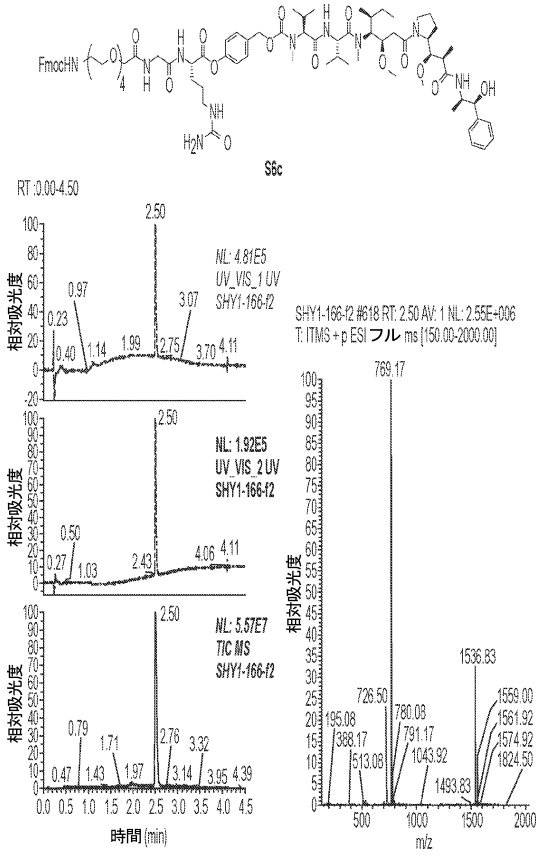
【図４３】



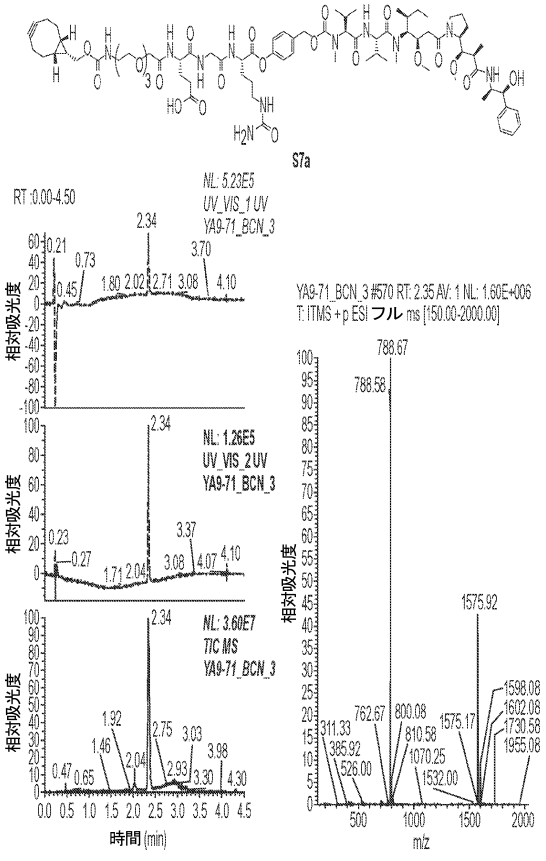
【図４４】



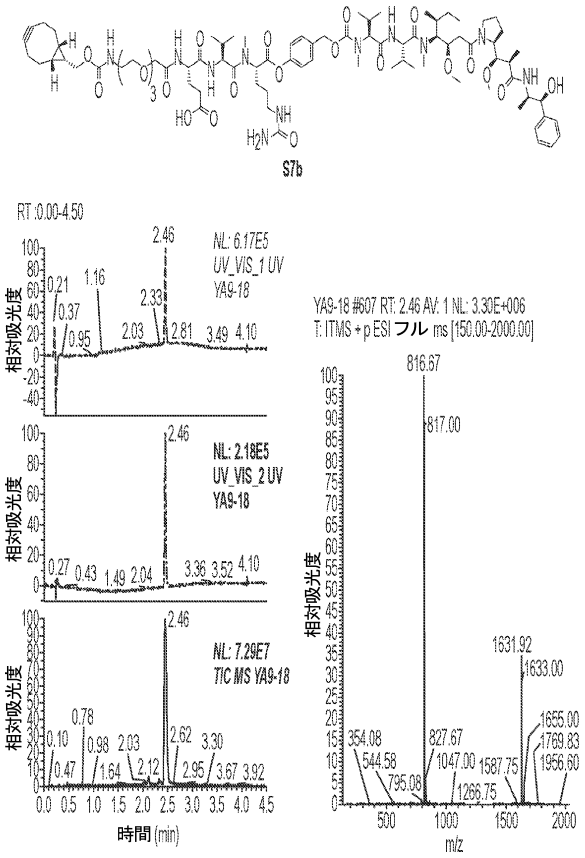
【図４５】



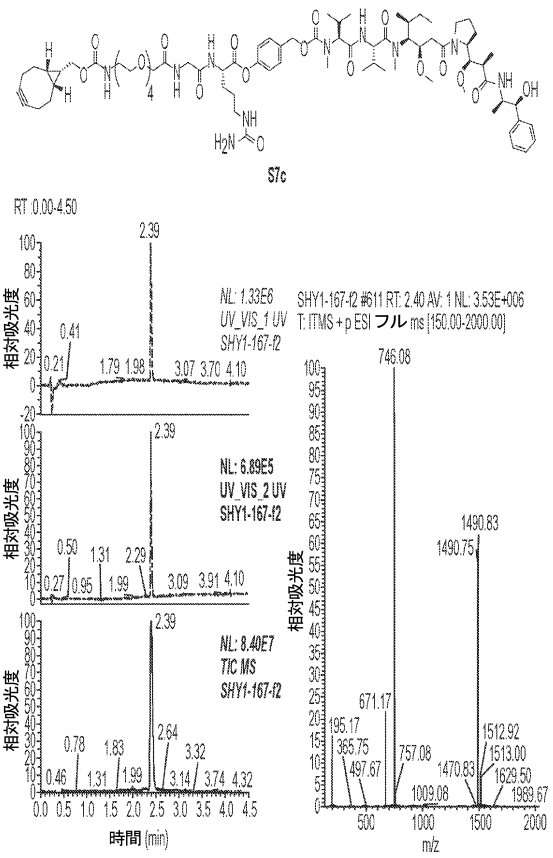
【図４６】



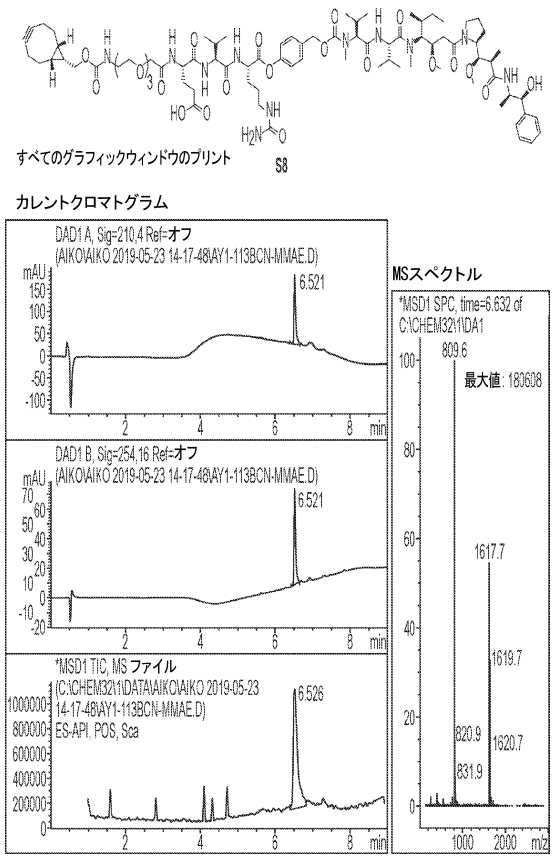
【図４７】



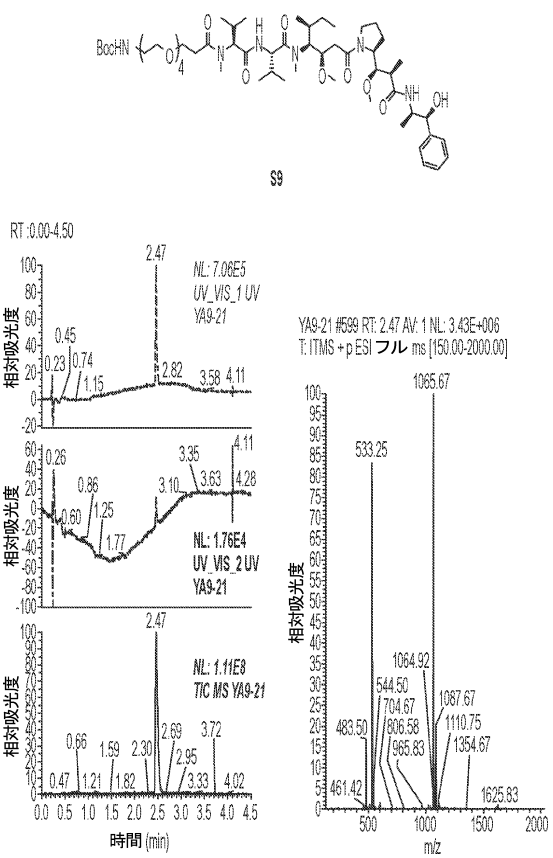
【図４８】



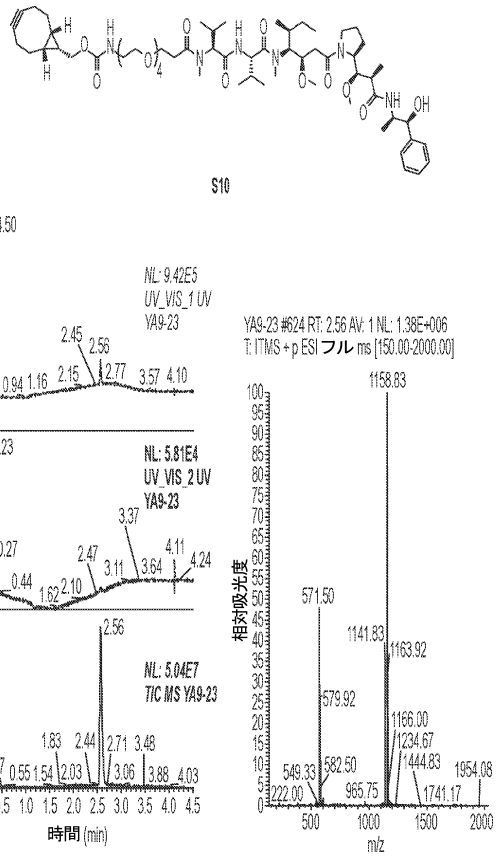
【図４９】



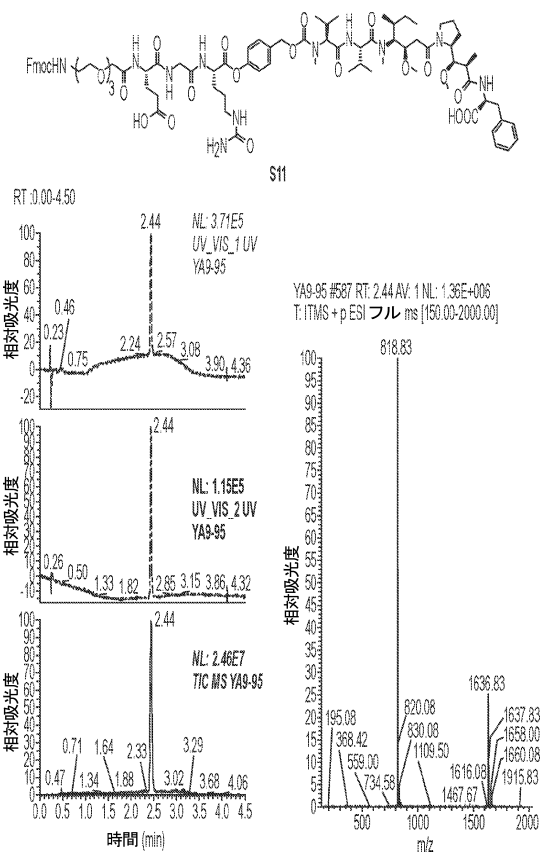
【図５０】



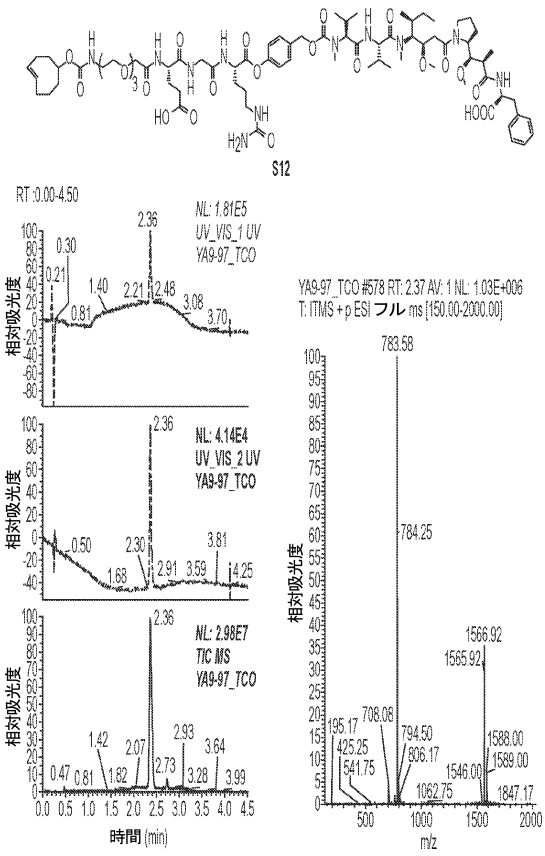
【図５１】



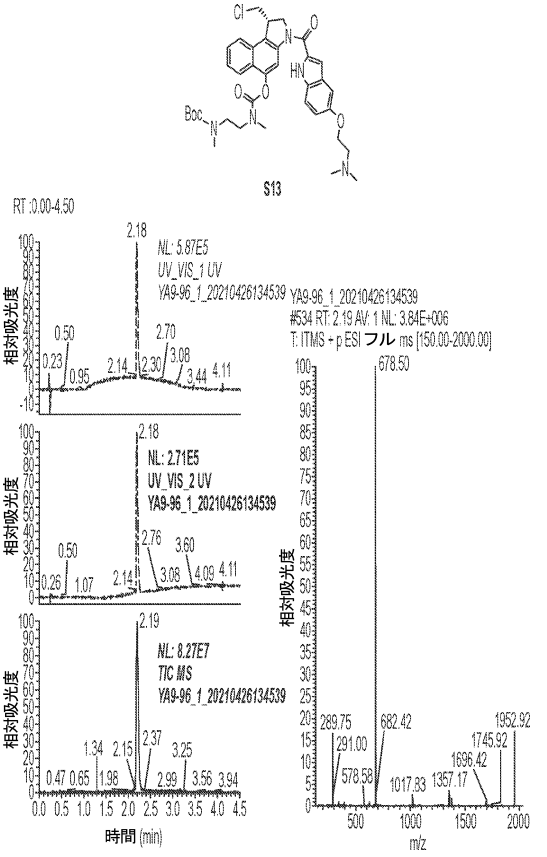
【図５２】



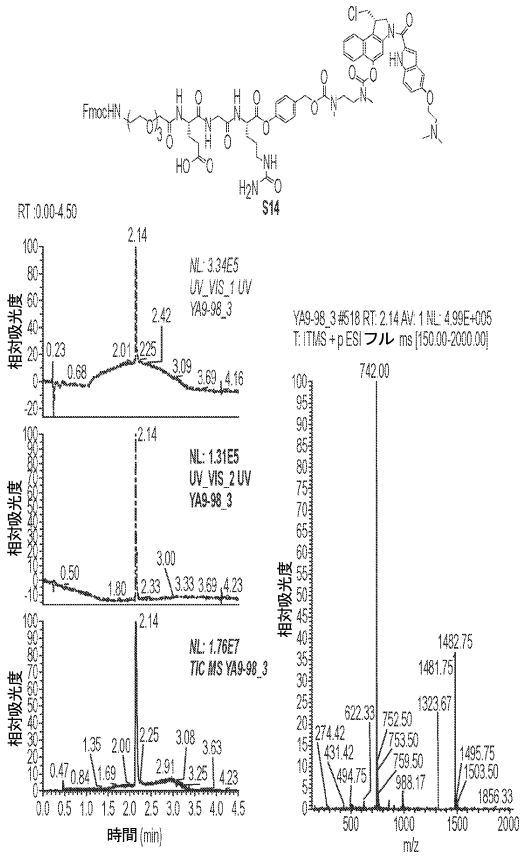
【図５３】



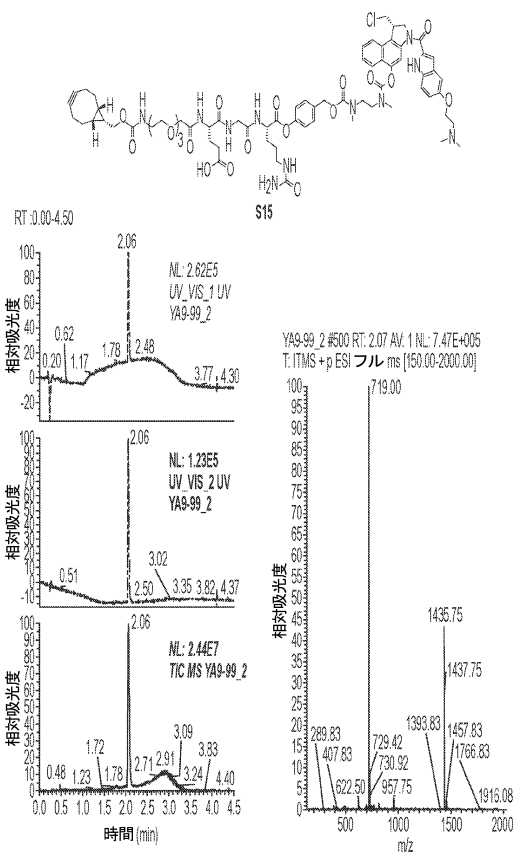
【図５４】



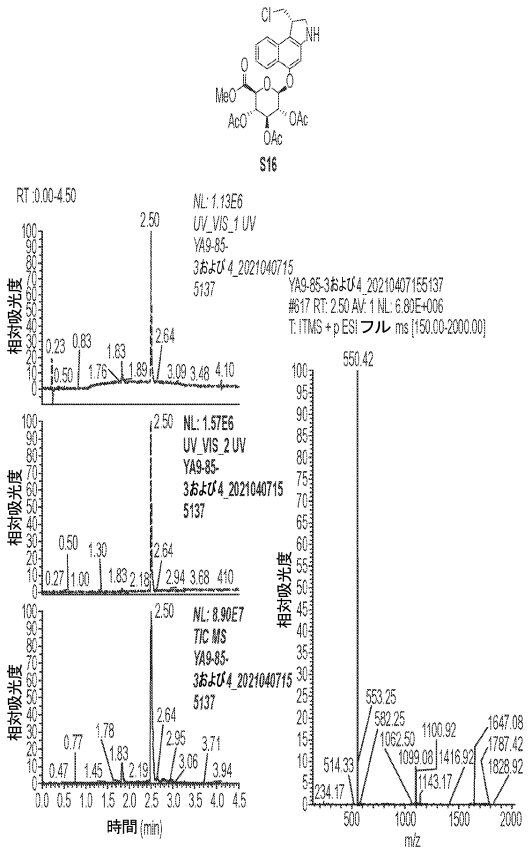
【図５５】



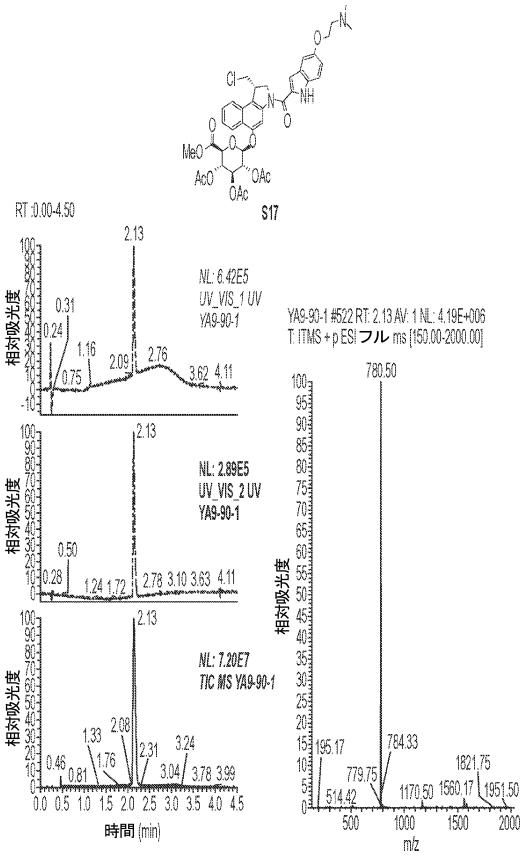
【図５６】



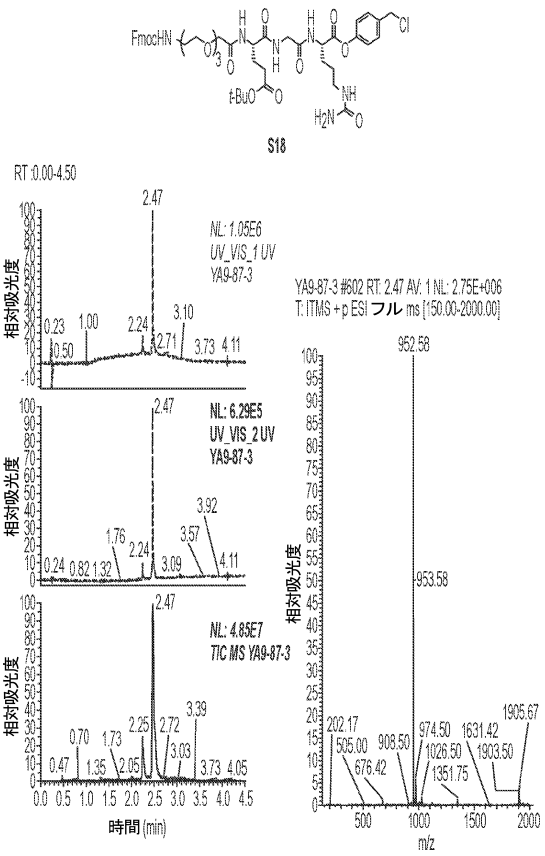
【図５７】



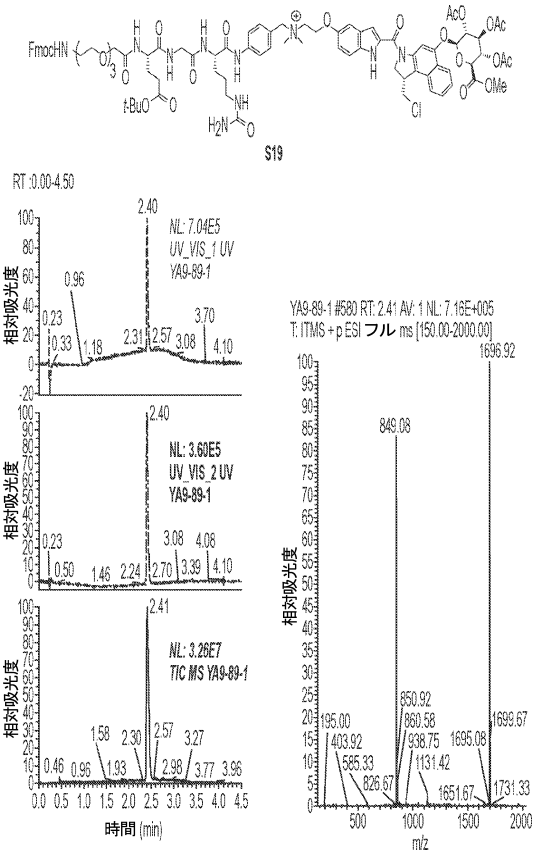
【図５８】



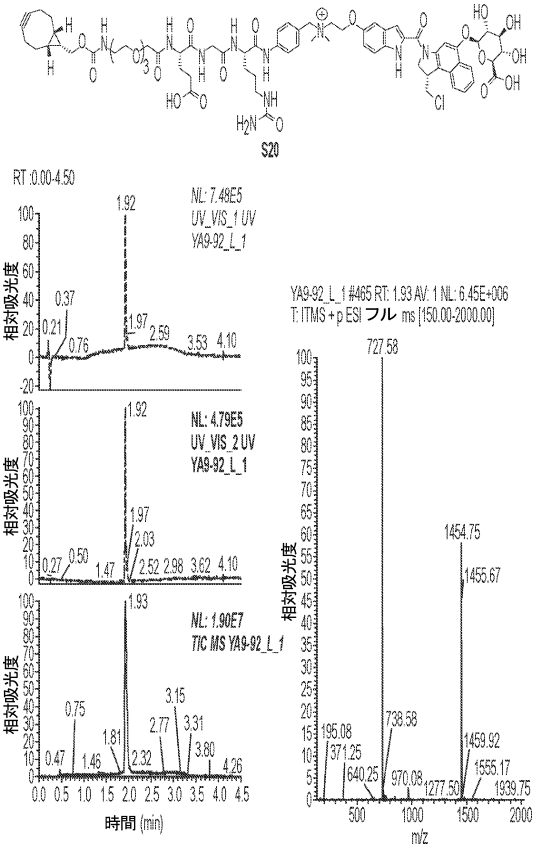
【図５９】



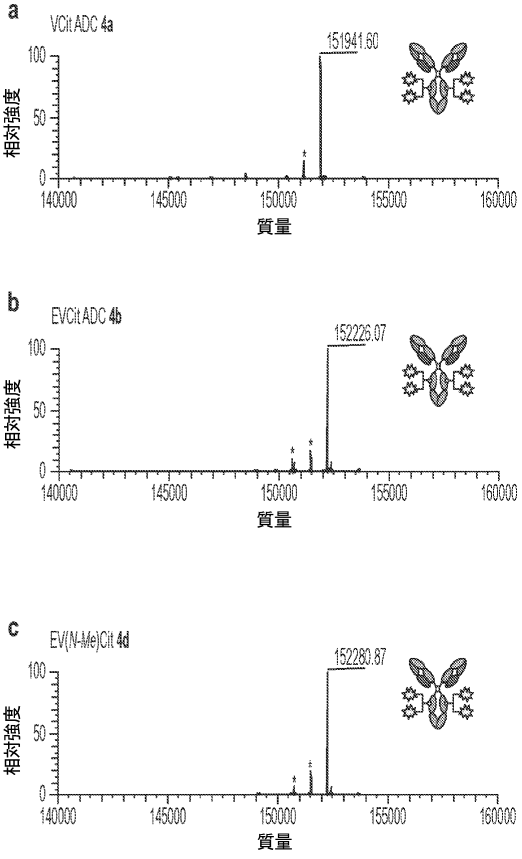
【図６０】



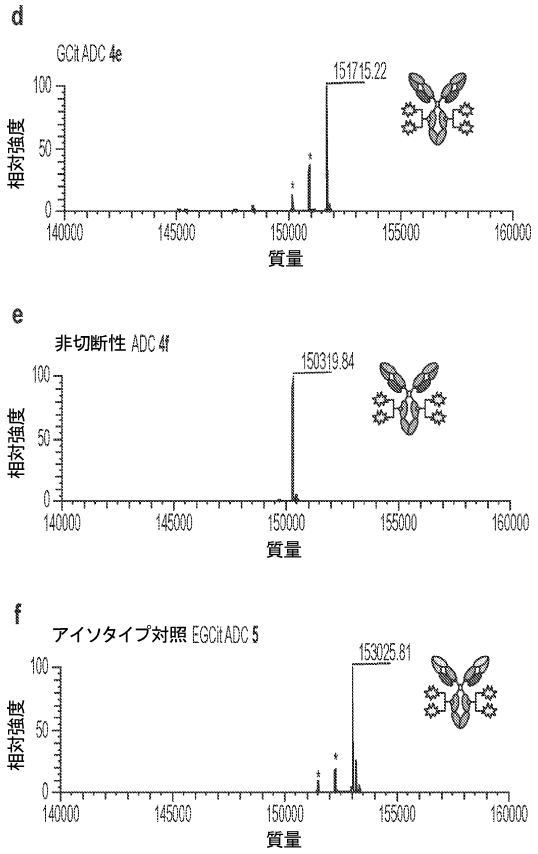
【図６１】



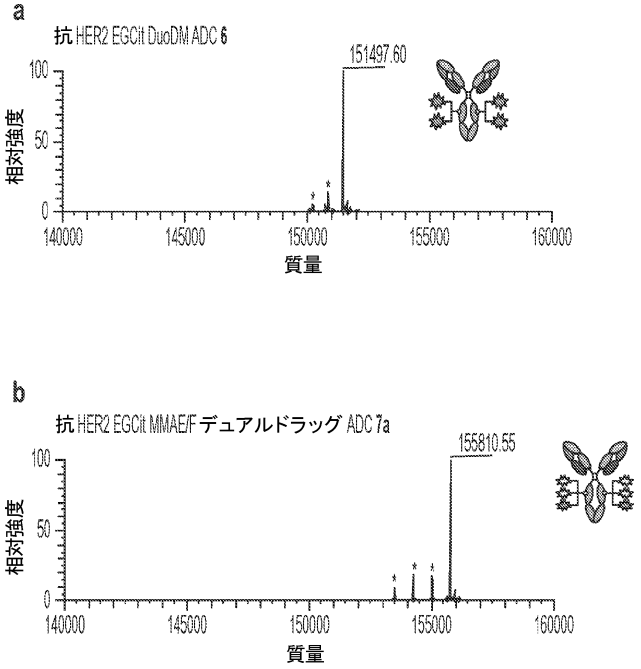
【図６２－１】



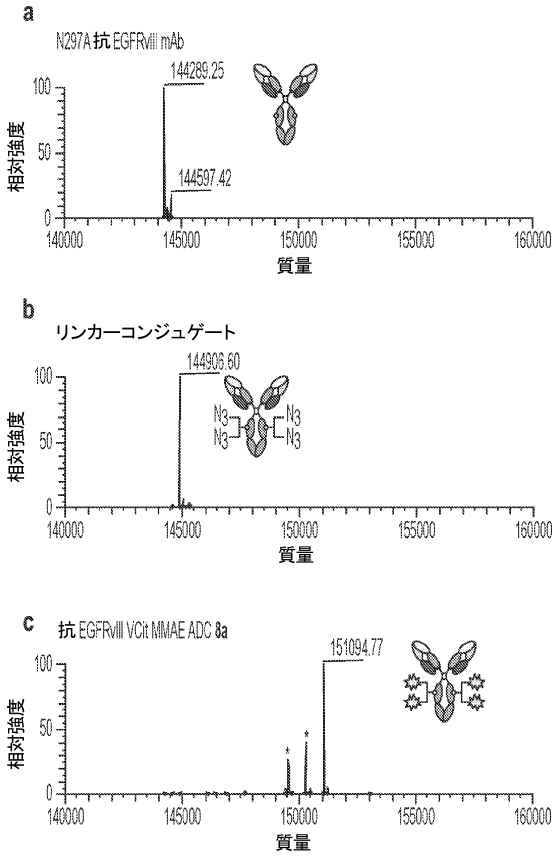
【図６２－２】



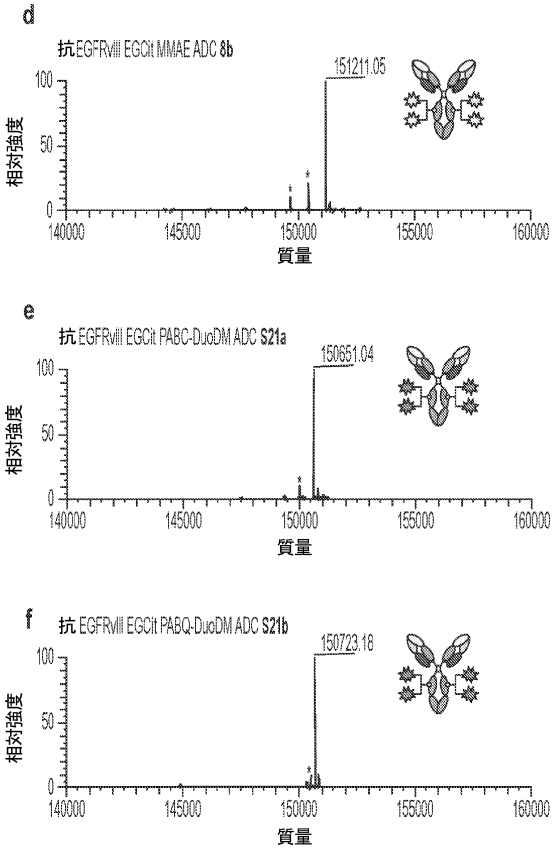
【図６３】



【図６４－１】



【図６４－２】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/82020

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - INV. A61K 38/06, A61K 38/03, A61K 38/02 (2023.01)
ADD. A61K 31/33 (2023.01)

CPC - INV. A61K 38/06, A61K 38/03, A61K 38/02
ADD. A61K 31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2009/0105091 A1 (Jordis et al.), 23 April 2009 (23.04.2009), entire document, especially para[0013]-[0031], [0063], [0069]; Table 1	1-3, 6
A	WO 2007/121125 A2 (Cottons et al.), 25 October 2007 (25.10.2007), entire document, especially page 2, para 3-4; page 5, para 2; pages 6-7	1-3, 6
A	"Pubchem CID 43374380", Create date: 21 July 2009 (21.07.2009), entire document, especially page 2, compound listed	1-3, 6
A	Anami et al., "Glutamic acid-valine-citrulline linkers ensure stability and efficacy of antibody-drug conjugates in mice", 28 June 2018 (28.06.2018), Nature Communications, 9, pages 1-8, entire document, especially page 3, col 1, para 2-3; Figures 1-2	1-3, 6
A	"Pubchem CID 31254", Create date: 26 March 2005 (26.03.2005), entire document, especially page 3, compound listed	1-3, 6
A	He et al., "Peptide Cinjugates with Small Molecules Designed to Enhance Efficacy and Safety", 14 May 2019 (14.05.2019), Molecules, 24(10), 1855, pages 1-34, entire document, especially page 3, para 1-3; page 14, para 1; Figure 1; Figure 8, F: Tripeptide	1-3, 6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 March 2023 (02.03.2023)	JUN 06 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/82020

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-5, 7-123
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---see supplemental box---

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 6

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/82020

Box III: lack of unity

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

Group I+: Claims 1-3 and 6 are directed to a compound having a structure of formula (I) as seen in instant claim 1. Claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a compound of formula (I) wherein X1 is a covalent bond; R1 is H; n is 1 provided that when W is a covalent bond then n is 1; R2 is H; W is a covalent bond; X is a covalent bond; m is 0; R4 is the side chain moiety of glycine (i.e., -H); R4' is H; R5 is the side chain moiety of glycine (i.e., -H); R5' is H; Q is a group of the formula -X7-R15; R15 is H; X7 is a covalent bond. It is believed that claims 1-3 and 6 read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. This first named invention has been selected based on the guidance set forth in section 10.54 of the PCT International Search and Preliminary Examination Guidelines. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of formula (I) wherein X1 is C1-12 alkanediyl; R1 is H; n is 1 provided that when W is a covalent bond then n is 1; R2 is H; W is a covalent bond; X is a covalent bond; m is 0; R4 is the side chain moiety of glycine (i.e., -H); R4' is H; R5 is the side chain moiety of glycine (i.e., -H); R5' is H; Q is a group of the formula -X7-R15; R15 is H; X7 is a covalent bond (i.e., claims 1-2).

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

Special Technical Features:

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

Common technical features:

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

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art as being anticipated by a document entitled "Pubchem CID 31254" (hereinafter 'Pubchem-254'). Pubchem-254 teaches a compound of the formula (I) as seen in instant claim 1 wherein: X1 is a covalent bond; R1 is H; n is 0; R2 is H; W is a polyvalent polymer having 2 connection points; Q is -X7-R15; R15 is H; X7 is a covalent bond (see page 3, compound listed).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+. The inventions of Group I+ thus lack unity under PCT Rule 13.

Note:
Claims 4-5 and 7-123 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Claim 1 lacks clarity. Polyvalent polymer (i.e., variable W) is not clearly defined. However, on instant page 87, in 24-25, polyvalent polymer is defined as a linking group which contains two or more open valent points that can be used to connect different components together. For the purposes of this opinion, polyvalent polymer will be interpreted as a linking group which contains two or more open valent points that can be used to connect different components together.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*3/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*38/05 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/05		
Ａ６１Ｋ	*38/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/06		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｃ	
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｌ	
Ａ６１Ｋ	*47/64 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		
Ａ６１Ｋ	*47/65 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/64		
Ａ６１Ｋ	*47/54 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/65		
Ａ６１Ｋ	*31/537 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		
Ａ６１Ｋ	*31/4745 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/537		
Ａ６１Ｋ	*31/407 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745		
Ａ６１Ｋ	*31/5517 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/407		
Ａ６１Ｋ	*31/704 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5517		
Ｃ０７Ｋ	*16/42 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/704		
		Ｃ０７Ｋ	16/42		

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵

(72)発明者　土釜 恭直
アメリカ合衆国 ７７５７８ テキサス州 マンベル ヴァリー コート ３０３０
(72)発明者　穴見 康昭
アメリカ合衆国 ７７５７８ テキサス州 マンベル カウンティ ロード ９４ ３８００ アパートメント ２０２０８
(72)発明者　ハ イン ユエン
アメリカ合衆国 ７７０５４ テキサス州 ヒューストン サウス バーテル ドライブ ２８２０ アパートメント アイ－３５
(72)発明者　土釜 ちさと
アメリカ合衆国 ７７５７８ テキサス州 マンベル ヴァリー コート ３０３０
(72)発明者　アン ジチャン
アメリカ合衆国 ７７０２１ テキサス州 ヒューストン ハーマン レイク ドライブ ６３２３
(72)発明者　ジャン ニンヤン
アメリカ合衆国 ７７０２１ テキサス州 ヒューストン ハーマン レイク ドライブ ６３２３

Ｆターム（参考）　4C076 BB01 BB02 BB11 BB13 BB14 BB15 BB16 BB17 BB21 BB22
BB24 BB25 BB28 BB29 BB30 BB31 CC01 CC05 CC07 CC31 CC41
EE41 EE59
4C084 AA02 AA03 AA17 BA44 CA59 DA32 DA33 DA34 MA02 MA52
MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA13 ZA011
ZA012 ZB071 ZB072 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB321 ZB322
ZC351 ZC352 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB31 CC22 CC23 EE01 EE03 GG02 GG03 GG04
GG05 GG06 GG08
4C086 AA01 AA02 CB03 CB05 CB11 CB22 EA08 GA16 MA01 MA04
MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA13
ZA01 ZB07 ZB11 ZB26 ZB27 ZB32 ZC35 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA20 BA41 BA72 DA76 EA20 FA10 FA74