(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7515785号
(P7515785)

(45)発行日　令和6年7月16日(2024.7.16)

(24)登録日　令和6年7月5日(2024.7.5)

(51)国際特許分類			FI		
A61K	*47/59*	*(2017.01)*	A61K	47/59	
A61K	*47/68*	*(2017.01)*	A61K	47/68	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	123

請求項の数　14　（全114頁）

(21)出願番号　特願2020-538716(P2020-538716)
(86)(22)出願日　平成31年1月10日(2019.1.10)
(65)公表番号　特表2021-510700(P2021-510700A)
(43)公表日　令和3年4月30日(2021.4.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/013104
(87)国際公開番号　WO2019/140128
(87)国際公開日　令和1年7月18日(2019.7.18)
審査請求日　令和4年1月4日(2022.1.4)
(31)優先権主張番号　62/616,668
(32)優先日　平成30年1月12日(2018.1.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
前置審査

(73)特許権者　000002185
ソニーグループ株式会社
東京都港区港南１丁目７番１号
(74)代理人　100092093
弁理士　辻居 幸一
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100123777
弁理士　市川 さつき
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
(74)代理人　100123766
弁理士　松田 七重
(72)発明者　マトライ トレイシー
アメリカ合衆国 ワシントン州 ９８２９

最終頁に続く

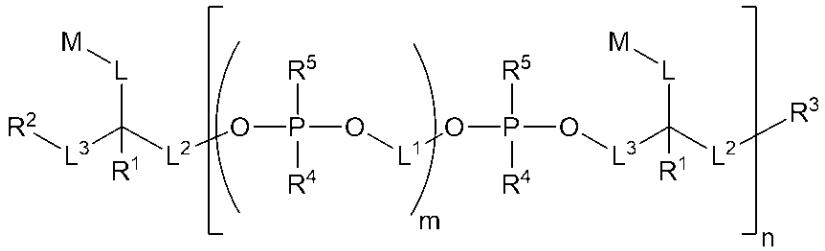
(54)【発明の名称】　生物学的に活性な化合物を含むホスホアルキルポリマー

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

以下の構造（Ｉ）を有する化合物：

【化１】



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体（式中、

Ｍは、出現毎に独立して、ＮＳＡＩＤ、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、ＥＧＦＲ阻害剤、アルキル化剤及び抗がん薬から選択される生物活性部分、または、アリール環及びヘテロアリール環から選択される３つ以上の環を含む蛍光色素であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、

Ｌは、６～８のｐＨ、２０～４０℃の範囲の温度、又は酵素により開裂可能な、生理的に開裂可能なリンカーであり、

Ｌ^{1}は、出現毎に独立して、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンリンカーであり、

Ｌ^{2}およびＬ^{3}は、出現毎に独立して、直接結合、もしくはアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンリンカーであり、

Ｒ^{1}は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それぞれ独立して、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニルおよびアルキルオキシカルボニルは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルもしくはチオホスホアルキルエーテル、またはそれらの組合せにより置換されていてもよく、

Ｒ^{4}は、出現毎に独立して、ＯＨ、Ｏ$^{-}$、またはＯＲ$_{d}$であり、

Ｒ^{5}は、出現毎に、オキソであり、

Ｒ^{d}は、陽イオンであり、

Ｑは、出現毎に独立して、スルフヒドリル、ジスルフィド、Ｎ－スクシンイミドエステル、イミドエステル、ポリフルオロフェニルエステル、イソチオシアネート、アジド、アルキン、アルケン、ジエン、求ジエン体、酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、ホスフィン、α－ハロアミド、ビオチン、アミノまたはマレイミド官能基を含む部分であり、

Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストから選択される標的指向性部分、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストから選択される標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、ポリマー製ビーズまたは非ポリマー製ビーズから選択される固体支持体もしくは固体支持体残基、固体支持体もしくは固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、または前記構造（Ｉ）を有する他の化合物への共有結合を含むリンカーであり、

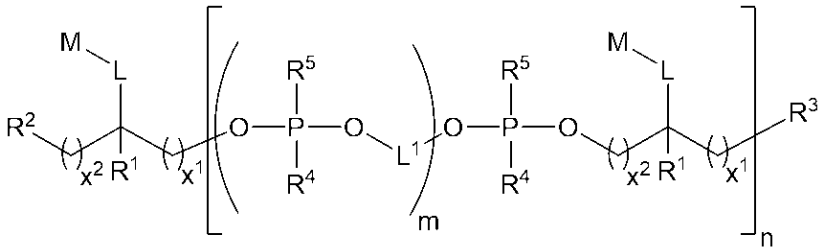
ｍは、出現毎に独立して、０以上の整数であり、ただし、出現するｍの少なくとも１つは、３以上の整数であり、

ｎは、１以上の整数である）。

【請求項２】

以下の構造（ＩＡ）：

【化２】



(IA)

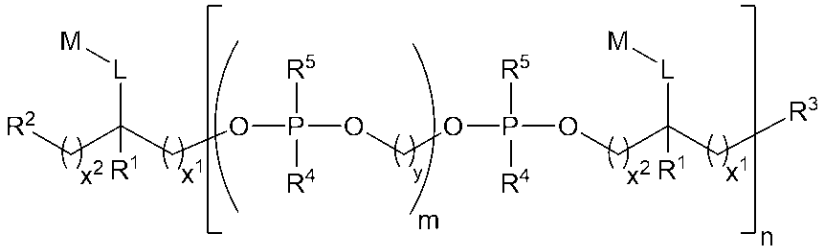
（式中、ｘ^{1}およびｘ^{2}は、出現毎に独立して、０～６の整数である）

を有する、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

以下の構造（ＩＢ）：

【化３】



(IB)

（式中、
　x^1およびx^2は、出現毎に独立して、０～６の整数であり、
　ｙは、１～６の整数である）
を有する、請求項１または２に記載の化合物。

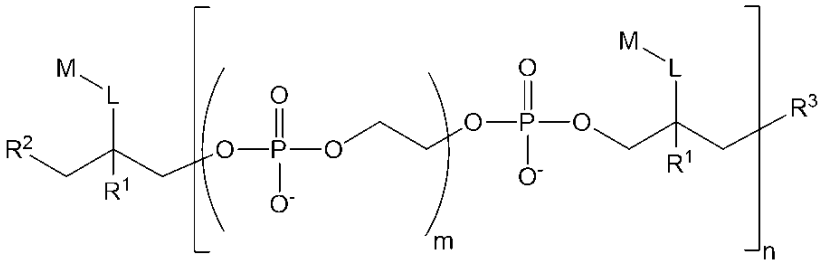
【請求項４】

（Ａ）x^1およびx^2が、出現毎に、それぞれ１であるか、または
（Ｂ）出現毎に、x^1が０であり、x^2が１である、
請求項２または３に記載の化合物。

【請求項５】

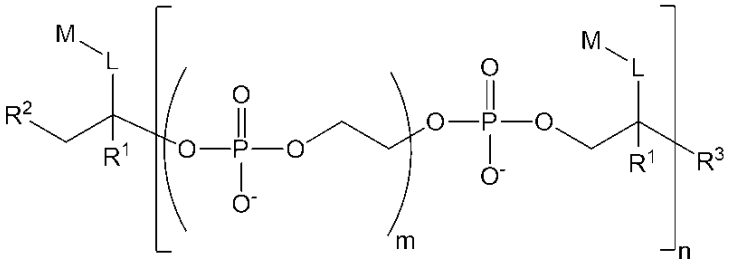
以下の構造（ＩＢ’）または（ＩＢ”）：

【化４】



または

(IB’)



(IB’’)

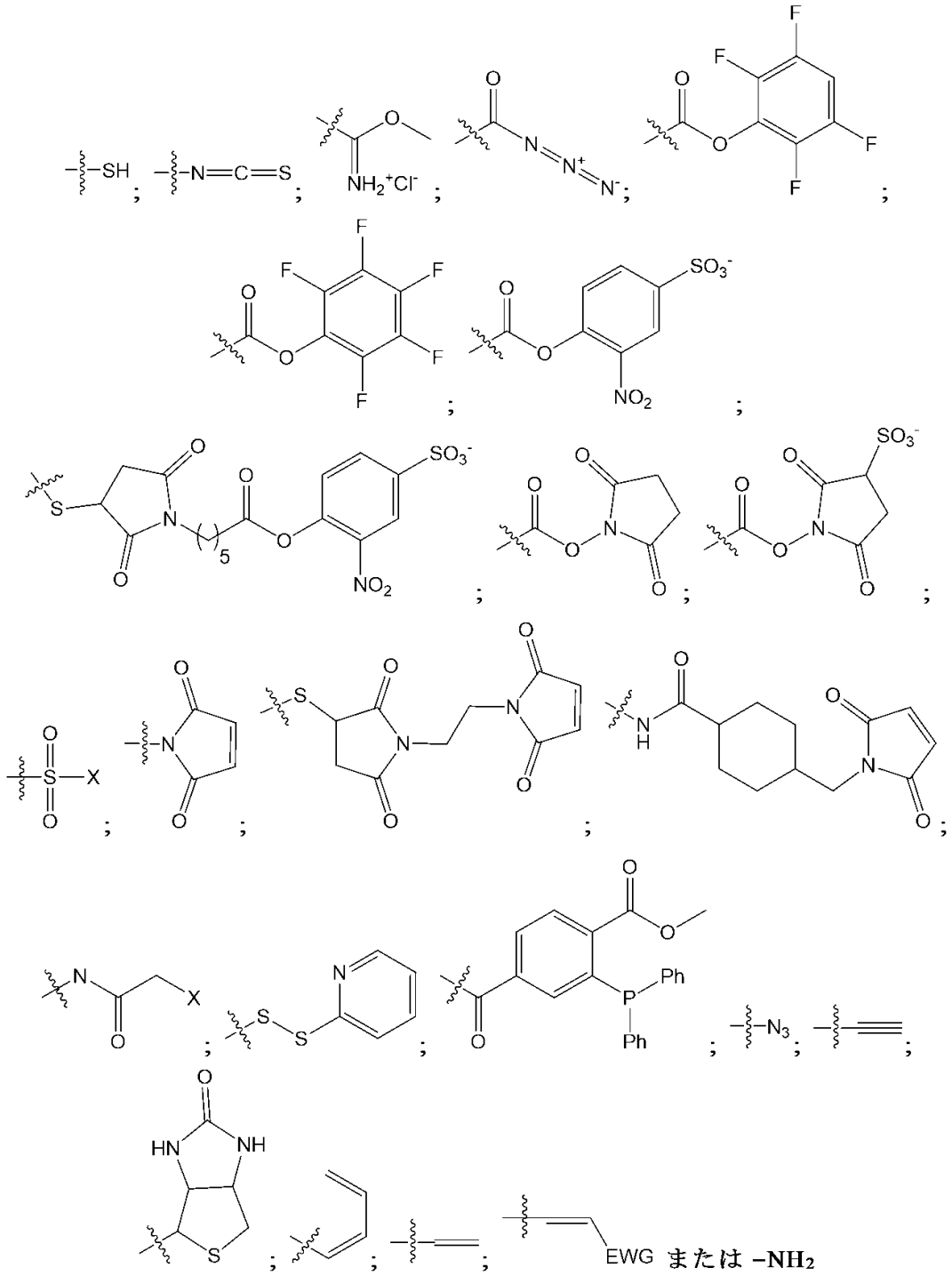
の一方を有する、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項６】

（Ａ）R^2およびR^3が、それぞれ独立して、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c（式中、R_aは、ＯまたはＳであり、R_bは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、R_cは、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_d、SR_d、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルであり、R_dは、対イオンである）であるか、
（Ｂ）R^2またはR^3の一方が、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R^2またはR^3のもう一方が、Ｑ、またはＱへの共有結合を含むリンカーであるか、

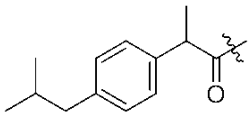
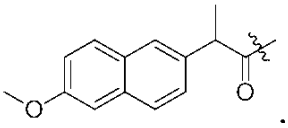
（Ｃ）Ｒ^{2}またはＲ^{3}の１つがＬ’であり、Ｌ’が、固体支持体への共有結合を含むリンカーであり、好ましくは、固体支持体が、ポリマー製ビーズまたは非ポリマー製ビーズであるか、または
（Ｄ）Ｒ^{2}またはＲ^{3}の１つがＬ’であり、Ｌ’が、標的指向性部分であるか、または標的指向部分へのリンカーであり、好ましくは、Ｌ’が、標的指向性部分へのリンカーであり、リンカーが、ヘテロアルキレンリンカーを含み、好ましくは、標的指向性部分が、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストであり、好ましくは、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストが、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である、
請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項７】
Ｑが、以下の構造：

【化５】

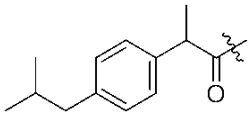
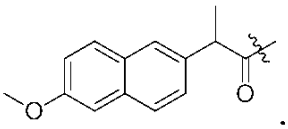


（式中、
Ｘは、ハロであり、および
ＥＷＧは、電子求引基である）
の１つを有する部分を含む、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８】
（Ａ）ｍが、出現毎に独立して、１～２０の整数であるか、または
（Ｂ）ｍが、出現毎に独立して、１～１０の整数である、
請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９】

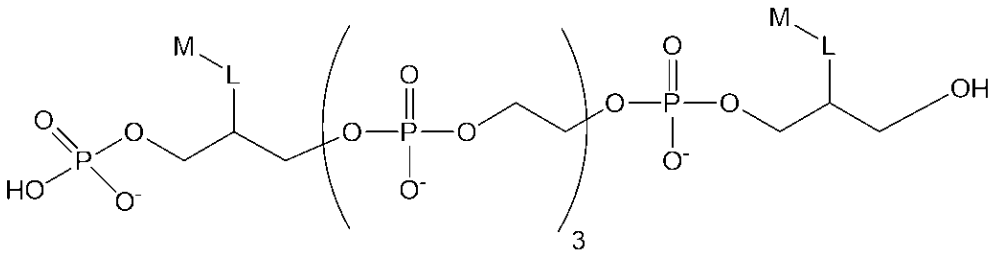
（Ａ）ｎが、１～１００の整数であるか、または
（Ｂ）ｎが、１～１０の整数である、
請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１０】
　Ｌが、出現毎に独立して、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトン、またはそれらの組合せを含むリンカーである、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１】
（Ａ）出現するＭの少なくとも１つが、以下の構造：
【化６】


または

.

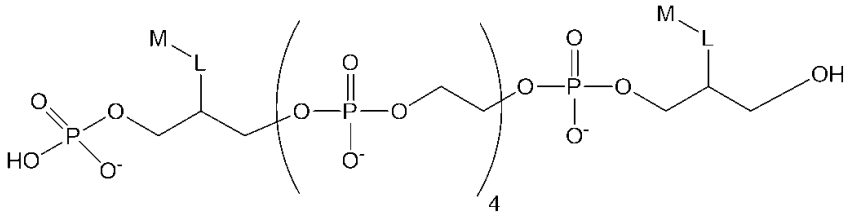
のうちの１つを有するか、
（Ｂ）Ｍが、出現毎に、以下の構造：
【化７】


または

.

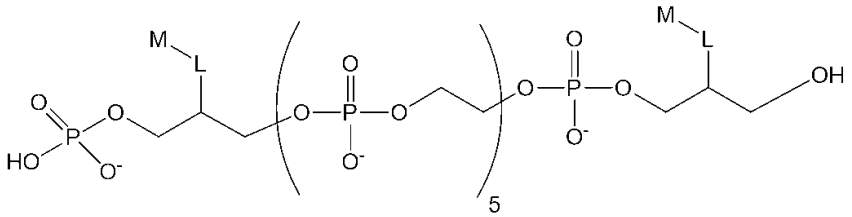
のうちの１つを有するか、または
（Ｃ）Ｍが、出現毎に独立して、抗がん薬であり、標的指向性部分が、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体であり、好ましくは、腫瘍細胞抗原が、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ２０またはＣＤ３３である、
請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２】
　以下の構造：
【化８】


;

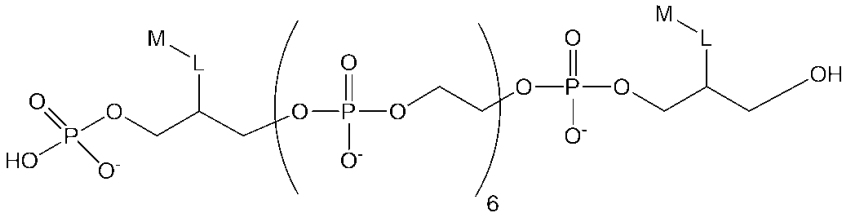
【化 9 】



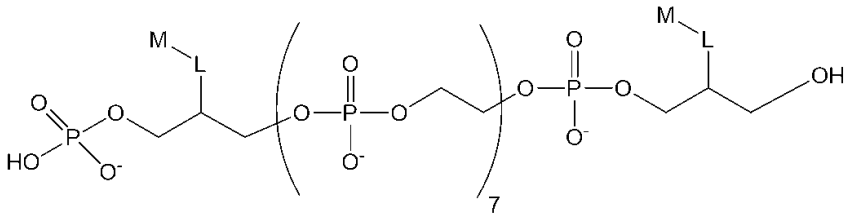
4 ;



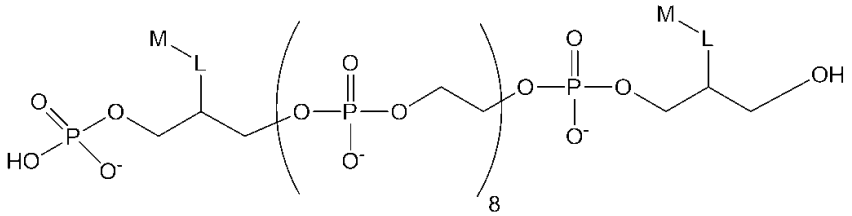
5 ;



6 ;

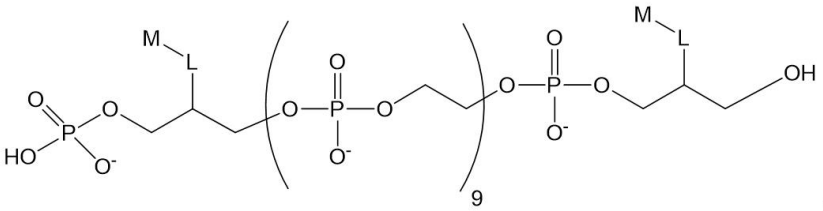


7 ;

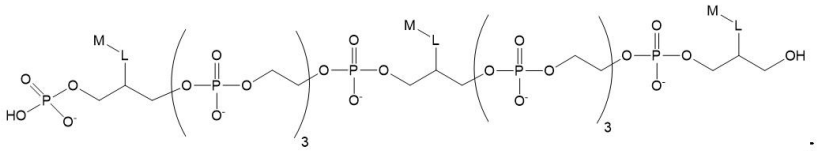


8 ;

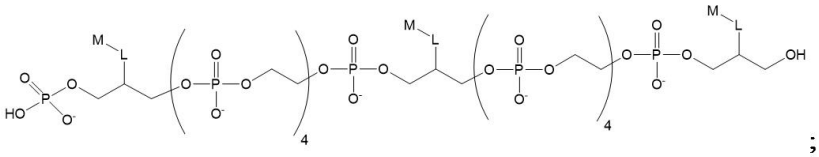
【化１０】



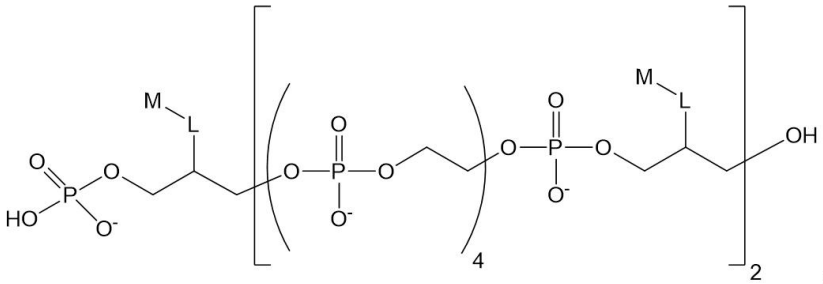
;



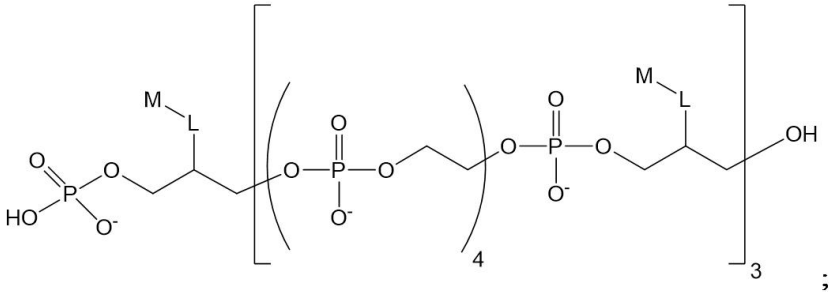
;



;

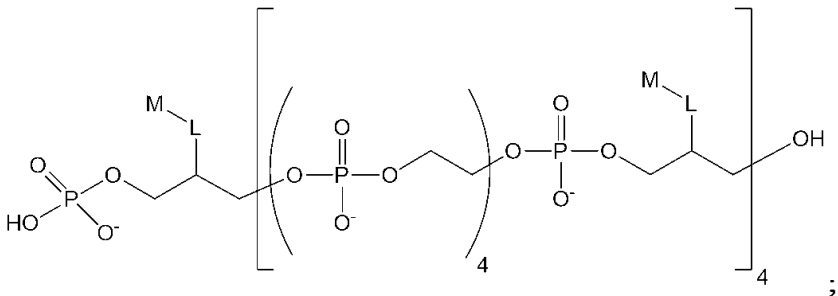


;

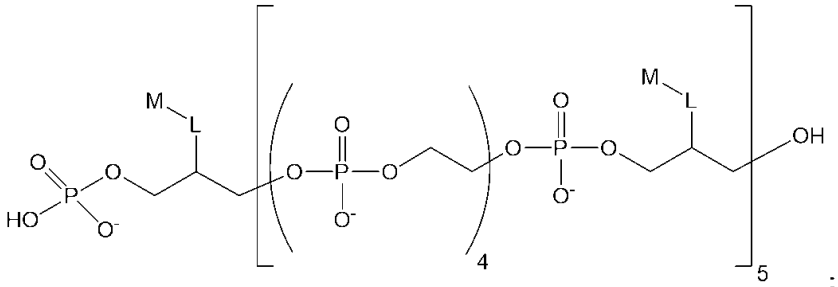


;

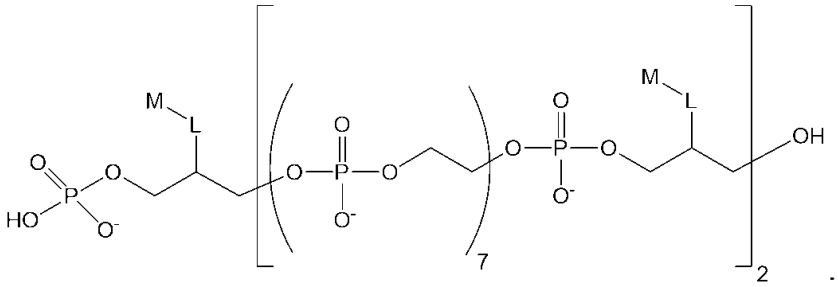
【化１１】



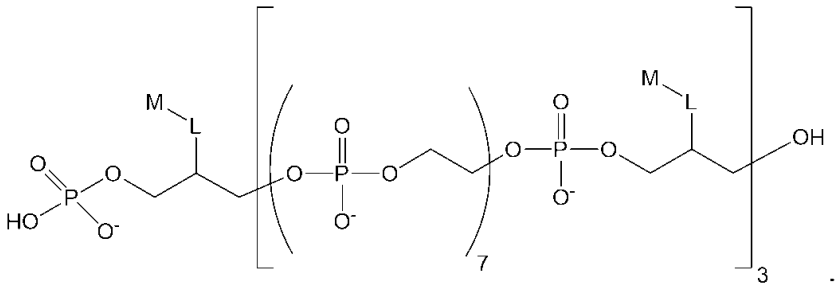
;



;

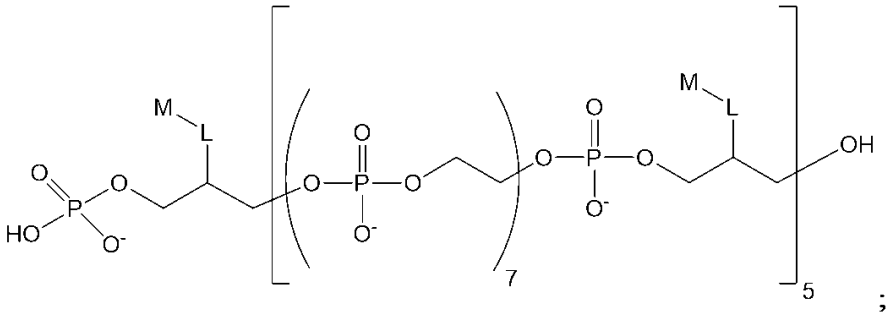


;

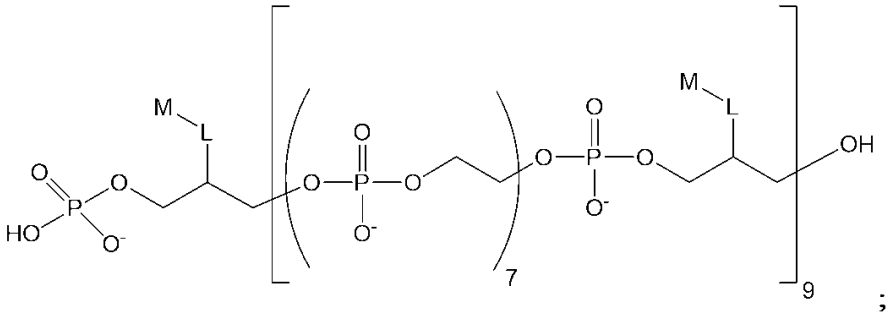


;

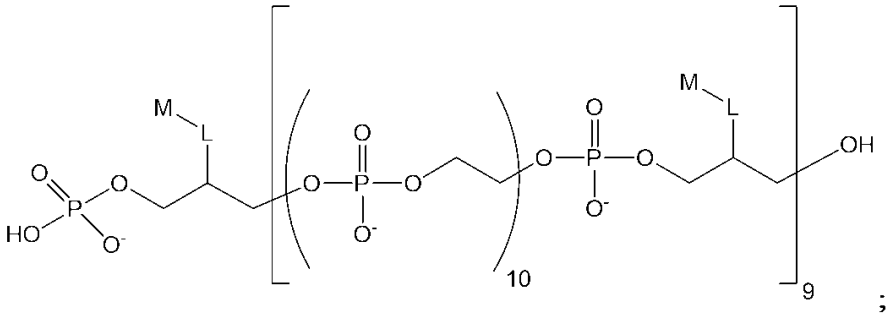
【化１２】



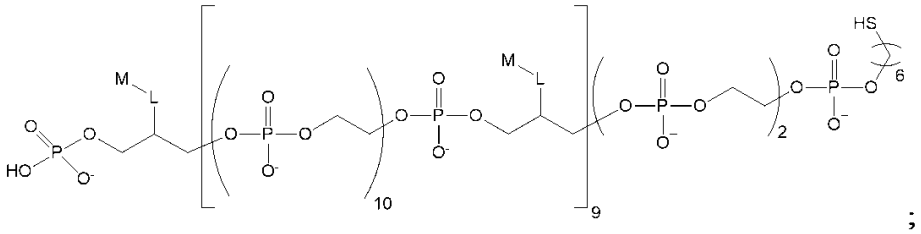
;



;

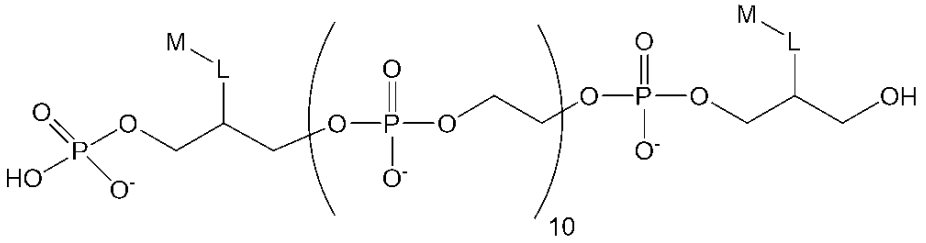


;

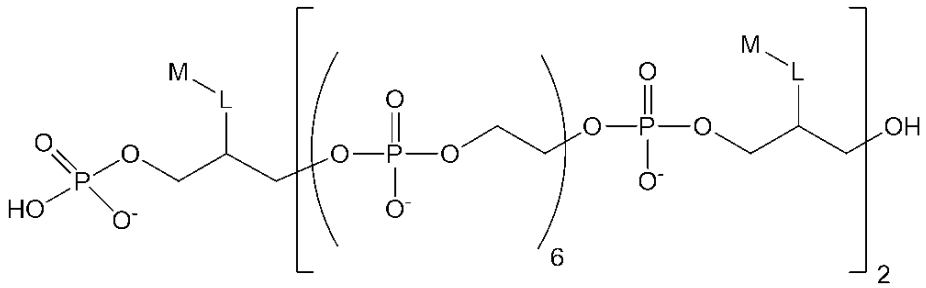


;

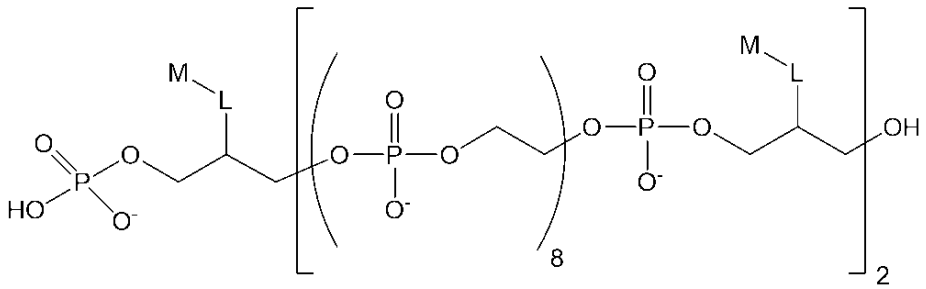
【化１３】



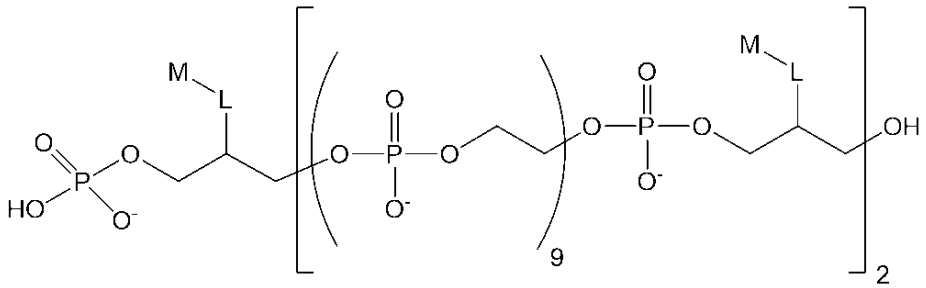
;



;

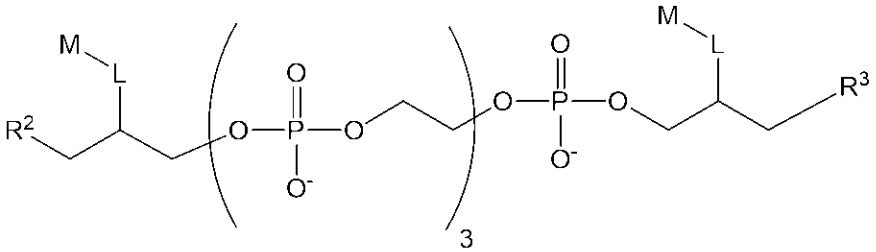


;

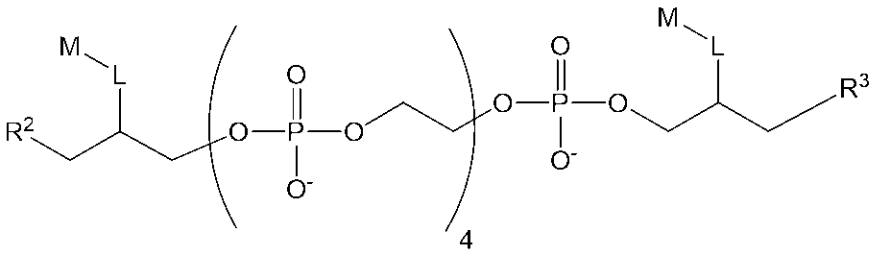


;

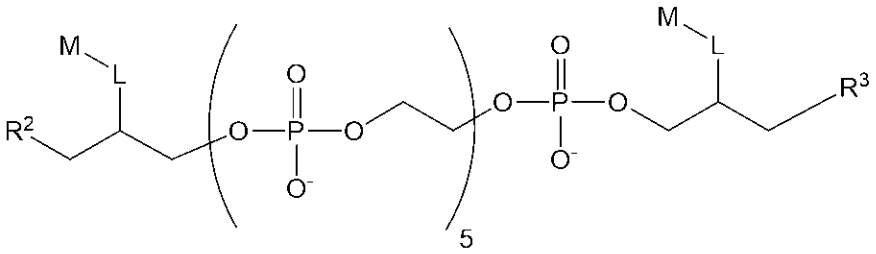
【化１４】


M
L
R2
O
P
O
O-
O
P
O
O-
M
L
R3
3

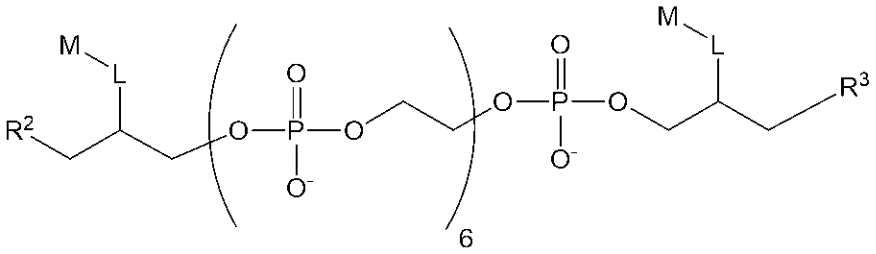
;


M
L
R2
O
P
O
O-
O
P
O
O-
M
L
R3
4

;

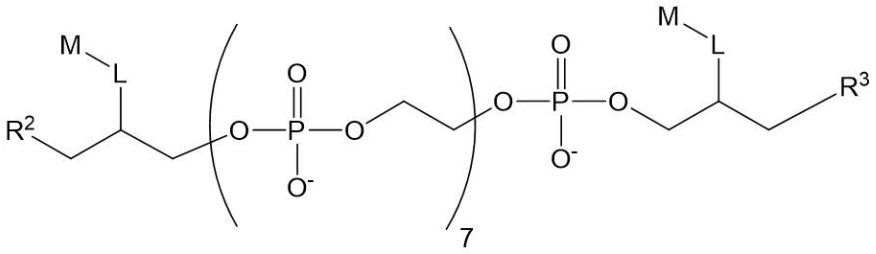

M
L
R2
O
P
O
O-
O
P
O
O-
M
L
R3
5

;

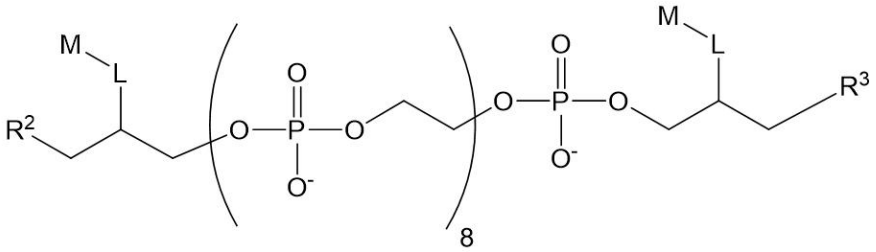

M
L
R2
O
P
O
O-
O
P
O
O-
M
L
R3
6

;

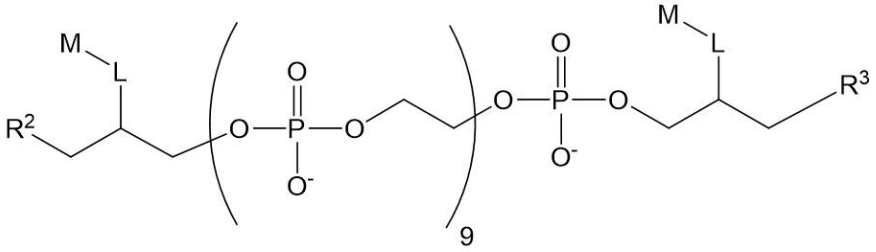
【化１５】


M
L
R2
O
P
O
O-
7
O
P
O
O-
M
L
R3

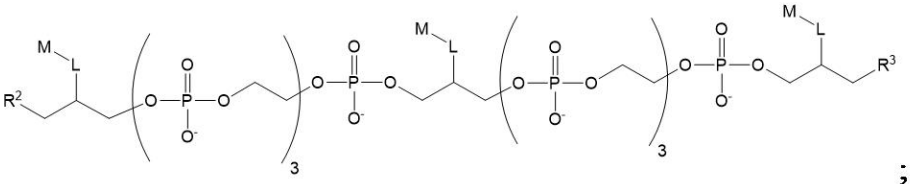
;


M
L
R2
O
P
O
O-
8
O
P
O
O-
M
L
R3

;

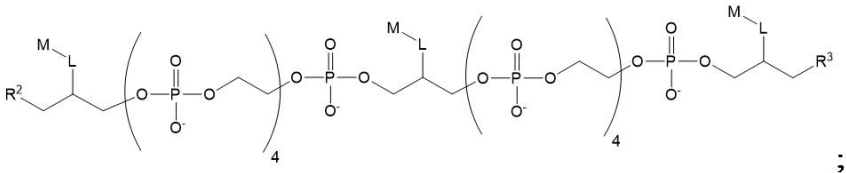

M
L
R2
O
P
O
O-
9
O
P
O
O-
M
L
R3

;

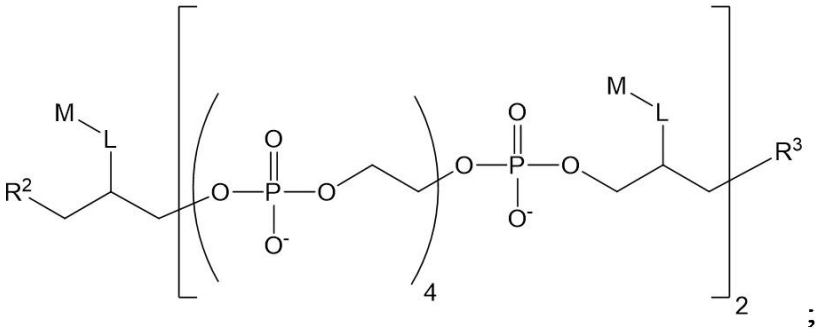

M
L
R2
O
P
O
O-
3
O
P
O
O-
M
L
O
P
O
O-
3
O
P
O
O-
M
L
R3

;

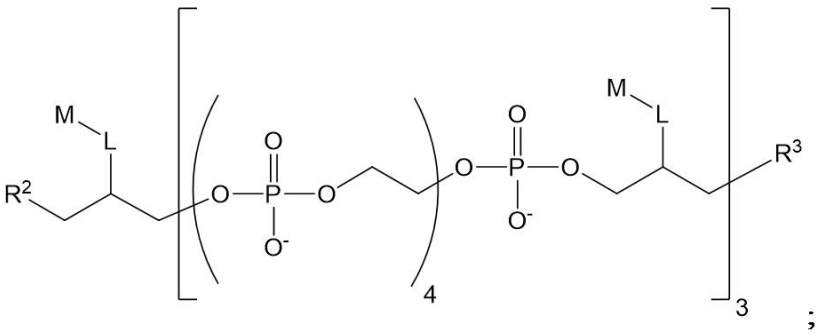
【化１６】



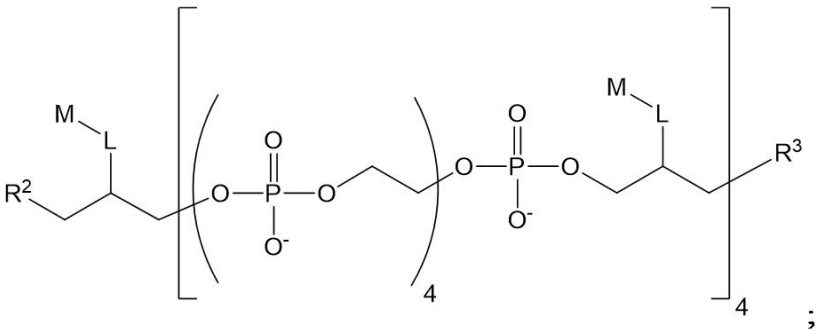
;



;

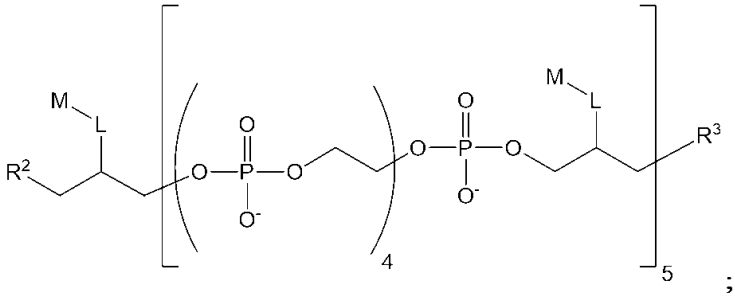


;

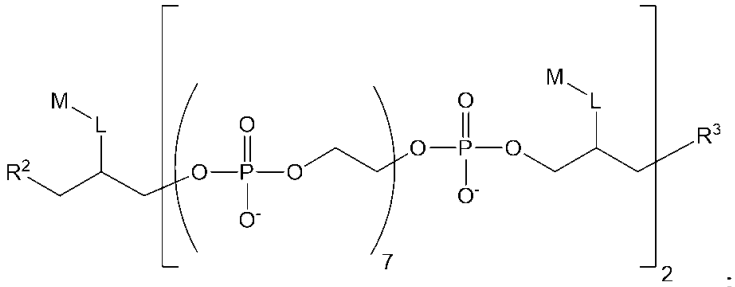


;

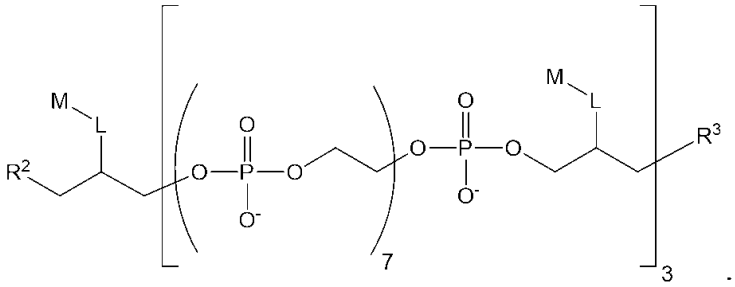
【化１７】



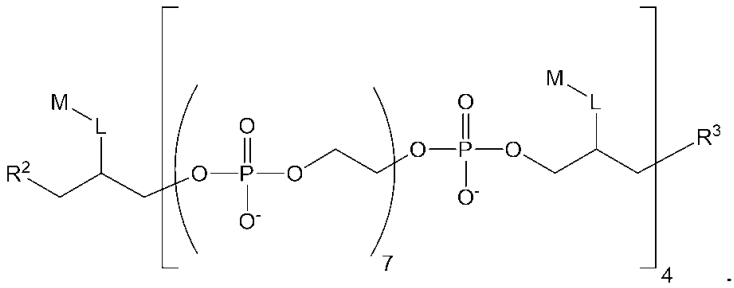
;



;

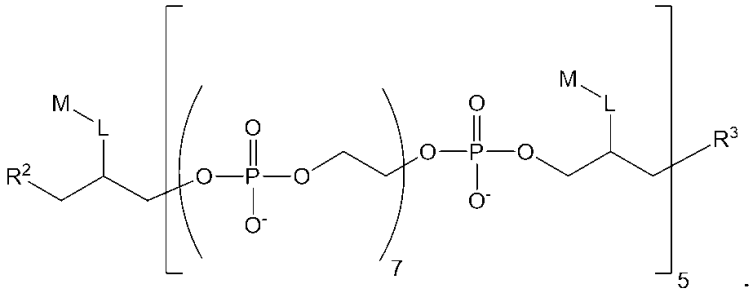


;

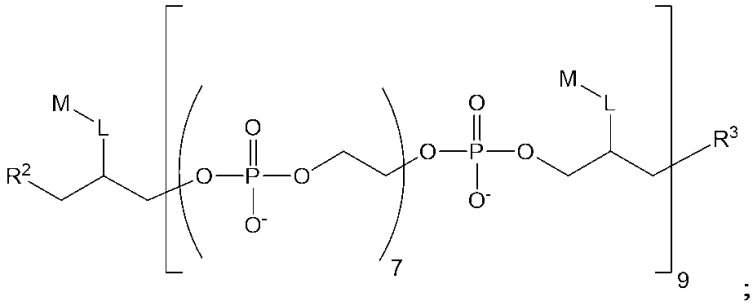


;

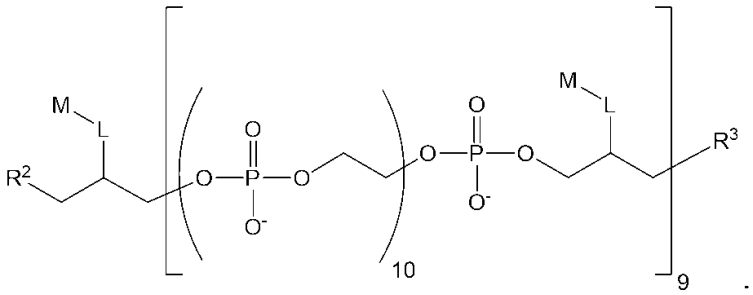
【化１８】



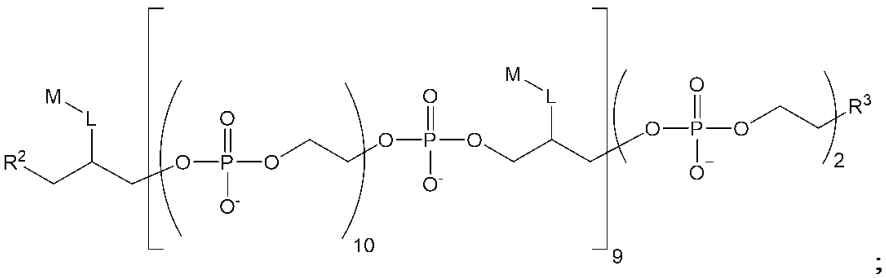
;



;

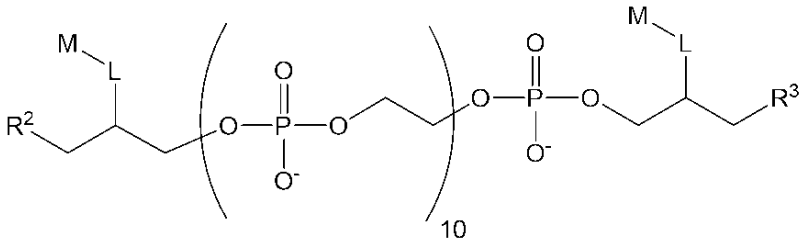


;

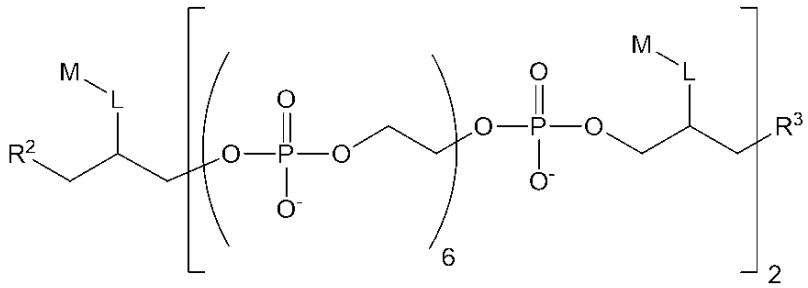


;

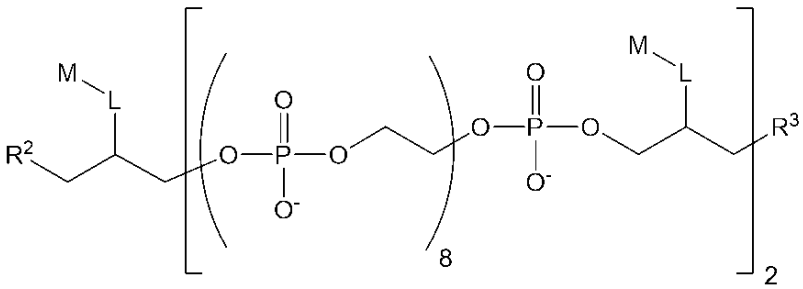
【化１９】


M
L
R2
O
P
O
O
O
P
O
M
L
R3
O-
O-
10

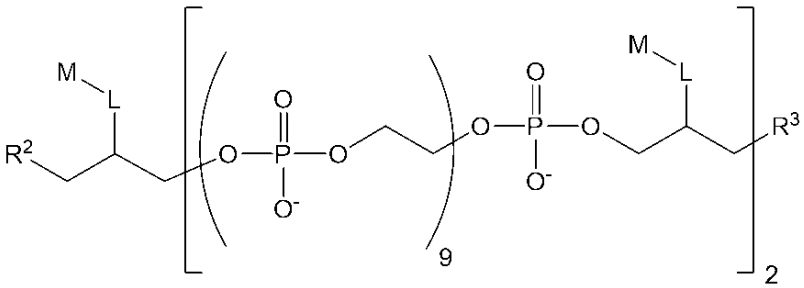
;


M
L
R2
O
P
O
O
O
P
O
M
L
R3
O-
O-
6
2

;

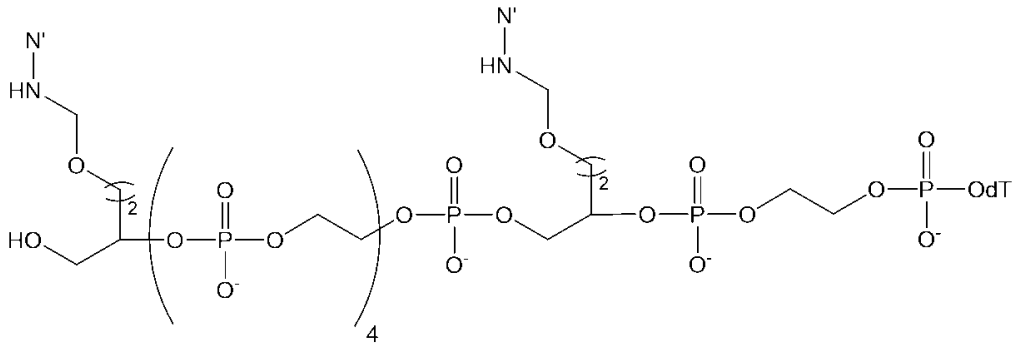

M
L
R2
O
P
O
O
O
P
O
M
L
R3
O-
O-
8
2

;

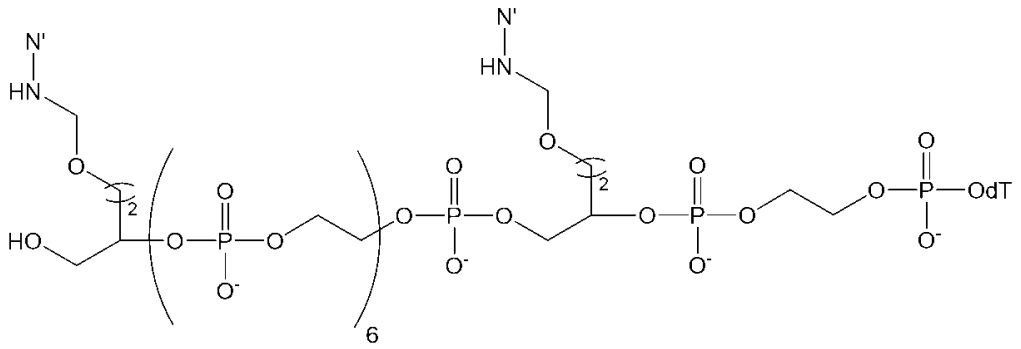

M
L
R2
O
P
O
O
O
P
O
M
L
R3
O-
O-
9
2

;

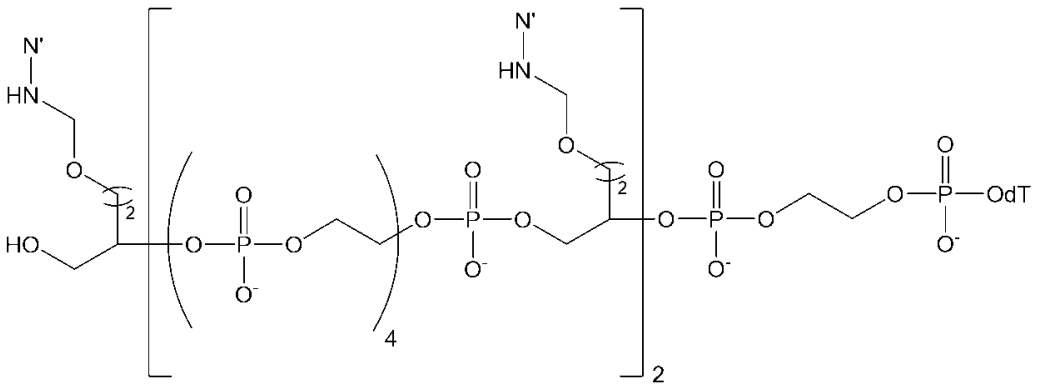
【化２０】



;

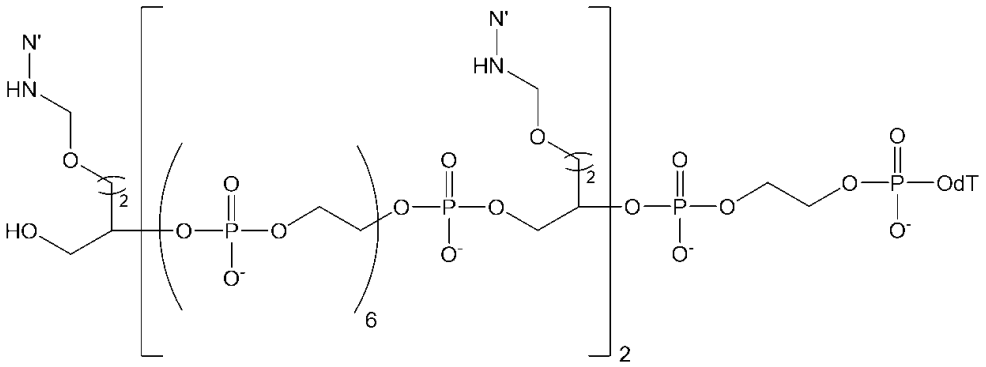


;

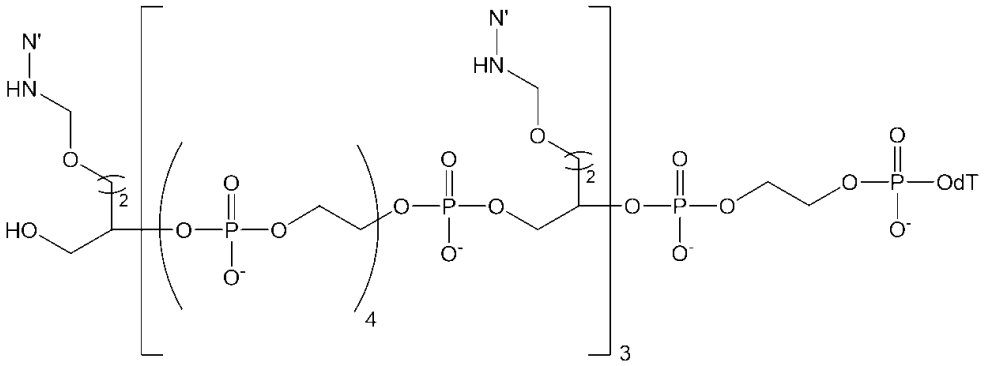


;

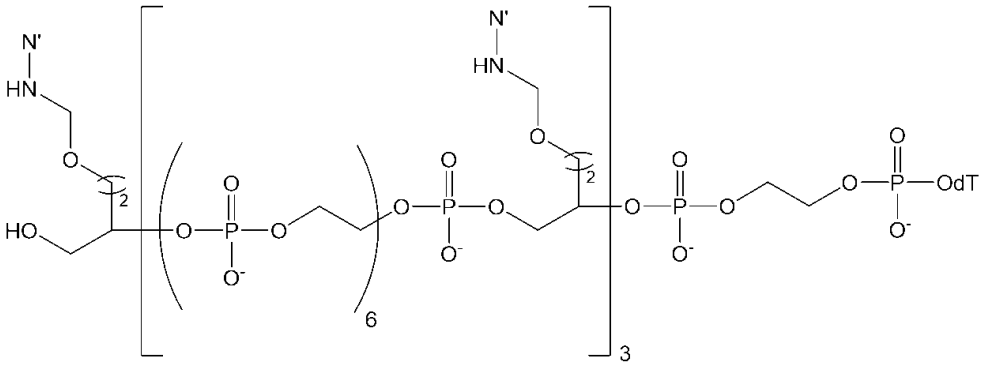
【化２１】



;

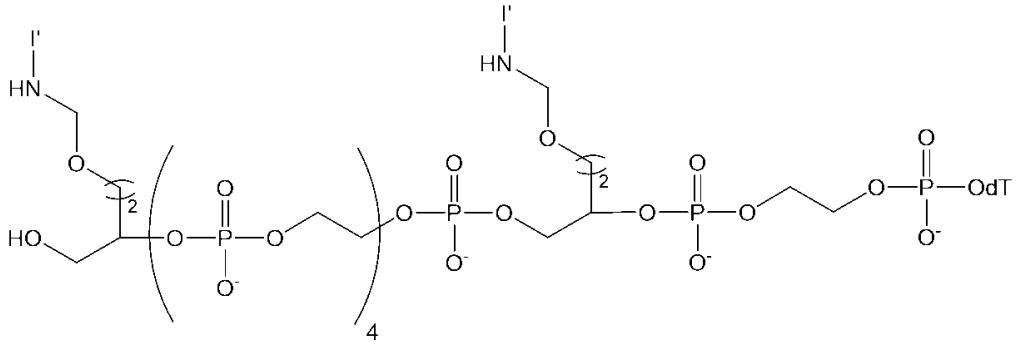


;

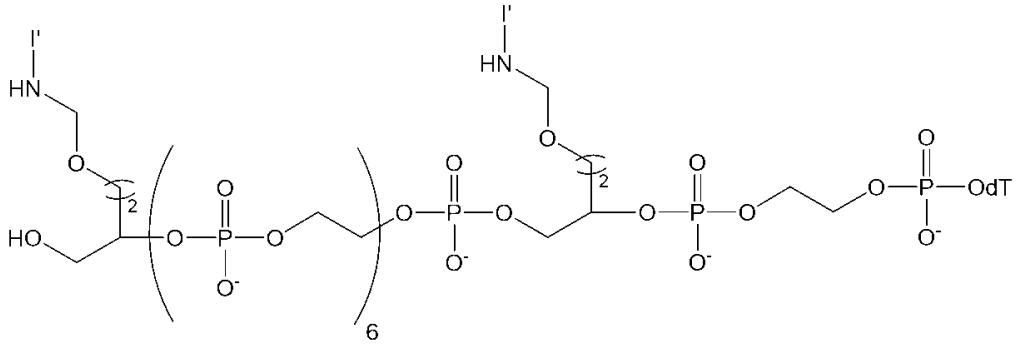


;

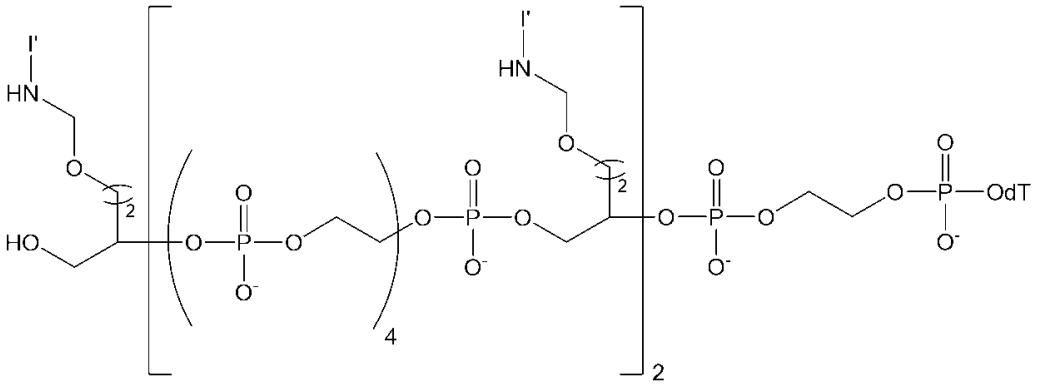
【化２２】



;

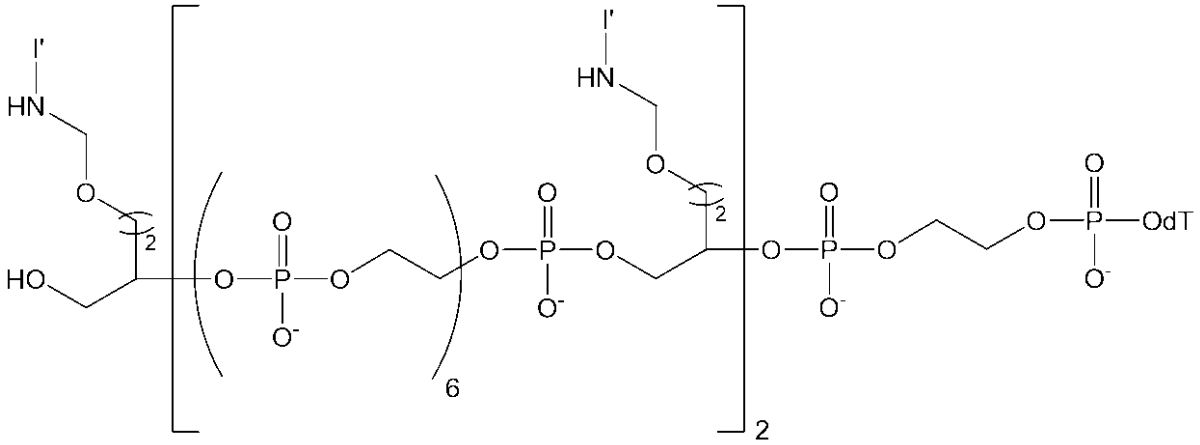


;

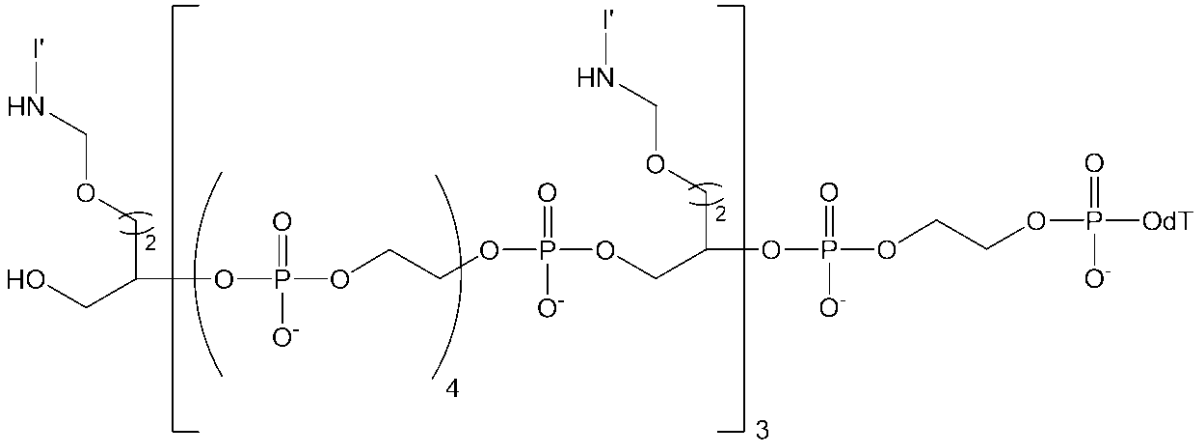


;

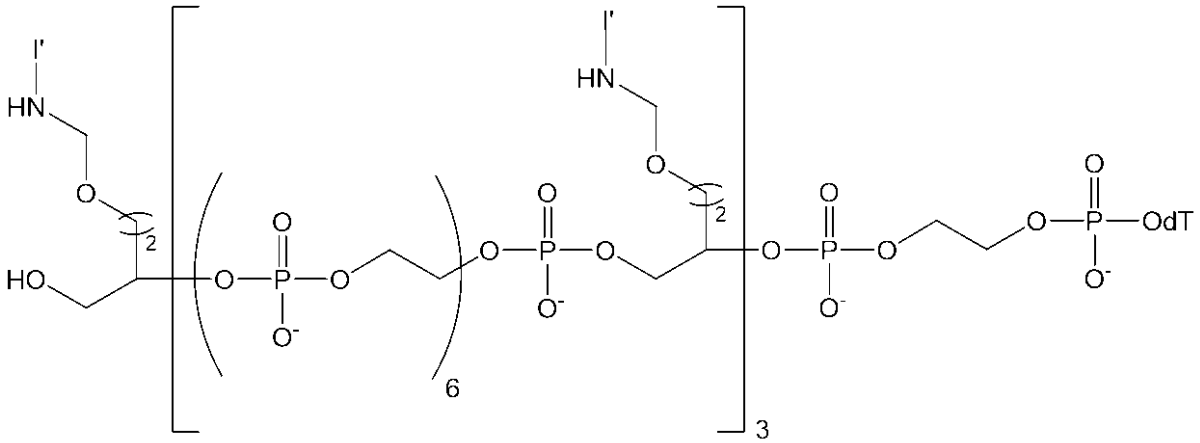
【化２３】



;

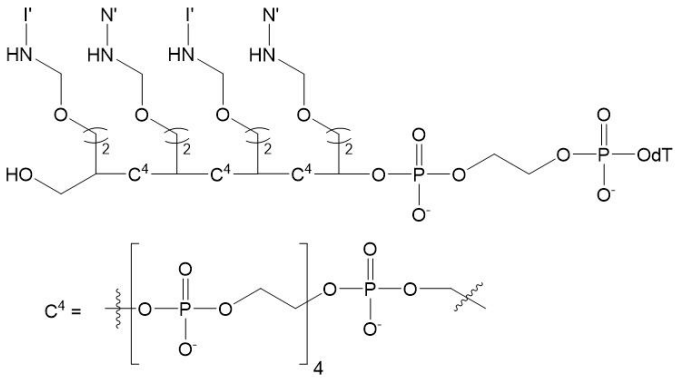


;

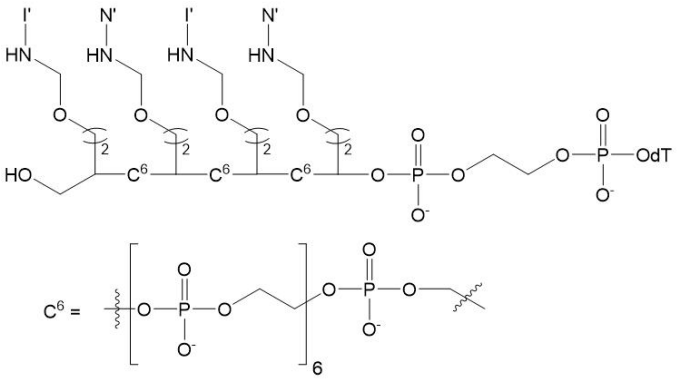


;

【化２４】

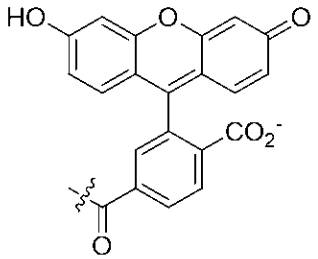


または

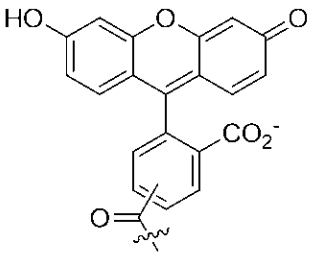


（式中、
Ｍは、出現毎に独立して、Ｆ、Ｆ’、Ｆ’’、Ｅ、Ｙ、Ｎ’、Ｉ’、Ｄ’またはＤ’’であり、ただし、Ｍの少なくとも１つはＮ’、Ｉ’、Ｄ’、またはＤ’’であり、
Ｆ、Ｆ’およびＦ’’はそれぞれ以下の構造：

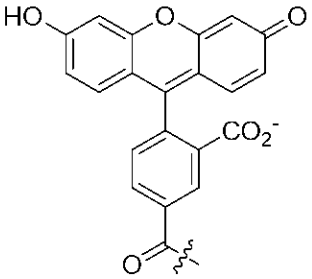
【化２５】



F



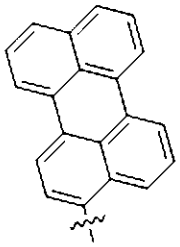
F′



F"

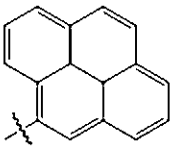
;

を有し、
Ｅは、以下の構造：
【化２６】



;

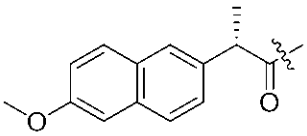
を有し、
Ｙは、以下の構造：



;

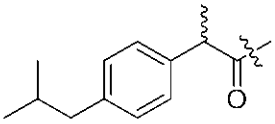
を有し、
Ｎ’は、以下の構造：

【化２７】



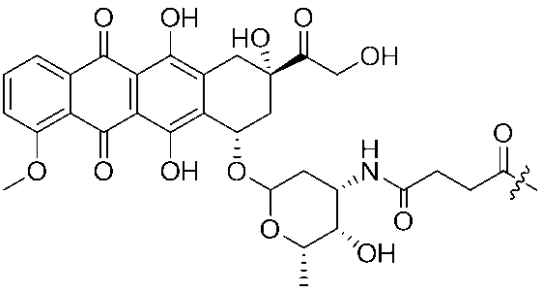
;

を有し、
Ｉ’は、以下の構造：
【化２８】

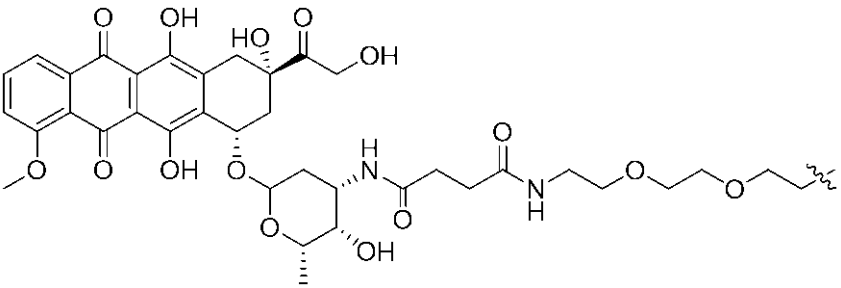


;

を有し、
Ｄ’は、以下の構造：
【化２９】

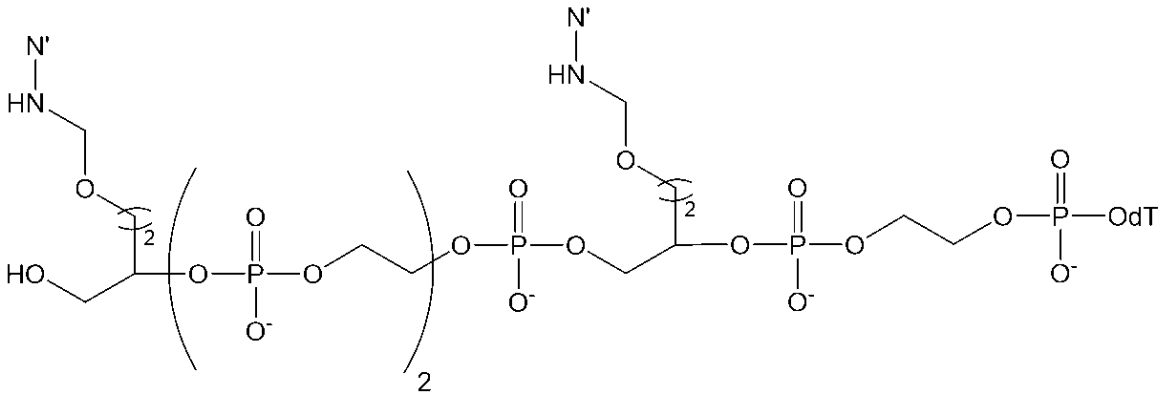


を有し、または
Ｄ’’は、以下の構造：
【化３０】



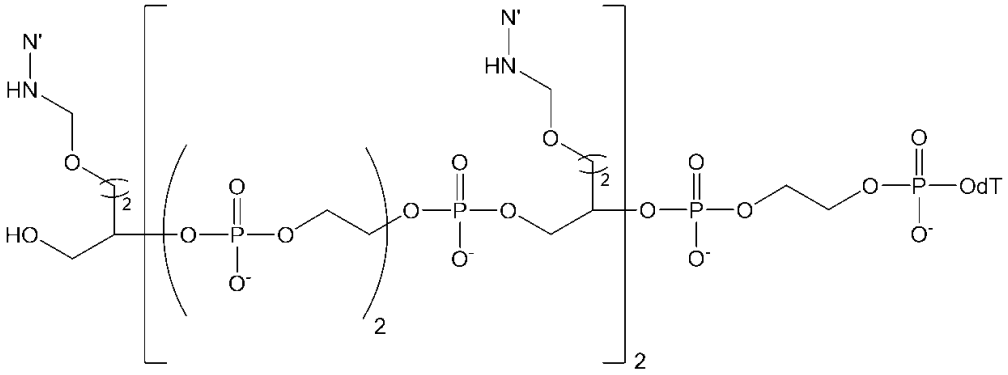
を有する）
の１つを有する、請求項１に記載の化合物。
【請求項１３】
　単一連結基により抗体に共有結合している請求項１に記載の化合物を含む複数のコンジュゲートを含む組成物であって、
（Ａ）複数のコンジュゲートが少なくとも９０％の構造均質性を有するか、
（Ｂ）複数のコンジュゲートが、少なくとも９５％の構造均質性を有するか、または
（Ｃ）複数のコンジュゲートが、９９％を超える構造均質性を有し、
　ここで構造均質性は、化合物が同じ構造を有することを意味する、
組成物。

【請求項１４】
以下の構造：
【化３１】

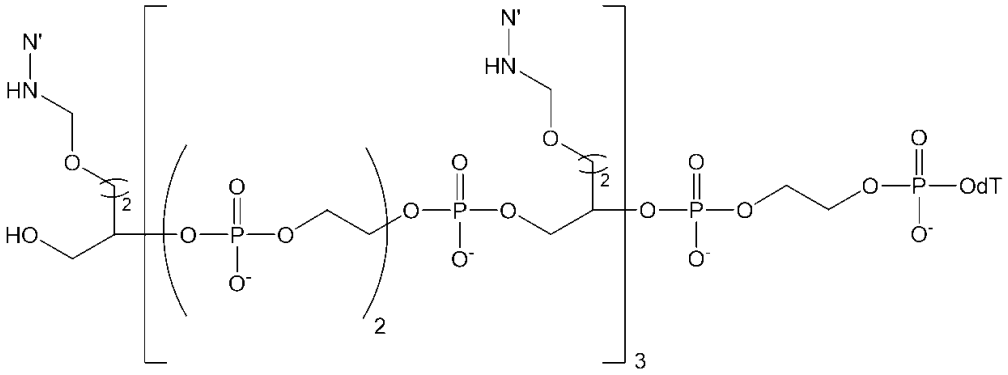


;

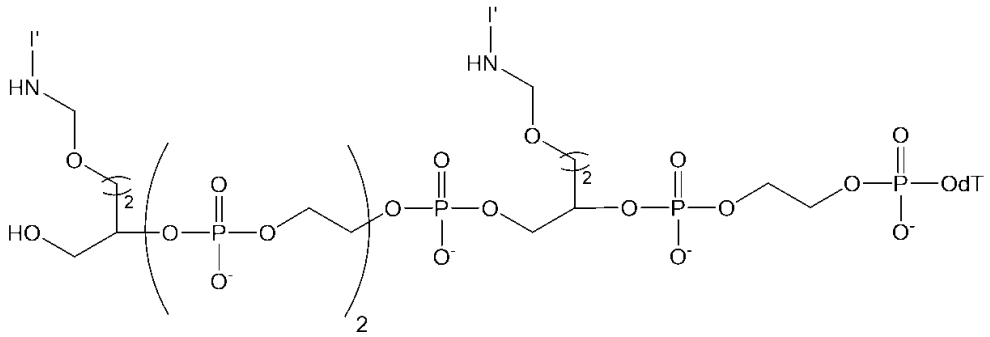
【化３２】



;

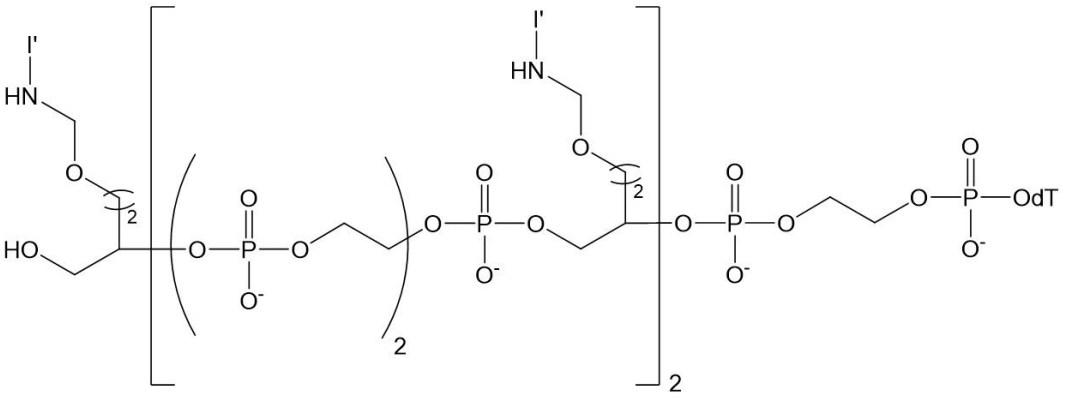


;

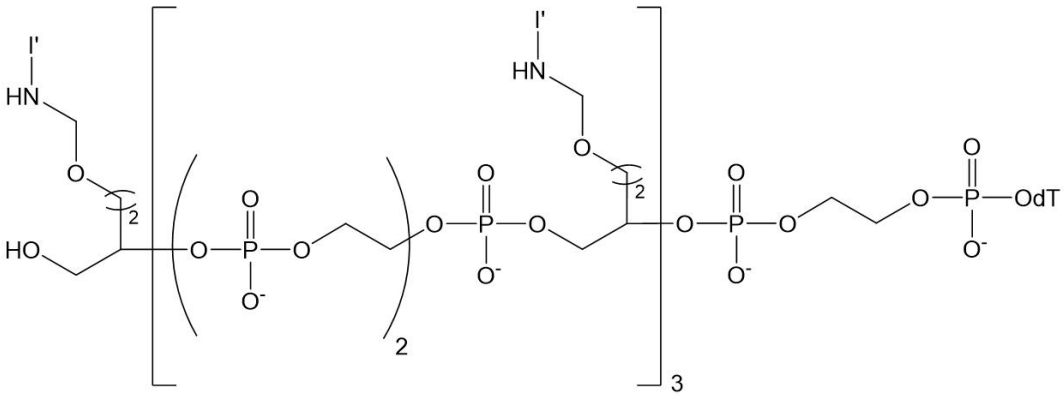


;

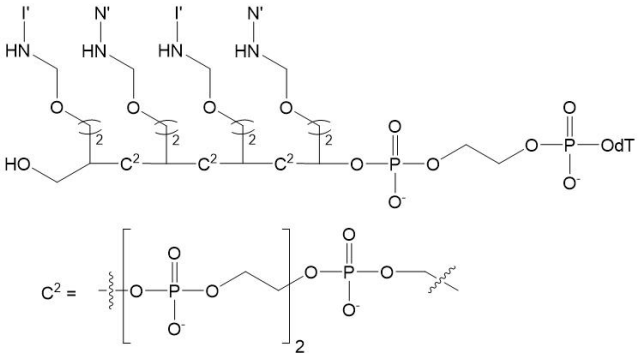
【化３３】



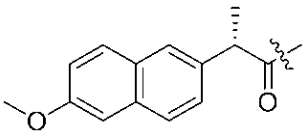
;



または

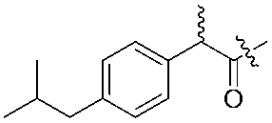


（式中、
Ｎ’は以下の構造：
【化３４】



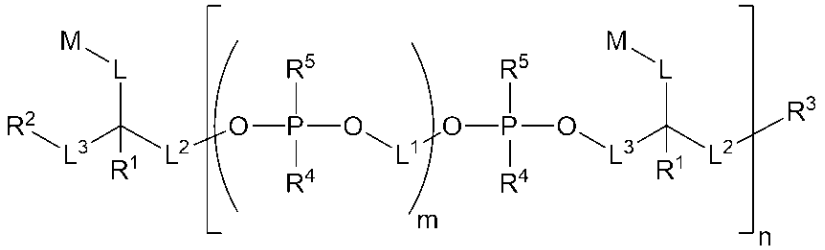
を有し、および

Ｉ’は、以下の構造：
【化３５】



を有する）
の１つを有する、化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明の実施形態は、生物学的に活性なポリマー化合物、ならびにその調製方法および様々な治療方法における使用方法を一般に対象とする。
【背景技術】
【０００２】
関連技術の説明
標的化薬物コンジュゲートは、例えば化学療法とは異なり、罹患細胞しか標的とせず、かつ健常な細胞を害さないよう意図されている。通常、コンジュゲートは、生物学的に活性なペイロードまたは薬物に連結されている標的指向性分子から構成される。コンジュゲートは、固有の標的能力と生物学的に活性な薬物の治療有効性とを組み合わせることにより、意図する標的だけに薬物を送達し、潜在的な副作用を最小化することができる。
抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、がん処置に特に関心がもたれる標的化薬物コンジュゲートのクラスの１つである。ＡＤＣは、モノクローナル抗体の標的指向性特徴と、細胞毒性剤のがん死滅能とを組み合わせて、他の化学療法剤よりもいくつかの利点を有する治療を実現する。しかし、ＡＤＣ構築の複雑さ、具体的には、抗体と薬物との間の化学リンカーに関わる難題により、新規かつ有効な治療剤の開発はかなり困難である。最初のＡＤＣは、２００１年に承認されたが、次のＡＤＣが承認されるまでに、ほとんど１０年間が費やされた。現時点において、Ａｄｃｅｔｒｉｓ（登録商標）およびＫａｄｃｙｌａ（登録商標）しか、世界中で市販されていない（Ｚｅｖａｌｉｎ（登録商標）は、中国でしか承認されてない）。先駆者のＰｆｉｚｅｒ／Ｗｙｅｔｈは、比較臨床試験の間に安全性問題が観察された後の２０１０年にＭｙｌｏｔａｒｇ（登録商標）を取り消した。
したがって、大きな治療指数を有する強力な標的薬物コンジュゲートが当分野において必要とされている。理想的には、このような薬物コンジュゲートは、健常な組織と罹患組織（例えば、腫瘍細胞）との間の微妙な区別を実現すべきである。本発明は、この必要性に応え、さらなる関連する利点を実現する。
【発明の概要】
【０００３】
手短に述べると、本発明の実施形態は、腫瘍細胞などの標的への選択的送達を可能にする蛍光色素および／または着色色素を含んでもよい、標的化薬物コンジュゲートとして有用な化合物、ならびにその調製のための試薬を一般に対象とする。このような分子を調製する方法、およびそれを必要とする患者に治療処置を提供するための該分子の使用方法も記載されている。
現在開示されている化合物の実施形態は、リンカー（「Ｌ」）によって共有結合により連結されている、１つまたは複数の生物学的に活性な部分を含む。有利には、本発明の実施形態は、ポリマー合成の間に組み込まれ得るか、または合成後に結合され得る化合物を提供する。さらに、本明細書に記載されている実施形態は、同一化合物内の複数の生物学的に活性な部分の取り込み、および標的指向性部分の任意の含有を可能にする。
一実施形態では、以下の構造（Ｉ）を有する化合物：
【０００４】

【化１】



(I)

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

別の実施形態では、それを必要とする対象に、治療有効量の構造（Ｉ）の化合物または構造（Ｉ）の化合物を含む組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、Ｍはそれぞれ、独立して、疾患を処置するのに有効な生物活性部分を含む、方法が提供される。

本発明のこれらの態様および他の態様が、以下の詳細説明を参照すると明白になろう。

【発明を実施するための形態】

【０００５】

以下の記載において、ある種の具体的な詳細は、本発明の様々な実施形態の完全な理解をもたらすために記載されている。しかし、当業者は、これらの詳細なしに本発明が行われ得ることを理解しているであろう。

文脈上異なる解釈を要する場合を除き、本明細書および特許請求の範囲の全体を通して、語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、ならびに「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」および「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などのその変化形は、オープンな包括的な意味で、すなわち、「以下に限定されないが、含む」として解釈されるべきである。

【０００６】

本明細書全体を参照して、「一実施形態」または「実施形態」という場合、これらの実施形態に関連して記載されている、特定の特徴、構造または性質が、本発明の少なくとも１つの実施形態に含まれていることを意味する。したがって、本明細書の全体にわたる様々な位置における、「一実施形態では」または「実施形態では」という言い回しの出現は、すべてが、同じ実施形態を必ずしも指すわけではない。さらに、具体的な特徴、構造または性質は、１つまたは複数の実施形態における、任意の好適な方法において組み合わされてもよい。

「アミノ」とは、$-NH_2$基を指す。

「カルボキシ」とは、$-CO_2H$基を指す。

「シアノ」とは、－ＣＮ基を指す。

「ホルミル」」とは、－Ｃ（＝Ｏ）Ｈ基を指す。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」とは、－ＯＨ基を指す。

「イミノ」とは、＝ＮＨ基を指す。

「ニトロ」とは、$-NO_2$基を指す。

「オキソ」とは、＝Ｏ置換基を指す。

「スルフヒドリル」とは、－ＳＨ基を指す。

「チオキソ」とは、＝Ｓ基を指す。

【０００７】

「アルキル」とは、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子（C_1-C_{12}アルキル），１～８個の炭素原子（C_1-C_8アルキル）または１～６個の炭素原子（C_1-C_6アルキル）を有する、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖状または分岐状の炭化水素鎖の基

であって、単結合によって分子の残りに結合している炭化水素鎖の基、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなどを指す。本明細書中において特に具体的に明記しない限り、アルキル基は、置換されていてもよい。

【０００８】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、不飽和を含まず、１～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレン、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレン、プロピニレン、ｎ－ブチニレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、かつ単結合を介してラジカル基に結合している。分子の残りおよびラジカル基へのアルキレン鎖の結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２つの炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキレンは、置換されていてもよい。

【０００９】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」とは、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含み、２～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどを指す。アルケニレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に結合している。アルケニレン鎖の、分子の残りおよびラジカル基への結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルケニレンは置換されていてもよい。

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」とは、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、炭素および水素のみからなる、分子の残りをラジカル基に連結する、二価の直鎖状または分岐状炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレンなどを指す。アルキニレン鎖は、単結合を介して分子の残りに、および二重結合または単結合を介してラジカル基に結合している。アルキニレン鎖の、分子の残りおよびラジカル基への結合点は、この鎖内の１個の炭素または任意の２個の炭素を介することができる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキニレンは、置換されていてもよい。

【００１０】

「アルキルエーテル」とは、少なくとも１つの炭素－炭素結合が、炭素－酸素結合により置き換えられている、上で定義されている任意のアルキル基を指す。炭素－酸素結合は、末端（アルコキシ基中として）に存在していてもよく、または炭素－酸素結合は内部（すなわち、Ｃ－Ｏ－Ｃ）に存在していてもよい。アルキルエーテルは、少なくとも１つの炭素－酸素結合を含むが、１つ超で含むことがある。例えば、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、アルキルエーテルの意味に含まれている。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、一部の実施形態では、アルキルエーテルは、アルコールまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cにより置換されており、R_a、R_bおよびR_cはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

「アルコキシ」とは、式－ＯR_aの基を指し、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したアルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルコキシ基は、置換されていてもよい。

【００１１】

「アルコキシアルキルエーテル」とは、式－Ｏ$R_a R_b$の基を指し、R_aは、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したアルキレン基であり、Ｒｂは、本明細書で定義されているアルキルエーテル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、アルコキシアルキルエーテル基は、置換されていてもよく、例えば、アルコールまたは－ＯＰ（

＝Ｒａ）（Ｒｂ）Ｒｃにより置換されていてもよく、Ｒａ、ＲｂおよびＲｃはそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。

【００１２】

「ヘテロアルキル」とは、アルキル基内、またはアルキル基の末端において、少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、Ｓｉ、Ｎ、Ｏ、ＰまたはＳ）を含む、上で定義したアルキル基を指す。一部の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキル基内に存在する（すなわち、ヘテロアルキルは、少なくとも１つの炭素－［ヘテロ原子］$_x$－炭素結合を含み、ｘは、１、２または３である）。他の実施形態では、ヘテロ原子は、アルキル基の末端に存在し、したがって、該アルキル基を分子の残りに結合させる働きをし（例えば、Ｍ１－Ｈ－Ａ）、Ｍ１は、分子の一部であり、Ｈは、ヘテロ原子であり、Ａは、アルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルキル基は、置換されていてもよい。例示的なヘテロアルキル基には、ホスホジエステル結合などのリン－酸素結合を含んでもよい、エチレンオキシド（例えば、ポリエチレンオキシド）が含まれる。

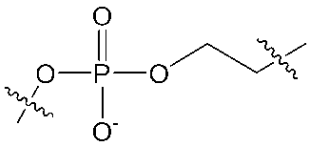
「ヘテロアルコキシ」とは、式－ＯＲ$_a$の基を指し、Ｒ$_a$は、１～１２個の炭素原子を含有する、上で定義したヘテロアルキル基である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアルコキシ基は、置換されていてもよい。

【００１３】

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

【００１４】

【化２】



"Ｃリンカー"

ヘテロアルキレンリンカーの様々な実施形態には、上記のＣ－リンカーの多量体が含まれる。

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

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

【００１５】

「ヘテロ原子リンカー」に関連する「ヘテロ原子」とは、１個または複数のヘテロ原子からなる、リンカー基を指す。例示的なヘテロ原子リンカーには、Ｓｉ、Ｏ、Ｎ、ＰおよびＳからなる群から選択される単一原子、および複数のヘテロ原子、例えば、式－Ｐ（Ｏ$^-$）（＝Ｏ）Ｏ－または－ＯＰ（Ｏ$^-$）（＝Ｏ）Ｏ－および多量体、ならびにそれらの組合せを有するリンカーが含まれる。

「ホスフェート」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（Ｒ$_a$）Ｒ$_b$基（Ｒ$_a$は、ＯＨ、Ｏ$^-$またはＯＲ$_c$であり、Ｒ$_b$は、ＯＨ、Ｏ$^-$、ＯＲ$_c$である）、チオホスフェート基またはさらなるホスフェー

ト基（R_cは、対イオン（例えば、Na^+など）である）を指す。

【００１６】

「ホスホアルキル」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（R_a）R_b基を指し、R_aは、ＯＨ、O^-またはOR_cであり、R_bは、－Ｏアルキルであり、R_cは、対イオン（例えば、Na^+など）である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ホスホアルキル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、ホスホアルキル基中の－Ｏアルキル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルのうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

【００１７】

「ホスホアルキルエーテル」とは、－ＯＰ（＝Ｏ）（R_a）R_b基を指し、R_aは、ＯＨ、O^-またはOR_cであり、R_bは、－Ｏアルキルエーテルであり、R_cは、対イオン（例えば、Na^+など）である。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ホスホアルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、ホスホアルキルエーテル基中の－Ｏアルキルエーテル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルのうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

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

【００１８】

「チオホスホアルキル」とは、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c基を指し、R_aは、ＯまたはＳであり、R_bは、ＯＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、R_cは、－Ｏアルキルであり、R_dは、対イオン（例えば、Na^+など）であり、ただし、ｉ）R_aはＳであり、ｉｉ）R_bは、S^-またはSR_dであり、またはｉｉｉ）R_aはＳであり、R_bは、S^-またはSR_dであることを条件とする。本明細書において特に具体的に明記しない限り、チオホスホアルキル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、チオホスホアルキル基中の－Ｏアルキル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルのうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

【００１９】

「チオホスホアルキルエーテル」とは、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_c基を指し、R_aは、ＯまたはＳであり、R_bは、ＯＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、R_cは、－Ｏアルキルエーテルであり、R_dは、対イオン（例えば、Na^+など）であり、ただし、ｉ）R_aは、Ｓであり、ｉｉ）R_bは、S^-またはSR_dであり、またはｉｉｉ）R_aは、Ｓであり、R_bは、S^-またはSR_dであることを条件とする。本明細書において特に具体的に明記しない限り、チオホスホアルキルエーテル基は、置換されていてもよい。例えば、ある種の実施形態では、チオホスホアルキル基中の－Ｏアルキルエーテル部分は、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルのうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

【００２０】

「炭素環式」とは、３～１８個の炭素原子を含む、安定な３～１８員の芳香族環または非芳香族環を指す。本明細書において特に具体的に明記しない限り、炭素環式環は、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系とすることができ、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、部分飽和または完全飽和であってもよい。非芳香族カ

ルボシクリルラジカルには、シクロアルキルが含まれる一方、芳香族カルボシクリルラジカルには、アリールが含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、炭素環式基は、置換されていてもよい。

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

【００２１】

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

【００２２】

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

【００２３】

「ヘテロアリール」とは、１～１３個の炭素原子、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子、および少なくとも１つの芳香族環を含む、５～１４員の環系を指す。本発明のある種の実施形態の目的のため、ヘテロアリールラジカルは、単環式環系、二環式環系、三環式環系または四環式環系であってもよく、これらは、縮合環系または架橋環系を含んでもよく、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子、炭素原子または硫黄原子は、酸化されていてもよく、窒素原子は、四級化されていてもよい。例には、以下に限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル

、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、プリルイミジノニル、ピリダジニル、ピロリル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４－オニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が含まれる。本明細書において特に具体的に明記しない限り、ヘテロアリール基は、置換されていてもよい。

【００２４】

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

【００２５】

本明細書に使用されている用語「置換されている」は、上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレン、アルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、ホスホアルキル、ホスホアルキルエーテル、チオホスホアルキル、チオホスホアルキルエーテル、炭素環式、シクロアルキル、アリール、複素環式および／またはヘテロアリール）のいずれかを意味し、少なくとも１個の水素原子（例えば、１個、２個、３個またはすべての水素原子）が、以下に限定されないが：Ｆ、Ｃｌ、ＢｒおよびＩなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基およびエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基およびスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、Ｎ－オキシド、イミドおよびエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基およびトリアリールシリル基などの基中のケイ素原子；および様々な他の基中の他のヘテロ原子などの非水素原子への結合によって置き換えられている。「置換されている」はまた、１個または複数の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシルおよびエステル基中の酸素、およびイミン、オキシム、ヒドラゾンおよびニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子への高次結合（例えば、二重結合または三重結合）によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。例えば、「置換されている」には、１個または複数の水素原子が、$-NR_gR_h$、$-NR_gC(=O)R_h$、$-NR_gC(=O)NR_gR_h$、$-NR_gC(=O)OR_h$、$-NR_gSO_2R_h$、$-OC(=O)NR_gR_h$、$-OR_g$、$-SR_g$、$-SOR_g$、$-SO_2R_g$、$-OSO_2R_g$、$-SO_2OR_g$、$=NSO_2R_g$および$-SO_2NR_gR_h$によって置き換えられている上記の基のいずれかが含まれる。「置換されている」はまた、１個または複数の水素原子が、$-C(=O)R_g$

、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$_g$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$_g$Ｒ$_h$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｒ$_g$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＮＲ$_g$Ｒ$_h$によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。上述において、Ｒ$_g$およびＲ$_h$は、同一であるかまたは異なっており、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキルである。「置換されている」は、１個または複数の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキル基への結合によって置き換えられている、上記の基のいずれかをさらに意味する。一部の実施形態では、任意選択の置換基は、－ＯＰ（＝Ｒ$_a$）（Ｒ$_b$）Ｒ$_c$であり、Ｒ$_a$、Ｒ$_b$およびＲ$_c$はそれぞれ、構造（Ｉ）の化合物に関して定義されている通りである。さらに、上述の置換基のいずれかはまた、上述の置換基のうちの１つまたは複数により置換されていてもよい。

【００２６】

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

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

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

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

【００２７】

用語「生体分子」とは、核酸、炭水化物、アミノ酸、ポリペプチド、グリコタンパク質、ホルモン、アプタマーおよびそれらの混合物を含めた、様々な生体物質のいずれかを指す。より詳細には、用語は、非限定的に、ＲＮＡ、ＤＮＡ、オリゴヌクレオチド、修飾または誘導化ヌクレオチド、酵素、受容体、プリオン、受容体リガンド（ホルモンを含む）、抗体、抗原および毒素、ならびに細菌、ウイルス、血液細胞および組織細胞を含むことが意図されている。本発明の目視により検出可能な生体分子（例えば、構造（Ｉ）の化合物に連結した生体分子を有する構造（Ｉ）の化合物）は、本明細書にさらに記載されている通り、生体分子上のアミノ、ヒドロキシ、カルボキシルまたはスルフヒドリル基などの任意の利用可能な原子または官能基を介して、生体分子の化合物への結合を可能にする反応性基を有する上記の化合物に生体分子を接触させることによって調製される。

【００２８】

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

ランなどを含む。

【００２９】

用語「目視可能な」および「目視により検出可能な」は、本明細書において、事前の照射、または化学的活性化もしくは酵素的活性化なしに、目視検査によって観察可能な物質を指すために使用される。このような目視により検出可能な物質は、約３００～約９００ｎｍの範囲のスペクトル領域の光を吸収して、発光する。好ましくは、このような物質は、強く色を呈し、好ましくは、少なくとも約４０，０００$M^{-1}cm^{-1}$、より好ましくは少なくとも約５０，０００$M^{-1}cm^{-1}$、さらにより好ましくは少なくとも約６０，０００$M^{-1}cm^{-1}$、さらにより好ましくは少なくとも約７０，０００$M^{-1}cm^{-1}$、および最も好ましくは少なくとも約８０，０００$M^{-1}cm^{-1}$のモル吸光係数を有する。本開示の化合物の実施形態は、裸眼による観察によって検出され得るか、または非限定的に、吸収スペクトル光度計、透過型光学顕微鏡、デジタルカメラおよびスキャナを含めた光学に基づく検出デバイスを活用して検出され得る。目視により検出可能な物質は、可視スペクトルの光を発光および／または吸収するものに限定されない。紫外線（ＵＶ）領域（約１０ｎｍ～約４００ｎｍ）、赤外（ＩＲ）領域（約７００ｎｍ～約１ｍｍ）の光を発光および／または吸収する物質、ならびに電磁スペクトルの他の領域において発光および／または吸収する物質が、「目視により検出可能な」物質の範囲内にやはり含まれる。

【００３０】

本発明の実施形態の目的のため、用語「光安定性可視色素」とは、本明細書の上で定義されている通り、目視により検出可能であり、かつ光への曝露時に有意に改変または分解されない化学部分を指す。好ましくは、光安定性可視色素は、少なくとも１時間の光への曝露後に、有意な脱色または分解を示さない。より好ましくは、可視色素は、少なくとも１２時間、さらにより好ましくは少なくとも２４時間、さらにより好ましくは少なくとも１週間、最も好ましくは少なくとも１か月間、光への曝露後に安定である。本発明の化合物および方法に使用するのに好適な光安定性可視色素の非限定例は、アゾ色素、チオインジゴ色素、キナクリドン顔料、ジオキサジン、フタロシアニン、ペリノン、ジケトピロロピロール、キノフタロンおよびトルアリカルボニウム（ｔｒｕａｒｙｃａｒｂｏｎｉｕｍ）を含む。

【００３１】

本明細書で使用する場合、用語「ペリレン誘導体」は、目視により検出可能な任意の置換ペリレンを含むことが意図されている。しかし、この用語は、ペリレンをそれ自体含むことを意図するものではない。用語「アントラセン誘導体」、「ナフタレン誘導体」、および「ピレン誘導体」が、同様に使用される。一部の好ましい実施形態では、誘導体（例えば、ペリレン、ピレン、アントラセンまたはナフタレン誘導体）は、イミド、ビス－イミドまたはペリレンのヒドラザムイミド（ｈｙｄｒａｚａｍｉｍｉｄｅ）誘導体、アントラセン、ナフタレンまたはピレンである。

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

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

【００３２】

「標的指向性部分」とは、腫瘍細胞抗原などの特定の標的に選択的に結合するか、またはこれと会合する部分である。「選択的に」結合するまたは会合するとは、標的指向性部分が、他の標的に比べて所望の標的と優先的に会合する、またはこれに結合することを意味する。一部の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、この化合物を腫瘍細胞抗原（すなわち、標的指向性部分の標的）に選択的に結合または会合させる目的

のための標的指向性部分への連結基を含み、こうして、腫瘍細胞への生物活性部分の送達が可能になる。例示的な標的指向性部分は、以下に限定されないが、抗体、抗原、核酸配列、酵素、タンパク質、細胞表面受容体アンタゴニストなどを含む。一部の実施形態では、標的指向性部分は、細胞表面または細胞中の標的特徴、例えば細胞膜表面または他の細胞構造表面の標的特徴に選択的に結合または会合する、抗体などの部分であり、こうして目的の細胞またはその内部に生物活性部分を送達することが可能となる。所望の生物学的標的に選択的に結合または会合する低分子は、ある種の実施形態における標的指向性部分としても企図される。当業者は、様々な実施形態において有用な他の生物学的標的、および対応する標的指向性部分を理解しているであろう。

【００３３】

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

【００３４】

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

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

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

【００３５】

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

「塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。

【００３６】

「酸付加塩」とは、以下に限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸、および以下に限定されないが、酢酸、２，２－ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、４－アセトアミド安息香酸、シヨウノウ酸、カンファー－１０－スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－二スルホン酸、エタンスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、粘膜酸、ゲンチジン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、２－オキソ－グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マ

ンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン－１，５－二スルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、４－アミノサルチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などの有機酸と共に形成される塩を指す。

【００３７】

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

【００３８】

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

【００３９】

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

【００４０】

「立体異性体」とは、同じ結合によって結合された同一原子から構成されているが、異

なる三次元構造を有している化合物であって、相互変換することができない化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体およびそれらの混合物を企図しており、「鏡像異性体」を含み、これは、それらの分子が互いに重なり合わない鏡像となる２つの立体異性体を指す。

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

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

【００４１】

上記の通り、本発明の一実施形態では、生物学的に活性な部分と標的指向性部分との間の共有結合性リンカーとして有用な化合物が提供される。他の実施形態では、１つまたは複数の生物学的に活性な部分を含む化合物の調製のための合成中間体として有用な化合物が提供される。一般用語では、本発明の実施形態は、生物学的に活性な部分側鎖を有するポリマーを対象としている。生物学的に活性な部分は、化合物が投与されるｐＨにおいて、親水性部分を含んでもよい、ホスホアルキルまたは他の連結基を有するリンカーによって連結されている。理論によって拘束されることを望むものではないが、リンカーの長さおよび特定の性質（例えば、親水性、電荷など）は、所望の標的に薬物が放出されるまで、生物活性を保護または保留する一助になると考えられる。別の態様では、リンカーは、所望の標的における生物学的に活性な部分の蓄積を増大するように作用する、生物学的に活性な部分と標的指向性部分との間の連結をもたらす。すなわち、生物活性は、もっぱら、所期の標的において蓄積するために生物活性に効力があるか、または生物活性が増大するのであり、これは、治療の潜在的な副作用（例えば、細胞毒性）を最小化する。

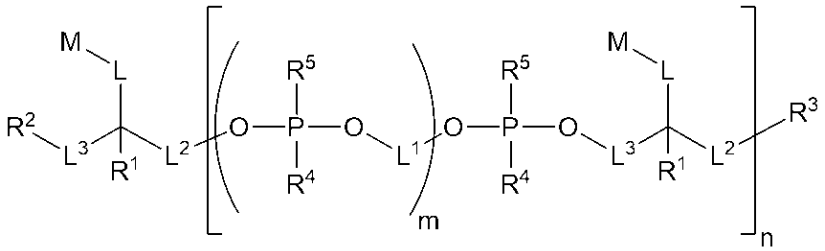
【００４２】

例えば、リンカーは、負電荷が望ましい場合、カルボキシレート、ホスフェートおよび／またはチオホスフェートの部分を含んでもよい。正電荷が望ましい場合、一級もしくは四級アミン基、および／または正電荷を保持することが可能な他の基を含有する連結基が使用されてもよい。「電荷を帯びた部分」とは、この部分が、あるｐＨにおいて、例えば、化合物またはコンジュゲートが投与されるｐＨにおいて電荷を帯びているが、「電荷を帯びた部分」が、すべてのｐＨにおいて電荷を帯びていることが必要なわけではないことが理解される。

したがって、一実施形態では、以下の構造（Ｉ）を有する化合物：

【００４３】

【化３】



(I)

またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体（式中、

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

Ｌは、生理的に開裂可能なリンカーであり、

Ｌ^{1}は、出現毎に独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンリンカーであり、

Ｌ^{2}およびＬ^{3}は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

Ｒ^{1}は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、それぞれ独立して、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニルおよびアルキルオキシカルボニルは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルもしくはチオホスホアルキルエーテル、またはそれらの組合せにより置換されていてもよく、

Ｒ^{4}は、出現毎に独立して、ＯＨ、ＳＨ、Ｏ$^{-}$、Ｓ$^{-}$、ＯＲ$_{d}$またはＳＲ$_{d}$であり、

Ｒ^{5}は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、

Ｒ^{d}は、陽イオンであり、

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

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

ｍは、出現毎に独立して、０以上の整数であり、ただし、出現するｍの少なくとも１つは、３以上の整数であることを条件とし、

ｎは、１以上の整数である）

を提供する。

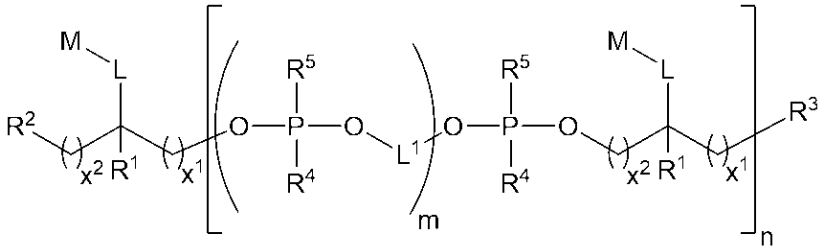
【００４４】

構造（Ｉ）の化合物中の様々なリンカーおよび置換基（例えば、Ｍ、Ｑ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｌ、Ｌ^{1}、Ｌ^{2}、Ｌ^{3}およびＬ’）は、さらにもう１つの置換基により置換されていてもよい。例えば、一部の実施形態では、任意選択の置換基は、構造（Ｉ）の化合物の水溶解度、透過性、保持または他の特性を最適化するために選択される。ある種の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物中のアルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニルまたはアルコキシカルボニルはそれぞれ、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、スルフヒドリル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルおよびチオホスホアルキルエーテルからなる群から選択される、さらに１つの置換基により置換されていてもよい。ある種の実施形態では、任意選択の置換基は、－ＯＰ（＝Ｒ$_{a}$）（Ｒ$_{b}$）Ｒ$_{c}$であり、Ｒ$_{a}$は、ＯまたはＳであり、Ｒ$_{b}$は、ＯＨ、ＳＨ、Ｏ$^{-}$、Ｓ$^{-}$、ＯＲ$_{d}$またはＳＲ$_{d}$であり、Ｒ$_{c}$は、ＯＨ、ＳＨ、Ｏ$^{-}$、Ｓ$^{-}$、ＯＲ$_{d}$、ＳＲ$_{d}$、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアルコキシ、アルキルエーテル、アルコキシアルキルエーテル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルまたはチオホスホアルキルエーテルであり、Ｒ$_{d}$は、対イオンである。ある種の実施形態では、置換基は、細胞浸透度または組織浸透度が増大するように選択される。関連する実施形態では、置換基は、細胞保持または組織保持を増大させるよう選択される。

【００４５】

ある種の実施形態では、本化合物は、以下の構造（ＩＡ）：

【化４】



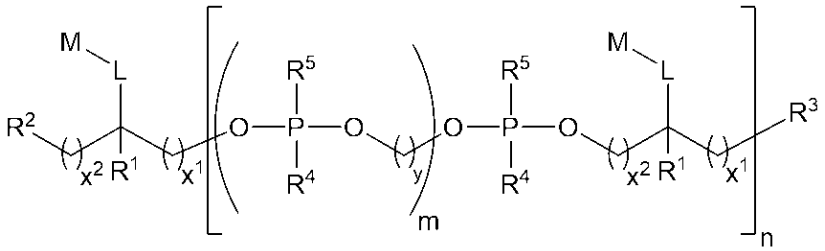
(IA)

（式中、ｘ^{1}およびｘ^{2}は、出現毎に独立して、０～６の整数である）を有する。ある種の関連する実施形態では、Ｌ^{1}は、出現毎に独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレンまたはＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニレンである。

【００４６】

一部の実施形態では、本化合物は、以下の構造（ＩＢ）：

【化５】



(IB)

（式中、

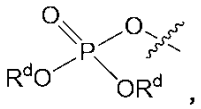
ｘ^{1}およびｘ^{2}は、出現毎に独立して、０～６の整数であり、

ｙは、１～６の整数である）を有する。それらの実施形態の一部では、ｙは２である。一部の実施形態では、ｘ^{1}およびｘ^{2}は、出現毎に、それぞれ１である。一部の他の実施形態では、出現毎に、ｘ^{1}は０であり、ｘ^{2}は１である。

【００４７】

一部の実施形態では、Ｒ^{4}は、出現毎に独立して、ＯＨ、Ｏ$^{-}$またはＯＲ$_{d}$である。「ＯＲ$_{d}$」および「ＳＲ$_{d}$」は、陽イオンと結合したＯ$^{-}$およびＳ$^{-}$を指すことが意図されていることが理解される。例えば、ホスフェート基の二ナトリウム塩は、以下：

【化６】



，

（式中、Ｒ^{d}は、ナトリウム（Ｎａ$^{+}$）である）

として表すことができる。

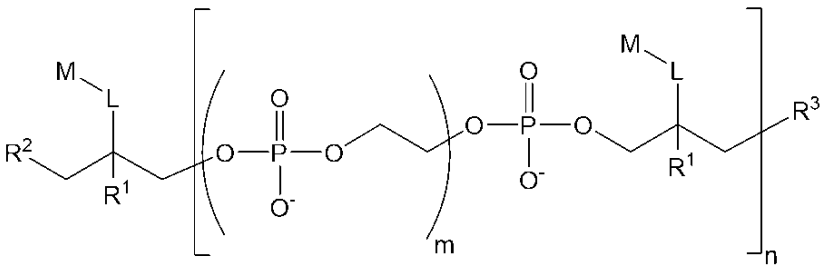
【００４８】

一部の実施形態では、Ｒ^{5}は、出現毎に、オキソである。

【００４９】

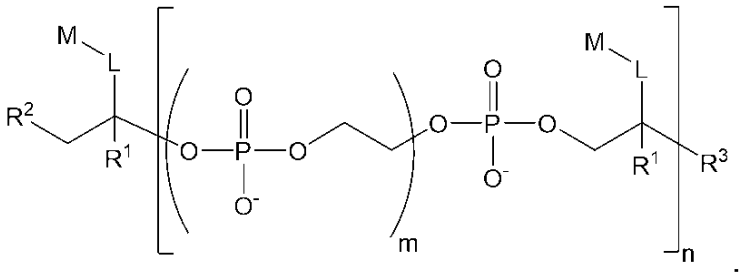
一部のさらなる具体的な実施形態では、本化合物は、以下の構造（ＩＢ’）または（ＩＢ”）：

【化７】



または

(IB’)



(IB’’)

のうちの１つを有する。

【００５０】

ある種の実施形態では、R^1は、Ｈである。

一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、生物活性部分を含む。他の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分を含む。

【００５１】

一部の実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである。より具体的な実施形態では、R^2またはR^3の一方はＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R^2またはR^3のもう一方は、Ｑ、またはＱへの共有結合を含むリンカーである。

ある種の実施形態では、R^2またはR^3の１つは、Ｌ’であり、Ｌ’は、固体支持体への共有結合を含むリンカーである。そのような実施形態の一部では、固体支持体は、ポリマー製ビーズまたは非ポリマー製ビーズである。

ある種の他の実施形態では、R^2またはR^3の１つは、Ｌ’であり、Ｌ’は、標的指向性部分、または標的指向性部分へのリンカーである。それらの実施形態の一部では、Ｌ’は、標的指向性部分へのリンカーであり、このリンカーは、ヘテロアルキレンリンカーを含む。

【００５２】

リンカーＬは、化合物の残りへのＭ部分の結合点として使用され得る。例えば、一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物への合成前駆体が調製され、Ｍ部分は、任意の数の、当分野において公知の容易に利用可能な方法、例えば、「クリックケミストリー」と称される方法を使用して合成前駆体に結合される。この目的の場合、迅速かつ実質的に不可逆な反応のいずれかを使用して、構造（Ｉ）の化合物を形成するための合成前駆体にＭを結合することができる。例示的な反応には、アジドとアルキンとのトリアゾールを形成する銅触媒反応（Ｈｕｉｓｇｅｎ　１，３－双極子付加環化）、ジエンと求ジエンとの反応（Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ）、歪みにより促進されるアルキン－ニトロン環化付加、歪アルケンとアジド、テトラジンまたはテトラゾールとの反応、アルケンとアジドの［３＋２］環化付加、アルケンとテトラジンの逆需要Ｄｉｅｌｓ－Ａｌｄｅｒ、アルケンとテトラゾールの光反応、および求電子性原子への求核攻撃による脱離基の置換などの様々な置換反応が含まれる。例示的な置換反応は、活性化エステル（例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステル）、イソシアネート、イソチオシアネートなどとのアミンの反応を含む。

一部の実施形態では、Ｌを形成する反応は、水性環境で行われてもよい。

【００５３】

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

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

【００５４】

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

一部の実施形態は、適切な条件（例えば、生理的条件）下で、開裂可能なＬを提供する。したがって、一部の実施形態では、Ｌは、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、ヒドラゾン、ホスホトリエステル、ジエステル、β－グルクロニド、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトンもしくはオキソ、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含む。

【００５５】

一部の実施形態では、Ｌは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、パラメトキシベンジル、ジアルキルまたはジアリールジアルコキシシラン、オルトエステル、アセタール、β－チオプロピオネート、ケタール、ホスホロアミデート、ヒドラゾン、ビニルエーテル、イミン、アコニチル、トリチル、ポリケタール、ビスアリールヒドラゾン、ジアゾベンゼン、ビビナールジオール、ピロリン酸ジエステルまたはバリン　シトルリンを含む。

ある種の実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、６～８の範囲のｐＨにおいて、開裂可能なリンカーである。例えば、一部の実施形態では、Ｌは、ｐＨ６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、８．０、８．１または８．０において、開裂可能なリンカーである。

【００５６】

ある種の実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、２０℃～４０℃、２５℃～３５℃、３０℃～３５℃、３０℃～３７℃、３５℃～３７℃、３５℃～４０℃、３２℃～３８℃の範囲の温度において、開裂可能なリンカーである。ある種の実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、約２０℃、約２１℃、約２２℃、約２３℃、約２４℃、約２５℃、約２６℃、約２７℃、約２８℃、約２９℃、約３０℃、約３１℃、約３２℃、約３３℃、約３４℃、約３５℃、約３６℃、約３７℃、約３８℃、約３９℃または約４０℃の温度において開

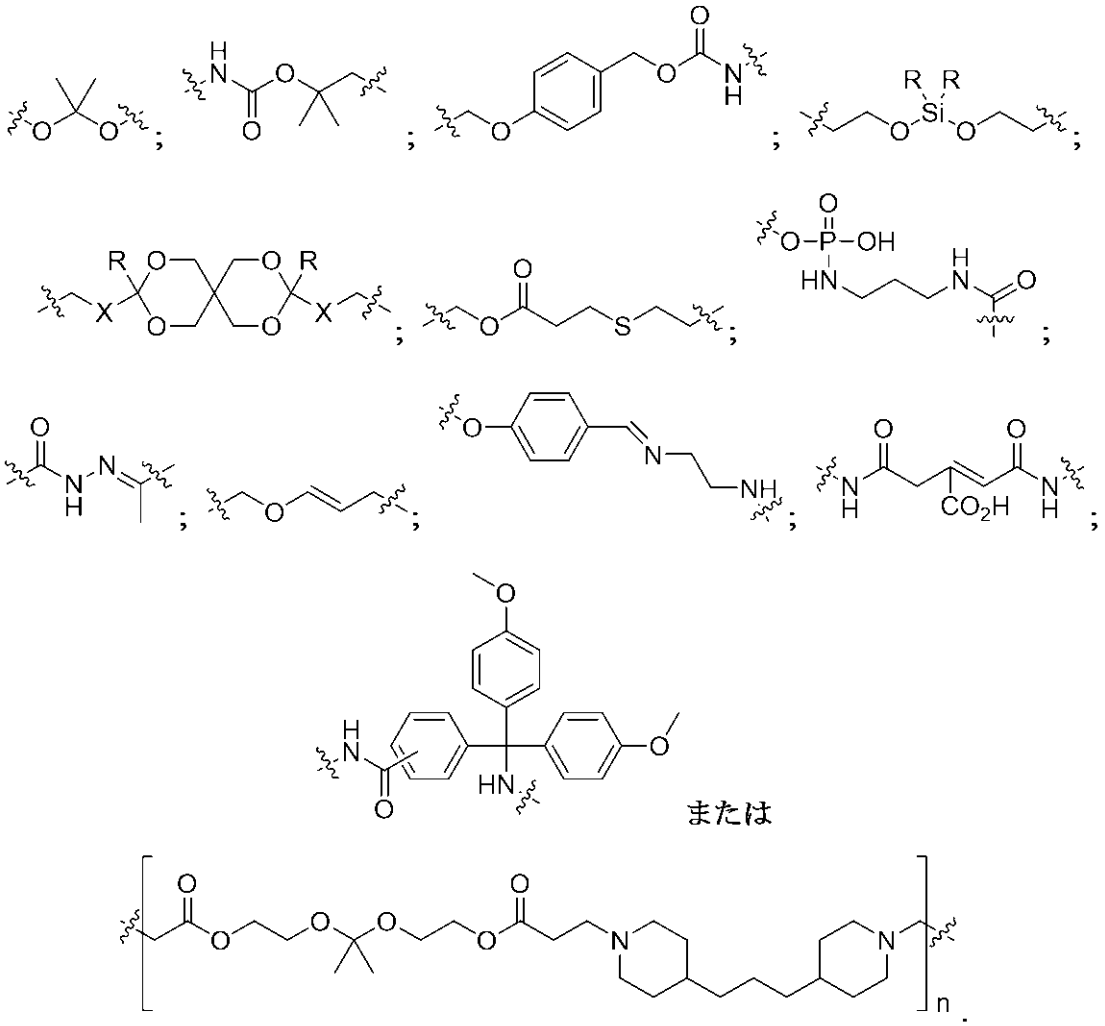
裂可能なリンカーである。

ある種の実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、酵素によって開裂可能なリンカーである。例えば、一部の実施形態では、酵素は、ヒドロラーゼ、オキシドレダクターゼまたはリアーゼである。ある種の実施形態では、酵素は、ＥＣ４．１（例えば、ＥＣ４．１．１、ＥＣ４．１．２、ＥＣ４．１．３またはＥＣ４．１．９９）、ＥＣ４．２、ＥＣ４．３、ＥＣ４．４、ＥＣ４．５、ＥＣ４．６またはＥＣ４．９９酵素である。

【００５７】

ある種の実施形態では、Ｌは、以下の構造のうちの１つ：

【化８】



（式中、

Ｒは、Ｈ、メチル、エチル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルまたはフェニルであり、

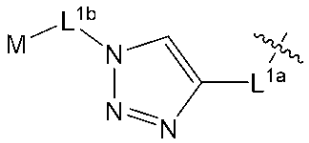
Ｘは、ＯまたはＣＨ$_2$であり、

ｎは、０より大きな整数である）を含む。

【００５８】

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

【化９】

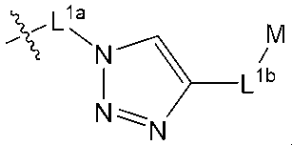


（式中、L^{1a}およびL^{1b}は、それぞれ独立して、任意選択のリンカーである）を有する。

【００５９】

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

【化１０】



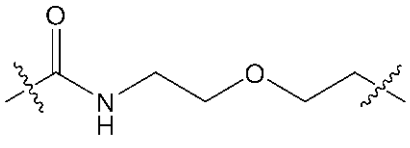
（式中、L^{1a}およびL^{1b}は、それぞれ独立して、任意選択のリンカーである）を有する。

上述の様々な実施形態では、L^{1a}もしくはL^{1b}、またはそれらの両方が、存在しない。他の実施形態では、L^{1a}もしくはL^{1b}、またはそれらの両方が存在する。

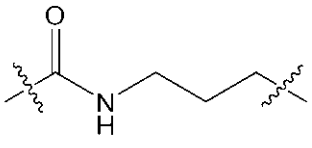
【００６０】

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

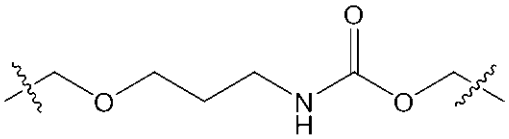
【化１１】



;



または



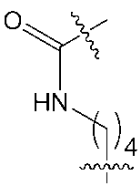
.

を有する。

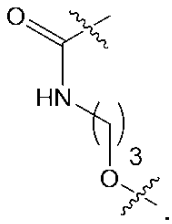
【００６１】

構造（Ｉ）のさらに他の異なる実施形態では、Ｌは、出現毎に独立して、任意選択のアルキレンまたはヘテロアルキレンリンカーである。ある種の実施形態では、Ｌは、以下の構造の１つ：

【化１２】



または



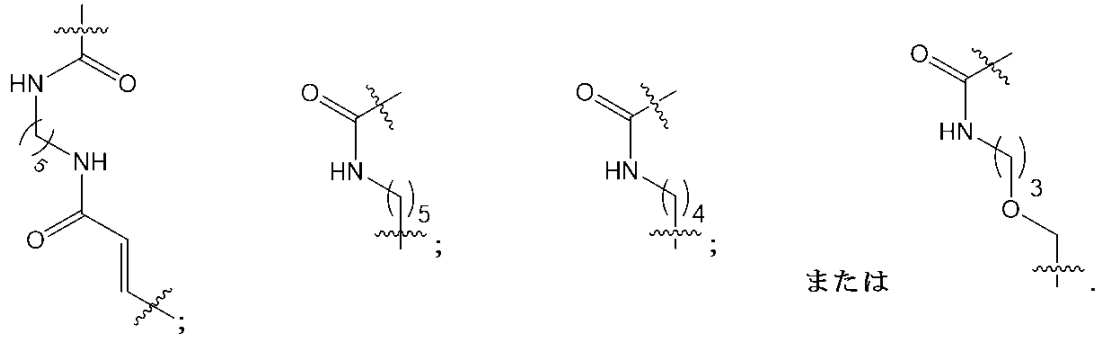
.

を有する。

【００６２】

一部の具体的な実施形態では、出現するＬの少なくとも１つは、以下の構造：

【化１３】

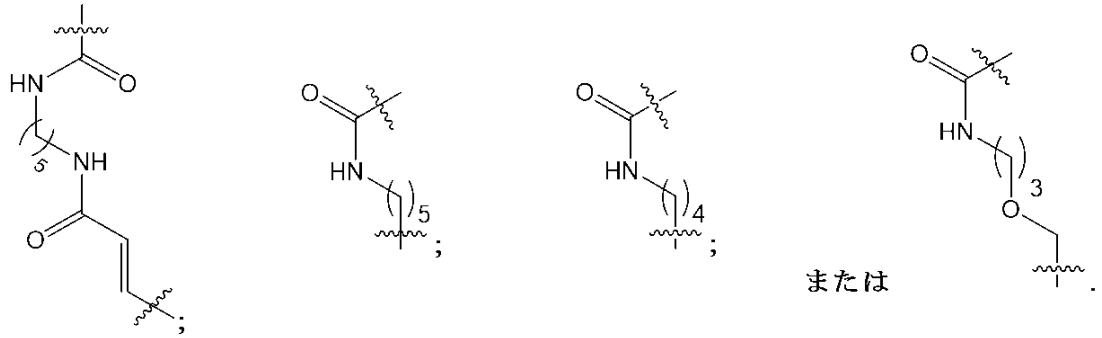


のうちの１つを有する。

【００６３】

一部の実施形態では、Ｌは出現毎に、以下の構造のうちの１つ：

【化１４】



を有する。

さらなる実施形態では、L^2およびL^3は、出現毎に独立して、C_1－C_6アルキレン、C_2－C_6アルケニレンまたはC_2－C_6アルキニレンである。

他の実施形態では、R^2およびR^3は、それぞれ独立して、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）ＯＬ’であり、Ｌ’は、Ｑ、標的指向性部分、分析対象（例えば、分析対象分子）、固体支持体、固体支持体残基、アミノ酸、ヌクレオシド、または構造（Ｉ）のさらなる化合物へのアルキレンまたはヘテロアルキレンリンカーである。

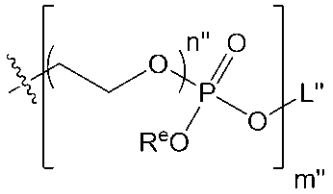
【００６４】

リンカーＬ’は、Ｑ、標的指向性部分、分析対象（例えば、分析対象分子）、固体支持体、固体支持体残基、ヌクレオシドまたは構造（Ｉ）のさらなる化合物を、構造（Ｉ）の化合物に結合させるのに好適な任意のリンカーとすることができる。有利には、ある種の実施形態は、化合物の水溶解度を増大または最適化するために選択される、Ｌ’部分の使用を含む。ある種の実施形態では、Ｌ’は、ヘテロアルキレン部分である。一部の他のある種の実施形態では、Ｌ’は、アルキレンオキシドもしくはホスホジエステル部分、またはそれらの組合せを含む。

【００６５】

ある種の実施形態では、Ｌ’は、以下の構造：

【化１５】



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

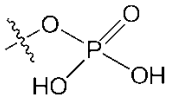
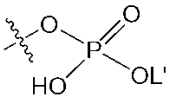
【００６６】
ある種の実施形態では、標的指向性部分は、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストである。関連する実施形態では、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストは、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である。ある種の実施形態では、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストは、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ）、ラパチニブ、バンデタニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、トバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、クリゾチニブ、カボザンチニブ、チルホスチン系（ｔｙｒｐｈｏｓｔｉｎ）（例えば、ＡＧ５３８、ＡＧ１０２４）、ピロロ（２，３－ｄ）－ピリミジン誘導体（例えば、ＮＶＰ－ＡＥＷ５４１）、モノクローナル抗体（例えば、フィギツムマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ガニツマブ、シクスツムマブ、ダロツズマブ、ロバツムマブ、オナルツズマブ、Ｋ１、ラベツズマブ、ミラツズマブ、ロルボツズマブ、イノツズマブ）、ＢＭＳ－７７７６０７、ＰＦ－０２３４１０６６、ＰＦ－０４２１７９０３、ＡＭＧ－４５８、ＭＫ－２４６１、ＪＮＪ－３８８７７６０５、ＧＳＫ１３６３０８９（フォレチニブ）、ＸＬ８８０、ＸＬ１８４、ＡＲＱ１９７、Ｅ７０５０またはＩＮＣＢ２８０６０である。

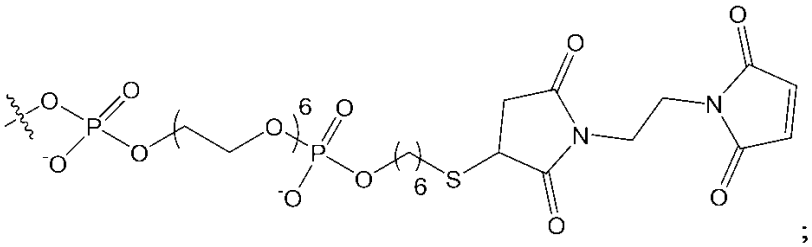
【００６７】
ある種の実施形態では、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストは、ＥＧＦＲ（例えば、ＥＧＦＲｖＩＩＩ）、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ１９、ＣＤ２０、ＣＤ２２、ＣＤ２７Ｌ、ＣＤ３０、ＣＤ３３、ＣＤ３７、ＣＤ５６、ＣＤ６６ｅ、ＣＤ７０、ＣＤ７４、ＣＤ７９ｂ、ＣＡ６、ＣＤ１３８、ＣＡ６、メソテリン、ネクチン４、ＳＴＥＡＰ１、ＭＵＣ１６、ＭａＰｉ２ｂ、ＧＣＣ、Ｔｒｏｐ－２、ＡＧＳ－５、ＥＮＰＰ３、炭酸脱水酵素ＩＸ、ＧＰＮＭＢ、ＰＤＭＡを標的とする。

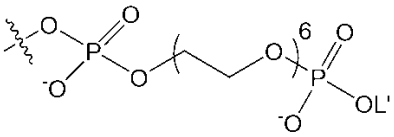
【００６８】
一部の他の実施形態では、Ｌ”は、アルキレンまたはヘテロアルキレン部分である。一部の他のある種の実施形態では、Ｌ”は、アルキレンオキシド、ホスホジエステル部分、ペプチジルリンカー、スルフヒドリル、ジスルフィドもしくはマレイミド部分、またはそのそれらの組合せを含む。

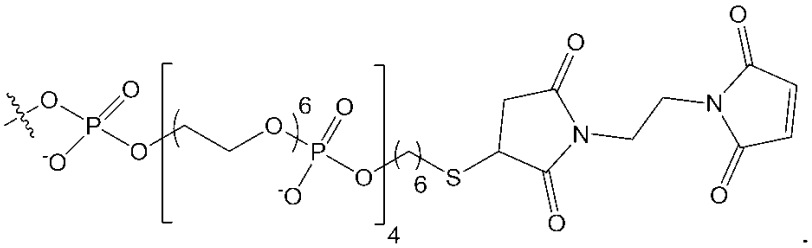
【００６９】
構造（Ｉ）の上述の化合物のいずれかの他のさらなる具体的な実施形態では、R^2またはR^3は、以下の構造の１つ：
R^2またはR^3は、以下の構造の１つ：

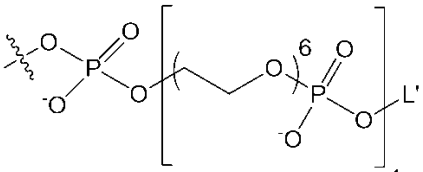
【化１６】

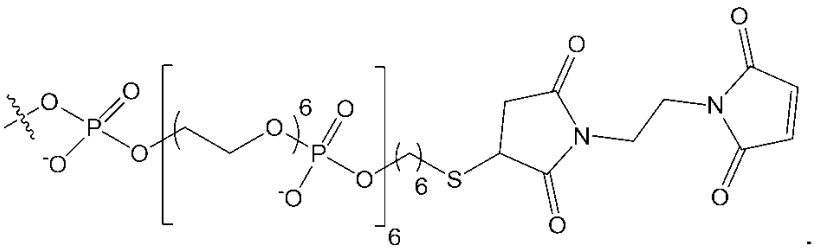

;

;

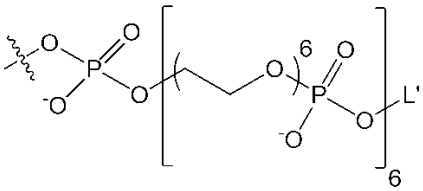

;

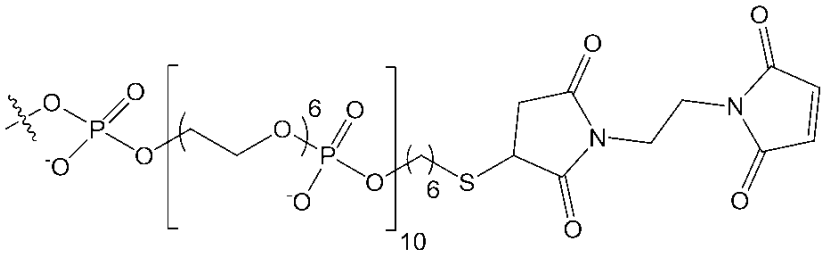


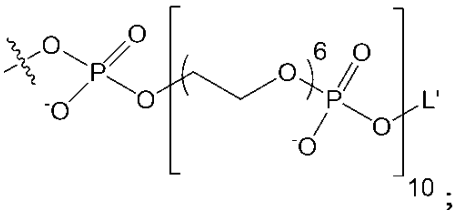

;


;

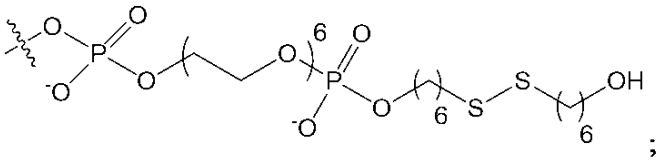

;



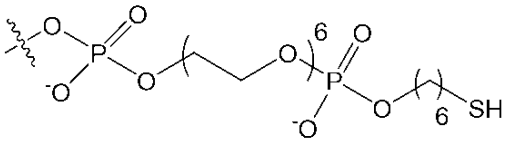

;



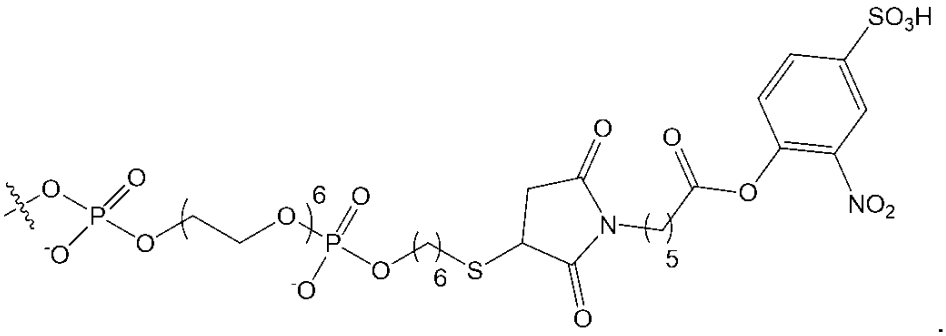
;



;



または



.

を有する。

【００７０】

構造（Ｉ）の化合物のある種の実施形態は、ペプチドの調製に当分野で公知の合成法に類似した固相合成法に準拠して調製することができる。したがって、一部の実施形態では、Ｌ’は、固体支持体または固体支持体残基への連結基である。様々な固体支持体（例えば、ポリスチレン、ポリアミド、ＰＥＧをベースとする）、保護基（例えば、Ｆｍｏｃ、Ｂｏｃ、トリフェニルメチル）、活性基（例えば、カルボジイミド、トリアゾール）、および他の物質が、容易に入手可能であり、一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の調製に使用することができる。固体支持体残基は、合成後に除去または修飾され得る。

【００７１】

さらに他の実施形態では、Ｑは、出現毎に独立して、分析対象分子または固体支持体と共有結合を形成することが可能な反応性基を含む部分である。他の実施形態では、Ｑは、出現毎に独立して、相補性反応性基Ｑ’と共有結合を形成することが可能な反応性基を含む部分である。例えば、一部の実施形態では、Ｑ’は、構造（Ｉ）のさらなる化合物に存在し（例えば、R^2またはR^3位における）、ＱおよびＱ’は相補性反応性基を含み、こうして、構造（Ｉ）の化合物と構造（Ｉ）のさらなる化合物との反応により、構造（Ｉ）の化合物の共有結合による二量体をもたらす。構造（Ｉ）の多量体化合物もまた、類似の方法で調製することができ、本発明の実施形態の範囲内に含まれる。

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

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

【００７２】

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

【００７３】

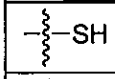
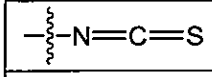
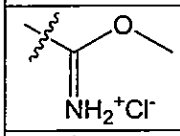
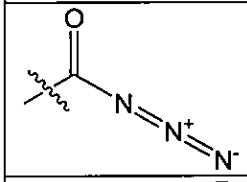
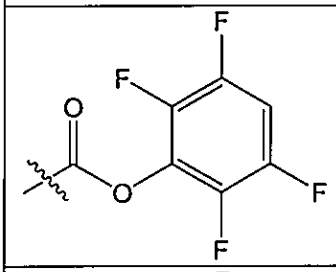
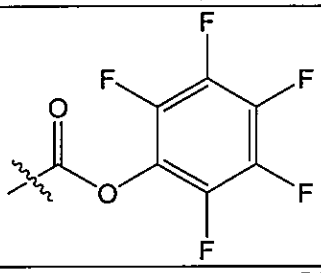
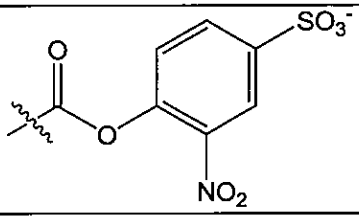
Ｑ基は、保存安定性または他の所望の特性を増大させる保護形態で都合よく提供され得、次に、この保護基は、例えば、標的指向性部分または分析対象とのカップリングにとって適切な時に除去され得る。したがって、Ｑ基は、上記および以下の表１中の反応性基のいずれかを含めた、反応性基の「保護形態」を含む。Ｑの「保護形態」とは、Ｑに対して所定の反応条件下で、一層低い反応性を有するが、好ましくは分解しない、または構造（Ｉ）の化合物の他の部分と反応しない条件下でＱへと変換され得る部分を指す。当業者は、特定のＱ、ならびに所望の最終使用および貯蔵条件に基づいて、Ｑの適切な保護形態を誘導することができる。例えば、Ｑが－ＳＨで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

【００７４】

例示的なＱ部分が、以下の表１に提示されている。

【表１－１】

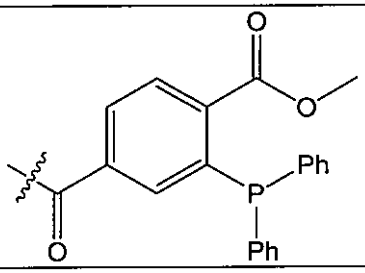
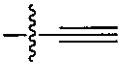
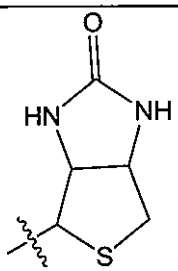
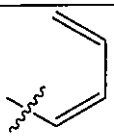
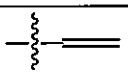
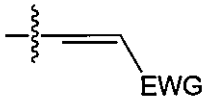
表 1.例示的な Q 部分

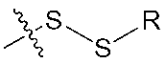
構造	クラス
	スルフヒドリル
	イソチオシアネート
	イミドエステル
	アシルアジド
	活性化エステル
	活性化エステル
	活性化エステル

【表１－２】

	活性化エステル
	活性化エステル
	活性化エステル
	ハロゲン化スルホニル
	マレイミド
	マレイミド
	マレイミド
	α-ハロイミド
	ジスルフィド

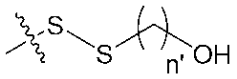
【表１－３】

	ホスフィン
	アジド
	アルキン
	ビオチン
	ジエン
	アルケン/求ジエン体
 EWG＝電子求引基	アルケン/求ジエン体
$-NH_2$	アミノ

【００７５】
一部の実施形態では、Ｑが－ＳＨである場合、－ＳＨ部分は、例えば、構造（Ｉ）の別の化合物の別のスルフヒドリル基とジスルフィド結合を形成する傾向があることに留意すべきである。したがって、一部の実施形態は、ジスルフィド二量体の形態にある、構造（Ｉ）の化合物を含み、ジスルフィド結合は、－ＳＨであるＱ基から誘導される。
【００７６】
他の実施形態では、Ｑ部分は、ジスルフィド部分として都合よく隠され（例えば、保護されている）、この部分は、後に還元されて、所望の標的指向性部分への結合のために活性化されたＱ部分をもたらすことができる。例えば、Ｑ部分は、以下の構造：
【化１７】


（式中、Ｒは、置換されていてもよいアルキル基である）を有するジスルフィドとして隠され得る。例えば、一部の実施形態では、Ｑは、以下の構造：
【００７７】

【化１８】

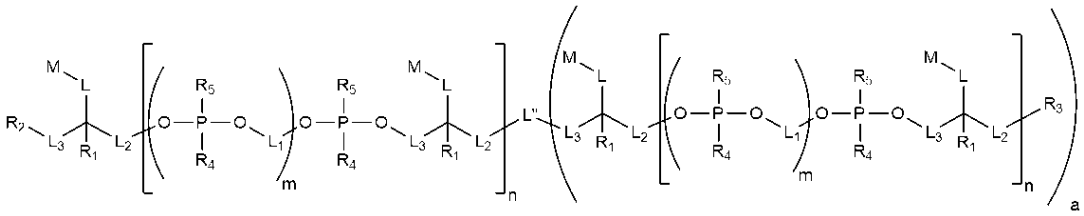


（式中、ｎ’は、１～１０の整数、例えば６である）を有するジスルフィド部分として提供される。

【００７８】

同様に、構造（Ｉ）の化合物が、ある種の実施形態の範囲内に含まれ、この場合、R^2およびR^3の一方またはどちらも、構造（Ｉ）のさらなる化合物への連結基を含む。例えば、R^2およびR^3の１つまたはどちらも、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R_cはＯＬ’であり、Ｌ’は、構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーである。このような化合物は、例えば、約１０の「Ｍ」部分（すなわち、ｎ＝９）を有しており、かつ構造（Ｉ）の第２の化合物上の相補性Ｑ’基との反応にとって適切な「Ｑ」を有する、構造（Ｉ）の第１の化合物を調製することにより調製され得る。この方法では、任意の数、例えば１００以上の「Ｍ」部分を有する、構造（Ｉ）の化合物は、各モノマーを逐次にカップリングする必要なしに調製することができる。構造（Ｉ）のこのような化合物の例示的な実施形態は、以下の構造（Ｉ’）：

【化１９】



(I')

（式中、

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

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

αは、１より大きな整数、例えば１～１００、または１～１０である）を有する。

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

【００７９】

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

ｍに関する値は、所望の溶解度、浸透作用または治療用途に基づいて選択され得る別の可変因子である。一部の実施形態では、ｍは、出現毎に独立して、１～２０の整数である。一部の実施形態では、ｍは、出現毎に独立して、１～１０の整数である。他の実施形態では、ｍは、出現毎に独立して、１～５、例えば、１、２、３、４または５の整数である。

【００８０】

溶解度、浸透度または保持はまた、ｎの様々な値を選択することにより調節することができる。ある種の実施形態では、ｎは、１～１００の整数である。他の実施形態では、ｎは、１～１０の整数である。一部の実施形態では、ｎは１である。一部の実施形態では、ｎは２である。一部の実施形態では、ｎは３である。一部の実施形態では、ｎは４である。一部の実施形態では、ｎは５である。一部の実施形態では、ｎは６である。一部の実施形態では、ｎは７である。一部の実施形態では、ｎは８である。一部の実施形態では、ｎ

は９である。一部の実施形態では、ｎは１０である。

【００８１】

腫瘍細胞抗原には、腫瘍特異的抗原および腫瘍関連抗原、例えばＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ２０、ＣＤ３３、腫瘍胎児抗原（例えば、アルファフェトプロテイン、癌胎児性抗原、未成熟ラミニン受容体、ＴＡＧ－７２）、ＣＡ－１２５、ＭＵＣ－１、上皮性腫瘍抗原、チロシナーゼ、黒色腫関連抗原（ＭＡＧＥ）およびＲＡＳまたはｐ５３の異常生成物が含まれる。腫瘍細胞抗原はまた、腫瘍胎児、腫瘍ウイルス（例えば、ＨＰＶＥ６、Ｅ７）、過剰発現型／蓄積型（例えば、ＢＩＮＧ－４、カルシウム活性化塩化物チャネル２、９Ｄ７、Ｅｐ－ＣＡＭ、ＥｐｈＡ３、ＨＥＲ２、テロメラーゼ、メソテリン、ＳＡＰ－１、サバイビン）、がん精巣（例えば、ＢＡＧＥファミリー、ＣＡＧＥファミリー、ＧＡＧＥファミリー、ＭＡＧＥファミリー、ＳＡＧＥファミリー、ＸＡＧＥファミリー）、系統限定型、変異型、翻訳後改変型、イディオタイプ、ＣＴ９またはＣＴ１０（例えば、ＮＹ－ＥＳＯ－１／ＬＡＧＥ－１、ＰＲＡＭＥ）として特徴付けられる抗原を含むことができる。

一部の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、ＮＳＡＩＤ、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、ＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である。

【００８２】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、抗がん薬である。ある種の特定の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、抗がん薬であり、標的指向性部分は、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体である。一部の実施形態では、腫瘍細胞抗原は、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ２０またはＣＤ３３である。

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

【００８３】

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

修飾され得る抗がん薬、および本開示の化合物の実施形態に組み込まれ得る抗がん薬には、例えば、オーリスタチンＦ、オーリスタチンＥ、マイタンシン、カリチアマイシン、パクリタキセル、ドキソルビシン、クリプトフィシン；エルロチニブ、ＣＣ－１０６５、カルゼレシン、ＳＪＧ－１３６、ＤＳＢ－１２０、アファチニブ、イレッサまたはメトトレキサートが含まれる。

【００８４】

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

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

【００８５】

ある種の実施形態では、少なくとも１つのＭは、チロシンキナーゼ阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ）、ラパチニブ、バンデタニブ、ネラチニブ、オシメルチニブ、トバンチニブ（ＡＲＱ１９７）、クリゾチニブ、カボザンチニブ、チルホスチン系（例えば、ＡＧ５３８、ＡＧ１０２４）、ピロロ（２，３－ｄ）－ピリミジン誘導体（例えば

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

【００８６】

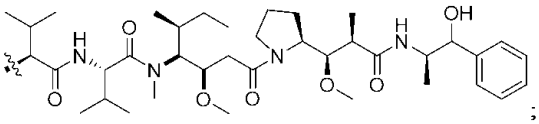
所望の場合、本開示の化合物または組成物の実施形態は、Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標）、Ａｖａｓｔｉｎ（登録商標）、Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）、Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標）、Ｔａｘｏｌ（登録商標）、Ａｒｉｍｉｄｅｘ（登録商標）、Ｔａｘｏｔｅｒｅ（登録商標）、ＡＢＶＤ、アビシン、アバゴボマブ、アクリジンカルボキサミド、アデカツムマブ、１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン、アルファラジン、アルボシジブ、３－アミノピリジン－２－カルボキシアルデヒドチオセミカルバゾン、アモナフィド、アントラセンジオン、抗ＣＤ２２イムノトキシン、抗新生物剤、抗腫瘍性ハーブ、アパジクオン、アチプリモド、アザチオプリン、ベロテカン、ベンダムスチン、ＢＩＢＷ２９９２、ビリコダル、ブロスタリシン、ブリオスタチン、ブチオニンスルホキシム、ＣＢＶ（化学療法）、カリクリン、細胞周期非特異的抗新生物剤、ジクロロ酢酸、ディスコデルモライド、エルサミトルシン、エノシタビン、エポチロン、エリブリン、エベロリムス、エキサテカン、エキシスリンド、フェルジノール、ホロデシン、ホスフェストロール、ＩＣＥ化学療法レジメン、ＩＴ－１０１、イメクソン、イミクイモド、インドロカルバゾール、イロフルベン、ラニクイダル、ラロタキセル、レナリドマイド、ルカントン、ルルトテカン、メホスファミド、ミトゾロミド、ナホキシジン、ネダプラチン、オラパリブ、オルタタキセル、ＰＡＣ－１、ポーポー、ピクサントロン、プロテアソーム阻害剤、レベカマイシン、レシキモド、ルビテカン、ＳＮ－３８、サリノスポラミドＡ、サパシタビン、スタンフォードＶ、スワインソニン、タラプロフィン、タリクイダール、テガフール－ウラシル、テモダル、テセタキセル、四硝酸トリプラチン、トリス（２－クロロエチル）アミン、トロキサシタビン、ウラムスチン、バジメザン、ビンフルニン、ＺＤ６１２６またはゾスクイダルなどの一般に処方されている抗がん薬と組み合わせて使用され得る。

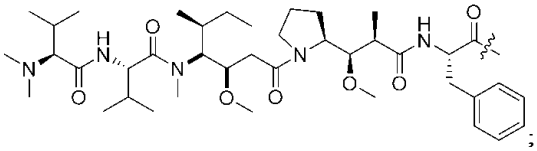
【００８７】

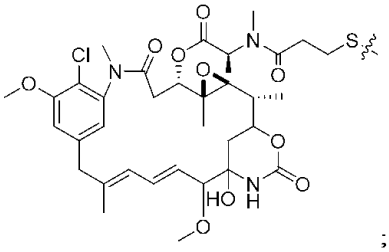
Ｍは、所望の治療的特性および／または光学特性に基づいて、例えば、特定の疾患または状態（例えば、がん）の処置、または特定の色調および／もしくは蛍光発光波長の発生に基づいて選択される。一部の実施形態では、Ｍは、出現毎に同じである。しかし、Ｍの各出現は、同一のＭである必要はなく、ある種の実施形態には、Ｍが、各出現において同じではない化合物を含むことに留意することが重要である。例えば、一部の実施形態では、Ｍはそれぞれ、同じではなく、異なるＭ部分が、異なる治療的特性（例えば、細胞傷害性および抗炎症）を有するよう選択される。一部の実施形態では、Ｍはそれぞれ、同一ではなく、異なるＭ部分は、同じまたは類似の治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

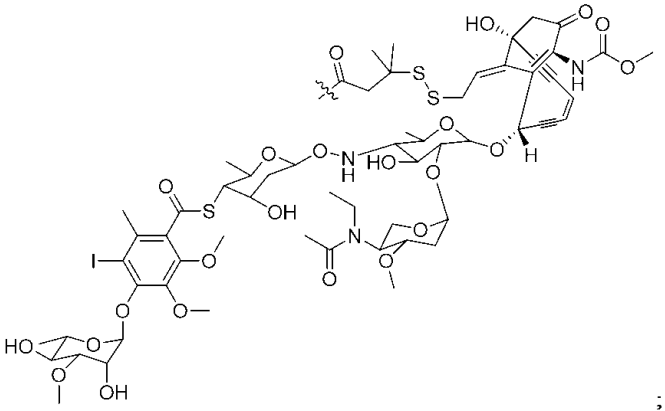
【００８８】

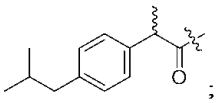
【化２０】

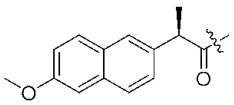

;

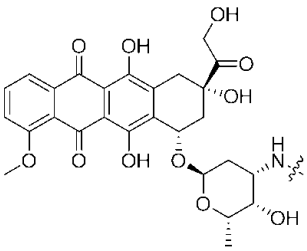

;


;


;


;


および


.

から独立して選択される。

【００８９】

例示を容易にするため、分子の残りとの特定の結合点（すなわち、

【化２１】

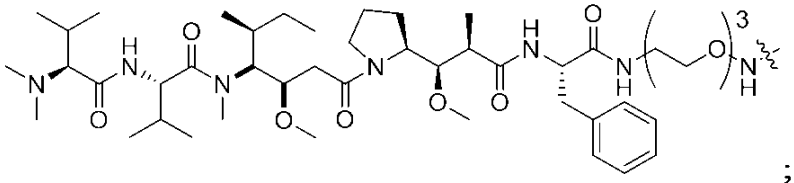
〰

）を有して図示されているが、Ｍ部分は、任意の利用可能な点を介して結合され得る。当業者は、適切な結合点を決定することができる。

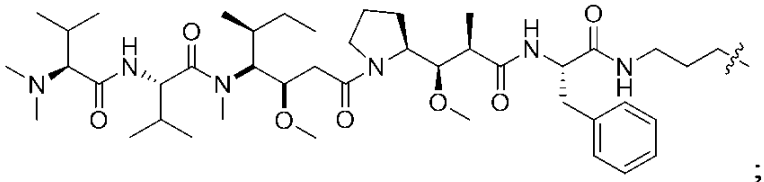
【００９０】

ある種の実施形態では、Ｌ－Ｍは、以下の構造：

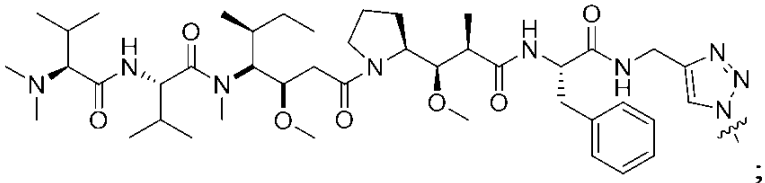
【化２２】



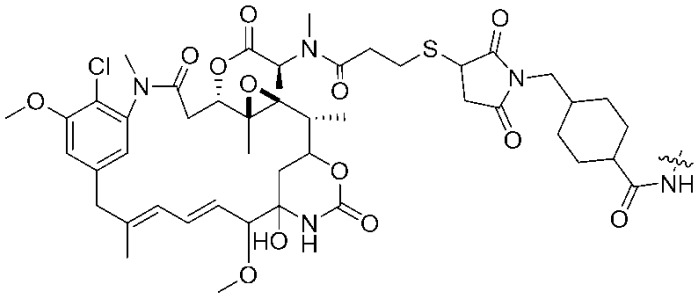
;



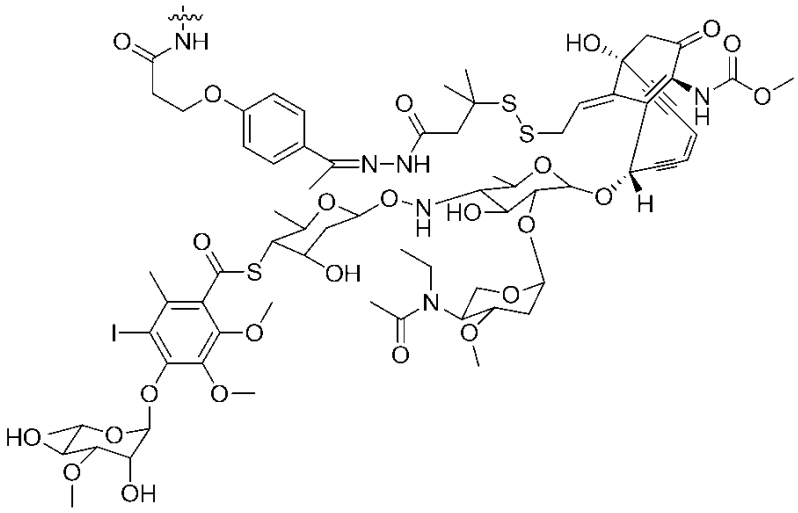
;



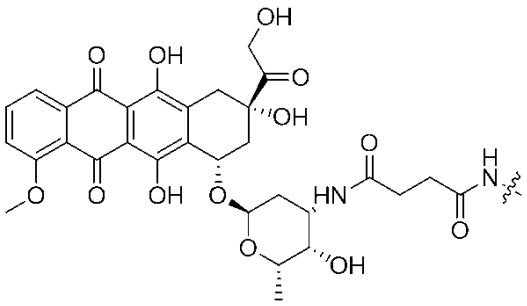
;



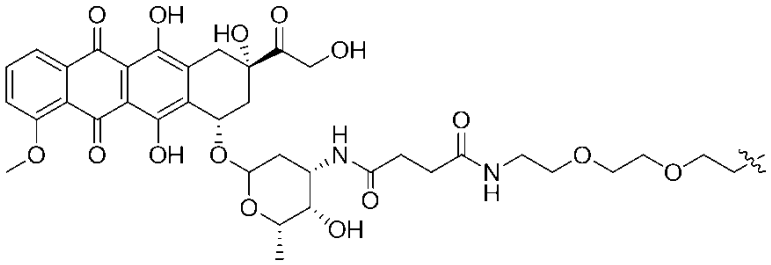
;



;



または



.

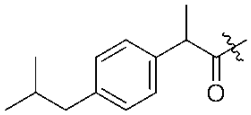
の１つを有する。

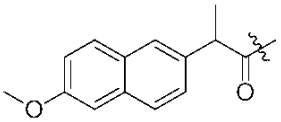
上述のいずれかのさらなる実施形態では、Ｍは、同じである。他の実施形態では、Ｍはそれぞれ、異なる。さらなる実施形態では、１つまたは複数のＭは同じであり、１つまたは複数のＭは異なる。

【００９１】

一部の実施形態では、出現するＭの少なくとも１つは、以下の構造：

【化２３】



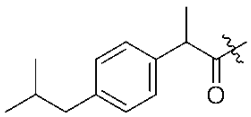
または 

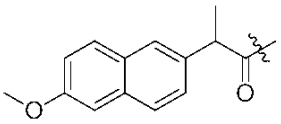
のうちの１つを有する。

【００９２】

より具体的な実施形態では、Ｍは出現毎に、以下の構造：

【化２４】



または 

のうちの１つを有する。

【００９３】

一部の実施形態では、Ｍの選択される出現は、同じではなく、異なるＭ部分は、蛍光共鳴エネルギー移動（ＦＲＥＴ）法において使用するための、吸光度および／または発光を有するように選択される。例えば、このような実施形態では、異なるＭ部分は、１つの波長における照射の吸光度が、ＦＲＥＴ機構によって、異なる波長での照射の発光を引き起こすよう選択される。例示的なＭ部分は、所望の最終使用に基づいて、当業者により適切に選択され得る。ＦＲＥＴ法に関する例示的なＭ部分には、フルオレセインおよび５－ＴＡＭＲＡ（５－カルボキシテトラメチルローダミン、スクシンイミジルエステル）色素が含まれる。

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

【００９４】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、蛍光部分または発色部分である。任意の蛍光部分および／または発色部分が使用されてもよく、例えば、当分野で公知のもの、および比色分析、ＵＶおよび／または蛍光アッセイに通常使用されるものが使用されてもよい。本発明の様々な実施形態に有用なＭ部分の例には、以下に限定されないが、キサンテン誘導体（例えば、フルオレセイン、ローダミン、オレゴングリーン、エオシンまたはテキサスレッド）；シアニン誘導体（例えば、シアニン、インドカルボシアニン、オキサカルボシアニン、チアカルボシアニンまたはメロシアニン）；スクアライン誘導体および環置換スクアライン（セタ（Ｓｅｔａ）、セタウ（ＳｅＴａｕ）およびスクエア色素を含む）；ナフタレン誘導体（例えば、ダンシルおよびポロダン誘導体）；クマリン誘導体；オキサジアゾール誘導体（例えば、ピリジルオキサゾール、ニトロベンゾオキサジアゾールまたはベンゾオキサジアゾール）；アントラセン誘導体（例えば、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７およびＣｙＴＲＡＫオレンジを含むアントラキノン）；カスケードブルーなどのピレン誘導体；オキサジン誘導体（例えば、ナイルレッド、ナイルブルー、クレシルバイオレット、オキサジン１７０）；アクリジン誘導体（例えば、プロフラビン、アクリジンオレンジ、アクリジンイエロー）；アリールメチン誘導体：アウラミン、クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン；およびテラピロール誘導体（例えば、ポルフィン、フタロシアニンまたはビリルビン）が含まれる。他の例示的なＭ部分には、シアニン色素、キサンテート色素（例えば、Ｈｅｘ、Ｖｉｃ、Ｎｅｄｄ、ＪｏｅまたはＴｅｔ）；ヤキマイエロー、レッドモンドレッド；タムラ；テキサスレッドおよびａｌｅｘａ　ｆｌｕｏｒ（登録商

標）色素が含まれる。

【００９５】

上述のいずれかのさらに他の実施形態では、少なくとも１つのＭは、３つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せ、例えば、４つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せ、あるいは５つ以上のアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せさえも含む。一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、６つのアリール環もしくはヘテロアリール環、またはそれらの組合せを含む。さらなる実施形態では、環は縮合している。例えば、一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、３つ以上の縮合環、４つ以上の縮合環、５つ以上の縮合環、または６つ以上にもなることさえある縮合環を含む。

【００９６】

一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは環式である。例えば、一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、炭素環式である。他の実施形態では、少なくとも１つのＭは、複素環式である。上述のさらに他の実施形態では、少なくとも１つのＭは、出現毎に独立して、アリール部分を含む。これらの実施形態の一部では、アリール部分は多環式である。他のさらなる具体例では、アリール部分は、縮合多環式アリール部分であり、例えば、この縮合多環式アリール部分は、少なくとも３つ、少なくとも４つ、または４つを超えることさえあるアリール環を含むことができる。

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

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

【００９７】

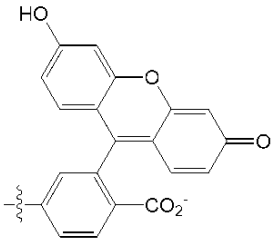
上述の一部のさらに具体的な実施形態では、少なくとも１つのＭは、ジメチルアミノスチルベン、キナクリドン、フルオロフェニル－ジメチル－ＢＯＤＩＰＹ、ｈｉｓ－フルオロフェニル－ＢＯＤＩＰＹ、アクリジン、テリレン、セキシフェニル、ポルフィリン、ベンゾピレン、（フルオロフェニル－ジメチル－ジフルオロボラ－ジアザ－インダセン）フェニル、（ビス－フルオロフェニル－ジフルオロボラ－ジアザ－インダセン）フェニル、クワテルフェニル、ビ－ベンゾチアゾール、ター－ベンゾチアゾール、ビ－ナフチル、ビ－アントラシル、スクアライン、スクアリリウム、９，１０－エチニルアントラセンまたはター－ナフチル部分である。他の実施形態で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

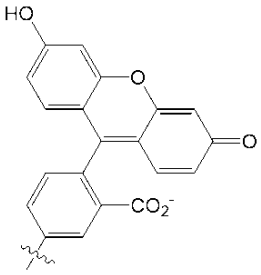
【００９８】

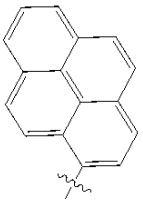
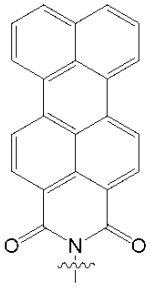
一部の実施形態では、少なくとも１つのＭは、ピレン、ペリレン、ペリレンモノイミドもしくは６－ＦＡＭ、またはそれらの誘導体である。一部の他の実施形態では、少なくとも１つのＭは、以下の構造：

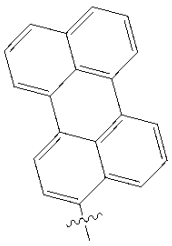
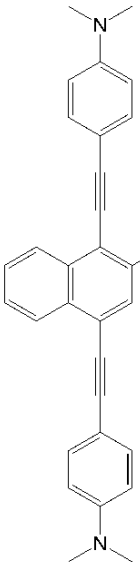
【００９９】

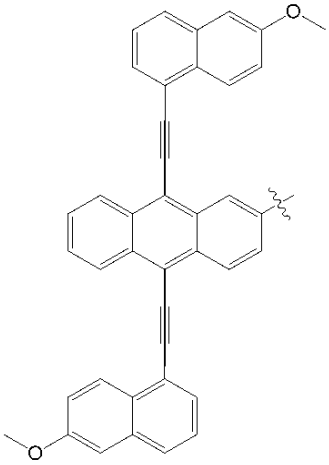
【化２５】

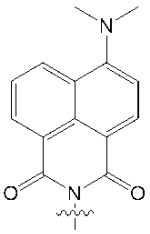


;


;

;


;

;


;


または


.

のうちの１つを有する。

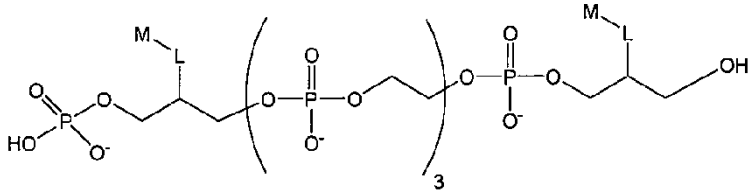
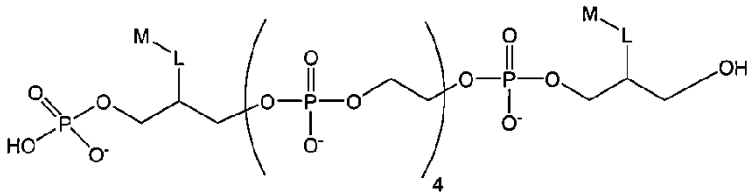
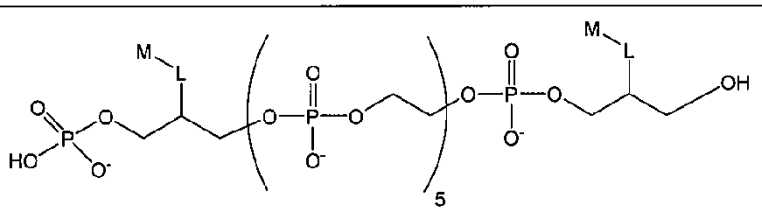
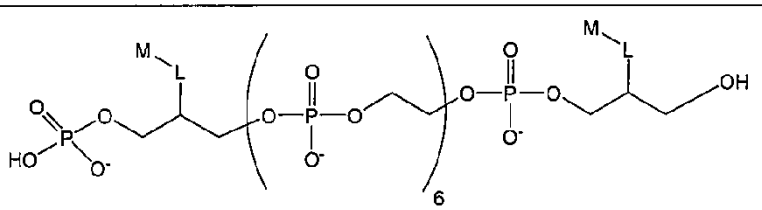
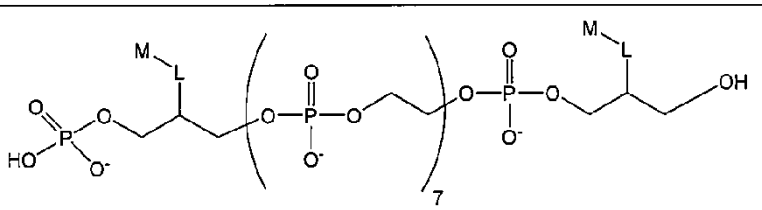
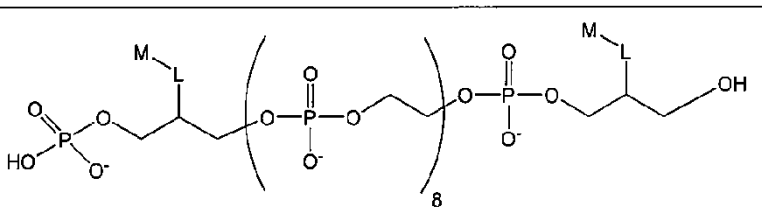
カルボン酸基を含むＭ部分は、上記の陰イオン性形態（CO_2^-）で図示されているが、当業者は、これは、ｐＨに応じて様々になること、およびプロトン化形態（CO_2H）は、様々な実施形態に含まれることを理解するであろう。

【０１００】

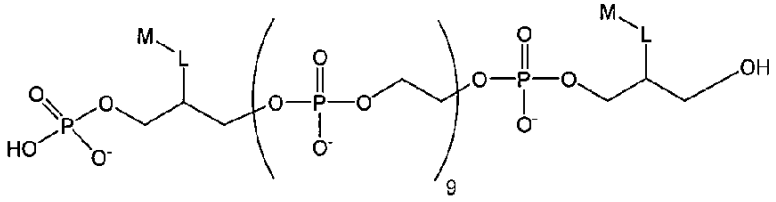
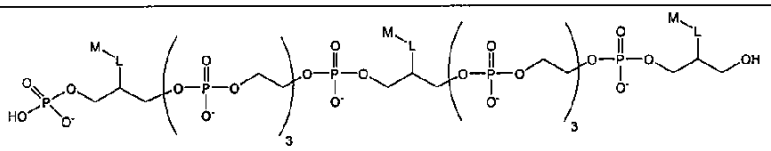
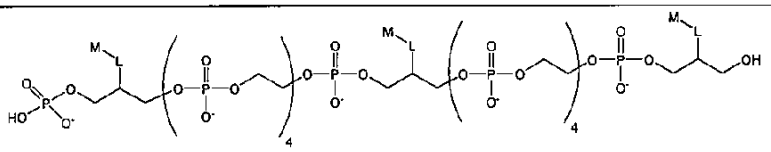
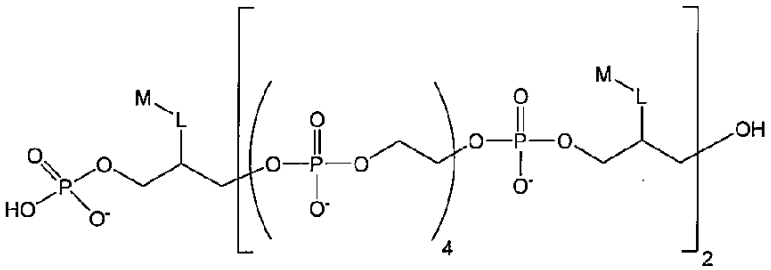
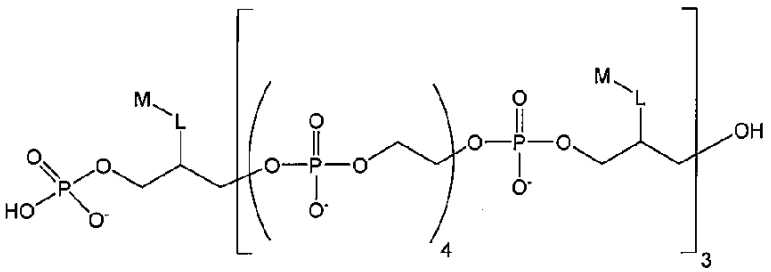
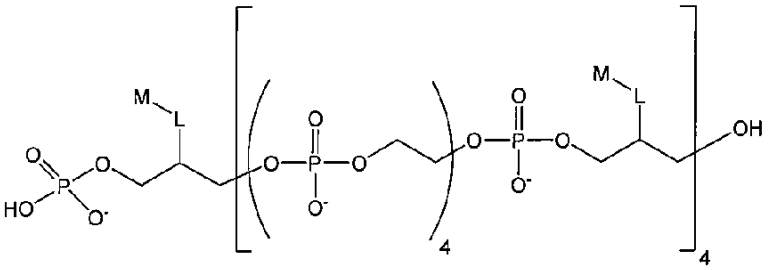
一部の具体的な実施形態では、本化合物は、表２から選択される化合物である。

【表２－１】

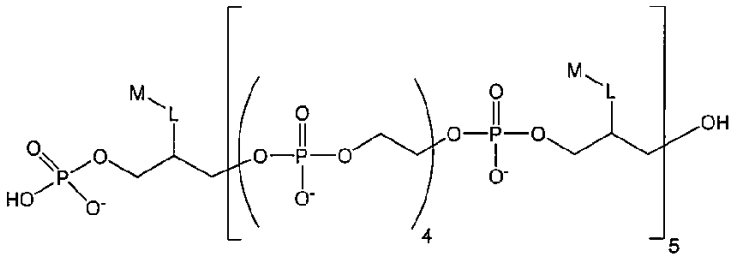
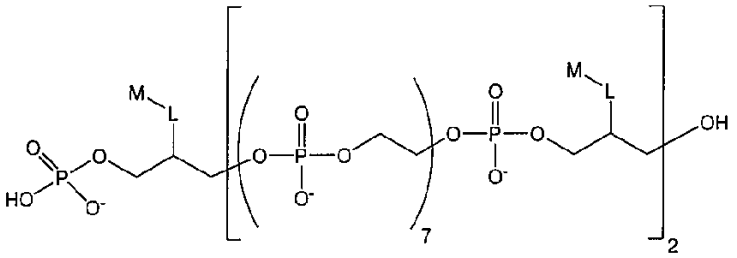
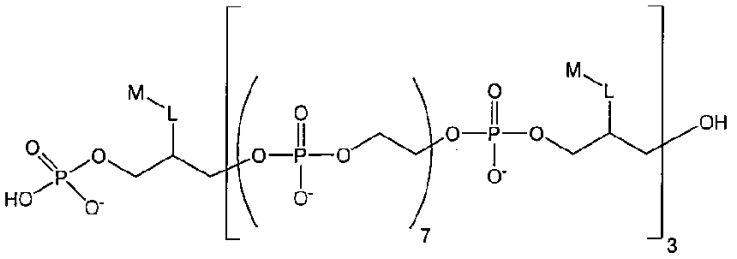
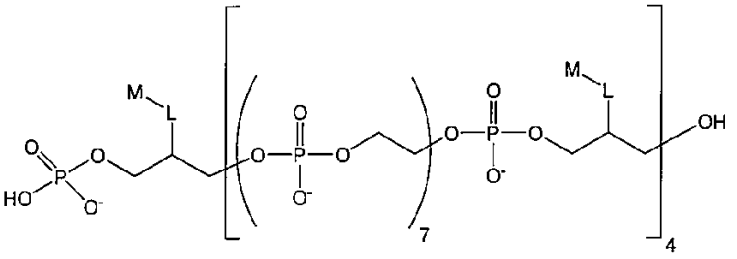
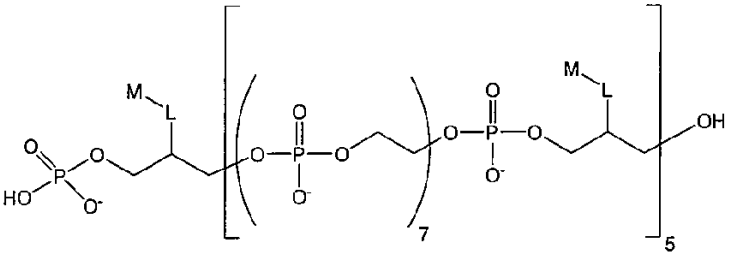
表 2. 構造Ｉの例示的な化合物

#	構造	$[M+H]^+$ 実測値 (予測値)
I-1		-
I-2		-
I-3		-
I-4		-
I-5		-
I-6		-

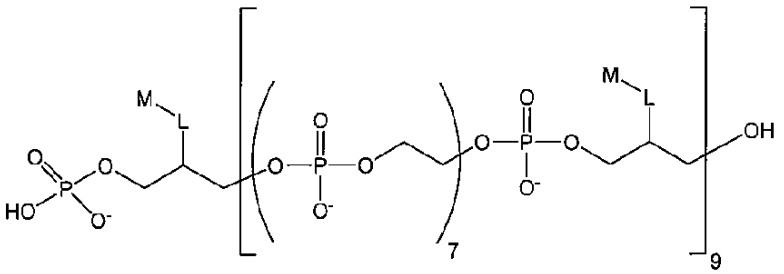
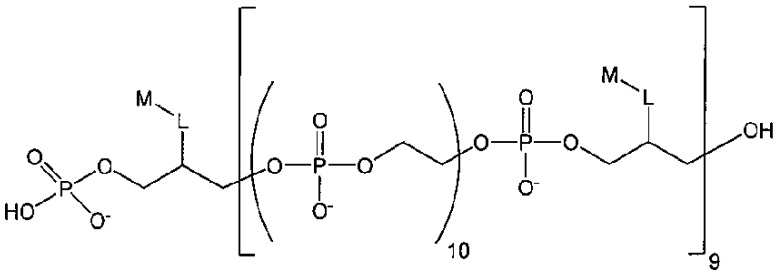
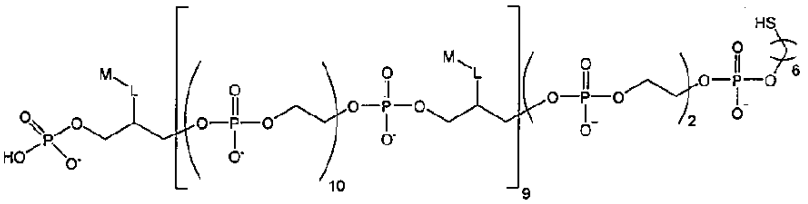
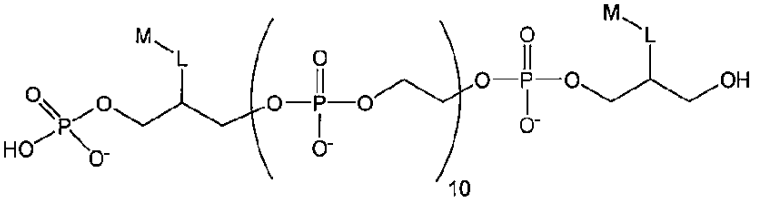
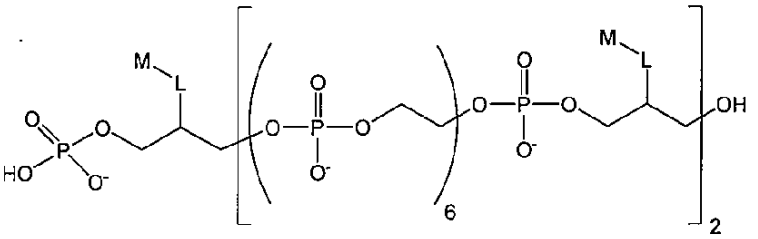
【表２－２】

I-7		–
I-8		–
I-9		–
I-10		–
I-11		–
I-12		–

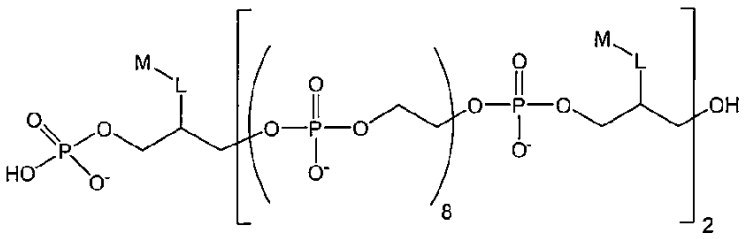
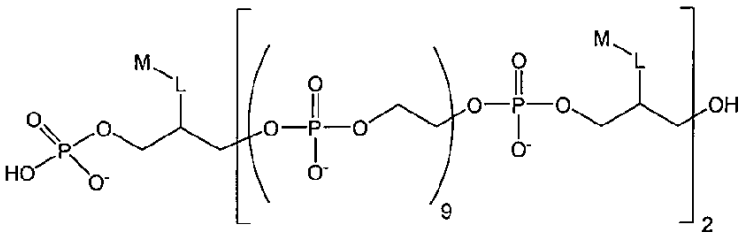
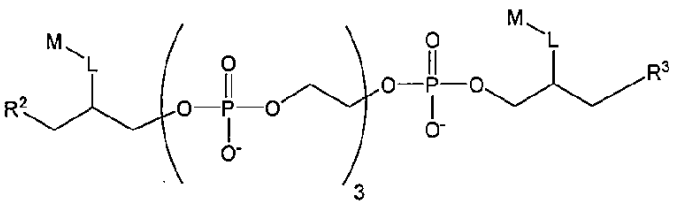
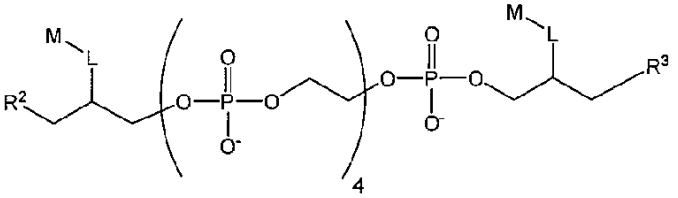
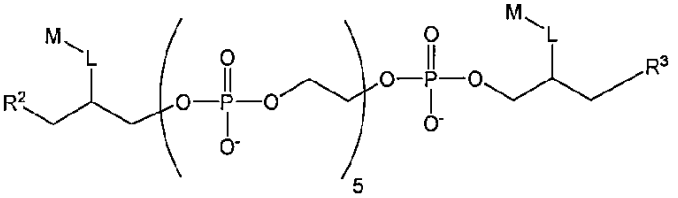
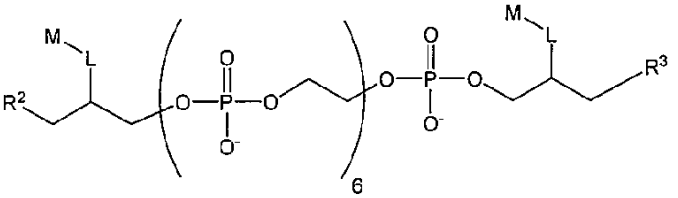
【表２－３】

I-13		–
I-14		–
I-15		–
I-16		–
I-17		–

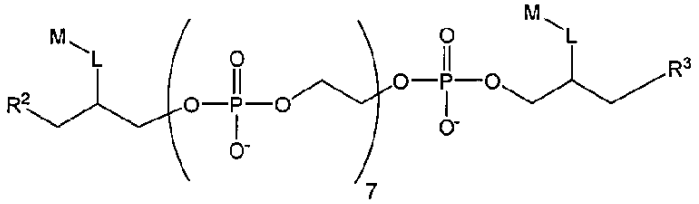
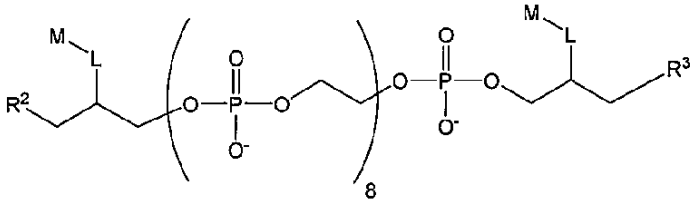
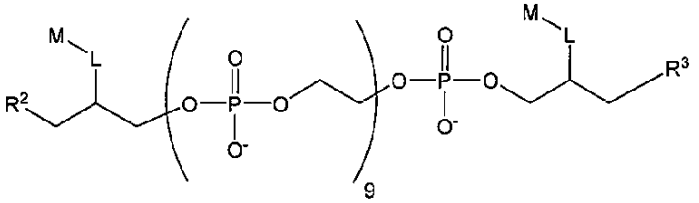
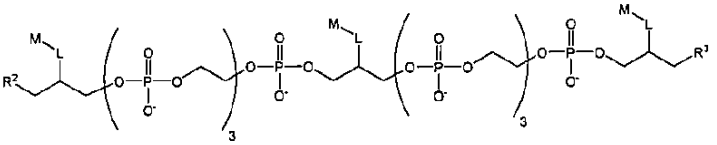
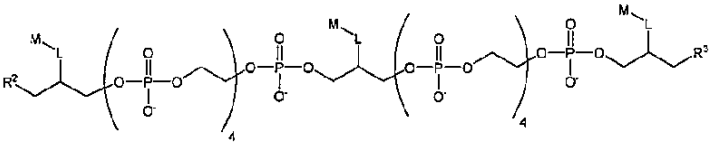
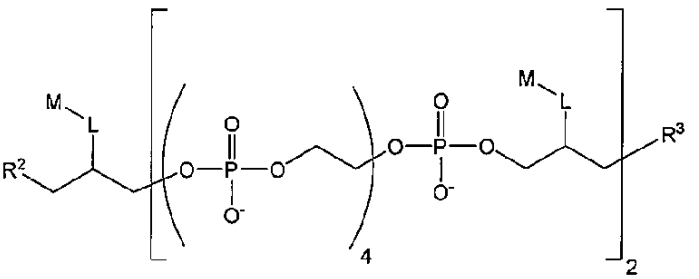
【表２－４】

I-18		-
I-19		-
I-20		-
I-21		-
I-22		-

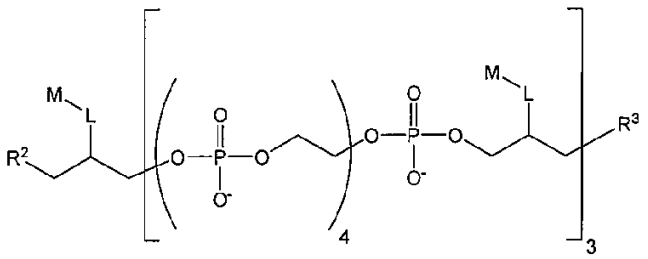
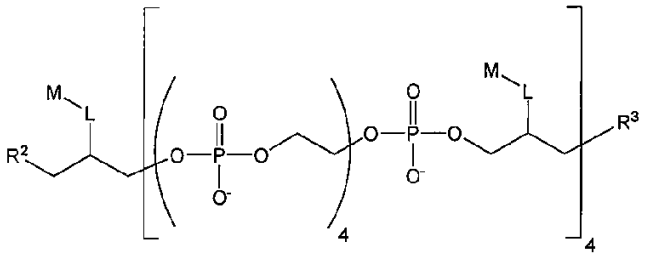
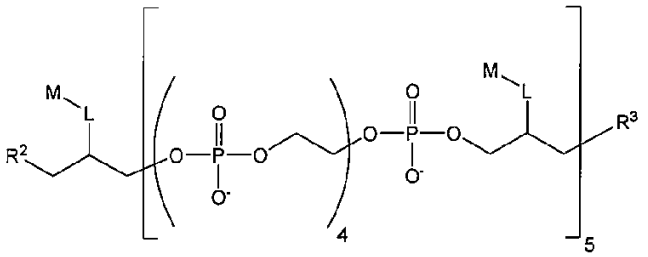
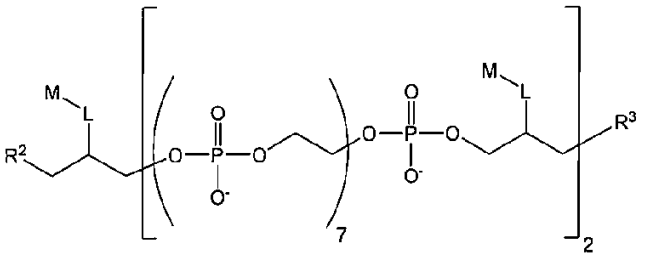
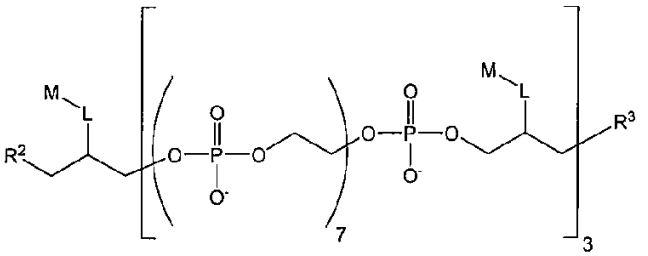
【表２－５】

I-23		-
I-24		-
I-25		-
I-26		-
I-27		-
I-28		-

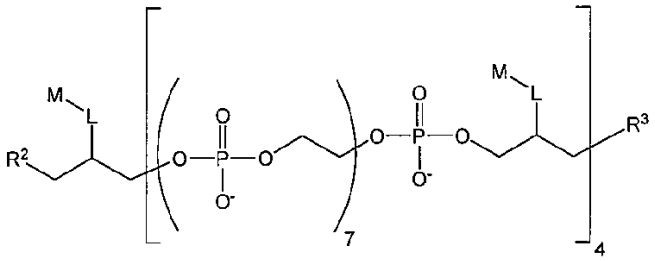
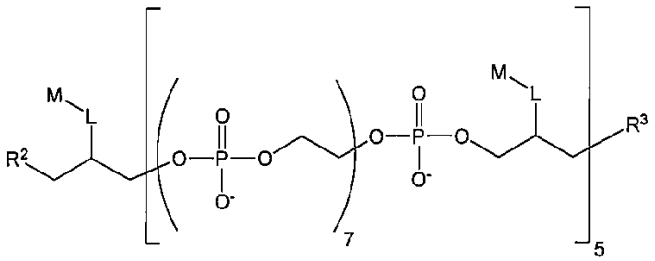
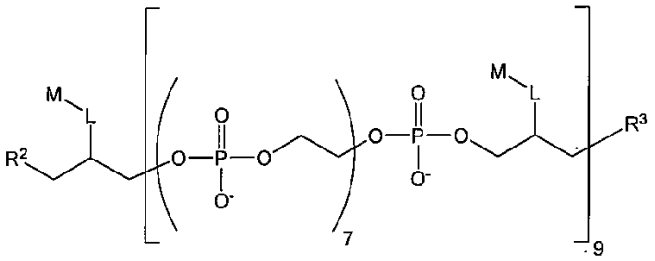
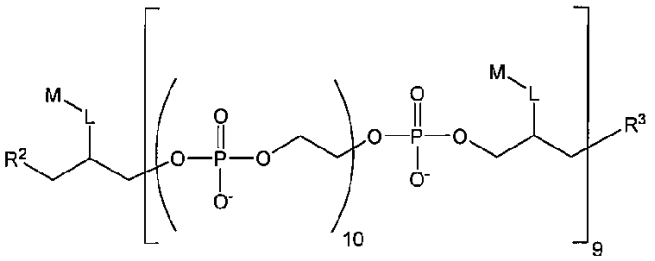
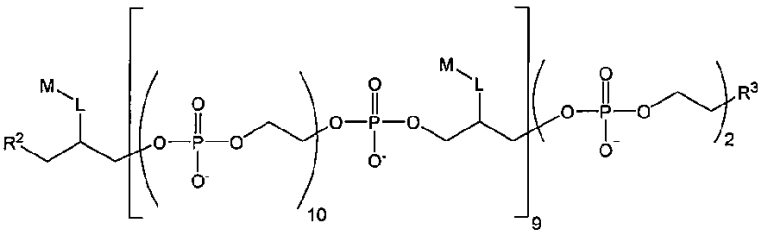
【表２－６】

I-29		–
I-30		–
I-31		–
I-32		–
I-33		–
I-34		–

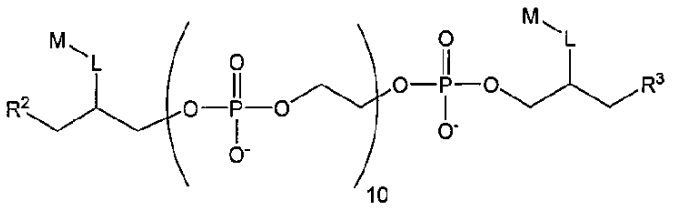
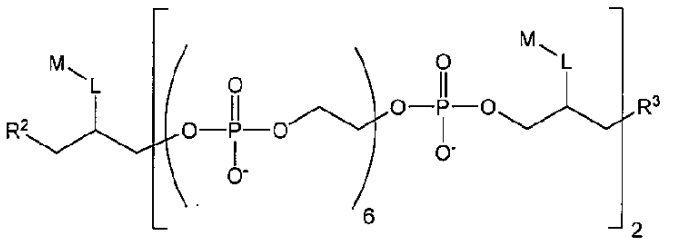
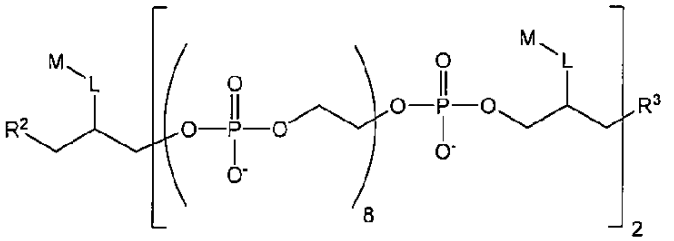
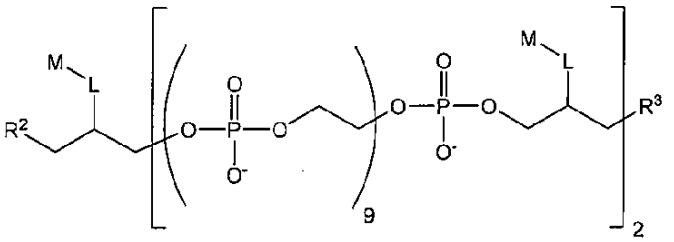
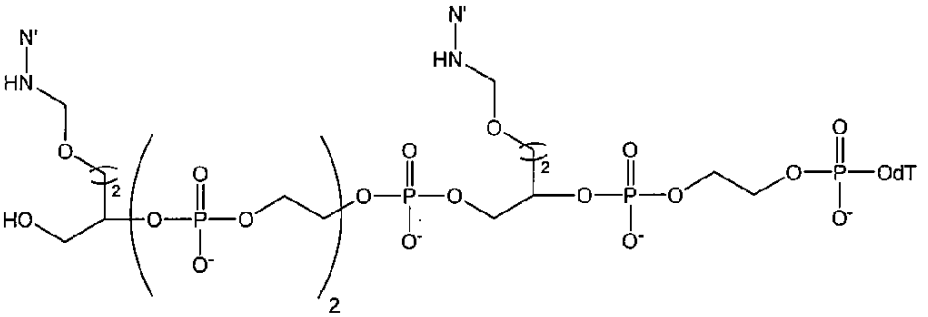
【表２－７】

I-35		–
I-36		–
I-37		–
I-38		–
I-39		–

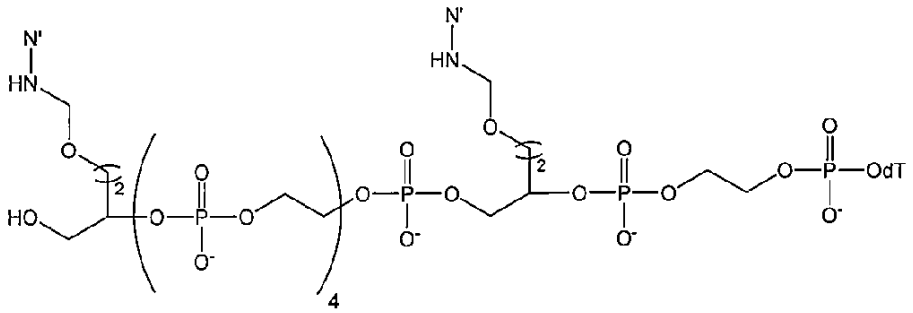
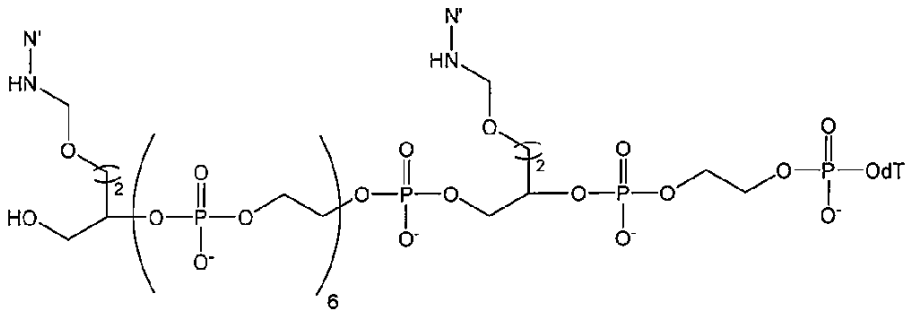
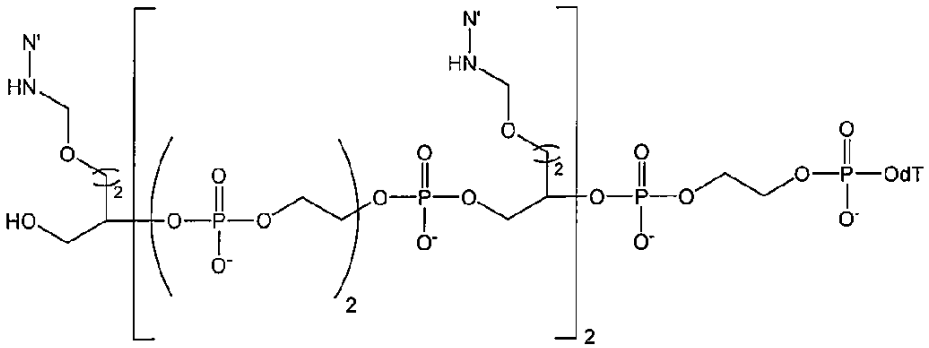
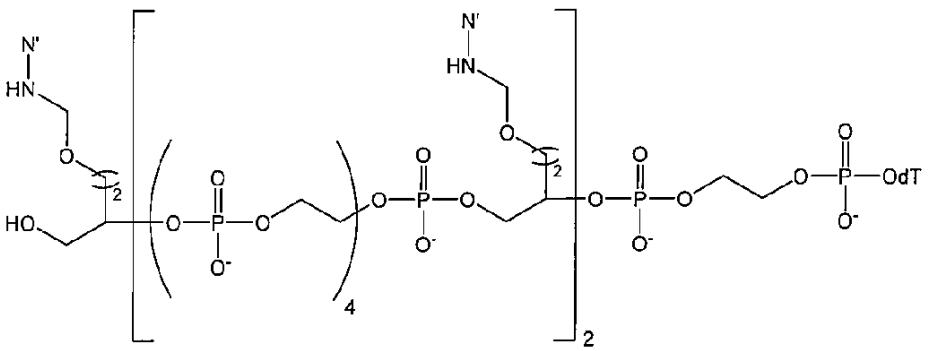
【表２－８】

I-40		-
I-41		-
I-42		-
I-43		-
I-44		-

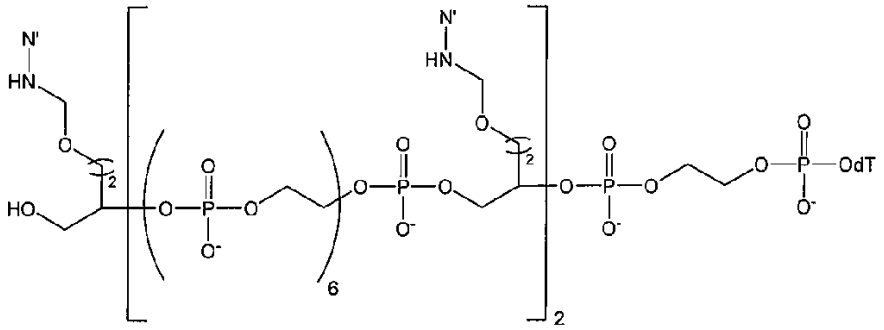
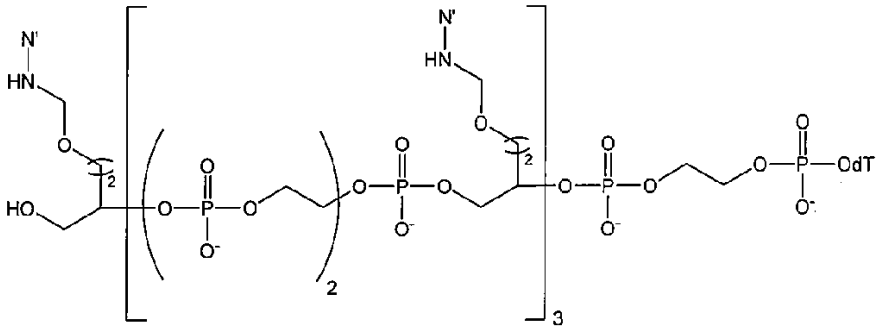
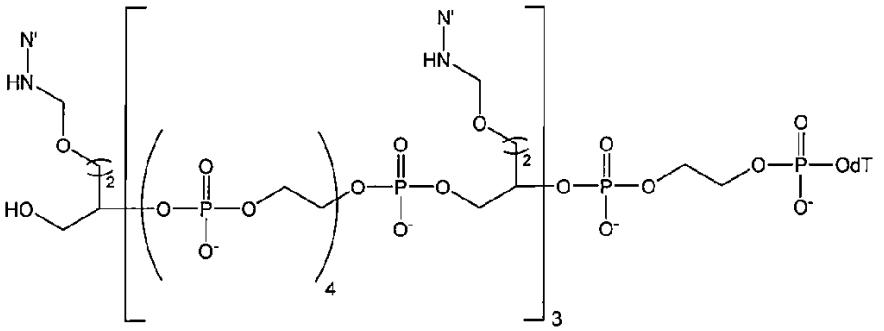
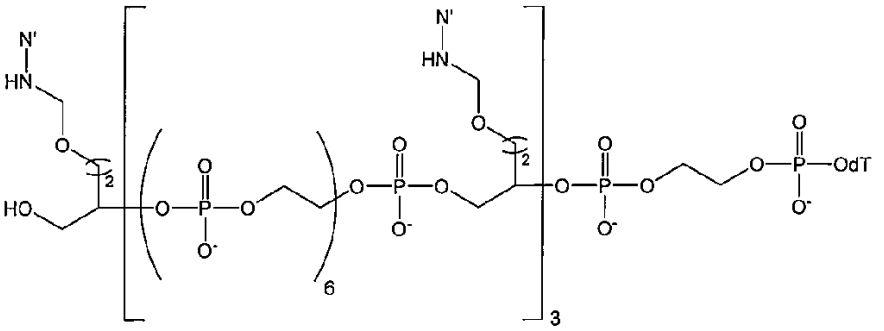
【表２－９】

I-45		-
I-46		-
I-47		-
I-48		-
I-49		1461.4 (1460.7)

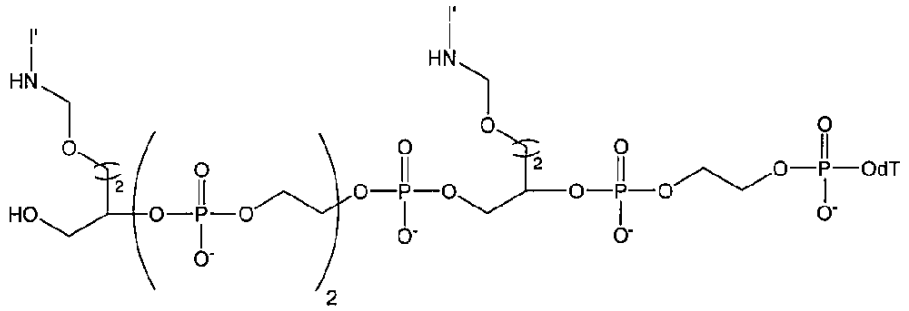
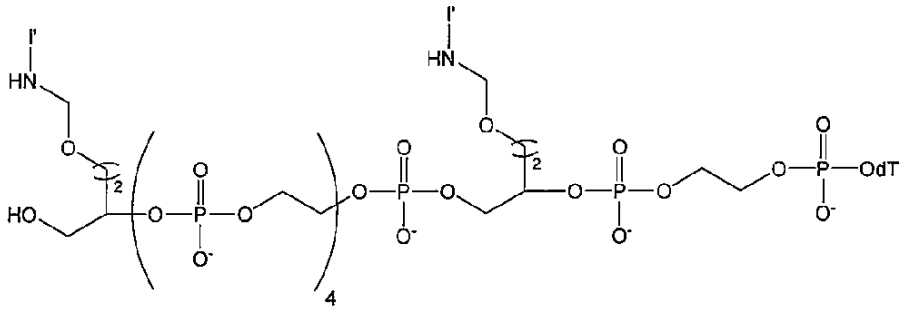
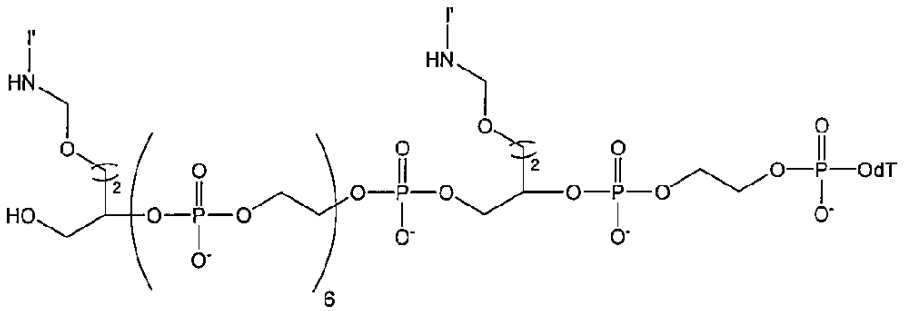
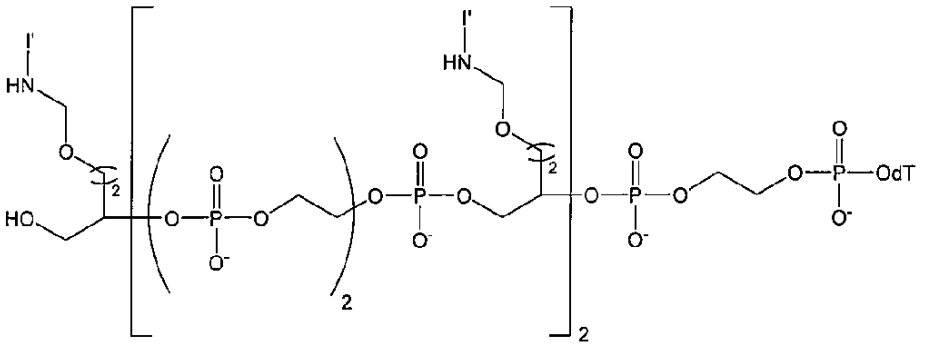
【表２－１０】

I-50		1709.7 (1708.8)
I-51		1957.8 (1956.9)
I-52		2133.5 (2132)
I-53		2630.5 (2628.2)

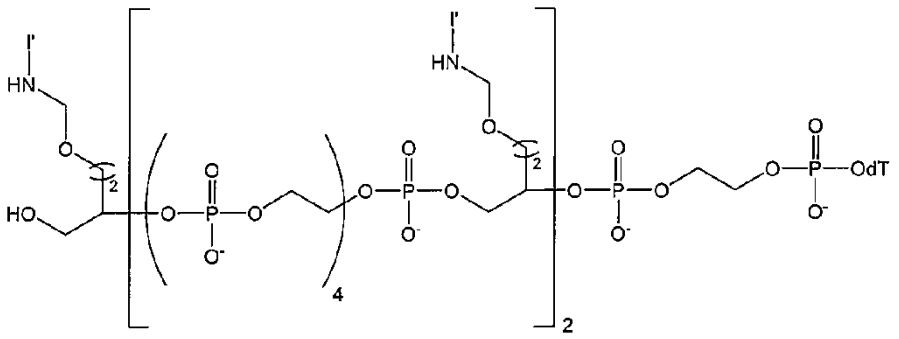
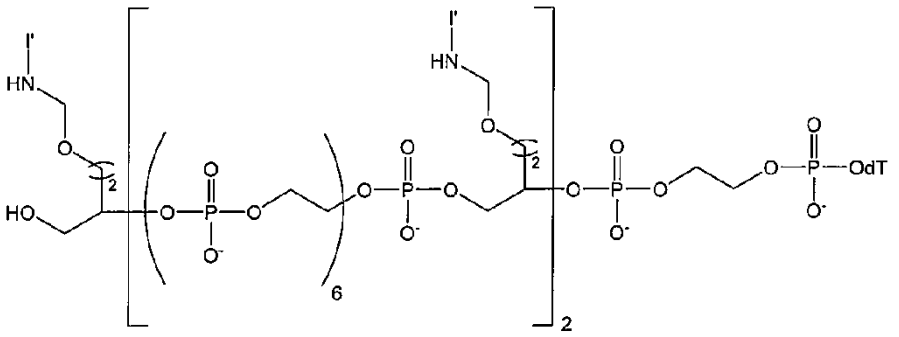
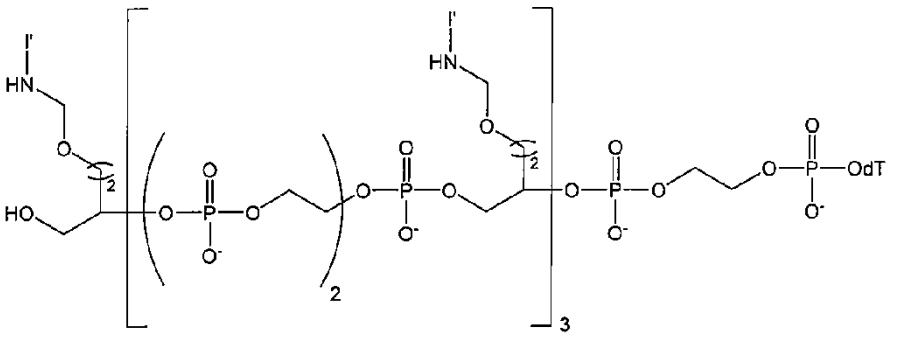
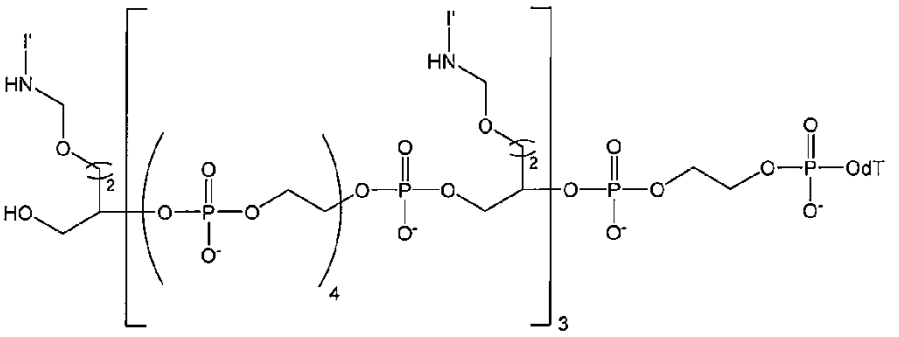
【表２－１１】

I-54		- (3124.4)
I-55		- (2803.2)
I-56		3548.8 (3547.5)
I-57		4293.5 (4291.1)

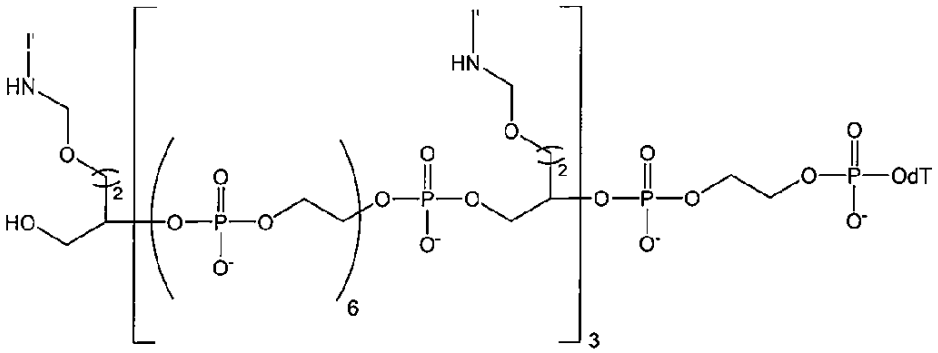
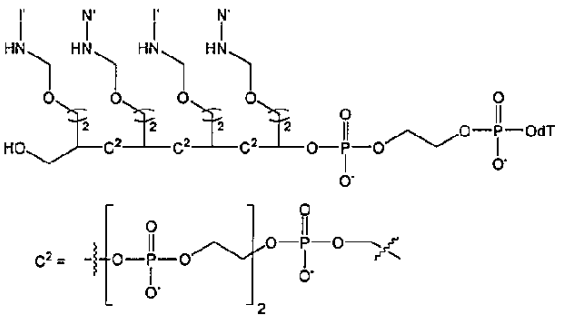
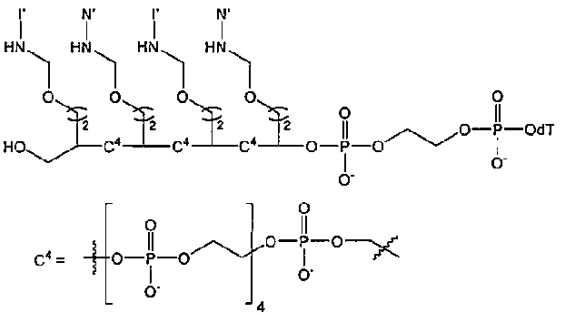
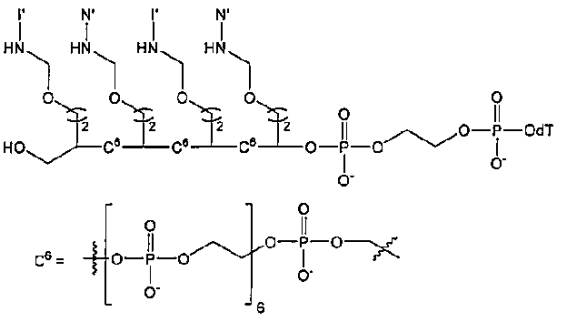
【表２－１２】

I-58		1413.7 (1412.8)
I-59		1661.7 (1660.9)
I-60		1910.2 (1909)
I-61		2061.4 (2060.1)

【表２－１３】

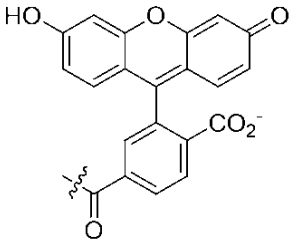
I-62		2558 (2556.3)
I-63		3053.7 (3052.5)
I-64		2709.1 (2707.4)
I-65		3453.6 (3451.7)

【表２－１４】

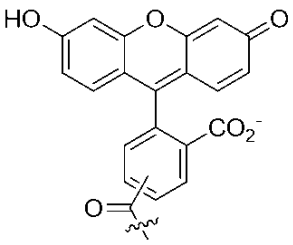
I-66		4198 (4196)
I-67		2757.4 (2755.3)
I-68		3501.2 (3499.6)
I-69		4245.9 (4243.9)

【０１０１】
　表２に使用されている通り、および本出願の全体にわたり、R^2、R^3、ＬおよびＭは、特に示さない限り、構造（Ｉ）の化合物に対して提示されている定義を有する。表２の化合物の一部の実施形態では、R^2は、－ＯＬ’である。一部の実施形態では、Ｍは、出現毎に独立して、Ｆ、Ｆ’、Ｆ”、Ｅ、Ｙ、Ｎ’、Ｉ’、Ｄ’またはＤ”であり、ただし、少なくとも１つのＭは、Ｎ’、Ｉ’、Ｄ’またはＤ”であることを条件とする。Ｆ、Ｆ’およびＦ’’は、それぞれ、以下の構造：
【０１０２】

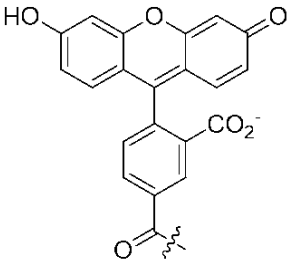
【化２６】



F



F’



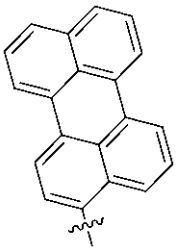
F’’

を有するフルオレセイン部分を指す。

【０１０３】

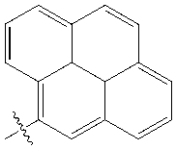
「Ｅ」とは、以下の構造：

【化２７】



を指す。「Ｙ」とは、以下の構造：

【化２８】

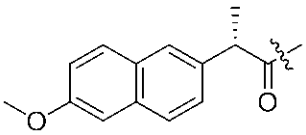


を指す。

【０１０４】

「Ｎ’」とは、以下の構造：

【化２９】

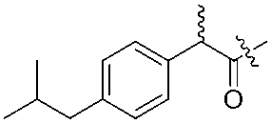


を指す。

【０１０５】

「Ｉ’」とは、以下の構造：

【化３０】

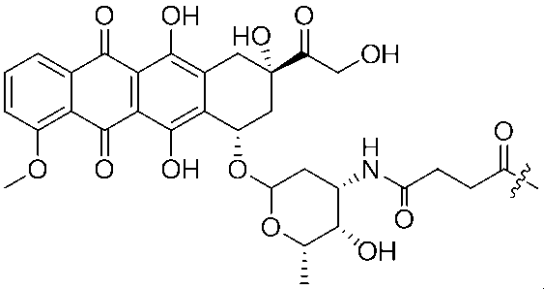


を指す。

【０１０６】

「Ｄ’」とは、以下の構造：

【化３１】

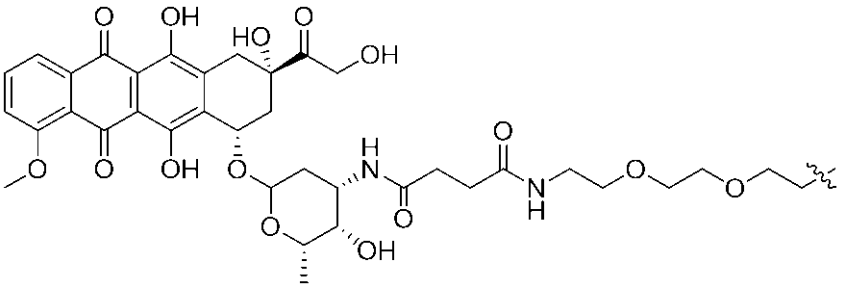


を指す。

【０１０７】

「Ｄ”」とは、以下の構造：

【化３２】



を指す。

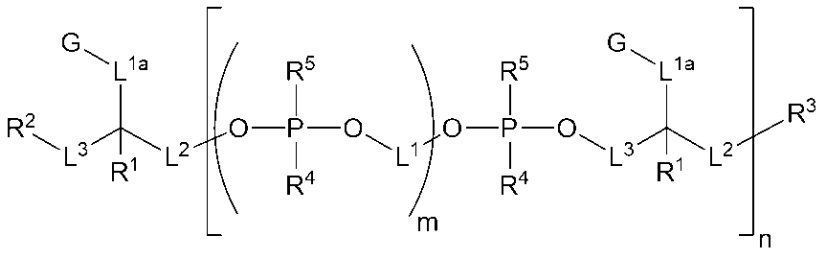
一部の実施形態は、表２に提示されており、抗体などの標的指向性部分にコンジュゲートされている具体的な化合物を含む、上述の化合物のいずれかを含む。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の１つが、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の１～２つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の２つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の３つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の４つの化合物が、抗体にコンジュゲートされている。一部の実施形態では、構造（Ｉ）の５つの化合物が、抗体に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

【０１０８】

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

【０１０９】

【化３３】



(II)

またはその立体異性体、塩または互変異性体（式中、

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

L^{1a}、L^{1}、L^{2}およびL^{3}は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、

R^{1}は、出現毎に独立して、天然または非天然アミノ酸側鎖であり、

R^{2}およびR^{3}は、それぞれ独立して、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニルおよびアルキルオキシカルボニルは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルもしくはチオホスホアルキルエーテル、またはそれらの組合せにより置換されていてもよく、

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

Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、固体支持体への共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）の化合物もしくは構造（ＩＩ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、

ｍは、出現毎に独立して、０以上の整数であり、

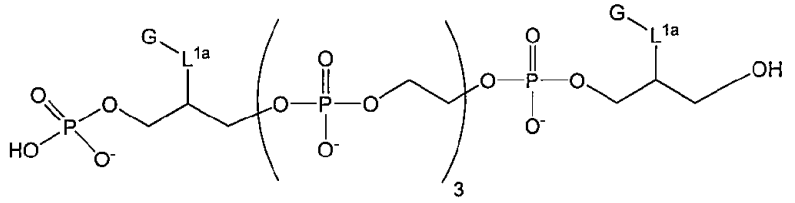
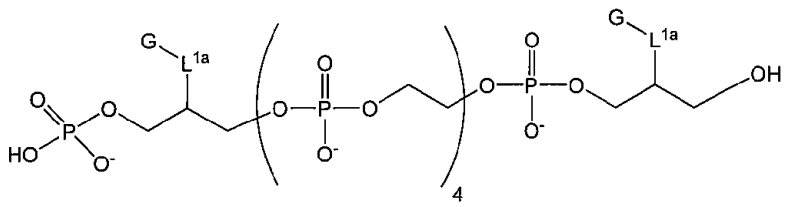
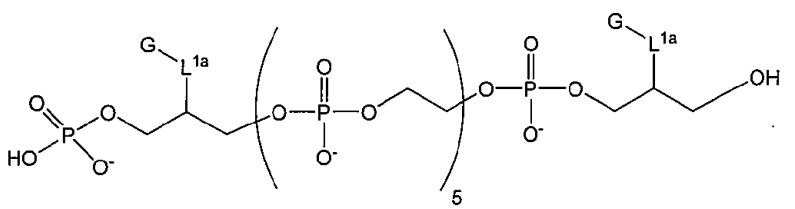
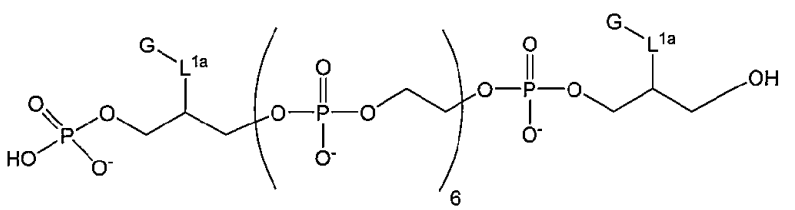
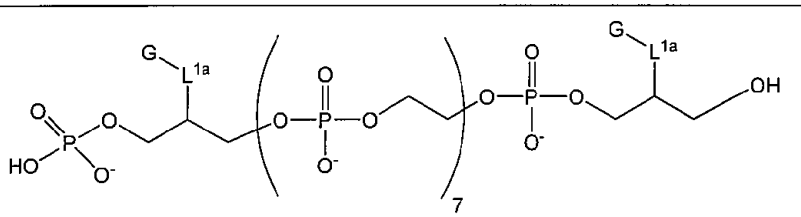
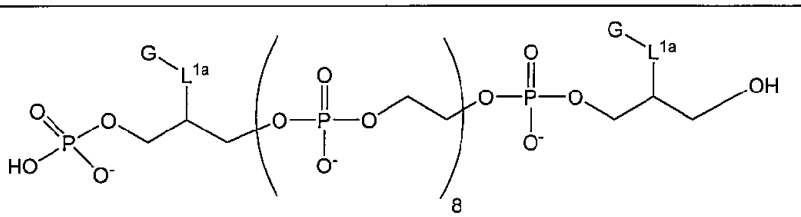
ｎは、１以上の整数である）を使用して形成される。

【０１１０】

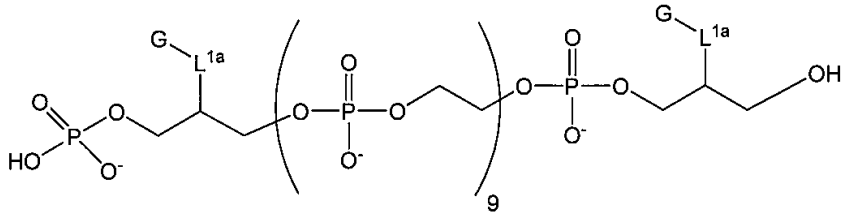
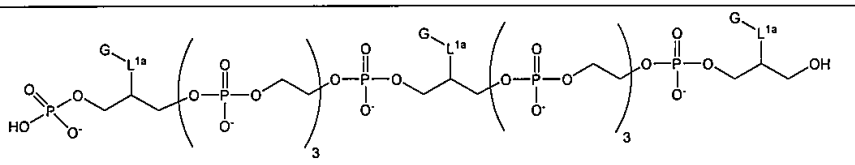
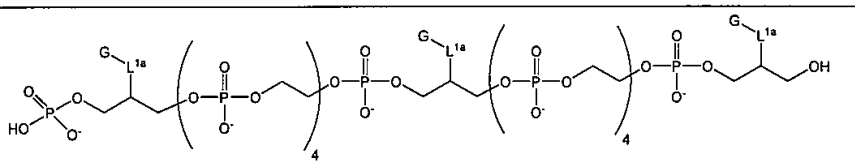
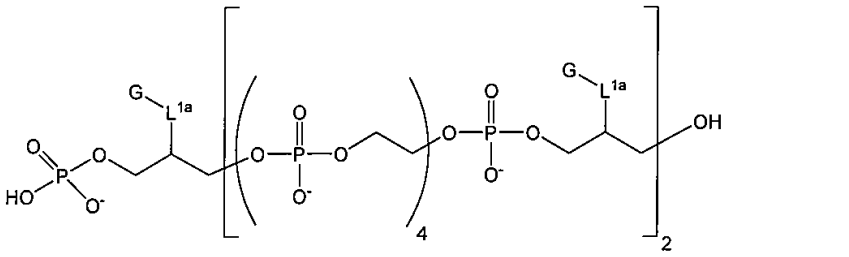
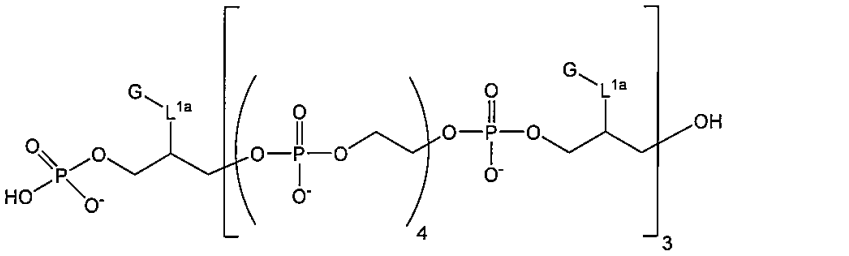
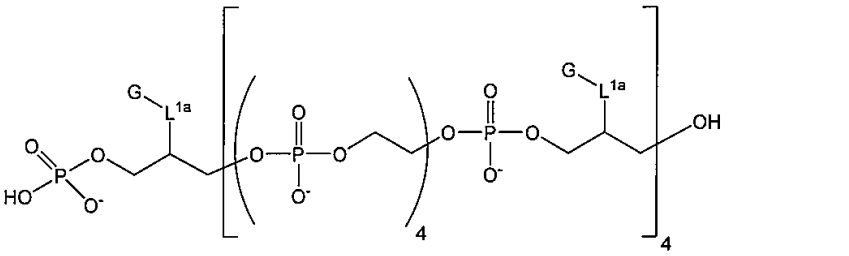
一部の実施形態では、反応性ポリマーは、以下の表３から選択される。

【表３－１】

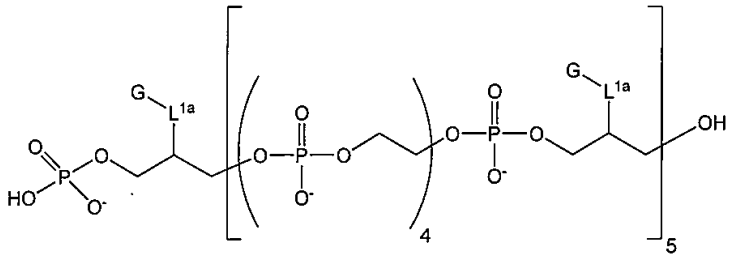
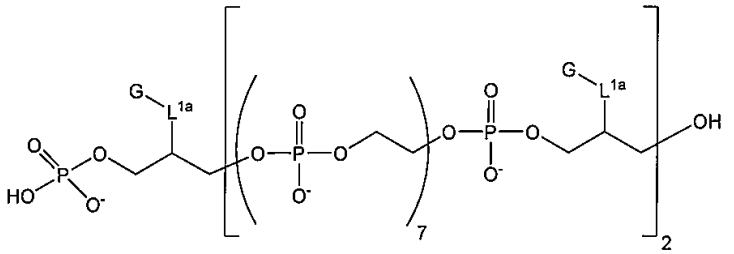
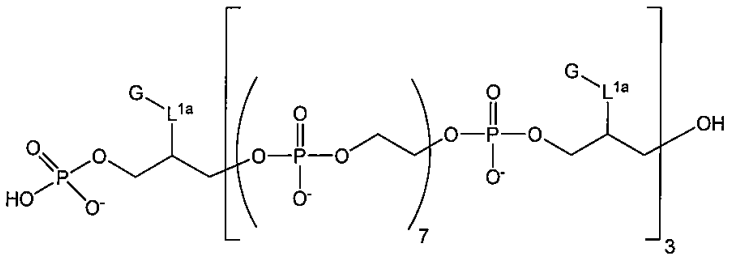
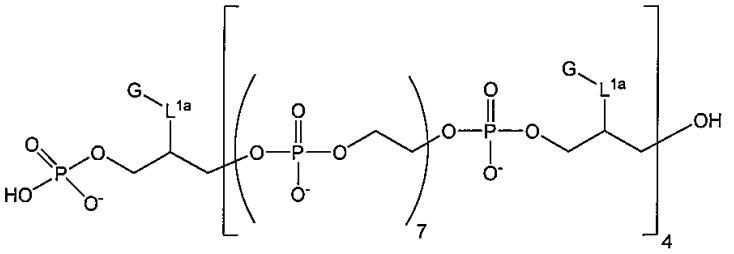
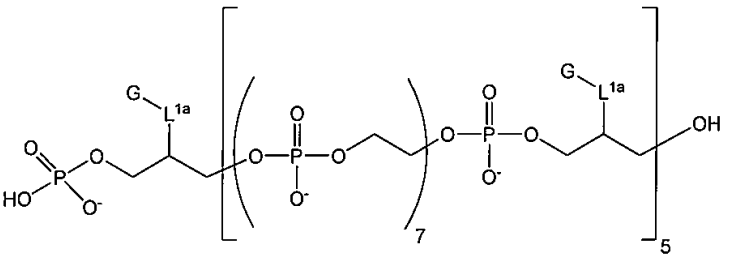
表 3. 構造 II の例示的な化合物

#	構造
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	
II-6	

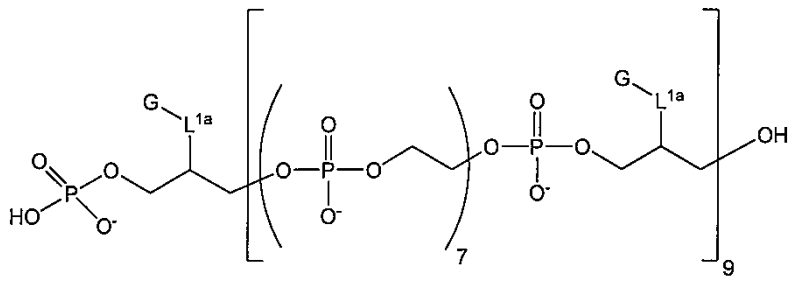
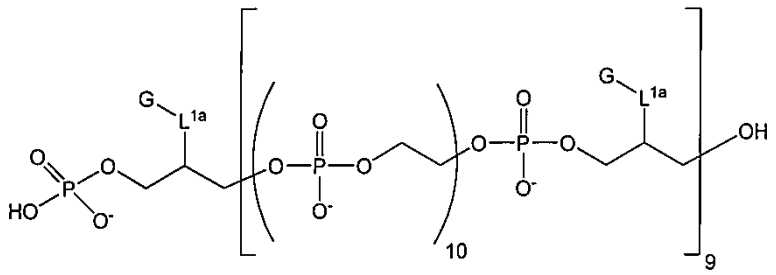
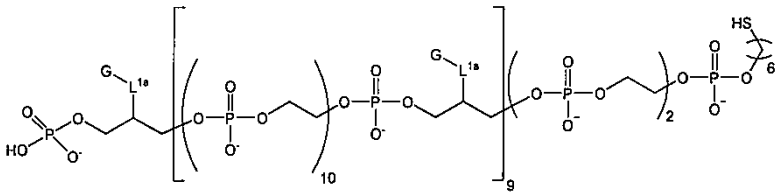
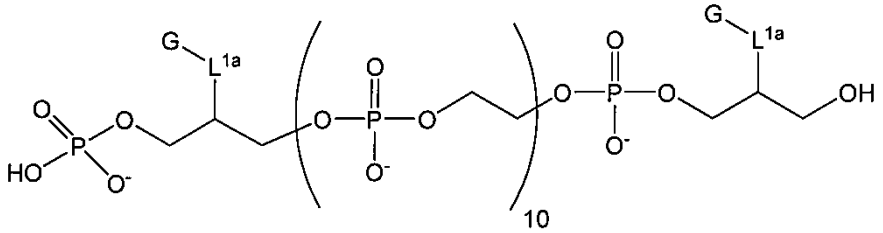
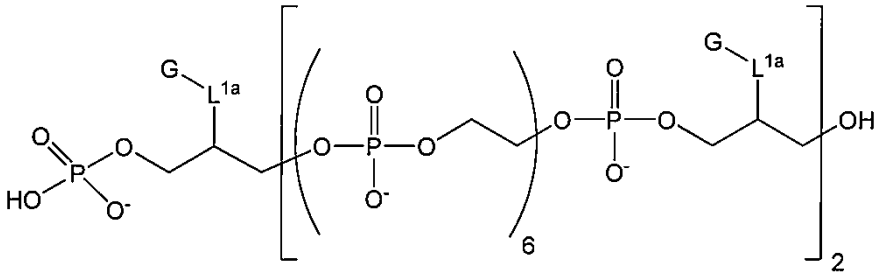
【表３－２】

II-7	
II-8	
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	

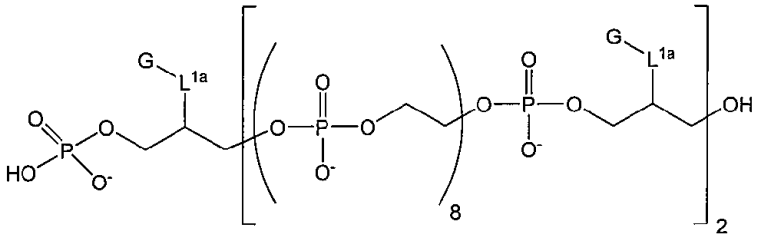
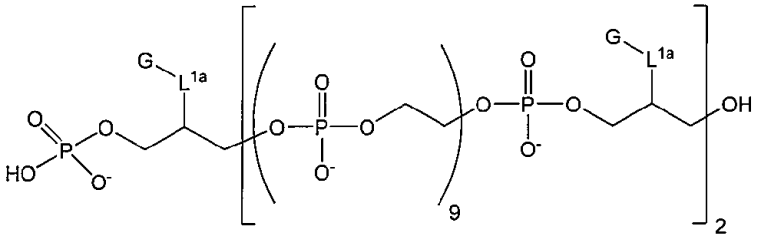
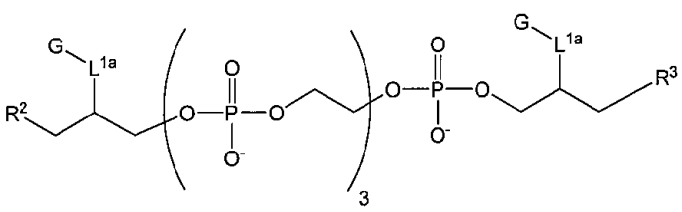
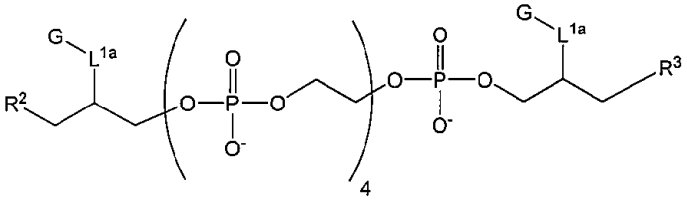
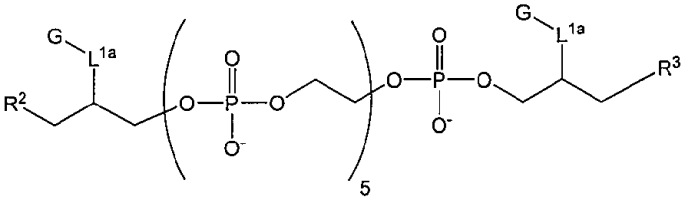
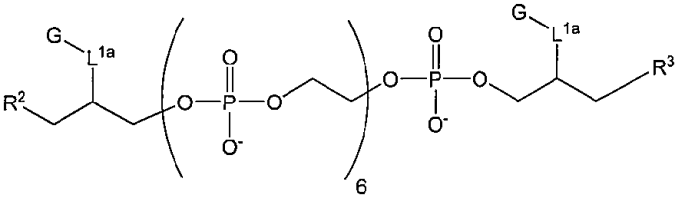
【表３－３】

II-13	
II-14	
II-15	
II-16	
II-17	

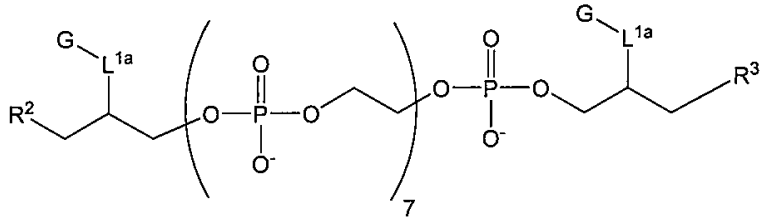
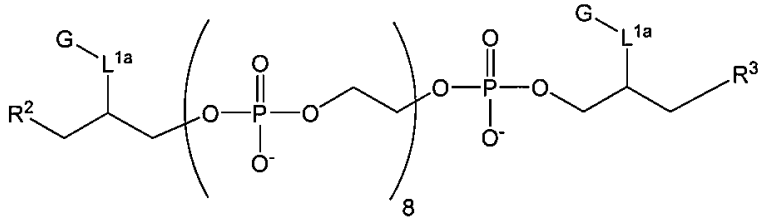
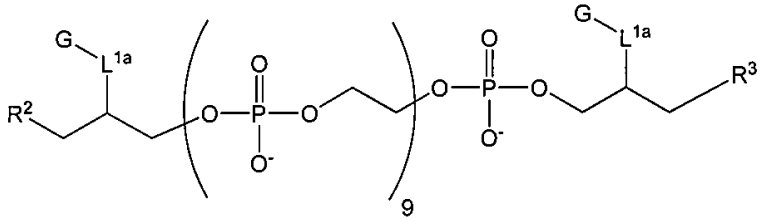
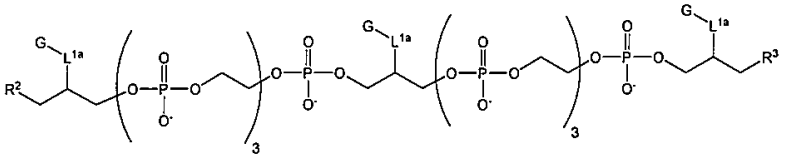
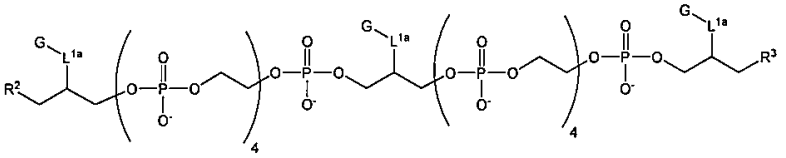
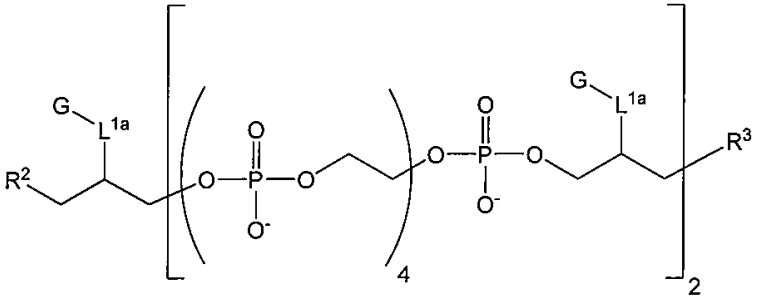
【表３－４】

II-18	
II-19	
II-20	
II-21	
II-22	

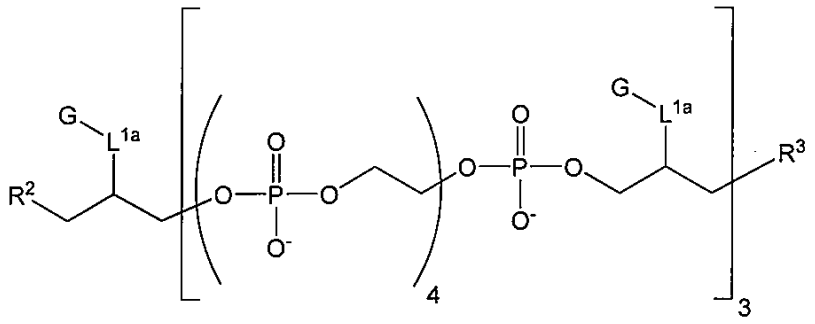
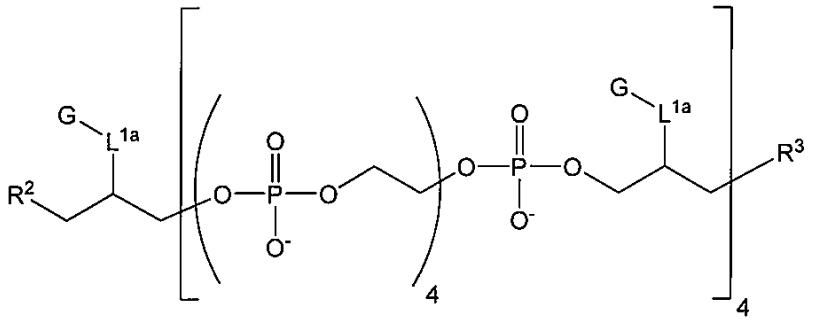
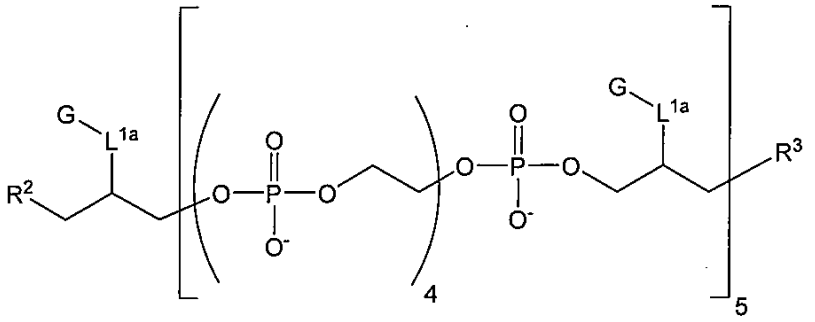
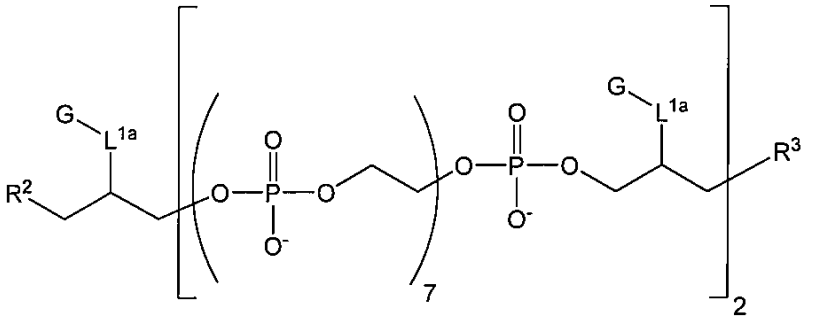
【表３－５】

II-23	
II-24	
II-25	
II-26	
II-27	
II-28	

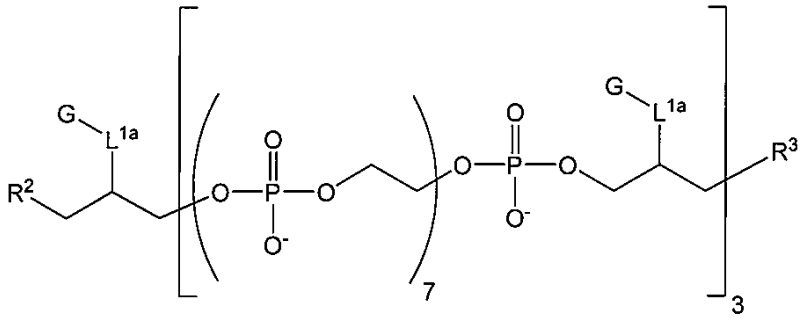
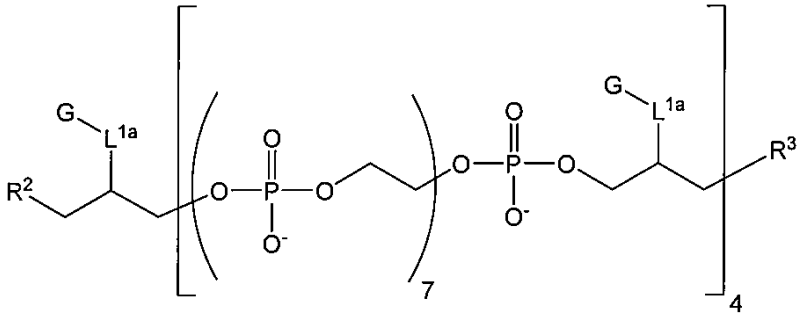
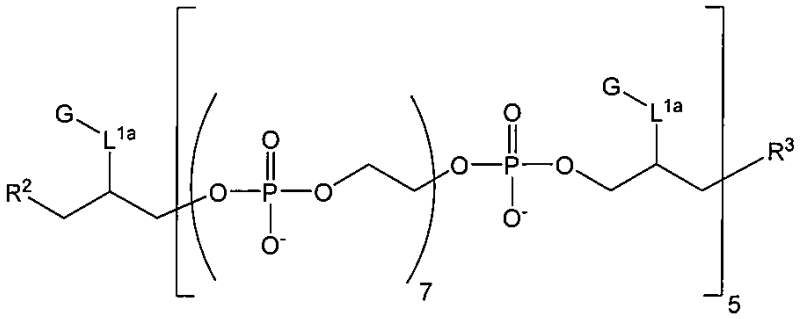
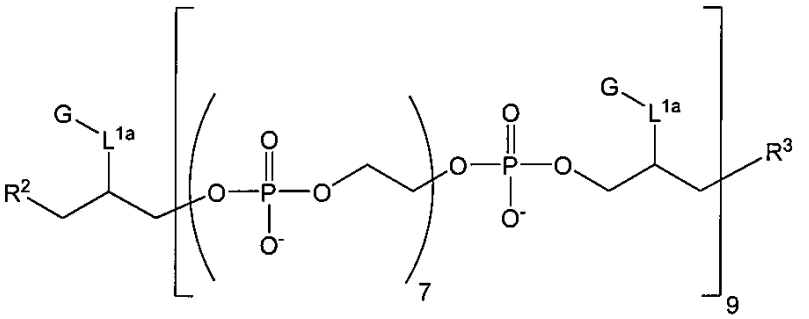
【表３－６】

II-29	
II-30	
II-31	
II-32	
II-33	
II-34	

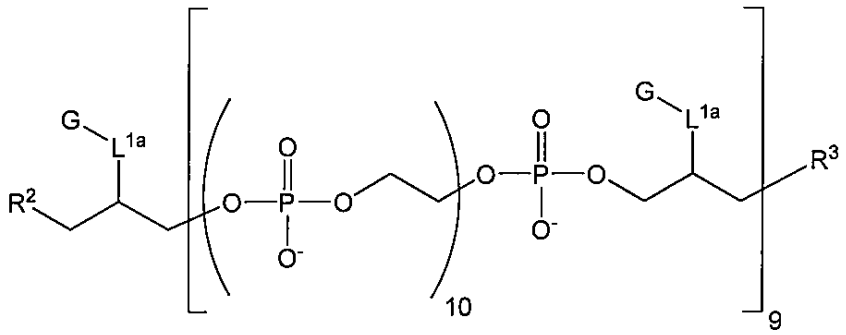
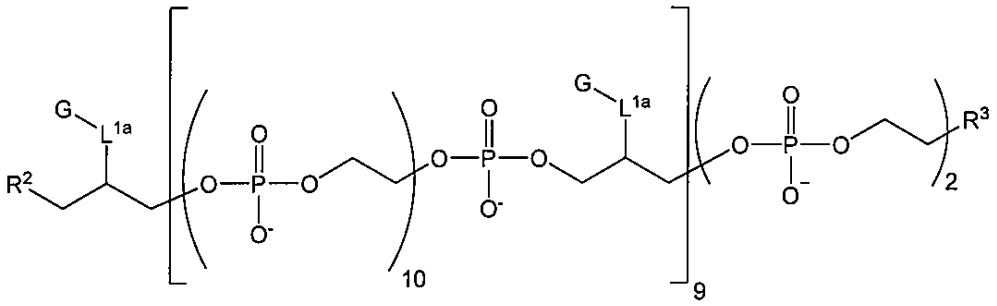
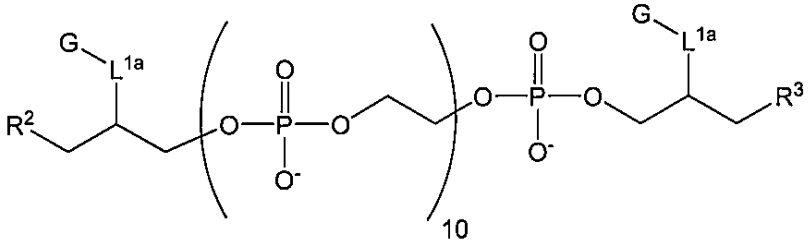
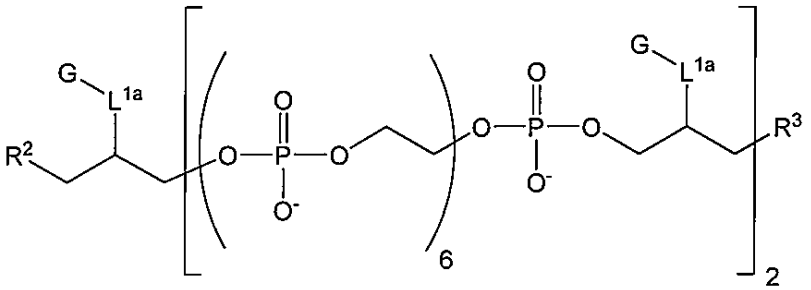
【表３－７】

II-35	
II-36	
II-37	
II-38	

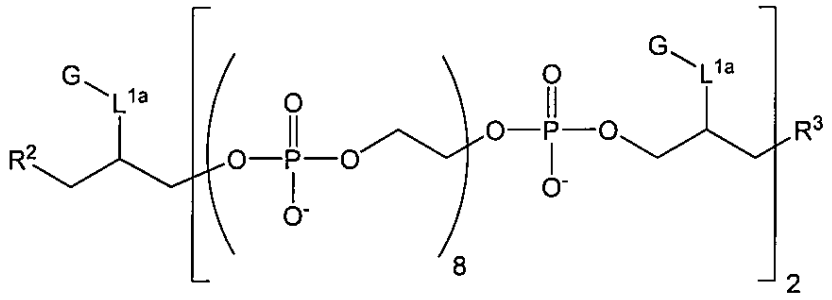
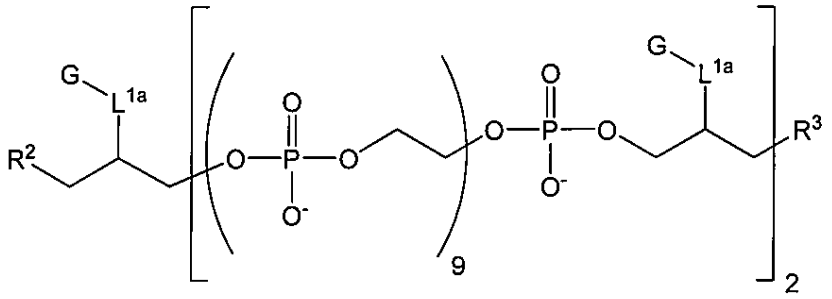
【表３－８】

II-39	
II-40	
II-41	
II-42	

【表３－９】

II-43	
II-44	
II-45	
II-46	

【表３－１０】

II-47	
II-48	

【０１１１】

様々な実施形態では、表３の化合物中のＧは、エチニルなどのアルキニルである。他の実施形態では、表３の化合物中のＧは、アジドである。他の実施形態では、表３の化合物中のＧは、アミノ（NH_2）である。他の実施形態では、表３の化合物中のＧは、イソチオシアネートである。他の実施形態では、表３の化合物中のＧは、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドのエステルなどの活性化エステルである。

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

【０１１２】

組成物

特許請求の範囲のいずれか１項の化合物、および標的指向性部分を含む組成物も提供される。

現在開示されている化合物の実施形態は、「調節可能」であり、これは、上述の化合物のいずれかにおける可変因子を適切に選択することにより、当業者は、所望のモル蛍光度（ｍｏｌａｒ　ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ）および／または所定のモル蛍光（モル輝度（ｍｏｌａｒ　ｂｒｉｇｈｔｎｅｓｓ））を有する化合物に到達することができることを意味する。本化合物のある種の実施形態の「調節可能性」により、使用者は、特定のアッセイにおいて、使用するための所望の蛍光および／または色調を有する化合物に容易に到達することが可能となる。すべての可変因子は、本明細書において開示されている化合物のある種の実施形態のモル蛍光度に影響を及ぼし得るが、Ｍ、L^1、ｍおよびｎの適切な選択が、開示化合物の実施形態のモル蛍光度において重要な役割を果たすと考えられる。したがって、一実施形態では、所望のモル蛍光度を有する化合物を得るための方法であって、公知の蛍光度を有するＭ部分を選択するステップ、Ｍ部分を含む構造（Ｉ）の化合物を調製するステップ、および所望のモル蛍光度に到達するためのL^1、ｍおよびｎに対する適切な可変因子を選択するステップを含む方法が提供される。

【０１１３】

例示を容易にするため、リン部分（例えば、ホスフェートなど）を含む様々な化合物が、陰イオン性状態（例えば、－ＯＰＯ（ＯＨ）O^-、－ＯＰO_3^{2-}）で図示されている。当業者は、電荷はｐＨに依存し、非電荷（例えば、プロトン化されているか、またはナトリウムもしくは他の陽イオンなどの塩）形態も、本発明の実施形態の範囲内に含まれることを容易に理解するであろう。

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

【０１１４】

医薬組成物

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

別の実施形態は、単一連結基により抗体に共有結合している請求項１に記載の化合物を含む複数のコンジュゲートを含む組成物であって、複数のコンジュゲートが少なくとも９０％の構造均質性を有する、組成物を提供する。「構造均質性」は、抗体への結合点を含めて、同じ構造を有する化合物を意味する。より具体的な実施形態では、複数のコンジュゲートは、少なくとも９５％の構造均質性を有する。関連する実施形態では、複数のコンジュゲートは、９９％を超える構造均質性を有する。ある種の実施形態では、R^2およびR^3の１つは、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）ＯＬ’またはＬ’であり、Ｌ’は、抗体、もしくはこの抗体への共有結合を含むリンカーである。

【０１１５】

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

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

【０１１６】

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

【０１１７】

本発明の実施形態による化合物は、幅広い投与量範囲にわたり有効である。例えば、成人ヒトの処置では、１日あたり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、および１日あたり５～４０ｍｇの投与量が、ある実施形態において使用される投与量の例である。例示的な投与量は、１日あたり１０～３０ｍｇである。正確な投与量は、

投与経路、化合物が投与される形態、処置される対象、処置される対象の体重、および主治医の好みおよび経験に依存するであろう。

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

【０１１８】

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

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

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

【０１１９】

一部の実施形態では、本明細書において記載されている化合物は、医薬組成物に製剤化される。具体的な実施形態では、医薬組成物は、活性化合物の、薬学的に使用され得る調製物への加工を容易にする、賦形剤および補助剤を含む１種または複数の生理的に許容される担体を使用し、慣用的な方法で製剤化される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。好適な場合、任意の薬学的に許容される技法、担体および賦形剤を使用して、本明細書に記載されている医薬組成物を製剤化する：Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980;およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999）。

【０１２０】

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

【０１２１】

医薬組成物は、本明細書で使用する場合、構造（Ｉ）の化合物と担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤および／または賦形剤などの他の化学的構成成分との混合物を指す。ある種の実施形態では、本医薬組成物は、生物への化合物の投与を容易にする。本明細書において提供される処置方法または使用方法を実施する一部の実施形態では、治療有効量の本明細書において提供されている構造（Ｉ）の化合物は、処置される疾患、

障害または医療的状態を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。具体的な実施形態では、哺乳動物はヒトである。ある種の実施形態では、治療有効量は、疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康、使用される化合物の効力および他の因子に応じて様々である。本明細書において記載されている化合物は、単一で、または混合物の構成成分として、１種または複数の治療剤と組み合わせて使用される。

【０１２２】

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

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

【０１２３】

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

【０１２４】

一実施形態では、ドラジェ剤のコアおよび錠剤などの剤形は、１つまたは複数の好適なコーティングが施される。具体的な実施形態では、剤形をコーティングするために濃縮糖溶液が使用される。糖溶液は、単なる例として、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒または溶媒混合物などの追加の構成成分を含有してもよい。識別目的のために、コーティング剤に染料および／または顔料を添加してもよい。さらに、活性化合物の用量の異なる組合せを特徴付けるために、染料および／または顔料が利用されてもよい。

【０１２５】

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

態では、軟質カプセル剤は、好適な液体に溶解または懸濁させた１つまたは複数の活性化合物を含有する。好適な液体には、単なる例として、１つまたは複数の脂肪油、流動パラフィンまたは液体ポリエチレングリコールが含まれる。さらに、安定化剤が添加されてもよい。

【０１２６】

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

【０１２７】

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

【０１２８】

さらに他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、経皮投与向けに製剤化されている。具体的な実施形態では、経皮製剤は、経皮送達デバイスおよび経皮送達パッチ剤を使用し、ポリマーまたは粘着剤中に溶解および／または分散させた、親油性エマルション剤、または緩衝化水溶液剤とすることができる。様々な実施形態では、このようなパッチ剤は、医薬剤の連続送達、パルス送達、または必要に応じた送達向けに構築される。追加的な実施形態では、構造（Ｉ）の化合物の経皮送達は、イオン導入パッチ剤などにより行われる。ある種の実施形態では、経皮パッチ剤は、構造（Ｉ）の化合物の制御送達を実現する。具体的な実施形態では、吸収速度は、速度制御膜を使用することにより、またはポリマーマトリックスもしくはゲル内に化合物を捕捉することにより減速される。代替実施形態では、吸収を増大させるために、吸収促進剤が使用される。吸収促進剤または担体は、皮膚を通過するのを支援する、吸収可能な薬学的に許容される溶媒を含む。例えば、一実施形態では、経皮デバイスは、裏打ち部材、化合物を含有するレザーバー（担体を含んでもよい）、任意に、長期間にわたり制御された速度および所定速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御障壁、ならびに皮膚にデバイスを固定するための手段を含む包帯の形態にある。

【０１２９】

他の実施形態では、構造（Ｉ）の化合物は、吸入により投与するよう製剤化されている

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

【０１３０】

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

【０１３１】

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

【０１３２】

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

【０１３３】

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

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

【０１３４】

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

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

【０１３５】

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

【０１３６】

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

他の有用な医薬組成物は、微生物活性を阻害するための１種または複数の保存剤を含んでもよい。好適な保存剤には、メルフェンおよびチオメルサールなどの水銀含有物質、安定化二酸化塩素、および塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウムおよび塩化セチルピリジニウムなどの四級アンモニウム化合物が含まれる。

【０１３７】

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

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

ある種の実施形態では、水性懸濁液組成物は、単回用量用の再密閉不可能な容器に包装

される。代替的に、多回用量用の再密閉可能な容器を使用し、この場合、組成物中に保存剤を含ませるのが通例である。

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

【０１３８】

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

【０１３９】

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

【０１４０】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の濃度は、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％ １９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％ １８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％ １７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％ １６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％ １５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％ １４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％ １３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％ １２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％ １１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％ １０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％ ９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％ ８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％ ７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％ ６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％ ５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１２５％ 、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００

４％、０．０００３％、０．０００２％、もしくは０．０００１％ｗ／ｗ、ｗ／ｖまたはｖ／ｖより高い。

【０１４１】

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

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

【０１４２】

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

【０１４３】

一部の実施形態では、１つまたは複数の化合物の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５、３ｇ、３．５、４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、または１０ｇより多い。

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

【０１４４】

処置方法

さらに他の実施形態では、本化合物は、疾患または状態を処置する様々な方法に有用である。したがって、一実施形態は、それを必要とする対象に、治療有効量の本明細書にお

いて開示されている実施形態のいずれか１つによる化合物、または本明細書において開示されている実施形態のいずれか１つによる組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、Ｍがそれぞれ、独立して、該疾患を処置するのに有効な生物活性部分である方法を提供する。一部の実施形態では、疾患は、がんであり、Ｍはそれぞれ、独立して抗がん薬である。

【０１４５】

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

【０１４６】

ある種の実施形態はまた、哺乳動物（例えば、ヒト）に、治療有効量の化合物または薬学的に許容されるその塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物もしくは誘導体を投与するステップを含む、前記哺乳動物における過剰増殖性障害を処置する方法に関する。一部の実施形態では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期のがん、幼年期の副腎皮質がん、ＡＩＤＳ関連がん（例えば、リンパ腫およびカポジ肉腫）、肛門がん、虫垂がん、星状細胞腫、非定型奇形腫様、基底細胞がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫様、胎児性腫瘍、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頚がん、小児がん、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性障害、結腸がん、結腸直腸がん、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、非浸潤性肝外胆管がん（ＤＣＩＳ）、胎児性腫瘍、ＣＮＳがん、子宮内膜がん、上衣腫、食道がん、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼がん、骨の線維性組織球腫、胆嚢がん、胃がん、消化管カルチノイド腫瘍、胃腸管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頚部がん、心臓がん、肝臓がん、ホジキンリンパ腫、下咽頭がん、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓がん、喉頭がん、口唇がんおよび口腔がん、肝臓がん、非浸潤性小葉がん（ＬＣＩＳ）、肺がん、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頚部がん、正中管がん、口のがん、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／プラズマ細胞新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／脊髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、メルケル細胞がん、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、鼻腔および副鼻腔がん、鼻咽腔がん、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、口内がん、口唇がんおよび口腔がん、中咽頭がん、卵巣がん、膵臓がん、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔がん、副甲状腺がん、陰茎がん、咽頭がん、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺がん、直腸がん、移行上皮がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、皮膚がん、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）（胃（ｇａｓｔｒｉｃ））がん、小細胞肺がん、小腸がん、軟組織肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣がん、喉頭がん、胸腺腫および胸腺がん、甲状腺がん、腎盤および尿管の移行上皮がん、絨毛上皮性腫瘍、幼年期の希少がん、尿道がん、子宮肉腫、膣がん、外陰がんまたはウイルス誘発性がんなどのがんの処置に関する。一部の実施形態では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄または前立腺（例えば、良性前立腺肥大症（ＢＰＨ））などの非癌性過剰増殖性障害の処置に関する。

【０１４７】

ある種の特定の実施形態は、肺がんの処置の方法であって、それを必要とする対象に、有効量の上記の化合物（または、これを含む医薬組成物）のいずれかを投与するステップを含む方法を提供する。ある種の実施形態では、肺がんは、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、例えば、腺がん、肺扁平上皮がんまたは大細胞肺がんである。他の実施形態では、肺がんは小細胞肺がんである。開示化合物により処置可能な他の肺がんには、以下に限定さ

れないが、腺腫、カルチノイド腫瘍および未分化がんが含まれる。

【０１４８】

したがって、上述の方法の一部の実施形態では、R^2は、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストなどの標的指向性部分への共有結合連結基を含むリンカーである。例えば、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤。

さらなる実施形態では、本方法は、アポトーシスを誘発することをさらに含む。

したがって、本化合物の実施形態は、以下に限定されないが、薬物送達、アポトーシスの定量化、治療薬の送達の適格化、アポトーシスの定量化、ならびに血液がんなどの疾患の診断および処置を含めた任意の数の方法において利用が見いだされる。

【０１４９】

構造（Ｉ）の化合物の実施形態は、上記の方法に加えて、以下に限定されないが、例えば、抗体もしくは糖、またはがん細胞に優先的に結合する他の部分などの標的指向性部分を構造（Ｉ）の化合物中に含ませることによるがん処置およびイメージング、ならびに／または薬物送達を含めた様々な分野および方法における利用が見いだされる。

一部の実施形態では、処置の方法は、腫瘍細胞受容体により腫瘍細胞を有する腫瘍を処置するステップを含む。一部の実施形態では、腫瘍細胞は、細胞あたり、１，０００～１００，０００個、１，０００～５０，０００個、１，０００～２５，０００個の受容体、１，０００～１０，０００個の受容体の範囲の受容体を有する。例えば、一部の実施形態では、腫瘍細胞は、細胞あたり、約１，０００個、約１０，０００個の受容体を有するか、または１００，０００個未満の受容体を有する。

【０１５０】

調製方法

上記の構造（Ｉ）の化合物の実施形態、ならびに上記の構造（Ｉ）の化合物中の可変因子R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｌ、L^1、L^2、L^3、Ｍ、ｍおよび／またはｎに関して本明細書に記載されている任意の具体的な選択は、構造（Ｉ）の化合物の他の実施形態および／または可変因子と独立して組み合わされて、上記に具体的に記載されていない本発明の実施形態を形成してもよいことが理解される。さらに、最適なリストが、特定の実施形態および／または特許請求の範囲における任意の特定のR^1、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｌ、L^1、L^2、L^3、Ｍ、ｍおよび／またはｎの可変因子に関して一覧表示されている事例では、個々の選択はそれぞれ、特定の実施形態および／または特許請求の範囲から除かれ得ること、および最適な残りのリストは、本発明の範囲内にあると見なされることが理解される。

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

【０１５１】

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

などのポリマー樹脂とすることもできる。

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

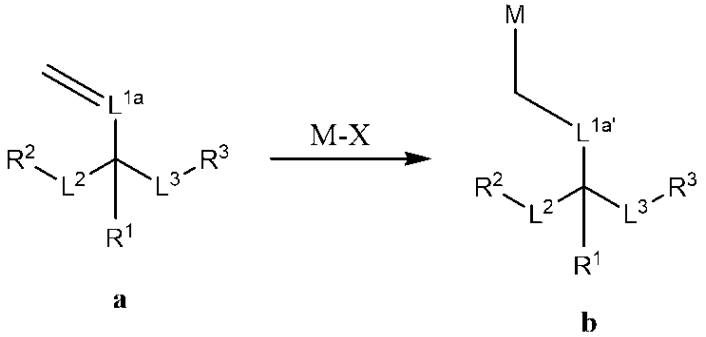
【０１５２】

以下の反応スキームは、本発明の化合物を作製する例示的な方法を例示している。当業者は、類似の方法によって、または当業者に公知の他の方法を組み合わせることにより、これらの化合物を作製することが可能となり得ることが理解される。本明細書において開示されている化合物（例えば、構造（Ｉ）および（ＩＩ））の実施形態を調製する方法は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、ＰＣＴ公開番号ＷＯ２０１６／１８３１８５に見出すことができる。当業者は、適切な出発構成成分を使用し、必要に応じて合成パラメータを修正することにより、以下に具体的に例示されていない、構造（Ｉ）の他の化合物を、以下に記載されているような類似方法で作製することが可能になることがやはり理解される。一般に、出発構成成分は、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｉｎｃ．、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｔｒｉｘ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＴＣＩおよびＦｌｕｏｒｏｃｈｅｍ　ＵＳＡなどの供給元から得ることができるか、または当業者に公知（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)を参照されたい）の情報源に従い合成され得るか、または本発明において記載されている通り調製され得る。

【０１５３】

反応スキームＩ

【化３４】

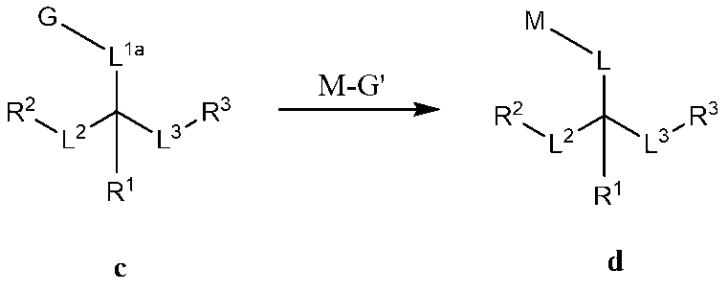


反応スキームＩは、R^1、L^{1a}、L^2、L^3およびＭが上で定義されている通りであり、R^2およびR^3が上で定義されている通りであるか、またはそれらの保護されたバリアントであり、$L^{1a'}$は、それが結合している隣接炭素と一緒になった場合、上で定義されているＬとなる、構造（Ｉ）の化合物の調製に有用な中間体を調製する例示的な方法を例示する。反応スキーム１を参照すると、構造ａの化合物は、購入することができるか、または当業者に周知の方法により調製することができる。当分野で公知のＳｕｚｕｋｉカップリン条件下でのＭ－Ｘ（ｘは、ブロモなどのハロゲンである）との反応により、構造ｂの化合物をもたらす。構造ｂの化合物は、以下に記載されている、構造（Ｉ）の化合物の調製に使用することができる。

【０１５４】

反応スキームＩＩ

【化３５】



反応スキームＩＩは、構造（Ｉ）の化合物の調製に有用な中間体化合物の調製の代替法を例示している。R^1、Ｌ、L^{1a}、L^2、L^3およびＭが上で定義されている通りであり、R^2およびR^3が上で定義されている通りであるか、またはそれらの保護されたバリアントである、反応スキームＩＩを参照すると、購入することができるか、または周知技法によって調製することができる構造ｃの化合物を、Ｍ－Ｇ’と反応させて、構造ｄの化合物を生成させる。ここで、ＧおよびＧ’は、相補性反応性を有する官能基（すなわち、反応して共有結合を形成する官能基）を表す。Ｇ’は、Ｍ、またはＭの構造上の主鎖の一部、例えば、環式無水物への側鎖となり得る。Ｇは、アミノなどの、任意の数の官能基であってもよい。

【０１５５】

ある種の実施形態では、構造Ｉの化合物は、２～１００の繰り返し単位を含むオリゴマーである。このようなオリゴマーは、周知の自動化ＤＮＡ合成法に類似する方法を使用して調製することができる。ＤＮＡ合成法は、当分野において周知である。手短に述べると、２つのアルコール基、例えば上の中間体ｂまたはｄ中のR^2およびR^3は、それぞれ、ジメトキシトリチル（ＤＭＴ）基および２－シアノエチル－Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノホスホロアミダイト基により官能基化されている。ホスホロアミダイト基は、通常、テトラゾールなどの活性化剤の存在下で、アルコール基に結合させて、次に、ヨウ素によりリン原子を酸化する。ジメトキシトリチル基を、酸（例えば、クロロ酢酸）により除去して、遊離アルコールを露出させることができ、この遊離アルコールは、ホスホロアミダイト基と反応させることができる。２－シアノエチル基は、アンモニア水による処理によってオリゴマー化した後に除去され得る。

【０１５６】

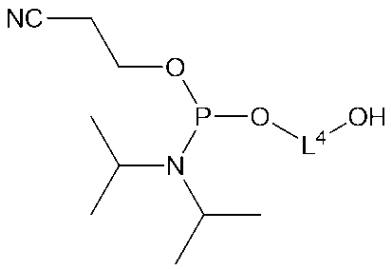
オリゴマー化法に使用されるホスホロアミダイトの調製もまた、当分野で周知である。例えば、一級アルコール（例えば、R^3）は、ＤＭＴ－Ｃｌとの反応によってＤＭＴ基として保護され得る。次に、二級アルコール（例えば、R^2）は、２－シアノエチルＮ，Ｎ－ジイソプロピルクロロホスホロアミダイトなどの適切な試薬との反応によって、ホスホロアミダイトとして官能基化される。ホスホロアミダイトの調製方法およびそのオリゴマー化の方法は、当分野において周知である。

【０１５７】

中間体ｂまたはｄのオリゴマーは、上記の周知のホスホロアミダイト（ｐｈｏｐｈｏｒａｍｉｄｉｔｅ）化学に従い調製される。所望の数の繰り返し単位ｍは、ホスホロアミダイトのカップリングを、適切な中間体、例えば、以下の構造：

【０１５８】

【化３６】



を有する中間体と、所望の回数、反復することにより分子に取り込まれる。

以下の実施例は、限定ではなく、例示目的で提示される。

【実施例】

【０１５９】

一般方法

^{1}Ｈおよび^{31}Ｐ　ＮＭＲスペクトルは、ＪＥＯＬ４００ＭＨｚ分光計で得る。^{31}Ｐ　ＮＭＲスペクトルは、８５％水性リン酸を参照し、^{1}Ｈスペクトルは、ＴＭＳを参照する。逆相ＨＰＬＣ色素分析は、４５℃に保持した２．１ｍｍｘ５０ｍｍ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ－Ｃ１８カラムを備えるＷａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＨＰＬＣシステムを使用して行う。質量スペクトル分析は、ＭａｓｓＬｙｎｘ４．１アクイジョンソフトウェアを使用する、Ｗａｔｅｒｓ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ　Ｑｕａｔｔｒｏマイクロ ＭＳ／システムＭＳ（ＭＳモードのみ）で行う。ＬＣ／ＭＳに使用した移動相は、１００ｍＭの１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール（ＨＦＩＰ）、８．６ｍＭのトリエチルアミン（ＴＥＡ）、ｐＨ８である。ホスホロアミダイトおよび前駆体分子は、Ａａｐｐｔｅｃ（著作権）Ｓｐｉｒｉｔ（商標）ペプチドＣ１８カラム（４．６ｍｍｘ１００ｍｍ、５μｍの粒子サイズ）を使用する、ダイオードアレイ検出器および高性能オートサンプラーを備えるＡｇｉｌｅｎｔ　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ１２６０　ＵＨＰＬＣシステムを使用して分析する。励起および発光プロファイル実験は、Ｃａｒｙ　Ｅｃｌｉｐｓｅスペクトル光度計で記録する。

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

【０１６０】

すべてのオリゴマー（すなわち、二量体以上）化合物は、ホスホロアミダイトに基づくカップリング手法に関する標準プロトコルを使用するＡＢＩ３９４　ＤＮＡ合成装置で合成する。オリゴマーの合成に関する鎖の構築サイクルは、以下：（ｉ）脱トリチル化、ジクロロメタン中の３％トリクロロ酢酸（ｔｒｉｃｈｌｏｒｏａｃｅｔｉｃａｃｉｄ）、１分間、（ｉｉ）カップリング、アセトニトリル中の０．１Ｍホスホロアミダイトおよび０．４５Ｍテトラゾール、１０分間、（ｉｉｉ）キャッピング、ＴＨＦ／ルチジン、１／１中の０．５Ｍ無水酢酸、ｖ／ｖ、１５秒、（ｉｖ）酸化、ＴＨＦ／ピリジン／水、１０／１０／１中の０．１Ｍヨウ素、ｖ／ｖ／ｖ、３０秒、の通りである。

【０１６１】

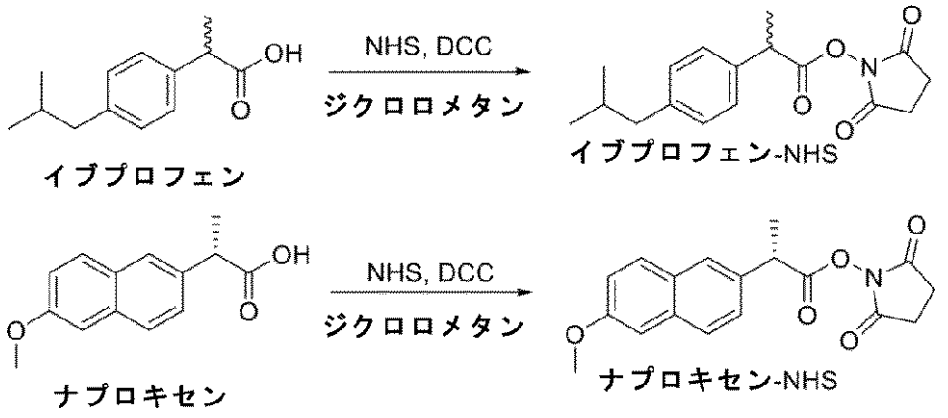
このサイクル内の化学工程は、０．２～０．４分間の、アセトニトリルによる洗浄および乾燥アルゴンの吹込みが後に続く。塩基およびホスホロアミデート保護基の支持および除去に起因する開裂は、室温で１時間、アンモニアにより処理することによって実現される。次に、オリゴマー色素を、上記の逆相ＨＰＬＣにより分析する。

【０１６２】

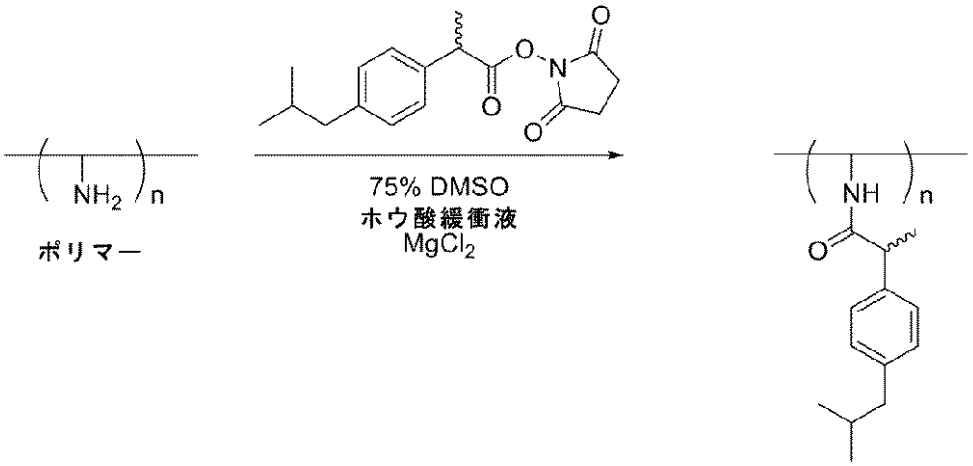
（実施例１）

イブプロフェン－ＮＨＳおよびナプロキセン－ＮＨＳの合成

【化３７】

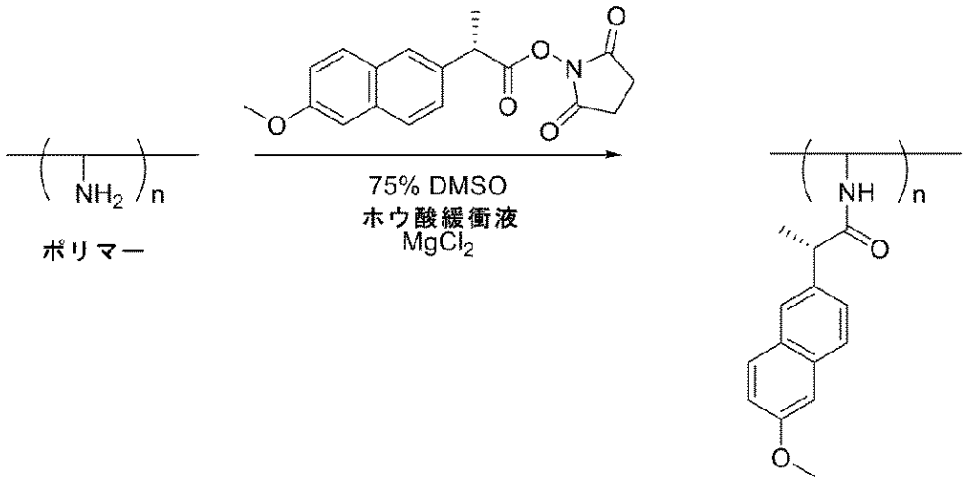


【０１６３】
　イブプロフェン－ＮＨＳおよびナプロキセン－ＮＨＳは、標準カップリング条件を使用して合成した。すなわち、イブプロフェンおよびナプロキセンを、ジクロロメタンに個別に溶解し、この混合物に、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（ＮＨＳ）を加えた。次に、生成物を必要に応じて精製し、次の合成工程に使用した。イブプロフェン－ＮＨＳは、多グラムスケールで１工程で容易に合成される。
【０１６４】
（実施例２）
イブプロフェンポリマーの合成
【化３８】



【０１６５】
　上の反応順序に示されている通り、例示的なポリマー（例えば、アミン官能基側鎖を有する）をイブプロフェン－ＮＨＳと連結する。この反応は、塩化マグネシウムを含むホウ酸緩衝化H_2O／ＤＭＳＯ混合物を使用して行われる。この反応は、アミン官能基の各々にイブプロフェン部分を首尾よく付加して、所望の生成物を与える。
【０１６６】
（実施例３）
ナプロキセンポリマーの合成

【化３９】



【０１６７】

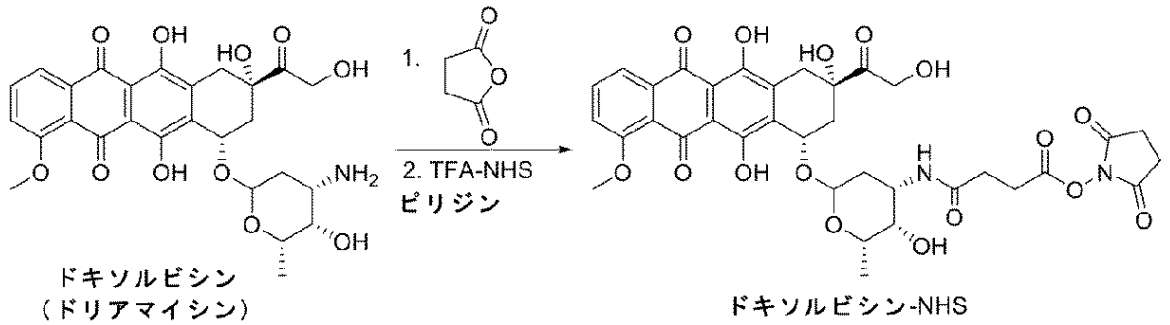
上の反応順序に示されている通り、例示的なポリマー（例えば、アミン官能基側鎖を有する）をナプロキセン－ＮＨＳに連結する。この反応は、塩化マグネシウムを含むホウ酸緩衝化H_2O／ＤＭＳＯ混合物を使用して行われる。この反応は、アミン官能基の各々にイブプロフェン部分を首尾よく付加して、所望の生成物を与える。

【０１６８】

（実施例４）

ドキソルビシン－ＮＨＳの合成

【化４０】



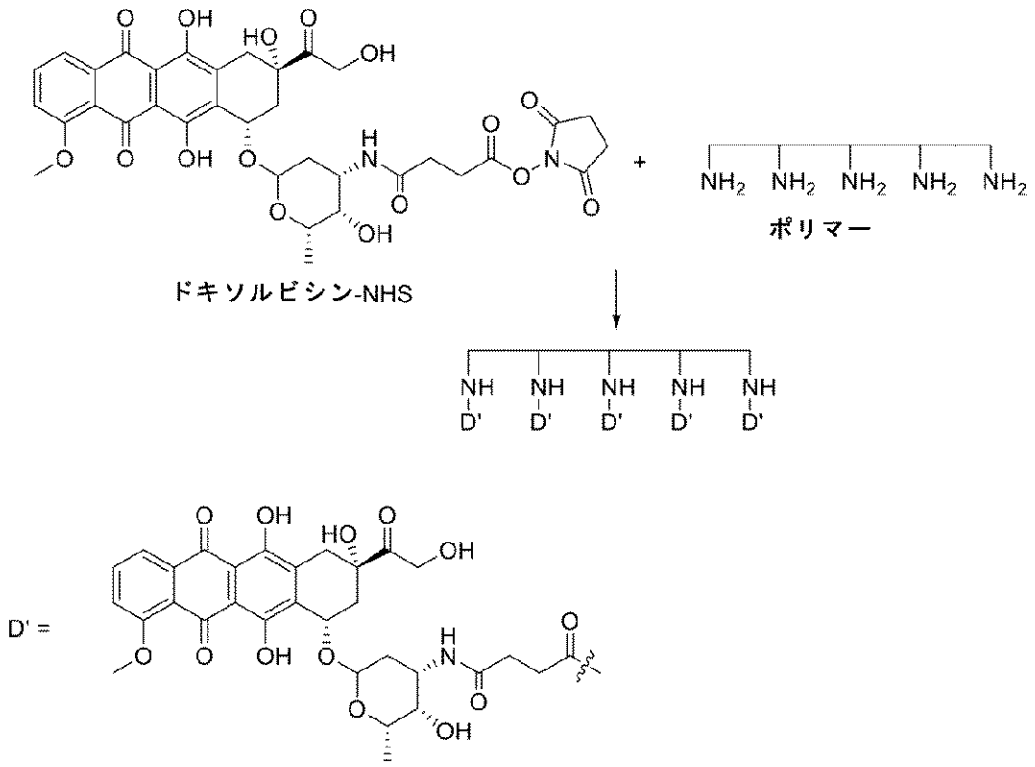
ドキソルビシンをジヒドロフラン－２，５－ジオンと反応させて、カルボン酸含有中間体を得る。この中間体を、ＴＦＡ－ＮＨＳおよびピリジンを使用して活性化し、ドキソルビシン－ＮＨＳが得られる。

【０１６９】

（実施例５）

ドキソルビシンポリマーの合成

【化４１】



【０１７０】

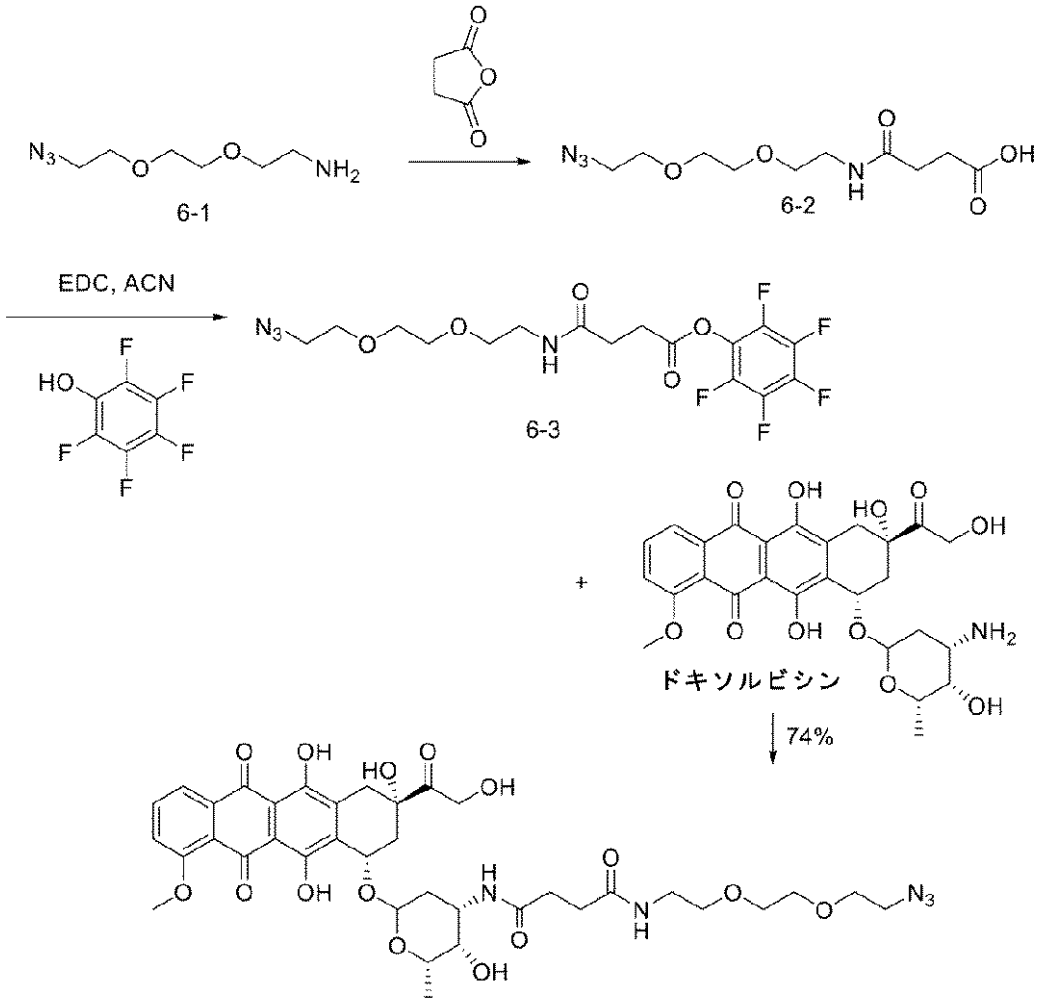
例示的なポリマーをドキソルビシン－ＮＨＳに連結する。この反応条件は、ドキソルビシン誘導体の溶解度に限界があるので、異なる溶媒混合物を使用する実験を必要とする。反応条件の代替肢は、有機溶媒の含有量を増量すること、反応温度を高くすること、および反応を支援するためドデシル硫酸ナトリウム（ＳＤＳ）を添加することを含む。

【０１７１】

（実施例６）

ドキソルビシン－ＰＥＧ－アジドの合成

【化４２】



ドキソルビシン-PEG-アジド

【０１７２】

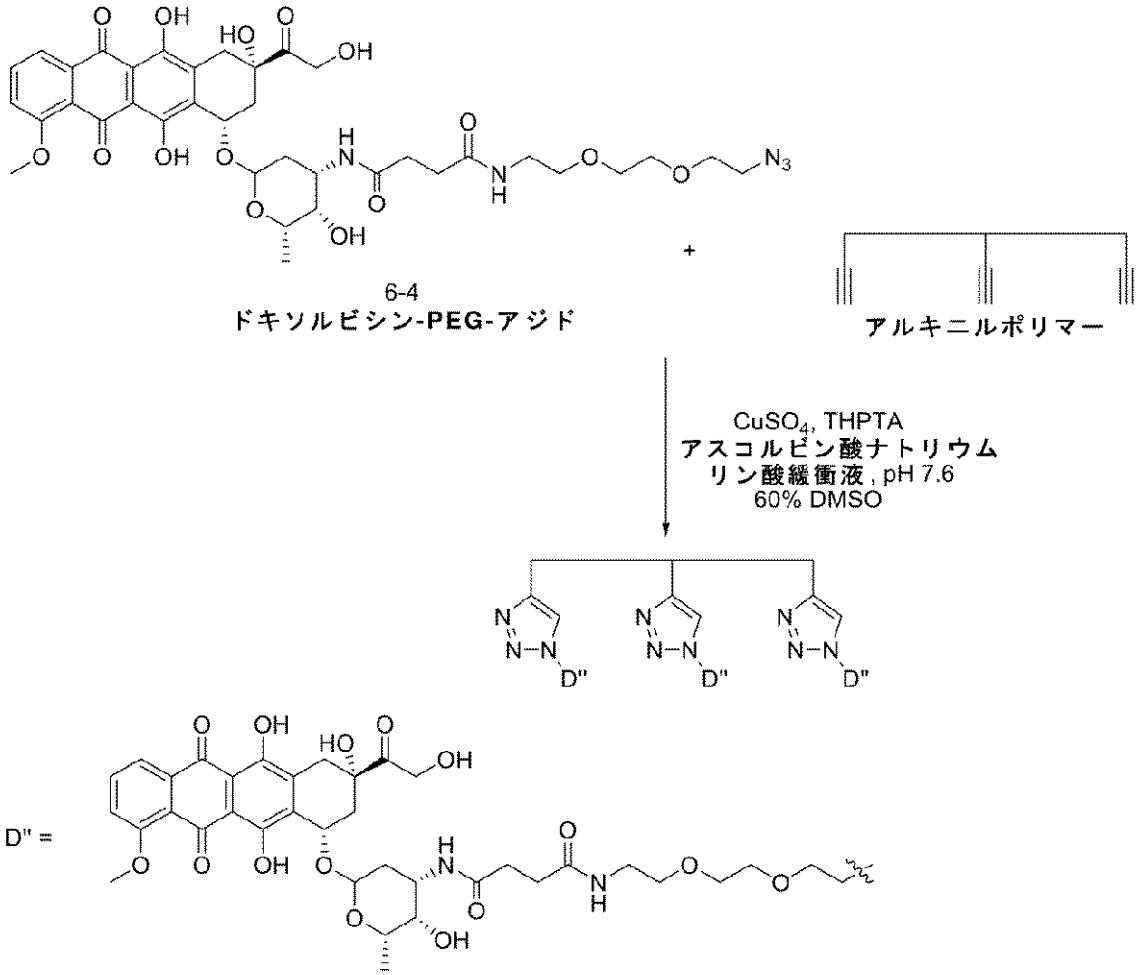
ドキソルビシン－ＰＥＧ－アジドは、５０ｍｇスケールで、上に示した反応順序に従い合成した。アジド６－１は、ジヒドロフラン－２，５－ジオンと反応させて、中間体６－２を得て、これをパーフルオロフェノールと反応させて、中間体６－３を得た。中間体６－３をドキソルビシンに連結させて、所望の生成物である、ドキソルビシン－ＰＥＧ－アジドが良好な収率（７４％）で得られた。所望の生成物の存在は、ＬＣ－ＭＳによって確認した。

【０１７３】

（実施例７）

ドキソルビシンポリマーの合成

【化４３】



例示的なアルキニル含有ポリマーをドキソルビシン－ＰＥＧ－アジドに連結する。反応条件は、ＣｕＳＯ$_4$、トリス（３－ヒドロキシプロピルトリアゾリルメチル）アミン（ＴＨＰＴＡ）およびアスコルビン酸ナトリウムを含む。６０％ＤＭＳを含む、ｐＨが７．６のリン酸緩衝水性溶媒中でこの反応を行う。この反応を室温で行い、所望の生成物の存在をＬＣ－ＭＳによって確認する。

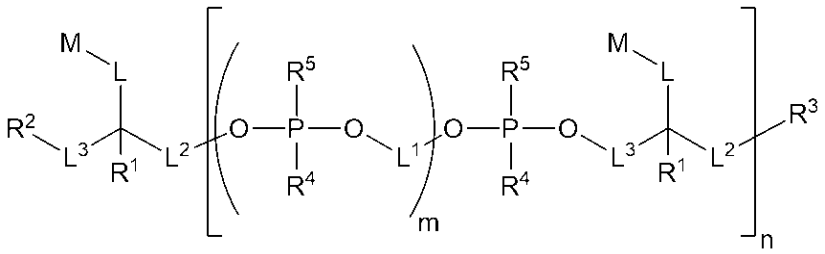
【０１７４】

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

【０１７５】

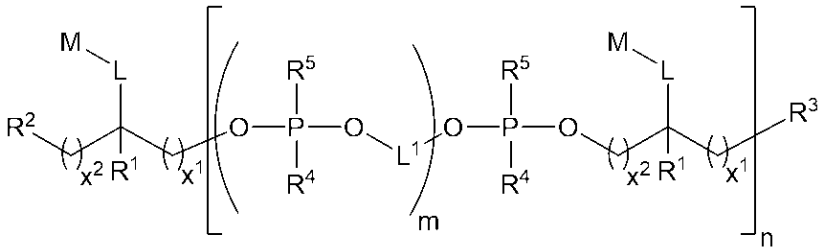
本明細書において開示されている実施形態はまた、例えば、無料（ｃｏｍｐｌｉｍｅｎｔａｒｙ）のまたは相乗的な治療的戦略のために、複数の治療剤を有利に含むことができる化合物を提供する。さらに、本開示の実施形態は、標的化、処置および検出を同時に行うために使用することができる、治療剤、標的指向性部分および色素部分（例えば、フルオロフォア）の組合せを提供する。ポリマー－薬物構築体を、抗体、抗体断片、タンパク質または他の臨床的に関心の高い薬剤などの標的剤にカップリングすることが容易であるため、幅広い関心の持たれる用途（例えば、表面化学、アッセイ開発など）に対して有用性がある。

【０１７６】
　ある種の実施形態の化合物はまた、透過性の増強および保持作用を含めた、他の所望の特性を実現する。必要な溶解性の実現に加えて、本化合物の実施形態の化学的特徴は、本化合物が罹患細胞／組織を透過する能力およびこれらの内部に保持される能力をモジュレートするよう調節され得る。これらの特徴により、浸透度の増強による生物活性剤の効果的な送達、および保持の増強による有効性の増大が可能になる。
【０１７７】
　この明細書に言及されている、米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物のすべては、２０１８年１月１２日に出願の米国仮特許出願第６２／６１６，６６８号を含め、本記載と一致しない程度に、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている。
【０１７８】
　上述から、本発明の具体的な実施形態が、例示目的のために本明細書に記載されているが、本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく様々な修正が行われてもよいことが理解されよう。したがって、本発明は、添付の特許請求の範囲によるもの以外の限定は受けない。
　本発明のまた別の態様は、以下のとおりであってもよい。
〔１〕以下の構造（Ｉ）を有する化合物：
【化１】

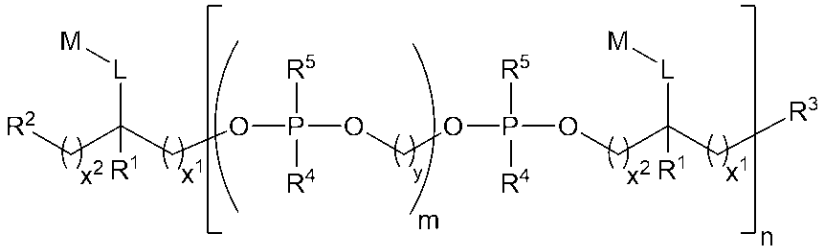


(I)
またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくは互変異性体（式中、
　Ｍは、出現毎に独立して、生物活性部分もしくはその断片、生物活性部分のプロドラッグもしくはその断片、蛍光色素、イメージング剤または放射性同位体結合部位であり、ただし、出現するＭの少なくとも１つは、蛍光色素ではないことを条件とし、
　Ｌは、生理的に開裂可能なリンカーであり、
　L^1は、出現毎に独立して、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレンまたはヘテロアルキニレンリンカーであり、
　L^2およびL^3は、出現毎に独立して、任意選択のアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニレン、ヘテロアルキニレンまたはヘテロ原子リンカーであり、
　R^1は、出現毎に独立して、Ｈ、アルキルまたはアルコキシであり、
　R^2およびR^3は、それぞれ独立して、－Ｈ、－ＯＨ、－ＳＨ、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、Ｑもしくはそれらの保護形態、またはＬ’であり、アルキル、アルコキシ、アルキルエーテル、ヘテロアルキル、アルキルアミニル、アルキルカルボニルおよびアルキルオキシカルボニルは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、ホスフェート、チオホスフェート、ホスホアルキル、チオホスホアルキル、ホスホアルキルエーテルもしくはチオホスホアルキルエーテル、またはそれらの組合せにより置換されていてもよく、
　R^4は、出現毎に独立して、ＯＨ、ＳＨ、O^-、S^-、OR_dまたはSR_dであり、
　R^5は、出現毎に独立して、オキソ、チオキソであるか、または存在せず、
　R^dは、陽イオンであり、

Ｑは、出現毎に独立して、標的指向性部分の相補性反応性基Ｑ’と共有結合の形成が可能な、反応性基、またはその保護形態を含む部分であり、
Ｌ’は、出現毎に独立して、Ｑへの共有結合を含むリンカー、標的指向性部分、標的指向性部分への共有結合を含むリンカー、固体支持体もしくは固体支持体残基、固体支持体もしくは固体支持体残基への共有結合を含むリンカー、または構造（Ｉ）のさらなる化合物への共有結合を含むリンカーであり、
ｍは、出現毎に独立して、０以上の整数であり、ただし、出現するｍの少なくとも１つは、３以上の整数であり、
ｎは、１以上の整数である）。
〔２〕以下の構造（ＩＡ）：
【化２】



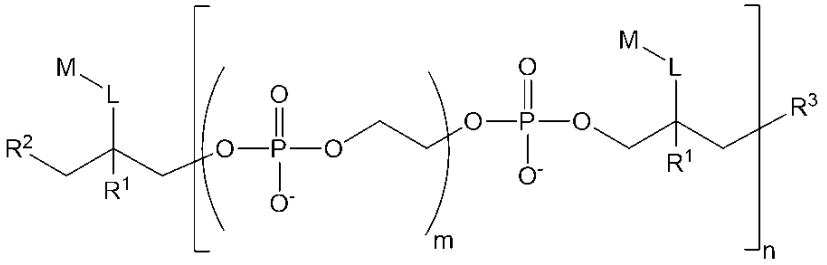
(IA)
（式中、x^1およびx^2は、出現毎に独立して、０～６の整数である）
を有する、前記〔１〕に記載の化合物。
〔３〕L^1が、出現毎に独立して、C_1－C_6アルキレンまたはC_2－C_6アルキニレンである、前記〔１〕～〔２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔４〕以下の構造（ＩＢ）：
【化３】



(IB)
（式中、
x^1およびx^2は、出現毎に独立して、０～６の整数であり、
ｙは、１～６の整数である）
を有する、前記〔１〕～〔３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔５〕ｙが２である、前記〔４〕に記載の化合物。
〔６〕x^1およびx^2が、出現毎に、それぞれ１である、前記〔２〕～〔５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔７〕出現毎に、x^1が０であり、x^2が１である、前記〔２〕～〔５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔８〕R^4が、出現毎に独立して、ＯＨ、O^-またはOR_dである、前記〔１〕～〔７〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔９〕R^5が、出現毎に、オキソである、前記〔１〕～〔８〕のいずれか１項に記載の化合物。

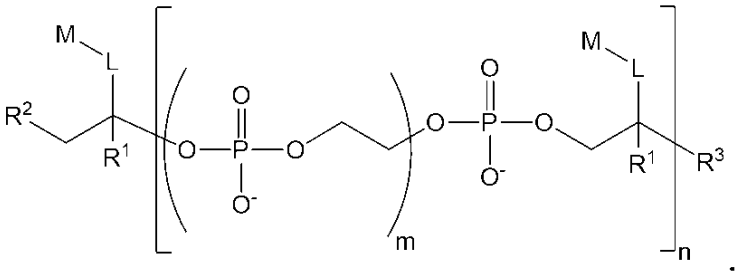
〔１０〕以下の構造（ＩＢ’）または（ＩＢ”）：

【化４】



または

(IB’)



(IB’’)

の一方を有する、前記〔１〕～〔９〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１１〕R^1が、Ｈである、前記〔１〕～〔１０〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１２〕R^2およびR^3が、それぞれ独立して、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cである、前記〔１〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１３〕R^2またはR^3の一方が、ＯＨまたは－ＯＰ（＝R_a）（R_b）R_cであり、R^2またはR^3のもう一方が、Ｑ、またはＱへの共有結合を含むリンカーである、前記〔１〕～〔１２〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１４〕R^2またはR^3の１つがＬ’であり、Ｌ’が、固体支持体への共有結合を含むリンカーである、前記〔１〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１５〕固体支持体が、ポリマー製ビーズまたは非ポリマー製ビーズである、前記〔１４〕に記載の化合物。

〔１６〕R^2またはR^3の１つがＬ’であり、Ｌ’が、標的指向性部分であるか、または標的指向部分へのリンカーである、前記〔１〕～〔１１〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔１７〕Ｌ’が、標的指向性部分へのリンカーであり、リンカーが、ヘテロアルキレンリンカーを含む、前記〔１６〕に記載の化合物。

〔１８〕標的指向性部分が、抗体または細胞表面受容体アンタゴニストである、前記〔１〕～〔１７〕のいずれか１項に記載の化合物。

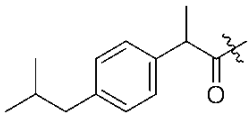
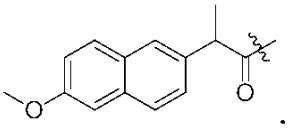
〔１９〕抗体または細胞表面受容体アンタゴニストが、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）阻害剤、肝細胞成長因子受容体（ＨＧＦＲ）阻害剤、インスリン様成長因子受容体（ＩＧＦＲ）阻害剤、フォレートまたはＭＥＴ阻害剤である、前記〔１８〕に記載の化合物。

〔２０〕Ｑが、スルフヒドリル、ジスルフィド、活性化エステル、イソチオシアネート、アジド、アルキン、アルケン、ジエン、求ジエン体、酸ハロゲン化物、ハロゲン化スルホニル、ホスフィン、α－ハロアミド、ビオチン、アミノまたはマレイミド官能基を含む、前記〔１〕～〔１９〕のいずれか１項に記載の化合物。

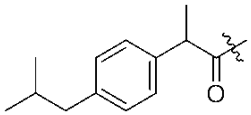
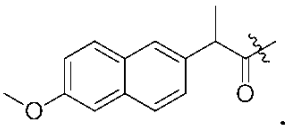
〔２１〕Ｑが、表１から選択される部分を含む、前記〔１〕～〔２０〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔２２〕ｍが、出現毎に独立して、１～２０の整数である、前記〔１〕～〔２１〕のいずれか１項に記載の化合物。

〔２３〕ｍが、出現毎に独立して、１～１０の整数である、前記〔１〕～〔２２〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２４〕ｎが、１～１００の整数である、前記〔１〕～〔２３〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２５〕ｎが、１～１０の整数である、前記〔１〕～〔２４〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２６〕Ｌが、出現毎に独立して、アミド結合、エステル結合、ジスルフィド結合、二重結合、三重結合、エーテル結合、ケトン、ジオール、シアノ、ニトロまたはそれらの組合せを含むリンカーである、前記〔１〕～〔２５〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２７〕Ｍが、出現毎に独立して、ＮＳＡＩＤ、キナーゼ阻害剤、アントラサイクリン、ＥＧＦＲ阻害剤またはアルキル化剤である、前記〔１〕～〔２６〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２８〕出現するＭの少なくとも１つが、以下の構造：
【化５】


または

.

のうちの１つを有する、前記〔１〕～〔２７〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔２９〕Ｍが、出現毎に、以下の構造：
【化６】


または

.

のうちの１つを有する、前記〔１〕～〔２８〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３０〕Ｍが、出現毎に独立して、抗がん薬であり、標的指向性部分が、腫瘍細胞抗原に特異的な抗体である、前記〔１〕～〔２７〕のいずれか１項に記載の化合物。
〔３１〕腫瘍細胞抗原が、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、葉酸受容体、ＣＤ２０またはＣＤ３３である、前記〔３０〕に記載の化合物。
〔３２〕表２中の化合物から選択される、前記〔１〕に記載の化合物。
〔３３〕前記〔１〕～〔３２〕のいずれか１項に記載の化合物、および薬学的に許容される担体を含む組成物。
〔３４〕単一連結基により抗体に共有結合している前記〔１〕に記載の化合物を含む複数のコンジュゲートを含む組成物であって、複数のコンジュゲートが少なくとも９０％の構造均質性を有する、組成物。
〔３５〕複数のコンジュゲートが、少なくとも９５％の構造均質性を有する、前記〔３４〕に記載の組成物。
〔３６〕複数のコンジュゲートが、９９％を超える構造均質性を有する、前記〔３５〕に記載の組成物。
〔３７〕R^2およびR^3の１つが、－ＯＰ（＝R_a）（R_b）ＯＬ’またはＬ’であり、Ｌ’が、抗体、もしくはこの抗体への共有結合を含むリンカーである、前記〔３４〕～〔３６〕のいずれか１項に記載の組成物。
〔３８〕それを必要とする対象に、治療有効量の前記〔１〕～〔３２〕のいずれか１項に

記載の化合物、または前記〔３３〕～〔３７〕のいずれか１項に記載の組成物を投与するステップを含む、疾患を処置する方法であって、Ｍがそれぞれ、独立して、疾患を処置するのに有効な生物活性部分である、方法。
〔３９〕疾患ががんであり、Ｍがそれぞれ、独立して抗がん薬である、前記〔３８〕に記載の方法。

フロントページの続き

６ スノホミッシュ セヴンティエイス アベニュー サウスイースト １５２３３

審査官 長部 喜幸
(56)参考文献 国際公開第２０１６／１８３１８５（ＷＯ，Ａ１）
(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ａ６１Ｋ ４７／００－４７／６９
Ａ６１Ｋ ３１／００－３３／４４
Ａ６１Ｐ １／００－４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）