

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6823067号  
(P6823067)

(45) 発行日 令和3年1月27日(2021.1.27)

(24) 登録日 令和3年1月12日(2021.1.12)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 47/54	(2017.01)	A61K 47/54
C07C 13/263	(2006.01)	C07C 13/263
A61K 31/704	(2006.01)	A61K 31/704
A61K 31/337	(2006.01)	A61K 31/337
A61K 51/04	(2006.01)	A61K 51/04 100

請求項の数 23 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-532532 (P2018-532532)  
 (86) (22) 出願日 平成28年9月12日 (2016.9.12)  
 (65) 公表番号 特表2018-536012 (P2018-536012A)  
 (43) 公表日 平成30年12月6日 (2018.12.6)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US2016/051394  
 (87) 國際公開番号 WO2017/044983  
 (87) 國際公開日 平成29年3月16日 (2017.3.16)  
 審査請求日 令和1年9月12日 (2019.9.12)  
 (31) 優先権主張番号 62/216,858  
 (32) 優先日 平成27年9月10日 (2015.9.10)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)  
 (31) 優先権主張番号 62/242,896  
 (32) 優先日 平成27年10月16日 (2015.10.16)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(73) 特許権者 518082116  
 タンボ・インコーポレイテッド  
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9410  
 7-1926, サンフランシスコ, サード  
 ・ストリート 665, スイート 250  
 (74) 代理人 100140109  
 弁理士 小野 新次郎  
 (74) 代理人 100118902  
 弁理士 山本 修  
 (74) 代理人 100106208  
 弁理士 宮前 勲  
 (74) 代理人 100120112  
 弁理士 中西 基晴  
 (74) 代理人 100122644  
 弁理士 寺地 拓己

最終頁に続く

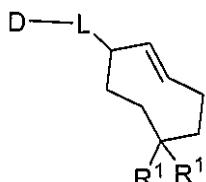
(54) 【発明の名称】生体直交型組成物

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

以下の式

## 【化 1】



の官能化ペイロードであって、

式(I)中、

Dはペイロードであり、

Lはリンカーであり、

R<sup>1</sup>は各存在で、独立してアルキル、またはヘテロアルキルであり；

前記アルキルおよびヘテロアルキルは各存在で、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換基で独立して置換されており、前記置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロ

アルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファン、スルファニルおよびアシル、

官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 2】

R<sup>1</sup> のアルキルおよびヘテロアルキルが独立して 0、1、または 2 の置換基により置換されており、各置換基は独立して、=0、ヒドロキシ、および -COOH からなる群から選択される、請求項 1 に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 3】

R<sup>1</sup> が一つの存在でアルキルであり；および

R<sup>1</sup> が第 2 の存在でヘテロアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

前記ヘテロアルキルが、O および N から独立して選択されるヘテロ原子によって 1 以上の炭素原子が置換されたアルキル基である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 5】

前記ヘテロアルキルのヘテロ原子が酸化されている、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

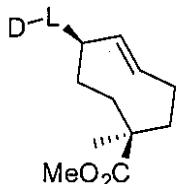
【請求項 6】

前記ヘテロアルキルがアミドを含む、請求項 5 に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 7】

官能化ペイロードが下式：

【化 2】



で表される、請求項 5 に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 8】

前記アルキルおよびヘテロアルキルが無置換である、請求項 1 または 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 9】

治療剤である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 10】

D が、抗生素、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、心血管治療薬、CNS 剤、抗炎症 / 抗関節炎剤、抗 T B / 抗ハンセン病剤、抗ヒスタミン / 呼吸障害剤、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤または抗潰瘍剤である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 11】

D が抗潰瘍剤である、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、また

10

20

30

40

50

は薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 2】

D が、以下のうちの少なくとも 1 つから選択される：パクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、イリノテカン、SN-38、ドセタキセル、ゲムシタビン、ポドフィロトキシン、カルムスチン、イキサベピロン、パツビロン、シクロスボリン A、ラパマイシン、アンホテリシン、バンコマイシン、ダブトマイシン、ドキシサイクリン、セフトリアキソン、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、アシクロビル、ナイスタチン、アンホテリシン B、フルシトシン、エムトリシタビン、ゲンタマイシン、コリスチン、L-ドーパ、オセルタミビル、セファレキシン、5-アミノレブリン酸、システムイン、セレコキシブおよびニモジピン、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

### 【請求項 1 3】

D がドキソルビシンである、請求項 1 2 に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 1 4】

D が放射性核種を含む、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩。

## 【請求項 15】

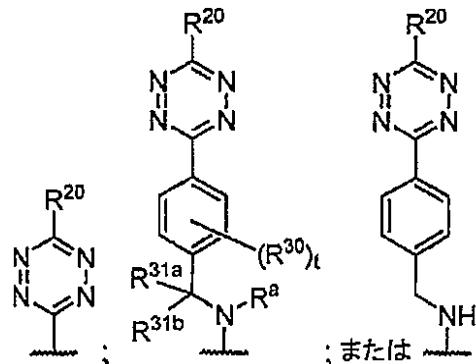
請求項1～14のいずれか1項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。

### 【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 14のいずれか 1 項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容されるその塩；

以下の式：

【化 3】



のテトラジン含有基を含む治療用担体組成物であって、これらの式中、

R<sup>20</sup> は、以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>、C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>-R'、NO<sub>2</sub>、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R'、SC(=O)R'、OC(=S)R'、SC(=S)R'、S(=O)R'、S(=O)<sub>2</sub>R'、S(=O)<sub>2</sub>NR'R''、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R''、C(=S)NR'R''、NR'R''、NR'C(=O)R''、NR'C(=S)OR''、NR'C(=S)OR''、NR'C(=O)SR''、NR'C(=S)SR''、OC(=O)NR'R''、SC(=O)NR'R''、NR'C(=O)NR''R''およびNR'C(=S)NR''R''、

R' および R" は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

R'、R''は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

R<sup>3</sup>0 は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケ

ニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^a$ 、 $R^{31a}$ および $R^{31b}$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

$t$ は0、1、2、3または4である、

治療用担体組成物；および

その使用説明書

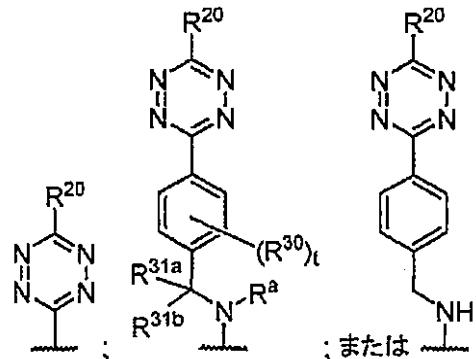
を含むキット。

【請求項17】

請求項1～14のいずれか1項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容される  
その塩を含む医薬組成物であって：

以下の式：

【化4】



のテトラジン含有基を含む治療用担体組成物であって、これらの式中、

$R^{20}$ は、以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $CF_3$ 、 $CF_2 - R'$ 、 $NO_2$ 、 $OR'$ 、 $SR'$ 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R'''$ 、 $SC(=S)R'''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''R''$ 、 $C(=O)O - R'$ 、 $C(=O)S - R'$ 、 $C(=S)O - R'$ 、 $C(=S)S - R'$ 、 $C(=O)NR''R''$ 、 $C(=S)NR''R''$ 、 $NR''R''$ 、 $NR''C(=O)R''$ 、 $NR''C(=S)OR''$ 、 $NR''C(=S)O$   
R''、 $NR''C(=O)SR''$ 、 $NR''C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR''R''$ 、 $S$   
 $C(=O)NR''R''$ および $NR''C(=S)NR''R''$ 、

$R'$ および $R''$ は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

$R''$ は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

$R^{31a}$ は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^a$ 、 $R^{31a}$ および $R^{31b}$ はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

$t$ は0、1、2、3または4である、

治療用担体組成物の投与と組み合わせて、対象の標的部位への官能化ペイロードの送達において使用するための、前記医薬組成物。

【請求項18】

担体組成物がヒアルロン酸である、請求項17に記載の医薬組み合わせ。

【請求項19】

請求項1～14のいずれか1項に記載の官能化ペイロード、または薬学的に許容される  
その塩を含む医薬組成物であって：

10

20

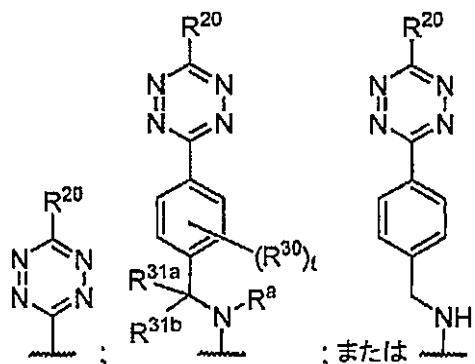
30

40

50

以下の式：

【化 5】



10

のテトラジン含有基を含む治療用担体組成物であって、これらの式中、

R' および R'' は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

R', 'は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

$R^{3,0}$  は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^a$ 、 $R^{3-1}a$  および  $R^{3-1}b$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルであり、

$t$  は 0、1、2、3 または 4 である、

治療用担体組成物の投与と組み合わせて、がんの治療または予防において使用するための医薬組成物。

## 【請求項 20】

担体組成物がヒアルロン酸である、請求項 19 に記載の医薬組成物。

### 【請求項 21】

がんが、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、膠芽腫、肺癌、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、または脾癌である、請求項19または20に記載の医薬組成物。

## 【請求項 22】

がんが、軟部組織肉腫である、請求項 19 または 20 に記載の医薬組成物。

### 【請求項 2 3】

がんが、 固形腫瘍である、 請求項 19 または 20 に記載の医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

〔 0 0 0 1 〕

### 関連出願の相互参照

本出願は、2015年9月10日に出願された米国仮特許出願第62/216,858号明細書、2015年10月16日に出願された米国仮特許出願第62/242,896

50

号明細書、2015年12月24日に出願された米国仮特許出願第62/387,480号明細書、2016年4月24日に出願された米国仮特許出願第62/327,924号明細書、2016年6月1日に出願された米国仮特許出願第62/344,341号明細書、2016年7月1日に出願された米国仮特許出願第62/357,647号明細書および2016年8月30日に出願された米国仮特許出願第62/381,442号明細書に対する優先権を主張し、これらのそれぞれは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

#### 【0002】

##### 政府の関心についての陳述

本発明は、アメリカ国立科学財団(National Science Foundation)から授与された、契約番号1549133の政府支援により行なわれた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

10

#### 【0003】

本開示は、生体直交型(biorthogonal)組成物、およびこの生体直交型組成物を使用して対象中で薬剤を送達する方法を提供する。この生体直交型組成物の態様、およびこの生体直交型組成物を製造する方法も本明細書で説明されている。

#### 【背景技術】

#### 【0004】

一般的に、医師は、様々な医学的状態の処置のために全身薬物療法を頼りにしている。物理的な薬物送達システムの使用は、所望の時間または間隔での治療薬の送達を容易にするだけでなく、身体の特定の部位への治療薬の送達の最適化において医師を助けることができる。しかしながら、最初の介入後、医師は、頻繁な投与を必要とし且つ有害な副作用を有する場合がある全身薬物療法を依然として頼りにしている。既存の生体材料は、拡散または分解により身体に放出され得る治療薬の貯蔵所としての役割を果たすことができる。しかしながら、ほとんど生体材料は移植後に調節され得ずまたは変更され得ず、通常は移植直後に活性の初期バーストを示す。これらの問題により、様々な時点で投与すべき用量等の特定の投与レジメンを必要とする医学的状態への生体材料の適用または生体材料の移植から数時間もしくは数日後に(例えば培養結果または病理結果が得られた後に)最も効果的な治療薬が同定される医学的状態への生体材料の適用が制限される場合がある。

20

#### 【0005】

生体直交型の共役反応またはクリック反応は、生態系で見出される選択的且つ直交の(相互作用しない)機能性であり、化学、化学生物学、分子診断学および医学の分野での様々な用途での使用が見出されており、分子、細胞、粒子および表面の選択的操作ならびに *in vitro* および *in vivo* での生体分子のタグ付けおよびトラッキングを容易するために使用され得る。これらの反応として、Staudinger ライゲーション、アジド-シクロオクチル環化付加および逆電子要請型 Diels-Alder 反応が挙げられる。

30

#### 【発明の概要】

#### 【0006】

本開示は、対象中で薬剤を送達するための生体直交型組成物を提供する。本開示はまた、この組成物を製造する方法およびこの組成物を使用する方法も提供する。

40

#### 【0007】

本開示の複数の態様は、担体を含む担体組成物であって、この担体がヒドロゲル担体または担体粒子である担体組成物を含む。この担体組成物はまた、この担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤、この担体に付着し且つ第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤も含む。加えて、この担体が担体粒子を含む場合には、この担体組成物は、この担体粒子に付着した標的化剤を含み得る。

#### 【0008】

一部の実施形態では、担体はヒドロゲル担体である。一部の実施形態では、担体は担体

50

粒子であり、担体組成物は、この担体粒子に付着した標的化剤を含む。一部の実施形態では、担体組成物は、第1の結合剤を担体に共有結合的に連結する第1のリンカーを含む。一部の実施形態では、担体組成物は、第2の結合剤を担体に共有結合的に連結する第2のリンカーを含む。一部の実施形態では、第1の生体直交型官能基および第2の生体直交型官能基はtrans-シクロオクテンおよびアジドである。一部の実施形態では、第1の生体直交型官能基および第2の生体直交型官能基はtrans-シクロオクテンおよびアルキンである。一部の実施形態では、第1の生体直交型官能基および第2の生体直交型官能基はテトラジンおよびアジドである。一部の実施形態では、第1の生体直交型官能基および第2の生体直交型官能基はテトラジンおよびアルキンである。一部の実施形態では、第1の結合剤は第1の官能化ペイロードに共有結合している。一部の実施形態では、第1の官能化ペイロードは、第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、第1の相補的結合剤を第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む。一部の実施形態では、第1のペイロードは治療薬、診断薬または標的化剤を含む。一部の実施形態では、リンカーは放出可能なリンカーを含む。一部の実施形態では、第2の結合剤は第2の官能化ペイロードに共有結合している。一部の実施形態では、第2の官能化ペイロードは、第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、第2の相補的結合剤を第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む。一部の実施形態では、第2のペイロードは治療薬、診断薬または標的化剤を含む。一部の実施形態では、リンカーは放出可能なリンカーを含む。一部の実施形態では、担体粒子はナノ粒子またはマイクロ粒子である。

10

20

#### 【0009】

本開示の複数の態様は、有効な量のペイロードを対象中の標的位置に送達する方法であって、対象に担体組成物を投与することを含む方法を含む。この担体組成物は、担体であって、ヒドロゲル担体または担体粒子である担体を含む。この担体組成物はまた、担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤、担体に付着し且つ第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤も含む。加えて、担体が担体粒子を含む場合には、担体組成物は、この担体粒子に付着した標的化剤を更に含み得る。この方法はまた、対象に第1の官能化ペイロードを投与することであって、第1の官能化ペイロードが、第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、第1の相補的結合剤を第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含み、その結果、第1の官能化ペイロードが担体組成物に結合する、投与することも含む。

30

#### 【0010】

一部の実施形態では、リンカーは放出可能なリンカーを含み、この方法はまた、第1のペイロードを放出させ、それにより第1のペイロードが対象中の標的位置に送達されることも含む。一部の実施形態では、この方法は、対象に第2の官能化ペイロードを投与することであって、第2の官能化ペイロードが、第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、第2の相補的結合剤を第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含み、その結果、第2の官能化ペイロードが担体組成物に結合する、投与することを含む。一部の実施形態では、リンカーは放出可能なリンカーを含み、この方法はまた、第2のペイロードを放出させ、それにより第2のペイロードが対象中の標的位置に送達されることも含む。一部の実施形態では、この方法は、対象に第2の担体組成物を投与することであって、第2の担体組成物が、第2の担体と、第2の結合剤に選択的に結合する、第2の担体に付着した第2の相補的結合剤と、第2の担体に付着し且つ第3の生体直交型官能基を含む第3の結合剤とを含み、その結果、第2の担体組成物が担体組成物に結合する、投与することを含む。一部の実施形態では、第1の結合剤は第2の結合剤と比べて短いin vivo半減期を有する。一部の実施形態では、第1の結合剤は第2の結合剤と比べて長いin vivo半減期を有する。

40

#### 【0011】

本開示の複数の態様はキットも含む。このキットは、担体であって、ヒドロゲル担体ま

50

たは担体粒子である担体を含む担体組成物を含む。この担体組成物はまた、担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤、担体に付着し且つ第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤も含む。加えて、担体が担体粒子を含む場合には、担体組成物は、担体粒子に付着した標的化剤を更に含む。このキットはまた、この担体組成物が入っているパッケージも含む。

## 【0012】

一部の実施形態では、このキットは第1の官能化ペイロードを含む。一部の実施形態では、第1の官能化ペイロードは、第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、第1の相補的結合剤を第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む。一部の実施形態では、このキットは第2の官能化ペイロードを含む。一部の実施形態では、第2の官能化ペイロードは、第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、第2の相補的結合剤を第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む。

10

## 【図面の簡単な説明】

## 【0013】

【図1】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する投与プロトコルの概略を示す図である。

【図2】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する、局所的腫瘍部位への標的型薬剤送達のための投与プロトコルの概略を示す図である。

20

【図3】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する、転位癌細胞への標的型薬物送達のための投与プロトコルの概略を示す図である。

【図4】本開示の実施形態に従って実施例1で実施した実験に関する相対的腫瘍サイズ変化（無作為化日との比較；最初の化学療法処置の前日）のグラフを示す図である。

【図5】体重分析のグラフを示し、処置群当たりの平均体重が移植後の日数に対してプロットされている。

【図6】TCO - ドキソルビシンおよび肉腫異種移植マウスマodel (HT1080) による複数の試験の結果を示す図である。開示されている組成物および方法が腫瘍を収縮し得ることを示す。投与を16日目に開始して22日目に停止した。HT1080の皮下異種移植片を有するマウスの3つの群を本明細書で説明されているように処置し、これらの中央腫瘍容積 (mm<sup>3</sup>) を経時的に測定した。官能化ペイロードと組み合わされた、開示されている担体組成物は、中央腫瘍容積の66%阻害を示し、このことは、開示されているシステムの有効性を示す。

30

【図7】TCO - ドキソルビシンおよび肉腫異種移植マウスマodel (HT1080) による複数の試験の結果を示す図である。開示されている組成物および方法が腫瘍を収縮し得ることを示す。投与を16日目に開始して22日目に停止した。HT1080の皮下異種移植片を有するマウスの3つの群を本明細書で説明されているように処置し、これらの中央腫瘍容積 (mm<sup>3</sup>) を経時的に測定した。官能化ペイロードと組み合わされた、開示されている担体組成物は、中央腫瘍容積の66%阻害を示し、このことは、開示されているシステムの有効性を示す。

40

【図8】TCO - ドキソルビシンおよびTz - ゲルを使用する3つの異なる処置群の到達エンドポイントに基づくマウスの生存曲線を示す図である。

【図9A】標的位置へのペイロードの捕捉および放出に関する例示的な実施形態を示す図である。

【図9B】全身性プロドラッグの濃縮および活性化のためのin vivoでの生体直交型化学を示す図である。(A) Tzで修飾されたヒドロゲル (HMT) を、薬物を必要とする領域に注射する。TCOカルバメートで共有結合的に修飾された薬物 (プロドラッグ) を患者に投与する。(C) プロドラッグと物質とが接触すると、迅速な環化付加反応により、所望の位置で存在する薬物の量が高められ同時に窒素分子が放出される。(D) 得られた環化付加物がin vivoで異性化して、自壊可能なカルバメートリンカーが分

50

解され、当量の二酸化炭素が放出され、最も重要なことに薬物が局所部位でその治療的機能を発揮する。

【図 9 C】治療プロセスの例示的な一実施形態を示す図である。

【図 10 A】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する投与プロトコルの概略を示す図である。

【図 10 B】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する投与プロトコルの概略を示す図である。

【図 10 C】本開示の実施形態に従って担体組成物および官能化ペイロードを使用する投与プロトコルの概略を示す図である。

【図 11】TCO - ゲムシタビンのHPLCを示す図である。 10

【図 12】TCO - ゲムシタビンの<sup>1</sup>H - NMRを示す図である。

【図 13】TCO - ゲムシタビンのエレクトロスプレーイオン化質量スペクトログラムを示す図である。

【図 14】TCO - ドセタキセルのHPLCを示す図である。

【図 15】TCO - ドセタキセルの<sup>1</sup>H - NMRを示す図である。

【図 16】TCO - ドセタキセルのエレクトロスプレーイオン化質量スペクトログラムを示す図である。

【図 17 A】HMTと混合した場合でのドキソルビシンプロドラッグのin vitroでの活性化を示す図である。図 17 Aは、テトラジン、ドキソルビシンおよびドキソルビシンプロドラッグで修飾されたアルギン酸单糖の化学構造を示す。図 17 Bは、30分にわたるHMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合後の上清の高压液体クロマトグラフィー分析からの試料データを示す。図 17 Cは、HMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合のドキソルビシンの累積放出を示す。HPLC分析の場合、t = 0で示されたプロドラッグの濃度を10倍に希釈した。データは平均±SEMであり、n = 3。 20

【図 17 B】HMTと混合した場合でのドキソルビシンプロドラッグのin vitroでの活性化を示す図である。図 17 Aは、テトラジン、ドキソルビシンおよびドキソルビシンプロドラッグで修飾されたアルギン酸单糖の化学構造を示す。図 17 Bは、30分にわたるHMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合後の上清の高压液体クロマトグラフィー分析からの試料データを示す。図 17 Cは、HMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合のドキソルビシンの累積放出を示す。HPLC分析の場合、t = 0で示されたプロドラッグの濃度を10倍に希釈した。データは平均±SEMであり、n = 3。 30

【図 17 C】HMTと混合した場合でのドキソルビシンプロドラッグのin vitroでの活性化を示す図である。図 17 Aは、テトラジン、ドキソルビシンおよびドキソルビシンプロドラッグで修飾されたアルギン酸单糖の化学構造を示す。図 17 Bは、30分にわたるHMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合後の上清の高压液体クロマトグラフィー分析からの試料データを示す。図 17 Cは、HMTとドキソルビシンプロドラッグとの混合のドキソルビシンの累積放出を示す。HPLC分析の場合、t = 0で示されたプロドラッグの濃度を10倍に希釈した。データは平均±SEMであり、n = 3。

【図 18 A】軟部組織肉腫の異種移植モデルでのドキソルビシンプロドラッグの治療効果を示す図である。図 18 Aは、0日目にNCR/nu:nuマウスにヒトHT-1080線維肉腫細胞を注射したことを示す。次いで、腫瘍にHMTを注射し、ドキソルビシンプロドラッグまたは最大耐量のドキソルビシンのいずれかの静脈内用量を開始した。16週超にわたり腫瘍サイズをモニタリングした(n = 5 ~ 10)。図 18 Bは、対数スケールでの関連する時点での各コホートのメンバーの腫瘍サイズが、標準的な化学療法処置と物質プロドラッグアプローチとの差異を説明することを示す。独立t検定でP値を決定した。中実バーは各コホートの平均を表す(n = 5 ~ 10)。図 18 Cは、軟部組織肉腫の異種移植モデルでの骨髄抑制の代わりとして網状赤血球数の評価を示す。HMTの注射後に、マウスに、ビヒクル、ドキソルビシンまたはドキソルビシンプロドラッグを投与した。最後の処置の3日後に試料を採取した。データは平均±SD(n = 2)である。図 18 Dは、治療に反応した体重変化を示す。データは、初期体重±SD(n = 5 ~ 10)のバー 40

センテージとしての平均体重変化である。独立t検定でP値を決定した。

【図18B】軟部組織肉腫の異種移植モデルでのドキソルビシンプロドラッグの治療効果を示す図である。図18Aは、0日目にNCR/nu:nuマウスにヒトHT-1080線維肉腫細胞を注射したことを示す。次いで、腫瘍にHMTを注射し、ドキソルビシンプロドラッグまたは最大耐量のドキソルビシンのいずれかの静脈内用量を開始した。16週超にわたり腫瘍サイズをモニタリングした(n=5~10)。図18Bは、対数スケールでの関連する時点での各コホートのメンバーの腫瘍サイズが、標準的な化学療法処置と物質プロドラッグアプローチとの差異を説明することを示す。独立t検定でP値を決定した。中実バーは各コホートの平均を表す(n=5~10)。図18Cは、軟部組織肉腫の異種移植モデルでの骨髄抑制の代わりとして網状赤血球数の評価を示す。HMTの注射後にマウスに、ビヒクル、ドキソルビシンまたはドキソルビシンプロドラッグを投与した。最後の処置の3日後に試料を採取した。データは平均±SD(n=2)である。図18Dは、治療に反応した体重変化を示す。データは、初期体重±SD(n=5~10)のパーセンテージとしての平均体重変化である。独立t検定でP値を決定した。

【図18C】軟部組織肉腫の異種移植モデルでのドキソルビシンプロドラッグの治療効果を示す図である。図18Aは、0日目にNCR/nu:nuマウスにヒトHT-1080線維肉腫細胞を注射したことを示す。次いで、腫瘍にHMTを注射し、ドキソルビシンプロドラッグまたは最大耐量のドキソルビシンのいずれかの静脈内用量を開始した。16週超にわたり腫瘍サイズをモニタリングした(n=5~10)。図18Bは、対数スケールでの関連する時点での各コホートのメンバーの腫瘍サイズが、標準的な化学療法処置と物質プロドラッグアプローチとの差異を説明することを示す。独立t検定でP値を決定した。中実バーは各コホートの平均を表す(n=5~10)。図18Cは、軟部組織肉腫の異種移植モデルでの骨髄抑制の代わりとして網状赤血球数の評価を示す。HMTの注射後にマウスに、ビヒクル、ドキソルビシンまたはドキソルビシンプロドラッグを投与した。最後の処置の3日後に試料を採取した。データは平均±SD(n=2)である。図18Dは、治療に反応した体重変化を示す。データは、初期体重±SD(n=5~10)のパーセンテージとしての平均体重変化である。独立t検定でP値を決定した。

【図18D】軟部組織肉腫の異種移植モデルでのドキソルビシンプロドラッグの治療効果を示す図である。図18Aは、0日目にNCR/nu:nuマウスにヒトHT-1080線維肉腫細胞を注射したことを示す。次いで、腫瘍にHMTを注射し、ドキソルビシンプロドラッグまたは最大耐量のドキソルビシンのいずれかの静脈内用量を開始した。16週超にわたり腫瘍サイズをモニタリングした(n=5~10)。図18Bは、対数スケールでの関連する時点での各コホートのメンバーの腫瘍サイズが、標準的な化学療法処置と物質プロドラッグアプローチとの差異を説明することを示す。独立t検定でP値を決定した。中実バーは各コホートの平均を表す(n=5~10)。図18Cは、軟部組織肉腫の異種移植モデルでの骨髄抑制の代わりとして網状赤血球数の評価を示す。HMTの注射後にマウスに、ビヒクル、ドキソルビシンまたはドキソルビシンプロドラッグを投与した。最後の処置の3日後に試料を採取した。データは平均±SD(n=2)である。図18Dは、治療に反応した体重変化を示す。データは、初期体重±SD(n=5~10)のパーセンテージとしての平均体重変化である。独立t検定でP値を決定した。

【図19A】MTTアッセイにより測定した、異なる濃度のドキソルビシン(図19A)およびドキソルビシンプロドラッグ(図19B)で処置したHT1080細胞の用量反応曲線を示す図である。48時間にわたり薬物またはプロドラッグで細胞を処置し、続いてD MEMで更に48時間処置した後に、細胞の生存率を測定した。これらのデータから決定した50%増殖阻害濃度(IC50)値は、ドキソルビシン:0.018μM、ドキソルビシン:1.02μMである。

【図19B】MTTアッセイにより測定した、異なる濃度のドキソルビシン(図19A)およびドキソルビシンプロドラッグ(図19B)で処置したHT1080細胞の用量反応曲線を示す図である。48時間にわたり薬物またはプロドラッグで細胞を処置し、続いてD MEMで更に48時間処置した後に、細胞の生存率を測定した。これらのデータから決

10

20

30

40

50

定した 50 % 増殖阻害濃度 (IC50) 値は、ドキソルビシン : 0.018 μM、ドキソルビシン : 1.02 μM である。

【図 20】軟部組織肉腫の異種移植モデルにおけるドキソルビシンプロドラッグの治療効果に関する陰性コントロールを示す図である。0日目に、NCR/nu:nuマウスにヒトHT-1080線維肉腫細胞を注射した。次いで、腫瘍にHMTを注射し、ドキソルビシンプロドラッグまたはドキソルビシンの最大耐量のいずれかの静脈内投与を始めた。腫瘍サイズを 16 週超にわたりモニタリングした (n = 5 ~ 10)。コントロール群は以下を含んだ：(i) 介入なし、(ii) 定期的なアルギン酸塩移植およびドキソルビシンプロドラッグによる処置、(iii) HMT移植およびビヒクリ処置。これらのコントロール群のいずれの間にも有意な差異が認められなかった。

【図 21】HMT の安定性ならびに「捕捉および放出」システムの in vivo 特性を研究するために使用した蛍光標識 TCO 化合物を示す図である。

【図 22】37 で 14 日にわたる PBS 中の HMT の安定性を決定するための機能的アッセイを示す図である。化学反応およびプロトコルを示す。

【図 23】37 で 14 日にわたる PBS 中の HMT の安定性を決定するための機能的アッセイを示す図である。様々な時点でのアルギン酸塩コントロール対 HMT 中の反応した TCO-NR-F の比較を示す。様々な期間 (0、2、3、14 日) にわたる 37 における PBS 中でのインキュベーション後に活性を維持するテトラジンの機能的な量を決定するために、HMT および未修飾アルギン酸塩 2 % (重量 / 重量) ゲルを放出不能な蛍光標識 TCO でチャレンジした。簡潔に言うと、in vitro 分析のために、ヒドロゲルを上記で概説したように調製した。ヒドロゲルのディスク (50 mg) を、PBS 1 mL と共にウェルプレート中に置いた。次いで、このプレートを、期間が終了するまで 37 インキュベーターで維持した。次いで、このヒドロゲルを、シェーカー中で 90 分にわたり TCO-NR-F の溶液 50 nM モルでチャレンジした。得られた上清 (約 1 mL) を、ヒドロゲルを残して別のウェルプレートに移した。各ウェルプレート中の上清の放射輝度を、IVIS スペクトルを介して測定した。データは平均 ± SEM、n = 3。独立 t 検定で P 値を決定した。これらのデータは、テトラジン部分の 70 % 超が 14 日後も安定のままであり反応することを示唆する。

【図 24】細胞溶解物中での HMT の安定性を決定するための機能的アッセイを示す図である。未処理の HMT (0 日) に対する、3 日、6 日および 10 日にわたり細胞溶解物で処理した HMT の活性。様々な期間 (3、6、10 日) にわたる 37 における細胞溶解物中でのインキュベーション後に活性を維持するテトラジンの機能的な量を決定するために、HMT を放出不能な蛍光標識 TCO でチャレンジした。簡潔に言うと、in vitro 分析のために、ヒドロゲルを上記で概説したように調製した。ヒドロゲルのディスク (50 mg) を、細胞溶解物 (MDA-MB-231 細胞) 200 μL を含むスピンカラム中に置いた。このスピンカラムを、期間が終了するまで 37 インキュベーターで維持した。次いで、細胞溶解物を遠心分離により除去し、HMT を H2O で洗浄した (3 回 × 200 μL)。HMT を、シェーカー中で 90 分にわたり TCO-NRF1 の水溶液 50 nM モルでチャレンジした。得られた上清を遠心分離後に回収し、HPLC で分析した。データは (1 つの時点当たり n = 1) は、テトラジン部分の 73 % が、細胞溶解物中での 10 日間のインキュベーション後であっても安定のままであり反応することを示唆する。

【図 25】ヒドロゲル修飾テトラジン (HMT) の NMR スペクトルを示す図である。8.4 ppm および 7.6 ppm でのピークはテトラジン基のアリールプロトンに対応し、広い多重線 4.3 ~ 3.6 ppm はポリアルギン酸塩プロトンに対応する。

【図 26】ヒドロゲル修飾テトラジン (HMT) の IR スペクトルを示す図である。

【図 27】ドキソルビシンプロドラッグの <sup>1</sup>H NMR スペクトルを示す図である。

【図 28】ドキソルビシンプロドラッグの高分解能 ESI-MS スペクトルを示す図である。主要な観測ピークは、ドキソルビシンプロドラッグのナトリウム付加物の予想される値に対応する。

【図 29】TCO-NR-F1 の合成を示す図である。DMF (5 mL) に 2-(2-(2-

10

20

30

40

50

- シクロオクタ - 2 - エンイルオキシ ) - N - ( 2 - アミノエチル ) アセトアミド ( 50 . 0 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l ) およびフルオレセイン - N H S エステル ( 1 0 5 m g 、 0 . 2 2 1 m m o l ) を溶解させる。トリエチルアミン ( 6 0  $\mu$  L 、 0 . 4 4 2 m m o l ) を添加し、18時間にわたり室温で攪拌する。高真空中で溶媒を蒸発させ、反応混合物をメタノールに再溶解させる。移動相として 1 : 9 の M e O H : C H 2 C l 2 混合物を使用する分取薄層クロマトグラフィーで精製する。収量 = 5 1 m g ( 3 9 . 5 % )。

【図 3 0】 T C O - R - R h の合成を示す図である。ローダミン - N H S エステル ( 5 0 m g 、 0 . 0 9 5 m m o l ) および ( E ) - シクロオクタ - 2 - エンイル - 2 - アミノエチルカルバメート ( 4 0 . 0 m g 、 0 . 1 9 0 m m o l ) を C H 2 C l 2 ( 5 m L ) に溶解させる。トリエチルアミン ( 1 2 9  $\mu$  L 、 0 . 9 5 m m o l ) を添加し、18時間にわたり室温で攪拌する。高真空中で溶媒を蒸発させ、反応混合物をメタノールに再溶解させる。移動相として 7 . 5 : 2 . 5 : 9 0 の M E O H : E t 3 N : C H 2 C l 2 混合物を使用する分取薄層クロマトグラフィーで精製する。収量 = 2 8 m g ( 4 7 % )。

【図 3 1 A】 T C O - N R - F 1 の N M R スペクトルを示す図である。

【図 3 1 B】 T C O - N R - F 1 の N M R スペクトルを示す図である。

【図 3 2 A】 T C O - R - R h の N M R スペクトルを示す図である。

【図 3 2 B】 T C O - R - R h の N M R スペクトルを示す図である。

【図 3 3】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 4】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 5】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 6】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 7】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 8】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 3 9】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 0】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 1】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 2】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 3】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 4】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 5】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 6】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 7】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 8】 様々なリンカータイプを有する官能化ペイロードを製造するための例示的な合成方法を示す図である。

【図 4 9】 テトラジンおよび近赤外フルオロフォア ( シアニン 5 ) の両方でアルギン酸多

10

20

30

40

50

糖を修飾するための改変された標準的プロトコルにより調製された例示的な担体組成物を示す図である。アミド化工程で、テトラジンアミンおよびシアニン5アミンの両方を、ゲルの反応性を維持する比率で添加し、*in vitro*および*in vivo*で検出され得るという特性を加えた（約650nm範囲での励起及び放出）。

【図50】テトラジンおよびアジドプロピルアミンの両方でアルギン酸多糖を修飾するための改変された標準的プロトコルにより調製された例示的な担体組成物を示す図である。アミド化工程で、テトラジンアミンおよびアジドプロピルアミンの両方を、ゲルの反応性を維持する比率で添加し、*in vitro*および*in vivo*で検出され得るという特性を加えた（約650nm範囲での励起及び放出）。

【図51】犠牲型リンカーの一般的な合成戦略を示す図である。 10

【図52】ジペプチド放出リンカーを有する犠牲型リンカーシステムを示す図である。

【図53】フェノキシメチレンカルバメートリンカーを有する犠牲型リンカーシステムを示す図である。

【図54】エチレンジアミンリンカーを有する犠牲型リンカーシステムを示す図である。

【図55】細胞内ジスルフィド結合還元に基づく犠牲型リンカーシステムを示す図である。

【図56】TCO修飾システィンリンカーの一般的合成を示す図である。

【図57】アスパルチルヒドラジド閉環に基づく犠牲型リンカーシステムを示す図である。

【図58】TCO修飾アスパルチルヒドラジド類似体の一般的合成を示す図である。 20

【図59】e-カプロラクトンから合成されたpHに同調可能なリンカーを示す図である。

【図60】TCO-アミノ酸が組み込まれているpHに同調可能なリンカーを示す図である。このアミノ酸の二価性はトリガーおよび可能化基の付着を可能にする。

【図61】NPGリンカーをアセトフェノンから合成するpHに同調可能なリンカーを示す図である。

【図62】gem-二置換TCOリンカーを有するpHに同調可能なリンカーを示す図である。

【図63】「クリック-DPTA」への例示的な合成経路を示す図である。

【発明を実施するための形態】 30

【0014】

本開示は、対象中で薬剤を送達するための生体直交型組成物を提供する。本開示はまた、この組成物を製造する方法およびこの組成物を使用する方法も提供する。それぞれの実施形態を以下の節でより詳細に説明する。

【0015】

本開示の生体直交型組成物を使用してペイロードを対象中の標的位置へと送達し得、例えばペイロードを対象中の特定の標的位置へと選択的に送達し得る。特定の実施形態では、この生体直交型組成物は様々な生体直交型官能基を有する担体組成物を含み、この担体組成物は、対象中の所望の標的位置で対象に投与され得る（例えば注射され得る、もしくは移植され得る）、または全身投与されて標的化剤を介して対象中の特定の位置もしくは特定の細胞を標的とすることができます。 40

【0016】

本開示はまた、生体直交型官能基に連結されたペイロードを含む官能化ペイロード組成物も提供し、この生体直交型官能基は担体組成物の生体直交型官能基のうちの1つに対して相補的である。この官能化ペイロードを対象に投与すると（例えば全身投与）、相補的な生体直交型結合パートナー間（例えば、担体組成物の生体直交型官能基と、この生体直交型官能基の相補的な、官能化ペイロードの生体直交型官能基との間）に選択的結合が生じ得、そのためペイロードが対象中の所望の標的位置または標的細胞に局在化される。

【0017】

特定の実施形態では、本担体組成物は2つの異なる生体直交型官能基を含み、従って、

10

20

30

40

50

第2の官能化ペイロードを対象に投与して、相補的な生体直交型結合パートナー間の選択的結合を介して対象中の所望の標的位置または標的細胞に同様に局在化され得る。

【0018】

特定の実施形態では、この対象に第2の担体組成物を投与し得、第1の担体組成物と同様に、第2の担体組成物も2つの異なる生体直交型官能基を含む。第2の担体組成物の生体直交型官能基の一方は第1の担体組成物上の生体直交型官能基に相補的であり得、その結果、第1の担体組成物と第2の担体組成物との間に選択的結合が生じ、そのため、第1の担体組成物がリロードされる。例えば、第2の担体組成物は、追加の官能化ペイロードまたは追加の担体組成物に選択的に結合し得る追加の異なる生体直交型官能基を含み得る。

10

【0019】

1. 定義

別途定義しない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。矛盾する場合には、定義を含む本文書が支配する。好ましい方法および材料が下記で説明されているが、本明細書で説明されているものと類似のまたは等価の方法および材料を本発明の実施または試験で使用することができる。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許および他の参考文献は、その全体が参照により組み込まれる。本明細書で開示されている材料、方法および例は一例にすぎず、限定することを意図するものではない。

【0020】

20

用語「含む (comprise(s))」、「含む (include(s))」、「有する (having)」、「有する (has)」、「することができる (can)」、「含む (contain)」およびそれらの変形は、本明細書で使用される場合、追加の行為または構造の可能性を排除しないオープンエンドの移行性の句、用語または単語であることが意図されている。単数形「a」、「a n」および「t h e」は、別途文脈が明確に規定しない限り複数の言及を含む。本開示はまた、明示的に示されているか否かにかかわらず、本明細書で提示されている実施形態または要素を「含む」、「からなる」および「から本質的になる」他の実施形態も企図する。

【0021】

量に関連して使用される修飾語句「約」は言及された値を含み、且つ文脈（例えば、特定の量の測定に関連する誤差の程度を少なくとも含む）により規定される意味を有する。この修飾語句「約」はまた、2つの終端点の絶対値により画定される範囲を開示しているとしても考慮されるべきである。例えば、語句「約2～約4」は範囲「2～4」も開示する。この用語「約」は、示された数字のプラスマイナス10%を指すことができる。例えば、「約10%」は9%～11%の範囲を示すことができ、「約1」は0.9～1.1を意味することができる。「約」の他の意味が文脈（例えば四捨五入）から明らかになり得、例えば「約1」は0.5～1.4を意味することができる。

30

【0022】

接続用語「または (or)」は、この接続用語により関連付けられた1つまたは複数の列挙された要素のあらゆる組み合わせを含む。例えば、句「AまたはBを含む装置」は、Aを含むがBが存在しない装置、Bを含むがAが存在しない装置、またはAおよびBの両方が存在する装置を指すことができる。語句「A、B、…およびNのうちの少なくとも1つ」または「A、B、…およびNまたはそれらの組み合わせのうちの少なくとも1つ」は、A、B、…およびNを含む群から選択される1つまたは複数の要素を意味するように最も広い意味で定義され、換言すると、任意の1つの要素のみを含むまたは列挙されていない追加の要素を（組み合わせて）含むことができる他の要素のうちの1つもしくは複数と組み合わせて要素A、B、…またはNのうちの1つまたは複数の任意の組み合わせを意味するように最も広い意味で定義される。

40

【0023】

特定の官能基および化学用語の定義を以下でより詳細に説明する。本開示の目的のため

50

に、化学元素は Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed.、内側カバーに従って同定され、特定の官能基はこの文献で説明されているように概して定義される。更に、有機化学の一般的原理ならびに特定の官能基および反応性は Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987で説明されており、これらのそれぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0024】

用語「アルコキシ」は、本明細書で使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に付加されたアルキル基（本明細書で定義されている）を指す。アルコキシの代表例として、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシおよびtert-ブトキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【0025】

用語「アルキル」は、本明細書で使用される場合、1～30個の炭素原子を含む直鎖のまたは分枝した飽和炭化水素鎖を意味する。用語「低級アルキル」または「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。用語「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」は、1～3個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素を意味する。アルキルの代表例として、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペニチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニルおよびn-デシルが挙げられるがこれらに限定されない。

【0026】

用語「アルケニル」は、本明細書で使用される場合、2～30個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素二重結合とを含む炭化水素鎖を意味する。アルケニル基は置換されていてもよいし置換されていなくてもよい。例えば、アルケニル基はフェニル等のアリール基で置換されていてもよい。

【0027】

用語「アルキニル」は、本明細書で使用される場合、2～30個の炭素原子（例えば2～20個または2～10個の炭素原子）を有し且つ三重結合不飽和の少なくとも1つの部位を有する直鎖のまたは分枝した一価のヒドロカルビル基を指す。用語「アルキン」はまた、単一または複数の環を有し且つ少なくとも1個の三重結合を有する5～20個の炭素原子（例えば5～10個の炭素原子）の非芳香族のシクロアルキル基も含む。そのようなアルキニル基の例として、アセチレン（-C≡CH）およびプロパルギル（-CH<sub>2</sub>C≡CH）およびシクロアルキニル部分（例えば、限定されないが置換または非置換のシクロオクチン部分）が挙げられるがこれらに限定されない。

【0028】

用語「アルコキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、アルキル基（本明細書で定義されている）を介して親分子部分に付加されたアルコキシ基（本明細書で定義されている）を指す。

【0029】

用語「アルキレン」は、本明細書で使用される場合、1～30個の炭素原子（例えば2

10

20

30

40

50

~ 10 個の炭素原子) の直鎖または分枝鎖の炭化水素に由来する二価基を指す。アルキレンの代表例として、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- が挙げられるがこれらに限定されない。

【0030】

用語「アミノ酸」は天然アミノ酸および非天然アミノ酸の両方を指す。また、この用語には、保護された天然アミノ酸および非天然アミノ酸も含まれる。

【0031】

用語「アリール」は、本明細書で使用される場合、フェニル基または二環式アリールもしくは三環式アリールの縮合環系を指す。二環式縮合環系として、親分子部分に付加され且つフェニル基に縮合したフェニル基が挙げられる。三環式縮合環系として、親分子部分に付加され且つ2個の他のフェニル基に縮合したフェニル基が挙げられる。二環式アリールの代表例としてナフチルが挙げられるがこれに限定されない。三環式アリールの代表例としてアントラセニルが挙げられるがこれに限定されない。単環式、二環式および三環式のアリールは、これらの環内に含まれる任意の炭素原子を介して親分子部分に結合し、非置換または置換であることができる。

10

【0032】

用語「アジド」は、本明細書で使用される場合、官能基 -N<sub>3</sub> を指す。

【0033】

用語「シクロアルキル」は、本明細書で使用される場合、3~10個の炭素原子、0個のヘテロ原子および0個の二重結合を含む炭素環式の環系を指す。シクロアルキルの代表例として、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、シクロオクチル、シクロノニルおよびシクロデシルが挙げられるがこれらに限定されない。また、「シクロアルキル」には、シクロアルキル基が親分子部分に付加され且つ本明細書で定義されているアリール基、本明細書で定義されているヘテロアリール基または本明細書で定義されている複素環に縮合した炭素環式の環系も含まれる。

20

【0034】

用語「シクロアルケニル」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を含み且つ1個の環当たり5~10個の炭素原子を好ましくは有する非芳香族の単環式または多環式の環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環として、シクロペンテニル、シクロヘキセニルまたはシクロヘプテニルが挙げられる。

30

【0035】

用語「シクロオクテン」は、本明細書で使用される場合、二重結合を有する单環を有する、8個の炭素原子の置換または非置換の非芳香族の環状アルキル基を指す。そのようなシクロオクテン基の例として置換または非置換のtrans-シクロオクテン(TCO)が挙げられるがこれに限定されない。

【0036】

用語「フルオロアルキル」は、本明細書で使用される場合、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個の水素原子がフッ素で置き換えられているアルキル基(本明細書で定義されている)を意味する。フルオロアルキルの代表例として、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、および3,3,3-トリフルオロプロピル等のトリフルオロプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

40

【0037】

用語「アルコキシフルオロアルキル」は、本明細書で使用される場合、フルオロアルキル基(本明細書で定義されている)を介して親分子部分に付加されているアルコキシ基(本明細書で定義されている)を指す。

【0038】

用語「フルオロアルコキシ」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個のフルオロアルキル基(本明細書で定義されている)が酸素原子を介して親分子部分に付加されて

50

いることを意味する。フルオロアルコキシの代表例として、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシおよび2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられるがこれらに限定されない。

【0039】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、本明細書で使用される場合、Cl、Br、IまたはFを意味する。

【0040】

用語「ハロアルキル」は、本明細書で使用される場合、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個または8個の水素原子がハロゲンで置き換えられているアルキル基（本明細書で定義されている）を意味する。

10

【0041】

用語「ハロアルコキシ」は、本明細書で使用される場合、少なくとも1個のハロアルキル基（本明細書で定義されている）が酸素原子を介して親分子部分に付加されていることを意味する。

【0042】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書で使用される場合、炭素原子のうちの1つまたは複数がS、Si、O、PおよびNから選択されるヘテロ原子で置き換えられているアルキル基（本明細書で定義されている）を意味する。このヘテロ原子は酸化されている場合がある。ヘテロアルキルの代表例として、アルキルエーテル、第2級および第3級のアルキルアミン、アミドならびにアルキルスルフィドが挙げられるがこれらに限定されない。

20

【0043】

用語「ヘテロアリール」は、本明細書で使用される場合、芳香族単環式環または芳香族二環式環系または芳香族三環式環系を指す。芳香族単環式環は、N、OおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、SおよびNから独立して選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子）を含む5員環または6員環である。5員の芳香族単環式環は2個の二重結合を有し、6員の芳香族単環式環は3個の二重結合を有する。二環式ヘテロアリール基として、親分子部分に付加され且つ単環式シクロアルキル基（本明細書で定義されている）、単環式アリール基（本明細書で定義されている）、単環式ヘテロアリール基（本明細書で定義されている）または単環式複素環（本明細書で定義されている）に縮合した単環式ヘテロアリール環が挙げられる。三環式ヘテロアリール基として、親分子部分に付加され且つ単環式シクロアルキル基（本明細書で定義されている）、単環式アリール基（本明細書で定義されている）、単環式ヘテロアリール基（本明細書で定義されている）または単環式複素環（本明細書で定義されている）のうちの2つに縮合した単環式ヘテロアリール環が挙げられる。単環式ヘテロアリールの代表例として、ピリジニル（例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル）、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリルおよび2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジニルが挙げられるがこれらに限定されない。二環式ヘテロアリールの代表例として、クロメニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、チエノピロリル、チエノチエニル、イミダゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イミダゾピリジン、ベンゾオキサジアゾリルおよびベンゾピラゾリルが挙げられるがこれらに限定されない。三環式ヘテロアリールの代表例としてジベンゾフラニルおよびジベンゾチエニルが挙げられるがこれらに限定されない。単環式、二環式および三環式のヘテロアリールは、環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合し、非置換または置換ができる。

30

【0044】

用語「複素環」または「複素環式」は、本明細書で使用される場合、単環式複素環、二環式複素環または三環式複素環を意味する。単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3員、4員、5員、6員、7員または8員の環である。3員または4員の環は、0個または1個の二重結合と、O、N

40

50

および S からなる群から選択される 1 個のヘテロ原子とを含む。5 員環は、0 個または 1 個の二重結合と、O、N および S からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子とを含む。6 員環は、0 個、1 個または 2 個の二重結合と、O、N および S からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子とを含む。7 員および 8 員の環は、0 個、1 個、2 個または 3 個の二重結合と、O、N および S からなる群から選択される 1 個、2 個または 3 個のヘテロ原子とを含む。単環式複素環の代表例として以下が挙げられるがこれらに限定されない：アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキソラニル、1, 3 - ジチオラニル、1, 3 - ジチアニル、1, 3 - ジメチルピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、1, 2 - チアジナニル (thiazinanyl)、1, 3 - チアジナニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1 - ジオキシドチオモルホリニル (チオモルホリンスルホン)、チオピラニルおよびトリチアニル (trithianyl)。二環式複素環は、フェニル基に縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した単環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した単環式複素環、または単環式複素環に縮合した単環式複素環、またはスピロ複素環基、または環の 2 個の非隣接原子が 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によりまたは 2 個、3 個もしくは 4 個の炭素原子のアルケニレン架橋により連結されている架橋単環式複素環の環系である。二環式複素環の代表例として以下が挙げられるがこれらに限定されない：ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロマニル、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、2, 3 - ジヒドロベンゾチエニル、2, 3 - ジヒドロイソキノリン、2 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 2 - イル、アザビシクロ [2.2.1] ヘプチル (例えば 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ - 2 - イル)、2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドリル、イソインドリニル、オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニルおよびテトラヒドロイソキノリニル。三環式複素環として、フェニル基に縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルキルに縮合した二環式複素環、または単環式シクロアルケニルに縮合した二環式複素環、または単環式複素環に縮合した二環式複素環、または二環式環の 2 個の非隣接原子が 1 個、2 個、3 個もしくは 4 個の炭素原子のアルキレン架橋によりまたは 2 個、3 個もしくは 4 個の炭素原子のアルケニレン架橋により連結されている二環式複素環が挙げられる。三環式複素環の例として以下が挙げられるがこれらに限定されない：オクタヒドロ - 2, 5 - エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ - 2H - 2, 5 - メタノシクロペンタ [b] フラン、ヘキサヒドロ - 1H - 1, 4 - メタノシクロペンタ [c] フラン、アザ - アダマンタン (1 - アザトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカン) およびオキサ - アダマンタン (2 - オキサトリシクロ [3.3.1.1<sup>3,7</sup>] デカン)。単環式、二環式および三環式の複素環は、これらの環内に含まれる任意の炭素原子または任意の窒素原子を介して親分子部分に結合し、非置換または置換であることができる。

#### 【0045】

用語「ヒドロキシル」は、本明細書で使用される場合、-OH 基を意味する。

#### 【0046】

用語「ヒドロキシアルキル」は、本明細書で使用される場合、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個または 8 個の水素原子がヒドロキシル基で置き換えられているアルキル基 (本明細書で定義されている) を意味する。

#### 【0047】

一部の場合では、ヒドロカルビル置換基 (例えばアルキルまたはシクロアルキル) 中の炭素原子の数が接頭辞「C<sub>x</sub> ~ C<sub>y</sub>」で示され、この接頭辞中、x は最小であり y はこの

10

20

30

40

50

置換基中の炭素原子の最大数である。そのため、例えば「C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル」は、1～3個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。

【0048】

用語「置換」は、1つまたは複数の非水素置換基で更に置換され得る基を指す。置換基として以下が挙げられるがこれらに限定されない：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメートおよびアシル。

【0049】

用語「テトラジン」は、3個の二重結合を有する単環を有する、2個の炭素原子および4個の窒素原子の置換または非置換の芳香族環状基を指す。テトラジン基の例として、1,2,3,4-テトラジンおよび1,2,4,5-テトラジンが挙げられる。本明細書で使用される場合、1,2,4,5-テトラジンは「Tz」基と称される。

【0050】

用語「選択的に送達する」は、他の非標的の器官または組織（またはそれらの一部）に有意に結合することなく、処置または診断を必要とする器官または組織（またはそれらの一部）に薬剤（例えばペイロード）を送達することを指す。

【0051】

用語「ペイロード」は、対象中の標的部位に送達される薬剤を指す。ペイロードとして、治療薬、診断薬、標的化剤および同類のものが挙げられる。

【0052】

用語「治療薬」は、対象の状態もしくは疾患またはそれらの1つもしくは複数の症状を処置するおよび/または寛解させることが可能な薬剤を指す。本開示の治療薬には、治療薬のプロドラッグ形態も含まれる。

【0053】

用語「診断薬」は、状態または疾患の診断を助ける薬剤を指す。代表的な診断薬として造影剤が挙げられ、例えば常磁性薬剤、光学プローブ、放射性核種および同類のものが挙げられる。常磁性薬剤とは、外部から印加された場の下で磁性である造影剤のことである。常磁性薬剤の例として、鉄粒子（例えば鉄ナノ粒子および鉄マイクロ粒子）が挙げられるがこれに限定されない。光学プローブとは、1つの波長の放射での励起および第2の異なる波長の放射での検出により検出され得る蛍光化合物のことである。本開示の光学プローブとして、Cy5.5、Alexa680、Cy5、DiD(1,1'-ジオクタデシル-3,3',3'-テトラメチルインドジカルボシアニンパークロレート)およびDiR(1,1'-ジオクタデシル-3,3',3'-テトラメチルインドトリカルボシアニヨージド)が挙げられるがこれらに限定されない。他の光学プローブとして量子ドットが挙げられる。放射性核種とは、検出可能な放射性崩壊を受ける元素のことである。本開示の実施形態で有用な放射性核種として以下が挙げられるがこれらに限定されない：<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>19</sup>F、<sup>60</sup>Co、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>68</sup>Ga、<sup>82</sup>Rb、<sup>90</sup>Sr、<sup>90</sup>Y、<sup>99</sup>Tc、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>129</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>137</sup>Cs、<sup>177</sup>Lu、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At、Rn、Ra、Th、U、Puおよび<sup>241</sup>Am。

【0054】

用語「標的化剤」は、標的（例えば標的とされる器官または組織）に特異的に結合し、それにより標的化剤と特定の標的との間に安定した会合を形成する化学薬剤または生物薬

10

20

30

40

50

剤を指す。「安定的に会合した」または「安定した会合」は、標準的な生理学的条件下で、ある部分が別の部分または構造に結合するまたは他の方法で会合することを意味する。結合として共有結合および非共有結合性相互作用が挙げられ得、例えば、限定されないがイオン結合、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス力（例えばロンドン分散力）、双極子-双極子相互作用および同類のものが挙げられ得る。標的化剤は特異的結合対のメンバーであり得、例えば、限定されないが受容体/リガンド対のメンバー；受容体のリガンド結合部分；抗体/抗原対のメンバー；抗体の抗原結合断片；ハプテン；レクチン/炭水化物対のメンバー；酵素/基質対のメンバー；ビオチン/アビジン；ビオチン/ストレプトアビジン；ジゴキシン/抗ジゴキシン；DNAまたはRNAアプタマー結合対のメンバー；ペプチドアプタマー結合対のメンバー；および同類のものであり得る。 10

【0055】

用語「標的とされる器官または組織」は、ペイロードの送達の標的とされている器官または組織を指す。標的とされる代表的な器官および組織として、化学的なまたは生物学的な標的化剤により標的とされ得るもの、ならびに化学的なまたは生物学的な標的化剤により標的とされ得ない器官および組織が挙げられる。

【0056】

用語「移植する」は、対象の体内への外科的移植を指す。

【0057】

用語「生体適合性担体」は、対象の身体内への移植および結合剤の支持が可能な担体材料と、結合剤の共役後のペイロードとを指す。この担体は対象の身体に適合している。代表的な生体適合性担体として、多糖ヒドロゲル等のヒドロゲル、アルギン酸塩、セルロース、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリンおよび同類のものが挙げられるがこれらに限定されない。生体適合性担体として、ナノ粒子、マイクロ粒子等の粒子および同類のものも挙げられる。 20

【0058】

用語「接触させる」または「接触」は、少なくとも2つの異なる種を接触させ、その結果、これらの種が例えば非共有結合性のまたは共有結合性の相互作用または結合反応で互いに作用し得るプロセスを指す。しかしながら、得られる複合体または反応生成物は、添加された試薬間の相互作用もしくは反応から直接生成され得、または添加された試薬もしくは成分のうちの1つもしくは複数からの中間体から生成され得、接触混合物中で生成され得ることを認識すべきである。 30

【0059】

用語「リンカー」、「連結された」または「連結（linking）」は、2つの部分を互いに付着させる化学的部分を指し、例えば、本開示の化合物を、癌細胞等の特定のタイプの細胞、他のタイプの罹患細胞または正常な細胞タイプを標的とする生物物質に付着させる化学的部分を指す。この連結は、共有結合、イオン結合、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス力（例えばロンドン分散力）、双極子-双極子相互作用および同類のものによるものであり得る。この連結は、連結されている2つの部分の間での直接連結であり得る、または例えばリンカーを介した間接的であり得る。本開示の実施形態で有用なリンカーとして、長さが30個以下の炭素原子であるリンカーが挙げられる。一部の実施形態では、このリンカーは長さが1~15個の炭素原子であり、例えば1~12個の炭素原子もしくは1~10個の炭素原子であり、または長さが5~10個の炭素原子である。本開示の化合物および生物学的分子にリンカーを連結されるために使用される結合のタイプとして、アミド、アミン、エステル、カルバメート、尿素、チオエーテル、チオカルバメート、チオカーボネートおよびチオ尿素が挙げられるがこれらに限定されない。本開示の実施形態では他のタイプの結合を使用してもよい。 40

【0060】

用語「結合剤」は、生物学的環境下で別の結合剤の相補的官能基との共有結合を形成することが可能な官能基を有する薬剤を指す。生物学的環境下での結合剤間の結合を生体共役と称することもできる。代表的な結合剤として、アミンおよび活性エチルアミン 50

およびイソシアネート、アミンおよびイソチオシアネート、ジスルフィドの形成のためのチオール、エナミン形成のためのアルデヒドおよびアミン、S t a u d i n g e r ライゲーションによるアミドの形成のためのアジドが挙げられるがこれらに限定されない。結合剤として生体直交型結合剤も挙げられ、この生体直交型結合剤は生体直交型官能基を有する結合剤である。生体直交型結合剤の生体直交型官能基は、別の生体直交型結合パートナーの相補的な生体直交型官能基と選択的に反応する。生体直交型結合パートナー間の選択的反応により、他の結合剤、生体化合物、または他の非相補的な生体直交型結合剤もしくは非相補的な生体直交型官能基との副反応を最小限に抑えることができる。生体直交型結合剤の生体直交型官能基として、クリックケミストリー反応によるトリアゾールの形成のためのアジドおよびアルキン、t r a n s - シクロオクテン ( T C O ) ならびにテトラジン ( T z ) ( 例えれば 1 , 2 , 4 , 5 - テトラジン ) 等が挙げられるがこれらに限定されない。本開示で有用な結合剤は、反応が迅速であるように、対応する結合剤との高い反応性を有することができる。 10

#### 【 0 0 6 1 】

用語「官能化された」は官能基が付着している部分を指し、例えば結合剤の官能基 ( 例えれば生体直交型官能基 ) が付着している部分を指す。

#### 【 0 0 6 2 】

用語「投与する」は、対象への任意の適切な投与経路 ( 例えれば、限定されないが経口投与、座薬としての投与、局所的接触、非経口、静脈内、腹腔内、筋肉内、病巣内、鼻腔内もしくは皮下投与、髄腔内投与 ) または対象への徐放性デバイス ( 例えればミニ浸透圧ポンプ ) の移植を指す。 20

#### 【 0 0 6 3 】

用語「脱離基」は、安定な種として置換され得る電子吸引能力を有する原子 ( または原子の基 ) を指し、この置換により結合電子を取る。適切な脱離基の例として、ハロゲン化物 ( 例えれば B r 、 C l 、 I ) 、スルホン酸エステル ( 例えばトリフレート、メシレート、トシレートおよびプロシレート ) ならびにニトロフェノールが挙げられる。

#### 【 0 0 6 4 】

用語「薬学的に有効な量」および「治療上有効な量」は、特定の障害もしくは疾患またはその症状のうちの 1 つもしくは複数を処置するのに有効な化合物の量を指す、および / または疾患もしくは障害またはそれらの症状の発生または再発を防止するのにまたはこの発生または再発のリスクを低減するのに有効な化合物の量を指す。腫瘍形成性の増殖性障害に関して、薬学的に有効なまたは治療上有効な量は、数ある中でも腫瘍を縮小させるのにまたは腫瘍の増殖速度を低下させるのに十分な量を含む。 30

#### 【 0 0 6 5 】

用語「患者」は、本明細書で使用される場合、ヒト対象および非ヒト対象を指し、特に哺乳動物対象を指す。

#### 【 0 0 6 6 】

用語「処置する」または「処置」は、本明細書で使用される場合、哺乳動物 ( 特にヒト ) 等の患者において疾患またはその病状もしくは症状を処置することまたはそれらの処置を意味し、この処置として以下が挙げられる : ( a ) 疾患またはその病状もしくは症状の発生または再発が起こることを予防することまたはこの発生または再発が起こるリスクを低減させること、例えば対象の予防的処置 ; ( b ) 疾患またはその病状もしくは症状を寛解させること、例えば患者において疾患またはその病状もしくは症状を除去することまたはこれらの退行を引き起こすこと ; ( c ) 例えば患者において疾患またはその病状もしくは症状の発症を遅延させることによりまたは停止させることにより、疾患またはその病状もしくは症状を抑制すること ; または ( d ) 患者において疾患の症状またはその病状もしくは症状を緩和すること。 40

#### 【 0 0 6 7 】

用語「生理学的条件」は、生細胞に適合する条件を包含することを意味し、例えば、生細胞に適合する温度、p H 、塩分等の主に水性条件を包含することを意味する。 50

## 【0068】

用語「粒子」は、本明細書で使用される場合、その最も広い意味で使用され、任意の製造された材料（ポリマー、タンパク質、合成ヒドロゲル、生物学的ヒドロゲル、オルガノゲル、セラミック、複合材料、金属、木材またはガラス材料、分子、クリプトファン、ウイルス、ファージ等）の形態を取ることができる。更に、粒子は任意の形状であり得、例えば球状、棒状、非対称形状等であり得る。一部の例では、粒子は磁性であり得、常磁性材料、超常磁性材料もしくは強磁性材料または磁場に応答する任意の他の材料から形成され得る。粒子、または複合体中の一群のいくつかの粒子は、臨床的に関連する基質に結合するためにまたはこの基質と相互作用するために特異的親和性を有する受容体で官能化され得る。この受容体は粒子自体に固有であることができる。例えば、粒子自体は、特定の基質に対して固有の親和性を有するウイルスまたはファージであることができる。加えて、または或いは、特定の臨床的に関連する基質に特異的に結合するまたはこの基質を別な方法で認識する受容体を共有結合的にまたは別の方法で付着させることによりまたは会合させることにより、粒子を官能化することができる。官能化受容体は、標的基質に対して規定の親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルスまたは任意の他の分子であることができる。「粒子」および/または「担体」に使用され得る材料の例として以下が挙げられる：ポリ乳酸、ポリグリコール酸、PLGAポリマー、アルギン酸塩およびアルギン酸塩誘導体、ゼラチン、コラーゲン、フィブリン、ヒアルロン酸、ラミニンリッチゲル、アガロース、天然のおよび合成の多糖、ポリアミノ酸、ポリペプチド、ポリエステル、ポリ無水物、ポリフオスファジン、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（アルキレンオキシド）、ポリ（アリルアミン）（PAM）、ポリ（アクリレート）、変性スチレンポリマー、プルロニックポリオール、ポリオキサマー、ポリ（ウロン酸）、ポリ（ビニルピロリドン）、ならびに上記のいずれかのコポリマーまたはグラフトコポリマー。これらの例は、それらの濃度、それらの異なる薬剤との架橋、それらの投与方法、それらの調整された分解プロファイルおよび当業者に既知の他の特性を限定しない。10

## 【0069】

本明細書で説明されている化合物では、この化合物の基および置換基を、この原子および置換基の許容される原子価に従って選択することができ、その結果、この選択および置換により安定した化合物が得られ、例えば、この化合物は、例えば転位、環化、脱離等による変化を自発的には受けない。30

## 【0070】

ある値の範囲が記載されている場合、この範囲の上限と下限との間の各介在値（別途文脈が明確に指示しない限り下限の単位の10分の1まで）およびこの規定された範囲内の任意の他の規定されたまたは介在する値は本発明に包含されることを理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は独立して、このより小さい範囲に含まれ得、且つこの規定の範囲内の任意の具体的に除かれた値を条件として本発明に包含され得る。規定された範囲が限界の一方または両方を含む場合、この含まれる限界のいずれかまたは両方を除く範囲も本発明に含まれる。

## 【0071】

明確にするために別個の実施形態の文脈で説明されている本発明の特定の特徴を单一の実施形態で組み合わせて提供し得えることも認識される。その反対に、簡潔にするために单一の実施形態の文脈で説明されている本発明の様々な特徴を別々にまたは任意の適切な部分的組み合わせで提供することもできる。本発明に関する実施形態の全ての組み合わせは本発明に具体的に包含され、且つ各組み合わせおよび全ての組み合わせが個々に且つ明確に開示されたかのように本明細書で開示され、但し、そのような組み合わせは、例えば安定した化合物（即ち、製造され得る、単離され得る、キャラクタライズされ得る、および生物学的活性に関して試験され得る化合物）である化合物である主題を包含する。加えて、様々な実施形態およびそれらの構成要素（例えば、そのような変数を説明する実施形態で列挙された化学基の構成要素）の全ての部分的組み合わせも本発明に具体的に包含され、且つそのような部分的組み合わせのそれぞれおよび全てが個々に且つ明確に本明細書4050

で開示されたかのように本明細書で開示される。

【0072】

2. 組成物

本開示は、対象中で薬剤を送達するための組成物を提供する。この組成物は、官能化ペイロード組成物と担体組成物とを含むことができる。特定の実施形態では、この組成物を使用して1種または複数種の薬剤を対象中の特定の位置に選択的に送達し、例えば対象中の標的とされる器官または組織（またはそれらの一部）に選択的に送達する。薬剤の標的型送達により、この薬剤の有効量が標的とされる器官または組織に送達されて、この標的とされる器官または組織（またはそれらの標的とされる部分）への所望の効果が生じ得る。従って、本発明の組成物は、対象中の標的とされる器官または組織（またはそれらの一部）の選択的な標的化および処置を容易にする。

【0073】

本担体組成物は、1つまたは複数の異なる結合剤（例えば第1の結合剤および第2の結合剤）を含むことができる。特定の実施形態では、この担体組成物は、2つ以上の異なる結合剤（例えば第1の結合剤および第2の結合剤）を含む。特定の実施形態では、この担体組成物は官能化ペイロード組成物に付着する。例えば、この担体組成物の第1の結合剤が官能化ペイロード（例えば第1の官能化ペイロード）に結合（例えば共有結合）され得る。一部の場合では、この官能化ペイロードは、担体組成物上に存在する結合剤のうちの一方に選択的に結合する相補的結合剤を含む。例えば、この官能化ペイロードは、担体組成物の第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤を含むことができる。上記で説明されているように、結合剤とその相補的結合剤との間で結合反応が起きて、この結合剤とその相補的結合剤との間で共有結合が形成され得る。従って、担体組成物と官能化ペイロードとがそれぞれ相補的結合対のメンバー（例えば相補的な生体直交型官能基）を含む場合には、この担体組成物上の結合剤と、この官能化ペイロード上の相補的結合剤との間に結合反応が起きて、この担体組成物上の結合剤と、この官能化ペイロード上の相補的結合剤との間に共有結合が形成され得、それにより官能化ペイロードが担体組成物に結合される。

【0074】

特定の実施形態では、この官能化ペイロードはペイロードを含む。このペイロードは相補的結合剤に付着され得る。例えば、このペイロードは、相補的結合剤をペイロードに共有結合的に付着させるリンカーを介して相補的結合剤に連結され得る。

【0075】

従って、上記で説明されているように、特定の実施形態では、担体組成物の第1の結合剤は（例えば、本明細書で説明されているように第1の結合剤と第1の相補的結合剤との間の生体直交型結合相互作用を介して）第1の官能化ペイロードに共有結合され得る。この実施形態では、ペイロードは、担体組成物の第1の結合剤と第1の官能化ペイロードの第1の相補的結合剤との間の生体直交型結合相互作用を介して担体に間接的に付着する。

【0076】

同様に、特定の実施形態では、担体組成物の第2の結合剤は（例えば、本明細書で説明されているように第2の結合剤と第2の相補的結合剤との間の生体直交型結合相互作用を介して）第2の官能化ペイロードに共有結合され得る。この実施形態では、ペイロードは、担体組成物の第2の結合剤と第2の官能化ペイロードの第2の相補的結合剤との間の生体直交型結合相互作用を介して担体に間接的に付着する。

【0077】

存在する場合には、担体組成物に付着する追加の結合剤は、本明細書で説明されている異なる生体直交型結合相互作用を介して追加の官能化ペイロードに共有結合され得、そのため追加のペイロードが担体組成物に間接的に付着する。

【0078】

上記で説明されているように、ペイロードはリンカーを介して相補的結合剤に付着され得る。任意の適切なリンカーを使用してペイロードを相補的結合剤に連結させることができ

10

20

30

40

50

きる。代表的なリンカーは1～100個の連結原子を有することができ、且つエチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネートおよびケトン官能基を含むことができる。例えば、リンカーは、1～50個の連結原子または5～50個の連結原子または10～50個の連結原子を有することができる。

【0079】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーは放出不能なリンカーである。放出不能なリンカーとは、少なくとも2つの部分の間に付着を形成するリンカーのことであり、この付着は、放出不能なリンカーを使用する組成物が使用される条件下で有意に破壊されない（例えば、このリンカー中の共有結合は無傷なままであり切断されない）。例えば、放出不能なリンカーは少なくとも2つの部分の間に1つまたは複数の共有結合を含むことができ、その結果、これらの部分は互いに共有結合し、組成物が使用される条件下では互いに共有結合したままである。例えば、特定の実施形態では、放出不能なリンカーはペイロード（例えば、治療薬のプロドラッグ形態を有するペイロード）と共に使用され得、このプロドラッグからの治療薬の放出により、この治療薬は対象中の標的部位に送達される。

【0080】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーは放出可能なリンカーである。放出可能なリンカーとは、少なくとも2つの部分の間に付着を形成するリンカーのことであり、この付着は放出条件下で破壊され得、その結果、これらの部分はもはや互いに付着していない（例えば、このリンカー中の1つまたは複数の共有結合が切断され得る）。放出可能なリンカーは、この放出可能なリンカーの放出条件（例えば、限定されないが光、熱、音、放出剤（例えば化学的放出剤（例えば酸、塩基、酸化剤、還元剤）、溶媒、酵素等）、これらの組み合わせおよび同類のもの）への曝露により破壊される部分間の付着を有することができる。一部の実施形態では、放出可能なリンカーは、部分間の付着を破壊するために外部刺激の印加または放出条件との接触を必要としない場合がある。例えば、放出可能なリンカーは、このリンカー中に、外部刺激または放出条件に接触することなく自発的に切断され得、それによりペイロードが担体組成物から放出される1つまたは複数の不安定な結合または官能基を含むことができる。上記で説明されているように自発的に切断され得る結合または官能基の例として、カルバメートおよびカーボネートが挙げられるがこれらに限定されず、これらは自発的な切断時に二酸化炭素を放出する。放出可能なリンカーを含む本開示の官能化ペイロードは、対象中の標的位置へのペイロードの送達を容易にすることができる。

【0081】

一部の場合では、放出可能なリンカーを放出条件に接触させることにより、上記で説明されているようにペイロードを放出することができる。この放出条件は標的特異的であり得、例えば対象中の所望の標的位置（例えば、担体組成物が存在する標的位置）に直接適用される放出条件であり得る。一部の実施形態では、放出条件は、例えば細胞外機構（例えば、腫瘍組織中の低pH、低酸素、酵素および同類のもの）への放出可能なリンカーの曝露により、非特異的であることができる。他の場合では、細胞内の（例えばリソソームの）放出機構（例えば、グルタチオン、プロテアーゼ（例えばカテプシン）、異化および同様のもの）を介して、ペイロードの放出を達成することができる。この場合、担体組成物は細胞内に内在化され、続いて細胞内に存在する放出条件に曝露され得る。細胞内放出条件（例えばグルタチオン、カテプシンおよび同類のもの）によりペイロードが担体組成物から放出され得、その結果、このペイロードは細胞から分散されて隣接細胞に治療効果を提供することができる。このタイプの放出可能なリンカーの例として、ヒドラゾン（酸に不安定）、ペプチドリンカー（カテプシンB切断可能）、ジスルフィド部分（チオール切断可能）および同類のものが挙げられるがこれらに限定されない。このタイプの作用の放出機構は、腫瘍（例えば、異種受容体発現を有する腫瘍またはmAb浸透が乏しい腫瘍）等の疾患または状態への処置の提供を容易にすることができる。

【0082】

10

20

30

40

50

## A. 官能化ペイロード

上記で説明されているように、本開示の官能化ペイロードは、ペイロードと、相補的結合剤と、このペイロードをこの相補的結合剤に付着させる任意選択のリンカーとを含むことができる。ペイロードとは、対象中で所望の効果を生じることが可能な薬剤のことである。例えば、本開示のペイロードとして、治療薬、診断薬、標的化剤および同類のものが挙げられる。

### 【0083】

治療薬とは、対象中の状態または疾患を処置することおよび/寛解させることができが可能な薬剤のことである。本開示に含まれる治療薬は任意の所望の治療薬であることができる。治療薬の選択は様々な因子によって決定され得、例えば、対象中の処置される疾患または状態、リンカーまたは結合剤を付着させるのに使用され得る治療薬上の官能基、組成物の他の成分との適合性（例えば、結合剤または相補的結合剤との低い交差反応性）および同類のものによって決定され得る。

10

### 【0084】

代表的な治療薬として以下が挙げられるがこれらに限定されない：癌を処置するための治療薬（例えばパクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、イリノテカン、SN-38、ドセタキセル、パクリタキセル、ゲムシタビン、ポドフィロトキシン、カルムスチン、イキサベピロン、パツピロン（Patupilone）（エポセロン（epothelone）クラス）、プラチナ薬剤および同類のもの）、免疫抑制剤（例えばシクロスボリンA、ラパマイシンおよび同類のもの）、抗真菌薬（例えばアンホテリシンおよび同類のもの）、抗生物質（例えばバンコマイシン、ダプトマイシン、ドキシサイクリン、セフトリアキソン、トリメトブリム、スルファメトキサゾール、アシクロビル、ナイスタチン、アンホテリシンB、フルシトシン、エムトリシタビン、ゲンタマイシン、コリスチンおよび同類のもの）等。更に他の治療薬として以下が挙げられるがこれらに限定されない：数ある中でもマトリックスマタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤、L-ドーパ、オセルタミビル、セファレキシン、5-アミノレブリン酸、システイン、セレコキシブ、ニモジピン。一部の実施形態では、治療薬はバンコマイシンである。一部の実施形態では、治療薬はダプトマイシンである。一部の実施形態では、治療薬はドキソルビシンである。一部の実施形態では、治療薬はゲムシタビンである。一部の実施形態では、治療薬はドセタキセルである。一部の実施形態では、治療薬は環状アデノシンモノホスファチジル（c-AMP）である。

20

### 【0085】

本開示の治療薬には、この治療薬のプロドラッグ形態も含まれる。一部の場合では、治療薬は、この治療薬のリンカーまたは結合剤への付着用の官能基を含むことができる。例えば、治療薬は共有結合を介して、例えばアミド、アミン、エステル、カーボネート、カルバメート、尿素、チオエーテル、チオカルバメート、チオカーボネート、チオ尿素等を介して、リンカーまたは結合剤に付着され得る。一部の場合では、治療薬はアミド結合を介してリンカーもしくは結合剤に共有結合的に付着しており、例えば、治療薬は、この治療薬のリンカーもしくは結合剤のカルボキシル基への付着用のアミンを含む治療薬であり得る、または他の場合では、治療薬は、この治療薬のリンカーもしくは結合剤のアミン基への付着用のカルボキシルを含む治療薬であり得る。一部の場合では、治療薬はカルバメート基を介してリンカーまたは結合剤に共有結合的に付着されており、例えば、治療薬は、この治療薬のリンカーまたは結合剤のアシルオキシ基への付着用のアミンを含む治療薬であることができる。

30

### 【0086】

本開示の実施形態に適した診断薬は、対象中の状態または疾患の診断を容易にする薬剤である。代表的な診断薬として造影剤が挙げられ、例えば常磁性薬剤、光学プローブ、放射性核種および同類のものが挙げられる。常磁性薬剤とは、外部から印加された場の下で磁性である造影剤のことである。例えば、常磁性薬剤は、外部から印加された磁場の下で検出可能な磁場を生じさせることができる。常磁性薬剤の例として、鉄粒子（例えば鉄ナ

40

50

ノ粒子および鉄マイクロ粒子)が挙げられるがこれに限定されない。光学プローブとは、1つの波長の放射での励起および第2の異なる波長の放射での検出により検出され得る蛍光化合物のことである。本開示の光学プローブとして、フルオレセイン、ローダミン、C y 5 . 5 、 A l e x a 6 8 0 、 C y 5 、 D i D ( 1 , 1 ' - ジオクタデシル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドジカルボシアニンパークロレート)およびD i R ( 1 , 1 ' - ジオクタデシル - 3 , 3 , 3 ' , 3 ' - テトラメチルインドトリカルボシアニンヨージド)が挙げられるがこれらに限定されない。他の光学プローブとして量子ドットが挙げられる。放射性核種とは、検出可能な放射性崩壊を受ける元素のことである。本開示の実施形態で有用な放射性核種として、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>19</sup>F、<sup>60</sup>Co、<sup>64</sup>Cu、<sup>67</sup>Cu、<sup>68</sup>Ga、<sup>82</sup>Rb、<sup>90</sup>Sr、<sup>90</sup>Y、<sup>99</sup>Tc、<sup>99m</sup>Tc、<sup>111</sup>In、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>129</sup>I、<sup>131</sup>I、<sup>137</sup>Cs、<sup>177</sup>Lu、<sup>186</sup>Re、<sup>188</sup>Re、<sup>211</sup>At、Rn、Ra、Th、U、Puおよび<sup>241</sup>Amが挙げられるがこれらに限定されない。使用され得る他の放射性ヌクレオチド剤として、例えばDOTA ( 1 , 4 , 7 , 10 - テトラアザシクロドデカン - 1 , 4 , 7 , 10 - 四酢酸)およびTETA ( 1 , 4 , 8 , 11 - テトラアザシクロテトラデカン - 1 , 4 , 8 , 11 - 四酢酸)が挙げられ、例えばDOTA - <sup>64</sup>Cu、TETA - <sup>64</sup>Cu、DOTA - <sup>111</sup>Inおよび同類のものが挙げられる。診断薬は検出可能な標識も含み、この標識は、それ自体が検出可能であってもよいし標的部位で検出可能な化合物の蓄積を誘発してもよい。例えば、検出可能な標識としてフルオロフォアまたは自家蛍光マーカーもしくは発光マーカーが挙げられる。標的部位で検出可能な化合物の蓄積を誘発する検出可能な標識の例は5 - アミノレブリン酸であり、このアミノレブリン酸は、新生物組織中で蛍光ポルフィリン(例えばプロトポルフィリンIX)の蓄積を誘発する。

#### 【0087】

標的化剤とは、標的(例えば標的とされる器官または組織)に特異的に結合し、それにより標的化剤と特定の標的との間に安定した会合を形成する化学的なまたは生物学的な標的化剤のことである。標的化剤とその標的との間の安定した会合として、共有結合および非共有結合性相互作用が挙げられ得、例えば、限定されないがイオン結合、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス力(例えばロンドン分散力)、双極子-双極子相互作用および同類のものが挙げられ得る。標的化剤として特異的結合対のメンバーを挙げることができ、例えば、限定されないが受容体/リガンド対のメンバー；受容体のリガンド結合部分；抗体/抗原対のメンバー；抗体の抗原結合断片；ハプテン；レクチン/炭水化物対のメンバー；酵素/基質対のメンバー；ビオチン/アビジン；ビオチン/ストレプトアビジン；ジゴキシン/抗ジゴキシン；DNAまたはRNAアブタマー結合対のメンバー；ペプチドアブタマー結合対のメンバー；および同類のものを挙げることができる。

#### 【0088】

標的化剤として、特定の臨床関連標的受容体または細胞表面標的に特異的に結合する(または実施的に特異的に結合する)リガンドが挙げられる。このリガンドは、標的受容体または細胞表面標的に対する特異的親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルスまたは他の分子であることができる。受容体および細胞表面標的の例として以下が挙げられるがこれらに限定されない：PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3ベータまたは他の細胞受容体もしくは細胞表面標的。

#### 【0089】

上記で説明されているように、ペイロードはリンカーを介して相補的結合剤に付着され得る。任意の適切なリンカーを使用してペイロードを相補的結合剤に連結することができる。代表的なリンカーは1~100個の連結原子を有することができ、且つエチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネートおよびケトン官能基を含むことができる。例えば、リンカーは、1~50個の連結原子または5~50個の連結原子または10~50個の連結原子を有することができる。

10

20

30

40

50

## 【0090】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーは放出不能なリンカーである。放出不能なリンカーとは、少なくとも2つの部分の間に付着を形成するリンカーのことであり、この付着は、放出不能なリンカーを使用する組成物が使用される条件下では有意に破壊されない（例えば、このリンカー中の共有結合は無傷なままであり切断されない）。例えば、放出不能なリンカーは少なくとも2つの部分の間に1つまたは複数の共有結合を含むことができ、その結果、これらの部分は互いに共有結合し、組成物が使用される条件下では互いに共有結合したままである。例えば、特定の実施形態では、放出不能なリンカーはペイロード（例えば、治療薬のプロドラッグ形態を有するペイロード）と共に使用され得、このプロドラッグからの治療薬の放出により、この治療薬は対象中の標的部位に送達される。

10

## 【0091】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーは放出可能なリンカーである。放出可能なリンカーとは、少なくとも2つの部分の間に付着を形成するリンカーのことであり、この付着は放出条件下で破壊され得、その結果、これらの部分はもはや互いに付着していない（例えば、このリンカー中の1つまたは複数の共有結合が切断され得る）。放出可能なリンカーは、この放出可能なリンカーの放出条件（例えば、限定されないが光、熱、音、放出剤（例えば化学的放出剤（例えば酸、塩基、酸化剤、還元剤）、溶媒、酵素等）、これらの組み合わせおよび同類のもの）への曝露により破壊される部分間の付着を有することができる。一部の実施形態では、放出可能なリンカーは、部分間の付着を破壊するために外部刺激の印加または放出条件との接触を必要としない場合がある。例えば、放出可能なリンカーは、このリンカー中に、外部刺激または放出条件に接触することなく自発的に切断され得、それによりペイロードが担体組成物から放出される1つまたは複数の不安定な結合または官能基を含むことができる。上記で説明されているように自発的に切断され得る結合または官能基の例としてカルバメートが挙げられるがこれに限定されず、このカルバメートは自発的な切断時に二酸化炭素を放出する。放出可能なリンカーを含む本開示の官能化ペイロードは、対象中の標的位置へのペイロードの送達を容易にすることができます。

20

## 【0092】

一部の場合では、放出可能なリンカーを放出条件に接触させることにより、上記で説明されているようにペイロードを放出することができる。この放出条件は標的特異的であり得、例えば対象中の所望の標的位置（例えば、担体組成物が存在する標的位置）に直接適用される放出条件であり得る。一部の実施形態では、放出条件は、例えば細胞外機構（例えば、腫瘍組織中の低pH、低酸素、酵素および同類のもの）への放出可能なリンカーの曝露により、非特異的であることができる。他の場合では、細胞内の（例えばリソソームの）放出機構（例えば、グルタチオン、プロテアーゼ（例えばカテプシン）、異化および同様のもの）を介して、ペイロードの放出を達成することができる。この場合、担体組成物は細胞内に内在化され、続いて細胞内に存在する放出条件に曝露され得る。細胞内放出条件（例えばグルタチオン、カテプシンおよび同類のもの）によりペイロードが担体組成物から放出され得、その結果、このペイロードは細胞から分散されて隣接細胞に治療効果を提供することができる。このタイプの放出可能なリンカーの例として、ヒドラゾン（酸に不安定）、ペプチドリンカー（カテプシンB切断可能）、ジスルフィド部分（チオール切断可能）および同類のものが挙げられるがこれらに限定されない。このタイプの作用の放出機構は、腫瘍（例えば、異種受容体発現を有する腫瘍またはmAb浸透が乏しい腫瘍）等の疾患または状態への処置の提供を容易にすることができます。

30

## 【0093】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーは犠牲型リンカー（immolative linker）である。

## 【0094】

特定の実施形態では、ペイロードと相補的結合剤との間のリンカーはpHに同調可能な

40

50

リンカー (pH tunable linker) である。

【0095】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード組成物は以下の式：

【化1】



(I)

を有し、この式中、

D は本明細書で定義されているペイロードであり、

L は本明細書で定義されているリンカーであり、

BA は本明細書で定義されている相補的結合剤である。

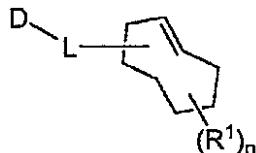
【0096】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード組成物は、相補的結合剤として trans - シクロオクテン (TCO) を含む。この化合物は1つまたは複数の治療薬を含むことができる。この化合物は1つまたは複数の細胞浸透薬を含むことができる。この化合物は1つまたは複数の診断薬を含むことができる。この化合物は、1つまたは複数の薬剤を trans - シクロオクテンに付着させるリンカー基 (例えば自壊型リンカー (self-imolative linker)) を任意選択で含むことができる。

【0097】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード組成物は以下の式 (I)：

【化2】



(I)

を有し、式 (I) 中、

D は本明細書で定義されているペイロードであり、

L は本明細書で定義されているリンカーであり、

$R^1$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>1a</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1e</sup>、-S(O)R<sup>1f</sup> および -P(O)OR<sup>1g</sup>R<sup>1h</sup>、

$R^1a$ 、 $R^1b$ 、 $R^1c$ 、 $R^1d$ 、 $R^1e$ 、 $R^1f$ 、 $R^1g$  および  $R^1h$  は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

$n$  は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 または 13 であり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは各存在で、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換基で独立して置換されており、この置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミ

40

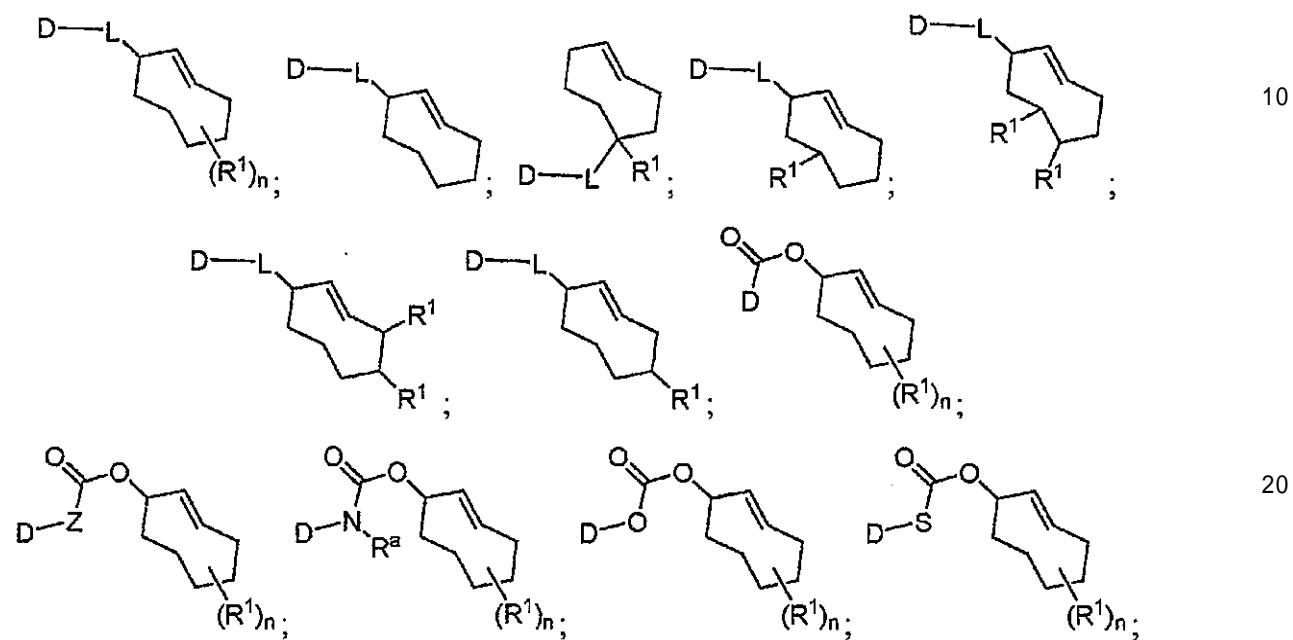
50

ノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニルおよびアシル。

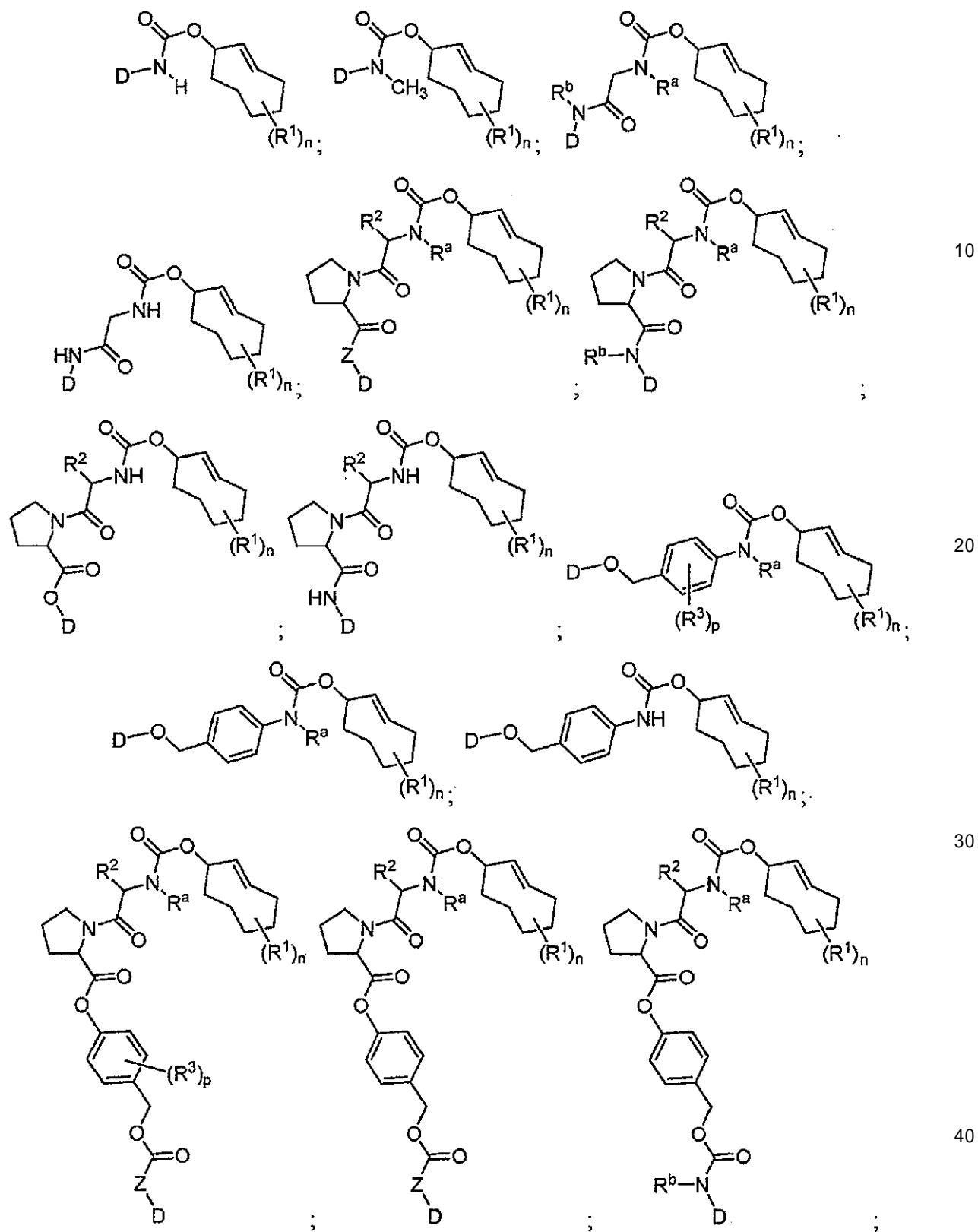
【0098】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード組成物は以下の式：

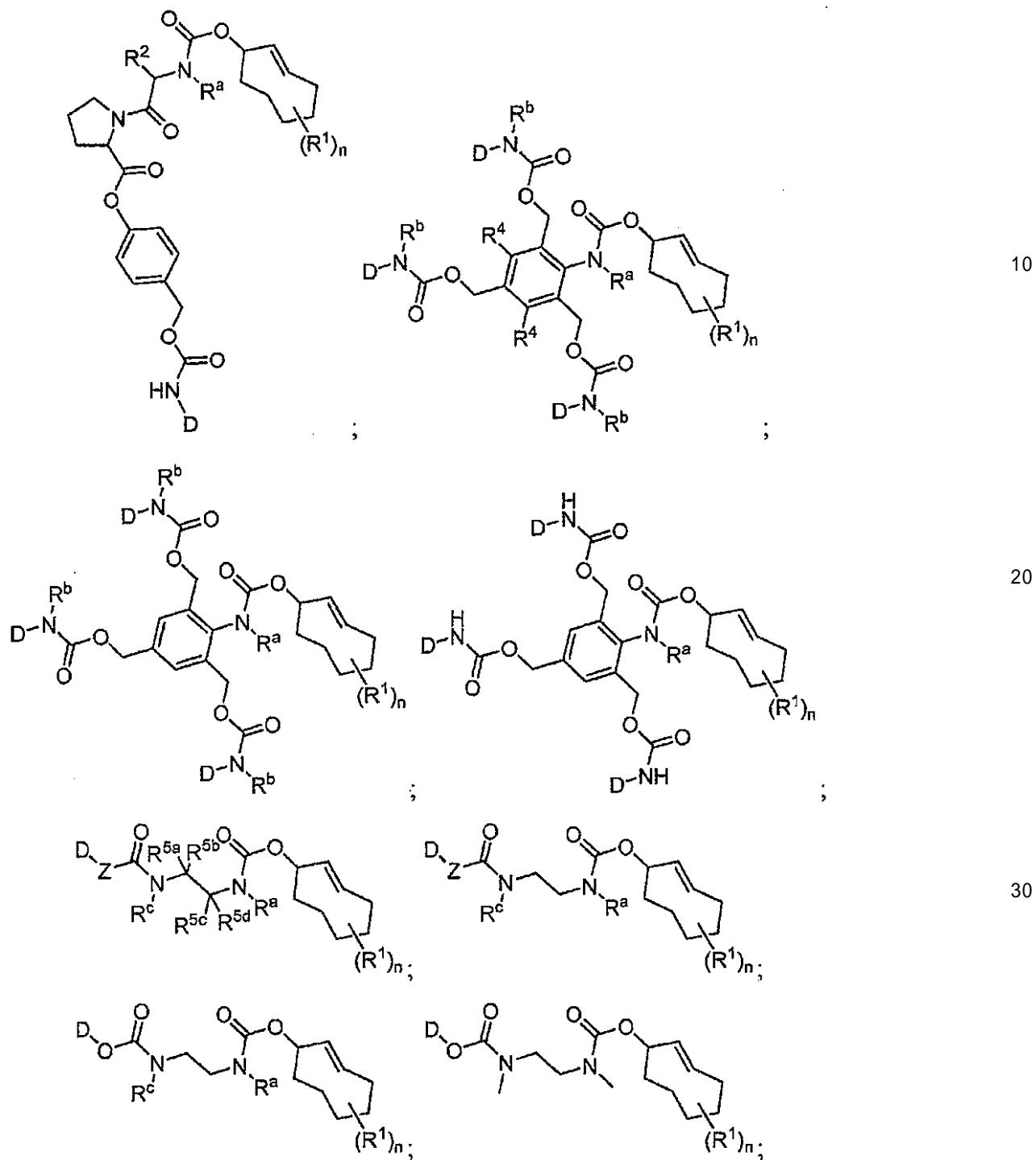
【化3】



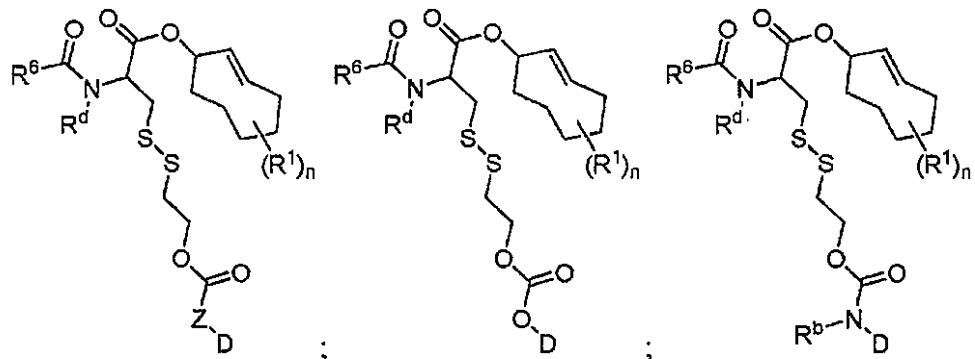
【化 4】



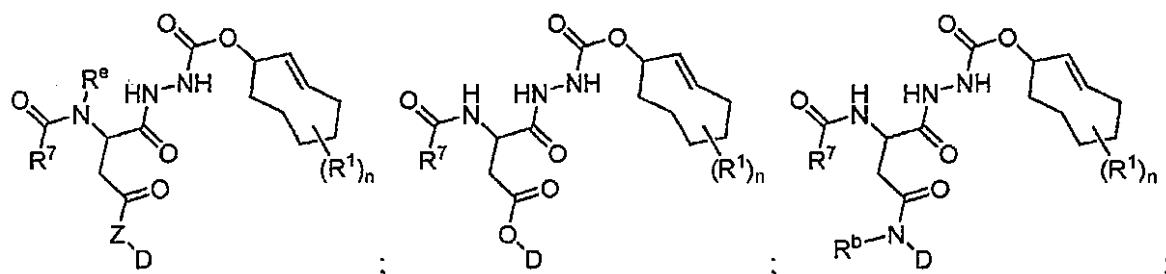
【化 5】



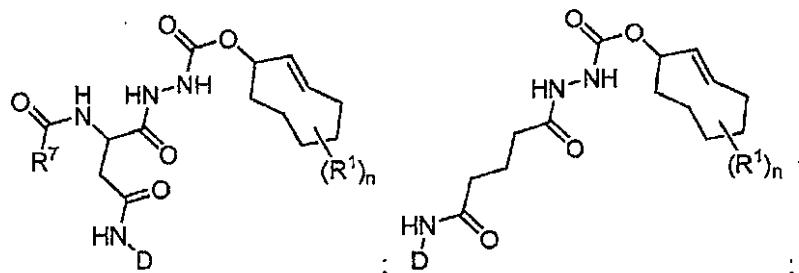
【化 6】



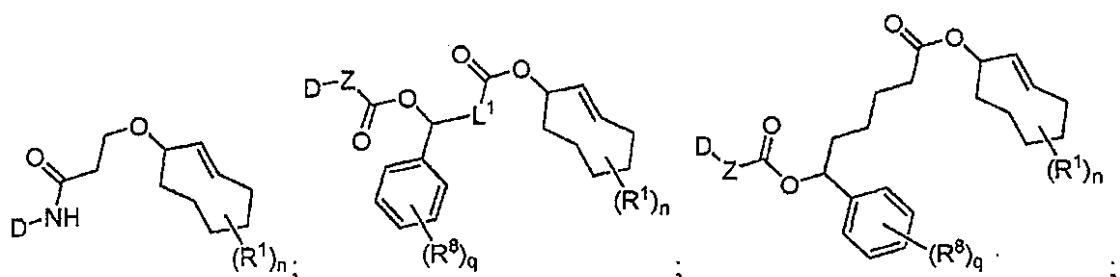
10



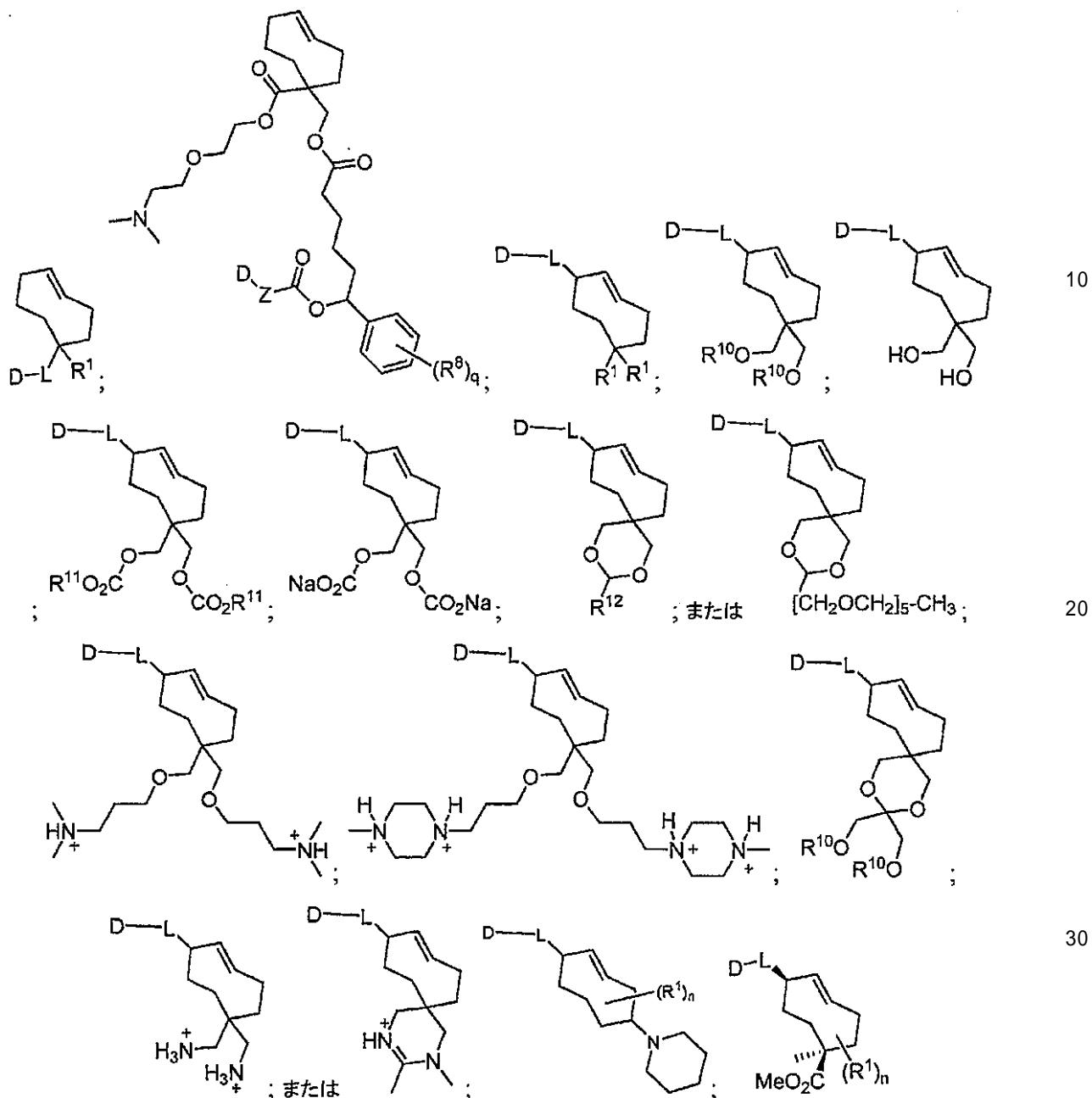
20



30



【化7】



を有し、これらの式中、

$R^1$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1d}$ 、 $-SO_2R^{1e}$ 、 $-S(O)R^{1f}$  および  $-P(O)OR^{1g}R^{1h}$ 。 40

$R^2$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{1c}$ 、 $-SR^{2d}$ 、 $-SO_2R^{2e}$ 、 $-S(O)R^{2f}$  および  $-P(O)OR^{2g}R^{2h}$ 。

$R^3$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $-OR^{3a}$ 、 $-NR^{3b}R^{3c}$ 、 $-SR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3e}$ 、 $-S(O)R^{3f}$  および  $-P(O)OR^{3g}R^{3h}$ 。

$R^4$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール

、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>4a</sup>、-NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>、-SR<sup>4d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4e</sup>、-S(O)R<sup>4f</sup>および-P(O)OR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>、

R<sup>5</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>5a</sup>、-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>、-SR<sup>5d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5e</sup>、-S(O)R<sup>5f</sup>および-P(O)OR<sup>5g</sup>R<sup>5h</sup>、

R<sup>6</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>6a</sup>、-NR<sup>6b</sup>R<sup>6c</sup>、-SR<sup>6d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6e</sup>、-S(O)R<sup>6f</sup>および-P(O)OR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>、

R<sup>7</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>7a</sup>、-NR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>、-SR<sup>7d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7e</sup>、-S(O)R<sup>7f</sup>および-P(O)OR<sup>7g</sup>R<sup>7h</sup>、

R<sup>8</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>、-SR<sup>8d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8e</sup>、-S(O)R<sup>8f</sup>および-P(O)OR<sup>8g</sup>R<sup>8h</sup>、

R<sup>10</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

R<sup>11</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>11a</sup>、-NR<sup>11b</sup>R<sup>11c</sup>、-SR<sup>11d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>11e</sup>、-S(O)R<sup>11f</sup>および-P(O)OR<sup>11g</sup>R<sup>11h</sup>、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>、R<sup>1h</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、R<sup>2f</sup>、R<sup>2g</sup>、R<sup>2h</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>、R<sup>3g</sup>、R<sup>3h</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>、R<sup>4g</sup>、R<sup>4h</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup>、R<sup>6e</sup>、R<sup>6f</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>7g</sup>、R<sup>7h</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>8g</sup>、R<sup>8h</sup>、R<sup>11a</sup>、R<sup>11b</sup>、R<sup>11c</sup>、R<sup>11d</sup>、R<sup>11e</sup>、R<sup>11f</sup>、R<sup>11g</sup>、R<sup>11h</sup>は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

Zは、O、N(R<sup>a</sup>)、N(R<sup>b</sup>)またはSからなる群から選択され、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

L<sup>1</sup>はアルキレンであり、

nは0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12または13であり、

pは0、1、2、3または4であり、

qは0、1、2、3、4または5であり、

前記アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは各存在で、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換基で独立して置換されており、この置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される：ハロゲン

10

20

30

40

50

ン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシリアルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニルおよびアシリル。

10

## 【0099】

特定の実施形態では、nは0である。特定の実施形態では、nは1である。特定の実施形態では、nは2である。

## 【0100】

特定の実施形態では、Dは、抗生剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、心血管治療薬、CNS剤、抗炎症/抗関節炎剤、抗TB/抗ハンセン病剤、抗ヒスタミン/呼吸障害剤、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤または抗潰瘍剤である。

## 【0101】

特定の実施形態では、Dは抗生物質である。適切な抗生物質として以下が挙げられるがこれらに限定されない：-ラクタム類、例えばペニシリン類およびセファロスポリン類、例えばチエナマイシン類、モノバクタム類、-ラクタマーダ（-lactamade）阻害剤およびメトキシペニシイン（methoxy penicillin）類；アミノグリコシド類、例えばストレプトマイシン、ゲンタマイシン、カナマイシン、トブラマイシン、アミカシン、ネオマイシン、リボスタマイシン、ミクロノマイシンおよびアストロマイシン；テトラサイクリン類、例えばテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリンおよびドキシサイクリン；クロラムフェニコール類、例えばクロラムフェニコールおよびチアンフェニコール；マクロライド類、例えばエリスロマイシン、アルボマイシン、エリスロマイシンエストレート、エリスロマイシンエチルスルクシネット、アジスロマイシン、アセチルスピラマイシン、ミデカマイシンおよびジョサマイシン；グラム陽性菌に作用する他の抗生物質、例えばリンコマイシン、クリンダマイシン、バンコマイシンおよびバシトラシン；グラム細菌に作用する他の抗生物質、例えばポリミキシン、ホスホマイシン、シラマイシン（ciramycin）、サイクロセリンおよびリファンピシン；抗真菌性抗生物質、例えばグリセオフルビン；抗癌性抗生物質、例えばマイトマイシン、アクチノマイシンD、ブレオマイシンおよびアドリアマイシン；ならびに免疫抑制性抗生物質、例えばシクロスボリン。

20

## 【0102】

特定の実施形態では、Dは抗癌剤、抗凝固剤、微生物免疫抑制剤または抗再狭窄剤である。抗癌剤は、メトトレキサート、プリン、ピリミジン、植物アルカロイド、エポチロン、トリプトライド化合物、抗生物質（特にアクチノマイシンD）、ホルモンおよび抗体から選択される1つまたは複数であることができる。植物アルカロイドの中でも、特にパクリタキセル、ドキソルビシン、マイタンシン（maytansin）、オーリスタチン、カリチアマイシン（calicheamycin）、デュオカルマイシン、チューブリシン（tubulysin）およびカンプトテシンを挙げることができる。抗凝固剤は、ヘパリン、アスピリン、ヒルジン、コルヒチンおよび血小板GPIIb/IIa受容体アンタゴニストから選択される1つまたは複数であることができる。血小板GPIIb/IIa受容体アンタゴニストは、チロフィバン、アブシキシマブおよびエプチフィバチドから選択される1つまたは複数であることができる。微生物免疫抑制剤は、以下から選択される1つまたは複数であることができる：シクロスボリンA、タクロリムスおよびその類似体、デスペルグアリン（despergualin）、ミコフェノール酸エステル、ラパマイシンおよびその誘導体、ストレプトマイセス（Streptomyces）株か

30

40

50

らの F R - 9 0 0 5 2 0 物質、ストレプトマイセス ( S t r e p t o m y c e s ) 株からの F R - 9 0 0 5 2 3 物質、ダクリズマブ、ベンタタンアミド、カングレマイシン C 、スペルグアリン、プロジェクトギオシン - 2 5 C 、トラニラスト、ミリオシン、シクロスボリン C 、ブレディニン、ミコフェノール酸、ブレフェルジン A ならびにケトステロイド。抗再狭窄剤は、以下から選択される 1 つまたは複数であることができる：バチマstatt、メタロプロテイナーゼ阻害剤、17 - エストラジオール、N O ドナー、2 - クロロデオキシアデノシン、2 - デオキシコホルマイシン、フィンゴリモド、ミコフェノール酸ナトリウム、I S A T x 2 4 7 ( シクロスボリン A 誘導体 ) 、エルシブコル ( e l s i b u c o l ) 、ダクリズマブ、バシリキシマブ、抗胸腺細胞グロブリン、エベロリムス、メトレキサート、ネオーラル、シクロホスファミド、ブレキナルナトリウム、レフルノミドおよびミゾリビン。

## 【 0 1 0 3 】

特定の実施形態では、D は抗癌剤である。例示的な抗癌剤として以下が挙げられるがこれらに限定されない：酢酸アビラテロン、アビトレキサート ( A b i t r e x a t e ) ( メトレキサート ) 、アブラキサン ( パクリタキセルアルブミン安定化小粒子製剤 ) 、A B V D 、A B V E 、A B V E - P C 、A C 、A C - T 、アドセトリス ( ブレンツキシマブベドチン ) 、A D E 、a d o - ト拉斯ツズマブエムタンシン、アドリアマイシン ( ドキソルビシン塩酸塩 ) 、アドルシル ( フルオロウラシル ) 、ジマレイン酸アファチニブ、アフィニートール ( エベロリムス ) 、アルダラ ( イミキモド ) 、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリムタ ( ペメトレキセドニナトリウム ) 、アロキシ ( パロノセトロン塩酸塩 ) 、アンボクロリン ( A m b o c h l o r i n ) ( クロラムブシル ) 、アンボクロリン ( A m b o c l o r i n ) ( クロラムブシル ) 、アミノレブリン酸、アナストロゾール、アブレピタント、アレディア ( パミドロン酸二ナトリウム ) 、アリミデックス ( アナストロゾール ) 、アロマシン ( エキセメスタン ) 、アラノン ( ネララビン ) 、三酸化ヒ素、アルゼラ ( オファツムマブ ) 、アスパラギナーゼエルウェイニアクリサンセミ ( A s p a r a g i n a s e E r w i n i a c h r y s a n t h e m i ) 、アバスチン ( ベバシズマブ ) 、アキシチニブ、アザシチジン、B E A C O P P 、ベンダムスチン塩酸塩、B E P 、ベバシズマブ、ベキサロテン、ベキサー ( トシツモマブおよび I 1 3 1 ヨウ素トシツモマブ ) 、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボシュリフ ( ボスチニブ ) 、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブルファン、ブルフェクス ( ブルファン ) 、カバジタキセル、カボザンチニブ - S - マレート、C A F 、キャンパス ( アレムツズマブ ) 、カンプトサール ( イリノテカン塩酸塩 ) 、カペシタビン、C A P O X 、カルボプラチニン、カルボプラチニブ - タキソール、カルフィルゾミブ、カソデックス ( ビカルタミド ) 、C e e N U ( ロムスチン ) 、セルビジン ( ダウノルビシン塩酸塩 ) 、セルバリックス ( 組換え H P V 二価ワクチン ) 、セツキシマブ、クロラムブシル、クロラムブシル - ブレドニゾン、C H O P 、シスプラチニン、クラフェン ( シクロホスファミド ) 、クロファラビン、クロファレックス ( クロファラビン ) 、クロラール ( クロファラビン ) 、C M F 、コメトリク ( カボザンチニブ - S - マレート ) 、C O P P 、C O P P - A B V 、コスメゲン ( ダクチノマイシン ) 、クリゾチニブ、C V P 、シクロホスファミド、C y f o s ( イホスファミド ) 、シタラビン、シタラビン、リポソーム、シトサール - U ( シタラビン ) 、シトキサン ( シクロホスファミド ) 、ダブラフェニブ、ダカルバジン、ダコゲン ( デシタビン ) 、ダクチノマイシン、ダサチニブ、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンジフチトクス、デノスマブ、D e p o C y t ( リポソーマルシタラビン ) 、D e p o F o a m ( リポソーマルシタラビン ) 、デクスラゾキサン塩酸塩、ドセタキセル、ドキシル ( ドキソルビシン塩酸塩リポソーム ) 、ドキソルビシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩リポソーム、D o x - S L ( ドキソルビシン塩酸塩リポソーム ) 、D T I C - D o m e ( ダカルバジン ) 、エフデックス ( フルオロウラシル ) 、エリテック ( ラスブリカーゼ ) 、エレンス ( エピルビシン塩酸塩 ) 、エロキサチン ( オキサリプラチニン ) 、エルトロムボバグオラミン ( E l t r o m b o p a g O l a m i n e ) 、イメンド ( アプレピタント ) 、エンザルタミド、エピルビシン塩酸塩、E P O C H 、アービタックス ( セツキシマ 10 20 30 40 50 )

ブ)、メシル酸エリプリン、エリベッジ(ビスモデギブ)、エルロチニブ塩酸塩、エルウイナーゼ(アスパラギナーゼエルウィニアクリサンセミ)、エトポフォス(リン酸エトボシド)、エトポシド、リン酸エトボシド、エバセット(ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)、エベロリムス、エビスタ(ラロキシフェン塩酸塩)、エキセメスタン、ファレストン(トレミフェン)、ファスロデックス(フルベストラント)、FEC、フェマーラ(レトロゾール)、フィルグラスチム、フルダラ(リン酸フルダラビン)、リン酸フルダラビン、フルオロブレックス(フルオロウラシル)、フルオロウラシル、フォレックス(メトレキサート)、フォレックスPFS(メトレキサート)、フォルフィリ、フォルフィリ-ベバシズマブ、フォルフィリ-セツキシマブ、フォルフィリノクス、フォルフォックス(ロイコボリン、フルオロウラシル、オキサリプラチン)、フォロチン(プララトレキサート)、FULV、フルベストラント、ガルダシル(組換えHPV四価ワクチン)、Gazyva(オビヌツズマブ)、ゲフィチニブ、ゲムシタビン塩酸塩、ゲムシタビン-シスプラチン、ゲムシタビン-オキサリプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、Gemzar(ゲムシタビン塩酸塩)、Gilotrif(アファチニブニマレイン酸塩)、グリベック(イマチニブメシル酸塩)、グルカルピダーゼ、ゴセレリン酢酸塩、ハラベン(エリプリンメシル酸塩)、ハーセプチン(トラスツズマブ)、HPV二価ワクチン(組換え体)、HPV四価ワクチン(組換え体)、ハイカムチン(トポテカン塩酸塩)、ハイパーCVAD、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、ICE、イクルシグ(ポナチニブ塩酸塩)、アイフェックス(イホスファミド)、イホスファミド、イホスファミダム(イホスファミド)、イマチニブメシル酸塩、イムブルビカ(イブルチニブ)、イミキモド、インライタ(アキシチニブ)、イントロンA(組換えインターフェロンアルファ-2b)、ヨード131トシツモマブおよびトシツモマブ、イピリムマブ、イレッサ(ゲフィチニブ)、イリノテカン塩酸塩、イストダックス(ロミデプシン)、イキサベピロン、イクゼンプラ(イキサベピロン)、ジャカフィ(ルキソリチニブリン酸塩)、ジェブタナ(カバジタキセル)、カドサイラ(Ado-トラスツズマブエムタンシン)、ケオキシフェン(ラロキシフェン塩酸塩)、ケピバンス(パリフェルミン)、キプロリス(カルフィルゾミブ)、トシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、ロイケラン(クロラムブシル)、酢酸リュープロリドレブラン(アミノレブリン酸)、リンフォリジン(クロラムブシル)、リポドックス(ドキソルビシン塩酸塩リポソーム)、リポソームシタラビン、ロムスチン、リュープロン(酢酸リュープロリド)、リュープロンデポット(酢酸リュープロリド)、リュープロンデポット-Ped(酢酸リュープロリド)、リュープロンデポット3ヶ月(酢酸リュープロリド)、リュープロンデポット4ヶ月(酢酸リュープロリド)、マルキボ(硫酸ビンクリスチニポソーム)、マチューレーン(Matulane)(プロカルバジン塩酸塩)、メクロレタミン塩酸塩、メゲース(Megace)(酢酸メゲストロール)、酢酸メゲストロール、メキニスト(トレメチニブ)、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス(メスナ)、メタゾラストン(テモゾロミド)、メトレキサート、メトレキサートLPF(メトレキサート)、メキセート(メトレキサート)、メキセート-AQ(メトレキサート)、ミトマイシンC、ミトジトレックス(ミトマイシンC)、MOPP、モズビル(ブレリキサフォル)、ムスタルゲン(メクロレタミン塩酸塩)、ムタマイシン(ミトマイシンC)、ミレラン(ブスルファン)、ミロサール(アザシチジン)、ミロタルグ(ゲムツズマブオゾガマイシン)、ナノ粒子パクリカキセル(パクリタキセルアルブミン安定化小粒子製剤)、ナベルビン(酒石酸ビノレルビン)、ネララビン、ネオサール(シクロホスファミド)、ニューポジエン(フィルグラスチム)、ネキサバール(トシル酸ソラフェニブ)、ニロチニブ、ノルバデックス(クエン酸タモキシフェン)、Nplate(ロミプロスチム)、オビヌツズマブ、オファツムマブ、オマセタキシンメペスクシネット、オンキャスパー(ペグアスパラガーゼ)、オンタック(デニロイキンジフチトクス)、OEPa、OPPA、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルアルブミン安定化小粒子製剤、パリフェルミン、パロノセトロン塩酸塩、パミドロン酸二ナトリウム、パニツムマブ、パラプラット(カルボプラチン)、パラプラチン(カルボプラチン)、パゾパニブ塩酸塩、ペグアスパラガーゼ 10

20

30

40

50

、ペグインターフェロンアルファ - 2 b 、 P E G - イントロン (ペグインターフェロンアルファ - 2 b ) 、ペメトレキセドニナトリウム、パージェタ (ペルツズマブ) 、ペルツムマブ、プラチノール (シスプラスチン) 、プラチノール - A Q (シスプラスチン) 、ブレリキサフォル、ポマリドマイド、ポマリスト (ポマリドマイド) 、ポナチニブ塩酸塩、プララトレキサート、ブレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、プロロイキン (アルデスロウキン) 、プロリア (デノスマブ) 、プロマクタ (エルトロンボバグオラミン) 、プロベンジ (シプロイセル - T ) 、ブリネトール (メルカプトプリン) 、ラジウム 223 、二塩化物、ラロキシフェン塩酸塩、ラスピリカーゼ、 R - C H O P 、 R - C V P 、組換え H P V 二価ワクチン、組換え H P V 四価ワクチン、組換えインターフェロンアルファ - 2 b 、レゴラフェニブ、レブリミド (レナリドミド) 、リウマトレックス (メトレキサート) 、リツキサン (リツキシマブ) 、リツキシマブ、ロミデスピニン、ロミプロスチム、ルビドマイシン (ダウノルビシン塩酸塩) 、リン酸ルキソリチニブ、スクレロソールイントラブルーラルアエロゾル (タルク) 、シプロイセル - T 、トシリ酸ソラフェニブ、スプリセル (ダサチニブ) 、スタンフォード V 、滅菌タルク粉末 (タルク) 、ステリタルク (タルク) 、スチバーガ (レゴラフェニブ) 、リンゴ酸スニチニブ、ステント (リンゴ酸スニチニブ) 、シラトロン (ペグインターフェロンアルファ - 2 b ) 、サイノビル (サリドマイド) 、シンリボ (オマセタキシンペピスクシネット) 、タフィンラー (ダブラフェニブ) 、タルク、クエン酸タモキシフェン、タラビン P F S (シタラビン) 、タルセバ (エルロチニブ塩酸塩) 、タルグレチン (ベキサロテン) 、タシグナ (ニロチニブ) 、タキソール (パクリタキセル) 、タキソテール (ドセタキセル) 、テモダール (テモゾロミド) 、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、サロミド (サリドマイド) 、トポサール (エトポシド) 、トポテカン塩酸塩、トレミフェン、トリセル (テミロリムス) 、トシツモマブおよび I 131ヨウ素トシツモマブ、トテクト (デクスラゾキサン塩酸塩) 、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレアンダ (ベンダムスチン塩酸塩) 、トリセノックス (三酸化ヒ素) 、タイケルブ (ニトシリ酸ラバチニブ) 、バンデタニブ、 V A M P 、ベクティピックス (パニツムマブ) 、 V e I P 、ベルバン (硫酸ビンプラスチン) 、ベルケイド (ボルテゾミブ) 、ベルサール (硫酸ビンプラスチン) 、ベムラフェニブ、ベプシド (エトポシド) 、ビアジュール (酢酸ロイプロリド) 、ビダーザ (アザシチジン) 、硫酸ビンプラスチン、ビンカサー P F S (硫酸ビンクリスチン) 、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチソリポソーム、酒石酸ビノレルビン、ビスモデジブ、ボラキサーゼ (グルカルピダーゼ) 、ボリノスタット、ボトリエント (パゾパニブ塩酸塩) 、ウェルコボリン (ロイコボリンカルシウム) 、ザーコリ (クリゾチニブ) 、ゼローダ (カペシタビン) 、 X e l o x 、 X g e v a (デノスマブ) 、 X o f i g o (ラジウム 223 ジクロリド) 、 X t a n d i (エンザルタミド) 、ヤーボイ (イピリムマブ) 、ザルトラップ (Z i v - アフリベルセプト) 、セルボラフ (ベムラフェニブ) 、ゼバリン (イブリツモマブチウキセタン) 、ザインカード (デクスラゾキサン塩酸塩) 、 Z i v - アフリベルセプト、ゾラデックス (ゴセレリン酢酸塩) 、ゾレドロン酸、ゾリンザ (ボリノスタット) 、ゾメタ (ゾレドロン酸) およびザイティガ (酢酸アビラテロン) 。

## 【 0104 】

特定の実施形態では、 D は、 P B D 二量体、カリチアマイシン、スペロマイシン ( s p e r o m y c i n ) 、チューブリシン B 、リゾキシン、ドラスタチン、ジデムニン B 、カンプトテシン、 C B I 、テムシロリムス、アクチノマイシン D 、エポチロン B 、タキソール、クリプトフィシン、 S N 38 、ベルケイド、ブルセアンチン、 D A V L B H 、 D M 1 、フィラントシド ( P h y l l a n t h o s i d e ) 、アリムタ、 T 2 毒素、 M M C 、バンタラニブ ( v a n t a l a n i b ) 、ビノレルビン、ブレフェルジン、スニチニブ、ダウノマイシン、セマクサニブ、タルセバ、イレッサ、イリノテカン、 L Y - 541503 、ゲルダノマイシン ( g e l d a n o m y c i n ) 、ゲムシタビン、メトレキサート、グリベック、トポテカン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、シスプラチン、 N - マスターード ( N - m u s t a r d s ) 、エトポシドまたは 5 - F U である。

## 【 0105 】

10

20

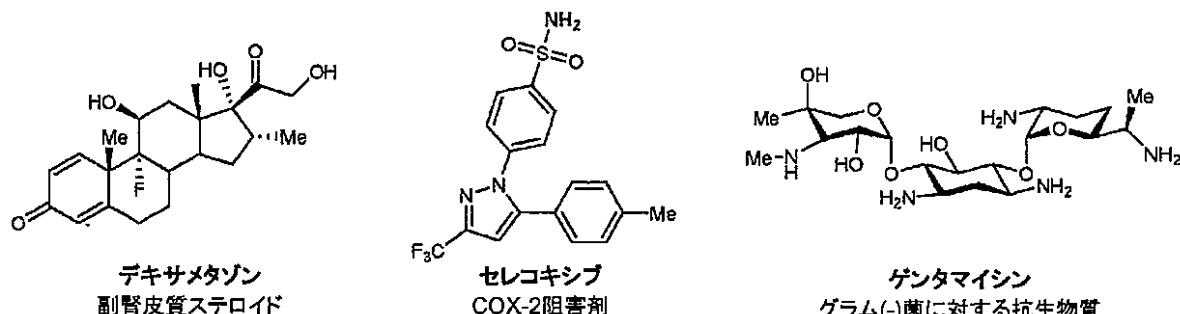
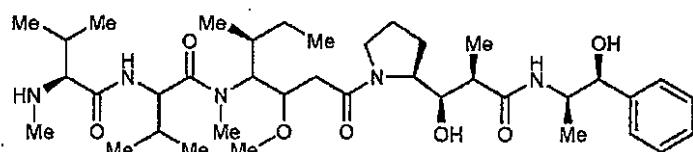
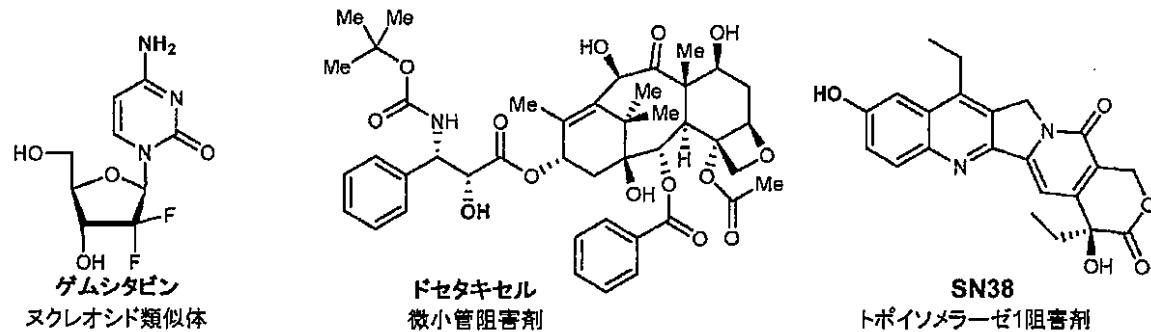
30

40

50

特定の実施形態では、Dはアントラサイクリンである。特定の実施形態では、Dはタキサンである。特定の実施形態では、Dはゲムシタビンである。特定の実施形態では、Dはドキソルビシンである。特定の実施形態では、Dはドセタキセルである。特定の実施形態ではDはSN38である。特定の実施形態では、DはモノメチルオーリスタチンEである。特定の実施形態では、Dはデキサメタゾンである。特定の実施形態では、Dはセレコキシブである。特定の実施形態では、Dはゲンタマイシンである。

## 【化8】



## 【0106】

特定の実施形態では、Dは細胞内浸透を増強する薬剤である。例えば、Dは以下であることができる：官能性ケト酸、6-オキソ-6-フェニルヘキサン酸、8-オキソ-8-フェニルオクタン酸、8-(2,5-ジクロロフェニル)-8-オキソオクタン酸、官能性のケトエステルまたはアルデヒド、修飾アミノ酸、修飾アミノ酸類、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノオクタン酸、N-[8-(2-ヒドロキシベンゾイル)アミノデカン酸、N-(5-クロロサリチロイル)-8-アミノカプリル酸、N-[4-(4-クロロ-2ヒドロキシベンゾイル)アミノ]ブタン酸、2-エチルヘキシル2-ヒドロキシベンゾエート、5-シクロヘキシル-5-オキソ吉草酸、6-シクロヘキシル-6-オキソヘキサン酸、7-シクロヘキシル-7-オキソヘプタン酸、8-シクロヘキシル-8-オキソオクタン酸、4-シクロペンチル-4-オキソ酪酸、5-シクロペンチル-5-オキソ吉草酸、6-シクロペンチル-6-オキソヘキサン酸、7-シクロペンチル-7-オキソヘプタン酸、8-シクロペンチル-8-オキソオクタン酸、4-シクロプロピル-4-オキソ酪酸、5-シクロプロピル-5-オキソ吉草酸、6-シクロプロピル-6-オキソヘキサン酸、7-シクロプロピル-7-オキソヘプタン酸、8-シクロプロピル-8-オキソオクタン酸、8-[3-メチルシクロヘキシル]オキシ]オクタン酸、7-[3-メチルシクロヘキシル]オキシ]ヘプタン酸

40

40

50

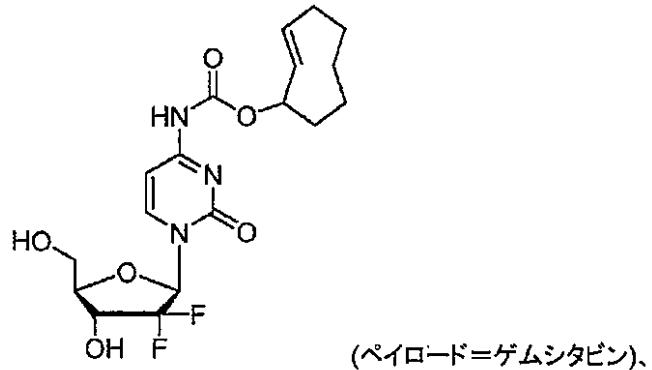
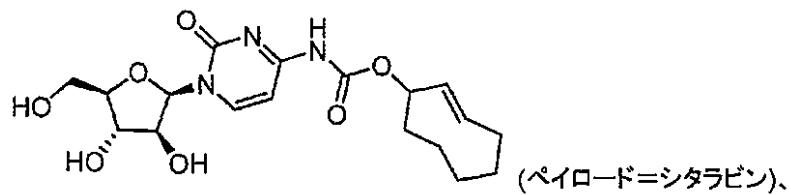
、6-[ (3-メチルシクロヘキシル)オキシ]ヘキサン酸、5-[ (3-メチルシクロヘキシル)オキシ]ペンタン酸、4-[ (3-メチルシクロヘキシル)オキシ]ブタン酸、3-[ (3-メチルシクロヘキシル)オキシ]プロパン酸、サリチル酸オクチル、ジケトピペラジン、サポニン、アシルカルニチン、アルカノイルコリン (alkanoyl choline)、タウロジヒドロフシデート、スルホキシド、オキサゾリジノン、ピロリドン、アルコールまたはアルカノール、安息香酸、グリコール、界面活性剤、テルペン、上述のいずれかの機能的に有効な塩、上述のいずれかの誘導体、またはこれらの組み合わせ。

## 【0107】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード組成物は以下のうちの1つまたは複数である 10

:

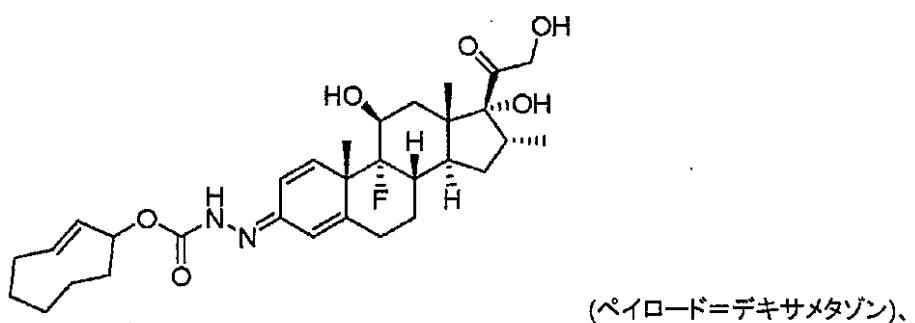
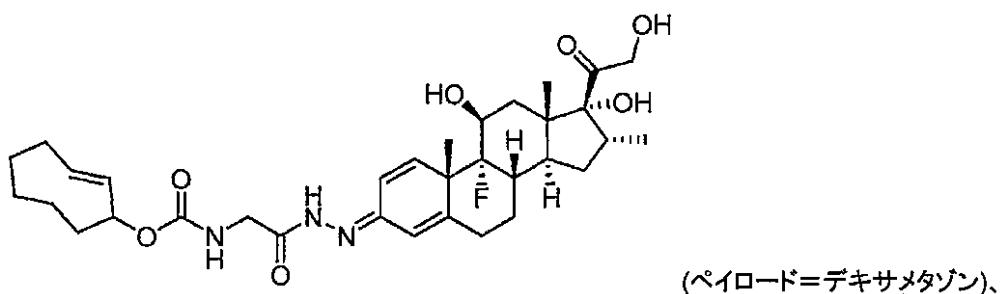
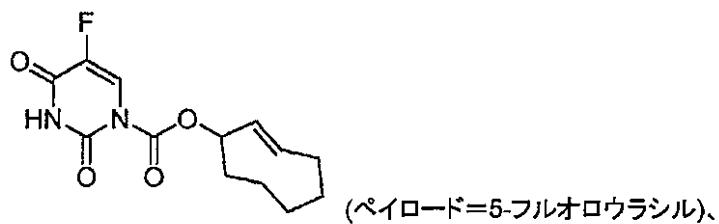
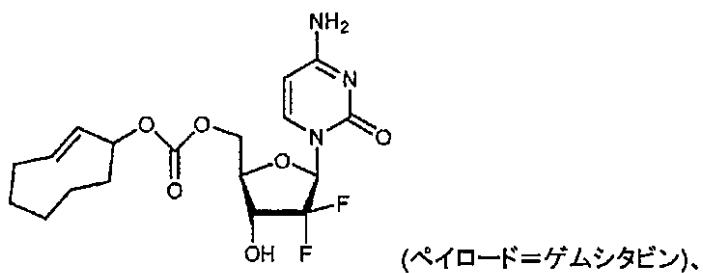
## 【化9】



10

20

【化10】

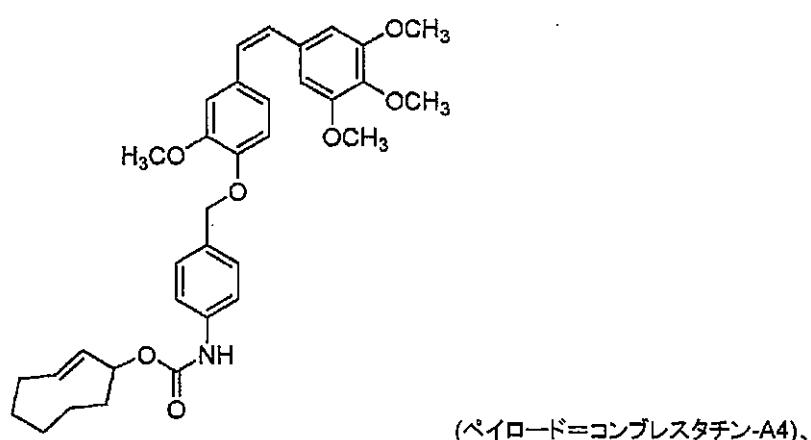
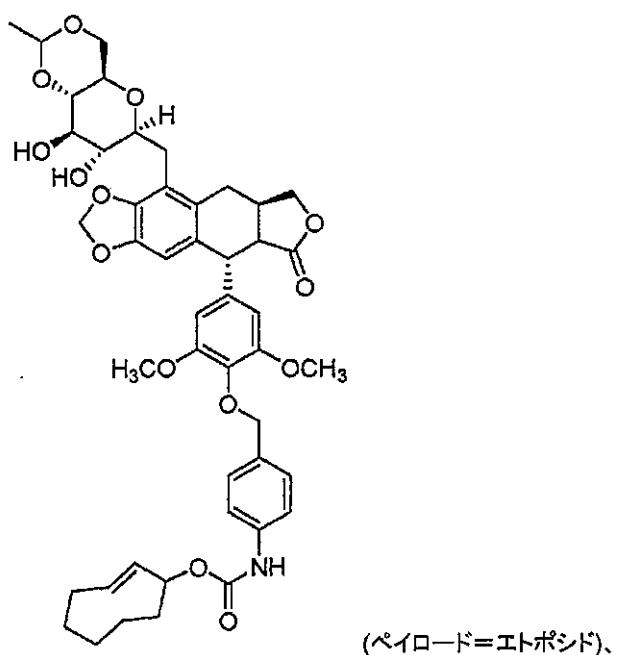
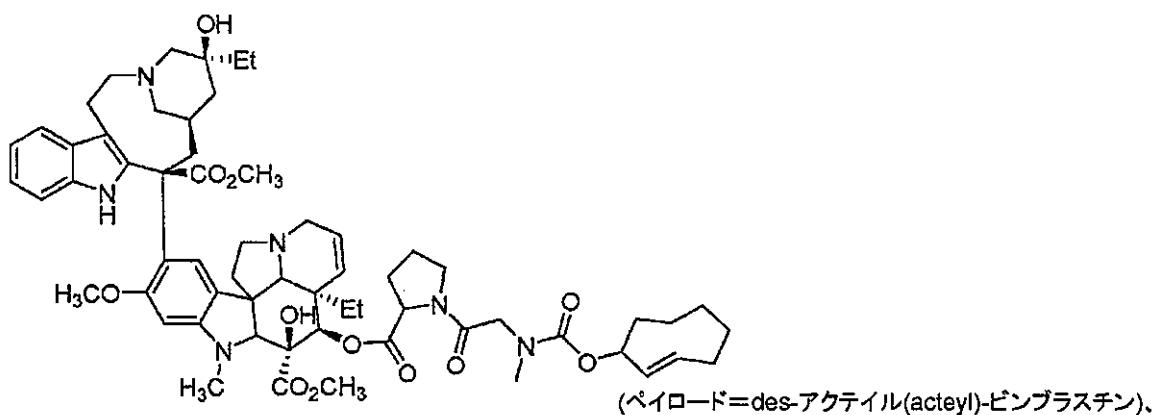


10

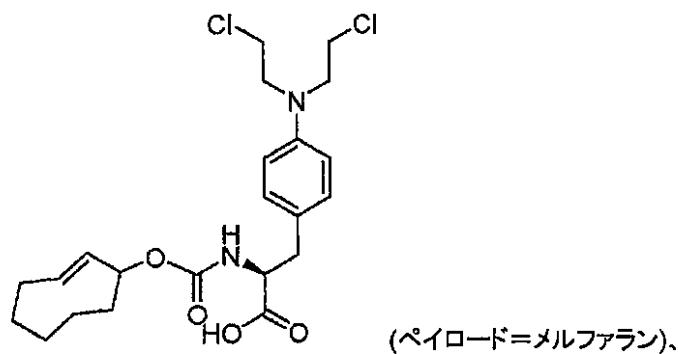
20

30

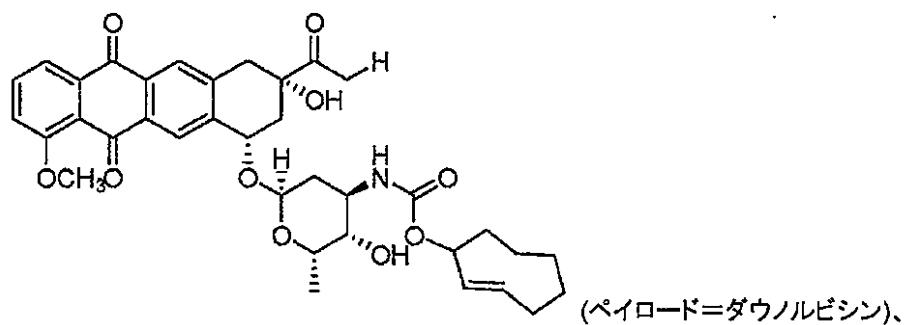
【化 1 1】



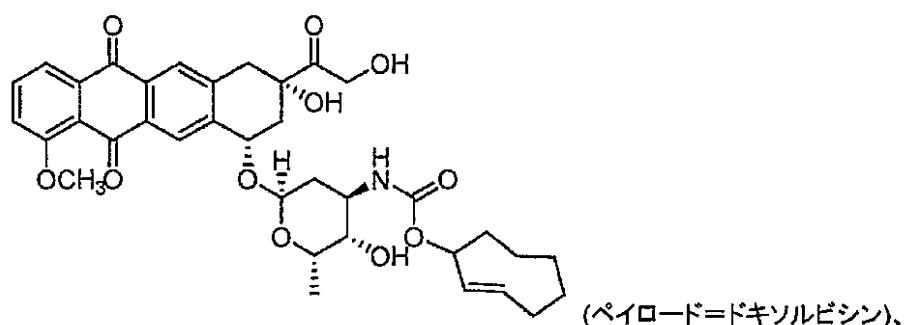
【化12】



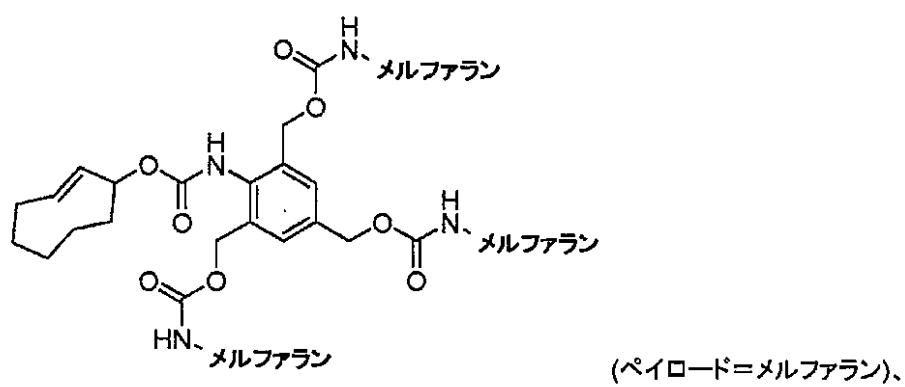
10



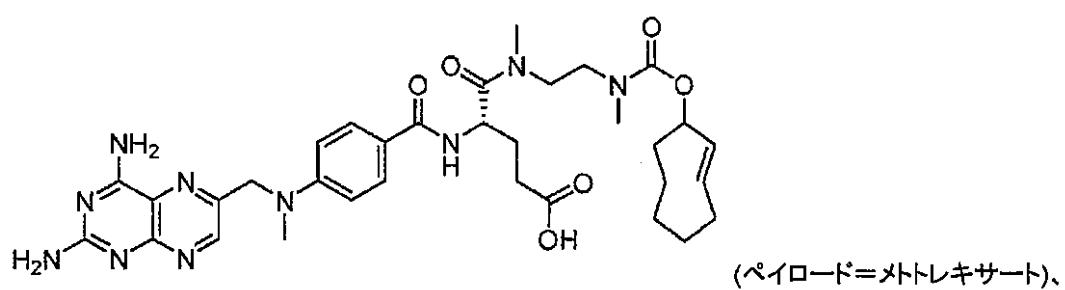
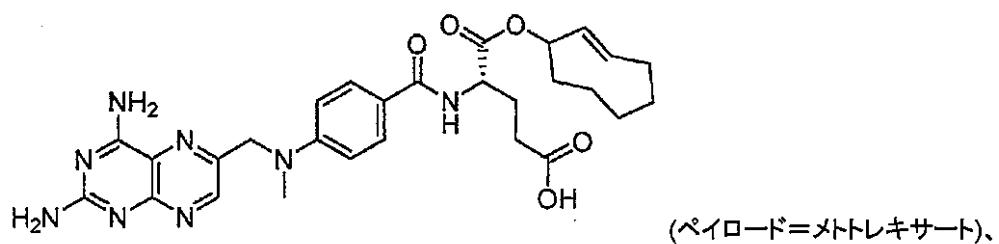
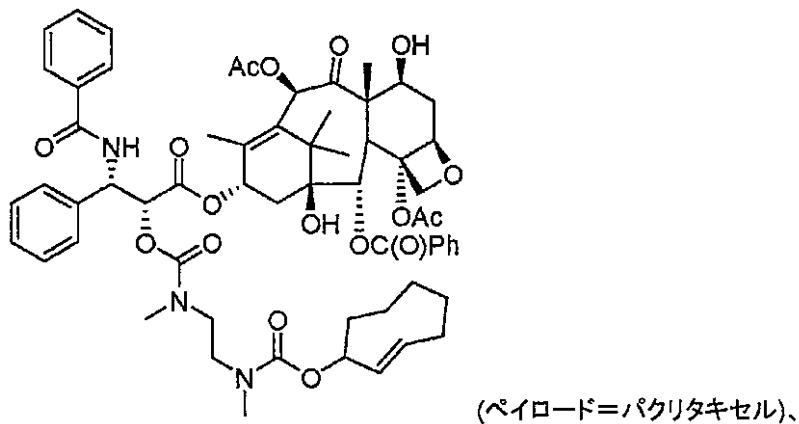
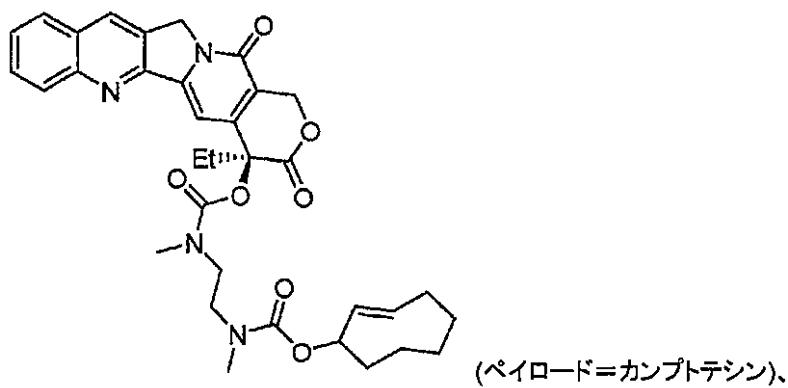
20



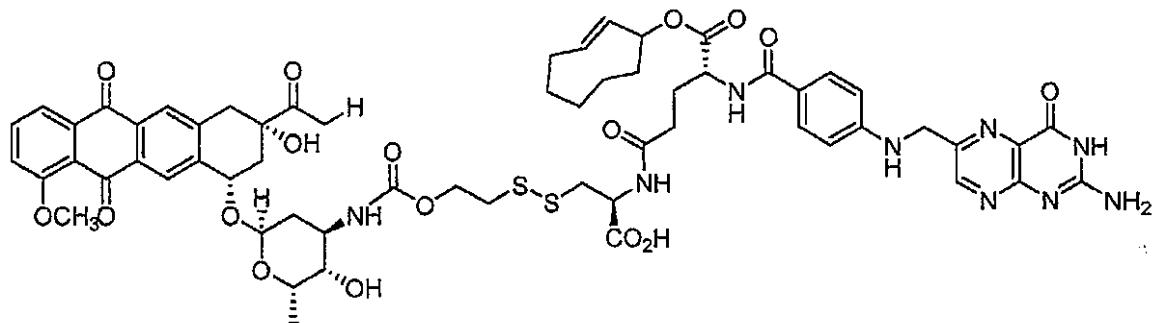
30



【化13】

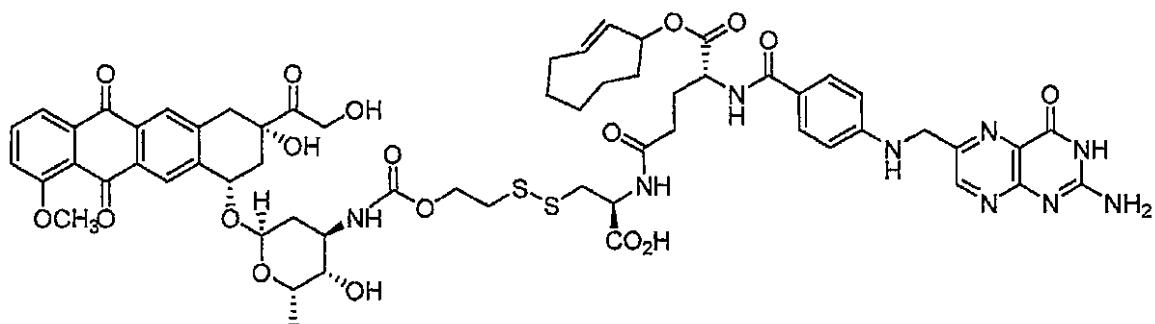


【化14】



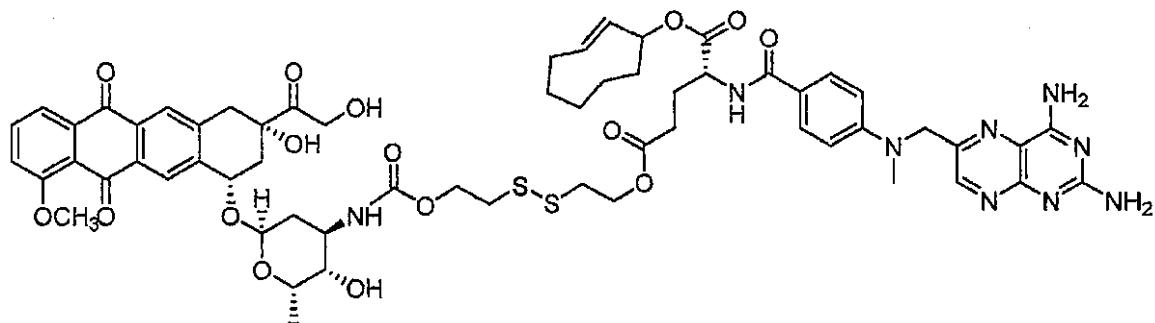
10

(ペイロード=ダウノルビシン-葉酸)、



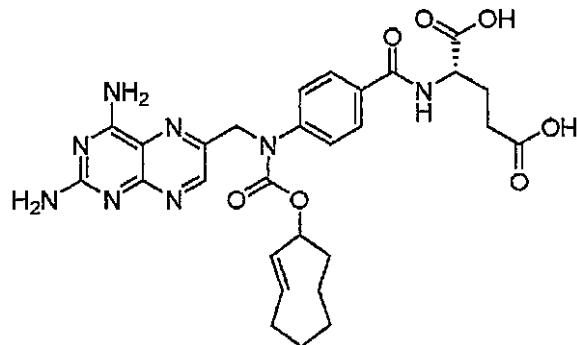
20

(ペイロード=ドキソルビシン-葉酸)、



30

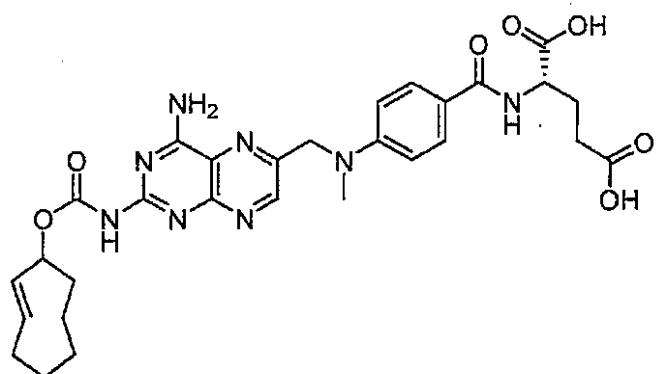
(ペイロード=DOX-MTX)、



40

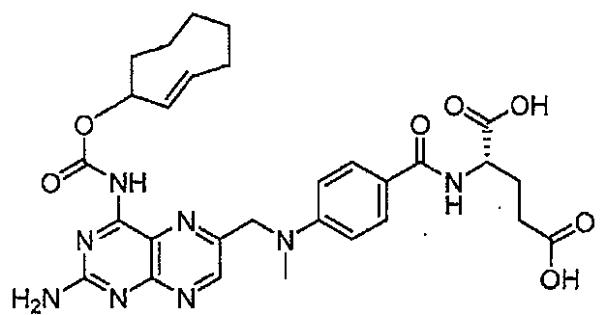
(ペイロード=アミノブテリン)、

【化15】



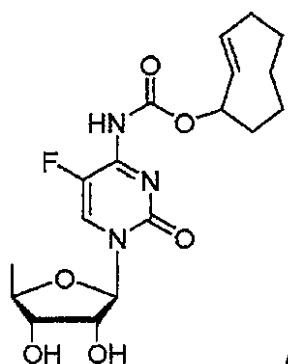
10

(ペイロード=メトレキサト),



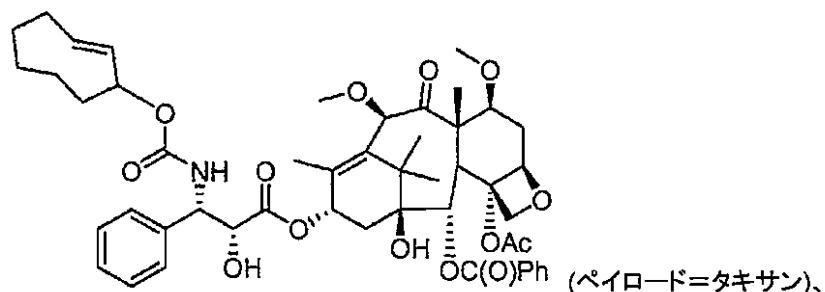
20

(ペイロード=メトレキサト),



30

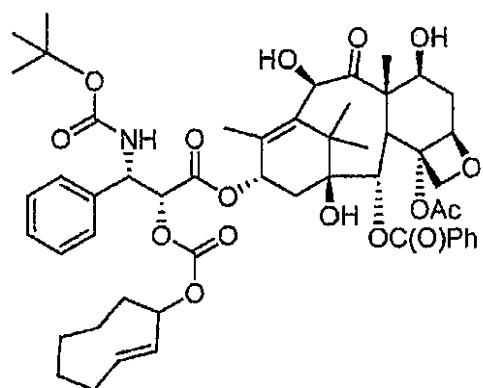
(ペイロード=5'-デオキシ-5-フルオロシチジン),



40

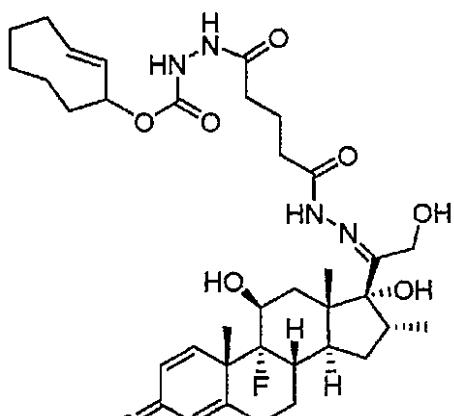
(ペイロード=タキサン),

【化16】



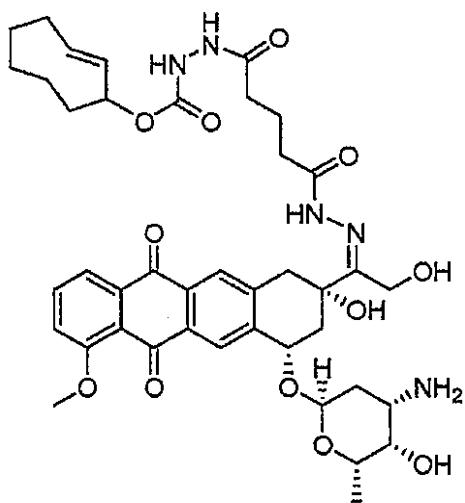
10

(ペイロード=ドセタキセル)、



20

(ペイロード=デキサメタゾン)、

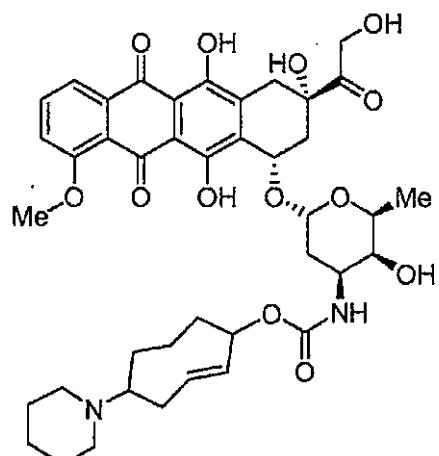


30

(ペイロード=ドキソルビシン)、

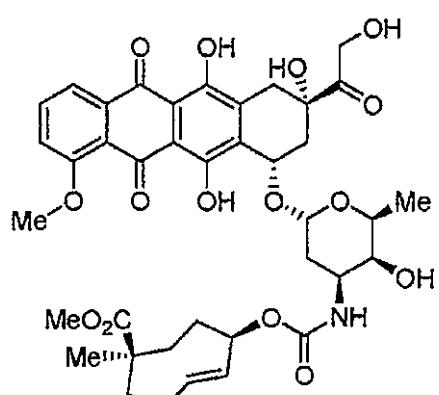
40

【化17】



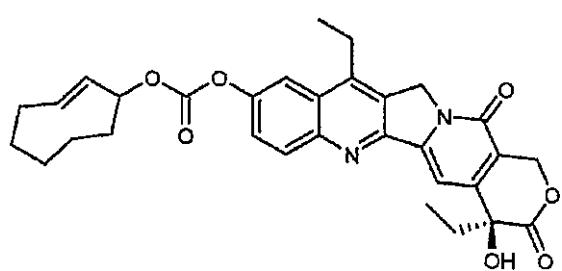
10

(ペイロード=ドキソルビシン)、



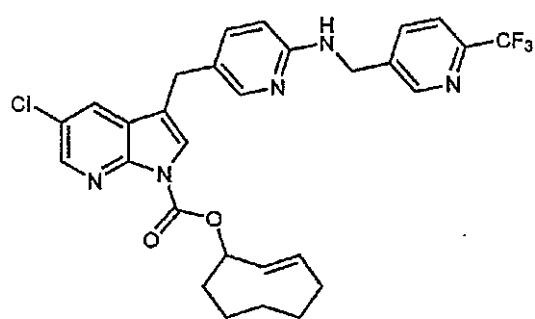
20

(ペイロード=ドキソルビシン)、



30

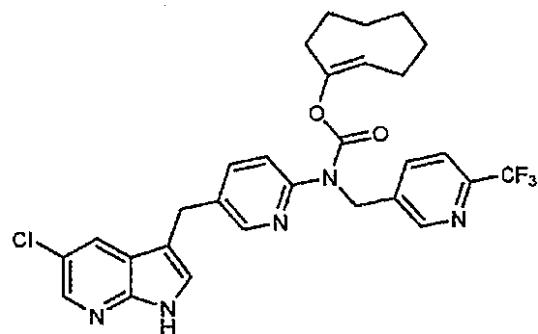
(ペイロード=SN-38)、



40

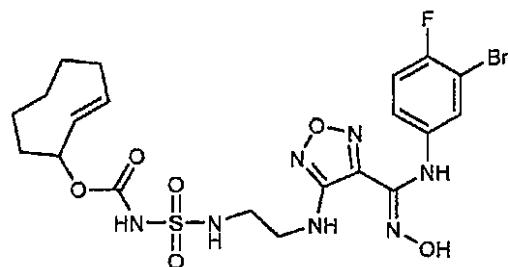
(ペイロード=CFS-1R阻害剤)、

【化18】

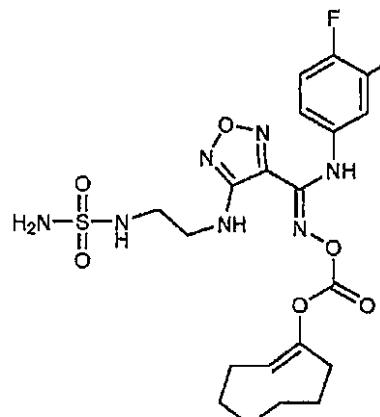


(ペイロード=CFS-1R阻害剤)、

10

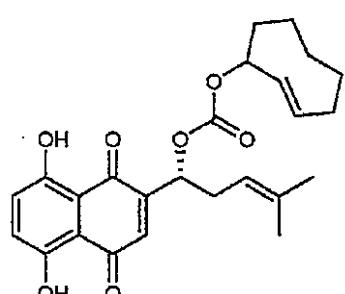


(ペイロード=IDO阻害剤)、



(ペイロード=IDO阻害剤)、

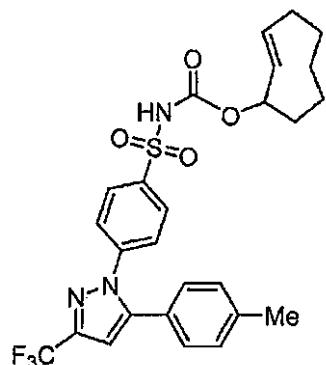
20



(ペイロード=シコニンPMK阻害剤)、

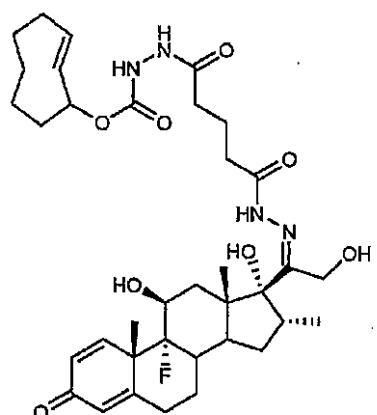
30

【化19】



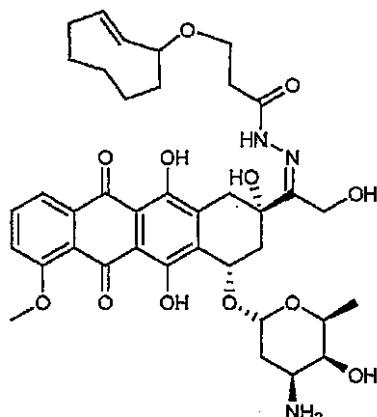
(ペイロード=Cox-2阻害剤)、

10



(二重pH&amp;カルバメート放出可能、ペイロード=デキサメタゾン)、

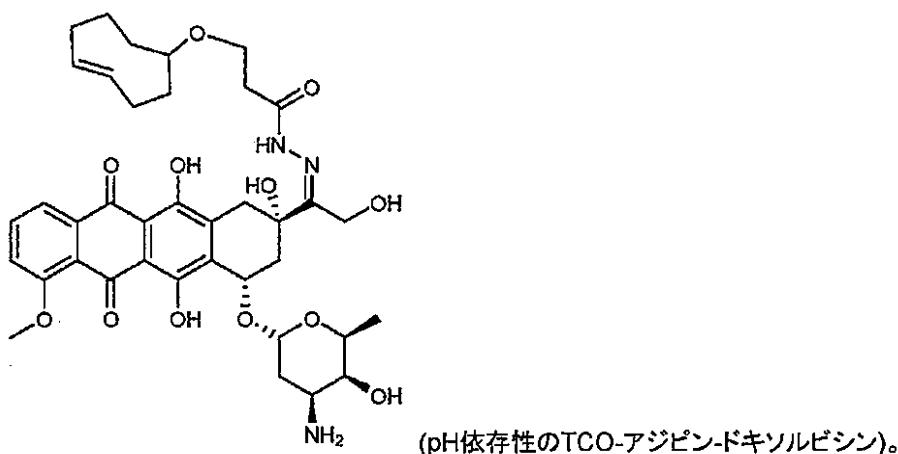
20



(pH&amp;カルバメート放出可能なTCO-アジピンドキソルビシン)または

30

## 【化20】



## 【0108】

本化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在することができる。この立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の立体配置に応じて「R」または「S」である。本明細書で使用される用語「R」および「S」は、IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, in Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30で定義されている立体配置である。本開示は様々な立体異性体およびその混合物を企図しており、これらは本発明の範囲に明確に含まれる。立体異性体には、エナンチオマーおよびジアステレオマーと、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物とが含まれる。不斉中心もしくはキラル中心を含む市販の出発物質から、またはラセミ混合物の調製およびその後の当業者に公知の分割方法により、化合物の個々の立体異性体を合成により調製することができる。この分割方法として以下が挙げられる：(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, England 20で説明されているような、エナンチオマーの混合物のキラル補助剤への付着、再結晶もしくはクロマトグラフィーによる、得られたジアステレオマーの混合物の分離、および補助剤からの光学的に純粋な生成物の光学的遊離、または(2) キラルカラムクロマトグラフィーカラムでの光学エナンチオマーの混合物の直接分離、または(3) 分別再結晶法。 30

## 【0109】

本化合物は互変異性型および幾何異性体を持つことができ、これらも本発明の態様を構成することを理解すべきである。

## 【0110】

本開示は同位体標識化合物も含み、この化合物は、1つまたは複数の原子が、自然界で通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置き換えられているという事実を除いて、本明細書で列挙されている化合物と同一である。本発明の化合物での包含に適した同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素であり、例えば、限定されないが、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>18</sup>Fおよび<sup>36</sup>Clである。重水素(即ち<sup>2</sup>H)等のより重い同位体による置換により、より大きな代謝安定性(例えば、in vivoでの半減期の増加または投与量の要求の減少)から生じるある程度の治療上の利点がもたらされ得、そのため一部の場合では好ましい場合がある。この化合物は、受容体の分布を決定するための医用撮像試験および陽電子放出断層撮影(PET)試験のために、陽電子放出同位体を組み込むことができる。式(I)の化合物に組み込まれ得る適切な陽電子放出同位体は、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>Oおよび<sup>18</sup>Fである。本明細書 40

で開示されている同位体標識化合物は概して、非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に既知の従来の技術によりまたは添付する実施例で説明されているものと類似の方法により調製され得る。

【0111】

B. 担体組成物

特定の実施形態では、本組成物は担体組成物である。この担体組成物は生体適合性の担体組成物であることができる。生体適合性の担体組成物は対象の身体に適合する。一部の場合では、生体適合性の担体組成物は対象に対して非毒性であり、対象中の組織または生体化合物と実質的に反応しない。任意の適切な生体適合性の担体を使用することができる。例えば、生体適合性の担体は、数ある中でもヒドロゲル、架橋ポリマーマトリックス、金属、セラミック、プラスチック、骨移植材料であることができる。

【0112】

ヒドロゲルとして、多糖ヒドロゲル、アルギン酸塩、セルロース、ヒアルロン酸、キトサン、キトシン (chitosin)、キチン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸塩、ヘパリンおよび同類のものが挙げられるがこれらに限定されない。他の適切な糖ベースの生体材料として、Polymer Advanced Technology, 2014, 25, 448 - 460 で説明されているものが挙げられる。生体適合性の担体として使用され得るポリマーとして以下を挙げることができるがこれらに限定されない：ポリホスファゼン、ポリ無水物、ポリアセタール、ポリ(オルトエステル)、ポリホスホエステル、ポリカプロラクトン、ポリウレタン、ポリラクチド、ポリカーボネート、ポリアミドおよびポリエーテル、ならびにこれらのブレンド/複合体/コポリマー。代表的なポリエーテルとして、ポリ(エチレンギリコール) (PEG)、ポリ(プロピレンギリコール) (PPG)、トリプロックプルロニック ([PEG]<sub>n</sub> - [PPG]<sub>m</sub> - [PEG]<sub>n</sub>)、PEGジアクリレート (PEGDA) およびPEGジメタクリレート (PEGDMA) が挙げられるがこれらに限定されない。生体適合性の担体としてタンパク質および他のポリ(アミノ酸)も挙げられ得、例えばコラーゲン、ゼラチン、エラスチンおよびエラスチン様ポリペプチド、アルブミン、フィブリン、ポリ(ガンマ-グルタミン酸)、ポリ(L-リジン)、ポリ(L-グルタミン酸)、ポリ(アスパラギン酸)および同類のものも挙げられ得る。

【0113】

一部の実施形態では、担体はヒドロゲルである。一部の実施形態では、担体はアルギン酸塩である。一部の実施形態では、担体はキチンである。一部の実施形態では、担体はヒアルロン酸である。一部の実施形態では、担体はキトシンである。

【0114】

特定の実施形態では、担体は粒子である。本開示の粒子は直径が2 cm以下であり得、例えば1.5 cm以下または1 cm以下または0.5 cm以下であり得る。例えば、この粒子はナノ粒子またはマイクロ粒子であることができる。ナノ粒子として、平均寸法がナノメートルスケール(例えば1000 nm以下)である粒子が挙げられる。マイクロ粒子とは、平均寸法がマイクロメートルスケール(例えば1000 μm以下)である粒子のことである。「平均」は算術平均を意味する。一部の実施形態では、ナノ粒子は直径が1 nm ~ 1 μmの範囲であり、例えば10 nm ~ 1 μmまたは25 nm ~ 1 μmまたは50 nm ~ 1 μmまたは75 nm ~ 1 μmまたは100 nm ~ 1 μmまたは150 nm ~ 1 μmまたは200 nm ~ 1 μmまたは250 nm ~ 1 μmまたは300 nm ~ 1 μmまたは350 nm ~ 1 μmまたは400 nm ~ 1 μmまたは450 nm ~ 1 μmまたは500 nm ~ 1 μmの範囲である。他の実施形態では、マイクロ粒子は直径が1 μm ~ 1 mmの範囲であり、例えば10 μm ~ 1 mmまたは25 μm ~ 1 mmまたは50 μm ~ 1 mmまたは75 μm ~ 1 mmまたは100 μm ~ 1 mmまたは150 μm ~ 1 mmまたは200 μm ~ 1 mmまたは250 μm ~ 1 mmまたは300 μm ~ 1 mmまたは350 μm ~ 1 mmまたは400 μm ~ 1 mmまたは450 μm ~ 1 mmまたは500 μm ~ 1 mmの範囲である。更なる実施形態では、直径が10 ~ 100 nmのオーダーの小さい粒子を集めて、

10

20

30

40

50

より大きい複合体（例えば、1～10 μmのオーダーのクラスタまたは集合体）を形成することができる。本開示の粒子は実質的に球状であることができ、その結果、この粒子は実質的に円形の断面を有する。他の粒子形状も使用することができ、例えば、限定されないが楕円体、立方体、円柱形、円錐形、針状または他の不規則な形状も使用することができる。

【0115】

「粒子」は、任意の製造された材料、分子、クリプトファン、ウイルス、ファージ等の形態を取ることができる。粒子を、限定されないが金属、セラミック、プラスチック、ポリマー、ヒドロゲルおよび同類のもの等の材料で構成することができる。例えば、粒子を、アルギン酸塩または酸化鉄等の不活性材料で作製することができる。一部の例では、粒子は磁性であることができ、常磁性材料、超常磁性材料もしくは強磁性材料または磁場に応答する他の材料から形成され得る。

【0116】

粒子、または複合体中的一群のいくつかの粒子は、標的（例えば標的受容体または細胞表面標的、例えば臨床的に関連する受容体または細胞表面標的（例えば抗原））に特異的に結合する（または実質的に特異的に結合する）標的化剤（例えばリガンドまたは抗体）で官能化され得る。この標的化剤は粒子自体に直接付着され得る。この標的化剤は、標的受容体または細胞表面標的に対する特異的親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルスまたは任意の他の分子であることができる。一部の場合では、この受容体または細胞表面標的は、PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/E 20 GFR、VEGFR、BCR-ABL、SRC、JAK2、MAP2K、EML4-ALK、BRAF V600E、4-1BB、GITR、GSK3ベータまたは他の細胞受容体もしくは細胞表面標的である。この粒子に、粒子の検出（例えばin vivoでの検出）を補助し得る他の化合物または分子（例えばフルオロフォアまたは自家蛍光マーカーもしくは発光マーカー）を付着させてもよい。この粒子に、リガンドおよび/または検出可能な標識を直接付着させてもよいし、本明細書で説明されている生体直交型官能基を介して付着させてもよい。

【0117】

特定の実施形態では、担体は骨移植材料であり、例えば骨移植代替材料である。骨移植代替材料とは、構造が骨と類似する生体適合性材料のことである。一部の場合では、骨移植代替材料は生体再吸収性であり、その結果、この骨移植代替材料は、時間とともに体内で溶解し得る、または吸収され得る。骨移植代替材料は骨伝導性であり得、その結果、この骨移植代替材料中への血管および新たな骨の形成が促進される。一部の場合では、骨移植代替材料は骨誘導性であり、その結果、周囲組織からの間葉幹細胞の能動的動員を介して新たな骨の形成が促進される。例えば、この骨移植代替材料は骨形成タンパク質等の成長因子を含むことができる。骨移植代替材料として、ヒドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、脱塩骨マトリックス、ウシコラーゲン、硫酸カルシウム、リン酸カルシウム、海綿状の骨片および同類のもの、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。

【0118】

特定の実施形態では、本担体組成物は生体直交型組成物である。生体直交型組成物として、生体直交型結合剤を有する組成物が挙げられる。一部の実施形態では、この担体組成物は1つまたは複数の結合剤（例えば生体直交型結合剤）を含む。場合によって、この担体組成物は2つ以上の結合剤（例えば2つ以上の異なる結合剤）を含み、例えば3つ以上の結合剤（例えば3つ以上の異なる結合剤）または4つ以上の結合剤（例えば4つ以上の異なる結合剤）または5つ以上の結合剤（例えば5つ以上の異なる結合剤）または6つ以上の結合剤（例えば6つ以上の異なる結合剤）または7つ以上の結合剤（例えば7つ以上の異なる結合剤）または8つ以上の結合剤（例えば8つ以上の異なる結合剤）または9つ以上の結合剤（例えば9つ以上の異なる結合剤）または10個以上の結合剤（例えば10個以上の異なる結合剤）を含む。特定の実施形態では、この担体組成物は2つの結合剤（40 50）

例えば 2 つの異なる結合剤 ) を含む。例えば、この組成物は、本明細書で説明されている担体と、この担体に付着した ( 例えば共有結合的に連結された ) 第 1 の結合剤と、この担体に付着した ( 例えば共有結合的に連結された ) 、第 1 の結合剤とは異なる第 2 の結合剤とを含むことができる。

【 0119 】

任意の適切な結合剤を使用することができる。代表的な結合剤が例えば “ Bioccon jugate Techniques ” , Greg T. Hermanson , 1996 および ACS Chemical Biology , 2014 , 9 , 592 - 605 で説明されている。例えば、結合剤として生体直交型官能基を有する結合剤が挙げられるがこれに限定されず、例えばシクロオクテン、テトラジン、アジド、アルキン、アミン、活性化エステル、イソシアネート、イソチオシアネート、チオール、アルデヒド、アミドおよび同類のものが挙げられる。一部の場合では、この結合剤はシクロオクテン生体直交型官能基を含む。一部の場合では、この結合剤はテトラジン生体直交型官能基を含む。一部の場合では、この結合剤はアジド生体直交型官能基を含む。一部の場合では、この結合剤はアルキン生体直交型官能基を含む。

【 0120 】

一部の実施形態では、第 1 の結合剤および第 2 の結合剤は異なる生体直交型官能基を有する。例えば、第 1 の結合剤は第 1 の生体直交型官能基を有し得、第 2 の結合剤は、第 1 の生体直交型官能基とは異なる第 2 の生体直交型官能基を有し得る。「異なる」生体直交型官能基は、異なる生体直交型結合対のメンバーである生体直交型官能基を指す。例えば、シクロオクテン生体直交型官能基またはテトラジン生体直交型官能基は、アジド生体直交型官能基またはアルキン生体直交型官能基とは異なる生体直交型官能基である。「異なる」生体直交型官能基は、ある生体直交型官能基の相補的な生体直交型官能基を指さない。例えば、シクロオクテン生体直交型官能基はテトラジン生体直交型官能基の「異なる」生体直交型官能基ではなく、なぜならばシクロオクテンおよびテトラジンは本明細書において「相補的な」生体直交型官能基と称されているからである。同様に、アジド生体直交型官能基はアルキン生体直交型官能基の「異なる」生体直交型官能基ではなく、なぜならばアジドおよびアルキンは本明細書において「相補的な」生体直交型官能基と称されているからである。

【 0121 】

生体直交型官能基は、その各相補的結合パートナーと選択的に反応することができる。結合剤とその相補的結合剤との間 ( 例えば相補的な生体直交型官能基の間 ) で結合反応が起きて、この結合剤とその相補的結合剤との間に共有結合が形成され得る。例えば、シクロオクテン ( 例えば trans - シクロオクテン ; TCO ) は、その相補的結合パートナーであるテトラジン ( 例えば 1 , 2 , 4 , 5 - テトラジン ; TZ ) と選択的に反応して、これらの結合パートナー間に共有結合を形成することができる、またはアルキンは、その相補的結合パートナーであるアジドと選択的に反応して、これらの結合パートナー間に共有結合を形成することができる。第 1 の結合剤および第 2 の結合剤が異なる生体直交型官能基を有する実施形態では、第 1 の結合剤はその相補的結合パートナー ( 例えば第 1 の相補的結合剤 ) と選択的に反応し、第 2 の結合剤はその相補的結合パートナー ( 例えば第 2 の相補的結合剤 ) と選択的に反応する。この実施形態では異なる結合剤の間に交差反応が実質的に存在せず、例えば、第 1 の結合剤は第 2 の結合剤または第 2 の相補的結合剤とは有意に反応し得ず、第 1 の相補的結合剤は第 2 の結合剤または第 2 の相補的結合剤とは有意に反応し得ず、且つ第 2 の相補的結合剤は第 1 の結合剤または第 1 の相補的結合剤とは有意に反応し得ない。

【 0122 】

例えば、一部の実施形態では、第 1 の結合剤はシクロオクテン ( 例えば trans - シクロオクテン ) であり得、第 2 の結合剤はアジドであり得る。従って、この実施形態では、第 1 の相補的結合剤はテトラジン ( 例えば 1 , 2 , 4 , 5 - テトラジン ) であり得、第

10

20

30

40

50

2の相補的結合剤はアルキンであり得る。

【0123】

一部の実施形態では、第1の結合剤はシクロオクテン（例えば*trans*-シクロオクテン）であり得、第2の結合剤はアルキンであり得る。従って、この実施形態では、第1の相補的結合剤はテトラジン（例えば1, 2, 4, 5-テトラジン）であり得、第2の相補的結合剤はアジドであり得る。

【0124】

一部の実施形態では、第1の結合剤はテトラジン（例えば1, 2, 4, 5-テトラジン）であり得、第2の結合剤はアジドであり得る。従って、この実施形態では、第1の相補的結合剤はシクロオクテン（例えば*trans*-シクロオクテン）であり得、第2の相補的結合剤はアルキンであり得る。 10

【0125】

一部の実施形態では、第1の結合剤はテトラジン（例えば1, 2, 4, 5-テトラジン）であり得、第2の結合剤はアルキンであり得る。従って、この実施形態では、第1の相補的結合剤はシクロオクテン（例えば*trans*-シクロオクテン）であり得、第2の相補的結合剤はアジドであり得る。

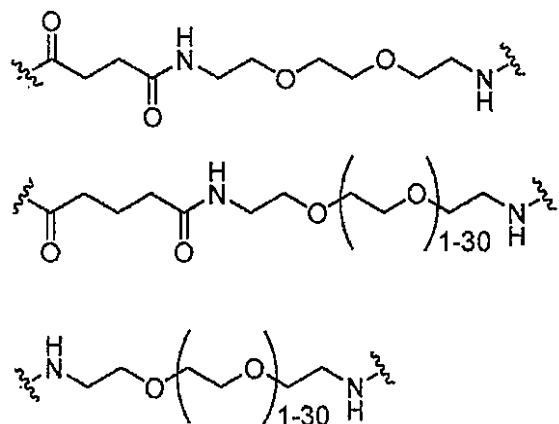
【0126】

特定の実施形態では、本担体組成物には、第1の結合剤および第2の結合剤が以下の第1の結合剤対第2の結合剤の比で存在する：1:100または1:75または1:50または1:25または1:10または1:5または1:4または1:3または1:2または1:1または2:1または3:1または4:1または5:1または10:1または25:1または50:1または75:1または100:1。 20

【0127】

上記で説明されているように、本開示の担体組成物は、担体と、この担体に付着した（例えば共有結合的に連結された）2つ以上の異なる結合剤（例えば、この担体に共有結合的に連結された第1の結合剤およびこの担体に共有結合的に連結された第2の結合剤）とを含む。これらの結合剤は担体の表面上で担体に付着され得、例えば担体の溶媒露出表面（例えば担体において周囲の溶媒に接触する表面）上で担体に付着され得る。一部の場合では、結合剤は担体に直接付着している。例えば、結合剤は、例えば共有結合（例えばアミド、アミン、エステル、カルバメート、尿素、チオエーテル、チオカルバメート、チオカーボネート、チオ尿素等）を介して担体の表面に共有結合的に付着され得る。一部の場合では、結合剤はアミド結合を介して担体に共有結合的に付着している。他の場合では、結合剤はリンカーを介して担体に連結され得る。任意の適切なリンカーを使用して結合剤を担体に連結することができる。代表的なリンカーは1~100個の連結原子を有し得、且つエチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネートおよびケトン官能基を含み得る。例えば、リンカーは、1~50個の連結原子または5~50個の連結原子または10~50個の連結原子を有することができる。代表的なリンカーとして以下に示すものが挙げられるがこれらに限定されない。 30

## 【化21】

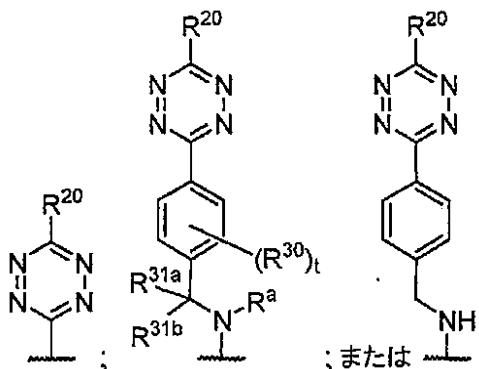


10

## 【0128】

特定の実施形態では、本担体組成物は、以下の式：

## 【化22】



20

のテトラジン含有基を含み、これらの式中、

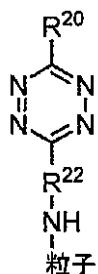
$R^{20}$  は以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $CF_3$ 、 $CF_2-R'$ 、 $NO_2$ 、 $OR'$ 、 $SR'$ 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R'''$ 、 $SC(=S)R'''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR''R'''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR''R'''$ 、 $C(=S)NR''R'''$ 、 $NR''R'''C(=O)R''$ 、 $NR''C(=S)R'''$ 、 $NR''C(=O)OR'''$ 、 $NR''C(=S)OR'''$ 、 $NR''C(=O)SR'''$ 、 $NR''C(=S)SR'''$ 、 $OC(=O)NR''R'''$ 、 $SC(=O)R''R'''$ 、 $NR''C(=O)NR''R'''$ 、 $OC(=S)R''R'''$ 、 $SC(=S)R''R'''$ 、 $NR''C(=S)NR''R'''$ 、 $R'$  および  $R''$  は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、 $R''$  は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、 $R^{30}$  は、水素、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ ( $halalkoxy$ )；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、 $R^a$ 、 $R^{31a}$  および  $R^{31b}$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキルまたは  $C_1-C_6$  ハロアルキルであり、 $t$  は 0、1、2、3 または 4 である。

40

## 【0129】

特定の実施形態では、本担体組成物は以下の式：

## 【化23】



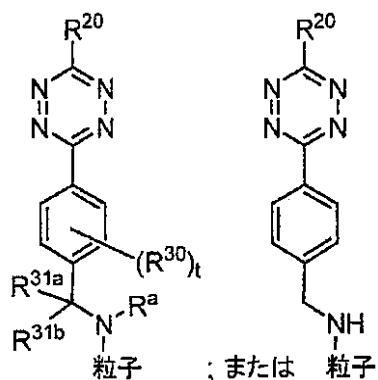
を有し、この式中、

$R^{20}$  は以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $CF_3$ 、 $CF_2 - R'$ 、 $NO_2$ 、 $OR'$ 、 $SR'$ 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R'''$ 、 $OC(=S)R'''$ 、 $SC(=S)R'''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O - R'$ 、 $C(=O)S - R'$ 、 $C(=S)O - R'$ 、 $C(=S)S - R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、 $OC(=S)R''R'''$ 、 $SC(=S)R''R'''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、 $R'$  および  $R''$  は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、 $R^{22}$  は、連結原子が 1 ~ 100 個のリンカーであり且つエチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネートおよびケトン官能基を含むことができる。例えば、リンカーは 1 ~ 50 個の連結原子または 5 ~ 50 個の連結原子または 10 ~ 50 個の連結原子を有することができる。

## 【0130】

特定の実施形態では、本担体組成物は以下の式：

## 【化24】



を有し、これらの式中、

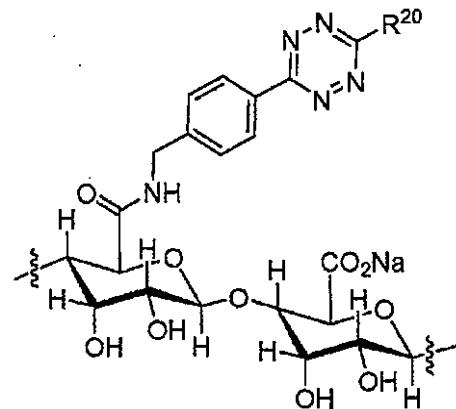
$R^{20}$  は以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 $CF_3$ 、 $CF_2 - R'$ 、 $NO_2$ 、 $OR'$ 、 $SR'$ 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R'''$ 、 $OC(=S)R'''$ 、 $SC(=S)R'''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)O - R'$ 、 $C(=O)S - R'$ 、 $C(=S)O - R'$ 、 $C(=S)S - R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、 $OC(=S)R''R'''$ 、 $SC(=S)R''R'''$ 、 $NR'C(=O)NR''R''$ 、 $R'$  および  $R''$  は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、 $R^{22}$  は、連結原子が 1 ~ 100 個のリンカーであり且つエチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネートおよびケトン官能基を含むことができる。例えば、リンカーは 1 ~ 50 個の連結原子または 5 ~ 50 個の連結原子または 10 ~ 50 個の連結原子を有することができる。

(=O)NR' R"、OC(=S)R' R'、SC(=S)R' R"、NR' C(=O)NR" R" および NR' C(=S)NR" R"、R' および R" は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、R'、R" は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、R<sup>3</sup> は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、R<sup>a</sup>、R<sup>3-1</sup><sup>a</sup> および R<sup>3-1</sup><sup>b</sup> はそれぞれ独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキルであり、t は0、1、2、3 または4 である。

## 【0131】

特定の実施形態では、本担体組成物は以下の式：

## 【化25】



10

20

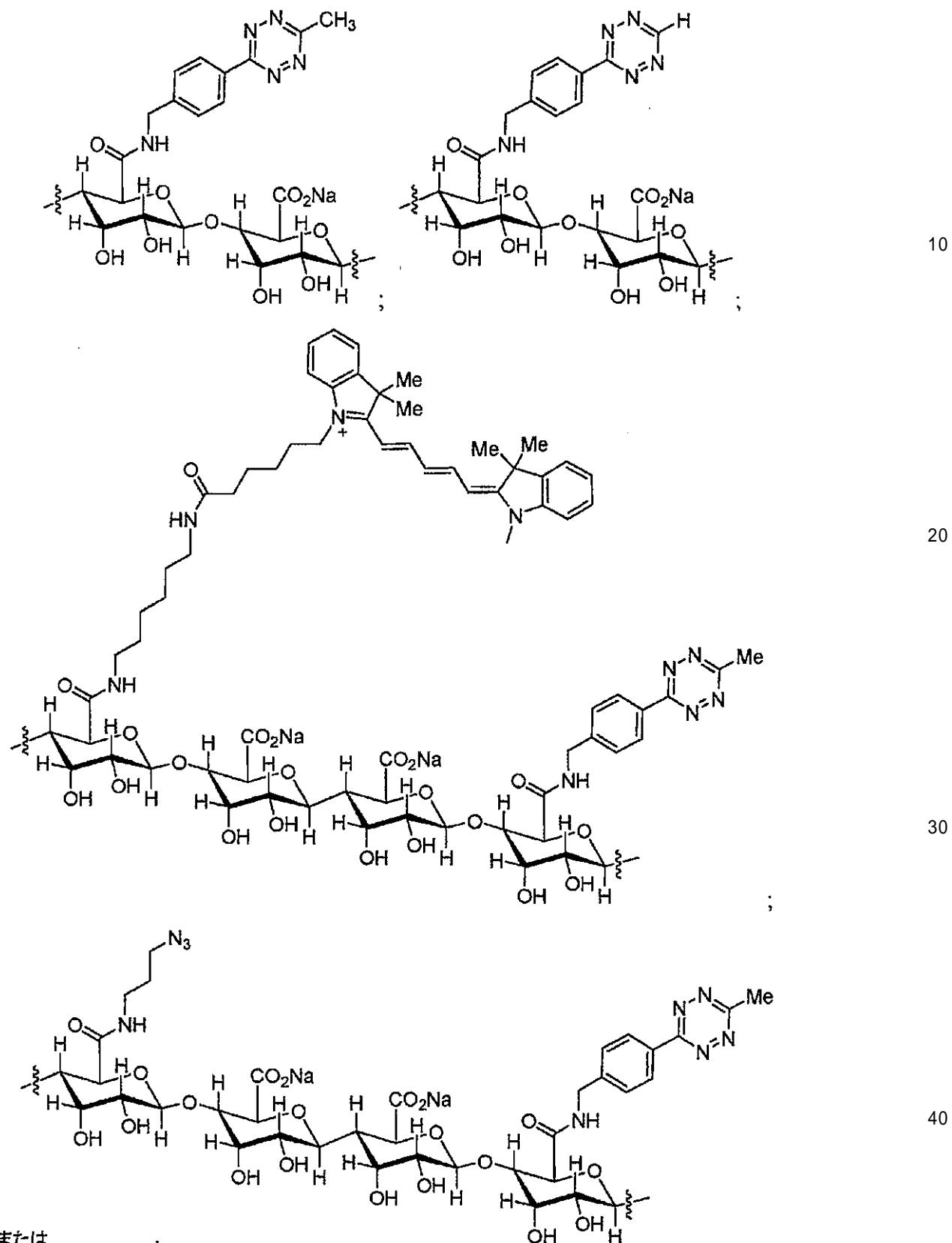
30

の単位を含み、この式中、R<sup>2</sup> は以下からなる群から選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>-R'、NO<sub>2</sub>、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R'、SC(=O)R'、OC(=S)R'、SC(=S)R'、S(=O)R'、S(=O)R'、S(=O)NR' R"、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR' R"、C(=S)NR' R"、NR' R"、NR' C(=O)R"、NR' C(=S)R"、NR' C(=O)OR"、NR' C(=S)OR"、NR' C(=O)SR"、NR' C(=S)SR"、OC(=O)NR' R"、SC(=O)NR' R"、OC(=S)R' R'、SC(=S)R' R"、NR' C(=O)NR" R" および NR' C(=S)NR" R"、R' および R" は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、R'、R" は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択される。

## 【0132】

特定の実施形態では、本担体組成物は以下の式：

【化 2 6】



の単位を含む。

【0133】

更なる担体組成物が国際公開第2015/139025 A1号パンフレットおよび同第2014/205126 A1号パンフレットで例示されており、これらのそれぞれの内容全体は、その全体が参考により本明細書に組み込まれる。

## 【0134】

## 3. 合成方法

本開示の化合物が調製され得る手段を説明する以下の合成スキームおよび合成方法に関連して、この化合物をより理解することができる。

## 【0135】

別の態様では、開示されているのは本開示の組成物を調製する方法である。

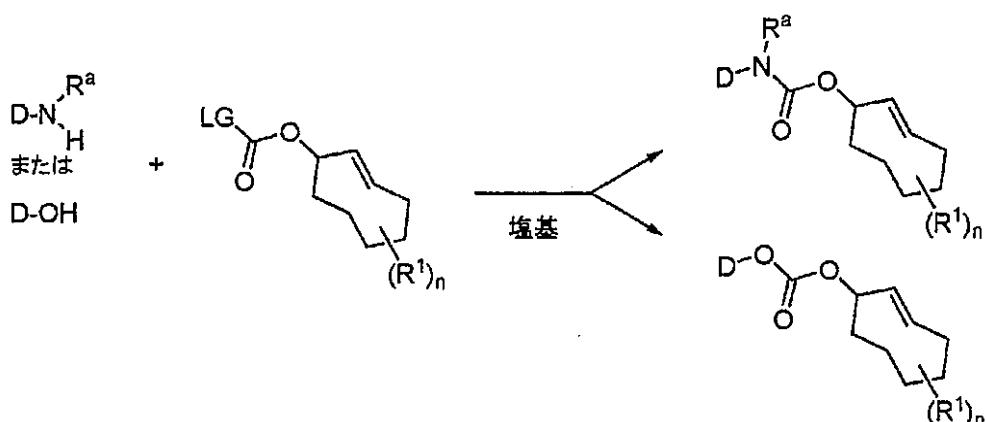
## 【0136】

一般に、第1級アミン、第2級アミンまたはヒドロキシル基を有するペイロードと、活性化された相補的結合剤（例えば活性化 *trans*-シクロオクテン）とを反応させることにより、式（I）の化合物を調製することができる。活性な相補的結合剤の反応基（例えばエステル、カーボネート、塩化アシル、カルボン酸）が、この相補的結合剤の任意の選択された位置またはリンカー基上に位置し得ることも理解されたい。  
10

## 【0137】

特定の実施形態では、以下で示すように、求核付加のために活性化された *trans*-シクロオクテンを塩基の存在下で適切なペイロード（D）と反応させて、官能化ペイロードを得ることができる。このペイロードは、活性化 TCO と反応する第1級アミン、第2級アミンまたはヒドロキシル基を含むことができ、ここで、R<sup>a</sup> は水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ハロアルキルである。特定の実施形態では、脱離基（LG）はクロロ脱離基またはp-ニトロフェノール脱離基である。この反応で使用される塩基の例として有機塩基および無機塩基が挙げられ、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウムおよび重炭酸ナトリウムが挙げられる。  
20

## 【化27】



10

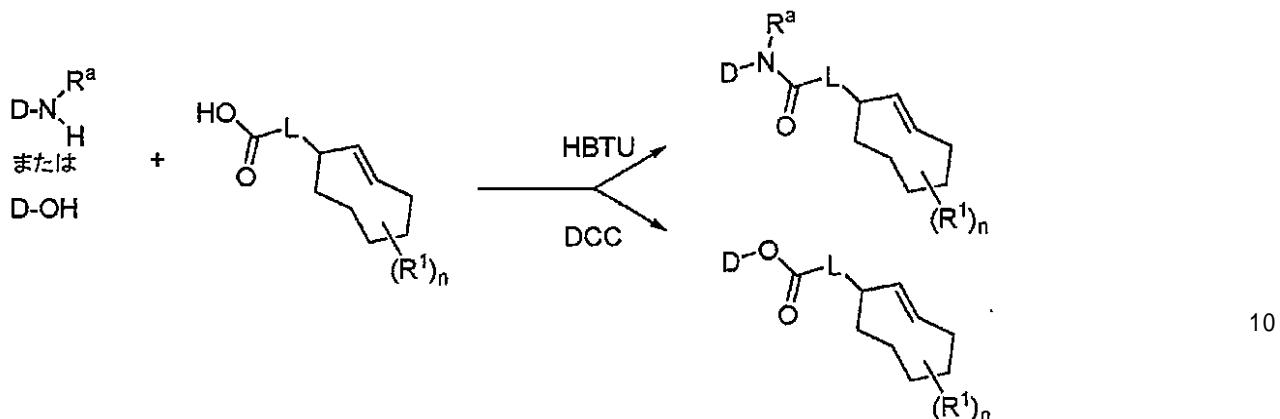
20

30

## 【0138】

特定の実施形態では、以下で示すように、(2-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（「HBTU」）を使用して、カルボン酸置換リンカーを含む *trans*-シクロオクテンを、アミンを有するペイロードと連結させることができる。或いは、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（「DCC」）を使用してヒドロキシル含有ペイロードの連結を行なうことができる。  
40

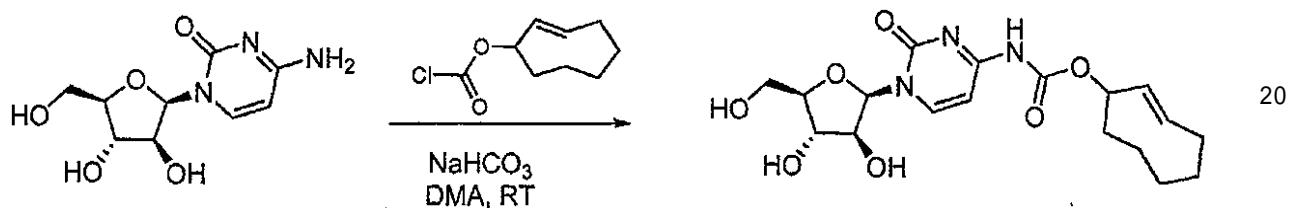
## 【化 2 8】



## 【0 1 3 9】

特定の実施形態では、シタラビンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

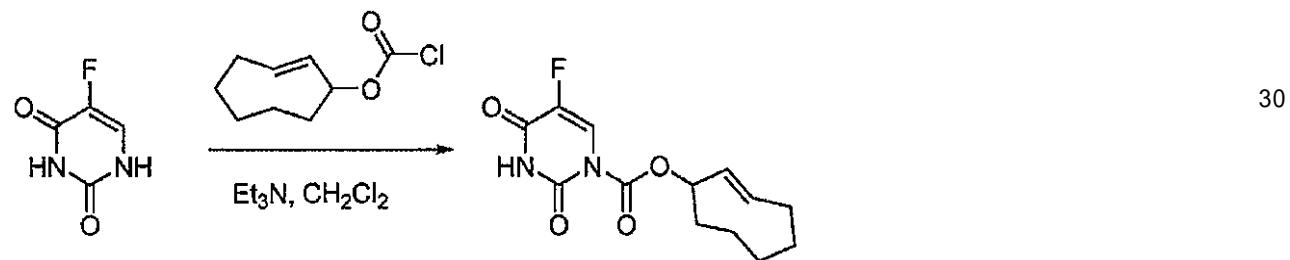
## 【化 2 9】



## 【0 1 4 0】

特定の実施形態では、5-フルオロウラシルが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

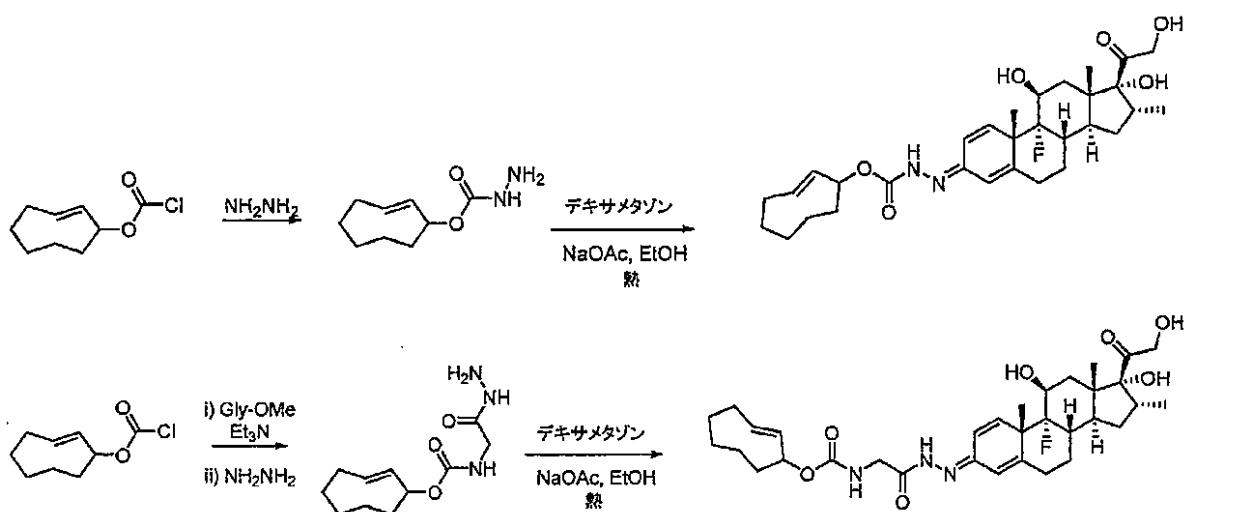
## 【化 3 0】



## 【0 1 4 1】

特定の実施形態では、デキサメタゾンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

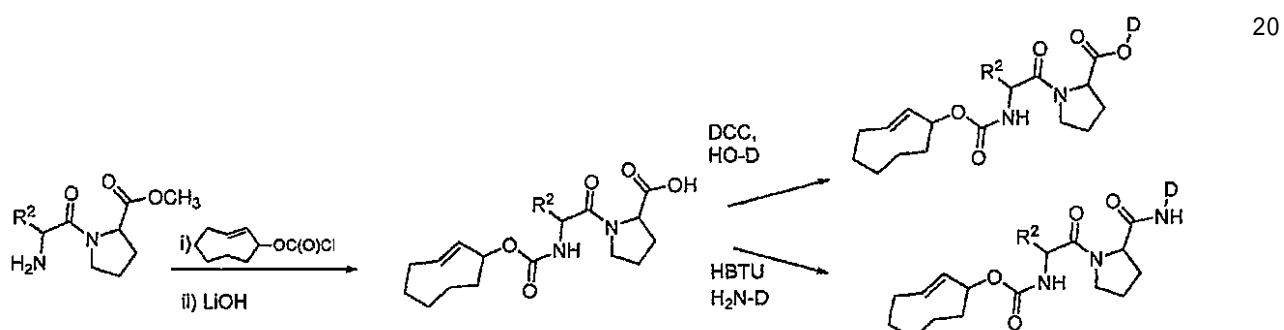
## 【化31】



## 【0142】

特定の実施形態では、式(I)の化合物を、以下で示すように調製することができる。そのような化合物は犠牲型リンカーを含むことができる。

## 【化32】

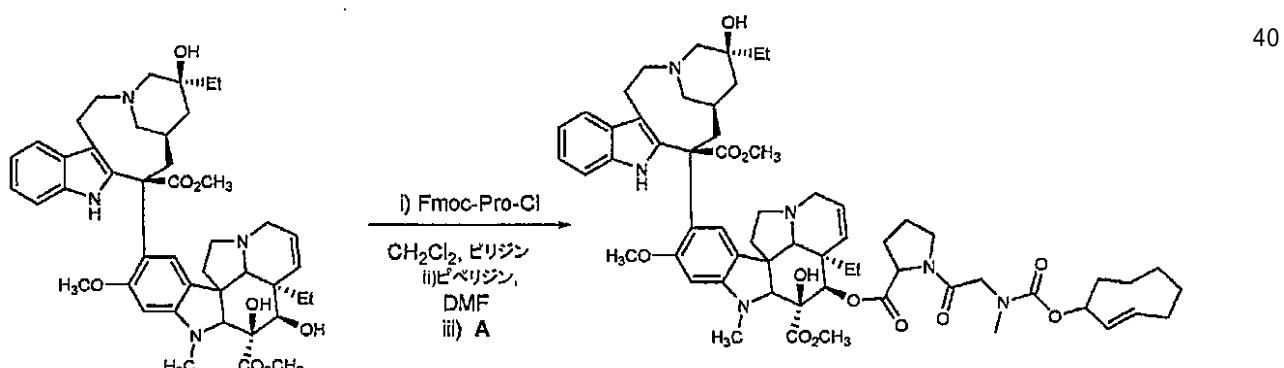
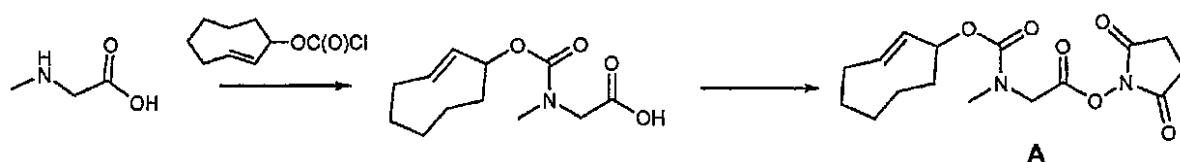


ここで、D(即ちペイロード)およびR<sup>2</sup>は上記で定義された通りである。

## 【0143】

特定の実施形態では、ピンプラスチンが組み込まれた式(I)の化合物を、以下で示すように調製することができる。

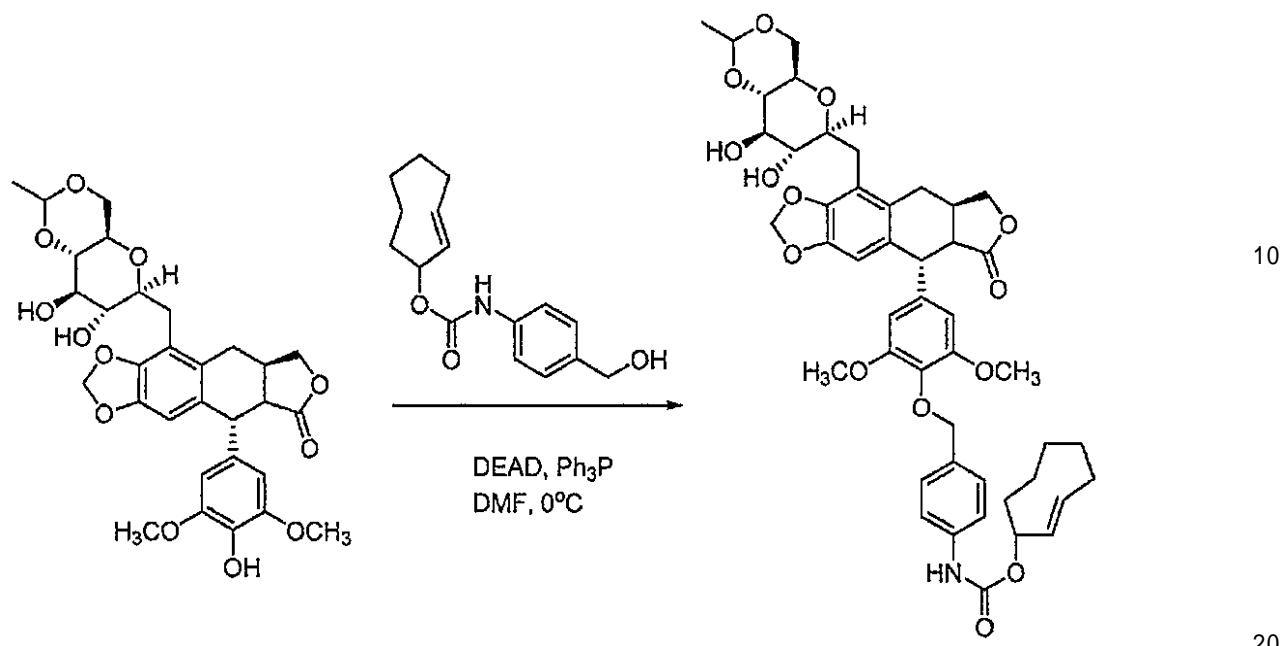
## 【化33】



## 【0144】

特定の実施形態では、エトポシドが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

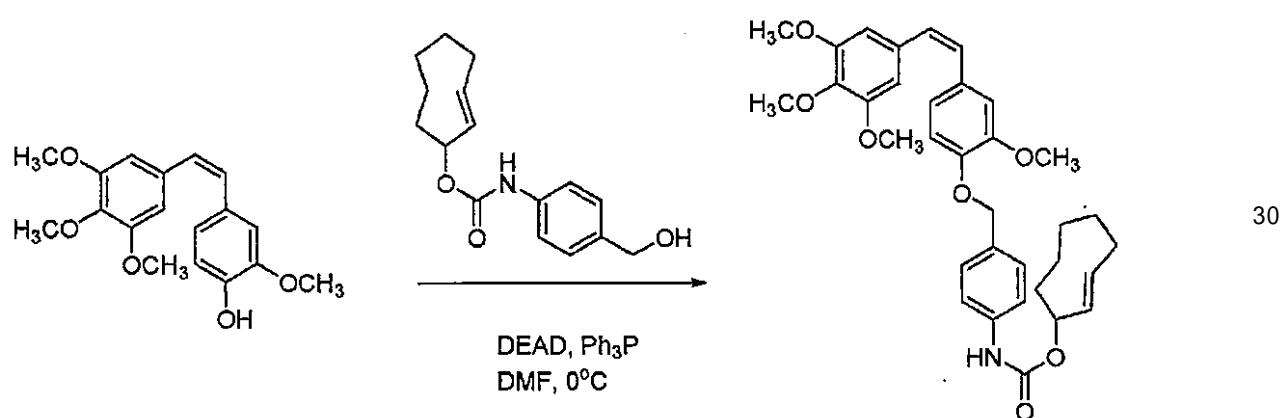
## 【化34】



## 【0145】

特定の実施形態では、コンブレタスタチン - A 4 が組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

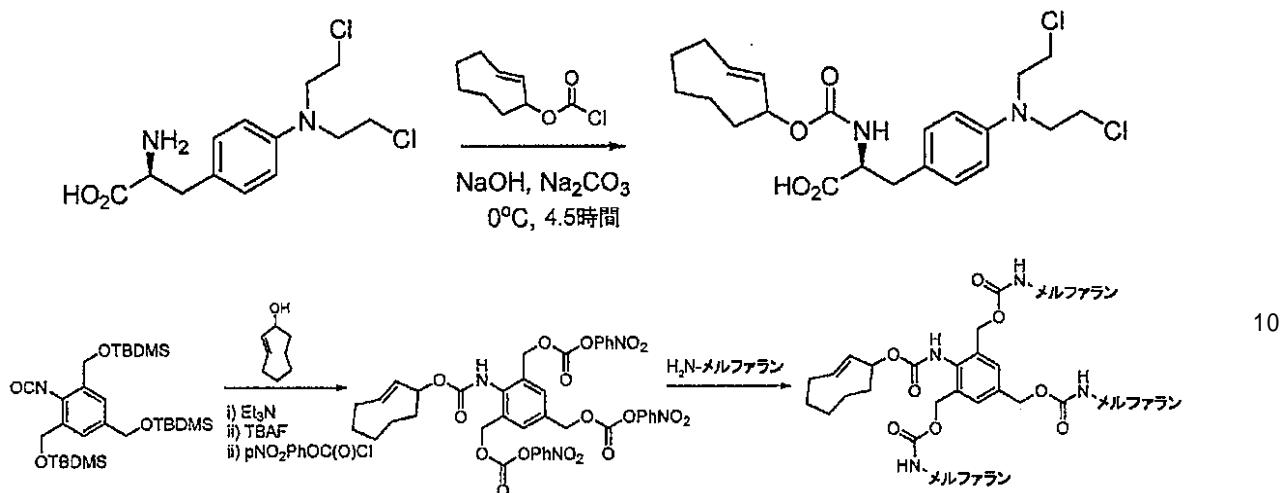
## 【化35】



## 【0146】

特定の実施形態では、メルファリン (mephalaflin) が組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

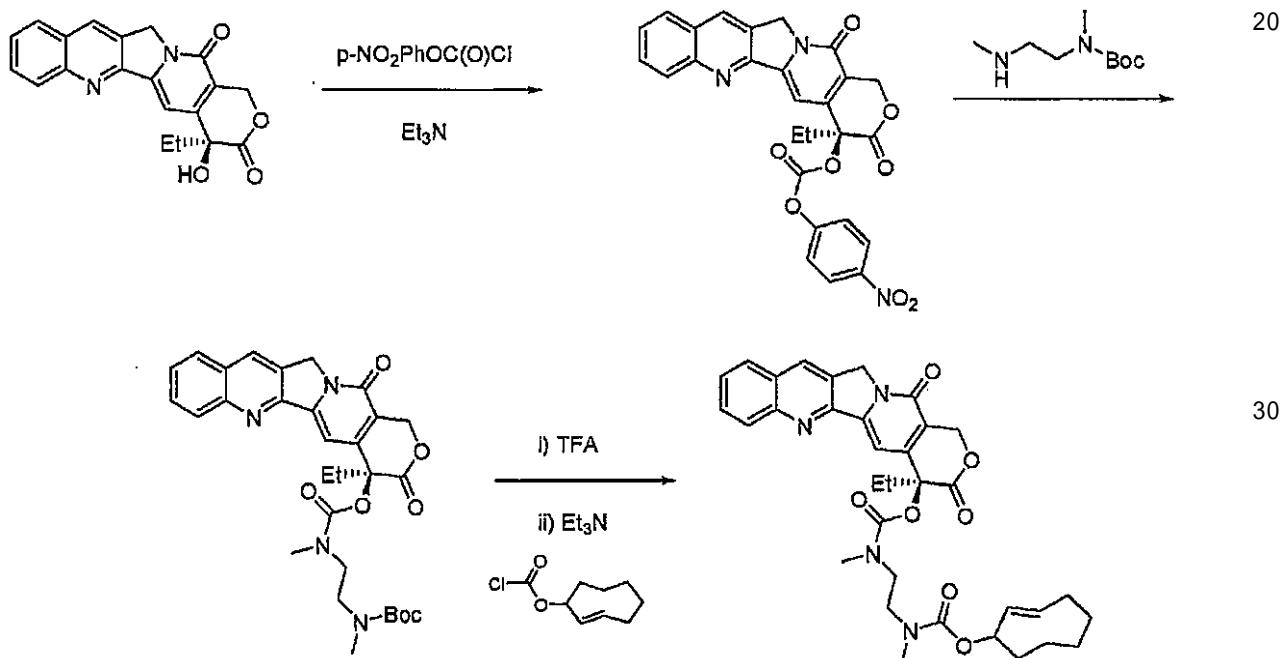
## 【化36】



## 【0147】

特定の実施形態では、カンプトテシンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

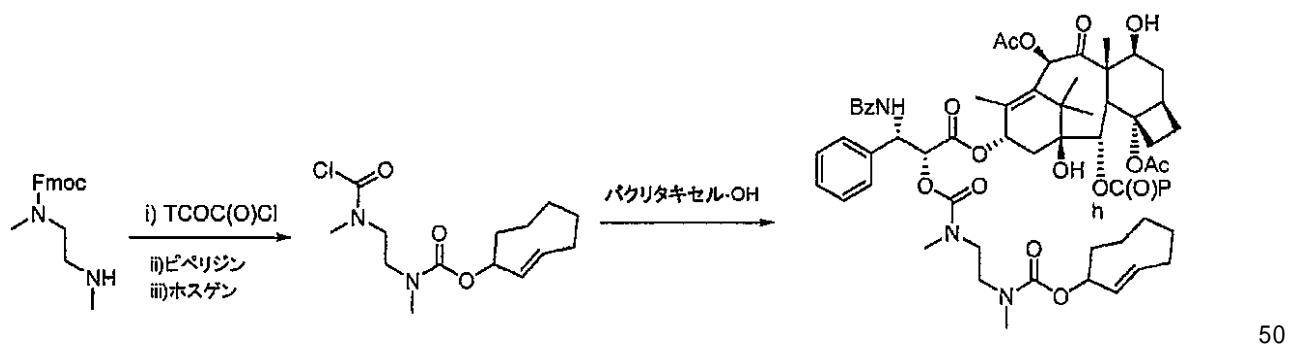
## 【化37】



## 【0148】

特定の実施形態では、パクリタキセルが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

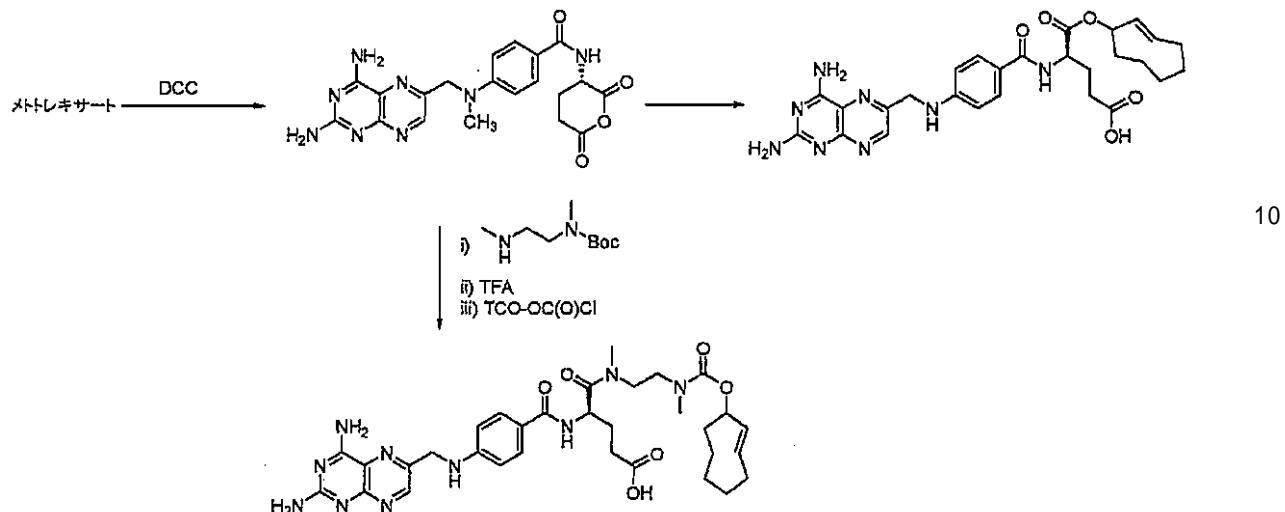
## 【化38】



## 【0149】

特定の実施形態では、メトレキサートが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

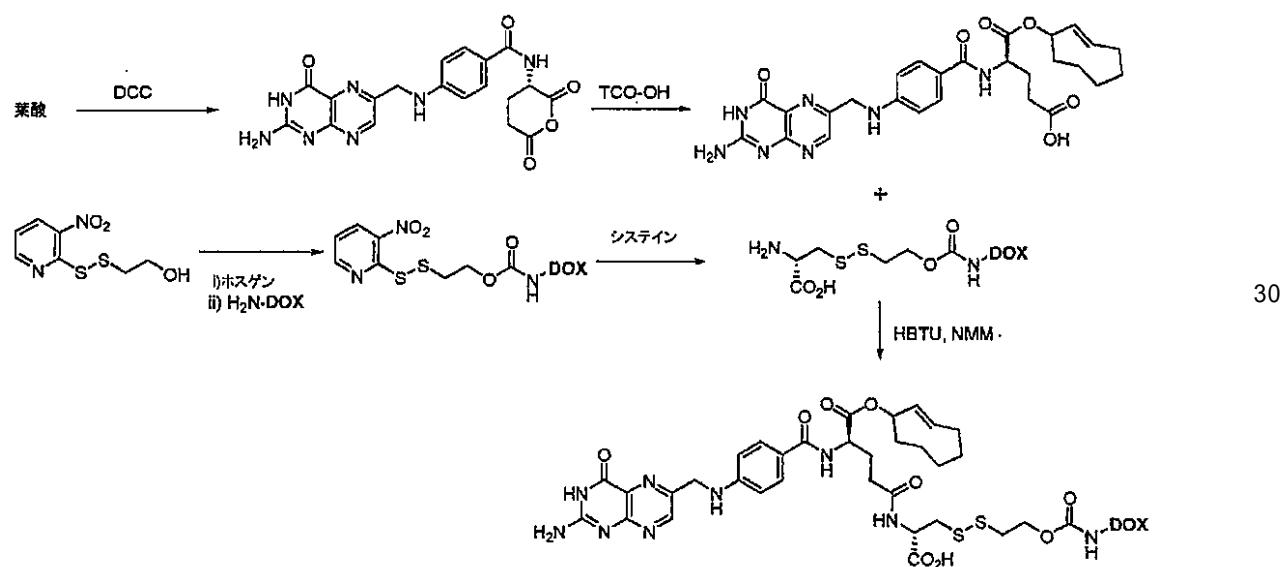
## 【化39】



## 【0150】

特定の実施形態では、ドキソルビシンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

## 【化40】

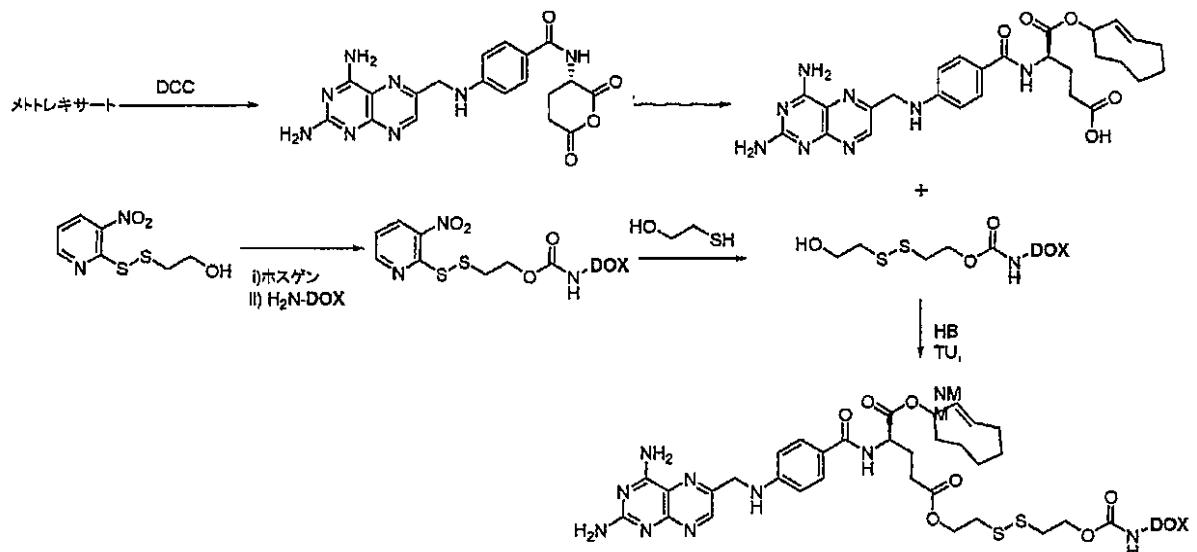


## 【0151】

特定の実施形態では、ドキソルビシンおよびメトレキサートが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

40

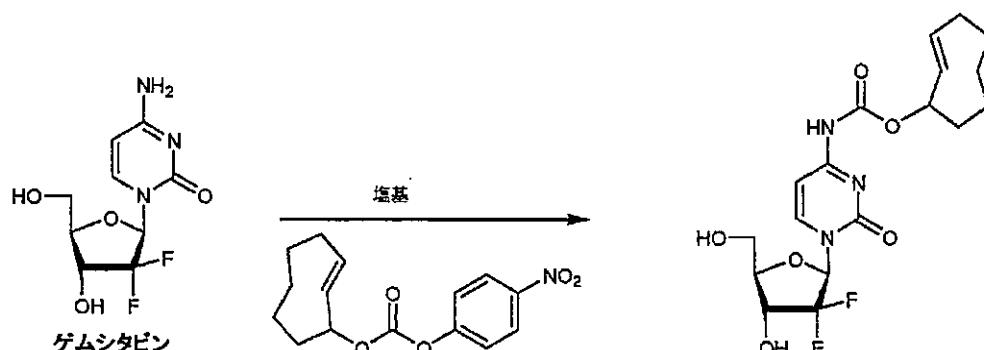
## 【化41】



## 【0152】

特定の実施形態では、ゲムシタビンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

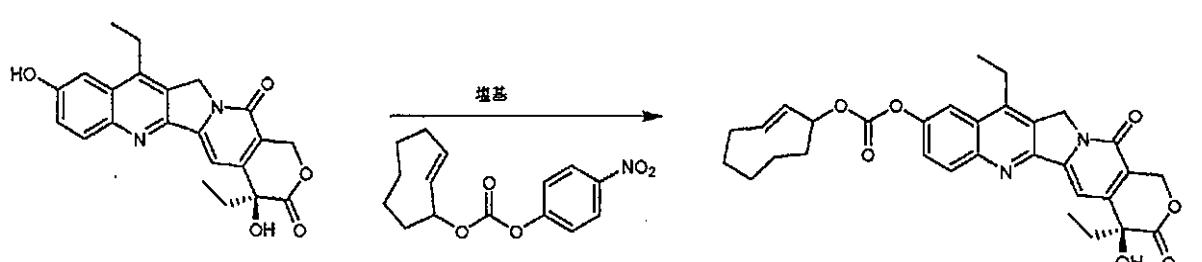
## 【化42】



## 【0153】

特定の実施形態では、SN38が組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

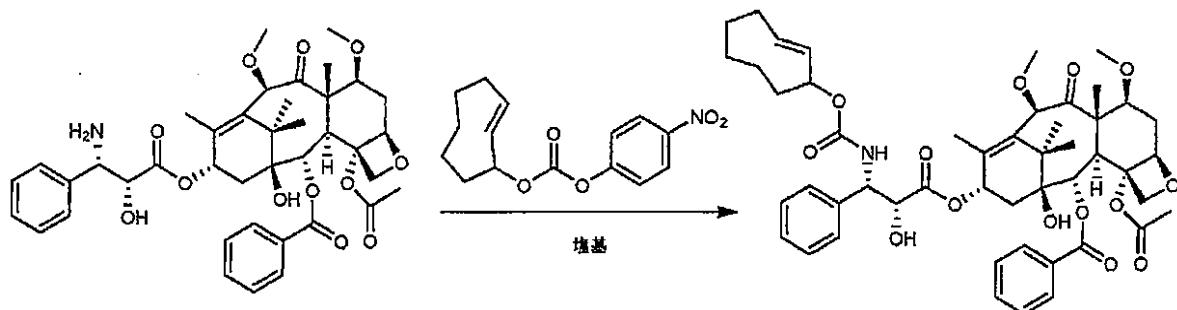
## 【化43】



## 【0154】

特定の実施形態では、タキサンが組み込まれた式（I）の化合物を、以下で示すように調製することができる。

## 【化44】



10

## 【0155】

例えば図33～48で示すように、補足的な方法により、更なる官能化ペイロードを調製することができる。

## 【0156】

開示されている化合物を、立体特異的合成または分割のいずれかにより、ラセミ体でまたは個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーで調製することができる。この化合物を、標準的な技術（例えば、光学的に活性な塩基との塩形成による立体異性体対の形成、続いて分別結晶化および遊離酸の再生）により、例えばこの化合物の成分エナンチオマーまたはジアステレオマーへと分割することができる。この化合物を、立体異性体エステルまたはアミドの形成、続いてクロマトグラフィー分離およびキラル補助剤の除去により分割することもできる。或いは、この化合物を、キラルHPLCカラムを使用して分割することができる。エナンチオマーを、リバーゼ酵素を使用した対応するエステルのラセミ体の速度論的分割から得ることもできる。

20

## 【0157】

本明細書で説明されている化合物は塩の形態であり得、例えば薬学的に許容される塩の形態であり得る。用語「薬学的に許容される塩」には、本明細書で説明されている化合物上で見出される特定の置換基に応じて比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩が含まれる。従来の方法で、この塩と塩基または酸とを接触させ、次いで親化合物を単離することにより、中性型の化合物を再生することができる。親形態の化合物は極性溶媒への溶解性等の特定の物理的特性が種々の塩形態とは異なるが、その他の点では、この塩は本開示の目的に關して親形態の化合物と同等である。薬学的に許容される塩の例がBerge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19で論じられている。

30

## 【0158】

例えば、本化合物がアニオン性である場合またはアニオン性であり得る官能基（例えば $-COOH$ は $-COO^-$ であり得る）を有する場合には、適切なカチオンで塩を形成することができる。適切な無機カチオンの例として、アルカリ金属イオン（例えば $Na^+$ および $K^+$ ）、アルカリ土類カチオン（例えば $Ca^{2+}$ および $Mg^{2+}$ ）ならびに他のカチオンが挙げられるがこれらに限定されない。適切な有機カチオンの例として、アンモニウムイオン（即ち $NH_4^+$ ）および置換アンモニウムイオン（例えば $NH_3R_1^+$ 、 $NH_2R_2^+$ 、 $NHR_3^+$ 、 $NR_4^+$ ）が挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの適切な置換アンモニウムイオンの例は、以下に由来するものである：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミンおよびトロメタミンならびにアミノ酸（例えばリジンおよびアルギニン）。

40

## 【0159】

本化合物がカチオン性である場合またはカチオン性であり得る官能基（例えば $-NH_2$ は $-NH_3^+$ であり得る）を有する場合には、適切なアニオンで塩を形成することができ

50

る。適切な無機アニオンの例として以下の無機酸に由来するものが挙げられるがこれらに限定されない：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸および亜リン酸。

【0160】

適切な有機アニオンの例として以下の有機酸に由来するものが挙げられるがこれらに限定されない：2-アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン(gluconic)酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタансルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シウ酸、パルミチン酸、バモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および吉草酸。適切な高分子有機アニオンの例として以下の高分子酸に由来するものが挙げられるがこれらに限定されない：タンニン酸、カルボキシメチルセルロース。

【0161】

別途指定しない限り、特定の化合物への言及には、この化合物の塩形態も含まれる。

【0162】

活性化合物を化学的に保護された形態で調製すること、精製することおよび／または取り扱うことが好都合であるまたは所望される場合がある。用語「化学的に保護された形態」は本明細書において従来の化学的意味で使用され、1つまたは複数の反応性官能基が規定の条件（例えば、pH、温度、放射線、溶媒および同類のもの）下での望ましくない化学反応から保護される化合物に関する。実際には、公知の化学的方法を用いて、規定の条件下で、普通なら反応性であるだろう官能基を可逆的に非反応性にする。化学的に保護された形態では、1つまたは複数の反応性官能基は、保護(protected)基または保護(protecting)基（マスク基もしくはマスキング基またはブロック基もしくはブロッキング基としても知られている）の形態である。反応性官能基を保護することにより、他の保護されていない反応性官能基が関与する反応を、この保護基に影響を及ぼすことなく実施することができ、この保護基を、通常は後の工程で、分子の残りの部分に実質的に影響を及ぼすことなく除去することができる。例えばProtective Groups in Organic Synthesis (T. Green and P. Wuts; 3rd Edition; John Wiley and Sons, 1999) を参照されたい。別途指定しない限り、特定の化合物への言及には、その化学的に保護された形態も含まれる。

【0163】

有機合成では、多種多様なそのような「保護」、「ブロッキング」または「マスキング」方法が広く使用されており且つ公知である。例えば、2つの非等価の反応性官能基（これらは両方とも、規定の条件下では反応性であるだろう）を有する化合物を誘導体化して、規定の条件下で官能基のうちの一方を「保護」し、従って非反応性にし、そのように保護された場合、この化合物を、1つのみの反応性官能基を効果的に有する反応物として使用することができる。（他の官能基が関与する）所望の反応が完了した後、この保護基を「脱保護」してその元々の官能性に戻すことができる。

【0164】

ヒドロキシ基をエーテル(-OR)またはエステル(-OOC(O)R)として保護することができ、例えばt-ブチルエーテル；ベンジル、ベンズヒドリル(ジフェニルメチル)またはトリチル(トリフェニルメチル)エーテル；トリメチルシリルまたはt-ブチルジメチルシリルエーテル；またはアセチルエステル(-OOC(O)CH<sub>3</sub>、-OAc)として保護することができる。

【0165】

アルデヒド基またはケトン基をそれぞれ、例えば第1級アルコールとの反応により、力

10

20

30

40

50

ルボニル基 ( $R_2C=O$ ) がジエーテル ( $R_2C(OR)_2$ ) に変換されているアセタール ( $RC(OR)_2$ ) またはケタール ( $R_2C(OR)_2$ ) として保護することができる。このアルデヒド基またはケトン基は、酸の存在下で大過剰の水を使用する加水分解により容易に再生される。

#### 【0166】

アミン基を例えばアミド ( $-NRC(O)R$ ) またはウレタン ( $-NRC(O)OR$ ) として保護することができ、例えばメチルアミド ( $-NHC(O)CH_3$ ) ; ベンジルオキシアミド ( $-NHC(O)OCH_2C_6H_5$ 、 $-NH-Cbz$ ) として; *t*-ブトキシアミド ( $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NH-Boc$ ) ; 2-ビフェニル-2-ブロポキシアミド ( $-NHCO(O)C(CH_3)_2C_6H_4C_6H_5$ 、 $-NH-Boc$ ) として、9-フルオレニルメトキシアミド ( $-NH-Fmoc$ ) として、6-ニトロベラトリルオキシアミド ( $-NH-Nvoc$ ) として、2-トリメチルシリルエチルオキシアミド ( $-NH-Troc$ ) として、アリルオキシアミド ( $-NH-Allo$ ) として、2(-フェニルスルホニル)エチルオキシアミド ( $-NH-Psec$ ) として；または適切な場合(例えば環状アミン)ではニトロキシドラジカル ( $>N-O$ ) として保護することができる。

#### 【0167】

カルボン酸基をエステルとして保護することができ、例えばアルキルエステル(例えばメチルエステル; *t*-ブチルエステル)；ハロアルキルエステル(例えばハロアルキルエステル)；トリアルキルシリルアルキルエステル；もしくはアリールアルキルエステル(例えばベンジルエステル；ニトロベンジルエステル)として、またはアミドとして、例えばメチルアミドとして保護することができる。

#### 【0168】

チオール基をチオエーテル ( $-SR$ ) として保護することができ、例えばベンジルチオエーテル；アセトアミドメチルエーテル ( $-S-CH_2NHC(O)CH_3$ ) として保護することができる。

#### 【0169】

本明細書で説明されている化合物を、適切な官能性を付加することにより修飾して選択的な生物学的特性を増強させることもできる。そのような修飾は当分野で既知であり、この修飾として、所与の生物系(例えば血液、リンパ系、中枢神経系)への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用性を増加させるもの、溶解性を増加させて注射による投与を可能にするもの、代謝を変更するもの、および/または排出率を変更するものが挙げられる。これらの修飾の例として以下が挙げられるがこれらに限定されない：ポリエチレングリコールによるエステル化、ピボレート (pivotate) または脂肪酸置換基による誘導体化、カルバメートへの変換、芳香族環のヒドロキシル化、および芳香環中のヘテロ原子置換。

#### 【0170】

特定の実施形態では、これらの生成物を、例えば置換基の操作により更に修飾することができる。この操作として、還元、酸化、有機金属クロスカップリング、アルキル化、アシル化、および当業者に一般的に知られている加水分解反応を挙げることができるがこれらに限定されない。一部の場合では、上述した反応スキームを実行する順序を変更して、反応を促進させることができる、または不要な反応生成物を避けることができる。

#### 【0171】

##### 4. 方法

本開示の複数の態様は、ペイロードを対象中に標的位置に送達する方法を含む。特定の実施形態では、この方法は、ペイロードを対象中の標的位置に選択的に送達することを含む。ペイロードの選択的送達は、対象中においてこのペイロードの投与を必要としない他の位置(例えば他の器官もしくは組織またはその一部)を標的とすることなく、このペイロードを標的位置(例えば器官もしくは組織またはその一部)に送達することを含む。本

明細書で説明されている担体組成物および官能化ペイロードの使用により、ペイロードの選択的送達を達成することができる。

#### 【0172】

一部の場合では、本開示の担体組成物を対象中の所望の標的位置に局在化させることができる。例えば、本開示の方法は、本明細書で説明されている担体組成物を対象に投与することを含むことができる。この担体組成物を対象中の所望の標的位置で対象に投与することができる。一部の場合では、この担体組成物を対象中の所望の標的位置で対象に移植することができる。一部の実施形態では、この担体組成物を本明細書で説明されている標的化剤に付着させることができ、この方法は、この担体組成物を対象に投与（例えば全身投与）することを含むことができる。この実施形態では、標的化剤に付着した担体組成物は、標的化剤のその標的への特異的結合（例えば抗体 - 抗原相互作用および同類のもの）により対象中の所望の標的位置で局在化することができる、または標的化剤のその標的への特異的結合（例えば抗体 - 抗原相互作用および同類のもの）により所望の標的の表面（例えば細胞表面）上で局在化することができる。10

#### 【0173】

本明細書で説明されているように、生体直交型結合パートナー間（例えば、担体組成物の結合剤と官能化ペイロードの相補的結合剤との間）で選択的結合が起こることができる。上記で説明したように対象中の所望の位置への担体組成物の局在的な投与に起因して、担体組成物の結合剤と官能化ペイロードの相補的結合剤との間の選択的結合により、ペイロードが所望の標的位置に局在化される。従って、特定の実施形態では、本方法は、官能化ペイロードが担体組成物に結合して担体複合体を形成するように、この官能化ペイロードを対象に投与することを含む。例えば、この官能化ペイロードを対象に全身投与することができる。この官能化ペイロードを対象に投与すると、担体組成物の結合剤と官能化ペイロードの相補的結合剤との間で接触が起こり、その結果、この結合剤とその相補的結合剤とが互いに結合して担体複合体が形成され得、それによりペイロードが対象中の標的位置に選択的に送達される。一部の実施形態では、官能化ペイロードの選択的送達により、標的位置でのペイロードの濃度が対象中の他の場所（例えば対象中において標的とされない領域）でのペイロードの濃度よりも高くなる。20

#### 【0174】

例えば、上記で説明されているように、本担体組成物は、第1の結合剤と、この第1の結合剤とは異なる第2の結合剤とを含むことができる。この実施形態では、本方法は、第1の官能化ペイロードを対象に投与することであって、この第1の官能化ペイロードは、第1のペイロードに共有結合的に連結された第1の相補的結合剤を含む、投与することを含む。第1の官能化ペイロードの対象への投与後に、担体組成物の第1の結合剤と第1の官能化ペイロードの第1の相補的結合剤との間で接触が起こり、その結果、接触時にこれら第1の結合剤および第1の相補的結合剤が互いに選択的に結合して担体複合体が形成され得、そのため、第1のペイロードが担体組成物に間接的に連結され、対象中の所望の標的位置に選択的に送達される。30

#### 【0175】

同様に、本方法は、第2の官能化ペイロードを対象に投与することであって、この第2の官能化ペイロードは、第2のペイロードに共有結合的に連結された第2の相補的結合剤を含む、投与することを含むことができる。第2の官能化ペイロードの対象への投与後に、担体組成物の第2の結合剤と第2の官能化ペイロードの第2の相補的結合剤との間で接触が起こり、その結果、接触時にこれら第2の結合剤および第2の相補的結合剤が互いに選択的に結合して担体複合体が形成され得、そのため、第2のペイロードが担体組成物に間接的に連結され、対象中の所望の標的位置に選択的に送達される。40

#### 【0176】

本明細書で説明されているように、第1の結合剤および第2の結合剤は異なる生体直交型結合剤であることができる。従って、本方法は、複数のペイロードを対象中の所望の標的位置に選択的に送達することを含むことができる。例えば、第1のペイロードは第2の

ペイロードと異なることができる。第1および第2のペイロードを同時にまたは異なる時間で標的位置に選択的に送達することができる。

#### 【0177】

他の実施形態では、複数のペイロードは同一であり得る。この実施形態では、本方法は、このペイロードを異なる時間で対象中の所望の標的位置に選択的に送達することを含むことができる。例えば、このペイロードを、最初の時点での所望の標的位置に選択的に送達することができ、次いで、追加のペイロードを、その後の時点での所望の標的位置に選択的に送達することができる。上記の選択的送達プロトコルの組み合わせも可能である。

#### 【0178】

特定の実施形態では、本開示の方法で使用される異なる生体直交型結合剤は、対象中に10  
おいて異なる *in vivo* 半減期を有する。例えば、結合剤（およびその相補的結合剤）は対象中ににおいて比較的短い *in vivo* 半減期を有することができ、例えば10日以下または9日以下または8日以下または7日以下または6日以下または5日以下または4日以下または3日以下または2日以下または1日以下または20時間以下または16時間以下または12時間以下または8時間以下または4時間以下の半減期を有することができる。一部の場合では、上記で説明されているより短い半減期を有する結合剤として、シクロオクテン（例えば *trans* - シクロオクテン）またはテトラジン（例えば1, 2, 4, 5 - テトラジン）等の結合剤が挙げられる。他の場合では、結合剤（およびその相補的結合剤）は対象中ににおいて比較的長い *in vivo* 半減期を有することができ、例えば20  
7日以上の半減期を有することができ、例えば10日以上もしくは12日以上もしくは14日以上もしくは16日以上もしくは18日以上もしくは20日以上もしくは22日以上もしくは24日以上もしくは26日以上もしくは28日以上もしくは30日以上の半減期を有することができ、または更に長い半減期を有することができ、例えば2ヶ月以上もしくは3ヶ月以上もしくは4ヶ月以上もしくは5ヶ月以上もしくは6ヶ月以上の半減期を有することができる。一部の場合では、上記で説明されているより長い半減期を有する結合剤として、アジドまたはアルキン等の結合剤が挙げられる。

#### 【0179】

上記で説明されているように、本方法の複数の実施形態は、第1の官能化ペイロードが担体組成物に結合するように、この第1の官能化ペイロードを対象に投与することを含む。加えて、一部の実施形態では、この方法は、第2の官能化ペイロードが担体組成物に結合するように、この第2の官能化ペイロードを対象に投与することを含むことができる。一部の場合では、これら第1の官能化ペイロードおよび第2の官能化ペイロードを異なる時間で対象に投与することができる。例えば、第1の官能化ペイロードを第1の時点での投与が可能で、第2の官能化ペイロードをより遅い時点での投与が可能で、例えば数分、数日または更に数週間後に投与することができる。一部の場合では、第1のペイロードの最初の投与および第2のペイロードの後の投与のタイミングは、対象中の疾患または状態の処置または診断に望ましい特定の投与レジメンにより決定され得る。

#### 【0180】

本明細書で説明されているように、官能化ペイロードは、ペイロードに連結された相補的結合剤であって、リンカーが放出可能なリンカーである、相補的結合剤を含むことができる。従って、本開示の方法の追加の態様は、ペイロードを担体組成物から放出させ、それによりペイロードを対象中の標的位置に送達することを含む。ペイロードの放出は、放出可能なリンカーが破壊されてそれによりペイロードが担体組成物から放出されるのに十分な条件に官能化ペイロードを曝露する（例えば放出可能なリンカーを接触させる）ことを含むことができる。放出可能なリンカーを放出条件に接触させることは、この放出可能なリンカーを光、熱、音、放出剤（例えば化学的放出剤、溶媒等）、これらの組み合わせおよび同類のものに曝露することを含むことができる。一部の実施形態では、上記で説明されているように、放出可能なリンカーは、部分間の付着を破壊するために外部刺激の印加または放出条件との接触を必要としない場合がある。例えば、放出可能なリンカーは、このリンカー中に、外部刺激または放出条件に接触することなく自発的に切断され得、そ40  
50

れによりペイロードが担体組成物から放出される 1 つまたは複数の不安定な結合または官能基（例えばカルバメート）を含むことができる。

【 0 1 8 1 】

上記で説明されているように、本方法は、担体組成物を対象中の所望の標的位置に投与することを含むことができる。一部の実施形態では、この方法は、（例えば、追加の結合剤を有する第 1 の担体組成物をリロードするために）第 2 の担体組成物を対象に投与することも含む。第 2 の担体組成物は、第 1 の担体組成物の結合剤の 1 つに選択的に結合する相補的結合剤を含むことができる。従って、第 2 の担体組成物の投与により、第 1 の担体組成物の結合剤と第 2 の担体組成物の相補的結合剤との間の選択的結合相互作用を介して（例えば、相補的な生体直交型官能基間の結合相互作用を介して）、第 2 の担体組成物の第 1 の担体組成物への結合が生じ得る。加えて、第 2 の担体組成物は、本明細書で説明されている 1 つまたは複数の追加の結合剤を含むことができる。従って、第 2 の担体組成物の第 1 の担体組成物への結合により、対象中の標的位置で追加の結合剤が提供され得る。次いで、第 2 の担体組成物の結合剤を追加の相補的結合剤に結合させることができ、例えばペイロードまたは他の担体組成物に連結された相補的結合剤に結合させることができる。

10

【 0 1 8 2 】

本開示の実施形態に係る投与プロトコルの一例を図 1 で示す。図 1、工程 1 で示すように、例えば対象中の所望の標的位置での注射により、または全身投与により、第 1 の担体組成物を対象に投与する。第 1 の担体組成物は第 1 の結合剤 A と異なる第 2 の結合剤 C とを含み、それぞれが担体組成物に付着している（例えば供給結合的に連結されている）。図 1、工程 2 では、この対象に第 1 の官能化ペイロードを投与する。この第 1 の官能化ペイロードは、第 1 の担体組成物上の第 1 の結合剤 A に選択的に結合する第 1 の相補的結合剤 B に共有結合的に連結された第 1 のペイロード（ペイロード 1 ）を含む。一部の場合では、図 1、工程 3 で示すように、第 1 の相補的結合剤 B と第 1 のペイロード（ペイロード 1 ）との間のリンカーが放出可能なリンカーである場合には、この放出可能なリンカーを破壊することにより第 1 のペイロード（ペイロード 1 ）を放出させて標的位置に送達することができる。図 1、工程 4 で示すように、追加の結合剤 A を担持する第 2 の担体組成物で第 1 の担体組成物をリロードすることができる。図 1、工程 4 では、この対象に第 2 の担体組成物を投与することができる。第 2 の担体組成物は、第 1 の担体組成物上の第 2 の結合剤 C に選択的に結合する第 2 の相補的結合剤 D を含む。図 1、工程 5 で示すように、この対象に第 2 の官能化ペイロードを投与することができ、第 2 の官能化ペイロードは、第 2 の担体組成物上の追加の結合剤 A に選択的に結合する第 1 の相補的結合剤 B に共有結合的に連結された第 2 のペイロード（ペイロード 2 ）を含み、そのため、第 2 のペイロード（ペイロード 2 ）が対象中の標的位置に送達される。

20

【 0 1 8 3 】

本開示の実施形態に係る投与プロトコルの別の例を図 2 に示し、この図は、局所的腫瘍部位への標的型薬剤送達のための投与プロトコルを示す。図 2、工程 1 で示すように、例えば腫瘍部位での対象への局所注射により、第 1 の担体組成物を対象に投与する。第 1 の担体組成物は 2 つの異なる生体直交型結合剤 1, 2, 4, 5 - テトラジン (Tz) およびアジドを含み、それぞれがこの担体組成物に付着している（例えば共有結合している）。図 2、工程 2 では、例えば全身曝露により、この対象に第 1 の官能化ペイロードを投与する。第 1 の官能化ペイロードは、第 1 の担体組成物上の Tz 体直交型結合剤に選択的に結合する第 1 の相補的結合剤 trans - シクロオクテン (TCO) に連結された（例えば共有結合的に連結された）第 1 のペイロード（薬物）を含み、そのため、対象中の腫瘍部位で第 1 の官能化ペイロード（第 1 のペイロードを含む）が局在化される。図 2、工程 3 で示すように、第 1 の相補的結合剤 TCO と第 1 のペイロード（薬物）との間のリンカーは放出可能なリンカーであることができ、従って、所望の期間後に、放出可能なリンカーを破壊することにより第 1 のペイロード（薬物）が放出されて標的位置に送達され得る。図 2、工程 4 で示すように、例えば全身曝露により、この対象に第 2 の担体組成物を投与

30

40

50

することができる。第2の担体組成物は、第1の担体組成物のアジド生体直交型結合剤に選択的に結合するアルキン生体直交型結合剤を含むことができ、そのため、第2の担体組成物で第1の担体組成物がリロードされる。第2の担体組成物はまたは、追加のテトラジン(Tz)生体直交型結合剤も含む。図2、工程5で示すように、この対象に第2の官能化ペイロードを投与することができ、この第2の官能化ペイロードは、trans-シクロオクテン生体直交型結合剤に共有結合的に連結された第2のペイロード(薬物)を含み、このtrans-シクロオクテン生体直交型結合剤は、第2の担体組成物上の追加のTz結合剤に選択的に結合し、そのため、第2のペイロード(薬物)が対象中の腫瘍部位に送達される。第1および第2のペイロードは同じ薬物であってもよいし異なる薬物であってもよい。

10

#### 【0184】

本開示の実施形態に係る投与プロトコルの別の例を図3で示し、この図3は転移癌細胞への標的型薬物送達のための投与プロトコルを示す。図3、工程1で示すように、例えば対象への全身注射により、この対象に第1の担体組成物を投与する。第1の担体組成物は粒子であることができ、例えばナノ粒子またはマイクロ粒子であることができ、この粒子は、この粒子に付着した(例えば共有結合した)標的化剤(例えばリガンドまたは抗体)を任意選択で含み、この標的化剤は、標的細胞(例えば癌細胞)上の所望の標的受容体または細胞表面標的(例えば抗原)に特異的に結合し、そのため対象中の細胞表面(例えば癌細胞表面)上で第1の担体組成物が捕捉される。

#### 【0185】

20

第1の担体組成物はまた、2つの異なる生体直交型結合剤1, 2, 4, 5 - テトラジン(Tz)およびアジドも含み、それぞれがこの担体組成物に付着している(例えば共有結合している)。図3、工程2では、例えば全身曝露により、この対象に第1の官能化ペイロードを投与することができる。第1の官能化ペイロードは、第1の担体組成物上の第1の結合剤Tzに選択的に結合する第1の相補的結合剤trans-シクロオクテン(TCO)に共有結合的に連結された第1のペイロード(薬物)を含み、そのため、対象中の癌細胞に第1の官能化ペイロード(第1のペイロードを含む)が間接的に付着される。図3、工程3で示すように、第1の相補的結合剤TCOと第1のペイロード(薬物)との間のリンカーは放出可能なリンカーであることができ、従って、所望の期間後に、放出可能なリンカーを破壊することにより第1のペイロード(薬物)が放出されて標的細胞(例えば標的癌細胞)に送達され得る。図3、工程4で示すように、例えば全身曝露により、この対象に第2の担体組成物を投与することができる。第2の担体組成物は、第1の担体組成物のアジド生体直交型結合剤に選択的に結合するアルキン生体直交型結合剤を含むことができ、そのため、第2の担体組成物で第1の担体組成物がリロードされる。第2の担体組成物はまたは、追加のテトラジン(Tz)生体直交型結合剤も含む。図3、工程5で示すように、この対象に第2の官能化ペイロードを投与することができ、この第2の官能化ペイロードは、trans-シクロオクテン生体直交型結合剤に共有結合的に連結された第2のペイロード(薬物)を含み、このtrans-シクロオクテン生体直交型結合剤は、第2の担体組成物上の追加のTz結合剤に選択的に結合し、そのため、第2のペイロード(薬物)が対象中の標的細胞に送達される。第1および第2のペイロードは同じ薬物であってもよいし異なる薬物であってもよい。

30

#### 【0186】

40

このアプローチの適応症として、癌、血液癌および固形癌の両方、感染症、創傷治癒、血管再生、心筋梗塞、不整脈、血管閉塞(抗凝固薬による血栓)、抗増殖薬、副腎皮質ステロイドおよび誘導体ならびに/またはNSAIDSによる炎症、インプラント、ペースト、ワックス、ポリメチルメタクリレート(PMMA)構築物および他のコーティングによる自己免疫障害、移植、黄斑変性症、関節リウマチ、変形性関節症、人工関節周囲感染症が挙げられる。特定の実施形態では、このアプローチを、軟部組織肉腫:横紋筋肉腫、線維肉腫、ユーリング肉腫および全ての異なるサブタイプの軟部組織肉腫ならびに骨肉腫の処置および/または診断に使用することができる。本組成物は、色素性絨毛結節性滑膜

50

炎 (pigmented vilonodular synovitis) の処置用および / または診断用であることができる。

【0187】

5. 製剤

本開示の組成物を様々な異なる方法で製剤化することができる。一般に、1つまたは複数の結合剤または相補的結合剤を含む組成物を、この結合剤および相補的結合剤、処置する状態ならびに使用する投与経路に適合する方法で製剤化する。加えて、この組成物がペイロードを含む場合、この組成物を、このペイロード、処置する状態ならびに使用する投与経路に適合する方法で製剤化する。

【0188】

10

本組成物 (例えば担体組成物および / または官能化ペイロード) を任意の適切な形態で提供することができ、例えば薬学的に許容される製剤の形態で提供することができ、且つ任意の適切な投与経路用に製剤化することができ、例えば経口投与用に、局所投与用にまたは非経口投与用に製剤化することができる。この組成物が液体注射剤として提供される場合では (例えば、この組成物が静脈内投与されるまたは組織に直接投与される実施形態では)、この組成物を、即時使用可能な剤形としてまたは薬学的に許容される担体および添加剤を含み得る再構成可能な貯蔵安定性の粉末もしくは液体として提供することができる。

【0189】

20

組成物を製剤化する方法を容易に入手可能なものから適合させることができる。例えば、組成物を、組成物の治療上有効な量と薬学的に許容される担体 (例えば生理食塩水) とを含む医薬製剤で提供することができ。この医薬製剤は、他の添加剤 (例えば緩衝剤、安定剤、防腐剤および同類のもの) を任意選択で含むことができる。一部の実施形態では、この製剤は哺乳動物への投与に適しており、例えばヒトへの投与に適したものである。

【0190】

本開示の組成物を、多種多様な経口剤形、非経口剤形および局所剤形で調製することができる。経口製剤として、対象による摂取に適した錠剤、丸剤、粉末、糖衣錠、カプセル、液体、ロゼンジ、カシェ剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液等が挙げられる。本開示の組成物を注射により投与することもでき、即ち静脈内に、筋肉内に、皮内に、皮下に、十二指腸内にまたは腹腔内に投与することもできる。一部の場合では、本明細書で説明されている組成物を吸入により投与することができ、例えば鼻腔内投与することができる。一部の場合では、本開示の組成物を経皮投与することができる。一部の場合では、本組成物を、坐薬、ガス注入、粉末およびエアロゾル製剤等の眼内経路、腔内経路および直腸内経路で投与することができる (ステロイド吸入剤の例に関して R o h a t a g i , J . C l i n . P h a r m a c o l . 3 5 : 1 1 8 7 - 1 1 9 3 , 1 9 9 5 ; T j w a , A n n . A l l e r g y A s t h m a I m m u n o l . 7 5 : 1 0 7 - 1 1 1 , 1 9 9 5 を参照されたい)。従って、本開示は、本明細書で説明されている組成物と薬学的に許容される担体または添加剤とを含む医薬製剤も提供する。

30

【0191】

本開示の組成物から医薬製剤を調製するために、薬学的に許容される担体は固体または液体であることができる。固体形態の製剤として、粉末、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、坐薬および分散性顆粒が挙げられる。固体担体は1種または複数種の物質であることができ、この物質は、希釈剤、香味料、バインダー、防腐剤、錠剤の崩壊剤、または封入材料としても作用する場合がある。製剤化および投与に関する技術の詳細は、例えば Remington's Pharmaceutical Sciences , Maack Publishing Co , Easton PA ("Remington's") で見出される。

40

【0192】

6. 処置の方法

本開示の組成物は、ペイロード (例えば親薬物 (即ち、この組成物への共役前の薬物))

50

)の投与による処置または診断に適している対象中の状態または疾患の処置および/または診断での用途を見出す。「処置」は、対象を苦しめている状態と関連する症状の少なくとも寛解が達成されることを意味しており、寛解は、処置する状態と関連するパラメータ(例えば症状)の大きさの減少を少なくとも指すために広い意味で使用される。従って、処置には、対象が病理学的状態またはこの状態を特徴付ける少なくとも複数の症状にもはや罹患しないように、この状態またはそれに関連する少なくとも複数の症状が完全に抑制されている、例えば発生が予防されているまたは停止されている(例えば終了している)状況も含まれる。従って、処置には以下が含まれる：(i)予防、即ち臨床症状の発症のリスクを低減させること、例えば臨床症状が発症しないようにすること、例えば有害な状態への疾患の進行を予防すること；(ii)抑制、即ち臨床症状の発症または更なる発症を抑止すること、例えば活動性疾患を緩和するもしくは完全に抑制すること；および/または(iii)軽減、即ち臨床症状の退行を引き起こすこと。例えば、癌との関連において、用語「処置する」には以下のいずれかまたは全てが含まれる：固形腫瘍の増殖の減少、癌細胞の複製の阻害、全体的な腫瘍量の減少、生存の延長、および癌に関連する1つまたは複数の症状の寛解。

#### 【0193】

処置される対象は治療が必要な対象であり得、処置される対象は、親薬物を使用する処置に適した対象である。従って、本明細書で開示されている組成物を使用する処置には様々な対象が適することができる。一般に、そのような対象は「哺乳動物」であり、ヒトが関心対象である。他の対象として以下を挙げることができる：飼い慣らされたペット(例えばイヌおよびネコ)、家畜(例えばウシ、ブタ、ヤギ、ウマおよび同類のもの)、齧歯動物(例えば、例えば疾患の動物モデルでのマウス、モルモットおよびラット)ならびに非ヒト靈長類(例えばチンパンジーおよびサル)。

#### 【0194】

対象に投与される組成物の量を、親薬物の用量および/または投与レジメンの指針に基づいて最初に決定することができる。一般に、この組成物は、結合した薬物の標的型送達および/または血清半減期の増強をもたらすことができ、そのため、投与レジメンにおける用量の低減または投与の低減の少なくとも一方をもたらす。従って、この組成物は、本開示の組成物中で共役される前の親薬物と比較して、投与レジメンにおける用量の減少および/または投与の減少をもたらすことができる。

#### 【0195】

経口方法、非経口方法および局所的方法等の任意の適切な手段により、本開示の組成物を送達することができる。例えば、局所経路による経皮投与方法を、アプリケータースティック、溶液、懸濁液、乳液、ゲル、クリーム、軟膏、ペースト、ゼリー、塗料、粉末およびエアロゾルとして処方することができる。

#### 【0196】

本医薬製剤を単位剤形で提供することができる。そのような形態では、この医薬製剤は、本開示の組成物の適切な量を含む単位用量に細分化され得る。この単位剤形は包装された製剤であり得、この包装は、小袋中の、バイアル中のまたはアンプル中の包装された錠剤、カプセルおよび粉末等の製剤の別々の量を含む。また、この単位剤形は、カプセル、錠剤、糖衣錠、カシェ剤もしくはロゼンジであり得る、または包装された形態でのこれらのうちのいずれかの適切な数であり得る。

#### 【0197】

本開示の組成物は任意の適切な量で存在し得、且つ対象の体重および年齢、疾患の状態等が挙げられるがこれらに限定されない様々な因子によって決定され得る。本開示の組成物の適切な投与量の範囲として、0.1mg～10,000mgまたは1mg～1000mgまたは10mg～750mgまたは25mg～500mgまたは50mg～250mgが挙げられる。例えば、本開示の組成物の適切な投与量として、1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、4

10

20

30

40

50

0 0 m g 、 4 5 0 m g 、 5 0 0 m g 、 5 5 0 m g 、 6 0 0 m g 、 6 5 0 m g 、 7 0 0 m g 、 7 5 0 m g 、 8 0 0 m g 、 8 5 0 m g 、 9 0 0 m g 、 9 5 0 m g または 1 0 0 0 m g が挙げられる。

#### 【 0 1 9 8 】

一部の実施形態では、組成物の複数回の用量を投与する。組成物の投与の頻度は様々な因子のいずれかに応じて変化し得、例えば症状の重症度、対象の状態等に応じて変化し得る。例えば、一部の実施形態では、組成物を 1 ヶ月に 1 回、 1 ヶ月に 2 回、 1 ヶ月に 3 回、隔週 ( q o w ) 、 1 週間に 1 回 ( q w ) 、 1 週間に 2 回 ( b i w ) 、 1 週間に 3 回 ( t i w ) 、 1 週間に 4 回、 1 週間に 5 回、 1 週間に 6 回、隔日 ( q o d ) 、毎日 ( q d ) 、 1 日に 2 回 ( q i d ) または 1 日に 3 回 ( t i d ) 投与する。

10

#### 【 0 1 9 9 】

本開示の組成物を任意の適切な頻度、間隔および持続期間で投与することができる。例えば、本開示の組成物を 1 時間に 1 回または 1 時間に 2 回、 3 回もしくは更に多くの回数、 1 日に 1 回または 1 日に 2 回、 3 回もしくは更に多くの回数、または 2 日毎、 3 日毎、 4 日毎、 5 日毎、 6 日毎もしくは 7 日毎に 1 回投与して、対象に所望の投与量レベルを提供することができる。本開示の組成物を 1 日複数回投与する場合、代表的な間隔として、 5 分、 10 分、 15 分、 20 分、 30 分、 45 分および 60 分、ならびに 1 時間、 2 時間、 4 時間、 6 時間、 8 時間、 10 時間、 12 時間、 16 時間、 20 時間および 24 時間が挙げられる。本開示の組成物を、 1 時間にわたり、 1 ~ 6 時間にわたり、 1 ~ 12 時間にわたり、 1 ~ 24 時間にわたり、 6 ~ 12 時間にわたり、 12 ~ 24 時間にわたり、 1 日にわたり、 1 ~ 7 日にわたり、 1 週間にわたり、 1 ~ 4 週間にわたり、 1 ヶ月にわたり、 1 ~ 12 ヶ月にわたり、 1 年もしくは更に長くにわたり、または更に無期限にわたり、 1 回、 2 回もしくは 3 回または更に多くの回数投与することができる。

20

#### 【 0 2 0 0 】

本開示の組成物を別の活性剤と共に投与することができる。共投与には、本開示の組成物と活性剤とを互いに 0.5 時間、 1 時間、 2 時間、 4 時間、 6 時間、 8 時間、 10 時間、 12 時間、 16 時間、 20 時間または 24 時間以内に投与することができる。共投与には、本開示の組成物と活性剤とを同時にまたはほぼ同時に（例えば、互いに約 1 分、 5 分、 10 分、 15 分、 20 分もしくは 30 分以内に）または任意の順序で順次に投与することも含まれる。加えて、本開示の組成物および活性剤をそれぞれ、 1 日に 1 回または 1 日に 2 回、 3 回もしくは更に多い回数投与して、 1 日当たりの所望の投与量レベルを提供することができる。

30

#### 【 0 2 0 1 】

一部の実施形態では、共製剤化により、例えば本開示の組成物と活性剤との両方を含む单一の医薬製剤を調製することにより、共投与を達成することができる。他の実施形態では、本開示の組成物と活性剤とを別々に製剤化して対象に共投与することができる。

#### 【 0 2 0 2 】

本開示の組成物および活性剤は任意の適切な重量比で製剤中に存在し得、例えば 1 : 1 0 0 ~ 1 0 0 : 1 ( 重量 / 重量 ) または 1 : 5 0 ~ 5 0 : 1 または 1 : 2 5 ~ 2 5 : 1 または 1 : 1 0 ~ 1 0 : 1 または 1 : 5 ~ 5 : 1 ( 重量 / 重量 ) で製剤中に存在し得る。本開示の組成物および他の活性剤は任意の適切な重量比で存在し得、例えば 1 : 1 0 0 ( 重量 / 重量 ) 、 1 : 7 5 、 1 : 5 0 、 1 : 2 5 、 1 : 1 0 、 1 : 5 、 1 : 4 、 1 : 3 、 1 : 2 、 1 : 1 、 2 : 1 、 3 : 1 、 4 : 1 、 5 : 1 、 1 0 : 1 、 2 5 : 1 、 5 0 : 1 、 7 5 : 1 または 1 0 0 : 1 ( 重量 / 重量 ) で存在し得る。本開示の組成物および活性剤の他の投与量および投与量比は、本明細書で説明されている製剤および方法で適している。

40

#### 【 0 2 0 3 】

本官能化ペイロード、本治療用担体組成物および本方法を、任意の標的疾患の処置、予防および/または診断に使用することができる。このアプローチの適応症として、癌、血液癌および固形癌の両方、感染症、創傷治癒、血管再生、心筋梗塞、不整脈、血管閉塞（抗凝固薬による血栓）、抗増殖薬、副腎皮質ステロイドおよび誘導体ならびに/または N

50

S A I D S による炎症、インプラント、ペースト、ワックス、ポリメチルメタクリレート (P M M A) 構築物および他のコーティングによる自己免疫障害、移植、黄斑変性症、関節リウマチ、変形性関節症、人工関節周囲感染症が挙げられる。特定の実施形態では、本官能化ペイロード、本治療用担体組成物および本方法を、軟部組織肉腫：横紋筋肉腫、線維肉腫、ユーリング肉腫および全ての異なるサブタイプの軟部組織肉腫ならびに骨肉腫の処置、予防および／または診断に使用することができる。本組成物は、色素性絨毛結節性滑膜炎 (p i g m e n t e d v i l o n o d u l a r s y n o v i t i s) の処置用および／または診断用であることができる。

#### 【 0 2 0 4 】

特定の実施形態では、本官能化ペイロード、本治療用担体組成物および本方法を、以下が挙げられるがこれらに限定されない固形腫瘍の処置、予防および／または診断に使用し得る：数ある中でも黒色腫（例えば切除不能な転移性黒色腫）、腎癌（例えば腎細胞癌）、前立腺癌（例えば転移性の去勢抵抗性前立腺癌）、卵巣癌（例えば上皮性卵巣癌、例えば転移性の上皮性卵巣癌）、乳癌（例えば三種陰性乳癌）、膠芽腫および肺癌（例えば非小細胞肺癌）、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、肺癌。開示されているアプローチはそれ自体、アジュvant／ネオアジュvantシステムとして十分に役立つ。例えば、本明細書で開示されている粒子を生検中に配置することができ、試験の結果が戻ると、医師は適切なカクテルを身体中の所望の部位に送達することができる。このことにより、特に外科的に切除可能な腫瘍に関して腫瘍のサイズが最小化されるだろう。次いで、手術の最後に、外科医は、術後腔の周りにより多くの粒子を配置し、更なる用量の処置（例えば、開示されているアプローチによる化学療法）で患者を処置して、外科的マージンにおいて欠損し得る任意の癌細胞のリスクを最小化することができる。

10

#### 【 0 2 0 5 】

特定の実施形態では、開示されている方法は、生検時に本明細書で開示されている粒子を配置する能力を提供する。結果が戻ると、医師は、生検部位にケモカイン（癌細胞および／または免疫細胞を誘引する薬剤）ならびにアジュvantを送達して、免疫療法剤と併用される化学療法剤と同様に少ない副作用で免疫系を増強することができる。この併用アプローチは患者にとって有益であるだろう。化学療法剤は固形腫瘍または特定の位置を処置するが、免疫療法の応答の増強は遠隔転移部位に役立つだろう。例えば、特定の実施形態では、開示されている組成物および方法はアントラサイクリン、タキサン、ゲムシタビンおよび他の薬剤を用い、またはこれらと共に使用され、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アベルマブ (M S B 0 0 1 0 7 1 8 C ; P f i z e r としても既知である）および他のチェックポイント阻害剤の効力を増強することができる。

20

#### 【 0 2 0 6 】

##### 7 . キット

本開示の複数の態様は、本明細書で説明されている組成物を有するキットを含む。例えば、キットは、本明細書で説明されている担体組成物を含むことができる。このキットの実施形態はまた、本明細書で説明されている官能化ペイロードも含むことができる。特定の実施形態では、このキットは、組成物（例えば担体組成物および／または官能化ペイロード）と、この組成物（例えば担体組成物および／または官能化ペイロード）を含むように構成されたパッケージとを含むことができる。担体組成物および官能化ペイロードをパッケージ中の別々の容器に入れることができる。1種または複数種の担体組成物をキットで提供することができる。同様に、1種または複数種の官能化ペイロードをキットで提供することができる。パッケージは、滅菌密封パッケージ等の密封パッケージであることができる。「滅菌」は、微生物（例えば真菌、細菌、ウイルス、胞子形態等）が実質的に存在しないことを意味する。一部の場合では、パッケージは任意選択で気密および／または真空シール下で密封されるように構成され得、例えば水蒸気耐性パッケージであり得る。

30

#### 【 0 2 0 7 】

特定の実施形態では、このキットは、本明細書で説明されている放出可能なリンカー用の放出剤として使用され得る試薬を含む。この放出試薬は、本明細書で説明されている放

40

50

出剤（例えば、限定されないが化学的放出剤（例えば酸、塩基、酸化剤、還元剤等）、溶媒および同類のもの）のうちの任意の1つであることができる。このキット中の放出試薬を任意の好都合な形態（例えば、限定されないが気体、溶液、固体、顆粒、粉末、懸濁液および同類のもの）で提供することができる。この放出試薬を、キット中において組成物とは別の容器でパッケージングしてもよい。

#### 【0208】

上記の構成要素に加えて、主題のキットは、主題の方法を実行するための説明書を更に含むことができる。この説明書は様々な形態で主題のキット中に存在し得、説明書のうちの1つまたは複数はキット中に存在し得る。この説明書が存在し得る1つの形態は、キットのパッケージ中に、添付文書中に等で適切な媒体または基材に印刷された情報（例えば、情報が印刷された1枚または複数枚の紙）として存在する。説明書の別の形態は、情報が記録されているまたは格納されているコンピュータ可読媒体（例えばCD、DVD、Blu-Ray、コンピュータ可読メモリ（例えばフラッシュメモリ）等）であるだろう。存在し得る説明書の更に別の形態は、離れたサイトで情報にアクセスするためにインターネットを介して使用され得るウェブサイトアドレスである。本キットには任意の好都合な手段が存在し得る。

10

#### 【実施例】

#### 【0209】

#### 8. 実施例

本開示は以下の非限定的な実施例により説明される複数の態様を有する。以下の実施例は、本発明を製造する方法および使用する方法の完全な開示および説明を当業者に提供するために提示されており、本発明者が発見と見なすものの範囲を限定することが意図されておらず、以下の実験が実施される全てのまたは唯一の実験であることを示すことも意図されていない。使用する数字（例えば量、温度等）に関して正確さを確保するために努力しているが、ある程度の実験誤差および偏差を考慮すべきである。別途示さない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。「平均」は算術平均を意味する。標準的な略語を使用する場合があり、例えばbp、塩基対；kb、キロベース；pl、ピコリットル；sまたはsec、秒；min、分；hまたはhr、時間；aa、アミノ酸；kb、キロベース；bp、塩基対；nt、ヌクレオチド；i.m.、筋肉内（ly）；i.p.、腹腔内（ly）；s.c.、皮下（ly）；および同類のものを使用する場合がある。

20

#### 【0210】

開示されている化合物を合成するのに有用な一般的に既知の化学合成スキームおよび条件を提供する多くの一般的な参考文献が利用可能である（例えばSmith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001；またはVogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照されたい）。

30

#### 【0211】

本明細書で説明されている化合物を、当分野で既知の任意の精製プロトコル（例えばクロマトグラフィー、例えばHPLC、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィー）で精製することができる。任意の適切な固定相（例えば順相および逆相ならびにイオン性樹脂）を使用することができる。特定の実施形態では、開示されている化合物をシリカゲルクロマトグラフィーおよび/またはアルミナクロマトグラフィーで精製する。例えばIntroduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L.R. Snyder and J.J. Kirkland, John Wi

40

50

ley and Sons, 1979; および Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969を参照されたい。

【0212】

主題の化合物の調製プロセスのいずれかの間に、関係している分子のいずれか上の感受性基または反応性基を保護することが必要であるおよび/または望ましい場合がある。このことは、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3(編集者: E. GrossおよびJ. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4<sup>th</sup> edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H. - D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, and/or in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974等の標準的な試験で説明されている従来の保護基により達成され得る。この保護基を、当分野で既知の方法を使用して好都合な後の段階で除去することができる。

【0213】

主題の化合物を、市販の出発物質および/または従来の合成方法により調製された出発物質を使用して様々な異なる合成経路により合成することができる。本明細書で開示されている化合物を合成するために使用され得る合成経路の様々な例を以下のスキームで説明する。

【0214】

実施例 1

MCF7皮下乳癌異種移植片を担持する胸腺欠損マウスでの有効性

畜産

動物を12時間の明/暗サイクルの温度制御室に収容し、ろ過水および照射食品に自由にアクセスさせた。

【0215】

試験デザイン

MCF7細胞を培養液中で増殖させ、等量のマトリゲルで約20匹の雌の胸腺欠損NCR:nu/nuマウスの脇腹に移植した。カリパス測定により腫瘍が100mm<sup>3</sup> + / - 20mm<sup>3</sup>の平均腫瘍容積に達すると、15匹の動物を選択し、それぞれ5匹の動物からなる3つの群に無作為化した。無作為化後、以下の表で説明されている試験デザインに従って適切な処置レジメンを動物に施した。腫瘍増殖を1週間に2回記録し、投与完了後に1~2週間延長した。動物を人道的に安楽死させ、試験完了後(投与が完了してから2週間後)に血液および腫瘍を採取した。

【0216】

【表1】  
表: 試験デザイン

群番号	細胞系統	マウスの数	3日毎の処置 &用量×3(IV)	腫瘍&体重測定
1	MCF7	5	ビヒクル	2x/週
2	MCF7	5	TCO- ドキソルビシン	2x/週
3	MCF7	5	ドキソルビシン	2x/週

10

## 【0217】

## 手順

雌の胸腺欠損N C R : n u / n u マウス約5～7週齢を得て、3～5日にわたり動物施設に順化させた。試験の開始前に、マウスの耳にタグを付け、各マウスの体重を記録した。M C F 7 移植の3日前に、各マウスの肩領域にエストラジオールペレットを移植した。標準的な組織培養技術を使用して、P e n - S t r e p を補充した組織培養培地 + 1 0 % F B S 中でM C F 7 細胞系統を増殖させ、次いで5% C O <sub>2</sub> での37℃インキュベーター中にインキュベートした。注射の日に、M C F 7 細胞をトリプシン処理し、H B S S + 1 % F B S で洗浄し、続いて血清を含まないH B S S で2回洗浄した。この細胞を計数し、H B S S で懸濁させた。0.050 ml 体積中の約5×10<sup>6</sup> 個のM C F 7 細胞を等量のMatrigel (B D B i o s c i e n c e s ) と混合し、各マウスの脇腹領域に皮下注射した。M C F 細胞の移植後、腫瘍が触診可能になった時点で腫瘍増殖を1週間に2回モニタリングした。デジタルカリパスを使用して腫瘍増殖を測定し、以下の式：

$$\text{触診可能な腫瘍の質量 (mm}^3) = d^2 \times D / 2$$

(ここで、d およびD はそれぞれ腫瘍の最短および最長の直径 (mm) である) を使用して触診可能な腫瘍の質量を算出した。

## 【0218】

全ての動物を、一般的な活性レベルおよび罹患の臨床症状および歩行不快感に関して毎日観察した。試験の継続期間を通して1週間に2回(腫瘍測定と一緒に)体重を測定して記録した。腫瘍が100 mm<sup>3</sup> + / - 20 mm<sup>3</sup> の平均容積に達すると、15匹の動物を選択して、各群が同様の平均腫瘍容積を有するようにそれぞれ5匹の動物からなる3つの群に分配した。無作為化後、動物を以下に従って処置した：

群1：生理食塩水 (Q 3日、3回の用量、静脈内経路)

群2：TCO-ドキソルビシン (5 mg / kg × Q 3日 × 3回の用量、静脈内経路)

群3：ドキソルビシン (5 mg / kg × Q 3日 × 3回の用量、静脈内経路)

注記：全身治療の開始前に腫瘍部位にヒドロゲルを接種した。

## 【0219】

## ヒドロゲル

このヒドロゲルを、テトラジン生体直交型官能基を含むように修飾した。

## 【0220】

ヒドロゲル注射セットを、光なしで4℃にて保存した。投与前に腫瘍容積を測定した。

## 【0221】

ドキソルビシン処置またはTCO-ドキソルビシン処置のいずれかの1時間前に、以下の手順でヒドロゲルを完全に混合した。

1. ヒドロゲルを充填したシリンジを三方活栓から取り外した。

2. 気泡を最小限に抑えるために、シリンジ縁の空間にヒドロゲルを押し込んだ。

3. このシリンジを三方活栓に再び接続し、ダイヤルを回して2つのシリンジポートを開いた。

20

30

40

50

4. 三方活栓を介してヒドロゲルを他のシリンジに30回往復させて、2つの物質を混合した。

5. ヒドロゲルを、以前は白色水性材料を含むシリンジに押し込んだ。

6. ヒドロゲルを形式的に含むシリンジを三方活栓から取り外し、全ての物質を他のシリンジに吸引した。

7. ヒドロゲルの体積を23ゲージ針に充填し、再びキャップした。

【0222】

キャップした針付きのシリンジを秤量して風袋を引いた。ヒドロゲル100μLを腫瘍に隣接して皮下注射した。注射後に針を再びキャップしてシリンジを秤量し、注射したヒドロゲルの重量を決定した。残存するヒドロゲルを光なしで4にて保存して再適用を可能にした。

10

【0223】

ドキソルビシンおよびTCO-ドキソルビシン

TCO-ドキソルビシンは、trans-シクロオクテン生体直交型官能基で修飾されたドキソルビシンであった。

【0224】

ドキソルビシンおよびTCO-ドキソルビシンを-80で保存した。使用日に、粉末形態のドキソルビシンおよびTCO-ドキソルビシンを滅菌水で2mg/mLの濃度にて再構成した。これらの溶液を、必要とされる投与量計算に従って0.9%生理食塩水で更に希釈した。ドキソルビシンおよび試験化合物を、尾静脈を介して100μL体積中の5mg/kgで投与した。

20

【0225】

投与後に更に1週間または2週間にわたり動物を観察し、腫瘍の測定および体重を記録した。試験の終了時に、動物を人道的に安樂死させた。腫瘍を解剖し、測定し、そして秤量した。腫瘍の半分を凍結させて-80で保存し、残り半分を10%NBFで固定した。

【0226】

相対的腫瘍サイズ変化（無作為化日との比較；最初の化学療法の前日）のグラフを図4で示す。

【0227】

30

図5は体重分析のグラフを示し、処置群当たりの平均体重が移植後の日数に対してプロットされている。

【0228】

実施例2

軟部組織肉腫（STS）の処置

軟部組織肉腫（STS）の処置における多くの細胞毒性剤の効力は、それらの乏しい送達および全身性の副作用により制限される。軟部組織肉腫は顕著な不均一性を有し、そのため身体または腫瘍に対して外因性の因子に焦点を当てたアプローチは局所制御にとって理想的であるだろう。局所的に配置された生体材料の空間的制御と全身性プロドラッグの適応性とを組み合わせるシステムを評価した。in vivo化学を使用して、ドキソルビシンプロドラッグ用量を濃縮することおよび活性化することが可能な注射可能ヒドロゲル（HMT）を開発した。このアプローチを、マウス異種移植モデルでの軟部組織肉腫の処置に関して試験した。腫瘍部位の近くでHMTを移植した後、マウスを、臨床ケアの標準であるドキソルビシンの最大耐量と比較して骨髄抑制または悪液質を伴うことなく有意に大きい腫瘍増殖阻害をもたらすドキソルビシンプロドラッグの1日用量で10日にわたり処置した。この戦略は、手術前の腫瘍量を最小限に抑えて切除後に清潔な外科的マージンを最大限に利用するためのネオアジュvantアプローチとみなすべきである。観察した低い全身毒性はまた、第一選択処置に失敗し、切除不能な腫瘍を有するまたは軟部組織肉腫に伴う対処療法的ニーズを有する虚弱な患者にとって、このアプローチをアジュvant療法として魅力的にもする。

40

50

## 【0229】

## 材料および方法

化学および材料合成。化学前駆体およびHMT合成に関する詳細なプロトコルについては、S1材料および方法を参照されたい。

## 【0230】

ドキソルビシンをLC Laboratories (Woburn, MA)、カタログ番号D-4000から購入した。全ての他の化学物質をKrackeler Scientificから購入し、更に精製することなく使用した。クロマトグラフィー精製を、SiliaSphere (商標) 球状シリカゲル 5  $\mu$ m、60 シリカゲル (Silicyclic) を使用して行なった。薄層クロマトグラフィー (TLC) を、Silicyclicから購入したSiliaPlate (商標) シリカゲル TLCプレート (250  $\mu$ m厚) で実施した。分取TLCをSiliaPlate (商標) シリカゲル TLCプレート (1000  $\mu$ m厚) で実施した。分析HPLCを、Phenomenex Kinetex 2.6  $\mu$ m XB-C18 100 A分析カラム (50  $\times$  2.1 mm) を使用して実施した。速度実験では、Fisher Scientific (カタログ番号07-200-385) から購入したCOSTAR (登録商標) Spin-Xスピンカラム (0.22  $\mu$ mの酢酸セルロース) を使用した。 $^1$ Hおよび $^{13}$ C NMR分光法を、400 ( $^1$ H)、100 ( $^{13}$ C) MHzにてBruker NMRで実施した。全ての $^{13}$ C NMRスペクトルがプロトンデカップリングされていた。蛍光顕微鏡検査実験を、Zeiss LSM 710 Pascalレーザー共焦点顕微鏡 (Carl Zeiss Microscopy, Thornwood, NY, USA) を使用して実行した。画像の取得および分析を、Zeiss ZEN 2012 Confocal Microscopy Software (Release 2.02) を使用して実施した。MTT試薬をSigma-Aldrich、カタログ番号M5655から購入した。

## 【0231】

細胞培養。HT1080細胞をATCC (カタログ番号CCL-121) から購入し、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中において37にて、100U/mlのペニシリンおよび100  $\mu$ g/mlのストレプトマイシン (Life Tech Corp., Grand Island, NY) を補充した、5%ウシ胎仔血清 (FBS; HyClone, Logan Utah) を含むダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM; Meditech, Inc. Corning, Manassas, VA) 中で増殖させた。

## 【0232】

テトラジンで修飾されたアルギン酸ヒドロゲルの合成。UP MVGアルギン酸塩の各グラムを、Royzen, M. ; Mejia Oneto, J. M. PCT/US2015/020718、国際公開第2015139025A1号パンフレット (この内容はその全体が参照により本明細書に組み込まれる) で既に説明されている標準的なカルボジイミド化学条件下で、(4-(6-メチル-1,2,4,5-テトラジン-3-イル)フェニル)メタンアミン (Tz-Me-アミン) 176  $\mu$ モルと組み合わせた。このアルギン酸塩生成物を、塩濃度が減少する脱イオン水に対する4日にわたる透析により精製し、凍結させ、乾燥するまで5~10日にわたり凍結乾燥した。ddH<sub>2</sub>Oを添加することにより、2.5%アルギン酸塩溶液を得た。アルギン酸塩の共有結合的修飾を、 $^1$ H-NMRおよびIR試験により確認した (図25および図26を参照されたい)。コントロールアルギン酸ゲルの構築のために、テトラジンを添加しない同一のプロトコルを使用した。

## 【0233】

ドキソルビシンプロドラッグの合成。Versteegen, R. M. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 14112-14116で説明されているように、ドキソルビシンをtrans-シクロオクテンと共に役させた。 $^1$ H NMR (CDCl<sub>3</sub>) および高分解能質量分析のスペクトルは、公表されているデータと一致した (図27および図28)。

## 【0234】

細胞毒性アッセイ。比色定量 3 - ( 4 , 5 - ジメチルトリアゾール - 2 - イル ) - 2 , 5 - ジフェニルテトラゾリウムプロミド ( MTT ) アッセイを使用して、ドキソルビシンおよびドキソルビシンプロドラッグの細胞毒性を評価した。1日目：96 ウエルフォーマットを使用し、D M E M 1 0 0  $\mu$  L 中に約 1 0 0 個の細胞 / ウェルで播種して 2 4 時間にわたりインキュベートした。2日目：D M E M を除去し、細胞を 4 8 時間にわたり D M E M 1 0 0  $\mu$  L 中の可変濃度のドキソルビシンおよびドキソルビシンプロドラッグで処置した。4日目：培地を新鮮な D M E M 1 0 0  $\mu$  L と置き換え、細胞を 4 8 時間にわたりインキュベートした。6日目：D M E M を除去し、細胞を、37  $^{\circ}$  で 4 時間にわたりウエル当たり M T T 溶液 1 0 0  $\mu$  L ( D M E M 中に 0 . 6 mg / mL ) と共にインキュベートした。次いで、M T T 溶液を、ウェル当たり 4 % アンモニア水を含む D M S O 1 0 0  $\mu$  L と置き換えて、紫色のホルマザン結晶を溶解させた。30 分後、B i o T e k S y n e r g y H T マルチ検出マイクロプレートリーダーを使用して、550 nm での各ウェルの吸光度を記録した。3重の実験の3つの独立したアレイからの結果を平均化した。

#### 【 0 2 3 5 】

アルギン酸塩からの in vitro での D O X 放出。アルギン酸ヒドロゲルの 2 . 5 重量 / 重量 % 溶液 ( 2 0 0  $\mu$  L ) をスピンカラム内に置き、ドキソルビシンプロドラッグ 3 0  $\mu$  L ( 1 4 nmol ) で処理した。30 分後、6 , 0 0 0 R P M での迅速な遠心分離後に上清を回収し、ヒドロゲルを P B S ( 3 0  $\mu$  L ) に再懸濁させた。4 時間後、2 4 時間後および更に 7 日にわたり 1 日に 1 回、上清を回収し、ヒドロゲルを新鮮な P B S ( 3 0  $\mu$  L ) に再懸濁させた。上清画分を H P L C で分析した。

#### 【 0 2 3 6 】

H T 1 0 8 0 異種移植片増殖の阻害に関するコントロールコホート。マウスを以下の3つの追加のコホートに分けたことを除いて、この論文で説明されているのと全く同一のプロトコルを使用した：( i ) 未修飾アルギン酸ゲルを腫瘍の近くに置き、マウスを、4回の用量にわたり 1 日おきにドキソルビシンプロドラッグ 7  $\mu$  モル / k g で処置した、( i i ) H M T ゲルを腫瘍側の近くに置き、このコホートをビヒクリのみで処置した、( i i i ) 腫瘍移植後、マウスにあらゆる更なる介入を行なわず、疾患の自然な進行をモニタリングした。これらのコホートのいずれの間にも、統計的に有意な差異を検出しなかった( 図 2 0 )。

#### 【 0 2 3 7 】

ドキソルビシンプロドラッグの in vitro での活性化。図 9 B で示す戦略を in vitro で最初に試験した。テトラジン修飾ポリアルギン酸塩 1 6 0  $\mu$  L と C a S O 4 4 0  $\mu$  L とを架橋することによりアルギン酸ヒドロゲルを調製し、スピンカラム内に置いた。このヒドロゲルを、ドキソルビシンプロドラッグ ( 1 4 nmol ) の 3 0  $\mu$  L 水溶液で処理した。30 分後、遠心分離後に上清を回収し、ヒドロゲルを P B S ( 3 0  $\mu$  L ) に再懸濁させた。規定の時間間隔で上清を回収し、H P L C で分析した。

#### 【 0 2 3 8 】

動物試験。動物が関与する全ての試験は、開始前に適切な I n s t i t u t i o n a l A n i m a l C a r e および U s e C o m m i t t e の承認を受けた。有効性試験で使用した全ての動物を、実験前に動物施設で少なくとも 1 週間にわたり順化させた。動物を 1 2 時間の明 / 暗サイクルに曝露し、この試験の間中、餌および水を自由に与えた。

#### 【 0 2 3 9 】

H T 1 0 8 0 異種移植片の増殖の阻害。マトリゲル ( B D B i o s c i e n c e s ) と組み合わせた 2 . 5  $\times$  1 0 <sup>5</sup> 個の H T 1 0 8 0 細胞 ( A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n ) を 1 0 0  $\mu$  L の全体積 ( P B S 5 0  $\mu$  L およびマトリゲル 5 0  $\mu$  L ) まで 5 ~ 7 週齢の N C R : n u / n u の雄のマウス ( C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s ) の脇腹領域に注射することにより、腫瘍を生じさせた。腫瘍接種の 1 8 日後、マウスを、同じ中央腫瘍サイズおよび類似の腫瘍サイズ分布を有する 2 つのコホートに分類した( 図 1 7 B )。この腫瘍部位付近に 2 . 5 重量 / 重量 % の H M T 1 0 0  $\mu$  g を注射した。この静脈内療法は、最大耐量のドキソルビシ

ン（4日毎に14μモル/kgの3回の用量）またはドキソルビシンプロドラッグ（10日にわたり毎日14μモル）のいずれかからなった。この試験の間中、デジタルカリパスで腫瘍面積を1週間に2回測定した。実験の完了前に死亡したまたは安樂死させなければならなかつたマウスは、この分析には含めなかつた。

#### 【0240】

網状赤血球の測定。1つの条件あたり2匹のマウスを、網状赤血球の減少が最低の間に、最後の処置から3日後にイソフルラン麻酔で麻酔した（27）。凝固を防止するためにヘパリンリチウムが入ったシリンジで心穿刺により血液を採取した。D E X X P r o C y t e D x H e m a t o l o g y A n a l y z e r ( I D E X X L a b o r a t o r i e s , I n c . ) を使用して、R B C および網状赤血球濃度を同日に決定した。 10

#### 【0241】

統計分析。別途言及しない限り、データを平均±S E Mとして表す。独立t検定を使用して、群間の連続値の比較を行なつた。全体的な差異を検出した場合には、未調整P値をペアワイズ比較のために報告する。

#### 【0242】

##### 結果

局所的な濃縮および活性化のアプローチ。アルギン酸ヒドロゲルをテトラジン部分で修飾した（H M T、図17A）。<sup>1</sup>H N M R分析（図25）に基づいて、H M Tは、物質1ミリグラム当たりテトラジン約120nモルを含む。t r a n s - シクロオクテン部分による共有結合的な修飾によって、ドキソルビシンをプロドラッグへと共有結合的に修飾した。この修飾により、通常のドキソルビシンと比べてH T 1 0 8 0 に対して57倍低い活性である薬剤が得られた（図19Aおよび図19B）。 20

#### 【0243】

ドキソルビシンプロドラッグのi n v i t r oでの活性化。H M Tおよびドキソルビシンプロドラッグを、室温にて30分にわたりi n v i t r oで混合した際には、高速液体クロマトグラフィーにより確認した場合に、上清中で検出された化合物の>99%が通常のドキソルビシンであった（図17B）。1週間にわたるその後の毎日の測定では、通常のドキソルビシン放出のみを検出した（図17Bおよび図17C）。このことにより、ドキソルビシンプロドラッグがH M Tにより迅速に捕捉されること、および物質から放出された生成物が非修飾ドキソルビシンであることを確認する。 30

#### 【0244】

ドキソルビシンプロドラッグは腫瘍退縮を促進する。H M Tを腫瘍付近に注射する場合のドキソルビシンプロドラッグの抗腫瘍活性を評価するために、ヒト軟部組織肉腫（H T - 1 0 8 0 ）異種移植片を有する胸腺欠損ヌードマウスで有効性試験を実施した。触診可能な軟部組織肉腫腫瘍のサイズが平均195mm<sup>3</sup>（範囲、90~500mm<sup>3</sup>）に達した18日後に、この腫瘍付近にH M Tを注射した。マウスを以下の2つのコホートに分類した：（i）4日毎の14μモル/kgのドキソルビシンの3回の静脈内用量（最大耐量）（27、49）、または（ii）10日にわたるドキソルビシン1kg当たり14μモルの毎日の用量（図18B）。腫瘍容積を13週にわたり1週間に2回測定した（図18A）。腫瘍移植から28日間後（d p i）、対象に更なる治療を行なわなかつた。 40

#### 【0245】

両方の群に関して、中央腫瘍サイズは、最後の処置用量（40d p i）から2週間後に検出不能であった。この時点で、4匹/10匹のマウスはプロドラッグ療法に反応しなかつたが、ドキソルビシン群での1匹/5匹は軽度に反応した。最後の処置用量（60d p i）の30日後、ドキソルビシンコホートの中央腫瘍サイズは2000mm<sup>3</sup>超であったが、プロドラッグで処置した腫瘍の中央腫瘍サイズは検出不能なままであった（P = 0.021）。88d p iでのプロドラッグコホート中の残りマウス（5匹/10匹）の腫瘍床のいずれも、いかなる検出可能な腫瘍も示さず、試験の終了までそのままであったが、ドキソルビシン群中のマウスの全て（5匹/5匹）は2000mm<sup>3</sup>の試験エンドポイントに達した（図18B）。 50

## 【0246】

アルギン酸ポリマーの配置に起因するプロドラッグの非特異的な *in vivo* 活性化または微小環境変化等の問題を排除するために、複数の追加のコントロールを試験した（図20）。未処置のマウスと、（i）テトラジンで修飾したアルギン酸塩の局所注射および生理食塩水の *i.v.* 投与により処置したマウスまたは（ii）非修飾アルギン酸塩の局所注射および *i.v.* ドキソルビシンプロドラッグ投与により処置したマウスとの間には、腫瘍容積の差異を観測しなかった。このことにより、臨床的に意味のある量でゲルが存在することなくプロドラッグが通常のドキソルビシンに自発的に変化しないことを確認する。

## 【0247】

ドキソルビシンプロドラッグは、組織毒性の明白な証拠をもたらさない。骨髄抑制はドキソルビシンの用量制限毒性である。この副作用の標準的な尺度は、容易に定量化される赤血球の短命の前駆体に基づく網状赤血球数である。ドキソルビシン療法の最大の免疫抑制は、治療の終了から3日後に起こる。ドキソルビシンプロドラッグで処置したコホートは、生理食塩水処置マウスと同様の網状赤血球数を示した。予想したように、ドキソルビシン処置コホートは網状赤血球の劇的な減少を示した（ $P = 0.007$ ）。更に、ドキソルビシンプロドラッグで処置したマウスは、体重減少または毛皮の質感の変化等の毒性のあらゆる明白な兆候を示さなかつたが、通常のドキソルビシンコホートは体重の約20%を喪失した。図18A～18Dを参照されたい。

## 【0248】

## 考察

ここで、本発明者らは、局所HMTにより、全身毒性を制限するTCO部分で修飾されたプロドラッグの有効性が増加することを示す。細胞毒性剤の局所的な濃縮および活性化により、骨髄抑制の欠如および体重増加により測定した場合に、既存のケアの臨床基準と比較して良好な腫瘍反応および忍容性が得られた。

## 【0249】

本発明者らの併用アプローチは、外因性局所活性化の利益を利用することにより、全身毒性を最小限に抑えることにより、ならびに局所（local）および局所（regional）の治療効果を最適化することにより、ドキソルビシンの有効性を増加させる。最も有効な細胞毒性剤の所望の領域への送達の改善により、切除可能な腫瘍を有する患者の数を増加させることができ、ならびにクリーンマージンを有する切除腫瘍の数を増加させることができ、患者の転帰が改善される。遠隔微小転移に関して、アプローチの全身毒性の低レベルは、全身性ドキソルビシンの併用を排除しないだろう。

## 【0250】

臨床有効性に関する動物異種移植モデルの価値および限界は十分に実証されている（52～56）。本発明者らは、（i）新規のSTS療法を評価するために一般に使用される攻撃的細胞系統を使用し（27、49、50）、（ii）細胞を、関連する解剖学的位置に移植し、（iii）代表的な進行期で処置を開始させ（54）、最後に（iv）STSに対する最良の臨床効果を有する細胞毒性剤のプロドラッグを使用することにより（3、57）、本発明者らの研究の限界を最小限に抑えようと試み、臨床的な薬物用量反応を示した（14）。最も重要なことに、本発明者らのアプローチは、酵素活性、pH、酸素レベル、または動物もしくは腫瘍の他の内因性因子に本質的に依存せず、むしろ有効な循環系および身体に外因性の薬剤の配置に依存する。

## 【0251】

本発明者らは、非反応者と使用が100%の反応率を達成するのを妨げる変数とを評価するために更なる研究を必要とする。最適な投与スケジュールが解明される必要がある可能性がある。観測された低レベルの毒性を与えると、より高い用量によるより短いコースまたはより少ない用量によるより長いコースが、近年文献で示唆されているように更に効果的であり得る（58～60）。このアプローチでプロドラッグの用量制限毒性ならびにHMTおよび天然の腫瘍微小環境の効果を確立するために、より多くの研究も必要である

10

20

30

40

50

。

## 【0252】

化学療法の特異性および放射線療法の精度は、過去40年で大きな改善を見せている。明らかな成功にもかかわらず、軟部組織肉腫等の多くの癌は、組み合わせて使用された場合のより高い毒性のコストで、この処置法に対する部分的な反応を達成するのみである(61、62)。全身性の最大耐量化学療法(9、58~60)、放射線療法(61~64)およびそれらの組み合わせの限界が明らかになるにつれて、罹患率を最小限に抑え且つ軟部組織肉腫患者の転帰を最適化する新規の処置法の必要性が高まっている。

## 【0253】

事前に注射されたHMTによる生体直交型化学により濃縮され且つ活性化された修飾治療薬の潜在的な適用は、軟部組織肉腫およびドキソルビシンをはるかに超えている。応答が制限された癌において、このアプローチは、他の細胞毒性、免疫調節薬および放射線増感エンティティ(radiosensitizing entity)等の多くの他の治療薬に適用され得た。毒性の低下により、細胞毒性剤に関する患者コンプライアンスを改善し得る、あまりにも病弱で治療を受けることができない人々への治療を可能にし得る、または新規のプロドラッグレジメンを、容量制限毒性に起因して以前は不可能であったものと組み合わせて評価することを可能にし得る。このアプローチは、挑戦している新生物の結果を改善する途方もない可能性を有する。

## 【0254】

実施例3

## 治療薬の局所的な濃縮および活性化による全身療法の増強

本明細書で開示されているのは、マウスにおける軟部組織肉腫モデルでのTCO-ドキソルビシンの非確率的効果である。図6~9から認識することができるよう、TCO-ドキソルビシンはドキソルビシンの最大耐量と比べて有効であり、体重減少なしにより、評価される場合に副作用はより少ない。更に、開示されている研究は、Tz-ゲルの非存在下でのTCO-ドキソルビシンは腫瘍増殖に対する長期効果を有しないことを示唆し、このことは、TCO-ドキソルビシン構築物は、この構築物の完全性を身体内で維持し、通常のドキソルビシンを放出しないことを示唆する。局所的なTCO-ドキソルビシンの濃縮および活性化の非効率的効果により、腫瘍の阻害および潜在的な退縮がもたらされると仮定すると、これは、既存の免疫療法アプローチと組み合わせるのに理想的な療法である。

## 【0255】

EmmenおよびMiddletonにより文書で実証されているように、免疫チェックポイントアントагонистは、プライミングプロセス中にT細胞活性化を減少させる陰性シグナルに作用する、または腫瘍部位でエフェクターT細胞活性を阻害する。「腫瘍は、免疫監視を回避するために且つこの腫瘍の増殖および悪化を促進するために、この腫瘍の免疫調節経路を利用する。アントагонистモノクローナ抗体による免疫チェックポイントのブロックにより、免疫監視の回復およびT細胞機能の開放が「行なわれる」。イピリムマブ(Yervoy; Bristol-Myers Squibb)は、CTLA-4シグナル伝達をブロックし且つ進行性の黒色腫に関してFDAに承認されているヒト化IgG1モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブ(Keytruda; Merck)およびニボルマブ(Opdivo; Bristol-Myers Squibb)は、転移性黒色腫に関してFDAに承認されているヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、ニボルマブは、扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)に関して2015年3月にFDAに承認された。PD-1経路を標的とする薬剤はまた、免疫学的に不活性であると伝統的に考えられているいくつか(尿路膀胱癌および三種陰性乳癌)を含む様々な他の癌タイプで臨床活性も有する。」

## 【0256】

Emmenの論文で言及されているアントラサイクリン、タキサン、ゲムシタビンおよび他の薬剤による、開示されているシステムは、上述したイピリムナブ(ipilimum

10

20

30

40

50

u n a b ) 、ニボルマブ、ペンプロリズマブ、アベルマブ ( a v e l u m a b ) ( M S B 0 0 1 0 7 1 8 C としても既知である ; P f i z e r ) および他のチェックポイント阻害剤の有効性を増強するだろう。

【 0 2 5 7 】

更に、開示されている組成物および方法は、生検時に粒子を配置する能力を提供する。結果が戻ると、医師は、本発明者らのシステムを介して生検部位にケモカイン（癌細胞および / または免疫細胞を誘引する薬剤）ならびにアジュバントを送達して、免疫療法剤と併用される言及した化学療法剤と同様に少ない副作用で免疫系を増強することができる。この併用アプローチは患者にとって有益であるだろう。化学療法剤は固形腫瘍または特定の位置を処置するが、免疫療法の応答の増強は遠隔転移部位に役立つだろう。

10

【 0 2 5 8 】

本発明者らのアプローチの別の潜在的な用途は、あらゆるタイプの固形腫瘍に対するものである。特に、本発明者らのアプローチはそれ自体、アジュバント / ネオアジュバントシステムとして十分に役立つ。粒子を生検中に配置することができ、試験の結果が戻ると、医師は適切なカクテルを身体中の所望の部位に送達することができる。このことにより、特に外科的に切除可能な腫瘍に関して腫瘍のサイズが最小化されるだろう。次いで、手術の最後に、外科医は、術後腔の周りにより多くの粒子を配置し、更なる用量の処置（例えば、S h a s q i アプローチによる化学療法）で患者を処置して、外科的マージンにおいて欠損し得る任意の癌細胞のリスクを最小化することができる。

【 0 2 5 9 】

20

固形腫瘍の例として、数ある中でも以下が挙げられるがこれらに限定されない：黒色腫（例えば切除不能な転移性黒色腫）、腎癌（例えば腎細胞癌）、前立腺癌（例えば転移性の去勢抵抗性前立腺癌）、卵巣癌（例えば上皮性卵巣癌、例えば転移性の上皮性卵巣癌）、乳癌（例えば三種陰性乳癌）、膠芽腫および肺癌（例えば非小細胞肺癌）、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、臍癌。

【 0 2 6 0 】

20

実施例 4

放射性核種の送達

開示されているのは、移植後に全身性分子ペイロードを生体材料に濃縮するために生体直交化学を使用する生分解性で細胞適合性の移植可能な生体材料である。この技術は、分子的に標的とすることが伝統的に困難である腫瘍の予備標的化に放射性核種を送達するのに理想的であるだろう。

30

【 0 2 6 1 】

この場合、生検中に（ネオアジュバント）または切除後に（アジュバント）、生体材料を身体の所望位置で注射するまたは移植することができる（「局所注射」）。次いで、生体直交反応パートナーにキレートされた放射性核種を、必要とされるたびに血流に注射する（「全身曝露」）。修飾放射性核種は身体全体に広がっているはずであるが、ゲルの付近に来ると、この放射性核種およびゲルは互いに迅速に共有結合的に付着し（「捕捉」）、所望位置で放射性核種が濃縮される。この放射性核種は、移植された生体材料に不可逆的に付着したままであり、腫瘍を破壊する。この技術は、全身性放射性核種を分子標的型薬剤に効率的に変化させ、但し、医師は、ゲルを配置することにより処置がどこに行くかを指示する（図 9 C ）。

40

【 0 2 6 2 】

予備試験では、より多くの放射性核種が腎臓よりも標的領域で保持され得ることが示されており、このことは、小分子療法に関連する腎毒性のより低い割合を示唆する。このことは、イットリウム - 90 の一般的な造影代用であるインジウム - 111 が使用されたことから特に説得力がある。この非侵襲性アプローチはまた、近接照射療法または体外照射療法で見られる術後創傷合併症も制限するだろう。

【 0 2 6 3 】

開示されている技術は、単独でまたは他の標的化アプローチと共に与えられ得るものと

50

比べて高い放射線量の放射性核種を送達することが期待される。これは薬物の治療指數を増加させると期待され、結果として副作用の減少および生存率の上昇の両方がもたらされる。更に、手術または生検の部位でゲルを注射するまたは移植することにより、薬物が、小線源治療および体外照射療法による大きな問題である創傷破壊を防止する真皮から離れて放射線量が維持され得る腫瘍の周囲に蓄積することが可能である。

#### 【0264】

##### 実施例 5

###### 抗生物質の送達

感染は初期の感染部位または侵入点を有する場合があり、多くの場合、細菌がこの侵入点から潜在的に敗血症へと至る他の領域へと広がり、この敗血症は広範な感染である。全 10 身性粒子は循環系を介して送達され、初期の感染部位を超えた領域に達する。標的化剤（例えば、モノクローナル抗体、または病原体の表面上の特定の標的への親和性結合）を使用して、本明細書で説明されている担体組成物を細菌の表面へと選択的に送達する。細菌に局在化されるとすぐに、この担体組成物を使用し、治療薬および/または診断薬を、生体直交型 TCO - TZ 結合を使用して何日にもわたり送達する。10日を超えて治療が必要とされる場合には、TZ 官能化ペイロードは、例えばアジド - アルキン化学を使用して生体直交型結合剤を介して再チャージされる。アジド - アルキン生体直交型結合剤を使用して、複数の反応性 TZ 結合剤を含む粒子を数ヶ月にわたり送達する。

#### 【0265】

##### 実施例 6

###### 原発腫瘍部位への化学療法剤の送達

腫瘍増殖は概して、対象の身体中の特定位置で始まる。例えば生検中に、in situ で残るまたは担体組成部を腫瘍細胞に付着させる標的化剤を有する担体組成物（例えば粒子）を主な腫瘍部位に直接注射する。この担体組成物はまた、診断を容易にするために、放射性部分または光学造影部分等の診断薬も含むことができる。担体組成物に付着した TZ 官能化ペイロードを使用して、TCO で修飾された治療薬を腫瘍部位に送達する。TCO 剤および TZ 剤が互いに反応して、腫瘍の標的領域に治療薬が送達される。10日を超えて治療が必要である場合には、TZ 活性剤は、例えばアジド - アルキン化学を使用して生体直交型結合剤を介して再チャージされる。アジド - アルキン生体直交型結合剤を使用して、複数の TZ 結合剤を含む粒子を数ヶ月にわたり送達する。

#### 【0266】

##### 実施例 7

###### 転移部位への化学療法剤の送達

一部の対象では、腫瘍増殖は局所で始まり、次いで身体の他の器官または領域へと広がる（転移）。癌細胞の表面上のマーカー（例えばタンパク質、ペプチド）を標的とする担体組成物（例えば粒子）を対象に全身投与する。この粒子は、この粒子を癌細胞に付着させる標的化剤を有し、そのため、この粒子は転移部位に局在化され、この粒子は対象の循環系から除去される。この粒子はまた、診断を容易にするために放射性部分または光学造影部分等の診断薬も含むことができる。この粒子に付着した TZ 官能化ペイロードを使用して、TCO に付着した治療薬を癌細胞に送達する。TCO 剤および TZ 剤が互いに反応して転移領域に治療薬が送達される。10日を超えて治療が必要である場合には、TZ 活性剤は、例えばアジド - アルキン化学を使用して生体直交型結合剤を介して再チャージされる。アジド - アルキン生体直交型結合剤を使用して、複数の TZ 結合剤を含む粒子を数ヶ月にわたり送達する。

#### 【0267】

##### 実施例 8

###### TCO - ゲムシタビン

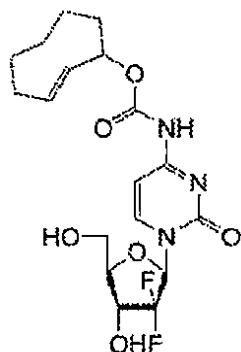
10

20

30

40

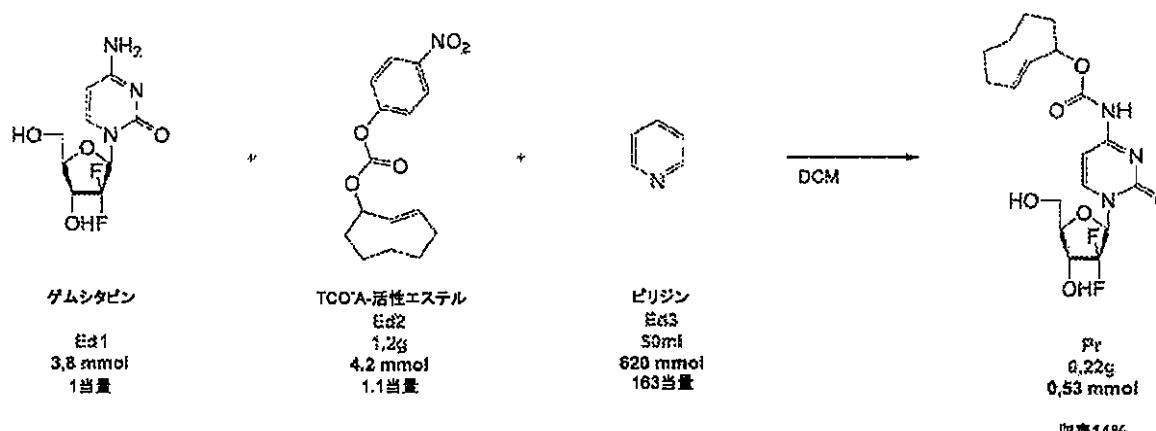
## 【化45】



10

(E)-シクロオクタ-2-エンゲムシタビンの官能化ペイロードを、以下で説明する  
ように調製した。

## 【化46】



20

## 【0268】

ゲムシタビン 1 g (3.8 mmol、1当量) およびアキシャルな TCO 活性エス (axial TCO active ester) (1.2 グラム、4.2 mmol、1.1当量) を、ピリジン (50 mL、620 mmol、163当量) およびモレキュラーシーブ乾燥ジクロロメタンの混合物に溶解させた。この反応混合物を、窒素のブランケット下で 3 日にわたり室温で攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固した。固体の黄色がかった残留物を溶出液 (70 メタノール、30% 水) に再溶解させ、R P - H P L C で精製した。結果は生成物 0.22 g (0.53 mmol、14% 収率) であった。この生成物を 99% の純度 (H P L C、N M R) で得て、<sup>1</sup> H - N M R、200 M H z (C D<sub>3</sub> O D)、<sup>13</sup> C - N M R、200 M H z (C D<sub>3</sub> O D) およびエレクトロスプレーイオン化質量分析 (E S I - M S) で確認した。図 11 ~ 13 を参照されたい。

30

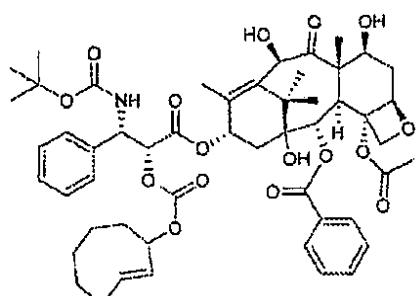
## 【0269】

## 実施例 9

## TCO - ドセタキセル

40

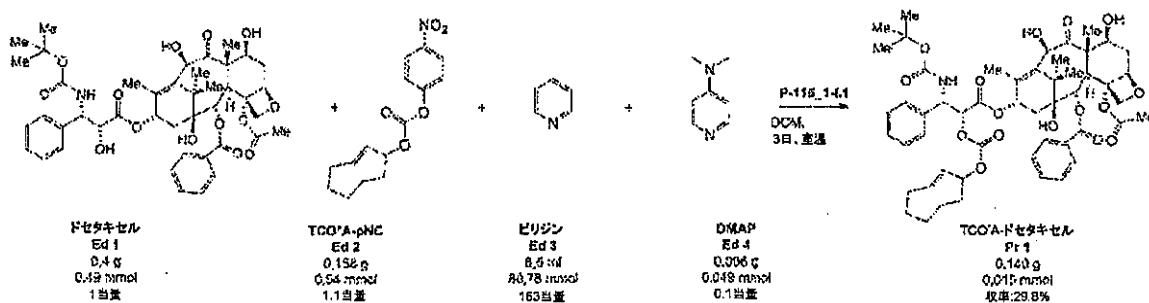
## 【化47】



TCO - ドセタキセルの官能化ペイロードを、以下で説明するように調製した。

50

## 【化48】



## 【0270】

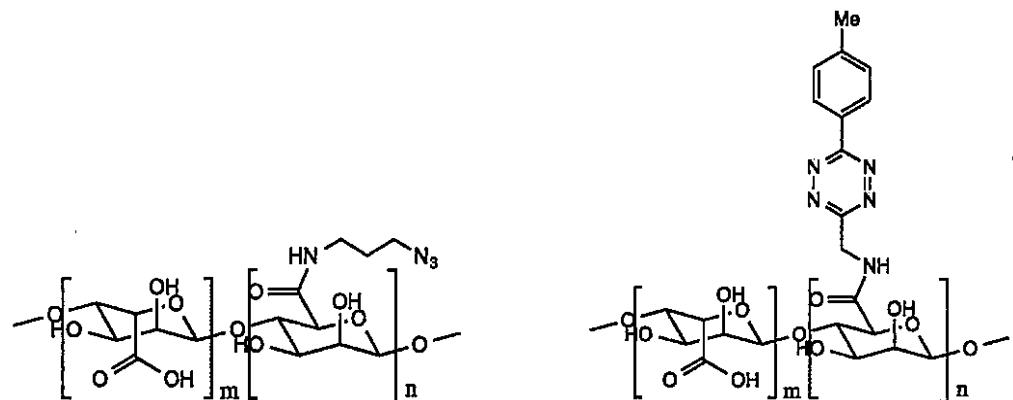
ドセタキセル (Ed 1、0.4グラム) を室温でピリジン (Ed 3、6.5mL) に溶解させた。得られた溶液を0 (氷/水浴) まで冷却した。活性化TCO (Ed 2、0.158グラム) のモレキュラーシーブ乾燥ジクロロメタン5mL溶液を2分以内に滴下し、続いて4-ジメチルアミノピリジン (Ed 4、0.006グラム) を一度に添加した。黄色溶液を室温まで温め、3日にわたり搅拌した。この反応混合物を減圧下で一定重量まで濃縮し、暗黄色のオイル状残留物0.58グラムを得た。このオイル状残留物 (0.58グラム) を溶出液20mLに溶解させ、分取HPLC (溶出液: 80%メタノール、20%水、均一濃度、55mL/分；カラム: YMC Triart C180-S、RP 250×50nm) にワンショットで注入した。白色固体を、99の純度 (HPLC、NMR) で29.8%収率にて得て、<sup>1</sup>H-NMR、200MHz (CD<sub>3</sub>OD) 、<sup>13</sup>C-NMR、200MHz (CD<sub>3</sub>OD) およびエレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI-MS) で確認した。図14～16を参照されたい。

## 【0271】

## 実施例10

## 担体組成物

## 【化49】



MES緩衝液 (0.1M MES、0.3M NaCl、pH = 6.5) 10mLにUPMGアルギン酸塩0.1グラムを添加し、溶解するまで搅拌した (4時間)。これに、N-ヒドロキシスクシンアミド (23.2mg、0.107mmol)、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (41.2mg、0.215mmol)、(4-(6-メチル-1,2,4,5-テトラジン-3-イル)フェニル)メタンアミンヒドロクロリド (13.4mg、0.056mmol) およびアジド-プロピルアミン (1.0mg、0.010mmol) を添加した。この反応混合物を光の非存在下で20時間にわたり搅拌し、その後、ヒドロキシルアミン (132.4mg、1.905mmol) でクエンチした。アルギン酸塩生成物を4日にわたり、減少する塩濃度 (NaCl、0.13M～0.0M) を含む脱イオン水で光の非存在下にて精製した。このアルギン酸塩をろ過し (0.22μm)、5日にわたり凍結乾燥した。

## 【0272】

## 実施例11

10

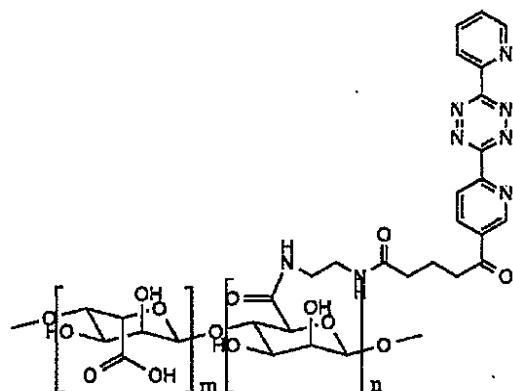
20

30

40

50

## 担体組成物 【化 5 0】



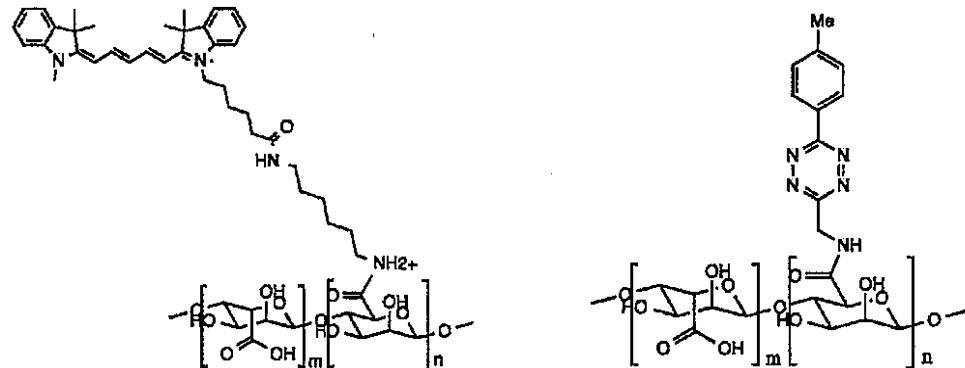
MES緩衝液(0.1M MES、0.3M NaCl、pH=6.5)10mLにUMP MVGアルギン酸塩0.1グラムを添加し、溶解するまで攪拌した(4時間)。これに、N-ヒドロキシスクシンアミド(46.4mg、0.214mmol)、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(82.4mg、0.430mmol)およびビスピリジルテトラジン(Bispiryridil Tetrazine)(69.6mg、0.134mmol)を添加した。この反応混合物を光の非存在下で20時間にわたり攪拌し、その後、ヒドロキシリアルアミン(132mg、1.905mmol)でクエンチした。アルギン酸塩生成物を4日にわたり、減少する塩濃度(NaCl、0.13M~0.0M)を含む脱イオン水で光の非存在下にて精製した。このアルギン酸塩をろ過し(0.22μm)、5日にわたり凍結乾燥した。

【 0 2 7 3 】

## 実施例 1 2

## 担体組成物

【化 5 1】



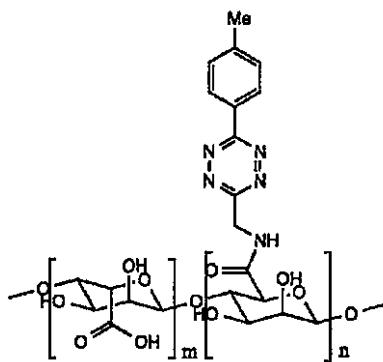
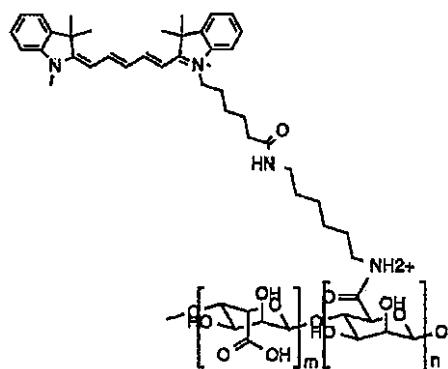
MES 緩衝液 (0.1M MES、0.3M NaCl、pH = 6.5) 10mL に UPMVG アルギン酸塩 0.1 グラムを添加し、溶解するまで攪拌した (4 時間)。これに、N-ヒドロキシスクシンアミド (46.4mg、0.215mmol)、N,N-ジシクロヘキシリカルボジイミド (82.4mg、0.430mmol)、(4-(6-メチル-1,2,4,5-テトラジン-3-イル)フェニル)メタンアミンヒドロクロリド (32.0mg、1.35mmol) およびシアニン 5 アミン (1.0mg、0.002mmol、MES 緩衝液 3mL 中) を添加した。この反応混合物を光の非存在下で 20 時間にわたり攪拌し、その後、ヒドロキシリアミン (132.4mg、1.905mmol) でクエンチした。アルギン酸塩生成物を 4 日にわたり、減少する塩濃度 (NaCl、0.13M ~ 0.0M) を含む脱イオン水で光の非存在下にて精製した。このアルギン酸塩をろ過し (0.22μm)、5 日にわたり凍結乾燥した。

【 0 2 7 4 】

### 実施例 1 3

## 担体組成物

## 【化52】



10

MES緩衝液(0.1M MES、0.3M NaCl、pH=6.5)5mLにMeTz-ゲル0.05グラムを添加し、溶解するまで攪拌した(4時間)。これに、N-ヒドロキシスクシンアミド(4.55mg、0.021mmol)、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(8.04mg、0.043mmol)およびシアニン5アミン(1.0mg、0.0013mmol、MES緩衝液3mL中)を添加した。この反応混合物を光の非存在下で20時間にわたり攪拌し、その後、ヒドロキシリルアミン(5.70mg、0.082mmol)でクエンチした。アルギン酸塩生成物を4日にわたり、減少する塩濃度(NaCl、0.13M~0.0M)を含む脱イオン水で光の非存在下にて精製した。このアルギン酸塩をろ過し(0.22μm)、5日にわたり凍結乾燥した。

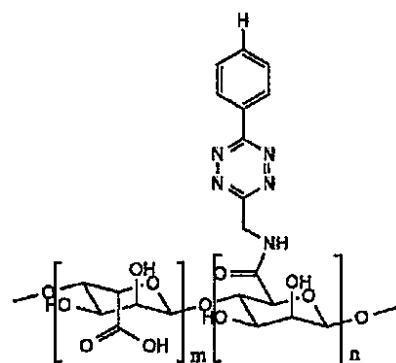
20

## 【0275】

## 実施例14

## 担体組成物

## 【化53】



30

MES緩衝液(0.1M MES、0.3M NaCl、pH=6.5)8.3mLにUP-MVGアルギン酸塩83ミリグラムを添加し、溶解するまで攪拌した(4時間)。これに、N-ヒドロキシスクシンアミド(38.6mg、0.178mmol)、N,N'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(68.5mg、0.356mmol)および(1,2,4,5-テトラジン-3-イル)フェニル)メタンアミンヒドロクロリド(25.0mg、0.112mmol)を添加した。この反応混合物を光の非存在下で20時間にわたり攪拌し、その後、ヒドロキシリルアミン(110.0mg、1.574mmol)でクエンチした。アルギン酸塩生成物を4日にわたり、減少する塩濃度(NaCl、0.13M~0.0M)を含む脱イオン水で光の非存在下にて精製した。このアルギン酸塩をろ過し(0.22μm)、5日にわたり凍結乾燥した。

40

## 【0276】

上述の詳細な説明および添付の実施例は単なる例示であり、添付の特許請求の範囲およびその等価物によってのみ定義される本発明の範囲を限定するものではないことが理解される。

## 【0277】

50

開示されている実施形態に対する様々な変更および改変が当業者に明らかだろう。そのような変更および改変（例えば、限定されないが本発明の化学構造、置換基、誘導体、中間体、合成物、組成物、製剤または使用方法に関するもの）を、本趣旨およびその範囲から逸脱することなく行なうことができる。

本明細書の開示は以下の発明の開示を包含する。

[ 1 ] 担体組成物であって、

担体であり、ヒドロゲル担体または担体粒子を含む担体と、

前記担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤と、

前記担体に付着し且つ前記第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤と  
10  
を含み、

前記担体が前記担体粒子を含む場合には、前記担体組成物が前記担体粒子に付着した標的化剤を更に含む、

担体組成物。

[ 2 ] 前記担体がヒドロゲル担体を含む、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 3 ] 前記担体が担体粒子であり、前記担体組成物が、前記担体粒子に付着した標的化剤を含む、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 4 ] 前記第1の結合剤を前記担体に共有結合的に連結する第1のリンカーを更に含む  
20  
[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 5 ] 前記第2の結合剤を前記担体に共有結合的に連結する第2のリンカーを更に含む  
[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 6 ] 前記第1の生体直交型官能基および前記第2の生体直交型官能基が trans -  
シクロオクテンおよびアジドである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 7 ] 前記第1の生体直交型官能基および前記第2の生体直交型官能基が trans -  
シクロオクテンおよびアルキンである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 8 ] 前記第1の生体直交型官能基および前記第2の生体直交型官能基がテトラジンおよびアジドである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 9 ] 前記第1の生体直交型官能基および前記第2の生体直交型官能基がテトラジンおよびアルキンである、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 10 ] 前記第1の結合剤が第1の官能化ペイロードに共有結合している、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 11 ] 前記第1の官能化ペイロードが、前記第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、前記第1の相補的結合剤を前記第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 12 ] 前記第1のペイロードが治療薬、診断薬または標的化剤を含む、[ 11 ] に記載の担体組成物。

[ 13 ] 前記リンカーが放出可能なリンカーを含む、[ 11 ] に記載の担体組成物。

[ 14 ] 前記第2の結合剤が第2の官能化ペイロードに共有結合している、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 15 ] 前記第2の官能化ペイロードが、前記第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、前記第2の相補的結合剤を前記第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む、[ 14 ] に記載の担体組成物。

[ 16 ] 前記第2のペイロードが治療薬、診断薬または標的化剤を含む、[ 15 ] に記載の担体組成物。

[ 17 ] 前記リンカーが放出可能なリンカーを含む、[ 15 ] に記載の担体組成物。

[ 18 ] 前記担体粒子がナノ粒子またはマイクロ粒子である、[ 1 ] ~ [ 3 ] のいずれかに記載の担体組成物。

[ 19 ] 有効な量のペイロードを対象中の標的位置に送達する方法であって、前記対象に担体組成物を投与することであり、前記担体組成物が、

担体であり、ヒドロゲル担体または担体粒子を含む担体と、

前記担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤と、

前記担体に付着し且つ前記第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤とを含み、

前記担体が前記担体粒子を含む場合には、前記担体組成物が前記担体粒子に付着した標的化剤を更に含む、投与すること、および

10

前記対象に第1の官能化ペイロードを投与することであり、前記第1の官能化ペイロードが、前記第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、前記第1の相補的結合剤を前記第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含み、その結果、前記第1の官能化ペイロードが前記担体組成物に結合する、投与することとを含む方法。

[ 20 ] 前記リンカーが放出可能なリンカーを含み、前記方法が、前記第1のペイロードを放出させ、それにより前記第1のペイロードが前記対象中の前記標的位置に送達されることを更に含む、[ 19 ] に記載の方法。

20

[ 21 ] 前記対象に第2の官能化ペイロードを投与することであって、前記第2の官能化ペイロードが、前記第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、前記第2の相補的結合剤を前記第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含み、その結果、前記第2の官能化ペイロードが前記担体組成物に結合する、投与すること更に含む[ 19 ] に記載の方法。

[ 22 ] 前記リンカーが放出可能なリンカーを含み、前記方法が、前記第2のペイロードを放出させ、それにより前記第2のペイロードが前記対象中の前記標的位置に送達されることを更に含む、[ 21 ] に記載の方法。

[ 23 ] 前記対象に第2の担体組成物を投与することであって、前記第2の担体組成物が、

第2の担体と、

30

前記第2の結合剤に選択的に結合する、前記第2の担体に付着した第2の相補的結合剤と、

前記第2の担体に付着し且つ第3の生体直交型官能基を含む第3の結合剤とを含み、

その結果、前記第2の担体組成物が前記担体組成物に結合する、投与することを更に含む[ 19 ] に記載の方法。

[ 24 ] 前記第1の結合剤が前記第2の結合剤と比べて短い  $i_n - v_i v_o$  半減期を有する、[ 19 ] に記載の方法。

[ 25 ] 前記第1の結合剤が前記第2の結合剤と比べて長い  $i_n - v_i v_o$  半減期を有する、[ 19 ] に記載の方法。

40

[ 26 ] 担体組成物と、

前記担体組成物が入っているパッケージとを含むキットであって、

前記担体組成物が、

担体であり、ヒドロゲル担体または担体粒子を含む担体、

前記担体に付着し且つ第1の相補的結合対のメンバーである第1の生体直交型官能基を含む第1の結合剤、および

前記担体に付着し且つ前記第1の相補的結合対とは異なる第2の相補的結合対のメンバーである第2の生体直交型官能基を含む第2の結合剤を含み、

50

前記担体が前記担体粒子を含む場合には、前記担体組成物が前記担体粒子に付着した標的化剤を更に含む、  
キット。

[ 27 ] 第1の官能化ペイロードを更に含む [ 26 ] に記載のキット。

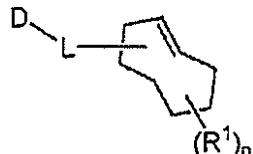
[ 28 ] 前記第1の官能化ペイロードが、前記第1の結合剤に選択的に結合する第1の相補的結合剤と、第1のペイロードと、前記第1の相補的結合剤を前記第1のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む、[ 27 ] に記載のキット。

[ 29 ] 第2の官能化ペイロードを更に含む [ 26 ] に記載のキット。

[ 30 ] 前記第2の官能化ペイロードが、前記第2の結合剤に選択的に結合する第2の相補的結合剤と、第2のペイロードと、前記第2の相補的結合剤を前記第2のペイロードに共有結合的に連結するリンカーとを含む、[ 29 ] に記載のキット。 10

[ 31 ] 以下の式 ( I )

【化 54 - 1】



(I)

の官能化ペイロードであって、

20

式 ( I ) 中、

D はペイロードであり、

L はリンカーであり、

R<sup>1</sup> は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、- OR<sup>1a</sup>、- NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、- SR<sup>1d</sup>、- SO<sub>2</sub>R<sup>1e</sup>、- S(O)R<sup>1f</sup> および - P(O)OR<sup>1g</sup>R<sup>1h</sup>、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup> および R<sup>1h</sup> は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル。 30

n は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 または 13 であり、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは各存在で、0 個、1 個、2 個、3 個、4 個、5 個、6 個、7 個、8 個、9 個または 10 個の置換基で独立して置換されており、前記置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、- COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニルおよびアシル、

官能化ペイロード。

[ 32 ] D が、抗生素、抗真菌剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、心血管治療薬、CNS 剤、抗炎症 / 抗関節炎剤、抗 T B / 抗ハンセン病剤、抗ヒスタミン / 呼吸障害剤、副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制剤または抗潰瘍剤である、[ 31 ] に記載の官能化ペイロード。 50

[33] D が、以下のうちの少なくとも 1 つから選択される：パクリタキセル、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エトポシド、イリノテカン、SN-38、ドセタキセル、ゲムシタビン、ポドフィロトキシン、カルムスチン、イキサベピロン、パツピロン、シクロスボリン A、ラパマイシン、アンホテリシン、バンコマイシン、ダプトマイシン、ドキシサイクリン、セフトリアキソン、トリメトブリム、スルファメトキサゾール、アシクロビル、ナイスタチン、アンホテリシン B、フルシトシン、エムトリシタビン、ゲンタマイシン、コリスチン、L-ドーパ、オセルタミビル、セファレキシン、5-アミノレブリン酸、システイン、セレコキシブおよびニモジピン、[31] または [32] に記載の官能化ペイロード。

[34] D が放射性核種を含む、[31] ~ [33] のいずれかに記載の官能化ペイロード。 10

[35] L が犠牲型リンカーである、[31] ~ [34] のいずれかに記載の官能化ペイロード。

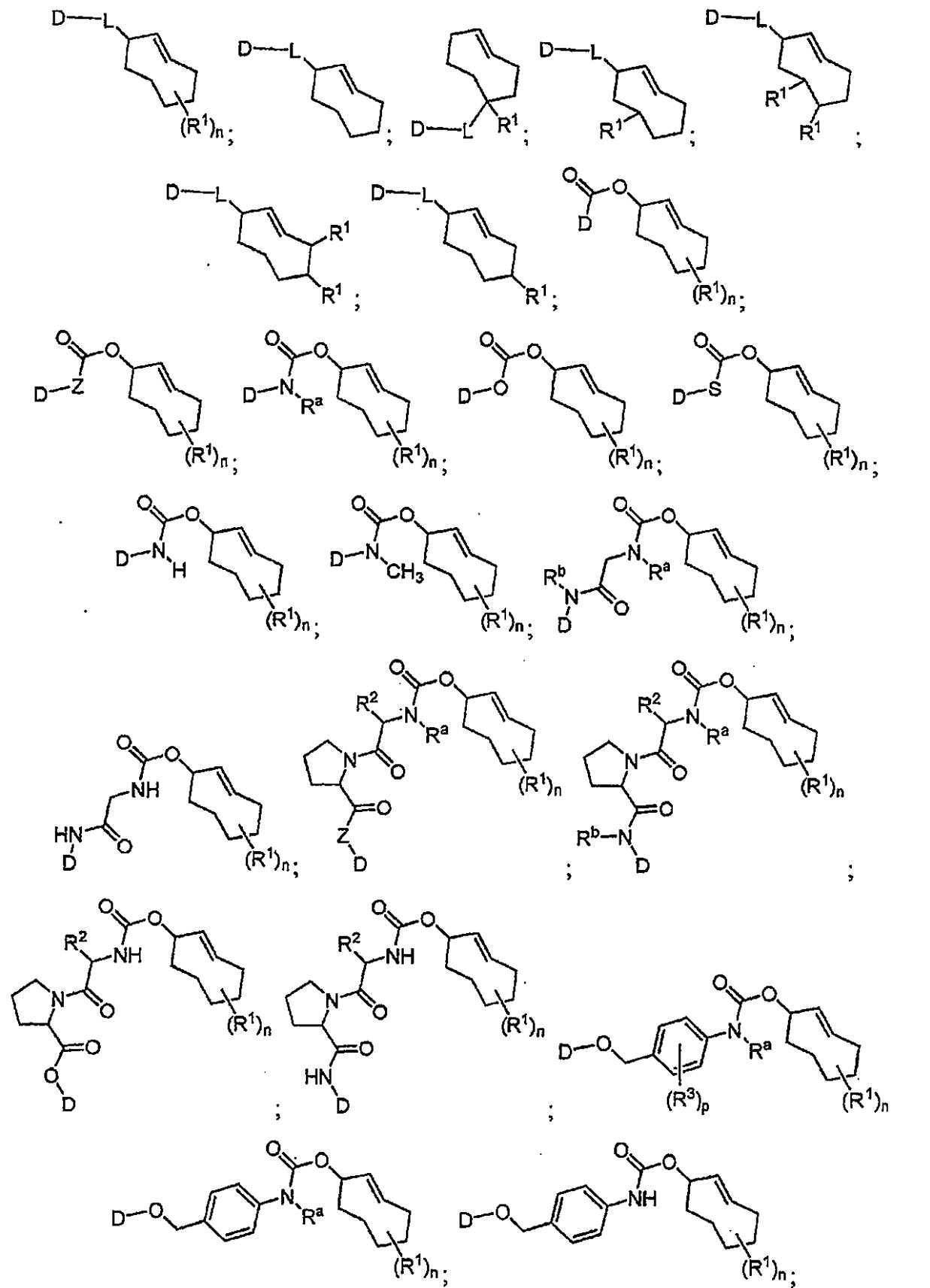
[36] L が pH に同調可能なリンカーである、[31] ~ [34] のいずれかに記載の官能化ペイロード。

[37] n が 0 である、[31] ~ [36] のいずれかに記載の官能化ペイロード。

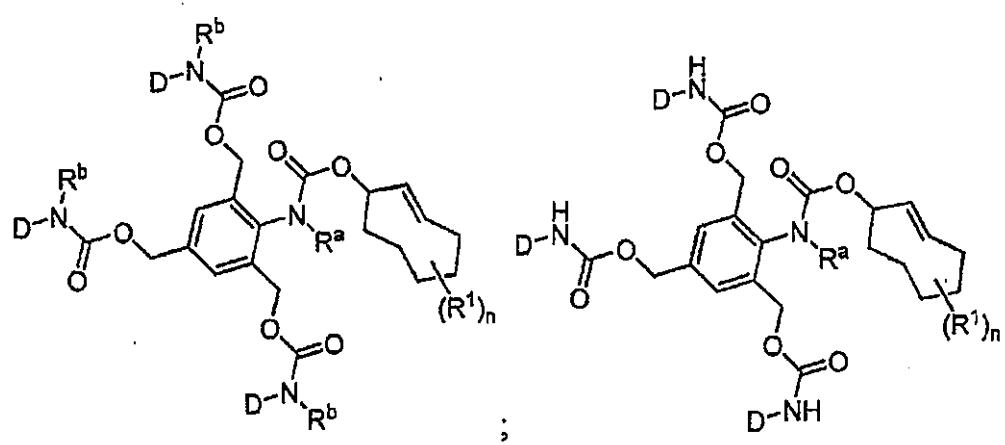
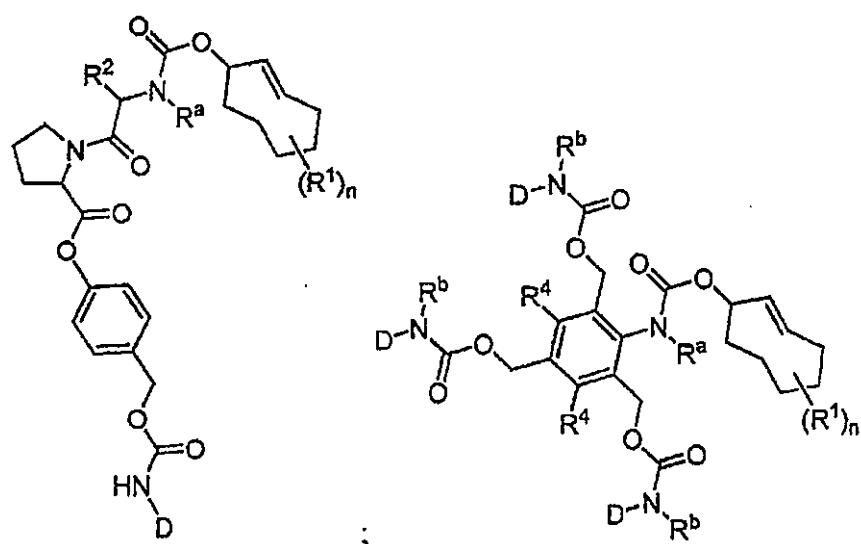
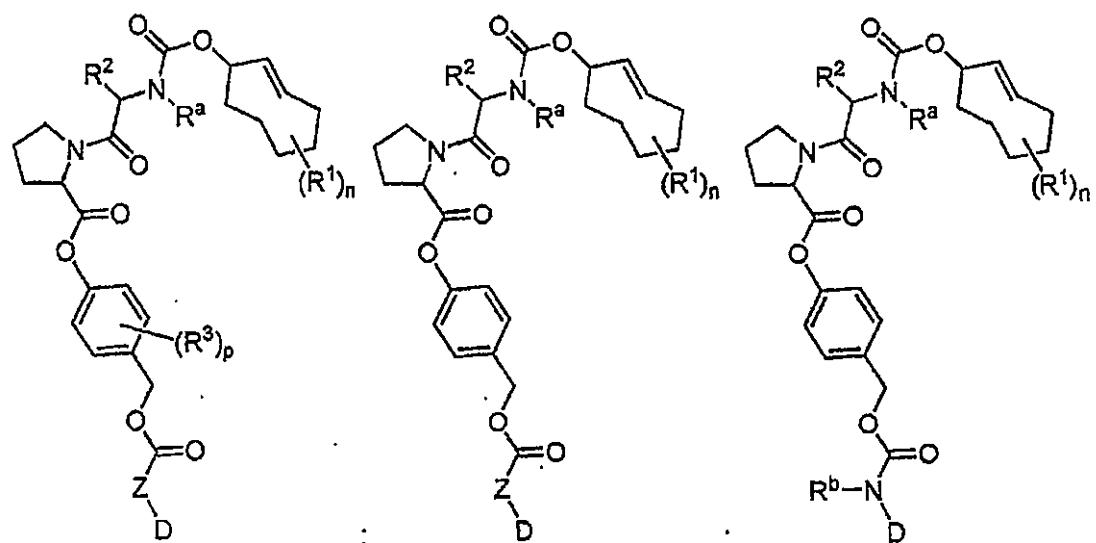
[38] n が 0 超であり、少なくとも 1 つの R<sup>1</sup> が可容化置換基である、[31] ~ [36] のいずれかに記載の官能化ペイロード。

[39] 以下の式：

【化 5 4 - 2】

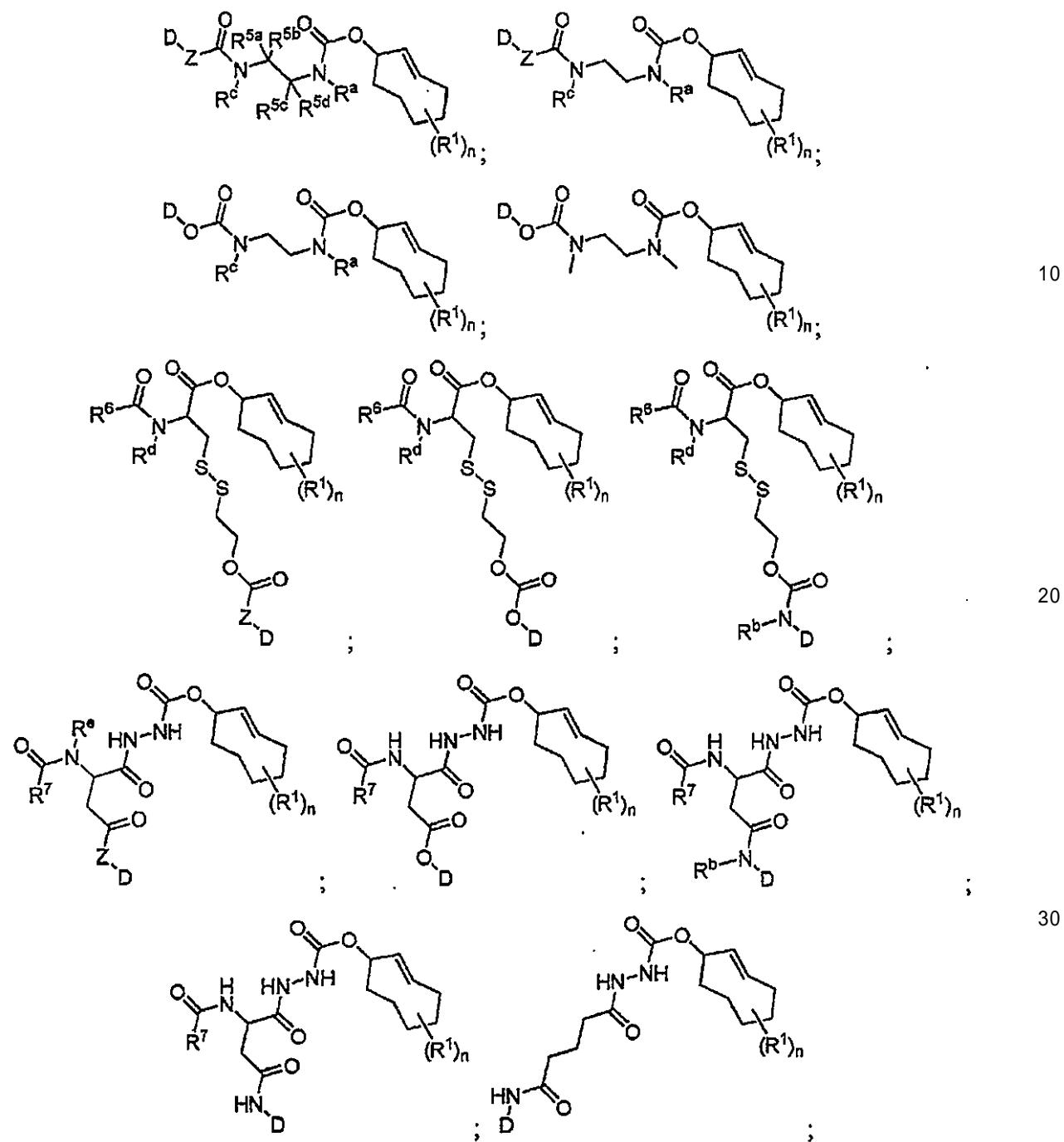


【化 5 4 - 3】

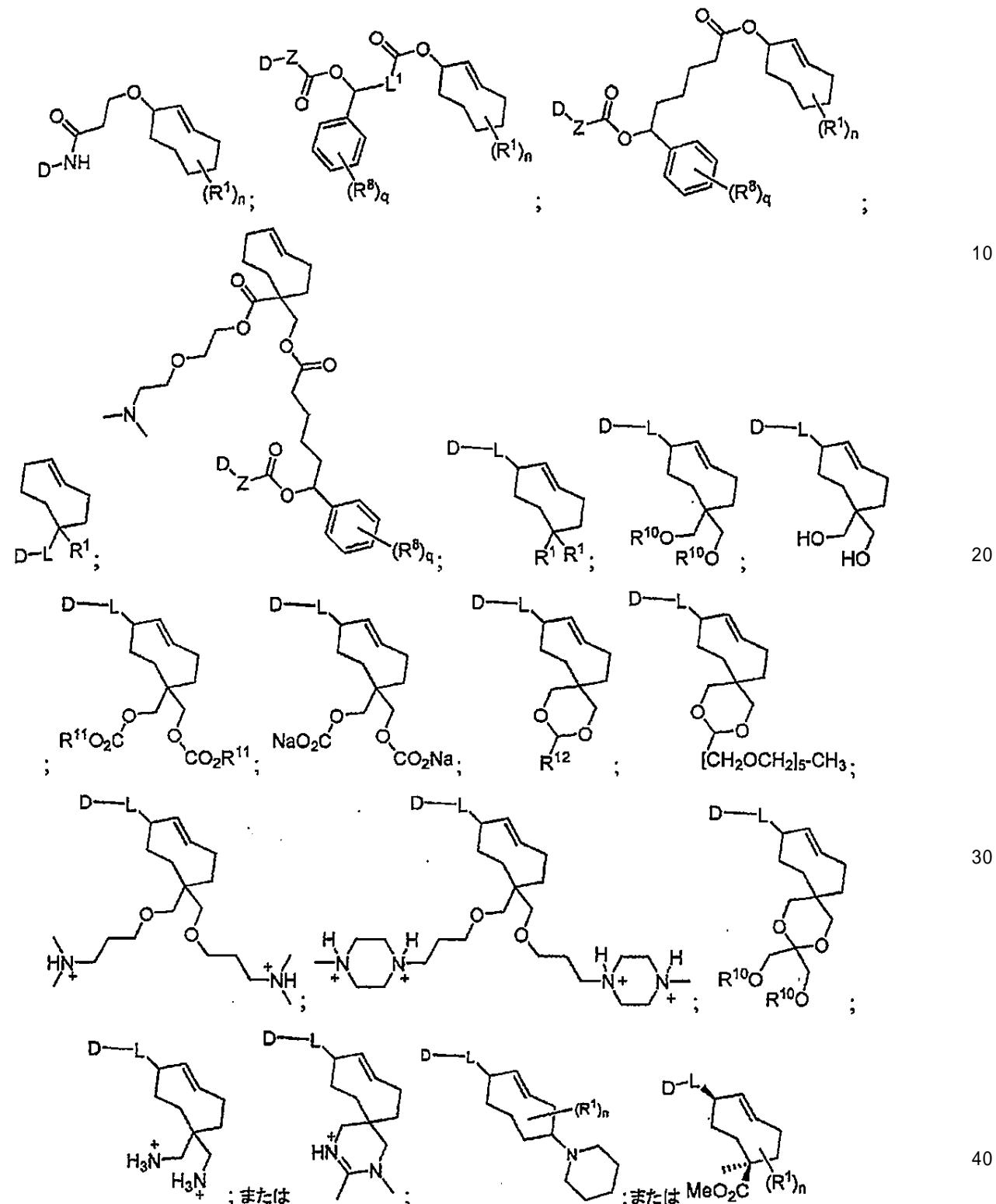


40

【化 5 4 - 4】



【化 5 4 - 5 】



を有する [ 31 ] ~ [ 38 ] のいずれかに記載の官能化ペイロードであって、これらの式中、

R<sup>1</sup> は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>1</sup><sup>a</sup>、-NR<sup>1</sup><sup>b</sup>R<sup>1</sup><sup>c</sup>、-SR<sup>1</sup><sup>d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sup>e</sup>、-S(O)R<sup>1</sup><sup>f</sup> および -P(O)OR<sup>1</sup><sup>g</sup>R<sup>1</sup><sup>h</sup>、

R<sup>2</sup> は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール

、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>2a</sup>、-NR<sup>2b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>2d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>2e</sup>、-S(O)R<sup>2f</sup>および-P(O)OR<sup>2g</sup>R<sup>2h</sup>、

R<sup>3</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>3a</sup>、-NR<sup>3b</sup>R<sup>3c</sup>、-SR<sup>3d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>3e</sup>、-S(O)R<sup>3f</sup>および-P(O)OR<sup>3g</sup>R<sup>3h</sup>、

R<sup>4</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>4a</sup>、-NR<sup>4b</sup>R<sup>4c</sup>、-SR<sup>4d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>4e</sup>、-S(O)R<sup>4f</sup>および-P(O)OR<sup>4g</sup>R<sup>4h</sup>、

R<sup>5</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>5a</sup>、-NR<sup>5b</sup>R<sup>5c</sup>、-SR<sup>5d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>5e</sup>、-S(O)R<sup>5f</sup>および-P(O)OR<sup>5g</sup>R<sup>5h</sup>、

R<sup>6</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>6a</sup>、-NR<sup>6b</sup>R<sup>6c</sup>、-SR<sup>6d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>6e</sup>、-S(O)R<sup>6f</sup>および-P(O)OR<sup>6g</sup>R<sup>6h</sup>、

R<sup>7</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>7a</sup>、-NR<sup>7b</sup>R<sup>7c</sup>、-SR<sup>7d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7e</sup>、-S(O)R<sup>7f</sup>および-P(O)OR<sup>7g</sup>R<sup>7h</sup>、

R<sup>8</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>8a</sup>、-NR<sup>8b</sup>R<sup>8c</sup>、-SR<sup>8d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>8e</sup>、-S(O)R<sup>8f</sup>および-P(O)OR<sup>8g</sup>R<sup>8h</sup>、

R<sup>10</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

R<sup>11</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

R<sup>12</sup>は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、-OR<sup>12a</sup>、-NR<sup>12b</sup>R<sup>12c</sup>、-SR<sup>12d</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>12e</sup>、-S(O)R<sup>12f</sup>および-P(O)OR<sup>12g</sup>R<sup>12h</sup>、

R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>、R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>、R<sup>1g</sup>、R<sup>1h</sup>、R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup>、R<sup>2f</sup>、R<sup>2g</sup>、R<sup>2h</sup>、R<sup>3a</sup>、R<sup>3b</sup>、R<sup>3c</sup>、R<sup>3d</sup>、R<sup>3e</sup>、R<sup>3f</sup>、R<sup>3g</sup>、R<sup>3h</sup>、R<sup>4a</sup>、R<sup>4b</sup>、R<sup>4c</sup>、R<sup>4d</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>4f</sup>、R<sup>4g</sup>、R<sup>4h</sup>、R<sup>5a</sup>、R<sup>5b</sup>、R<sup>5c</sup>、R<sup>5d</sup>、R<sup>5e</sup>、R<sup>5f</sup>、R<sup>5g</sup>、R<sup>5h</sup>、R<sup>6a</sup>、R<sup>6b</sup>、R<sup>6c</sup>、R<sup>6d</sup>、R<sup>6e</sup>、R<sup>6f</sup>、R<sup>6g</sup>、R<sup>6h</sup>、R<sup>7a</sup>、R<sup>7b</sup>、R<sup>7c</sup>、R<sup>7d</sup>、R<sup>7e</sup>、R<sup>7f</sup>、R<sup>7g</sup>、R<sup>7h</sup>、R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>、R<sup>8f</sup>、R<sup>8g</sup>、R<sup>8h</sup>、R<sup>12a</sup>、R<sup>12b</sup>、R<sup>12c</sup>、R<sup>12d</sup>、R<sup>12e</sup>、R<sup>12f</sup>、R<sup>12g</sup>、R<sup>12h</sup>は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択され：

水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

Zは、O、N(R<sup>a</sup>)、N(R<sup>b</sup>)またはSからなる群から選択され、

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>およびR<sup>e</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルからなる群からそれぞれ独立して選択され、

$L^1$  はアルキレンであり、

$n$  は 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12 または 13 であり、

$p$  は 0、1、2、3 または 4 であり、

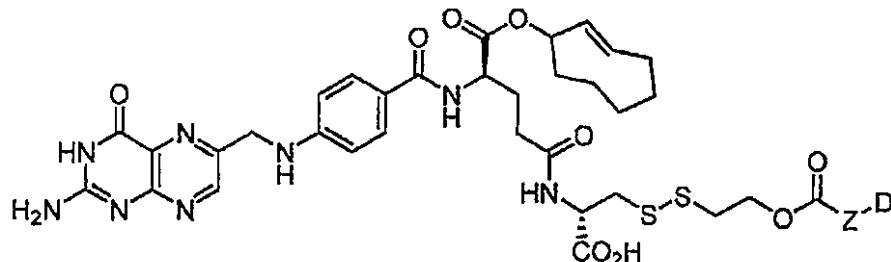
$q$  は 0、1、2、3、4 または 5 であり、

前記アルキル、アルキレン、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは各存在で、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換基で独立して置換されており、前記置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択される：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシリアルミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニルおよびアシリル、

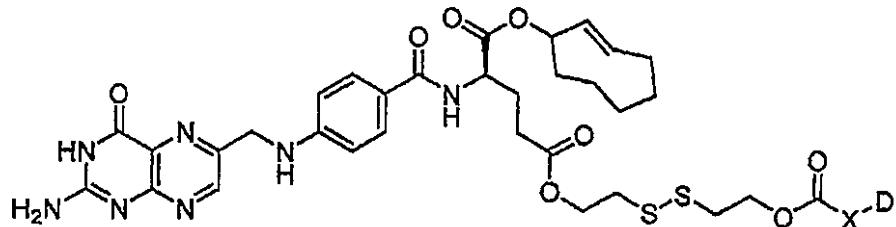
官能化ペイロード。

[40] 以下の式：

【化54-6】



; または



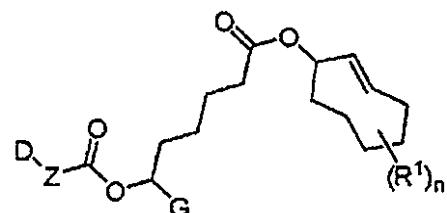
を有する [31] ~ [39] のいずれかに記載の官能化ペイロードであって、これらの式中、

$Z$  は O または  $NR^a$  であり、 $R^a$  は水素、 $C_1$  ~  $C_6$  アルキルまたは  $C_1$  ~  $C_6$  ハロアルキルである、

官能化ペイロード。

[41] 以下の式：

【化54-7】



を有する [31] ~ [39] のいずれかに記載の官能化ペイロードであって、この式中、

$G$  は

10

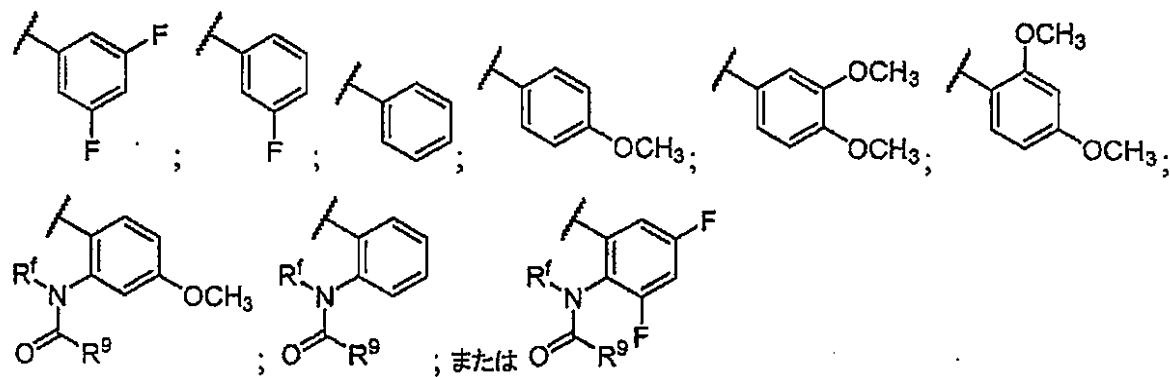
20

30

40

50

## 【化 5 4 - 8】



10

であり、

$R^9$  は各存在で、以下からなる群から独立して選択され：水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニル、

前記アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルおよびシクロアルケニルは各存在で、0個、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の置換基で独立して置換されており、前記置換基は、以下からなる群からそれぞれ独立して選択され：ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、シリル、置換シリル、t-ブチルジメチルシリル、アルキルスルファニル、スルファニルおよびアシル、

$Z$  はOまたはNR<sup>a</sup>であり、

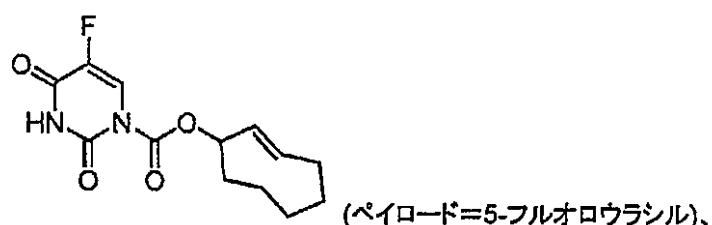
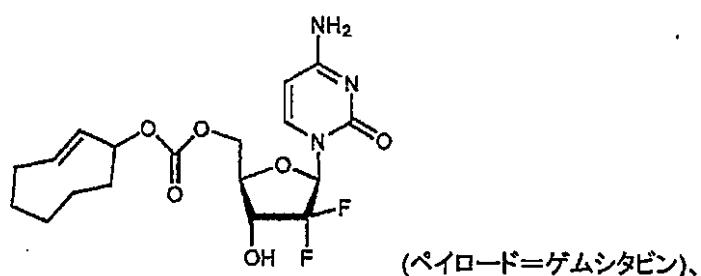
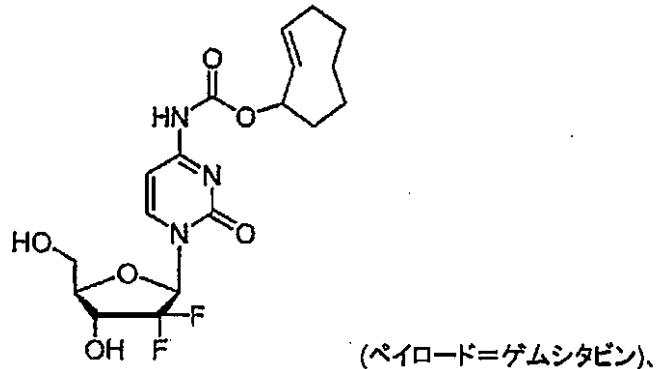
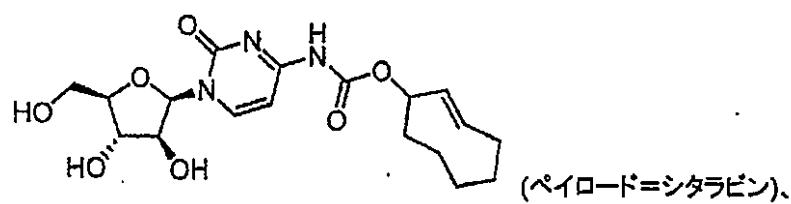
30

$R^a$  および $R^f$  はそれぞれ独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキルである、

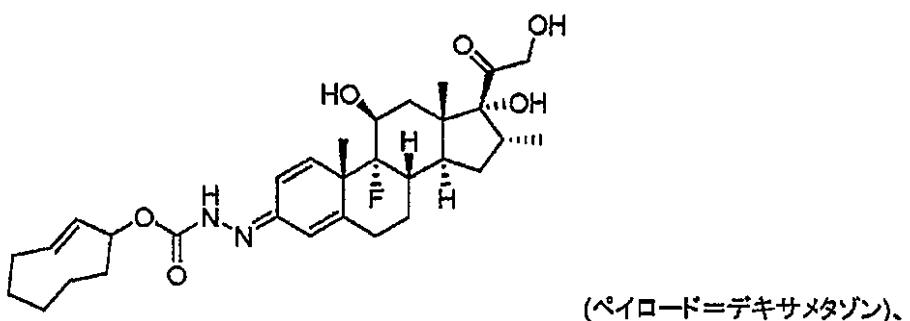
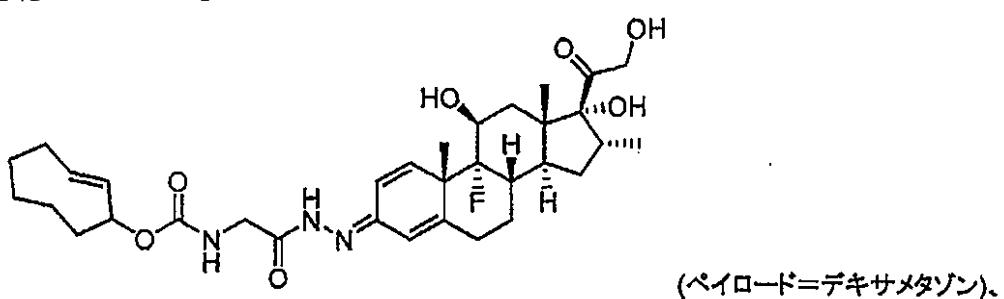
官能化ペイロード。

【42】以下からなる群から選択される官能化ペイロード：

## 【化54-9】



## 【化54-10】



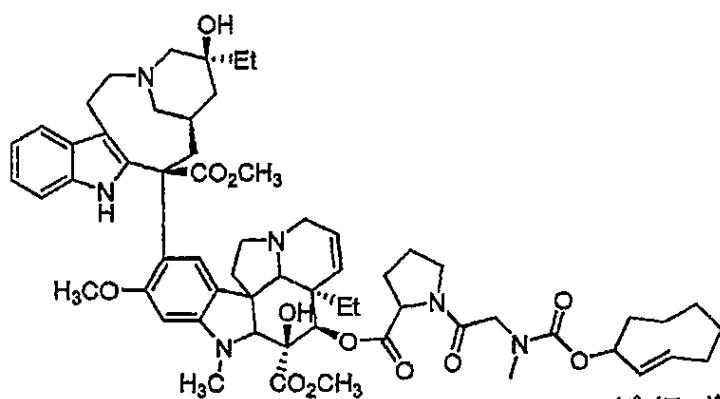
10

20

30

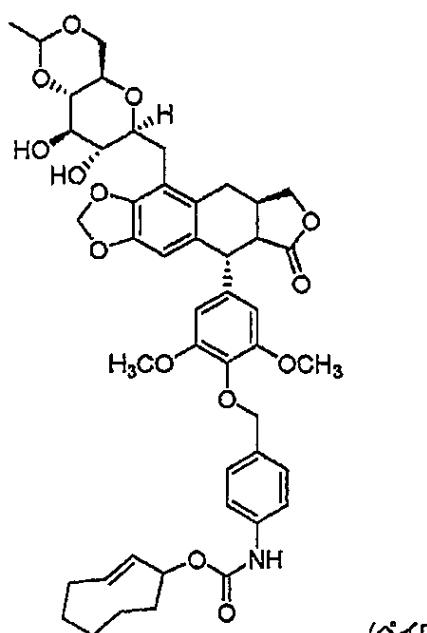
40

【化 5 4 - 1 1】



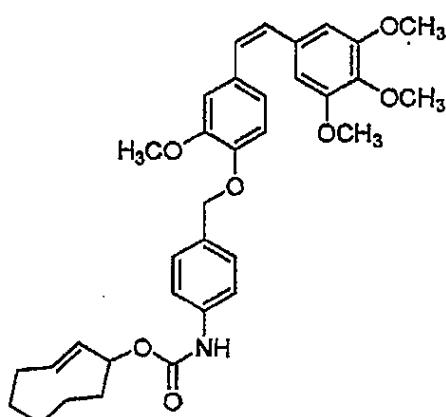
10

(ペイロード=des-アクテイル(acteyl)-ピンプラスチン)、



20

(ペイロード=エトポシド)、

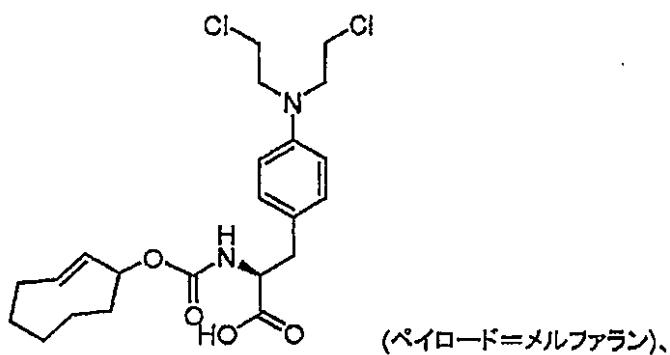


30

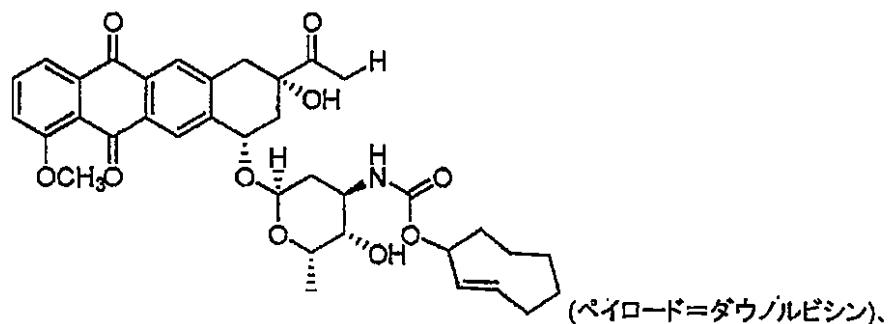
(ペイロード=コンプレスタチン-A4)、

40

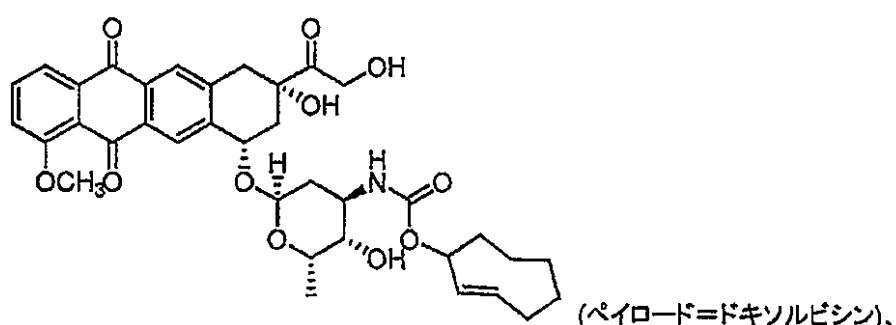
【化 5 4 - 1 2 】



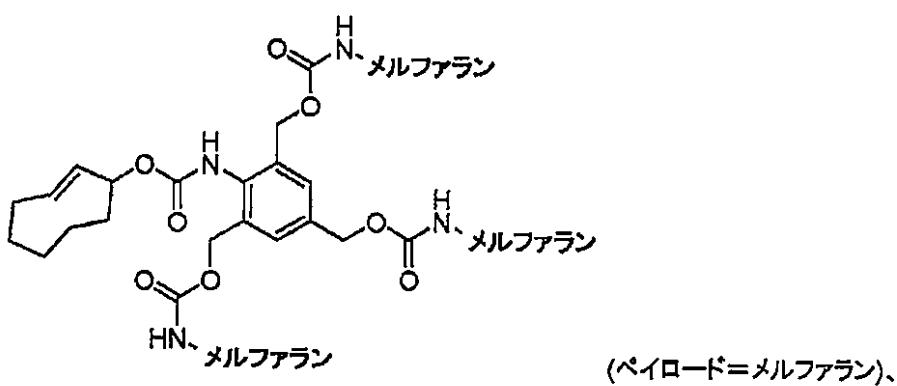
10



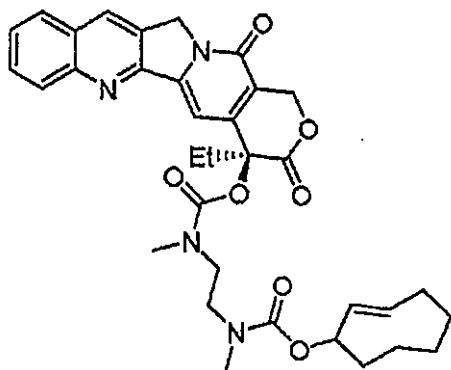
20



30

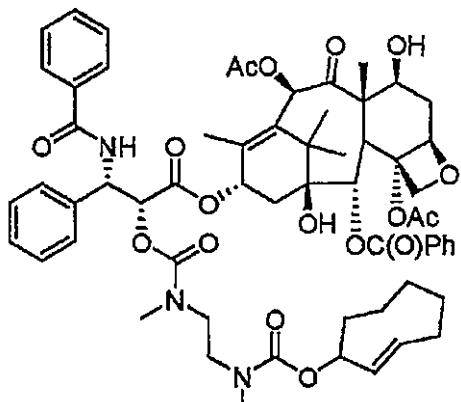


【化 5 4 - 1 3】



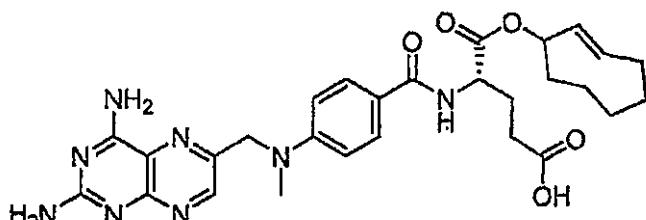
(ペイロード=カンプトテシン)、

10



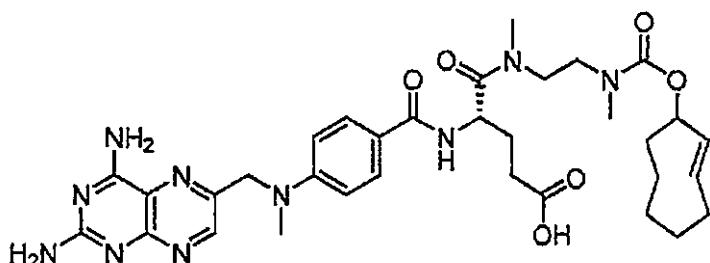
(ペイロード=パクリタキセル)、

20



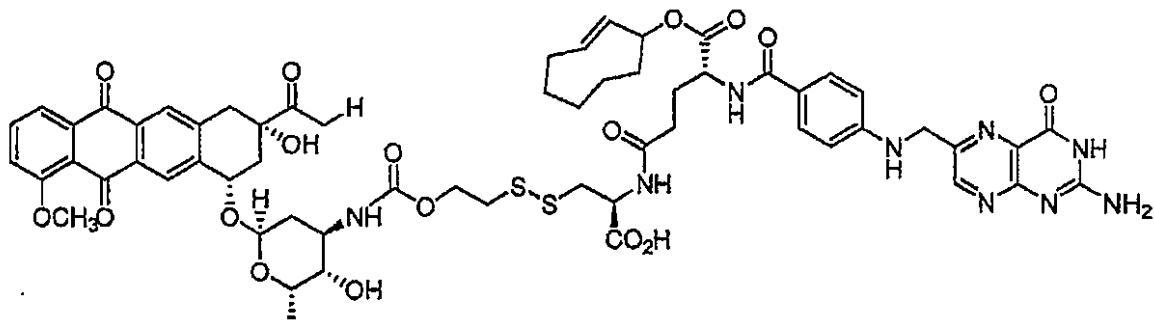
(ペイロード=メトレキサト)、

30



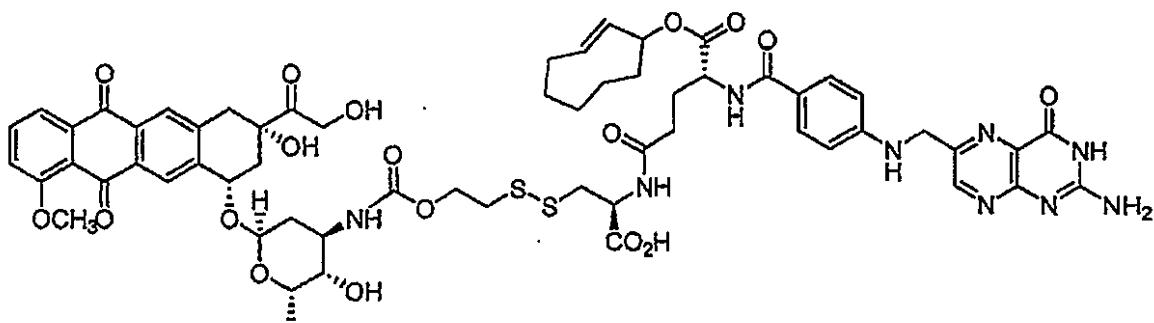
(ペイロード=メトレキサト)、

【化 5 4 - 1 4】



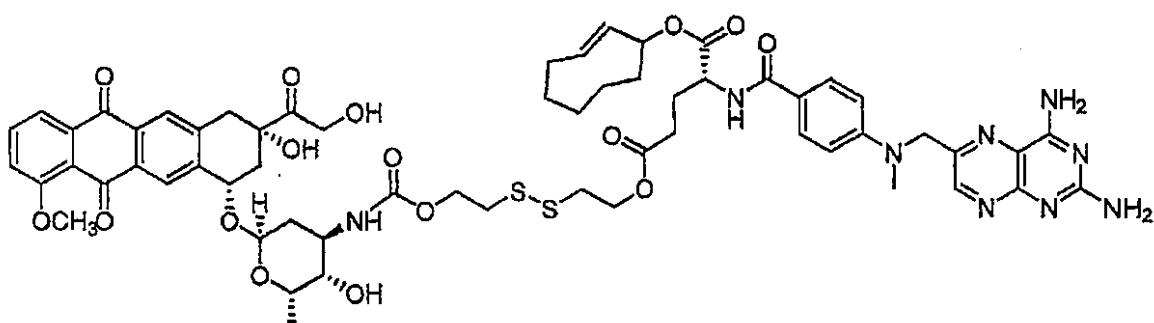
10

(ペイロード=ダウノルビシン-葉酸)、



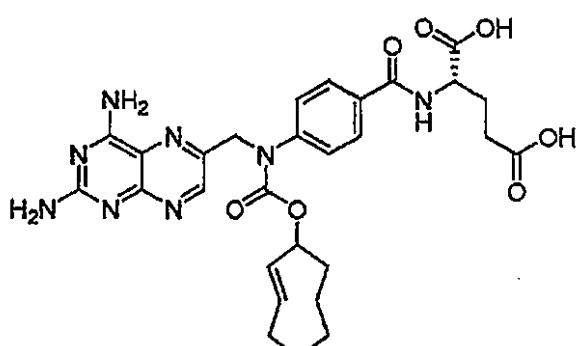
20

(ペイロード=ドキソルビシン-葉酸)、



30

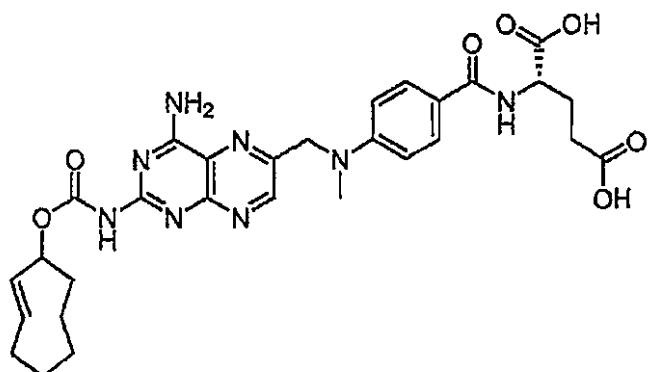
(ペイロード=DOX-MTX)。



40

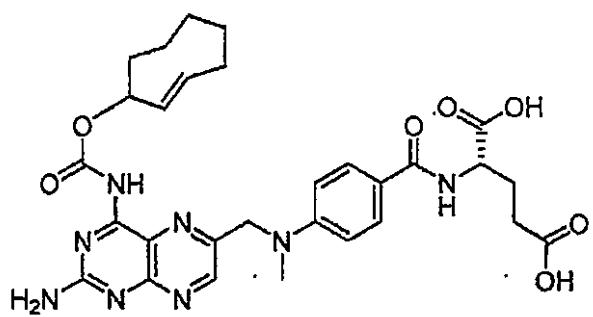
(ペイロードニアミノブテリン)、

【化 5 4 - 1 5 】



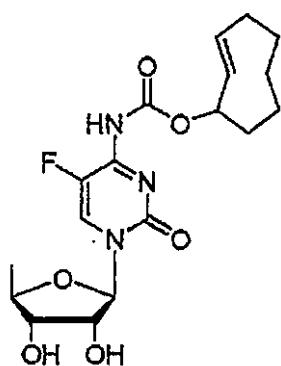
10

(ペイロード=メトレキサト)、



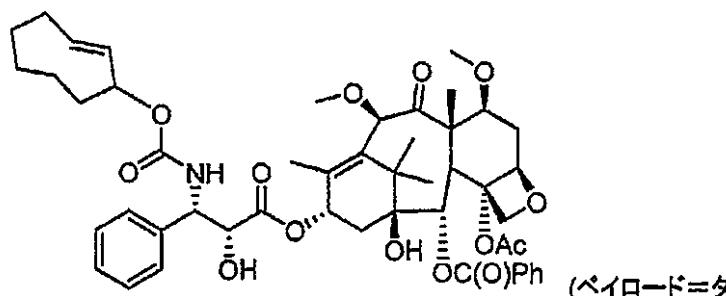
20

(ペイロード=メトレキサト)、



30

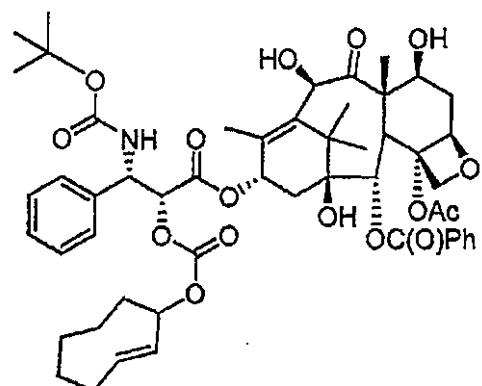
(ペイロード=5'-デオキシ-5-フルオロシチジン)、



40

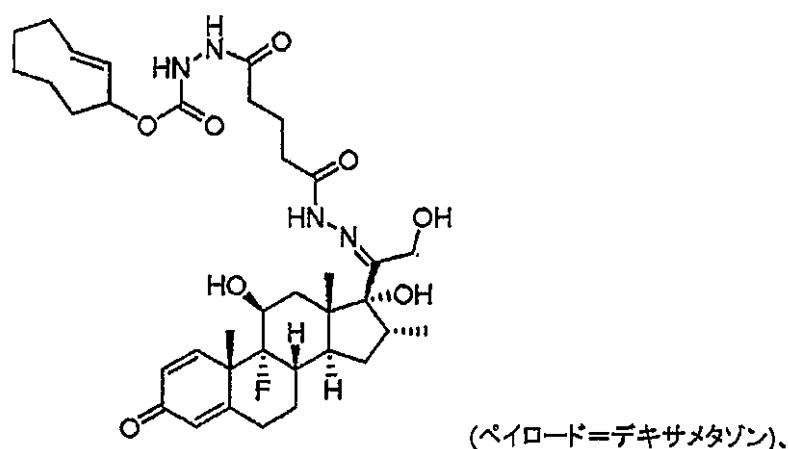
(ペイロード=タキサン)、

【化 5 4 - 1 6】



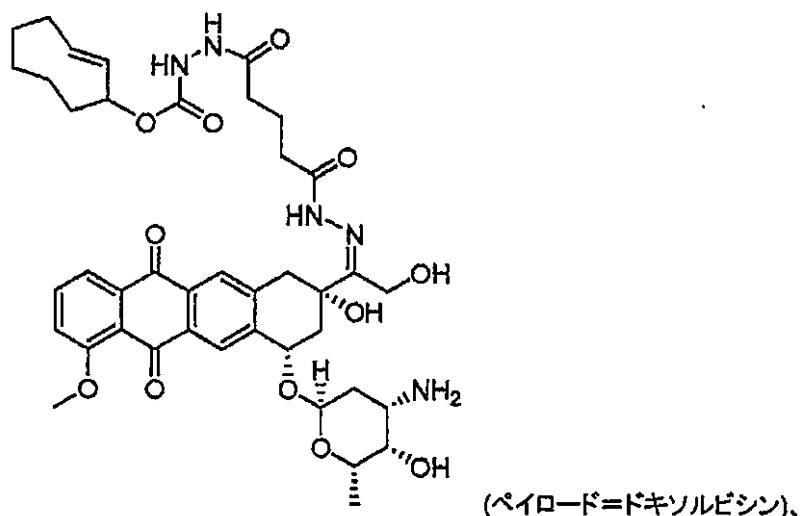
10

(ペイロード=ドセタキセル)、



20

(ペイロード=デキサメタゾン)、

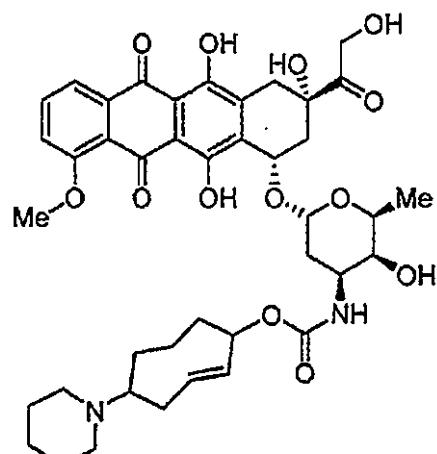


30

(ペイロード=ドキソルビシン)、

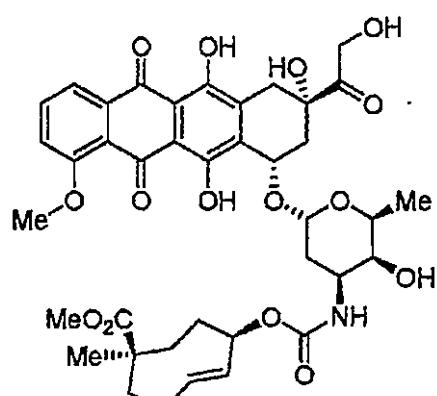
40

【化 5 4 - 1 7 】



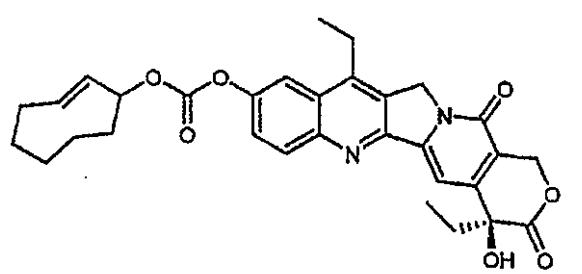
10

(ペイロード=ドキソルビシン)、



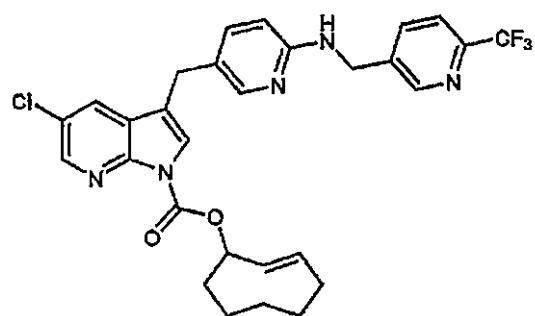
20

(ペイロード=ドキソルビシン)、



30

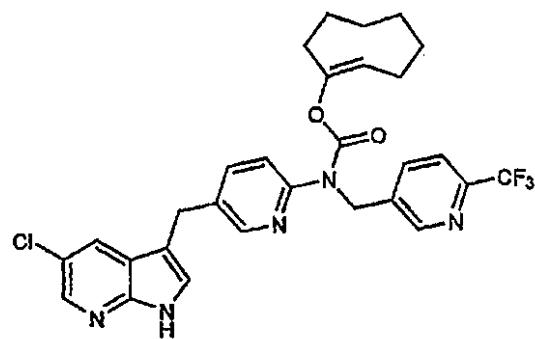
(ペイロード=SN-38)、



40

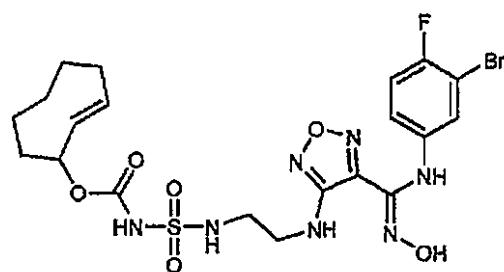
(ペイロード=CFS-1R阻害剤)、

【化 5 4 - 1 8 】



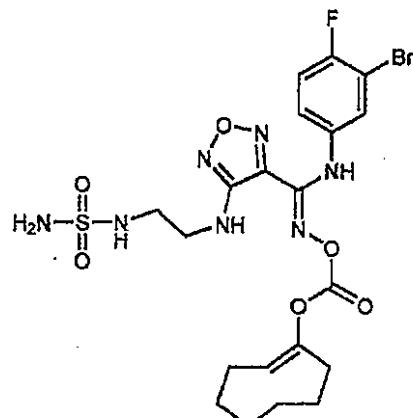
(ペイロード=CFS-1R阻害剤)、

10



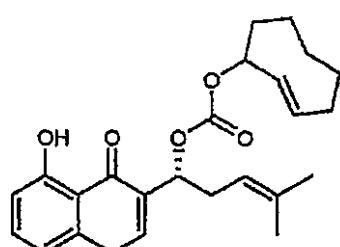
(ペイロード=IDO阻害剤)、

20



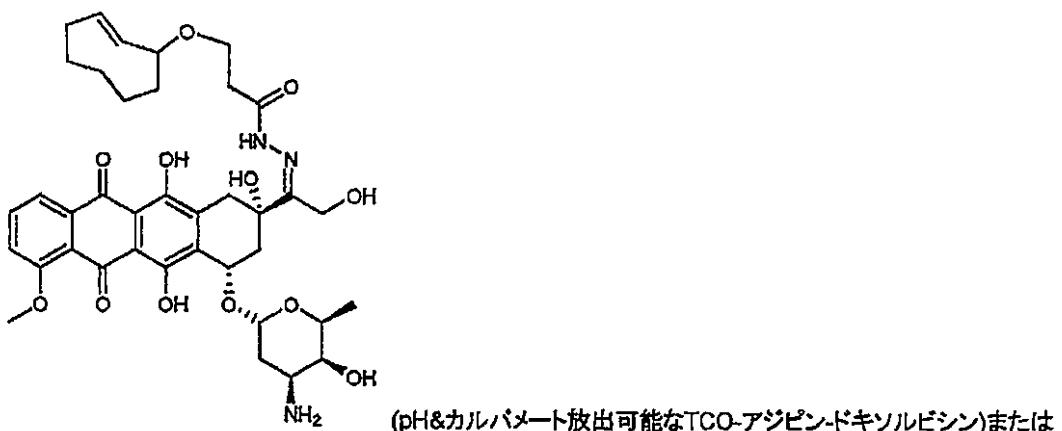
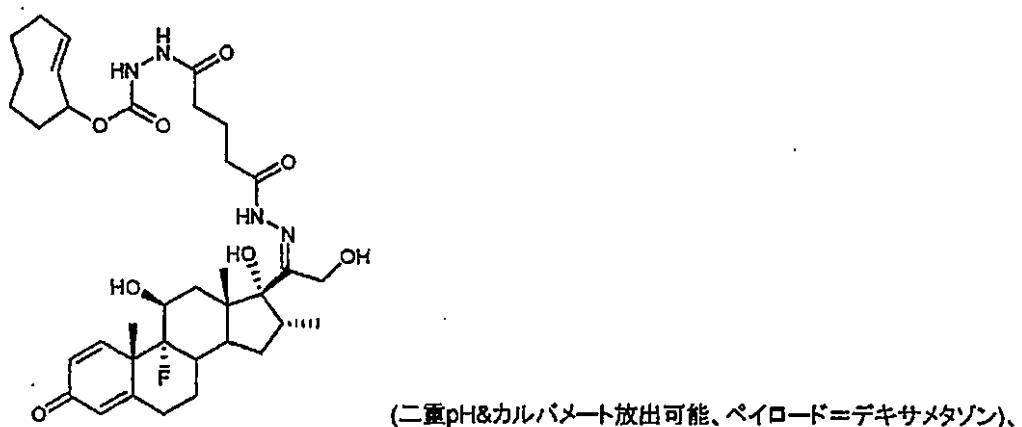
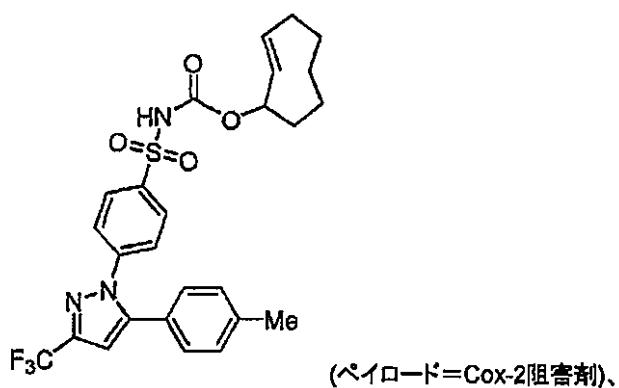
(ペイロード=IDO阻害剤)、

30

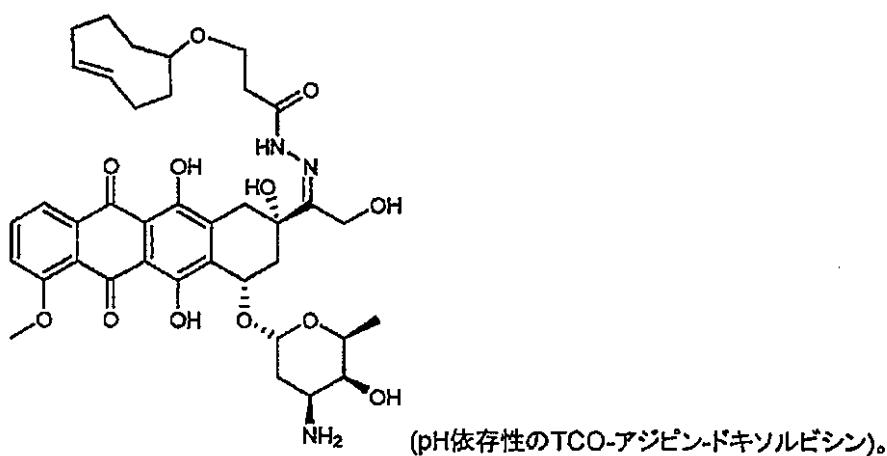


(ペイロード=シコニンPMK阻害剤)、

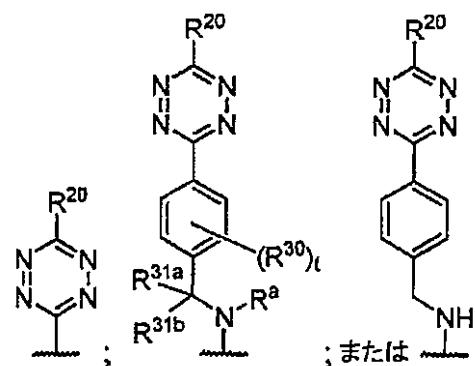
## 【化 5 4 - 1 9】



## 【化 5 4 - 2 0】



[ 4 3 ] 以下の式 :



10

のテトラジン含有基を含む治療用担体組成物であって、これらの式中、

20

R' および R'' は各存在で、水素、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

R', 'は各存在で、アリールおよびアルキルから独立して選択され、

$R^{3,0}$  は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル；アルケニル、アルキニル、アルコキシ；ハルアルコキシ；ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルまたはシクロアルケニルであり、

$R^a$ 、 $R^{3-1}a$  および  $R^{3-1}b$  はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ハロアルキルであり、

$t$  は 0, 1, 2, 3 または 4 である。

## 二、治療用擔體組成物

〔4.4.1〕前記粗体組成物が粒子である。〔4.3.1〕に記載の治療用粗体組成物

〔 4.5 〕前記粒子が土ノ粒子である。〔 4.4 〕に記載の治療用担体組成物

[ 4 6 ] 前記担体組成物がアルギン酸塩樹脂を含む、[ 4 3 ] に記載の治療用担体組成物。

### 〔4.7.1〕以下の式：

【化 5.4 33】

L 10 N<sub>3</sub>

40

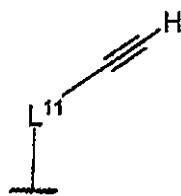
のアジド含有基を含む [ 43 ] ~ [ 46 ] のいずれかに記載の治療用担体組成物であって、この式中

$L^{10}$  はリンカーである、治療用担体組成物。

[ 48 ] 前記リンカーが  $C_1 \sim C_{10}$  アルキレン基である、[ 47 ] に記載の治療用担体組成物

50

[ 49 ] 以下の式：  
【化 54 - 23】



のアルキン含有基を含む [ 43 ] ~ [ 46 ] のいずれかに記載の治療用担体組成物であつて、この式中、

10

L<sup>1-1</sup> はリンカーである、  
治療用担体組成物。

[ 50 ] 前記リンカーが C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキレン基である、 [ 49 ] に記載の治療用担体組成物。

[ 51 ] 状態または障害を処置するまたは予防する方法であつて、必要とする対象に [ 1 ] ~ [ 50 ] のいずれかに記載の官能化ペイロードおよび / または治療用担体組成物を投与することを含む方法。

[ 52 ] 前記状態または障害が癌である、 [ 51 ] に記載の方法。

[ 53 ] 前記癌が軟部組織肉腫である、 [ 52 ] に記載の方法。

[ 54 ] 前記癌が固体腫瘍である、 [ 52 ] に記載の方法。

20

[ 55 ] 前記癌が、黑色腫（例えば切除不能な転移性黑色腫）、腎癌（例えば腎細胞癌）、前立腺癌（例えば転移性の去勢抵抗性前立腺癌）、卵巣癌（例えば上皮性卵巣癌、例えば転移性の上皮性卵巣癌）、乳癌（例えば三種陰性乳癌）、膠芽腫、肺癌（例えば非小細胞肺癌）、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫または膀胱癌である、 [ 52 ] に記載の方法。

【図 1】

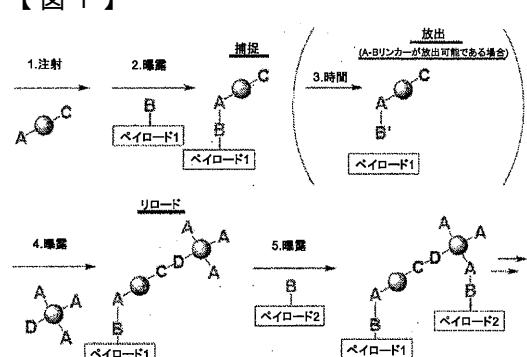


図 1

【図 3】

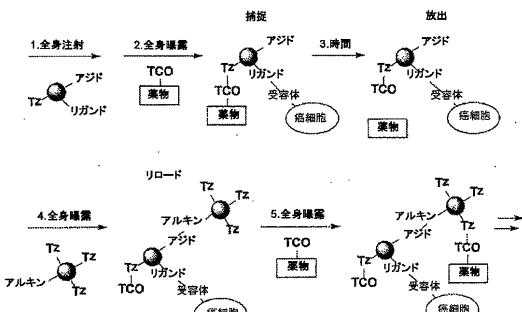


図 3

【図 2】

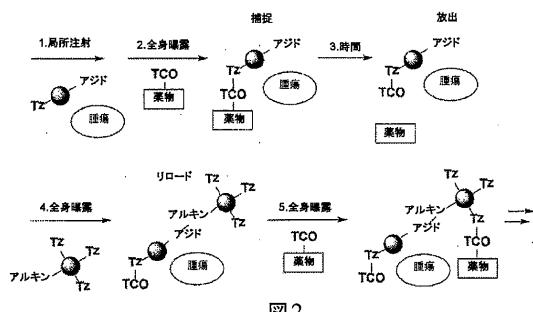


図 2

【図 4】

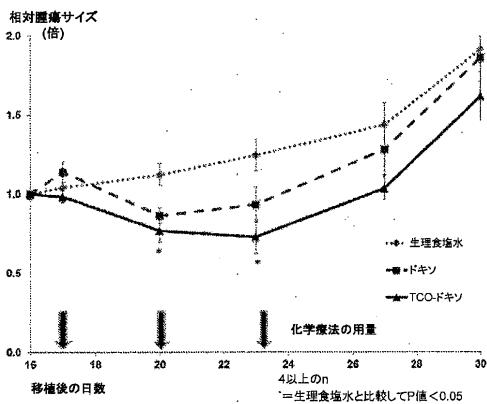


図 4

【図5】

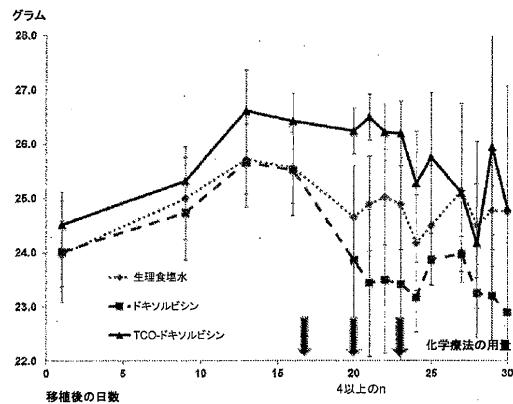


図5

【図6】

## 中央腫瘍阻害試験

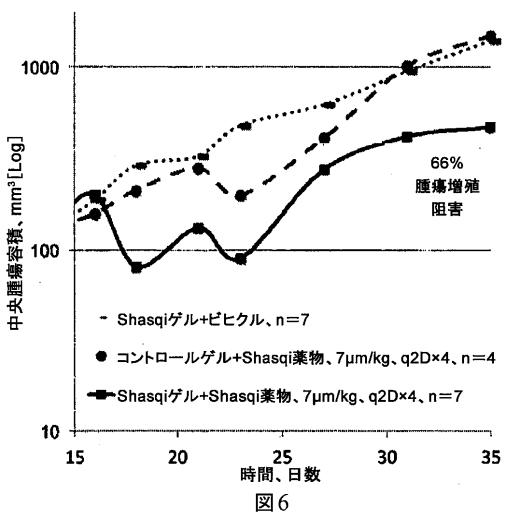


図6

【図7】

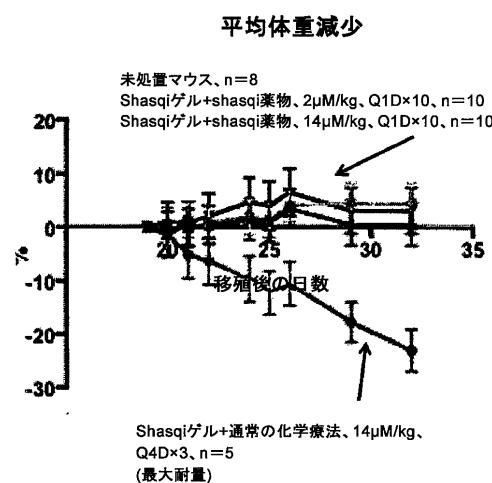


図7

【図8】

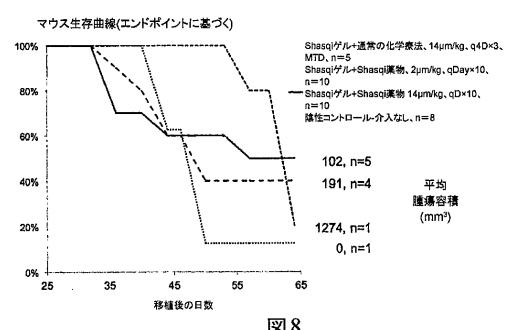


図8

【図9A】

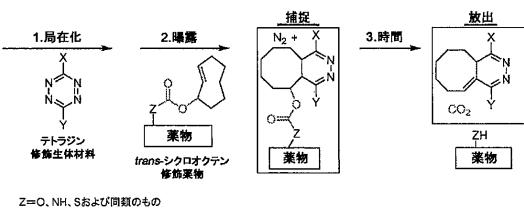


図9A

【図9B】

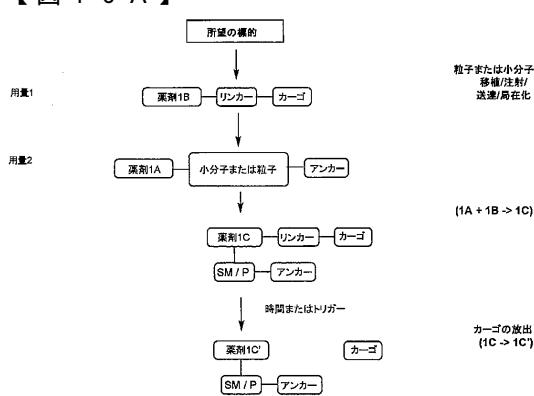
A 局所ヒドロゲル注射	B プロドラッグ投与	C 濃縮	D 活性化
HMT	プロドラッグ	濃縮	活性化
ヒドロゲル	ヒドロゲル	ヒドロゲル	ヒドロゲル
<chem>X1=NN=C1</chem>	<chem>O=C1C=CC=C1</chem>	<chem>O=C1C=CC=C1</chem>	<chem>O=C1C=CC=C1</chem>
テトラジン修飾生体材料	trans-シクロオクテン修飾薬物	薬物	薬物

図9B

【図9C】



[ 104 ]



10A

【図10B】

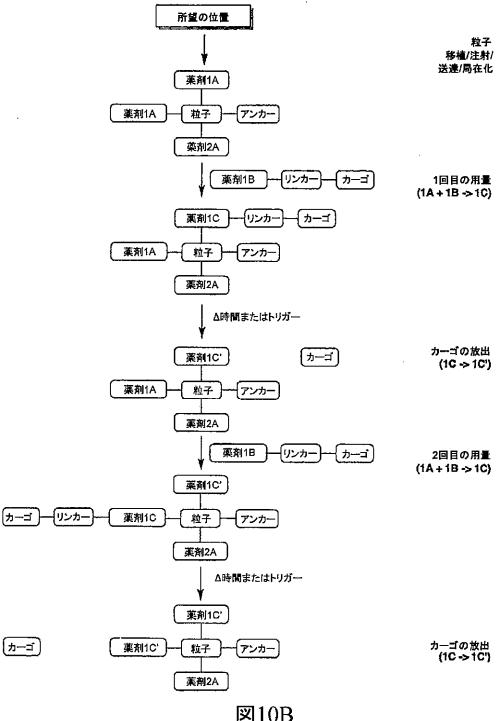


図10B

【図10C】

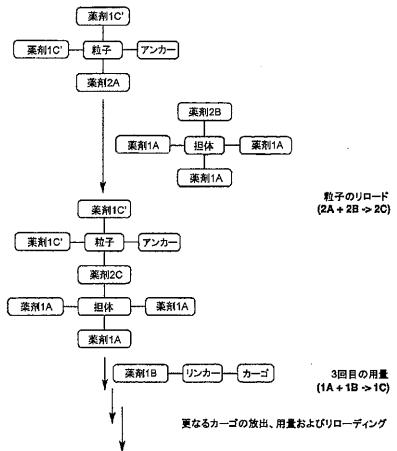
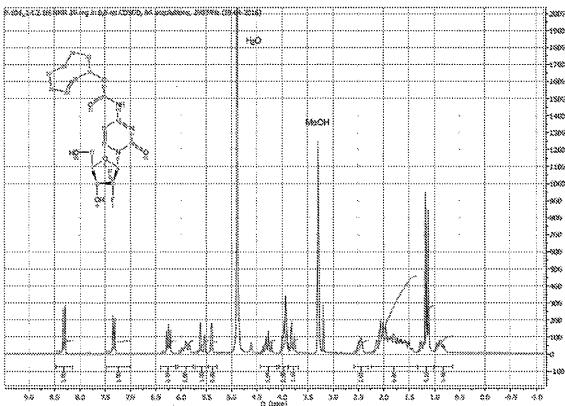


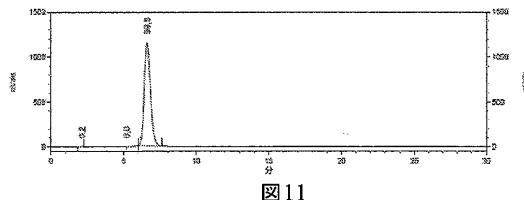
図10C

【 図 1 2 】



12

【 义 1 1 】



11

【図13】

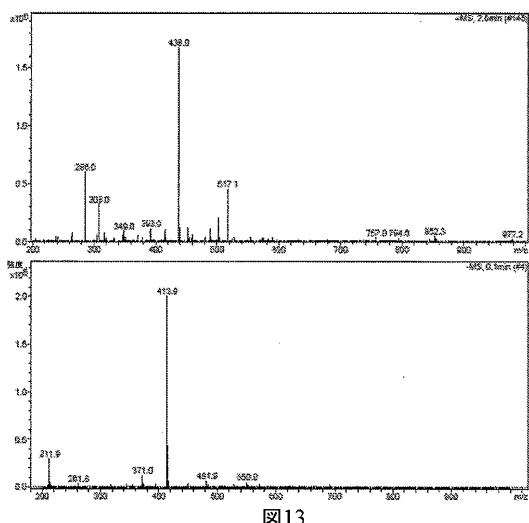


図13

【図14】

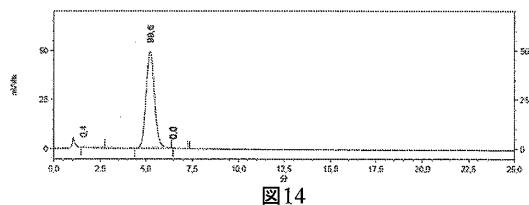


図14

【図15】

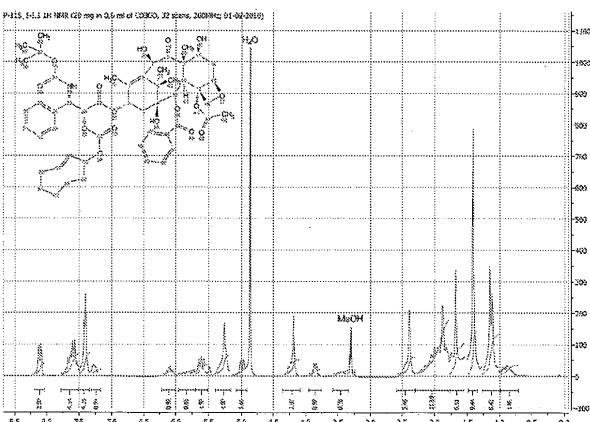


図15

【図16】

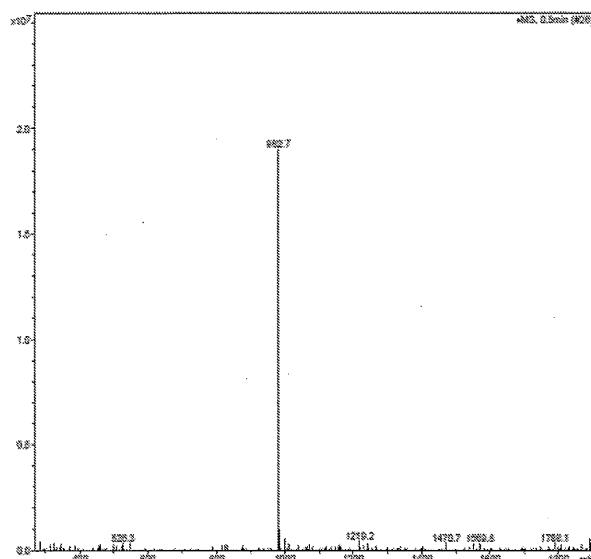


図16

【図17B】

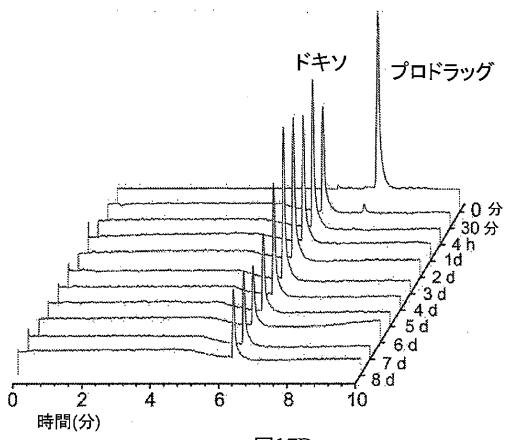


図17B

【図17A】

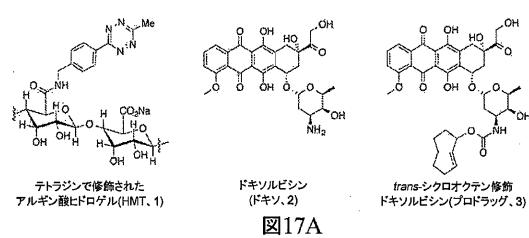
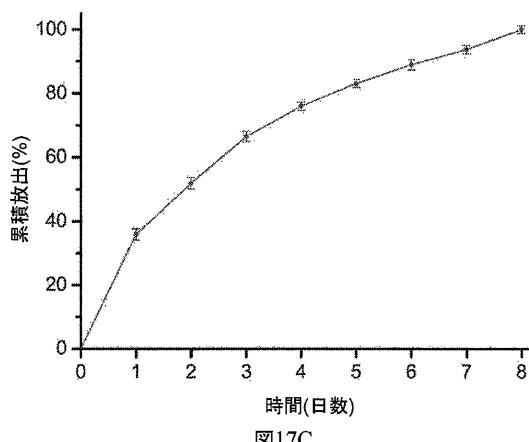
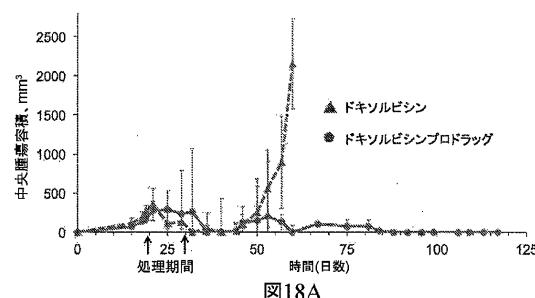


図17A

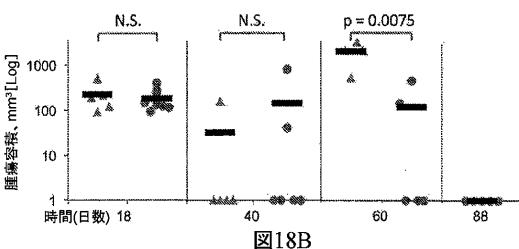
【図17C】



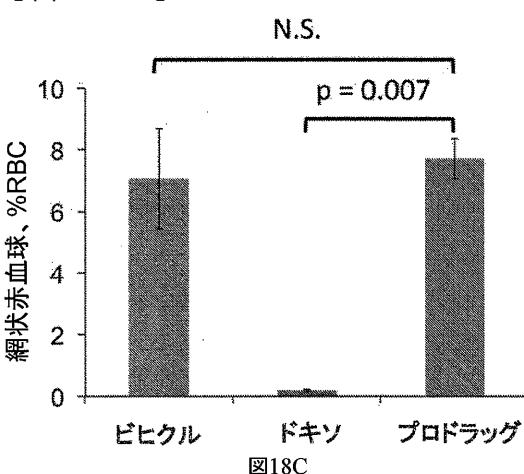
【図18A】



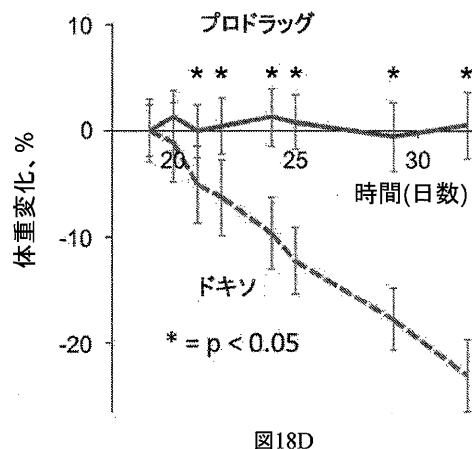
【図18B】



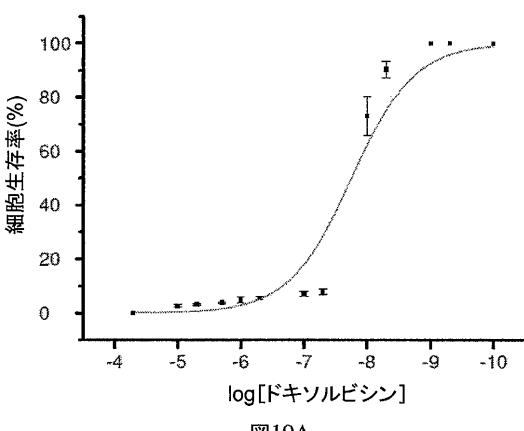
【図18C】



【図18D】



【図19A】



【図19B】

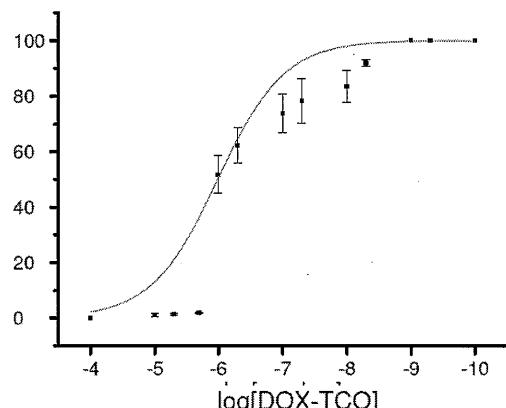


図19B

【図20】

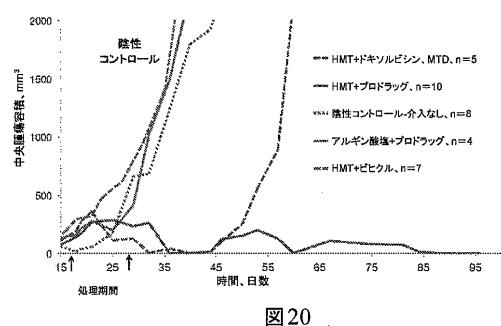


図20

【図21】

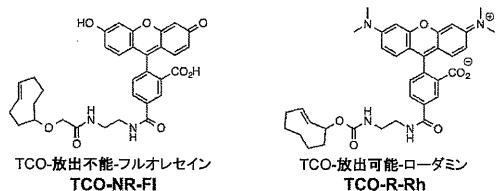


図21

【図22】

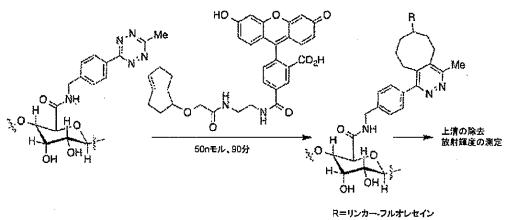


図22

【図23】

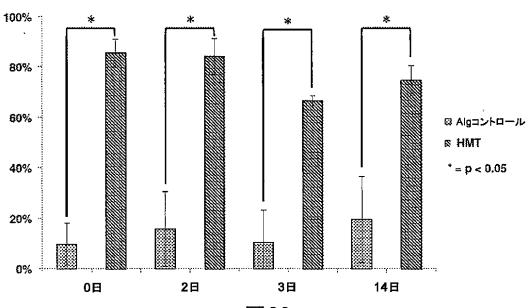


図23

【図24】

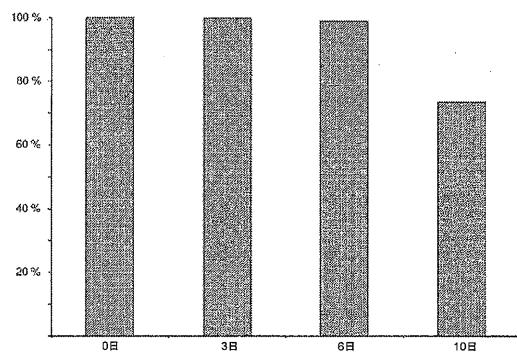


図24

【図26】

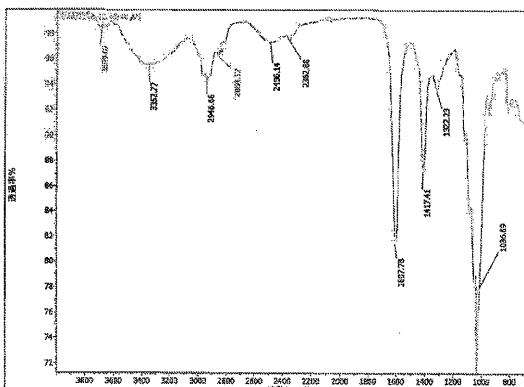


図26

【図27】

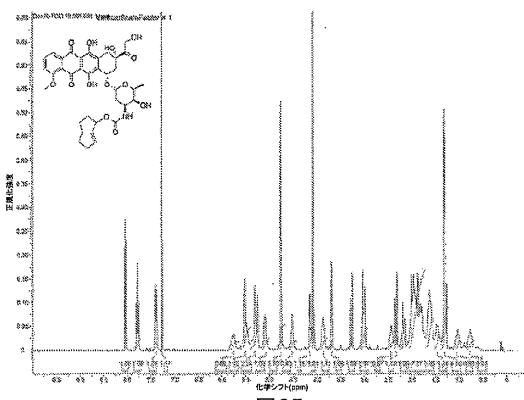


図27

【図25】

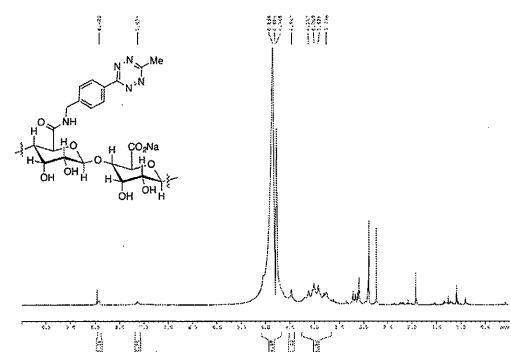
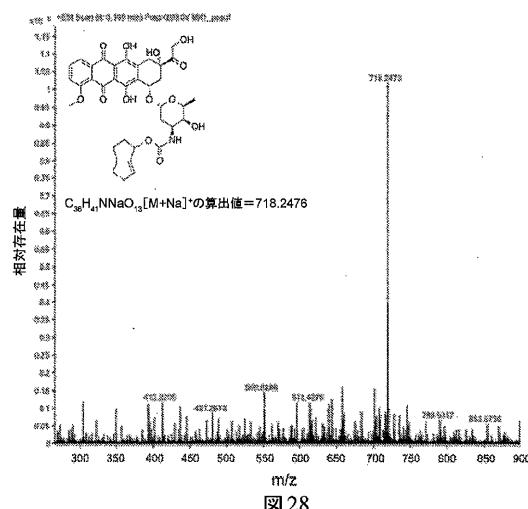
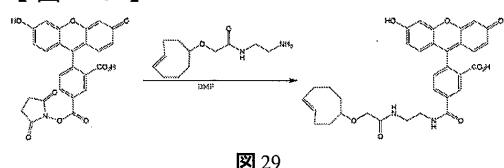


図25

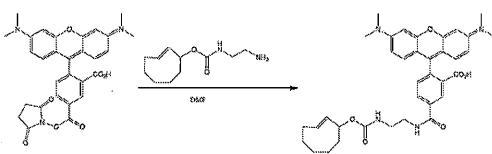
【図28】



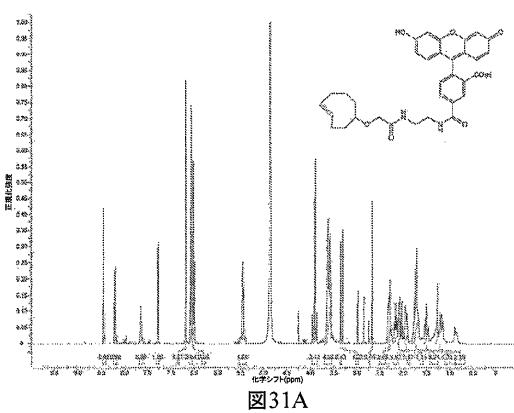
【図29】



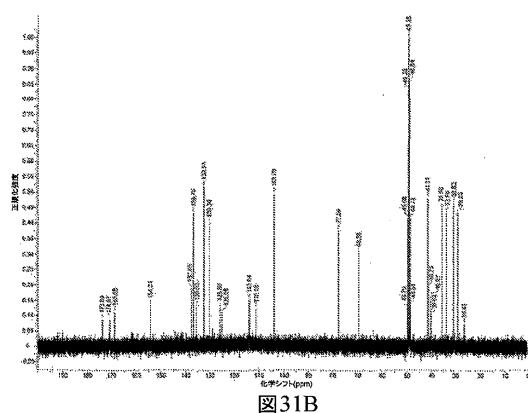
【図30】



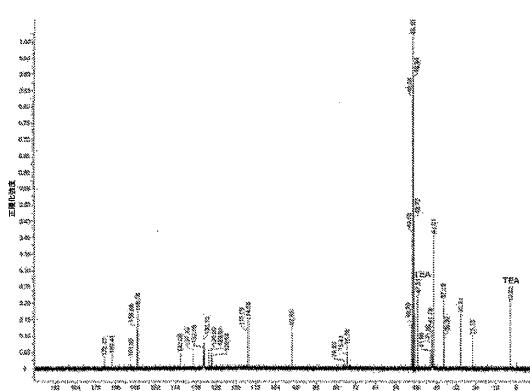
【図31A】



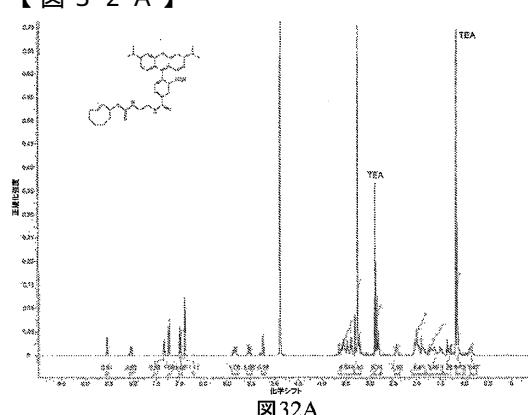
【図31B】



【図32B】



【図32A】



【図33】

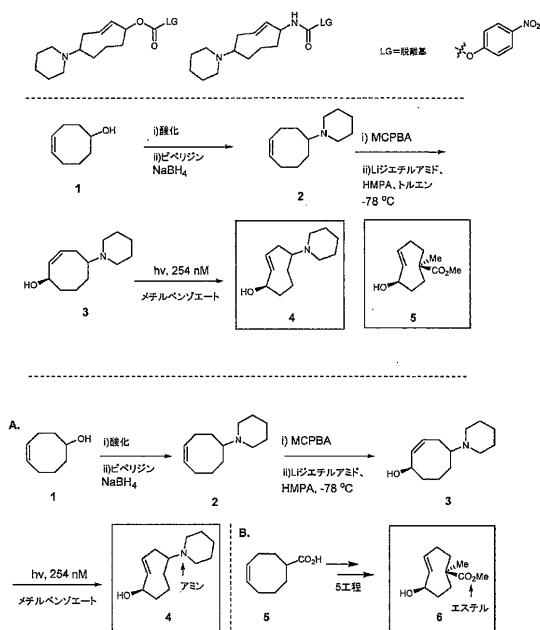


図33

【図34】

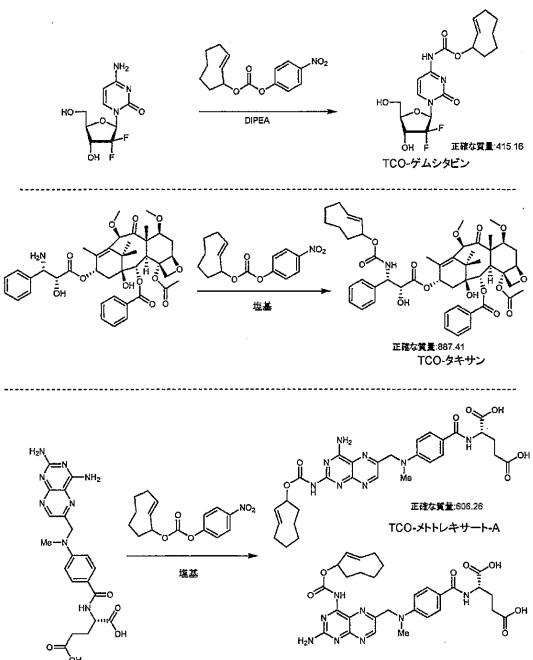


図34

【図35】

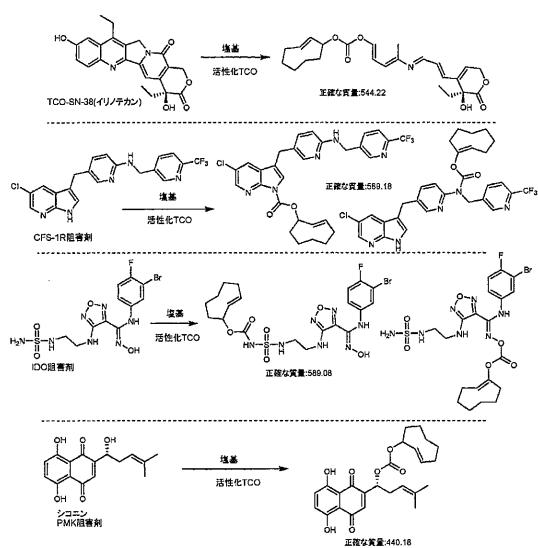


図35

【図36】

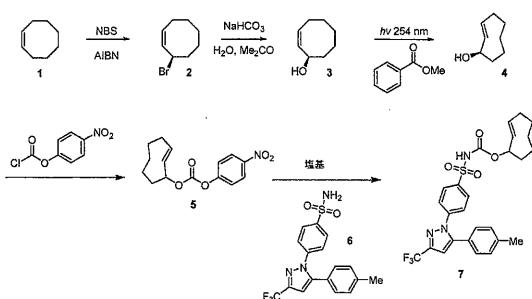


図36

【図37】

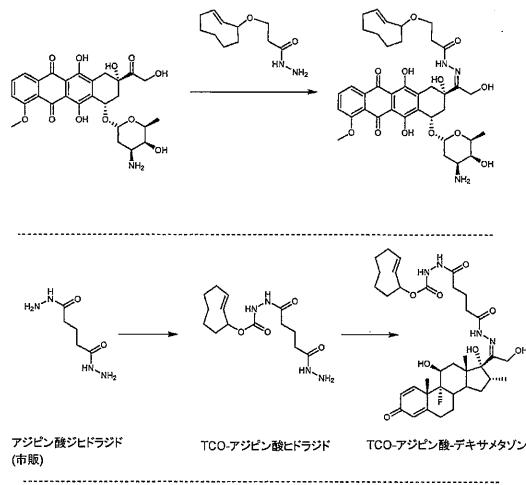


図37

【図38】

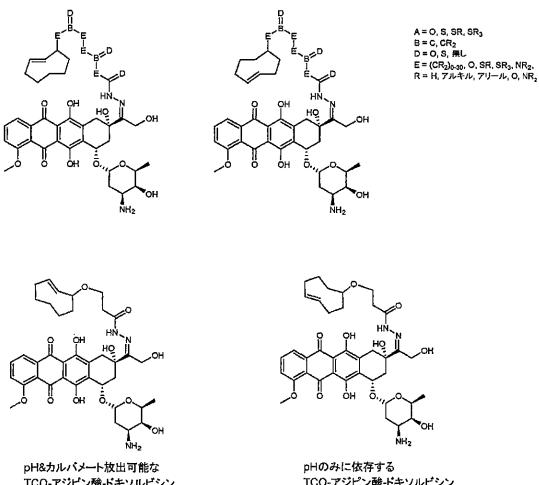


図38

【図39】

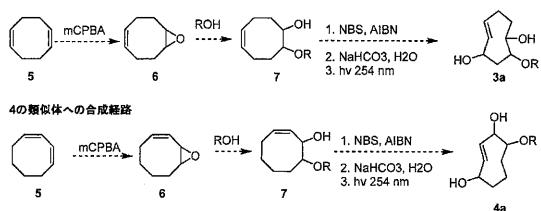
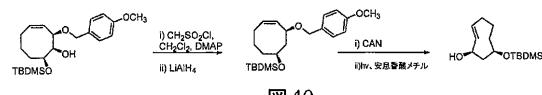
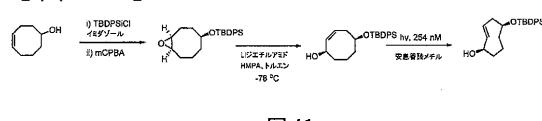


図39

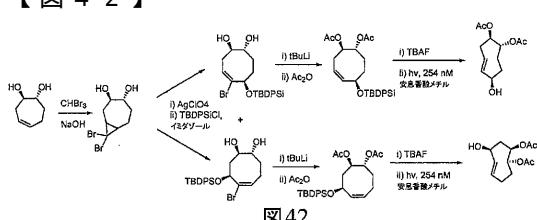
【図40】



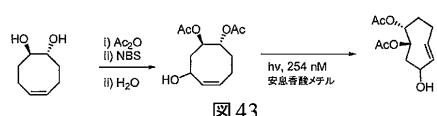
【図41】



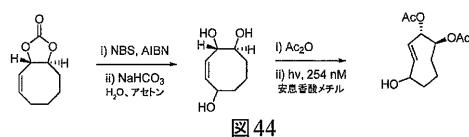
【図42】



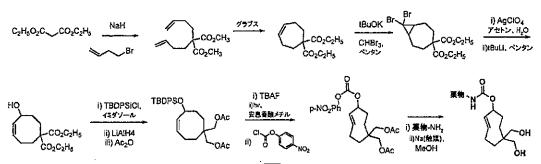
【図43】



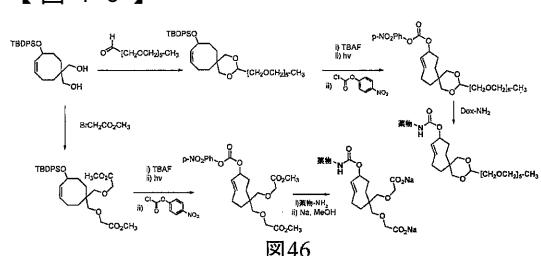
【図44】



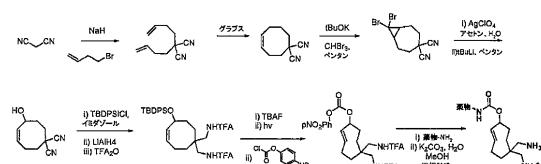
【図45】



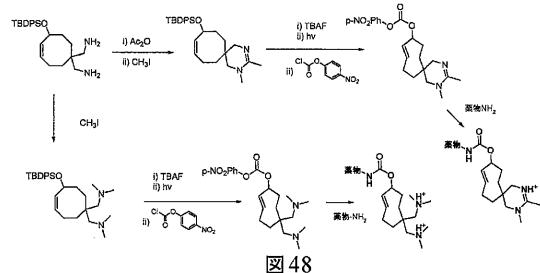
【図46】



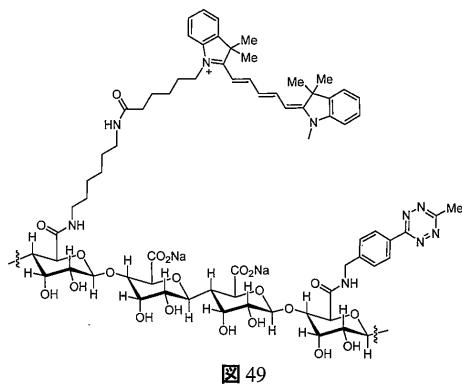
【図47】



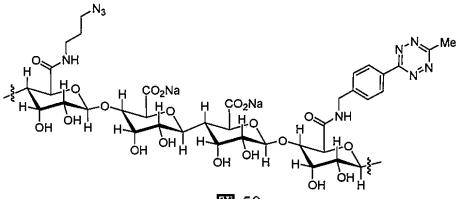
【図48】



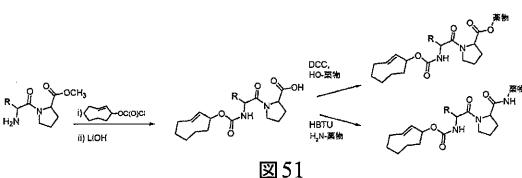
【図49】



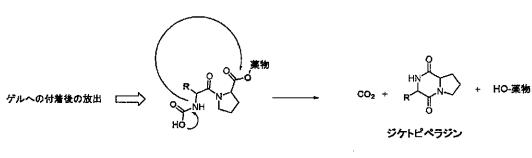
【図50】



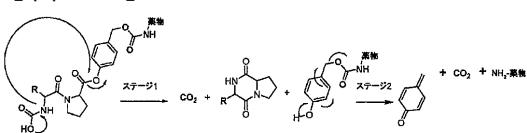
【図51】



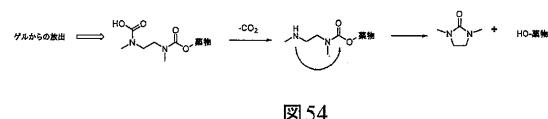
【図52】



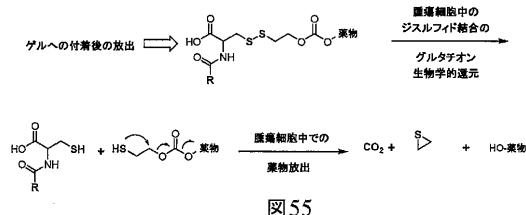
【図53】



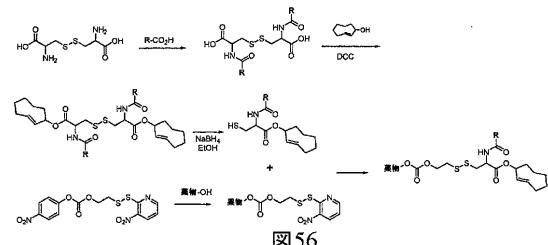
【図54】



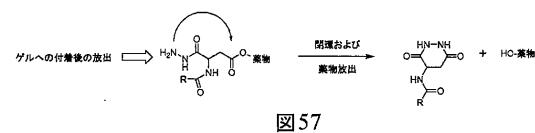
【図55】



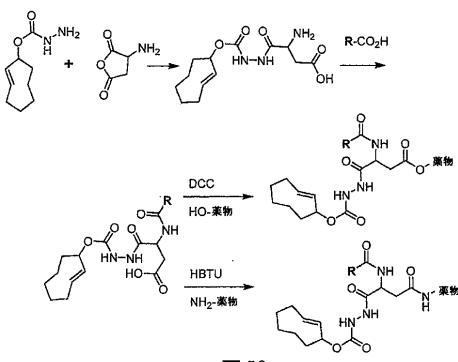
【図56】



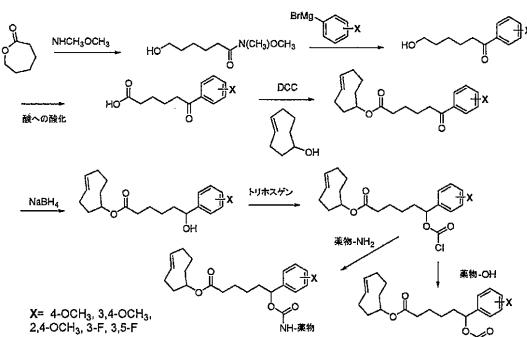
【図57】



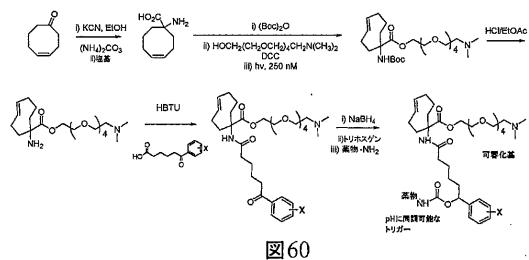
【図58】



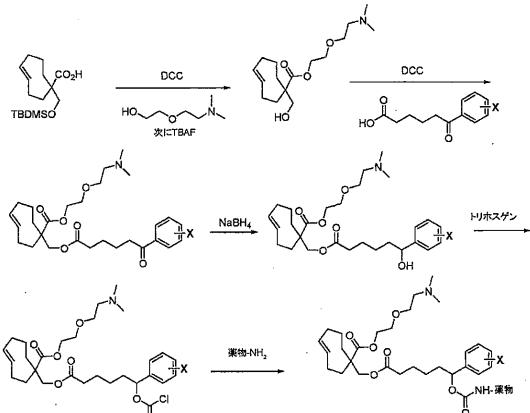
【図59】



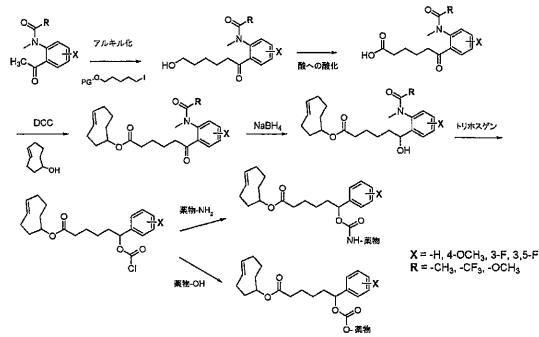
【図60】



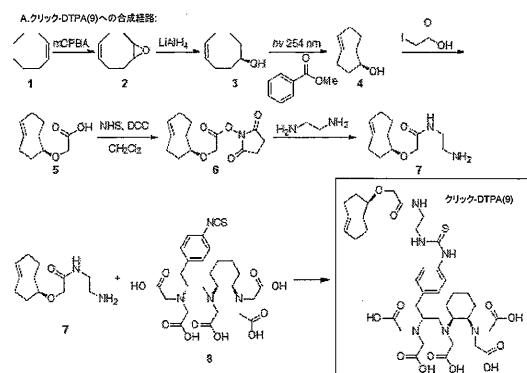
【図62】



【図61】



【図63】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I			
A 6 1 K 47/22 (2006.01)	A 6 1 K 51/04	2 0 0		
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/22			
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 47/36			
	A 6 1 P 35/00			

(31)優先権主張番号 62/387,480

(32)優先日 平成27年12月24日(2015.12.24)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/327,924

(32)優先日 平成28年4月26日(2016.4.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/344,341

(32)優先日 平成28年6月1日(2016.6.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/357,647

(32)優先日 平成28年7月1日(2016.7.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/381,442

(32)優先日 平成28年8月30日(2016.8.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 100203769

弁理士 大沢 勇久

(72)発明者 メヒア オネト, ホセ

アメリカ合衆国カリフォルニア州94107-1926, サンフランシスコ, サード・ストリート  
665, スイート 250

(72)発明者 ガレンモ, ロバート, ジュニア

香港 999077 シャティン, オン・ピン・ストリート 6, ニュー・トレード・プラザ, ブ  
ロック ピー, ユニット 10, 11 / フロア, ケア・オブ・ウクシィ アップテック (ホン  
コン) リミテッド

審査官 伊藤 基章

(56)参考文献 特表2014-515040 (JP, A)

特表2014-515039 (JP, A)

国際公開第2014/081303 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 47 / 0 0

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 31 / 0 0

C 0 7 C 13 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )