

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-525399

(P2018-525399A)

(43) 公表日 平成30年9月6日 (2018. 9. 6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 47/64</b> (2017. 01)	A 6 1 K 47/64	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 45/00</b> (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 35/00</b> (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
<b>A 6 1 K 38/05</b> (2006. 01)	A 6 1 K 38/05	
<b>C 0 7 K 7/06</b> (2006. 01)	C 0 7 K 7/06 Z N A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 128 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2018-507646 (P2018-507646)	(71) 出願人	508347801 エンドサイト・インコーポレイテッド ENDOCYTE, INC. アメリカ合衆国47906インディアナ州 ウエスト・ラフィエット、スウィート・エ イ1-100、セント・アベニュー300 0番
(86) (22) 出願日	平成28年8月10日 (2016. 8. 10)	(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 睦
(85) 翻訳文提出日	平成30年4月12日 (2018. 4. 12)	(74) 代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/046292	(74) 代理人	100162684 弁理士 呉 英燦
(87) 国際公開番号	W02017/030859	(74) 代理人	100162695 弁理士 釜平 双美
(87) 国際公開日	平成29年2月23日 (2017. 2. 23)		
(31) 優先権主張番号	62/205, 411		
(32) 優先日	平成27年8月14日 (2015. 8. 14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/261, 227		
(32) 優先日	平成27年11月30日 (2015. 11. 30)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	62/323, 287		
(32) 優先日	平成28年4月15日 (2016. 4. 15)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

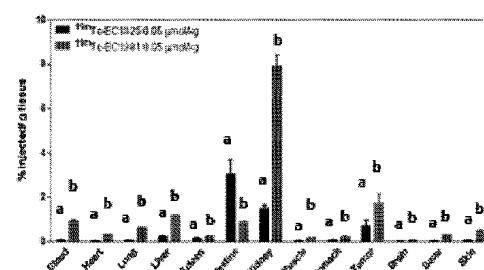
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 C C K 2 R - 薬物コンジュゲート

## (57) 【要約】

本明細書に記載の発明は、C C K 2 R - 薬物コンジュゲートに関する。特に、本発明は哺乳動物の受容者への薬物の送達を標的化するC C K 2 R - 薬物コンジュゲートに関する。また、C C K 2 R - 薬物コンジュゲートの製造方法および使用方法が記載される。

FIG. 1



## 【特許請求の範囲】

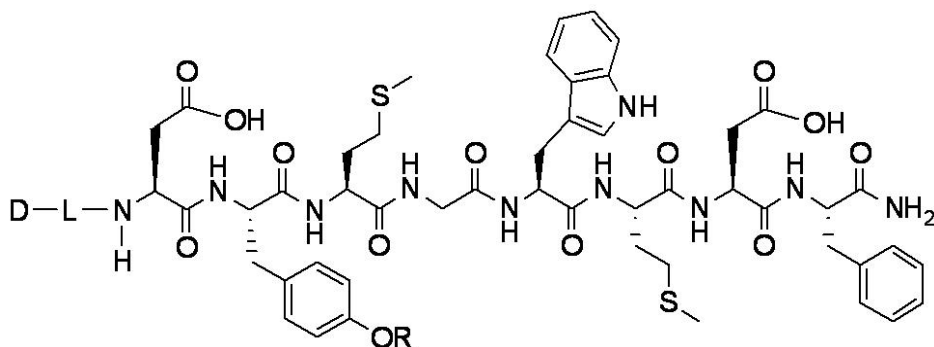
## 【請求項 1】

A が薬物 (D) または造影剤 (I) であり、L がリンカーであり、B が C C K 2 R の結合リガンドである、式 A - L - B のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2】

式

## 【化 1】



10

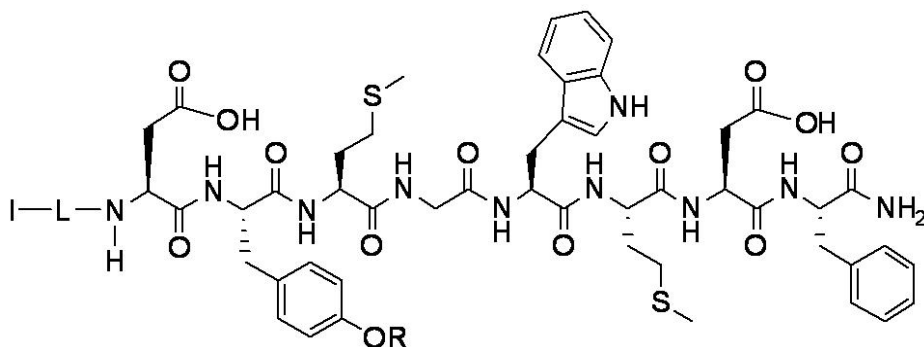
〔式中、

R は H、 $\text{SO}_3^-$  または  $\text{SO}_3\text{M}$  であり、ここで M は対イオンであり、  
L はジスルフィド部分を含むリンカーであり、  
D は薬物である〕

20

または

## 【化 2】



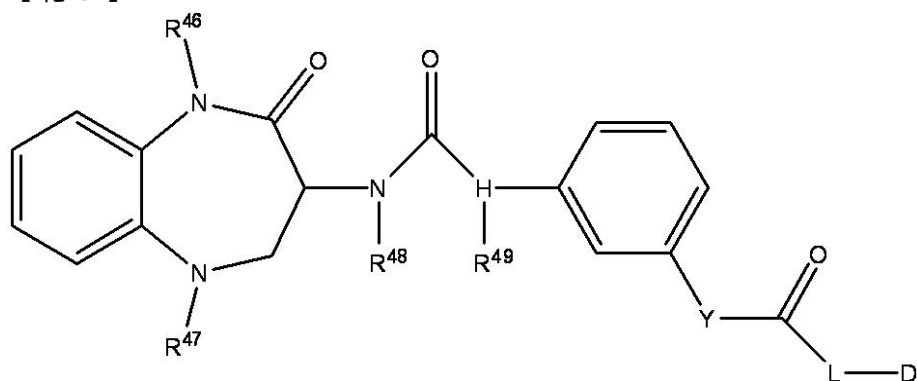
30

〔式中、

R は H、 $\text{SO}_3^-$  または  $\text{SO}_3\text{M}$  であり、ここで M は対イオンであり、  
L はリンカーであり、  
I は造影剤である〕

または

## 【化 3】



40

〔式中、

Y は結合または  $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルであり；

$\text{R}^{46}$ 、 $\text{R}^{47}$ 、 $\text{R}^{48}$  および  $\text{R}^{49}$  の各々は、独立して H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_2$

50

～ $C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから成る群から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-OC(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)R^{50}$ 、 $-OS(O)_2R^{50}$ 、 $-SR^{50}$ 、 $-S(O)R^{50}$ 、 $-S(O)_2R^{50}$ 、 $-S(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-S(O)_2NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{50}R^{50'}$ 、 $-NR^{50}R^{50'}$ 、 $-NR^{50}C(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)OR^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)NR^{51}R^{51'}$ 、 $-NR^{50}S(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}S(O)_2R^{51}$ 、 $-NR^{50}S(O)NR^{51}R^{51'}$ 、 $-NR^{50}S(O)_2NR^{51}R^{51'}$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$ または $-C(O)NR^{50}R^{50'}$ により置換されている；そして

$R^{50}$ 、 $R^{50'}$ 、 $R^{51}$ および $R^{51'}$ の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルまたは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル；  
 $L$ はジスルフィド部分を含むリンカーであり、 $D$ は薬物である]  
 を有するコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

$R$ が $H$ である、請求項2に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

$R$ が $SO_3^-$ または $SO_3M$ であり、ここで $M$ が対イオンである、請求項2に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

$L$ がポリエーテル部分をさらに含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

$L$ がヒドラジン部分をさらに含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

$L$ が1以上のアミノ酸をさらに含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

少なくとも1つのアミノ酸が $D$ -配置である、請求項7に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

少なくとも1つのアミノ酸が $L$ -配置である、請求項7に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

$L$ が、 $L$ -アスパラギン、 $L$ -アルギニン、 $L$ -グリシン、 $L$ -アスパラギン酸、 $L$ -グルタミン酸、 $L$ -グルタミン、 $L$ -システイン、 $L$ -アラニン、 $L$ -バリン、 $L$ -ロイシン、 $L$ -イソロイシン、3-アミノ- $L$ -アラニン、 $D$ -アスパラギン、 $D$ -アルギニン、 $D$ -グリシン、 $D$ -アスパラギン酸、 $D$ -グルタミン酸、 $D$ -グルタミン、 $D$ -システイン、 $D$ -アラニン、 $D$ -バリン、 $D$ -ロイシン、 $D$ -イソロイシンおよび3-アミノ- $D$ -アラニンから成る群から選択される1以上のアミノ酸をさらに含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

$L$ が、 $L$ -アスパラギン、 $L$ -アルギニン、 $L$ -グリシン、 $L$ -アスパラギン酸、 $L$ -グルタミン酸、 $L$ -グルタミン、 $L$ -システイン、 $L$ -アラニン、 $L$ -バリン、 $L$ -ロイシン、 $L$ -イソロイシンおよび3-アミノ- $L$ -アラニンから成る群から選択される少なくとも2以上のアミノ酸をさらに含む、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学

10

20

30

40

50

的に許容される塩。

【請求項 1 2】

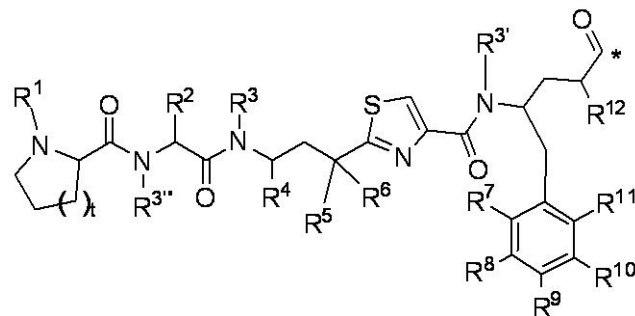
D がピンカアルカロイド、クリプトフィシン、ボルテゾミブ、チオボルテゾミブ、チューブリシン、アミノプテリン、ラパマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキシロピシン、ダウノルピシン、エベロリムス、 - アマニチン、ベルカリン、ジデムニン B、ゲルダナマイシン、プルパラノール A、イスピネシブ、ブデソニド、ダサチニブ、エボチロン、メイタンシンおよびチロシンキナーゼ阻害剤から成る群から選択される薬物である、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 3】

存在するとき、D が式 I

10

【化 4】



20

I

【式中、

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{3''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)R^{13}$ 、 $-OS(O)_2R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2OR^{13}$ 、 $-S(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)NR^{13}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 $-P(O)(OR^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$  または  $-C(O)NR^{13}R^{13'}$  により置換されていてよく；

30

$R^2$ 、 $R^4$  および  $R^{12}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルから成る群から選択され；

$R^5$  および  $R^6$  の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{15'}$  および  $-NR^{15}R^{15'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{16'}$ 、 $C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$  または  $-C(O)NR^{16}R^{16'}$  により置換されていてよい；または  $R^5$  および  $R^6$  は結合する炭素原子と一体となって  $-C(O)-$  を形成し；

40

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)_2OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-P(O)(OR^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$  および  $-C(O)NR^{17}R^{17'}$  から成る

50

群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{18'}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$  または  $-C(O)NR^{18}R^{18'}$  により置換されていてよく；

$R^{13}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17}$  および  $R^{17'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$  または  $-CO_2H$  により置換されていてよく；

$R^{18}$  および  $R^{18'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-P(O)(OR^{19})_2$  および  $-S(O)_2OR^{19}$  から成る群から選択され；

$R^{19}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから選択され；そして

t は 1、2 または 3 であり、

\* は共有結合である]

のテトラペプチドである、請求項 1～12 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

t が 2 である、請求項 13 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

。【請求項 15】

$R^{1a}$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 13 または 14 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

$R^1$  がメチルである、請求項 13～15 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

$R^2$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 13～16 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

$R^2$  が sec-ブチルである、請求項 13～17 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

$R^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルにおける各水素原子が独立して、場合により  $-OC(O)R^{13}$  により置換されていてよく、ここで  $R^{13}$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 13～18 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

$R^4$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 13～19 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

$R^4$  がイソプロピルである、請求項 13～20 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

10

20

30

40

50

$R^5$  が  $-OC(O)R^{15}$  である、請求項 13 ~ 21 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

$R^{15}$  がメチルである、請求項 22 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 24】

$R^6$  が H である、請求項 13 ~ 23 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が H である、請求項 13 ~ 24 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 26】

$R^7$  が  $-OH$  である、請求項 13 ~ 25 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 27】

$R^{12}$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 13 ~ 26 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 28】

$R^{12}$  がメチルである、請求項 13 ~ 27 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

20

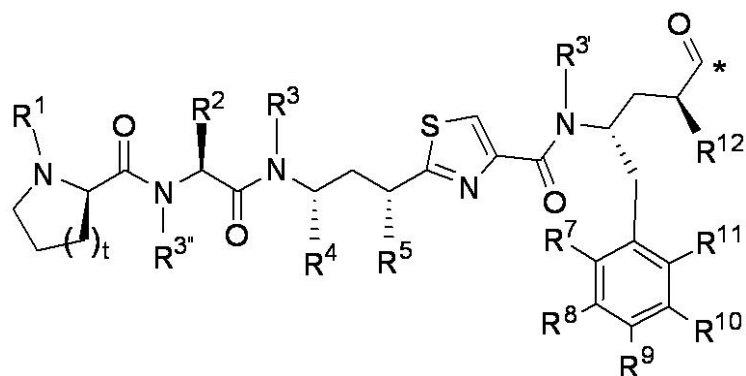
【請求項 29】

$R^{3'}$  および  $R^{3''}$  が H である、請求項 13 ~ 28 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

D が式

【化 5】



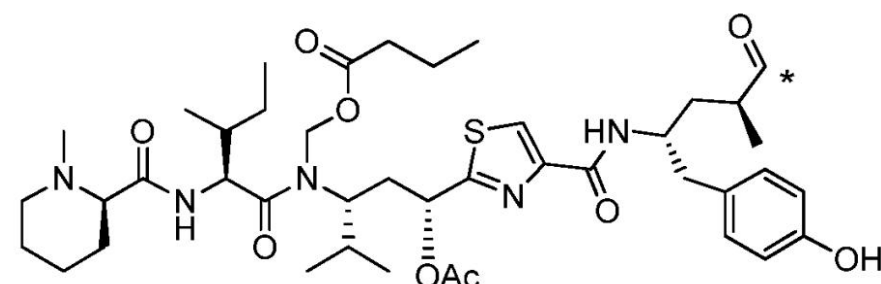
30

のテトラペプチドである、請求項 13 ~ 29 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

D が式

【化 6】



40

のテトラペプチドである、請求項 13 ~ 30 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまた

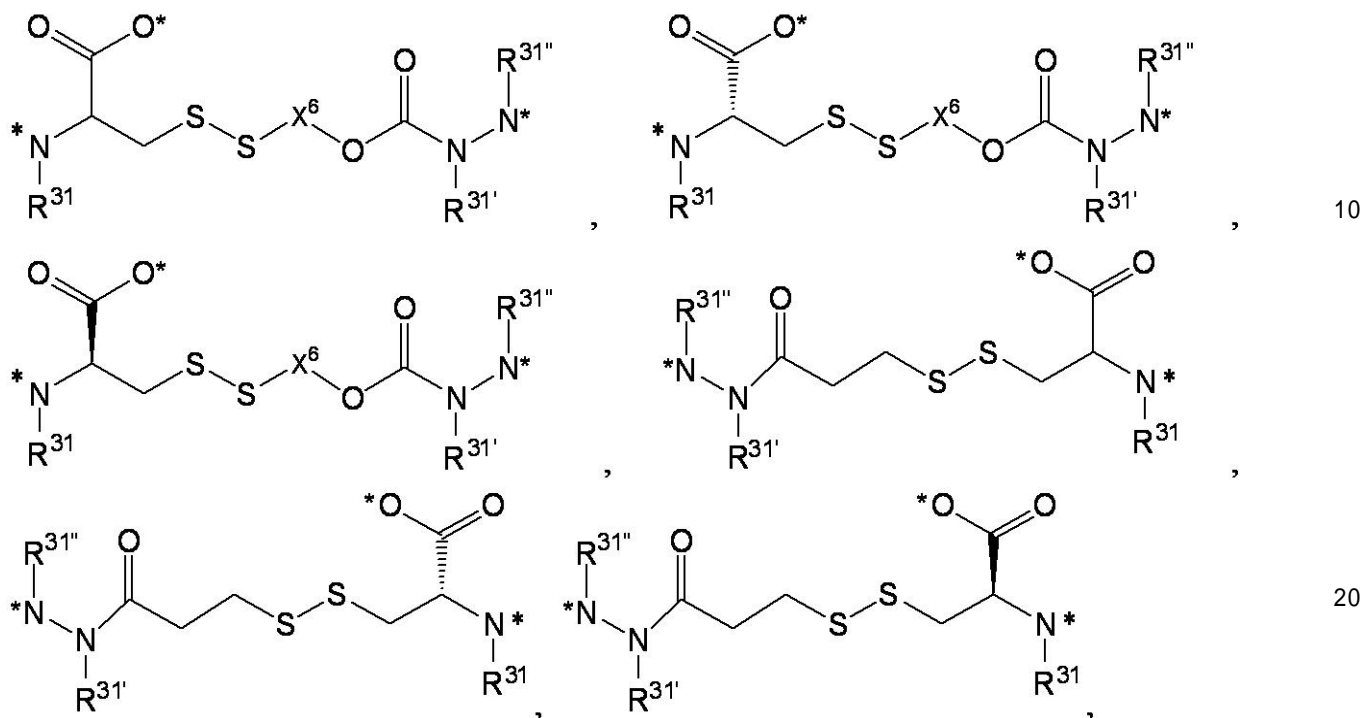
50

はその薬学的に許容される塩。

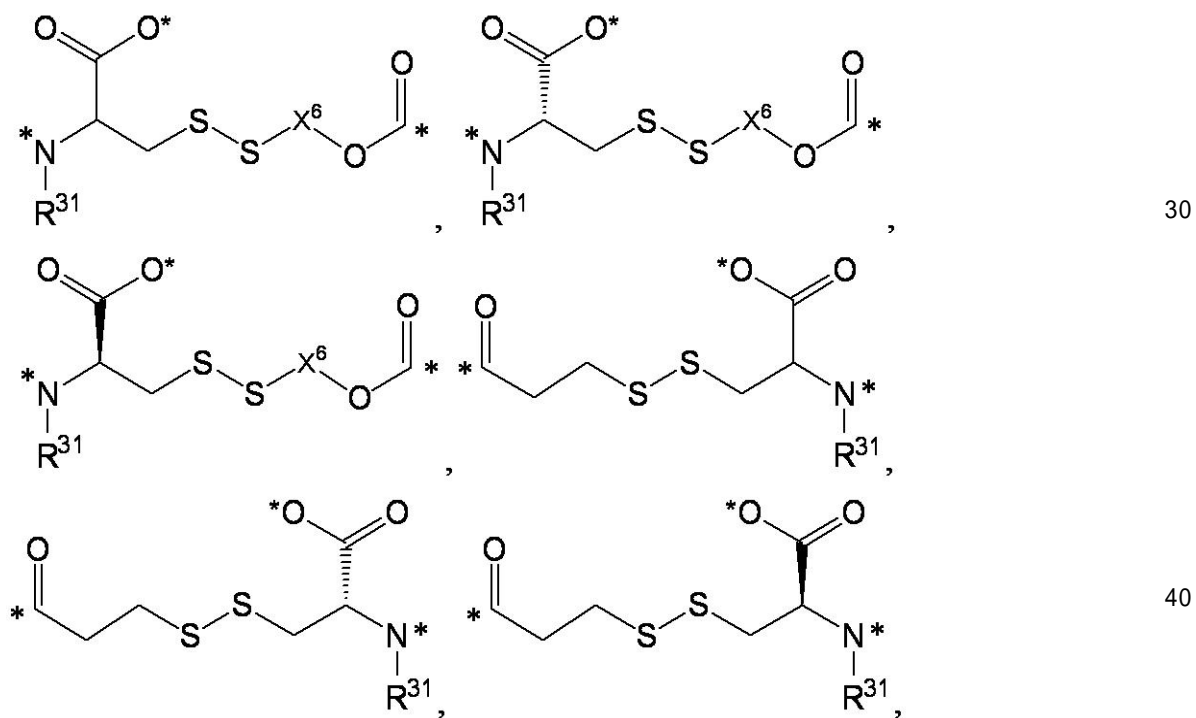
【請求項 3 2】

L が、

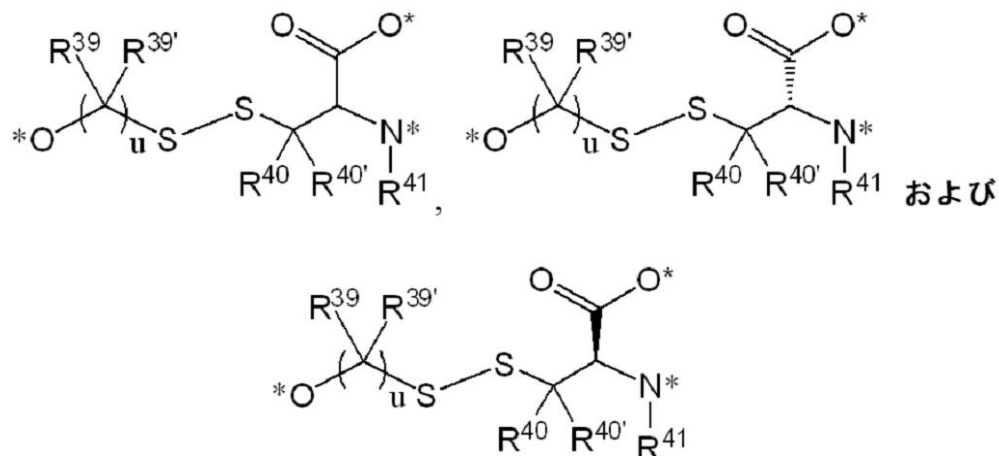
【化 7】



【化 8】



## 【化 9】



10

20

30

40

50

〔式中、  
 $R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

$X^6$  の各々は、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび  $5 \sim 7$  員ヘテロアリールから成る群から選択され；

$R^{39}$ 、 $R^{39'}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{40'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハ



ロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{44}$ 、 $-OC(O)R^{44}$ 、 $-OC(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)R^{44}$ 、 $-OS(O)_2R^{44}$ 、 $-SR^{44}$ 、 $-S(O)R^{44}$ 、 $-S(O)_2R^{44}$ 、 $-S(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-S(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}C(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)OR^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2NR^{45}R^{45'}$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{44}$ または $-C(O)NR^{44}R^{44'}$ により置換されていてよく；

$R^{41}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルは独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{42}$ 、 $OC(O)R^{42}$ 、 $-OC(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)R^{42}$ 、 $-OS(O)_2R^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-S(O)R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-S(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}C(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)OR^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2NR^{43}R^{43'}$ 、 $-C(O)R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{42}$ または $-C(O)NR^{42}R^{42'}$ により置換されていてよく；

$R^{42}$ 、 $R^{42'}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{43'}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{44'}$ 、 $R^{45}$ および $R^{45'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

uは1、2、3または4であり；

\*は共有結合である]

から成る群から選択される式の部分 $L^1$ を含む、請求項1～31のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩

【請求項33】

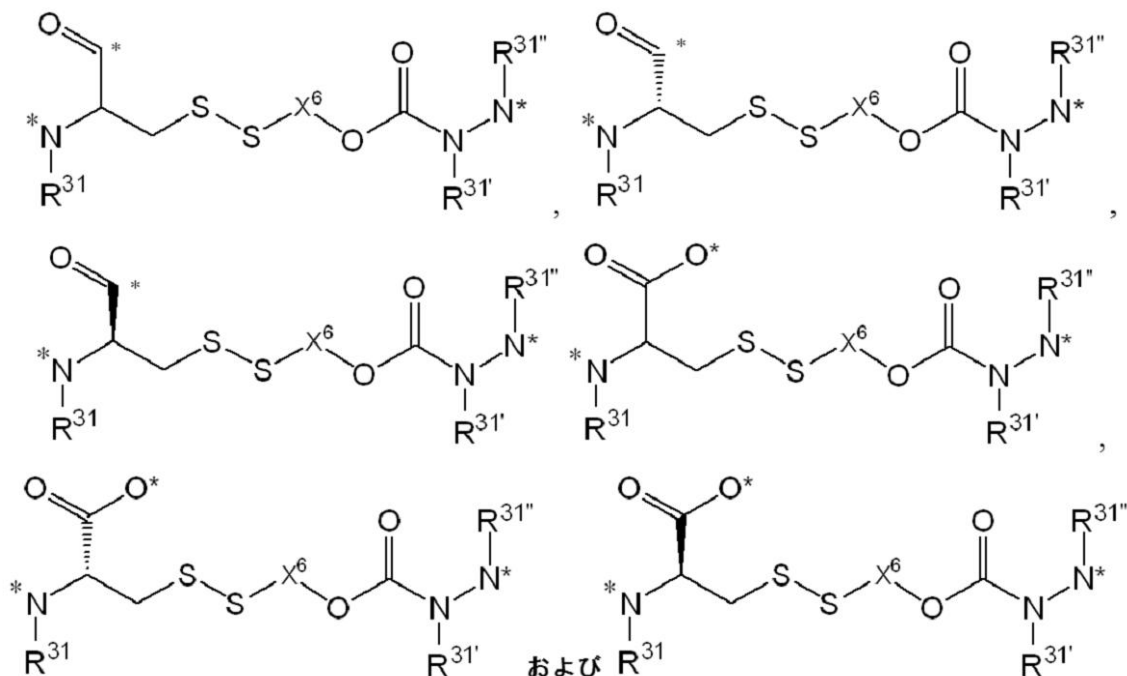
Lが、

10

20

30

## 【化 10】



10

20

30

40

50

〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールお

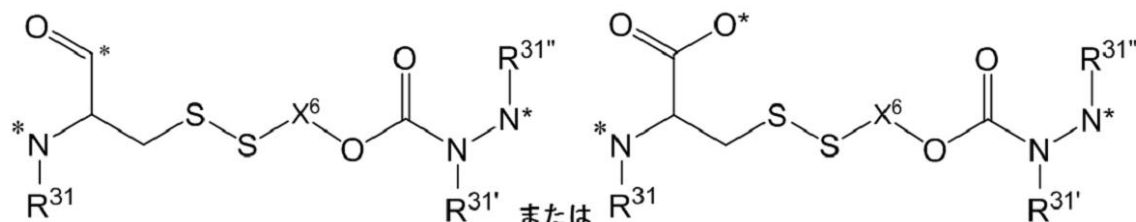
よび 5 ~ 7 員ヘテロアリールから成る群から選択される]

から成る群から選択される式の部分 L<sup>1</sup> を含む、請求項 1 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の  
コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 4】

L が、式

【化 1 1】



10

〔式中、

R<sup>3 1</sup>、R<sup>3 1'</sup> および R<sup>3 1''</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから成る群から選択され、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 2</sup>、OC(O)R<sup>3 2</sup>、-OC(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)R<sup>3 2</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-SR<sup>3 2</sup>、-S(O)R<sup>3 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-S(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)OR<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-C(O)R<sup>3 2</sup>、-C(O)OR<sup>3 2</sup>または -C(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup> により置換されていく；

20

X<sup>6</sup> の各々は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) であり、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) における各水素原子の各々は、独立して、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 4</sup>、-OC(O)R<sup>3 4</sup>、-OC(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)R<sup>3 4</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-SR<sup>3 4</sup>、-S(O)R<sup>3 4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-S(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)OR<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-C(O)R<sup>3 4</sup>、-C(O)OR<sup>3 4</sup>または -C(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup> により置換されていく；

30

R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 2'</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 3'</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 4'</sup>、R<sup>3 5</sup> および R<sup>3 5'</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールおよび 5 ~ 7 員ヘテロアリールから成る群から選択される]

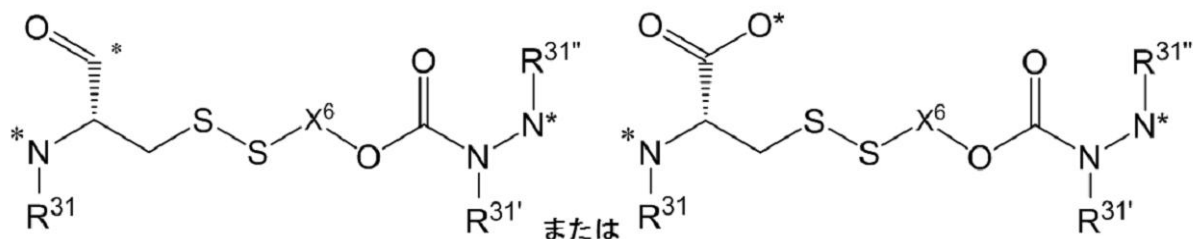
40

の部分 L<sup>1</sup> を含む、請求項 3 3 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3 5】

L が、式

## 【化 1 2】



〔式中、

10

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

20

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

30

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび  $5 \sim 7$  員ヘテロアリールから成る群から選択される]

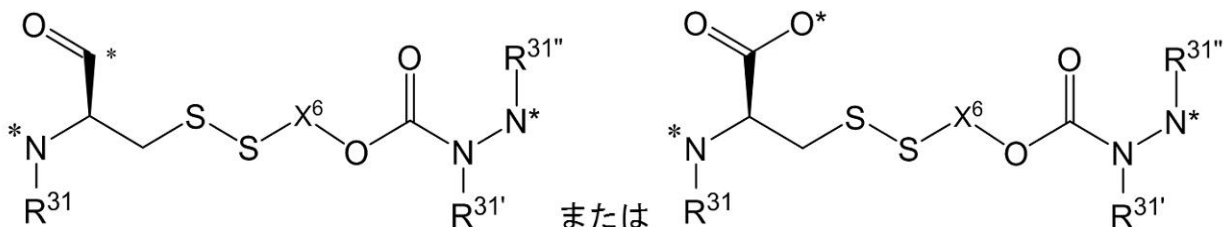
40

の部分  $L^1$  を含む、請求項 33 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 36】

$L$  が、式

## 【化 1 3】



〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

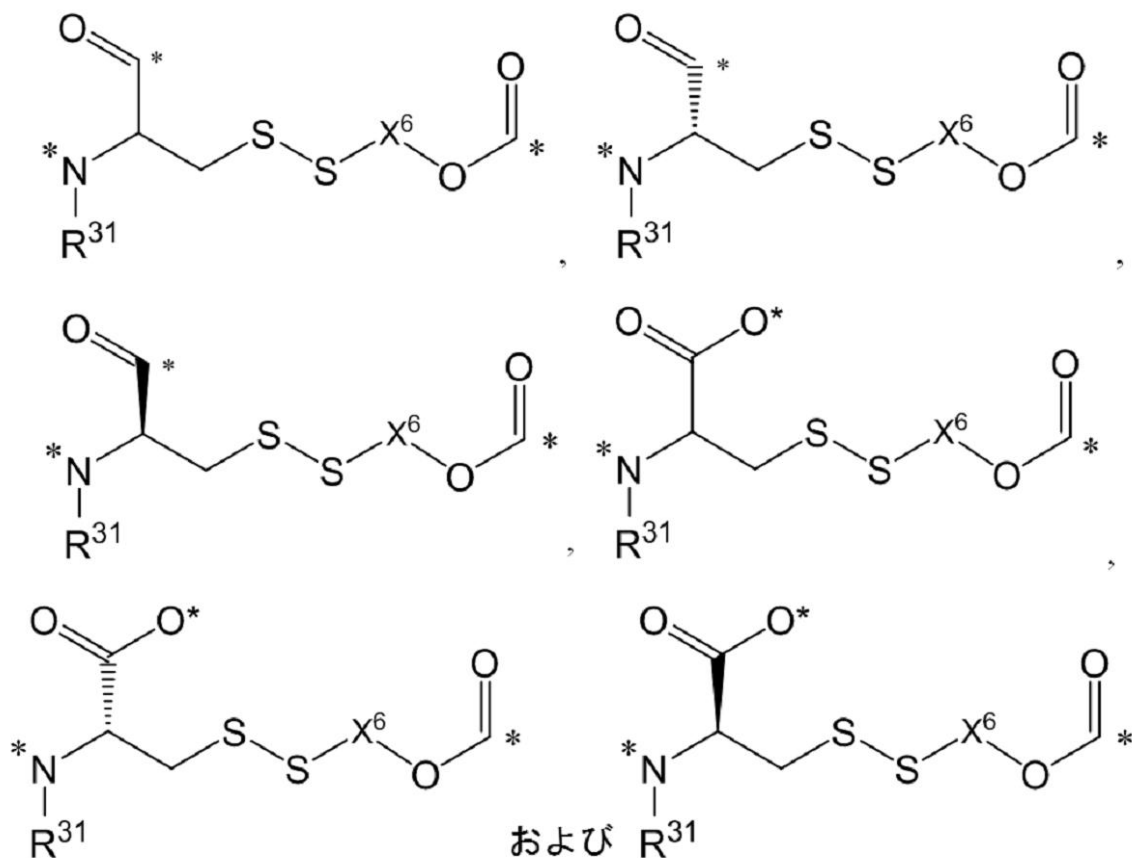
$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび  $5 \sim 7$  員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分  $L^1$  を含む、請求項 33 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 37】

$L$  が、

## 【化 1 4】



10

20

30

40

50

〔式中、

R<sup>31</sup>の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、5～7員ヘテロアリール、-OR<sup>32</sup>、OC(O)R<sup>32</sup>、-OC(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)R<sup>32</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>、-SR<sup>32</sup>、-S(O)R<sup>32</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>、-S(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)OR<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-C(O)R<sup>32</sup>、-C(O)OR<sup>32</sup>または-C(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>により置換されていてよく；

X<sup>6</sup>の各々は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)であり、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル)における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、5～7員ヘテロアリール、-OR<sup>34</sup>、-OC(O)R<sup>34</sup>、-OC(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)R<sup>34</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>34</sup>、-SR<sup>34</sup>、-S(O)R<sup>34</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>34</sup>、-S(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)OR<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-C(O)R<sup>34</sup>、-C(O)OR<sup>34</sup>または-C(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>により置換されていてよく；

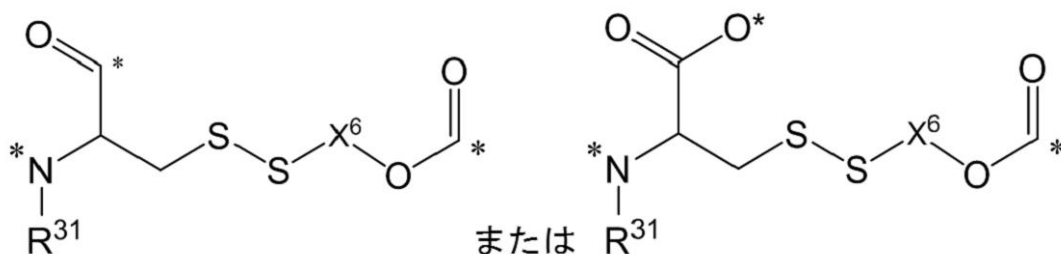
$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される]

から成る群から選択される式の部分  $L^1$  を含む、請求項 1～32 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 38】

L が、式

【化 15】



10

〔式中、

$R^{31}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルは独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

20

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

40

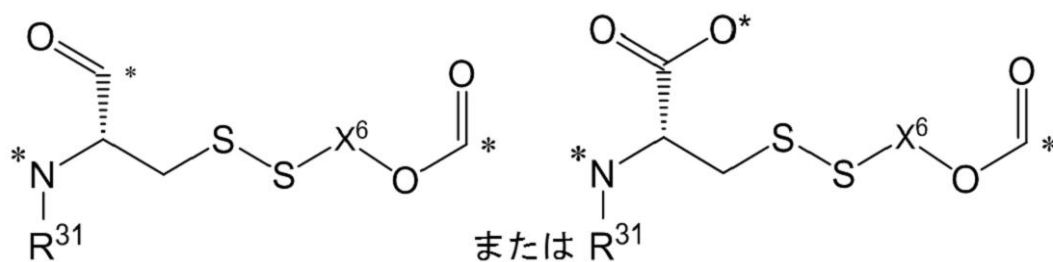
$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分  $L^1$  を含む、請求項 37 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 39】

50

L が式  
【化 1 6】



10

R<sup>3 1</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから成る群から選択され、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 2</sup>、OC(O)R<sup>3 2</sup>、-OC(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)R<sup>3 2</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-SR<sup>3 2</sup>、-S(O)R<sup>3 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-S(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)OR<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-C(O)R<sup>3 2</sup>、-C(O)OR<sup>3 2</sup>または -C(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>により置換されていてよく；

20

X<sup>6</sup> の各々は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) であり、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 4</sup>、-OC(O)R<sup>3 4</sup>、-OC(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)R<sup>3 4</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-SR<sup>3 4</sup>、-S(O)R<sup>3 4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-S(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)OR<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-C(O)R<sup>3 4</sup>、-C(O)OR<sup>3 4</sup>または -C(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>により置換されていてよく；

30

R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 2'</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 3'</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 4'</sup>、R<sup>3 5</sup> および R<sup>3 5'</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールおよび 5 ~ 7 員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分 L<sup>1</sup> を含む、請求項 37 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

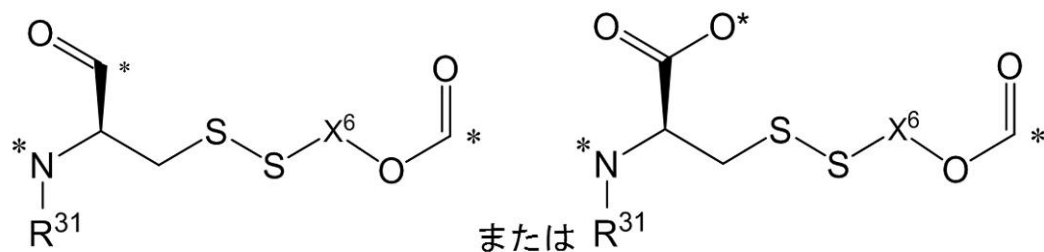
40

【請求項 40】

L が式



## 【化 17】



〔式中、

10

$R^{31}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

20

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

30

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび 5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分  $L^1$  を含む、請求項 37 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 41】

$X^6$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 32～40 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 42】

$R^{31}$  が H である、請求項 32～41 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 43】

$R^{31'}$  が H である、請求項 32～42 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

50

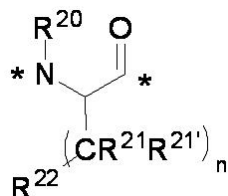
## 【請求項 4 4】

$R^{3'}$  が H である、請求項 3 2 ~ 4 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 4 5】

L が、式

## 【化 1 8】



10

〔式中、

$R^{20}$  は H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$  および  $-C(O)NR^{23}R^{23'}$  から成る群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；

20

$R^{21}$  および  $R^{21'}$  の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$ 、 $OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  および  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$

30

アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび 5 ~ 7 員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよい；または  $R^{21}$  および  $R^{21'}$  は結合して  $C_4 \sim C_6$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロ環を形成してよく、ここで  $C_4 \sim C_6$  シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロ環は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$

40

アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$

50

、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ または $-C(O)NR^{24}R^{24'}$ により置換されていてよく；

$R^{22}$ はH、D、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{26}$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-OC(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)R^{26}$ 、 $-OS(O)_2R^{26}$ 、 $-SR^{26}$ 、 $-S(O)R^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{26}$ 、 $-S(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-S(O)_2NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{26}R^{26'}$ 、 $-NR^{26}R^{26'}$ 、 $-NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{26}C(O)NR^{27}R^{27'}$ 、 $-NR^{26}C(=NR^{26'})NR^{27}R^{27'}$ 、 $-NR^{26}S(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26}S(O)_2R^{27}$ 、 $-NR^{26}S(O)NR^{27}R^{27'}$ 、 $-NR^{26}S(O)_2NR^{27}R^{27'}$ 、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{26}$ および $-C(O)NR^{26}R^{26'}$ から成る群から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-(CH_2)_pOR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2)_qOR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qOR^{28}$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-OC(O)R^{29}$ 、 $-OC(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)R^{29}$ 、 $-OS(O)_2R^{29}$ 、 $-(CH_2)_pOS(O)_2OR^{29}$ 、 $-OS(O)_2OR^{29}$ 、 $-SR^{29}$ 、 $-S(O)R^{29}$ 、 $-S(O)_2R^{29}$ 、 $-S(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-S(O)_2NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{29}R^{29'}$ 、 $-NR^{29}R^{29'}$ 、 $-NR^{29}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{29}C(O)OR^{30}$ 、 $-NR^{29}C(O)NR^{30}R^{30'}$ 、 $-NR^{29}S(O)R^{30}$ 、 $-NR^{29}S(O)_2R^{30}$ 、 $-NR^{29}S(O)NR^{30}R^{30'}$ 、 $-NR^{29}S(O)_2NR^{30}R^{30'}$ 、 $-C(O)R^{29}$ 、 $-C(O)OR^{29}$ または $-C(O)NR^{29}R^{29'}$ により置換されていてよく；

$R^{24}$ 、 $R^{24'}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{25'}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{26'}$ 、 $R^{26''}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{29'}$ 、 $R^{30}$ および $R^{30'}$ の各々は、独立して、H、D、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により置換されていてよく；

$R^{27}$ および $R^{27'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p$ (糖)、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_q$ -(糖)および $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2CH_2)_q$ (糖)から成る群から選択され；

$R^{28}$ はH、D、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリールまたは糖であり；

$n$ は1、2、3、4または5であり；

$p$ は1、2、3、4または5であり；

$q$ は1、2、3、4または5であり；そして

\*は共有結合である]

の部分 $L^2$ を含む、請求項1～44のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬

10

20

30

40

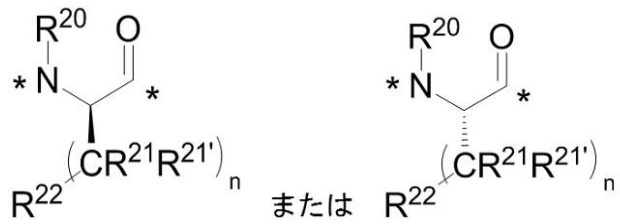
50

学的に許容される塩。

【請求項 4 6】

L が、式

【化 1 9】



10

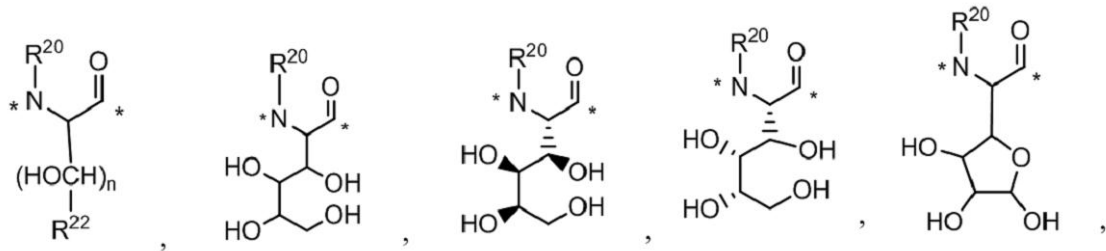
〔式中、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{21'}$ 、 $R^{22}$  および  $n$  は本明細書で定義されるとおりである〕

の部分  $L^2$  を含む、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

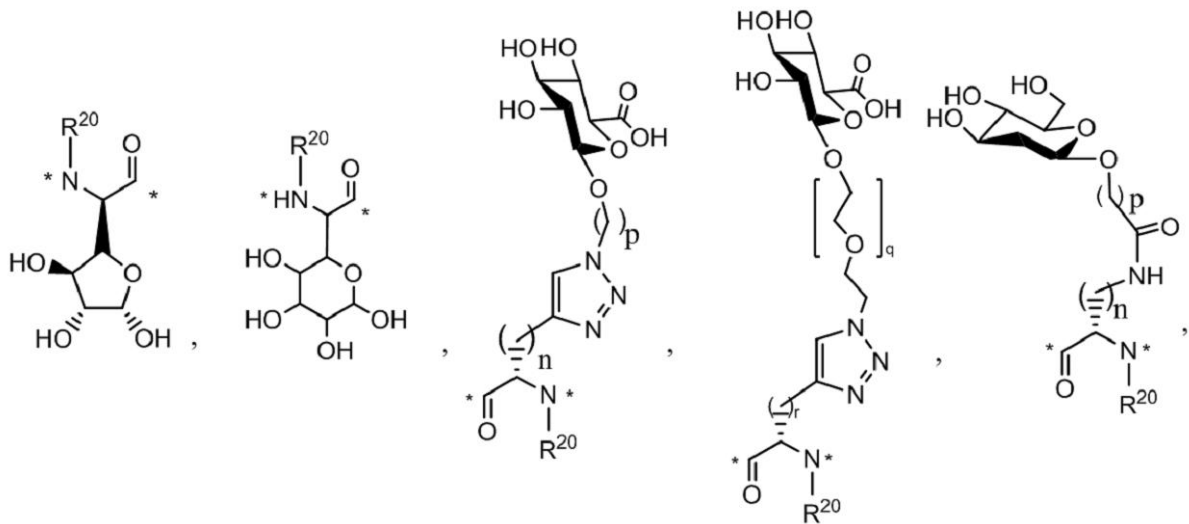
【請求項 4 7】

L が、式

【化 2 0】

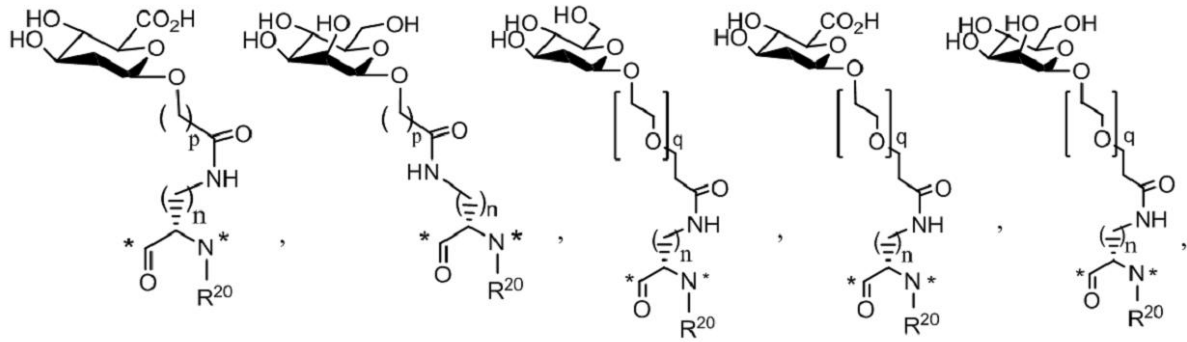


20

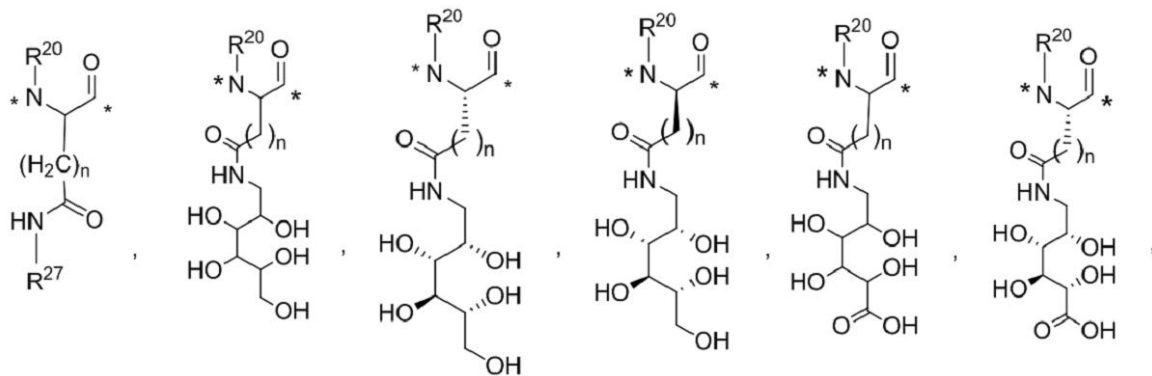


30

## 【化 2 1】

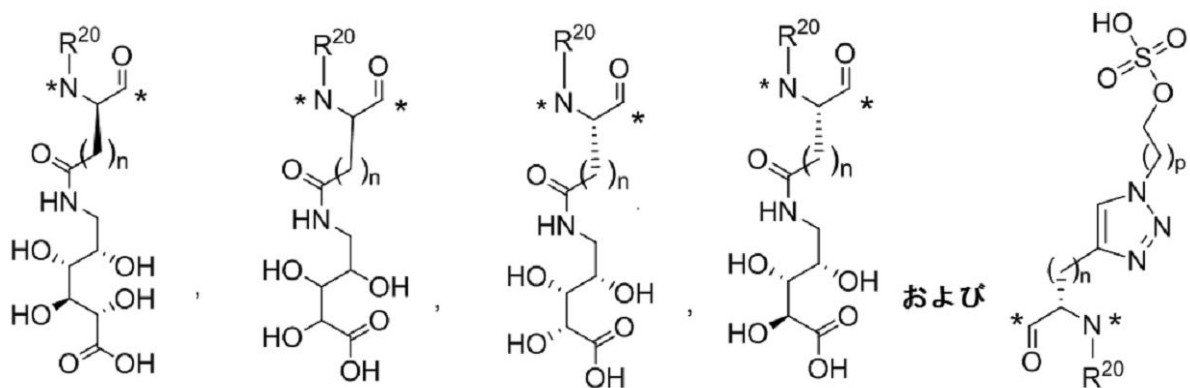


10



20

## 【化 2 2】



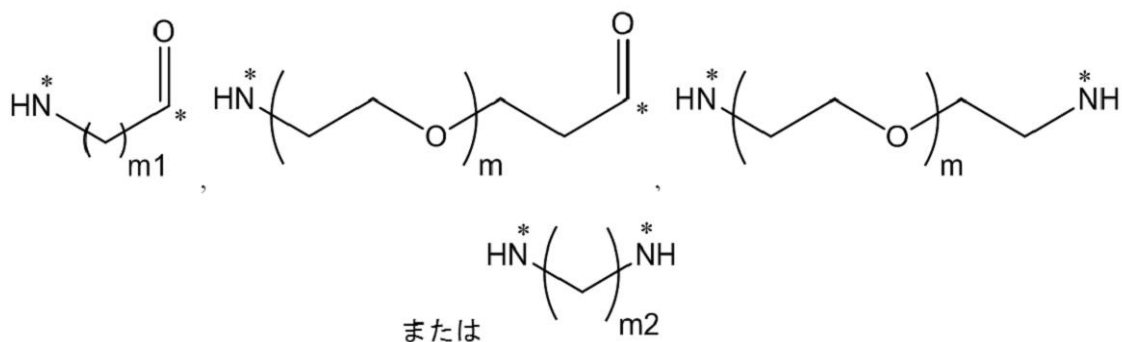
30

〔式中、 $R^{20}$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ および $r$ は、本明細書で定義されるとおりである〕  
 の部分 $L^2$ を含む、請求項 1 ~ 46 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 48】

$L$  が、式

## 【化 2 3】



40

50

〔式中、

m は 1 ～ 約 50 の整数であり、

m<sub>1</sub> は 1 ～ 約 30 の整数であり、

m<sub>2</sub> は 1 ～ 20 の整数であり、そして

\* の各々は、コンジュゲート残基への共有結合を表す]

の部分 L<sup>3</sup> を 1 以上含む、請求項 1 ～ 47 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

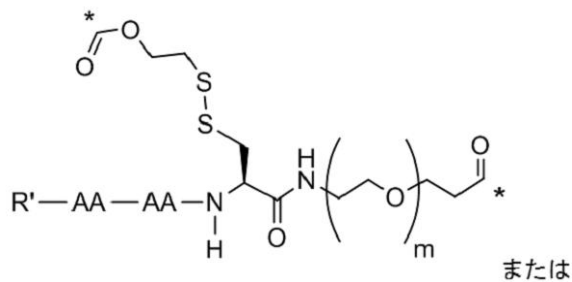
L が少なくとも一つの AA を含む、請求項 1 ～ 48 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

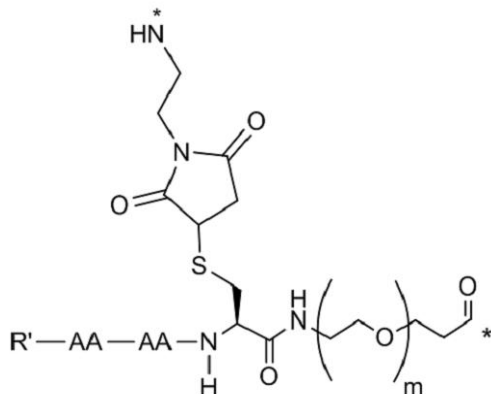
【請求項 50】

L が式

【化 24】



20



30

〔式中、

AA はアミノ酸であり、

R' は H、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R'' から成る群から選択され、ここで R''

は H、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ～ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ～ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ～ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

m は 1 ～ 50 の間の整数であり、

\* は共有結合である]

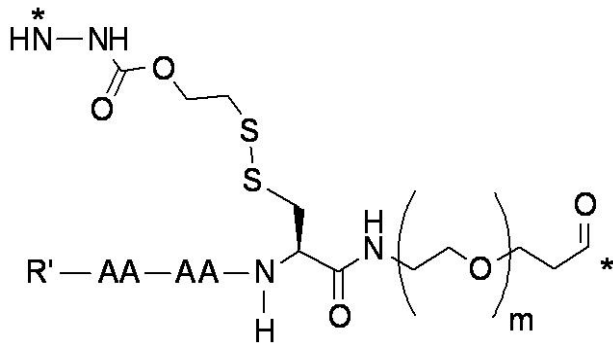
のものである、請求項 1 ～ 49 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 51】

L が式

## 【化 2 5】



10

〔式中、

A A はアミノ酸であり、

R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R'' から成る群から選択され、ここで R'' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

m は 1 ~ 50 の間の整数であり、そして

\* は共有結合である〕

のものである、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 5 2】

m が 2 である、請求項 50 または 51 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 3】

m が 3 である、請求項 50 または 51 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 4】

m が 12 である、請求項 50 または 51 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 5】

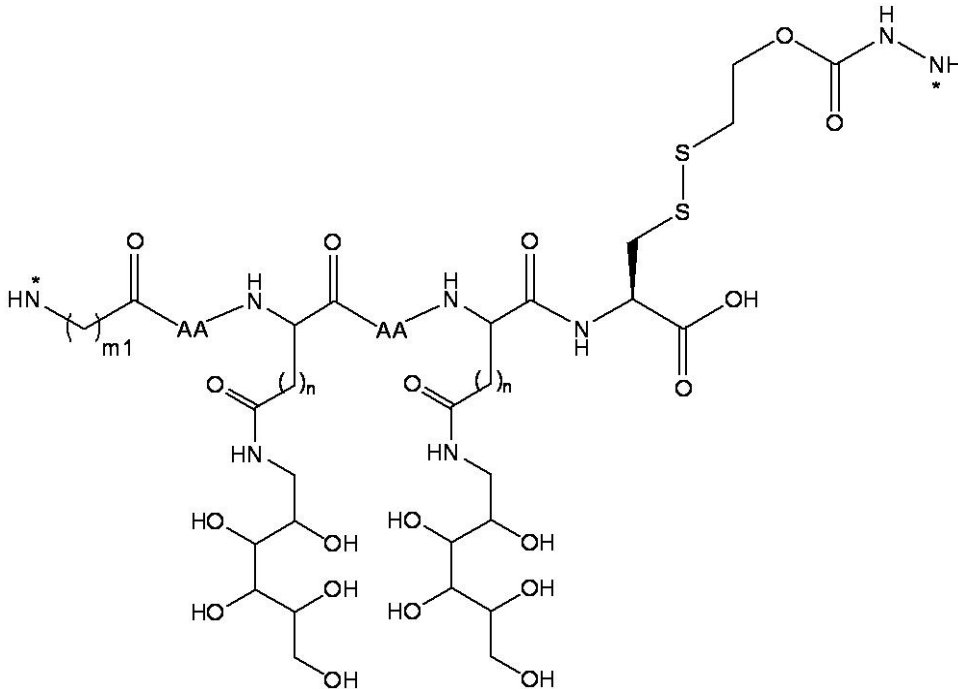
L が式 -L<sup>3</sup>-AA-L<sup>2</sup>-AA-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>- のものである、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 5 6】

L が式

## 【化 2 6】



10

20

〔式中、

m 1 は 1 ～ 約 3 0 の整数であり、

n は 2 である〕

のものである、請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

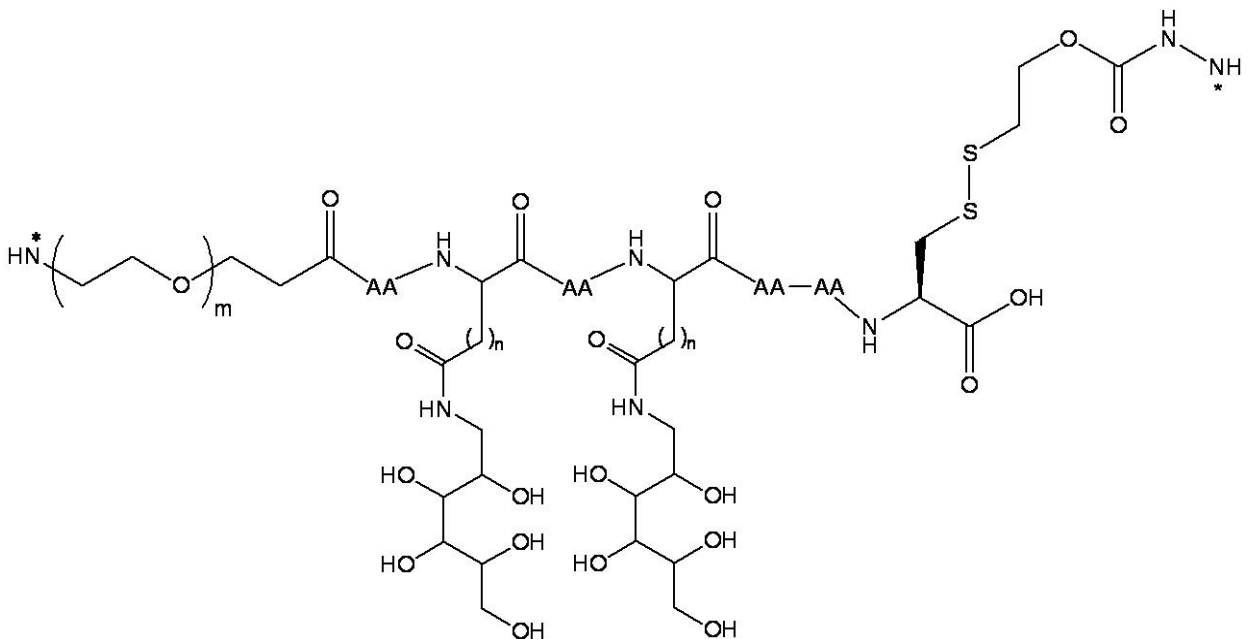
## 【請求項 5 7】

L が式 - L<sup>3</sup> - AA - L<sup>2</sup> - AA - L<sup>2</sup> - AA - AA - L<sup>1</sup> - のものである、請求項 1 ～ 4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 5 8】

L が式

## 【化 2 7】



30

40

〔式中、

m は 約 1 ～ 約 5 0 の整数であり、

n は 2 である〕

50



のものである、請求項 1 ~ 49 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

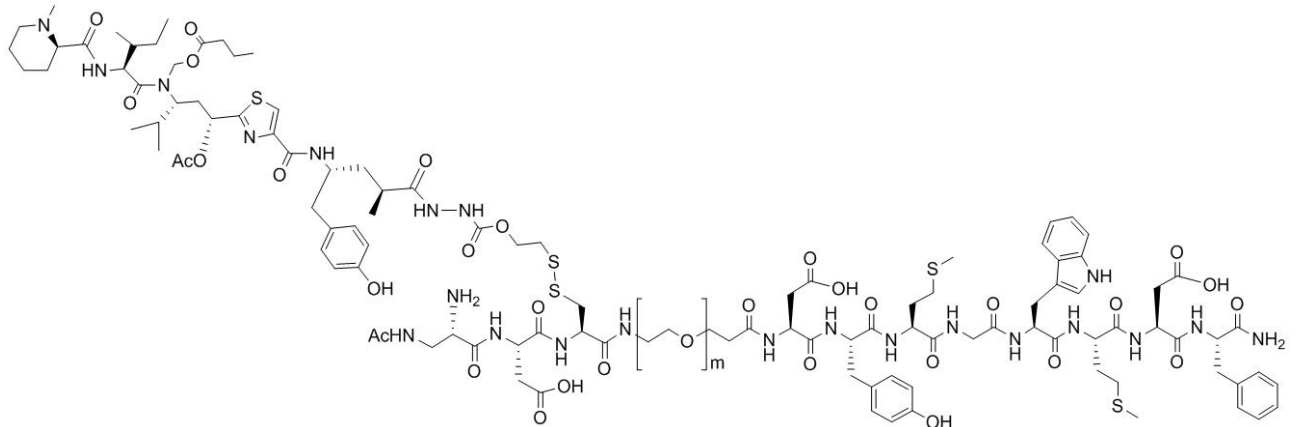
【請求項 59】

Glu、Asp および Asp から成る群から選択される、請求項 1 ~ 58 のいずれか一項に記載の

【請求項 60】

式

【化 28】



10

20

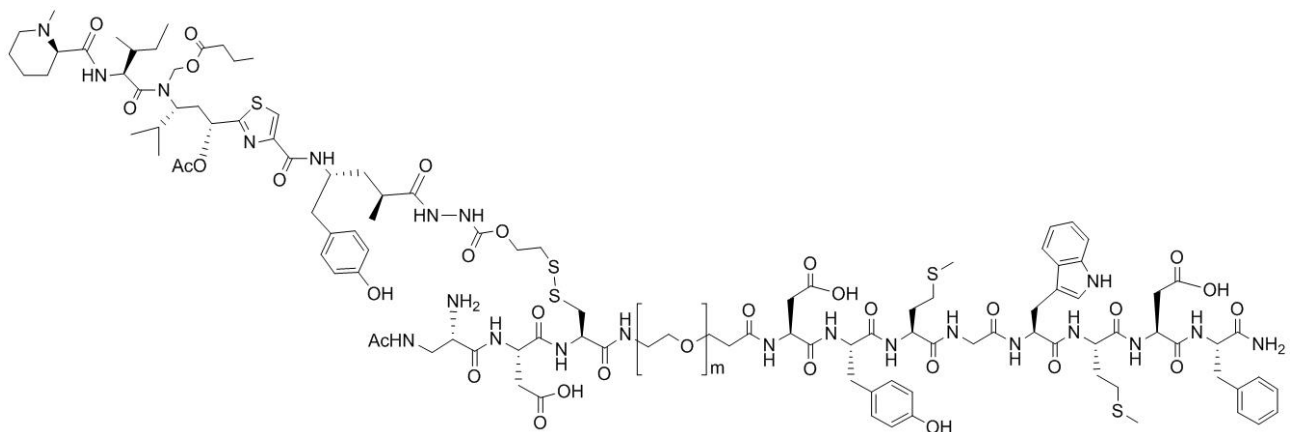
〔式中、m は 2 である〕

のものである、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 61】

式

【化 29】



30

〔式中、m は 3 である〕

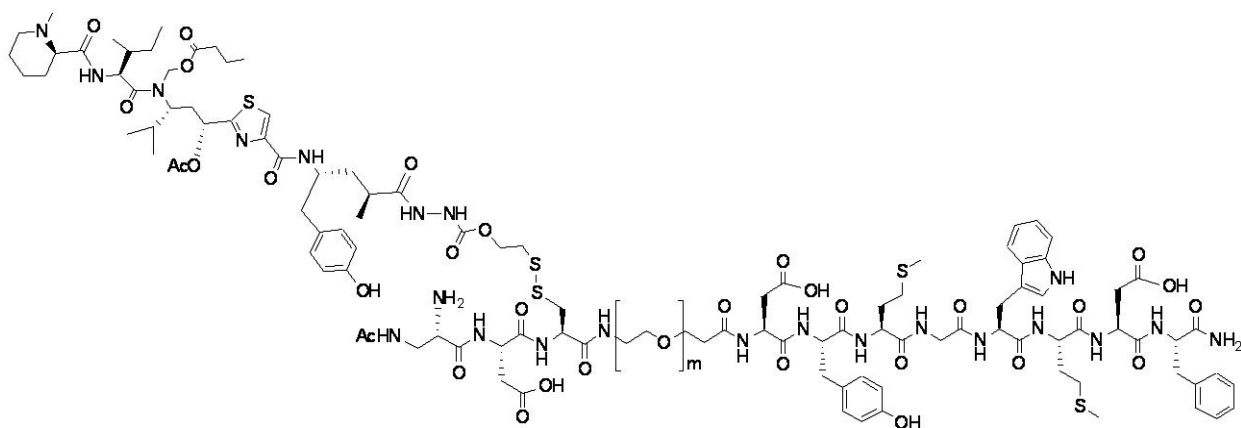
のものである、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 62】

式

40

## 【化 3 0】



10

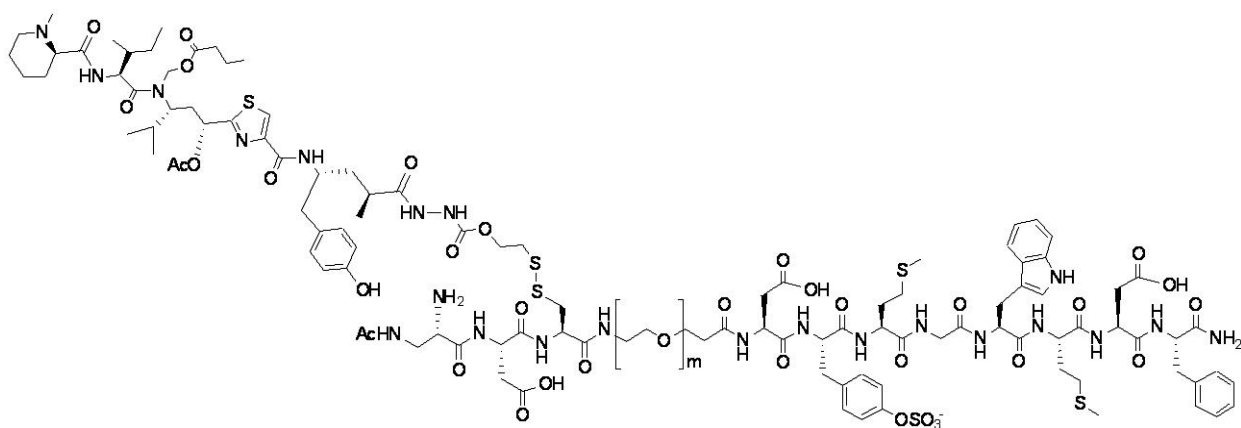
〔式中、mは12である〕

のものである、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項63】

式

## 【化 3 1】



20

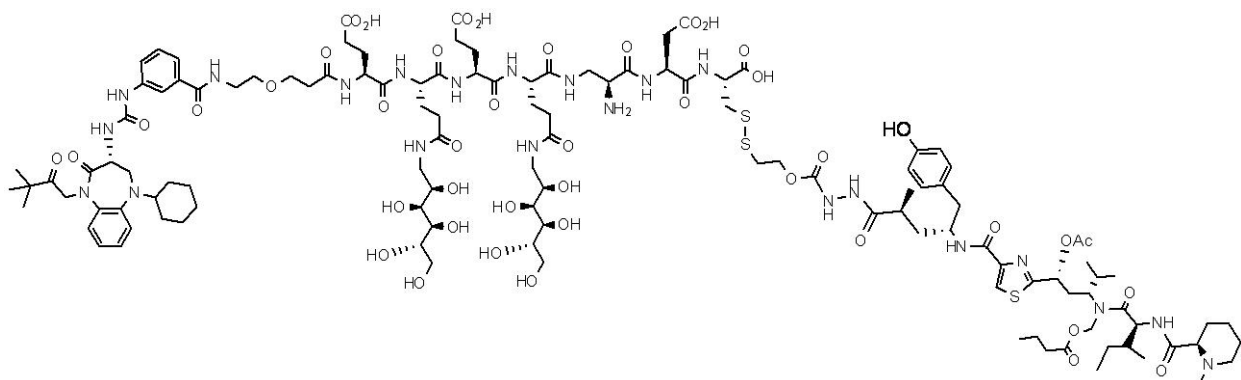
〔式中、mは2である〕

のものである、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項64】

式

## 【化 3 2】



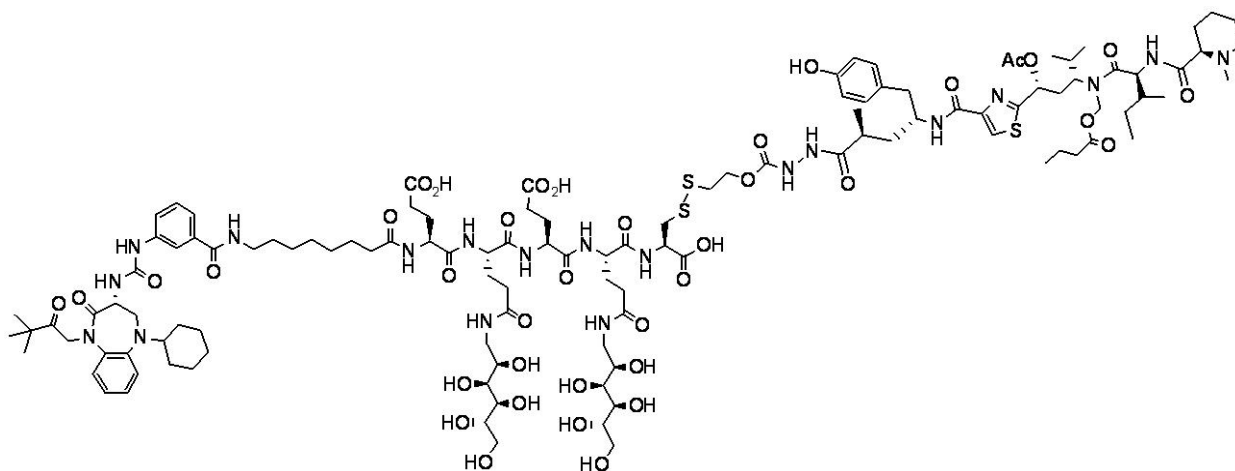
40

を有する、請求項1に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項65】

式

【化 3 3】



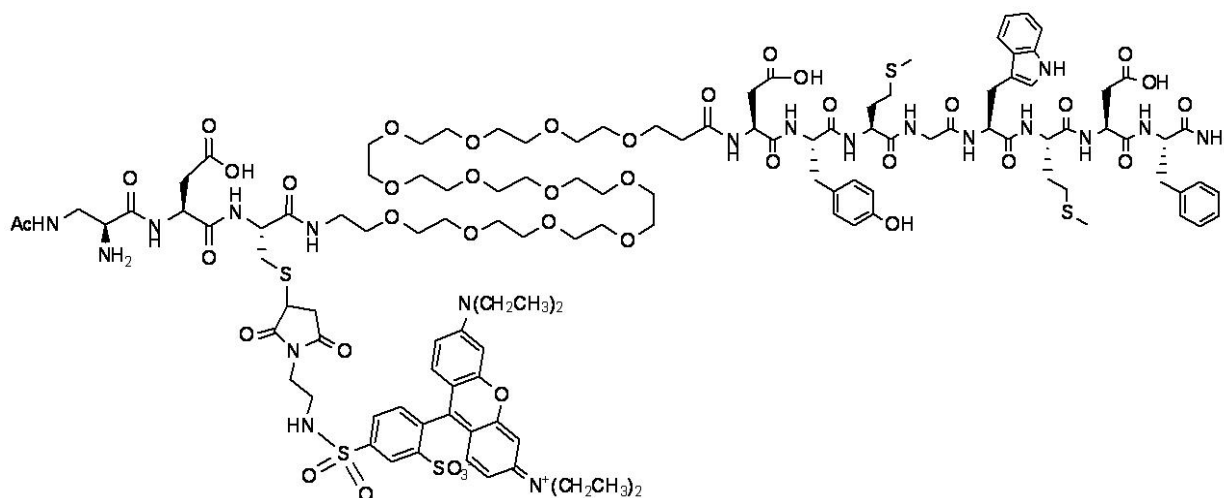
10

を有する、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

式

【化 3 4】



20

30

を有する、請求項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 7】

請求項 1 ~ 6 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩ならびに場合により少なくとも 1 つの添加物を含む、医薬組成物。

【請求項 6 8】

ヒトを含む哺乳動物における異常細胞増殖を処置する方法であって、請求項 1 ~ 6 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項 6 9】

異常細胞増殖が癌である、請求項 6 8 に記載の方法。

40

【請求項 7 0】

肺癌、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞性肺癌 (NSCLC)、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍 (GIST)、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) 新生物、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、請求項 6 9 に記載の方法。

50

## 【請求項 7 1】

癌の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用。

## 【請求項 7 2】

癌が肺癌、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞性肺癌 (NSCLC)、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍 (GIST)、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) 新生物、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、請求項 7 0 に記載の使用。

10

## 【請求項 7 3】

癌の処置において使用するための、請求項 1 ～ 6 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 7 4】

癌が肺癌、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞性肺癌 (NSCLC)、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍 (GIST)、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) 新生物、原発性 CNS リンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、請求項 7 3 に記載のコンジュゲート。

20

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

30

## 【0001】

関連出願の相互参照

本願は合衆国法典 3 5 編第 1 1 9 条 (e) のもと、2015 年 8 月 1 4 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 2 0 5 , 4 1 1 号、2015 年 1 1 月 3 0 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 2 6 1 , 2 2 7 号および 2 0 1 6 年 4 月 1 5 日に提出された米国仮出願第 6 2 / 3 2 3 , 2 8 7 号の優先権を主張するものであり、これらの全ては全体の参照により本出願に包含させる。

## 【0002】

技術分野

本明細書において提供される発明は、CCK2R - 薬物コンジュゲートに関する。特に、本発明は哺乳動物の受容対象への薬物の送達を標的とする CCK2R - 薬物コンジュゲートに関する。CCK2R - 薬物コンジュゲートの製造方法および使用方法についてもまた、記載される。

40

## 【背景技術】

## 【0003】

コレシストキニン - 2 受容体 (コレシストキニン - 2 受容体、CCK2R、CCKBR または CCK<sub>2</sub> と称される) は、脳および消化管の調節ペプチドである。CCK2R は特定のヒトの癌において過剰発現することが示されている。例えば、CCK2R スプライス変異体はヒト消化器および肺腫瘍において観察されている (Korner, , M. et al., J. Cell Mol. Med., 14, 4, 933-43 (2010) を参照)。コレシストキニン受容体に対して親

50

和性が高い天然の基質は、ペプチドホルモン C C K およびガストリンを含む。C 末端 C C K ペプチドアミドは、C C K 1 R に結合するよりも 2 倍高い親和性で C C K 2 R を選択的に標的化する。C C K 2 R はまた、数種の白血病細胞株の免疫プロットティングにより、白血病と関連づけられている (Stubbs, M. et al., Oncol. Rep., 14, 4, 1055-8 (2005) を参照)。

#### 【 0 0 0 4 】

薬物の標的送達は、特に癌治療の分野で近年関心が高まっている。最もよく研究されている薬物コンジュゲートの中に、癌に対する標的治療としてデザインされた抗体薬物コンジュゲート (A D C としても知られている) が存在する (Ducry, L. et al., Bioconjugate Chemistry, 21, 1, 5-13 (2010) を参照)。癌に対して承認されている A D C 治療は、A d c e t r i s (登録商標) および K a d c y l a (登録商標) を含む。相当な関心が持たれている薬物の標的送達についての別の有望な手段は、リガンドを用いた受容体の結合により細胞を標的化するための薬物コンジュゲートである。このようなアプローチの例の一つは、ビタミン受容体へのビタミン受容体結合リガンドによる、薬物コンジュゲートの送達である。例えば、米国特許第 7, 6 0 1, 3 3 2 号に記載の葉酸の薬物コンジュゲートを参照。

10

#### 【 0 0 0 5 】

癌細胞に関連する分子標的への治療剤の送達のための新規な薬物コンジュゲートの開発は、大きな関心を集め続けている。ここに我々は、新規な C C K 2 - 受容体薬物コンジュゲートのデザインおよび合成を報告する。

20

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 0 6 】

ある態様において、本発明は、A が薬物 (D) または造影剤 (I) であり、L がリンカーであり、そして B が C C K 2 R のリガンドである式 A - L - B のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【 0 0 0 7 】

ある態様において、本発明は、D が薬物であり、L が少なくとも一つの遊離可能なリンカー ( $L^1$ ) を含むリンカーであり、そして B が C C K 2 R の結合リガンドである、式 D - L - B のコンジュゲートまたは薬学的に許容される塩を提供する。

30

#### 【 0 0 0 8 】

ある態様において、本発明は、I が造影剤であり、L がリンカーであり、そして B が C C K 2 R の結合リガンドである、式 I - L - B のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を提供する。

#### 【 0 0 0 9 】

他の態様において、本発明は、治療有効量の本明細書に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩および少なくとも一つの添加物を含む医薬組成物を提供する。

#### 【 0 0 1 0 】

他の態様において、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における異常細胞増殖を処置する方法であって、哺乳動物に本明細書に記載のいずれかのコンジュゲートまたは組成物を投与することを含む、方法を提供する。

40

#### 【 0 0 1 1 】

他の態様において、本発明は、本明細書に記載のコンジュゲートまたは組成物の、哺乳動物における異常細胞増殖を処置するための医薬の製造における使用を提供する。

#### 【 0 0 1 2 】

他の態様において、本発明は、哺乳動物における異常細胞増殖を処置するための、本明細書に記載のコンジュゲートまたは組成物を提供する。

#### 【 0 0 1 3 】

本発明のコンジュゲートは、以下に列挙される項のいずれかの態様として記載され得る。本明細書に記載のあらゆる態様は、該態様が互いに矛盾しない範囲で、本明細書に記載の他のあらゆる態様と関連づけて使用され得ると理解される。

50

## 【 0 0 1 4 】

1. Aが薬物(D)または造影剤(I)であり、Lがリンカーであり、そしてBがCCK2Rの結合リガンドである、式A-L-Bのコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 1 5 】

1a. Dが薬物であり、Lが少なくとも一つの遊離可能なリンカー( $L^1$ )を含むリンカーであり、そしてBがCCK2Rの結合リガンドである、式D-L-Bのコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 1 6 】

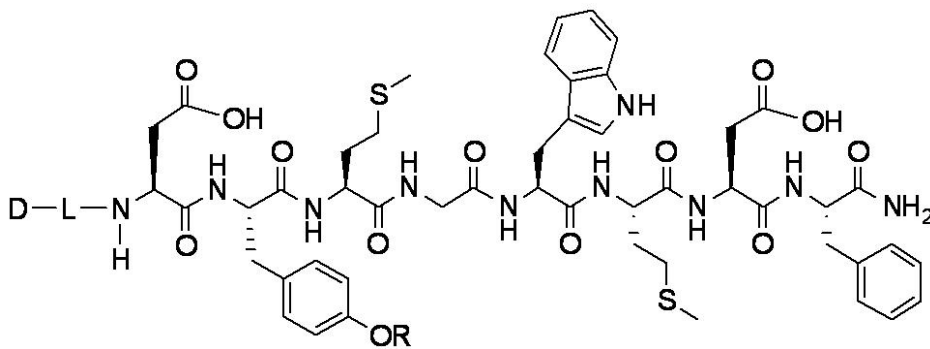
1b. Iが造影剤であり、Lがリンカーであり、そしてBがCCK2Rの結合リガンドである、式I-L-Bのコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

## 【 0 0 1 7 】

1c. 式

## 【 化 1 】



20

〔式中、

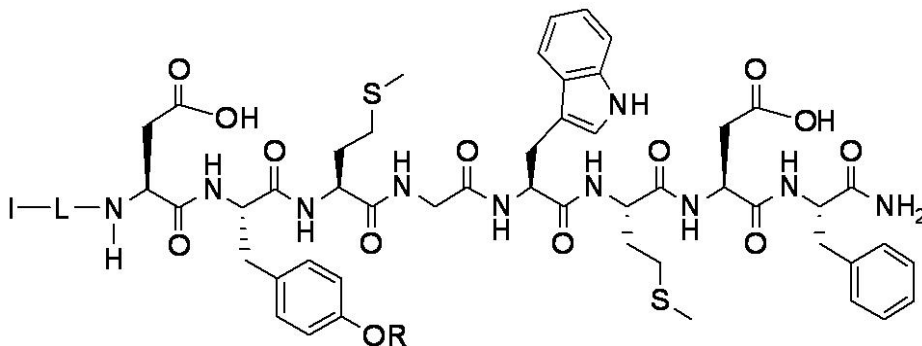
RはH、 $SO_3^-$ または $SO_3 M$ であり、ここでMは対イオンであり、  
Lはジスルフィド部分を含むリンカーであり、  
そしてDは薬物である〕

を有する、項1のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 1 8 】

1d. 式

## 【 化 2 】



40

〔式中、

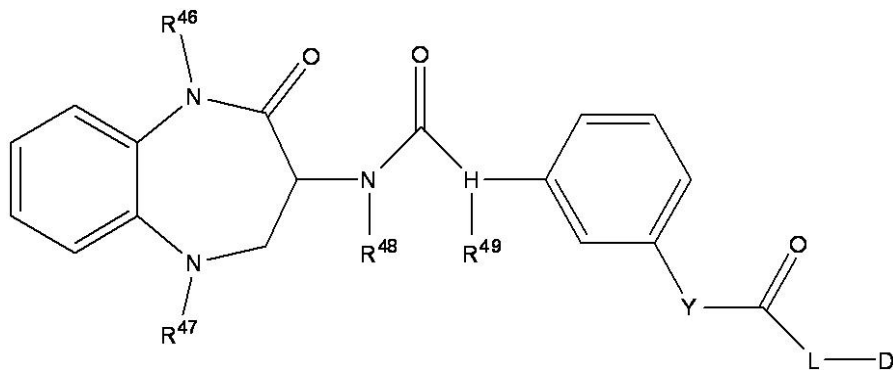
RはH、 $SO_3^-$ または $SO_3 M$ であり、ここでMは対イオンであり、  
Lはリンカーであり、  
そしてIは造影剤である〕

を有する、項1のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 1 9 】

1e. 式

## 【化 3】



10

〔式中、

Y は結合または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^{46}$ 、 $R^{47}$ 、 $R^{48}$  および  $R^{49}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{50}$ 、 $-OC(O)R^{50}$ 、 $-OC(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)R^{50}$ 、 $-OS(O)_2R^{50}$ 、 $-SR^{50}$ 、 $-S(O)R^{50}$ 、 $-S(O)_2R^{50}$ 、 $-S(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-S(O)_2NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)NR^{50}R^{50'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{50}R^{50'}$ 、 $-NR^{50}R^{50'}$ 、 $-NR^{50}C(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)OR^{51}$ 、 $-NR^{50}C(O)NR^{51}R^{51'}$ 、 $-NR^{50}S(O)R^{51}$ 、 $-NR^{50}S(O)_2R^{51}$ 、 $-NR^{50}S(O)NR^{51}R^{51'}$ 、 $-NR^{50}S(O)_2NR^{51}R^{51'}$ 、 $-C(O)R^{50}$ 、 $-C(O)OR^{50}$  または  $-C(O)NR^{50}R^{50'}$  により、場合により置換

20

されていてよく；そして

$R^{50}$ 、 $R^{50'}$ 、 $R^{51}$  および  $R^{51'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルまたは  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルであり；

30

L はジスルフィド部分を含むリンカーであり、そして

D は薬物である〕

を有する、項 1 に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0020】

2. R が H である、項 1 ～ 1 e のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0021】

3. R が  $SO_3^-$  または  $SO_3M$  であり、ここで M が対イオンである、項 1 ～ 1 e のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0022】

4. L がポリエーテル部分をさらに含む、項 1 ～ 3 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

40

## 【0023】

5. L がヒドラジン部分をさらに含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0024】

6. L が 1 以上のアミノ酸をさらに含む、前項のいずれか一項のコンジュゲート。

## 【0025】

7. 少なくとも 1 つのアミノ酸が D - 配置である、項 6 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0026】

50

8. 少なくとも1つのアミノ酸がL-配置である、項6のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0027】

9. Lが、L-アスパラギン、L-アルギニン、L-グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-システイン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、3-アミノ-L-アラニン、D-アスパラギン、D-アルギニン、D-グリシン、D-アスパラギン酸、D-グルタミン酸、D-グルタミン、D-システイン、D-アラニン、D-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシンおよび3-アミノ-D-アラニンから成る群から選択される1以上のアミノ酸をさらに含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

【0028】

10. Lが、L-アスパラギン、L-アルギニン、L-グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-システイン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンおよび3-アミノ-L-アラニンから成る群から選択される少なくとも2以上のアミノ酸をさらに含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0029】

11. Dが、ピンカアルカロイド、クリプトフィシン、ボルテゾミブ、チオボルテゾミブ、チューブリシン、アミノプテリン、ラバマイシン、バクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルピシン、ダウノルピシン、エベロリムス、-アマニチン(amanatin)、ベルカリン、ジデムニンB、ゲルダナマイシン、プルバラノールA、イスピネシブ、ブデソニド、ダサチニブ、エポチロン、メイタンシンおよびチロシンキナーゼ阻害剤から成る群から選択される薬物である、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

20

【0030】

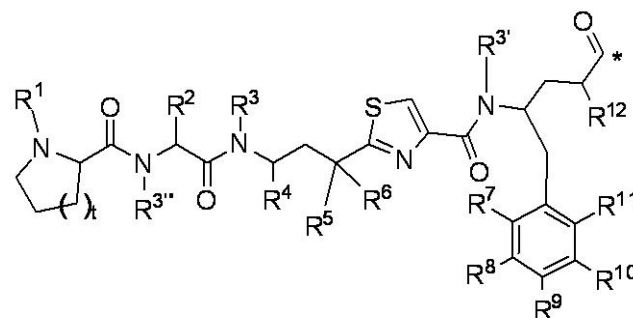
12. その薬学的に許容される塩、存在するとき、Dがチューブリシンである、前項のいずれか一項に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0031】

13. 存在するとき、Dが式I

【化4】

30



I

40

〔式中、

$R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{3''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子が独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5~7員ヘテロアリール、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)R^{13}$ 、 $-OS(O)_2R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2$

50



$R^{13}$ 、 $-S(O)_2OR^{13}$ 、 $-S(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)NR^{13}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 $-P(O)(OR^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ または $-C(O)NR^{13}R^{13'}$ により置換されていてよく；

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^{12}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択され；

$R^5$ および $R^6$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{15'}$ 、および $-NR^{15}R^{15'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{16'}$ 、 $C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ または $-C(O)NR^{16}R^{16'}$ により置換されていてよく；または結合する炭素原子と一体となる $R^5$ および $R^6$ は $-C(O)-$ を形成し；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)_2OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-P(O)(OR^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ および $-C(O)NR^{17}R^{17'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{18'}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ または $-C(O)NR^{18}R^{18'}$ により置換されていてよく；

$R^{13}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17}$ および $R^{17'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーールおよび5～7員ヘテロアリーールから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーールまたは5～7員ヘテロアリーールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により置換されていてよく；

$R^{18}$ および $R^{18'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、5～7員ヘテロアリーール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-P(O)(OR^{19})_2$ および $-S(O)_2OR^{19}$ から成る群から選択され；

$R^{19}$ は独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーールおよび5～7員ヘテロアリーールから選択され；そして

tは1、2または3であり、

\*は共有結合である]

のテトラペプチドである、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0032】

14. tが2である、項13のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0033】

15.  $R^{1a}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項13または14のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0034】

16.  $R^1$ がメチルである、項13～15のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 5 】

17.  $R^2$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、項 13 ~ 16 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 6 】

18.  $R^2$  が sec - ブチルである、項 13 ~ 17 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 7 】

19.  $R^3$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおける各水素原子が独立して、場合により、 $-OC(O)R^{13}$  により置換されていてよく、かつここで  $R^{13}$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、項 13 ~ 18 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

## 【 0 0 3 8 】

20.  $R^4$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、項 13 ~ 19 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 3 9 】

21.  $R^4$  がイソプロピルである、項 13 ~ 20 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 0 】

22.  $R^5$  が  $-OC(O)R^{15}$  である、項 13 ~ 21 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

20

## 【 0 0 4 1 】

23.  $R^{15}$  がメチルである、項 22 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 2 】

24.  $R^6$  が H である、項 13 ~ 23 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 3 】

25.  $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{10}$  および  $R^{11}$  が H である、項 13 ~ 24 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 4 】

26.  $R^7$  が  $-OH$  である、項 13 ~ 25 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

30

## 【 0 0 4 5 】

27.  $R^{12}$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、項 13 ~ 26 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 6 】

28.  $R^{12}$  がメチルである、項 13 ~ 27 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 4 7 】

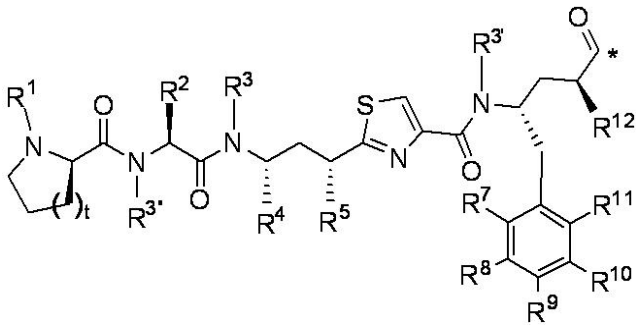
29.  $R^3$  および  $R^{3'}$  が H である、項 13 ~ 28 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

40

## 【 0 0 4 8 】

30. D が式

## 【化 5】



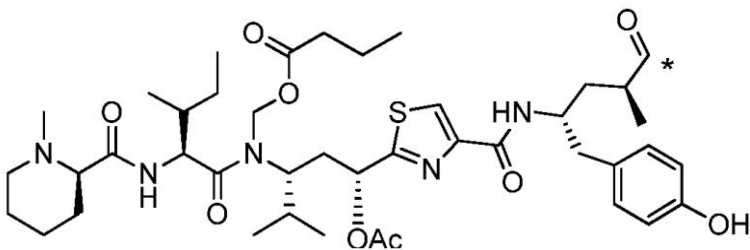
10

のテトラペプチドである、項 13 ~ 29 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0049】

31. D が式

## 【化 6】



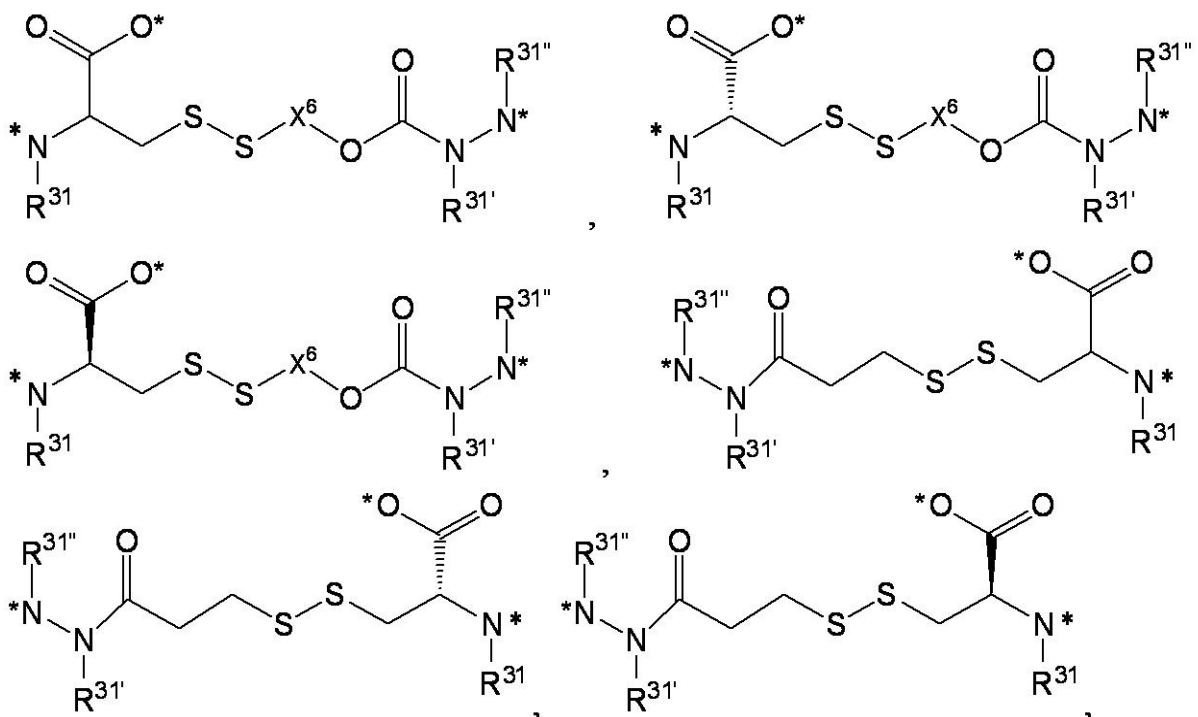
20

のテトラペプチドである、項 13 ~ 30 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0050】

32. L が、式

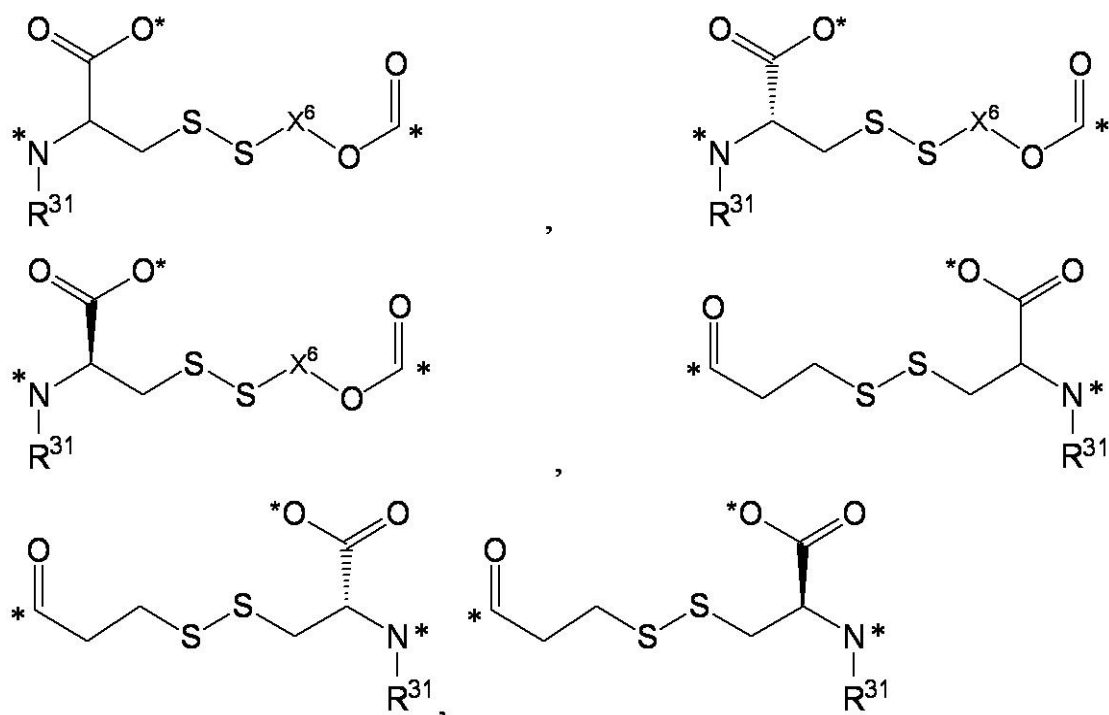
## 【化 7】



30

40

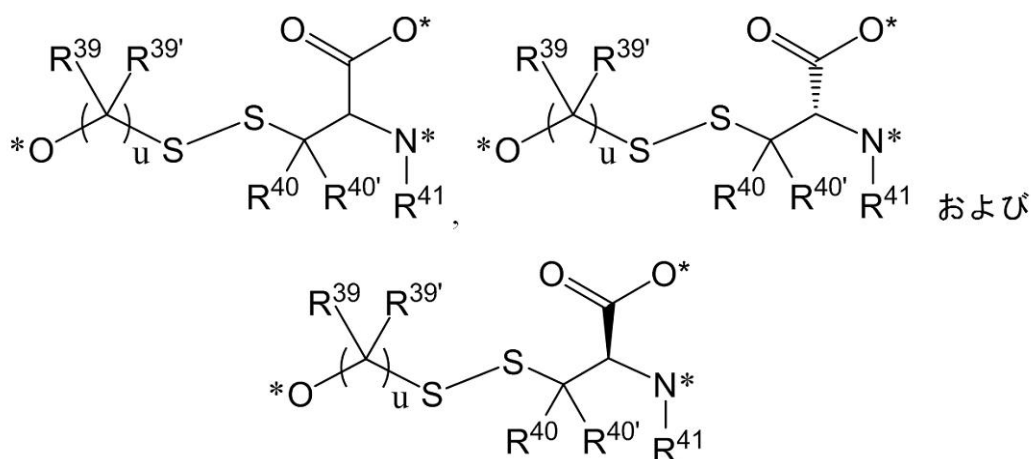
## 【化 8】



10

20

## 【化 9】



30

〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されてよく；

40

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$

50

アルキル)、であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル)における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{3,4}$ 、 $-OC(O)R^{3,4}$ 、 $-OC(O)NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-OS(O)R^{3,4}$ 、 $-OS(O)_2R^{3,4}$ 、 $-SR^{3,4}$ 、 $-S(O)R^{3,4}$ 、 $-S(O)_2R^{3,4}$ 、 $-S(O)NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-S(O)_2NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-OS(O)NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-NR^{3,4}R^{3,4'}$ 、 $-NR^{3,4}C(O)R^{3,5}$ 、 $-NR^{3,4}C(O)OR^{3,5}$ 、 $-NR^{3,4}C(O)NR^{3,5}R^{3,5'}$ 、 $-NR^{3,4}S(O)R^{3,5}$ 、 $-NR^{3,4}S(O)_2R^{3,5}$ 、 $-NR^{3,4}S(O)NR^{3,5}R^{3,5'}$ 、 $-NR^{3,4}S(O)_2NR^{3,5}R^{3,5'}$ 、 $-C(O)R^{3,4}$ 、 $-C(O)OR^{3,4}$ または $-C(O)NR^{3,4}R^{3,4'}$ により置換されていてよく；

$R^{3,2}$ 、 $R^{3,2'}$ 、 $R^{3,3}$ 、 $R^{3,3'}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,4'}$ 、 $R^{3,5}$ および $R^{3,5'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；

$R^{3,9}$ 、 $R^{3,9'}$ 、 $R^{4,0}$ および $R^{4,0'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{4,4}$ 、 $-OC(O)R^{4,4}$ 、 $-OC(O)NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-OS(O)R^{4,4}$ 、 $-OS(O)_2R^{4,4}$ 、 $-SR^{4,4}$ 、 $-S(O)R^{4,4}$ 、 $-S(O)_2R^{4,4}$ 、 $-S(O)NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-S(O)_2NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-OS(O)NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-NR^{4,4}R^{4,4'}$ 、 $-NR^{4,4}C(O)R^{4,5}$ 、 $-NR^{4,4}C(O)OR^{4,5}$ 、 $-NR^{4,4}C(O)NR^{4,5}R^{4,5'}$ 、 $-NR^{4,4}S(O)R^{4,5}$ 、 $-NR^{4,4}S(O)_2R^{4,5}$ 、 $-NR^{4,4}S(O)NR^{4,5}R^{4,5'}$ 、 $-NR^{4,4}S(O)_2NR^{4,5}R^{4,5'}$ 、 $-C(O)R^{4,4}$ 、 $-C(O)OR^{4,4}$ または $-C(O)NR^{4,4}R^{4,4'}$ により置換されていてよく；

$R^{4,1}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{4,2}$ 、 $OC(O)R^{4,2}$ 、 $-OC(O)NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-OS(O)R^{4,2}$ 、 $-OS(O)_2R^{4,2}$ 、 $-SR^{4,2}$ 、 $-S(O)R^{4,2}$ 、 $S(O)_2R^{4,2}$ 、 $-S(O)NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-S(O)_2NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-OS(O)NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-NR^{4,2}R^{4,2'}$ 、 $-NR^{4,2}C(O)R^{4,3}$ 、 $-NR^{4,2}C(O)OR^{4,3}$ 、 $-NR^{4,2}C(O)NR^{4,3}R^{4,3'}$ 、 $-NR^{4,2}S(O)R^{4,3}$ 、 $-NR^{4,2}S(O)_2R^{4,3}$ 、 $-NR^{4,2}S(O)NR^{4,3}R^{4,3'}$ 、 $-NR^{4,2}S(O)_2NR^{4,3}R^{4,3'}$ 、 $-C(O)R^{4,2}$ 、 $-C(O)OR^{4,2}$ または $-C(O)NR^{4,2}R^{4,2'}$ により置換されていてよく；

$R^{4,2}$ 、 $R^{4,2'}$ 、 $R^{4,3}$ 、 $R^{4,3'}$ 、 $R^{4,4}$ 、 $R^{4,4'}$ 、 $R^{4,5}$ および $R^{4,5'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから選択され；そして

uは1、2、3または4であり；

\*は共有結合である]

から成る群から選択される式の部分  $L^1$  を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

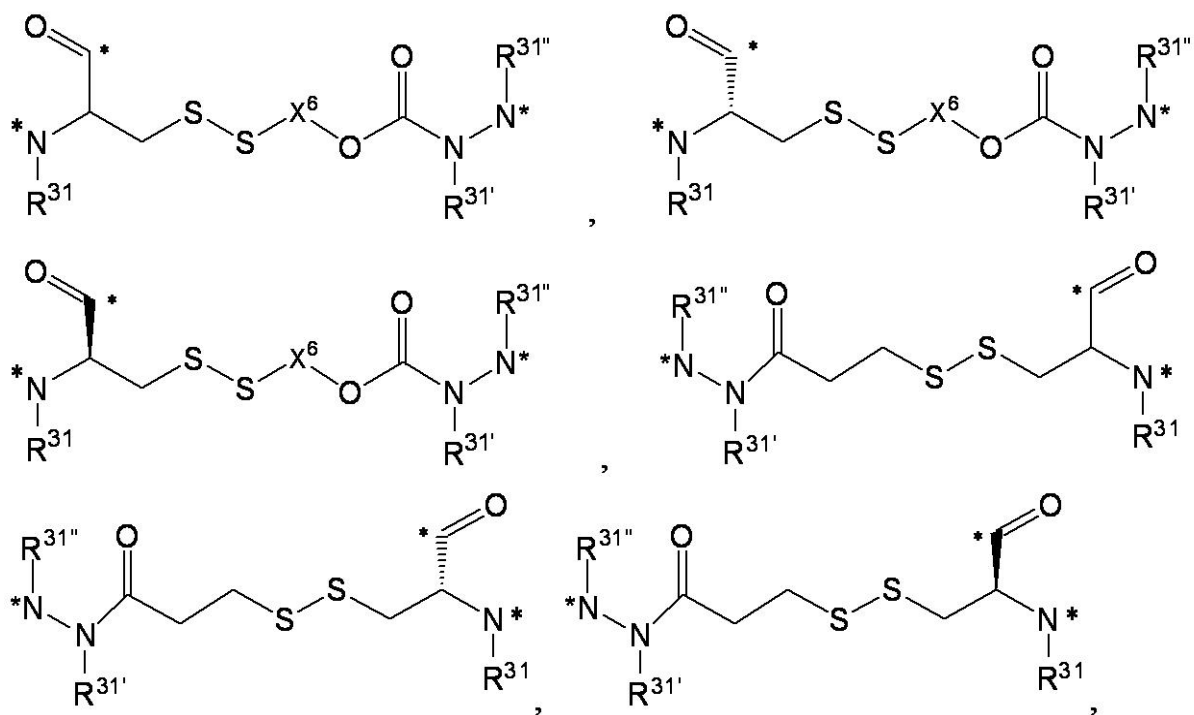
40

50

【 0 0 5 1 】

3 2 a . L が、式

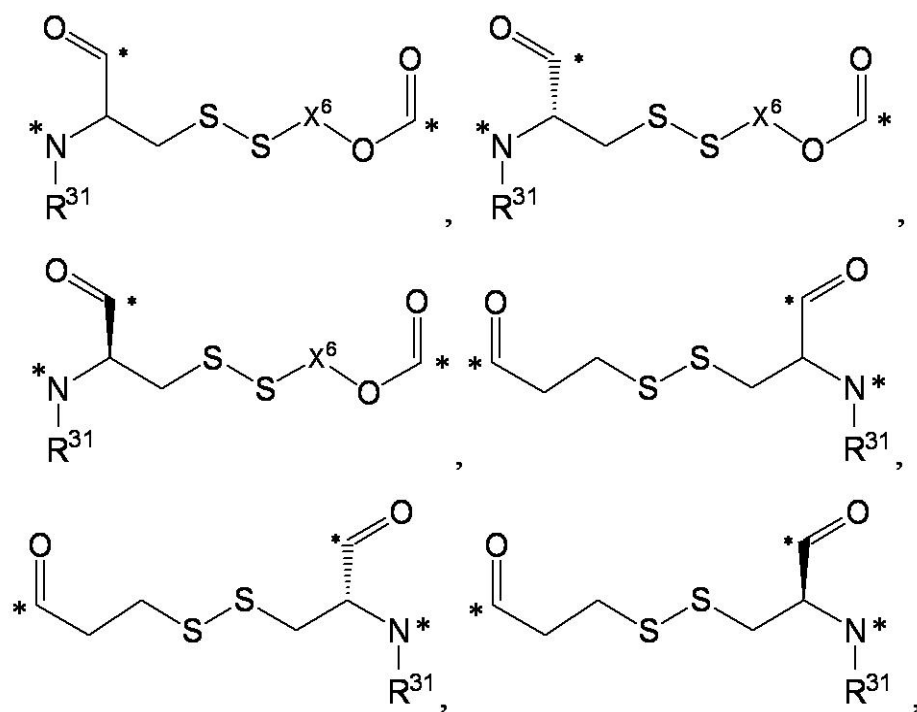
【 化 1 0 】



10

20

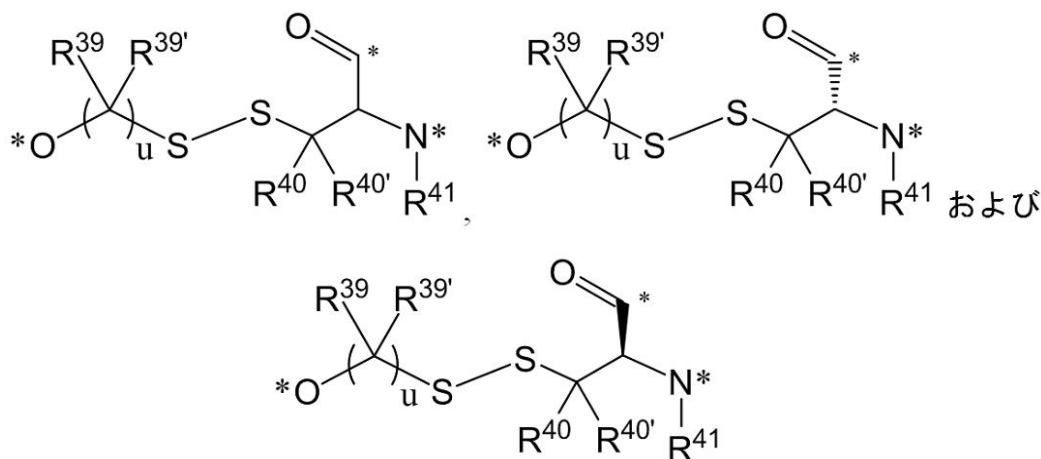
【 化 1 1 】



30

40

## 【化 1 2】



10

20

30

40

50

〔式中、  
 $R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで各水素原子  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから選択され；

$R^{39}$ 、 $R^{39'}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{40'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アル

キル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{44}$ 、 $-OC(O)R^{44}$ 、 $-OC(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)R^{44}$ 、 $-OS(O)_2R^{44}$ 、 $-SR^{44}$ 、 $-S(O)R^{44}$ 、 $-S(O)_2R^{44}$ 、 $-S(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-S(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}C(O)R^{45}$ 、 $NR^{44}C(O)OR^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2NR^{45}R^{45'}$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{44}$ または $-C(O)NR^{44}R^{44'}$ 置換されていてよく；

$R^{41}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{42}$ 、 $OC(O)R^{42}$ 、 $-OC(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)R^{42}$ 、 $-OS(O)_2R^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-S(O)R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-S(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}C(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)OR^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2NR^{43}R^{43'}$ 、 $-C(O)R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{42}$ または $-C(O)NR^{42}R^{42'}$ により置換されていてよく；

$R^{42}$ 、 $R^{42'}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{43'}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{44'}$ 、 $R^{45}$ 、および $R^{45'}$ の各々は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

uは1、2、3または4であり；

\*は共有結合である；

から成る群から選択される式の部分 $L^1$ を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0052】

33．Lが、式

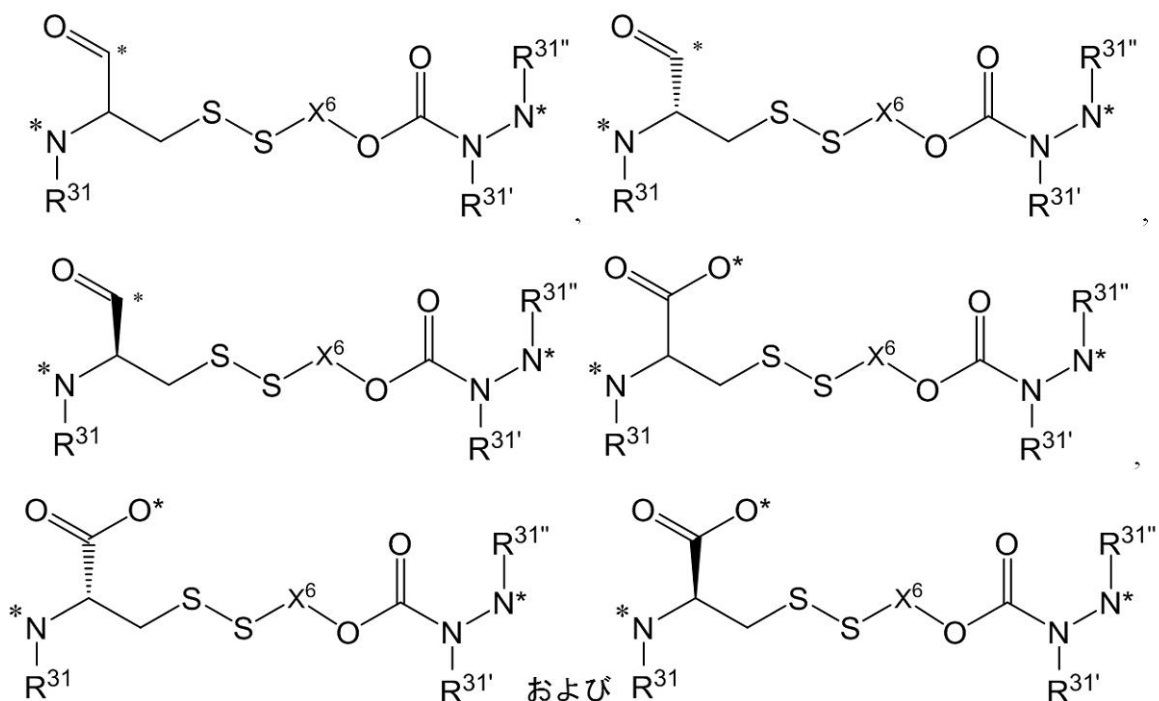
10

20

30



## 【化 1 3】



〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールお

10

20

30

40

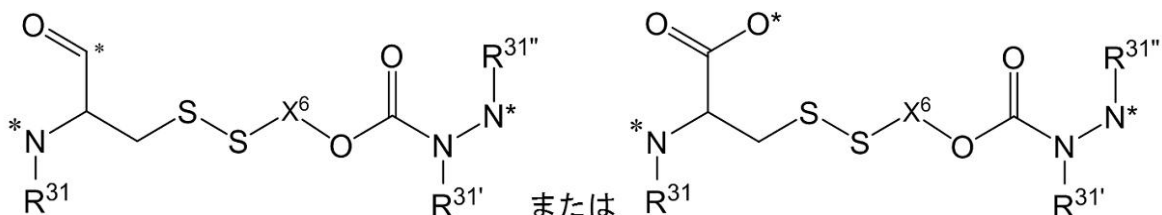
50

よび 5 ~ 7 員ヘテロアリールから成る群から選択される ]  
 から成る群から選択される式の部分 L<sup>1</sup> を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 3 】

3 4 . L が、式

【 化 1 4 】



10

[ 式中、

R<sup>3 1</sup>、R<sup>3 1'</sup> および R<sup>3 1''</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから成る群から選択され、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 2</sup>、OC(O)R<sup>3 2</sup>、-OC(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)R<sup>3 2</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-SR<sup>3 2</sup>、-S(O)R<sup>3 2</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 2</sup>、-S(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)OR<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>C(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 3</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-NR<sup>3 2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 3</sup>R<sup>3 3'</sup>、-C(O)R<sup>3 2</sup>、-C(O)OR<sup>3 2</sup>または -C(O)NR<sup>3 2</sup>R<sup>3 2'</sup> により置換されていく；

20

X<sup>6</sup> の各々は、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) であり、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>3 4</sup>、-OC(O)R<sup>3 4</sup>、-OC(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)R<sup>3 4</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-SR<sup>3 4</sup>、-S(O)R<sup>3 4</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 4</sup>、-S(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)OR<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>C(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>3 5</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-NR<sup>3 4</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>3 5</sup>R<sup>3 5'</sup>、-C(O)R<sup>3 4</sup>、-C(O)OR<sup>3 4</sup>または -C(O)NR<sup>3 4</sup>R<sup>3 4'</sup> により置換されていく；

30

40

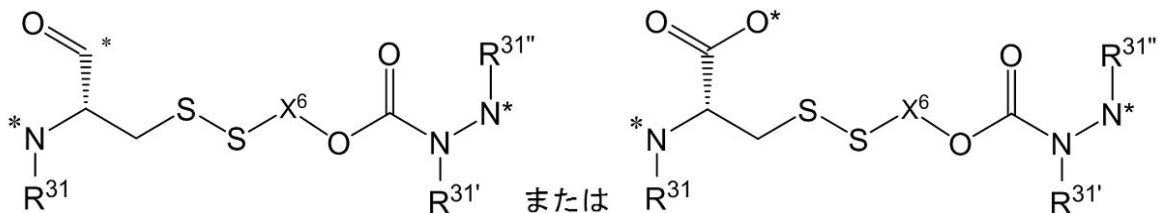
R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 2'</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 3'</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 4'</sup>、R<sup>3 5</sup> および R<sup>3 5'</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールおよび 5 ~ 7 員ヘテロアリールから成る群から選択される ]

の部分 L<sup>1</sup> を含む、項 3 3 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 5 4 】

3 5 . L が、式

## 【化 15】



〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、 $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $5 \sim 7$  員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

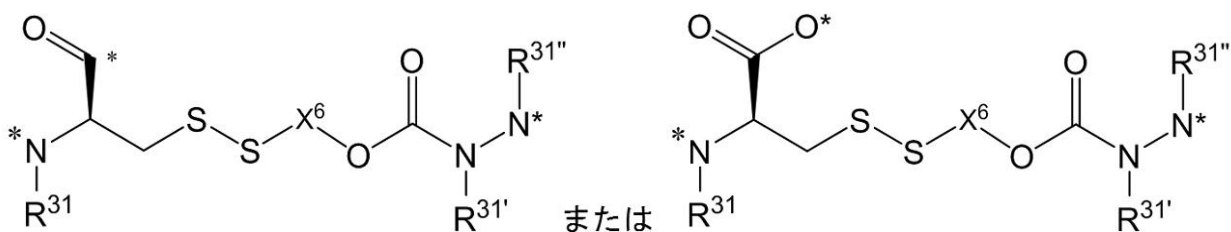
$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $3 \sim 7$  員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび  $5 \sim 7$  員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分  $L^1$  を含む、項 33 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0055】

36.  $L$  が、式

## 【化 16】



10

20

30

40

50

〔式中、

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される〕

の部分  $L^1$  を含む、項 33 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0056】

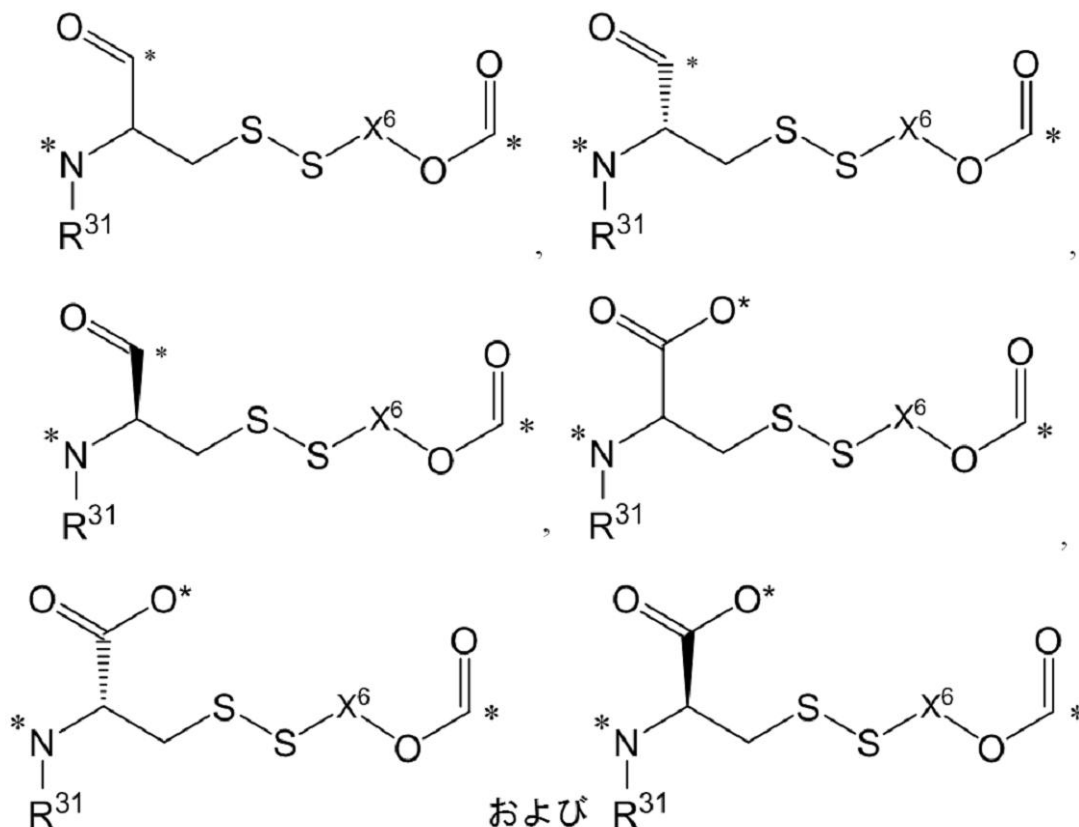
37. L が、式

10

20

30

## 【化 17】



10

20

〔式中、

$R^{31}$  の各々は、独立して  $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $-OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

30

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

40

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々

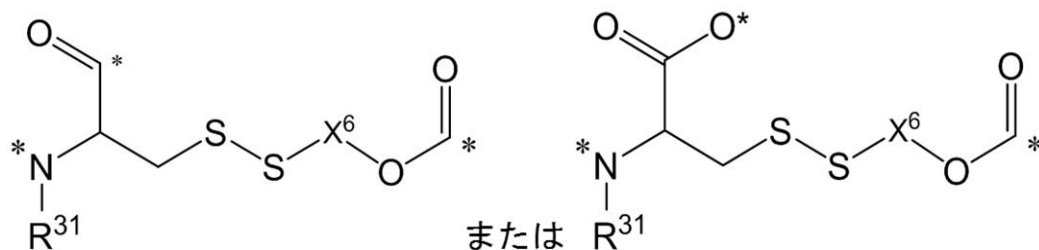
50

は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される〕  
の部分 $L^1$ を含む、項1～32のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0057】

38.  $L$ が、式

【化18】



10

〔式中、

$R^{31}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルにおける各水素原子は場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $-OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$ または $-C(O)NR^{32}R^{32'}$ 置換されていてよく；

20

$X^6$ の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_6 \sim C_{10}$ アリール( $C_1 \sim C_6$ アルキル)であり、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_6 \sim C_{10}$ アリール( $C_1 \sim C_6$ アルキル)における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$ または $-C(O)NR^{34}R^{34'}$ により置換されていてよく；

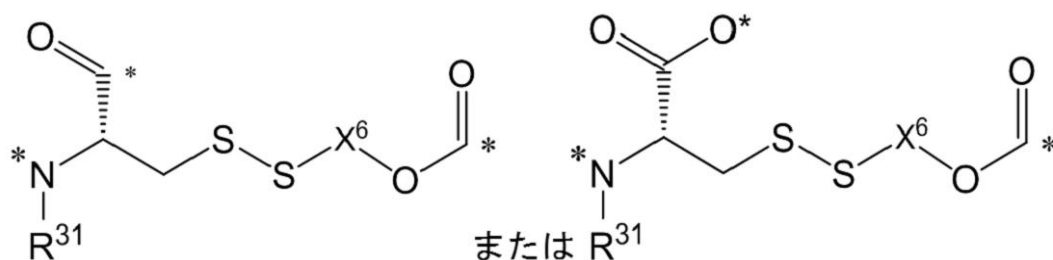
40

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$ および $R^{35'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、および5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される〕  
の部分 $L^1$ を含む、項37のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0058】

50

39. Lが、式  
【化19】



10

〔式中、

R<sup>31</sup>の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群から選択され、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、5～7員ヘテロアリール、-OR<sup>32</sup>、-OC(O)R<sup>32</sup>、-OC(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)R<sup>32</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>、-SR<sup>32</sup>、-S(O)R<sup>32</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>、-S(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)OR<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>C(O)NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>33</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-NR<sup>32</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>R<sup>33'</sup>、-C(O)R<sup>32</sup>、-C(O)OR<sup>32</sup>または-C(O)NR<sup>32</sup>R<sup>32'</sup>により置換されていてよく；

20

X<sup>6</sup>の各々は、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）であり、ここでC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、5～7員ヘテロアリール、-OR<sup>34</sup>、-OC(O)R<sup>34</sup>、-OC(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)R<sup>34</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>34</sup>、-SR<sup>34</sup>、-S(O)R<sup>34</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>34</sup>、-S(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)OR<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>C(O)NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>35</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-NR<sup>34</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>35</sup>R<sup>35'</sup>、-C(O)R<sup>34</sup>、-C(O)OR<sup>34</sup>または-C(O)NR<sup>34</sup>R<sup>34'</sup>により置換されていてよく；

30

R<sup>32</sup>、R<sup>32'</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>33'</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>34'</sup>、R<sup>35</sup>およびR<sup>35'</sup>の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub>～C<sub>7</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>7</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される]

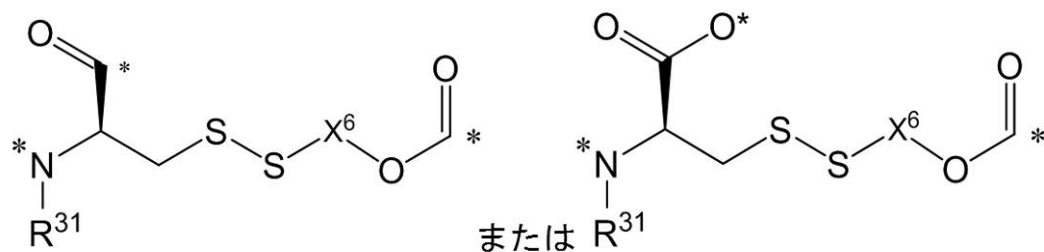
40

の部分L<sup>1</sup>を含む、項37のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0059】

40. Lが、式

## 【化 2 0】



〔式中、

10

$R^{31}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $-OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

20

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

30

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、および5～7員ヘテロアリールから成る群から選択される]

の部分  $L^1$  を含む、項 37 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

40

## 【0060】

41.  $X^6$  が  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、項 32～40 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0061】

42.  $R^{31}$  が H である、項 32～41 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0062】

43.  $R^{31'}$  が H である、項 32～42 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0063】

50

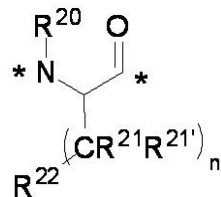


44.  $R^{31'}$  がHである、項32～43のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0064】

45. Lが、式

【化21】



10

〔式中、

$R^{20}$  はH、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$  および  $-C(O)NR^{23}R^{23'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；

20

$R^{21}$  および  $R^{21'}$  の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  および  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合によりハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；あるいは、 $R^{21}$  および  $R^{21'}$  は結合して  $C_4 \sim C_6$  シクロアルキルまたは4～6員ヘテロ環を形成し、ここで  $C_4 \sim C_6$  シクロアルキルまたは4～6員ヘテロ環における各水素原子は場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；

30

40

50

$R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$ または $-C(O)NR^{24}R^{24'}$ により置換されていてよく；  
 $R^{22}$ はH、D、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{26}$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-OC(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)R^{26}$ 、 $-OS(O)_2R^{26}$ 、 $-SR^{26}$ 、 $-S(O)R^{26}$ 、 $-S(O)_2R^{26}$ 、 $-S(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-S(O)_2NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)NR^{26}R^{26'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{26}R^{26'}$ 、 $-NR^{26}R^{26'}$ 、 $-NR^{26}C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26}C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{26}C(O)NR^{27}R^{27'}$ 、 $NR^{26}C(=NR^{26'})NR^{27}R^{27'}$ 、 $-NR^{26}S(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26}S(O)_2R^{27}$ 、 $-NR^{26}S(O)NR^{27}R^{27'}$ 、 $-NR^{26}S(O)_2NR^{27}R^{27'}$ 、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{26}$ および $-C(O)NR^{26}R^{26'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-(CH_2)_pOR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2)_qOR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_qOR^{28}$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-OC(O)R^{29}$ 、 $-OC(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)R^{29}$ 、 $-OS(O)_2R^{29}$ 、 $-(CH_2)_pOS(O)_2OR^{29}$ 、 $-OS(O)_2OR^{29}$ 、 $-SR^{29}$ 、 $-S(O)R^{29}$ 、 $-S(O)_2R^{29}$ 、 $-S(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-S(O)_2NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)NR^{29}R^{29'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{29}R^{29'}$ 、 $-NR^{29}R^{29'}$ 、 $-NR^{29}C(O)R^{30}$ 、 $-NR^{29}C(O)OR^{30}$ 、 $-NR^{29}C(O)NR^{30}R^{30'}$ 、 $-NR^{29}S(O)R^{30}$ 、 $-NR^{29}S(O)_2R^{30}$ 、 $-NR^{29}S(O)NR^{30}R^{30'}$ 、 $-NR^{29}S(O)_2NR^{30}R^{30'}$ 、 $-C(O)R^{29}$ 、 $-C(O)OR^{29}$ または $-C(O)NR^{29}R^{29'}$ により置換されていてよく；

10

20

30

40

$R^{24}$ 、 $R^{24'}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{25'}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{26'}$ 、 $R^{26''}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{29'}$ 、 $R^{30}$ および $R^{30'}$ の各々は、独立して、H、D、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により置換されていてよく；

$R^{27}$ および $R^{27'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_p$ (糖)、 $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_q$ (糖)および $-(CH_2)_p(OCH_2CH_2CH_2)_q$ (糖)から成る群から選択され；

$R^{28}$ はH、D、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリールまたは糖であり；

nは1、2、3、4または5であり；

pは1、2、3、4または5であり；

qは1、2、3、4または5であり；そして

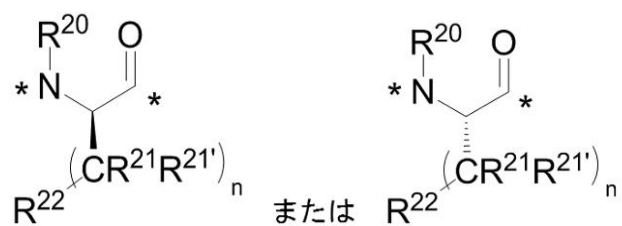
\*は共有結合である]

の部分 $L^2$ を含む、項37のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【0065】

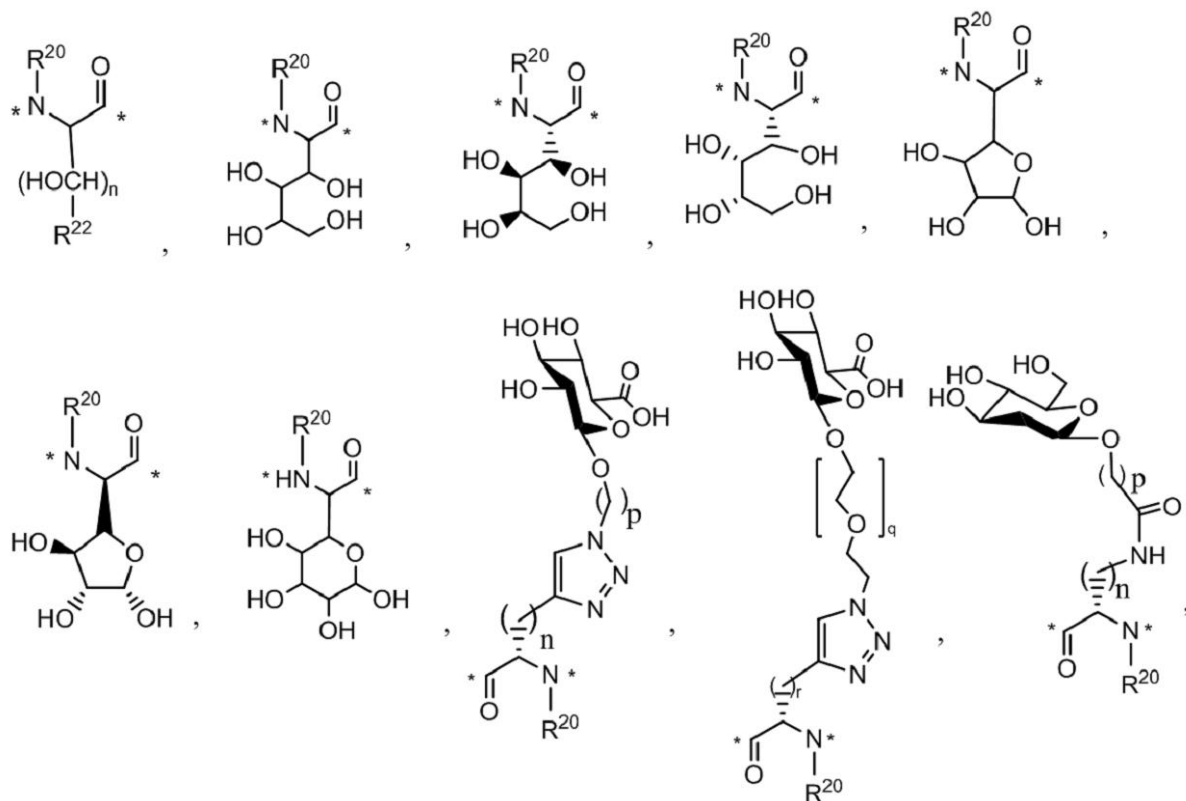
50

【化 2 2】



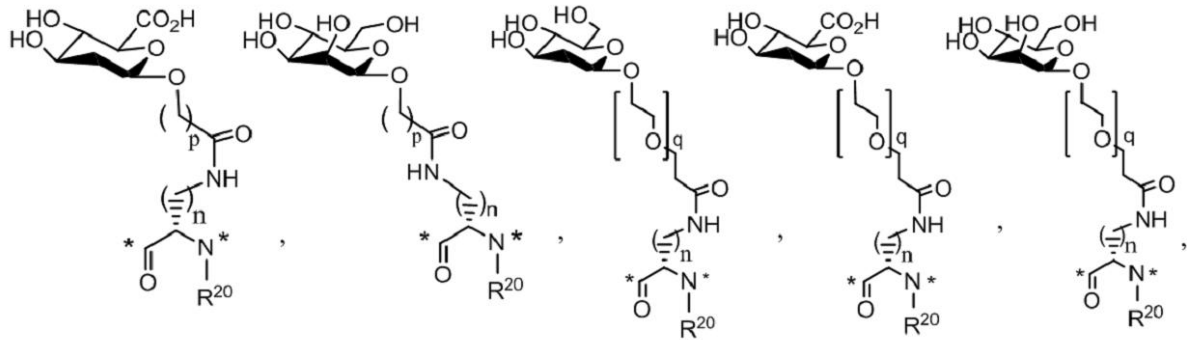
の部分  $L^2$  を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【化 2 3】

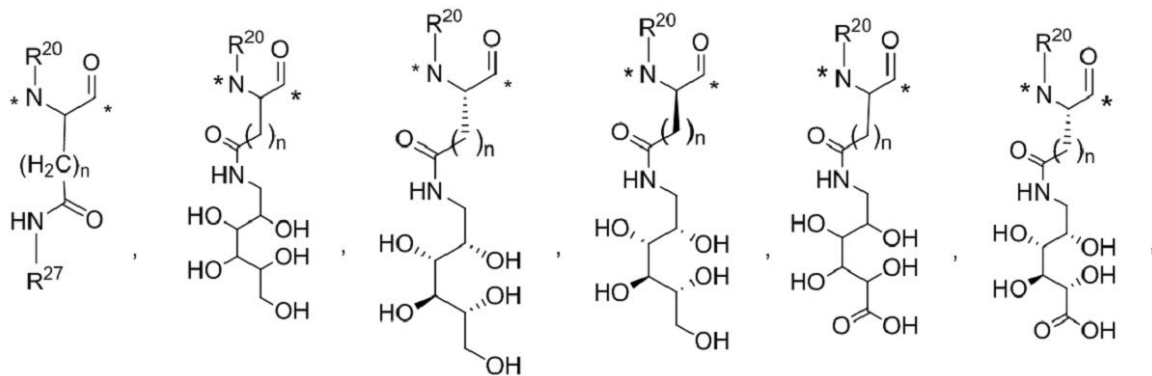


30

## 【化 2 4】

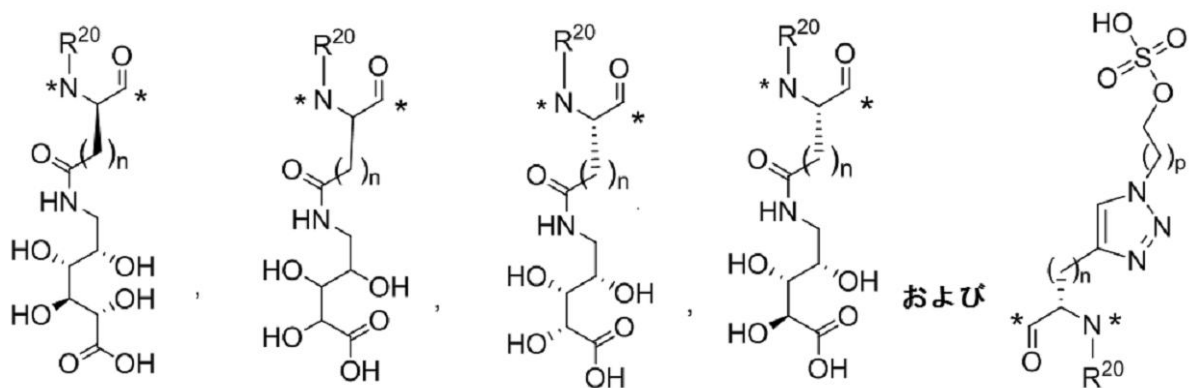


10



20

## 【化 2 5】



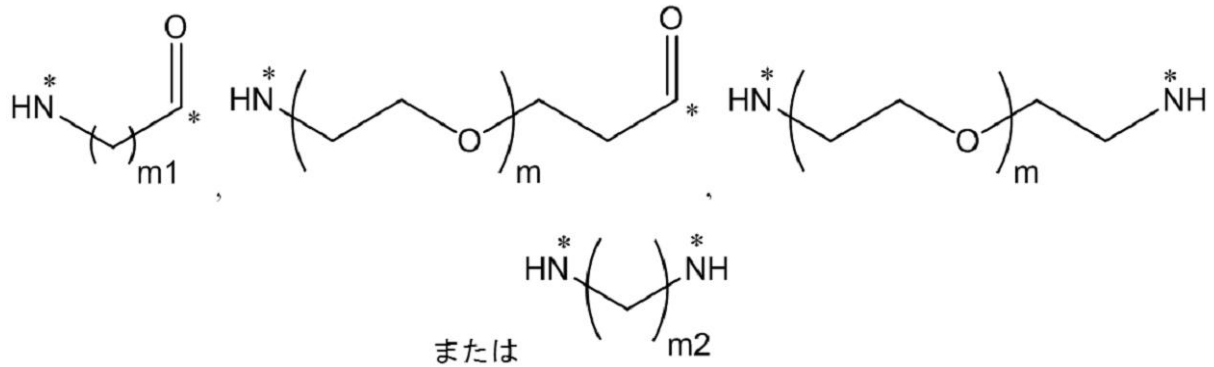
30

〔式中、 $\text{R}^{20}$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ および $r$ は、本明細書で定義されるとおりである〕  
 の部分  $\text{L}^2$  を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0067】

48.  $\text{L}$  が、式

## 【化 2 6】



10

〔式中、

m は 1 ～ 約 50 の整数であり、m<sub>1</sub> は 1 ～ 約 30 の整数であり、m<sub>2</sub> は 1 ～ 20 の整数であり、\* の各々はコンジュゲートの残基との共有結合を表す〕

の部分 L<sup>3</sup> を 1 以上含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0068】

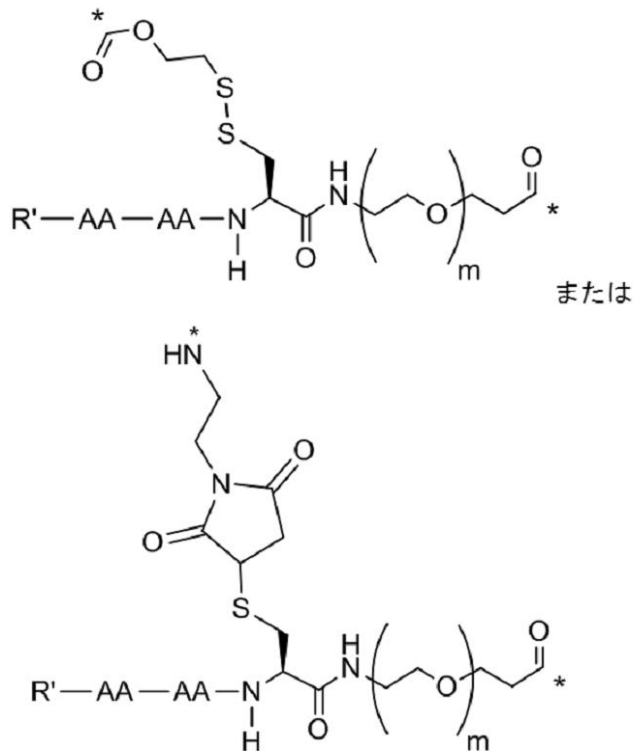
49. L が少なくとも 1 つの AA を含む、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

20

## 【0069】

50. L が式

## 【化 2 7】



30

40

〔式中、

AA はアミノ酸であり、

R' は H、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R'' から成る群から選択され、ここで R'' は H、C<sub>1</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ～ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ～ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ～ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ～ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

m は 1 ～ 50 の間の整数であり、

50

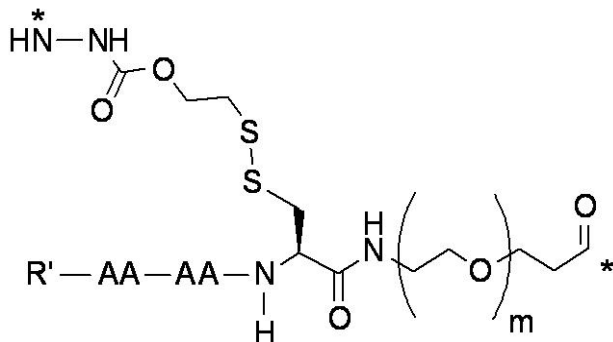
\* は共有結合である]

のものである、前項のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 0 】

5 1 . L が式

【 化 2 8 】



10

〔 式中、

A A はアミノ酸であり、

R ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび - C ( O ) R ' ' から成る群から選択され、ここで R ' ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

20

m は 1 ~ 5 0 の間の整数であり、そして

\* は共有結合である]

のものである、項 1 ~ 4 9 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 1 】

5 2 . m が 2 である、項 5 0 または 5 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 2 】

5 3 . m が 3 である、項 5 0 または 5 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

30

【 0 0 7 3 】

5 4 . m が 1 2 である、項 5 0 または 5 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 4 】

5 5 . L が式

- L<sup>3</sup> - A A - L<sup>2</sup> - A A - L<sup>2</sup> - L<sup>1</sup> -

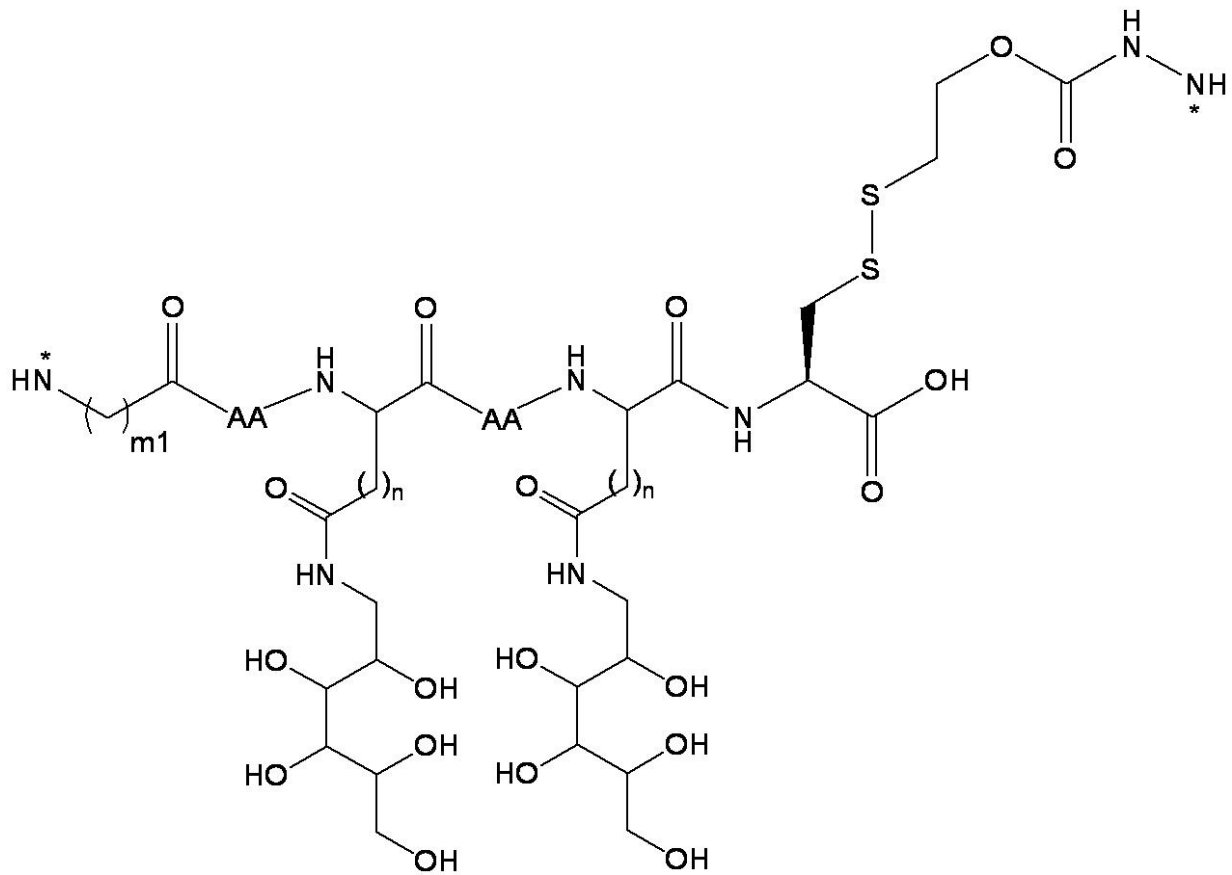
のものである、項 1 ~ 4 9 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 5 】

5 6 . L が式

40

【化 2 9】



10

20

〔式中、

m 1 は 1 ～ 約 3 0 の整数であり、

n は 2 である〕

のものである、項 1 ～ 4 9 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 6 】

5 7 . L が式

- L <sup>3</sup> - A A - L <sup>2</sup> - A A - L <sup>2</sup> - A A - A A - L <sup>1</sup> -

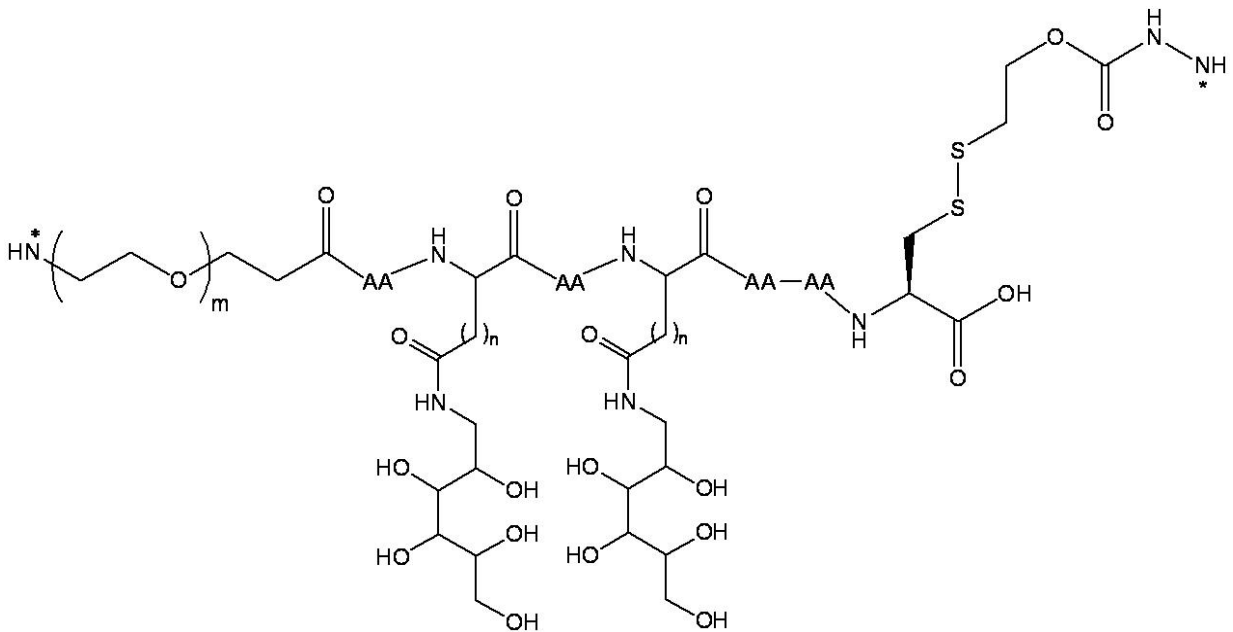
のものである、項 1 ～ 4 9 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

【 0 0 7 7 】

5 8 . L が式

30

## 【化 3 0】



10

〔式中、

m 約 1 ～ 約 50 の整数であり、そして

20

n は 2 である〕

のものである、項 1 ～ 49 のいずれか一項のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

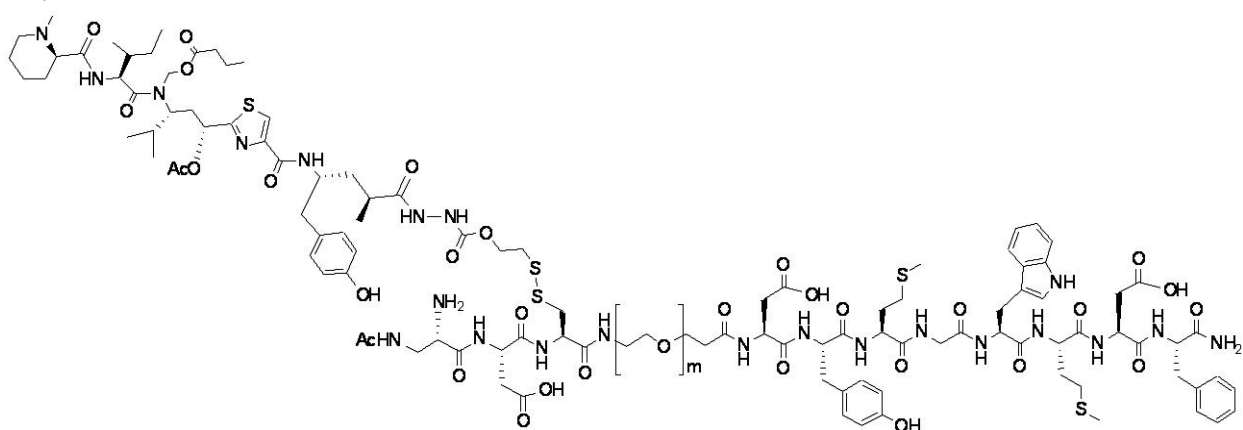
## 【0078】

59. AA が Glu、Asp および Dap から成る群から選択される、前項のいずれか一項のコンジュゲート。

## 【0079】

60. 式

## 【化 3 1】



30

40

〔式中、m は 2 である〕

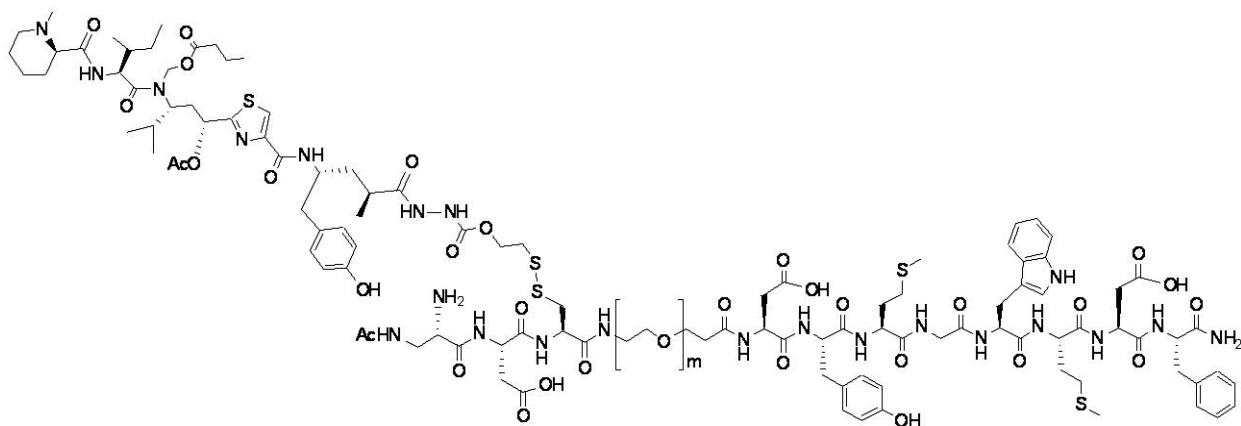
のものである、項 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0080】

61. 式



## 【化 3 2】



10

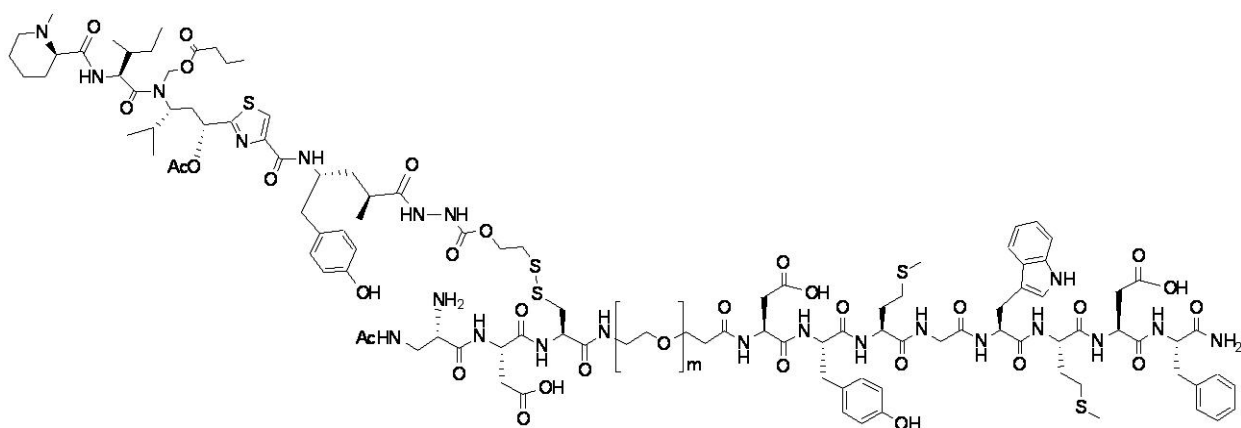
〔式中、mは3である〕

のものである、項1のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0081】

62. 式

## 【化 3 3】



20

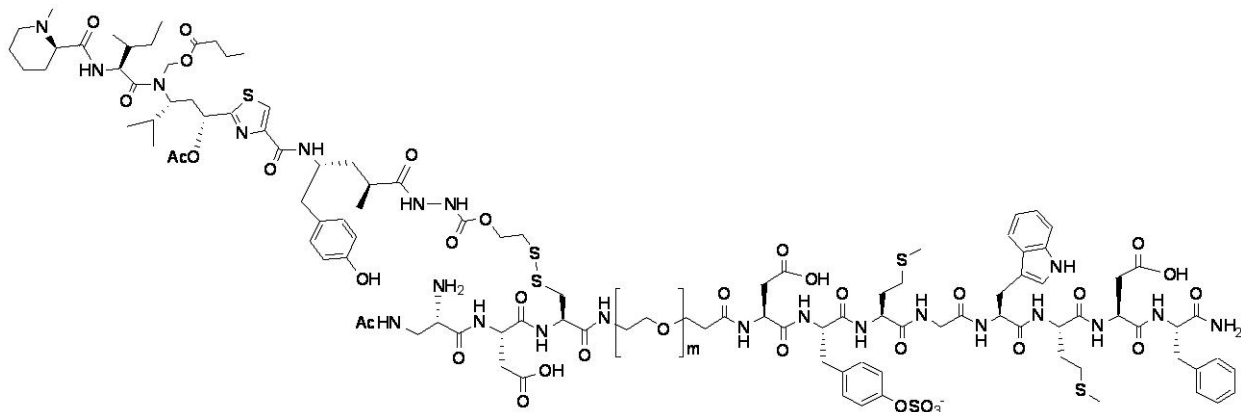
〔式中、mは12である〕

のものである、項1のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0082】

63. 式

## 【化 3 4】



40

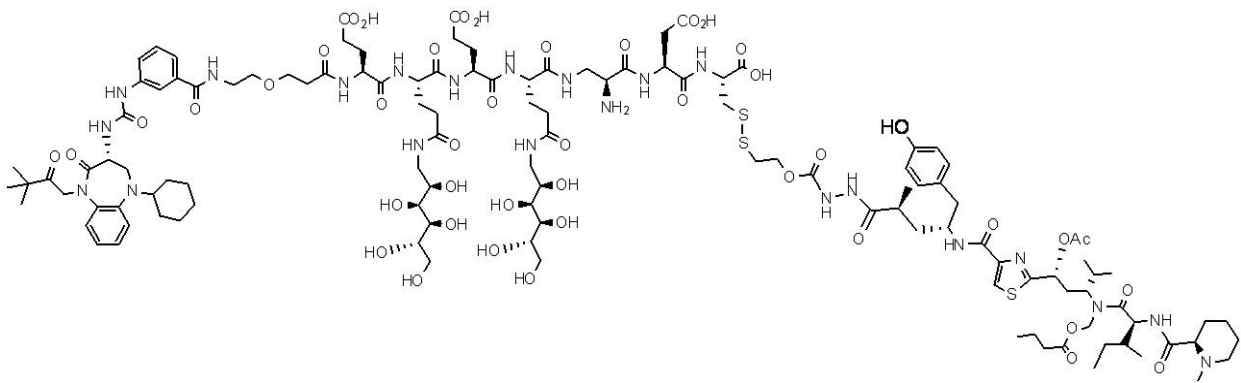
〔式中、mは2である〕

のものである、項1のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【0083】

64. 式

## 【化 3 5】



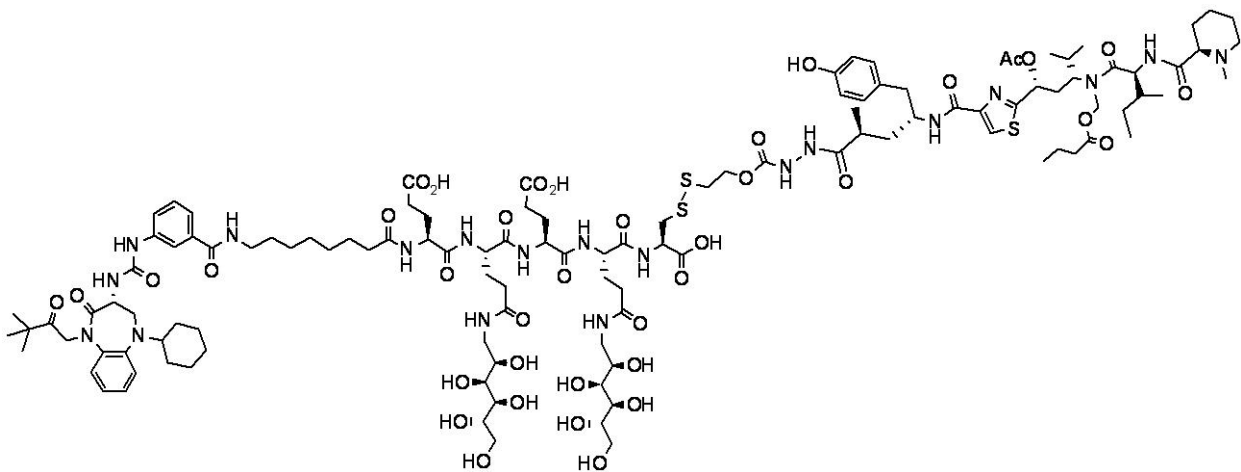
10

を有する、項 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 8 4】

6 5 . 式

## 【化 3 6】



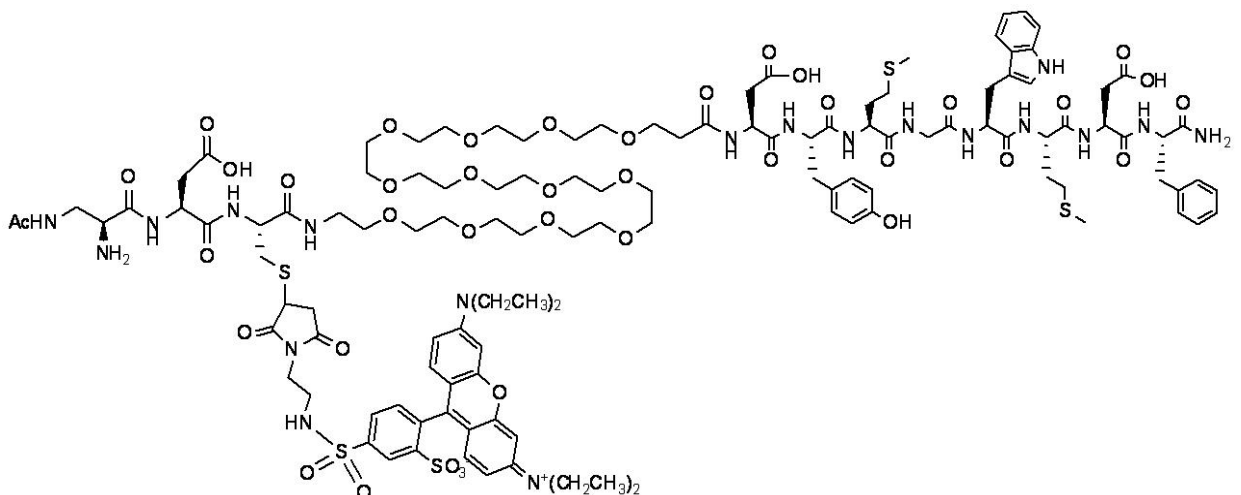
20

を有する、項 1 のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩。

## 【 0 0 8 5】

6 6 . 式

## 【化 3 7】



40

を有する、項 1 のコンジュゲート。

## 【 0 0 8 6】

6 7 . 前項のいずれか一項のコンジュゲートもしくはその薬学的に許容される塩および場合により少なくとも 1 つの添加物を含む、医薬組成物。

## 【 0 0 8 7】

50

68．ヒトを含む哺乳動物における異常細胞増殖を処置する方法であって、項1～65のいずれか一項のコンジュゲートを哺乳動物に投与することを含む、方法。

【0088】

69．異常細胞増殖が癌である、項68の方法。

【0089】

70．癌が肺癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞性肺癌（NSCLC）、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍（GIST）、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、項69の方法。

10

【0090】

71．癌を処置するための医薬の製造における、項1～65のいずれか一項のコンジュゲートの使用。

【0091】

72．癌が肺癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞性肺癌（NSCLC）、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍（GIST）、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、項70の使用。

20

【0092】

73．癌の処置において使用するための、項1～65のいずれか一項のコンジュゲート。

30

【0093】

74．癌が肺癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞性肺癌（NSCLC）、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、腔癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍（GIST）、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳管神経膠腫および下垂体腺腫から成る群から選択される、項72のコンジュゲート。

40

【図面の簡単な説明】

【0094】

【図1】HEK-CCCK2R腫瘍細胞を接種し、 $0.05 \mu\text{mol/kg}$ の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1981および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1825を投与したマウスにおけるコンジュゲート $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1981および $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1825の生体内分布を示す。(a) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1825；(b) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EC1981。

【図2】対照と比較して、本明細書に記載のコンジュゲートが $2 \mu\text{mol/kg}$ の用量、TIW×2週間で、皮下HEK-CCCK2R腫瘍細胞を有するマウスにおいてインビボで

50

より効果的であることを示す。( ) 対照 ; ( ) EC 1873 {1, 4, 0} ; ( ) EC 1868 {0, 5, 0} ; ( ) EC 1947 {0, 1, 4}。全ての処置群は  $n = 5$  であり ; そして各処置群は {PR、CR、治癒} を示す。

【図 3】本明細書に記載のコンジュゲートが、 $2 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の用量、 $\text{TIW} \times 2$  週間で、皮下 HEK - CCK2R 腫瘍細胞を有するマウスにインビボで投与したとき、体重減少を誘発しないことを示す。( ) 対照 ; ( ) EC 1873 ; ( ) EC 1868 ; ( ) EC 1947。

【図 4】対照と比較して、本明細書に記載のコンジュゲートが  $2 \mu\text{mol} / \text{kg}$  の用量、 $\text{TIW} \times 2$  週間で、皮下 HEK - CCK2R 腫瘍細胞を有するマウスにおいてインビボでより効果的であることを示す。( ) 対照 ; ( ) EC 1812 {1, 0, 0} ; ( ) EC 1868 {0, 5, 0} ; ( ) EC 1977 {0, 1, 4}。全ての処置群は  $n = 5$  であり ; そして各処置群は {PR、CR、治癒} を示す。

10

【図 5】HEK - CCK2R に対する EC 1812 (Z360 - チュープリシン) + / - Re - EC 1786 の効果を示す。EC 1812 は HEK - CCK2R に対して比較的不活性であり、活性は過剰の Re - EC 1786 で競合可能ではない。(a) EC 1812 ( $\text{IC}_{50} = 225 \text{ nM}$ )、(b) EC 1812 + Re - EC 1786 ( $\text{IC}_{50} = 262 \text{ nM}$ )。

【図 6】HEK - CCK2R に対する EC 1868 + / - Re - EC 1850 の効果を示す。EX 1868 は、HEK293 - CCK2R 発現細胞において強力な、競合可能な細胞毒性活性を示す。( ) EC 1812 ( $\text{IC}_{50} = 5.8 \text{ nM}$ )、( ) EC 1812 + Re - EC 1825 ( $\text{IC}_{50} = 364.7 \text{ nM}$ )。

20

【図 7】GIST における CCK2R 放射性リガンド結合を示す。

【図 8】正常胃組織における CCK2R 放射性リガンド結合を示す。

【図 9】凍結ヒト組織における CCK2R mRNA 発現を示す。結果は GIST および正常胃ヒトサンプルにおける CCK2R 発現を示す。

【図 10】GIST における CCK2R 結合 - mRNA 相関を示す。

【図 11】EC 1906 を用いて染色した HEK - CCK2R GFP 過剰発現細胞の共焦点顕微鏡画像を示す。図 11A : CCK2R / EC 1906 ; 図 11B :  $100 \text{ nM}$  EC 1906 ; 図 11C : CCK2R / EC 1906 ; 図 11D :  $100 \text{ nM}$  EC 1906 +  $10 \mu\text{M}$  EC 1850。

30

【0095】

定義

本明細書で使用する用語「アルキル」は、場合により分岐してよく、1 ~ 20 個の炭素原子を含む炭素原子鎖を含む。ある態様において、アルキルは有利に、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_1$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_9$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  および  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  を含む限定された鎖長のものであり得るとさらに理解されるべきである。例として、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_8$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_7$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  などを含めて、そのような特に限定された鎖長のアルキル基は「低級アルキル」と称され得る。具体的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを含む。アルキルは置換または非置換であり得る。一般的な置換基はシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、オキソ(=O)、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、およびアミノを含むかまたは本明細書において提供される多様な実施態様に記載のとおりである。「アルキル」は上に提供されるような他の基と結合し、官能基化されたアルキルを形成し得ると理解される。例として、本明細書に記載のように、「カルボキシ」基と「アルキル」基の組合せは「カルボキシアルキル」基と称され得る。他の非限定的な例は、ヒドロキシアルキル、アミノアルキルなどを含む。

40

50

## 【0096】

本明細書で使用される用語「アルケニル」は、場合により分岐してよく、2～20個の炭素原子を含み、また少なくとも1つの炭素-炭素二重結合（すなわち $C=C$ ）を含む炭素原子鎖を含む。ある態様において、アルケニルは有利に、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_9$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$  および  $C_2 \sim C_4$  を含む限定された鎖長のものであり得ると理解される。例として、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$  および  $C_2 \sim C_4$  を含めて、そのような特に限定された鎖長のアルケニル基は低級アルケニルと称され得る。アルケニルは非置換であってよく、またはアルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。具体的なアルケニル基は、限定されないが、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブ

10

## 【0097】

本明細書で使用される用語「アルキニル」は、場合により分岐してよく、2～20個の炭素原子を含み、また少なくとも1つの炭素-炭素三重結合（すなわち $C \equiv C$ ）を含む炭素原子鎖を含む。ある実施態様において、アルキニルの各々は、有利に、 $C_2 \sim C_{12}$ 、 $C_2 \sim C_9$ 、 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$  および  $C_2 \sim C_4$  を含む限定された鎖長のものであり得ると理解される。 $C_2 \sim C_8$ 、 $C_2 \sim C_7$ 、 $C_2 \sim C_6$  および  $C_2 \sim C_4$  を含むそのような限定された鎖長のアルキニル基は、低級アルキニルと称され得る。アルケニルは非置換であってよく、またはアルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。具体的なアル

20

## 【0098】

本明細書で使用される用語「アリール」とは、完全に共役した 電子系を有する、6～12個の炭素原子の全炭素単環式または縮合環多環式基をいう。ある実施態様において、アリールは $C_6 \sim C_{10}$ アリールのような有利に限定された大きさのものであり得る。具体的なアリール基は、限定されないが、フェニル、ナフタレニルおよびアントラセニルを含む。アリール基は非置換であり得るか、アルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。

## 【0099】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」は、3～15員の全炭素単環式環、全炭素5員/6員または6員/6員縮合二環式環または多環式縮合環（「縮合」環系とは、系中の各環が隣接する炭素原子の対を互いの環と系中で共有していることを意味する）基をいい、ここで1以上の環は1以上の二重結合を含み得るが、シクロアルキルは完全に共役した 電子系を含まない。ある実施態様において、シクロアルキルは有利に、 $C_3 \sim C_{13}$ 、 $C_3 \sim C_6$ 、 $C_3 \sim C_6$  および  $C_4 \sim C_6$  のような限定された大きさのものであり得る。シクロアルキルは非置換であり得るか、アルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。具体的なシクロアルキル基は限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプ

40

## 【0100】

本明細書で使用される用語「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの原子がヘテロ原子（例えば窒素、酸素または硫黄）であり、残りの環原子が炭素原子である3～12個の環原子を環中に有する単環式または縮合環基である。ヘテロシクロアルキルは、場合により1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含んでよい。ヘテロシクロアルキルはまた、窒素との二重結合（例えば $C=N$ または $N=N$ ）を含む1以上の二重結合を含み得るが、完全に共役した 電子系を含まない。ある実施態様において、ヘテロシクロアルキルは有利に、3～7員ヘテロシクロアルキル、5～7員ヘテロシクロアルキルなどのような

50

限定された大きさのものであり得ると理解される。ヘテロシクロアルキルは非置換であり得るか、アルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。具体的なヘテロシクロアルキル基は、限定されないが、オキシラニル、チアンアリール、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、1, 4 - ジオキサニル、モルホリニル、1, 4 - ジチアニル、ピペラジニル、オキセパニル、3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラニル、5, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラニル、2 H - ピラニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリジニルなどを含む。

【0101】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素および硫黄から選択される1個、2個、3個または4個の環ヘテロ原子、炭素原子である残りの環原子を含み、また完全に共役した電子系を有する、5 ~ 12個の環原子の単環式または縮合環基をいう。ある実施態様において、ヘテロアリールは有利に、3 ~ 7員ヘテロアリール、5 ~ 7員ヘテロアリールなどのような限定された大きさのものであり得る。ヘテロアリールは非置換であり得るか、アルキルについて記載のようにまたは本明細書において提供される多様な実施形態に記載のように置換されていてよい。具体的なヘテロアリール基は、限定されないが、ピロリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、プリニル、テトラゾリル、トリアジニル、ピラジニル、テトラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、チエニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリルおよびカルバゾロイルなどを含む。

【0102】

本明細書で使用される「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、-OH基をいう。

【0103】

本明細書で使用される「アルコキシ」は、-O-(アルキル)または-O-(非置換シクロアルキル)基の双方をいう。代表的な例は、限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含む。

【0104】

本明細書で使用される「アリールオキシ」は、-O-アリール基または-O-ヘテロアリール基をいう。代表的な例は、限定されないが、フェノキシ、ピリジニルオキシ、フラニルオキシ、チエニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシなどを含む。

【0105】

本明細書で使用される「メルカプト」は、-SH基をいう。

【0106】

本明細書で使用される「アルキルチオ」は、-S-(アルキル)基または-S-(非置換シクロアルキル)基をいう。代表的な例は、限定されないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、シクロプロピルチオ、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオなどを含む。

【0107】

本明細書で使用される「アリールチオ」は-S-アリール基または-S-ヘテロアリール基をいう。代表的な例は、限定されないが、フェニルチオ、ピリジニルチオ、フラニルチオ、チエニルチオ、ピリミジニルチオなどを含む。

【0108】

本明細書で使用される「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0109】

本明細書で使用される「トリハロメチル」は、トリフルオロメチル基のような3つのハロ置換基を有するメチル基をいう。

10

20

30

40

50

## 【0110】

本明細書で使用される「シアノ」は、 $-CN$ 基をいう。

## 【0111】

本明細書で使用される「スルフィニル」は、 $R^a$ が本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかであるか、または $R^a$ がヒドロキシシル基であり得る $-S(O)R^a$ 基をいう。

## 【0112】

本明細書で使用される「スルホニル」は、 $-S(O)_2R^a$ 基（ここで、 $R^a$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかであるか、または $R^a$ がヒドロキシシル基であり得る）をいう。

10

## 【0113】

本明細書で使用される「S - スルホンアミド」は、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0114】

本明細書で使用される「N - スルホンアミド」は、 $-NR^aS(O)_2R^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0115】

本明細書で使用される「O - カルバミル」は、 $-OC(O)NR^aR^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

20

## 【0116】

本明細書で使用される「N - カルバミル」は、 $R^aOC(O)NR^b$  - 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0117】

本明細書で使用される「O - チオカルバミル」は、 $-OC(S)NR^aR^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

30

## 【0118】

本明細書で使用される「N - チオカルバミル」は、 $R^aOC(S)NR^b$  - 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0119】

本明細書で使用される「アミノ」は、 $-NR^aR^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0120】

本明細書で使用される「C - アミド」は、 $-C(O)NR^aR^b$ 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

40

## 【0121】

本明細書で使用される「N - アミド」は、 $R^aC(O)NR^b$  - 基（ここで、 $R^a$ および $R^b$ は本明細書において提供される多様な態様に記載の可変基のいずれかである）をいう。

## 【0122】

本明細書で使用される「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基をいう。

## 【0123】

本明細書で使用される「結合」は、共有結合をいう。

## 【0124】

50

本明細書で使用される「任意の (optional)」または「場合により (optionally)」は、後に記載される事象または状況が生じなくてもよいこと、およびその記載が当該事象または状況が生じる場合および生じない場合を含むことを意味する。例えば、「場合によりアルキル基で置換されていてよいヘテロ環」は、アルキルが存在しなくてもよく、かつ該記載が、ヘテロ環基がアルキル基で置換されている状況およびヘテロ環基がアルキル基で置換されていない状況を含むことを意味する。

#### 【 0 1 2 5 】

本明細書で使用される「独立して (independently)」は、後に記載される事象または状況が、他の同様の事象または状況に対して、それ自体で読み取られるべきであることを意味する。例えば、いくつかの等価な水素が場合により、その状況に記載される別の置換基により、置換されていてよい状況下では、「独立して場合により (independently optionally)」の使用は、基上の水素原子の各々は、別の置換基により置換されていてよく、ここで各水素原子を置換する基は同一であっても異なってもよいことを意味する。または例えば、複数の基が一連の可能性から選択され得る全ての基に存在する場合、「独立して」は、各々の基は他の基とは別々に、一連の可能性のある基から選択され得る、およびその状況で選択される基は同一であっても異なってもよいことを意味する。

10

#### 【 0 1 2 6 】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される塩」は、医薬において使用され得る対イオンとの塩をいう。そのような塩は：

20

( 1 ) 親コンジュゲートの遊離の塩基と無機酸 (例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸および過塩素酸など) または有機酸 (酢酸、シュウ酸、( D ) - リンゴ酸もしくは ( L ) - リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸など) の反応により得ることができる酸付加塩；または

( 2 ) 親コンジュゲートに存在する酸性プロトンのいずれかが金属イオン (例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオンまたはアルミニウムイオン) により置換されるとき；または有機塩基 (例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメタミン、N - メチルグルカミンなど) と配位するときに形成される塩

30

を含む。

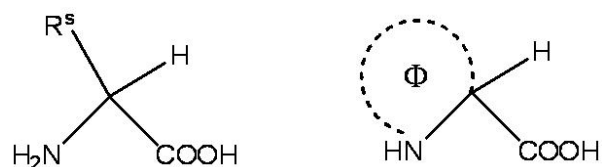
#### 【 0 1 2 7 】

薬学的に許容される塩は当業者に既知であり、あらゆるそのような薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の実施態様と関連して企図される。

#### 【 0 1 2 8 】

本明細書で使用される「アミノ酸」(別名「A A」)は、アミノ基および酸基に共有結合した - 炭素原子を含むあらゆる分子を意味する。酸基はカルボキシル基を含み得る。「アミノ酸」は式：

#### 【化 3 8】



40

〔式中、

R<sup>s</sup> は側鎖基であり、

は少なくとも 3 つの炭素原子を含む〕

の 1 つを有する分子を含み得る。「アミノ酸」は D - アミノ酸および L - アミノ酸のような立体異性体を含み得る。具体的なアミノ酸群は、限定されないが、20 種の内在性ヒトアミノ酸およびそれらの誘導体、例えば、リシン(L y s)、アスパラギン(A s n)、スレオニン(T h r)、セリン(S e r)、イソロイシン(I l e)、メチオニン(M e t)、プロリ

50



ン(Pro)、ヒスチジン(His)、グルタミン(Gln)、アルギニン(Arg)、グリシン(Gly)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、フェニルアラニン(Phe)、ロイシン(Leu)、チロシン(Tyr)、システイン(Cys)、トリプトファン(Trp)、ホスホセリン(PSER)、スルホシステイン、アルギノコハク酸(ASA)、ヒドロキシプロリン、ホスホエタノールアミン(PEA)、サルコシン(SARC)、タウリン(TAU)、カルノシン(CARN)、シトルリン(CIT)、アンセリン(ANS)、1,3-メチル-ヒスチジン(ME-HIS)、-アミノ-アジピン酸(AAA)、-アラニン(BALA)、エタノールアミン(ETN)、-アミノ-酪酸(GABA)、-アミノ-イソ酪酸(BAIA)、-アミノ-酪酸(BABA)、L-アロ-シスタチオニン(シスタチオニン-A; CYSTA-A)、L-シスタチオニン(シスタチオニン-B; CYSTA-B)、システイン、アロ-イソロイシン(ALLO-ILE)、DL-ヒドロキシリシン(ヒドロキシリシン(I))、DL-allo-ヒドロキシリシン(ヒドロキシリシン(2))、オルニチン(ORN)、ホモシステイン(HCY)、3-アミノ-L-アラニン(L-2,3-ジアミノプロピオン酸またはDap)およびそれらの誘導体を含む。これらの例の各々はまた、本願発明と関連して、上に示すようにD-配置が企図されると理解される。具体的には、例えば、D-リシン(D-Lys)、D-アスパラギン(D-Asn)、D-スレオニン(D-Thr)、D-セリン(D-Ser)、D-イソロイシン(D-Ile)、D-メチオニン(D-Met)、D-プロリン(D-Pro)、D-ヒスチジン(D-His)、D-グルタミン(D-Gln)、D-アルギニン(D-Arg)、D-グリシン(D-Gly)、D-アスパラギン酸(D-Asp)、D-グルタミン酸(D-Glu)、D-アラニン(D-Ala)、D-バリン(D-Val)、D-フェニルアラニン(D-Phe)、D-ロイシン(D-Leu)、D-チロシン(D-Tyr)、D-システイン(D-Cys)、D-トリプトファン(D-Trp)、D-シトルリン(D-CIT)、D-カルノシン(D-CARN)などである。本明細書に記載の実施態様に関連して、アミノ酸は、それらの-アミノおよびカルボキシ官能基により(すなわちペプチド結合配置で)、または側鎖官能基(例えばグルタミン酸の側鎖カルボキシ基)およびそれらの-アミノもしくはカルボキシ官能基のいずれかにより、本明細書に記載のコンジュゲートの他の部分と共有結合できる。本明細書に記載のコンジュゲートと関連して使用されるとき、アミノ酸は、包含されるコンジュゲートにおいて双性イオンとして存在し得る。

10

20

30

#### 【0129】

本明細書で使用される「プロドラッグ」は、通常の代謝過程(例えば、オキサゾリジンの加水分解)によりその後薬理的に活性な形態に変換され得る、薬理的に不活性な形態で対象に投与できる化合物をいう。プロドラッグが活性薬物へ変換され得る代謝過程は、限定されないが、1以上の自発的な化学反応、酵素触媒化学反応および/もしくは他の代謝化学反応またはそれらの組合せを含むと理解される。種々の代謝過程が当分野において知られており、本明細書に記載のプロドラッグを活性薬物へ変換する代謝過程は非限定的であると理解される。プロドラッグは、対象に対して治療的效果を有する薬物の前駆体化学化合物であり得る。

#### 【0130】

本明細書で使用される用語「治療有効量」は、対象(すなわち、組織系、動物またはヒト)において研究者、獣医師、医師または他の臨床医により求められる、限定されないが、処置される疾患の症状の軽減を含む生物学的または医学的応答をもたらす薬物または医薬品の量である。ある態様において、治療有効量は、あらゆる医療処置に適用可能な合理的利益/リスク比で疾患もしくは疾患の症状を処置または軽減し得る活性物の量である。別の態様では、治療有効量は、通常の代謝過程によって変換されたとき、対象において求められる生物学的または医学的応答をもたらすことができる量の活性薬物を生成する不活性プロドラッグの量である。

40

#### 【0131】

また、単独療法または併用療法に関わらず、用量は1以上の本明細書に記載のコンジュゲートの投与中に生じうるあらゆる毒性または他の望ましくない副作用を参照して、有利

50

に選択されると理解される。さらに、本明細書に記載の共療法は、そのような毒性または他の望ましくない副作用を示すコンジュゲートの低用量での投与を可能にし得るが、それらの低用量は毒性の閾値未満であるか、または共療法の非存在下、別の方法で投与されるよりも治療ウィンドウ内で低い。

#### 【0132】

本明細書で使用される「投与する (administering)」は、限定されないが、経口 (p o)、静脈内 (i v)、筋肉内 (i m)、皮下 (s c)、経皮、吸入、口腔、眼、舌下、膣、直腸などを含む、本明細書に記載のコンジュゲートおよび組成物を宿主動物へ導入する全ての方法を含む。、本明細書に記載のコンジュゲートおよび組成物は、従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび / または溶媒を含む単位投与形態および / または製剤で投与される。

10

#### 【0133】

本明細書で使用される「医薬組成物」または「組成物」は、本明細書に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物と他の化学成分 (例えば薬学的に許容される賦形剤) の 1 以上の混合物をいう。医薬組成物の目的は、コンジュゲートの対象への投与を容易にすることである。記載のコンジュゲートの送達に適切な医薬組成物およびそれらの製造方法は、当業者に明らかである。そのような組成物およびそれらの製造方法は、例えば、"Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995) において見られる。

20

#### 【0134】

「薬学的に許容される賦形剤」は、希釈剤または担体のような、コンジュゲートの投与をさらに容易にするために医薬組成物に添加される不活性物質をいう。

#### 【0135】

本明細書で使用される「対イオン」は、電気的中性を維持するためにイオン種に結合する当分野で知られるあらゆるイオンをいう。適当な対イオンは  $\text{Na}^+$ 、 $\text{Mg}^{++}$ 、 $\text{K}^+$  などのような金属イオンまたは四級アンモニウムカチオン (例えば、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、テトラブチルアンモニウムなど) のような有機イオン (例えば、親油性カチオン) であり得る。本発明に関する使用に適切な対イオンの厳密な性質または素性は、特に限定されないと理解される。

30

#### 【0136】

詳細な説明

前記のそれぞれの実施態様および以下のそれぞれの実施態様において、式はコンジュゲートの薬学的に許容される塩を含み、表すのみならず、コンジュゲート式のあらゆる水和物および / または溶媒和物を全て含むと理解されるべきである。ヒドロキシ、アミノのような特定の官能基およびそのような基は、コンジュゲートの種々の物理的形態で、水および / または種々の溶媒と錯体および / または配位コンジュゲートを形成する。従って、上の式は種々の水和物および / または溶媒和物の式を含み、表すと理解されるべきである。また、コンジュゲート式の水和物および / または非溶媒和物、ならびにコンジュゲート式の水和物および / または溶媒和物はそのような式により表されると理解されるべきである。

40

#### 【0137】

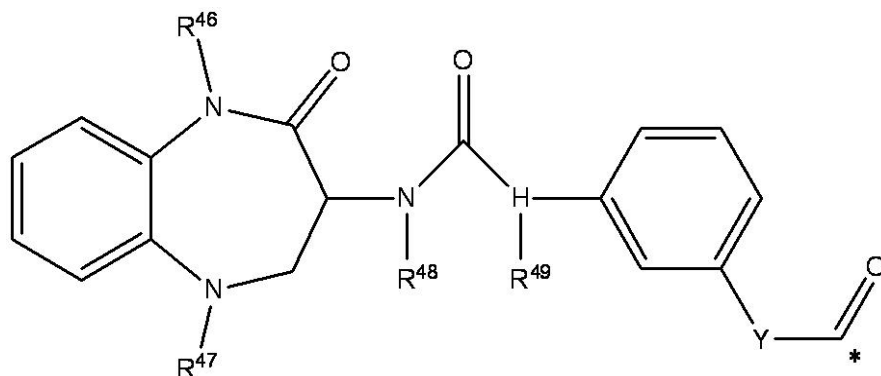
本明細書で使用される用語、「細胞表面受容体結合リガンド」(別名「結合リガンド」) は、一般的に、細胞表面に見られる受容体、特に病原性細胞の表面に見られ、過剰発現し、および / または優先的に発現する受容体に結合し、および / またはそれらを標的化する化合物をいう。結合リガンドは、限定されないが、CCCK2R を標的化する結合リガンドを含む。CCCK2R 結合リガンドの例は、文献 (例えば、Wayua, C. et al., J. Nucl. Med., 56, 1, 113-9 (2015) を参照) に記載の CCCK2R の非ペプチド性アゴニストおよびアンタゴニストならびに CCCK2R ペプチド性アゴニストおよびアンタゴニストを含む。

#### 【0138】

50

非ペプチド性 CCK2R 結合リガンドの場合、結合リガンドは米国特許公報 US 2012/0010401 A1 に記載のタイプのものであり得る。そのような非ペプチド性結合リガンドは、式

【化 39】



10

20

30

40

50

〔式中、

Y は結合または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sup>46</sup>、R<sup>47</sup>、R<sup>48</sup> および R<sup>49</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルから成る群から選択され、ここで C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルおよび C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、5 ~ 7 員ヘテロアリール、-OR<sup>50</sup>、-OC(O)R<sup>50</sup>、-OC(O)NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-OS(O)R<sup>50</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>、-SR<sup>50</sup>、-S(O)R<sup>50</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>50</sup>、-S(O)NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-OS(O)NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>、-NR<sup>50</sup>C(O)R<sup>51</sup>、-NR<sup>50</sup>C(O)OR<sup>51</sup>、-NR<sup>50</sup>C(O)NR<sup>51</sup>R<sup>51'</sup>、-NR<sup>50</sup>S(O)R<sup>51</sup>、-NR<sup>50</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>51</sup>、-NR<sup>50</sup>S(O)NR<sup>51</sup>R<sup>51'</sup>、-NR<sup>50</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>51</sup>R<sup>51'</sup>、-C(O)R<sup>50</sup>、-C(O)OR<sup>50</sup>または -C(O)NR<sup>50</sup>R<sup>50'</sup>により置換されている；

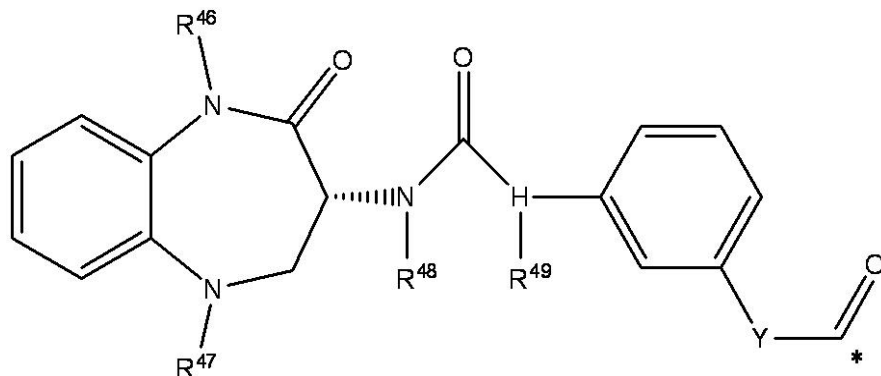
R<sup>50</sup>、R<sup>50'</sup>、R<sup>51</sup> および R<sup>51'</sup> の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニルまたは C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルである〕

により表される非ペプチド性結合リガンドを含む。

【0139】

いくつかの実施態様において、CCK2R 結合リガンドは式

【化 40】



の化合物である。

【0140】

いくつかの実施態様において、R<sup>46</sup> は -CH<sub>2</sub>C(O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> である。いくつか

【 0 1 4 1 】

10

## 20

いくつかの実施態様において、結合リガンドは式

## 40

50

のものであり得る。

【0144】

いくつかの実施態様において、Lは遊離可能なリンカーである。いくつかの実施態様において、Lは1以上の本明細書に記載の部分L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>およびL<sup>3</sup>を含む。いくつかの実施態様において、Lはさらに、少なくとも1つの本明細書で定義するアミノ酸(AA)を含む。本明細書で使用される用語「遊離可能なリンカー」は、例えばpHに不安定な、酸に不安定な、塩基に不安定な、酸化的に不安定な、代謝的に不安定な、生物化学的に不安定なまたは酵素に不安定な結合(「遊離可能な部分」または「開裂可能な結合」)のように、生理学的条件下で切断され得る結合を少なくとも1つ含む。結合切断をもたらすそのような生理学的条件は、必ずしも生物学的または代謝過程を含まず、その代わりに、例えば、生理学的pHで、または細胞質pHよりも低いpHを有するエンドソームのような細胞オルガネラへの区画化の結果として、加水分解反応のような標準的な化学的反応を含むと理解される。

10

【0145】

開裂可能な結合は、本明細書に記載のように、遊離可能なリンカーの一方または両方の末端で、遊離可能なリンカー中の2つの隣接する原子と結合できて、および/または他のリンカー、BまたはDと結合できると理解される。開裂可能な結合が遊離可能なリンカー中の2つの隣接する原子と結合している場合、結合切断後、遊離可能なリンカーは2以上のフラグメントに切断される。あるいは、開裂可能な結合が遊離可能なリンカーと他の部分の間に存在する場合、そのような別のリンカー、薬物もしくは結合リガンド、遊離可能なリンカーは、結合切断後、他の部分から分離する。

20

【0146】

開裂可能な結合の不安定性は、開裂可能なジスルフィド結合に隣接する 分岐を含むような、開裂可能な結合上または付近の置換基により調整できる。

【0147】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載の遊離可能なリンカーは1以上の開裂可能な官能基(例えば、ジスルフィド、カーボネート、カルバメート、ヒドラジン、アミド、エステルなど)を含む。本明細書に記載の遊離可能なリンカーに包含される具体的な開裂可能な官能基は、ヘミアセタールおよびその硫黄変化体、アセタールおよびその硫黄変化体、ヘミアミナール、アミナールなどを含み、少なくとも1つのヘテロ原子、1-アルコキシアルキレン、1-アルコキシシクロアルキレン、1-アルコキシアルキレンカルボニル、1-アルコキシシクロアルキレンカルボニルなどで置換されたメチレンフラグメントから形成され得る。本明細書に記載の具体的な遊離可能なリンカーは、カルボニルアリールカルボニル、カルボニル(カルボキシアリール)カルボニル、カルボニル(ビスカルボキシアリール)カルボニル、ハロアルキレンカルボニルなどを含むリンカーを含む。本明細書に記載の具体的な遊離可能なリンカーは、アルキレン(ジアルキルシリル)、アルキレン(アルキルアリールシリル)、アルキレン(ジアリールシリル)、(ジアルキルシリル)アリール、(アルキルアリールシリル)アリール、(ジアリールシリル)アリールなどを含むリンカーを含む。本明細書に記載の具体的な遊離可能なリンカーは、オキシカルボニルオキシ、オキシカルボニルオキシアルキル、スルホニルオキシ、オキシスルホニルアルキルなどを含む。本明細書に記載の具体的な遊離可能なリンカーは、イミノアルキリデニル、カルボニルアルキリデンイミニル、イミノシクロアルキリデニル、カルボニルシクロアルキリデンイミニルなど含む官能基を含む。本明細書に記載の具体的な遊離可能なリンカーは、アルキレンチオ、アルキレンアリールチオおよびカルボニルアルキルチオなどを含む官能基を含む。

30

40

【0148】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは1以上の開裂可能な官能基を含む。本明細書に記載のコンジュゲートが1以上の開裂可能な官能基を含むとき、開裂可能な官能基は同一でよいと理解される。さらに、本明細書に記載のコンジュゲートが1以上の開裂可能な官能基を含むとき、開裂可能な官能基は異なってよいと理解され

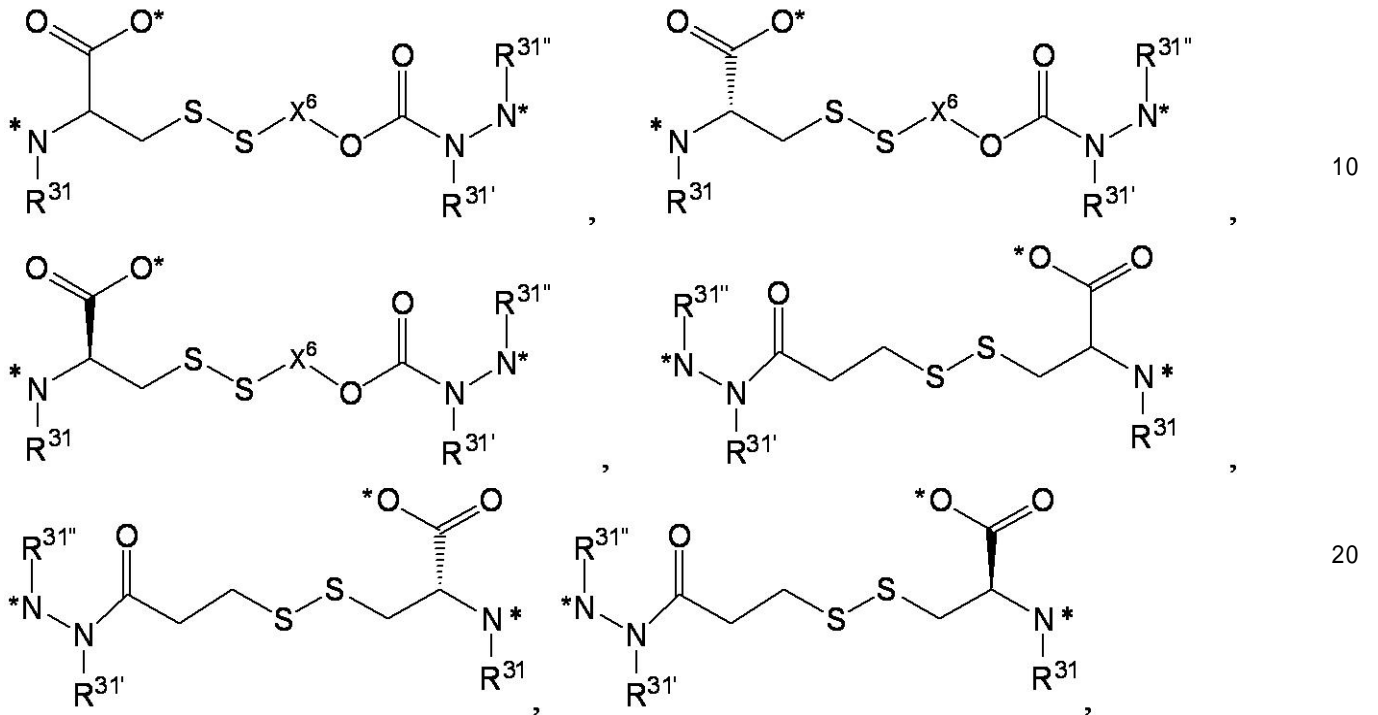
50

る。いくつかの実施態様において、本明細書に記載のコンジュゲートは 1 以上の開裂可能な官能基を含み、ここで少なくとも 1 つの開裂可能な官能基はジスルフィド結合を含む。

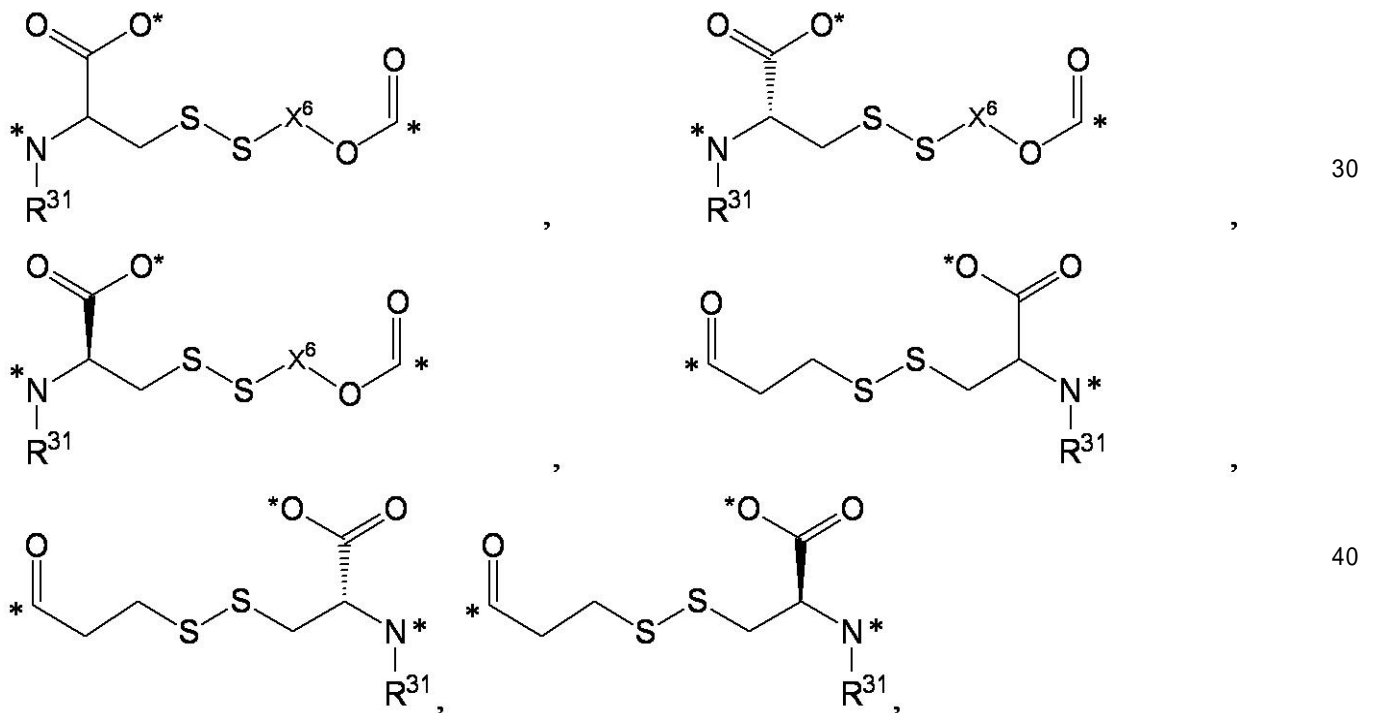
【 0 1 4 9 】

いくつかの実施態様において、L は

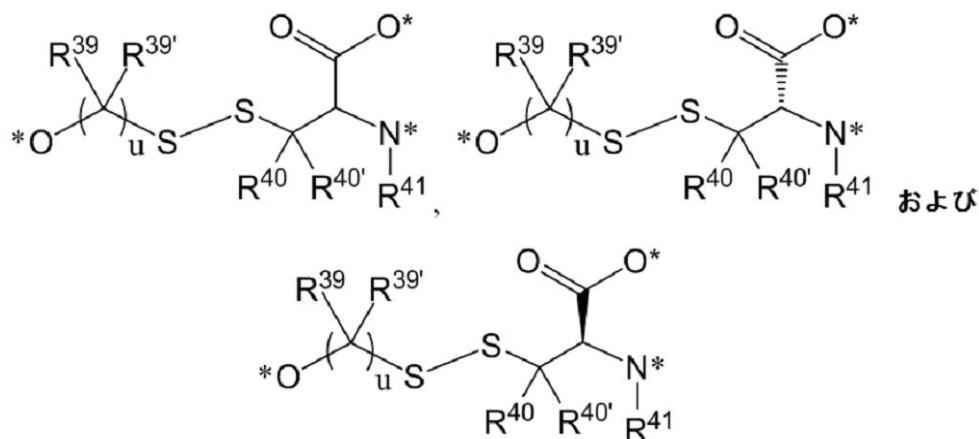
【 化 4 2 】



【 化 4 3 】



## 【化 4 4】



10

20

30

40

50

〔式中、  
 $R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されてよく；

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されてよく；

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；

$R^{39}$ 、 $R^{39'}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{40'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C$

$C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{44}$ 、 $-OC(O)R^{44}$ 、 $-OC(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)R^{44}$ 、 $-OS(O)_2R^{44}$ 、 $-SR^{44}$ 、 $-S(O)R^{44}$ 、 $-S(O)_2R^{44}$ 、 $-S(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-S(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}C(O)R^{45}$ 、 $NR^{44}C(O)OR^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2NR^{45}R^{45'}$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{44}$ または $-C(O)NR^{44}R^{44'}$ により置換されていてよく；

$R^{41}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{42}$ 、 $OC(O)R^{42}$ 、 $-OC(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)R^{42}$ 、 $-OS(O)_2R^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-S(O)R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-S(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}C(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)OR^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2NR^{43}R^{43'}$ 、 $-C(O)R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{42}$ または $-C(O)NR^{42}R^{42'}$ により置換されていてよく；

$R^{42}$ 、 $R^{42'}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{43'}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{44'}$ 、 $R^{45}$ 、および $R^{45'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

uは1、2、3または4であり；

\*は共有結合である]

から成る群から選択される式の部分 $L^1$ を含む。

【0150】

いくつかの実施態様において、Lは

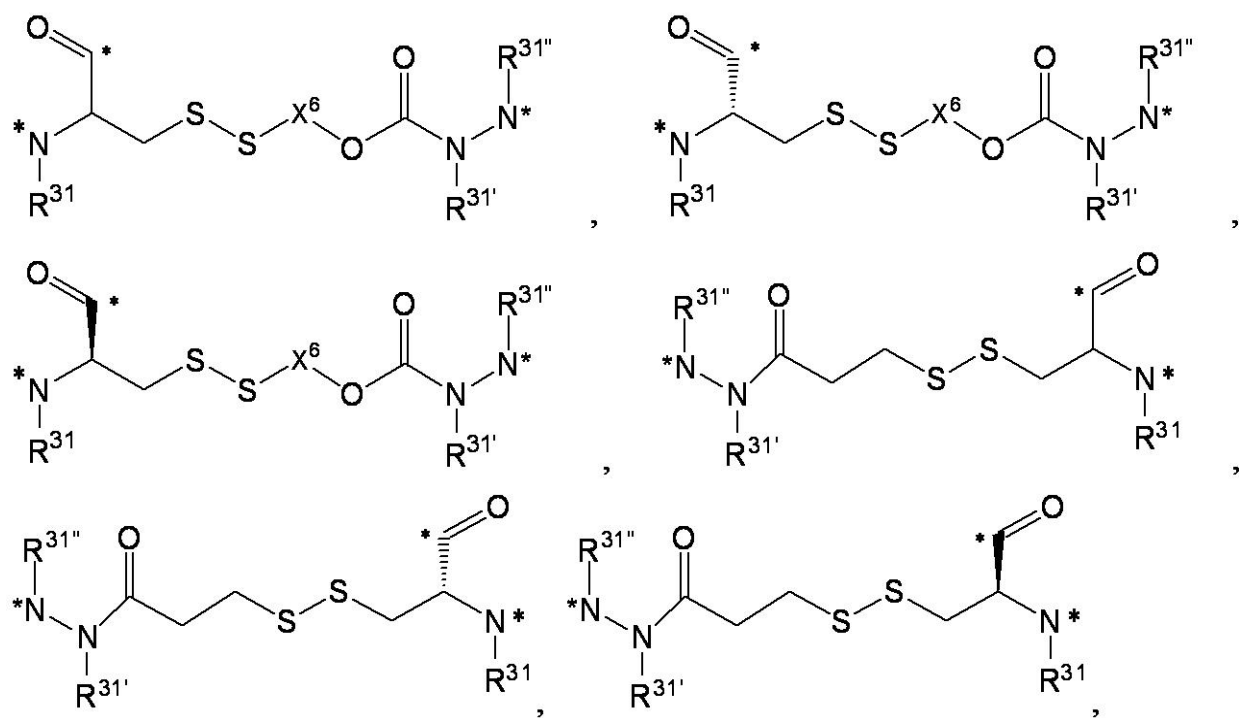
10

20

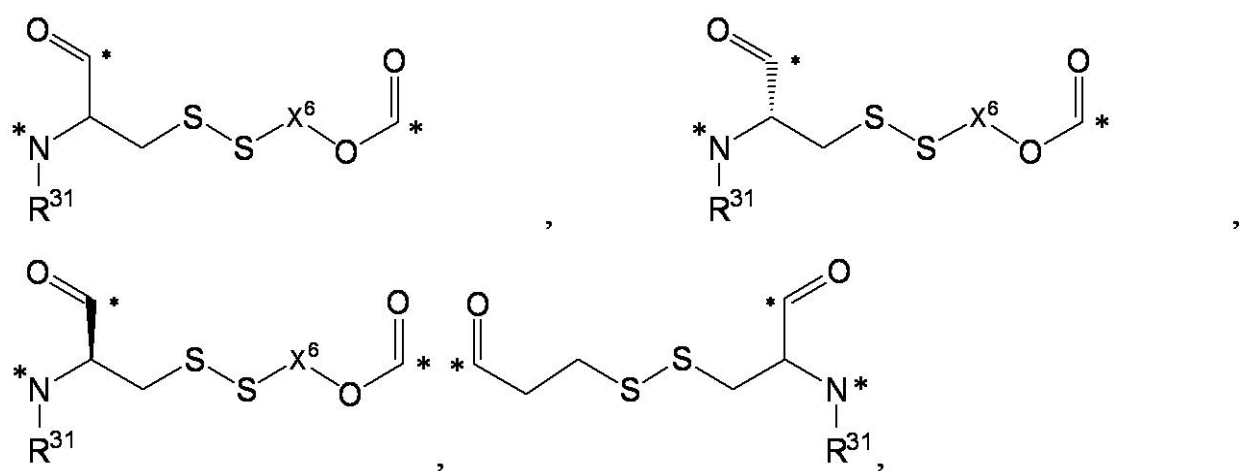
30



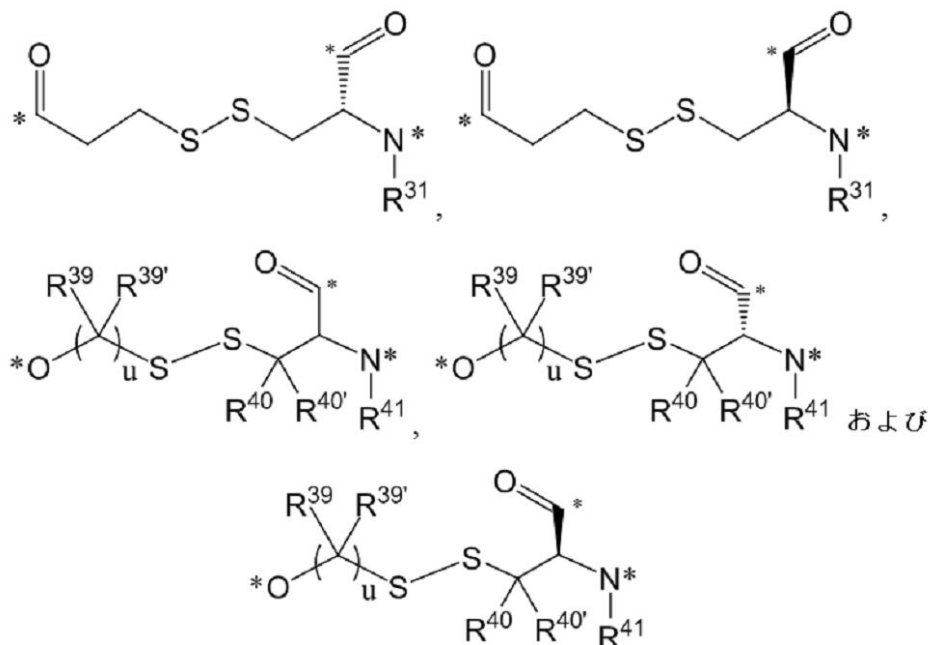
## 【化 4 5】



## 【化 4 6】



## 【化 4 7】



10

〔式中、

20

$R^{31}$ 、 $R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されてよく；

30

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されてよく；

40

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび 5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；

50

$R^{39}$ 、 $R^{39'}$ 、 $R^{40}$  および  $R^{40'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{44}$ 、 $-OC(O)R^{44}$ 、 $-OC(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)R^{44}$ 、 $-OS(O)_2R^{44}$ 、 $-SR^{44}$ 、 $-S(O)R^{44}$ 、 $-S(O)_2R^{44}$ 、 $-S(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-S(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}C(O)R^{45}$ 、 $NR^{44}C(O)OR^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2NR^{45}R^{45'}$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{44}$  または  $-C(O)NR^{44}R^{44'}$  により置換されていてよく；

$R^{41}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{42}$ 、 $OC(O)R^{42}$ 、 $-OC(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)R^{42}$ 、 $-OS(O)_2R^{42}$ 、 $-SR^{42}$ 、 $-S(O)R^{42}$ 、 $-S(O)_2R^{42}$ 、 $-S(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-S(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)NR^{42}R^{42'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}R^{42'}$ 、 $-NR^{42}C(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)OR^{43}$ 、 $-NR^{42}C(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2R^{43}$ 、 $-NR^{42}S(O)NR^{43}R^{43'}$ 、 $-NR^{42}S(O)_2NR^{43}R^{43'}$ 、 $-C(O)R^{42}$ 、 $-C(O)OR^{42}$  または  $-C(O)NR^{42}R^{42'}$  により置換されていてよく；

$R^{42}$ 、 $R^{42'}$ 、 $R^{43}$ 、 $R^{43'}$ 、 $R^{44}$ 、 $R^{44'}$ 、 $R^{45}$  および  $R^{45'}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

$u$  は1、2、3または4であり；

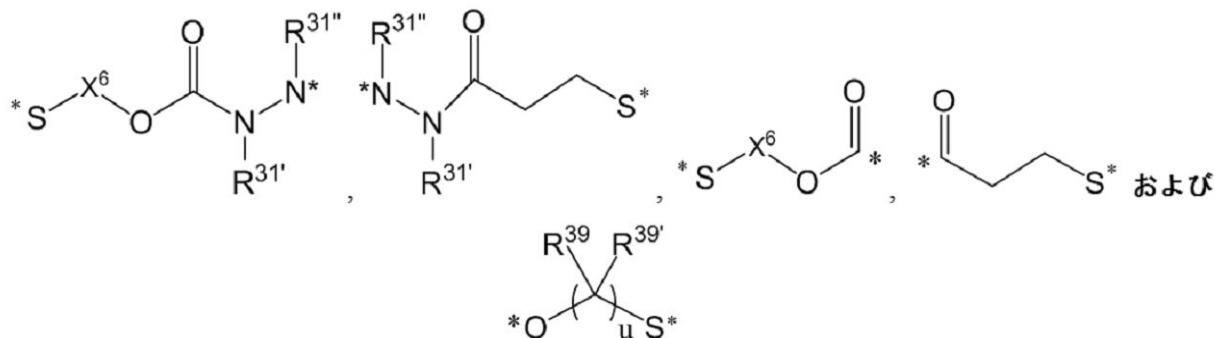
\* は共有結合である]

から成る群から選択される式の部分  $L^1$  を含む。

【0151】

いくつかの実施態様において、 $L$  は

【化48】



〔式中、

$R^{31'}$  および  $R^{31''}$  の各々は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択さ

れ、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{32}$ 、 $-OC(O)R^{32}$ 、 $-OC(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)R^{32}$ 、 $-OS(O)_2R^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-S(O)R^{32}$ 、 $-S(O)_2R^{32}$ 、 $-S(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-S(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)NR^{32}R^{32'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}R^{32'}$ 、 $-NR^{32}C(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)OR^{33}$ 、 $-NR^{32}C(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2R^{33}$ 、 $-NR^{32}S(O)NR^{33}R^{33'}$ 、 $-NR^{32}S(O)_2NR^{33}R^{33'}$ 、 $-C(O)R^{32}$ 、 $-C(O)OR^{32}$  または  $-C(O)NR^{32}R^{32'}$  により置換されていてよく；

10

$X^6$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) であり、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキルおよび  $C_6 \sim C_{10}$  アリール ( $C_1 \sim C_6$  アルキル) における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{34}$ 、 $-OC(O)R^{34}$ 、 $-OC(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)R^{34}$ 、 $-OS(O)_2R^{34}$ 、 $-SR^{34}$ 、 $-S(O)R^{34}$ 、 $-S(O)_2R^{34}$ 、 $-S(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-S(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)NR^{34}R^{34'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}R^{34'}$ 、 $-NR^{34}C(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)OR^{35}$ 、 $-NR^{34}C(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2R^{35}$ 、 $-NR^{34}S(O)NR^{35}R^{35'}$ 、 $-NR^{34}S(O)_2NR^{35}R^{35'}$ 、 $-C(O)R^{34}$ 、 $-C(O)OR^{34}$  または  $-C(O)NR^{34}R^{34'}$  により置換されていてよく；

20

$R^{32}$ 、 $R^{32'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{33'}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{34'}$ 、 $R^{35}$  および  $R^{35'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；

$R^{39}$  および  $R^{39'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{44}$ 、 $-OC(O)R^{44}$ 、 $-OC(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)R^{44}$ 、 $-OS(O)_2R^{44}$ 、 $-SR^{44}$ 、 $-S(O)R^{44}$ 、 $-S(O)_2R^{44}$ 、 $-S(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-S(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)NR^{44}R^{44'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}R^{44'}$ 、 $-NR^{44}C(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)OR^{45}$ 、 $-NR^{44}C(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2R^{45}$ 、 $-NR^{44}S(O)NR^{45}R^{45'}$ 、 $-NR^{44}S(O)_2NR^{45}R^{45'}$ 、 $-C(O)R^{44}$ 、 $-C(O)OR^{44}$  または  $-C(O)NR^{44}R^{44'}$  により置換されていてよく；

30

40

$R^{44}$ 、 $R^{44'}$ 、 $R^{45}$  および  $R^{45'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

u は 1、2、3 または 4 であり；

\* は共有結合である；

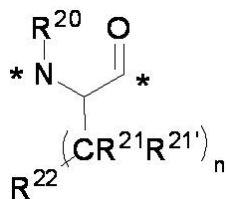
から成る群から選択される式の部分を含む。

【0152】

いくつかの実施態様において、L は 1 以上の式

50

## 【化 4 9】



〔式中、

$R^{20}$  は H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-C(O)R^{23}$ 、 $-C(O)OR^{23}$  および  $-C(O)NR^{23}R^{23'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび  $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；

$R^{21}$  および  $R^{21'}$  の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$ 、 $OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  および  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$

アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび 5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよい；または  $R^{21}$  および  $R^{21'}$  は結合して  $C_4$

$\sim C_6$  シクロアルキルまたは 4～6員ヘテロ環を形成してよく、ここで  $C_4 \sim C_6$  シクロアルキルまたは 4～6員ヘテロ環における各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{24}$ 、 $-OC(O)R^{24}$ 、 $-OC(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)R^{24}$ 、 $-OS(O)_2R^{24}$ 、 $-SR^{24}$ 、 $-S(O)R^{24}$ 、 $-S(O)_2R^{24}$ 、 $-S(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-S(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)NR^{24}R^{24'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}R^{24'}$ 、 $-NR^{24}C(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)OR^{25}$ 、 $-NR^{24}C(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2R^{25}$ 、 $-NR^{24}S(O)NR^{25}R^{25'}$ 、 $-NR^{24}S(O)_2NR^{25}R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24}R^{24'}$  により置換されていてよく；

$S(O)_2 R^{25}$ 、 $-NR^{24} S(O)NR^{25} R^{25'}$ 、 $-NR^{24} S(O)_2 NR^{25} R^{25'}$ 、 $-C(O)R^{24}$ 、 $-C(O)OR^{24}$  または  $-C(O)NR^{24} R^{24'}$  により置換されていく；

$R^{22}$  は H、D、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{26}$ 、 $-OC(O)R^{26}$ 、 $-OC(O)NR^{26} R^{26'}$ 、 $-OS(O)R^{26}$ 、 $-OS(O)_2 R^{26}$ 、 $-SR^{26}$ 、 $-S(O)R^{26}$ 、 $-S(O)_2 R^{26}$ 、 $-S(O)NR^{26} R^{26'}$ 、 $-S(O)_2 NR^{26} R^{26'}$ 、 $-OS(O)NR^{26} R^{26'}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{26} R^{26'}$ 、 $-NR^{26} R^{26'}$ 、 $-NR^{26} C(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26} C(O)OR^{27}$ 、 $-NR^{26} C(O)NR^{27} R^{27'}$ 、 $NR^{26} C(=NR^{26'})NR^{27} R^{27'}$ 、 $-NR^{26} S(O)R^{27}$ 、 $-NR^{26} S(O)_2 R^{27}$ 、 $-NR^{26} S(O)NR^{27} R^{27'}$ 、 $-NR^{26} S(O)_2 NR^{27} R^{27'}$ 、 $-C(O)R^{26}$ 、 $-C(O)OR^{26}$  および  $-C(O)NR^{26} R^{26'}$  から成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $-(CH_2)_p OR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p (OCH_2)_q OR^{28}$ 、 $-(CH_2)_p (OCH_2 CH_2)_q OR^{28}$ 、 $-OR^{29}$ 、 $-OC(O)R^{29}$ 、 $-OC(O)NR^{29} R^{29'}$ 、 $-OS(O)R^{29}$ 、 $-OS(O)_2 R^{29}$ 、 $-(CH_2)_p OS(O)_2 OR^{29}$ 、 $-OS(O)_2 OR^{29}$ 、 $-SR^{29}$ 、 $-S(O)R^{29}$ 、 $-S(O)_2 R^{29}$ 、 $-S(O)NR^{29} R^{29'}$ 、 $-S(O)_2 NR^{29} R^{29'}$ 、 $-OS(O)NR^{29} R^{29'}$ 、 $-OS(O)_2 NR^{29} R^{29'}$ 、 $-NR^{29} R^{29'}$ 、 $-NR^{29} C(O)R^{30}$ 、 $NR^{29} C(O)OR^{30}$ 、 $-NR^{29} C(O)NR^{30} R^{30'}$ 、 $-NR^{29} S(O)R^{30}$ 、 $-NR^{29} S(O)_2 R^{30}$ 、 $-NR^{29} S(O)NR^{30} R^{30'}$ 、 $-NR^{29} S(O)_2 NR^{30} R^{30'}$ 、 $-C(O)R^{29}$ 、 $-C(O)OR^{29}$  または  $-C(O)NR^{29} R^{29'}$  により置換されていく；

$R^{24}$ 、 $R^{24'}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{25'}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{26'}$ 、 $R^{26''}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{29'}$ 、 $R^{30}$  および  $R^{30'}$  の各々は、H、D、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合によりハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$  または  $-CO_2H$  により置換されていく；

$R^{27}$  および  $R^{27'}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_9$  アルキル、 $C_2 \sim C_9$  アルケニル、 $C_2 \sim C_9$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、 $-(CH_2)_p$  (糖)、 $-(CH_2)_p (OCH_2 CH_2)_q$  (糖) および  $-(CH_2)_p (OCH_2 CH_2 CH_2)_q$  (糖) から成る群から選択され；

$R^{28}$  は H、D、 $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリールまたは糖であり；

n は 1、2、3、4 または 5 であり；

p は 1、2、3、4 または 5 であり；

q は 1、2、3、4 または 5 であり；そして

\* は共有結合である；

のさらなるリンカー部分  $L^2$  を含む。

【0153】

いくつかの実施態様において、L は

10

20

30

40

$$\begin{array}{c}
 \text{R}^{20} \\
 | \\
 \text{*N} - \text{CH} - \text{C}(=\text{O})\text{*} \\
 | \\
 \text{R}^{22} - (\text{CR}^{21}\text{R}^{21'})_n
 \end{array}
 \quad \text{または} \quad
 \begin{array}{c}
 \text{R}^{20} \\
 | \\
 \text{*N} - \text{CH} - \text{C}(=\text{O})\text{*} \\
 | \\
 \text{R}^{22} - (\text{CR}^{21}\text{R}^{21'})_n
 \end{array}$$

10

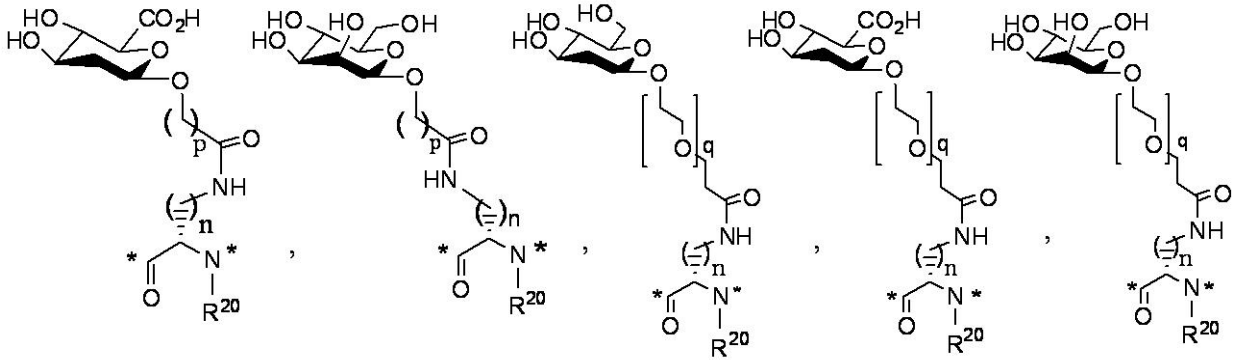
【 0 1 5 4 】

【化 5 1】

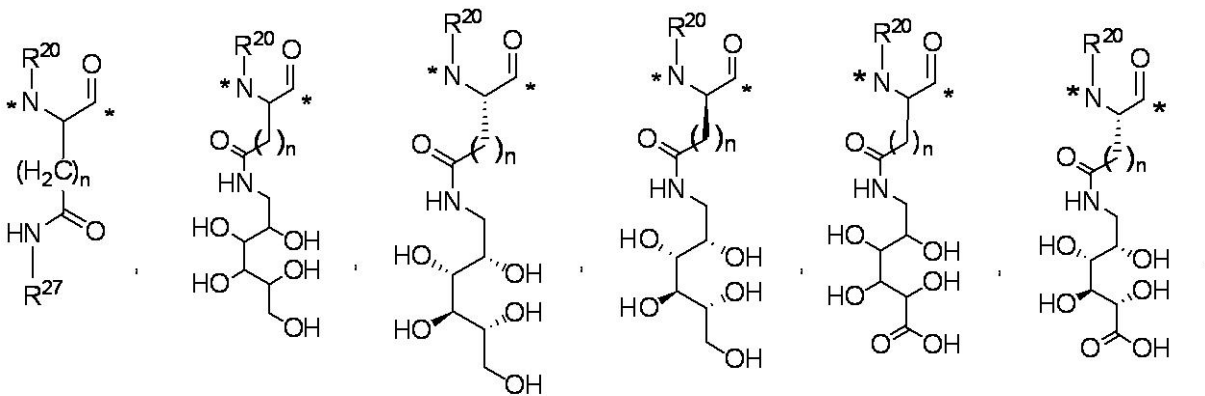


30

## 【化 5 2】

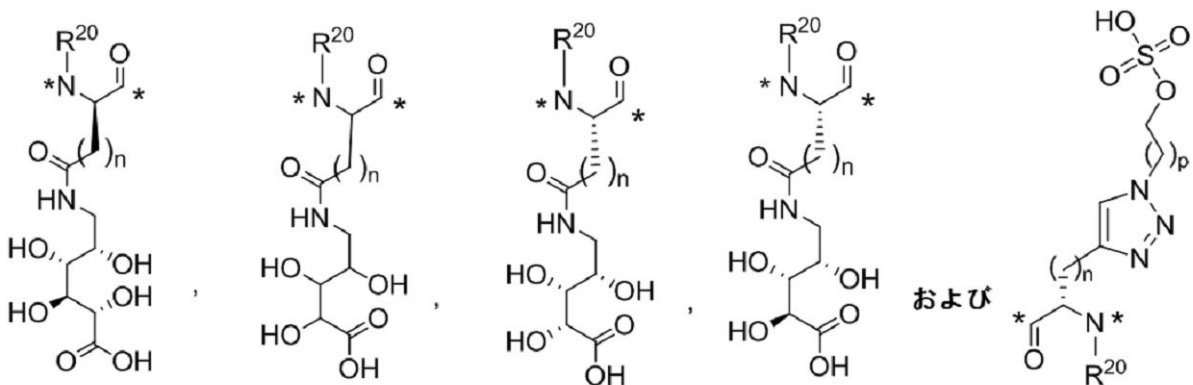


10



20

## 【化 5 3】



30

〔式中、 $R^{20}$ 、 $R^{27}$ 、 $n$ 、 $p$ および $q$ は本明細書で定義するとおりである〕  
の部分 $L^2$ を含む。

## 【0155】

いくつかの実施態様において、 $L$ はポリオレフィン、ポリエーテル、ポリアミド、コポリマーなどのようなポリマー、長鎖アルキル基、ペプチドなどのさらなる基を含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約200個のモノマー単位を含むポリマーを含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約100個のモノマー単位を含むポリマーを含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約20個のモノマー単位を含むポリマーを含む。いくつかの実施態様において、 $L$ はポリエーテルを含む。いくつかの実施態様において、 $L$ はポリエチレングリコール（PEG）を含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約200個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール（PEG）を含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約100個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール（PEG）を含む。いくつかの実施態様において、 $L$ は約2～約50個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール（PEG）を含む。約2～約200、約2～約10

40

50



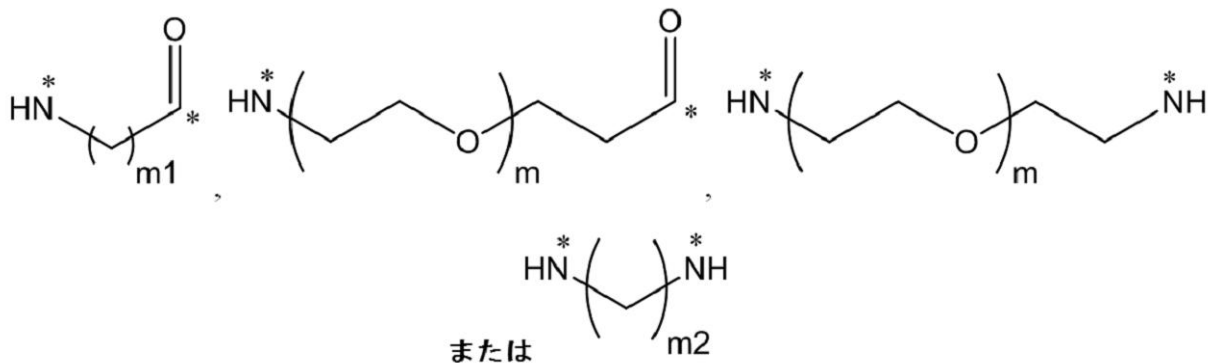
0、約2～約50、約2～約20のような範囲は、それに包含される全ての部分的な範囲を企図する。例えば、約2～約20の範囲は、2～20、2～15、2～12、2～10、2～5、3～20、3～15、3～12、3～10、3～5などのように、全ての可能性のある範囲を含む範囲を含むと理解される。いくつかの実施態様において、Lは2個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール(PEG)を含む。いくつかの実施態様において、Lは3個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール(PEG)を含む。いくつかの実施態様において、Lは6個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール(PEG)を含む。いくつかの実施態様において、Lは10個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール(PEG)を含む。いくつかの実施態様において、Lは12個のモノマー単位を含むポリエチレングリコール(PEG)を含む。

10

# 【0156】

いくつかの実施態様において、Lは式

# 【化54】



20

〔式中、

mは1～約50の整数であり、

m1は1～約30の整数であり、

m2は1～約20の整数であり、そして

\*はコンジュゲートの残基との共有結合を表す〕

の部分L<sup>3</sup>を含む。

30

# 【0157】

いくつかの実施態様において、Lは本明細書に記載の1以上のアミノ酸(AA)を含む。Lが1以上のアミノ酸を含む場合、該アミノ酸はDをBに結合させる原子鎖に直接またはDをBに結合させる原子鎖に従属的に存在し得ると理解される。さらに、Lが1以上のアミノ酸を含む場合、アミド結合は生理学的条件で開裂してもしなくてもよいと理解される。例えば、LがBをDに結合させる原子鎖に直接的にジペプチドを含む場合、ジペプチド中のアミド結合は生理学的条件で開裂可能であり、DからBを遊離し得る。

40

# 【0158】

Lが1以上のアミノ酸を含む場合、そのようなアミノ酸は天然存在するアミノ酸であり得るとさらに理解される。さらに、Lが1以上のアミノ酸を含む場合、そのようなアミノ酸は、当分野で一般的に知られるように、1以上の官能基または保護基で誘導体化され得ると理解される。

50

# 【0159】

いくつかの実施態様において、Lはリシン(Lys)、アスパラギン(Asn)、スレオニン(Thr)、セリン(Ser)、イソロイシン(Ile)、メチオニン(Met)、プロリン(Pro)、ヒスチジン(His)、グルタミン(Gln)、アルギニン(Arg)、グリシン(Gly)、アスパラギン酸(Asp)、グルタミン酸(Glu)、アラニン(Ala)、バリン(Val)、フェニルアラニン(Phe)、ロイシン(Leu)、チロシン(Tyr)、システイン(Cys)、トリプトファン(Trp)、ホスホセリン(PSER)、スルホシステイン、arginoコハク酸(ASA)、ヒドロキシプロリン、ホスホエタノールアミン(PEA)、サルコシン(SARC)、タウリン(TAU)、カルノシン(CARN)、シトルリン(CIT)、

50

anセリン(ANS)、1,3-メチル-ヒスチジン(ME-HIS)、-アミノ-アジピン酸(AAA)、-アラニン(BALA)、エタノールアミン(ETN)、-アミノ-酪酸(GABA)、-アミノ-イソ酪酸(BAIA)、-アミノ-酪酸(BABA)、L-アロ-シスタチオニン(シスタチオニン-A; CYSTA-A)、L-シスタチオニン(シスタチオニン-B; CYSTA-B)、システイン、アロ-イソロイシン(ALLO-ILE)、DL-ヒドロキシリシン(ヒドロキシリシン(I))、DL-アロ-ヒドロキシリシン(ヒドロキシリシン(2))、オルニチン(ORN)およびホモシステイン(HCY)から成る群から選択される、1以上のアミノ酸をさらに含む。

#### 【0160】

いくつかの実施態様において、LはL-アスパラギン、L-アルギニン、L-グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-システイン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、3-アミノ-L-アラニン、D-アスパラギン、D-アルギニン、D-グリシン、D-アスパラギン酸、D-グルタミン酸、D-グルタミン、D-システイン、D-アラニン、D-バリン、D-ロイシン、D-イソロイシンおよび3-アミノ-D-アラニンから成る群から選択される1以上のアミノ酸を含む。いくつかの実施態様において、LはL-アスパラギン、L-アルギニン、L-グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-システイン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンおよび3-アミノ-L-アラニンから成る群から選択される少なくとも2つのアミノ酸を含む。いくつかの実施態様において、LはL-アスパラギン、L-アルギニン、L-グリシン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-グルタミン、L-システイン、L-アラニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシンおよび3-アミノ-L-アラニンから成る群から選択される少なくとも2つのアミノ酸を含み、ここで少なくとも1つのアミノ酸は当分野で一般的に知られるように、官能基または保護基で誘導体化され得ると理解される。

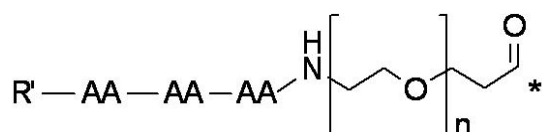
#### 【0161】

L部分(例えばL<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、L<sup>3</sup>、AAなど)は多様な配置で結合し、本発明の種々の実施態様を提供し得ると理解される。いくつかの実施態様において、Lは式-L<sup>3</sup>-AA-L<sup>2</sup>-AA-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>-のものである。いくつかの実施態様において、Lは式-L<sup>3</sup>-AA-L<sup>2</sup>-AA-L<sup>2</sup>-AA-AA-L<sup>1</sup>-のものである。いくつかの実施態様において、Lは式AA-AA-AA-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式AA-AA-L<sup>1</sup>-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式AA-AA-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式AA-AA-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式AA-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式AA-(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式-L<sup>1</sup>-AA-AA-L<sup>3</sup>-の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式L<sup>3</sup>の基を含む。いくつかの実施態様において、Lは式(L<sup>3</sup>)<sub>2</sub>の基を含む。

#### 【0162】

いくつかの実施態様において、Lは式

#### 【化55】



〔式中、

AAはアミノ酸であり、R'はH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-C(O)R'から成る群から選択され、ここでR'はH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリールから成る群から選択され、

nは1~15の間の整数であり、そして

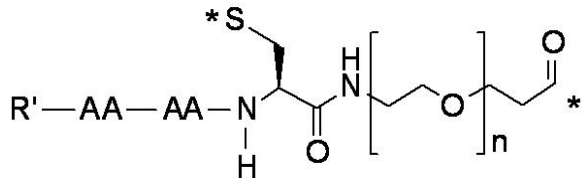
\*は共有結合であり、ここで一つのAAはBまたはDと共有結合している〕

のものである。

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施態様において、L は式

【 化 5 6 】



〔 式中、

A A はアミノ酸であり、

R ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび - C ( O ) R ' ' から成る群から選択され、ここで R ' ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

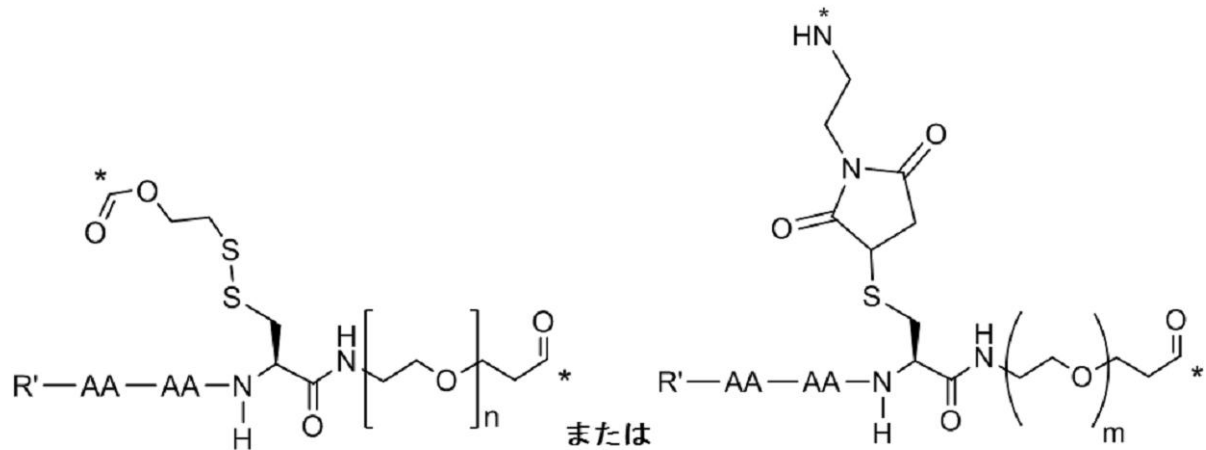
\* は共有結合はである〕

のものである。

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施態様において、L は式

【 化 5 7 】



〔 式中、

A A はアミノ酸であり、R ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび - C ( O ) R ' ' から成る群から選択され、ここで R ' ' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

\* は共有結合はである〕

のものである。

【 0 1 6 5 】

いくつかの実施態様において、L は式

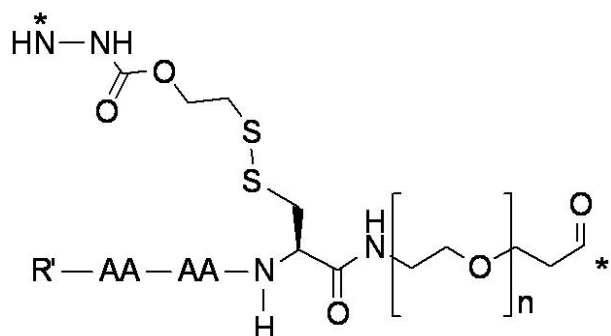
10

20

30

40

【化 5 8】



10

〔式中、

A A はアミノ酸であり、R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R' から成る群から選択され、ここで R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

\* は共有結合はである〕

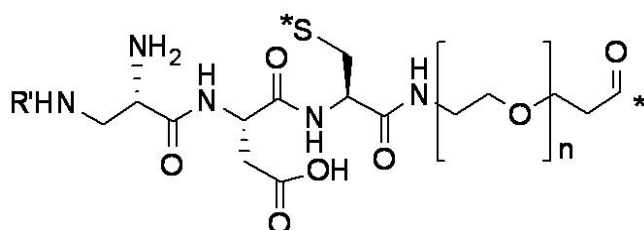
のものである。

【0166】

いくつかの実施態様において、L は式

20

【化 5 9】



〔式中、

R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R' から成る群から選択され、ここで R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

\* は共有結合はである〕

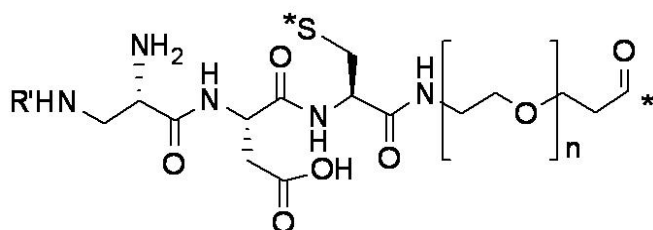
のものである。

【0167】

いくつかの実施態様において、L は式

30

【化 6 0】



40

〔式中、

R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R' から成る群から選択され、ここで R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

50

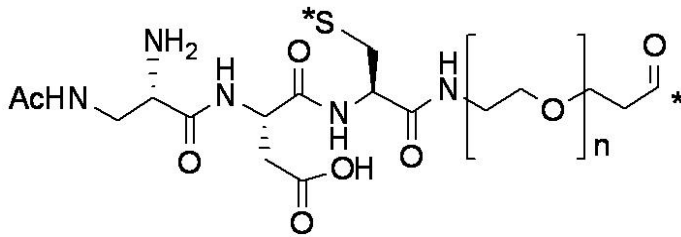
\* は共有結合はである ]

のものである。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施態様において、L は式

【化 6 1】



10

[ 式中、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

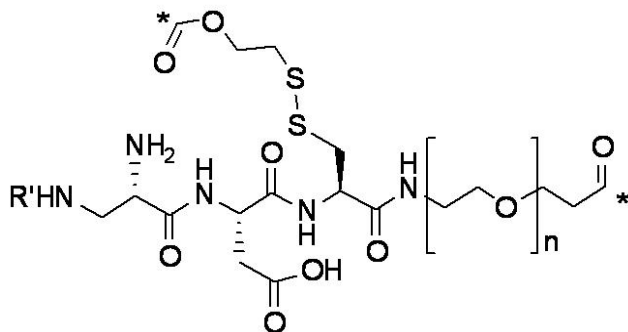
\* は共有結合はである ]

のものである。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施態様において、L は式

【化 6 2】



20

[ 式中、

R' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよび -C(O)R'' から成る群から選択され、ここで R

30

'' は H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~

C<sub>6</sub> シクロアルキルおよび C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリールから成る群から選択され、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、

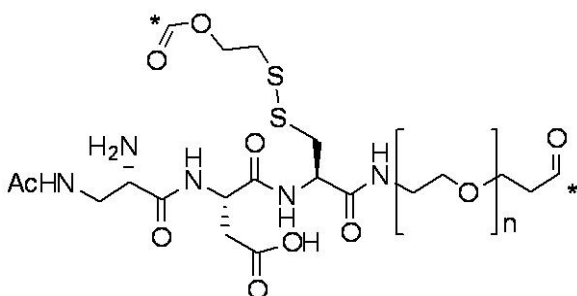
\* は共有結合はである ]

のものである。

【 0 1 7 0 】

いくつかの実施態様において、L は式

【化 6 3】



40

[ 式中、

n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

\* は共有結合はである ]

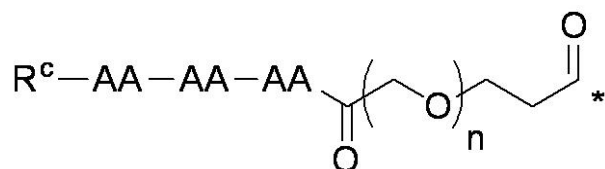
のものである。

50

## 【 0 1 7 1 】

いくつかの実施態様において、Lは式

## 【化64】



〔式中、

$R^c$  はヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アミノ、メルカプト、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミルおよびN - チオカルバミルから選択される官能基であり、

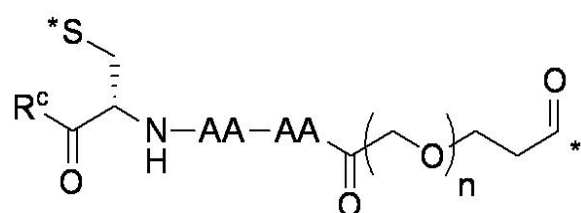
$n$  は1 ~ 15の間の整数であり、そして

\* は共有結合であり、ここで一つのAAがBまたはDに共有結合している〕  
のものである。

## 【 0 1 7 2 】

いくつかの実施態様において、Lは式

## 【化65】



〔式中、

$R^c$  はヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アミノ、メルカプト、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミルおよびN - チオカルバミルから選択される官能基であり、

$n$  は1 ~ 15の間の整数であり、そして

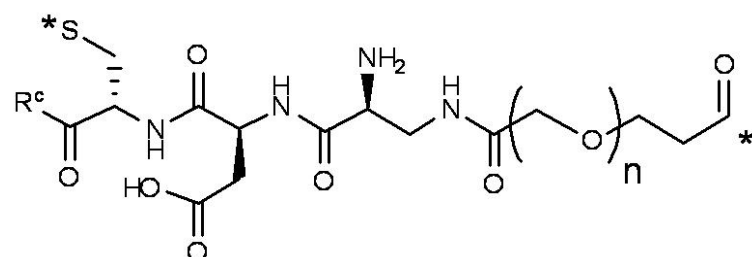
\* は共有結合である〕

のものである。

## 【 0 1 7 3 】

いくつかの実施態様において、Lは式

## 【化66】



〔式中、

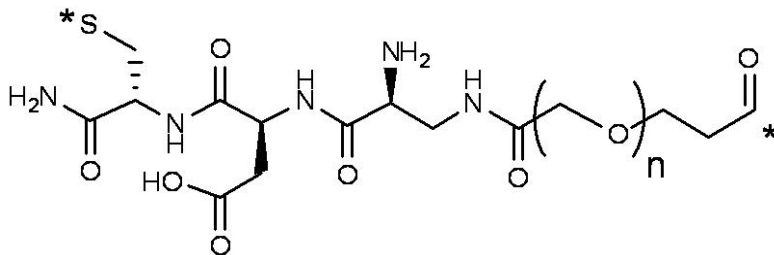
$R^c$  はヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アミノ、メルカプト、 $C_1 \sim C_6$  アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、S - スルホンアミド、N - スルホンアミド、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミルおよびN - チオカルバミルから選択される官能基であり、

$n$  は1 ~ 15の間の整数であり、そして

\* は共有結合である ]  
 のものである。

【 0 1 7 4 】

いくつかの実施態様において、L は式  
 【化 6 7】



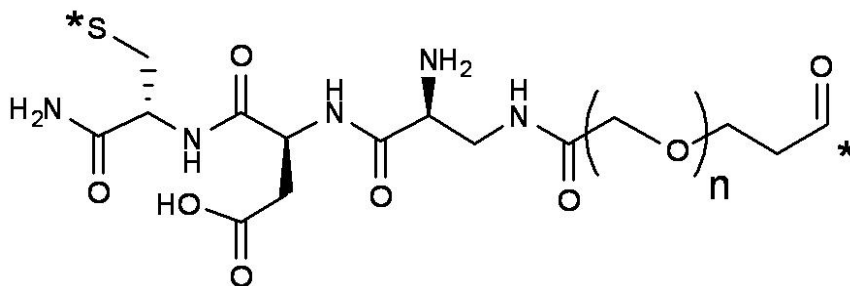
10

[ 式中、  
 n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして  
 \* は共有結合である ]

のものである。

【 0 1 7 5 】

いくつかの実施態様において、L は式  
 【化 6 8】



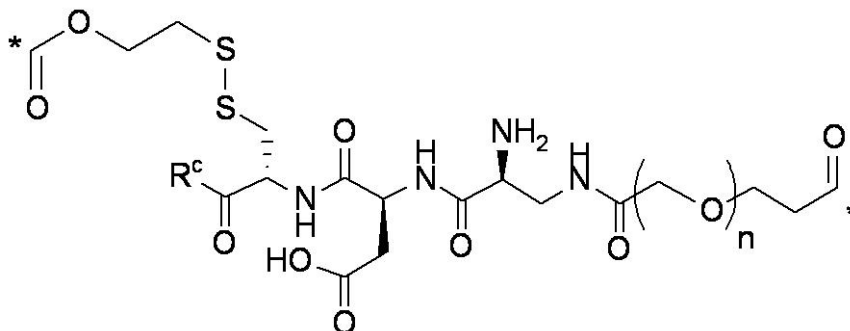
20

[ 式中、  
 n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして  
 \* は共有結合である ]

のものである。

【 0 1 7 6 】

いくつかの実施態様において、L は式  
 【化 6 9】



40

[ 式中、  
 R<sup>c</sup> はヒドロキシル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アミノ、メルカプト、  
 C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルチオ、スルフィニル、スルホニル、S - スルホンアミド、N - スル  
 ホンアミド、O - カルバミル、N - カルバミル、O - チオカルバミルおよび N - チオカル  
 バミルから選択される官能基であり、  
 n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして

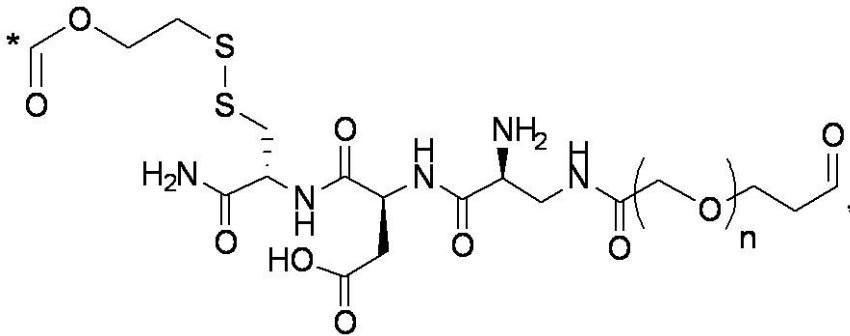
50

\* は共有結合である ]  
のものである。

【 0 1 7 7 】

いくつかの実施態様において、L は式

【 化 7 0 】



10

〔 式中、  
n は 1 ~ 15 の間の整数であり、そして  
\* は共有結合である 〕

のものである。

【 0 1 7 8 】

本明細書に記載のコンジュゲートのいずれかとの結合に使用される薬物（本明細書においてDとしても知られる）は、細胞機能を調節あるいは修飾することができる、薬学的に活性な化合物を含むあらゆる分子であり得る。適切な分子は、限定されないが、ペプチド、オリゴペプチド、レトロ-インベルソオリゴペプチド、タンパク質、少なくとも1つの非ペプチド結合がペプチド結合と置換したタンパク質アナログ、アボタンパク質、グリコタンパク質、酵素、コエンザイム、酵素阻害剤、アミノ酸およびそれらの誘導体、受容体および他の膜タンパク質；抗原およびそれらに対する抗体；ハプテンおよびそれらに対する抗体；ホルモン、脂質、リン脂質、リボソーム；毒素；抗生物質；鎮痛剤；気管支拡張剤；プロロッカー；抗微生物剤；降圧剤；抗不整脈剤、心臓グリコシド、抗狭心症および血管拡張剤を含む心血管剤；刺激剤、向精神薬、抗躁剤および抑うつ剤を含む中枢神経系剤；抗ウイルス剤；抗ヒスタミン剤；化学療法剤を含む癌薬物；精神安定剤；抗うつ剤；H-2アンタゴニスト；抗痙攣剤；制吐剤；プロスタグランジンおよびプロスタグランジンアナログ；筋弛緩剤；抗炎症性物質；刺激剤；うっ血除去剤；制吐剤；利尿剤；鎮痙剤；抗喘息剤；抗パーキンソン病剤；去痰剤；鎮咳剤；粘液溶解剤；ならびにミネラルおよび栄養添加物を含む。

20

30

【 0 1 7 9 】

さらに、Dは標的細胞において細胞毒性である、腫瘍透過性を向上させる、腫瘍細胞増殖を阻害する、アポトーシスを促進する、感染性物質により引き起こされる疾患を処置するために使用される、病原性細胞に対する内在性免疫応答を強化する、またはあらゆるタイプの病原性細胞により引き起こされる疾患状態を処置するのに有用な、当分野で知られているあらゆる薬剤であり得る。本明細書に記載のコンジュゲートによる使用に適切な薬物は、副腎コルチコイドおよびコルチコステロイド、アルキル化剤、抗アンドロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン、アクラマイシンおよびアクラマイシン誘導体、エストロゲン、シトシンアラビノシドのような代謝拮抗剤、プリンアナログ、ピリミジンアナログおよびメトトレキサート、ブスルファン、カルボプラチン、クロラムブシル、シスプラチンおよび他の白金化合物、タモキシフェン、タキソール、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、タキソテル（登録商標）、シクロホスファミド、ダウノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、リゾキシシン、T2トキシシン、植物アルカロイド、プレドニゾン、ヒドロキシ尿素、テニポシド、マイトマイシン、ディスコデルモライド、微小管阻害剤、エポチロン類、チュープリシン、シクロプロピルベンズ[e]インドロン、セコ-シクロプロピルベンズ[e]インドロン、O-Ac-セコ-シクロプロピルベンズ[e]インドロン、

40

50



ブレオマイシンおよび他の抗生物質、窒素マスタード、ニトロ尿素、ピンクリスチン、ピンブラスチン、デアセチルピンブラスチンモノヒドラジドのようなそれらのアナログおよび誘導体ならびに、PCT国際公開第2007/022493号、参照により本明細書に包含させる本発明に記載のものを含む他のピンカアルカロイド、コルヒチン、コルヒチン誘導体、アロコルヒチン、チオコルヒチン、トリチルシステイン、ハリコンドリニンB、ドラスタチン10のようなドラスタチン、-アマニチンのようなアマニチン、カンプトテシン、イリノテカンおよびそれらの他のカンプトテシン誘導体、メイタンシン、ゲルダナマイシンおよびゲルダナマイシン誘導体、エストラムスチン、ノコダゾール、MAP4、コルセミド、炎症性および炎症性促進物質、ペプチドおよびペプチド模倣シグナル形質導入阻害剤ならびに当分野で認められる他のいずれかの薬物または毒物を含む。本明細書に

10

20

30

#### 【0180】

他の実施態様において、DはDAVLBHのようなピンカアルカロイド、クリプトフィシン、ボルテゾミブ、チオボルテゾミブ、チューブリシン、アミノプテリン、ラパマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エベロリムス、-アマナチン、ベルカリン、ジデムニンB、ゲルダナマイシン、プルバラノールA、イスピネシブ、ブデソニド、ダサチニブ、エポチロン、メイタンシンおよびチロシンキナーゼ阻害剤、前記のアナログおよび誘導体から成る群から選択される薬物である。

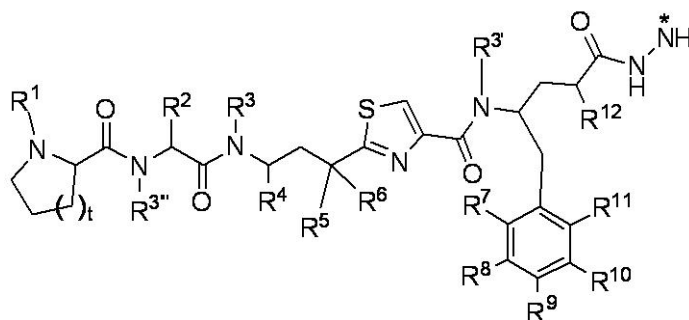
#### 【0181】

いくつかの実施態様において、Dはチューブリシンであり得る。チューブリシンは、元来、哺乳動物細胞に対するピコモル細胞毒性および多剤耐性細胞株におけるナノモル細胞毒性に関して注目されている数種の粘液細菌株から単離された細胞分裂停止性テトラペプチドのクラスである。天然のチューブリシンは一般的に、N-メチルピペコリン酸(Mep)、イソロイシン(Ile)、チューバリニン(Tuv)と呼ばれる非天然アミノ酸、ならびにチューブチロシンと呼ばれる(Tut、チロシンアナログ)非天然アミノ酸もしくはチューブフェニルアラニン(Tup、フェニルアラニンアナログ)と呼ばれる非天然アミノ酸から成る直鎖テトラペプチドである。

#### 【0182】

いくつかの実施態様において、Dは式I

#### 【化71】



40

### I

〔式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>3'</sup>およびR<sup>3''</sup>の各々は、独立して、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルから成る群から選択され、ここでC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニルおよびC<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン

50

、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)R^{13}$ 、 $-OS(O)_2R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-S(O)_2OR^{13}$ 、 $-S(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)NR^{13}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 $-P(O)(OR^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ または $-C(O)NR^{13}R^{13'}$ により置換されていてよく；

10

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^{12}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルから成る群から選択され；

$R^5$ および $R^6$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{15'}$ および $-NR^{15}R^{15'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{16'}$ 、 $C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ または $-C(O)NR^{16}R^{16'}$ により置換されていてよい；または $R^5$ および $R^6$ は結合する炭素原子と一体となって $-C(O)-$ を形成し；

20

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)_2OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-P(O)(OR^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ および $-C(O)NR^{17}R^{17'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$  アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{18'}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ または $-C(O)NR^{18}R^{18'}$ により置換されていてよく；

$R^{13}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17}$ および $R^{17'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_7$  アルキル、 $C_2 \sim C_7$  アルケニル、 $C_2 \sim C_7$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールまたは5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により置換されていてよく；

30

$R^{18}$ および $R^{18'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-P(O)(OR^{19})_2$ および $-S(O)_2OR^{19}$ から成る群から選択され；

$R^{19}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリールおよび5～7員ヘテロアリールから選択され；そして

40

tは1、2または3であり、

\*は共有結合である]

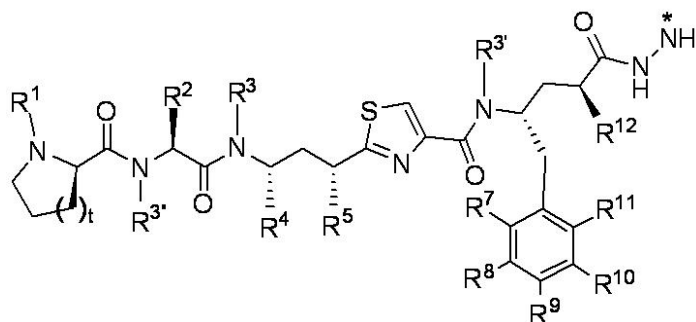
のテトラペプチドである。

。

### 【0183】

いくつかの実施態様において、Dは式

## 【化 7 2】



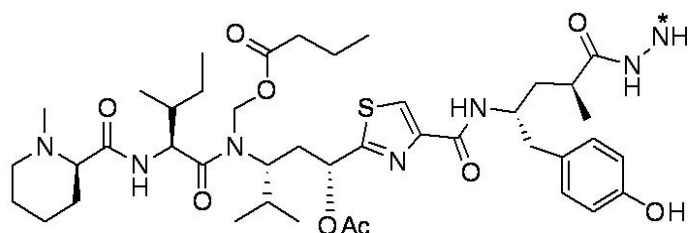
10

〔式中、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $t$  は本明細書で定義するとおりであり、  
 \* は共有結合である〕  
 のテトラペプチドである。

## 【0184】

いくつかの実施態様において、D は式

## 【化 7 3】



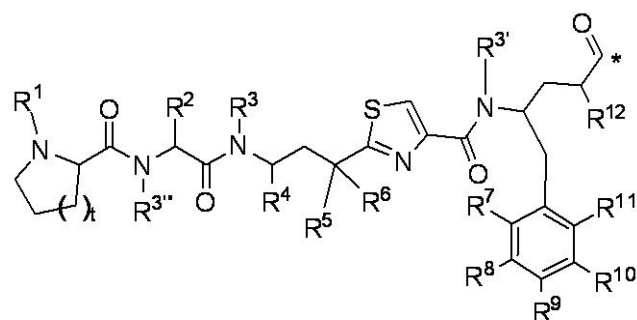
20

〔式中、\* は共有結合である〕  
 のテトラペプチドである。

## 【0185】

いくつかの実施態様において、D は式 I

## 【化 7 4】



I

40

〔式中、  
 $R^1$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$  および  $R^{3''}$  の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルから成る群から選択され、ここで  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニルおよび  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OC(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)R^{13}$ 、 $-OS(O)_2R^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-SC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2$

50

$R^{13}$ 、 $-S(O)_2OR^{13}$ 、 $-S(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-S(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)NR^{13}R^{13'}$ 、 $-OS(O)_2NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}R^{13'}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)OR^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)NR^{14}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2R^{14}$ 、 $-NR^{13}S(O)NR^{13}R^{14'}$ 、 $-NR^{13}S(O)_2NR^{14}R^{14'}$ 、 $-P(O)(OR^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ または $-C(O)NR^{13}R^{13'}$ により置換されていてよく；

$R^2$ 、 $R^4$ および $R^{12}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルから成る群から選択され；

$R^5$ および $R^6$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-OR^{15}$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-OC(O)NR^{15}R^{15'}$ および $-NR^{15}R^{15'}$ から成る群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{16'}$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ または $-C(O)NR^{16}R^{16'}$ により置換されていてよく；

または $R^5$ および $R^6$ は結合する炭素原子と一体となって $-C(O)-$ を形成し；

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ および $R^{11}$ の各々は、独立して、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $\sim CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-S(O)_2OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{17'}$ 、 $-P(O)(OR^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ および $-C(O)NR^{17}R^{17'}$ から成る群から選択され、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-NR^{18}R^{18'}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ または $-C(O)NR^{18}R^{18'}$ により置換されていてよく；

$R^{13}$ 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{14'}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{15'}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{16'}$ 、 $R^{17}$ および $R^{17'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールまたは5～7員ヘテロアリールにおける各水素原子は独立して、場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ または $-CO_2H$ により置換されていてよく；

$R^{18}$ および $R^{18'}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～7員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{19}$ 、 $-P(O)(OR^{19})_2$ および $-S(O)_2OR^{19}$ から成る群から選択され；

$R^{19}$ の各々は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリールおよび5～7員ヘテロアリールから成る群から選択され；そして

tは1、2または3であり、

\*は共有結合である]

のテトラペプチドである。

【0186】

いくつかの実施態様において、Dはテトラペプチド式

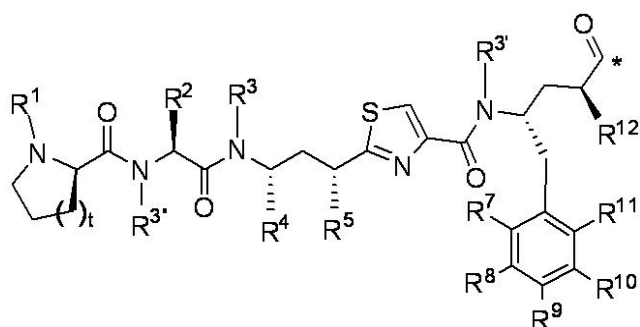
10

20

30

40

## 【化 7 5】



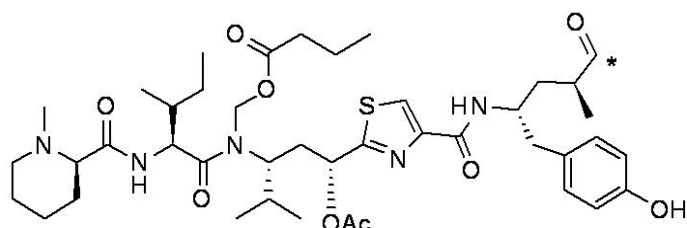
10

〔式中、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{3'}$ 、 $R^{3''}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$  および  $t$  は本明細書で定義するとおりであり、  
 \* は共有結合である〕  
 のテトラペプチドである。

## 【0187】

いくつかの実施態様において、D は式

## 【化 7 6】



20

〔式中、\* は共有結合である〕  
 のテトラペプチドである。

## 【0188】

造影剤（本明細書においてまた、I と称される）は、造影のための測定可能なシグナルまたは可視化された細胞もしくは組織を提供することができるあらゆる分子であり得る。造影剤として適切な分子は、限定されないが、ローダミン色素およびフルオレセイン色素のような色素、PET 造影剤または放射性標識物質などを含む。ローダミン色素の例は、限定されないが、5 - カルボキシテトラメチルローダミン（5 - TAMRA）、ローダミン B、ローダミン 6 G、TRITC、テキサスレッド、ローダミン 123、スルホローダミン 101 などを含む。フルオレセイン色素の例は、限定されないが、フルオレセイン、5 - アミノ - フルオレセイン、6 - アミノ - フルオレセイン、フルオレセインイソシアネート（FITC）、NHS - フルオレセイン、Oregon Green、Tokyo Green、Singapore Green、Philadelphia Green、などを含む。本発明のコンジュゲートを提供するための本明細書に記載のリンカーへのコンジュゲーションにより、リンカーへの共有結合の位置の官能基は、新たな官能基へ変換され得ると理解される。例えば、当業者は、本発明の FITC コンジュゲートを提供するための FITC へのコンジュゲーションはアミンを含むリンカーを介したイソチオシアネート官能基へのリンカーの結合と関連し得て、イソチオシアネート基はチオウレア官能基に変換されると理解する。

30

40

## 【0189】

いくつかの実施態様において、本発明はインビトロまたはインビボで細胞または組織の集団を造影する方法を提供する。そのようなインビトロの方法は当分野で知られているあらゆる方法で実施され得ると理解される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載のインビトロ造影法は、a . 細胞集団を造影に適切な本明細書に記載のコンジュゲートと接触させ、CCR2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを提供すること、お

50

よび b . 光照射により細胞に結合したコンジュゲートを可視化することを含み得る。光照射による細胞に結合したコンジュゲートの可視化は励起波長および発光波長での照射を含み得ると理解される。従って、いくつかの実施態様において、本明細書に記載のインビトロの造影方法は、 a . 細胞集団を造影に適切な本明細書に記載のコンジュゲートと接触させ、 C C K R 2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを提供すること、 b . C C K R 2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを励起波長で照射すること、および c . 発光波長で癌細胞から光を検出することを含み得る。

#### 【 0 1 9 0 】

いくつかの実施態様において、癌腫瘍のような組織は、本明細書に記載の方法により造影され得る。例えば、いくつかの実施態様において、本明細書に記載のインビボ造影法は、 a . 造影に適切な本明細書に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、 C C K R 2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを提供すること；および b . 光照射により C C K 2 R タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを可視化することを含み得る。光照射による細胞に結合したコンジュゲートの可視化は励起波長および発光波長での照射を含み得ると理解される。従って、いくつかの実施態様において、インビボ造影法は、 a . 造影に適切な本明細書に記載のコンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与し、 C C K R 2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを提供すること； b . C C K R 2 タンパク質発現細胞に結合したコンジュゲートを励起波長で照射すること；および c . 発光波長で癌細胞から発する光を検出することを含み得る。光照射による細胞に結合したコンジュゲートの可視化は、当分野で知られるあらゆる造影技術（診断またはそれ以外のもの）または器具を用いて実施されると理解される。

10

20

#### 【 0 1 9 1 】

本明細書に記載のコンジュゲートは、ヒト臨床医薬および動物薬用途の両方で使用され得る。従って、病原性細胞を有するおよび本明細書に記載のコンジュゲートで処置される宿主動物はヒトまたは、動物薬用途の場合、実験動物、農業用動物、家庭用動物または野生動物であり得る。本明細書に記載のコンジュゲートは、限定されないが、ヒト、齧歯類（例えば、マウス、ラット、ハムスターなど）のような実験動物、ウサギ、サル、チンパンジー、イヌ、ネコおよびウサギのような家庭用動物、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギのような農業用動物ならびにクマ、パンダ、ライオン、トラ、ヒョウ、ゾウ、シマウマ、キリン、ゴリラ、イルカおよびクジラのような捕獲された野生動物を含む宿主動物に適用され得る。

30

#### 【 0 1 9 2 】

本明細書に記載のコンジュゲート、組成物、方法および使用は、宿主動物において種々の病態の原因となり得る少なくとも一部が病原性細胞により引き起こされる疾患の処置に有用である。本明細書で使用される用語「病原性細胞」または「病原性細胞集団」は一般に、癌細胞、細菌およびウイルスのような感染性物質、細菌もしくはウイルス感染細胞、炎症性細胞、疾患状態を引き起こす可能性のある活性化マクロファージならびに本明細書に記載のコンジュゲートによって結合され得る標的化細胞表面受容体または細胞表面抗原を特異的に発現し、優先的に発現し、または過剰発現するいずれかの他のタイプの病原性細胞をいう。病原性細胞はまた、疾患状態を引き起こすあらゆる細胞を含み得て、本明細書に記載のコンジュゲートを用いた処置は疾患の症状の低下をもたらす。例えば、病原性細胞は、移植片対宿主病に対して応答する免疫系細胞のようにある状況下では病原性であるが、他の状況下では病原性ではない宿主細胞であり得る。従って、病原性細胞集団は、良性腫瘍および悪性腫瘍を含む腫瘍形成性の癌細胞集団であり得るか、または非腫瘍形成性であり得る。癌細胞集団は自然にまたは宿主動物の生殖細胞系列に存在する変異または体細胞変異のような過程により発生し得るか、化学的に、ウイルス的にまたは放射線的に誘導され得る。本明細書に記載のコンジュゲートは、腺癌、癌腫、肉腫、リンパ腫、ホジキン疾患、黒色腫、中皮腫、パーキットリンパ腫、鼻咽頭癌、白血病および骨髄腫のような癌を処置するために使用され得る。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の

40

50

ンジュゲートは、限定されないが、肺癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞性肺癌（NSCLC）、気管支肺カルチノイド、骨癌、膵臓癌、膵管腺癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸管癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、陰癌、外陰癌、ホジキン疾患、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、消化器癌、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍（GIST）、胃腺癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または輸尿管の癌、胆管細胞癌、肝細胞癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）新生物、原発性CNSリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫および下垂体腺腫を含む癌の処置に使用され得る。癌細胞集団は、限定されないが、口腔癌、甲状腺癌、内分泌癌、皮膚癌、胃癌、食道癌、咽頭、膵臓癌、結腸癌、膀胱癌、骨癌、卵巣癌、子宮頸癌、子宮癌、乳癌、精巣癌、前立腺癌、直腸癌、腎臓癌、肝臓癌および肺癌を含み得る。本明細書に記載のコンジュゲートは限定されないが、膵島細胞腺腫、回腸カルチノイド、消化器間質腫瘍（GIST）、胃腺癌、結腸直腸管癌、膵管腺癌、胆管細胞癌および肝細胞癌を含む消化器癌、ならびに小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞性肺癌（NSCLC）および気管支肺カルチノイドを含む肺癌を処置するために使用され得る。

10

#### 【0193】

本発明は全ての薬学的に許容される同位体標識コンジュゲート、およびそこに包含されるそれらの薬物を含み、ここで1以上の原子は同一の原子番号を有するが、天然において主要な原子質量または質量数と異なる原子質量または質量数を有する原子により置換される。

20

#### 【0194】

コンジュゲートおよびそこに包含されるそれらの薬物に含まれるのに適切な同位体の例は、水素同位体（例えば $^2\text{H}$ および $^3\text{H}$ ）、炭素同位体（例えば $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ および $^{14}\text{C}$ ）、塩素同位体（例えば $^{36}\text{Cl}$ ）、フッ素同位体（例えば $^{18}\text{F}$ ）、ヨウ素同位体（例えば $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ ）、窒素同位体（例えば $^{13}\text{N}$ および $^{15}\text{N}$ ）、酸素同位体（例えば $^{15}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ および $^{18}\text{O}$ ）、リン同位体（例えば $^{32}\text{P}$ ）および硫黄同位体（例えば $^{35}\text{S}$ ）を含む。

#### 【0195】

特定の放射性標識コンジュゲートおよびそれに包含されるそれらの薬物、例えば、放射性同位体を包含する薬物は、薬物および/または基質組織分布試験に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち $^3\text{H}$ 、および炭素-14、すなわち $^{14}\text{C}$ は特に、取り込みのその容易性および容易な検出方法であるという点で有用である。

30

#### 【0196】

重水素、すなわち $^2\text{H}$ のようなより重い同位体での置換は、高い代謝安定性、例えば、向上したインビボ半減期または減少した必要投与量がもたらす治療的利益を得ることができて、従ってある状況において好ましいことがある。

#### 【0197】

$^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、および $^{13}\text{N}$ のような陽電子放出同位体での置換は、基質受容体占有率を試験するための陽電子放射断層撮影（PET）試験において有用である。同位体標識したコンジュゲートおよびそこに包含される薬物は一般に、または先に使用した非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、当業者に既知の従来技術により後の実施例に記載の方法に類似する方法により製造され得る。

40

#### 【0198】

本明細書に記載のコンジュゲートおよび組成物は、経口で投与され得る。経口投与はコンジュゲートまたは組成物が消化管に入るように嚥下することを含み得るか、経口もしくは舌下投与はコンジュゲートまたは組成物が口から直接血流に入るように使用され得る。

#### 【0199】

経口投与に適切な製剤は、固体製剤、例えば、錠剤、粒子、液体または粉末を含むカプセル剤、ロゼンジ（液体充填を含む）、咀嚼錠、多粒子およびナノ粒子、ゲル、固溶体、リ

50

ボソーム、フィルム剤、オーバル剤 (ovules)、スプレー剤ならびに液体製剤を含む。

【0200】

液体製剤は懸濁剤、溶液剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含む。そのような製剤は軟カプセルまたは硬カプセルにおいて充填剤として使用され得て、一般に担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または適切な油、ならびに1以上の乳化剤および/または懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えば、サシェ剤からの再構成により調製され得る。

【0201】

本明細書に記載のコンジュゲートおよび組成物は、Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, by Liang and Chen (2001)に記載されるような、迅速に溶解し、迅速に分解する投与形態においてもまた使用され得る、錠剤投与形態については、用量により、コンジュゲートは投与形態の1重量%~80重量%を占め、より一般的には投与形態の5重量%~60重量%を占める。本明細書に記載のコンジュゲートおよび組成物に加えて、錠剤は一般的に崩壊剤を含む。崩壊剤の例はデンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポidon、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、化デンプンおよびアルギン酸ナトリウムを含む。一般的に、崩壊剤は投与形態の1重量%~25重量%、好ましくは5重量%~20重量%を含む。

10

【0202】

結合剤は一般的に、錠剤製剤に粘着性質を与えるために使用される。適切な結合剤は微結晶セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然および合成ゴム、ポリビニルピロリドン、化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む。錠剤はまた、ラクトース(一水和物、スプレードライ一水和物、無水物など)、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微結晶セルロース、デンプンおよび二塩基性リン酸カルシウム二水和物のような希釈剤を含む。

20

【0203】

錠剤はまた、場合により、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリソルベート80のような界面活性剤、および二酸化ケイ素およびタルクのような流動促進剤を含み得る。存在するとき、界面活性剤は錠剤の0.2重量%~5重量%を含み得て、流動促進剤は錠剤の0.2重量%~1重量%を含み得る。

30

【0204】

錠剤はまた、一般的に、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ステアリルナトリウムのような潤沢剤、およびステアリン酸マグネシウムとナトリウムラウリル硫酸ナトリウムの混合物を含む。滑沢剤は一般的に錠剤の0.25重量%~10重量%、好ましくは0.5重量%~3重量%を含む。

【0205】

他の可能性のある成分は、抗酸化剤、着色剤、風味剤、防腐剤および味マスキング剤を含む。例示的な錠剤は約80%までの薬物、約10重量%~25 約90重量%の結合剤、約0重量%~約85重量%の希釈剤、約2重量%~約10重量%の崩壊剤、および約0.25重量%~約10重量%の滑沢剤を含む。

40

【0206】

錠剤ブレンドは直接またはローラーにより錠剤により圧縮され、錠剤を形成し得る。錠剤ブレンドまたはブレンドの一部は、あるいは錠剤化前に湿潤粒状化、乾燥粒状化もしくは融解粒状化されるか、または押し出され得る。最終製剤は1以上の層を含み得て、コーティングされていてもされていなくてもよく;カプセル化され得る。錠剤の製剤はPharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1, by H. Lieberman and L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980)において議論される。

【0207】

50



ヒトまたは動物使用のための消費可能な口腔フィルムは一般的に、迅速に溶解するかもしれない。もしくは粘膜付着性である柔軟な水溶性または水膨潤性の薄いフィルム投与形態であり、一般的に、本明細書に記載のコンジュゲート、フィルム形成ポリマー、結合剤、溶媒、湿潤剤、可塑剤、安定剤もしくは乳化剤、粘性修飾剤および溶媒を含む。製剤のいくつかの成分は、1以上の機能を発揮する。

#### 【0208】

口腔投与のための固体製剤は、即時型および/または修飾された放出となるように製剤化され得る。修飾された放出製剤は遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出およびプログラム放出を含む。本発明の目的のための適切な修飾された放出製剤は、米国特許番号第6,106,864号に記載されている。エネルギー分散、および浸透性粒子およびコーティング粒子のような他の適切な放出技術の詳細は、Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14, by Verma et al (2001)に見られる。制御放出を達成するためのチューインガムの使用は国際公開第00/35298号に記載されている。

10

#### 【0209】

本明細書に記載のコンジュゲートはまた、血流内、筋肉内または内部臓器内に直接投与され得る。非経腸投与のための適切な方法は静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内および皮下を含む。

#### 【0210】

非経腸投与のための適切なデバイスは、有針（マイクロ針を含む）注射器、無針注射器および吸入技術を含む。非経腸製剤は一般的に、塩、炭水化物および緩衝剤（好ましくはpH3~9）のような添加物を含み得る水溶液であるが、いくつかの用途について、無菌非水溶液または乾燥形態としてより適切に製剤され、無菌水、発熱性物質除去水のような適切な溶媒と合わせて使用され得る。

20

#### 【0211】

無菌条件下、例えば凍結乾燥による非経腸製剤の調製は、当業者に既知の標準的な医薬技術を用いることにより容易に達成されうる。非経腸溶液の調製に使用される本明細書に記載のコンジュゲートの溶解度は、溶解度向上剤を含むような適切な製剤の使用により向上する。

#### 【0212】

非経腸投与のための製剤は、即時放出および/または調節放出となるように製剤され得る。調節放出は遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、プログラム放出を含む。従って、本明細書に記載のコンジュゲートは、活性化合物の調節投与を提供する移植デポとしての投与のために、固体、半固体またはチキソトロピック液体として製剤され得る。そのような製剤の例は、薬物コーティングしたステントおよびポリ（乳酸-コ-グリコール）酸（PLGA）マイクロスフェアを含む。本明細書に記載のコンジュゲートはまた、皮膚または粘膜に局所的に、すなわち、皮膚にまたは経皮的に投与され得る。この目的のための一般的製剤は、ゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、溶液剤、クリーム剤、軟膏剤、散粉剤、ドレッシング剤、泡剤、フィルム剤、皮膚パッチ剤、ウェーハ剤、インプラント剤、スポンジ剤、ファイバー剤、バンデージ剤およびマイクロエマルジョン剤を含む。リポソームもまた使用され得る。一般的な担体は、アルコール、水、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコールおよびプロピレングリコールを含む。浸透向上剤が含まれていてもよい。例えば、J. Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)を参照。局所投与他の方法は、エレクトロポレーション、イオン泳動、フォノフォレシス、ソノフォレシスおよびマイクロ針または無針（例えばPowderject<sup>TM</sup>、Bioject<sup>TM</sup>など）注射による送達を含む。

30

40

#### 【0213】

局所投与のための製剤は、即時放出および/または調節放出となるように製剤され得る。調節放出は遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出、プログラム放出を含む。本明細書に記載のコンジュゲートはまた、鼻腔内または吸入により、一般的には

50

により投与され得る、一般に乾燥粉末（単独または混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンドとして、または混合した成分粒子、例えばホスファチジルコリンのようなリン脂質との混合物として）の形態で乾燥粉末吸入器から投与され得るか、または加圧式の容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは霧状ミストを生成するために電気流体力学を使用したアトマイザー）またはネブライザーから、1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3 - ヘプタフルオロプロパンのような適切な噴射剤を用いてまたは用いずに、エアロゾルスプレーとして投与され得る。鼻腔内用途について、粉末は生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含み得る。加圧式の容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーは、例えば、エタノール、水性エタノールまたは活性成分の放出を分散、可溶化または延長するための適切な代替物質、溶媒および任意の界面活性剤（例えばソルビタントリオレート、オレイン酸またはオリゴ乳酸）としての噴射剤を含む本発明のコンジュゲートの溶液または懸濁液を含む。乾燥得粉末剤または懸濁液製剤で使用する前に、コンジュゲートは吸入による送達に適切な大きさ（一般に5ミクロン未満）まで微粉化される。これは、ナノパーティクルを形成するための任意の適切な粉碎方法（スパイラルジェットミリング、流体ジェットミリング、超臨界流体処理）、高圧ホモジナイズまたはスプレードライによって達成され得る。吸入器または吹き入れ器に使用するためのカプセル（例えばゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースから製造されるもの）、プリスターおよびカートリッジは、本明細書に記載のコンジュゲート、ラクトースまたはデンプンのような粉末基剤およびイソロイシン、マンニトールまたはステアリン酸マグネシウムのような性能調節剤の混合物を含むように製剤され得る。

10

20

#### 【0214】

ラクトースは無水または一水和物の形態であり、好ましくは後者である。他の適切な添加物はデキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、スクロースおよびトレハロースを含む。一般的な製剤は本発明のコンジュゲート、プロピレングリコール、滅菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含み得る。プロピレングリコールの代わりに使用され得る代替溶媒は、グリセロールおよびポリエチレングリコールを含む。

#### 【0215】

本明細書に記載のコンジュゲートは、前記のあらゆる投与形態における使用のためのこれらの溶解度、溶解速度、味マスキング、バイオアベイラビリティおよび/または安定性を改善するために、シクロデキストリンおよびその適切な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマーのような可溶性マクロ分子物質と組み合わせられ得る。

30

#### 【0216】

薬物 - シクロデキストリン錯体は、例えば、一般には、大抵の投与形態および投与方法に有用であることが明らかにされている。含有および非含有錯体の両方が使用され得る。薬物との直接的な錯体化の代替として、シクロデキストリンが補助添加物、すなわち担体、希釈剤または可溶化剤として使用され得る。これらの目的のために最も一般的に使用されるのは、  
- シクロデキストリン、  
- シクロデキストリンおよび  
- シクロデキストリンであり、これらの例は国際特許出願番号国際公開第91/11172号、国際公開第94/02518号および国際公開第98/55148号において見ることができる。

40

#### 【0217】

例えば、特定の疾患または状態を処置することを目的として、活性化合物の組合せ剤を投与することが望ましいことがあるため、2以上の医薬組成物（少なくとも1つは本明細書に記載のコンジュゲートを含む）は、都合により組成物の共投与に適切なキットの形態に組合せられ得る。従って、本発明のキットは2以上の別の医薬組成物（少なくとも1つは本明細書に記載のコンジュゲートを含む）、前記組成物を別個に保存するための方法（例えば容器、仕切り付ボトルまたは仕切り付ホイルパッケージ）を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセルなどの包装に使用される、よく知られているプリスターパックである。本発明のキットは種々の投与形態、例えば非経腸を投与する、種々の投与間隔で別

50

の組成物を投与する、または互いに別の組成物を滴定するために特に適切である。コンプライアンスを支援するために、キットは一般的に投与のための指示書を含み、いわゆる記憶補助とともに提供され得る。

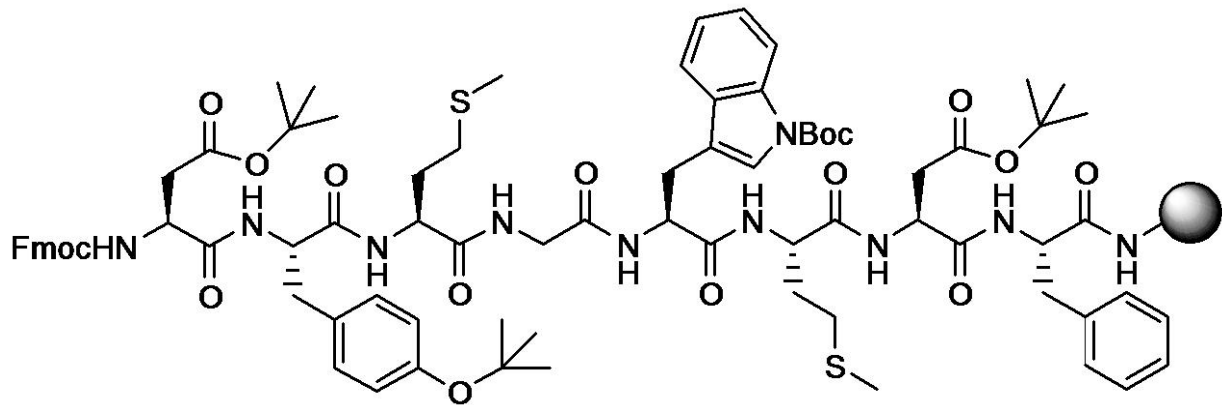
【実施例】

【0218】

化学実施例

実施例1：Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Tyr(<sup>t</sup>Bu)-Met-Gly-Trp(Boc)-Met-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-Phe-樹脂(保護されたCCK8-樹脂)(1)の合成：

【化77】



Fmoc-Sieber樹脂(1.0g、0.69mmol)をペプチド合成容器に添加し、DMF(3×10mL)で洗浄した。初めのFmoc脱保護をピペリジンのDMF(3×10mL)溶液(20%)を用いて1サイクル毎に10分間行った。樹脂をDMF(3×10mL)およびi-PrOH(3×10mL)でさらに洗浄し、反応が完了したことを決定するためにカイザー試験を実施した。樹脂を再度DMF(3×10mL)で洗浄し、Fmoc-Phe-OH(0.57g、1.38mmol、2.0eq.)のDMF溶液、PyBOP(0.72g、1.38mmol、2.0eq.)およびDIPEA(0.37mL、2.07mmol、3.0eq.)を容器に添加した。得られた溶液をアルゴンで1時間バブリングした。カップリング溶液をろ過し、樹脂をDMF(3×10mL)およびi-PrOH(3×10mL)で洗浄し、反応が完了したことを決定するためにカイザー試験を実施した。表1に列挙する試薬の量に従って、この工程を各追加カップリングについて繰り返した。



、5 H)、7.13 (s、1 H)、7.03 (t、J = 7.6 Hz、1 H)、6.96 - 6.89 (m、2 H)、6.60 (d、J = 8.4 Hz、2 H)、4.50 (dt、J = 9.1、6.6 Hz、2 H)、4.42 - 4.33 (m、2 H)、4.28 (td、J = 9.8、8.8、4.7 Hz、2 H)、4.23 (dd、J = 8.7、5.2 Hz、2 H)、4.17 (dd、J = 9.0、5.0 Hz、1 H)、1.95 (s、3 H)、1.95 (s、3 H)、1.82 (s、3 H)。

$[M + H]^+ =$  計算値 1567.6、実測値 1569.3

【表 2】

表 2

化合物(このカラム内の全ての化合物は商業的に入手可能である)	mmol	当量	分子量	量 (グラム)
保護CCK8-Sieber-樹脂 (約0.35mmol/g充填)	0.28	1		0.80
Fmoc-AEEP-OH	0.56	2	399.4	0.22
Fmoc-Cys (Trt)-OH	0.56	2	585.7	0.33
Fmoc-Asp (OtBu)-OH	0.56	2	411.5	0.23
Boc-Dap (Fmoc)-OH	0.56	2	426.48	0.24
PyBOP	0.56	2	520.31	0.29
i-Pr <sub>2</sub> Net	0.84	3	129.24(d=0.742)	0.11
Ac <sub>2</sub> O	11.2	40	102.09(d=1.08)	1.14
i-Pr <sub>2</sub> Net	11.2	40	129.24(d=0.742)	1.45

10

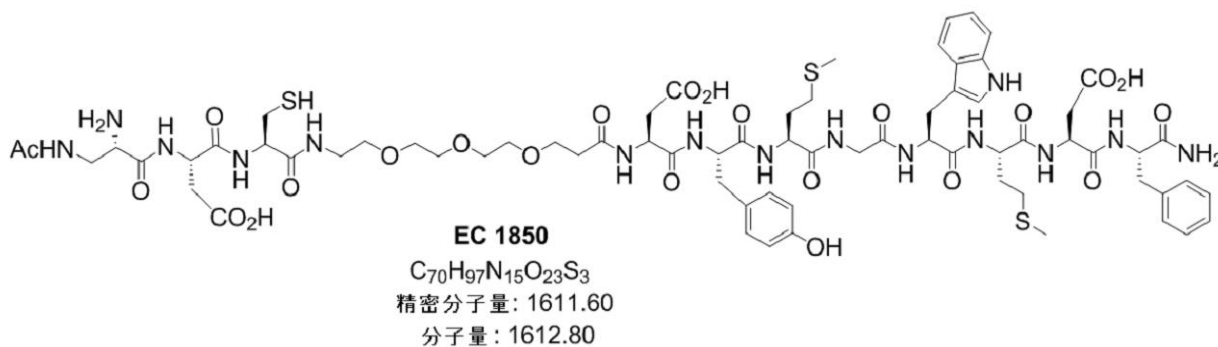
20

30

【 0 2 2 0 】

実施例 3 : D a p ( A c ) - A s p - C y s - P E G <sub>3</sub> - A s p - T y r - M e t - G l y - T r p - M e t - A s p - P h e - N H <sub>2</sub> ( 3 ) の合成

【化 7 9】



40

Fmoc-NH-PEG<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHをFmoc-AEEP-OHで置換することを除いて、実施例2に記載の一般的方法に従って、Fmoc-NH-PEG<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>B

50

u) - OH、Boc - Dap (Fmoc) - OHおよびAc<sub>2</sub>Oの樹脂結合保護CCK8ペプチド、1とカップリングさせた。樹脂開裂および精製を実施例2に記載のとおり実施し、所望のペプチドEC1850(3)(53mg、9.5%)を得た。

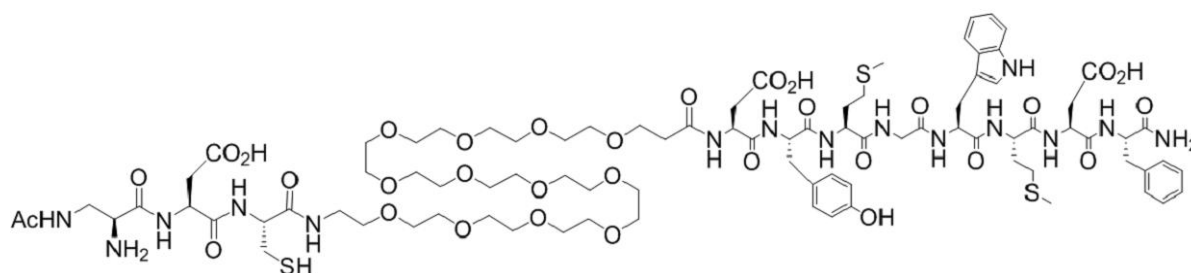
<sup>1</sup>H NMR(500MHz DMSO-d<sub>6</sub>)主要シグナル: 7.49(d、J=7.9Hz、1H)、7.31(d、J=8.1Hz、1H)、7.24-7.13(m、5H)、7.13(s、1H)、7.03(t、J=7.5Hz、1H)、6.94(d、J=8.7Hz、2H)、6.91(d、J=7.5Hz、1H)、6.60(d、J=8.4Hz、2H)、4.50(dt、J=9.1、6.6Hz、2H)、4.42-4.34(m、2H)、4.28(td、J=9.8、8.8、4.7Hz、2H)、4.23(dd、J=8.8、5.2Hz、2H)、4.17(dd、J=9.0、5.0Hz、1H)、1.95(s、3H)、1.95(s、3H)。

[M+H]<sup>+</sup> = 計算値1612.8、実測値1613.41

【0221】

実施例4: Dap(Ac) - Asp - Cys - PEG<sub>12</sub> - Asp - Tyr - Met - Gly - Trp - Met - Asp - Phe - NH<sub>2</sub>(4)の合成

【化80】



EC 1872  
C<sub>88</sub>H<sub>133</sub>N<sub>15</sub>O<sub>32</sub>S<sub>3</sub>  
精密分子量: 2007.84  
分子量: 2009.28

Fmoc - NH - PEG<sub>12</sub> - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHをFmoc - AEEP - OHで置換することを除いて、実施例2に記載の一般的方法に従って、Fmoc - NH - PEG<sub>12</sub> - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH、Fmoc - Cys(Trt) - OH、Fmoc - Asp(O<sup>t</sup>Bu) - OH、Boc - Dap(Fmoc) - OHおよびAc<sub>2</sub>Oの樹脂結合保護CCK8ペプチド、1へのカップリングを実施した。樹脂開裂および精製を実施例2に記載のとおり実施し、所望のペプチドEC1872(4)(50mg、9%)を得た。

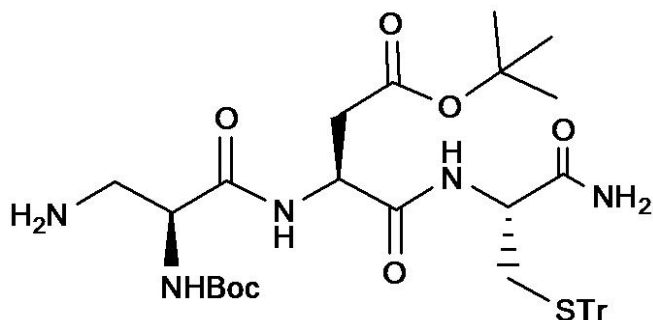
<sup>1</sup>H NMR(500MHz DMSO-d<sub>6</sub>)主要シグナル: 7.49(d、J=7.9Hz、1H)、7.31(d、J=8.1Hz、1H)、7.23-7.14(m、5H)、7.13(s、1H)、7.03(t、J=7.6Hz、1H)、6.96-6.89(m、2H)、6.60(d、J=8.4Hz、2H)、4.50(dt、J=9.1、6.6Hz、2H)、4.42-4.33(m、2H)、4.28(td、J=9.8、8.8、4.7Hz、2H)、4.23(dd、J=8.7、5.2Hz、2H)、4.17(dd、J=9.0、5.0Hz、1H)、1.95(s、3H)、1.95(s、3H)、1.82(s、3H)。

([M+2H]<sup>+</sup>)/2 = 計算値1004.9、実測値1005.9

【0222】

実施例5: Boc - Dap - Asp - Cys - NH<sub>2</sub>(5)の合成

## 【化 8 1】



10

Fmoc-Sieber-樹脂(2.0g、1.38mmol)をペプチド合成容器に添加し、表3に列挙する試薬量に従ってFmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OHおよびBoc-Dap(Fmoc)-OHのカップリングについて実施例1に記載のように、標準的な固相合成工程を実施した。最後のFmoc脱保護をピペリジンのDMF(3×10mL)溶液(20%)を用いて1回につき10分間実施した。樹脂をDMF(3×10mL)およびi-PrOH(3×10mL)で洗浄し、反応が完了したことを決定するためにカイザー試験を実施した。樹脂をCF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Hのジクロロメタン(3×10mL)溶液(2%)の開裂混合物中、1サイクル毎に10分間、アルゴンでバブリングしその後ろ過し、真空下で溶媒を除去して粗製のトリペプチド(5)(0.685g、69%)を得た。

20

[M+H]<sup>+</sup>=計算値719.34、実測値720.71

【表 3】

表 3

化合物(このカラム内の全ての化合物は商業的に入手可能である)	mmol	当量	分子量	量(グラム)
Fmoc-Sieber-樹脂(約0.69mmol/g充填)	1.38	1		2.00
Fmoc-Cys(Trt)-OH	2.76	2	585.7	1.62
Fmoc-Asp(O <sup>t</sup> Bu)-OH	2.76	2	411.5	1.14
Boc-Dap(Fmoc)-OH	2.76	2	426.48	1.18
PyBOP	2.76	2	520.31	1.43
i-Pr <sub>2</sub> NEt	4.14	3	129.24(d=0.742)	0.54

30

40

## 【0223】

実施例6：Cys-Asp-Dap-PEG<sub>4</sub>-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>(6)の合成

NC(=O)[C@H](CS)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)NCC(=O)OCCOCCOCCOCCOCC(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(O)cc1)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](Cc2c[nH]c3ccccc23)C(=O)N[C@@H](C(=O)O)C(=O)N[C@@H](Cc4ccccc4)C(=O)N

EC 1981

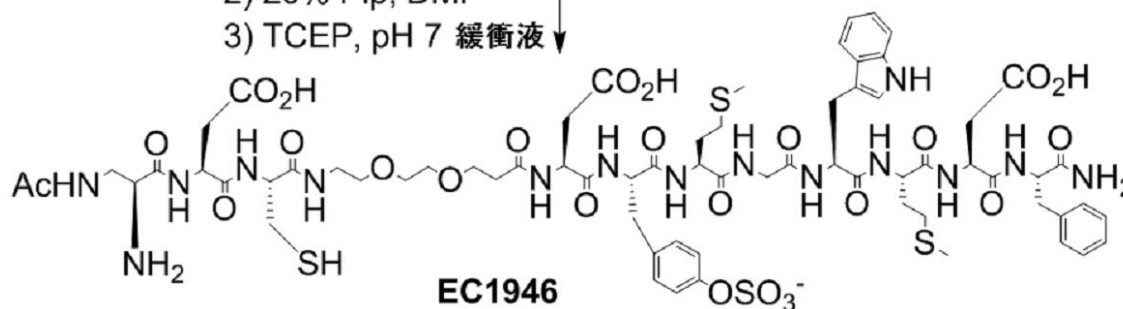
**EC 1981**  
 $C_{71}H_{99}N_{15}O_{24}S_3$   
 精密分子量: 1641.61  
 分子量: 1642.83

Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OH、Boc-Dap(Fmoc)-OHおよびAc<sub>2</sub>Oの代わりに2当量のHOOC-PEG<sub>3</sub>-COOHおよびトリペプチド(5)を使用することを除いて、実施例2に記載の一般的方法に従って、HOOC-PEG<sub>3</sub>-COOHおよびトリペプチド(5)の樹脂結合保護CCK8ペプチド、1へのカップリングを実施した。樹脂開裂および精製を実施例2に記載のとおり実施し、所望のペプチドEC1981(6)(20mg、3%)。

実施例 7 : D a p ( A c ) - A s p - C y s - P E G <sub>2</sub> - A s p - T y r ( S O <sub>3</sub><sup>-</sup> ) - M e t - G l y - T r p - M e t - A s p - P h e - N H <sub>2</sub> ( 7 ) の合成

CC(C)(C)S(=S)N[C@@H](Cc1c[nH]c2ccccc12)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O[C@H](COP(=O)(OC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O)OC(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O)C(=O)N[C@@H](Cc1ccccc1)C(=O)O

- 1) Pyr. SO<sub>3</sub>, DMF/Pyr
- 2) 20% Pip, DMF
- 3) TCEP, pH 7 緩衝液



$C_{68}H_{92}N_{15}O_{25}S_4^-$   
精密分子量：1646.53  
分子量：1647.81

50



Cys(S<sup>t</sup>Bu)-OH、Fmoc-Asp(O<sup>t</sup>Bu)-OHおよびFmoc-Dap(Ac)-OHの保護されたCCK8-樹脂、1へのカップリングを実施した。実施例2に記載の開裂および精製条件下で樹脂開裂および脱保護を実施し、一部保護されたペプチド、EC1943を得た。

#### 【0225】

工程2：乾燥したフラスコで、EC1943(125mg、0.067mmol、1.0eq.)をピリジン：DMF=1：1の溶液に溶解し、アルゴン下に設置した。大過剰のPyr-SO<sub>3</sub>(40eq.)を溶液に添加し、室温で一晩撹拌した。反応物を水の添加によりクエンチし、分取HPLC(移動相A=50mM 重炭酸アンモニウム、pH=7；有機相B=アセトニトリル；方法；10% B~100% B(30分))により精製して硫黄化された生成物(70mg、54%)を得て、これをさらに精製することなく、次の工程を実施した。

10

#### 【0226】

工程3：工程2の硫黄化された生成物(55mg、0.028mmol)ピペリジンのDMF溶液(20%)を用いて溶解し、1時間撹拌した。Fmocの脱保護が完了した後、DMF溶液を大過剰の水で希釈し、所望のアミン生成物を分取HPLC(pH7緩衝液)により精製した。

#### 【0227】

工程4：工程3の所望のアミン生成物を含むフラクションを合わせ、有機溶媒を減圧下で除去した。TCEP(5eq.)を残りの緩衝溶液に添加し、30分間撹拌し、ジスルフィド開裂をモニタリングした。完了後、反応混合物分取HPLC(移動相A=50mM 重炭酸アンモニウム、pH=7；有機相B=アセトニトリル；方法；10% B~100% B(30分))を用いて精製し、EC1946(7)(40mg、86%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(500MHz DMSO-d<sub>6</sub>)主要シグナル：7.47(d、J=7.8Hz、1H)、7.29(d、J=8.1Hz、1H)、7.22-7.15(m、4H)、7.14-7.09(m、2H)、7.06(d、J=8.3Hz、2H)、7.04-6.96(m、3H)、6.91(t、J=7.5Hz、1H)、4.46(t、J=6.7Hz、1H)、4.44-4.40(m、1H)、4.38(dd、J=8.7、5.1Hz、1H)、4.31(t、J=6.8Hz、1H)、4.28-4.19(m、3H)、1.93(s、3H)、1.93(s、3H)、1.80(s、3H)。

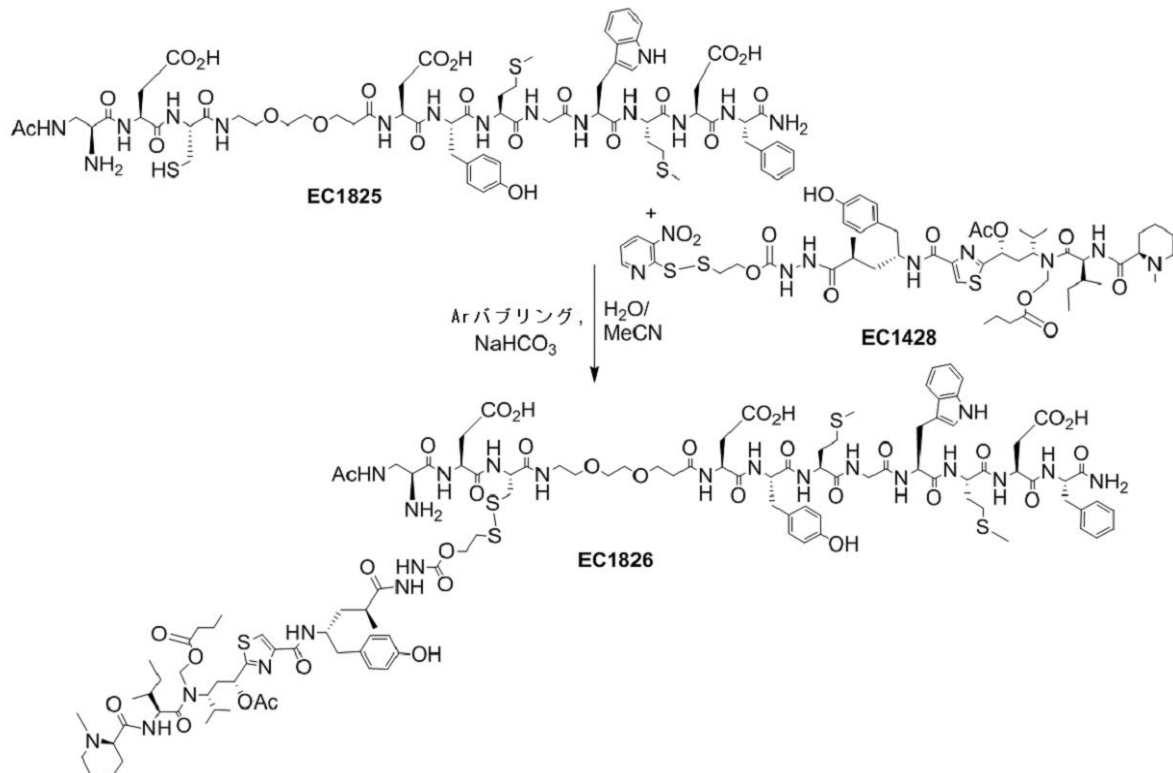
30

[M+H]<sup>+</sup>=計算値1647.5、実測値1648

#### 【0228】

実施例8：EC1826(8)の合成

## 【化 8 4】



10

20

ペプチド(2)(8mg、5.1 $\mu$ mol)を脱イオンH<sub>2</sub>O(2mL)に溶解し、アルゴンを通気した。EC1428\*(5.6mg、5.1 $\mu$ mol)のアセトニトリル(2mL)溶液を通気している溶液に添加し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を用いてpHを7に調整した。完了後、反応混合物を脱イオンH<sub>2</sub>Oおよび10%アセトニトリル水溶液で洗浄し、分取HPLC(移動相A=50mM重炭酸アンモニウム、pH=7;有機相B=アセトニトリル;方法;10%B~100%B(30分))により精製してEC1826(8)(3.2mg、25%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(500MHz DMSO-d<sub>6</sub>)主要シグナル: 8.09(s、1H)、7.47(d、J=7.9Hz、1H)、7.30(d、J=8.1Hz、1H)、7.24-7.15(m、4H)、7.15-7.08(m、2H)、7.02(t、J=7.6Hz、1H)、6.93(td、J=13.9、12.9、7.6Hz、5H)、6.60(d、J=8.5Hz、2H)、6.57(d、J=8.2Hz、2H)、6.15(s、1H)、5.67(d、J=11.5Hz、1H)、5.21(d、J=12.0Hz、1H)、2.06(s、3H)、1.92(s、3H)、1.91(s、3H)、1.80(s、3H)。

([M+2H]<sup>+</sup>)/2=計算値1257.5、実測値1258.2

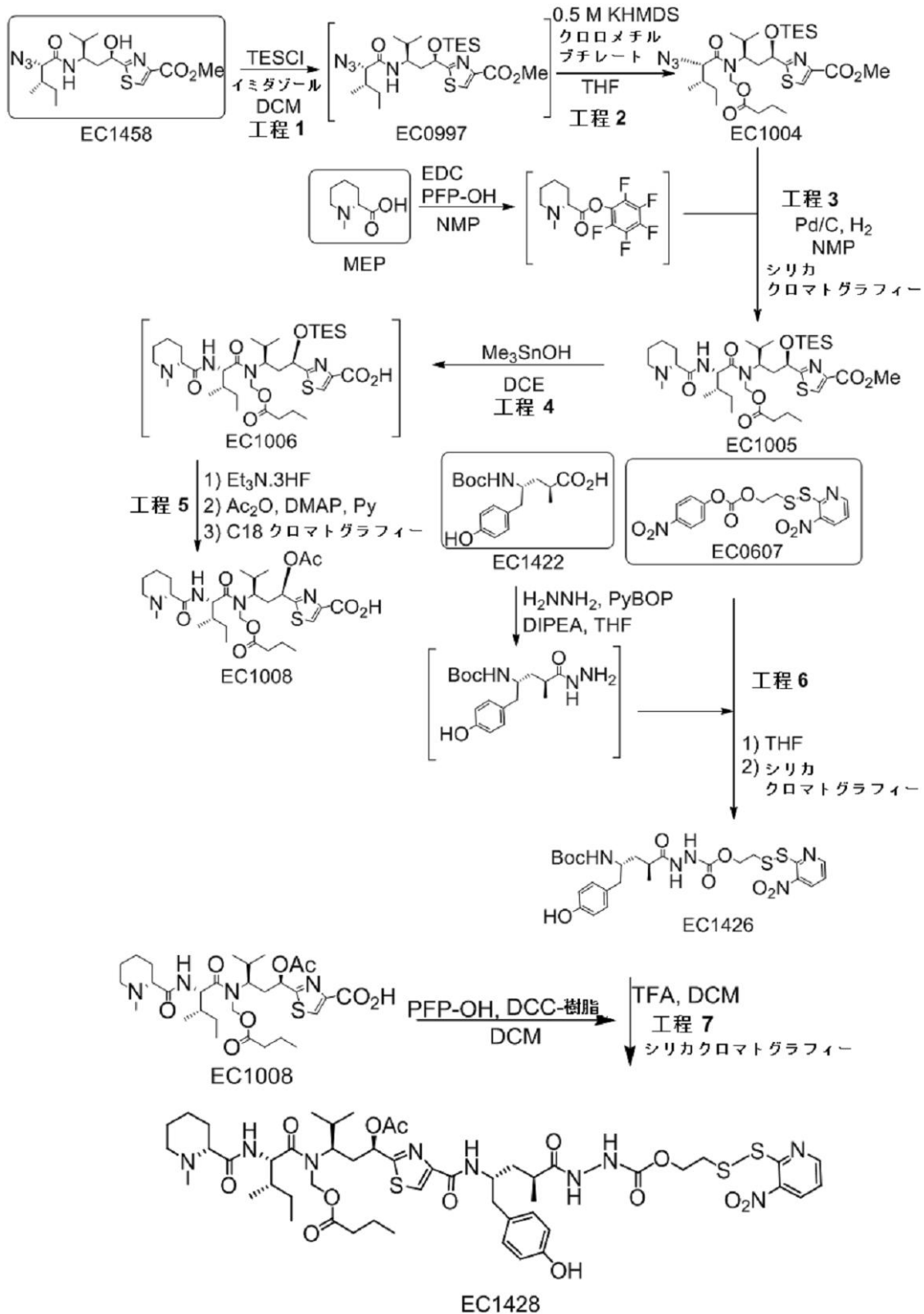
## 【0229】

\*EC1428は以下のスキームおよび米国特許第20140107316号に記載の方法に従って製造され、EC1428の製造に関するそれらの部分は参照により本出願に包含させる。

30

40

## 【化 8 5】

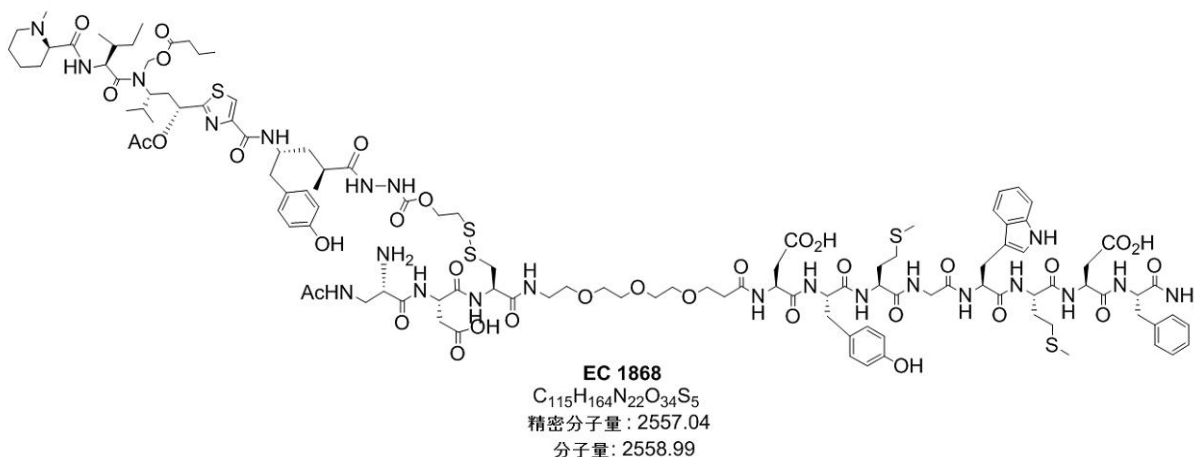


EC0607は国際公開第2013/149185号に記載の方法に従って製造し、EC0607の製造に関する本発明のそれらの部分は参照により本出願に包含させる。

## 【0230】

実施例9：EC1868(9)の合成

## 【化 8 6】



10

EC 1826 (8) の合成および精製について実施例 8 に記載した方法に従って、EC 1868 を 16 % で合成した。

$^1H$  NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ) 主要シグナル: 8.11 (s, 1H)、7.48 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H)、7.31 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.20 (d,  $J = 6.0$  Hz, 4H)、7.16 - 7.09 (m, 2H)、7.03 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H)、6.99 - 6.86 (m, 5H)、6.60 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)、6.58 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)、6.16 (s, 1H)、5.68 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H)、5.22 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H)、2.07 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)、1.93 (s, 3H)、1.92 (s, 3H)。

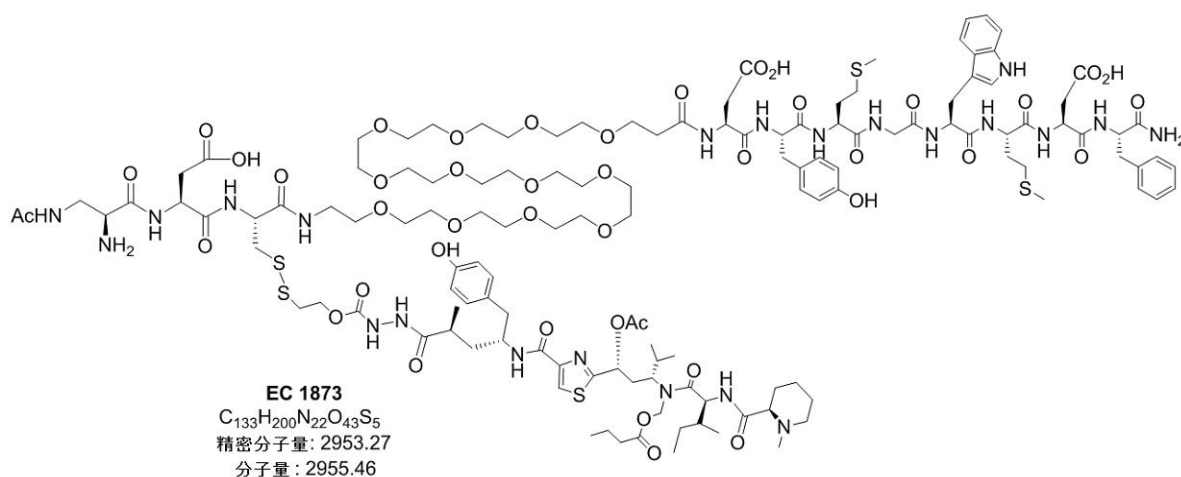
20

( $[M + 2H]^+$ ) / 2 = 計算値 1279.5、実測値 1280.5

## 【0231】

実施例 10: EC 1873 (10) の合成

## 【化 8 7】



30

EC 1826 (8) の合成および精製について実施例 8 に記載した方法に従って、EC 1873 を 16 % で合成した。

$^1H$  NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ) 主要シグナル: 8.08 (s, 1H)、7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H)、7.23 - 7.15 (m, 4H)、7.15 - 7.11 (m, 1H)、7.11 (s, 1H)、7.05 - 7.00 (m, 1H)、6.99 - 6.89 (m, 5H)、6.60 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H)、6.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H)、6.15 (s, 1H)、5.67 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H)、5.21 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H)、

50

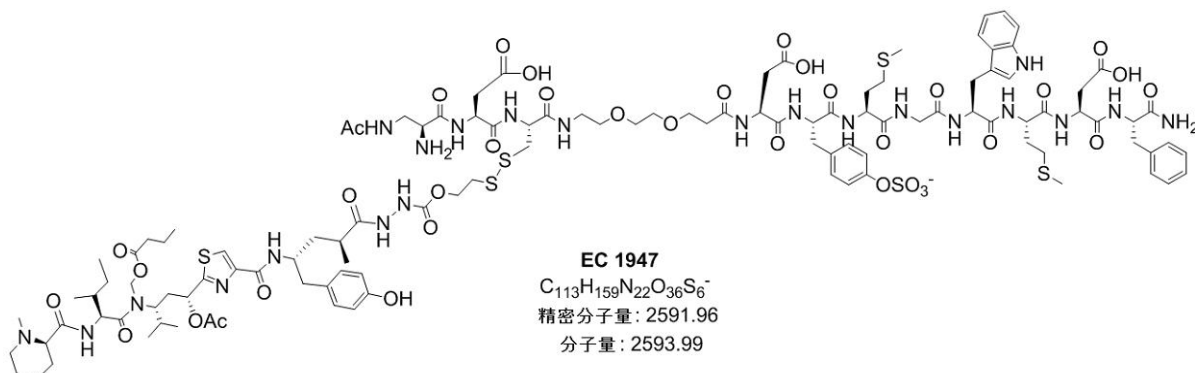
1 H)、2.06 (s、3 H)、1.98 (s、3 H)、1.91 (s、6 H)、1.67 (s、3 H)。

( [ M + 2 H ] <sup>+</sup> ) / 2 = 計算値 1478.2、実測値 1479.2

【0232】

実施例 11：EC 1947 (11) の合成

【化 88】



10

EC 1826 (8) の合成および精製について実施例 8 に記載した方法に従って、EC 1947 を 16 % で合成した。

<sup>1</sup> H NMR (500 MHz DMSO - d<sub>6</sub>) 主要シグナル: 8.14 (s、1 H)、7.49 (d、J = 7.9 Hz、1 H)、7.31 (d、J = 8.1 Hz、1 H)、7.21 (d、J = 4.3 Hz、4 H)、7.16 - 7.10 (m、2 H)、7.10 - 7.05 (m、2 H)、7.05 - 7.00 (m、3 H)、6.97 (d、J = 8.0 Hz、2 H)、6.92 (t、J = 7.5 Hz、1 H)、6.59 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、6.17 (d、J = 12.1 Hz、1 H)、5.70 (dd、J = 11.1、2.2 Hz、1 H)、5.24 (d、J = 12.1 Hz、1 H)、2.08 (s、3 H)、2.03 (s、3 H)、1.96 (s、3 H)、1.95 (s、3 H)、1.81 (s、3 H)。

20

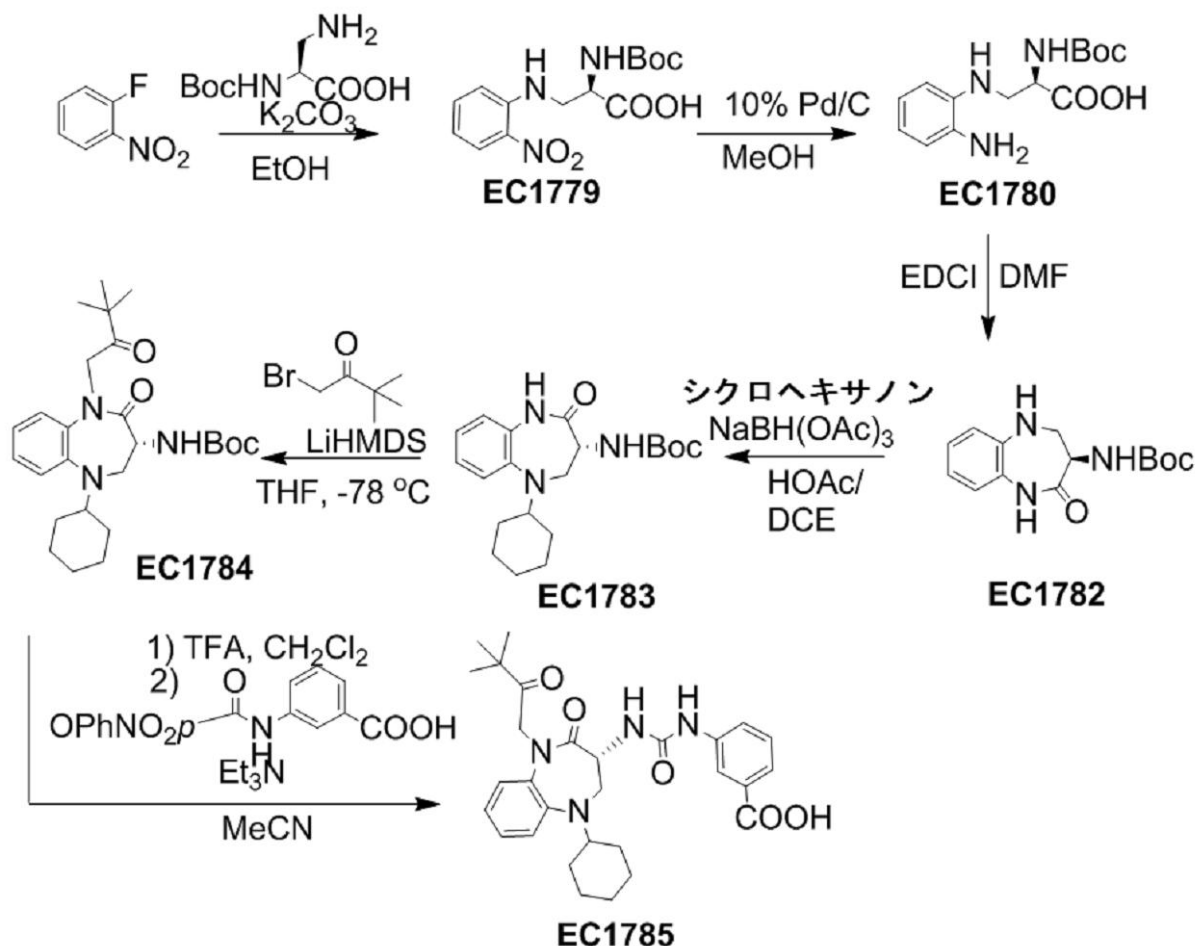
( [ M + 2 H ] <sup>+</sup> ) / 2 = 計算値 1295.9、実測値 1296.9

【0233】

実施例 12：EC 1785 (12) の合成

30

## 【化 8 9】



10

20

30

40

50

EC1779: 1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (2 g、14.2 mmol)、Boc-Dap-OH (4.34 g、21.3 mmol) および  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5.88 g、42.5 mmol) をエタノール (30 ml) に溶解し、一晚還流した。冷却した後、溶媒を真空下で除去し、 $\text{H}_2\text{O}$  に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。2N HCl を用いて水層を pH 3 まで酸性化し、酢酸エチルで抽出 (3 x) した。有機抽出物を合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、溶媒を真空下で除去し、所望の酸、EC1779 (3.66 g、79%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 8.34 - 8.22 (s, 1H)、8.21 - 8.16 (m, 1H)、7.50 - 7.42 (m, 1H)、7.04 - 6.95 (m, 1H)、6.75 - 6.64 (m, 1H)、5.38 - 5.30 (m, 1H)、4.67 - 4.25 (m, 1H)、3.93 - 3.82 (m, 1H)、3.79 - 3.66 (m, 1H)、1.51 - 1.33 (m, 9H)。[M + H] $^+$  = 計算値 326.1、実測値 326.4

## 【0234】

EC1780: 乾燥した水素化容器内で、EC1779 (3.66 g、11.3 mmol) をメタノールに溶解し、10% Pd/C (360 mg) を添加した。雰囲気  $\text{H}_2$  ガスに置換し、3時間攪拌した。完了後、混合物をセライトでろ過し、パッドをメタノールで洗浄し、ろ液を真空下で濃縮し、アミン、EC1780 (3.30 g、99%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz  $\text{CDCl}_3$ ): 6.92 - 6.76 (m, 2H)、6.73 - 6.64 (m, 2H)、4.45 - 4.37 (m, 1H)、3.53 - 3.41 (m, 2H)、1.36 (s, 9H)。[M + H] $^+$  = 計算値 296.3、実測値 296.6

## 【0235】

EC 1782 : アルゴン雰囲気下、EC 1780 (3.30 g、11.1 mmol) を DMF (110 ml) に溶解し、0 に冷却した。溶液に、EDCI・HCl (2.35 g、12.3 mmol) を添加し、室温に昇温し、18時間撹拌した。反応混合物を H<sub>2</sub>O (330 ml) で希釈し、2N HCl を用いて酸性化し、酢酸エチルで抽出 (3x) した。有機抽出物を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、ラクタム、EC 1782 (3.01 g、97%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) : 8.42 (s, 1H)、6.99 - 6.67 (m, 4H)、5.82 - 5.74 (m, 1H)、4.54 - 4.43 (m, 1H)、4.08 - 4.00 (m, 1H)、3.89 - 3.81 (m, 1H)、3.46 - 3.37 (m, 1H)、1.44 (s, 9H)。[M + H]<sup>+</sup> = 計算値 278.3、実測値 278.4

#### 【0236】

EC 1783 : EC 1782 (3.01 g、10.9 mmol) およびシクロヘキサノン (1.46 ml、14.1 mmol) 酢酸 : ジクロロエタン (1 : 1、60 ml) に溶解した。反応混合物を1時間撹拌し、その後 NaBH(OAc)<sub>3</sub> (3.68 g、17.4 mmol) を添加し、1時間撹拌し続けた。pH 10 まで 1N NaOH を添加することにより反応物をクエンチした。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーを用いて精製し、三級アミン、EC 1783 (3.81 g、98%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) : 7.16 - 6.84 (m, 4H)、4.39 - 4.28 (m, 1H)、3.62 - 3.56 (m, 1H)、3.36 - 3.05 (m, 2H)、1.98 - 1.91 (m, 1H)、1.82 - 1.76 (m, 1H)、1.71 - 1.46 (m, 4H)、1.32 (s, 9H)、1.22 - 1.04 (m, 4H)。[M + H]<sup>+</sup> = 計算値 360.5、実測値 360.5

#### 【0237】

EC 1784 : 乾燥させたフラスコ内で、アルゴン雰囲気下、-78 で EC 1783 (3.81 g、10.6 mmol) を THF (100 ml) に溶解した。冷却した溶液に LiHMDS (11.13 ml、11.1 mmol) を滴下添加し、30分撹拌し、その後プロモピナコロン (1.85 ml、13.8 mmol) を添加し、30分間かけて室温まで昇温させた。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出 (3x) した。有機抽出物を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、アセテート、EC 1784 (4.43 g、91%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz CDCl<sub>3</sub>) : 7.19 - 7.11 (m, 2H)、7.01 - 6.93 (m, 2H)、5.59 - 5.51 (m, 1H)、5.06 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、4.48 - 4.40 (m, 1H)、4.12 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、3.65 - 3.55 (m, 1H)、3.29 - 3.22 (m, 1H)、3.20 - 3.15 (m, 1H)、2.03 - 1.98 (m, 2H)、1.83 - 1.77 (m, 1H)、1.76 - 1.54 (m, 4H)、1.36 (s, 9H)、1.28 - 1.21 (m, 10H)、1.20 - 1.15 (m, 3H)。[M + H]<sup>+</sup> = 計算値 458.6、実測値 458.7

#### 【0238】

EC 1785\* : フラスコ内で、0 で EC 1784 (1 g、2.19 mmol) TFA の 30% DCM 溶液に溶解し、室温まで昇温させて1時間撹拌した。Boc 保護基を除去した後、溶媒を減圧下で除去し、粗製の残渣を高真空下で3時間放置した。アルゴン下粗製の残渣、活性化アミン (0.99 g、3.28 mmol) を MeCN (20 ml) に溶解し、0 に冷却した。反応混合物に、DIPEA (1.95 ml、10.9 mmol) を滴下添加し、反応物を室温まで昇温させて2時間撹拌した。反応物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl でクエンチし、酢酸エチルで抽出 (3x) し、有機抽出物を合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、酸、EC 1785 (1.09 g

10

20

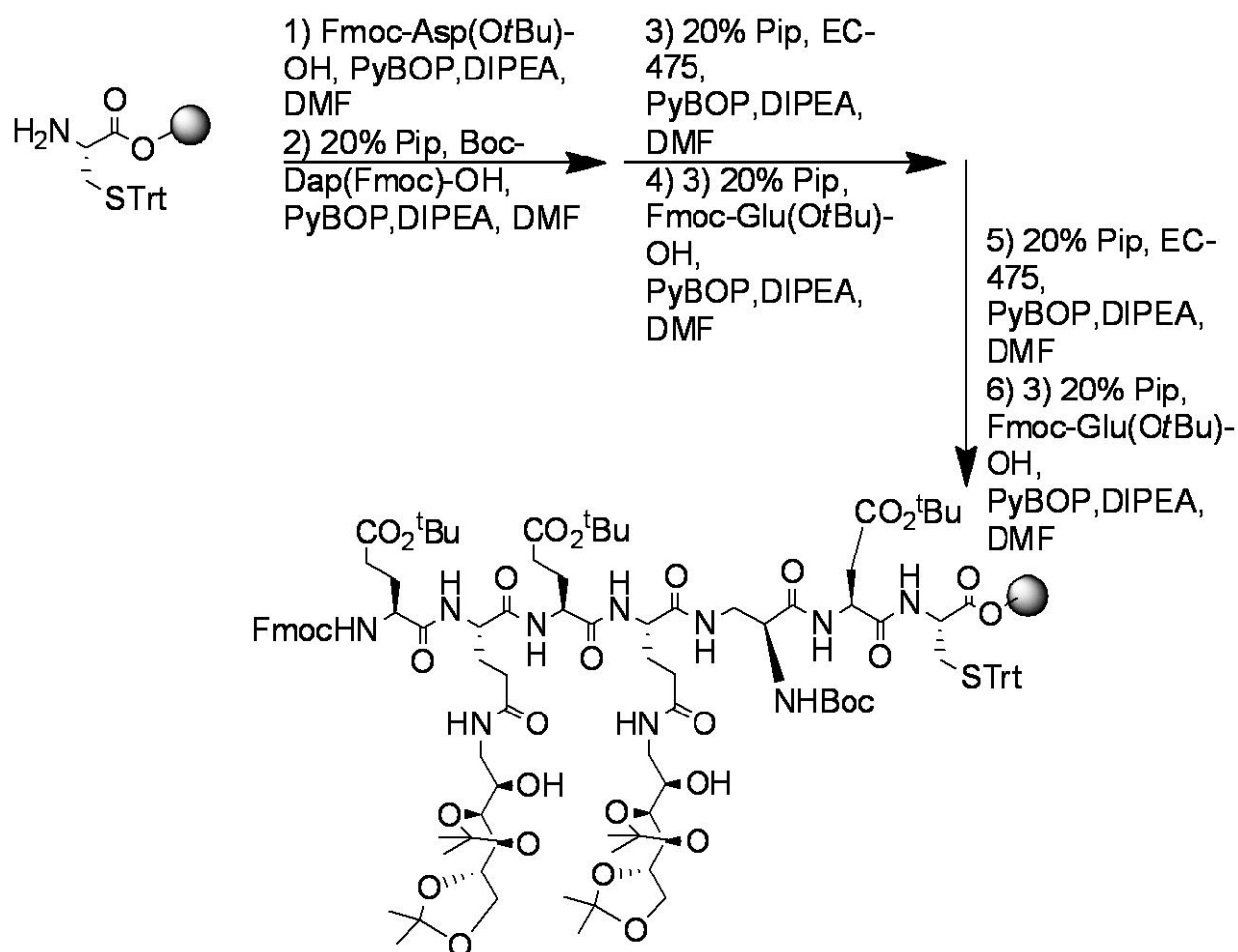
30

40

50

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、8.21 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 5.3 Hz, 1H)、7.37 - 7.31 (m, 1H)、7.24 - 7.18 (m, 2H)、7.04 - 6.98 (m, 2H)、5.18 (d, J = 17.7 Hz, 1H)、4.74 - 4.65 (m, 1H)、4.17 (d, J = 17.6 Hz, 1H)、3.84 - 3.76 (m, 1H)、3.45 - 3.37 (m, 1H)、3.27 - 3.18 (m, 1H)、2.09 - 2.02 (m, 1H)、1.89 - 1.74 (m, 2H)、1.72 - 1.56 (m, 3H)、1.49 - 1.32 (m, 3H)、1.26 (s, 9H)、1.25 - 1.14 (m, 1H)。[M + H]<sup>+</sup> = 計算値 521.6、実測値 521.6

實施例 13 : Fmoc - Glu (O<sup>t</sup>Bu) - EC0475 - Glu (O<sup>t</sup>Bu) - EC0475 - Boc - Dap - Asp (O<sup>t</sup>Bu) - Cys (Trt) - 樹脂 (13)  
【化 90】



ペプチド合成容器内に、H - C y s ( T r t ) 樹脂 ( 2 . 3 8 g 、 1 . 5 m m o l ) を添加し、DMF ( 3 x 1 0 m l ) で洗浄した。ピペリジンの20%DMF ( 3 x 1 0 m l ) 溶液を用いて、1サイクル毎に10分間、初めのFmoc脱保護を実施した。その後DMF ( 3 x 1 0 m l ) およびi - P r O H ( 3 x 1 0 m l ) で洗浄し、反応の完了を決定するためにカイザー試験を実施した。別のDMF ( 3 x 1 0 m l ) で洗浄し；Fmoc - A s p ( O <sup>t</sup>Bu ) - O H 溶液 ( 1 . 2 3 g 、 3 . 0 m m o l 、 2 . 0 e q . ) のDMF 溶液、PyBOP ( 1 . 5 6 g 、 3 . 0 m m o l 、 2 . 0 e q . ) およびDIPEA ( 0 . 8 0 m l 、 4 . 5 m m o l 、 3 . 0 e q . ) を容器に添加し、溶液をアルゴンで1時間バブリングした。カップリング溶液をろ過し、樹脂をDMF ( 3 x 1 0 m l ) およびi - P r O H ( 3 x 1 0 m l ) で洗浄し、反応の完了を決定するためにカイザー試験を実施し



た。さらなるカップリングについて上記の工程を継続して実施した。

【表 4】

表 4：樹脂結合保護リンカーペプチド（1）合成のための試薬

化合物(このカラム内の全ての化合物は商業的に入手可能である)	mmol	当量	分子量	量(グラム)
H-Cys(Trt)-樹脂(約0.63mmol/g 充填)	1.5	1		2.38
Fmoc-Asp(O <sup>t</sup> Bu)-OH	3.0	2	411.5	1.23
Boc-Dap(Fmoc)-OH	3.0	2	426.5	1.28
EC0475	3.0	2	612.7	1.84
Fmoc-Glu(O <sup>t</sup> Bu)-OH	3.0	2	425.5	1.28
EC0475	3.0	2	612.7	1.84
Fmoc-Glu(O <sup>t</sup> Bu)-OH	3.0	2	425.5	1.28
PyBOP	3.0	2	520.31	1.56
i-Pr <sub>2</sub> NEt	4.5	3	129.24(d=0.742)	0.58

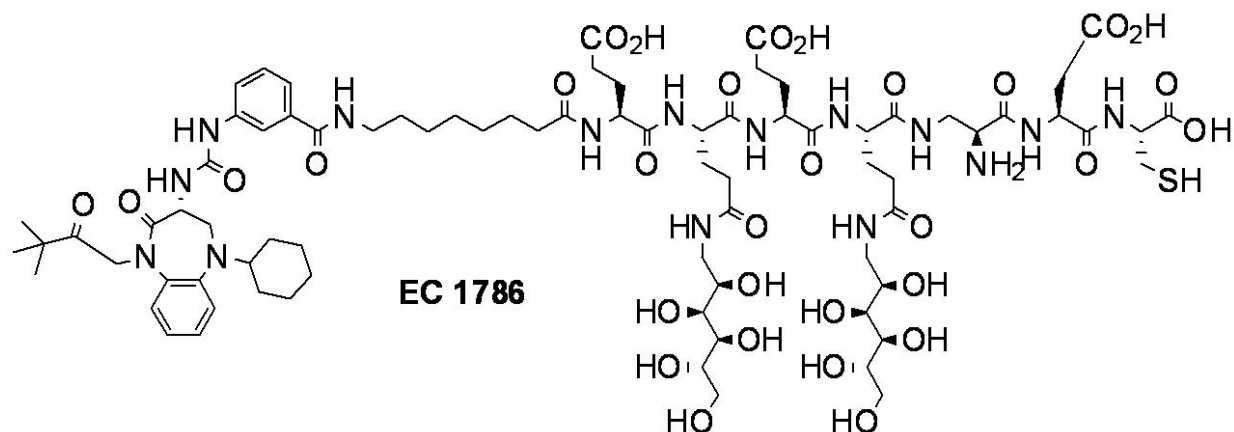
10

20

【0240】

実施例 14：EC1786（14）の合成

【化 91】



30

ペプチド合成容器内に、樹脂結合保護リンカーペプチド、13（0.3g、0.009mmol）を添加し、Fmoc-8-アミノ-カプリル酸およびEC1785の保護されたリンカー樹脂13へのカップリング反応について、先に報告した標準的な固相合成を実施した。94% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、2.5% EDT、2.0% トリイソプロピルシランおよび1.5% H<sub>2</sub>Oから成る混合物を用いて樹脂開裂を実施した。開裂混合物（10ml）を樹脂に注ぎ30分間アルゴンでバブリングし、清浄なフラスコにろ過した。新しい開裂混合物を用いて10分間バブリングし、さらに開裂を2回実施した。合わせたる液を冷却したジエチルエーテルに注ぎ、形成した沈殿を4000rpmで5分間（3×）の遠心分離により回収した。沈殿を得た後、デカンテーションし、真空下で固体を乾燥させ、；所望のリンカーを分取HPLC（移動相A=10mM 酢酸アンモニウム、pH=5；有機相B=アセトニトリル；方法；10% B~100% B（30分））によりその後精製し、EC1786（53mg、32%）を得た。

40

50

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ) 主要シグナル: 7.65 (s, 1H)、7.42 - 7.37 (m, 1H)、7.29 - 7.26 (m, 1H)、7.25 - 7.18 (m, 3H)、7.08、7.03 (m, 1H)、6.97 - 6.92 (m, 1H)、5.06 - 4.98 (m, 1H)、4.58 - 4.48 (m, 1H)、4.39 - 4.30 (m, 3H)、3.06 - 2.96 (m, 3H)、2.88 - 2.81 (m, 1H)、2.80 - 2.73 (m, 1H)、1.15 - 1.06 (m, 14H)。[M + H] $^+$  = 計算値 1809.9、実測値 1810.3

【表 5】

表5: EC1786 合成のための試薬

化合物(このカラム内の全ての化合物は商業的に入手可能である)	mmol	当量	分子量	量(グラム)
保護リンカー-Cys(Trt)-樹脂(約0.63 mmol/g 充填)	0.009	1		0.3
Fmoc-8-アミノ-カプリル酸	0.181	2	381.5	0.07
EC1785	0.181	2	520.6	0.09
PyBOP	0.181	2	520.31	0.09
DIPEA	0.272	3	129.24(d = 0.742)	2.11 x 10 <sup>-6</sup>

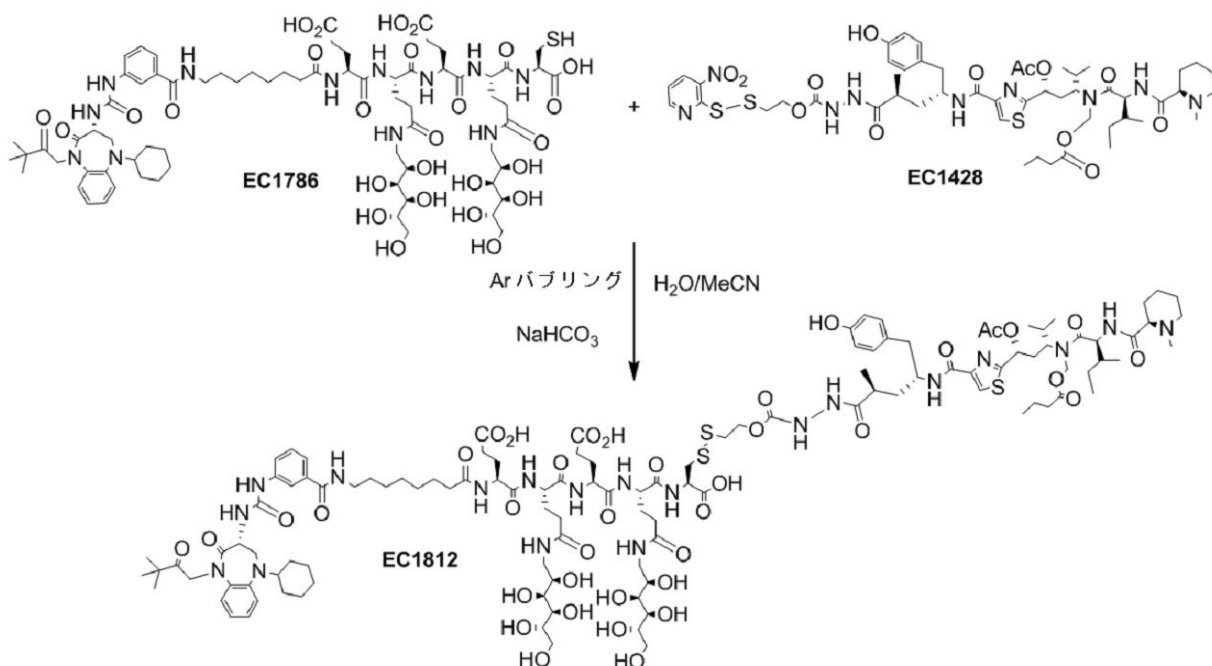
10

20

【0241】

実施例 15: EC1812 (15) の合成

【化 92】



30

40

ペプチド (EC1786) (28 mg、17.4  $\mu\text{mol}$ ) を、アルゴンを通気した DI H<sub>2</sub>O (1.5 ml) に溶解した。EC1428\* (17.5 mg、15.8  $\mu\text{mol}$ ) のアセトニトリル (1.5 ml) 溶液を通気している溶液に添加し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を用いて pH 7 に調整した。完了後、反応混合物を DI H<sub>2</sub>O で 10% アセトニトリルの 10% H<sub>2</sub>O まで希釈し、分取 HPLC (移動相 A = 50 mM 重炭酸アンモニウム、pH = 7; 有機相 B = アセトニトリル; 方法; 10% B ~ 100% B (30 分

50

))により精製し、EC1812(15)(9.6mg、24%)を得た。

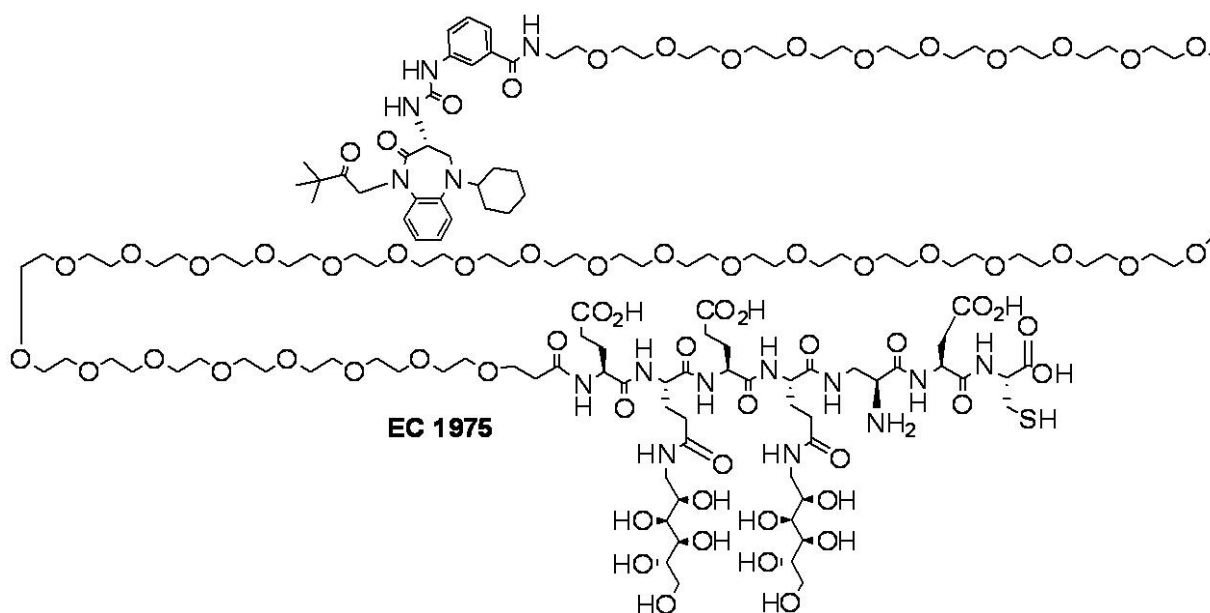
$^1\text{H}$  NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ) 主要シグナル: 8.15 (s, 1H)、7.64 - 7.52 (m, 2H)、7.31 - 7.27 (m, 1H)、7.26 - 7.18 (m, 3H)、7.08 - 7.03 (m, 1H)、6.99 - 6.91 (m, 3H)、6.48 (d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , 2H)、6.21 - 6.13 (m, 1H)、5.72 - 5.66 (m, 1H)、5.24 - 5.18 (m, 1H)、5.05 - 4.99 (m, 1H)、4.42 - 4.31 (m, 5H)、4.36 - 4.03 (m, 8H)、2.81 - 2.72 (m, 2H)、1.15 - 1.08 (m, 11H)。( $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ )/2 = 計算値 1277.9、実測値 1278

\* EC1428は米国特許第20140107316号に説明される方法に従って製造した。

【0242】

実施例16: EC1975(16)の合成

【化93】



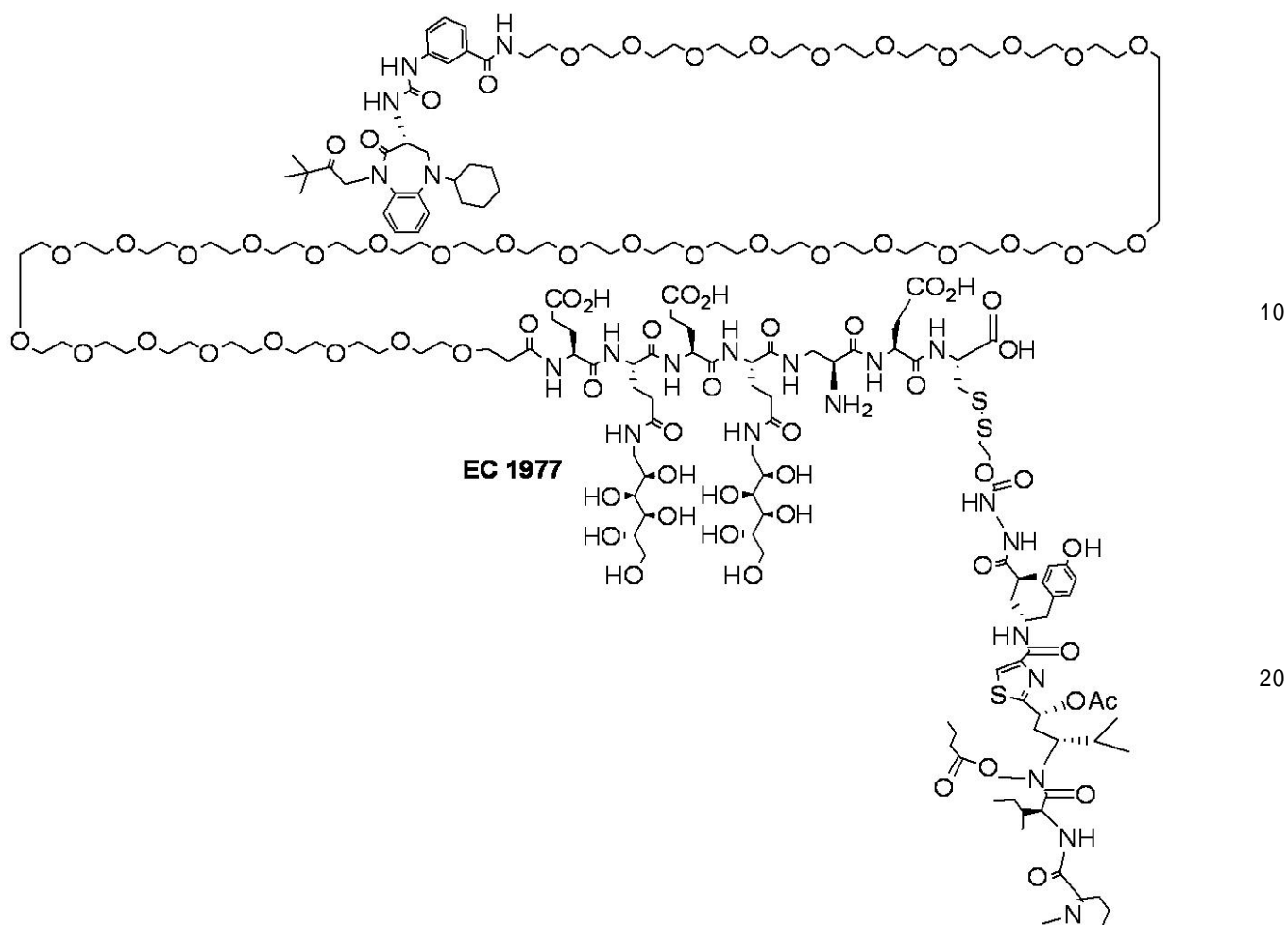
Fmoc-N-アミド-dPEG(登録商標)<sub>36</sub>-酸とEC1785の保護リンカー樹脂、13へのカップリングについては、ペプチドリナー、EC1786の合成について列挙した一般的方法に従った。樹脂開裂および精製は先に報告した方法で実施し、所望のペプチドEC1975(227mg、30%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (500 MHz DMSO- $d_6$ ) 主要シグナル: 7.67 (s, 1H)、7.38 - 7.33 (m, 1H)、7.31 - 7.23 (m, 2H)、7.19 (s, 2H)、7.06 - 7.01 (m, 1H)、6.95 - 6.90 (m, 1H)、4.98 - 4.92 (m, 1H)、4.61 - 4.47 (m, 1H)、3.97 - 3.84 (m, 1H)、3.15 - 2.98 (m, 4H)、1.71 - 1.53 (m, 3H)、1.26 - 1.02 (m, 14H)。( $[\text{M} + 2\text{H}]^+$ )/2 = 計算値 1277.9、実測値 1278

【0243】

実施例17: EC1977(17)の合成

## 【化 9 4】



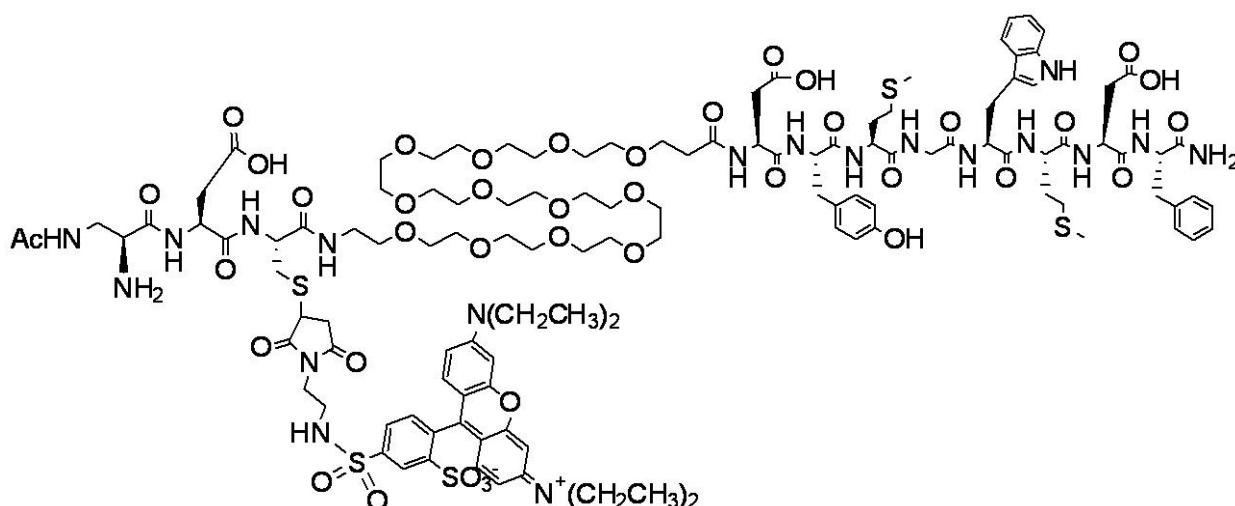
ペプチド (EC 1975) (0.70 mg、21.1 μmol) アルゴンを通気した DI H<sub>2</sub>O (3 mL) に溶解した。EC 1428\* (28 mg、25.3 μmol) のアセトニトリル (3 mL) 溶液を通気している溶液に添加し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液を用いて pH 7 に調整した。完了後、反応混合物を DI H<sub>2</sub>O で 10% アセトニトリルの 10% H<sub>2</sub>O まで希釈し、分取 HPLC (移動相 A = 50 mM 重炭酸アンモニウム、pH = 7; 有機相 B = アセトニトリル; 方法; 10% B ~ 100% B (30 分)) により精製し、EC 1977 (17) (10 mg、11%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz DMSO-d<sub>6</sub>) 主要シグナル: 8.11 (s、1H)、7.69 - 7.67 (s、1H)、7.40 - 7.37 (m、1H)、7.32 - 7.18 (m、4H)、7.08 - 7.02 (m、1H)、6.98 - 6.00 (m、3H)、6.56 (d、J = 7.8 Hz、2H)、6.13 - 6.05 (m、1H)、5.69 - 5.63 (m、1H)、5.26 - 5.23 (m、1H)、5.02 - 4.97 (m、1H)、3.05 - 2.83 (m、6H)、2.37 - 2.26 (m、4H)、1.14 - 1.03 (m、12H)、0.82 - 0.68 (m、10H)。([M + 3H]<sup>+</sup>) / 3 = 計算値 1424.6、実測値 1424.7

## 【0244】

実施例 18: EC 1906 (18) の合成

10



20

30

コンジュゲート	I C <sub>50</sub> (nm)
EC1826	3.3
EC1868	0.2
EC1873	2.8
EC1947	0.9

40

50

ＥＫ－ＣＣＫ２Ｒ腫瘍細胞を接種した。マウスに、 $200\mu\text{L}$ の体積のＰＢＳにより $50\text{nmol/kg}$ の放射能標識した薬剤を側方尾静脈から投与した。 $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{EC}1981$ を投与したマウスは、腫瘍（ $2.21\%\text{ID/g}$ ）および腎臓（ $14.25\%\text{ID/g}$ ）のようなＣＣＫ２Ｒ発現組織において $^{99\text{m}}\text{Tc}-\text{EC}1825$ （腫瘍、 $0.69\%\text{ID/g}$ および腎臓、 $1.48\%\text{ID/g}$ ）よりも高い取り込みを示した。結果を図１に示す。

#### 【０２４７】

実施例３：ＨＥＫ－ＣＣＫ２Ｒ腫瘍モデルにおける抗腫瘍活性

試験期間中、雌性Ｂａｌｂ／ｃ ｎｕ／ｎｕマウスは、 $2918$ 照射Ｔｅｋｌａｄ Ｇｌｏｂａｌ  $18\%\text{Rodent Diet}$ を自由に摂取した。各マウスの右脇腹にＨ

10

ＥＫ－ＣＣＫ２Ｒ腫瘍細胞を接種した。 $200\mu\text{L}$ のリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で無菌条件下、側方尾静脈からマウスに投与した。

腫瘍を１週間に２回測定することにより、各皮下腫瘍の成長を観察した。腫瘍はノギスを用いて２つの垂直方向で測定し、それらの体積を $0.5 \times L \times W^2$ （ここで $L$ ＝最長軸の測定値であり、 $W = L$ に対する垂直軸（ $\text{mm}$ ）の測定値である）として計算した。

１週間に３回の $2\mu\text{mol/kg}$ のＥＣ１９４７（硫黄化したＣＣＫ８－チューブリシンＢ ＳＭＤＣ）による処置は、 $80\%$ の治癒および $20\%$ の完全奏功を伴う最大の抗腫瘍活性をもたらした。比較として同用量および同スケジュールで投与したＥＣ１８６８（ＣＣＫ８－ＰＥＧ３－チューブリシンＢ ＳＭＤＣ）およびＥＣ１８７３（ＣＣＫ８－ＰＥＧ１２－チューブリシンＢ ＳＭＤＣ）の各々は、 $100\%$ の完全奏功および $80\%$ の完全奏功／ $20\%$ の部分奏功をもたらした。結果を図２、図３および図４に示す。

20

#### 【０２４８】

実施例４：競合剤に対するコンジュゲートのインビトロ試験

ＣＣＫ２Ｒ陽性ＨＥＫ－ＣＣＫ２Ｒ細胞を１２ウェルファルコンプレートに播種し、ＲＰＭＩ／ＨＩＦＣＳ中で一晚、ほぼコンフルエントな単層を形成させた。その後各ウェルにＣＣＫ２Ｒ標的化コンジュゲート（ＥＣ１８１２またはＥＣ１８６８）＋／－ $10\mu\text{M}$ のＣＣＫ２Ｒ結合リガンド競合剤（Ｒｅ－ＥＣ１７８６またはＲｅ－ＥＣ１８２５）を濃度を増加させながら添加した。細胞を $37^\circ\text{C}$ で２時間パルスし、培地で洗浄し、培地で洗浄し、その後新鮮な培地 $72$ 時間まで追跡した。消費した培地を吸引し、 $[^3\text{H}]$ チミジンを含む培地と置き換えた。２時間インキュベート後、細胞をＰＢＳで洗浄し、その後 $5\%$ トリクロロ酢酸で処理した。トリクロロ酢酸を吸引し、細胞を $0.25\text{N}$ 水酸化ナトリウムに可溶化した。それぞれの可溶化サンプルをシンチレーション混合物を含むシンチレーションバイアルに移し、液体シンチレーションカウンターでカウントした。最終結果を未処理対照群と比較した $[^3\text{H}]$ チミジン取り込みの割合として表し、ＩＣ $50$ 値を

30

#### 【０２４９】

実施例５：ＣＣＫ２Ｒ結合アッセイについての細胞および組織膜の調製

原料：少なくとも $100\text{mg}$ の凍結組織または一つの $150\text{cm}^2$ フラスコの単層細胞；Ｂｒａｎｓｏｎ Ｓｏｎｉｆｉｅｒ細胞破壊器；ＰｏｗｅｒＧｅｎ組織ホモジナイザー；

40

#### 【０２５０】

試薬調製

ホモジネート緩衝液

$10\text{mM}$  ＨＥＰＥＳ、 $\text{pH}6.5$ 、 $0.25\text{M}$  スクロース、 $1\text{mM}$  ＥＤＴＡ、 $5\text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $1\text{mM}$   $\text{PMSF}$ 、 $1\text{X}$   $\text{Halt}$  プロテアーゼ阻害剤カクテル。 $500\text{mL}$ ：ＨＥＰＥＳ（ $1.192\text{g}$ 、遊離酸）、スクロース（ $42.788\text{g}$ ）、 $0.5\text{M}$   $\text{EDTA}$ （ $1\text{mL}$ ）、 $\text{MgCl}_2$ （ $0.508\text{g}$ ）。攪拌して溶解し、 $1\text{N}$   $\text{NaOH}$

50

Hを用いてpH 6.5に調整した。4℃で保存した。使用前に、ホモジネート緩衝液1 mLあたり10 µLの100 mM PMSFおよび10 µLの100 X Haltプロテアーゼ阻害剤カクテルを添加した。

#### 【0251】

KRH緩衝液

25 mM HEPES、pH 7.4、104 mM NaCl、5 mM KCl、2 mM CaCl<sub>2</sub>、1 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、1.2 mM MgSO<sub>4</sub>。1 L: HEPES (5.96 g、遊離酸)、NaCl (6.08 g)、KCl (373 mg)、CaCl<sub>2</sub> (294 mg、二水和物)、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (136 mg、一塩基性)、MgSO<sub>4</sub> (296 mg、五水和物)。攪拌して溶解し、1 N NaOHを用いてpH 7.4に調整した。4℃で保存した。

10

#### 【0252】

再構成緩衝液

50 mM トリス、pH 7.4 + プロテアーゼ阻害剤 + 10% グリセロール。606 mgのトリス塩基を100 mL Milli-Q水に添加することにより50 mM トリスを調製した。HClでpHを7.4に調整した。トリス緩衝液1 mLにつき、10 µLの100 mM PMSF、10 µLの10 mg/mL ダイズトリプシン阻害剤ストック液、および100 µLのグリセロールを添加した。

#### 【0253】

単層細胞についての手順

20

注意：全ての細胞調製法は氷上または4℃で実施すること。

単層細胞培養液について、細胞解離溶液を使用するかまたは剥離により一方のT150フラスコから除去した。血球系を用いて細胞をカウントした。20 × 10<sup>6</sup>個の細胞を別のチューブに移し、細胞を300 × gで5分間遠心分離した。細胞ペレットをPBS中で再懸濁し、再び遠心分離した。細胞ペレットをホモジネート緩衝液(1 mL) + PMSFおよびHaltプロテアーゼ阻害剤カクテル中で再懸濁した。細胞破壊機を用いて細胞を全体的にホモジネートした。氷上で、振幅20%で3 × 5秒、細胞をパルスした。光学顕微鏡で細胞の破壊を観察した。

ホモジネートをマイクロ遠心分離チューブに移し、10,000 × g、4℃で10分間回転させて、非破壊細胞および核を除去した。上清を高速マイクロ遠心分離チューブに移した。サンプルを150,000 × gで45分間、4℃で遠心分離した。500 µLの再構成緩衝液中でペレットを再懸濁した。ローテータで一晩、4℃で倒置させた。翌日のBCAタンパク質アッセイのための再構成緩衝液を確保した。

30

翌日、サンプルを3000 × g、4℃で10分間遠心分離して、不溶性物質を除去した。受容体アッセイのために上清を保持した。膜サンプルを-80℃で保存した。

#### 【0254】

組織についての手順

注意：全ての細胞調製法は氷上または4℃で実施すること

カミソリの刃を用いて凍結組織の一部を切り取った。組織の重量を量り、必要なホモジネート緩衝液の量を決定した。組織200 mg毎に1 mLのホモジネート緩衝液を使用した。組織およびホモジネート緩衝液を1.4 mLの可塑性テストチューブに入れた。Power Gen組織ホモジナイザーを使用して、1分間、氷上で組織をホモジナイズした。完全な組織崩壊を確認するためにホモジネートを観察した。1 mLのアリコートマイクロ遠心分離チューブに移した。上記の説明のようにサンプルを処理した。

40

#### 【0255】

実施例6：細胞または組織膜に対するCCCK2Rリガンド結合アッセイ

アッセイパラメーター

組織膜サンプル：

ウェル毎の膜：10 µg

<sup>3</sup>H-CCCK8濃度：10 nM

50

競合剤：L 3 6 5 2 6 0 ( 1 0  $\mu$  M )：非特異的結合の矯正のため；A - 7 1 6 2 3 ( 1 0  $\mu$  M )：潜在的なC C K 1 R 結合の評価のため

インキュベート時間：室温で60分

N = 3

原料：細胞または組織膜サンプル；B C A タンパク質アッセイキット ( P i e r c e )；結合緩衝液；B S A；ダイズトリプシン阻害剤 ( S T I ) 1 0 m g / m L ストック液；0.1 % P E I； $^3$  H - C C K 8、硫酸化 ( P e r k i n E l m e r # N E T 1 1 6 2 0 5 0 U C；L o t # 1 9 7 5 2 5 2 8 7.9 C i / m m o l；2.28  $\mu$  M)；L 3 6 5 2 6 0 ( 1 0 m M ストック；S i g m a 社)；A - 7 1 6 2 3 ( T o c r i s 社)；C C K 8 ( 1 m M；S i g m a 社から購入)；マルチスクリーン<sub>H T S</sub> F B ガラスファイバーフィルタープレート ( M i l l i p o r e 社)；マルチスクリーンバキュームマニホールド ( M i l l i p o r e 社)；レシーバープレート ( G r e i n e r 社)

【0256】

試薬調製

結合緩衝液 ( K R H 緩衝液 + B S A および S T I )

25 m M H E P E S、p H 7.4、104 m M N a C l、5 m M K C l、2 m M C a C l<sub>2</sub>、1 m M K H<sub>2</sub> P O<sub>4</sub>、1.2 m M M g S O<sub>4</sub>、0.1 m g / m L ダイズトリプシン阻害剤、および0.2 % B S A。使用前に、K R H 緩衝液 1 m L につき 2 m g の B S A および 10  $\mu$  L の 10 m g / m L ダイズトリプシン阻害剤ストック液を添加した。

【0257】

洗浄緩衝液

25 m M H E P E S、p H 7.4、0.9 % N a C l、0.2 % B S A。1 L：H E P E S ( 5.96 g、遊離酸) および N a C l ( 9 g )。全体的に混合して溶解させ、p H 7.4 に調整した。使用前に、緩衝液 1 m L につき 2 m g の B S A を添加した。

【0258】

方法

注意：結合アッセイ前に膜サンプルを氷上で保存すること。ろ過中は減圧を 135 ~ 271 ミリバール ( 4 ~ 8 i n . H g ) 未満にしないこと。

膜サンプルを解凍し、B C A タンパク質アッセイキットを用いてタンパク質濃度を決定した。1 ウェルにつき 200  $\mu$  L を 0.1 % P E I ( 100 m g / 100 m l ) 添加することにより、フィルタープレートを前処理した。4 で 60 分間インキュベートした。結合緩衝液で 3 回洗浄した。結合緩衝液中で、膜サンプルを適切な 4 X 濃度に希釈した ( 1 ウェルにつき 30  $\mu$  L 必要 )。4 X = 400  $\mu$  g / m L / 各 300  $\mu$  L ( 希釈についての添付シートを参照 )。

結合緩衝液 ( 1 ウェルにつき 30  $\mu$  L 必要 ) 中で L 3 6 5 2 6 0 の 4 X 溶液を調製した：40  $\mu$  M L 3 6 5 2 6 0：1 m M サブストック液 ( 40  $\mu$  L ) + 結合緩衝液 ( 0.960 m l )。

結合緩衝液 ( 1 ウェルにつき 30  $\mu$  L 必要 ) 中で A - 7 1 6 2 3 の 4 X 溶液を調製した：40  $\mu$  M A - 7 1 6 2 3：1 m M サブストック液 ( 40  $\mu$  L ) + 結合緩衝液 ( 0.960 m l )。

結合緩衝液 ( 1 ウェルにつき 30  $\mu$  L 必要 ) 中で  $^3$  H - C C K 8 4 X 溶液を調製した：40 n M  $^3$  H - C C K 8：2.28  $\mu$  M ストック液 ( 1  $\mu$  L ) + 結合緩衝液 ( 適量 3.144 ( 1.572 x 2 ) m L )。

30  $\mu$  L ( 競合剤を加えるウェル ) または 60  $\mu$  L ( 非競合ウェル ) の結合緩衝液をそれぞれ適切な低結合 96 ウェルプレートのウェルに添加した。30  $\mu$  L の 4 X 競合剤 ( 必要ならば ) をそれぞれ適切なウェルに添加した。30  $\mu$  L の 4 X  $^3$  H - C C K 8 溶液をそれぞれ適切なウェルに添加した。最後に、30  $\mu$  L の 4 X サンプルをそれぞれ適切なウェルに添加した。

120  $\mu$  L の結合緩衝液を空のウェルに添加した。プレートに蓋をして、振盪機に室温

10

20

30

40

50



で1時間収納した。100  $\mu$ Lのサンプルを前処理したフィルタープレートに移した。プレートを通してサンプルをろ過し、濾液を回収した。150  $\mu$ Lの氷冷した洗浄緩衝液で6回洗浄した。洗浄液を回収した。プレートの底を拭き取り、プラスチックのアンダーレインを除去した。プレートを室温で一晩乾燥させた。

300  $\mu$ Lピペットチップを用いてフィルターを除去し、3mLのEcolite + Scintillationカクテルに入れた。LSCでカウントし、膜タンパク質1mgあたりに結合したpmol  $^3$ H - CCK8を計算した。

#### 【0259】

#### 実施例7：RNA精製および逆転写

製造者らのプロトコルに従って、RNeasy Plus Universal Miniキット (Qiagen社) を用いて、ヒト臨床的組織RNAを約50mgの凍結組織から精製した。DNA非含有DNA除去Kit (Ambion) を用いて、精製したRNAサンプルをDNアーゼで処理し、汚染されたゲノムDNAを除去した。Qubit RNA HSアッセイキット (Thermo Fisher社) を用いてRNA濃度を測定した。その後、製造者らのマニュアルに従って、高用量RNA - cDNA Kit (Thermo Fisher社) を用いてcDNAを合成した。反応混合物s without 逆転写酵素を含まない反応混合物もまた、以下のリアルタイムPCRにおいて陰性対照として使用するために調製した。

#### 【0260】

#### 実施例8：リアルタイムPCR

合成したcDNAサンプルをリアルタイムPCRによりCCK2R遺伝子発現量を調査するために使用した。TissueScan癌および正常組織cDNAアレイ (Origene CSRT103) もまた、ヒト正常組織および腫瘍組織におけるCCK2R遺伝子発現量を評価するために試験した。氷上で1  $\mu$ Lの合成cDNA、1  $\mu$ LのCCKBRプロブ混合物 (Taqman遺伝子発現アッセイ: Hs00176123、FAM-MGBデザイン)、10  $\mu$ Lの2X TaqMan Fast Advanced Master Mixおよび8  $\mu$ Lのヌクレアーゼ非含有H<sub>2</sub>Oを混合することにより、反応混合物を調製した。When 癌および正常組織組織cDNA配列を調査するとき、cDNAを溶解させるために9  $\mu$ Lのヌクレアーゼ非含有H<sub>2</sub>Oを初めに添加し、その後1  $\mu$ Lのプロブ混合物および9  $\mu$ Lの2X TaqMan Fast Advanced Master Mixを添加し、qPCR温度サイクル前に十分に混合した。qPCRを7500 Fast リアルタイムPCR機器 (Applied Biosystems社) で実施した。温度サイクル条件は、酵素活性化については95 で20秒、その後溶解 (95 で3秒) とアニーリング/延長の (60 で30秒) 40サイクルを繰り返す。各サンプルにおけるGAPDH遺伝子発現もまた、Taqman遺伝子発現アッセイ (Hs02758991\_\_g1、FAM-MGBデザイン) を用いることにより、同時に試験した。各サンプルにおいてGAPDH発現を1000として考えて、CCK2R遺伝子発現レベルを計算した。

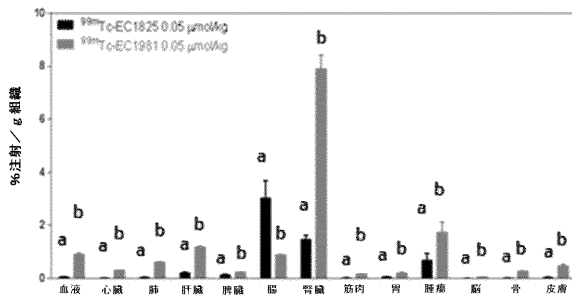
#### 【0261】

#### 実施例9：CCK2R造影コンジュゲートの造影および内面化

GFPタグされたCCK2R (HEK - CCK2R) を過剰発現するHEK293細胞を競合剤 (EC1850) の存在下または非存在下、EC1906とインキュベートし、続いて共焦点顕微鏡化で可視化した。EC1906はCCK2Rの細胞内面化をもたらした。図11A、11B、11Cおよび11Dの結果を参照。EC1906は、CCK2Rに対する特異性を示す過剰のリガンドと効果的に競合した。

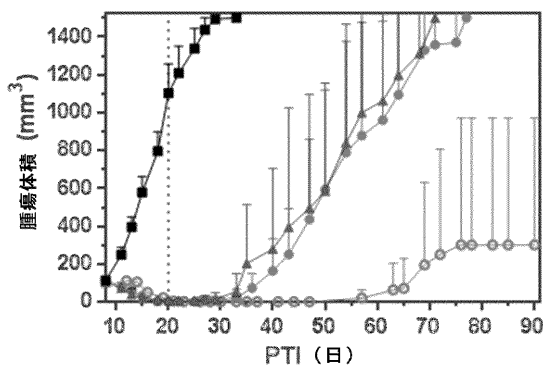
【図 1】

FIG. 1



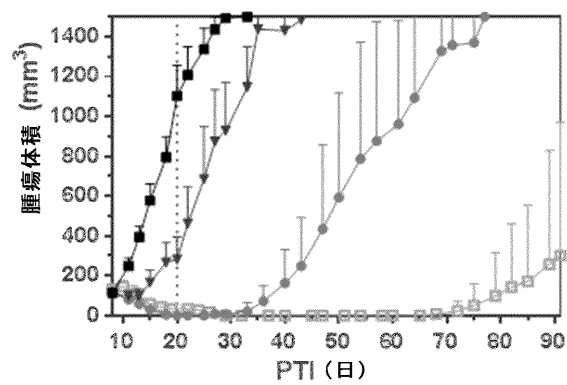
【図 2】

FIG. 2



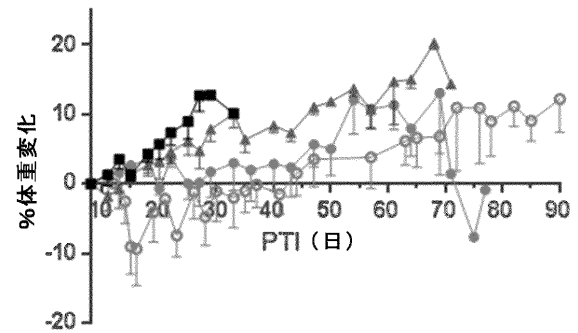
【図 4】

FIG. 4



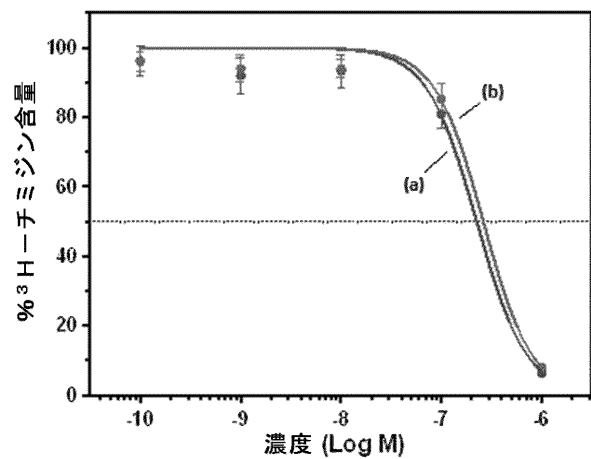
【図 3】

FIG. 3



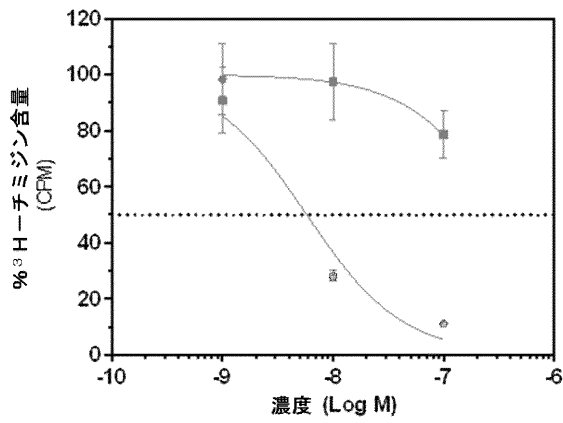
【図 5】

FIG. 5



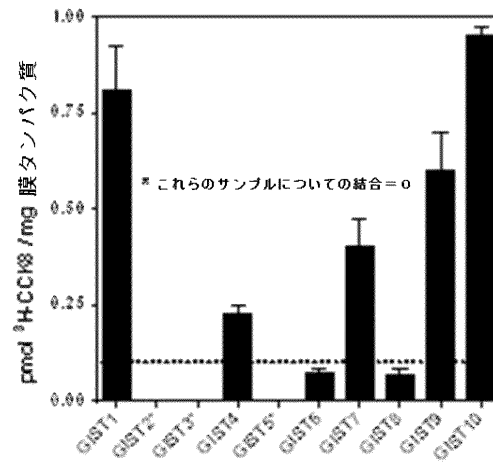
【 図 6 】

FIG. 6



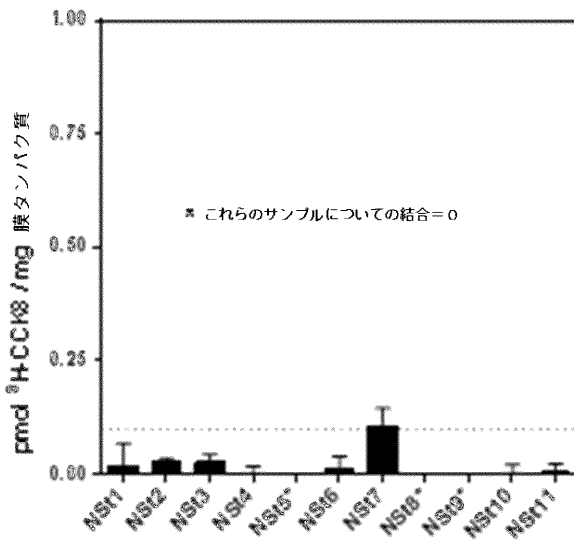
【 図 7 】

FIG. 7



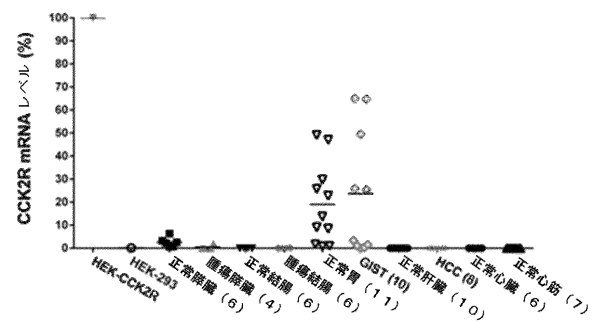
【 図 8 】

FIG. 8



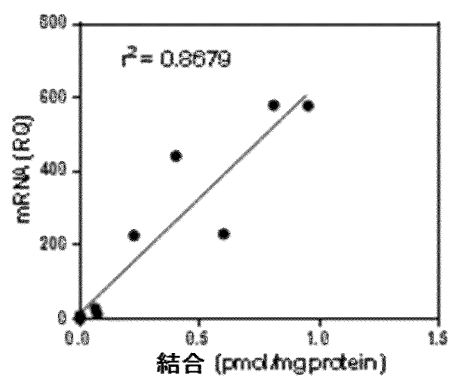
【 図 9 】

FIG. 9



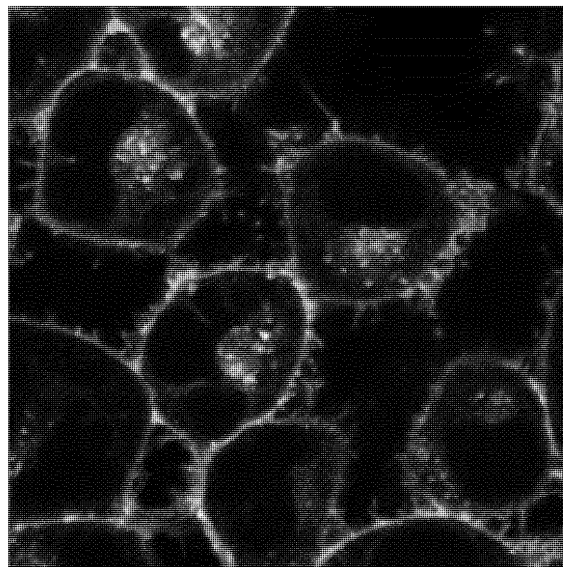
【図 10】

FIG. 10



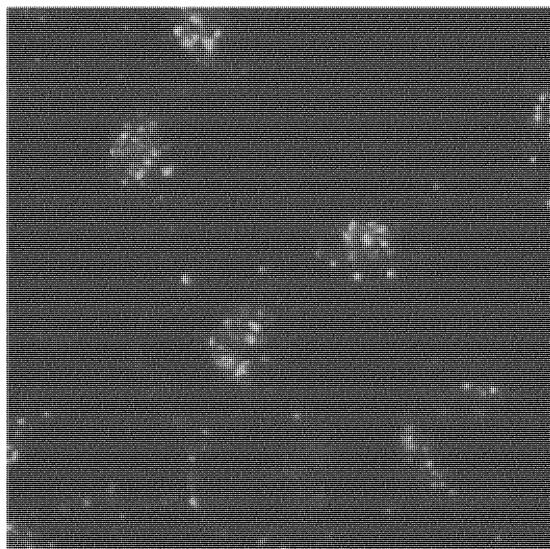
【図 11 A】

FIG. 11A



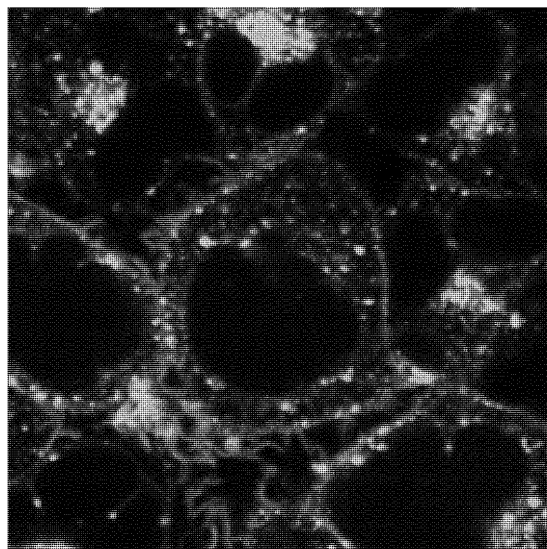
【図 11 B】

FIG. 11B



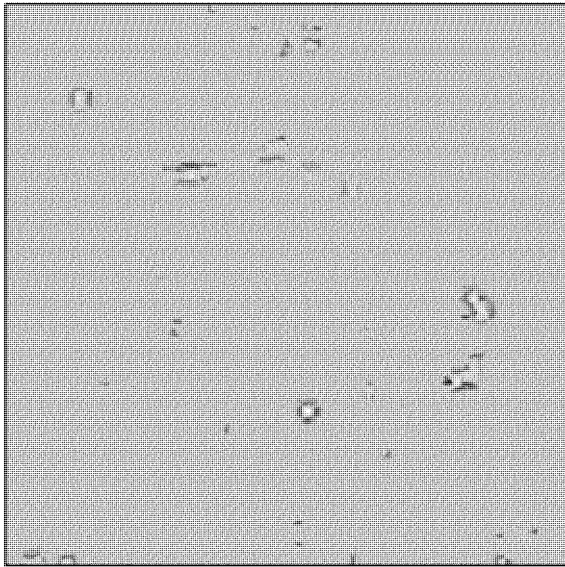
【図 11 C】

FIG. 11C



【図 11 D】

FIG. 11D



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US16/46292																														
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 38/03, 38/14; C07D 243/12 (2016.01) CPC - A61K 38/03, 38/14; C07D 243/12 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																																
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 38/03, 38/04, 38/14; C07D 243/12 (2016.01) CPC: A61K 38/03, 38/04, 38/14; C07D 243/12 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatSeer; Google Scholar; Pubmed; EBSO; SureChEMBL; Endocyte, Parham, Nelson, Vetzal, Dirksen, Reddy, Leamon, Vlahov, Glycyl, methyl-DL-tryptophyl, methionyl, aspartyl, phenylalaninamide, tubulysin B, Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe, CCK8, cholecystokinin, CCK2R, conjugate, DYMGWMD, Rhodamine Red-X, Polyethyleneoxide, Polyethyleneglycol, PEG																																
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2013/126797 A1 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 29 August 2013; abstract; paragraphs [0002], [0013], [0045], [0058], [0087]</td> <td>1, 5-12, 13/1, 13/5-12, 14/13/1, 14/13/5-12, 64-65</td> </tr> <tr> <td>---</td> <td></td> <td>---</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>2-4, 13/2-4, 14/13/2-4</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>ROOSENBURG, S et al. Radiolabeled CCK/gastrin peptides for imaging and therapy of CCK2 receptor-expressing tumors. Amino Acids, Vol. 41, 2011, pp. 1049-1058; page 1050, column 2, paragraph 5; page 1051, figure 1a</td> <td>2-3, 13/2-3, 14/13/2-3</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CORREIA, JDG et al. Radiometallated peptides for molecular imaging and targeted therapy. Dalton Transactions, Vol. 40, No. 23, 2011, pp. 6144-6167; page 2, column 1, paragraph 3; page 10, table 4; page 10, column 2, paragraph 2; page 11, column 2, paragraph 4</td> <td>2, 4, 13/2, 13/4, 14/13/2, 14/13/4</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>REDDY, JA et al. Folate-targeted, cationic liposome-mediated gene transfer into disseminated peritoneal tumors. Gene Therapy, Vol. 9, 2002, pp. 1542-1550; page 1543, figure 1</td> <td>60-63</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 7,776,814 B2 (DOMLING, A et al.) 17 August 2010; column 7, lines 35-60; column 8, lines 35-60</td> <td>60-63</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2008/0312440 A1 (MCKENNA, CE et al.) 18 December 2008; paragraph [0045]</td> <td>66</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>SAAD, M et al. Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging? Journal of Control Release, Vol. 130, No. 2, 10 September 2008, pp. 107-114; page 11, figure 1A</td> <td>66</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2013/126797 A1 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 29 August 2013; abstract; paragraphs [0002], [0013], [0045], [0058], [0087]	1, 5-12, 13/1, 13/5-12, 14/13/1, 14/13/5-12, 64-65	---		---	Y		2-4, 13/2-4, 14/13/2-4	Y	ROOSENBURG, S et al. Radiolabeled CCK/gastrin peptides for imaging and therapy of CCK2 receptor-expressing tumors. Amino Acids, Vol. 41, 2011, pp. 1049-1058; page 1050, column 2, paragraph 5; page 1051, figure 1a	2-3, 13/2-3, 14/13/2-3	Y	CORREIA, JDG et al. Radiometallated peptides for molecular imaging and targeted therapy. Dalton Transactions, Vol. 40, No. 23, 2011, pp. 6144-6167; page 2, column 1, paragraph 3; page 10, table 4; page 10, column 2, paragraph 2; page 11, column 2, paragraph 4	2, 4, 13/2, 13/4, 14/13/2, 14/13/4	A	REDDY, JA et al. Folate-targeted, cationic liposome-mediated gene transfer into disseminated peritoneal tumors. Gene Therapy, Vol. 9, 2002, pp. 1542-1550; page 1543, figure 1	60-63	A	US 7,776,814 B2 (DOMLING, A et al.) 17 August 2010; column 7, lines 35-60; column 8, lines 35-60	60-63	A	US 2008/0312440 A1 (MCKENNA, CE et al.) 18 December 2008; paragraph [0045]	66	A	SAAD, M et al. Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging? Journal of Control Release, Vol. 130, No. 2, 10 September 2008, pp. 107-114; page 11, figure 1A	66
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																														
X	WO 2013/126797 A1 (PURDUE RESEARCH FOUNDATION) 29 August 2013; abstract; paragraphs [0002], [0013], [0045], [0058], [0087]	1, 5-12, 13/1, 13/5-12, 14/13/1, 14/13/5-12, 64-65																														
---		---																														
Y		2-4, 13/2-4, 14/13/2-4																														
Y	ROOSENBURG, S et al. Radiolabeled CCK/gastrin peptides for imaging and therapy of CCK2 receptor-expressing tumors. Amino Acids, Vol. 41, 2011, pp. 1049-1058; page 1050, column 2, paragraph 5; page 1051, figure 1a	2-3, 13/2-3, 14/13/2-3																														
Y	CORREIA, JDG et al. Radiometallated peptides for molecular imaging and targeted therapy. Dalton Transactions, Vol. 40, No. 23, 2011, pp. 6144-6167; page 2, column 1, paragraph 3; page 10, table 4; page 10, column 2, paragraph 2; page 11, column 2, paragraph 4	2, 4, 13/2, 13/4, 14/13/2, 14/13/4																														
A	REDDY, JA et al. Folate-targeted, cationic liposome-mediated gene transfer into disseminated peritoneal tumors. Gene Therapy, Vol. 9, 2002, pp. 1542-1550; page 1543, figure 1	60-63																														
A	US 7,776,814 B2 (DOMLING, A et al.) 17 August 2010; column 7, lines 35-60; column 8, lines 35-60	60-63																														
A	US 2008/0312440 A1 (MCKENNA, CE et al.) 18 December 2008; paragraph [0045]	66																														
A	SAAD, M et al. Receptor targeted polymers, dendrimers, liposomes: Which nanocarrier is the most efficient for tumor-specific treatment and imaging? Journal of Control Release, Vol. 130, No. 2, 10 September 2008, pp. 107-114; page 11, figure 1A	66																														
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																																
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family																																
Date of the actual completion of the international search 20 September 2016 (20.09.2016)		Date of mailing of the international search report <b>13 OCT 2016</b>																														
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774																														

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US16/46292

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

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 15-59, 67-74  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

**Remark on Protest**

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

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
C 0 7 K	5/033	(2006.01)	C 0 7 K	5/033
C 0 7 K	14/705	(2006.01)	C 0 7 K	14/705

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

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ガース・エル・パラム

アメリカ合衆国 3 3 7 7 1 フロリダ州ラゴ、ロイヤル・パーム・ドライブ 2 8 5 番

(72)発明者 メリッサ・ネルソン

アメリカ合衆国 4 6 9 2 3 インディアナ州デルフィ、ウエスト 6 0 0 ノース 4 1 7 0 番

(72)発明者 マリリン・ベッツェル

アメリカ合衆国 4 6 0 6 5 インディアナ州ロスビル、ウエスト 8 0 0 ノース 2 5 4 9 番

(72)発明者 クリスティーナ・エム・ダークセン

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州ウエスト・ラファイエット、サウス・チャウンシー・アベニュー 3 2 6 番・ナンバー 1 8

(72)発明者 ジョセフ・アナンド・レディ

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州ウエスト・ラファイエット、シナバー・ストリート 3 3 2 3 番

(72)発明者 クリストファー・ポール・リーモン

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州ウエスト・ラファイエット、ファーム・リッジ・ロード 5 8 3 0 番

(72)発明者 イオンチョ・ラドスラヴォフ・ヴラホフ

アメリカ合衆国 4 7 9 0 6 インディアナ州ウエスト・ラファイエット、シューティングスター・コート 1 0 4 1 番

F ターム(参考) 4C076 AA95 CC27 CC41 EE41 FF70

4C084 AA02 AA06 AA17 BA14 BA23 BA32 NA13 NA14 ZB261 ZB262

4H045 AA10 AA20 AA30 BA12 BA15 BA41 BA50 BA51 BA53 CA40

DA50 EA28 EA51 FA34 FA59