

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-543016
(P2024-543016A)

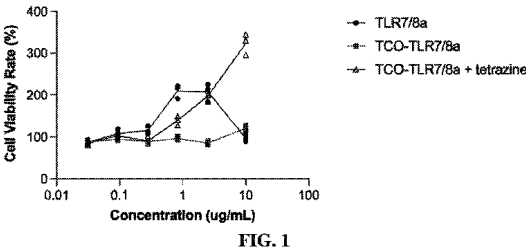
(43)公表日 令和6年11月19日(2024.11.19)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	47/54 (2017.01)	A 6 1 K	47/54	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 4
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04		4 C 0 8 6
A 6 1 K	38/05 (2006.01)	A 6 1 K	38/05		4 H 0 4 5
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全140頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-525632(P2024-525632)	(71)出願人	518082116	タンボ・インコーポレイテッド アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 4 1 0 7 - 1 9 2 6, サンフランシスコ, サ ード・ストリート 6 6 5, スイート 2 5 0	
(86)(22)出願日	令和4年10月31日(2022.10.31)	(74)代理人	110000796		
(85)翻訳文提出日	令和6年6月20日(2024.6.20)		弁理士法人三枝国際特許事務所		
(86)国際出願番号	PCT/US2022/078991	(72)発明者	オネト ホセ マヌエル メヒア		
(87)国際公開番号	WO2023/077126		アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル ニア サンフランシスコ サード ストリ ート 6 6 5 スイート 2 5 0 シー／オー ー タンボ インコーポレイテッド	(72)発明者 ザハリアン マイケル アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォル 最終頁に続く	
(87)国際公開日	令和5年5月4日(2023.5.4)				
(31)優先権主張番号	63/273,777				
(32)優先日	令和3年10月29日(2021.10.29)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 トランス-シクロオクテンコンジュゲート

(57)【要約】

本開示は一般に、被験体における標的化位置へのペイロードの生体直交型送達用のトランス-シクロオクテンコンジュゲートに関する。この組成物及び方法は癌の治療、腫瘍成長、及び免疫療法における用途を有する。

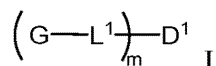


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



(式中、

m は、1 ~ 150 の整数であり、

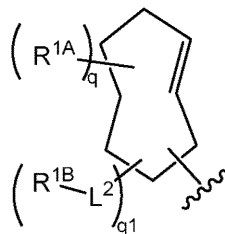
G は、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたトランス-シクロオクテン部分であり、

D¹ は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ヘミアステリン、HTI-286、モノクローナル抗体、トポイソメラーゼ阻害剤、ルルビネクテジン、MSA-2、ガルジキモド、シプロフロキサシン、マイトマイシンC、エトポシド、及びエキサテカン、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択されるペイロードであり、L¹ は、それぞれの場合、独立して、リンカーである)のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

それぞれのトランス-シクロオクテン部分は、独立して、

【化 2】



(式中、

R^{1A} は、それぞれの場合、独立して、C₁~4アルキル、C₁~4ハロアルキル、及びC₁~4アルコキシからなる群から選択され、

q は、0、1、又は2であり、

q₁ は、0又は1であり、R^{1B} は、それぞれの場合、独立して、G¹、-OH、-NR^{1c}-C₁~4アルキレン-G¹、-NR^{1c}-C₁~4アルキレン-N(R^{1d})₂、-NR^{1c}-C₁~6アルキレン-N(C₁~4アルキル)₃⁺、-N(R^{1c})CHR^{1e}CO₂H、-N(R^{1c})-C₁~6アルキレン-CO₂H、-N(R^{1f})-C₂~4アルキレン-(N(C₁~4アルキレン-CO₂H)-C₂~4アルキレン)_n-N(C₁~4アルキレン-CO₂H)₂、-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC₁~6アルキル、-N(R^{1c})-C₁~6アルキレン-C(O)OC₁~6アルキル、-N(R^{1f})-C₂~4アルキレン-(N(C₁~4アルキレン-C(O)OC₁~6アルキル)-C₂~4アルキレン)_n-N(C₁~4アルキレン-C(O)OC₁~6アルキル)₂、-N(R^{1c})-C₁~6アルキレン-SO₃H、-N(R^{1c})-(CH₂CH₂O)₁~3-CH₂CH₂N((CH₂CH₂O)₁~3-C₁~6アルキレン-CO₂H)₂、及び-N(R^{1c})-CH(CH₂O-(CH₂CH₂O)₀~2-C₁~6アルキレン-CO₂H)₂からなる群から選択され、R^{1c} 及び R^{1d} は、それぞれの場合、独立して、水素又はC₁~4アルキルであり、R^{1e} は、それぞれの場合、独立して、-C₁~4アルキレン-CO₂H、-C₁~4アルキレン-CONH₂、又は-C₁~4アルキレン-OHであり、R^{1f} は、それぞれの場合、独立して、水素、C₁~6アルキル、又はC₁~4アルキレン

—C O₂ Hであり、
nは、それぞれの場合、独立して、0、1、2、又は3であり、
L²は、それぞれの場合、独立して、—C(O)—及びC₁～₃アルキレンからなる群から選択され、かつ、
G¹は、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたヘテロシクリルである)である、
請求項1に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

前記ペイロードは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤、又はその誘導体若しくは類縁体である、請求項1若しくは2に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項4】

前記ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤は、ニラパリブ、タラゾパリブ、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、イニパリブ、3-アミノベンズアミド、CEP-9722、E7016、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である、請求項3に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

D¹は、

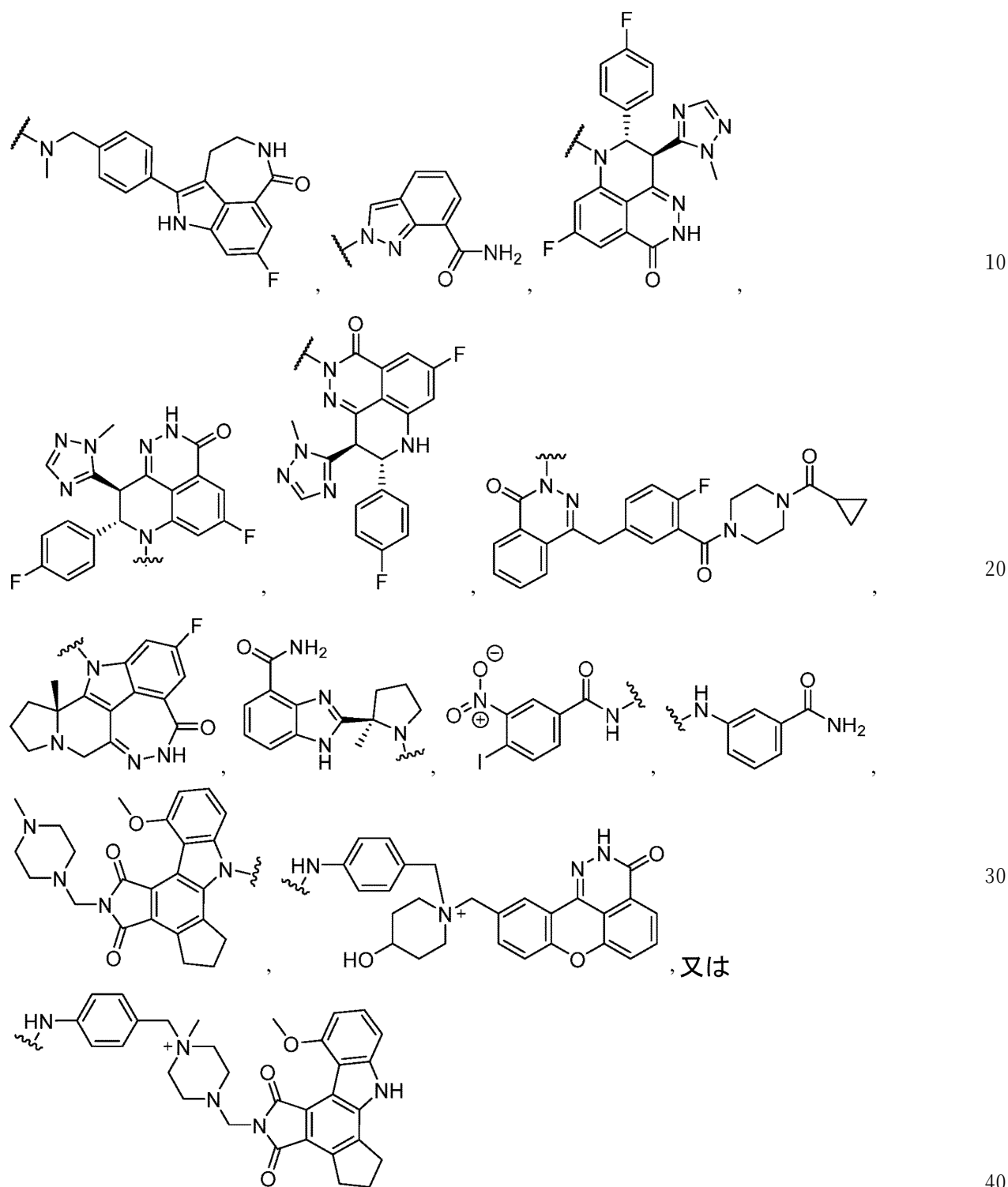
20

30

40

50

【化 3】



である、請求項 3 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

前記パイロードは、デュオカルマイシン、又はその誘導体若しくは類縁体である、請求項 1 若しくは 2 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

前記デュオカルマイシンは、デュオカルマイシン A、デュオカルマイシン B 1、デュオカルマイシン B 2、デュオカルマイシン C 1、デュオカルマイシン C 2、デュオカルマイシン D、デュオカルマイシン S A、C C-1065、アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である、請求項 6 に記載のコンジュゲート、

10

20

30

40

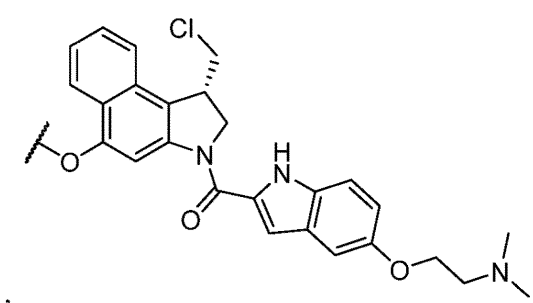
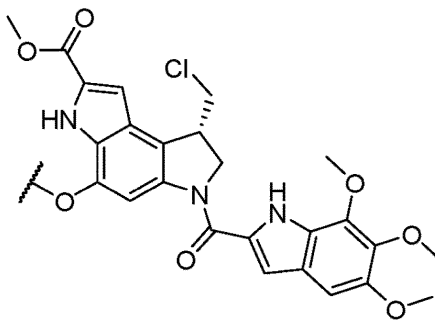
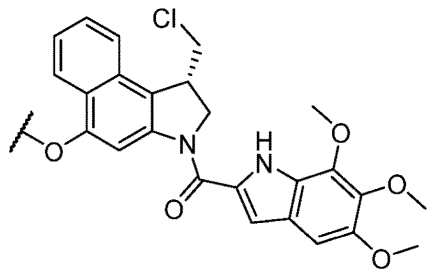
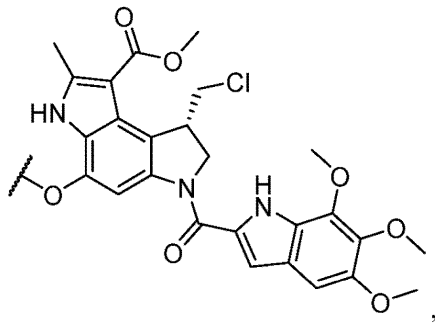
50

又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

D¹ は、

【化 4】



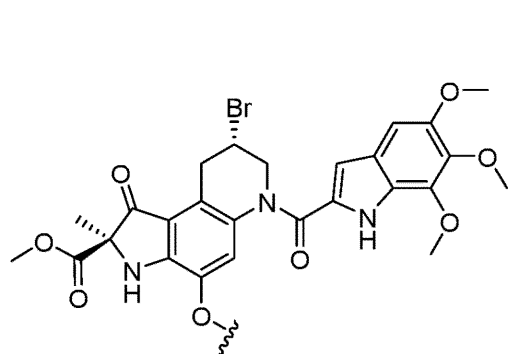
10

20

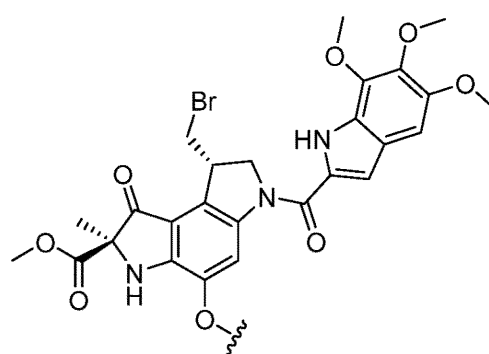
30

40

50

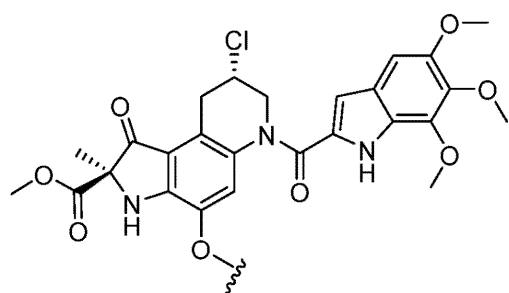


,

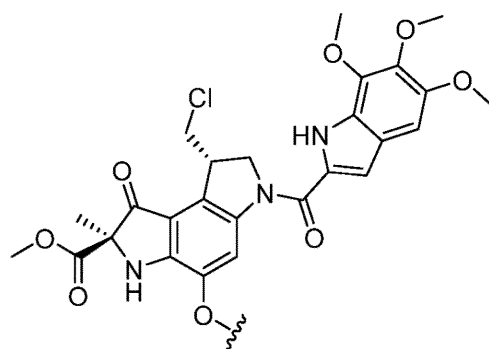


,

10

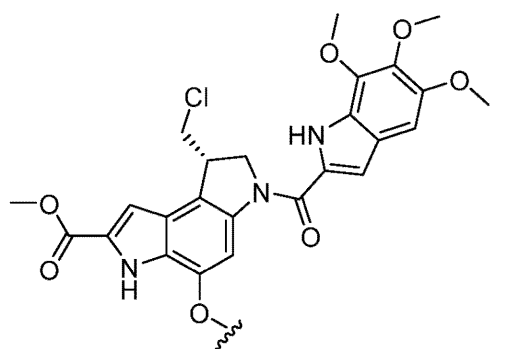


,

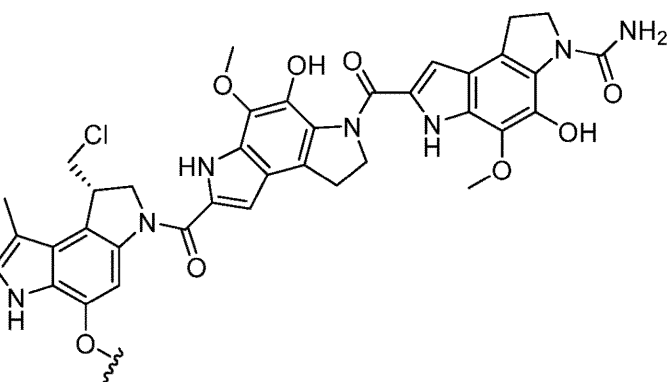


,

20

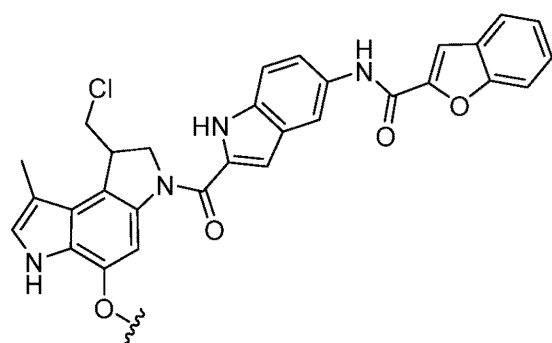


,

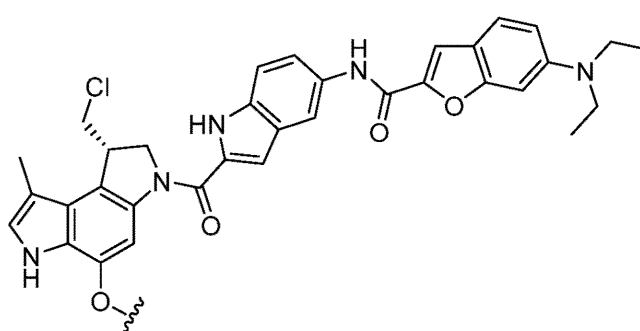


,

30



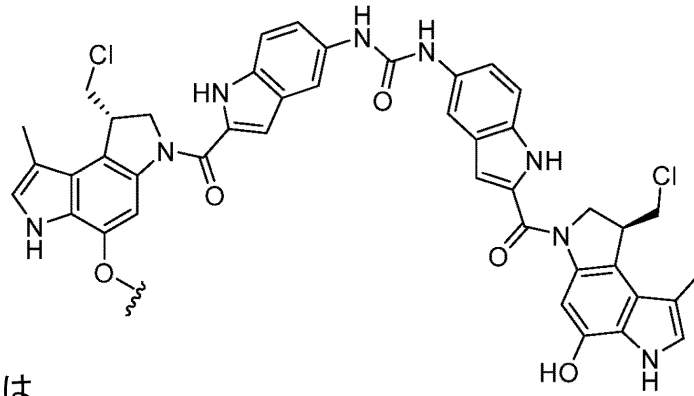
,



,

40

50



10

又は

である、請求項 6 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

前記ペイロードは、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、又はその誘導体若しくは類縁体である、請求項 1 若しくは 2 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

前記ピロロベンゾジアゼピン（PBD）は、[1, 2] ジアゼピノ [3, 4-e] インドル、又はその誘導体若しくは類縁体である、請求項 9 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 11】

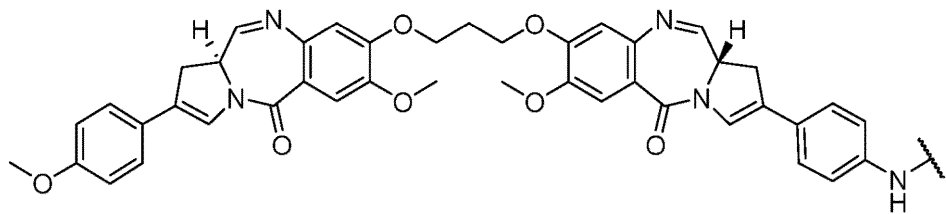
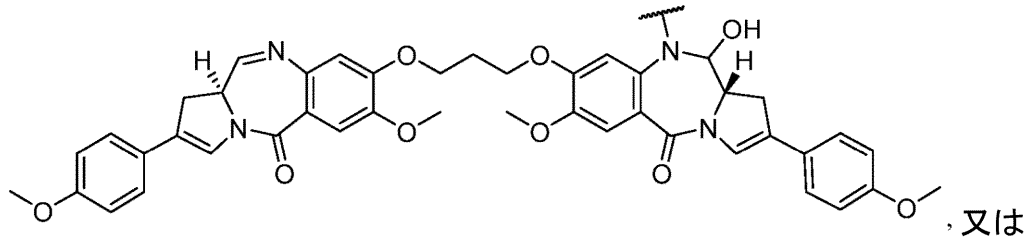
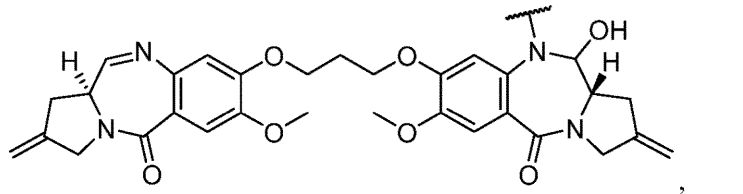
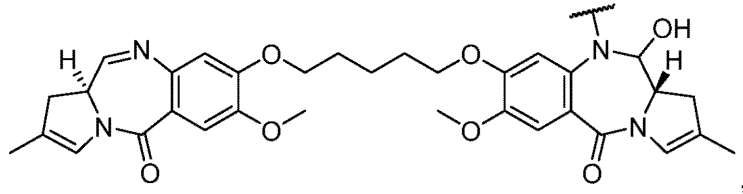
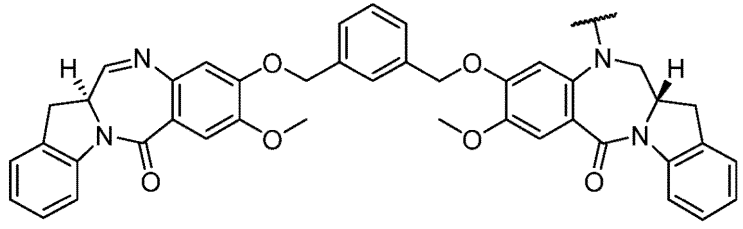
D¹ は、

30

40

50

【化 5】



である、請求項 9 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

前記ペイロードは、ヘミアステリン、HTI-286、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である、請求項 1 若しくは 2 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

D¹ は、

10

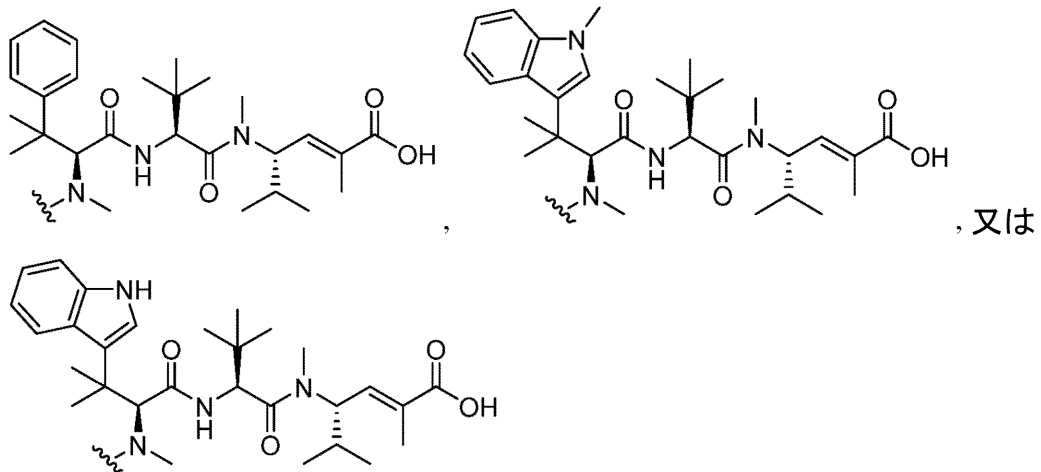
20

30

40

50

【化 6】



10

である、請求項 1 2 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 4】

前記ペイロードは、抗 CD 3 (α CD 3) モノクローナル抗体、又はその誘導体若しくは類縁体である、請求項 1 若しくは 2 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 1 5】

前記抗 CD 3 (α CD 3) モノクローナル抗体は、OKT 3、SP 3 4、UCHT 1、テプリズマブ、オテリキシズマブ、ビシリズマブ、若しくはフォラルマブ、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である、請求項 1 4 に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 6】

L^1 は、1 個～100 個の連結原子、1 個～50 個の連結原子、又は 5 個～50 個の連結原子、又は 10 個～50 個の連結原子、又は 1 個～40 個の連結原子、又は 1 個～30 個の連結原子、又は 1 個～20 個の連結原子、又は 1 個～10 個の連結原子、又は 1 個～5 個の連結原子、又は 5 個～30 個の連結原子、又は 10 個～30 個の連結原子、又は 5 個～40 個の連結原子、又は 5 個～50 個の連結原子、又は 10 個～50 個の連結原子を含む、請求項 1～15 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 1 7】

L^1 は、1 個以上の鎖ヘテロ原子と、1 つ以上のアルキレン部分、アルケニレン部分、アルキニレン部分、アリーレン部分、ヘテロアリーレン部分、シクロアルキレン部分、又はヘテロシクロアルキレン部分とを含み、ここで、それぞれのアルキレン部分、アルケニレン部分、アルキニレン部分、アリーレン部分、ヘテロアリーレン部分、シクロアルキレン部分、又はヘテロシクロアルキレン部分は、独立して、オキソ、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim4}$ ハロアルキルから独立して選択される 1 個～5 個の置換基で任意に置換されていてよい、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

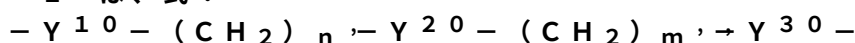
40

【請求項 1 8】

L^1 は、1 つ以上の $-O-$ 官能基、 $-S-$ 官能基、アミン官能基、エステル官能基、アミド官能基、カルバメート官能基、カーボネート官能基、又はケトン官能基を任意に含むアルキレンリンカーである、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 9】

L^1 は、式：



(式中、

Y^{10} 、 Y^{20} 、及び Y^{30} のそれぞれは、独立して、結合、 $-NR^{110}-$ 、 $-O-$ 、-

50

S(O)_{0~2}-, -NR¹¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰S(O)₂-, -S(O)₂NR¹¹⁰-, -CR¹²⁰=N-NR¹¹⁰-, -NR¹¹⁰-N=CR¹²⁰-, -C(O)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクロアルキレンであり、ここで、それぞれのアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクロアルキレンは、独立して、オキソ、ハロ、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}アルコキシ、及びC_{1~4}ハロアルキルから独立して選択される1個~5個の置換基で任意に置換されており、それぞれのR¹¹⁰は、独立して、水素、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、それぞれのR¹²⁰は、独立して、水素、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、かつ、n' 及びm' は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8である)である、請求項1~16のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項20】

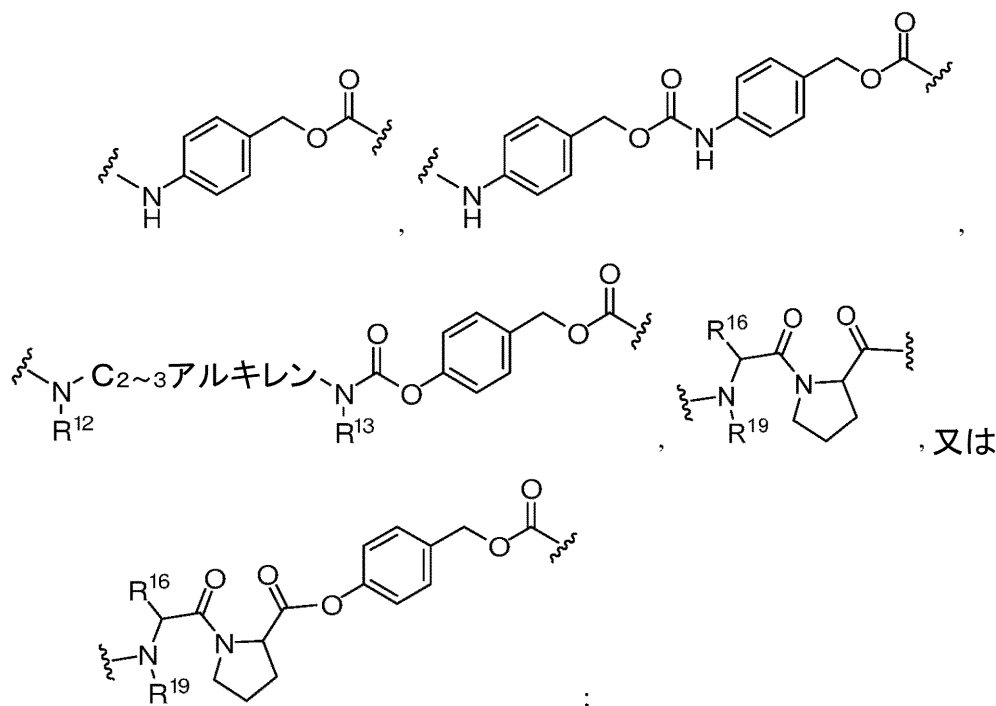
前記リンカーは、1つ以上のアミノ酸を含む、請求項1~19のいずれか一項に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項21】

L¹は、-OC(O)L⁴-又は-OC_{1~6}アルキレンC(O)L⁴-であり、
L⁴は、結合、-N(R¹²)-C_{2~3}アルキレン-N(R¹³)C(O)-、-CH(NHC(O)R¹⁴)C_{1~4}アルキレン-S-S-C_{1~4}アルキレン-OC(O)-、-NHNHC(O)CH(NHC(O)R¹⁵)CH₂C(O)-、-C_{1~6}アルキレン-CH(G^x)OC(O)-、

20

【化7】



30

40

であり、

R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、及びR¹⁹は、それぞれ独立して、水素又はC_{1~4}アルキルであり、

R¹⁶は、水素、C_{1~4}アルキル、-C_{1~4}アルキレン-OH、-C_{1~4}アルキレン-OC_{1~4}アルキル、-C_{1~4}アルキレン-CO₂H、又は-C_{1~4}アルキレン-CONH₂であり、かつ、

G^xは、ハロゲン、C_{1~4}アルキル、C_{1~4}ハロアルキル、C_{1~4}アルコキシ、シ

50

【請求項 22】

【化 8】



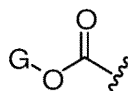
20

，又は

30

【請求項 23】

【化 9】



40

【請求項 24】

50

—N(CH₂CO₂H)₂であり、

R^{1e}は、—CH₂CO₂H、—CH₂CH₂CO₂H、—CH₂CONH₂、—CH₂CH₂CONH₂、—CH₂OH、又は—CH(CH₃)OHであり、かつ、

R^{1f}は、水素又は—CH₂CO₂Hである、請求項4～23のいずれか一項に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項25】

R^{1A}は、C₁～4アルキルであり、

R^{1B}は、G¹、—OH、—NR^{1c}—C₁～4アルキレン—G¹、—NR^{1c}—C₁～4アルキレン—N(R^{1d})₂、—N(R^{1c})CHR^{1e}CO₂H、—N(R^{1c})CH₂CO₂H、又は—N(R^{1f})—CH₂CH₂—(N(CH₂CO₂H)CH₂CH₂)_n—N(CH₂CO₂H)₂であり、

R^{1e}は、—C₁～4アルキレン—CO₂Hであり、

R^{1f}は、水素又は—C₁～4アルキレン—CO₂Hであり、

G¹は、第1の窒素と、任意に窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の追加のヘテロ原子とを含む4員～8員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで、G¹は第1の窒素で取り付けられており、任意にC₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、ハロ、シアノ、—OH、—OC₁～4アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で置換されており、かつ、

nは、0、1、又は2である、請求項4～24のいずれか一項に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項26】

R^{1A}は、CH₃であり、

R^{1e}は、—CH₂CO₂Hであり、

R^{1f}は、水素又は—CH₂CO₂Hであり、かつ、

G¹は、環窒素原子を介して取り付けられており、任意にC₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、ハロ、シアノ、—OH、—OC₁～4アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で置換されているピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、又はピロリジニルである、請求項4～25のいずれか一項に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項27】

L²は、—C(O)—である、請求項4～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項28】

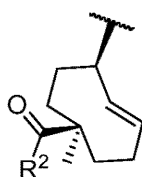
R^{1B}は、—OH、N(H)CH₂CO₂H、—N(H)CHR^{1e}CO₂H、—N(H)—CH₂CH₂—(N(CH₂CO₂H)CH₂CH₂)_n—N(CH₂CO₂H)₂、又は—N(CH₂CO₂H)—CH₂CH₂—N(CH₂CO₂H)₂であり、かつ、

R^{1e}は、—CH₂CO₂Hである、請求項27に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項29】

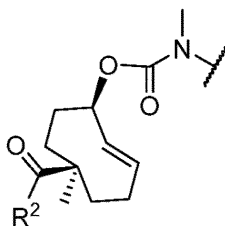
Gは、それぞれの場合、独立して、

【化10】



であり、かつR²は、—OH、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、R²は任意にポリエーテルで更に置換されていてよい、請求項1～22のいずれか一項に記

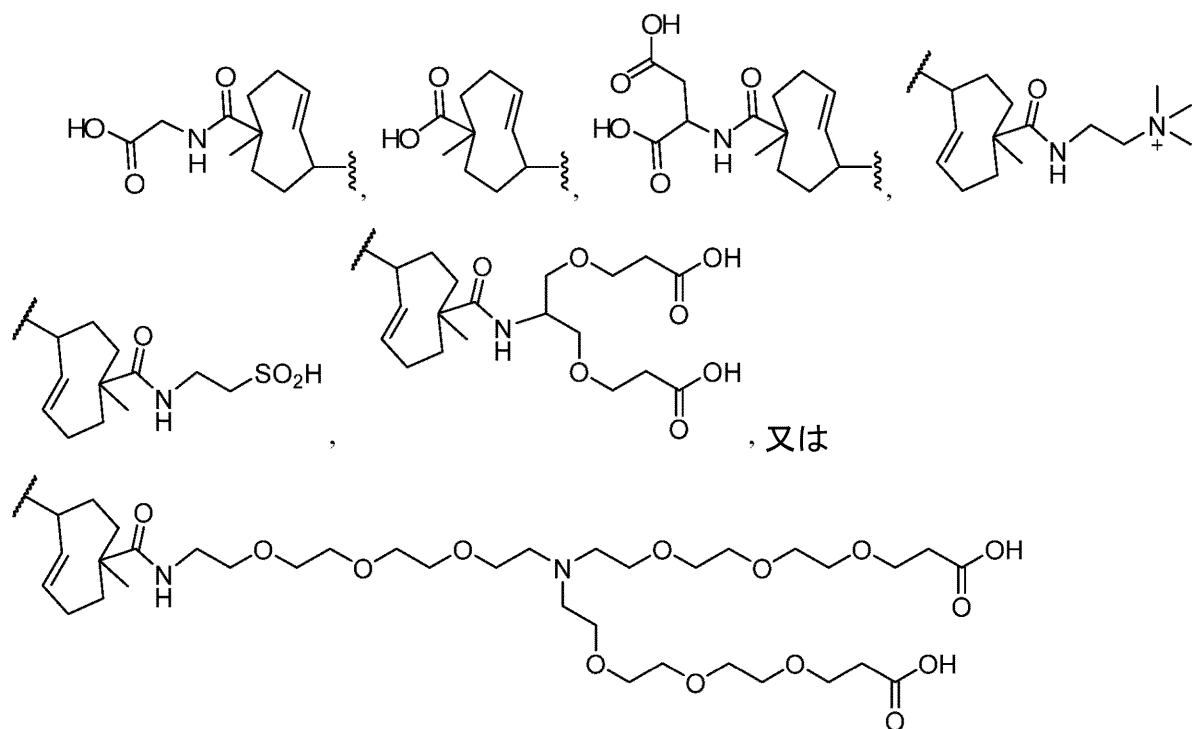
【化 1 1】



10

20

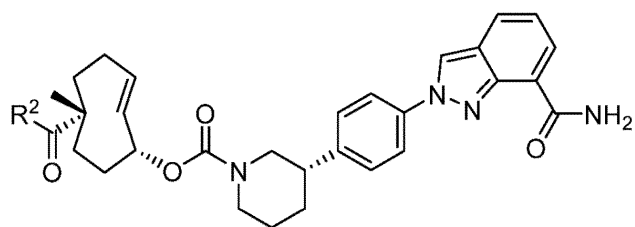
【化 1 2】



30

式 I I A :

【化 1 3】



IIA

（式中、 R^2 は、 $-OH$ 、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、 R^2 は任意にポリエーテルで更に置換されていてよい）のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 3 5】

構造：

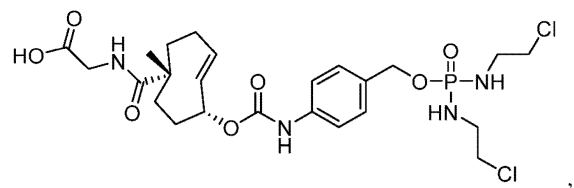
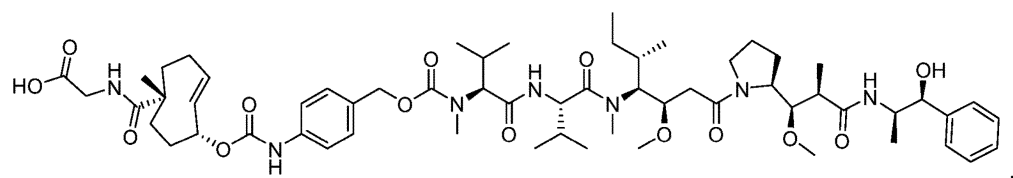
20

30

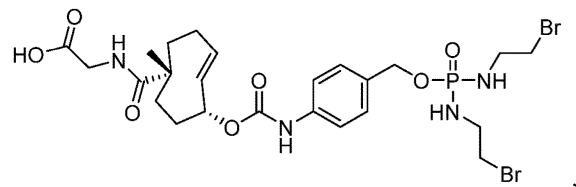
40

50

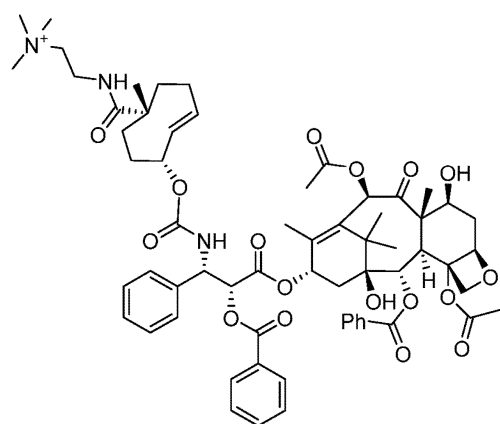
【化 1 4】



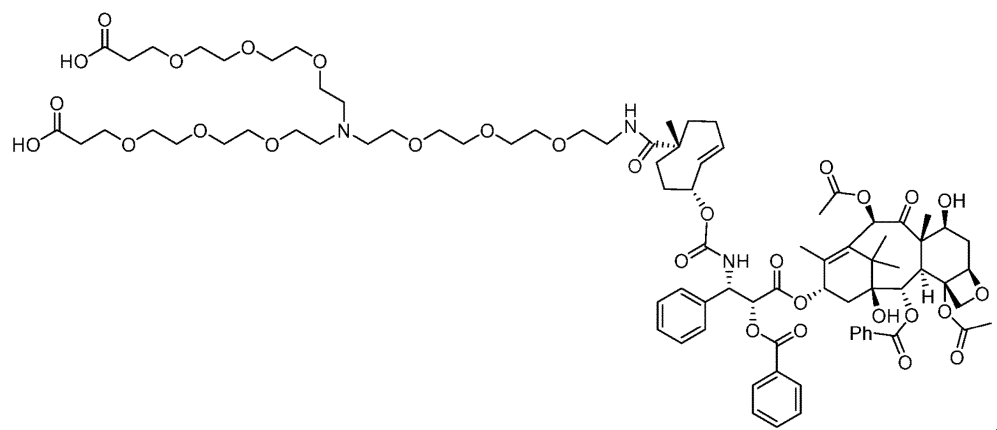
10



20

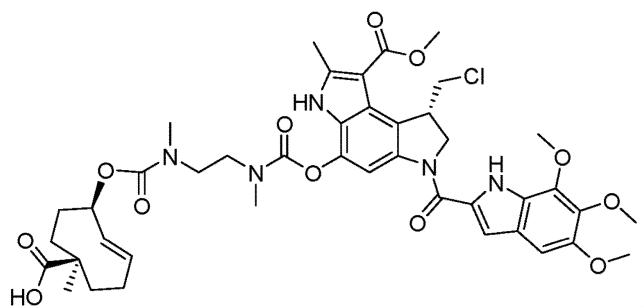
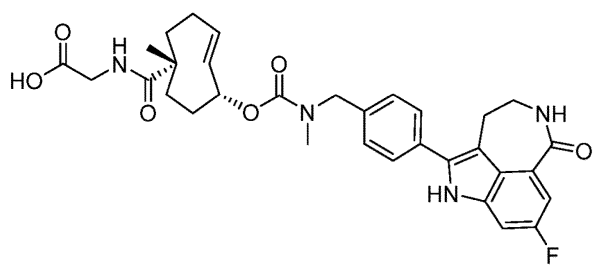
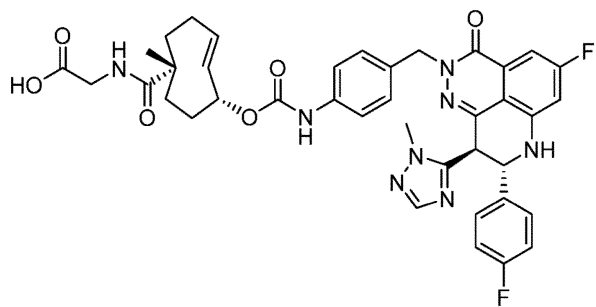
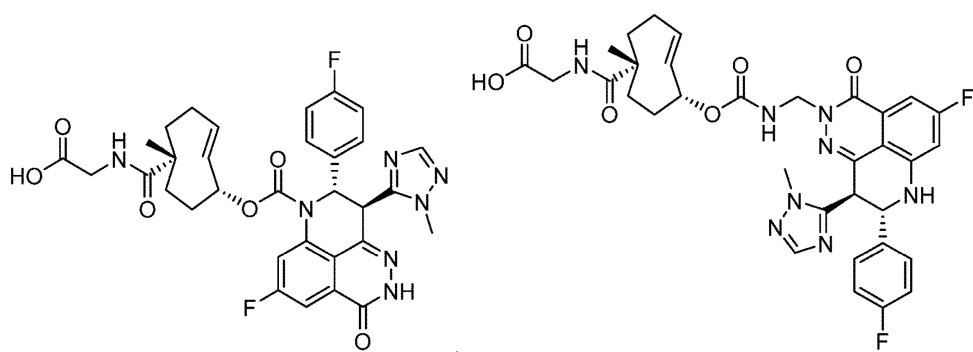
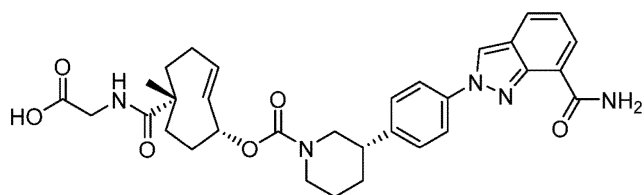


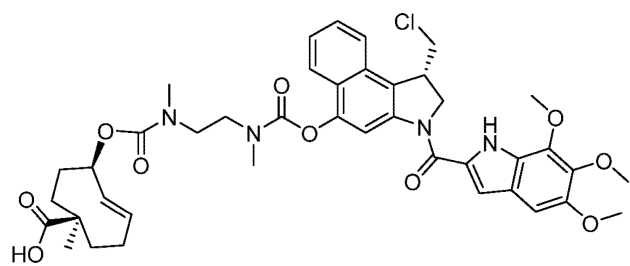
30



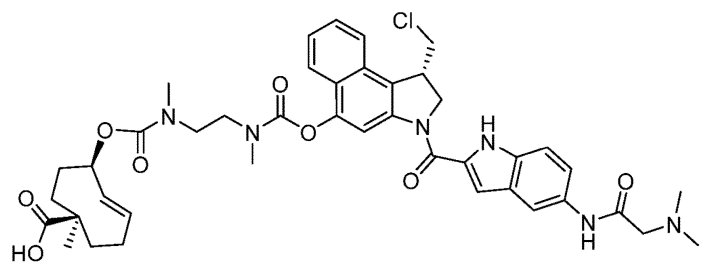
40

50

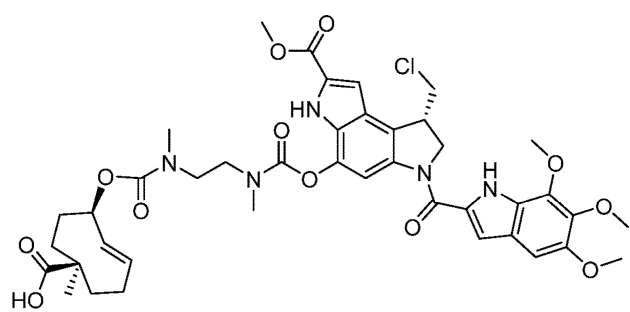




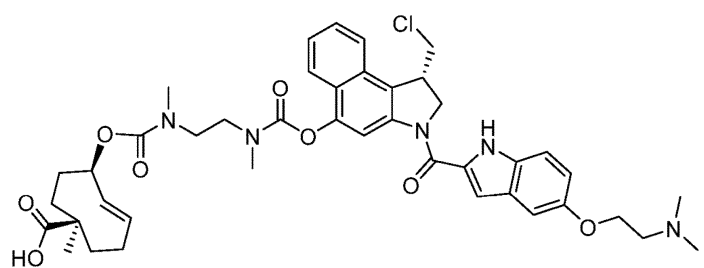
10



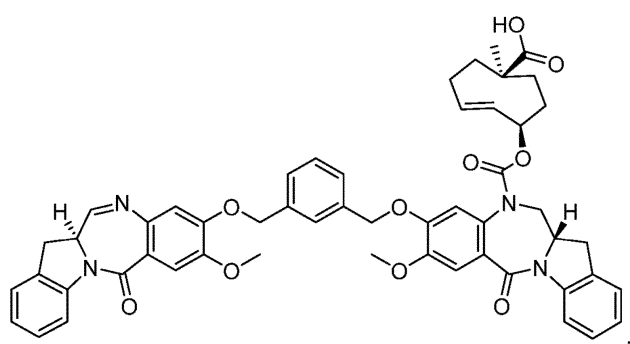
20



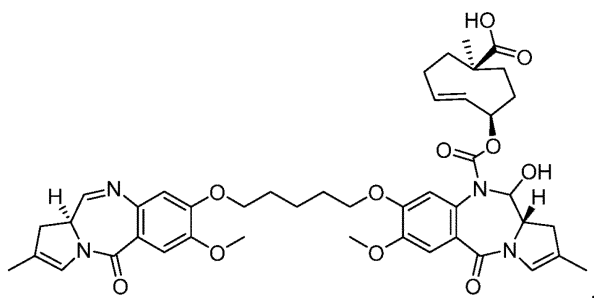
30



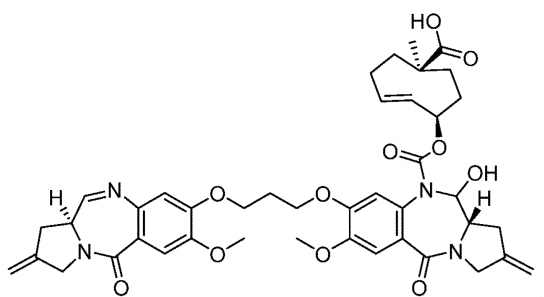
40



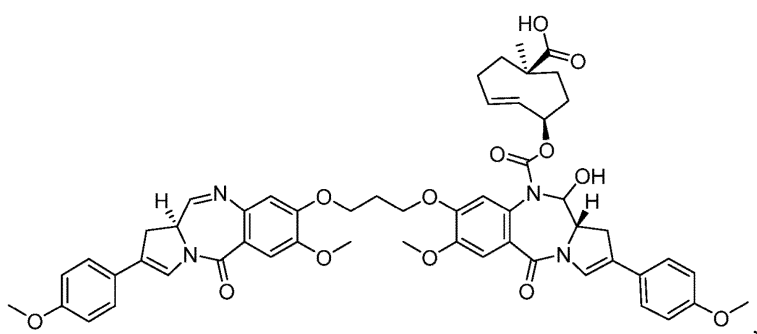
50



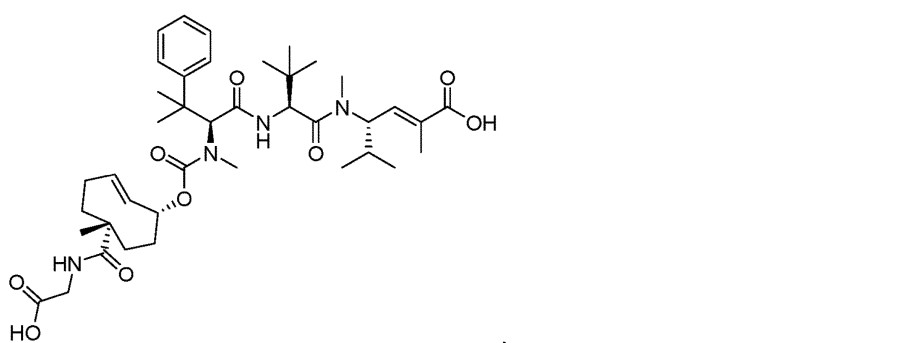
10



20

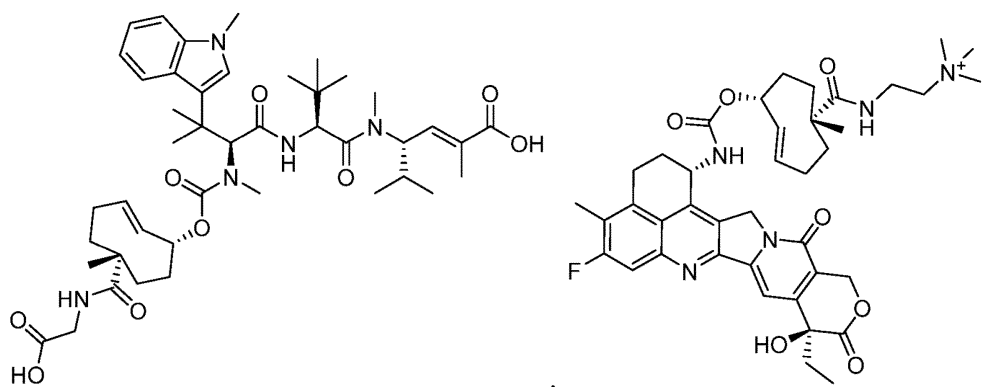


30

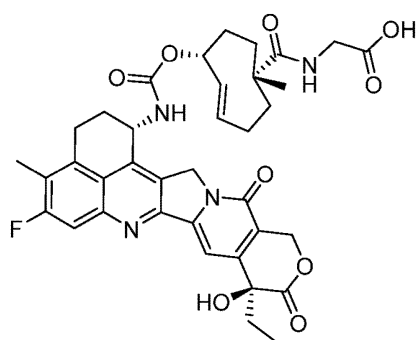


40

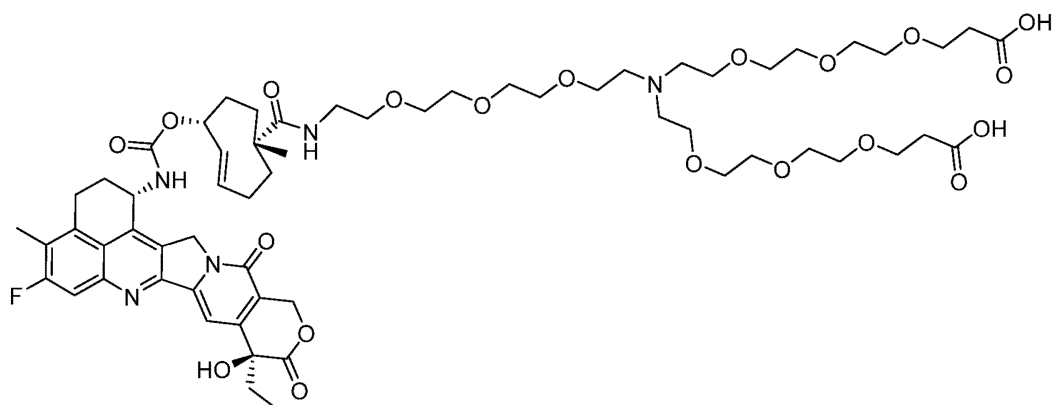
50



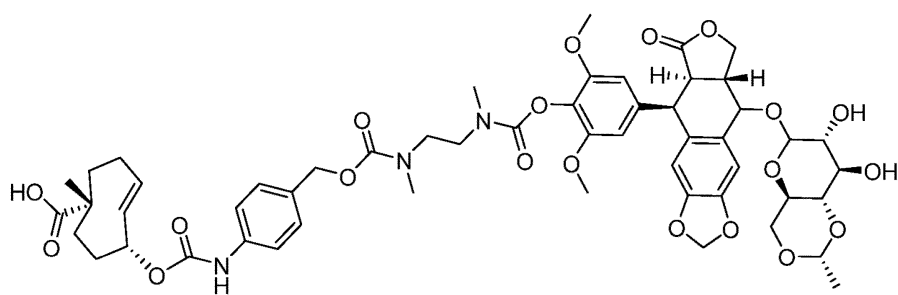
10



20

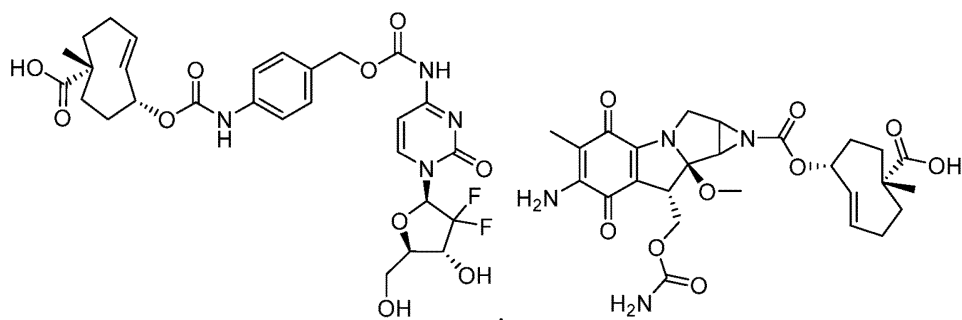


30

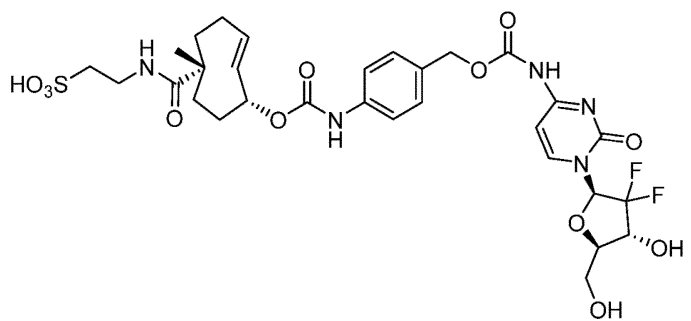


40

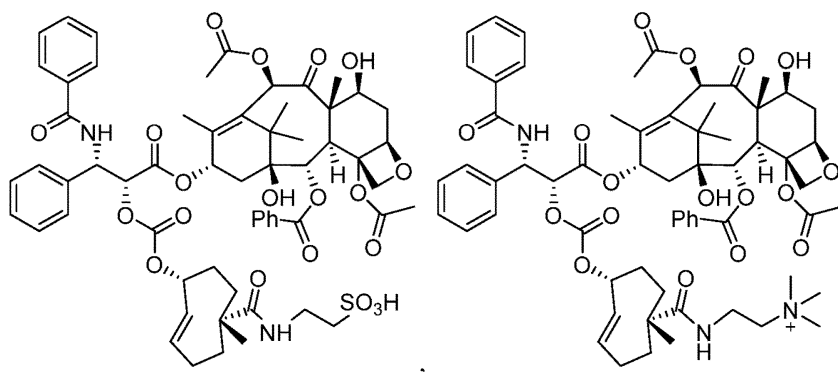
50



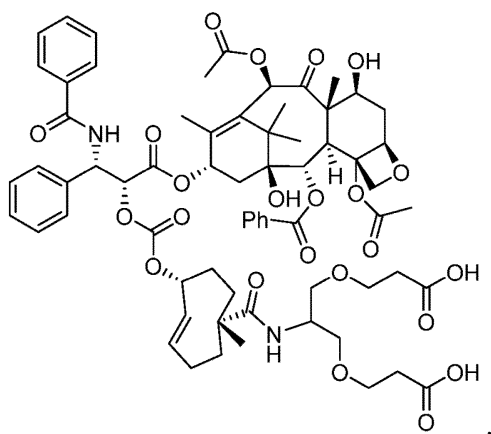
10



20

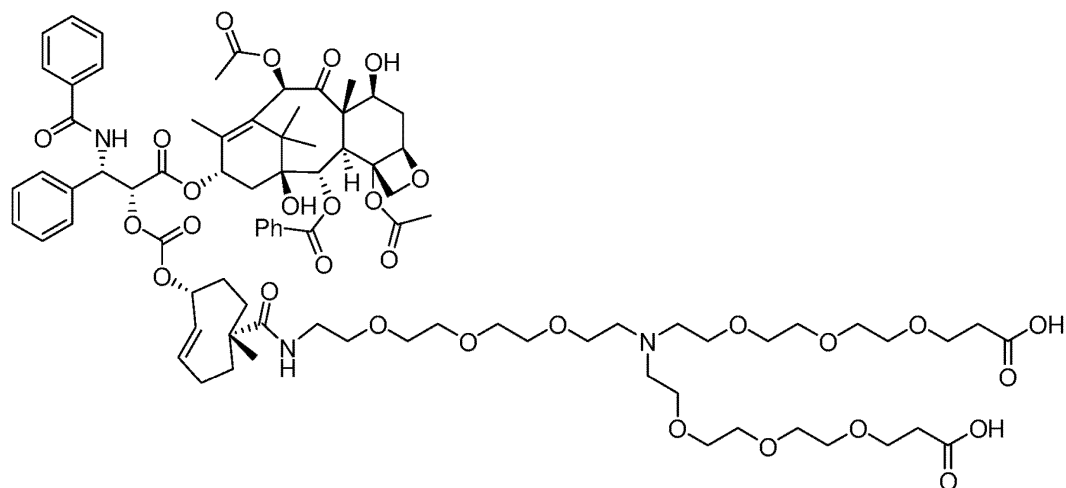


30

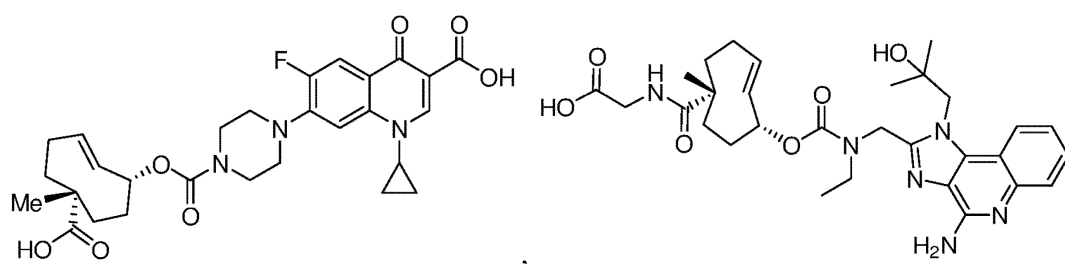


40

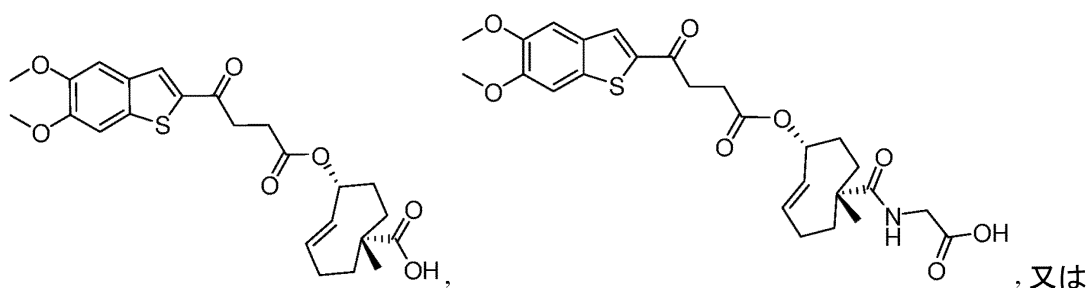
50



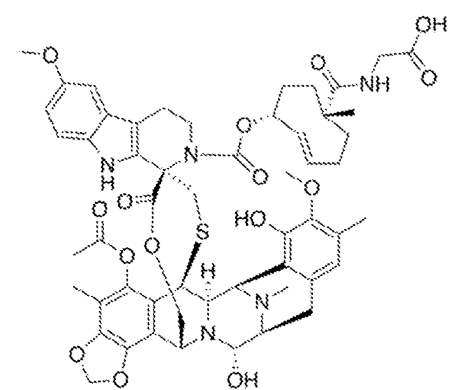
10



20



30



40

を有する、コンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 6】

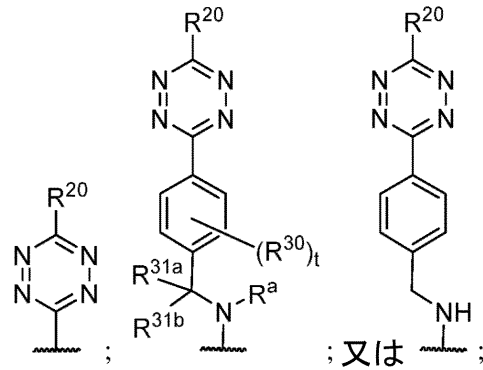
請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容可能な塩と薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

癌を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に、治療的有效量の請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は請求項 3 6 に記載の医薬組成物と、生体適合性支持体及び式：

50

【化 1 5】



10

(式中、

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

R' 及び R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、

R''' は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択され、

R^{30} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、又はシクロアルケニルであり、

R^a 、 R^{31a} 、及び R^{31b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルであり、かつ、

30

t は、0、1、2、3、又は4である) のテトラジン含有基を含む治療用支持体組成物とを投与することを含む、方法。

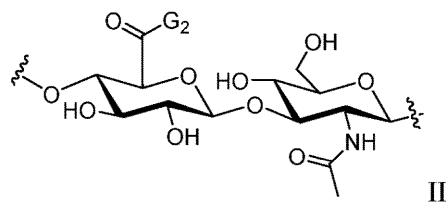
【請求項 38】

前記テトラジン含有基は、ヒアルロン酸生体適合性支持体に連結されている又は直接的に結合されている、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

前記治療用支持体組成物は、式 (II)：

【化 1 6】



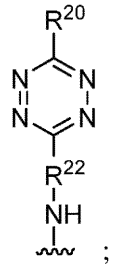
II

40

(式中、 G^2 は、

50

【化 1 7】



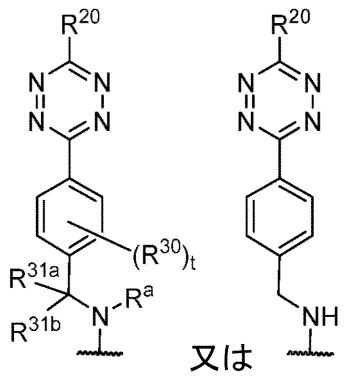
であり、かつ、

R^{22} は、1 個～100 個の連結原子のリンカーである）の置換ヒアルロン酸単位を含む、請求項 37 又は 38 に記載の方法。

【請求項 40】

 G^2 は、

【化 1 8】

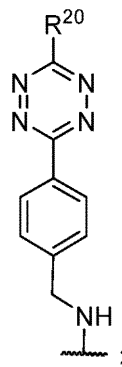


である、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

 G^2 は、

【化 1 9】



であり、かつ R^{20} は、水素又は $C_{1\sim4}$ アルキルである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

前記方法は、癌を治療する方法である、請求項 37～41 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 43】

前記癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、神経膠芽腫、肺癌、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、膵臓癌、胃部癌、頭頸部の扁平上皮癌、肛門／外陰癌、食道癌、膵臓腺癌、子宮頸癌、肝細胞癌、カポジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ウィルムス腫瘍／神経芽腫、膀胱癌、甲状腺腺癌、膵神経内分泌腫瘍、前立腺

腺癌、鼻咽頭癌、又は皮膚Ｔ細胞リンパ腫である、請求項４２に記載の方法。

【請求項４４】

前記癌は、固形腫瘍である、請求項４２又は４３に記載の方法。

【請求項４５】

前記癌は、軟部組織肉腫である、請求項４２又は４３に記載の方法。

【請求項４６】

前記癌は、骨髓異形成症候群、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、慢性骨髓原性白血病、慢性骨髓単球性白血病、原発性骨髓線維症、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、モノクローナルガンマグロブリン血症、形質細胞骨髓腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、古典的ホジキンリンパ腫、モノクローナルＢ細胞リンパ球増加症、リンパ増殖性障害ＮＯＳ、Ｔ細胞リンパ腫、前駆Ｂリンパ芽球性白血病、マントル細胞リンパ腫、形質細胞腫、パーキットリンパ腫、Ｔ細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、前駆Ｔリンパ芽球性白血病、又は結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫等の造血器悪性腫瘍である、請求項４２に記載の方法。

10

【請求項４７】

前記方法は、免疫応答を増強又は誘発する方法である、請求項３７～４１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４８】

前記免疫応答は、白血球、リンパ球、単球、及び好酸球のうちの１種以上の増加である、請求項４７に記載の方法。

20

【請求項４９】

治療的有効量の抗癌剤又はそのトランス－シクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤を投与することを更に含む、請求項３７～４８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５０】

請求項１～３５のいずれか一項に記載のコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項３６に記載の医薬組成物と、その使用についての使用説明書とを含むキット。

【請求項５１】

請求項３７～４１のいずれか一項に規定される治療用支持体組成物を更に含む、請求項５０に記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

〔関連出願の相互参照〕

本願は、２０２１年１０月２９日付で出願された米国仮出願第６３／２７３，７７７号に対する、米国特許法第１１９条（ｅ）項に基づく利益を主張するものであり、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

【０００２】

〔電子形式の配列表についての言及〕

40

電子形式の配列表（２０２２-１０-３１_Sequence_Listing_63XT-342804-WO.xml、サイズ：４８８１バイト、及び作成日：２０２２年１０月３１日）の内容は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。

【０００３】

本開示は一般に、例えば、癌の治療、腫瘍成長、及び免疫療法における用途を有する、被験体における標的化位置へのペイロードの生体直交型送達用のトランス－シクロオクテンコンジュゲートに関する。

【背景技術】

【０００４】

生体直交型コンジュゲーション又はクリック反応は、生物学的系に見られる選択的かつ

50

直交的な（生物学的系と相互作用しない）機能性であり、化学、化学生物学、分子診断、及び医療の分野における様々な用途に使用されており、その際、これらを使用して、分子、細胞、粒子、及び表面の選択的操作、並びに *in vitro* 及び *in vivo* での生体分子のタグ付加及び追跡を促進することができる。これらの反応としては、シュタウディンガーライゲーション反応、アジドーシクロオクチン環化付加反応、及び逆電子要請型ディールススーアルダー反応が挙げられる。

【発明の概要】

【0005】

本明細書において、生体直交型反応において使用される、リンカーを介して1つ以上の任意に置換されたトランスーシクロオクテン部分に共有結合したペイロードを含むコンジュゲートが提供される。幾つかの実施の形態において、ペイロードは、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、及びモノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択される。

10

【0006】

幾つかの実施の形態において、有効量のペイロード（すなわち、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害剤（PARP阻害剤）、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、及びモノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体）を被験体における標的位置に送達する方法であって、被験体へと、本明細書に記載される治療用支持体組成物を標的位置に投与することと、その被験体へ、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物を投与することを含む、方法が提供される。

20

【0007】

幾つかの実施の形態において、癌を治療する方法であって、治療を必要とする被験体へと、本明細書に記載される治療用支持体組成物を標的位置に投与することと、その被験体へ、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物を投与することを含む、方法が提供される。

【0008】

幾つかの実施の形態において、癌は転移性である。幾つかの実施の形態において、癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、神経膠芽腫、肺癌、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、膵臓癌、胃部癌、頭頸部の扁平上皮癌、肛門／外陰癌、食道癌、膵臓腺癌、子宮頸癌、肝細胞癌、カボジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ウィルムス腫瘍／神経芽腫、膀胱癌、甲状腺腺癌、膵神経内分泌腫瘍、前立腺腺癌、鼻咽頭癌、又は皮膚T細胞リンパ腫である。

30

【0009】

幾つかの実施の形態において、癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、神経膠腫、肺癌、軟部組織癌、軟部組織肉腫、骨肉腫、又は膵臓癌である。幾つかの実施の形態において、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施の形態において、癌はリンパ腫又は白血病である。幾つかの実施の形態において、癌は造血器悪性腫瘍である。

【図面の簡単な説明】

40

【0010】

【図1】テトラジン活性化剤の不存在的下又は存在下における実施例20のトランスーシクロオクテンコンジュゲートの非改変のガルジキモドと対比した新鮮なマウス脾細胞の増殖に対する効果を示す図である。図1において、最大10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度が試験されている。

【図2】テトラジン活性化剤の不存在的下又は存在下における実施例20のトランスーシクロオクテンコンジュゲートの非改変のガルジキモドと対比した新鮮なマウス脾細胞の増殖に対する効果を示す図である。図2において、テトラジンを含む又は含まない最大50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のコンジュゲートが試験されている。

【発明を実施するための形態】

50

【0011】

以下の説明は、本技術の例示的な実施形態を示している。しかしながら、そのような説明は本開示の範囲に対する限定を目的としたものではなく、それよりも例示的な実施形態の説明として提供されるものであることを認識されたい。

【0012】

1. 定義

明瞭にするために別個の実施形態の文脈において説明される或る特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて提供される場合もあることが理解される。対照的に、簡潔にするために単一の実施形態の文脈において説明される様々な特徴は、個別に又はあらゆる適切なサブコンビネーションにおいて提供される場合もある。本発明に関連する実施形態の全ての組合せは、具体的に包含され、あたかもあらゆる組合せが個別に明示的に開示されているかのように、そのような組合せが、例えば、安定な化合物（すなわち、作製し、単離し、特性評価し、生物学的活性について試験することができる化合物）である化合物である主題を包含する範囲で本明細書に開示される。さらに、様々な実施形態及びその要素の全てのサブコンビネーション（例えば、そのような可変部分を説明する実施形態において列挙される化学基の要素）もまた、具体的に包含され、あたかもあらゆるサブコンビネーションが個別に明示的に本明細書に開示されているかのように、本明細書に開示される。

10

【0013】

A. 定義

特段の規定がない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者によって通常理解されるのと同じ意味を有する。対立する場合は、定義を含めて本書が優先される。好ましい方法及び材料を以下に説明するが、本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料を、本開示の実践又は試験において使用することができる。本明細書において挙げられる全ての出版物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす。本明細書に開示される材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、限定を目的とするものではない。

20

【0014】

本明細書において使用される「含む (comprise(s))」、「含む (include(s))」、「有する (having)」、「有する (has)」、「できる (can)」、「含む (contain(s))」という用語、及びそれらの別形は、追加の行為又は構造の可能性を除外しないオープンエンド型の移行句、用語、又は単語であることが意図される。単数形 ("a", "an" and "the") は、文脈上特段の明記がない限り、複数の指示対象を含む。本開示はまた、明示的に記載されているか否かにかかわらず、本明細書に提示される実施形態又は要素を「含む (comprising)」、これら「からなる (consisting of)」、及びこれら「から本質的になる (consisting essentially of)」他の実施形態を企図している。

30

【0015】

量に関連して使用される「約」という修飾語には、指定された値が含まれ、文脈によって規定される意味を有する（例えば、これは、特定の量の測定に関連する誤差の程度を少なくとも含む）。「約」という修飾語はまた、2つの端点の絶対値によって定められる範囲を開示するとみなされるべきである。例えば、「約2～約4」という表現は、「2～4」の範囲も開示している。「約」という用語は、示された数のプラス10%又はマイナス10%を指す場合がある。例えば、「約10%」は9%～11%の範囲を示す場合があり、「約1」は0.9～1.1を意味する場合がある。「約」の他の意味（丸め等）は文脈から明らかである場合があるため、例えば、「約1」は0.5～1.4を意味する場合もある。

40

【0016】

「又は」という接続的用語には、この接続的用語によって関連付けられた1つ以上の列挙された要素のあらゆる全ての組合せが含まれる。例えば、「A又はBを備える装置」という表現は、Aを備えるがBが存在しない装置、Bを備えるがAが存在しない装置、又は

50

A 及び B の両方が存在する装置を指す場合がある。「A、B、…及びNの少なくとも1つ」又は「A、B、…Nの少なくとも1つ、又はそれらの組合せ」という表現は、最も広い意味において、A、B、…及びNを含む群から選択される1つ以上の要素、すなわち、要素A、B、…又はNの1つ以上の、いずれか1つの要素単独を含むか、又は列挙されていない追加の要素を組み合わせる含み得る他の要素の1つ以上と組み合わせる含み得る組合せを意味すると定義される。

【0017】

特定の官能基及び化学用語の定義を以下で更に詳細に説明する。本開示の目的上、化学元素は、Handbook of Chemistry and Physics (第75版) の表紙裏の元素周期律表(CAS版)に従って特定され、特定の官能基は一般にそこに記載されるように定義される。さらに、有機化学の一般原理、並びに特定の官能性部分及び反応性は、Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, サウサリート, 1999年、Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., ニューヨーク, 2001年、Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., ニューヨーク, 1989年、Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, ケンブリッジ, 1987年(それぞれの全内容は、引用することにより本明細書の一部をなす)に記載されている。

10

【0018】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、本明細書において定義されるアルキル基が、酸素原子を介して親分子部分に付加されたものを指す。アルコキシの代表的な例としては、限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ、及びtert-ブトキシが挙げられる。

20

【0019】

本明細書において使用される「アルキル」という用語は、1個～30個の炭素原子を含む直鎖状又は分岐状の飽和炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」又は「C₁～C₆-アルキル」という用語は、1個～6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。「C₁～C₃-アルキル」という用語は、1個～3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素を意味する。アルキルの代表的な例としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、3-メチルヘキシル、2,2-ジメチルペンチル、2,3-ジメチルペンチル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、及びn-デシルが挙げられる。

30

【0020】

本明細書において使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する2個～30個の炭素原子を含む炭化水素鎖を意味する。アルケニル基は置換されていても、又は非置換であってもよい。例えば、アルケニル基は、フェニル等のアリール基で置換されていてもよい。

【0021】

本明細書において使用される「アルキニル」という用語は、2個～30個の炭素原子、例えば2個～20個又は2個～10個の炭素原子を有し、かつ少なくとも1箇所の三重結合不飽和を有する直鎖状又は分岐状の一価ヒドロカルビル基を指す。「アルキン」という用語には、単環又は多環を有し、かつ少なくとも1つの三重結合を有する5個～20個の炭素原子、例えば5個～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基も含まれる。このようなアルキニル基の例としては、限定されるものではないが、アセチレニル(-C≡CH)、及びプロパルギル(-CH₂C≡CH)、並びにシクロアルキニル部分、例えば、限定されるものではないが、置換又は非置換のシクロオクチン部分が挙げられる。

40

【0022】

本明細書において使用される「アルコキシアルキル」という用語は、本明細書において定義されるアルコキシ基が、本明細書において定義されるアルキル基を介して親分子部分

50

に付加されたものを指す。

【0023】

本明細書において使用される「アルキレン」という用語は、1個～30個の炭素原子、例えば、2個～10個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖の炭化水素から誘導される二価の基を指す。アルキレンの代表的な例としては、限定されるものではないが、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。

【0024】

「アミノ酸」という用語は、天然アミノ酸及び非天然アミノ酸の両方、保護された天然アミノ酸及び非天然アミノ酸、並びに天然に存在するアミノ酸と同様にして機能するアミノ酸類縁体及びアミノ酸ミメティックを指す。天然にコードされるアミノ酸としては、20種類の一般的なアミノ酸（アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、トレオニン、トリプトファン、チロシン、及びバリン）、並びにピロリジン及びセレノシステインが挙げられる。アミノ酸類縁体は、天然に存在するアミノ酸と同じ基本化学構造、すなわち、ほんの一例として、水素、カルボキシル基、アミノ基、及びR基に取り付けられた α 炭素を有する化合物を指す。このような類縁体は、天然アミノ酸と同じ基本化学構造を保持しながら、修飾されたR基を有し得るか（例えば、一例としてノルロイシン）、又は修飾されたペプチド骨格を保持し得る。アミノ酸類縁体の非限定的な例としては、シトルリン、ホモセリン、ノルロイシン、メチオニンスルホキシド、メチオニンメチルスルホニウム、ホモフェニルアラニン、オルニチン、ホルミルグリシン、フェニルグリシン、パラ-アジドフェニルグリシン、パラ-アジドフェニルアラニン、パラ-アセトフェニルアラニン、4-(3-メチル-(1, 2, 4, 5-テトラジン))-フェニルグリイン (phenylglyine)、及び4-(3-メチル-(1, 2, 4, 5-テトラジン))-フェニルアラニンが挙げられる。

【0025】

本明細書において使用される「アリール」という用語は、フェニル基、又は二環式アリール縮合環系若しくは三環式アリール縮合環系を指す。二環式縮合環系は、フェニル基が親分子部分に付加され、かつフェニル基に縮合されたものによって例示される。三環式縮合環系は、フェニル基が親分子部分に付加され、かつ2つの他のフェニル基に縮合されたものによって例示される。二環式アリールの代表的な例としては、限定されるものではないが、ナフチルが挙げられる。三環式アリールの代表的な例としては、限定されるものではないが、アントラセニルが挙げられる。単環式アリール、二環式アリール、及び三環式アリールは、環内に含まれるいずれかの炭素原子を介して親分子部分に接続されており、非置換であるか、又は置換され得る。

【0026】

本明細書において使用される「アジド」という用語は、官能基 $-\text{N}_3$ を指す。

【0027】

本明細書において使用される「シクロアルキル」という用語は、3個～10個の炭素原子を含み、ヘテロ原子を1個も含まず、かつ二重結合を1つも含まない炭素環式環系を指す。シクロアルキルの代表的な例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、及びシクロデシルが挙げられる。「シクロアルキル」としては、シクロアルキル基が親分子部分に付加され、かつ本明細書において定義されるアリール基、本明細書において定義されるヘテロアリール基、又は本明細書において定義される複素環に縮合している炭素環式環系も挙げられる。

【0028】

本明細書において使用される「シクロアルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、かつ好ましくは1つの環当たり5個～10個の炭素原子を有する非芳香族の単環式又は多環式環系を意味する。例示的な単環式シクロアルケニル環としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニルが挙げられる。

【0029】

本明細書において使用される「シクロオクテン」という用語は、二重結合を有する単環を有する、8個の炭素原子の置換又は非置換の非芳香族環状アルキル基を指す。このようなシクロオクテン基の例としては、限定されるものではないが、置換又は非置換のトランス-シクロオクテン（TCO）が挙げられる。

【0030】

本明細書において使用される「フルオロアルキル」という用語は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、又は8個の水素原子がフッ素により置き換えられている、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。フルオロアルキルの代表的な例としては、限定されるものではないが、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、及び3,3,3-トリフルオロプロピル等のトリフルオロプロピルが挙げられる。

【0031】

本明細書において使用される「アルコキシフルオロアルキル」という用語は、本明細書において定義されるアルコキシ基が、本明細書において定義されるフルオロアルキル基を介して親分子部分に付加されたものを指す。

【0032】

本明細書において使用される「フルオロアルコキシ」という用語は、本明細書において定義される少なくとも1つのフルオロアルキル基が酸素原子を介して親分子部分に付加されたものを意味する。フルオロアルキルオキシの代表的な例としては、限定されるものではないが、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、及び2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0033】

本明細書において使用される「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、Cl、Br、I、又はFを意味する。

【0034】

本明細書において使用される「ハロアルキル」という用語は、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、又は8個の水素原子がハロゲンにより置き換えられている、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。

【0035】

本明細書において使用される「ハロアルコキシ」という用語は、本明細書において定義される少なくとも1つのハロアルキル基が酸素原子を介して親分子部分に付加されたものを意味する。

【0036】

本明細書において使用される「ヘテロアルキル」という用語は、1個以上の炭素原子がS、Si、O、P、及びNから選択されるヘテロ原子により置き換えられている、本明細書において定義されるアルキル基を意味する。ヘテロ原子は酸化されてよい。ヘテロアルキルの代表的な例としては、限定されるものではないが、アルキルエーテル、第二級アルキルアミン及び第三級アルキルアミン、並びに硫化アルキルが挙げられる。

【0037】

本明細書において使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族単環式環、又は芳香族二環式環系、又は芳香族三環式環系を指す。芳香族単環式環は、N、O、及びSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、S、及びNから独立して選択される1個、2個、3個、又は4個のヘテロ原子）を含む5員環又は6員環である。5員芳香族単環式環は2つの二重結合を有し、6員芳香族単環式環は3つの二重結合を有する。二環式ヘテロアリール基は、単環式ヘテロアリール環が親分子部

10

20

30

40

50

分に付加され、かつ本明細書において定義される単環式シクロアルキル基、本明細書において定義される単環式アリール基、本明細書において定義される単環式ヘテロアリール基、又は本明細書において定義される単環式複素環に縮合されたものによって例示される。三環式ヘテロアリール基は、単環式ヘテロアリール環が親分子部分に付加され、かつ本明細書において定義される単環式シクロアルキル基、本明細書において定義される単環式アリール基、本明細書において定義される単環式ヘテロアリール基、又は本明細書において定義される単環式複素環のうちの2つに縮合されたものによって例示される。単環式ヘテロアリールの代表的な例としては、限定されるものではないが、ピリジニル（ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イルを含む）、ピリミジニル、ピラジニル、チエニル、フリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、及び2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニルが挙げられる。二環式ヘテロアリールの代表的な例としては、限定されるものではないが、クロメニル、ベンゾチエニル、ベンゾジオキサリル、ベンゾトリアゾリル、キノリニル、チエノピロリル、チエノチエニル、イミダゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、イミダゾピリジン、ベンゾオキサジアゾリル、及びベンゾピラゾリルが挙げられる。三環式ヘテロアリールの代表的な例としては、限定されるものではないが、ジベンゾフラニル及びジベンゾチエニルが挙げられる。単環式ヘテロアリール、二環式ヘテロアリール、及び三環式ヘテロアリールは、環内に含まれるいずれかの炭素原子又はいずれかの窒素原子を介して親分子部分に接続されており、非置換であるか、又は置換され得る。

10

20

30

40

50

【0038】

本明細書において使用される「複素環」又は「複素環式」という用語は、単環式複素環、二環式複素環、又は三環式複素環を意味する。単環式複素環は、O、N、及びSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む3員環、4員環、5員環、6員環、7員環、又は8員環である。3員環又は4員環は、二重結合を1つも含まないか、又は1つの二重結合を含み、かつO、N、及びSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含む。5員環は、二重結合を1つも含まないか、又は1つの二重結合を含み、かつO、N、及びSからなる群から選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む。6員環は、二重結合を1つも含まないか、又は1つ若しくは2つの二重結合を含み、かつO、N、及びSからなる群から選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む。7員環及び8員環は、二重結合を1つも含まないか、又は1つ、2つ、若しくは3つの二重結合を含み、かつO、N、及びSからなる群から選択される1個、2個、又は3個のヘテロ原子を含む。単環式複素環の代表的な例としては、限定されるものではないが、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1, 3-ジオキサニル、1, 3-ジオキサラニル、1, 3-ジチオラニル、1, 3-ジチアニル、1, 3-ジメチルピリミジン-2, 4 (1H, 3H)-ジオン、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、1, 2-チアジナニル、1, 3-チアジナニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1, 1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンスルホン）、チオピラニル、及びトリチアニルが挙げられる。二環式複素環は、単環式複素環がフェニル基に縮合したもの、又は単環式複素環が単環式シクロアルキルに縮合したもの、又は単環式複素環が単環式シクロアルケニルに縮合したもの、又は単環式複素環が単環式複素環に縮合したもの、又はスピロ複素環基、又は環の2つの非隣接原子が1個、2個、3個、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋若しくは2個、3個、若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている架橋単環式複素環系である。二環式複素環の代表的な例としては、限定されるものではないが、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、クロマニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラニル、2, 3-ジヒドロベンゾチエニル、2, 3-ジヒ

ドロイソキノリン、2-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル、アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプチル（2-アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタ-2-イルを含む）、2,3-ジヒドロ-1H-インドリル、イソインドリニル、オクタヒドロシクロペンタ〔c〕ピロリル、オクタヒドロピロロピリジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが挙げられる。三環式複素環は、二環式複素環がフェニル基に縮合したもの、又は二環式複素環が単環式シクロアルキルに縮合したもの、又は二環式複素環が単環式シクロアルケニルに縮合したもの、又は二環式複素環が単環式複素環に縮合したもの、又は二環式環の2つの非隣接原子が1個、2個、3個、若しくは4個の炭素原子のアルキレン架橋若しくは2個、3個、若しくは4個の炭素原子のアルケニレン架橋によって連結されている二環式複素環によって例示される。三環式複素環の例としては、限定されるものではないが、オクタヒドロ-2,5-エポキシペンタレン、ヘキサヒドロ-2H-2,5-メタノシクロペンタ〔b〕フラン、ヘキサヒドロ-1H-1,4-メタノシクロペンタ〔c〕フラン、アザーアダマント（1-アザトリシクロ〔3.3.1.1^{3,7}〕デカン）、及びオキサアダマント（2-オキサトリシクロ〔3.3.1.1^{3,7}〕デカン）が挙げられる。単環式複素環、二環式複素環、及び三環式複素環は、環内に含まれるいずれかの炭素原子又はいずれかの窒素原子を介して親分子部分に接続されており、非置換であるか、又は置換され得る。

10

【0039】

本明細書において使用される「ヒドロキシル」という用語は、-OH基を意味する。

【0040】

本明細書において使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、本明細書において定義されるアルキル基の1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、又は8個の水素原子がヒドロキシル基により置き換えられているものを意味する。

20

【0041】

場合によっては、ヒドロカルビル置換基（例えば、アルキル又はシクロアルキル）中の炭素原子数は、接頭辞「C_x~C_y-」又は「C_x~_y」によって示され、ここで、xは置換基中の炭素原子の最小数であり、yは置換基中の炭素原子の最大数である。したがって、例えば、「C₁~C₃-アルキル」及び「C₁~₃アルキル」は、1個~3個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。2つの「C_x~C_y-」及び「C_x~_y」という表記法は区別なく使用され、同じ意味を有する。

30

【0042】

「置換」という用語は、或る基が1つ以上の非水素置換基で更に置換されていてよいことを指す。置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、=O、=S、シアノ、ニトロ、フルオロアルキル、アルコキシフルオロアルキル、フルオロアルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキルアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリールアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキレン、アリールオキシ、フェノキシ、ベンジルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、アミノアルキル、アリールアミノ、スルホニルアミノ、スルフィニルアミノ、スルホニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アミノスルホニル、スルフィニル、-COOH、ケトン、アミド、カルバメート、及びアシルが挙げられる。

40

【0043】

「テトラジン」という用語は、3つの二重結合を有する単環を有する、2個の炭素原子及び4個の窒素原子の置換又は非置換の芳香族環式基を指す。テトラジン基の例としては、1,2,3,4-テトラジン及び1,2,4,5-テトラジンが挙げられる。本明細書において使用される場合、1,2,4,5-テトラジンは「Tz」基と呼ばれる。

【0044】

「選択的に送達する」という用語は、他の非標的器官又は組織（又はそれらの部分）に大幅に結合することなく、治療又は診断を必要とする器官又は組織（又はそれらの部分）

50

に作用物質（例えば、ペイロード）を送達することを指す。

【0045】

「ペイロード」という用語は、被験体における標的部位に送達される作用物質を指す。ペイロードとしては、治療剤が挙げられる。

【0046】

「治療剤」という用語は、被験体における病態若しくは疾患、又はそれらの1つ以上の症状を治療及び／又は寛解することができる作用物質を指す。本開示の治療剤としては、治療剤のプロドラッグ形態も挙げられる。

【0047】

「診断剤」という用語は、病態又は疾患の診断を助ける作用物質を指す。代表的な診断剤としては、常磁性剤、光プローブ、放射性核種等のようなイメージング剤が挙げられる。常磁性剤は、外部印加場の下で磁性を示すイメージング剤である。常磁性剤の例としては、限定されるものではないが、鉄ナノ粒子及び鉄マイクロ粒子を含む鉄粒子が挙げられる。光プローブは、1つ目の波長の放射での励起、及び2つ目の異なる波長の放射での検出により検出することができる蛍光性化合物である。本開示の光プローブとしては、限定されるものではないが、Cy 5. 5、Alexa 680、Cy 5、DiD（1, 1'-ジオクタデシル-3, 3, 3', 3'-テトラメチルインドジカルボシアニン過塩素酸塩）、及びDiR（1, 1'-ジオクタデシル-3, 3, 3', 3'-テトラメチルインドトリカルボシアニンヨウ化物）が挙げられる。他の光プローブとしては、量子ドットが挙げられる。放射性核種は、検出可能な放射性崩壊を受ける元素である。本開示の実施形態において有用な放射性核種としては、限定されるものではないが、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{18}F 、 ^{19}F 、 ^{60}Co 、 ^{64}Cu 、 ^{67}Cu 、 ^{68}Ga 、 ^{82}Rb 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Sr 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{111}In 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 、 ^{131}I 、 ^{137}Cs 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{211}At 、 Rn 、 Ra 、 Th 、 U 、 Pu 、及び ^{241}Am が挙げられる。

10

20

【0048】

「標的化作用物質」という用語は、標的（例えば、標的とする器官又は組織）に特異的に結合し、それによって標的化作用物質と特定の標的との間に安定した会合を形成する化学的作用物質又は生物学的作用物質を指す。「安定に会合する」又は「安定した会合」とは、標準的な生理学的条件下で、或る部分が別の部分又は構造に結合するか、又はそれと会合することを意味する。結合としては、限定されるものではないが、イオン結合、疎水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス力（例えば、ロンドン分散力）、双極子-双極子相互作用等のような共有結合又は非共有結合的相互作用を挙げることができる。標的化作用物質は、限定されるものではないが、受容体／リガンドの組の一方の要素、受容体のリガンド結合部分、抗体／抗原の組の一方の要素、抗体の抗原結合フラグメント、ハプテン、レクチン／炭水化物の組の一方の要素、酵素／基質の組の一方の要素、ビオチン／アビジン、ビオチン／ストレプトアビジン、ジゴキシン／アンチジゴキシン、DNAアプタマー又はRNAアプタマーの結合組の一方の要素、ペプチドアプタマーの結合組の一方の要素等のような特異的な結合組の一方の要素であり得る。標的化作用物質としては、特定の臨床的に関連する標的受容体又は細胞表面標的に特異的に結合する（又は実質的に特異的に結合する）リガンドが挙げられる。リガンドは、標的受容体又は細胞表面標的に対して特異的な親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルス、又は他の分子であり得る。受容体及び細胞表面標的の例としては、限定されるものではないが、PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、4-1BB、GITR、阻害性免疫チェックポイント受容体免疫グロブリン様転写物4（ILT4）に対するヒトモノクローナル抗体であるLT4、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーBメンバー2（LILRB2）、リンパ球免疫グロブリン様受容体2（LIR2）、単球／マクロファージ免疫グロブリン様受容体10（MIR-10）、CD85d、又は他の細胞受容体若しくは細胞表面標的が挙げられる。本明細書に開示される様々な実施形態には追加の例が含まれる。

30

40

50

【0049】

「標的とする器官又は組織」という用語は、ペイロードの送達の標的とされる器官又は組織を指す。代表的な標的化される器官及び組織としては、化学的標的化作用物質又は生物学的標的化作用物質によって標的化され得る器官及び組織だけでなく、化学的標的化作用物質又は生物学的標的化作用物質によって標的化され得ない器官及び組織も挙げられる。

【0050】

「移植する」という用語は、被験体の身体への外科的移植を指す。

【0051】

「接触する」又は「接触」という用語は、少なくとも2つの異なる種を接触させることで、これらが、例えば、非共有結合性相互作用若しくは共有結合性相互作用又は結合反応において互いに相互作用し得るプロセスを指す。しかしながら、得られる複合体又は反応生成物は、添加された試薬間の相互作用若しくは反応から直接的に生成され得るか、又は添加された試薬若しくは部分の1つ以上に由来する、接触中の混合物において生成される中間体から生成され得ることを理解されたい。

【0052】

「結合作用物質」という用語は、生物学的環境において別の結合作用物質の相補的官能基と共有結合を形成することができる官能基を有する作用物質を指す。生物学的環境における結合作用物質間の結合は、生体共役反応と呼ばれる場合もある。結合作用物質としては、生体直交型結合作用物質が挙げられ、これらは、生体直交型官能基を有する結合作用物質である。生体直交型結合作用物質の生体直交型官能基は、別の生体直交型結合対応物の相補的生体直交型官能基と選択的に反応する。生体直交型結合対応物間の選択的な反応は、他の結合作用物質、生物学的化合物、又は他の非相補的生体直交型結合作用物質若しくは非相補的生体直交型官能基との副反応を最小限に抑えることができる。生体直交型結合作用物質の生体直交型部分又は官能基としては、限定されるものではないが、クリック化学反応を介してトリアゾールを形成するアジド及びアルキン、トランス-シクロオクテン（TCO）及びテトラジン（Tz）（例えば、1, 2, 4, 5-テトラジン）等が挙げられる。本開示において有用な結合作用物質は、対応する結合作用物質との高い反応性を有し得るため、反応が迅速である。

【0053】

「官能化された」という用語は、或る部分がその部分に取り付けられた官能基を有すること、例えば、或る部分がそこに取り付けられた結合作用物質官能基（例えば、生体直交型官能基）を有することを指す。

【0054】

「投与する」という用語は、被験体へのあらゆる適切な投与経路、例えば、限定されるものではないが、被験体への、経口投与、坐剤としての投与、局所的接触、非経口投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病変内投与、鼻腔内投与若しくは皮下投与、髄腔内投与、又は徐放性デバイス、例えば、ミニ浸透圧ポンプの移植を指す。

【0055】

本明細書において使用される「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、及び関節内の注射及び注入を含む投与方式を指す。

【0056】

「脱離基」という用語は、安定な化学種として置き換えられ、それとともに結合電子を受け取ることができる電子吸引能力を備える原子（又は原子の基）を指す。適切な脱離基の例として、ハロゲン化物（例えば、Br、Cl、I）、スルホン酸エステル（例えば、トリフレート、メシレート、トシレート、及びプロシレート）、及びニトロフェノールが挙げられる。

【0057】

「薬学的有効量」及び「治療的有效量」という用語は、指定される障害若しくは疾患又は1つ以上のその症状を治療する、及び／又は疾患若しくは障害又はそれらの症状（複数

10

20

30

40

50

の場合もある)の発症又は再発を予防若しくはそれらのリスクを低減するのに十分な化合物の量を指す。腫瘍形成性の増殖性障害に関して、薬学的有効量又は治療的有效量は、とりわけ、腫瘍を収縮させるか、又は腫瘍の成長速度を低下させるのに十分な量を含む。

【0058】

本明細書において使用される場合、「被験体」、「患者」、又は「生物」という用語には、ヒト及び哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ブタ、ネコ、イヌ、及びウマ)が含まれる。本開示の作用物質(複数の場合もある)が投与され得る典型的な被験体としては、哺乳動物、特に霊長類、殊にヒトを挙げることができる。獣医学用途の場合、適切な被験体としては、例えば、畜牛、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ブタ等のような家畜、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、七面鳥等のような家禽、並びにイヌ及びネコ等の飼い慣らされた動物、特にペットを挙げることができる。診断用途又は研究用途の場合、適切な被験体としては、哺乳動物、例えば、齧歯類(例えば、マウス、ラット、ハムスター)、ウサギ、霊長類、及び近交系ブタ等のようなブタを挙げることができる。

10

【0059】

本明細書において使用される「治療する」又は「治療」という用語は、哺乳動物(特にヒト)等の患者における疾患若しくは病状又はそれらの症状(複数の場合もある)を治療すること、又はそれらの治療を意味し、これには、(a)疾患若しくは病状若しくはそれらの症状(複数の場合もある)を寛解する、例えば、患者における疾患若しくは病状若しくはそれらの症状(複数の場合もある)を排除するか、若しくは退縮させること、(b)例えば、患者における疾患若しくは病状若しくはそれらの症状(複数の場合もある)の発生を遅らせるか、若しくはそれらを停止することにより、疾患若しくは病状若しくはそれらの症状(複数の場合もある)を抑制すること、又は(c)患者における疾患若しくは病状の症状若しくはそれらの症状(複数の場合もある)を軽減することが含まれる。

20

【0060】

「生理学的条件」という用語は、生存細胞と適合性の条件、例えば、生存細胞と適合性の温度、pH、塩分濃度等の主に水性の条件を包含すると解釈される。

【0061】

本明細書に記載される化合物の場合、それらの基及び置換基は、この原子及び置換基の許容される原子価に従って、この選択及び置換により、安定した化合物、例えば、転位、環化、脱離等によるような転換を自発的には受けない化合物がもたらされるように選択され得る。

30

【0062】

値の範囲が示される場合、その範囲の上限と下限との間のそれぞれの介在値、及びその指定された範囲内のあらゆる他の指定された値又は介在値は、文脈上特段の明確な指示がない限り、下限の単位の10分の1までが本発明内に包含されると理解されたい。これらのより小さな範囲の上限及び下限は、独立してより小さな範囲に含まれる場合もあり、また、指定された範囲内のあらゆる具体的に除外された限界を条件として、本発明に包含される。指定された範囲が限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界の一方又は両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【0063】

本明細書における数値範囲の記載について、同程度の正確さを有するその間のそれぞれの介在値が明示的に考慮される。例えば、6~9の範囲の場合、6及び9に加えて7及び8の数も考慮され、6.0~7.0の範囲の場合、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、及び7.0の数値が明示的に考慮される。

40

【0064】

化合物は、不斉中心又はキラル中心が存在する立体異性体として存在する場合がある。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の立体配置に応じて「R」又は「S」である。本明細書において使用される「R」及び「S」という用語は、Pure Appl. Chem., 1976, 45: 13-30におけるセクションE, 基本的立体化学についてのIUPAC 19

50

74の推奨 (IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry) において定義される立体配置である。本開示では様々な立体異性体及びそれらの混合物が企図されており、これらは本発明の範囲内で具体的に含まれる。立体異性体としては、エナンチオマー及びジアステレオマー、並びにエナンチオマー又はジアステレオマーの混合物が挙げられる。化合物の個々の立体異性体は、不斉中心若しくはキラル中心を含む市販の出発材料から合成によって、又はラセミ混合物の調製に続いて当業者によく知られる分割方法によって調製され得る。これらの分割方法は、(1) Furniss, Hannaford, Smith, and Tatchell, "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry," 5th edition (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Englandに記載されるような、エナンチオマーの混合物とキラル助剤との付加、得られたジアステレオマー混合物の再結晶化若しくはクロマトグラフィーによる分離、及び任意に助剤からの光学的に純粋な生成物の遊離、又は(2) キラルクロマトグラフィーカラム上での光学的エナンチオマーの混合物の直接的な分離、又は(3) 分別再結晶化方法によって例示される。

10

【0065】

化合物は互変異性形態だけでなく幾何異性体を有する場合もあり、これらも本発明の態様を構成することを理解されたい。

【0066】

本開示はまた、同位体標識化合物も含み、これらは、1個以上の原子が、自然界で通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられていること以外は、本明細書に列挙される化合物と同一である。本発明の化合物に含むのに適した同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素、例えば、限定されるものではないが、それぞれ、²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、及び³⁶Clである。重水素(即ち、²H)等のより重い同位体による置換によって、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo*での半減期の延長又は投薬量要件の低減によりもたらされる或る特定の治療上の利点をもたらされ得るため、一部の状況では好ましい場合がある。化合物は、受容体の分布を決定する医用イメージング研究及び陽電子放出断層撮影(PET)研究のために、陽電子放出同位体を含んでもよい。含まれ得る適切な陽電子放出同位体は、¹¹C、¹³N、¹⁵O、及び¹⁸Fである。本明細書において開示される同位体標識化合物は一般に、非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、当業者に既知の従来の技術によって、又は添付の実施例に記載されるのと類似の方法によって調製され得る。

20

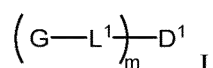
30

【0067】

B. コンジュゲート

本明細書において、生体直交型反応において使用されるコンジュゲートが提供される。幾つかの実施形態において、式I:

【化1】



40

(式中、

mは、1~150の整数であり、

Gは、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたトランス-シクロオクテン部分であり、

D¹は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ヘミアステリン、HTI-286、モノクローナル抗体、トポイソメラーゼ阻害剤、ルルビネクテジン、MSA-2、ガルジキモド、シプロフロキサシン、マイトマイシンC、エトポシド、及びエキサテカン、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択されるペイロードであり、

L¹は、それぞれの場合、独立して、リンカーである)のコンジュゲート、又はその薬学

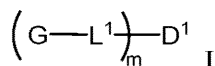
50

的に許容可能な塩が提供される。

【0068】

本明細書において、生体直交型反応において使用されるコンジュゲートが提供される。
幾つかの実施形態において、式 I :

【化2】



(式中、

mは、1～150の整数であり、

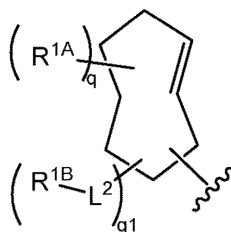
Gは、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたトランス-シクロオクテン部分であり、

D¹は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ヘミアステリン、HTI-286、及びモノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択されるペイロードであり、
L¹は、それぞれの場合、独立して、リンカーである)のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0069】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、それぞれのトランス-シクロオクテン部分は、独立して、

【化3】



(式中、

R^{1A}は、それぞれの場合、独立して、C₁～4アルキル、C₁～4ハロアルキル、及びC₁～4アルコキシからなる群から選択され、

qは、0、1、又は2であり、

q₁は、0又は1であり、

R^{1B}は、それぞれの場合、独立して、G¹、-OH、-NR^{1c}-C₁～4アルキレン-G¹、-NR^{1c}-C₁～4アルキレン-N(R^{1d})₂、-NR^{1c}-C₁～6アルキレン-N(C₁～4アルキル)₃⁺、-N(R^{1c})CHR^{1e}CO₂H、-N(R^{1c})-C₁～6アルキレン-CO₂H、-N(R^{1f})-C₂～4アルキレン-(N(C₁～4アルキレン-CO₂H)-C₂～4アルキレン)_n-N(C₁～4アルキレン-CO₂H)₂、-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC₁～6アルキル、-N(R^{1c})-C₁～6アルキレン-C(O)OC₁～6アルキル、-N(R^{1f})-C₂～4アルキレン-(N(C₁～4アルキレン-C(O)OC₁～6アルキル)-C₂～4アルキレン)_n-N(C₁～4アルキレン-C(O)OC₁～6アルキル)₂、-N(R^{1c})-C₁～6アルキレン-SO₃H、-N(R^{1c})-(CH₂CH₂O)₁～3-CH₂CH₂N((CH₂CH₂O)₁～3-C₁～6アルキレン-CO₂H)₂、及び-N(R^{1c})-CH(CH₂O-(CH₂CH₂O)₀～2-C₁～6アルキレン-CO₂H)₂からなる群から選択され、

R^{1c}及びR^{1d}は、それぞれの場合、独立して、水素又はC₁～4アルキルであり、

R^{1e}は、それぞれの場合、独立して、-C₁～4アルキレン-CO₂H、-C₁～4アルキレン-CONH₂、又は-C₁～4アルキレン-OHであり、

R^{1f}は、それぞれの場合、独立して、水素、C₁～6アルキル、又はC₁～4アルキレン-CO₂Hであり、

10

20

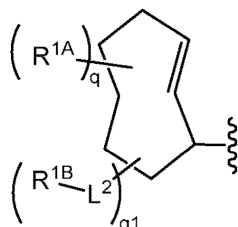
30

40

50

n は、それぞれの場合、独立して、0、1、2、又は3であり、
 L^2 は、それぞれの場合、独立して、 $-C(O)-$ 及び $C_1 \sim 3$ アルキレンからなる群から選択され、かつ、
 G^1 は、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたヘテロシクリルである) である。
 【0070】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、それぞれのトランス-シクロオクテン部分 (G) は、独立して、
 【化4】



10

(式中、

R^{1A} は、それぞれの場合、独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシからなる群から選択され、

q は、0、1、又は2であり、

20

q1 は、0又は1であり、

R^{1B} は、それぞれの場合、独立して、 G^1 、 $-OH$ 、 $-NR^{1c}-C_1 \sim 4$ アルキレン- G^1 、 $-NR^{1c}-C_1 \sim 4$ アルキレン- $N(R^{1d})_2$ 、 $-NR^{1c}-C_1 \sim 6$ アルキレン- $N(C_1 \sim 4$ アルキル) $_3^+$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})-C_1 \sim 6$ アルキレン- CO_2H 、 $-N(R^{1f})-C_2 \sim 4$ アルキレン- $(N(C_1 \sim 4$ アルキレン- $CO_2H)-C_2 \sim 4$ アルキレン) $_n$ - $N(C_1 \sim 4$ アルキレン- $CO_2H)_2$ 、 $-N(R^{1c})CHR^{1e}C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^{1c})-C_1 \sim 6$ アルキレン- $C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-N(R^{1f})-C_2 \sim 4$ アルキレン- $(N(C_1 \sim 4$ アルキレン- $C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル)- $C_2 \sim 4$ アルキレン) $_n$ - $N(C_1 \sim 4$ アルキレン- $C(O)OC_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N(R^{1c})-C_1 \sim 6$ アルキレン-SO₃H、 $-N(R^{1c})-(CH_2CH_2O)_{1 \sim 3}-CH_2CH_2N((CH_2CH_2O)_{1 \sim 3}-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2H)_2$ 、及び $-N(R^{1c})-CH(CH_2O-(CH_2CH_2O)_{0 \sim 2}-C_1 \sim 6$ アルキレン- $CO_2H)_2$ からなる群から選択され、

30

R^{1c} 及び R^{1d} は、それぞれの場合、独立して、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^{1e} は、それぞれの場合、独立して、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン- CO_2H 、 $-C_1 \sim 4$ アルキレン- $CONH_2$ 、又は $-C_1 \sim 4$ アルキレン- OH であり、

R^{1f} は、それぞれの場合、独立して、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキレン- CO_2H であり、

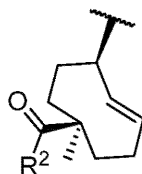
n は、それぞれの場合、独立して、0、1、2、又は3であり、

L^2 は、それぞれの場合、独立して、 $-C(O)-$ 及び $C_1 \sim 3$ アルキレンからなる群から選択され、かつ、

40

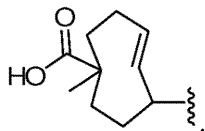
G^1 は、それぞれの場合、独立して、任意に置換されたヘテロシクリルである) である。
 【0071】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分 (G) は、
 【化5】



50

【化 9】



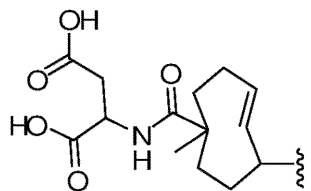
である。

【0076】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化10】

10



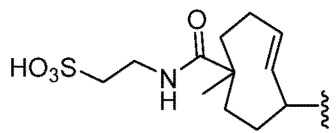
である。

【0077】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化11】

20



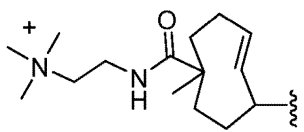
である。

【0078】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化12】

30



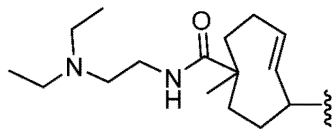
である。

【0079】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化13】

40



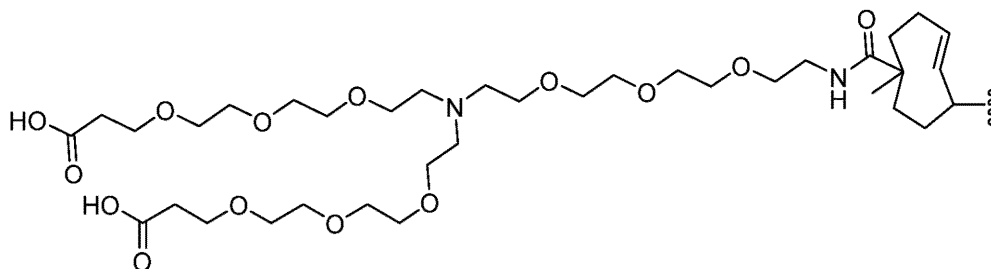
である。

【0080】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

50

【化 1 4】



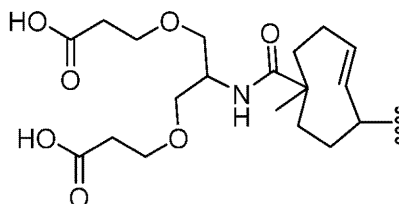
である。

10

【0081】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化 1 5】



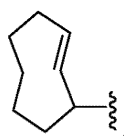
20

である。

【0082】

幾つかの実施形態において、トランス-シクロオクテン部分は、

【化 1 6】



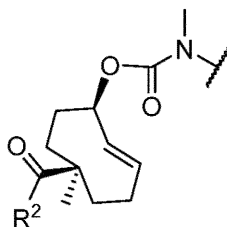
である。

30

【0083】

幾つかの実施形態において、G-L¹は、それぞれの場合、独立して、

【化 1 7】



40

であり、R²は、-OH、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、R²は任意にポリエーテルで更に置換されていてよい。

【0084】

幾つかの実施形態において、mは1~20である。幾つかの実施形態において、mは1~10である。幾つかの実施形態において、mは1~5である。幾つかの実施形態において、mは、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、又は1である。幾つかの実施形態において、mは1である。

【0085】

50

また、本明細書に開示されるコンジュゲート又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物も提供される。

【0086】

ペイロード

本明細書において使用される「ペイロード」という用語は、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害剤（PARP阻害剤）、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、及びモノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体を指すことが意図される。

【0087】

或る特定の実施形態において、ペイロードへの言及において使用される「誘導体」又は「類縁体」又は「～に由来する」という用語は、元の未変更のペイロードの水素原子又は非水素原子を含む1個以上の原子が1つ以上のリンカー L^1 への共有結合によって置き換えられることを意味する。 D^1 ペイロードは既知のペイロードに由来し、リンカー L^1 を介して少なくとも1つの任意に置換されたトランス-シクロオクテンに共有結合するように改変されている。 D^1 ペイロードは、本明細書に記載される化合物に到達するように改変した後でも、元の未変更のペイロードにおいて観察された生物学的活性と同等の生物学的活性を維持する。或る特定の実施形態において、 D^1 ペイロードは、元の未変更のペイロードにおいて観察された結合活性又は阻害の少なくとも約98%、約95%、約90%、約85%、約80%、約75%、約70%、約65%、約60%、約55%、又は約50%である結合活性又は阻害を示す。

10

20

【0088】

或る特定の実施形態において、元の未変更のペイロードのヘテロ原子（例えば、N、O、又はS）に結合された水素原子がリンカー L^1 への共有結合によって置き換えられている。或る特定の実施形態において、ペイロード上のハロゲン原子が置き換えられて、化合物の残部に取り付けられる。或る特定の実施形態において、ペイロード上の水素原子が置き換えられて、化合物の残部に取り付けられる。或る特定の実施形態において、水素原子はヘテロ原子上にある。或る特定の実施形態において、水素原子は窒素上にある。或る特定の実施形態において、水素原子は酸素上にある。或る特定の実施形態において、水素原子は炭素上にある。

30

【0089】

幾つかの実施形態において、少なくとも1つのペイロードは、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、抗CD3（ α CD3）モノクローナル抗体、ルルビネクテジン、MSA-2、ガルジキモド、シプロフロキサシン、パクリタキセル、ゲムシタビン、マイトマイシンC、エトポシド、エキサテカン、及びMMAE、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択される。

【0090】

幾つかの実施形態において、少なくとも1つのペイロードは、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）の阻害剤、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、及び抗CD3（ α CD3）モノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択される。

40

【0091】

幾つかの実施形態において、少なくとも1つのペイロードは、ルルビネクテジン、MSA-2、ガルジキモド、シプロフロキサシン、パクリタキセル、ゲムシタビン、マイトマイシンC、エトポシド、エキサテカン、セコ-デュオカルマイシンSA、及びMMAE、又はそれらの誘導体若しくは類縁体から選択される。

【0092】

本明細書においてペイロードとして使用されるモノクローナル抗体は、モノクローナル抗体全体、又はそのフラグメント（例えば、抗原結合フラグメント（Fab））であり得る。幾つかの実施形態において、抗体は免疫細胞エンゲージャーであり、それ自体で免疫

50

応答を誘導又は誘発することとなる。幾つかの実施形態において、抗体又はそのフラグメントは、CD3（NCBI遺伝子ID916）、CD28（NCBI遺伝子ID940）、CD137（4-1BB）（NCBI遺伝子ID3604）、CD16（NCBI遺伝子ID2214）、NKG2D（NCBI遺伝子ID22914）、CD64（NCBI遺伝子ID2209）、GITR／TNFRSF18（NCBI遺伝子ID8487）、CD25（NCBI遺伝子ID3559）、CD40（NCBI遺伝子ID958）、CD4（NCBI遺伝子ID920）、CXCR4（NCBI遺伝子ID7852）、G-CSFR（NCBI遺伝子ID1441）、GM-CSFR（NCBI遺伝子ID1438）、CD122（NCBI遺伝子ID3560）、PD1（NCBI遺伝子ID5133）、CTLA4（NCBI遺伝子ID1493）、LAG3（NCBI遺伝子ID3902）、TIGIT（NCBI遺伝子ID201633）、NCR1（NCBI遺伝子ID9437）、TIM3（NCBI遺伝子ID84868）、VISTA（NCBI遺伝子ID64115）、CD134（NCBI遺伝子ID7293）、CD27（NCBI遺伝子ID939）、CD40L（NCBI遺伝子ID959）、ICOS（NCBI遺伝子ID29851）、BAFFR（NCBI遺伝子ID115650）、LFA-1（NCBI遺伝子ID3689）、又はBTLA（NCBI遺伝子ID151888）の1つ以上を標的とする。

10

【0093】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、OKT3、SP34、UCHT1、テプリズマブ、オテリキシマブ、ビシリズマブ、若しくはフォラルマブ等のCD3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

20

【0094】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、セラリズマブ、TGN1412、若しくはFR104等のCD28を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0095】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、ウトミルマブ、ウレルマブ、LVGN6051、若しくはAGEN2373等のCD137（4-1BB）を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0096】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、AFM13等のCD16を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

30

【0097】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、NNC0152-0002若しくはJNJ-64304500等のNKG2Dを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0098】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、H22等のCD64を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0099】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、MK-4166、TRX518、MS-986156、AMG-228、若しくはINCAGN01876等のGITR／TNFRSF18を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

40

【0100】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、ダクリズマブ、RG6292、バシリキシマブ、若しくはHuMax-TAC等のCD25を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0101】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、イスカリマブ、ABBV-323、ブレ

50

セルマブ（ASKP-1240）、BI-655064、FFP-104、BMS986090、ダセツズマブ、若しくはルカツマブ等のCD40を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0102】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、MAX-16H5、IT1208、ザノリムマブ（HuMax-CD4）、UB-421、若しくはMTRX1011A等のCD4を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0103】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、F50067等のCXCR4を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

10

【0104】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、CSL324等のG-CSFRを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0105】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、マブリリムマブ等のGM-CSFRを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0106】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、Hu-Mik（ β ）1等のCD122を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

20

【0107】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、CC-90006、セミプリマブ、カムレリズマブ、若しくはTSR-042等のPD-1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0108】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、トレメリムマブ若しくはイピリムマブ等のCTLA4を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

30

【0109】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、レマトリマブ（BMS-986016）、GSK2831781、セミプリマブ（REGN3767）、ファベゼリマブ、イエラミリマブ、若しくはマベゼリマブ等のLAG3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0110】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、BMS-986207、チラゴルマブ、ビボストリマブ、エチギリマブ、ドムバナリマブ、ASP-8374、IBI939、BGB-A1217、COM902、若しくはM6223等のTIGITを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

40

【0111】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、hNKP46.02等のNCR1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0112】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、コボリマブ、Sym023、LY3321367、BMS-986258、SHR-1702、ダバトリマブ（dabatolimab）、若しくはINCAGN02390等のTIM3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0113】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、SG7、K01401-020、CI-

50

8993、若しくはJNJ-61610588等のVISTAを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0114】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、KHK4083若しくはISB830等のCD134を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0115】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、バルリルマブ、MK-5890、若しくはCDX-527等のCD27を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0116】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、ダピロリズマブ等のCD40Lを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0117】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、MEDI-570、KY1044、JTX-2011、若しくはGSK3359609等のICOSを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0118】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、イアナルマブ等のBAFFRを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0119】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、エファリズマブ等のLFA-1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらの抗体フラグメントである。

【0120】

或る特定の実施形態において、ペイロードは、イカトリマブ等のBTLAを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0121】

幾つかの実施形態において、ペイロードは、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)の阻害剤、又はその誘導体若しくは類縁体である。幾つかの実施形態において、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼの阻害剤(PARP阻害剤)は、ニラパリブ、タラゾパリブ、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、イニパリブ、3-アミノベンズアミド、CEP-9722、E7016、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である。

【0122】

幾つかの実施形態において、D¹は、

10

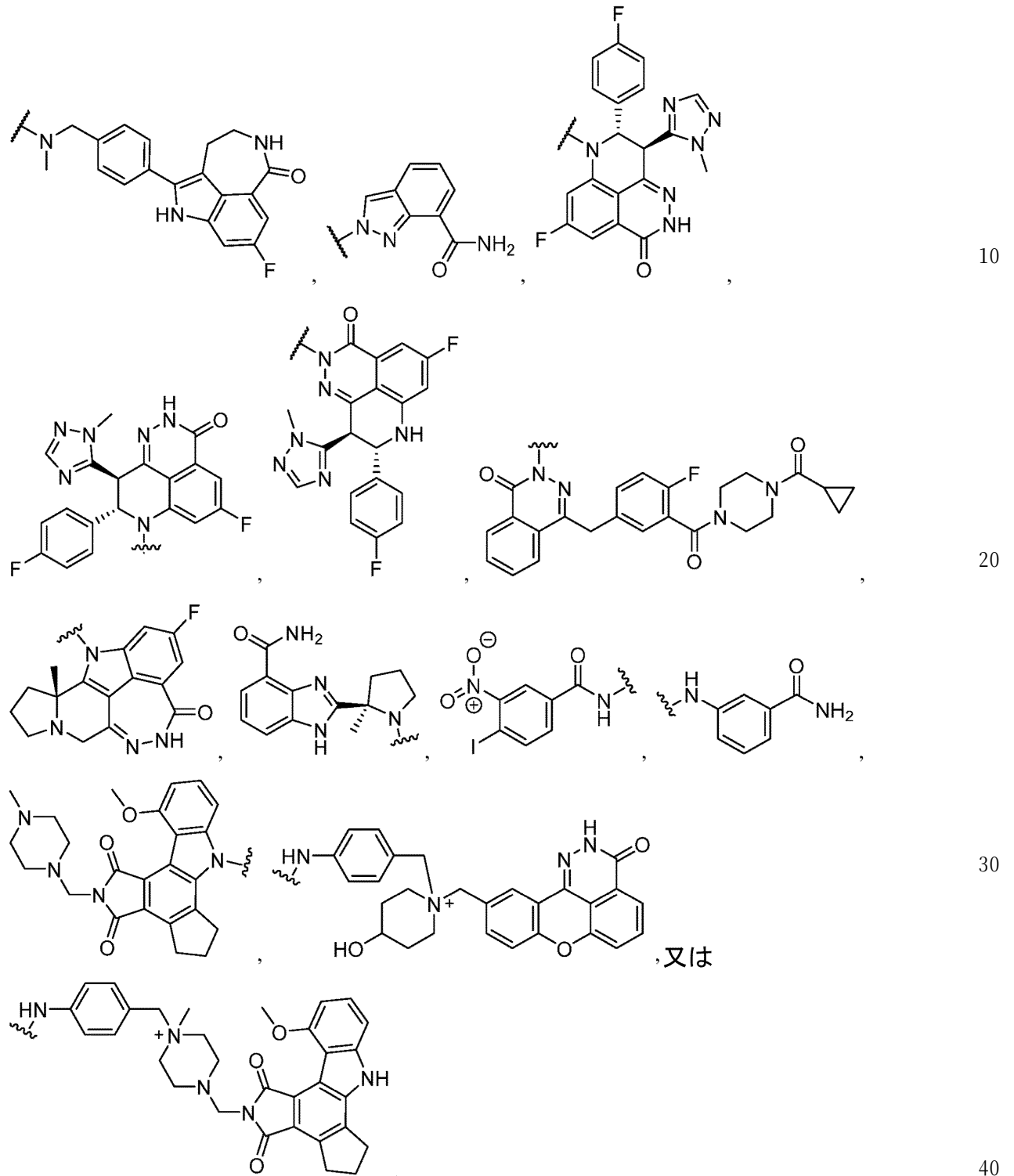
20

30

40

50

【化 1 8】



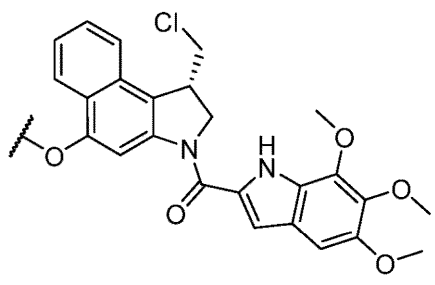
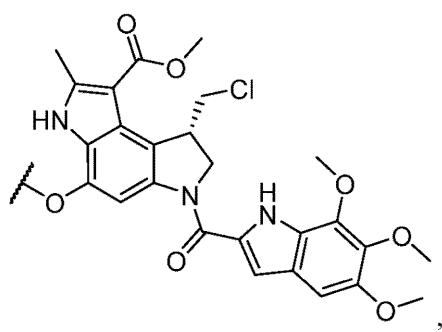
である。

【0123】

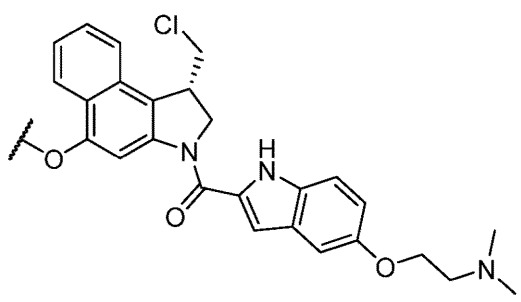
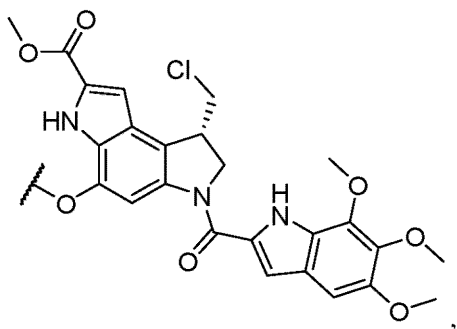
幾つかの実施形態において、ペイロードは、デュオカルマイシン、又はその誘導体若しくは類縁体である。幾つかの実施形態において、デュオカルマイシンは、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、デュオカルマイシンSA、CC-1065、アドゼレシン、カルゼレシン、ビゼレシン、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である。

【0124】

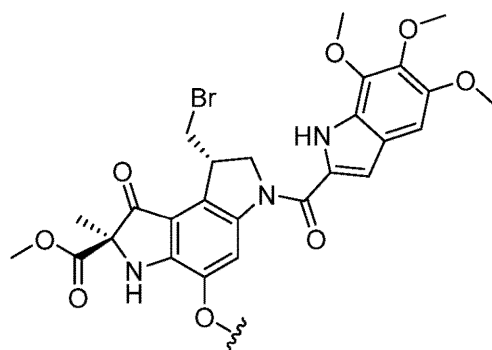
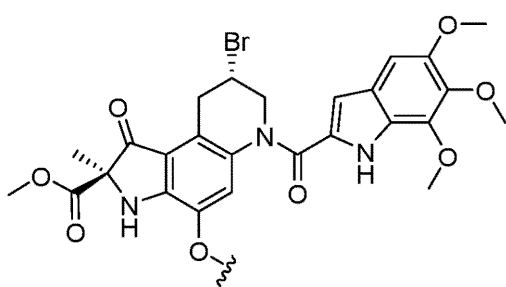
幾つかの実施形態において、D¹は、
【化19】



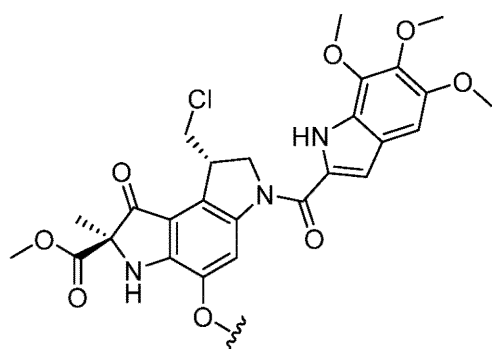
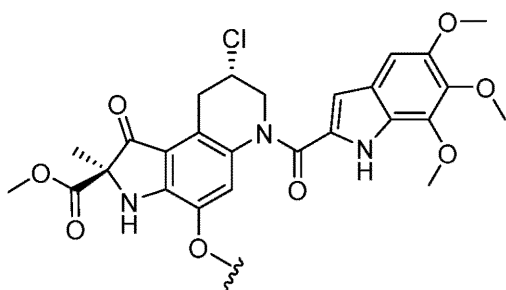
10



20

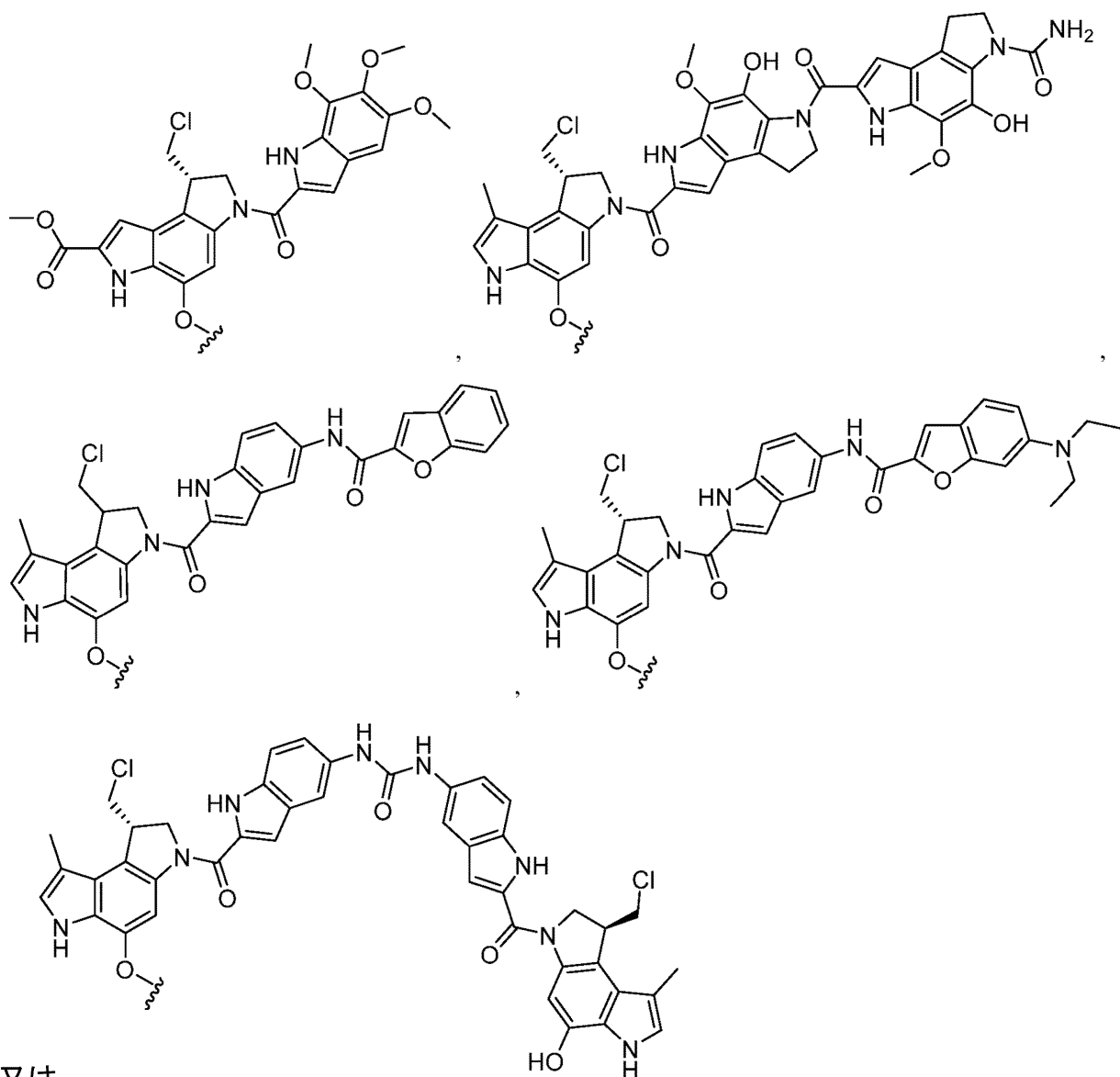


30



40

50



又は

である。

【0125】

幾つかの実施形態において、ペイロードは、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、又はその誘導体若しくは類縁体である。幾つかの実施形態において、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）は、[1, 2] ジアゼピノ [3, 4-e] インドール、又はその誘導体若しくは類縁体である。

【0126】

幾つかの実施形態において、D¹は、

10

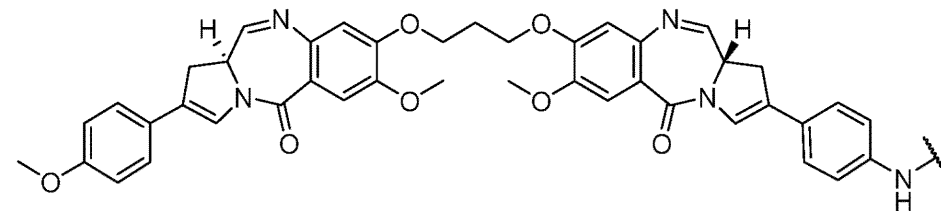
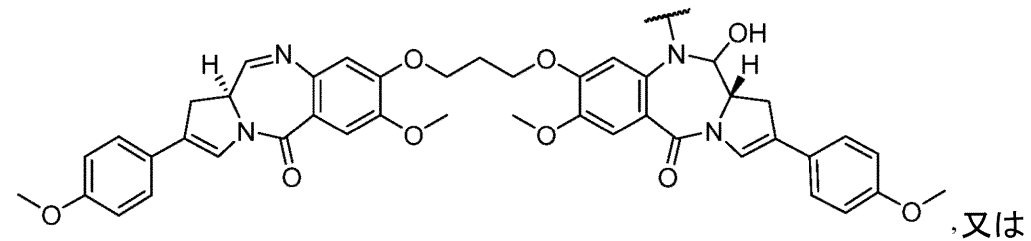
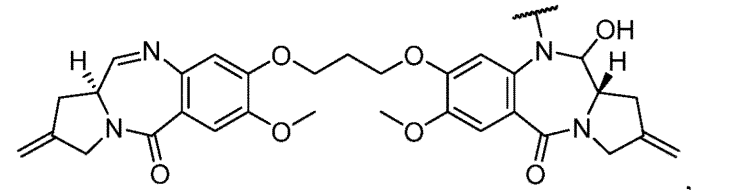
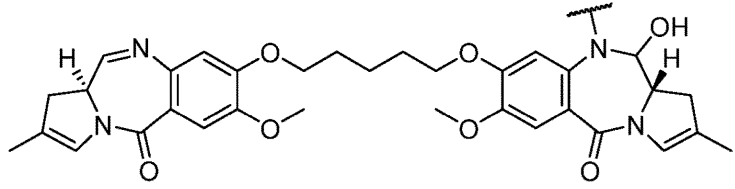
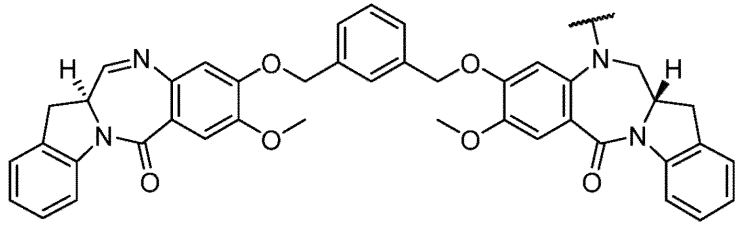
20

30

40

50

【化 2 0】



である。

【 0 1 2 7】

幾つかの実施形態において、ペイロードはチューブリン重合の阻害剤である。幾つかの実施形態において、ペイロードは、ヘミアステリン、HTI-286、又はそれらの誘導体若しくは類縁体である。

【 0 1 2 8】

幾つかの実施形態において、D¹は、

10

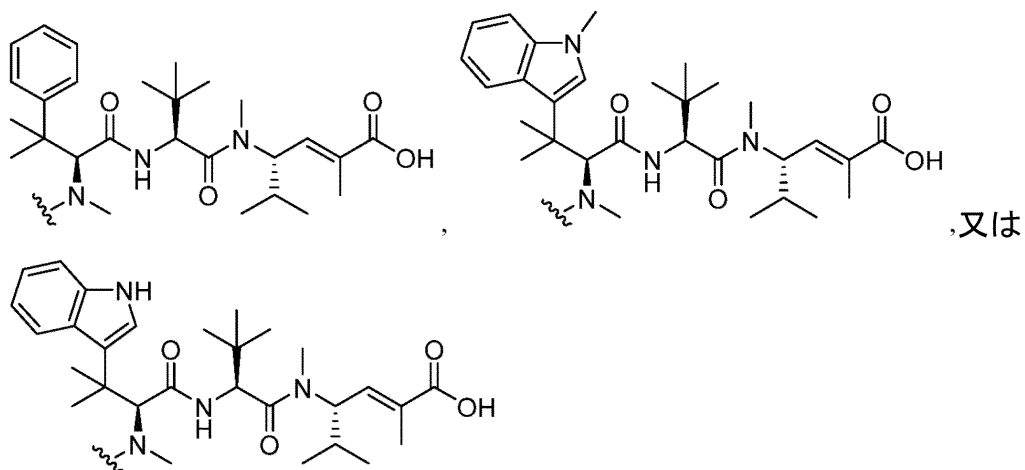
20

30

40

50

【化 2 1】



10

から誘導される。

【0 1 2 9】

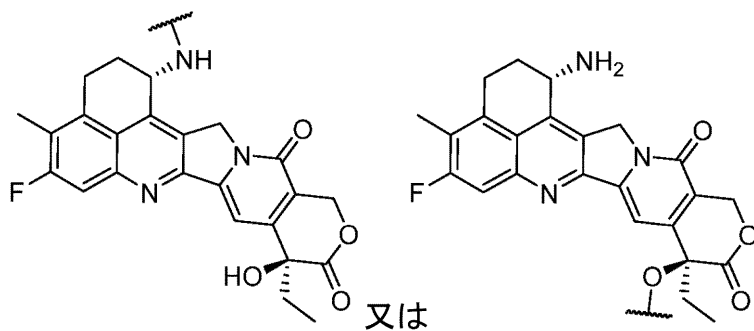
幾つかの実施形態において、 D^1 はトポイソメラーゼ阻害剤である。幾つかの実施形態において、 D^1 は、カンプトテシン、又はその誘導体若しくは類縁体である。幾つかの実施形態において、 D^1 は、トポテカン、イリノテカン、シラテカン、コシテカン、エキサテカン、ルルトテカン、ギマテカン、ペロテカン、又はルビテカンである。

20

【0 1 3 0】

幾つかの実施形態において、 D^1 は、

【化 2 2】



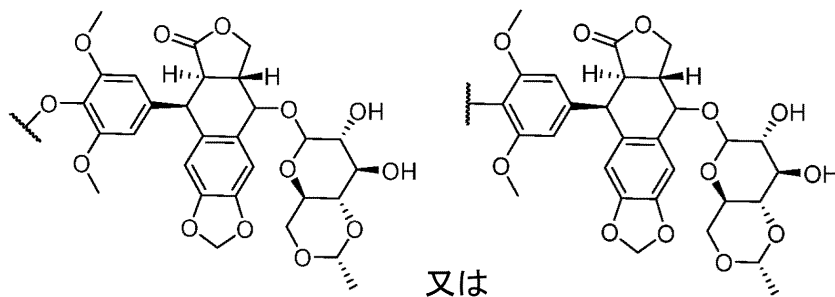
30

である。

【0 1 3 1】

幾つかの実施形態において、 D^1 は、

【化 2 3】



40

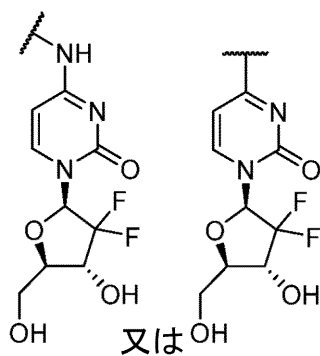
である。

【0 1 3 2】

幾つかの実施形態において、 D^1 は、

50

【化 2 4】



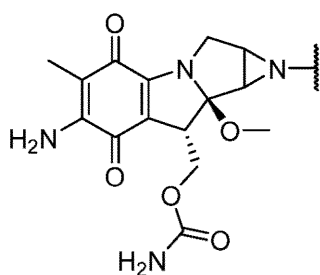
10

である。

【0 1 3 3】

幾つかの実施形態において、D¹は、

【化 2 5】



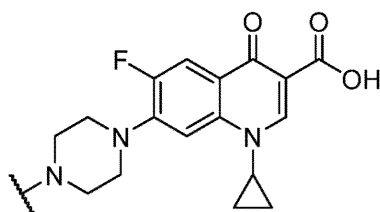
20

である。

【0 1 3 4】

幾つかの実施形態において、D¹は、

【化 2 6】



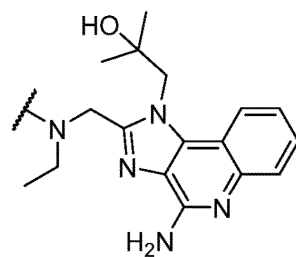
30

である。

【0 1 3 5】

幾つかの実施形態において、D¹は、

【化 2 7】



40

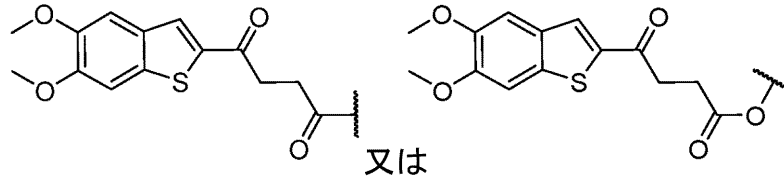
である。

【0 1 3 6】

幾つかの実施形態において、D¹は、

50

【化 2 8】



である。

【0137】

幾つかの実施形態において、ペイロードはポリペプチドを含む。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは、1つ以上のリジン残基、セリン残基、トレオニン残基、又はチロシン残基を含む。幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は、ペイロード上に存在するリジン残基、セリン残基、トレオニン残基、又はチロシン残基に共有結合されている。幾つかの実施形態において、ポリペプチドは1つ以上のリジン残基を含む。幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は、ペイロード上に存在するリジン残基に共有結合されている。

10

【0138】

幾つかの実施形態において、ペイロードはN末端アミノ酸を含み、ここで、リンカー L^1 はN末端アミノ酸に共有結合されている。

【0139】

幾つかの実施形態において、mは1～20である。

20

【0140】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は結合であってよい。

【0141】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は1個～100個の連結原子を有してよく、エチレンオキシ基、アミン、エステル、アミド、カルバメート、カーボネート、及びケトン官能基を含んでいてよい。例えば、リンカーは、1個～50個の連結原子、又は5個～50個の連結原子、又は10個～50個の連結原子、又は1個～40個の連結原子、又は1個～30個の連結原子、又は1個～20個の連結原子、又は1個～10個の連結原子、又は1個～5個の連結原子、又は5個～30個の連結原子、又は10個～30個の連結原子、又は5個～40個の連結原子、又は5個～50個の連結原子、又は10個～50個の連結原子を有してよい。

30

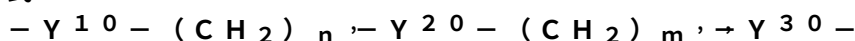
【0142】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、式Iにおけるリンカー L^1 は、1個以上（例えば、1個～10個又は1個～5個）の鎖ヘテロ原子（例えば、O、N、S）と、1個以上（例えば、1個～10個又は1個～5個）のアルキレン部分、アルケニレン部分、アルキニレン部分、アリーレン部分、ヘテロアリーレン部分、シクロアルキレン部分、又はヘテロシクロアルキレン部分とを含んでいてよく、ここで、それぞれのアルキレン部分、アルケニレン部分、アルキニレン部分、アリーレン部分、ヘテロアリーレン部分、シクロアルキレン部分、又はヘテロシクロアルキレン部分は、独立して、オキソ、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、及び $C_{1\sim4}$ ハロアルキルから独立して選択される1個～5個の置換基で任意に置換されていてよい。

40

【0143】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は、式：



（式中、

Y^{10} 、 Y^{20} 、及び Y^{30} のそれぞれは、独立して、結合、 $-NR^{110}-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_{0\sim2}-$ 、 $-NR^{110}C(O)-$ 、 $-C(O)NR^{110}-$ 、 $-NR^{110}S($

50

$O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^{110}-$ 、 $-CR^{120}=N-NR^{110}-$ 、 $-NR^{110}-N=CR^{120}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクロアルキレンであり、ここで、それぞれのアルキレン、アルケニレン、アルキニレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、又はヘテロシクロアルキレンは、独立して、オキソ、ハロ、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ アルコキシ、及び $C_1\sim 4$ ハロアルキルから独立して選択される1個～5個の置換基で任意に置換されており、それぞれの R^{110} は、独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、それぞれの R^{120} は、独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、かつ、 n' 及び m' は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8である)のリンカーであってよい。

10

【0144】

或る特定の実施形態において、リンカー L^1 は結合ではない。幾つかの実施形態において、 L^1 は切断可能なリンカーである。幾つかの実施形態において、 L^1 は切断可能でないリンカーである。

【0145】

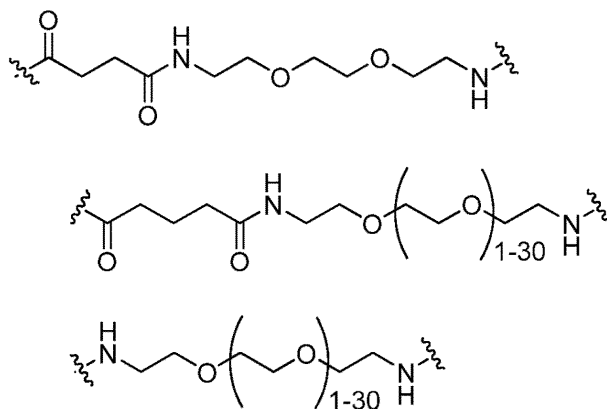
或る特定の実施形態において、それぞれの R^{110} は、独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルであり、かつそれぞれの R^{120} は、独立して、水素、 $C_1\sim 4$ アルキル、 $C_1\sim 4$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクリルである。

20

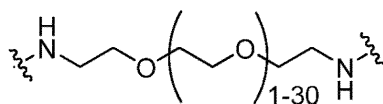
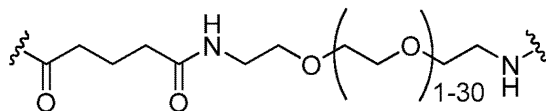
【0146】

代表的なリンカーとしては、限定されるものではないが、以下に示されるもの：

【化29】



30



が挙げられる。

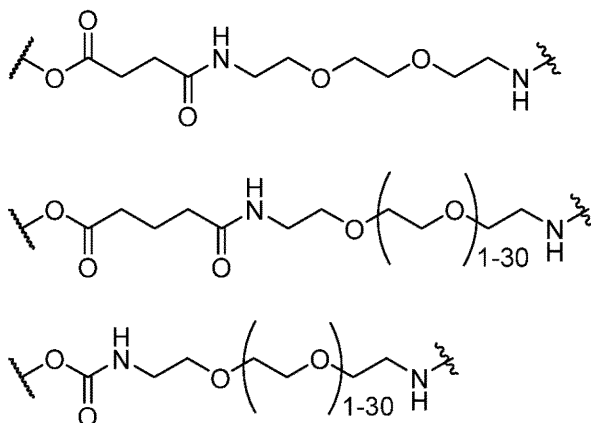
【0147】

代表的なリンカーとしては、限定されるものではないが、以下に示されるもの：

40

50

【化 3 0】



10

が挙げられる。

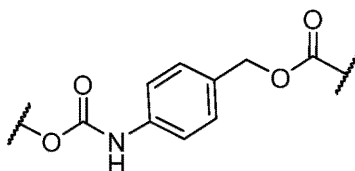
【0148】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、式 I におけるリンカーは、1つ以上のポリエチレングリコール（例えば、 $300\text{ g/mol} \sim 10000\text{ g/mol}$ の平均分子量を有する PEG）、エチレン-1, 2-ジイルビス（メチルカルバメート）、アリーレン（すなわち、フェニレン）、エチレンオキシ、アミン、エステル、アミド、カルバメート、ケトン（すなわち、ホルミル）、又はカーボネートを含み得る。

20

式 I におけるリンカーは、

【化 3 1】



を含み得る。

30

【0149】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は、ペプチドリンカーと呼ばれる場合がある1つ以上の天然アミノ酸又は非天然アミノ酸を含み得る。薬物 (D^1) がアミノ部分を含む場合、リンカーは、カルボン酸アシル単位と、タンパク質配列又はペプチド配列を構成する1つ以上のアミノ酸とから構成されるペプチドリンカーを使用してアミノ部分に結合されていてよい。リンカーはまた、薬物とタンパク質ペプチド配列とを隔てる自己犠牲スペーサーを含んでもよい。

【0150】

本明細書に記載されるコンジュゲートの幾つかの実施形態において、リンカー L^1 は、「A-Y-Z-X-W」（式中、「A」は、カルボン酸アシル単位であり、「Y」及び「Z」はそれぞれ、1つ以上の天然アミノ酸又は非天然アミノ酸であり、一緒になってペプチド配列を形成し、かつ「X」及び「W」は、ペプチドと薬物 D^1 、又は生体直交型部分とを隔てる1個～50個の連結原子、又は5個～10個の連結原子、又は1個～10個の連結原子を有する任意の追加のリンカーである）によって表されるペプチドリンカーであってよい。或る特定の実施形態において、ペプチドリンカー中のアミノ酸の1つ以上は N-メチル化されている。

40

【0151】

幾つかの実施形態において、Y は、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、トリプトファン、及びプロリンからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸であり得る。幾つかの実施形態において、Y は、フェニルアラニ

50

ン、アラニン、及びバリンからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸であり得る。

【0152】

幾つかの実施形態において、Zは、アラニン、リジン、アセチル又はホルミルで保護されたリジン、アルギニン、トシル基又はニトロ基で保護されたアルギニン、ヒスチジン、オルニチン、アセチル又はホルミルで保護されたオルニチン、及びシトルリンからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸であり得る。幾つかの実施形態において、Zは、アラニン、リジン、及びシトルリンからなる群から選択される少なくとも1つのアミノ酸であり得る。

【0153】

幾つかの実施形態において、Y-Zの組合せとしては、バリン-シトルリン、バリン-アラニン、及びアラニン-アラニンが挙げられる。

【0154】

或る特定の実施形態において、Aは、 $-OC(O)-$ である。

【0155】

或る特定の実施形態において、Xは、 $-OC(O)-$ である。

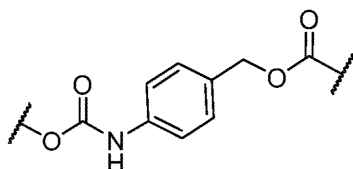
【0156】

或る特定の実施形態において、Wは、 $-OC(O)-$ である。或る特定の実施形態において、Xは存在せず、かつWは $-OC(O)-$ である。

【0157】

或る特定の実施形態において、 $-X-W$ は、

【化32】

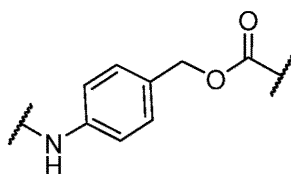


である。

【0158】

或る特定の実施形態において、 $-X-W$ は、

【化33】



である。

【0159】

或る特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、具体的には、例えば1つ以上の腫瘍関連プロテアーゼによって選択的に切断されて（例えば、酵素的に切断されて）薬物を放出するように仕立てられる。

【0160】

或る特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、2個～4個のアミノ酸残基の鎖長を有する（すなわち、ジペプチド、トリペプチド、又はテトラペプチド）。しかしながら、最大5個、最大6個、最大7個、又は最大8個のアミノ酸残基のペプチドリンカーも適切に使用され得ることが理解されるであろう。

【0161】

或る特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、P h e - L y s、V a l - L y s

10

20

30

40

50

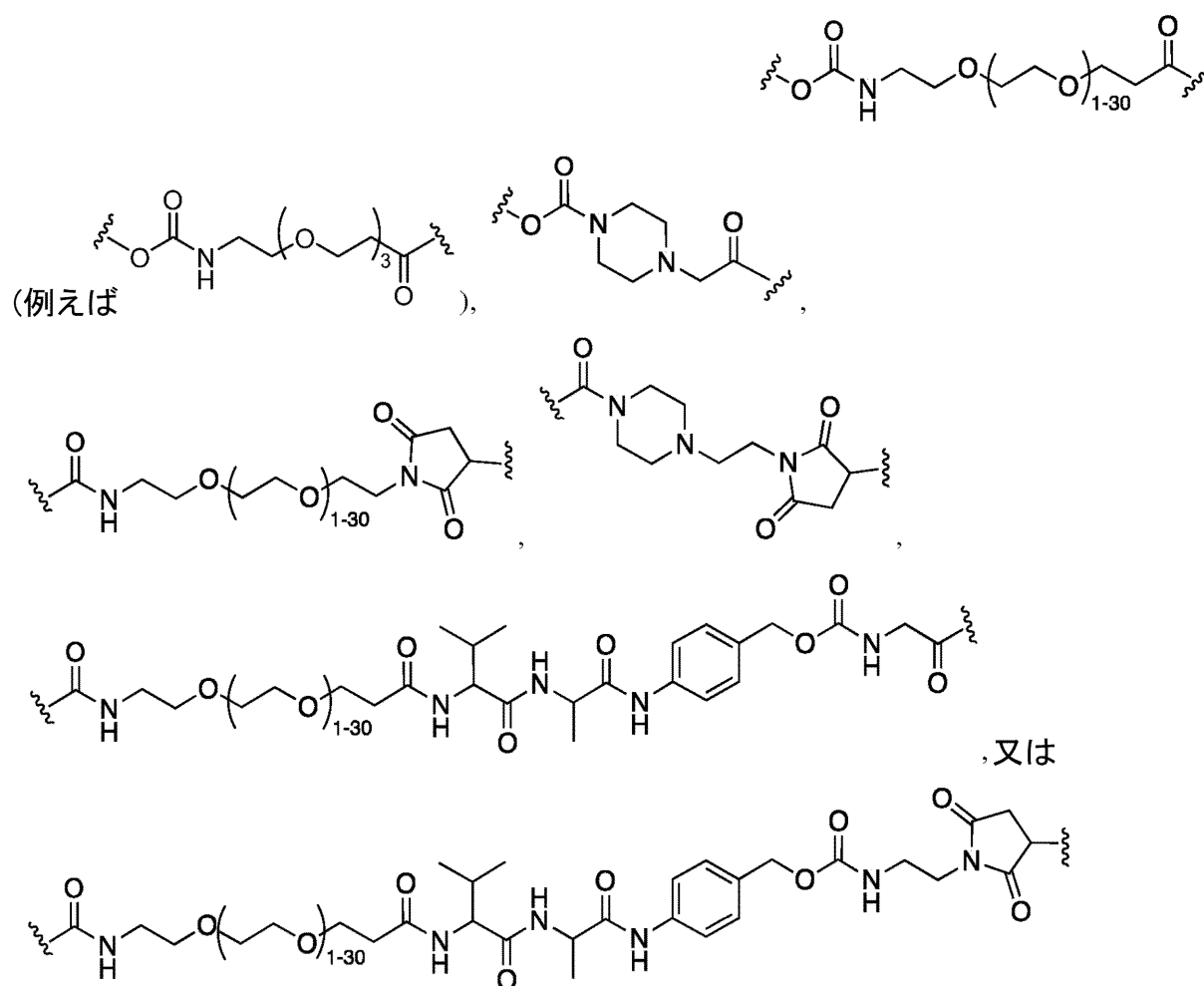
、Val-Ala、Ala-Ala、Phe-Phe-Lys、D-Phe-Phe-Lys、Gly-Phe-Lys、Ala-Lys、Val-Cit、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Ala、Gly-Phe-Leu-Gly [配列番号1]、Ala-Leu-Ala-Leu [配列番号2]、Phe-N⁹-トシル-Arg、又はPhe-N⁹-ニトロ-Argである。或る特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、Phe-Lys、Val-Lys、Val-Ala、Ala-Ala、Val-Val、Val-Cit、又はD-Phe-L-Phe-Lysである。或る特定の実施形態において、ペプチドリンカーは、Val-Cit、Val-Ala、又はAla-Alaである。

【0162】

10

或る特定の実施形態において、式IにおけるリンカーL¹は、

【化34】



20

30

40

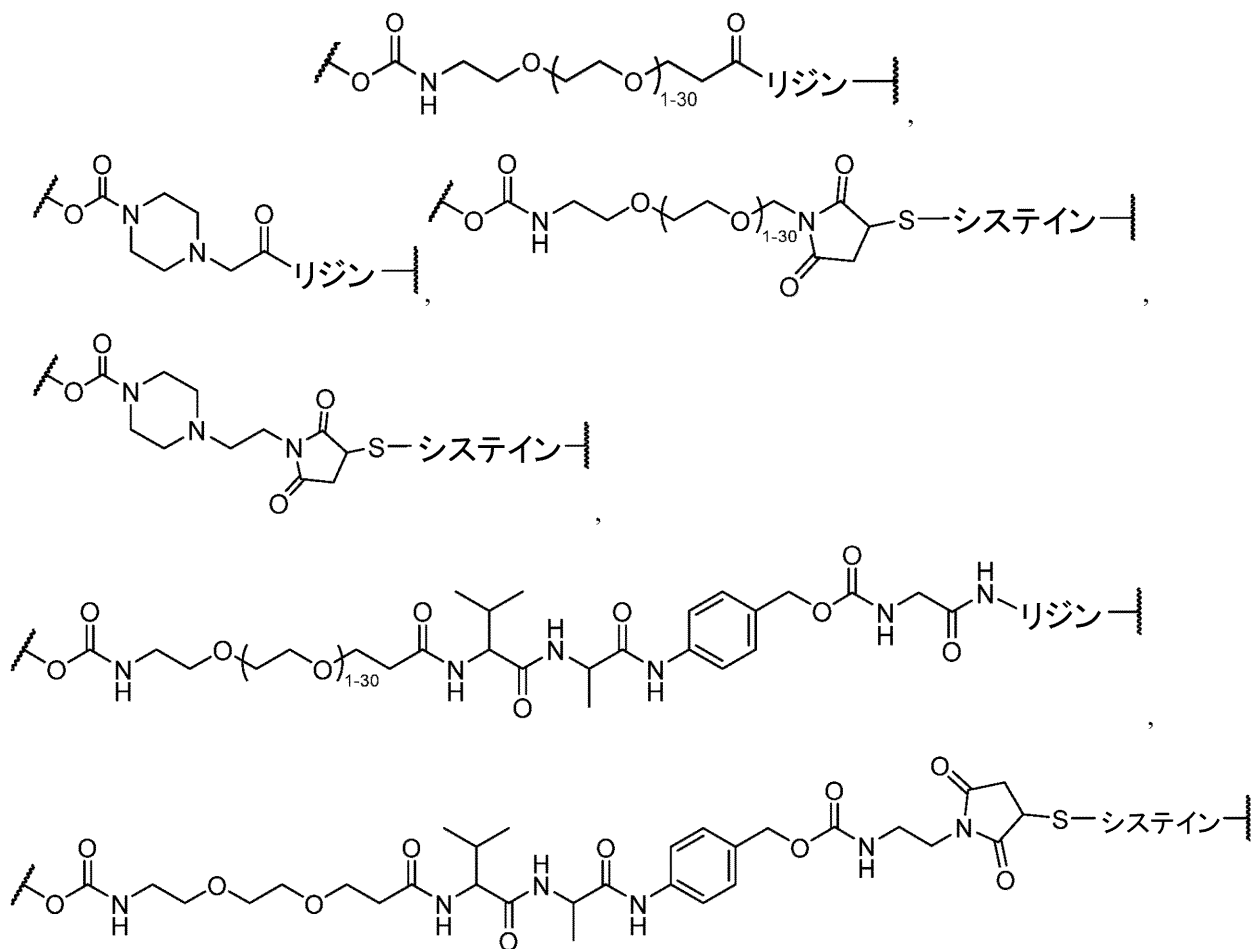
である。

【0163】

上述のリンカーは、リジン又はシステイン等のD¹のアミノ酸側鎖に右側で取り付けられていてよい(例えば、

50

【化 3 5】



10

20

)。

【0164】

幾つかの実施形態において、 L^1 は、 $-OC(O)L^4-$ 又は $-OC_{1\sim6}\text{アルキレン}C(O)L^4-$ であり、

L^4 は、結合、 $-N(R^{12})-C_{2\sim3}\text{アルキレン}-N(R^{13})C(O)-$ 、 $-CH(NHC(O)R^{14})C_{1\sim4}\text{アルキレン}-S-S-C_{1\sim4}\text{アルキレン}-OC(O)-$ 、 $-NHNHC(O)CH(NHC(O)R^{15})CH_2C(O)-$ 、 $-C_{1\sim6}\text{アルキレン}-CH(G^x)OC(O)-$ 、

30

40

50

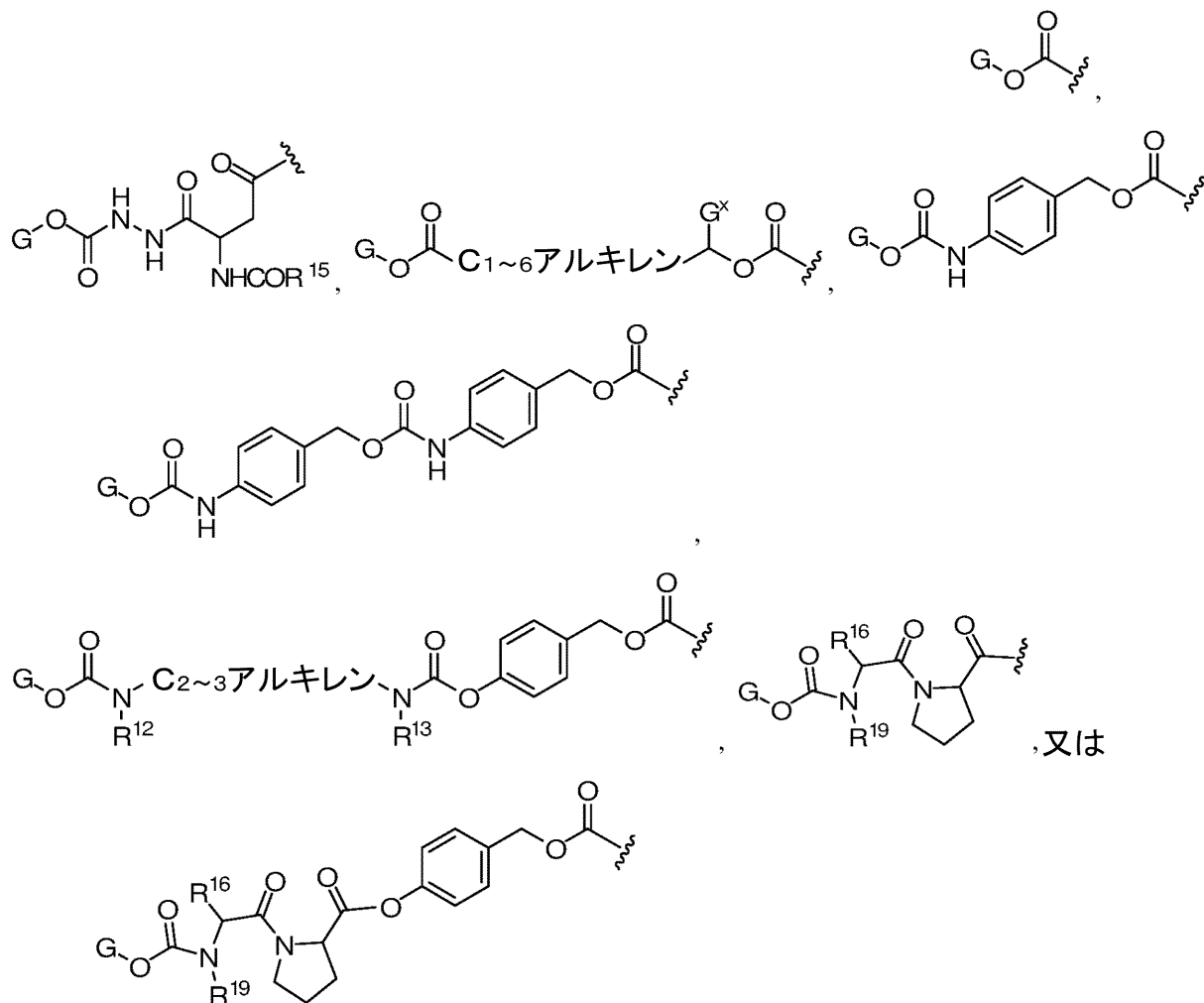
10



30

40

【化 3 7】



10

20

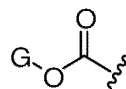
である。

30

【0166】

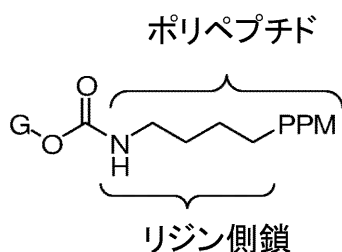
幾つかの実施形態において、 $G-L^1$ は、それぞれの場合、独立して、

【化 3 8】



である。リジン残基に取り付けられる場合、コンジュゲートは、式：

【化 3 9】

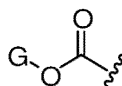


40

(式中、PPMはリジン残基及びリジン側鎖を有するポリペプチド部分であり、PPMはまた、基：

50

【化 40】



にコンジュゲートされた追加のリジン又は他のアミノ酸側鎖を有してもよい)を有してよい。

【0167】

幾つかの実施形態において、 R^{1B} は、 G^1 、 OH 、 $-NR^{1c}-C_{1\sim4}$ アルキレン- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1\sim4}$ アルキレン- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CH(R^{1e})CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$ 、及び $-N(R^{1f})-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n-N(CH_2CO_2H)_2$ からなる群から選択され、 R^{1e} は、 $-CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2OH$ 、又は $-CH(CH_3)OH$ であり、かつ、 R^{1f} は、水素又は CH_2CO_2H である。

10

【0168】

幾つかの実施形態において、 R^{1B} は、 $-NR^{1c}-C_{2\sim4}$ アルキレン- $N(C_{1\sim4}$ アルキル) $_3^+$ 、 $-N(R^{1c})-C_{1\sim6}$ アルキレン- SO_3H 、 $-N(R^{1c})-(CH_2CH_2O)_{1\sim3}-CH_2CH_2N((CH_2CH_2O)_{1\sim3}-C_{1\sim6}$ アルキレン- $CO_2H)_2$ 、及び $-N(R^{1c})-CH(CH_2O-(CH_2CH_2O)_{0\sim2}-C_{1\sim6}$ アルキレン- $CO_2H)_2$ からなる群から選択される。

20

【0169】

幾つかの実施形態において、 R^{1B} は、 $-NR^{1c}-CH_2CH_2-N(CH_3)_3^+$ 、 $-N(R^{1c})-CH_2CH_2-SO_3H$ 、 $-N(R^{1c})-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2N((CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-CO_2H)_2$ 、及び $-N(R^{1c})-CH(CH_2O-CH_2CH_2-CO_2H)_2$ からなる群から選択される。

【0170】

幾つかの実施形態において、 R^{1A} は $C_{1\sim4}$ アルキルである。

【0171】

幾つかの実施形態において、 R^{1A} は CH_3 である。

【0172】

幾つかの実施形態において、 R^{1c} は水素である。

30

【0173】

幾つかの実施形態において、 R^{1A} は $C_{1\sim4}$ アルキルであり、

R^{1B} は、 G^1 、 OH 、 $-NR^{1c}-C_{1\sim4}$ アルキレン- G^1 、 $-NR^{1c}-C_{1\sim4}$ アルキレン- $N(R^{1d})_2$ 、 $-N(R^{1c})CH(R^{1e})CO_2H$ 、 $-N(R^{1c})CH_2CO_2H$ 、及び $-N(R^{1f})-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n-N(CH_2CO_2H)_2$ からなる群から選択され、

R^{1e} は、 $-C_{1\sim4}$ アルキレン- CO_2H であり、

R^{1f} は、水素又は $C_{1\sim4}$ アルキレン- CO_2H であり、

G^1 は、第1の窒素と、任意に窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個の追加のヘテロ原子とを含む4員～8員の単環式ヘテロシクリルであり、ここで、 G^1 は第1の窒素で取り付けられており、任意に $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、ハロ、シアノ、 OH 、 $-OC_{1\sim4}$ アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で置換されており、かつ、

40

n は、0、1、又は2である。

【0174】

幾つかの実施形態において、 R^{1A} は、 CH_3 であり、

R^{1e} は、 $-CH_2CO_2H$ であり、

R^{1f} は、水素又は CH_2CO_2H であり、かつ、

G^1 は、環窒素原子を介して取り付けられており、任意に $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$

50

ハロアルキル、ハロ、シアノ、 $-OH$ 、 $-OC_1\sim 4$ アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で置換されているピペラジニル、モルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、又はピロリジニルである。

【0175】

幾つかの実施形態において、 L^2 は $-C(O)-$ である。

【0176】

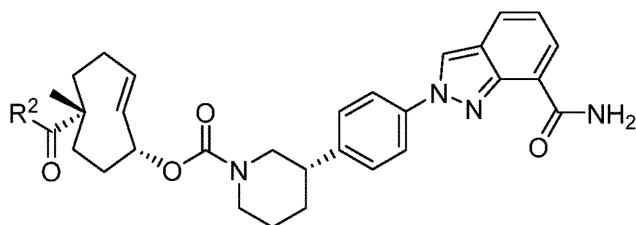
幾つかの実施形態において、 R^{1B} は、 OH 、 $N(H)CH_2CO_2H$ 、 $-N(H)CH_2R^{1e}CO_2H$ 、 $-N(H)-CH_2CH_2-(N(CH_2CO_2H)CH_2CH_2)_n$ 、 $-N(CH_2CO_2H)_2$ 、及び $-N(CH_2CO_2H)-CH_2CH_2-N(CH_2CO_2H)_2$ からなる群から選択され、かつ R^{1e} は、 $-CH_2CO_2H$ である。

10

【0177】

或る特定の実施形態において、式IIA：

【化41】



IIA

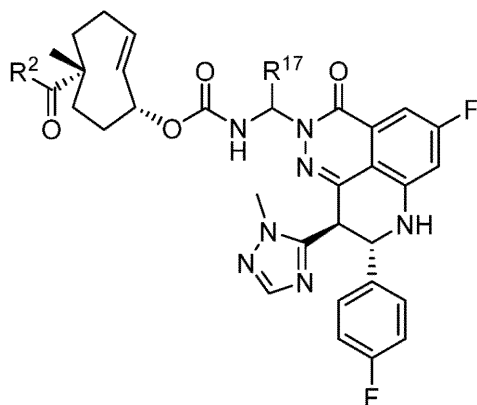
20

(式中、 R^2 は、 $-OH$ 、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、 R^2 は任意にポリエーテルで更に置換されていてよい)のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0178】

或る特定の実施形態において、式IIB：

【化42】



IIB

30

(式中、 R^2 は、 $-OH$ 、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、 R^2 は任意にポリエーテルで更に置換されていてよく、かつ R^{17} は、水素、任意に置換されたアルキル、又は任意に置換されたアリールである)のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

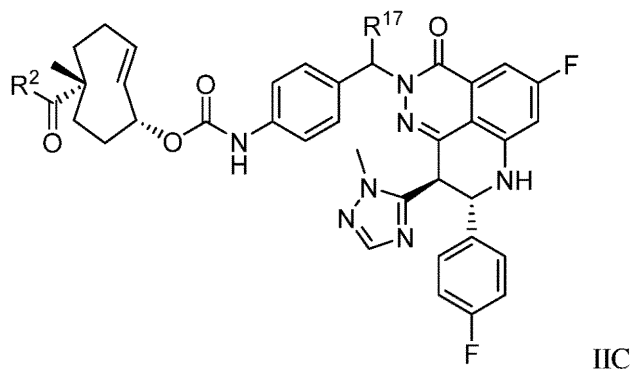
【0179】

或る特定の実施形態において、式IIC：

40

50

【化 4 3】



10

(式中、 R^2 は、 $-OH$ 、2-アミノエタンスルホン酸、Nに連結された天然アミノ酸若しくは非天然アミノ酸、又は任意に置換されたエチレンジアミンであり、ここで、 R^2 は任意にポリエーテルで更に置換されていてよく、かつ R^{17} は、水素、任意に置換されたアルキル、又は任意に置換されたアリールである)のコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0180】

幾つかの実施形態において、 R^{17} は、水素、アルキル、又はアリールであり、ここで、アルキル又はアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロ、シアノ、 OH 、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で任意に置換されている。幾つかの実施形態において、 R^{17} は、水素、アルキル、又はアリールであり、ここで、アルキル又はアリールは、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、ハロ、シアノ、 OH 、 $-OC_1 \sim 4$ アルキル、及びオキソからなる群から独立して選択される1個～4個の置換基で任意に置換されている。

20

【0181】

或る特定の実施形態において、表1から選択されるコンジュゲート、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0182】

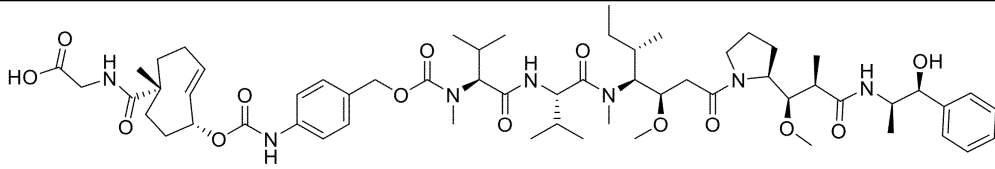
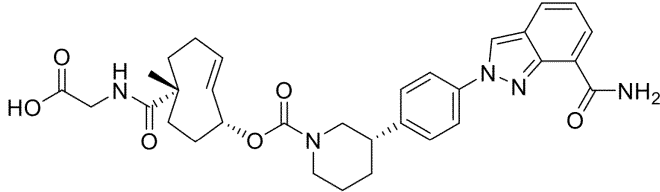
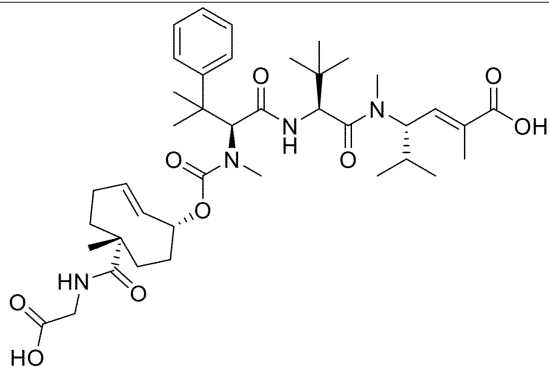
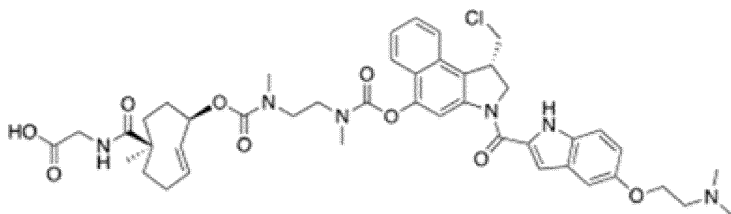
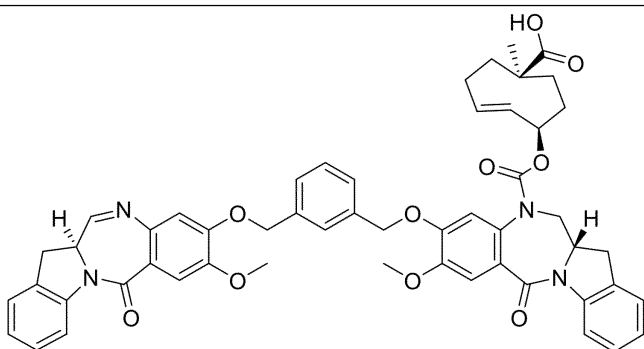
30

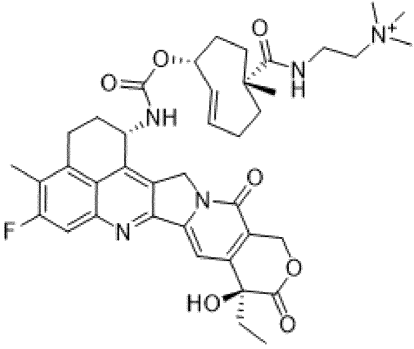
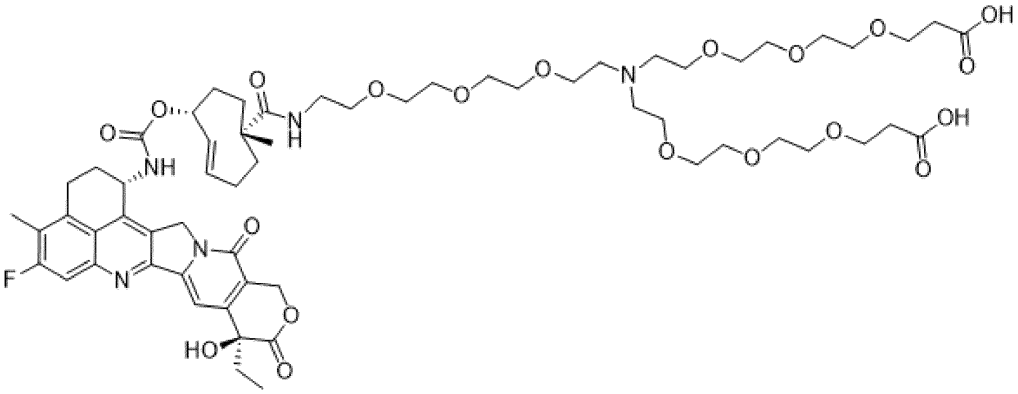
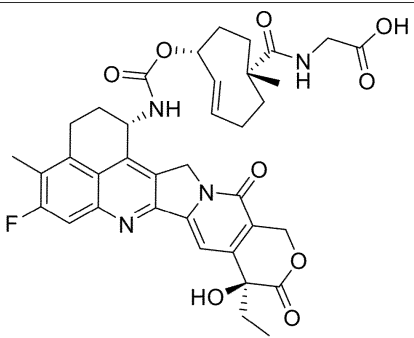
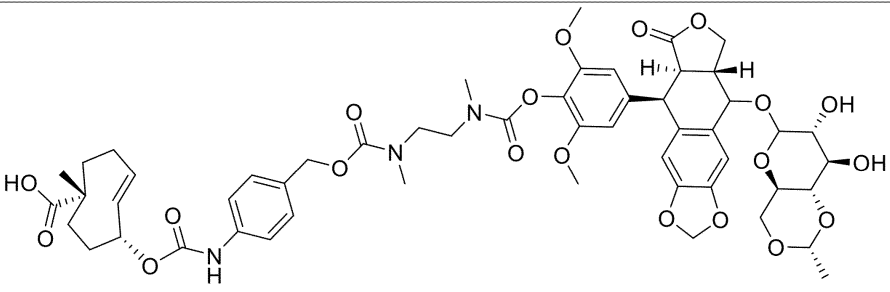
40

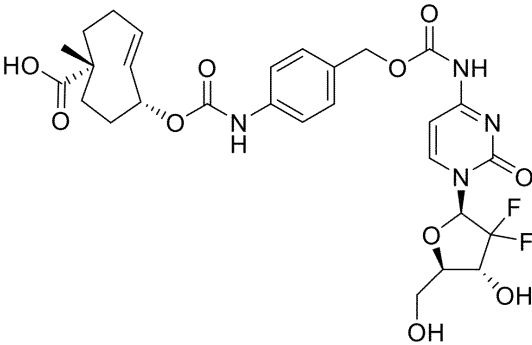
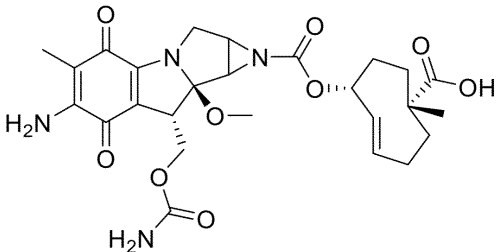
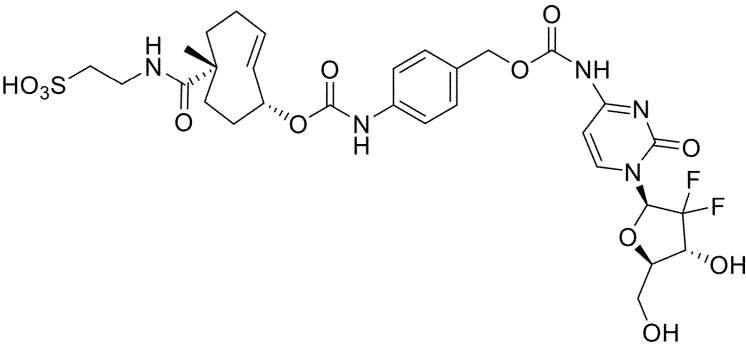
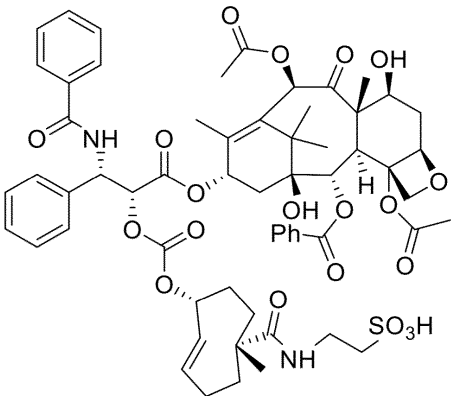
50

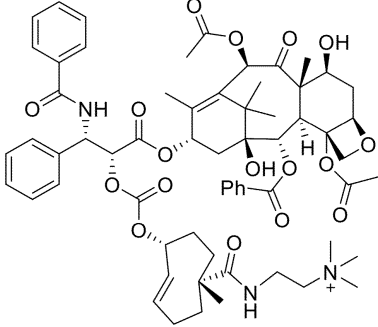
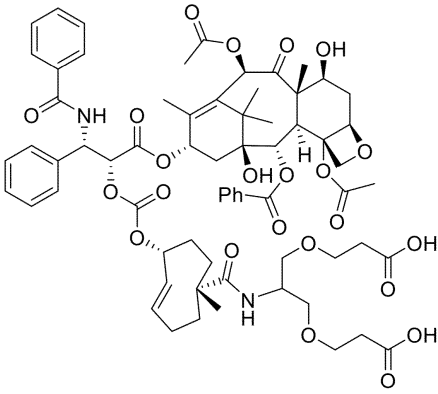
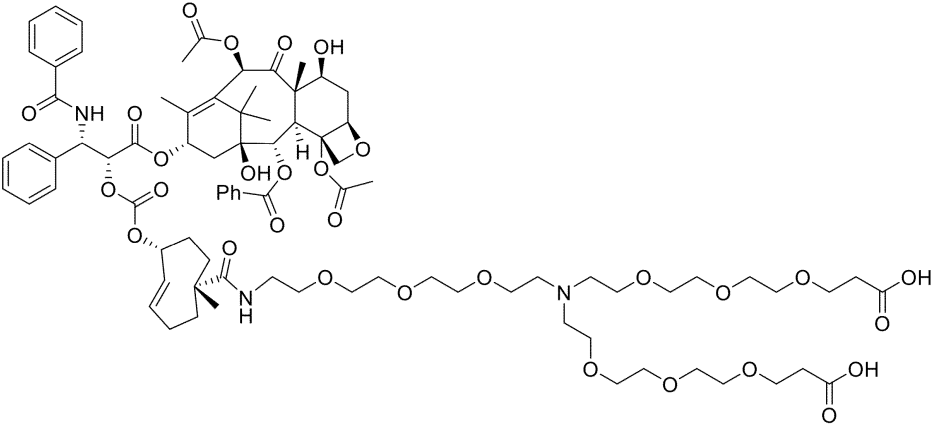
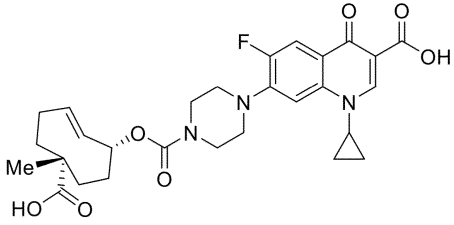
【表 1】

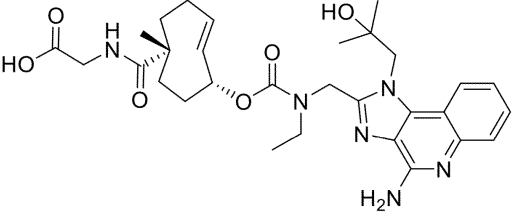
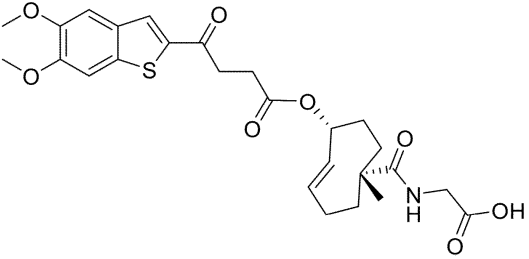
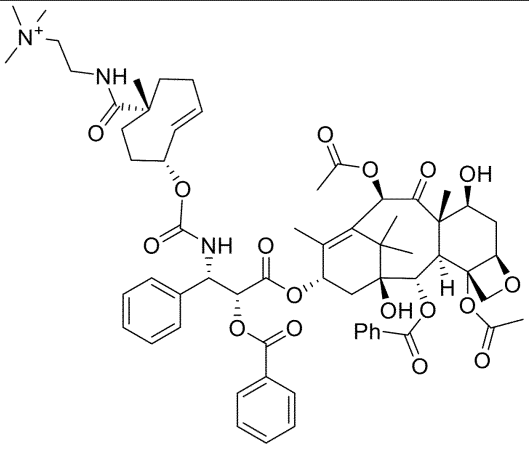
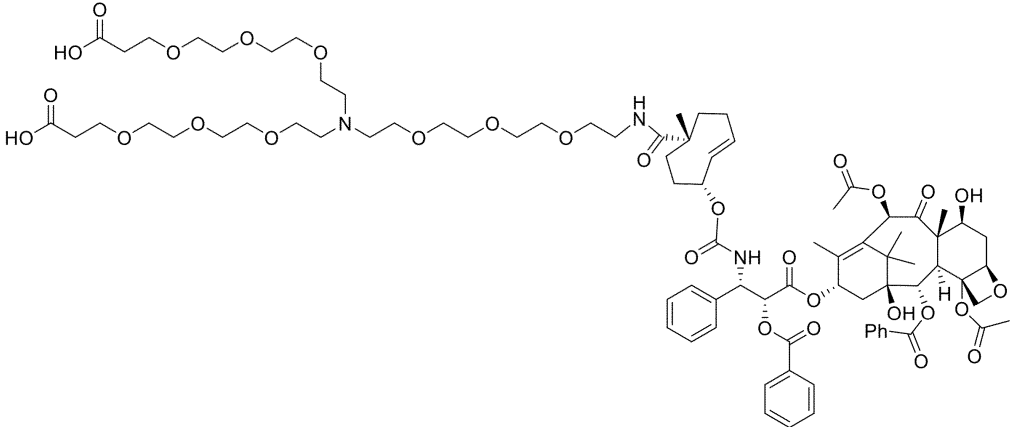
表 1

1	
2	
3	
4	
5	

6		10
7		20
8		30
9		40

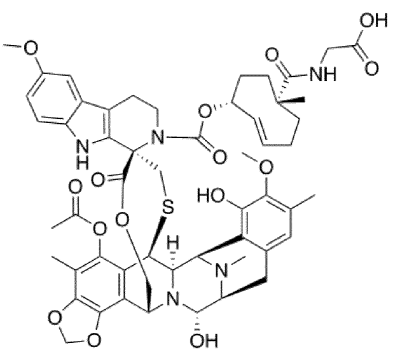
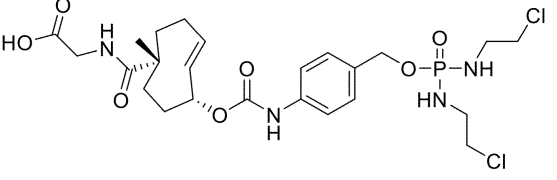
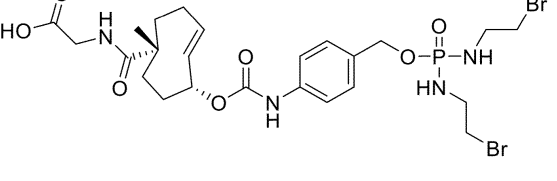
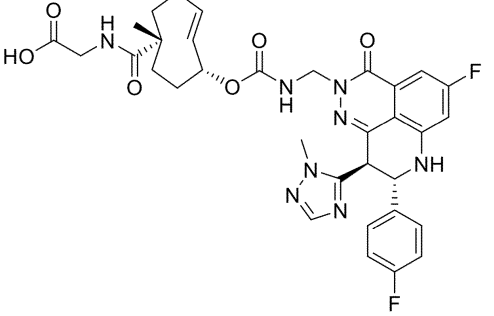
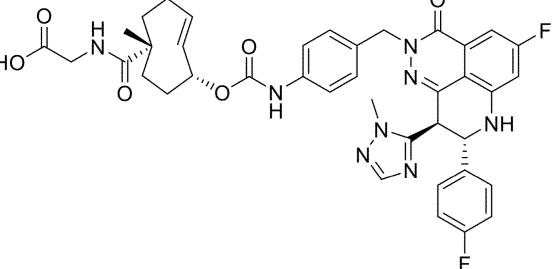
10		10
11		20
12		30
13		40

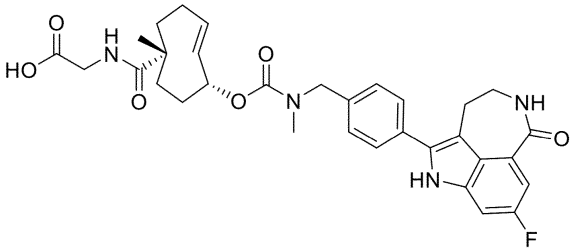
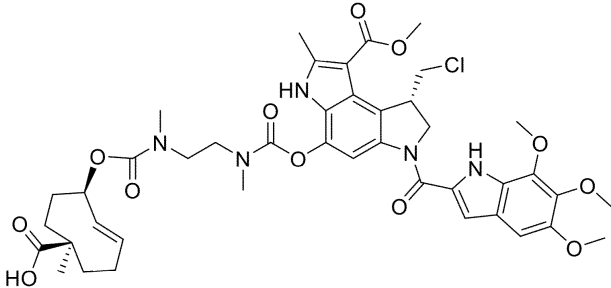
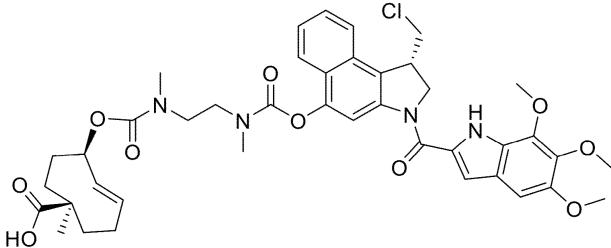
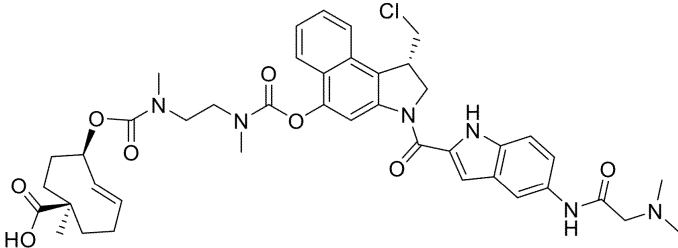
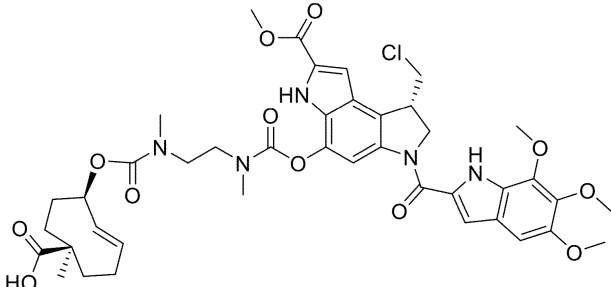
14		10
15		20
16		30
17		40

18		
19		10
20		20
21		30

40

50

22		10
23		
24		20
25		30
26		40

27	
28	
29	
30	
31	

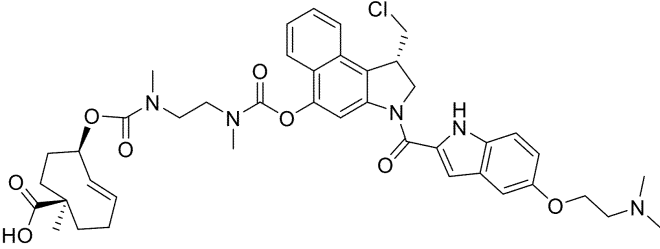
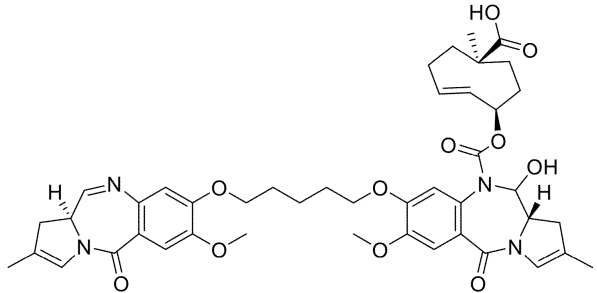
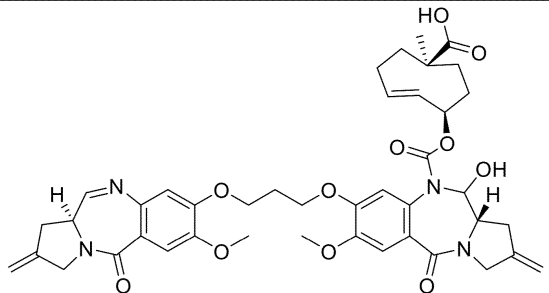
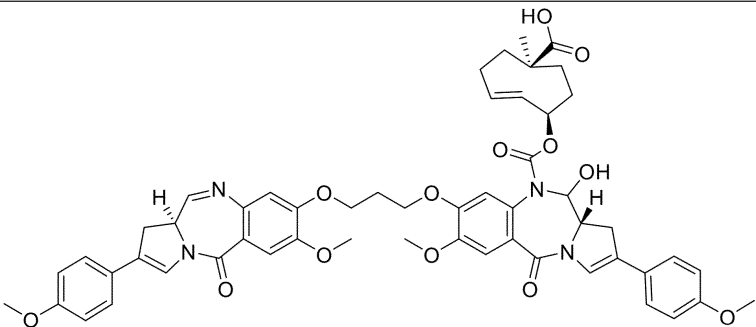
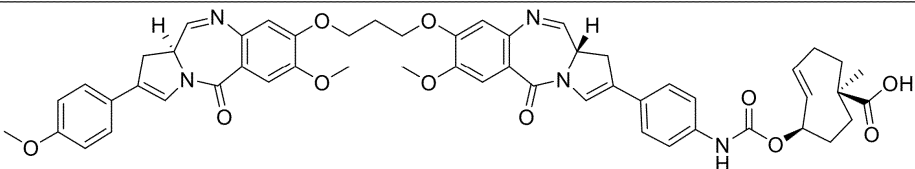
10

20

30

40

50

32	
33	
34	
35	
36	

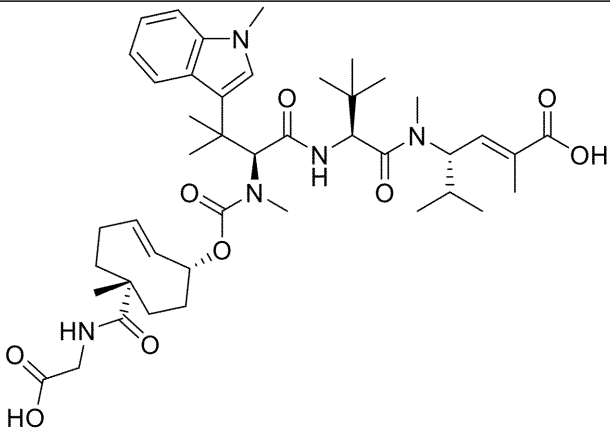
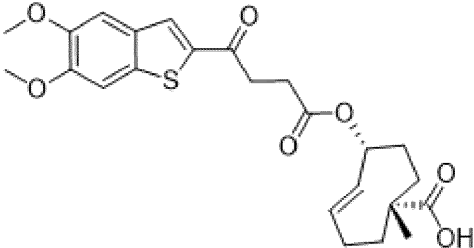
10

20

30

40

50

37	
38	

10

20

【0183】

幾つかの実施形態において、有効量のペイロード（すなわち、ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼの阻害剤（PARP阻害剤）、デュオカルマイシン、ピロロベンゾジアゼピン（PBD）、ヘミアステリン、HTI-286、及びモノクローナル抗体、又はそれらの誘導体若しくは類縁体）を被験体における標的位置に送達する方法であって、被験体へと、本明細書に記載される治療用支持体組成物を標的位置に投与することと、その被験体に、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物を投与することを含む、方法が提供される。

30

【0184】

C. 治療用支持体組成物

治療用支持体組成物は支持体を含む。支持体は、生体適合性、すなわち被験体の身体と適合性の支持体組成物であってよい。場合によっては、支持体は被験体に対して無毒であり、被験体における組織又は生物学的化合物と実質的に反応しない。例えば、支持体は、とりわけヒドロゲルであり得る。支持体は、被験体の体内に移植することができ、結合作用物質（例えば、テトラジン含有基）を支持することができるだけでなく、結合作用物質がコンジュゲートした後にペイロードを支持することもできる。代表的な支持体としては、限定されるものではないが、ポリマー、粘性又は非粘性の液体材料、ゲル、ヒドロゲル、多糖ヒドロゲル、架橋ポリマーマトリックス、金属、セラミック、プラスチック、骨移植片材料、アルギネート、セルロース、キトサン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン等が挙げられる。支持体としては、ナノ粒子、マイクロ粒子等のような粒子も挙げられる。

40

【0185】

ヒドロゲルは、多糖ヒドロゲル、アルギネート、セルロース、ヒアルロン酸、キトサン、キトシン、キチン、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、ヘパリン等であり得る。他の適切な糖ベースの生体材料としては、Polymer Advanced Technology, 2014, 25, 448-460に記載されるものが挙げられる。支持体として使用され得るポリマーとしては、限定されるものではないが、ポリホスファゼン、ポリ無水物、ポリアセタール、ポリ（オルトエステル）、ポリリン酸エステル、ポリカプロラクトン、ポリウレタン、ポリラク

50

チド、ポリカーボネート、ポリアミド、及びポリエーテル、並びにそれらのブレンド／複合物／コポリマーを挙げることができる。代表的なポリエーテルとしては、限定されるものではないが、ポリ（エチレングリコール）（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、トリブロックポリ（ $[PEG]_n - [PPG]_m - [PEG]_n$ ）、PEGジアクリレート（PEGDA）、及びPEGジメタクリレート（PEGDMA）が挙げられる。支持体としては、コラーゲン、ゼラチン、エラスチン、及びエラスチン様ポリペプチド、アルブミン、フィブリン、ポリ（ γ -グルタミン酸）、ポリ（L-リジン）、ポリ（L-グルタミン酸）、ポリ（アスパラギン酸）等のようなタンパク質及び他のポリ（アミノ酸）を挙げることができる。

【0186】

幾つかの実施形態において、支持体はヒドロゲルである。幾つかの実施形態において、支持体はアルギネートである。幾つかの実施形態において、支持体はキチンである。幾つかの実施形態において、支持体はヒアルロン酸（例えば、実質的に架橋を有しない非ヒドロゲルヒアルロン酸）である。幾つかの実施形態において、支持体はキトシンである。

【0187】

或る特定の実施形態において、支持体は粒子である。本開示の粒子は、2 cm以下、例えば1.5 cm以下、又は1 cm以下、又は0.5 cm以下の直径を有し得る。例えば、粒子はナノ粒子又はマイクロ粒子であり得る。ナノ粒子としては、ナノメートルスケール（例えば、1000 nm以下）の平均寸法を有する粒子が挙げられる。マイクロ粒子は、マイクロメートルスケール（例えば、1000 μ m以下）の平均寸法を有する粒子である。「平均」とは算術平均を意味する。幾つかの実施形態において、ナノ粒子は、1 nm～1 μ m、例えば、10 nm～1 μ m、又は25 nm～1 μ m、又は50 nm～1 μ m、又は75 nm～1 μ m、又は100 nm～1 μ m、又は150 nm～1 μ m、又は200 nm～1 μ m、又は250 nm～1 μ m、又は300 nm～1 μ m、又は350 nm～1 μ m、又は400 nm～1 μ m、又は450 nm～1 μ m、又は500 nm～1 μ mの範囲の直径を有する。他の実施形態において、マイクロ粒子は、1 μ m～1 mm、例えば、10 μ m～1 mm、又は25 μ m～1 mm、又は50 μ m～1 mm、又は75 μ m～1 mm、又は100 μ m～1 mm、又は150 μ m～1 mm、又は200 μ m～1 mm、又は250 μ m～1 mm、又は300 μ m～1 mm、又は350 μ m～1 mm、又は400 μ m～1 mm、又は450 μ m～1 mm、又は500 μ m～1 mmの範囲の直径を有する。更なる実施形態において、10 nm～100 nm程度の直径の小さな粒子が集合して、1 μ m～10 μ m程度のクラスター又は集合体等のより大きな複合体を形成していてもよい。本開示の粒子は、実質的に球形であってよく、こうして、この粒子は実質的に円形の断面を有する。限定されるものではないが、楕円体、立方体、円柱形、円錐形、針状、又は他の不規則な形状等の他の粒子形状を使用してもよい。

【0188】

「粒子」は、あらゆる作られた材料、分子、クリプトファン、ウイルス、ファージ等の形態をとることができる。粒子は、限定されるものではないが、金属、セラミック、プラスチック、ガラス、複合物、ポリマー、ヒドロゲル等のような材料から構成されていてよい。例えば、粒子は、アルギネート又は酸化鉄等の不活性材料から構成されていてよい。幾つかの例では、粒子は磁性であってよく、常磁性材料、超常磁性材料、若しくは強磁性材料、又は磁界に応答する他の材料から形成され得る。さらに、粒子は、あらゆる形状、例えば、球、ロッド、非対称形状等であってよい。粒子、又は複合体中の幾つかの粒子の群は、臨床的に関連する基質に結合する又はそれと相互作用する特異的な親和性を有する受容体で官能化されていてよい。受容体は粒子自体に固有のものであり得る。例えば、粒子自体は、或る特定の基質に対して固有の親和性を有するウイルス又はファージであってよい。追加的に又は代替的に、特定の臨床的に関連する基質に特異的に結合するか又はそうでなければこれを認識する受容体を共有結合により又は他の方法で取り付けるか又は会合させることによって、粒子を官能化することができる。官能化された受容体は、標的基質に対して規定された親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルス

10

20

30

40

50

、又はあらゆる他の分子であり得る。「粒子」及び／又は「担体」に使用され得る材料の例としては、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、PLGAポリマー、アルギネート及びアルギネート誘導体、ゼラチン、コラーゲン、フィブリン、ヒアルロン酸、ラミニンリッチゲル、アガロース、天然多糖類及び合成多糖類、ポリアミノ酸、ポリペプチド、ポリエステル、ポリ無水物、ポリホスファジン、ポリ（ビニルアルコール）、ポリ（アルキレンオキシド）、ポリ（アリルアミン）（PAM）、ポリ（アクリレート）、変性スチレンポリマー、プルロニックポリオール、ポリオキサマー、ポリ（ウロン酸）、ポリ（ビニルピロリドン）、及び上記のいずれかのコポリマー又はグラフトコポリマーが挙げられる。これらの例は、それらの濃度、異なる作用物質とのそれらの架橋、それらの投与方法、それらの調整された分解プロファイル、及び当業者に既知の他の特質を限定するものではない。

10

【0189】

粒子、又は複合体中の幾つかの粒子の群は、標的（例えば、標的受容体又は細胞表面標的、例えば臨床的に関連する受容体又は細胞表面標的（例えば、抗原））に特異的に結合する（又は実質的に特異的に結合する）標的化作用物質（例えば、リガンド又は抗体）で官能化されていてよい。標的化作用物質は粒子自体に直接的に取り付けられていてよい。標的化作用物質は、標的受容体又は細胞表面標的に対して特異的な親和性を有する抗体、ペプチド、核酸、ファージ、細菌、ウイルス、又はあらゆる他の分子であり得る。場合によっては、受容体又は細胞表面標的は、PD-1、CTLA-4、HER2/neu、HER1/EGFR、VEGFR、4-1BB、GITR、又は他の細胞受容体若しくは細胞表面標的である。

20

【0190】

幾つかの実施形態において、標的化作用物質はモノクローナル抗体である。モノクローナル抗体は、モノクローナル抗体全体、又はそのフラグメント（例えば、抗原結合フラグメント（Fab））であり得る。或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、CD25（NCBI遺伝子ID3559）、CEA（NCBI遺伝子ID634）、CEACAM5（NCBI遺伝子ID1048）、ASPH（NCBI遺伝子ID444）、EGFR（NCBI遺伝子ID1956）、EPCAM（NCBI遺伝子ID4072）、VEGFR（NCBI遺伝子ID3791）、PDGFR（NCBI遺伝子ID5159）、TROP2（NCBI遺伝子ID4070）、ネクチン4（NCBI遺伝子ID81607）、PSMA（NCBI遺伝子ID2346）、BCMA（NCBI遺伝子ID608）、CD22（NCBI遺伝子ID933）、CD20（NCBI遺伝子ID920）、CD19（NCBI遺伝子ID930）、CD79b（NCBI遺伝子ID974）、CD38（NCBI遺伝子ID952）、CD45（NCBI遺伝子ID5788）、エンドグリン（NCBI遺伝子ID2022）、FGFR2（NCBI遺伝子ID14183）、C4.4A（NCBI遺伝子ID27076）、クローディン-18.2（NCBI遺伝子ID51208）、MMP9（NCBI遺伝子ID4318）、葉酸受容体（NCBI遺伝子ID2348）、DLL3（NCBI遺伝子ID10683）、CD138（NCBI遺伝子ID6382）、CD56（NCBI遺伝子ID4684）、CD37（NCBI遺伝子ID951）、CD74（NCBI遺伝子ID972）、メソテリン（NCBI遺伝子ID10232）、IL-6R（NCBI遺伝子ID3570）、SLAMF7（NCBI遺伝子ID57823）、BAFF（NCBI遺伝子ID10673）、MUC1（NCBI遺伝子ID4582）、GPC3（NCBI遺伝子ID2719）、HER2（NCBI遺伝子ID2064）、HER3（NCBI遺伝子ID2065）、CD30（NCBI遺伝子ID943）、CD33（NCBI遺伝子ID945）、CD123（NCBI遺伝子ID3563）、GPNMB（NCBI遺伝子ID10457）、cMET（NCBI遺伝子ID4233）、CD142（NCBI遺伝子ID2152）、NaPi2B（NCBI遺伝子ID10568）、GCC（NCBI遺伝子ID2984）、STEAP1（NCBI遺伝子ID26872）、MUC16（NCBI遺伝子ID94025）、CD70（NCBI遺伝子ID970）、CD44（NCBI遺伝子ID960）、（NCBI遺伝子ID）、抗体フラグメント（NCBI遺伝子ID）、

30

40

50

v W F (N C B I 遺 伝 子 I D 7 4 5 0) 、 T N F (N C B I 遺 伝 子 I D 7 1 2 4) 、 I L - 6 R (N C B I 遺 伝 子 I D 3 5 7 0) 、 B C M A (N C B I 遺 伝 子 I D 6 0 8) 、 A D A M T S 5 (N C B I 遺 伝 子 I D 1 1 0 9 6) 、 C X 3 C R 1 (N C B I 遺 伝 子 I D 1 5 2 4) 、 C X C R 4 (N C B I 遺 伝 子 I D 7 8 5 2) 、 T f R 1 (N C B I 遺 伝 子 I D 7 0 3 7) 、 V E G F R (N C B I 遺 伝 子 I D 3 7 9 1) 、 又 は P S M A (N C B I 遺 伝 子 I D 2 3 4 6) の 1 つ 以 上 を 標 的 と す る 抗 体 又 は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 1 9 1 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ダクリズマブ、R G 6 2 9 2 、 バ シ リ キ シ マ ブ 、 若 し く は H u M a x - T A C 等 の C D 2 5 を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

10

【 0 1 9 2 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ラベツズマブ、1 5 - 1 - 3 2 、 P R 1 A 3 、 若 し く は c T 8 4 . 6 6 等 の C E A を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 1 9 3 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ツサミチアマブ (Tusamitiab) 若 し く は C C 4 等 の C E A C A M 5 を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 1 9 4 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、P A N - 6 2 2 等 の A S P H を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

20

【 0 1 9 5 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、セツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、マツズマブ、A M G 5 9 5 、 デ パ ツ キ シ ズ マ ブ 、 ダ パ ツ キ シ ズ マ ブ (d a p a t u x i z u m a b) 、 デ ユ リ ゴ ツ ズ マ ブ 、 フ ツ キ シ マ ブ 、 G C 1 1 1 8 、 イ ム ガ ツ ズ マ ブ 、 パ ニ ツ ム マ ブ 、 ア ル ツ ム マ ブ 、 ト ム ソ ツ キ シ マ ブ 、 若 し く は ラ プ リ ツ キ シ マ ブ 等 の E G F R を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 1 9 6 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、オポルツズマブ、シタツズマブ、ツコツズマブ、カツマキシマブ、エドレコロマブ、若 し く は ア デ カ ツ ム マ ブ 等 の E P C A M を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

30

【 0 1 9 7 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ラムシズマブ、ラムシルマブ、若 し く は ブ リ ナ シ マ ブ 等 の V E G F R を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 1 9 8 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、オララツマブ若 し く は ラ ム シ ル マ ブ 等 の P D G F R を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

40

【 0 1 9 9 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、サシツズマブ若 し く は P r 1 E 1 1 等 の T R O P 2 を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 2 0 0 】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、エンホルツマブ等のネクチン 4 を 標 的 と す る 抗 体 若 し く は 抗 体 フ ラ グ メ ン ト 、 又 は そ れ ら に 由 来 す る 抗 体 フ ラ グ メ ン ト で あ る 。

【 0 2 0 1 】

50

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、J 5 9 1 若しくは M L N 5 9 1 等の P S M A を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0202】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ベランタマブ等の B C M A を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0203】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、モキセツモマブ、イノツズマブ、エブラツズマブ、若しくはピナツズマブ等の C D 2 2 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

10

【0204】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ウブリツキシマブ、オフアツムマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、トシツモマブ、若しくはイブリツモマブ等の C D 2 0 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0205】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ロンカスツキシマブ、X M A B - 5 5 7 4、M O R 2 0 8、コルツキシマブ、デニンツズマブ、タプリツモマブ、若しくは M D X - 1 3 4 2 等の C D 1 9 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

20

【0206】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ポラツズマブ等の C D 7 9 b を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0207】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、イサツキシマブ、ダラツムマブ、M O R 2 0 2、若しくは T A K - 0 7 9 等の C D 3 8 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0208】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、I - 1 3 1 - B C 8 若しくはイオマブーB等の C D 4 5 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

30

【0209】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、カロツキシマブ等のエンドグリンを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0210】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ベマリツズマブ若しくはアプルツマブ等の F G F R 2 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0211】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ルパルツマブ等の C 4 . 4 A を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

40

【0212】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ゾルベツキシマブ若しくはクローディキシマブ等のクローディン-18.2を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0213】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、アンデカリキシマブ等の M M P 9 を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

50

【0214】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ミルベツキシマブ、ファルレツズマブ、MORA b-202、MORA b-003、若しくはSP8166等の葉酸受容体を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0215】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ロバルピツズマブ等のDLL3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0216】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、インダツキシマブ等のCD138を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0217】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ロルボツズマブ、プロミキシマブ等のCD56を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0218】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、BI 836826、オトレルツズマブ、若しくはナラツキシマブ等のCD37を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0219】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ミラツズマブ等のCD74を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0220】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、アネツマブ、アマツキシマブ、若しくはMMOT-0530A等のメソテリンを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0221】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、トシリズマブ若しくはサリルマブ等のIL-6Rを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0222】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、エロツズマブ等のSLAMF7を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0223】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ベリムマブ等のBAFFを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0224】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、KL-6、MY.1E12、hMUC1-1H7、TAB004、huC242、クリバツズマブ、8HuDS6、ガチボツズマブ、AR20.5、若しくはカンツズマブ等のMUC1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0225】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、コドリツズマブ、ECT204、若しくはMDX-1414等のGPC3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0226】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ペルツズマブ、トラスツズマブ、若

10

20

30

40

50

しくはマルゲツキシマブ等のHER2を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0227】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、パトリツマブ、セリバンツマブ、ルムレツズマブ、エルゲムツマブ、AV-203、CDX-3379、若しくはGSK284933等のHER3を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0228】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ブレンツキシマブ等のCD30を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

10

【0229】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ゲムツズマブ、BI 835858、バダスツキシマブ、若しくはリンツズマブ等のCD33を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0230】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、KHK2823、タクロツズマブ、若しくはG4723A等のCD123を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0231】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、グレムバツムマブ等のGPNMBを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

20

【0232】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、テリソツズマブ、オナルツズマブ、若しくはSAIT301等のcMETを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0233】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、チソツマブ等のCD142を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

30

【0234】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、リファスツズマブ等のNaPi2Bを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0235】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、インドゥサツマブ等のGCCを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0236】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、バンドルツズマブ等のSTEAP1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

40

【0237】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ソフィツズマブ等のMUC16を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0238】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ボルセツズマブ等のCD70を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0239】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ビバツズマブ等のCD44を標的と

50

する抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0240】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、カプラシズマブ等のvWFを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0241】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、オゾラリズマブ、V565、若しくはPF-05230905等のTNFを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0242】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、ボバリリズマブ等のIL-6Rを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

10

【0243】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、LCAR-B38M等のBCMAを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0244】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、M6495等のADAMTS5を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

20

【0245】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、BI 655088等のCX3CR1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0246】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、AD-214若しくはALX-0651等のCXCR4を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0247】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、TXB4等のTfR1を標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

30

【0248】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、CDP791等のVEGFRを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0249】

或る特定の実施形態において、標的化作用物質は、GY1等のPSMAを標的とする抗体若しくは抗体フラグメント、又はそれらに由来する抗体フラグメントである。

【0250】

粒子の検出（例えば、*in vivo*での検出）を補助し得る、発蛍光団又は自家蛍光マーカー若しくは発光マーカー等の他の化合物又は分子が粒子に取り付けられていてもよい。リガンド及び／又は検出可能な標識は、粒子に直接的に取り付けられていても、又は本明細書に記載される生体直交型官能基を介して粒子に取り付けられていてもよい。

40

【0251】

或る特定の実施形態において、支持体は、骨移植代替材料等の骨移植材料である。骨移植代替材料は、骨と構造的に類似した材料である。場合によっては、骨移植代替材料は生体吸収性であり、こうして、骨移植代替材料は、時間の経過とともに体内で溶解し得るか、又は吸収され得る。骨移植代替材料は、骨移植代替材料内への血管及び新しい骨形成が促進されるように、骨伝導性であり得る。場合によっては、骨移植代替材料は、周囲組織からの間葉系幹細胞の積極的な動員を通じて新しい骨の形成が促進されるように、骨誘導性である。例えば、骨形成タンパク質等の成長因子が骨移植代替材料に含まれていてよい

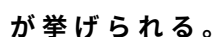
50

10

30

20

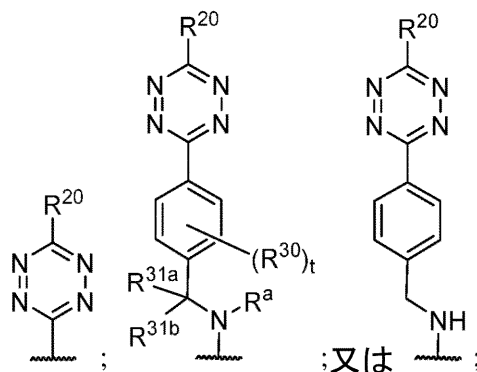
30



40

'50'、S

'50'、S



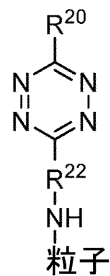
(式中、R²⁰は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、CF₃、CF₂-R'、NO₂、OR'、SR'、C(=O)R'、C(=S)R'、OC(=O)R'、SC(=O)R'、OC(=S)R'、SC(=S)R'、S

$O) R'$ 、 $S(=O)_2 R''$ 、 $S(=O)NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR$
 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、及び $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、 R' 及
 R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、かつ
 R''' は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択され、 R は、ハ
 ロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニ
 ル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環 10
 、シクロアルキル、又はシクロアルケニルであり、 R^a 、 R^{31a} 、及び R^{31b} は、そ
 れぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルであり、
 かつ α は、0、1、2、3、又は4である)のテトラジン含有基を含む。

【0254】

或る特定の実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

【化46】



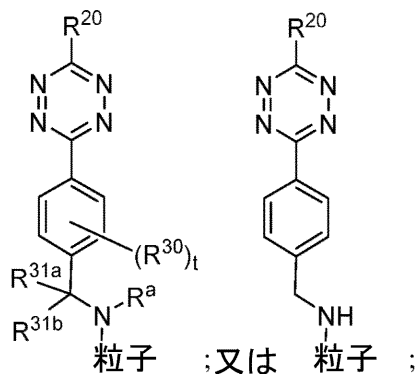
20

(式中、 R^{20} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニ
 ル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアル
 ケニル、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、
 $OC(=O)R'''$ 、 $SC(=O)R'''$ 、 $OC(=S)R'''$ 、 $SC(=S)R'''$ 、 S
 $O) R'$ 、 $S(=O)_2 R''$ 、 $S(=O)NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S$
 $-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'$
 R'' 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR$
 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)$
 $NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、
 $C(=O)NR'R''$ 、及び $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、 R' 及
 R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、 R'''
 は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択され、かつ R^{22} は、1
 個～100個の連結原子のリンカーであり、かつエチレンオキシ基、アミン、エステル、
 アミド、カルバメート、カーボネート、及びケトン官能基を含み得る)を有する。例えば
 、リンカーは1個～50個の連結原子、又は5個～50個の連結原子、又は10個～50 40
 個の連結原子を有し得る。

【0255】

或る特定の実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

【化 4 7】



10

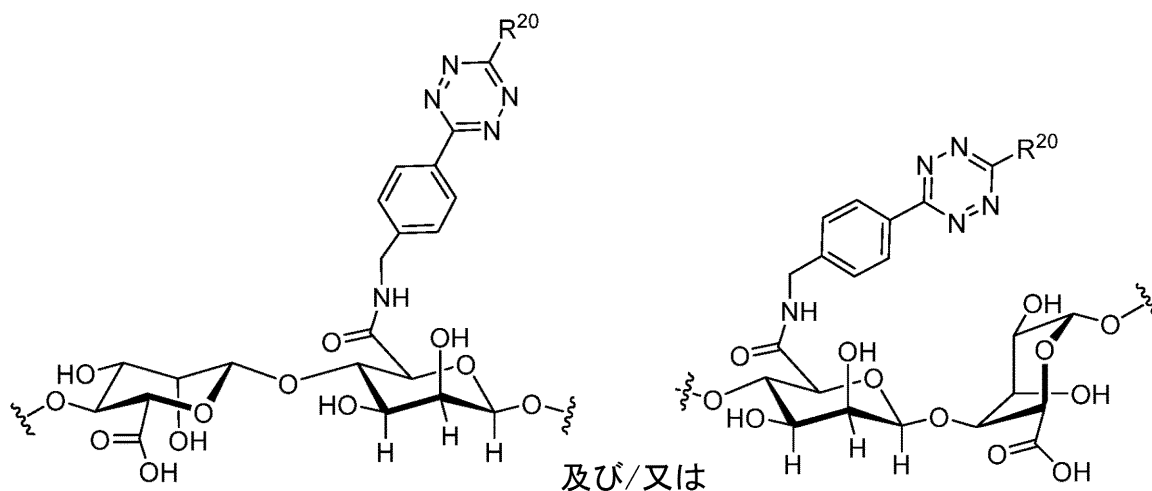
(式中、 R^{20} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 SO_2R'' 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、及び $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、 R' 及び R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、 R'' は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択され、 R^{30} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、又はシクロアルケニルであり、 R^a 、 R^{31a} 、及び R^{31b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルであり、かつ t は、0、1、2、3、又は4である)を有する。

【0256】

30

或る特定の実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

【化 4 8】



40

(式中、 R^{20} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 SO_2R'' 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、及び $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、 R' 及び R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、 R'' は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択され、 R^{30} は、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、又はシクロアルケニルであり、 R^a 、 R^{31a} 、及び R^{31b} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ -アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ -ハロアルキルであり、かつ t は、0、1、2、3、又は4である)を有する。

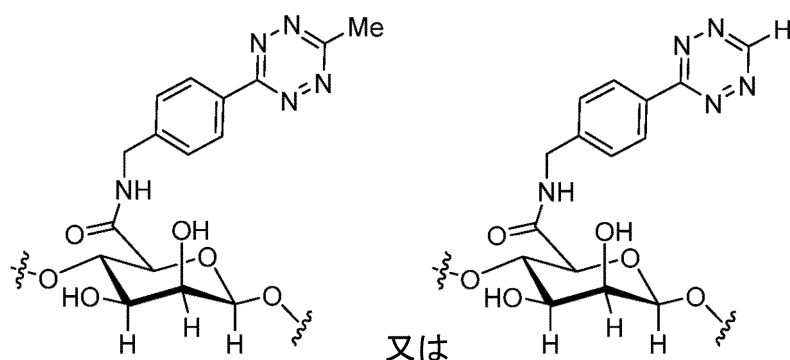
O) R'、S(=O)₂R''、S(=O)NR'R''、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R''、C(=S)NR'R''、NR'R''、NR'C(=O)R''、NR'C(=S)R''、NR'C(=O)OR''、NR'C(=S)OR''、NR'C(=O)SR''、NR'C(=S)SR''、OC(=O)NR'R''、SC(=O)NR'R''、OC(=S)R'R''、SC(=S)R'R''、C(=O)NR'R''、及びNR'C(=S)NR'R''からなる群から選択され、R'及R''は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、かつR'''は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択される)の単位を有する置換アルギネート、又はその塩を含む。

【0257】

10

或る特定の実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

【化49】



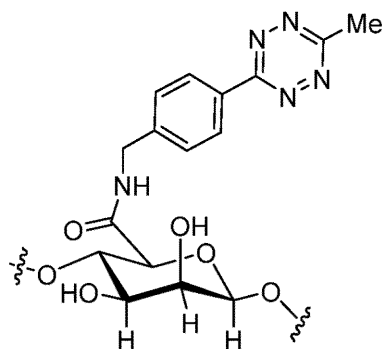
20

の単位を含む。

【0258】

幾つかの実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

【化50】



30

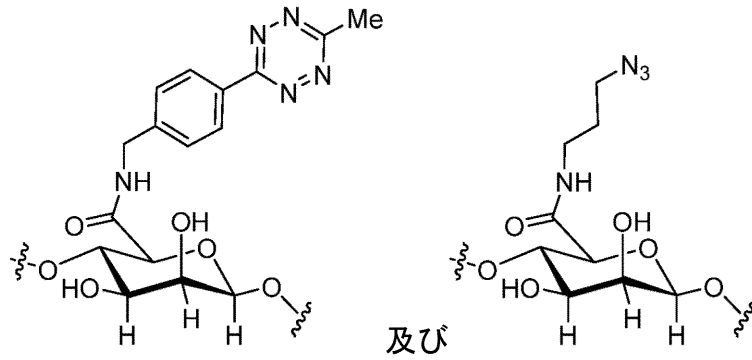
の単位を含む。

【0259】

幾つかの実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

40

【化 5 1】



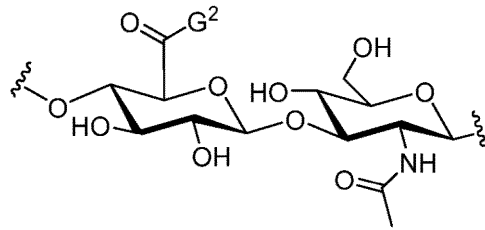
10

の単位を含む。

【0 2 6 0】

幾つかの実施形態において、治療用支持体組成物は、式（II）：

【化 5 2】

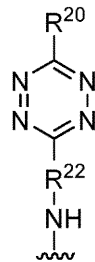


20

(II)

(式中、 G^2 は、

【化 5 3】



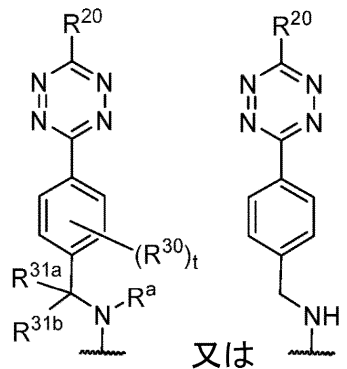
30

であり、 R^{22} は 1 個～100 個の連結原子のリンカーであり、かつ R^{20} は本明細書に定義される通りである) の単位を有する置換ヒアルロン酸を含む。

【0 2 6 1】

更なる実施形態において、 G^2 は、

【化 5 4】



40

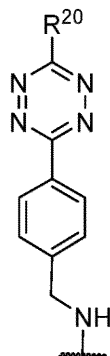
50

である。

【0262】

また更なる実施形態において、 G^2 は、

【化55】



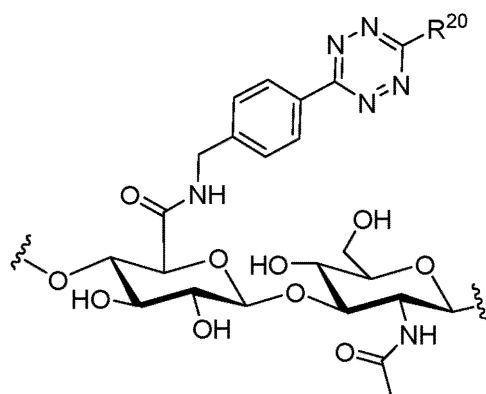
10

であり、かつ R^{20} は、水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0263】

式 (II) の化合物としては、式 (II-A) :

【化56】



20

(II-A)

30

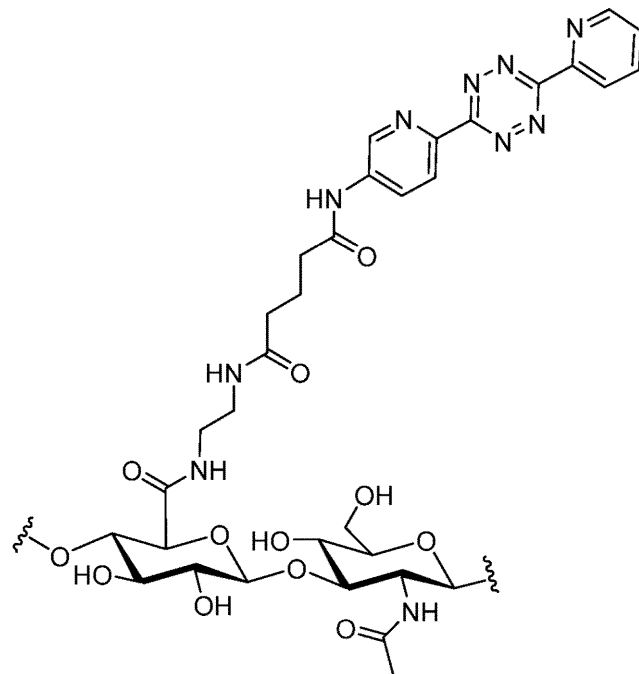
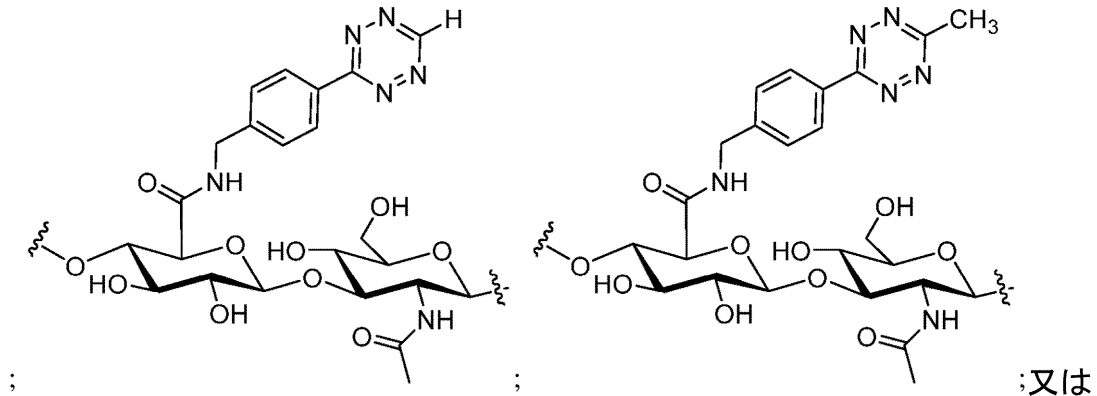
(式中、 R^{20} は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、シクロアルキル、シクロアルケニル、 CF_3 、 CF_2-R' 、 NO_2 、 OR' 、 SR' 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=S)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 SO_2R'' 、 $S(=O)NR'R''$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R''$ 、 $NR'C(=S)R''$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)R'R''$ 、 $SC(=S)R'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、及び $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、 R' 及び R'' は、それぞれの場合、独立して、水素、アリール、及びアルキルから選択され、かつ R'' は、それぞれの場合、独立して、アリール及びアルキルから選択される) の化合物が挙げられる。式 (II-A) による更なる実施形態において、 R^{20} は水素又は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0264】

幾つかの実施形態において、治療用支持体組成物は、式：

50

【化 5 7】



の単位を含む。

【0265】

追加の治療用支持体組成物は、国際公開第2017/044983号、国際公開第2015/139025号、及び国際公開第2014/205126号（それぞれの全内容は、引用することによりその全体が本明細書の一部をなす）に例示されている。

【0266】

ヒアルロン酸誘導体としては、複数のグルクロン酸単位と、ヒアルロン酸のグルクロン酸単位に連結された又は直接的に結合されたテトラジン含有基とを有するヒアルロン酸が挙げられる。ヒアルロン酸は、複数のN-アセチルグルコサミン単位を有していてもよい。或る特定の実施形態において、ヒアルロン酸のN-アセチルグルコサミン単位は、テトラジン含有基に連結又はコンジュゲートされていない。

【0267】

テトラジン含有基は、グルクロン酸単位のカルボン酸を介して連結され得るか、又は直接的に結合され得る。テトラジン含有基は、テトラジン含有基に連結又はコンジュゲートされているカルボン酸の%により測定されて約0.1%～約80%で、例えば、テトラジン含有基に連結又はコンジュゲートされているカルボン酸の%により測定されて約1%～約75%、約5%～約75%、約10%～約50%、又は約40%～約75%でヒアルロン酸へと組み込まれ得る。

【0268】

10

20

30

40

50

D. 治療方法

本開示の態様は、ペイロードを被験体における標的位置に送達する方法を含む。或る特定の実施形態において、上記方法は、ペイロードを被験体における標的位置に選択的に送達することを含む。ペイロードの選択的な送達は、ペイロードの投与を必要としない被験体における他の位置（例えば、他の器官若しくは組織、又はそれらの部分）を標的とせず、ペイロードを標的位置（例えば、器官若しくは組織、又はそれらの部分）に送達することを含む。ペイロードの選択的な送達は、本明細書に記載される支持体組成物及び官能化されたペイロードの使用を通じて達成され得る。

【0269】

場合によっては、本開示の支持体組成物を、被験体における所望の標的位置に局在化することができる。例えば、本開示の方法は、本明細書に記載される支持体組成物を被験体に投与することを含み得る。支持体組成物を、被験体における所望の標的位置で被験体に投与することができる。場合によっては、支持体組成物を、被験体における所望の標的位置で被験体に移植することができる。幾つかの実施形態において、支持体組成物は、本明細書に記載される標的化作用物質に取り付けられていてよく、上記方法は、支持体組成物を被験体に投与（例えば全身投与）することを含み得る。これらの実施形態において、標的化作用物質に取り付けられた支持体組成物を、標的化作用物質のその標的への特異的結合（例えば、抗体－抗原相互作用等）を通じて被験体における所望の標的位置に局在化させることができ、又は標的化作用物質のその標的への特異的結合（例えば、抗体－抗原相互作用等）を通じて所望の標的の表面（例えば、細胞表面）上に局在化させることができる。

【0270】

本明細書に記載されるように、生体直交型結合対応物間（例えば、支持体組成物のテトラジン結合作用物質と官能化されたペイロードのその相補的なトランス－シクロオクテン結合作用物質との間）の選択的結合が起こり得る。上記のような被験体における所望の位置への支持体組成物の投与の局在化のため、支持体組成物の結合作用物質と官能化されたペイロードのその相補的結合作用物質との間の選択的結合により、ペイロードが所望の標的位置に局在化することになる。したがって、或る特定の実施形態において、上記方法は、官能化されたペイロードを被験体に投与することを含み、こうして、官能化されたペイロードが支持体組成物に結合して支持体複合体を形成する。例えば、官能化されたペイロードを被験体に全身投与することができる。官能化されたペイロードを被験体に投与すると、支持体組成物の結合作用物質と官能化されたペイロードの相補的な結合作用物質との間の接触が起こり得るため、結合作用物質とその相補的な結合作用物質とが互いに結合して支持体複合体を形成し、それによりペイロードは被験体における標的位置に選択的に送達される。幾つかの実施形態において、官能化されたペイロードの選択的な送達により、標的位置でのペイロードの濃度は被験体における他の場所（例えば、被験体における非標的化領域）でのペイロードの濃度よりも大きくなる。

【0271】

本明細書において、癌を治療する方法であって、治療を必要とする被験体に、治療的有効量の本明細書に記載されるコンジュゲート又はその薬学的に許容可能な塩と、治療用支持体組成物とを投与することを含む、方法が提供される。

【0272】

幾つかの実施形態において、癌は転移性である。幾つかの実施形態において、癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、神経膠芽腫、肺癌、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、膵臓癌、胃部癌、頭頸部の扁平上皮癌、肛門／外陰癌、食道癌、膵臓腺癌、子宮頸癌、肝細胞癌、カボジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ウィルムス腫瘍／神経芽腫、膀胱癌、甲状腺腺癌、膵神経内分泌腫瘍、前立腺腺癌、鼻咽頭癌、又は皮膚T細胞リンパ腫である。

【0273】

或る特定の実施形態において、このアプローチを使用して、造血器悪性腫瘍、例えば、

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes)、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndromes)、慢性骨髓原性白血病、慢性骨髓単球性白血病、原発性骨髓線維症、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、慢性リンパ性白血病、モノクローナルガンマグロブリン血症、形質細胞骨髄腫、濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、古典的ホジキンリンパ腫、モノクローナル B 細胞リンパ球増加症、リンパ増殖性障害 NOS、T 細胞リンパ腫、前駆 B リンパ芽球性白血病、マントル細胞リンパ腫、形質細胞腫、バーキットリンパ腫、T 細胞白血病、ヘアリー細胞白血病、前駆 T リンパ芽球性白血病、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫等を治療及び／又は診断することができる。

【0274】

幾つかの実施形態において、癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、神経膠腫、肺癌、軟部組織癌、軟部組織肉腫、骨肉腫、又は脾臓癌である。

10

【0275】

幾つかの実施形態において、癌は固形腫瘍である。

【0276】

幾つかの実施形態において、癌は軟部組織肉腫である。

【0277】

幾つかの実施形態において、軟組織肉腫は、線維肉腫、横紋筋肉腫、又はユーイング肉腫である。

【0278】

幾つかの実施形態において、上記方法はまた、免疫応答を増強又は誘発することを含む。幾つかの実施形態において、免疫応答は、白血球、リンパ球、単球、及び好酸球のうちの 1 種以上の増加である。

20

【0279】

幾つかの実施形態において、上記方法は更に、治療的有効量の抗癌剤、免疫調節剤、又はそれらのトランス-シクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤を投与することを含む。抗癌剤、免疫調節剤、及びそれらのトランス-シクロオクテンプロドラッグは当該技術分野において知られている。

【0280】

このアプローチについての適応症としては、造血器癌及び固形癌の両方の癌が挙げられる。或る特定の実施形態において、このアプローチを使用して、軟部組織肉腫、すなわち横紋筋肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、及び全ての様々なサブタイプの軟部組織肉腫だけでなく骨肉腫を治療及び／又は診断することもできる。上記組成物は、色素性絨毛結節性滑膜炎の治療用及び／又は診断用であり得る。

30

【0281】

本開示の組成物は、ペイロード（例えば、親薬物（すなわち、組成物にコンジュゲートする前の薬物））の投与による治療又は診断に適した被験体における病態又は疾患の治療及び／又は診断において使用される。「治療」とは、被験体が罹っている病態に関連する症状の寛解が少なくとも達成されることを意味し、ここで、寛解とは、治療される病態に関連するパラメーター、例えば症状の大きさの低減を少なくとも指す広い意味において使用される。したがって、治療には、病理学的病態、又は少なくともそれに関連する症状が完全に阻止され、例えば、発症が防止され、又は停止され、例えば、終息し、こうして、被験体がもはやその病態、又は少なくともその病態を特徴付ける症状に悩まされなくなる状況も含まれる。治療には、臨床症状の阻止、すなわちその進展又は更なる進展を停止させること、例えば活動性疾患を緩和又は完全に阻止することが含まれ得る。治療には、臨床症状の緩和、すなわちその退縮を引き起こすことが含まれ得る。例えば、癌の文脈においては、「治療する」という用語には、固形腫瘍の成長の低下、癌細胞の複製の阻害、総腫瘍量の軽減、生存期間の延長、及び癌に関連する 1 つ以上の症状の寛解のいずれか又は全てが含まれる。

40

【0282】

治療対象の被験体は、療法を必要とする被験体であり得て、ここで、治療対象の被験体

50

は、親薬物を使用する治療に適した被験体である。したがって、様々な被験体が、本明細書に開示される組成物を使用する治療に適している可能性がある。一般に、そのような被験体は「哺乳動物」であり、ここで、ヒトが注目される。他の被験体としては、家庭のペット（例えば、イヌ及びネコ）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ヤギ、ウマ等）、齧歯類（例えば、マウス、モルモット、及びラット、例えば、疾患の動物モデル等）だけでなく、非ヒト霊長類（例えば、チンパンジー及びサル等）を挙げることができる。

【0283】

或る特定の実施形態において、官能化されたペイロード、治療用支持体組成物、追加の治療剤及び方法を使用して、限定されるものではないが、とりわけ、黒色腫（例えば、切除不能な転移性黒色腫）、腎癌（例えば、腎細胞癌）、前立腺癌（例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌）、卵巣癌（例えば、転移性上皮性卵巣癌等の上皮性卵巣癌）、子宮内膜癌、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、神経膠芽腫（例えば、多形神経膠芽腫）、及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌）を含む固形腫瘍、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、脾臓癌、胃部癌、頭頸部の扁平上皮癌、肛門／外陰癌、食道癌、脾臓腺癌、子宮頸癌、肝細胞癌、カボジ肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ウィルムス腫瘍／神経芽腫、膀胱癌、甲状腺腺癌、脾神経内分泌腫瘍、前立腺腺癌、鼻咽頭癌、皮膚T細胞リンパ腫を治療、予防、及び／又は診断することができる。開示されたアプローチは、アジュバント／ネオアジュバント系として十分に適している。例えば、本明細書に開示される粒子を生検中に配置することができ、研究からの結果が戻ってきたら、医師は体内の所望の部位に適切なカクテルを送達することができる。これにより、特に外科的に切除可能な腫瘍の状況下に、腫瘍のサイズが最小限に抑えられることとなる。次いで、手術の終わりに、外科医は、外科的空洞の周囲により多くの粒子を配置し、更なる治療用量で患者を治療（例えば、開示されたアプローチによる化学療法）して、切除縁において何らかの癌細胞が見落とされ得るリスクを最小限に抑えることができる。

【0284】

或る特定の実施形態において、開示された方法は、生検時に本明細書に開示される粒子を配置する能力を提供する。結果が返されたら、医師は生検部位へと免疫調節剤、例えば、TLRアゴニスト、STINGアゴニスト、ケモカイン（癌性細胞及び／又は免疫細胞を誘引する作用物質）、及びアジュバントを送達して届け、化学療法剤と免疫療法剤との組合せと同様により少ない副作用で免疫系を増強することができる。この組合せアプローチは患者にとって有益となる。化学療法剤は固形腫瘍又は特定の部位を治療するのに対し、免疫療法の応答の強化は遠隔転移部位で役立つこととなる。例えば、或る特定の実施形態において、開示された組成物及び方法を、アントラサイクリン、タキサン、ゲムシタビン、及びイピリウムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ（MSB0010718Cとしても知られる；Pfizer）等の1種以上の免疫調節剤の効力を増強する他の作用物質とともに使用又は利用することができる。

【0285】

癌

開示された方法を使用して、転移性癌を含む癌を治療又は予防することができる。癌は、増殖シグナル伝達の維持、成長抑制の回避、細胞死に対する耐性、複製による不死性の達成、血管新生の誘導、並びに浸潤及び転移の活性化を含み得る関連疾患の群である。開示された方法は、被験体における癌に対する免疫応答を増強又は誘発し得る。免疫応答は、白血球、リンパ球、単球、及び好酸球のうちの1種以上の増加を引き起こし得る。

【0286】

開示された方法によって治療され得る癌としては、限定されるものではないが、星細胞腫、副腎皮質癌、虫垂癌、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脳癌、脳幹癌、脳幹神経膠腫、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、びまん性内在性橋膜腫、乳管癌、子宮内膜癌、上衣腫、ユーイング肉腫、食道癌、眼癌、線維肉腫、胆嚢癌、胃部癌、消化管癌、胚細胞腫瘍、神経膠腫、肝細胞癌、組織球症、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、カボジ肉腫、腎臓癌、喉頭癌、白血病、肝臓癌、肺癌、リンパ腫、

マクログロブリン血症、黒色腫、中皮腫、口腔癌、多発性骨髄腫、鼻咽頭癌、神経芽腫、非ホジキンリンパ腫、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、下垂体癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織癌、軟部組織肉腫、固形腫瘍、扁平上皮癌、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣癌、喉癌、胸腺腫、甲状腺癌、絨毛性腫瘍、尿道癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0287】

幾つかの実施形態において、開示された方法によって治療され得る癌は、黒色腫、腎癌、前立腺癌、卵巣癌、乳癌、神経膠腫、肺癌、軟部組織癌、軟部組織肉腫、骨肉腫、又は膵臓癌である。幾つかの実施形態において、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、癌は軟部組織癌である。幾つかの実施形態において、癌は線維肉腫である。幾つかの実施形態において、癌はびまん性内在性橋膠腫である。幾つかの実施形態において、癌は転移性癌である。

10

【0288】

特定の理論に縛られるものではないが、本発明の化合物及び方法を使用した或る特定の抗癌剤の局所放出は、免疫原性細胞死 (ICD) を引き起こし得るか、又はその一因となり得る。例えば、或る特定の抗癌剤 (例えば、アントラサイクリン、シクロホスファミド、オキサリプラチン) は ICD を誘導することが報告されている。Kroemer et al. *Annu. Rev. Immunol.* 2013 (31), 51-72。癌細胞の免疫原性アポトーシスは、樹状細胞 (DC) の活性化及びその結果としての特異的 T 細胞応答の活性化を通じて、効果的な抗腫瘍免疫応答を誘導することができる。ICD は、損傷関連分子パターン (DAMP) の分泌を特徴とする。ICD 中に細胞表面に露出される 3 つの重要な DAMP。DAMP 分子の 1 つであるカルレティキュリン (CRT) は、通常は小胞体 (ER) の内腔にあり、免疫原性アポトーシスの誘導後に死にゆく細胞の表面に移動し、そこでこれはプロフェッショナル食細胞に対する「イートミー」シグナルとして機能する。表面に露出した他の重要な DAMP は熱ショックタンパク質 (HSP)、すなわち HSP 70 及び HSP 90 であり、これらもストレス条件下で原形質膜に移動する。細胞表面では、これらは CD 91 及び CD 40 のような多くの抗原提示細胞 (APC) 表面受容体との相互作用に基づいて免疫刺激効果を有し、また MHC クラス II 分子上での腫瘍細胞由来の抗原の交差提示を促進した後、これは CD 8⁺ T 細胞応答を引き起こす。ICD に特徴的な他の重要な DAMP は、分泌型アンホテリン (HMGB1) 及び ATP である。HMGB1 は後期アポトーシスマーカーであると考えられ、細胞外空間への HMGB1 の放出は、樹状細胞への腫瘍抗原の最適な放出及び提示に必要であると考えられる。HMGB1 は、APC 上で発現される Toll 様受容体 (TLR) 2 及び TLR 4 等の幾つかのパターン認識受容体 (PRR) に結合する。免疫原性細胞死の際に放出されるごく最近発見された DAMP は ATP であり、これは分泌されると単球に対する「ファインドミー」シグナルとして機能し、アポトーシス部位への単球の誘引を誘導する。Kroemer et al. *Curr. Opin. Immunol.* 2008 (20), 504-511。

20

30

【0289】

したがって、本発明の化合物及び方法を使用した ICD 誘導因子の局所放出を 1 種以上の免疫調節剤と有利に組み合わせることができる。

40

【0290】

或る特定の実施形態において、官能化されたペイロード、治療用支持体組成物、及び方法を使用して、限定されるものではないが、とりわけ、黒色腫 (例えば、切除不能な転移性黒色腫)、腎癌 (例えば、腎細胞癌)、前立腺癌 (例えば、転移性去勢抵抗性前立腺癌)、卵巣癌 (例えば、転移性上皮性卵巣癌等の上皮性卵巣癌)、乳癌 (例えば、トリプルネガティブ乳癌)、神経膠芽腫 (例えば、多形神経膠芽腫)、及び肺癌 (例えば、非小細胞肺癌) を含む固形腫瘍、軟部組織肉腫、線維肉腫、骨肉腫、膵臓癌を治療し、予防し、及び／又は診断することができる。

【0291】

50

開示されたアプローチは、アジュバント／ネオアジュバント系として十分に適している。例えば、本明細書に開示される治療用支持体組成物を生検中に配置することができ、研究からの結果が戻ってきたら、医師は適切なカクテルを投与して体内の所望の部位に治療を届けられることができる（式Ⅰの化合物及び任意の追加の治療剤（複数の場合もある））。生検の結果は、腫瘍部位に届けられる治療の量及び種類を示し得る。例えば、化学療法剤と同様により少ない副作用で免疫系を強化するケモカイン（癌性細胞及び／又は免疫細胞を誘引する作用物質）及びアジュバントを送達し、免疫療法剤と組み合わせることができる。

【0292】

開示された化合物及び組成物を、外科的切除の前に投与することができる。開示された方法は、外科的切除の前に腫瘍のサイズを最小限に抑えることができる。これにより、特に外科的に切除可能な腫瘍の状況下に、腫瘍のサイズが最小限に抑えられることとなる。開示されたコンジュゲート、化合物、及び組成物を、外科的切除中に投与することができる。開示されたコンジュゲート、化合物、及び組成物を、外科的切除後に投与することができる。外科的切除の終了時に、治療用支持体組成物を外科的空洞の周囲に配置することができ、その後、被験体を更なる治療用量で治療して、切除縁において何らかの癌細胞が見落とされ得るリスクを最小限に抑えることができる。

【0293】

開示された方法は、1つの位置に集中する官能化されたペイロードの多回の全身用量を含み得る。開示された方法を使用して、第2のペイロードを送達することができる。腫瘍が第1のペイロードに対して耐性である場合、開示された方法を使用して、第2の官能化されたペイロードを投与することができる。第2のペイロードは、ゲムシタビン又はドセタキセルのTCO標識されたペイロードであり得る。ゲムシタビン又はドセタキセルのTCO標識されたペイロードを、ドキシソルピシンと組み合わせて投与することができる。第2の官能化されたペイロードは、第1のプロドラッグに使用される治療用支持体組成物によって活性化され得る。

【0294】

本明細書に開示される官能化されたペイロードはアジュバントとして機能し得る。この組合せアプローチは患者にとって有益となる。化学療法剤は固形腫瘍又は特定の位置を治療することとなり、免疫応答を増強又は誘発し得る一方で、官能化されたペイロード及び／又は別個の作用物質の免疫療法の応答の増強は遠隔転移部位で役立つ可能性がある。例えば、或る特定の実施形態において、開示された組成物及び方法を、アントラサイクリン、オーリスタチン、ピンカアルカロイド、タキサン、ゲムシタビン、カンポテシン類縁体（camptothecin analogues）、及びイピリウムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ（MSB0010718Cとしても知られる；Pfizer）の効力を増強する他の作用物質とともに使用又は利用することができる。

【0295】

開示された方法を使用して、びまん性内在性橋膠腫を治療することができる。びまん性内在性橋膠腫（DIPG）は、悪性度が高い場合があり、治療が難しい場合がある小児脳幹腫瘍である。DIPGに対する既知の治癒的治療法はなく、生存の可能性は過去40年間にわたり依然として散々なものである。DIPG患者は、ほんの11ヶ月の全生存期間中央値しか有さず、2年生存率は10%を下回る。DIPGは小児の脳幹腫瘍の75%～80%を占め、米国では毎年推定200人～300人の小児が罹患している。この深刻な疾患の希少性及びこれまでの実験モデル系の欠如により研究が妨げられ、過去40年間にわたって生存の可能性は横ばい状態である。DIPGの診断は臨床症状から始まり、MRIによって確認され得る。この疾患は、行動変化及び学業困難、複視、目の動きの異常又は制限、笑顔の非対称、平衡感覚の喪失、並びに衰弱を含む数ヶ月の全身症状から始まる場合がある。一方、重度の神経学的悪化がより早期に起こり、診断前の1ヶ月未満にわたり症状が現れる場合もある。臨床検査では、多発性脳神経障害、反射亢進及びクローヌス等の索路徴候、並びに運動失調の三つ組が明らかにされる場合がある。脳幹の橋部分の拡

10

20

30

40

50

張は、閉塞性水頭症及び頭蓋内圧の上昇を引き起こす可能性がある。

【0296】

呼吸及び心拍等の生命維持機能に重要な核は橋内に位置しており、治療しないとDIPGによって呼吸及び心拍が害される可能性がある。

【0297】

開示された方法を使用して、分子ペイロードをDIPGの部位に送達することができる。開示された方法は、腫瘍部位でのみ活性化される薬物を全身送達することを含み得る。開示された方法は、ネオアジュバント療法又はアジュバント療法として使用され得る。生体材料を生検中に配置することができる。生検の結果は、腫瘍部位に届けられる治療の量及び種類を示し得る。開示された化合物及び組成物を外科的切除の前に投与することができる。開示された方法は、外科的切除の前に腫瘍のサイズを最小限に抑えることができる。開示された化合物及び組成物を外科的切除中に投与することができる。開示された化合物及び組成物を外科的切除後に投与することができる。外科的切除の終了時に、生体材料を外科的空洞の周囲に配置することができ、その後、被験体を更なる治療用量で治療することができる。開示された生分解性ゲルを生検時又は手術時に移植することができる。開示された方法は、開示された化合物及び組成物の追加の用量を送達するのに追加の侵襲的処置を必要としない可能性がある。

10

【0298】

開示された方法は、1つの位置に集中する官能化されたペイロードの多回の全身用量を含み得る。開示された方法を使用して、第2のペイロードを送達することができる。腫瘍が第1のペイロードに対して耐性である場合、開示された方法を使用して、第2の官能化されたペイロードを投与することができる。第2のペイロードは、パクリタキセル、ドセタキセル、アントラサイクリン、オーリスタチン、ピンカアルカロイド、タキサン、ゲムシタビン、カンボテシン類似体、又はその他の作用物質のTCO標識されたペイロードであり得る。ゲムシタビン、パクリタキセル又はドセタキセルのTCO標識されたペイロードを、ドキシソルビンと組み合わせて投与することができる。第2の官能化されたペイロードは、第1のプロドラッグに使用される治療用支持体組成物によって活性化され得る。

20

【0299】

投与方式

治療方法には、開示されたコンジュゲート、化合物、又は組成物の任意の数の投与方式が含まれ得る。投与方式としては、錠剤、丸薬、糖衣錠、ハードゲルカプセル及びソフトゲルカプセル、顆粒剤、ペレット剤、皮膚パッチ剤、スキนครリーム剤、スキンジエル剤、水性液剤、脂質液剤、油性液剤、若しくは他の液剤、水中油型エマルジョン剤等のエマルジョン剤、リポソーム剤、水性懸濁液剤若しくは油性懸濁液剤、シロップ剤、エリキシル剤、固体エマルジョン剤、固溶体剤、又は分散性粉末剤を挙げることができる。医薬組成物において、本明細書に開示されるコンジュゲート、化合物、又は組成物は、マイクロ粒子、例えばナノ粒状組成物中に分散されていてもよい。

30

【0300】

非経口投与の場合、本明細書に開示されるコンジュゲート、化合物、又は組成物は、可溶化剤、表面活性剤、分散剤、又は乳化剤を含む又は含まない水、緩衝液、油等の生理学的に許容可能な希釈剤中に溶解又は懸濁されていてもよい。適切な油としては、例えば、オリーブ油、落花生油、綿実油、大豆油、ヒマシ油、及びゴマ油を挙げることができる。非経口投与の場合、本明細書に開示されるコンジュゲート、化合物、又は組成物を、水性、脂質、油性、若しくは他の種類の溶液若しくは懸濁液の形態で投与することができ、又はリポソーム又はナノ懸濁液の形態でも投与することができる。

40

【0301】

本明細書において使用される「非経口」という用語は、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸骨内、皮下、及び関節内の注射及び注入を含む投与方式を指す。

【0302】

治療用支持体組成物は、好ましくは、注射又は移植等によって腫瘍部位に局所投与され

50

る。式Ⅰ又は式（ⅠⅠⅠ）のコンジュゲート等の官能化されたペイロードを、被験体の病態及び医療専門家の判断を考慮してあらゆる適切な経路によって投与することができる。非経口投与は、式Ⅰのコンジュゲートを投与する適切な手段である。

【0303】

被験体に投与される組成物の量は、親薬物の用量及び／又は投薬計画の指針に基づいて最初に決定され得る。概して、上記組成物は、結合された薬物の標的化送達及び／又は血清半減期の延長をもたらすことができるため、投薬計画における用量の低減又は投与の削減の少なくとも1つがもたらされる。したがって、上記組成物は、本開示の組成物におけるコンジュゲート前の親薬物と比較して、投薬計画における用量の低減及び／又は投与の削減をもたらすことができる。

10

【0304】

医薬製剤は単位剤形で提供されてもよい。このような形態において、医薬製剤は、適切な量の本開示の組成物を含む単位用量に細分され得る。単位剤形は包装された調剤であることができ、その包装には、個別量の調剤、例えば、パウチ、バイアル、又はアンプル内に小分けにされた錠剤、カプセル剤、及び粉剤が収容されている。

【0305】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はそれらを含む医薬組成物と、その使用についての使用説明書とを含むキットが提供される。

【0306】

幾つかの実施形態において、キットは更に治療用支持体組成物を含む。

20

【0307】

本開示の組成物は、あらゆる適切な量で存在することができ、限定されるものではないが、被験体の体重及び年齢、疾患の状態等を含む様々な要因に依存し得る。本開示の組成物に適切な投薬量範囲としては、0.1mg～10000mg、又は1mg～1000mg、又は10mg～750mg、又は25mg～500mg、又は50mg～250mgが挙げられる。例えば、本開示の組成物に適した投薬量としては、1mg、5mg、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg、又は1000mgが挙げられる。

30

【0308】

幾つかの実施形態において、組成物の多回用量が投与される。組成物の投与回数は、様々な要因、例えば、症状の重症度、被験体の状態等のいずれかに応じて変わり得る。例えば、幾つかの実施形態において、組成物は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週（q o w）、週に1回（q w）、週に2回（b i w）、週に3回（t i w）、週に4回、週に5回、週に6回、隔日（q o d）、毎日（q d）、1日に2回（q i d）、又は1日に3回（t i d）で投与される。

【0309】

本開示の組成物を、あらゆる適切な回数、間隔、及び期間で投与することができる。例えば、本開示の組成物を、1時間に1回、又は1時間に2、3回以上、1日に1回、又は1日に2、3回以上、又は2日、3日、4日、5日、6日、若しくは7日に1回投与して、被験体に所望の投薬量レベルを提供することができる。本開示の組成物が1日に1回より多く投与される場合、代表的な間隔としては、5分、10分、15分、20分、30分、45分、及び60分だけでなく、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、20時間、及び24時間も挙げられる。本開示の組成物を、1時間、1時間～6時間、1時間～12時間、1時間～24時間、6時間～12時間、12時間～24時間、1日間、1日間～7日間、1週間、1週間～4週間、1ヶ月間、1ヶ月間～12ヶ月間、1年間以上にわたって、又は更には無期限に1回、2回、又は3回以上投

40

50

与することができる。

【0310】

本開示の組成物を、別の活性作用物質と共投与することができる。共投与としては、本開示の組成物及び活性作用物質を互いに0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、16時間、20時間、又は24時間以内に投与することが挙げられる。また、共投与としては、本開示の組成物及び活性作用物質を同時に若しくはほぼ同時に（例えば、互いに約1分、5分、10分、15分、20分、又は約30分以内に）、又はあらゆる順序で逐次的に投与することも挙げられる。さらに、本開示の組成物及び活性作用物質をそれぞれ1日に1回、又は1日当たり2、3回以上投与して、1日当たりの所望の投薬量レベルを提供することができる。

10

【0311】

共投与は同時移植又は同時注射によって達成され得る。

【0312】

幾つかの実施形態において、共投与を、同時製剤化、例えば、本開示の組成物及び活性作用物質の両方を含む単一の医薬製剤を調製することによって達成することができる。他の実施形態において、本開示の組成物及び活性作用物質を別々に製剤化し、被験体に共投与することができる。

【0313】

本開示の組成物及び活性作用物質は、1:100~100:1（重量／重量）、又は1:50~50:1、又は1:25~25:1、又は1:10~10:1、又は1:5~5:1（重量／重量）等のあらゆる適切な重量比で製剤中に存在し得る。本開示の組成物及び他の活性作用物質は、1:100（重量／重量）、1:75、1:50、1:25、1:10、1:5、1:4、1:3、1:2、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、25:1、50:1、75:1、又は100:1（重量／重量）等のあらゆる適切な重量比で存在し得る。本開示の組成物及び活性作用物質の他の投薬量及び投薬量比は本明細書に記載される製剤及び方法において適している。

20

【0314】

併用療法

一態様において、本発明は、癌を治療する方法、又は免疫応答を増強若しくは誘発する方法であって、治療又は増強若しくは誘発を必要とする被験体に、治療的有効量の本発明のコンジュゲート（例えば、式I）若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物と、本明細書に記載される治療用支持体組成物と、治療的有効量の抗癌剤、免疫調節剤、又はそれらのトランス-シクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤とを投与することを含む、方法を提供する。

30

【0315】

本発明はまた、癌の治療若しくは予防において使用される、又は免疫応答を増強若しくは誘発するのに使用される、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物と、本明細書に記載される治療用支持体組成物と、抗癌剤、免疫調節剤、又はそれらのトランス-シクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤とを含む組合せ医薬（pharmaceutical combination）を提供する。

40

【0316】

本発明はまた、癌の治療若しくは予防のための、又は免疫応答を増強若しくは誘発するのに使用するための、本明細書に記載されるコンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物と、治療用支持体組成物と、治療的有効量の抗癌剤、免疫調節剤、又はそれらのトランス-シクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤とを含む組合せ医薬の使用を提供する。

【0317】

本明細書に記載される方法及び使用において、組合せ医薬の成分を、同時に、別々に、又は逐次的にあらゆる順序で投与／使用してよく、これらの成分を別々に又は固定の組合せとして投与してよい。例えば、本発明による疾患の進行の遅延又は治療は、同時に又は

50

逐次的にあらゆる順序で、一緒になると治療的に有効な量又は有効量で、例えば、本明細書に記載される量に対応する1日の投薬量で、遊離形態又は薬学的に許容可能な塩形態での第1の有効成分を投与し、遊離形態又は薬学的に許容可能な塩形態の第2の有効成分を投与することを含み得る。組合せ医薬の個々の有効成分を、治療過程の異なる時点で別々に投与することも、又は分割された若しくは単一の剤形で同時に投与することもできる。したがって、本開示は、同時治療又は交互治療のそのような全ての計画を包含するものとして理解されるべきであり、「投与する」という用語は相応して解釈されるべきである。したがって、本明細書において使用される組合せ医薬は、1つの単位剤形における固定された組合せ、又は組合せ投与が独立して同時であるか若しくは異なる時間であり得る組合せ投与の場合の別個の剤形のいずれかを定義している。更なる例として、治療用支持体組成物及びコンジュゲートを、同時に（例えば、同時注射又は同時移植によって）、別々に、又は逐次的に投与／使用し、続いて抗癌剤、免疫調節剤、又はそれらのトランスシクロオクテンプロドラッグからなる群から選択される追加の治療剤を投与することができる。

10

【0318】

癌を治療する方法及び癌の治療における使用には、治療用支持体組成物を腫瘍に投与／局所化することが含まれる。本明細書に開示される方法及び使用において、コンジュゲート若しくはその薬学的に許容可能な塩又は組成物、治療用支持体組成物、及び追加の治療剤の投与は、腫瘍の成長を阻害し得る。

20

【0319】

追加の治療剤（複数の場合もある）は、開示されたコンジュゲート及び組成物と同時に又は逐次的に投与され得る。逐次的な投与には、開示されたコンジュゲート及び組成物の前又は後の投与が含まれる。追加の治療剤は、開示されたコンジュゲート及び組成物の前に投与され得る。追加の治療剤は、開示されたコンジュゲート及び組成物の後に投与され得る。追加の治療剤は、開示されたコンジュゲート及び組成物と同時に投与され得る。幾つかの実施形態において、追加の治療剤は、開示されたコンジュゲートと同じ組成物中で投与され得る。他の実施形態において、追加の治療剤の投与と開示されたコンジュゲート又は組成物の投与との間に時間間隔があってよい。幾つかの実施形態において、追加の治療剤とともに開示されたコンジュゲート又は組成物を投与することにより、他の治療剤のより低い用量及び／又はより頻度の低い間隔での投与が可能となり得る。1種以上の他の有効成分と組み合わせて使用される場合、本発明のコンジュゲート又は組成物及び他の有効成分を、それぞれ単独で使用する場合よりも低い用量で使用する事ができる。したがって、本発明の医薬組成物としては、本開示のコンジュゲートに加えて、1つ種以上の他の有効成分を含むものが挙げられる。

30

【0320】

抗癌剤

例示的な抗癌剤としては、限定されるものではないが、酢酸アビラテロン、アビトレキサート（メトトレキサート）、アブラキサン（パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、アドセトリス（ブレソキシマブベドチン）、ADE、アドトラスツズマブエムタンシン、アドリアマイシン（塩酸ドキソルビシン）、アドルシル（フルオロウラシル）、ニマレイン酸アフアチニブ、アフィニトール（エベロリムス）、アルダラ（イミキモド）、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリムタ（ペメトレキセド二ナトリウム）、アロキシ（塩酸パロノセトロン）、アンボクロリン（クロラムブシル）、アミノレブリン酸、アナストロゾール、アプレピタント、アレディア（パミドロン酸二ナトリウム）、アリミデックス（アナストロゾール）、アロマシン（エキセメスタン）、アラノン（ネララビン）、三酸化ヒ素、アーゼラ（オフアツムマブ）、エルウィニア・クリサンテミ（*Erwinia chrysanthemi*）のアスパラギナーゼ、アバスチン（ベバシズマブ）、アキシチニブ、アザシチジン、BEACOPP、塩酸ベンダムスチン、BEP、ベバシズマブ、ベキサロテン、ベキサール（トシツモマブ及びI¹³¹ヨウ素トシツモマブ）、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾ

40

50

ミブ、ボシュリフ（ボスチニブ）、ボスチニブ、ブレンツキシマブベドチン、ブスルファン、ブスルフェクス（ブスルファン）、カバジタキセル、Sーリング酸カボザンチニブ、CAF、キャンパス（アレムツズマブ）、カンプトサル（塩酸イリノテカン）、カペシタビン、CAPOX、カルボプラチン、カルボプラチンータキソール、カルフィルゾミブ、カソデックス（ビカルタミド）、Ceenu（ロムスチン）、セルビジン（塩酸ダウノルビシン）、サーバリックス（組換えHPV二価ワクチン）、セツキシマブ、クロラムブシル、クロラムブシルーブレドニゾン、CHOP、シスプラチン、クラフェン（シクロホスファミド）、クロファラビン、クロファレックス（クロファラビン）、クロラル（クロファラビン）、CMF、コメトリク（Sーリング酸カボザンチニブ）、COPP、COPPーABV、コスメゲン（ダクチノマイシン）、クリゾチニブ、CVP、シクロホスファミド、サイフォス（Cyfos）（イホスファミド）、シタラビン、リポソーム状シタラビン、サイトサルーU（シタラビン）、サイトキサン（シクロホスファミド）、ダブルフェニブ、ダカルバジン、ダコゲン（デシタビン）、ダクチノマイシン、ダサチニブ、塩酸ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキンディフティトックス、デノスマブ、Depocyt（リポソーム状シタラビン）、DepoFoam（リポソーム状シタラビン）、塩酸デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシル（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、塩酸ドキソルビシン、塩酸ドキソルビシンリポソーム、DoxーSL（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、DTICーDome（ダカルバジン）、エフデックス（フルオロウラシル）、エリテック（ラスブリカーゼ）、エレンス（塩酸エピルビシン）、エロキサチン（オキサリプラチン）、エルトロンボパグオラミン、イメンド（アプレピタント）、エンザルタミド、塩酸エピルビシン、EPOCH、アービタックス（セツキシマブ）、メシル酸エリブリン、エリベッジ（ビスモデギブ）、塩酸エルロチニブ、エルウィナーゼ（エルウィニア・クリサンテミのアスパラギナーゼ）、エトポホス（リン酸エトポシド）、エトポシド、リン酸エトポシド、エバセト（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、エベロリムス、エビスタ（塩酸ラロキシフェン）、エキセメスタン、フェアストン（トレミフェン）、フェソロデックス（フルベストラント）、FEC、フェマール（レトロゾール）、フィルグラスチム、フルダラ（リン酸フルダラビン）、リン酸フルダラビン、フルオロプレックス（フルオロウラシル）、フルオロウラシル、フォレックス（メトトレキサート）、フォレックスPFS（メトトレキサート）、フォルフィリ、フォルフィリーベバシズマブ、フォルフィリーセツキシマブ、フォルフィリノックス、フォルフォクス（ロイコボリン、フルオロウラシル、オキサリプラチン）、フォロチン（プラトレキサート）、FULV、フルベストラント、ガーダシル（組換えHPV四価ワクチン）、ガザイバ（オビヌツズマブ）、ゲフィチニブ、塩酸ゲムシタビン、ゲムシタビンーシスプラチン、ゲムシタビンーオキサリプラチン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ジェムザール（塩酸ゲムシタビン）、ジロトリフ（ニマレイン酸アフアチニブ）、グリベック（メシル酸イマチニブ）、グルカルピダーゼ、酢酸ゴセレリン、ハラベン（メシル酸エリブリン）、ハーセプチン（トラスツズマブ）、組換えHPV二価ワクチン、組換えHPV四価ワクチン、ハイカムチン（塩酸トポテカン）、ハイパーCVAD、イブリツモマブチウキセタン、イブルチニブ、ICE、アイクルシグ（塩酸ボナチニブ）、Ifex（イホスファミド）、イホスファミド、イホスファミダム（Ifosfamidum）（イホスファミド）、メシル酸イマチニブ、イムブルピカ（イブルチニブ）、イミキモド、インライタ（アキシチニブ）、イントロンA（組換えインターフェロンアルファー2b）、ヨウ素¹³¹トシツモマブ及びトシツモマブ、イピリムマブ、イレッサ（ゲフィチニブ）、塩酸イリノテカン、イストダックス（ロミデプシン）、イキサベピロン、イクセンブラ（イキサベピロン）、ジャカフィ（リン酸ルキソリチニブ）、ジェブタナ（カバジタキセル）、カドサイラ（アドーtrasツズマブエムタンシン）、ケオキシフェン（塩酸ラロキシフェン）、ケピバンス（パリフェルミン）、カイプロリス（カルフィルゾミブ）、ニトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、ロイケラン（クロラムブシル）、酢酸ロイプロリド、レبران（アミノレブリン酸）、リンホリジン（Linfolizin）（クロラムブシル）、LipoDox（塩酸ドキソルビシンリポソーム）、リポソーム状シタラビン、ロム

10

20

30

40

50

スチン、ルブロン（酢酸ロイプロリド）、ルブロンデポー（酢酸ロイプロリド）、ルブロンデポー P e d（酢酸ロイプロリド）、ルブロンデポー（3ヶ月）（酢酸ロイプロリド）、ルブロンデポー（4ヶ月）（酢酸ロイプロリド）、マルキボ（硫酸ビンクリスチンリポソーム）、マツラン（Matulane）（塩酸プロカルバジン）、塩酸メクロレタミン、メゲース（酢酸メゲストロール）、酢酸メゲストロール、メキニスト（トラメチニブ）、メルカプトプリン、メスナ、メスネックス（メスナ）、メタゾラストン（テモゾロミド）、メトトレキサート、メトトレキサート L P F（メトトレキサート）、メキサート（メトトレキサート）、メキサート A Q（メトトレキサート）、マイトマイシン C、ミトザイトレックス（マイトマイシン C）、M O P P、モゾビル（プレリキサホル）、マスタージェン（Mustargen）（塩酸メクロレタミン）、ムタマイシン（マイトマイシン C）、ミレラン（ブスルファン）、マイロサール（アザシチジン）、マイロターグ（ゲムツズマブオゾガマイシン）、ナノ粒子パクリタキセル（パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子製剤）、ナベルピン（酒石酸ビノレルピン）、ネララビン、ネオサール（シクロホスファミド）、ニューボジェン（フィルグラスチム）、ネクサバル（トシル酸ソラフェニブ）、ニロチニブ、ノルバデックス（クエン酸タモキシフェン）、N p l a t e（ロミプロスチム）、オビヌツズマブ、オフアツムマブ、メペコハク酸オマセタキシン、オンキャスパー（ペグアスパルガーゼ）、オンタック（デニロイキンディフティトックス）、O E P A、O P P A、オキサリプラチン、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン安定化ナノ粒子製剤、パリフェルミン、塩酸パロノセトロン、パミドロン酸二ナトリウム、パニツムマブ、パラプラット（Paraplat）（カルボプラチン）、パラプラチン（カルボプラチン）、塩酸パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、ペグインターフェロンアルファ-2 b、P E G - イントロン（ペグインターフェロンアルファ-2 b）、ペメトレキセド二ナトリウム、パージェタ（ペルツズマブ）、ペルツズマブ、プラチノール（シスプラチン）、プラチノール A Q（シスプラチン）、プレリキサホル、ポマリドミド、ポマリスト（ポマリドミド）、塩酸ポナチニブ、プララトレキサート、プレドニゾン、塩酸プロカルバジン、プロロイキン（アルデスロイキン）、プロリア（デノスマブ）、プロマクタ（エルトロンボバグオラミン）、プロベンジ（シプロイセル-T）、プリネトール（メルカプトプリン）、二塩化ラジウム²²³、塩酸ラロキシフェン、ラスブリカーゼ、R - C H O P、R - C V P、組換え H P V 二価ワクチン、組換え H P V 四価ワクチン、組換えインターフェロンアルファ-2 b、レゴラフェニブ、レブラミド（レナリドミド）、リウマトレックス（メトトレキサート）、リツキサン（リツキシマブ）、リツキシマブ、ロミデプシン、ロミプロスチム、ルビドマイシン（塩酸ダウノルビシン）、リン酸ルキシソリチニブ、スクレロゾール胸膜内用エアロゾル（タルク）、シプロイセル-T、トシル酸ソラフェニブ、スプリセル（ダサチニブ）、スタンフォード V、滅菌タルク末（タルク）、ステリタルク（タルク）、スチバーガ（レゴラフェニブ）、リンゴ酸スニチニブ、スーテント（リンゴ酸スニチニブ）、シラトロン（ペグインターフェロンアルファ-2 b）、シノビル（サリドマイド）、シンリボ（メペコハク酸オマセタキシン）、タフィンラー（ダブラフェニブ）、タルク、クエン酸タモキシフェン、タラビン P F S（シタラビン）、タルセバ（塩酸エルロチニブ）、タルグレチン（ベキサロテン）、タシグナ（ニロチニブ）、タキソール（パクリタキセル）、タキソテール（ドセタキセル）、テモダール（テモゾロミド）、テモゾロミド、テムシロリムス、サリドマイド、サロミド（サリドマイド）、トポサール（エトポシド）、塩酸トポテカン、トレミフェン、トーリセル（テムシロリムス）、トシツモマブ及び E¹³¹ ヨウ素トシツモマブ、トテクト（塩酸デクスラゾキサン）、トラメチニブ、トラスツズマブ、トレアンダ（塩酸ベンダムスチン）、トリセノックス（三酸化ヒ素）、タイケルブ（ニトシル酸ラパチニブ）、バンデタニブ、V A M P、ベクティビックス（パニツムマブ）、V e l P、ベルバン（硫酸ビンブラスチン）、ベルケイド（ボルテゾミブ）、ベルサール（硫酸ビンブラスチン）、ベムラフェニブ、V e P e s i d（エトポシド）、ピアデュール（Viadur）（酢酸ロイプロリド）、ピダーザ（アザシチジン）、硫酸ビンブラスチン、ピンカサール P F S（硫酸ビンクリスチン）、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチンリポソーム、酒石酸ビノレルピン、ビスモデギブ、ボラクサーゼ（V

10

20

30

40

50

oraxaze) (グルカルピダーゼ)、ポリノスタット、ヴォトリエント (塩酸パゾパニブ)、ウェルコボリン (ロイコボリンカルシウム)、ザーコリ (クリゾチニブ)、ゼローダ (カペシタビン)、ゼロックス、X g e v a (デノスマブ)、ゾーフィゴ (二塩化ラジウム²²³)、X t a n d i (エンザルタミド)、ヤーボイ (イピリムマブ)、ザルトラップ (Z i v -アフリベルセプト)、ゼルボラフ (ベムラフェニブ)、ゼヴァリン (イブリツモマブチウキセタン)、ザインカード (Zinecard) (塩酸デクスラゾキサン)、Z i v -アフリベルセプト、ゾラデックス (酢酸ゴセレリン)、ゾレドロン酸、ゾリンザ (ポリノスタット)、ゾメタ (ゾレドロン酸)、並びにザイティガ (酢酸アビラテロン) が挙げられる。

【0321】

抗癌剤は、P B D二量体、カリケアマイシン、スペロマイシン、チューブリシンB、リゾキシシン、ドラスタチン、ジデムニンB、カンプトテシン、C B I、テムシロリムス、アクチノマイシンD、エポチロンB、タキソール、クリプトフィシン、S N 3 8、ベルケイド、ブルセアンチン、D A V L B H、D M 1、フィラントシド、アリムタ、T 2 毒素、M M C、バンタラニブ、ピノレルビン、ブレフェルジン、スニチニブ、ダウノマイシン、セマキサニブ、タルセバ、イレッサ、イリノテカン、L Y - 5 4 1 5 0 3、ゲルダノマイシン、ゲムシタビン、メトトレキサート、グリベック、トポテカン、ブレオマイシン、ドキシソルビシン、シスプラチン、ナイトロジェンマスタード、エトポシド、又は5-FUであり得る。

【0322】

或る特定の実施形態において、抗癌剤はアントラサイクリンである。或る特定の実施形態において、抗癌剤はタキサンである。或る特定の実施形態において、抗癌剤はゲムシタビンである。或る特定の実施形態において、抗癌剤はドキシソルビシンである。或る特定の実施形態において、抗癌剤はドセタキセルである。或る特定の実施形態において、抗癌剤はS N 3 8である。或る特定の実施形態において、抗癌剤はモノメチルアウリスタチンEである。或る特定の実施形態において、抗癌剤は、アルキル化剤、代謝拮抗物質 (葉酸アンタゴニスト、プリンアンタゴニスト、ピリミジンアンタゴニスト)、抗生物質、タキサン、ピンカアルカロイド、又はカンポテシン類縁体である。

【0323】

7. 化合物の合成

コンジュゲートを、本明細書に開示される方法及びその定型的な改良を使用して調製することができ、これらは本明細書の開示及び当該技術分野においてよく知られる方法を考慮すれば明らかであろう。本明細書の教示に加えて、従来よく知られる合成方法を使用することができる。本明細書に記載される典型的な化合物の合成は、以下の実施例に記載されるように達成され得る。入手可能であれば、試薬及び出発材料を、例えばSigma Aldrich又は他の化学品供給業者から商業的に購入することができる。

【0324】

典型的な又は好ましいプロセス条件 (すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等) が示される場合、特段の指定がない限り、他のプロセス条件を使用することができることも理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒により異なり得るが、当業者であれば、そのような条件を定型的な最適化手順によって決定することができる。

【0325】

さらに、或る特定の官能基が不所望な反応を受けることを防ぐのに、慣例的な保護基が必要となる場合がある。様々な官能基に適した保護基、並びに特定の官能基を保護及び脱保護するのに適切な条件は、当該技術分野においてよく知られている。例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. W., & Greene, T. W. (2006). *Greene's protective groups in organic synthesis*. Hoboken, N.J., Wiley-Interscience、及びそこで引用される参考文献に、数多くの保護基が記載されている。

【0326】

さらに、本開示のコンジュゲートは1つ以上のキラル中心を含んでいてよい。したがって、所望であれば、このようなコンジュゲートを、純粋な立体異性体として、すなわち、個々のエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして又は立体異性体濃縮された混合物として調製又は単離することができる。全てのこのような立体異性体（及び濃縮された混合物）は、特段の指示がない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（又は濃縮された混合物）を、例えば、当該技術分野においてよく知られる光学活性出発材料又は立体選択的試薬を使用して調製することができる。代替的には、このようなコンジュゲートのラセミ混合物を、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤等を使用して分離することができる。

【0327】

以下の反応用の出発材料は、一般に知られた化合物であるか、又は既知の手順若しくはそれらの明白な改良処理によって調製することができる。例えば、出発材料の多くは、Aldrich Chemical Co.（米国ウィスコンシン州ミルウォーキー）、Bachem（米国カリフォルニア州トーランス）、Emka-Chemce、又はSigma（米国ミズーリ州セントルイス）等の商業供給業者から入手可能である。Fieser及びFieser著の「有機合成用試薬（Reagents for Organic Synthesis）」、第1巻～第15巻（John Wiley, and Sons, 1991年）、Rodd著の「炭素化合物の化学（Chemistry of Carbon Compounds）」、第1巻～第5巻及び補遺（Elsevier Science Publishers, 1989年）、「有機反応（Organic Reactions）」、第1巻～第40巻（John Wiley, and Sons, 1991年）、March著の「上級有機化学（Advanced Organic Chemistry）」（John Wiley, and Sons, 第5版, 2001年）、及びLarock著の「包括的有機変換（Comprehensive Organic Transformations）」（VCH Publishers Inc., 1989年）等の標準的な参考書に記載される手順又はそれらの明白な改良処理によって、その他を調製することができる。

【実施例】

【0328】

以下の実施例は、本開示の特定の実施形態を示すのに含まれる。以下の実施例において開示される技術は、本開示の実施において良好に機能する技術を表しているため、その実施のための特定の態様を構成するとみなされ得ることが、当業者によれば理解されるべきである。しかしながら、当業者であれば、本開示に照らして、開示された特定の実施形態に多くの変更を加えても、本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく同様又は類似の結果を得ることができることを理解すべきである。

【0329】

実施例1：TCO（Gly）-PABC-MMAE（化合物1）の合成

10

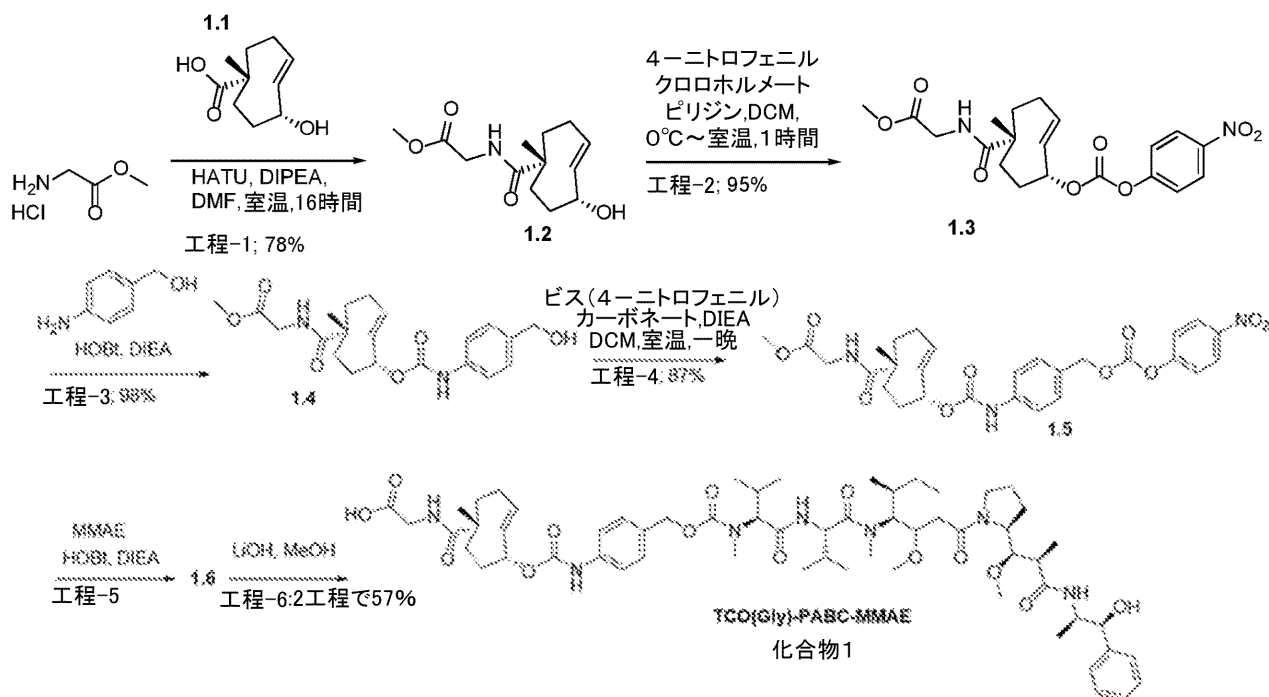
20

30

40

50

【化58】



10

20

【0330】

メチル((1R,6R,E)-6-ヒドロキシ-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシネート(1.2)。工程-1: DMF(100.0mL)及びDIPEA(14.9mL、85.5mmol、5.3当量)中のメチルグリシネート(5.1g、32.6mmol、2.0当量)の混合物に、(1R,6R,E)-6-ヒドロキシ-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボン酸(1.1)(3.0g、16.3mmol、1.0当量)及びHATU(12.4g、32.6mmol、2.0当量)を順次加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc(400mL)及び水(400mL)で希釈した。水層をEtOAc(400mL)で1回抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中のEtOAcの勾配(0%→100%)及びヘキサン中100%のEtOAcの定組成で溶出させるフラッシュクロマトグラフィー(220g、ISCOのカラム)により精製して、3.25g(78%の収率)のメチル((1R,6R,E)-6-ヒドロキシ-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシネートを得た。

30

【0331】

メチル((1R,6R,E)-1-メチル-6-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)シクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシネート(1.3)。工程-2: 無水DCM(30mL)中の化合物1.2(1.0g、4.0mmol、1.0当量)の溶液に、ピリジン(0.9g、12mmol、3.0当量)を加えた。混合物を氷浴中で冷却した。この混合物に、DCM(5mL)中のp-ニトロフェニルクロロホルメート(1.0g、5mmol、1.3当量)の溶液を2分間かけて加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、EtOAc及び水を用いて分配した。有機相を重炭酸ナトリウム水溶液、水で洗浄した後、硫酸ナトリウムを用いて乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を最少量のDCM中に溶解し、溶離液としてDCM中のEtOAcの段階的勾配(0%→20%)を用いるシリカゲルカラム(40g、ISCO)でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1.6g(95%)のメチル((1R,6R,E)-1-メチル-6-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)シクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシネートを得た。(ESI)[M+H]⁺=421.1。

40

【0332】

メチル((1R,6R,E)-6-((4-(ヒドロキシメチル)フェニル)カルバ

50

モイル) オキシ) - 1 - メチルシクロオクタ - 4 - エン - 1 - カルボニル) グリシネート (1.4)。工程 - 3 : DMF (2.0 mL) 中の化合物 - 1.3 (138 mg、0.33 mmol、1.0 当量)、(4 - アミノフェニル) メタノール (40.4 mg、0.33 mmol、1.0 当量)、及び HOBt (111 mg、0.66、2.0 当量) の溶液に、DIEA (85 mg、0.66 mmol、2.0 当量) を順次加えた。混合物を LCMS によりモニタリングしながら室温で一晩攪拌した。反応が完了したら、混合物を水中のアセトニトリルの段階的勾配 (16 分間で 0% → 60%; 生成物は水中約 40% のアセトニトリルで溶出される) を用いる C18 フラッシュクロマトグラフィー (25 g、Agela) において直接ロードした。画分を収集し、EtOAc (約 200 mL) で希釈した。水層を EtOAc (各 100 mL) で更に 2 回抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を用いて乾燥させ、濾過し、濃縮して、130 mg (98%) のメチル ((1R, 6R, E) - 6 - ((4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 1 - メチルシクロオクタ - 4 - エン - 1 - カルボニル) グリシネートを得た。(+ESI) [M + Na]⁺ = 427.3。

10

【0333】

メチル ((1R, 6R, E) - 1 - メチル - 6 - ((4 - ((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) シクロオクタ - 4 - エン - 1 - カルボニル) グリシネート (1.5)。工程 - 4 : 乾燥 DCM (8 mL) 中の化合物 1.4 (130 mg、0.32 mmol、1.0 当量) 及びビス (4 - ニトロフェニル) カーボネート (108 mg、0.35 mmol、1.1 当量) の溶液に、DIEA (83 mg、0.64 mmol、2.0 当量) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、DCM (30 mL) で希釈し、NaHCO₃ (20 mL) で 2 回洗浄し、Na₂SO₄ を用いて乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物を、溶離液として EtOAc 及びヘキサンの勾配 (0% → 80%; 生成物は 70% 付近で溶出される) を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、160 mg (87%) のメチル ((1R, 6R, E) - 1 - メチル - 6 - ((4 - ((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) シクロオクタ - 4 - エン - 1 - カルボニル) グリシネートを得た。(+esi) [M + H]⁺ = 570.2 (微量イオン)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.91 (ddd, J = 14.3, 9.9, 3.9 Hz, 1H), 5.79 - 5.67 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.15 (s, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.30 - 2.03 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 2H), 1.70 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.58 (dd, J = 14.4, 6.2 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H)。

20

30

【0334】

メチル ((1R, 6R, E) - 6 - ((4 - ((4 - ((2S) - 1 - ((2S) - 1 - ((4S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 3 - ((1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) (メチル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) カルバモイル) オキシ) - 1 - メチルシクロオクタ - 4 - エン - 1 - カルボニル) グリシネート (1.6)。工程 5 : DMF (1.0 mL) 中の化合物 1.5 (40 mg、0.07 mmol、1.0 当量) 及び (2S) - N - ((4S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 3 - ((1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) アミノ) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - オキソヘブタン - 4 - イル) - N, 3 - ジメチル - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (メチルアミノ) ブタンアミド) ブタンアミド (50 mg、0.07 mmol、1.0 当量)、及び HOBt (27 mg、0.14 mmol、2.0 当量; 80% の純度) の溶液に、DIPEA (1

40

50

4 mg、0.14 mmol、2.0 当量)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、LCMSによりモニタリングした。化合物1.5が消費されたら、混合物をC18カートリッジ(25 g、Agela)に直接ロードし、アセトニトリル及び水を用いた段階勾配(0%→100%; 化合物は65%付近で溶出される)で精製した。画分を収集し、部分的に濃縮して、大部分のアセトニトリルを除去し、完全に乾燥させずに直接的に後続工程に進めた。 $(+esi)[M+H]^+=1248.6$ 。

【0335】

((1R, 6R, E)-6-(((4-(((2S)-1-(((2S)-1-(((4S, 5S)-1-((S)-2-((1R, 2R)-3-((1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)オキシ)-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシン(TCO(gly)-PABC-MMAE)。工程6: 上記工程からの水中の化合物1.6をMeOH(3.0 mL)で希釈した。混合物にLiOH(7 mg、0.28 mmol、4 当量)を加えた。混合物をLCMSによりモニタリングしながら室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、混合物を部分的に濃縮して、大部分のMeOHを除去し、HCl(1 N)でpH3に酸性化したところ、粘着性の固体が観察された。水溶液をEtOAc(10 mL)で4回抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄を用いて乾燥させ、濾過し、濃縮した。生成物を40 mLのバイアルに移し、アセトニトリル及び水の混合物(1:1; 8 mL)中に再溶解し、凍結乾燥させて、45 mg(2工程を経て57%)の((1R, 6R, E)-6-(((4-(((2S)-1-(((2S)-1-(((4S, 5S)-1-((S)-2-((1R, 2R)-3-((1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバモイル)オキシ)メチル)フェニル)カルバモイル)オキシ)-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシンを得た。 $(+esi)[M+H]^+=1134.8$ 。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98-7.71 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.44 - 7.27 (m, 4H), 7.26-7.16 (m, 1H), 6.10-5.97 (m, 1H), 5.74 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 5.26-5.12 (m, 3H), 5.06 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.80 - 4.50 (m, 5H), 4.45 - 4.15 (m, 4H), 4.13-4.02 (m, 1H), 3.91 - 3.65 (m, 5H), 3.61-3.39 (m, 5H), 3.36 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.60 - 2.38 (m, 2H), 2.36-2.13 (m, 4H), 2.13 - 1.77 (m, 6H), 1.77 - 1.53 (m, 3H), 1.51-1.26 (m, 5H), 1.26 - 1.09 (m, 8H), 1.09 - 0.69 (m, 15H)。

【0336】

実施例2: TCO(gly)-ニラパリブ(化合物2)の合成

10

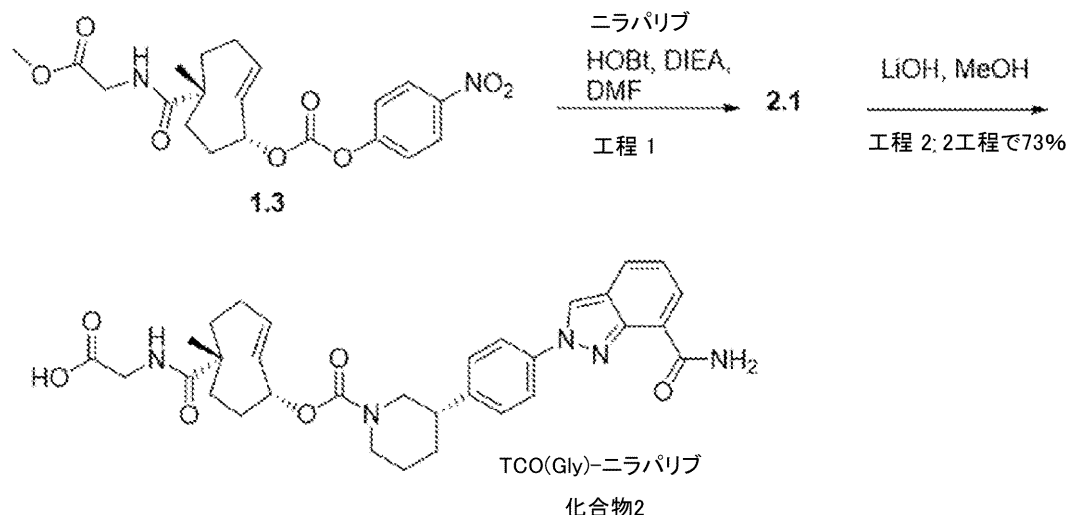
20

30

40

50

【化59】



10

【0337】

(1R, 6R, E)-6-((2-メトキシ-2-オキソエチル)カルバモイル)-6-メチルシクロオクタ-2-エン-1-イル(S)-3-(4-(7-カルバモイル-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレートグリシネート(2.1)。工程-1: DMF(1.0mL)中の化合物-1.3(39mg、0.09mmol、1.0当量)、ニラパリブ(30mg、0.09mmol、1.0当量)、及びHOBt(111mg、0.66、2.0当量)の溶液に、DIEA(12mg、0.19mmol、2.0当量)を順次加えた。混合物をLCMSによりモニタリングしながら室温で一晩攪拌した。反応が完了したら、混合物を水中のアセトニトリルの段階的勾配(12分間で0%→100%;生成物は水中約70%のアセトニトリルで溶出される)を用いるC18フラッシュクロマトグラフィー(12g、ISCO)において直接ロードした。画分を収集し、部分的に濃縮して、大部分のアセトニトリルを除去し、完全に乾燥させずに直接的に後続工程に進めた。(ESI)[M+H]⁺=602.6。

20

【0338】

((1R, 6R, E)-6-(((S)-3-(4-(7-カルバモイル-2H-インダゾール-2-イル)フェニル)ピペリジン-1-カルボニル)オキシ)-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシン(TCO(Gly)-ニラパリブ)。工程2: 上記工程からの水中の化合物2.1をMeOH(3.0mL)で希釈した。混合物にLiOH(9mg、0.37mmol、4当量)を加えた。混合物をLCMSによりモニタリングしながら室温で1時間攪拌した。反応が完了したら、混合物を部分的に濃縮して、大部分のMeOHを除去し、HCl(1N)でpH3に酸性化した。沈殿物を収集し、乾燥させて、40mg(2工程を経て73%)の((1R, 6R, E)-6-(((4-(((2S)-1-(((2S)-1-(((4S, 5S)-1-((S)-2-((1R, 2R)-3-(((1S, 2R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル)アミノ)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)(メチル)カルバモイル)オキシ)-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボニル)グリシンを白色の粉末として得た。(ESI)[M+H]⁺=588.7。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03(s, 1H), 8.19(d, J=7.0 Hz, 1H), 8.06(d, J=8.4 Hz, 2H), 7.75-7.62(m, 1H), 7.57(s, 2H), 7.29(t, J=7.7 Hz, 1H), 5.92(s, 1H), 5.75(d, J=16.7 Hz, 1H), 5.22(s, 1H), 4.43-4.08(m, 3H), 3.81(d, J=15.3 Hz, 2H), 3.23-2.79(m, 4H), 2.33(s, 2H), 2.25-1.80(m, 6H), 1.80-1.53(m,

30

40

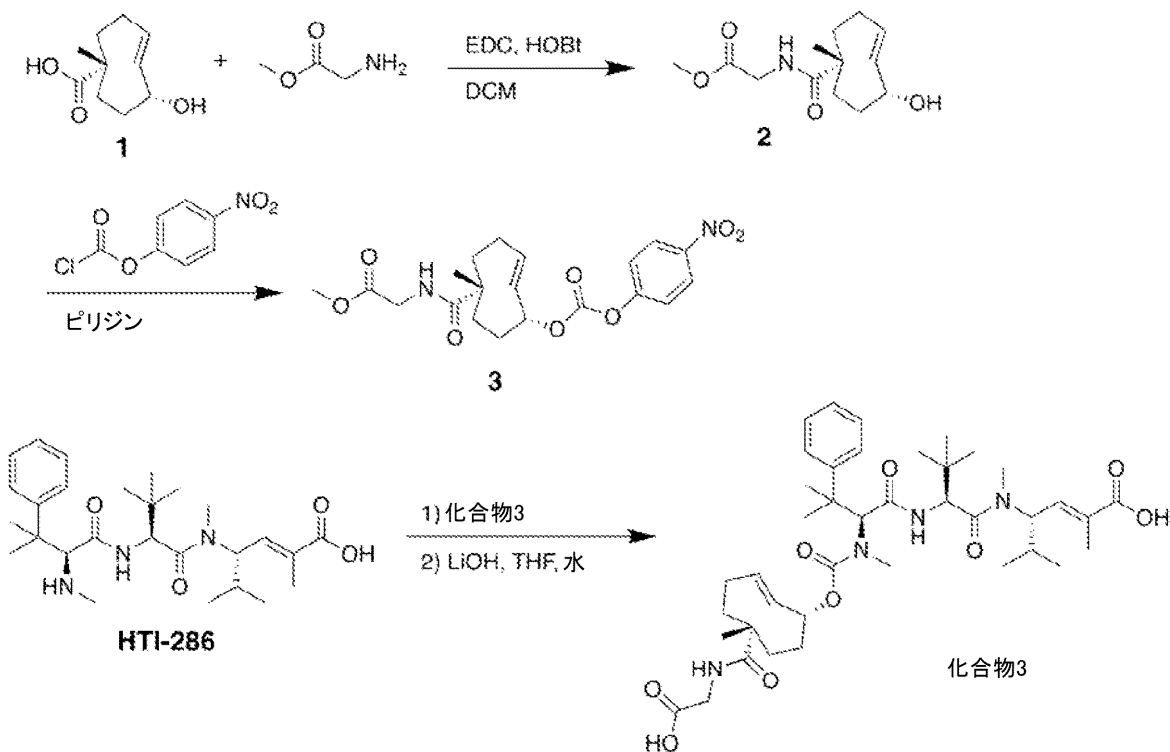
50

2H), 1.18 (s, 3H)。

【0339】

実施例3：Gly-TCO-HTI-286コンジュゲート（化合物3）

【化60】



【0340】

Gly(OMe)-TCO(2)。DCM中のトランス-シクロオクテン1、グリシンメチルエステル、DIPEA、及びHOBTの溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液にEDCを加え、得られた混合物を周囲温度で1時間攪拌する。出発物質の消費をHPLCにより観察する。反応混合物を酢酸エチルとクエン酸緩衝液(pH 4.5)との間で分配する。次いで、有機層をクエン酸緩衝液(2×)、続いて重炭酸ナトリウム(2×)及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して中間体2を得る。

【0341】

Gly(OMe)-TCO-パラニトロフェニルカーボネート(3)。DCM中の中間体2及びピリジンの溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液にパラニトロフェニルクロロホルメートを加え、得られた混合物を周囲温度で攪拌する。出発物質の消費をHPLCにより観察する。反応混合物を酢酸エチルとクエン酸緩衝液(pH 4.5)との間で分配する。次いで、有機層をクエン酸緩衝液(2×)、続いて重炭酸ナトリウム(3×)及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製してカーボネート3を得る。

【0342】

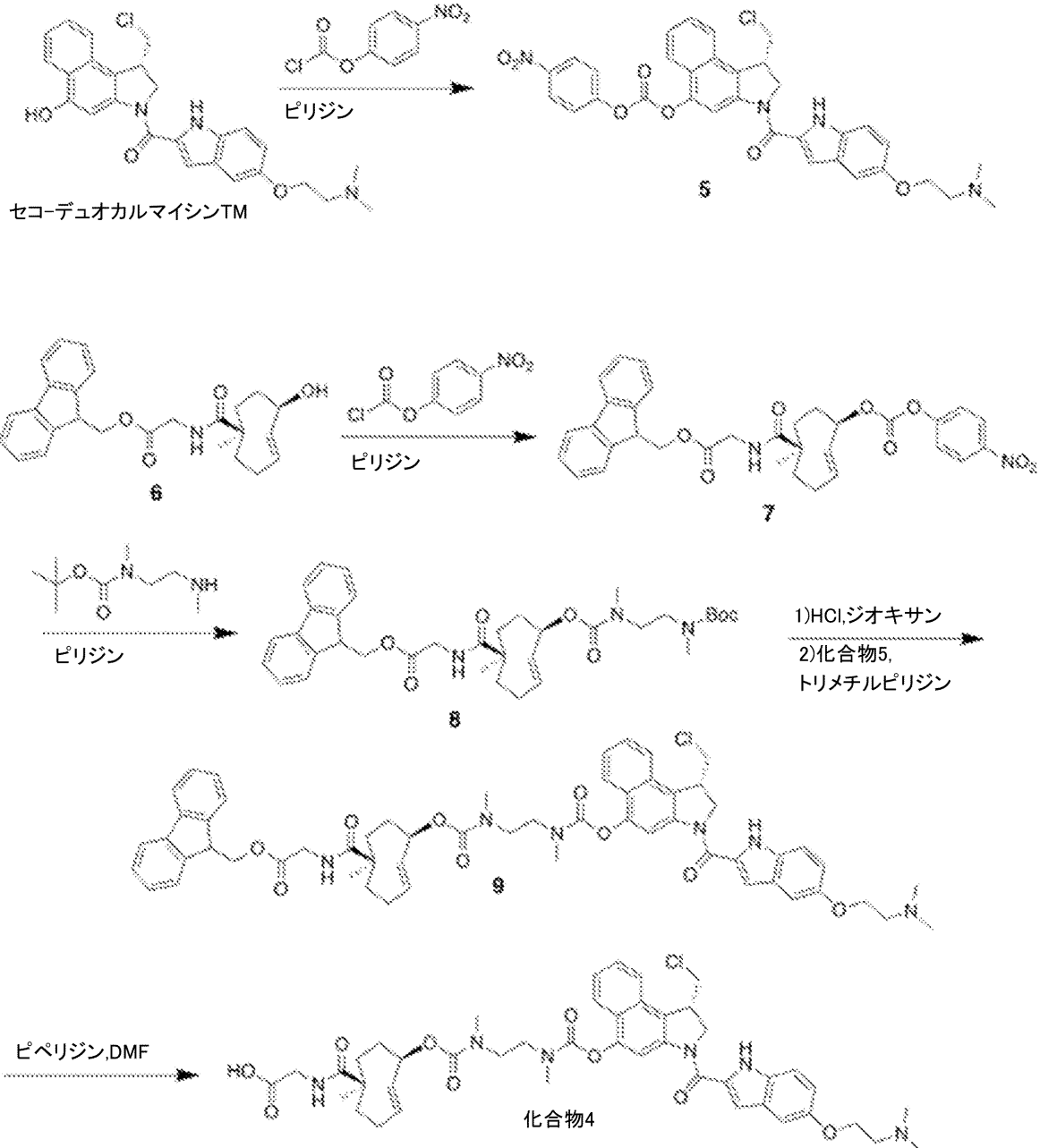
Gly-TCO-HTI-286(4)。磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内のDMF中のHTI-286及びピリジンの溶液にカーボネート3を加える。HPLCによりモニタリングして出発物質が消費されるまで、反応混合物を周囲温度で攪拌する。反応混合物に水酸化リチウム(水溶液)及びTHFを加える。混合物を周囲温度で更なる期間にわたって攪拌する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相クロマトグラフィー(10%→100%のMeCN/0.1%のギ酸を含む水)により精製して、所

望の生成物である化合物 3 を得る。

【 0 3 4 3 】

実施例 4 : G l y - T C O - s p a c e l i n k - D u o T M コンジュゲート (化合物 4)

【 化 6 1 】



10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

セコデュオカルマイシンTM - PNPカーボネート (5)。DCM中のセコデュオカルマイシンTMの溶液に、ピリジン及びパラニトロフェニルクロロホルメートを加える。HPLCによりモニタリングして出発物質が消費されるまで、反応混合物を周囲温度で攪拌する。次いで、反応混合物を酢酸エチルとクエン酸緩衝液との間で分配する。有機層をクエン酸緩衝液 (2 ×)、続いて重炭酸ナトリウム (3 ×) 及びブラインで洗浄する。次いで、有機層を、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮してカーボネート 5 を得て、これを更なる精製を行わずに使用する。

【 0 3 4 5 】

G l y (O F m) - T C O - パラニトロフェニルカーボネート (7)。DCM中のア

50

ルコール 6 及びピリジンの溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液にパラニトロフェニルクロロホルメートを加え、得られた混合物を周囲温度で攪拌する。出発物質の消費を HPLC により観察する。次いで、反応混合物を酢酸エチルと緩衝液 (pH 4.5) との間で分配する。有機層をクエン酸緩衝液 (2×)、続いて重炭酸ナトリウム (3×) 及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製してカーボネート 7 を得る。

【0346】

Gly (OFm) - TCO - N - Boc - space link カルバメート (8)。DCM 中のカーボネート 7 及びピリジンの溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液に N - Boc - N, N' - ジメチル - 1, 2 - ジアミノエタンを加え、得られた混合物を周囲温度で攪拌する。出発物質の消費を HPLC により観察する。次いで、反応混合物を酢酸エチルとクエン酸緩衝液 (pH 4.5) との間で分配する。有機層をクエン酸緩衝液 (2×)、続いて重炭酸ナトリウム (3×) 及びブラインで洗浄する。有機層を、硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮する。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製してカルバメート 8 を得る。

10

【0347】

Gly (OFm) - TCO - space link - Duo TM (9)。ジオキサン中のカルバメート 8 の溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液に HCl (ジオキサン中 4 M) を加え、得られた混合物を周囲温度で攪拌する。出発物質の消費を HPLC により観察する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を更なる精製を行わずに使用する。

20

【0348】

残留物を DCM 中に再懸濁し、カーボネート 5 を溶液に加える。この混合物に 2, 6 - ルチジンを加え、得られた反応混合物をカーボネートが消費されるまで周囲温度で攪拌する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製してカルバメート 9 を得る。

【0349】

Gly - TCO - space link - Duo TM (10)。DMF 中のカルバメート 9 の溶液を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコに入れる。この溶液にピペリジンを加え、得られた混合物を周囲温度で攪拌する。出発物質の消費を HPLC により観察する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相クロマトグラフィー (10% → 100% の MeCN / 0.1% のギ酸を含む水) により精製して、所望の生成物である化合物 4 を得る。

30

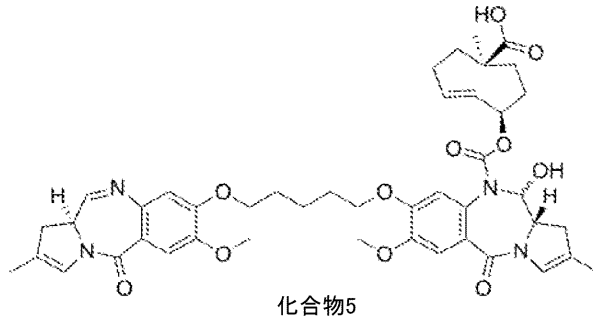
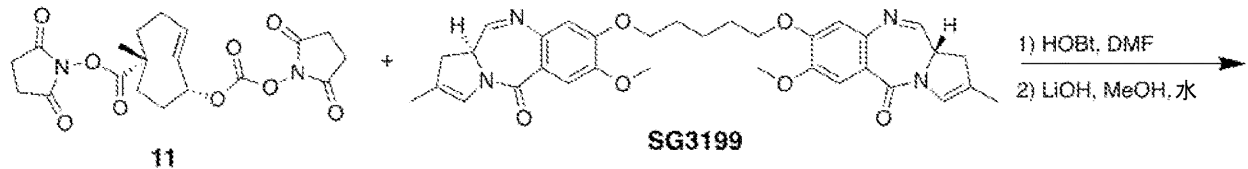
【0350】

実施例 5 : TCO - PBD コンジュゲート (化合物 5)

40

50

【化 6 2】



10

【0351】

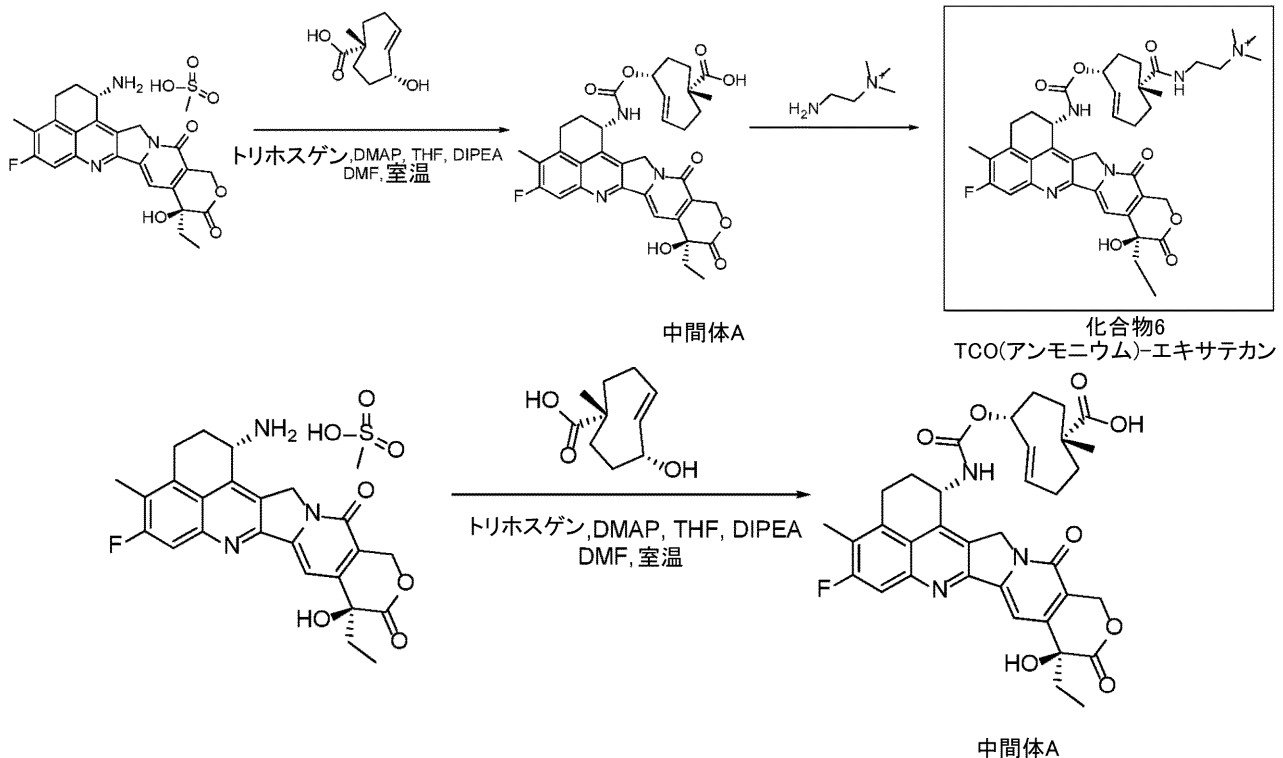
TCO-PBD (12)。DMF中のSG3199の溶液に、ビス-NHS-TCO 11及びHOBTを加える。出発物質が消費されるまで、反応混合物を周囲温度で遮光して攪拌する。反応混合物に水酸化リチウム（水溶液）及びメタノールを加え、得られた溶液を周囲温度で更なる時間にわたって攪拌する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（10%→100%のMeCN/0.1%のギ酸アンモニウムを含む水）により精製して、所望の生成物である化合物5を得る。

20

【0352】

実施例6：TCO（アンモニウム）-エキサテカンコンジュゲート（化合物6）

【化 6 3】



30

40

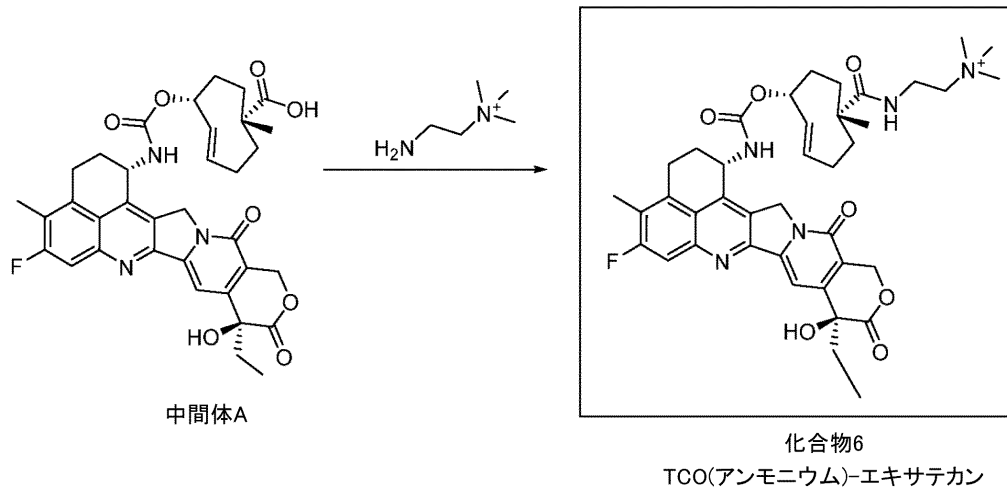
【0353】

THF (10 mL) 中のトリホスゲン (177 mg、0.6 mmol) の混合物に、 (

50

1R, 6R, E)-6-ヒドロキシ-1-メチルシクロオクタ-4-エン-1-カルボン酸 (220mg、1.20mmol) 及び DMAP (292mg、2.40mmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。この混合物を DMF (10mL) 中の (1S, 9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1, 2, 3, 9, 12, 15-ヘキサヒドロ-10H, 13H-ベンゾ [de] ピラノ [3', 4': 6, 7] インドリジノ [1, 2-b] キノリン-10, 13-ジオンメタンスルホネート (700mg、1.32mmol) 及び DIPEA (510mg、3.96mmol) の混合物に加えた。得られた混合物を室温で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (CH₃CN / H₂O (FA) 0% → 70%) により精製して、中間体 A (110mg、収率14%) を得た。LCMS: (m/z, C₃₅H₃₆FN₃O₈) = 646.3 [M+H]⁺ [0354]
【化64】

10



20

【0355】

DMF (5mL) 中の中間体 A (65mg、100μmol) 及び HOSU (18mg、150μmol) の溶液に、DIEA (38mg、300μmol) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、2-アミノ-N, N, N-トリメチルエタン-1-アミニウム (21mg、110μmol) を加えた。混合物を25℃で更に24時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (CH₃CN / 0.01% のギ酸を含む H₂O) 0% → 70%) により精製して、化合物 6 (21mg、29%) を得た。

30

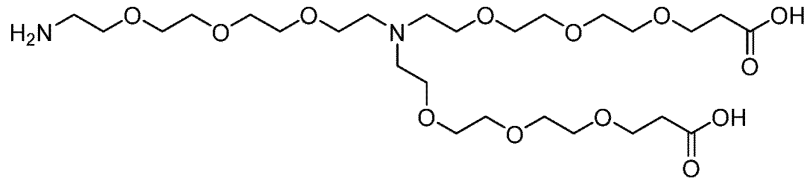
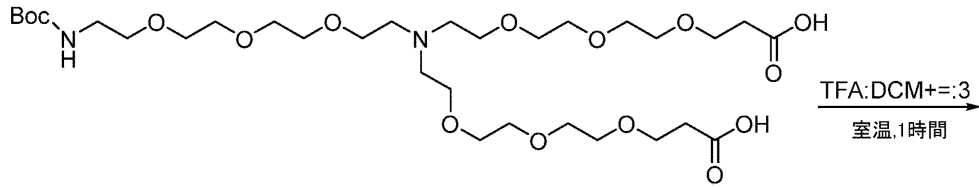
【0356】

実施例 7: TCO (PEG)-エキサテカンコンジュゲート (化合物 7)

40

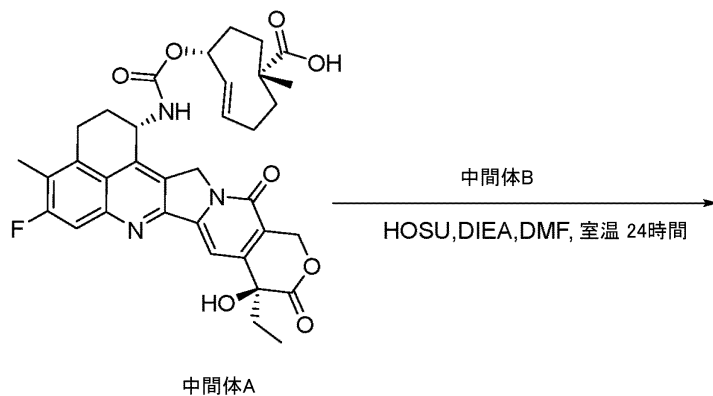
50

【化 6 5】



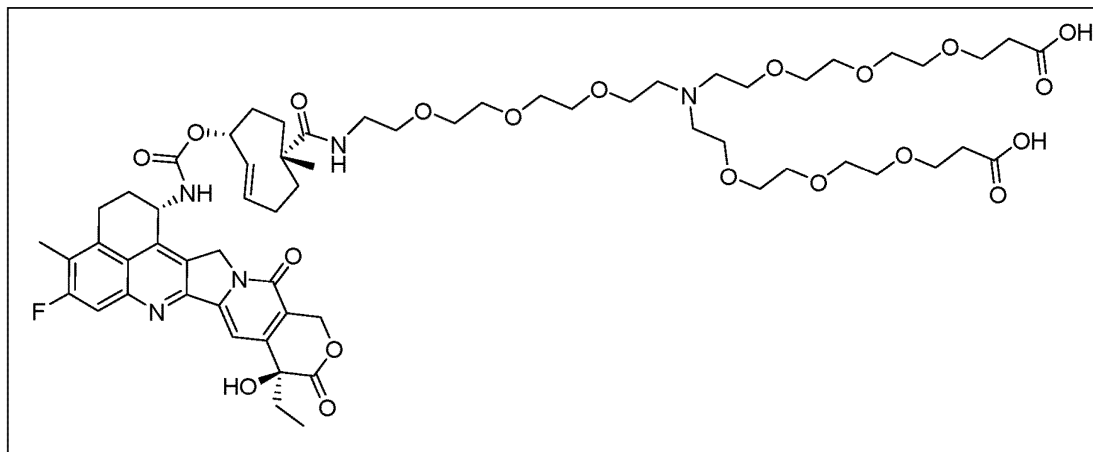
中間体B

10



中間体A

20



化合物7

TCO(PEG)-エキサテカン

30

40

【0357】

TEA:DCM(1:5)(5mL)中の13-(2,2-ジメチル-4-オキソ-3,8,11,14-テトラオキサ-5-アザヘキサデカン-16-イル)-4,7,10,16,19,22-ヘキサオキサ-13-アザペンタコサン二酸(42mg、60 μ mol)の溶液を0℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗製中間体Bを得た。次いで、DMF(5mL)中の中間体A(65mg、100 μ mol)及びHOSU(18mg、150 μ mol)の溶液に、DIEA(38mg、300 μ mol)を加えた。混合物を25℃で30分間攪拌した。次いで、上記の粗製中間体B(21mg、110 μ mol)を加えた。混合物を25℃で24時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取HPLC(CH

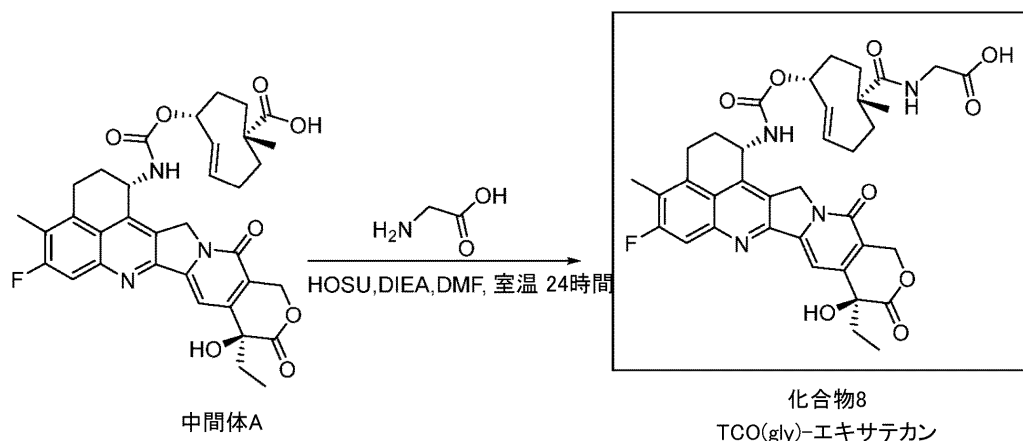
50

3 CN / 0.05% の TFA を含む H₂O) 0% → 70%) により精製して、化合物 7 (20 mg、27.2%) を得た。

【0358】

実施例 8: TCO(gly) - エキサテカンコンジュゲート (化合物 8)

【化66】



10

【0359】

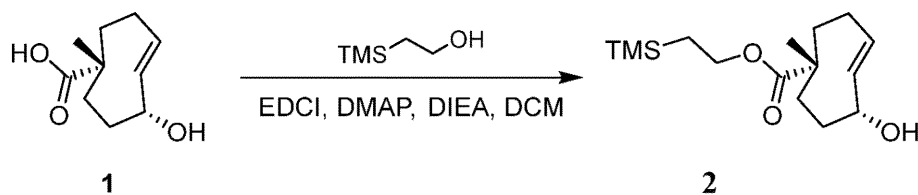
DMF (5 mL) 中の中間体 A (65 mg、100 μmol) 及び HOSU (18 mg、150 μmol) の溶液に、DIEA (38 mg、300 μmol) を加えた。混合物を 25 °C で 30 分間攪拌した。次いで、グリシン (16 mg、200 μmol) 及び NaHCO₃ (17 mg、200 μmol) を加えた。混合物を 25 °C で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (CH₃CN / 0.01% のギ酸を含む H₂O) 0% → 70%) により精製して、化合物 8 (32 mg、45.2%) を得た。

20

【0360】

実施例 9: TCO - PABC - spacerlink - エトポシド (化合物 9)

【化67】



30

【0361】

DCM (20.0 mL) 中の 1 (1.70 g、9.23 mmol) の溶液に、2-トリメチルシリルエタノール (1.64 g、13.8 mmol) 及び DMAP (1.69 g、13.8 mmol)、EDCI (2.65 g、13.8 mmol)、DIEA (1.79 g、13.8 mmol) を 0 °C で加えた。混合物を 25 °C で 16 時間攪拌した。TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 1:1、R_f = 0.4) により、化合物 1 が完全に消費されたことが示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) により精製した。中間体 2 (1.80 g、68.6% の収率) を得た。

40

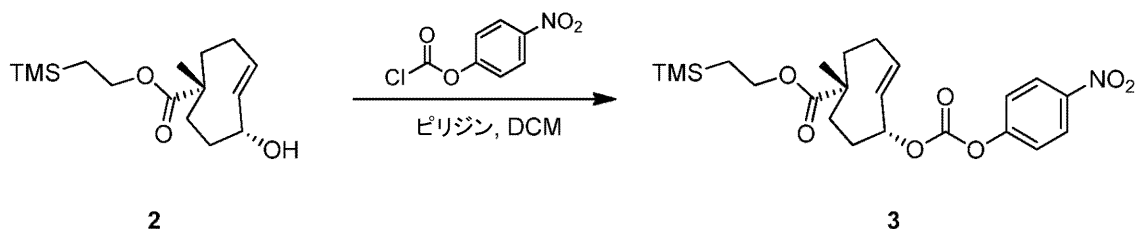
【0362】

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 6.15 - 6.00 (m, 1H), 5.63 (dd, J = 2.0, 16.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.13 - 4.08 (m, 2H), 2.31 - 2.15 (m, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 4H), 1.58 - 1.56 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.03 (s, 9H)。

【0363】

50

【化 6 8】



【0364】

DCM (40.0 mL) 中の中間体 2 (1.80 g、6.33 mmol) の溶液に、(4-ニトロフェニル) カルボノクロリデート (5.10 g、25.3 mmol) 及びピリジン (2.50 g、31.6 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1、 $R_f = 0.4$) により、中間体 2 が完全に消費され、1 つの主要な新しいスポットが形成されることが示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 3 / 1) により精製した。中間体 3 (1.80 g、63.3% の収率) を得た。

10

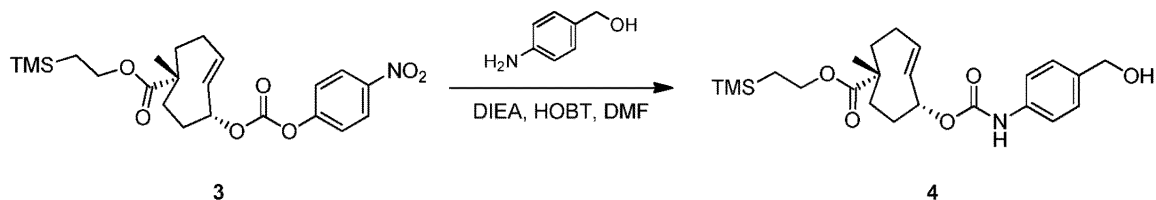
【0365】

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (dd, $J = 9.2, 3.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 2H), 6.11 - 6.03 (m, 1H), 5.64 (dd, $J = 2.4, 16.4$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 2.40 - 2.17 (m, 4H), 1.98 - 1.92 (m, 3H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

20

【0366】

【化 6 9】



30

【0367】

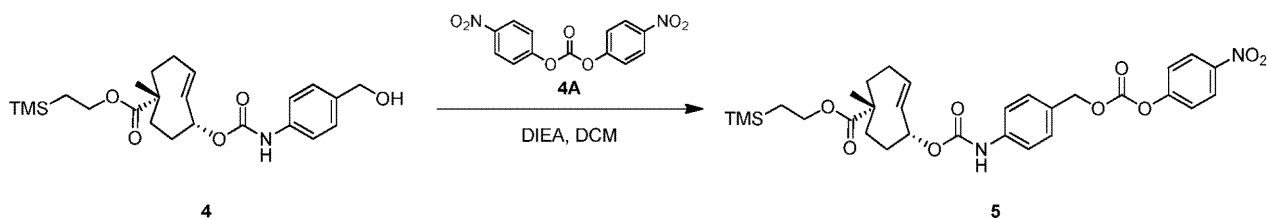
DMF (15.0 mL) 中の (4-アミノフェニル) メタノール (2.47 g、20.0 mmol) の溶液に、HOBT (811 mg、6.01 mmol)、DIEA (2.59 g、20.0 mmol)、及び中間体 3 (1.80 g、4.00 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。TLC (石油エーテル：酢酸エチル = 3 : 1、 $R_f = 0.2$) により、中間体 3 が完全に消費され、1 つの主要な新しいスポットが形成されることが示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物を H_2O (100 mL) で希釈し、EtOAc (30.0 mL $\times$ 4) で抽出し、合わせた有機相をブライン (30.0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル／酢酸エチル = 5 / 1 $\rightarrow$ 3 / 1) により精製した。中間体 4 (1.60 g、92.2% の収率) を得た。

40

【0368】

50

【化 7 0】



【0369】

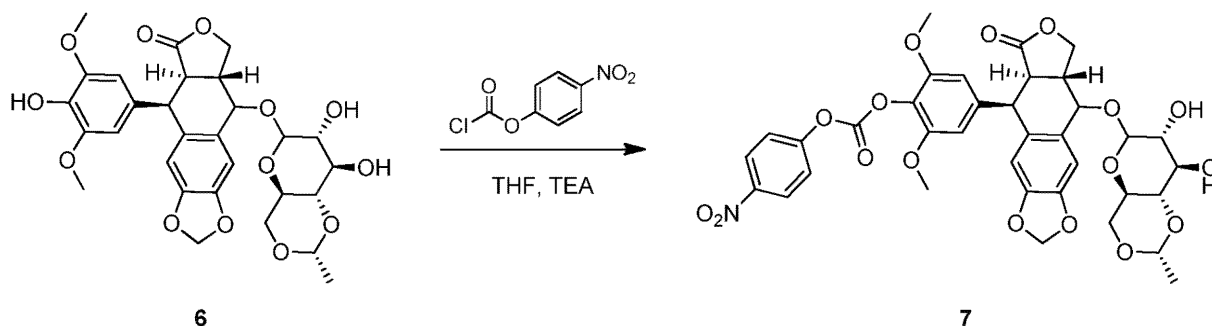
DCM (20.0 mL) 中の中間体 4 (1.40 g、3.23 mmol) の溶液に、DIEA (1.25 g、9.69 mmol) 及び 4A (1.96 g、6.46 mmol) を加えた。混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。LCMS (ES20203-16-P1C、生成物：RT=1.214 分) により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を DCM (100 mL) で希釈し、1 M の HCl (30.0 mL × 2) 及びブライン (20.0 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル／酢酸エチル=10／1→5／1) により精製した。中間体 5 (1.40 g、67.2% の収率) を得た。

【0370】

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃) δ 8.30- 8.26 (m, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 6.79 (s, 1H), 6.01 - 5.93 (m, 1H), 5.66 (dd, J = 2.8, 16.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.15 - 4.11 (m, 2H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)。

【0371】

【化 7 1】



【0372】

THF (70.0 mL) 中の中間体 6 (2.00 g、3.40 mmol) の溶液に、TEA (5.16 g、51.0 mmol) 及び (4-ニトロフェニル) カルボノクロリド (1.03 g、5.10 mmol)、THF (30.0 mL) を加えた。混合物を 25℃で 2 時間攪拌した。LCMS (ES19514-19-p2a2、生成物：RT=0.866 分) により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を 200 mL のイソプロピルエーテルで処理した後、混合物を濾過し、濾過ケーキを収集して生成物を得た。粗生成物を更なる精製を行わずに後続工程に使用した。中間体 7 (2.00 g、粗製) を得た。

【0373】

LCMS: [M+H]⁺ 754.0

【0374】

10

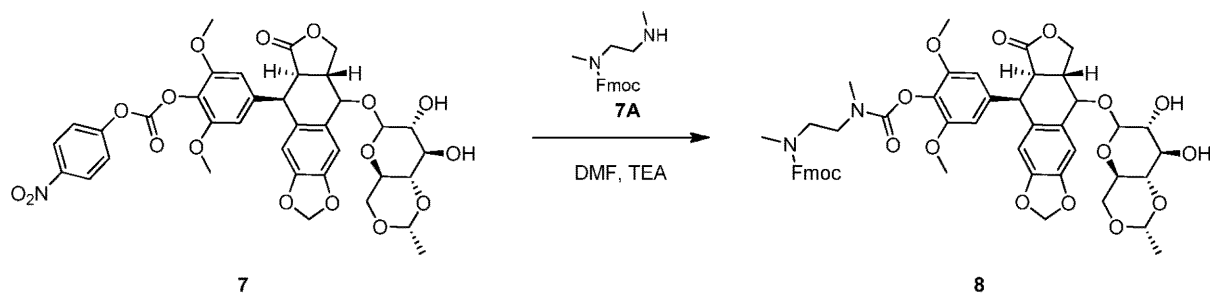
20

30

40

50

【化 7 2】



10

【0 3 7 5】

DMF (10.0 mL) 中の中間体 7 (1.00 g、930 μmol) 及び 7A (432 mg、1.39 mmol) の溶液に、TEA (188 mg、1.86 mmol) を加えた。混合物を 25℃で 0.5 時間攪拌した。LCMS (ES20203-20-P1B、生成物: RT=1.005 分) により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を水 (100 mL) 中に注ぎ、固体を分離した後、混合物を濾過し、固体を水 (20.0 mL $\times$ 2) で洗浄し、EtOAc (60.0 mL) で溶解し、有機相を、無水硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1→5/1) により精製した。中間体 8 (600 mg、69.8% の収率) を得た。

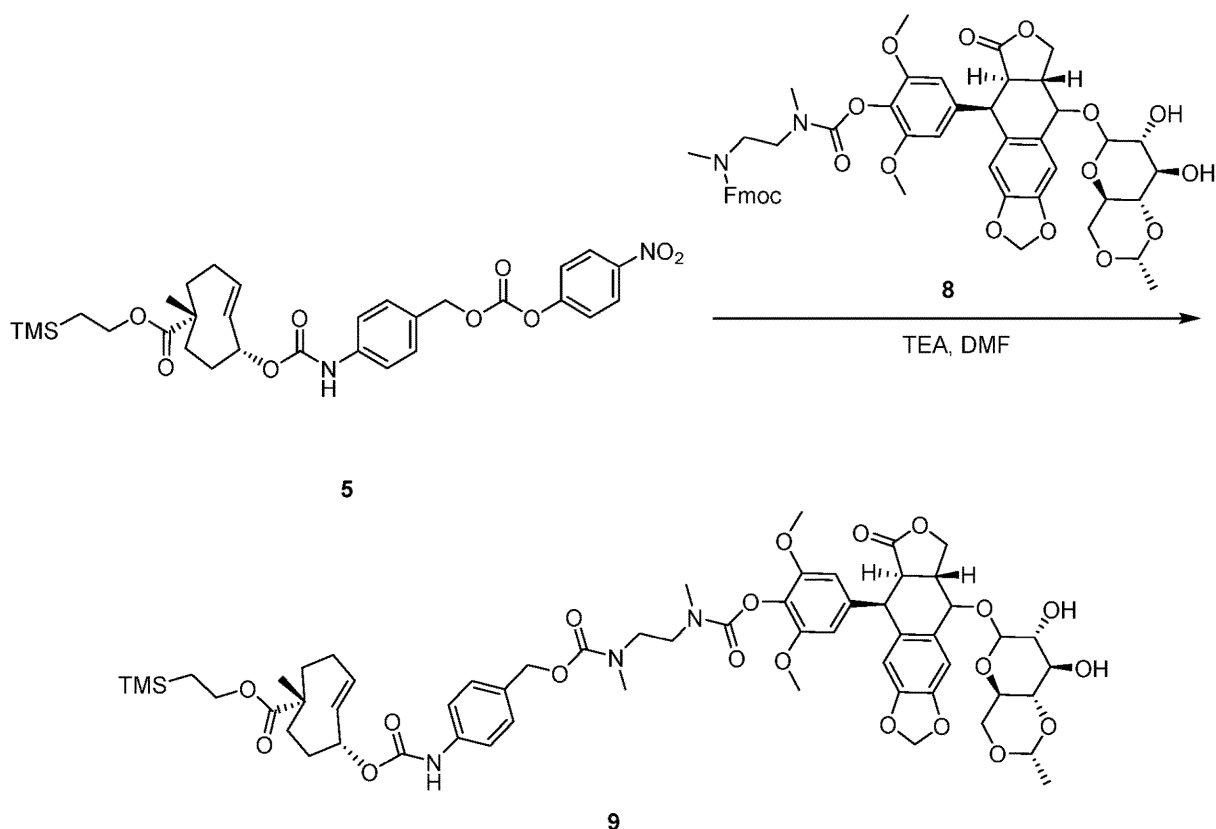
20

【0 3 7 6】

LCMS: $[M+H]^+$ 925.3

【0 3 7 7】

【化 7 3】



30

40

【0 3 7 8】

DMF (5.0 mL) 中の中間体 5 (170 mg、280 μmol)、中間体 8 (300 mg、260 μmol) の混合物に、TEA (363 mg、3.59 mmol) を 20

50

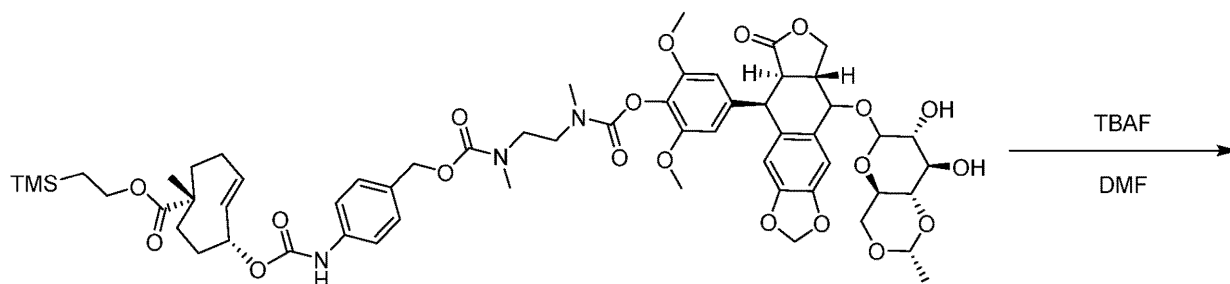
℃で加えた。混合物を20℃で12時間攪拌した。LCMS (ES20203-21-P1A、生成物：RT=1.093分)により、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、濾液を分取HPLC (WelchのXB-C18 7 μ m 110 Å 250mm×50mm；移動相：[水 (H₂O中0.01mol/LのNH₃HCO₃) - ACN]；B%：55%→75%、保持時間：37分、流量60mL/分)により精製した。中間体9 (180mg、59.7%の収率)を得た。

【0379】

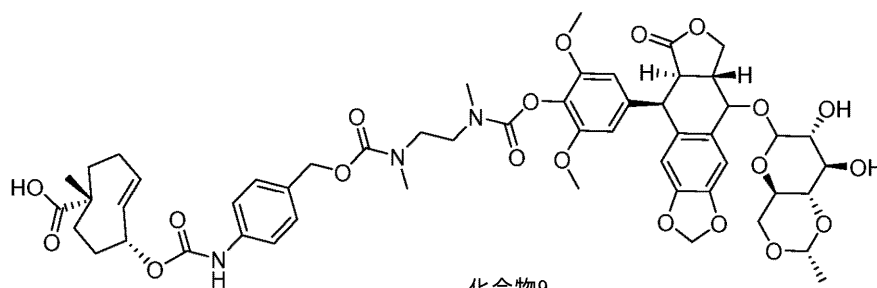
備考：中間体8のFmoc基を*in situ*で除去し、得られたアミンをワンポットで炭酸ニトロフェニルと反応させた。

【0380】

【化74】



9



化合物9

TCO-PABC-spacelink-エトポシド

【0381】

DMF (10.0mL) 中の中間体9 (300mg、258 μ mol)の混合物に、TBAF (1M、1.29mmol)を20℃で加えた。混合物を20℃で3時間攪拌した。LCMSにより、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、分取HPLC (WelchのXB-C18 7 μ m 110 Å 250mm×50mm；移動相：[水 (H₂O中0.1%のTFA) - ACN]；B%：38%→58%、保持時間：20分、20mL/分)により精製した。化合物9 (120mg、41.8%の収率)を得た。

【0382】

LCMS: [M+Na]⁺ 1084.3

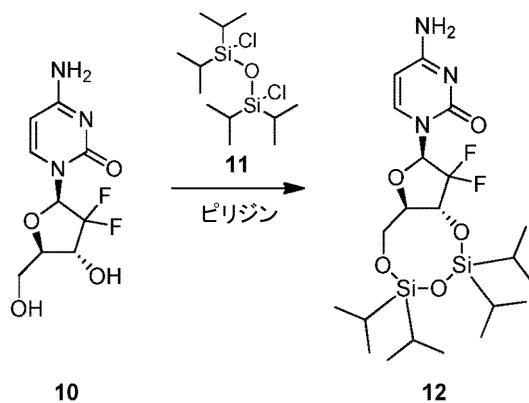
【0383】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.80 - 9.61 (m, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.00 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.95 - 5.84 (m, 1H), 5.75 - 5.65 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.75 - 4.66 (m, 2H), 4.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 1H), 3.68 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (s, 6H), 2.80 (s, 6H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 3H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 1.22 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

【0384】

実施例10：TCO-ABC-ゲムシタピン（化合物10）

【化75】



10

【0385】

ピリジン（30.0 mL）中の中間体10（500 mg、1.90 mmol）の溶液に、化合物11（629 mg、1.99 mmol）を0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した。LCMSにより、化合物10が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残留物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、DCM/MeOH=20/1）により精製した。中間体12（800 mg、83.3%の収率）を得た。

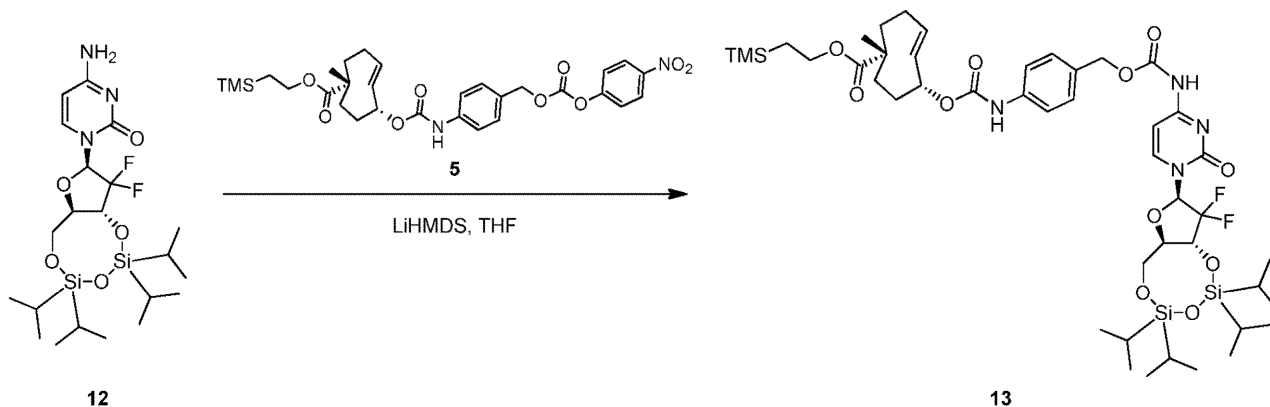
20

【0386】

LCMS: [M+H]⁺ 506.1

【0387】

【化76】



30

【0388】

THF（20.0 mL）中の中間体12（304 mg、600 μmol）及び化合物5（300 mg、501 μmol）の混合物に、LiHMDS（1 M、1.50 mmol）を-30℃で加えた。混合物を-30℃で0.5時間攪拌した。そして次に、THF（20.0 mL）中の化合物5（300 mg、501 μmol）の溶液を反応物に滴加し、-30℃で1時間攪拌した。LCMSにより、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（100 mL）の添加によりクエンチし、H₂O（100 mL）で希釈し、混合物をEtOAc（40.0 mL×3）で抽出し、合わせた有機相をブライン（20.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=20/1→5/1）により精製した。中間体13（260 mg、53.8%の収率）を得た。

40

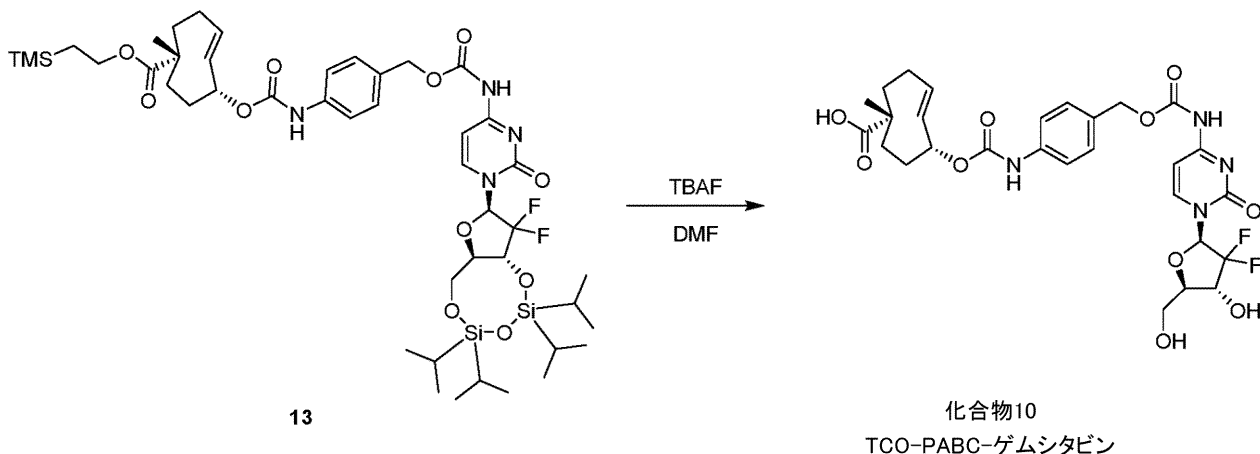
50

【0389】

LCMS: $[M+Na]^+$ 987.3

【0390】

【化77】



10

【0391】

DMF (10.0 mL) 中の中間体 13 (260 mg、270 μ mol) の混合物に、TBAF (1 M、2.15 mmol) を 20℃ で加えた。混合物を 20℃ で 2 時間撹拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Welch の X t i m a t e C 18 100 mm $\times$ 40 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN] ; B% : 26% $\rightarrow$ 66%、8 分) により精製した。化合物 10 (105 mg、62.5% の収率) を得た。

20

【0392】

LCMS: $[M+H]^+$ 623.2

【0393】

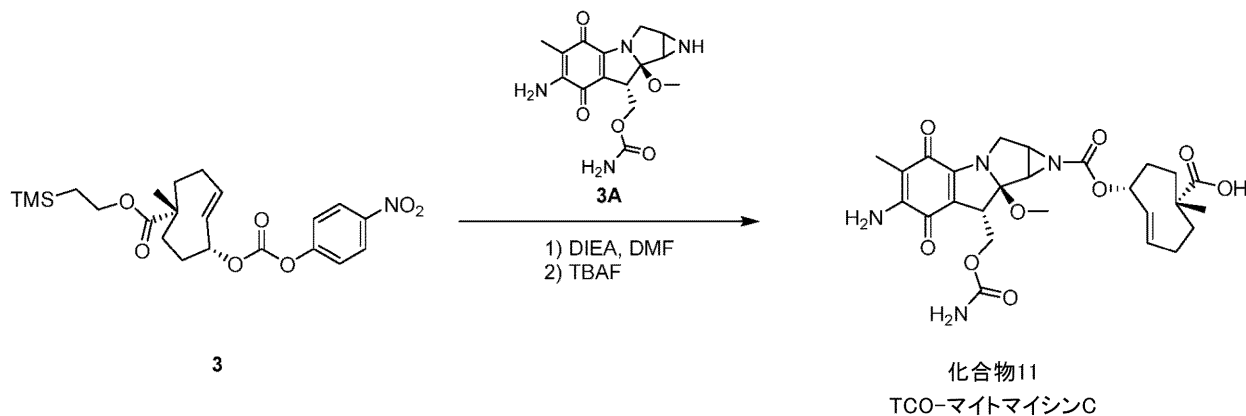
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.63 - 11.69 (m, 1H), 11.19 - 10.72 (m, 1H), 9.91 - 9.66 (m, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.44 - 6.24 (m, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 1H), 5.99 - 5.82 (m, 1H), 5.76 - 5.65 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.29 - 4.10 (m, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.78 (m, 6H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.03 (s, 3H)。

30

【0394】

実施例 11 : TCO-マイトマイシン C (化合物 11)

【化78】



40

50

【0395】

DMF (5.0 mL) 中の中間体 3 A (350 mg、1.05 mmol)、DIEA (345 mg、2.67 mmol)、及び DMAP (109 mg、890 μ mol) の混合物に、DMF (5.0 mL) 中の中間体 3 (400 mg、890 μ mol) の溶液を 0℃ で加えた。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。次いで、反応混合物に TBAF (1 M、4.45 mmol) を 0℃ で加え、20℃ で 2 時間攪拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を氷水 (100 mL) で希釈した後、DCM (100 mL $\times$ 4) で抽出し、有機層を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。0℃ の 1 M の HCl (100 mL) 及び 0℃ の NaClO 溶液 (100 mL) の添加により水相をクエンチした。残留物を分取 HPLC (Welch の XB-C18 7 μ m 110 Å 250 mm $\times$ 50 mm; 移動相: [水 (H₂O 中 0.01 mol/L の NH₃HCO₃) - ACN]; B%: 40 分で 10% $\rightarrow$ 30%、保持時間: 20 分、20 mL/分) により精製した。化合物 11 (102 mg、20.8% の収率) を得た。

10

【0396】

LCMS: [M+H]⁺ 545.2

【0397】

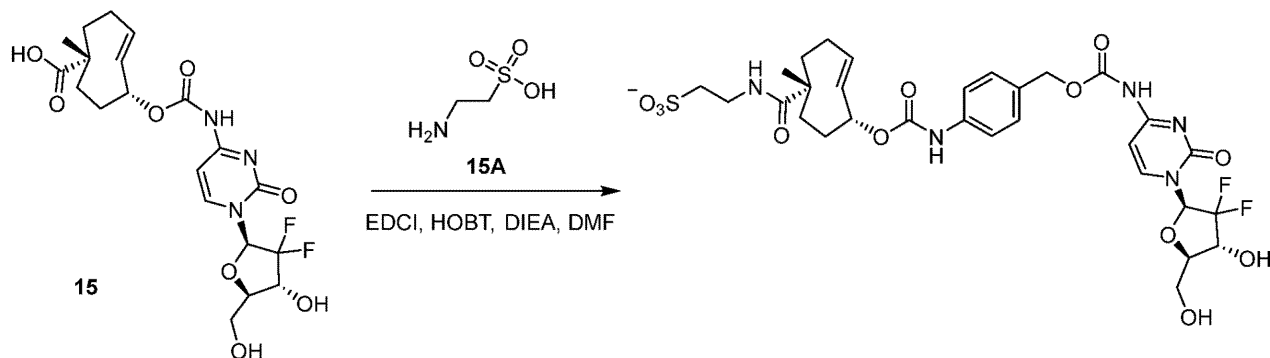
¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 - 6.97 (m, 2H), 6.67 - 6.31 (m, 2H), 5.99 - 5.79 (m, 1H), 5.65 - 5.53 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.68 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.58 - 2.56 (m, 1H), 2.24 - 2.01 (m, 4H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 0.97 (s, 3H)。

20

【0398】

実施例 12: TCO- (タウリン) - ゲムシタピン (化合物 12)

【化 79】



30

化合物 12

TCO(タウリン)-ゲムシタピン

【0399】

DMF (2.0 mL) 中の中間体 15 (200 mg、422 μ mol) 及び中間体 15 A (106 mg、845 μ mol) の混合物に、EDCI (162 mg、845 μ mol)、HOBT (114 mg、845 μ mol)、及び DIEA (164 mg、1.27 mmol) を 20℃ で加えた。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Welch の Xtimate C18 100 mm $\times$ 40 mm $\times$ 3 μ m; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 10% $\rightarrow$ 40%、8 分) により精製した。化合物 12 (102 mg、39.8% の収率) を得た。

40

【0400】

¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.99 - 5.86 (m, 1H), 5.

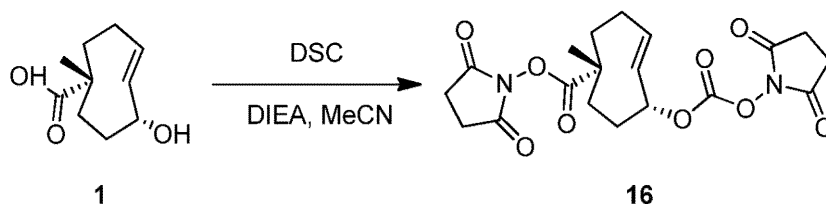
50

6.8 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.79 (m, 5H), 1.66 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。

【0401】

実施例13：TCO-（タウリン）-Ptx（化合物13）

【化80】



10

【0402】

DIEA (491 mg、3.80 mmol) を、MeCN (2.0 mL) 中の化合物1 (100 mg、540 μ mol) 及びDSC (598 mg、2.33 mmol) の攪拌された懸濁液に加え、混合物を20℃で12時間攪拌した。TLC（石油エーテル：酢酸エチル＝1：1、 $R_f = 0.3$ ）により、1つの主要な新しいスポットが形成されることが示された。混合物を水（50.0 mL）中に注ぎ、EA（30.0 mL×3）で抽出し、合わせた有機相をブライン（30.0 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1→1／1）により精製した。中間体16（130 mg、56.7%の収率）を得た。

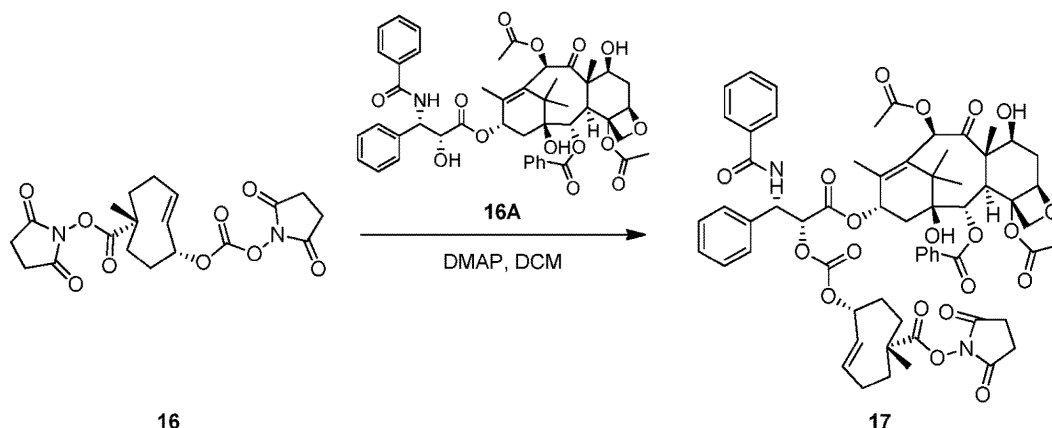
20

【0403】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 6.14 - 6.01 (m, 1H), 5.63 (dd, $J = 2.4, 16.8$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 8H), 2.51 - 2.26 (m, 4H), 2.20 - 1.94 (m, 4H), 1.28 (s, 3H)。

【0404】

【化81】



30

40

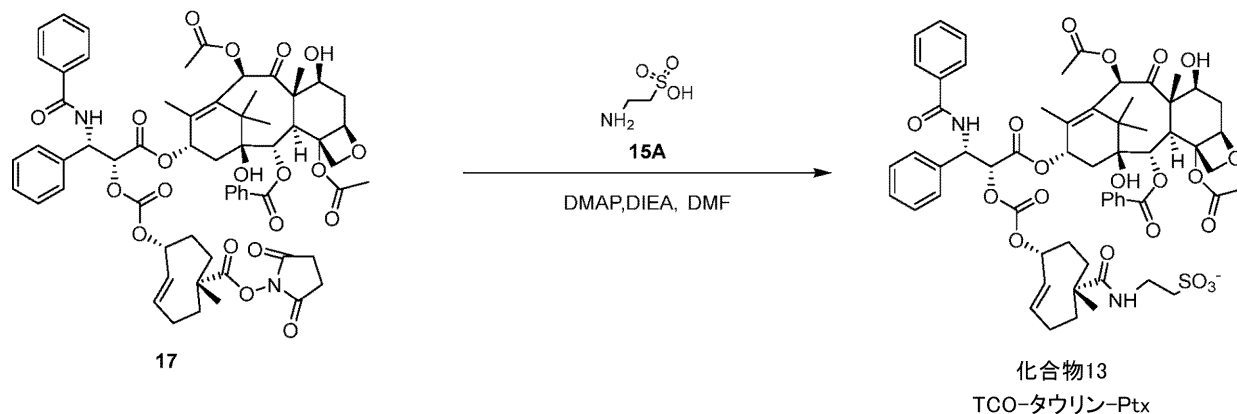
【0405】

DCM (2.0 mL) 中の中間体16A (106 mg、124 μ mol) 及びDMAP (34.0 mg、275 μ mol) の混合物に、中間体16 (58.0 mg、137 μ mol) を加えた。混合物を20℃で12時間攪拌した。LCMSにより、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を分取TLC（DCM／MeOH＝10／1、 $R_f = 0.4$ ）により精製した。中間体17 (130 mg、79.5%の収率) を得た。LCMS: $[\text{M}-\text{CO}_2-\text{OSu}]^+ 1020.9$ 。

【0406】

50

【化 8 2】



10

【0407】

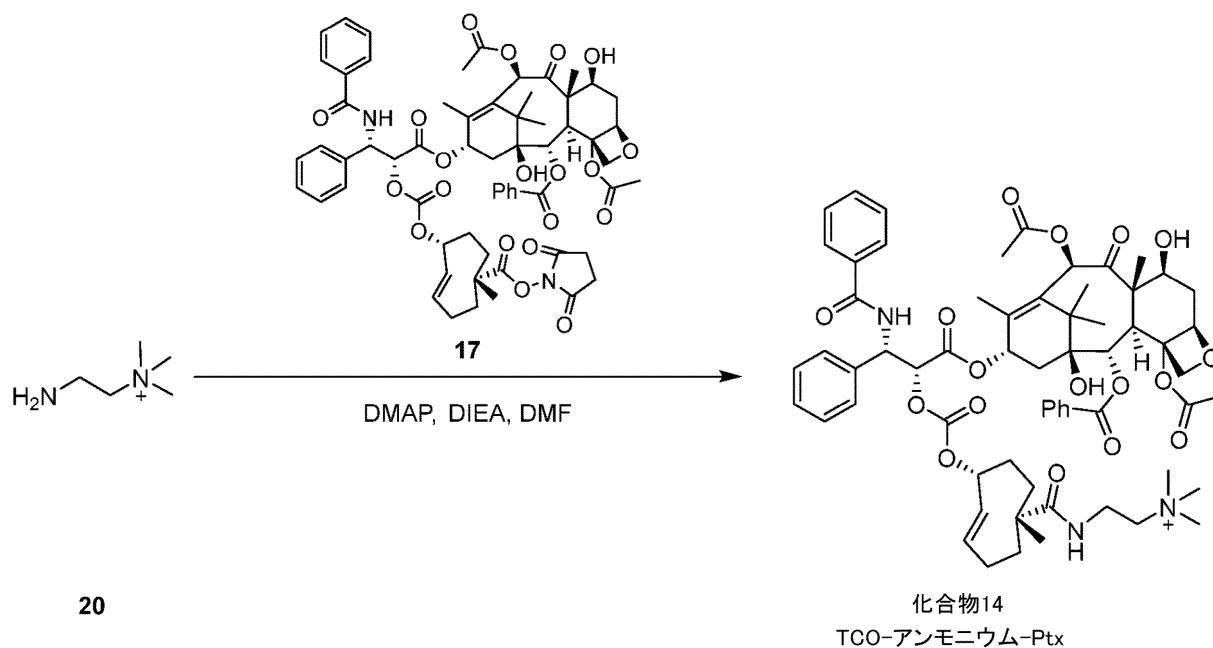
DMF (5.0 mL) 中の中間体 17 (50.0 mg、43.1 μmol)、中間体 15A (16.2 mg、129 μmol)、DMAP (10.5 mg、86.1 μmol)、及び DIEA (33.4 mg、258 μmol) の混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Boston Green の ODS 150 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 40% $\rightarrow$ 70%, 10 分) により精製し、更に分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、250 mm $\times$ 30 mm、5 μm 、120 Å; 移動相: [水 - ACN]; B%: 40 分で 20% $\rightarrow$ 70%, 保持時間: 22 分、20 mL/分) により精製した。化合物 13 (6.80 mg、12.0% の収率) を得た。LCMS: $[M+H]^+$ 1171.2

20

【0408】

実施例 14: TCO-アンモニウム-Ptx (化合物 14)

【化 8 3】



30

40

【0409】

DMF (1.0 mL) 中の中間体 17 (50.0 mg、43.1 μmol)、中間体 20 (18.0 mg、129 μmol 、HCl)、DIEA (33.4 mg、258 μmol)、及び DMAP (10.5 mg、86.1 μmol) の混合物を 20°C で 12 時間攪拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示され

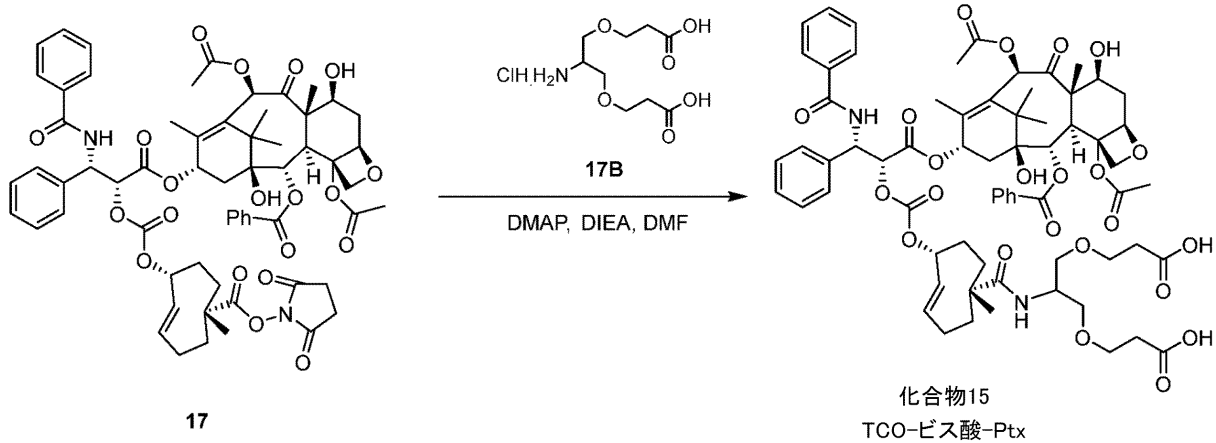
50

た。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：WelchのXtimate C18 150mm×25mm×5μm；移動相：[水（TFA）－ACN]；B%：33%→63%、保持時間：11分）により精製した。化合物14（24.0mg、45.3%の収率）を得た。LCMS: $[M]^+$ 1148.4

【0410】

実施例15：TCO-ビス酸-Ptx（化合物15）

【化84】



10

20

【0411】

DMF（1.0mL）中の中間体17（40.0mg、34.5μmol）、中間体17B（37.4mg、138μmol、HCl）、DMAP（8.42mg、68.9μmol）、及びDIEA（26.7mg、207μmol）の混合物を20℃で12時間攪拌した。LCMSにより、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：WelchのXtimate C18 100mm×40mm×3μm；移動相：[水（TFA）－ACN]；B%：32%→62%、8分）により精製し、次いで、混合物をNH₃・H₂OによりpH=8～9に調整した後、凍結乾燥した。化合物15（14mg、30.6%の収率）。LCMS: $[M+H]^+$ 1282.4

30

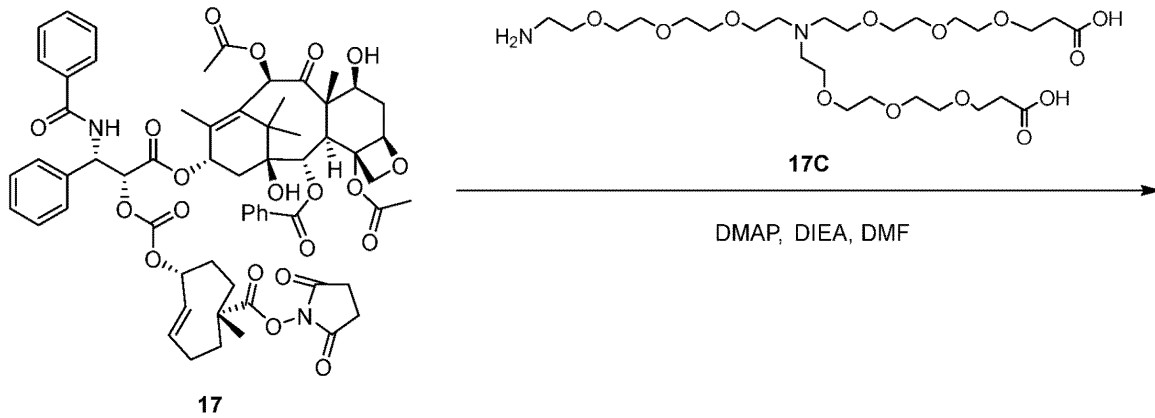
【0412】

実施例16：TCO-ビスPEG-Ptx（化合物16）

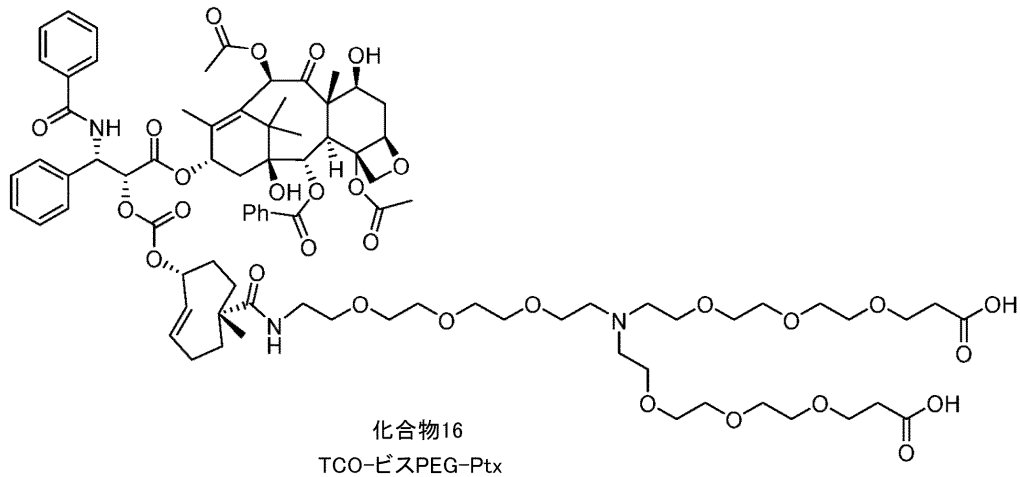
40

50

【化 8 5】



10



20

【0 4 1 3】

DMF (5.0 mL) 中の中間体 17 (40.0 mg、34.5 μmol)、中間体 17C (41.4 mg、68.9 μmol)、DMAP (8.42 mg、68.9 μmol)、及び DIEA (4.45 mg、34.5 μmol) の混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。LCMS により、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。混合物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18 150 mm $\times$ 30 mm $\times$ 5 μm ; 移動相: [水 (TFA) - ACN]; B%: 43% $\rightarrow$ 63%、10.5 分) により精製し、更に分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、250 mm $\times$ 10 mm、5 μm 、120 Å; 移動相: [水 - ACN]; B%: 50 分で 30% $\rightarrow$ 60%、保持時間: 30 分、2 mL / 分) により精製した。化合物 16 (10.8 mg、14.3% の収率) を得た。

30

【0 4 1 4】

LCMS: $[M+H]^+$ 1282.4

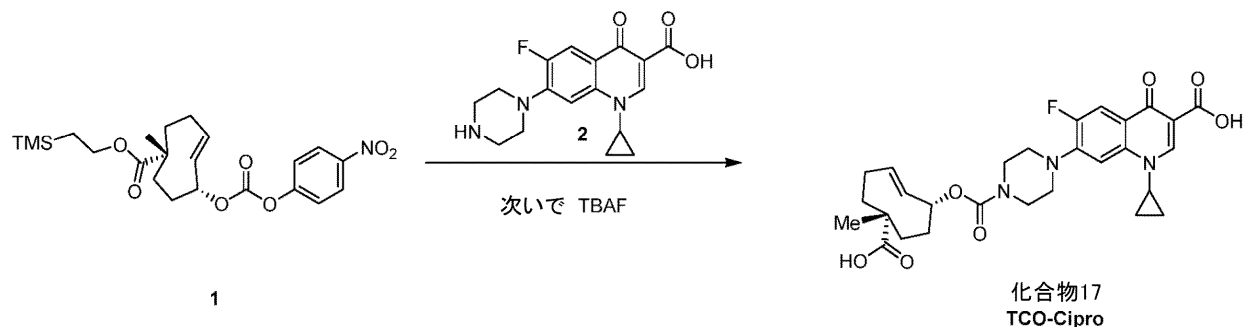
40

【0 4 1 5】

実施例 17: TCO-Cipro (化合物 17)

50

【化 8 6】



10

【0 4 1 6】

DMF (0.3 mL) 中の中間体 2 (シプロフロキサシン、180 mg、489 μmol) の溶液に、DMF (0.6 mL) 中の DIEA (172 mg、232 μL) 及び中間体 1 (200 mg、445 μmol) を加え、混合物を 25 °C で 12 時間攪拌し、次いで、DMF (0.3 mL) 中の HOBt (120 mg、890 μmol) を溶液に加え、25 °C で 2 時間攪拌し、次いで、TBAF (1 M、3.5 mL) を溶液に加え、混合物を 25 °C で 10 時間攪拌した。LCMS により、反応物が消費され、1 つの主ピークが所望の生成物であることが示された。残留物を分取 HPLC (TFA 条件) により精製して、化合物 17 (106 mg、44.0 % の収率) を得た。

20

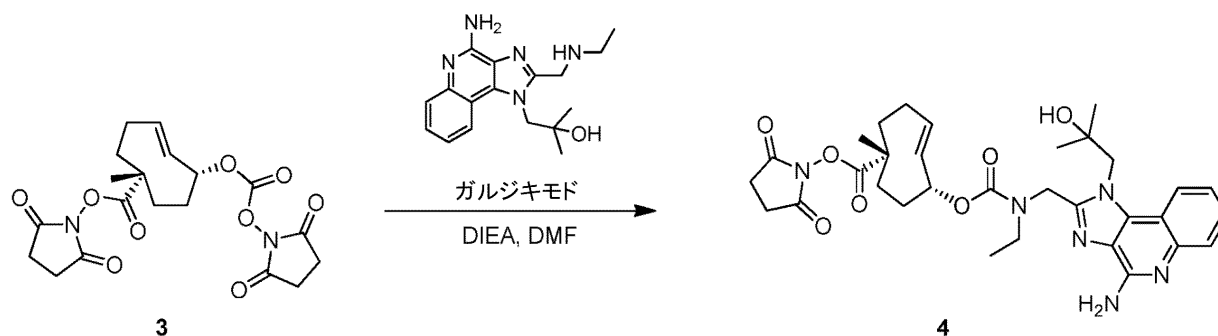
【0 4 1 7】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 15.20 (br s, 1 H), 12.02 (br s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 7.95 (d, $J = 13.05$ Hz, 1 H), 7.61 (d, $J = 7.53$ Hz, 1 H), 5.78-5.90 (m, 1 H), 5.66-5.74 (m, 1 H), 5.16 (br s, 1 H), 3.73-3.87 (m, 2 H), 3.60 (br s, 3 H), 3.36-3.40 (m, 4 H), 2.14-2.25 (m, 2 H), 2.03-2.12 (m, 1 H), 1.90-1.97 (m, 1 H), 1.72-1.88 (m, 3 H), 1.57-1.64 (m, 1 H), 1.31-1.36 (m, 2 H), 1.19 (br s, 2 H), 1.02 (s, 3 H)。LCMS: $[M+H]^+$ 542.1

【0 4 1 8】

実施例 18: TCO-TLR7/8a (化合物 18)

【化 8 7】



30

【0 4 1 9】

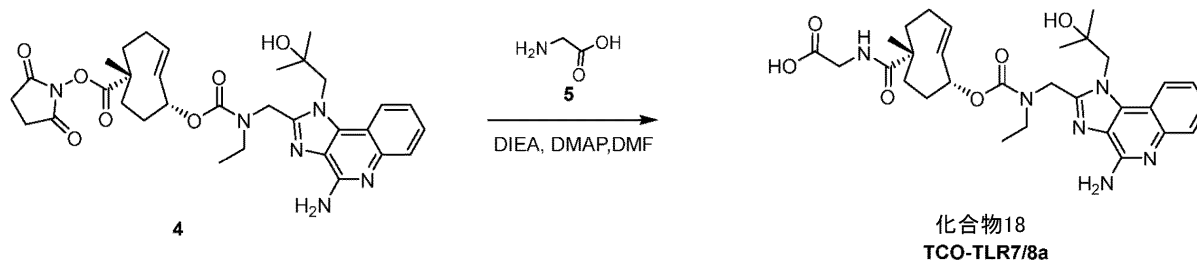
DMF (1 mL) 中のガルジキモド (100 mg、319 μmol) の溶液に、DIEA (82.5 mg、638 μmol) 及び中間体 3 (202 mg、479 μmol) を加えた。混合物を 25 °C で 4 時間攪拌した。LC-MS により、ガルジキモドが完全に消費され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。中間体 4 (200 mg、粗製) を更なる精製を行わずに後続工程に使用した。

【0 4 2 0】

40

50

【化 8 8】



【0 4 2 1】

10

DMF (4 mL) 中の中間体 4 (200 mg、322 μmol) の溶液に、中間体 5 (242 mg、3.22 mmol) 及び DIEA (250 mg、1.93 mmol) 及び DMAP (236 mg、1.93 mmol) を加えた。混合物を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間攪拌した。LC-MS により、中間体 4 が完全に消費され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。生成物を分取 HPLC (0.1% の TFA 条件) により精製して、化合物 18 (200 mg、53.4% の収率) を得た。

【0 4 2 2】

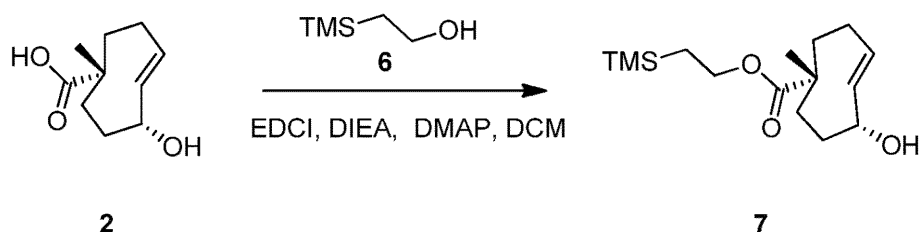
$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, MeOD) δ 1.02 - 2.31 (m, 20 H), 3.52 - 3.90 (m, 4 H), 4.90 - 5.27 (m, 5 H), 5.40 - 6.04 (m, 2 H), 7.29 - 7.40 (m, 1 H), 7.52 - 7.64 (m, 1 H), 7.67 - 7.82 (m, 2 H), 8.51 (br d, $J = 8.38$ Hz, 1 H)。HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583.3102。

20

【0 4 2 3】

実施例 19: TCO-STINGa (化合物 19)

【化 8 9】



30

【0 4 2 4】

DCM (10 mL) 中の中間体 2 (2.0 g、10.8 mmol) の溶液に、DIEA (4.21 g、32.5 mmol) 及び EDCI (4.16 g、21.7 mmol) 及び DMAP (2.65 g、21.7 mmol) 及び中間体 6 (1.54 g、13.0 mmol) を加えた。混合物を 25 $^{\circ}\text{C}$ で 16 時間攪拌した。TLC により、中間体 2 が完全に消費され、1 つの新しいスポットが形成されることが示された。反応混合物を DCM (10 mL) と H_2O (10 mL) との間で分配した。有機相を分離し、ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 $\rightarrow$ 10/1) により精製して、中間体 7 (800 mg、25.9% の収率) を得た。

40

【0 4 2 5】

備考: 化合物 7 を 0 $^{\circ}\text{C}$ で 12 時間貯蔵した後、TLC により、純粋な化合物 7 に匹敵する 1 つの新しいスポットが形成されることが示された。

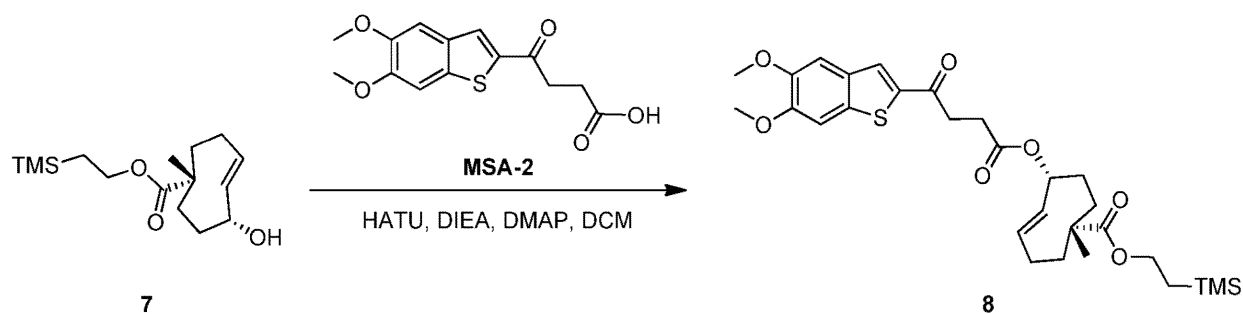
【0 4 2 6】

$^1\text{H NMR}$: (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 - 0.07 (m, 9 H), 0.94 - 1.00 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 1.56 (br dd, $J = 15.57$, 6.07 Hz, 2 H), 1.77 - 2.00 (m, 5 H), 2.14 - 2.35 (m, 3 H), 4.05 - 4.17 (m, 2 H), 4.48 (br s, 1 H), 5.64 (dd, $J = 16.63$, 2.38 Hz, 1 H), 5.98 - 6.14 (m, 1 H)。

50

【0427】

【化90】



10

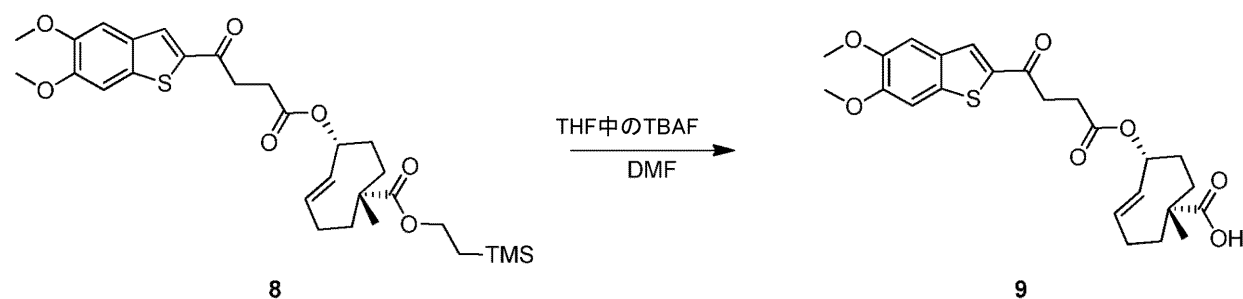
【0428】

DCM (10 mL) 中の MSA-2 (250 mg、849 μmol) の溶液に、中間体 7 (725 mg、2.55 mmol) 及び DIEA (329 mg、2.55 mmol) 及び DMAP (156 mg、1.27 mmol) 及び HATU (646 mg、1.70 mmol) を加えた。混合物を 25℃で2時間攪拌した。LC-MSにより、MSA-2が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取HPLC (0.1%のTFA条件) により精製して、中間体 8 (210 mg、44.1%の収率) を得た。

20

【0429】

【化91】



30

【0430】

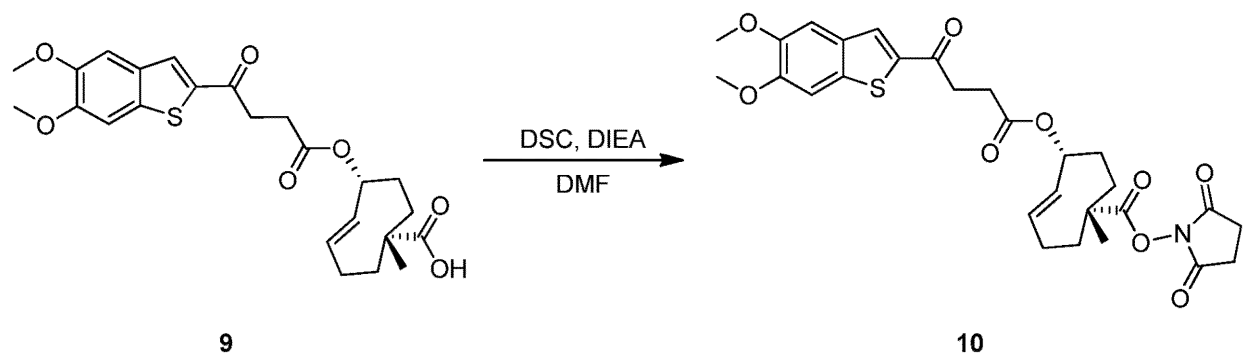
DMF (2 mL) 中の中間体 8 (200 mg、357 μmol) の溶液に、TBAF (1 M、1.43 mL、1.43 mmol) を加えた。混合物を 25℃で2時間攪拌した。LC-MSにより、中間体 8 が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取HPLC (0.1%のTFA条件) により精製して、中間体 9 (88 mg、53.6%の収率) を得た。

【0431】

LCMS: $[M+Na]^+$ 483.0

【0432】

【化92】



40

50

【0433】

DMF (0.2 mL) 中の中間体 9 (88 mg、191 μ mol) の溶液に、DSC (97.9 mg、382 μ mol) 及び DIEA (49.4 mg、382 μ mol) を加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。LC-MS により、中間体 9 が完全に消費され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取 HPLC (0.1% の TFA) により精製して、中間体 10 (60 mg、56.3% の収率) を得た。

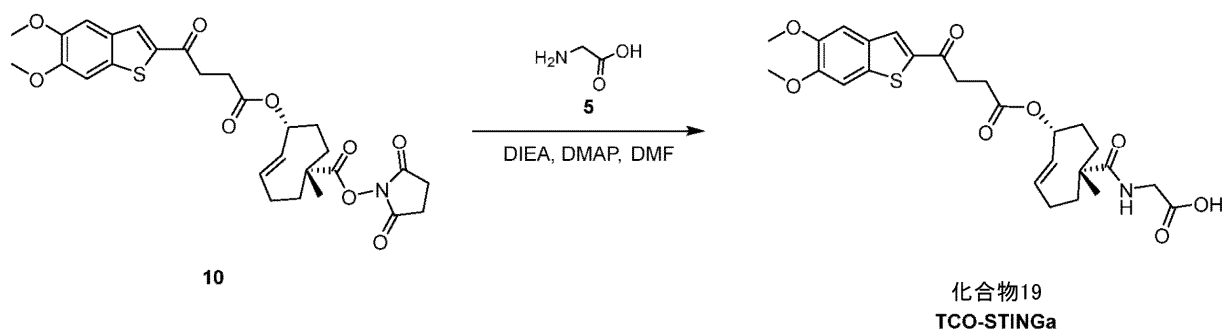
【0434】

LCMS: $[M+H]^+$ 558.0

【0435】

10

【化93】



20

【0436】

DMF (1 mL) 中の中間体 10 (60 mg、107.60 μ mol) の溶液に、中間体 5 (80.7 mg、1.08 mmol) 及び DIEA (139 mg、1.08 mmol) 及び DMAP (131 mg、1.08 mmol) を加えた。混合物を 25℃ で 24 時間攪拌した。LC-MS により、約 20% の中間体 10 が残留したことが示され、その後、中間体 5 (80.7 mg、1.08 mmol) を加え、混合物を 25℃ で 24 時間攪拌した。LC-MS により、中間体 10 が完全に消費され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。粗製物を分取 HPLC (0.1% の TFA 条件) により精製して化合物 19 (30 mg、80% の純度) (DIEA 残留物を含む) を得た後、分取 HPLC (0.1% の TFA 条件) により再精製して、化合物 19 (10 mg、17.9% の収率) を得た。

30

【0437】

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (s, 3 H), 1.16 - 1.31 (m, 1 H), 1.58 - 1.65 (m, 1 H), 1.62 - 1.62 (m, 1 H), 1.81 - 1.89 (m, 3 H), 1.96 - 2.12 (m, 3 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 1 H), 2.88 (br t, J = 6.38 Hz, 2 H), 3.35 (br t, J = 6.32 Hz, 2 H), 3.46 - 3.69 (m, 11 H), 3.96 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 5.27 (br s, 1 H), 5.60 (dd, J = 16.45, 2.06 Hz, 1 H), 5.82 - 5.95 (m, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 7.93 (s, 1 H)。

【0438】

LCMS: $[M+Na]^+$ 540.1

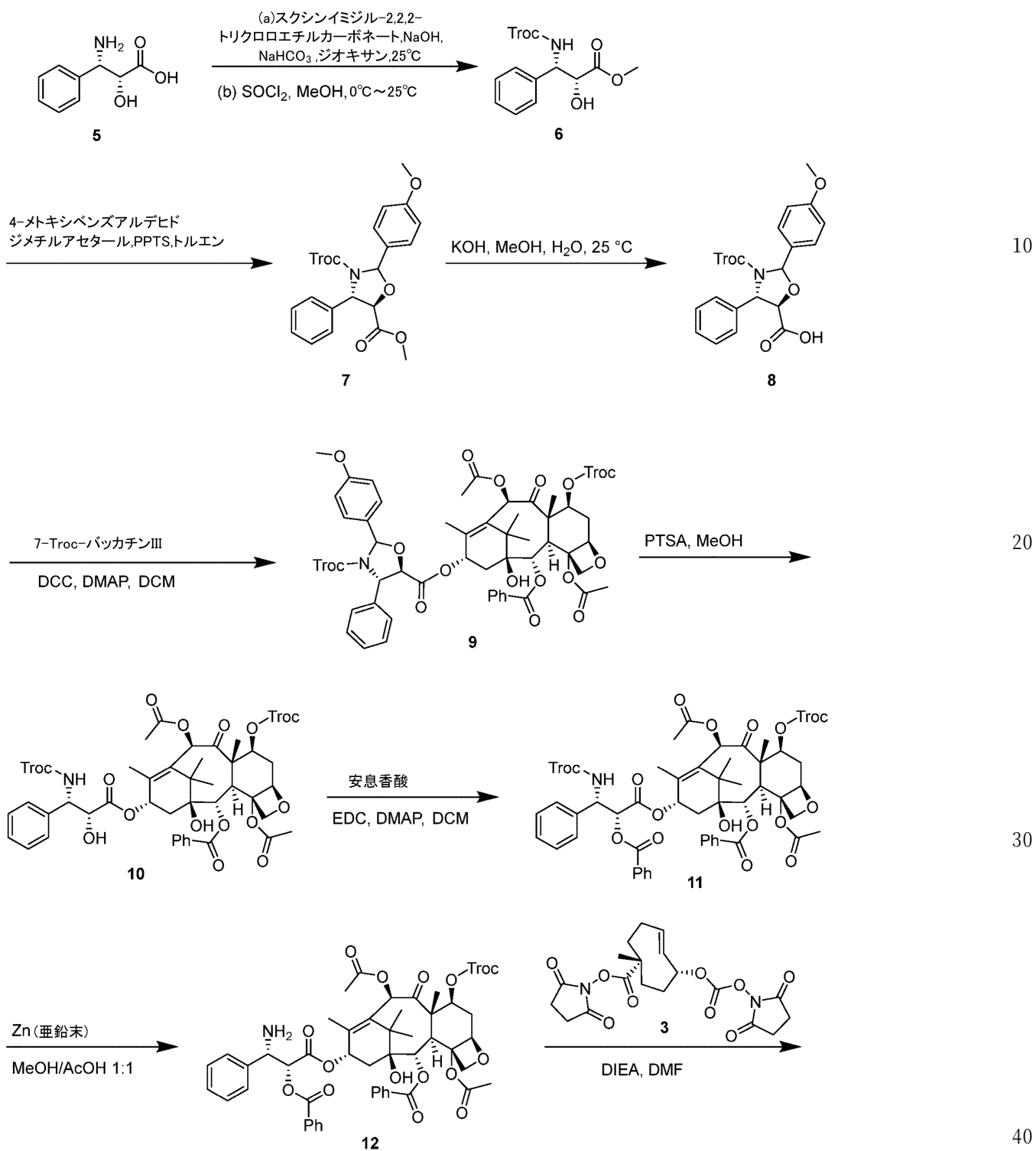
【0439】

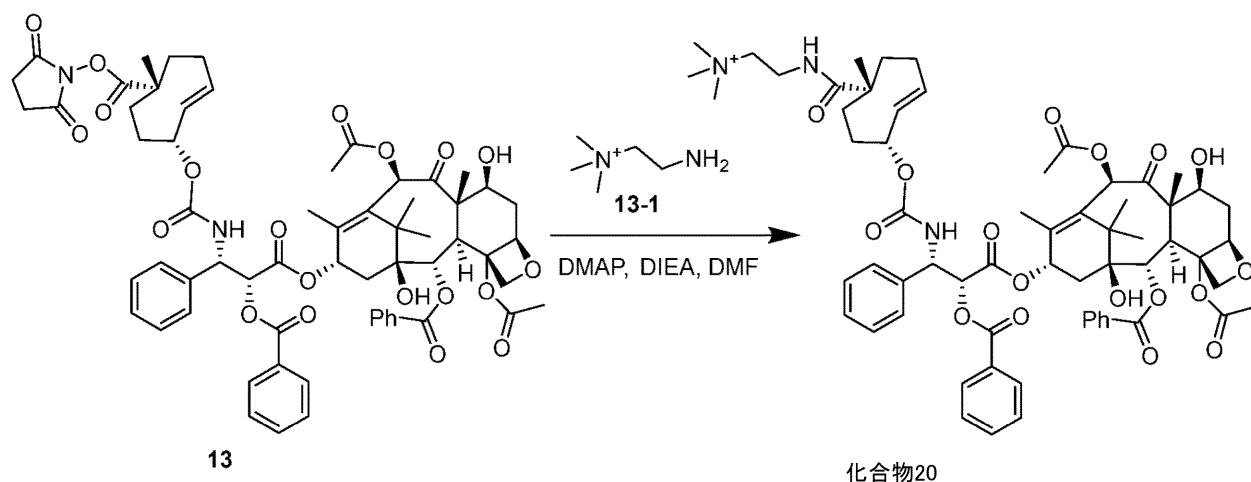
実施例 20: 化合物 20 の合成

40

50

【化 9 4】



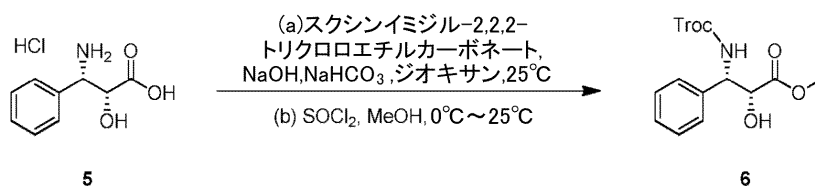


10

【0440】

中間体6の一般的な調製手順

【化95】



20

【0441】

NaOH (1 M、1.38 L) 及び NaHCO₃ (1 M、1.38 L) 中の中間体 5 (150 g、689 mmol、HCl) の溶液に、ジオキサン (1 L) 中の (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) 2, 2, 2-トリクロロエチルカーボネート (210 g、723 mmol) を加えた。混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ジオキサンを除去した。残留物を MTBE (5 L) で抽出した後、水相を飽和 KH₂SO₄ 水溶液で約 4 の pH に調整し、EtOAc (5 L) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。MeOH (2 L) 中の上記粗製物の溶液に SOCl₂ (90.2 g、758 mmol) を加え、混合物を 25°C で 2 時間攪拌した。LC-MS により、反応が完了し、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で約 9 ~ 10 の pH に調整した後、EtOAc (5 L) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物を得た。粗製物を PE (10 容量) によって沈殿させて、中間体 6 (190 g、74.4% の収率) を得た。

30

【0442】

¹H NMR: (400 MHz, CDCl₃): δ 3.25 (br s, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 4.64 - 4.83 (m, 2 H) 5.30 (dd, J = 9.51, 1.13 Hz, 1 H) 5.92 (br d, J = 9.38 Hz, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 5 H)。

40

【0443】

LCMS (m/z): 391.9/393.9 (M+H)⁺。

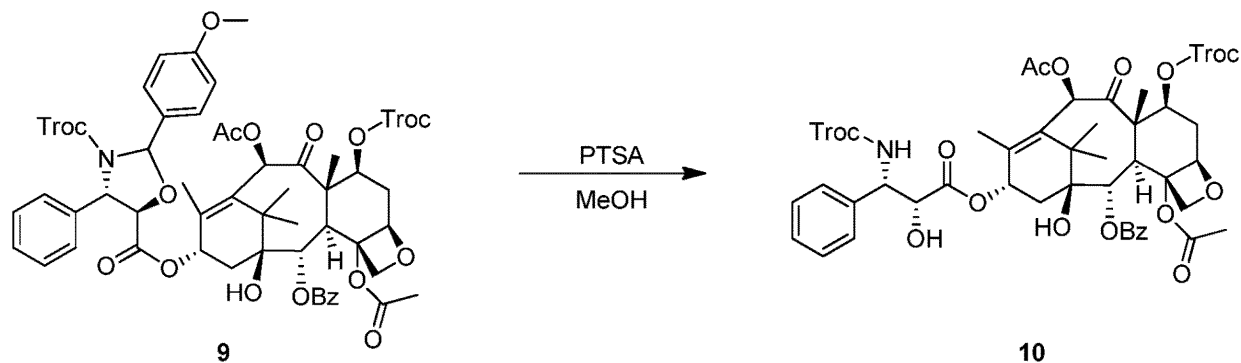
【0444】

中間体7の一般的な調製手順

50

50

【化100】



10

【0457】

MeOH (350 mL) 中の中間体 9 (80.0 g、65.6 mmol) の溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (24.9 g、131 mmol) を加えた。混合物を 25℃で16時間攪拌した。LC-MSにより、約50%の中間体 9 が残留し、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を濾過し、濃縮し、残留物を分取 HPLC (水 (0.1% の TFA) - ACN) により精製した。溶出物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した後、EtOAc (500 mL) で抽出した。合わせた有機層を、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 10 (13.0 g、17.9% の収率) を得た。

20

【0458】

LCMS (m/z): 1120.2 (M+Na)⁺。

【0459】

中間体 11 の一般的な調製手順

【化101】



30

【0460】

中間体 10 (13.0 g、11.8 mmol) 及び DMAP (722 mg、5.90 mmol) 及び EDCI (2.70 g、14.2 mmol) 及び 安息香酸 (1.70 g、14.2 mmol) を DCM (260 mL) 中に溶解した。混合物を 25℃で1時間攪拌した。LC-MSにより、中間体 10 が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を飽和クエン酸水溶液 (100 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (100 mL)、及び水 (200 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体 11 (11.0 g、77.3% の収率) を得た。

40

【0461】

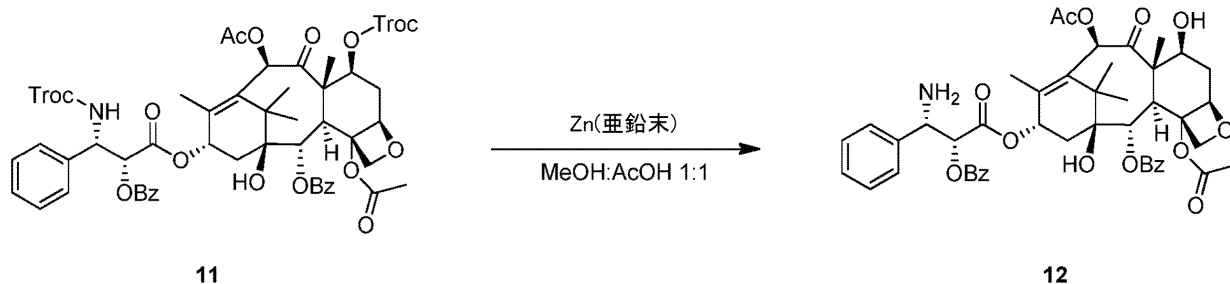
LCMS (m/z): 1204.1 (M+H)⁺。

【0462】

中間体 12 の一般的な調製手順

50

【化 1 0 2】



10

【0 4 6 3】

MeOH (200 mL) 及び AcOH (200 mL) 中の中間体 11 (20.0 g、16.6 mmol) の溶液に、亜鉛末 (21.6 g、331 mmol) を加えた。混合物を 25℃で1時間攪拌した。LC-MSにより、中間体 11 が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。反応混合物を濾過し、H₂O (500 mL) で希釈した後、EtOAc (100 mL×3) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (200 mL) 及びブライン (100 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。残留物を分取 HPLC (水 (0.1% の TFA) - ACN) により精製して、中間体 12 (5.0 g、21% の収率) を得た。

20

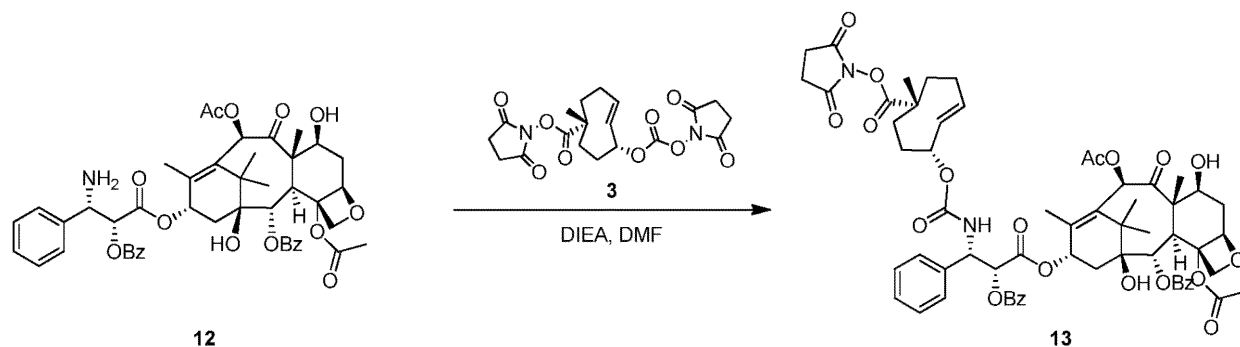
【0 4 6 4】

LCMS (m/z): 854.3 (M+H)⁺。

【0 4 6 5】

中間体 13 の一般的な調製手順

【化 1 0 3】



30

【0 4 6 6】

中間体 12 (5.00 g、5.90 mmol)、DIEA (1.50 g、11.7 mmol)、及び 3 (3.90 g、8.80 mmol) を DMF (50 mL) 中に溶解した。混合物を 25℃で16時間攪拌した。LC-MSにより、約 50% の中間体 12 が残留し、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取 HPLC (水 (0.1% の TFA) - ACN) により精製して、中間体 13 (505 mg、7.4% の収率) を得た。

40

【0 4 6 7】

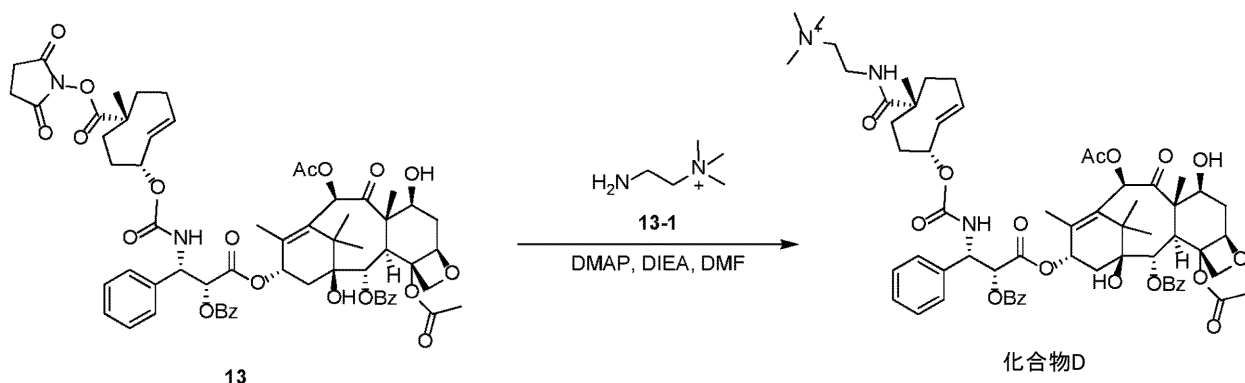
LCMS (m/z): 1161.4 (M+H)⁺。

【0 4 6 8】

化合物 20 の一般的な調製手順

50

【化 1 0 4】



10

【0 4 6 9】

DMF (1.50 mL) 中の化合物中間体 13 (150 mg、0.13 mmol) の溶液に、DMAP (94.7 mg、0.78 mmol) 及び化合物中間体 13-1 (66.7 mg、0.65 mmol) 及び DIEA (100 mg、0.78 mmol) を加えた。混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。LC-MS により、中間体 13 が完全に消費され、所望の質量を有する 1 つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取 HPLC (水 (0.1% の TFA) - ACN) により精製して、化合物 20 (75.0 mg、50.5% の収率) を得た。

20

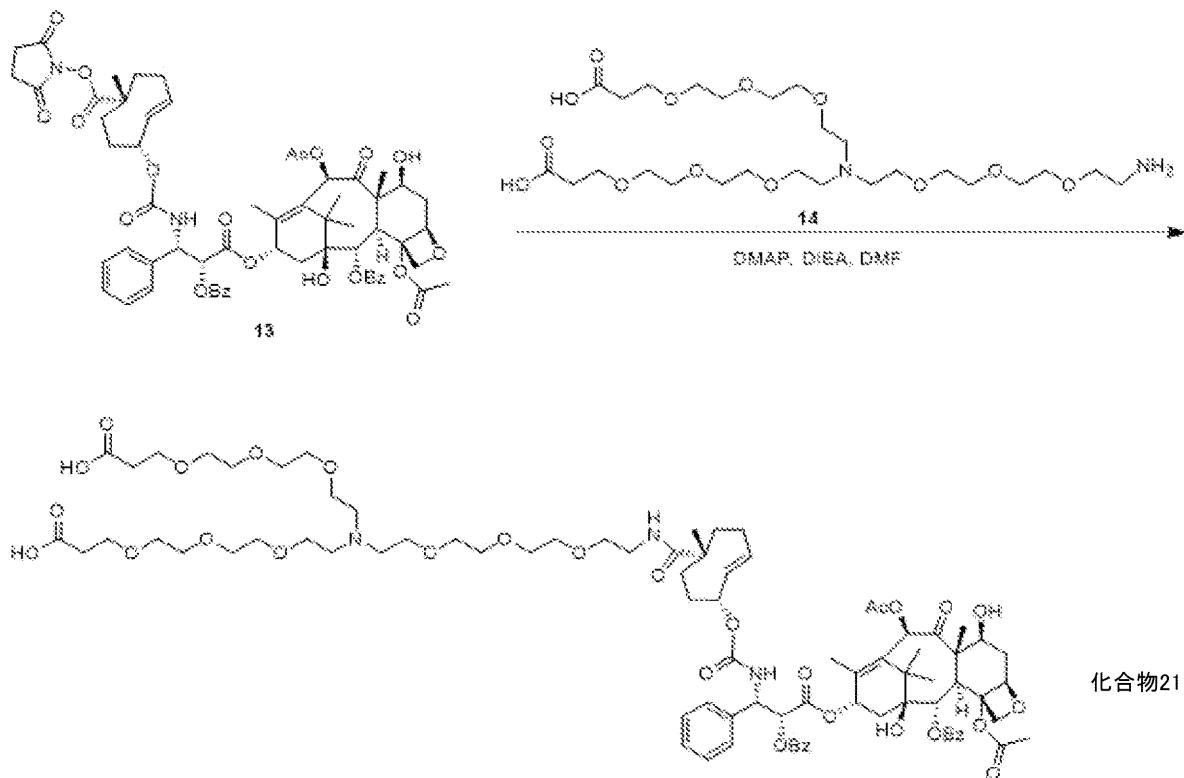
【0 4 7 0】

LCMS (m/z): 1148.5 (M)⁺。

【0 4 7 1】

実施例 21：化合物 21 の一般的な調製手順

【化 1 0 5】



30

40

【0 4 7 2】

中間体 13 (350 mg、0.30 μ mol) 及び DMAP (221 mg、1.81 mmol) 及び中間体 14 (249 mg、0.39 mmol、HCl) を DMF (0.3 mL) 中に溶解した。混合物を 25℃で 16 時間攪拌した。LC-MS により、中間体 13

50

が完全に消費され、所望の質量を有する1つの主ピークが検出されることが示された。残留物を分取HPLC（水（0.1%のTFA）－ACN）により精製して、化合物21（205mg、41.3%の収率）を得た。

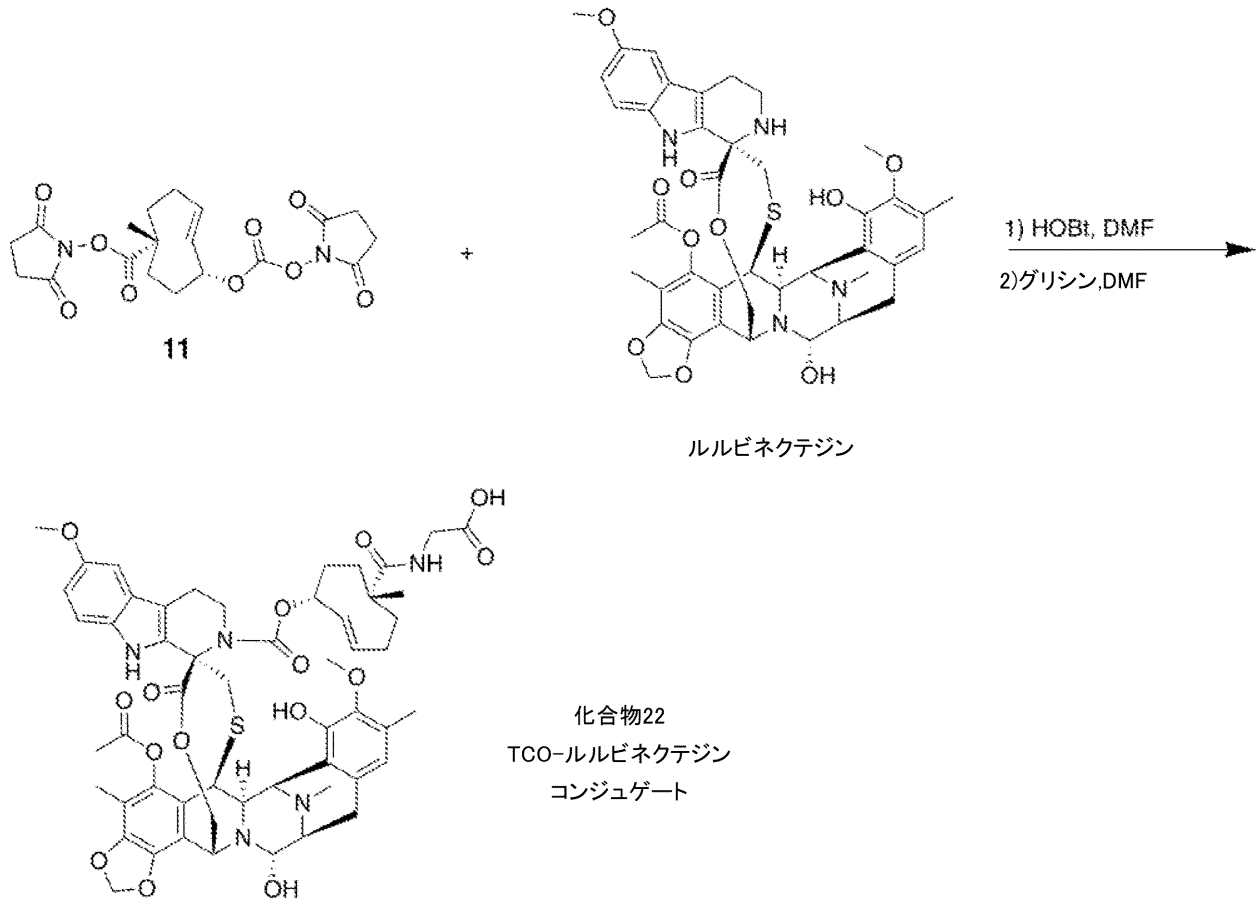
【0473】

LCMS (m/z): 1646.5 (M+H)⁺。

【0474】

実施例22：TCO－ルルビネクテジンコンジュゲート（化合物22）

【化106】



【0475】

TCO－ルルビネクテジン（化合物22）。DMF中のルルビネクテジンの溶液に、ビス－NHS－TCO 11及びHOBtを加える。出発物質が消費されるまで、反応混合物を周囲温度で遮光して攪拌する。反応混合物にグリシン及び任意に塩基を加え、得られた溶液を周囲温度で更なる時間にわたって攪拌する。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を逆相クロマトグラフィー（10%→100%のMeCN／0.1%のギ酸アンモニウムを含む水）により精製して、所望の生成物である化合物22を得る。

【0476】

実施例23：抗CD3－Fab－TCO治療用コンジュゲート

10

20

30

40

50

DIQMTQSPSSLPASLGDRVTINCQASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTNKLADGVPSRFSGSGSGRDSSFTISSLESEDIGSYCYCQQYYNYPWTFGPGTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKDSITYSMSSTLTTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC（配列番号2）。

【0483】

タンパク質発現：F a bの重鎖及び軽鎖を含むコンストラクトを、P E Iを用いてH E K 2 9 3細胞に同時トランスフェクションさせた。トランスフェクションの7日後に培養培地を採取した。

【0484】

タンパク質の精製：標的F a bを発現する条件培地を遠心分離及び濾過によって採取した後、C a p t u r e S e l e c t L C - k a p p a（マウス）アフィニティーカラム（Mabselect Prism）にロードした。ローディングバッファーはP B S（p H 8.0）であり、P B S（p H 8.0）で洗浄し、続いて0.2%のT r i t o n X - 1 0 0 / 1 1 4を含むP B S（p H 8.0）で洗浄し、続いてP B S（p H 8.0）で洗浄した。150mMのN a C lを含む50mMのクエン酸ナトリウム緩衝液（p H 3.0）でタンパク質を溶出した。収集した溶液を1MのT r i s、1Mのアルギニン緩衝液（p H 9.0）で中和した。アフィニティー精製したタンパク質を、S u p e r d e x S - 2 0 0カラムクロマトグラフィーを用いたゲル濾過によって更に精製した。精製したF a bをS D S - P A G E、S E C - H P L C、及びエンドトキシン測定により分析した。

【0485】

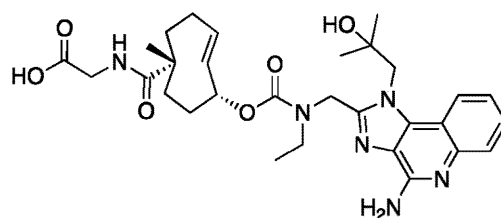
コンジュゲートの調製：F a bタンパク質を、開始から約4時間時に緩衝液を1回交換してP B S（p H 7.4）に対して一晩透析した。10mMのT C O t - P E G 3 - N H SをD M S O中で調製した。2つの成分を3：1の薬物対タンパク質のモル比で25℃にて2時間反応させた後、これをP B S（p H 7.4）に対して透析してタンパク質成分から過剰なT C O - P E G 3 - N H S化合物を除去した。L C M S分析により、F a b当たり1.9個のT C O - P E G 3の平均負荷が実証された。

【0486】

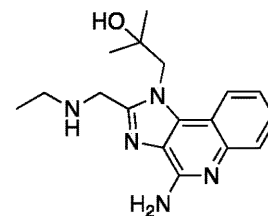
生化学的実施例

生化学的実施例1：T L R 7 / 8 a（ガルジキモド）；新鮮なマウス脾細胞の増殖に対する効果

【化109】



TCO-gly-ガルジキモド



ガルジキモド

【0487】

C 5 7 B L / 6マウスの脾臓からリンパ球を分離した。脾臓を磨りつぶし、D B P Sを使用して70μmのセルストレーナーを通して細胞を濾過した。赤血球を溶解し、細胞をD P B Sで洗浄した。分離したリンパ球を培養培地中に懸濁した。細胞を96ウェルプレートにおいて1ウェル当たり50000個の細胞で1ウェル当たり90μLにて播種した後、37℃、5%のC O₂、95%の空気、及び100%の相対湿度で一晩インキュベートした。翌日、化合物を調製し、10μLの化合物培地を96ウェルプレートのウェルに三連で加えた。次の条件を試験した：非改変のガルジキモド、T C O - g l y - ガルジキモド、T C O - g l y - ガルジキモド+テトラジン。次の濃度のガルジキモド及びT C O - g l y - ガルジキモドを使用した：10μg/mL、2.5μg/mL、0.83μg/mL

／mL、0.28 μg/mL、0.093 μg/mL、及び0.031 μg/mL。DMSO培地を空白ウェル及びコントロールウェルに加え、0.1%のDMSOの最終濃度にした。プレートを48時間インキュベートした。次いで、プレートをCellTiter-Glo発光アッセイにより製造業者の使用説明書(Promega-G7573)に従って分析して細胞生存率を評価した。試験した化合物の阻害率(IR)を次の式によって決定した： $IR(\%) = (1 - (RLU_{化合物} - RLU_{空白}) / (RLU_{コントロール} - RLU_{空白})) \times 100\%$ 。様々な用量の試験化合物の阻害をExcelにおいて計算した後、それを使用して阻害曲線をプロットし、最小(%)、最大(%)、及びIC₅₀等の関連のパラメーターを評価した。データをGraphPad Prismによって解釈した。

10

【0488】

図1及び図2に示されるように、非改変のガルジキモドで処置すると、濃度依存的な増殖／細胞生存率の変化が生じた。図1は、最高濃度を10 μg/mLとして試験した実験からの結果を示している。図2は、最大50 μg/mLの濃度のテトラジンの不存在下又は存在下でのTCO-gly-ガルジキモドを用いた繰り返しの実験を示している。TCO-gly-ガルジキモドは、様々な濃度にわたって細胞生存率に対して全く影響を及ぼさない、ないし最小限の影響しか及ぼさなかった。最高用量(50 μg/mL)でさえも、その活性は最小限であった。これは活性の効果的な減衰を示唆している。一方、テトラジンの存在下においてTCO-gly-ガルジキモドで処置すると、濃度依存的に細胞生存率／増殖率が増加に導かれた。5 μg/mLを超える濃度では、テトラジンの存在下でTCO-gly-ガルジキモドは非改変のガルジキモドと比較して増殖に対する更に大きな活性を示したことから、非改変の薬物と比較して潜在的に優れた活性が示唆される。

20

【0489】

本明細書に記載される治療用支持体組成物は、国際公開第2018/187740号に記載されるように調製され得る。コンジュゲートを支持体組成物と組み合わせて試験及び使用する方法も同様に国際公開第2018/187740号に見出すことができる。

【0490】

他に定義のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0491】

本明細書に例示的に記載される発明は、本明細書に具体的に開示されない任意の要素(単数又は複数)、限定(単数又は複数)のない状態で好適に実施されてもよい。したがって、例えば、「含む("comprising", "including", "containing")」等の用語は、拡大的に、限定なく読まれるものとする。さらに、本明細書で採用される用語及び表現は、限定ではなく説明する用語として使用されており、かかる用語及び表現の使用において、示され記載される特徴又はそれらの一部の任意の等価物を除外する意図はなく、特許請求の範囲において様々な修正が可能であることが認識される。

30

【0492】

本明細書において言及される全ての出版物、特許出願、特許、及びその他の参照は、それぞれ個別に引用することにより本明細書の一部をなす場合と同様に、その全体が引用することによって明示的に本明細書の一部をなす。矛盾が生じた場合、定義を含め本明細書が優先される。

40

【0493】

本開示は、上記実施形態と一体となって記載されるものであるが、上述の記載及び実施例は、本開示の範囲を限定するものではなく、例示するものであると解されるべきである。本開示の範囲におけるその他の態様、利点及び修正は、本開示に属する技術分野の当業者にとって明らかである。

50

【図面】

【図 1】

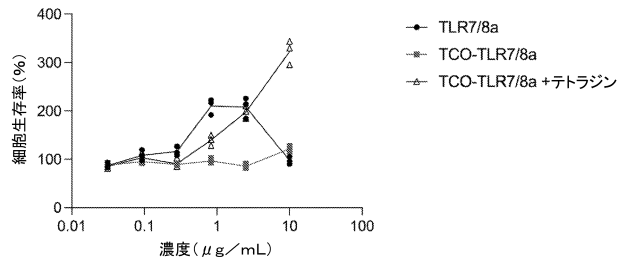


FIG. 1

【図 2】

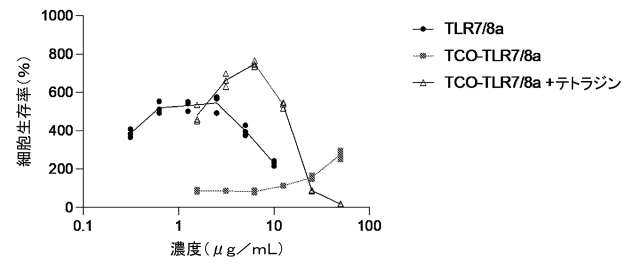


FIG. 2

10

【配列表】

202454301600001.xml

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K47/54 A61P35/00**

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

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)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2018/187740 A1 (SHASQI INC [US]) 11 October 2018 (2018-10-11) paragraphs [00148] - [00150], [00153], [00155], [00156], [00160], [00161] claims 1-16, 19, 21-40 scheme 1 on page 66 paragraphs [00167] - [00170] ----- -/--	1-19, 21-51 20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"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

30 January 2023

Date of mailing of the international search report

09/02/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Birikaki, LEMONIA

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078991

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YANG KATHERINE S. ET AL: "Bioorthogonal Approach to Identify Unsuspected Drug Targets in Live Cells", ANGEWANDTE CHEMIE INTERNATIONAL EDITION, vol. 52, no. 40, 19 August 2013 (2013-08-19), pages 10593-10597, XP055860020, ISSN: 1433-7851, DOI: 10.1002/anie.201304096 whole document and especially Scheme 1 and page 10594, left-handed column -----	1-5, 16, 22, 23, 36
X	WO 2012/074840 A2 (GEN HOSPITAL CORP [US]; REINER THOMAS [US] ET AL.) 7 June 2012 (2012-06-07) page 3, lines 8-13 compound 7 on page 19 -----	1-5, 16-19, 21, 23, 36
X	REINER T ET AL: "Harnessing the Bioorthogonal Inverse Electron Demand Diels-Alder Cycloaddition for Pretargeted PET Imaging", JOURNAL OF VISUALIZED EXPERIMENTS, vol. 96, 3 February 2015 (2015-02-03), pages e52335-1, XP008181312, ISSN: 1940-087X, DOI: 10.3791/52335 [retrieved on 2015-02-01] figure 3 -----	1, 2, 16, 22, 36
X	CN 110 496 233 A (ZHONGSHAN HOSPITAL FUDAN UNIV) 26 November 2019 (2019-11-26) paragraph [0019] -----	1, 2, 16, 22, 36
X	RAFFAELLA ROSSIN ET AL: "Trans -Cyclooctene Tag with Improved Properties for Tumor Pretargeting with the Diels-Alder Reaction", MOLECULAR PHARMACEUTICS, vol. 11, no. 9, 2 September 2014 (2014-09-02), pages 3090-3096, XP055648061, US ISSN: 1543-8384, DOI: 10.1021/mp500275a figure 2 -----	1, 2, 16-19, 36
X	US 2021/308207 A1 (ROBILLARD MARC STEFAN [NL] ET AL) 7 October 2021 (2021-10-07) paragraphs [0122], [0123], [0129] page 39 ----- -/--	1-13, 16-19, 21, 22, 36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/078991

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YAMAZAKI CHISATO M. ET AL: "Antibody-drug conjugates with dual payloads for combating breast tumor heterogeneity and drug resistance", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 12, no. 1, 10 June 2021 (2021-06-10), XP055940303, DOI: 10.1038/s41467-021-23793-7 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-021-23793-7.pdf> figure 1 -----	20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/078991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018187740 A1	11-10-2018	AU 2018250312 A1	31-10-2019
		CN 111093708 A	01-05-2020
		EP 3606559 A1	12-02-2020
		JP 2020516621 A	11-06-2020
		US 2021128733 A1	06-05-2021
		US 2022168426 A1	02-06-2022
		WO 2018187740 A1	11-10-2018
WO 2012074840 A2	07-06-2012	US 2013309170 A1	21-11-2013
		US 2018015186 A1	18-01-2018
		US 2019201562 A1	04-07-2019
		US 2021038748 A1	11-02-2021
		WO 2012074840 A2	07-06-2012
CN 110496233 A	26-11-2019	NONE	
US 2021308207 A1	07-10-2021	AU 2019262521 A1	07-01-2021
		CA 3099421 A1	07-11-2019
		EP 3788032 A1	10-03-2021
		US 2021308207 A1	07-10-2021
		WO 2019212357 A1	07-11-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 K 31/407 (2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)	A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 31/7048 (2006.01)	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/381 (2006.01)	A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	L
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	

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,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,I
T,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,
SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. プルロニック

2. T R I T O N

ニア サンフランシスコ サード ストリート 6 6 5 スイート 2 5 0 シー／オー タンボ インコ
ーポレイテッド

(72)発明者 マハムーディ アミール

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア サンフランシスコ サード ストリート 6 6 5 スイ
ート 2 5 0 シー／オー タンボ インコーポレイテッド

(72)発明者 マクファーランド ジェシー エム.

アメリカ合衆国 9 4 1 0 7 カリフォルニア サンフランシスコ サード ストリート 6 6 5 スイ
ート 2 5 0 シー／オー タンボ インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C076 AA95 BB11 CC27 CC41 EE59 FF70
4C084 AA02 AA03 BA08 BA09 BA10 BA14 BA23 BA44 DA27 MA05
NA05 NA13 ZB091 ZB092 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC752
4C085 AA21 BB01 CC23 EE01 EE05
4C086 AA01 AA02 BB03 BC02 BC10 BC13 BC37 BC50 CB03 CB05
CB11 CB22 CB31 EA11 EA17 GA06 GA12 MA01 MA02 MA03 MA04
MA05 NA13 ZB09 ZB26 ZB27 ZC20
4H045 BA11 BA50 EA20 FA10