

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7125828号
(P7125828)

(45)発行日 令和4年8月25日(2022.8.25)

(24)登録日 令和4年8月17日(2022.8.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 9 B 47/30 (2006.01)

C 0 9 B 47/30

C S P

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

C 0 7 K 16/28

Z N A

請求項の数 23 (全191頁)

(21)出願番号 特願2021-571480(P2021-571480)
 (86)(22)出願日 令和3年4月9日(2021.4.9)
 (65)公表番号 特表2022-527672(P2022-527672 A)
 (43)公表日 令和4年6月2日(2022.6.2)
 (86)国際出願番号 PCT/US2021/026705
 (87)国際公開番号 WO2021/207691
 (87)国際公開日 令和3年10月14日(2021.10.14)
 審査請求日 令和3年12月1日(2021.12.1)
 (31)優先権主張番号 63/008,476
 (32)優先日 令和2年4月10日(2020.4.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 63/008,502
 (32)優先日 令和2年4月10日(2020.4.10)
 最終頁に続く

(73)特許権者 518055877
 ラクテン・メディカル、インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル
 ニア州 サンディエゴ ローゼル ストリ
 ート 1 1 0 8 0
 (74)代理人 110000855
 特許業務法人浅村特許事務所
 (72)発明者 ベタンコルト、フアン
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 4
 0 2, サン・マテオ, コンカー・ドラ
 イブ 9 0 0, スウィート 4 0 0
 (72)発明者 メイキングス、ルー
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9 4 4
 0 2, サン・マテオ, コンカー・ドラ
 最終頁に続く

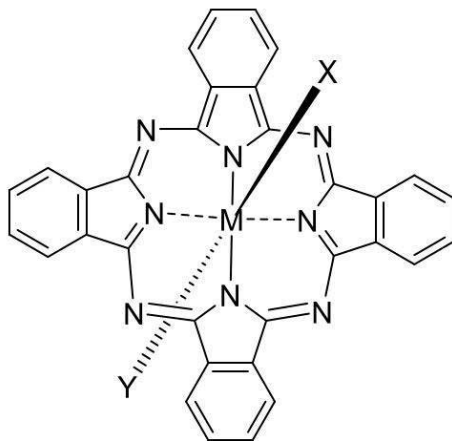
(54)【発明の名称】 フタロシアニン色素化合物、コンジュゲート及びその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)を有するフタロシアニン色素又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化1】



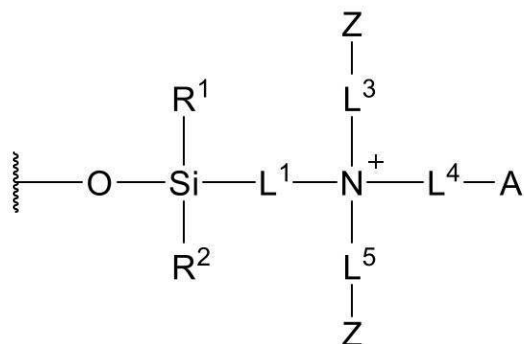
(I)

式中、

Mは、Siであり；

Xは

【化 2】

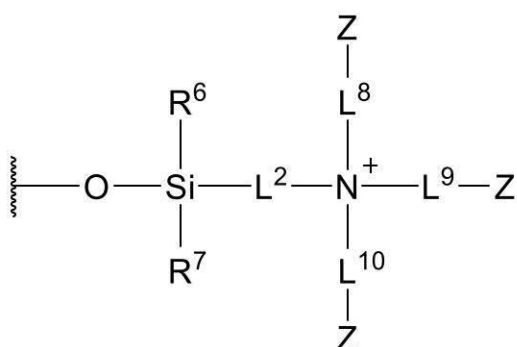


10

であり；

Yは

【化 3】



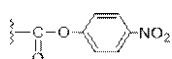
20

であり；

R¹及びR²は、各々独立して、アルキルであり；R⁶及びR⁷は、各々独立して、アルキルであり；Aは、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 又は

30

【化 4】



から選択される基であり、

上記式において、R¹¹は、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、R¹²は、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 及び $-\text{SO}_2\text{F}$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく；

R¹²は、水素、アルキル又はハロアルキルであり；

R¹³は、アリール又はヘテロアリールであり、R¹³は、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 及び $-\text{SO}_2\text{F}$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく；あるいは任意に、R¹²及びR¹³は、それらが結合している窒素と一緒に環状イミドを形成してよく；

40

Zは下記から選択され：

- －(CH₂)_q(OCH₂CH₂)_vOR²²、
- －(CH₂)_qO(CH₂)_vN[(CH₂CH₂O)_wCH₂CH₂OR²²]_t、
- －(CH₂)_qN[(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_vOR²²]_t、
- －(CH₂)_qN[(CH₂)_pSO₃H]_t、
- －(CH₂)_qNR^b[(CH₂)_pSO₃H]_u、
- －(CH₂)_qNR^b[(CH₂)_pCH(SO₃H)₂]_u、

50

- SO_3H 、
- $\text{CH}(\text{SO}_3\text{H})_2$ 、
- PO_3H 、
- $(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_t$ 、
- $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2)_p\text{PO}_3\text{H}]_u$ 、又は
- $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b(\text{CH}_2)_p\text{CH}(\text{PO}_3\text{H})_2$ 、

ここで、各 R^2 は、独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり；

各 R^b は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり；

各 v 、 w 及び p は、独立して、1～10の整数であり；

各 q は、独立して、0～10の整数であり；

t は、2又は3であり；及び

u は、1又は2であり；

L^1 及び L^2 は、各々独立して、任意に置換されていてもよい $\text{C}_2\sim 4$ アルキレンであり；

L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^8 、 L^9 及び L^{10} は、各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンであり、前記アルキレン又は前記ヘテロアルキレンの炭素原子は、 Z でさらに任意に置換されていてもよく、前記ヘテロアルキレンの各窒素原子は、1つ又は2つの $\text{L}'-Z$ で任意に置換されていてもよく、

L' は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンである；ただし

R^6 及び R^7 が両方ともメチルであり、 L^2 がプロピレンである場合、 L^8 、 L^9 及び L^{10} は各々、プロピレンではない。

【請求項2】

L^4 が任意に置換されていてもよいアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項3】

L^4 が任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項4】

L^3 及び L^4 が各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレンであり； L^5 が任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項5】

L^3 、 L^4 及び L^5 が各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項6】

L^9 が任意に置換されていてもよいアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項7】

L^8 、 L^9 及び L^{10} が各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレンである、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項8】

基 A が下記の群から選択される、請求項1に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

10

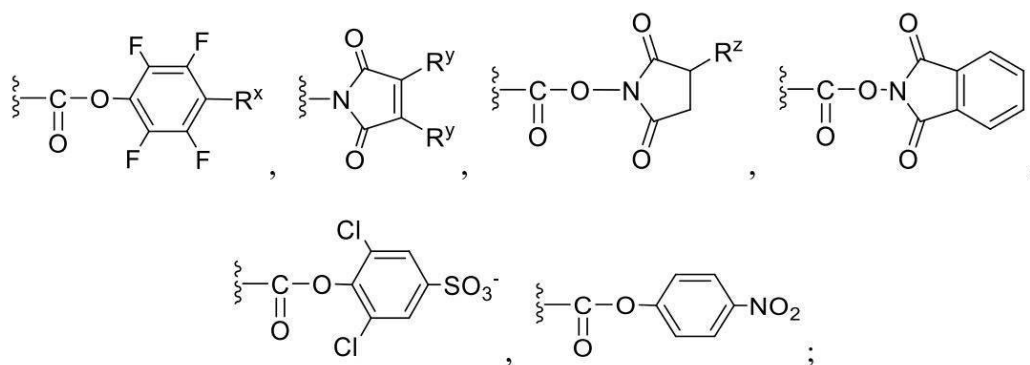
20

30

40

50

【化 5】



10

各 R^x 及び R^y は独立して、水素又はハロゲンであり、 R^z は、水素又は $-SO_3H$ である。

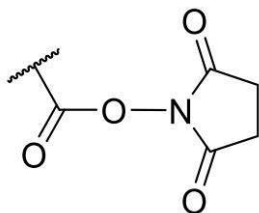
【請求項 9】

基 A が $-CO_2H$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 10】

基 A が

【化 6】



20

である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 11】

Z 基が $-SO_3H$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【請求項 12】

Z 基が $-CH(SO_3H)_2$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 13】

Z 基が $-(CH_2)_q N[(CH_2)_p SO_3H]_t$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 14】

Z 基が $-(CH_2)_q N[(CH_2)_p (OCH_2CH_2)_v OR^{22}]_t$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 15】

Z 基が $-(CH_2)_q N[(CH_2)_p SO_3H]_t$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

40

【請求項 16】

Z 基が $-(CH_2)_q (OCH_2CH_2)_v OR^{22}$ である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 17】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

50

Q

20

Chemical structures of four polymeric ligands (A, B, C, D) based on a phthalocyanine-siloxane core. Each ligand has two trimethylsilyl groups on the phthalocyanine ring, which are linked to a poly(2-vinylpyridine) backbone. The backbone is functionalized with various side chains, including sulfonate groups (SO_3^-), carboxylic acid groups (COOH), and hydroxyl groups (OH). The structures are labeled A, B, C, and D, and are separated by commas. The text "及び" (and) is placed between the structures.

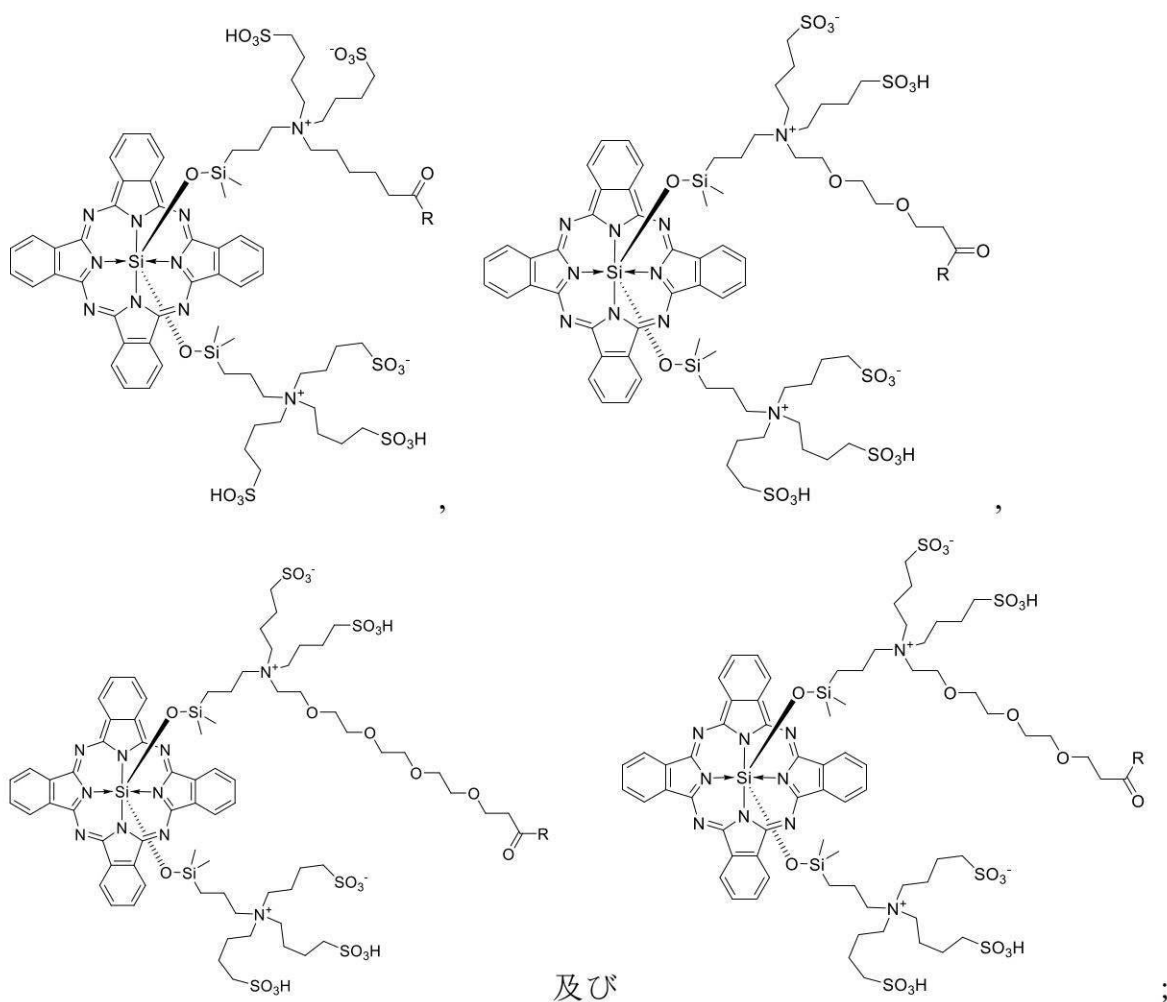
40

○

50

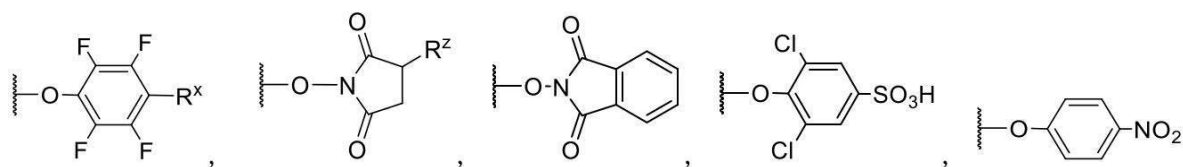
下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化 9】



上記式において、R は下記から選択され、

【化 10】

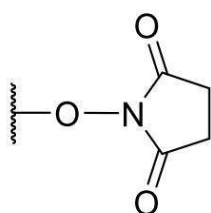


R^x は水素又はハロゲンであり；そして R^z は水素又は -SO₃H である。

【請求項 20】

R が下記である、請求項 19 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化 11】



10

20

30

40

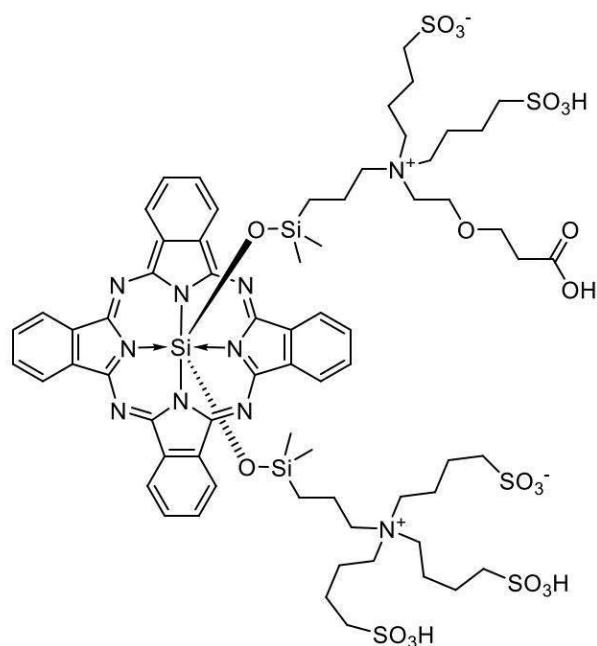
50

。

【請求項 2 1】

下記の構造を有する請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化 1 2】



10

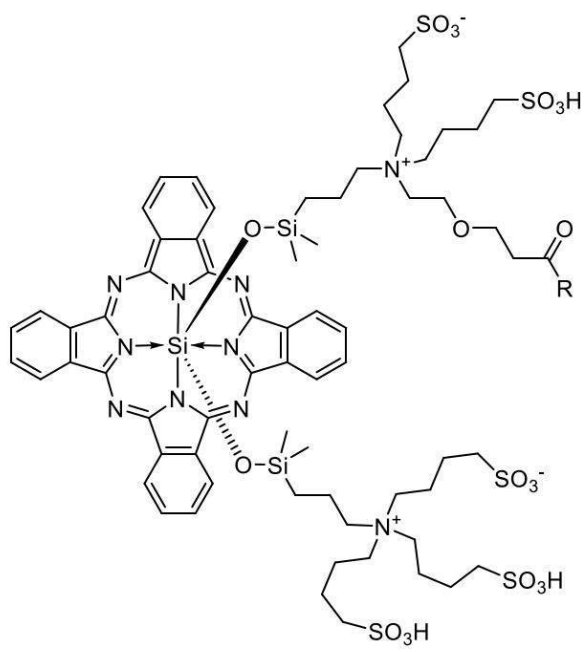
20

。

【請求項 2 2】

下記から選択される請求項 1 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化 1 3】



30

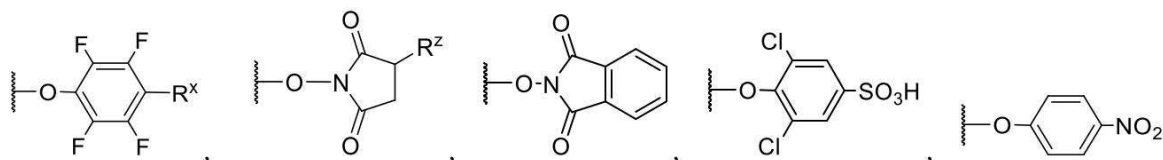
40

；

上記式において、R は下記から選択され、

50

【化 1 4】

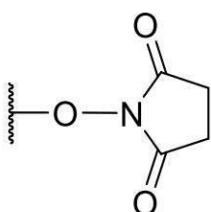


R^xは水素又はハロゲンであり；そしてR^zは水素又は-SO₃Hである。

【請求項 2 3】

Rが下記である、請求項 2 2 に記載の化合物、又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体：

【化 1 5】



。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年4月10日に出願された米国仮特許出願第63／008，476号及び2020年4月10日に出願された米国仮特許出願第63／008，502号の利益を主張し、その両方ともその全体で参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

発明の分野

治療的及び診断的適用、例えば、バイオアッセイの、光学イメージングのレポーター、光免疫療法を含む光ベースの療法において光感作剤として使用される、フタロシアニン色素化合物及びフタロシアニン色素化合物を有するコンジュゲートが、本明細書において提供される。また、フタロシアニン色素化合物を調製する方法並びに本明細書において提供されるフタロシアニン色素化合物を含む組成物及びキットも、本明細書において提供される。また、フタロシアニン色素コンジュゲートを調製する方法及びフタロシアニン色素コンジュゲートを使用して処置する方法も、本明細書において提供される。

【0003】

発明の背景

フタロシアニン（Pc）色素化合物は、バイオアッセイにおいて蛍光リポーター基として、光学イメージングの蛍光マーカーとして、及び光ベースの療法、例えば、光線力学的療法（PDT）、光熱療法（PTT）及び光免疫療法（PIT）における光増感剤として現在使用されている。Pcは、ある特定のフタロシアニン色素の近赤外放射における安定性及び高い吸光係数を考慮すると、光ベースの療法において特に魅力的である。これらの色素に依存する生物学的アッセイ、光学イメージング及び療法の有効性、費用及び利用可能性を改善するためには、フタロシアニン色素の改善が必要である。このような必要性を満たすような化合物、組成物及び方法が、本明細書において提供される。

【0004】

発明の概要

一側面では、コンジュゲートされていない蛍光色素として使用され得る、又は分子にコンジュゲートされている場合には、生物学的アッセイ、診断及び光ベースの療法において

10

20

30

40

50

使用され得るフタロシアニン色素化合物が、本明細書において提供される。別の側面では、生物学的アッセイ、診断及び光ベースの療法において使用するためのフタロシアニン色素化合物及びそのコンジュゲートが、本明細書において提供される。一態様では、2つのアキシャルリガンドに配位しているコア金属又はメタロイド原子を含有する非置換フタロシアニン足場を含む式(0)のフタロシアニン色素化合物であって、第1のリガンドが少なくとも1つの水溶性基を含み、第2のリガンドが少なくとも1つの反応性基を含む、フタロシアニン色素化合物が、本明細書において提供される。本明細書において提供されるフタロシアニン色素化合物は、位置異性体として存在しない。コアフタロシアニン構造は非置換であるので、本明細書における化合物の合成は、位置異性体を作成せず、したがって本化合物の製造は、効率的であり、対費用効果が高く、単離及び／又は分離手順の有効性を改善する。

10

【0005】

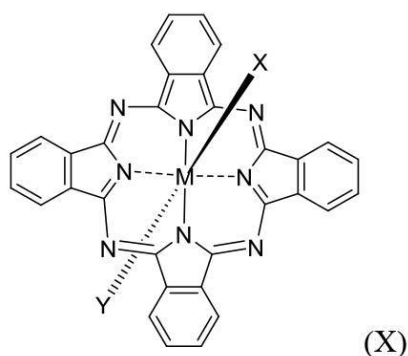
一側面では、ターゲッティング分子に共有結合によって連結されたフタロシアニン色素を含むコンジュゲートであって、本明細書におけるコンジュゲート、医薬組成物及び方法において使用するためのフタロシアニン色素が、式(0)を含み、式(0)化合物が、(a) 非置換フタロシアニン、(b) コンジュゲート可能な基を有する第1のアキシャルケイ素含有リガンド、及び(c) コンジュゲート可能な基ではない水可溶性基を有する第2のアキシャルケイ素含有リガンドによって配位された、金属又はメタロイド原子、例えば、ケイ素原子を含む、コンジュゲートが、本明細書において提供される。式(0)の一部の態様では、コンジュゲート可能な基を有するアキシャルケイ素含有リガンドは、水可溶性基をさらに含む。一部の態様では、第1及び第2のアキシャルリガンドの化学構造は、互いに異なっている。

20

【0006】

一側面では、式(X)：

【化1】



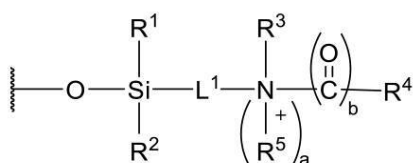
30

[式中、

Mは、金属又はメタロイドであり、

Xは

【化2】



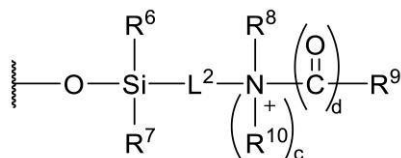
40

であり、

Yは

50

【化 3】



であり、

R¹ 及び R² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R³、R⁴ 又は R⁵ は、置換基 (a) 又は置換基 (b) から選択され、

(a) R³ は、水素、 $\text{---L}^3\text{---H}$ 、 $\text{---L}^3\text{---A}$ 又は $\text{---L}^3\text{---Z}$ であり、

R⁴ は、 $\text{---L}^4\text{---H}$ 、 $\text{---(NH)}_m\text{---L}^4\text{---A}$ 、 $\text{---(NH)}_m\text{---L}^4\text{---Z}$ 、 $\text{---(O)}_m\text{---L}^4\text{---A}$ 又は $\text{---(O)}_m\text{---L}^4\text{---Z}$ であり、

R⁵ は、 $\text{---L}^5\text{---H}$ 又は $\text{---L}^5\text{---A}$ であり、

(b) R³ は、 $\text{---L}^3\text{---H}$ 又は $\text{---L}^3\text{---A}$ であり、

R⁴ は、 $\text{---L}^4\text{---H}$ 、 $\text{---(NH)}_m\text{---L}^4\text{---A}$ 又は $\text{---(O)}_m\text{---L}^4\text{---A}$ であり、R³ 及び R⁴ は、結合で接続されて、 $\text{---L}^4\text{---A}$ で置換されたヘテロシクリルを形成し、

R⁵ は、 $\text{---L}^5\text{---H}$ 又は $\text{---L}^5\text{---A}$ であり、

ただし、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも1つは、Aを含有する基であり、

Aは、第2の部分のチオール、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノ基と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R⁸、R⁹ 又は R¹⁰ は、置換基 (a) 又は置換基 (b) から選択され、

(a) R⁸ は、水素、 $\text{---L}^8\text{---H}$ 又は $\text{---L}^8\text{---Z}$ であり、

R⁹ は、 $\text{---L}^9\text{---H}$ 、 $\text{---(NH)}_n\text{---L}^9\text{---Z}$ 又は $\text{---(O)}_n\text{---L}^9\text{---Z}$ であり、

R¹⁰ は、 $\text{---L}^{10}\text{---Z}$ であり、

(b) R⁸ 及び R⁹ は、結合で接続されて、 $\text{---L}^9\text{---Z}$ で置換されたヘテロシクリルを形成し、R¹⁰ は、 $\text{---L}^{10}\text{---H}$ 又は $\text{---L}^{10}\text{---Z}$ であり、

ただし、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ のうち少なくとも1つは、Zを含有する基であり、

Zは、A又はL'---Aで任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L¹ 及び L² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

L³、L⁴、L⁵、L⁸、L⁹ 及び L¹⁰ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンで

あり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクレン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Zでさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つのL'-Zで任意に置換されていてもよく、

L'は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

aは、0又は1であり、

bは、0又は1であり、

cは、0又は1であり、

dは、0又は1であり、

mは、0又は1であり、

nは、0又は1であり、

ただし、bが1である場合には、aは0であり、

dが1である場合には、cは0であり、

mが1である場合には、bは1であり、

nが1である場合には、cは1である]

を有するフタロシアニン色素化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体が、本明細書において提供される。

【0007】

さらに別の側面では、(a)非置換フタロシアニン、(b)コンジュゲート可能な基を有するアキシアルケイ素含有リガンド及び(c)コンジュゲート可能な基ではない水溶性基を有するアキシアルケイ素含有リガンドによって配位された、ケイ素原子を含む式(0)の化合物が、本明細書において提供される。

【0008】

本明細書において提供されるコンジュゲートは、ターゲッティング分子が細胞の表面に結合するポリペプチド又は他の分子であるような、1つ又は2つ以上のターゲッティング分子を包含する。一部の態様では、コンジュゲートの1つ又は2つ以上のターゲッティング分子は、抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、1つ又は2つ以上のターゲッティング分子は、抗原結合性抗体断片、例えば、Fab、単一VHドメイン、複数のVHドメイン、一本鎖可変断片(scFv)、多価scFv、二重特異性scFv及び／又はscFv-CH3二量体である。一部の態様では、1つ又は2つ以上のターゲッティング分子は、CD25、CEA、CTLA-4、EGFR/HER1、FAP、HER2、MUC-1、PD-1、PD-L1及び／又はPSMAのうち少なくとも1つに結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、CD25に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片、例えば、CD25に結合するが、IL-2受容体のインターロイキン-2(IL-2)シグナル伝達を遮断しない抗体又は抗原結合性断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、CEAに結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、CTLA-4に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、EGFR/HER1に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、HER2に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、MUC-1に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、PD-1に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、PD-L1に結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、PS

MAに結合する抗体又は抗原結合性抗体断片である。

【0009】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、3F8、8H9、AB122、ab75705、アバゴボマブ (Abagovomab)、アブシキマブ、アビツズマブ (Abituzumab)、アブレゼキマブ (Abrezekimab)、アブリルマブ (Abrilumab)、アクトクスマブ (Actoxumab)、アダリムマブ、アデカツムマブ (Adecatumumab)、ADG116、ADU-1604、アデュカナマブ (Aducanumab)、アフアセビクマブ (Afasevikumab)、アフエリモマブ、アフツズマブ、AGEN1181、AGEN1884、AGX-115、AK104、AK105、アラシズマブペゴル (Alacizumab pegol)、アレムツズマブ、アリロクマブ、ペンテト酸アルツモマブ (Altumomab pentetate)、アマツキシマブ、AMG 404、AMP-224、AMP-514、アナツモマブマフェナトックス (Anatumomab mafenatox)、アンデカリキシマブ (Andecaliximab)、アネツマブラブタンシン (Anetumab ravtansine)、アニフロルマブ (Anifrolumab)、アンルキンズマブ (Anrukinzumab)、抗CD133、アポリズマブ、アプルツマブイキサドチン (Aprutumab ixadotin)、アルシツモマブ、アルシツモマブFab断片、アスクリンバクマブ (Ascrintivacumab)、アセリズマブ (Azelizumab)、アテゾリズマブ、アチドルトクスマブ (Atidortoxumab)、アチヌマブ (Atinumab)、アトリズマブ (Atlizumab) (トシリズマブ)、ATOR-1015、アトロリムマブ (Atorolimumab)、アベルマブ、アジンツキシズマブベドチン (Azintuxizumab vedotin)、B72.3、バビネウズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、BCD-100、BCD-135、BCD-145、BCD-217、ベクツモマブ、ベゲロマブ (Begelomab)、ベランタマブマホドチン (Belantamab mafodotin)、ベリムマブ、ベマリツズマブ (Bemarituzumab)、ベンラリズマブ、ベルリマトクスマブ (Berlimatoxumab)、ベルメキマブ (Berme kimab)、ベルサンリマブ (Bersanlimab)、ベルチリムマブ (Bert illimumab)、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、BGB-A333、BI 754091、ビシロマブ (Bicirumab)、ビマグルマブ、ビメキズマブ (Bimekizumab)、ビルタミマブ (Birtamimab)、ビバツズマブ、ビバツズマブメルタンシン (Bivatuzumab mertansine)、BL-8040、ブレセルマブ (Bleselumab)、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ (Blontuvetmab)、ブロソズマブ (Blosozumab)、BMS-936559、BMS-986218、ボコシズマブ、ブラジクマブ (Brazikumab)、ブレンツキシマブベドチン、ブリアキヌマブ、プロダルマブ、プロルシズマブ、ブロンチクツズマブ (Brontictuzumab)、プロスマブ、カビラリズマブ (Cabiralizumab)、カミダンルマブテシリン (Camidanlumab tesirine)、カムレリズマブ (Camrelizumab)、カナキヌマブ、カンツズマブメルタンシン、カンツズマブラブタンシン (Cantuzumab ravtansine)、カブラシズマブ、カプロマブ、カプロマブペンデチド、カルルマブ (Carlumab)、カロツキシマブ (Carotuximab)、カツマキソマブ、cBR96-ドキシロピシン免疫複合体、CBT-502、CC-90002、CDC-022、セデリズマブ (Cedelizumab)、セミプリマブ、セルグツズマブアムナロイキン (Cergutuzumab amunaleukin)、セルトリズマブペゴル、セトレリマブ (Cetrelimab)、セツキシマブ、シビスアタマブ (Cibis atamab)、シルムツズマブ (Cirmtuzumab)、シタツズマブボガトクス (Citatumab bogatox)、シズツムマブ、クラザキズマブ (Clazakizumab)、クレノリキシマブ、クリバツズマブテトラキセタン、CMAB302、コドリツズマブ (Codrituzumab)、コフェツズマブペリドチン (Co

10

20

30

40

50

fetuzumab pelidotin)、コルツキシマブラブタンシン (Coltuximab ravtansine)、コナツムマブ、コンシズマブ (Concizumab)、コスフロビキシマブ (Cosfroviximab)、コシベリマブ (Cosibelimab)、CP-870, 893、CR6261、クレネズマブ、クリザンリズマブ (Crizanlizumab)、クロテデュマブ (Crotedumab)、CS1001、CS1003、クサツズマブ (Cusatuzumab)、CX-188、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブペゴル (Dapirolizumab pegol)、ダラツムマブ、デクトレクマブ (Dectrekumab)、デミシズマブ、デニンツズマブマホドチン (Denintuzumab mafodotin)、デノスマブ、デパツキシズマブマホドチン (Depatuxizumab mafodotin)、デルロツキシマブビオチン (Derlotuximab biotin)、デツモマブ、デザミズマブ (Dezamizumab)、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ (Diridavumab)、ドماغロズマブ (Domagrozumab)、ドルリモマブアリトクス (Dorlimomab aritox)、ドスタルリマブ (Dostarlimab)、ドロジツマブ、DS-8201、デュリゴツマブ (Duligotumab)、デュリゴツズマブ (Duligotuzumab)、デュピルマブ、デュルバルマブ、デュシジツマブ (Dusigitumab)、ドゥボルツキシズマブ (Duvortuxizumab)、エクロメキシマブ、エクリズマブ、エドバコマブ (Edobacomab)、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフチラギモドアルファ (Eftilagimodal alpha)、エフングマブ (Efungumab)、エルデルマブ (Eldelumab)、エレザヌマブ (Elezanumab)、エルゲムツマブ (Elgemtumab)、エロツズマブ、エルシリモマブ (Elsilimomab)、エマクツズマブ (Emactuzumab)、エマパルマブ (Emapalumab)、エミベツズマブ (Emibetuzumab)、エミシズマブ、エナポタマブベドチン (Enapotamab vedotin)、エナバツズマブ (Enavatuzumab)、エンホルツマブベドチン、エンリモマブペゴル (Enlimomab pegol)、エノブリツズマブ (Enoblituzumab)、エノキズマブ (Enokizumab)、エノチクマブ (Enoticumab)、エンシツキシマブ (Ensituximab)、エピツモマブシツキセタン (Epitumomab cituxetan)、エブラツズマブ、エプチネズマブ (Eptinezumab)、エレヌマブ、エルリズマブ (Erlizumab)、エルツマキシマブ (Ertumaxomab)、エタラシズマブ、エチギリマブ (Etigilimab)、エトロリズマブ (Etolizumab)、エビナクマブ (Evinacumab)、エボロクマブ、エキスビビルマブ (Exbivirumab)、F3、F520、ファノレスマブ (Fanolesomab)、ファラリモマブ (Faralimomab)、ファリシマブ (Faricimab)、ファーレツズマブ、ファシヌマブ (Fasinumab)、FAZ053、FBTA05、フェルビズマブ (Felvizumab)、フェザキヌマブ (Fezakinumab)、フィバツズマブ (Fibatuzumab)、フィクラツズマブ (Ficlatuzumab)、フィギツムマブ、フィリブマブ (Firivumab)、フランボツマブ (Flanvotumab)、フレチクマブ (Fletikumab)、フロテツズマブ (Flotetuzumab)、フォントリズマブ、フォルアルマブ (Foralumab)、フォラビルマブ (Foravirumab)、フレマネズマブ、フレソリムマブ、フロボキマブ (Frovocimab)、フルネベトマブ (Frunevetmab)、フルラヌマブ (Fulranumab)、フツキシマブ (Futuximab)、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガンコタマブ (Gancotamab)、ガニツマブ (Ganitumab)、ガンテネルマブ、ガチポツズマブ (Gatipotuzumab)、ガビリモマブ (Gavilimomab)、GB221、ゲジブマブ (Gedivumab)、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゲノリムズマブ (genolimzumab)、ゲボキズマブ、ギルベトマブ (Gilvetmab)、ギムシルマブ、ギレンツキシマブ、グレムバツムマブベドチン (Glembatumumab vedotin)、GLS-010、ゴ

10

20

30

40

50

リムマブ、ゴミリキシマブ (Gomiliximab)、ゴスラネマブ (Gosuranemab)、グセルクマブ、HD201、ヘルビクタ (Hervycta)、HLX02、HLX10、HLX20、HLX22、HX008、HX009、イアナルマブ (Ianalumab)、イバリズマブ、IBI308、イブリツモマブチウキセタン、イクルクマブ (Icrucumab)、イダルシズマブ、イエラミリマブ (Ieramylimab)、イファドツズマブ (Ifabotuzumab)、イゴボマブ (Igovomab)、イラダツズマブベドチン (Iladatuzumab vedotin)、IMAB362、イマルマブ (Imalumab)、イマプレリマブ (Imaprelimab)、イムシロマブ (Imciromab)、イムガツズマブ (Imgatuzumab)、INBRX-105、インクラクマブ (Inclacumab)、インダツキシマブ
 ブタンシン (Indatuximab ravtansine)、インデュサツマブベドチン (Indusatumab vedotin)、イネビリズマブ、インフリキシマブ、イノリモマブ、イノツズマブオゾガミシン、インテツムマブ、イオマブ (Iomab)-B、IPH2101、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イスカリマブ、イスチラツマブ (Istiratuzumab)、イトリズマブ、イクセキズマブ、JTX-4014、ケリキシマブ、KN035、KN046、ラベツズマブ、ラクノツズマブ (Lacnotuzumab)、ラジラツズマブベドチン (Ladiratuzumab vedotin)、ランブロリズマブ (ペムブロリズマブ)、ラムパリズマブ (Lampalizumab)、ラナデルマブ、ランドグロズマブ (Landogrozumab)、
 ラプリツキシマブエムタンシン (Laprituximab emtansine)、ラルカビキシマブ (Larcaviximab)、LDP、レブリキズマブ、レマレソマブ (Lemalesomab)、レンダリズマブ (Lendalizumab)、レンベルビマブ (Lenvervimab)、レンジルマブ (Lenzilumab)、レルデリムマブ (Lerdelimumab)、レロンリマブ (Leronlimab)、レソファブマブ (Lesofavumab)、レトリズマブ (Letolizumab)、レクサツムマブ、リビビルマブ (Libivirumab)、リファスツズマブベドチン (Lifastuzumab vedotin)、リゲリズマブ (Ligelizumab)、
 リロトマブサテトラキセタン (Lilotomab satetraxetan)、リンツズマブ、リルルマブ (Lirilumab)、ロデルシズマブ (Lodelcizumab)、ロキベトマブ (Lokivetmab)、ロンカスツキシマブテシリン (Loncastuximab tesirine)、ロルボツズマブメルタンシン (Lorvotuzumab mertansine)、ロサツキシズマブベドチン (Losatuxizumab vedotin)、ルカツムマブ、ルリズマブペゴル (Lulizumab pegol)、ルミリキシマブ、ルムレツズマブ (Lumretuzumab)、
 ルパルツマブ (Lupartumab)、ルパルツマブアマドチン (Lupartumab amadotin)、ルチキズマブ (Lutikizumab)、LY3300054、LY3415244、LZM009、mAb114、マバツムマブ、マルゲツキシマブ (Margetuximab)、マルスタシマブ (Marstacimab)、マスリモマブ (Maslimomab)、マツズマブ、マブリリムマブ (Mavrilimumab)、MCLA-145、MED16469、MEDI6383、メポリズマブ、メテ
 リムマブ (Metelimumab)、MGA012、MGD013、MGD019、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミリキズマブ、ミルベツキシマブソラブタンシン (Mirvetuximab soravtansine)、ミツモマブ、MK-1308、MK-4166、MNRP1685A、モドツキシマブ (Modotuximab)、モガムリズマブ、モナリズマブ (Monalizumab)、モロリムマブ (Morolimumab)、モスネツズマブ (Mosunetuzumab)、モタビズマブ、モキセツモ
 マブパストク (Moxetumomab pasudotox)、MOXR0916、MSB2311、ムロモナブ-CD3、ナコロマブタフェナトクス (Nacolumab tafenatox)、ナミルマブ (Namilumab)、ナブツモマブエスタフェナトクス (Naptumomab estafenatox)、ナラツキシマブエムタンシ

10

20

30

40

50

ン (Naratuximab emtansine)、ナルナツマブ (Narnatumab)、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ (Navicixizumab)、ナビブマブ (Navivumab)、ナキシタマブ (Naxitamab)、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、NEOD001、ネレリモマブ (Nerelimomab)、ネスバクマブ (Nesvacumab)、ネタキマブ (Netakimab)、ニモツズマブ、ニルセビマブ (Nirsevimab)、ニボルマブ、NM-01、ノフェツモマブメルペンタン (Nofetumomab merpentan)、オビルトキサキシマブ (Obiltoxaximab)、オビヌツズマブ、OC125モノクローナル抗体、オカラツズマブ (Ocaratuzumab)、オクレリズマブ、オデュリモマブ (Odlimomab)、オフアツムマブ、オララツマブ、オレクルマブ (Oleclumab)、オレンダリズマブ (Olendalizumab)、オロキズマブ (Olokizumab)、オマリズマブ、オムブルタマブ (Omburtamab)、OMS721、オナルツズマブ、オンツキシズマブ (Ontuxizumab)、オンバチリマブ (Onvatilimab)、オピシヌマブ (Opicinumab)、オポルツズマブモナトクス (Oportuzumab monatox)、オレゴボマブ、オルチクマブ (Orticumab)、オテリキシズマブ、オチリマブ (Otilimab)、オトレルツズマブ (Otlertuzumab)、オキセルマブ (Oxelumab)、オザネズマブ (Ozanezumab)、オゾラリズマブ (Ozoralizumab)、パギバキシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ (Pamrevlumab)、パニツムマブ、パンコマブ (Pankomab)、パノバクマブ (Panobacumab)、パルサツズマブ (Parsatuzumab)、パスコリズマブ (Pascolizumab)、パソツキシズマブ (Pasotuxizumab)、パテクリズマブ (Pateclizumab)、パトリツマブ、PDR001、ペムブロリズマブ、ペムツモマブ、ペラキズマブ (Perakizumab)、ベルツズマブ、パキセリズマブ、PF-05280014、PF-06801591、ピディリズマブ、ピナツズマブベドチン (Pinatuzumab vedotin)、ピンツモマブ、プラクルマブ (Placulumab)、プロザリズマブ (Plozalizumab)、ポガリズマブ (Pogalizumab)、ポラツズマブベドチン (Polatuzumab vedotin)、ポネズマブ、ポルガビキシマブ (Porgaviximab)、ブラシネズマブ (Prasinezumab)、プレザリズマブ (Prezalizumab)、プレザルマブ (Prezalumab)、プリリキシマブ (Priliximab)、プリトキサキシマブ (Pritoxaximab)、プリツムマブ (Pritumumab)、PRO 140、キリズマブ (Quilizumab)、ラコツモマブ (Racotumomab)、ラドレツマブ (Radretumab)、ラフィビルマブ (Rafivirumab)、ラルパンシズマブ (Ralpancizumab)、ラムシルマブ、ラネベトマブ (Ranevetmab)、ラニビズマブ、ラバガリマブ (Ravagalimab)、ラブリズマブ、ラキシバクマブ、レファネズマブ (Refanezumab)、レガビルマブ (Regavirumab)、REGN2810、REGN3504、REGN4659、REGN-EB3、レラトリマブ (Relatlimab)、レムトルマブ (Remtolumab)、レスリズマブ、rHIgM12B7、リロツムマブ、リヌクマブ (Rinucumab)、リサンキズマブ、リツキシマブ、リツキシマブ、リババズマブペゴル (Rivabazumab pegol)、Rmab、RO7121661、ロバツムマブ、ロレデュマブ (Roledumab)、ロミルキマブ (Romilkimab)、ロモソズマブ、ロンタリズマブ (Rontalizumab)、ロスマンツズマブ (Rosmantuzumab)、ロバルピツズマブテシリル (Rovalpituzumab tesirine)、ロベリズマブ (Rovelizumab)、ロザノリキシズマブ (Rozanolixizumab)、ルプリズマブ (Ruplizumab)、SA237、サシツズマブ (Sacituzumab)、サシツズマブゴビテカン (Sacituzumab govitecan)、サマリズマブ (Samalizumab)、サムロタマブベドチン (Samrotamab vedotin)、サルルマブ、サトラリズマブ、サツモマブペン

10

20

30

40

50

デチド (Satumomab pendetide)、SB3、SCT-I10A、SEA-CD40、セクキヌマブ、セリクレマブ (Selicrelumab)、セリバン
 ツマブ (Seribantumab)、セトキサキシマブ (Setoxaximab)、セトルスマブ (Setrusumab)、セビルマブ (Sevirumab)、SG00
 1、SGN-CD19A、SHP647、SHR-1316、SIBP-01、シブロッ
 ズマブ、シファリムマブ (Sifalimumab)、シルツキシマブ、シムツズマブ (S
 imtuzumab)、シンチリマブ (Sintilimab)、シプリズマブ、シル
 トラツマブベドチン (Sirtratumab vedotin)、シルクマブ、ソフィ
 ツズマブベドチン、ソラネズマブ、ソリトマブ (Solitomab)、ソネプシズマブ
 (Sonepcizumab)、ソンツズマブ、スパルタリズマブ (Spartaliz
 umab)、スタムルマブ (Stamulumab)、STI-3031、スレスマブ (S
 ulesomab)、スプタブマブ (Suptavumab)、スチムリマブ、スビズ
 マブ (Suvizumab)、スブラトクスマブ (Suvratoxumab)、Sym
 021、タバルマブ、タカツズマブテトラキセタン (Tacatuzumab tetr
 axetan)、タドシズマブ (Tadocizumab)、タラコツズマブ (Tala
 cotuzumab)、タリズマブ、タムツベトマブ (Tamtuvetmab)、タネ
 ズマブ、タブリツモマブパプトクス (Taplutumomab paptox)、タレ
 クスツマブ (Tarextumab)、タボリマブ (Tavolimab)、テフィバズ
 マブ、テリモマブアリトクス (Telimomab aritox)、テリソツズマブ (T
 elisotuzumab)、テリソツズマブベドチン (Telisotuzumab
 vedotin)、テナツモマブ (Tenatumomab)、テネリキシマブ、テプリ
 ズマブ、テポジタマブ (Tepoditamab)、テプロツムマブ、テシドルマブ (T
 esidolumab)、テツロマブ (Tetulomab)、テゼペルマブ、TG-1
 501、TGN1412、チプリズマブ、チシリムマブ、ティガツズマブ、チルドラキズ
 マブ、チミグツズマブ (Timigutuzumab)、チモルマブ (Timoluma
 b)、チラゴルマブ (Tiragolumab)、チラゴツマブ (Tiragotuma
 b)、チスレリズマブ (Tislelizumab)、チソツマブベドチン (Tisot
 umab vedotin)、TNX-650、トシリズマブ、トシリズマブ、トムゾツ
 キシマブ (Tomuzotuximab)、トラリズマブ (Toralizumab)、
 トリパリマブ (Toripalimab)、トサトクスマブ (Tosatoxumab)
 、トシツモマブ、トシツモマブ、トベツマブ (Tovetumab)、トラロキヌマブ、
 トラスツズマブ、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブ-anns、トラスツ
 ズマブ-dkst、トラスツズマブエムタンシン、TRBS07、トレガリズマブ、トレ
 メリムマブ、トレボグルマブ、TRX385、TRX518、TSR-042、ツコツズ
 マブセルモロイキン、ツビルマブ、TX05、ウブリツキシマブ (Ublituxima
 b)、ウロクブルマブ、ウレルマブ、ウルトキサズマブ (Urtoxazumab)、ウ
 ステキヌマブ、ウトミルマブ (Utomilumab)、バダスツキシマブタリリン (V
 adastuximab talirine)、バナリマブ (Vanalimab)、バ
 ンドルツズマブベドチン (Vandortuzumab vedotin)、バンチクツ
 マブ (Vantictumab)、バヌシズマブ (Vanucizumab)、バパリキ
 シマブ (Vapaliximab)、バリサクマブ (Varisacumab)、バルリ
 ルマブ (Varlilumab)、バテリズマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリ
 モマブ (Vepalimomab)、ベセンクマブ (Vesencumab)、ビジリズ
 マブ、ボバリリズマブ (Vobarilizumab)、ボロシキシマブ、ボンレロリズ
 マブ、ボプラテリマブ (Vopratelimab)、ボルセツズマブマホドチン (Vo
 rsetuzumab mafodotin)、ボツムマブ、ブナキズマブ (Vunaki
 izumab)、キセンツズマブ (Xentuzumab)、XmAb20717、Xm
 Ab22841、XMAB-5574、ザルツムマブ、ザノリムマブ、ザツキシマブ (Z
 atuximab)、ゼノクツズマブ (Zenocutuzumab)、ジラリムマブ (Z
 iralimumab)、ZKAB001、ゾルベツキシマブ、ゾリモマブアリトクス

10

20

30

40

50

の抗体若しくは抗原結合性抗体断片又はその抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0010】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、アラシズマブペゴル、セツキシマブ、デパツキシズマブマホドチン、フツキシマブ、イクルクマブ、イムガツズマブ、ラブリツキシマブエムタンシン、マツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、ラムシルマブ、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ又はその抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0011】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、抗CD25抗体、例えば、バシリキシマブ（シムレクト）、カミダシルマブテシリル、ダクリズマブ（ジンブリタ（Zinbryta）、ゼナパックス）、イノリモマブ、RA8、STI-003、ゼノパックス（Xenopax）又はその抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0012】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、抗PD-L1抗体、例えば、アテゾリズマブ（MPDL3280A、テセントリク）、アベルマブ（バベンチオ）、デュルバルマブ（MED14736、イミフィンジ（Imfinzi））、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824（MSB0011359C）、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、コシベリマブ（CK-301）、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504、HLX20及びそれらのいずれかの抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0013】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、ペムプロリズマブ（MK-3475、キイトルーダ）、ニボルマブ（オプジーボ）、セミプリマブ（リブタヨ（Libtayo））、トリパリマブ（JS001）、HX008、SG001、GLS-010、ドスタリマブ（TSR-042）、チスレリズマブ（BGB-A317）、セトレリマブ（JNJ-63723283）、ピディリズマブ（CT-011）、ゲノリムズマブ（APL-501、GB226）、BCD-100、セミプリマブ（REGN2810）、F520、シンチリマブ（IBI308）、GLS-010、CS1003、LZM009、カムレリズマブ（SHR-1210）、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MED10680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、スパルタリズマブからなる群から選択される抗PD-1抗体及びそれらのいずれかの抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0014】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、イピリムマブ（ヤーボイ（登録商標））、トレメリムマブ（チシリムマブ）、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145、BCD-217又はそれらのいずれかの抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0015】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、CDC-022（HERtCAD）、CMAB302（Cipterbin）、DS-8201、ガンコタマブ、GB221、HD201、ヘルビクタ、HLX02、HLX22、マルゲツキシマブ、ペルツズマブ（パージェタ）、PF-05280014（トラジメラ（Trazimera））、SB3、SIBP-01、チミグツズマブ、トラスツズマブ（ヘルセプチン

10

20

30

40

50

)、トラスツズマブデルクステカン (ENHERTU)、トラスツズマブエムタンシン (カドサイラ)、トラスツズマブ-anns (カンジンチ (Kanjinchi))、トラスツズマブ-dkst (オギブリ (Ogivri))、TX05又はその抗原結合性断片であるターゲッティング分子を包含する。

【0016】

一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、セツキシマブ、バシリキシマブ、ダクリズマブ、F3、トラスツズマブ、パニツムマブの抗体若しくは抗原結合性抗体断片又はその抗原結合性断片を包含するターゲッティング分子を包含する。一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、EGFR、HER2、CD25、PD-1、PD-L1、MUC1、PSMA、FAP又はCTLA-4に結合するペプチド又は小分子であるターゲッティング分子を包含する。一部の態様では、本明細書において提供されるコンジュゲートは、ウイルス粒子又はウイルスカプシドタンパク質又はその一部分に結合するターゲッティング分子を包含する。

10

【0017】

一部の側面では、ターゲッティング分子及び式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)のフタロシアニン色素のコンジュゲートは、約5:1、4:1、3:1、2:1又は1:1の色素対ターゲッティング分子比を有する。一部の態様では、コンジュゲートは、約1:1~5:1、1.5:1~4:1、1.5:1~3.5:1、1.5:1~3:1又は約2:1~3:1の間の色素対ターゲッティング分子比を有する。

【0018】

一部の側面では、コンジュゲートのフタロシアニン色素、例えば、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)の化合物は、約600nm~800nm、約620nm~720nm、約640~700nm又は約640~680nmの間の波長で最大吸収を有する。

20

【0019】

本明細書において提供されるコンジュゲートの中に、ターゲッティング分子(同義的にターゲッティング部分とも呼ばれる)及びTable Aの化合物1、5、12、13、14、16、17、18又は19から選択されるフタロシアニン色素のコンジュゲートがある。

【0020】

本明細書において提供されるコンジュゲートの中に、ターゲッティング分子(同義的にターゲッティング部分とも呼ばれる)及びTable Aから選択されるフタロシアニン色素のコンジュゲートがある。

30

【0021】

また、コンジュゲート及び薬学的に許容される賦形剤の医薬組成物も、本明細書において提供される。本明細書において提供されるコンジュゲート及び医薬組成物は、処置の方法において使用が見出される。一部の態様では、方法は、対象に本明細書において記載されるコンジュゲート又はコンジュゲートの医薬組成物を投与するステップ、コンジュゲートを投与するステップの後に、600nm若しくは約600nm~850nm若しくは約850nmの波長で、10J/cm²若しくは約10J/cm²の線量~200J/cm²若しくは約200J/cm²の線量で、又はファイバー長1cm当たり10J若しくは約10J~ファイバー長1cm当たり100J若しくは約100Jで対象の標的領域を照射するステップであって、それによって対象において疾患又は状態を処置するステップとによって、疾患又は状態を有する対象を処置する方法を包含する。方法の一部の態様では、波長は、少なくとも約600nm、610nm、620nm、630nm、640nm、650nm、660nm、670nm、680nm、690nm又は700nmである。方法の一部の態様では、波長は、660nmから680nmの間である。方法の一部の態様では、波長は、670±50nm若しくは約670±50nm、又は670±40nm若しくは約670±40nm又は670±20nm若しくは約670±20nm又は670±10nm若しくは約670±10nmである。方法の一部の態様では、波長は、690nm未満又は680nm未満である。

40

50

【0022】

ある特定の側面では、本明細書における処置の方法は、標的領域が、腫瘍細胞、腫瘍細胞塊、固形腫瘍、固形腫瘍の付近、転移、転移した腫瘍細胞、転移の付近又は前がん病変である処置を包含する。

【0023】

方法の一部の態様では、照射は、コンジュゲートの投与の少なくとも5分後に実施される。方法の一部の態様では、照射は、コンジュゲートの投与の約1時間、5時間、10時間、15時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間、25時間、26時間、27時間、28時間、29時間、30時間、36時間、40時間、48時間、72時間又は96時間後に実施される。方法の一部の態様では、照射は、コンジュゲートの投与の24+/-4時間後に実施される。

10

【0024】

本明細書において提供される方法は、処置のための疾患又は状態ががんであるものを包含する。一部の側面では、がんは、結腸がん、結腸直腸がん、膵臓がん、乳がん、皮膚がん、肺がん、非小細胞肺癌、腎細胞がん、甲状腺がん、前立腺がん、頭頸部がん、胃腸がん、胃がん、小腸のがん、紡錘細胞新生物、肝臓癌腫、肝臓がん、胆管がん、末梢神経のがん、脳がん、骨格筋のがん、平滑筋のがん、骨がん、脂肪組織のがん、子宮頸がん、子宮がん、生殖器のがん、リンパ腫及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。本明細書における処置の方法の一部の側面では、コンジュゲートを投与するステップ及び照射するステップは、反復される。

20

【0025】

また、対象に本明細書において記載されるコンジュゲート又はコンジュゲートの医薬組成物を投与するステップと、コンジュゲートを投与するステップの後に、600nm若しくは約600nm〜850nm若しくは約850nmの波長で対象の標的領域を照射するステップであって、それによって、細胞又は組織上の標的分子の存在のイメージを提供するステップとを包含する、標的分子を有する細胞又は組織をイメージングする方法が本明細書において提供される。

【0026】

また、本明細書において記載されるコンジュゲート又はコンジュゲートの医薬組成物、600nm〜約800nmの間、例えば、670±20nmの波長の光を放射可能なレーザー、対象の標的領域に光を伝送するためのレーザーに任意に接続された光ファイバー及び非円形コアファイバーを含む光拡散デバイスを包含する疾患又は状態を有する対象を処置するシステムが、本明細書において提供される。一部の態様では、非円形コアファイバーは、「トップハット」コア放射照度分布を有する。一部の態様では、光拡散デバイスは、円筒状ディフューザー又は前面ディフューザーである。

30

【0027】

さらにある特定の態様では、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)の化合物及び使用のための使用説明書を含むキットが本明細書において提供される。さらにある特定の態様では、キットは、追加の試薬をさらに含む。

【図面の簡単な説明】

40

【0028】

【図1】図1は、化学合成例1のUV-Visスペクトルを提供する図である。

【図2】図2は、化学合成例12のUV-Visスペクトルを提供する図である。

【図3】図3は、照射後の遊離色素化合物12及び化合物13の線量依存細胞傷害性を表す図である。

【図4】図4は、光免疫療法(PIT)後のCTX-C12及びCTX-C13コンジュゲートの線量依存細胞傷害性を表す図である。

【図5A】図5Aは、抗体コンジュゲートのPIT後の細胞死パーセントの線量応答曲線を表す図である。

【図5B】図5Bは、FabコンジュゲートのPIT後の細胞死パーセントの線量応答曲

50

線を表す図である。

【図5C】図5Cは、VHH／ナノボディコンジュゲートのPIT後の細胞死パーセントの線量応答曲線を表す図である。

【図6】図6は、例8に記載されるように照射（CTX-C13+PIT）を用いた場合の、CTX-C13及びCTX-C13の経時的な腫瘍の処置に対する応答を表す図である。

【図7】図7は、例9に記載されるように照射を用いた場合の、抗EphA2-C13コンジュゲート及び抗EphA2-C13コンジュゲートの経時的な腫瘍の処置に対する応答を表す図である。

【0029】

発明の詳細な説明

A. フタロシアニン色素化合物

フタロシアニンとは、フタロシアニン環構造を有する感光剤化合物の群である。フタロシアニンは、交互の炭素及び窒素原子の16員環に窒素橋によって接続された4つのベンゾインドール基を含有するアザポルフィリン（すなわち、 $C_{32}H_{18}N_8$ ）であり、金属又はメタロイドカチオンと安定なキレートを形成する。これらの化合物では、環中心は、イオンに応じて、ゼロ、1つ又は2つのリガンドを保持し得る金属イオン（反磁性又は常磁性イオンのいずれか）によって占められている。さらに、環周囲は、非置換である場合も、置換されている場合もある。

【0030】

一部の態様では、フタロシアニンは赤色又は近IR放射線を強く吸収し、吸収ピークは、約600nmから810nmの間に入り、一部の場合には、光による組織の深い浸透を可能にする。フタロシアニンは、一般に光安定性である。この光安定性は、通常、顔料及び色素において、及びフタロシアニンの他の適用の多くにおいて有利である。

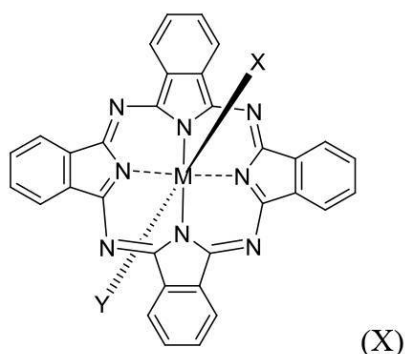
【0031】

一部の態様では、フタロシアニン色素は、水溶性であり、少なくとも1つの水溶性部分を有する発光フルオロフォア部分を含有する。一部の態様では、水性可溶性部分は、ケイ素を含有する。一部の態様では、フタロシアニン色素は、コア原子、例えば、Si、Ge、Sn、Al又はZnを有する。一部の態様では、フタロシアニン色素は、リンカーと別の分子の間に結合を形成できる、すなわち、コンジュゲートを形成できる反応性基を有するリンカーを含有する。一部の態様では、フタロシアニン色素を、特定の波長で蛍光を発するように合わせることができる。

【0032】

一部の態様では、フタロシアニン色素は、リンカーを含有する、すなわち、リンカー-フタロシアニン色素部分（L-D）である。一部の態様では、リンカーは、反応性基を含有する。一側面では、式（X）：

【化4】



[式中、

Mは、金属又はメタロイドであり、

Xは

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{---O---Si---L}^1\text{---N---} \begin{pmatrix} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{pmatrix}_b \text{---R}^4 \\ | \qquad \qquad \qquad | \\ \text{R}^2 \qquad \qquad \qquad \begin{pmatrix} \text{R}^3 \\ + \\ \text{R}^5 \end{pmatrix}_a \end{array}$$

Y は

$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{---O---Si---L}^2\text{---N---}\left(\text{O}\right)_d\text{---C---R}^9 \\ | \qquad \qquad | \qquad \qquad || \\ \text{R}^7 \qquad \qquad \text{R}^8 \qquad \qquad \text{C} \\ \qquad \qquad \qquad \left(\text{R}^{10}\right)_c \end{array}$$

R¹ 及び R² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

(a) R^3 は、水素、 $-L^3-H$ 、 $-L^3-A$ 又は $-L^3-Z$ であり、

R⁵は、 $-L^5-H$ 又は $-L^5-A$ であり、

R⁴は、 $-L^4-H$ 、 $-(NH)_m-L^4-A$ 又は $-(O)_m-L^4-A$ であり、R³及びR⁴は、結合で接続されて、 $-L^4-A$ で置換されたヘテロシクリルを形成し、

ただし、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも1つは、Aを含有する基であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

(a) R⁸は、水素、 $-L^8-H$ 又は $-L^8-Z$ であり、

R 1 0 は、 $-L 1 0 - Z$ であり、

ただし、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうち少なくとも1つは、Zを含有する基であり、

L¹ 及び L² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換さ

れていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

L 3、L 4、L 5、L 8、L 9 及び L 10 は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Z でさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1 つ又は 2 つの L' - Z で任意に置換されていてもよく、

L' は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

a は、0 又は 1 であり、

b は、0 又は 1 であり、

c は、0 又は 1 であり、

d は、0 又は 1 であり、

m は、0 又は 1 であり、

n は、0 又は 1 であり、

ただし、b が 1 である場合には、a は 0 であり、

d が 1 である場合には、c は 0 であり、

m が 1 である場合には、b は 1 であり、

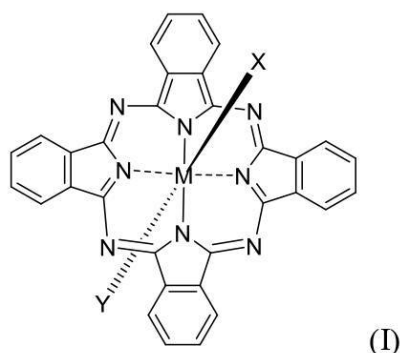
n が 1 である場合には、c は 1 である]

を有するフタロシアニン色素化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体が、本明細書において提供される。

【0033】

一部の態様では、フタロシアニン色素は、リンカーを含有する、すなわち、リンカー-フタロシアニン色素部分 (L-D) である。一部の態様では、リンカーは、反応性基を含有する。一部の態様では、フタロシアニン色素は、式 (I) :

【化 7】



[式中、

M は、金属又はメタロイドであり、

X は

$$\begin{array}{c} \text{R}^1 \\ | \\ \text{---O---Si---L}^1\text{---N---} \begin{pmatrix} \text{O} \\ || \\ \text{C} \end{pmatrix}_b \text{---R}^4 \\ | \qquad \qquad \qquad | \\ \text{R}^2 \qquad \qquad \qquad \begin{pmatrix} \text{R}^3 \\ + \\ \text{R}^5 \end{pmatrix}_a \end{array}$$

Y は

$$\begin{array}{c} \text{R}^6 \\ | \\ \text{---O---Si---L}^2\text{---N---}\left(\text{O}\right)_d\text{---C---R}^9 \\ | \qquad \qquad | \\ \text{R}^7 \qquad \qquad \text{R}^8 \\ \qquad \qquad \qquad \left(\text{R}^{10}\right)_c \end{array}$$

R¹ 及び R² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

(a) R^3 は、水素、 $-L^3-H$ 、 $-L^3-A$ 又は $-L^3-Z$ であり、

R⁵は、 $-L^5-H$ 又は $-L^5-A$ であり、

(b) R^3 は、 $-L^3-H$ 又は $-L^3-A$ であり、

R⁵は、 $-L^5-H$ 又は $-L^5-A$ であり、

ただし、 R^3 、 R^4 及び R^5 のうち少なくとも1つは、Aを含有する基であり、

Aは、第2の部分のチオール、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノ基と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R⁸、R⁹又はR¹⁰は、置換基（a）又は置換基（b）から選択され、

(a) R⁸は、水素、 $-L^8-H$ 又は $-L^8-Z$ であり、

R^9 は、 $-L^9-H$ 、 $-(NH)_n-L^9-Z$ 又は $-(O)_n-L^9-Z$ であり、

R 1 0 は、 $-L 1 0 - Z$ であり、

(b) R⁸及びR⁹は、結合で接続されて、-L⁹-Zで置換されたヘテロシクリルを形成し、R¹⁰は、-L¹⁰-H又は-L¹⁰-Zであり、

ただし、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうち少なくとも1つは、Zを含有する基であり、

Zは、A又はL'-Aで任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L¹ 及び L² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換さ

れていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいヘテロシクリルであり、

L 3、L 4、L 5、L 8、L 9 及び L 10 は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクレン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Z でさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1 つ又は 2 つの L' - Z で任意に置換されていてもよく、

L' は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

a は、0 又は 1 であり、

b は、0 又は 1 であり、

c は、0 又は 1 であり、

d は、0 又は 1 であり、

m は、0 又は 1 であり、

n は、0 又は 1 であり、

ただし、b が 1 である場合には、a は 0 であり、

d が 1 である場合には、c は 0 であり、

m が 1 である場合には、b は 1 であり、

n が 1 である場合には、c は 1 であり、

ただし、R 6 及び R 7 が両方ともメチルであり、L 2 がプロピレンであり、c が 1 であり、d が 0 である場合には、L 8、L 9 及び L 10 は各々、プロピレンではない] 又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体のものである。

【0034】

ある特定の態様では、R 6 及び R 7 が両方ともメチルであり、L 2 がプロピレンであり、c が 1 であり、d が 0 である場合に、L 8、L 9 及び L 10 が各々プロピレンではない、式 (I) の化合物が、本明細書において提供される。

【0035】

ある特定の態様では、R 6 及び R 7 が両方ともメチルであり、L 2 がプロピレンである場合に、c が 0 であり、d が 1 である、式 (I) の化合物が、本明細書において提供される。

【0036】

ある特定の態様では、R 6 及び R 7 が両方ともメチルであり、L 2 がプロピレンであり、c が 1 であり、d が 0 であり、L 8、L 9 及び L 10 が各々プロピレンである場合に、Z が -SO₃- ではない、式 (I) の化合物が、本明細書において提供される。

【0037】

ある特定の態様では、R 1、R 2、R 6 及び R 7 のアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル (heterocyclalkyl)、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキルは、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ又はシアノで任意に置

換されていてもよい。

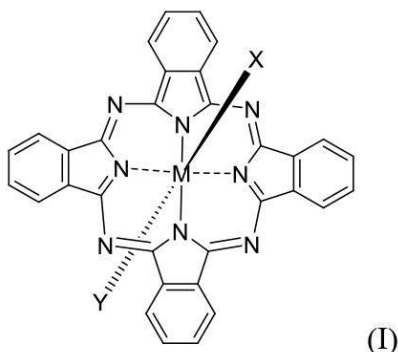
【0038】

ある特定の態様では、L¹ 及び L² のアルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン又はヘテロアルケニレンの炭素原子は、ハロ、オキソ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ又はシアノで各々独立して及び任意に置換されていてもよい。

【0039】

ある特定の態様では、式 (I) の化合物：

【化10】

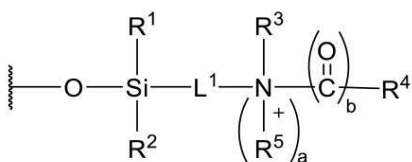


[式中、

Mは、金属又はメタロイドであり、

Xは

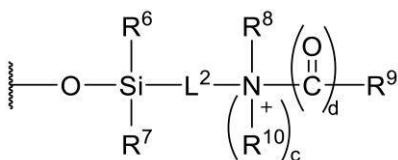
【化11】



であり、

Yは

【化12】



であり、

R¹ 及び R² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R³、R⁴ 又は R⁵ は、(a) 又は (b) から選択され、

(a) R³ は、水素、-L³-H、-L³-A 又は -L³-Z であり、

R⁴ は、-L⁴-H、-(NH)_m-L⁴-A、-(NH)_m-L⁴-Z、-(O)_m-L⁴-A 又は -(O)_m-L⁴-Z であり、

R⁵ は、-L⁵-H 又は -L⁵-A であり、

(b) R³ 及び R⁴ は、結合で接続されて、-L⁴-A で置換されたヘテロシクリルを形成し、

R⁵ は、-L⁵-H 又は -L⁵-A であり、

ただし、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 つは、A を含有する基であり、

A は、第 2 の部分と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々、メチルであり、

R⁸ は、-L⁸-Z であり、

R⁹ は、-L⁹-Z であり、

R¹⁰ は、-L¹⁰-Z であり、

Z は、A 又は L' - A で任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L¹ は、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、

L² は、プロピレンであり、

L³、L⁴、L⁵ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリン、任意に置換されていてもよいアリーレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリン又はアリーレンの炭素原子は、Z でさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1 つ又は 2 つの L' - Z で任意に置換されていてもよく、

L' は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリン、任意に置換されていてもよいアリーレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

L⁸、L⁹ 及び L¹⁰ は各々プロピレンであり、a は、0 又は 1 であり、b は、0 又は 1 であり、c は、0 又は 1 であり、d は、0 又は 1 であり、m は、0 又は 1 であり、n は、0 又は 1 であり、

ただし、b が 1 である場合には、a は 0 であり、

d が 1 である場合には、c は 0 であり、

m が 1 である場合には、b は 1 であり、

n が 1 である場合には、c は 1 である]

が本明細書において提供される。

【0040】

ある特定の態様では、L³、L⁴、L⁵、L⁸、L⁹ 及び L¹⁰ のアルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリン又はアリーレンの炭素原子は、ハロ、オキソ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、シアノ又は Z で任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの窒素原子は、1 つ又は 2 つの L' - Z で任意に置換されていてもよく、L' は各々独立して、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリン、アリーレン又はヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリン、アリーレン又はヘテロアリーレンの炭素原子は、ハロ、オキソ、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ又はシアノで任意に置換されていてもよい。

【0041】

ある特定の態様では、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 L^8 、 L^9 及び L^{10} は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つの $L'-Z$ でさらに任意に置換されていてもよく、 L' は独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンである。

【0042】

ある特定の態様では、 L^1 及び L^2 は各々独立して、任意に置換されていてもよい $C^1 \sim C^{10}$ アルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロ $C^1 \sim C^{10}$ アルキレン、任意に置換されていてもよい $C^2 \sim C^{10}$ アルケニレン又はヘテロ $C^2 \sim C^{10}$ アルケニレンである。さらにある特定の態様では、 L^1 及び L^2 は各々独立して、 $C^2 \sim C^4$ アルキレン、ヘテロ $C^2 \sim C^4$ アルキレン、任意に置換されていてもよい $C^2 \sim C^4$ アルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロ $C^2 \sim C^4$ アルケニレンである。さらにある特定の態様では、 L^1 及び L^2 は各々、任意に置換されていてもよい $C^2 \sim C^4$ アルキレンである。

【0043】

ある特定の態様では、反応性基 A は各々独立して、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NR^{12}R^{13}$ 、 $-NHC(O)R^{14}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-OR^{16}$ 、 $-SR^{16}$ 、 $-OS(O)_2R^{17}$ 、 $-OP(OR^{18})(NR^{19}R^{20})$ 、 $-N=C=O$ 、 $-N=C=S$ 、 $-S-C \equiv N$ 、 $-SO_2-F$ 、 $-SO_2-Cl$ 、 $-SO_2-Br$ 、 $-S-SR^{21}$ 又は5員若しくは6員のジオキソ置換ヘテロシクリルであり、

各 R^{11} は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してハロ、 $-SO_3^-$ 及び $-SO_2F$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^{12} は独立して、水素又はアルキル又はハロアルキルであり、

各 R^{13} は独立して、アリール又はヘテロアリールであり、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してハロ、 $-SO_3^-$ 及び $-SO_2F$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、あるいは任意に、 R^{12} 及び R^{13} は、結合している窒素と一緒になって環状イミドを形成してもよく、

各 R^{14} は独立して、ハロアルキルであり、

各 R^{15} は独立して、各々独立してハロ、ヘテロシクリル、 $-SO_3^-$ 又は $-SO_2F$ である1つ～5つの基で任意に置換されていてもよいアリールであり、

各 R^{16} は独立して、各々独立してハロ又はヘテロシリル (heterocyclyl) である1つ～5つの基で任意に置換されていてもよいアリールであり、

各 R^{17} は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してハロ、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2F$ 及び $-C(O)OR^c$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^c は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリールであり、

R^{18} 、 R^{19} 及び R^{20} は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル又は任意に置換されていてもよいハロアルキルであり、

R^{21} は、ヘテロアリールである。

【0044】

ある特定の態様では、反応性基 A は、

10

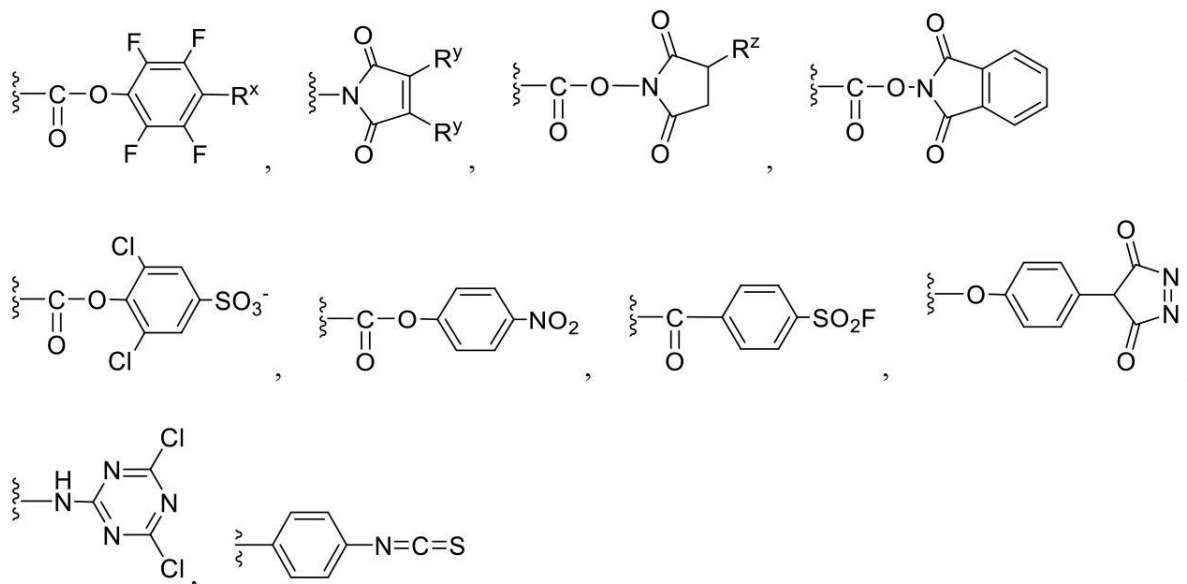
20

30

40

50

【化 1 3】



10

、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COOH}$ 及び $-\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ からなる群から選択され、各 R^x 及び R^y は独立して、水素又はハロであり、 R^z は、水素又は $-\text{SO}_3^-$ であり、

20

R^{14} は、任意に置換されていてもよいハロアルキル又は任意に置換されていてもよいアルキルであり、

R^{17} は、独立して任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールである各 R^{17} であり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、

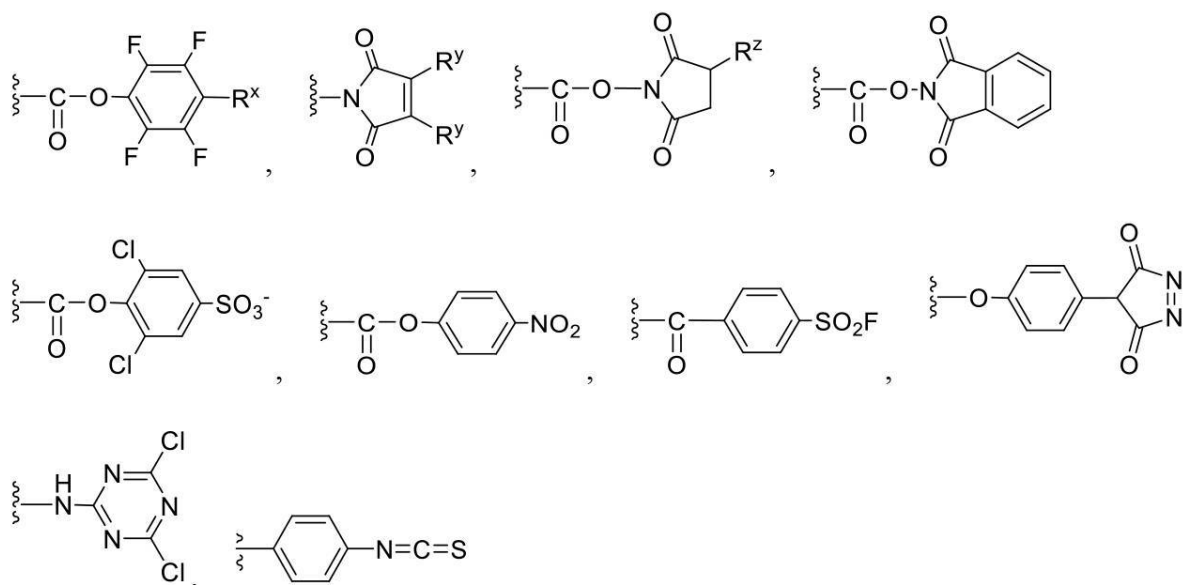
各 R^c は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリールである。

30

【0045】

さらにある特定の態様では、反応性基 A 又はコンジュゲート可能な基 A' は、

【化 1 4】



40

50

、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 及び $-\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ からなる群から選択され、各 R^x 及び R^y は独立して、水素又はハロであり、 R^z は、水素又は $-\text{SO}_3^-$ であり、

各 R^{14} は独立して、ハロアルキル又はアルキル置換アルキルであり、

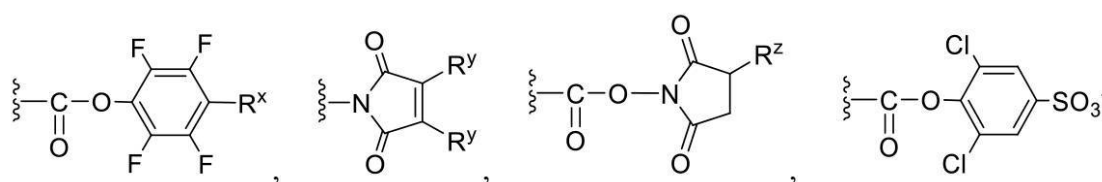
各 R^{17} は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^c は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリールである。

【0046】

さらにある特定の態様では、反応性基 A は、

【化15】



又は COOH であり、各 R^x 及び R^y は独立して、水素又はハロであり、 R^z は、水素又は $-\text{SO}_3^-$ である。

【0047】

ある特定の態様では、反応性基は各々独立して、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$ 又は $-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ であり、 R^{11} は各々独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールは、任意に置換されていてもよく、

R^{12} は各々独立して、水素又はアルキルであり、 R^{13} は、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3^-$ 及び $-\text{SO}_2\text{F}$ から選択される1つ～5つ (give) の基で任意に置換されていてもよいアリール又はヘテロアリールであるか、あるいは、 R^{12} 及び R^{13} は結合している窒素と一緒にあって、ヘテロシリル (heterocyclyl) を形成する。

【0048】

ある特定の態様では、水溶性基 Z は、

$-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、

$-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、

$-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}$ 、

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{OR}^{22}$ 、

$-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{SR}^{22}$ 、

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v(\text{CH}_2)_p\text{SR}^{22}$ 、

$-\text{O}(\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$ 、

$-(\text{CH}_2)_q(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$ 、

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m(\text{CH}_2)_p\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$ 、

$-\text{NH}_2$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_v\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_t$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{NR}^b[(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_w\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^{22}]_u$ 、

$-(\text{CH}_2)_q\text{N}[(\text{CH}_2)_p(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_v\text{OR}^{22}]_t$ 、

- (CH₂)_q N [(CH₂)_p SO₃H] t、
- (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p SO₃H] u、
- (CH₂)_q NR^b (CH₂)_p CH (SO₃H)₂、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p S (O) u OH] t、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p O SO₃H] t、
- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q SO₃H、
- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q S (O) u OH、
- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q O SO₃H、
- SO₃H、
- CH (SO₃H)₂、
- O SO₃H、
- S (O) u OH、
- PO₃H、
- CH (PO₃H)₂、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p PO₃⁻] t、
- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q PO₃H、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p O PO₃H] t、
- O PO₃H、
- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q P (O) (OH)₂、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p P (O) (OH)₂] t、
- P (O) (OH)₂、

10

20

グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、1, 3-ペーターゲットルカン又は1, 4-ペーターゲットルカンであり、

各R²²は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、

各R^bは独立して、水素、-CO₂Hで任意に置換されていてもよいアルキル、-CO₂Hで任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、

各v、w及びpは独立して、1～10の整数であり、

各qは独立して、0～10の整数であり、

tは、2又は3であり、

uは、1又は2である。

30

[0049]

ある特定の態様では、水溶性基Zは、

- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v OR²²、
- (CH₂)_q O (CH₂)_v N [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR²²] t、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p (OCH₂CH₂)_v OR²²] t、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p SO₃H] t、
- (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p SO₃H] u、
- (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p CH (SO₃H)₂] u、
- SO₃H、
- CH (SO₃H)₂、
- PO₃H、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p PO₃H] t、
- (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p PO₃H] u、又は
- (CH₂)_q NR^b (CH₂)_p CH (PO₃H)₂から選択され、

40

各R²²は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、

各R^bは独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、

各v、w及びpは独立して、1～10の整数であり、

各qは独立して、0～10の整数であり、

tは2又は3であり、

50

u は、1 又は 2 である。

【0050】

ある特定の態様では、水溶性基 Z は、

- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v OR₂²、
 - (CH₂CH₂O)_v (CH₂)_p OR₂²、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v SR₂²、
 - (CH₂CH₂O)_v (CH₂)_p SR₂²、
 - (CH₂)_q O (CH₂)_v N [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR₂²] t、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v N [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR₂²]
- 10
- t、
 - (CH₂CH₂O)_m (CH₂)_p N [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR₂²]
- 1
- t、
 - NH₂、
 - (CH₂)_q N [(CH₂CH₂O)_v CH₂CH₂OR₂²] t、
 - (CH₂)_q NR^b [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR₂²] u、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p (OCH₂CH₂)_v OR₂²] t、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p SO₃⁻] t、
 - (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p SO₃⁻] u、
 - (CH₂)_q NR^b [(CH₂)_p CH(SO₃⁻)₂] u、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p S(O)_uOH] t、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p OSO₃²⁻] t、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q SO₃⁻、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q S(O)_uOH、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q OSO₃²⁻、
 - CH(SO₃⁻)₂、
 - SO₃⁻、
 - OSO₃²⁻、
 - S(O)_uOH、
 - PO₃²⁻、
 - CH(PO₃²⁻)₂、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p PO₃⁻] t、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q PO₃⁻、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p OPO₃⁻] t、
 - OPO₃⁻、
 - (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v (CH₂)_q P(O)(OH)₂、
 - (CH₂)_q N [(CH₂)_p P(O)(OH)₂] t、
 - P(O)(OH)₂、

グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、1, 3-ペーターゲットルカン又は 1, 4-ペーターゲットルカンであり、

各 R² は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、

各 R^b は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、

各 v、w 及び p は独立して、1~10 の整数であり、

各 q は独立して、0~10 の整数であり、

t は、2 又は 3 であり、

u は、1 又は 2 である。

【0051】

さらにある特定の態様では、水溶性基 Z は、

- (CH₂)_q (OCH₂CH₂)_v OR₂²、
- (CH₂)_q O (CH₂)_v N [(CH₂CH₂O)_w CH₂CH₂OR₂²] t、
- (CH₂)_q N [(CH₂)_p (OCH₂CH₂)_v OR₂²] t、

10

20

30

40

50

$-(CH_2)_q N [(CH_2)_p SO_3^-] t$ 、
 $-(CH_2)_q NR^b [(CH_2)_p SO_3^-] u$ 、
 $-(CH_2)_q NR^b [(CH_2)_p CH(SO_3^-)_2] u$ 、
 $-SO_3^-$ 、
 $-CH(SO_3^-)_2$ 、
 $-PO_3^{2-}$ 、
 $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p PO_3^-] t$ 、
 $-(CH_2)_q NR^b [(CH_2)_p PO_3^-] u$ 又は
 $-(CH_2)_q NR^b (CH_2)_p CH(PO_3^-)_2$ であり、
 各 R^{22} は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、
 各 R^b は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、
 各 v 、 w 及び p は独立して、1～10の整数であり、
 各 q は独立して、0～10の整数であり、
 t は、2又は3であり、
 u は、1又は2である。

【0052】

さらにある特定の態様では、水溶性基 Z は、
 $-(CH_2)_q (OCH_2CH_2)_v OR^{22}$ 、
 $-(CH_2)_q O(CH_2)_v N [(CH_2CH_2O)_w CH_2CH_2OR^{22}] t$ 、
 $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p SO_3^-] t$ 、
 $-(CH_2)_q NR^b [(CH_2)_p SO_3^-] u$ 、
 $-(CH_2)_q NR^b [(CH_2)_p CH(SO_3^-)_2] u$ 、
 $-(CH_2)_q CH [(CH_2)_p N [(CH_2)(SO_3^-)_2] t$ 、
 $-SO_3^-$ 、
 $-PO_3^{2-}$ 又は
 $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p PO_3^-] t$ であり、
 各 R^{22} は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、
 各 R^b は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、
 各 v 、 w 及び p は独立して、1～10の整数であり、
 各 q は独立して、0～10の整数であり、
 t は、2又は3であり、
 u は、1又は2である。

【0053】

ある特定の態様では、 a 及び c は0であり、 b 及び d は1である。ある特定の態様では、 a 及び c は1であり、 b 及び d は0である。さらにある特定の態様では、 c は0であり、 d は1である。

【0054】

ある特定の態様では、 X は、

10

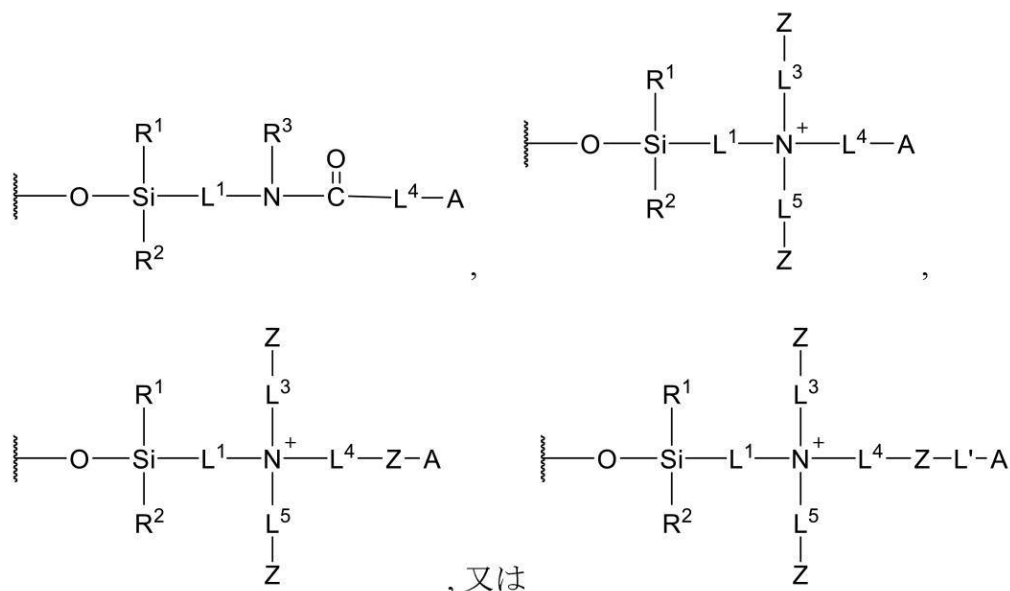
20

30

40

50

【化 1 6】



10

【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 L^1 、 L^3 、 L^4 、 L^5 、 Z 及び A は、式(I)について記載されるとおりである】である。

20

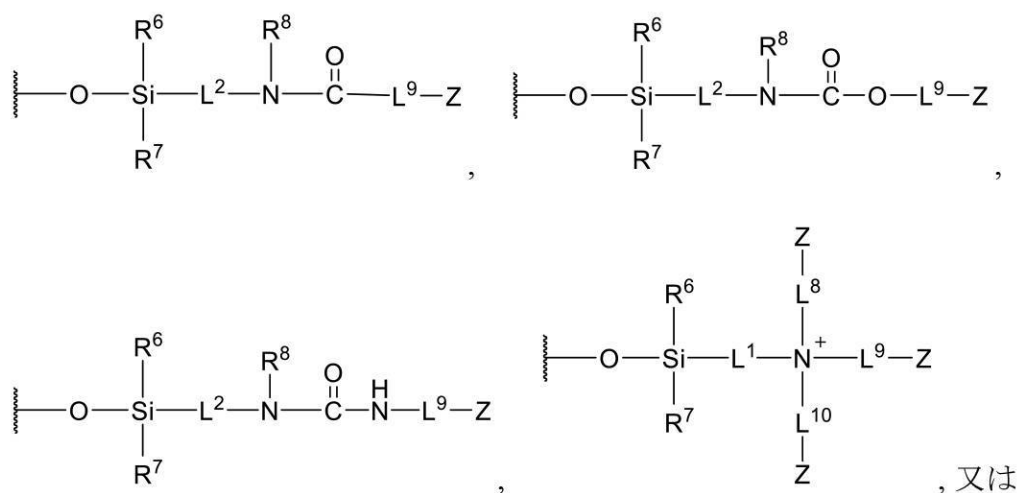
【0055】

ある特定の態様では、 L^4 は、任意に置換されていてもよいアルキレン又は任意に置換されていてもよいアルケニレンである。ある特定の態様では、 L^4 は、任意に置換されていてもよいアルキレンである。

【0056】

ある特定の態様では、 Y は、

【化 1 7】



30

40

である。

【0057】

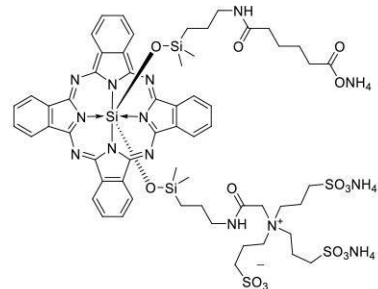
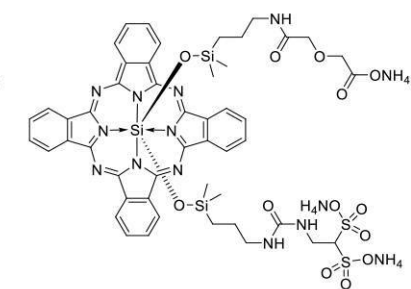
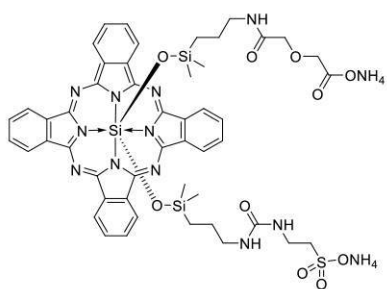
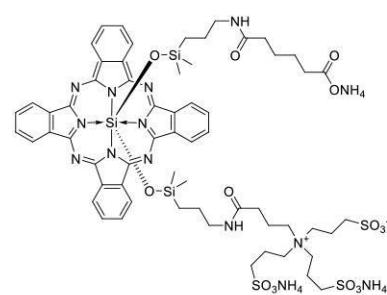
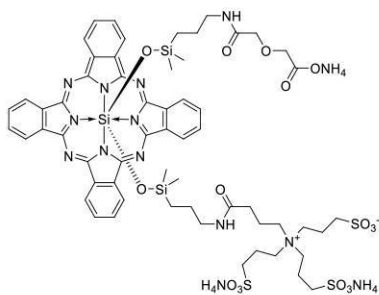
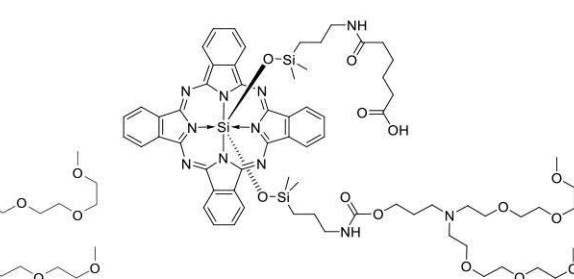
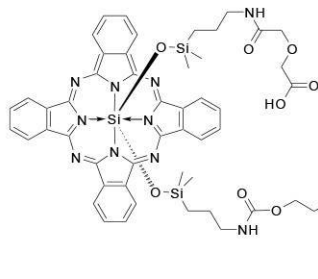
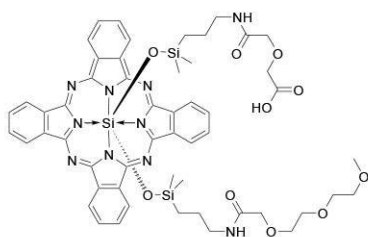
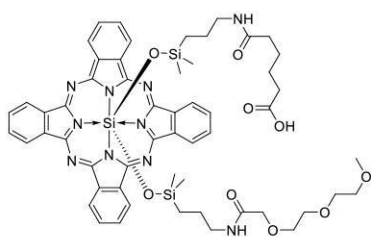
ある特定の態様では、 M は、 Si 、 Ge 、 Sn 又は Al である。さらにある特定の態様では、 M は、 Si 又は Ge である。

50

【 0 0 5 8 】

ある特定の態様では、

【化 1 8 - 1 】



10

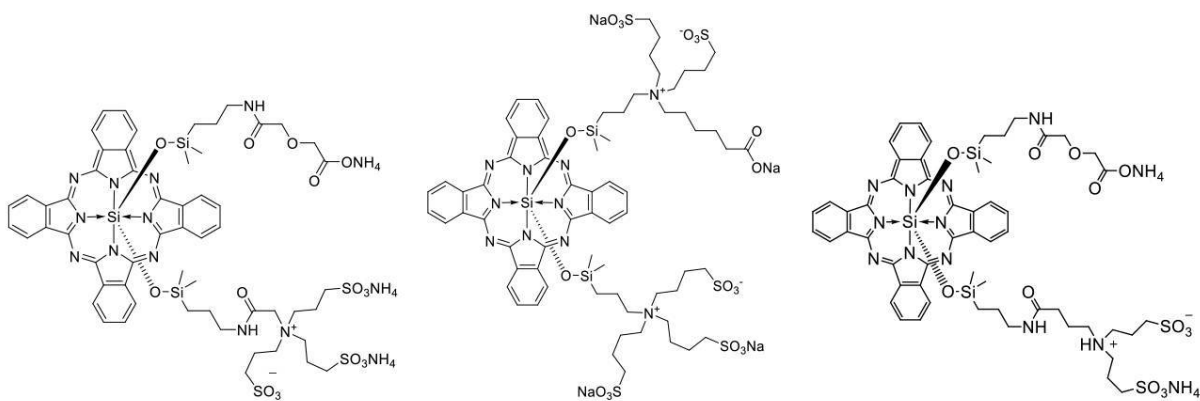
20

30

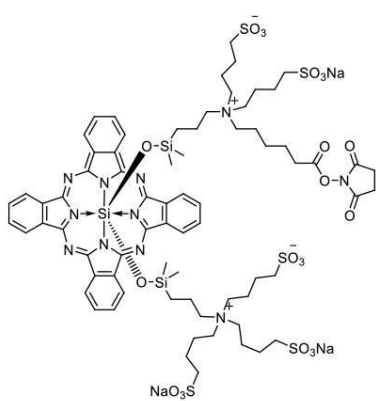
40

50

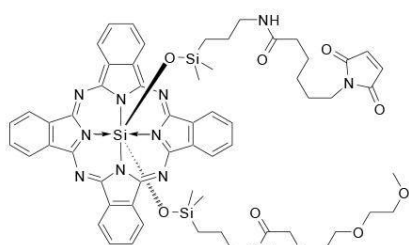
【化 18 - 2】



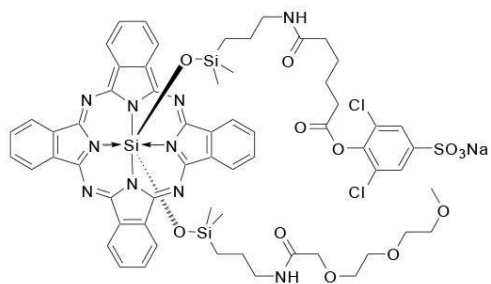
10



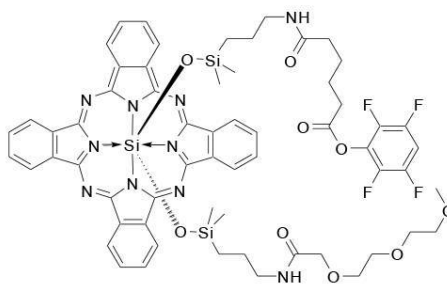
20



30

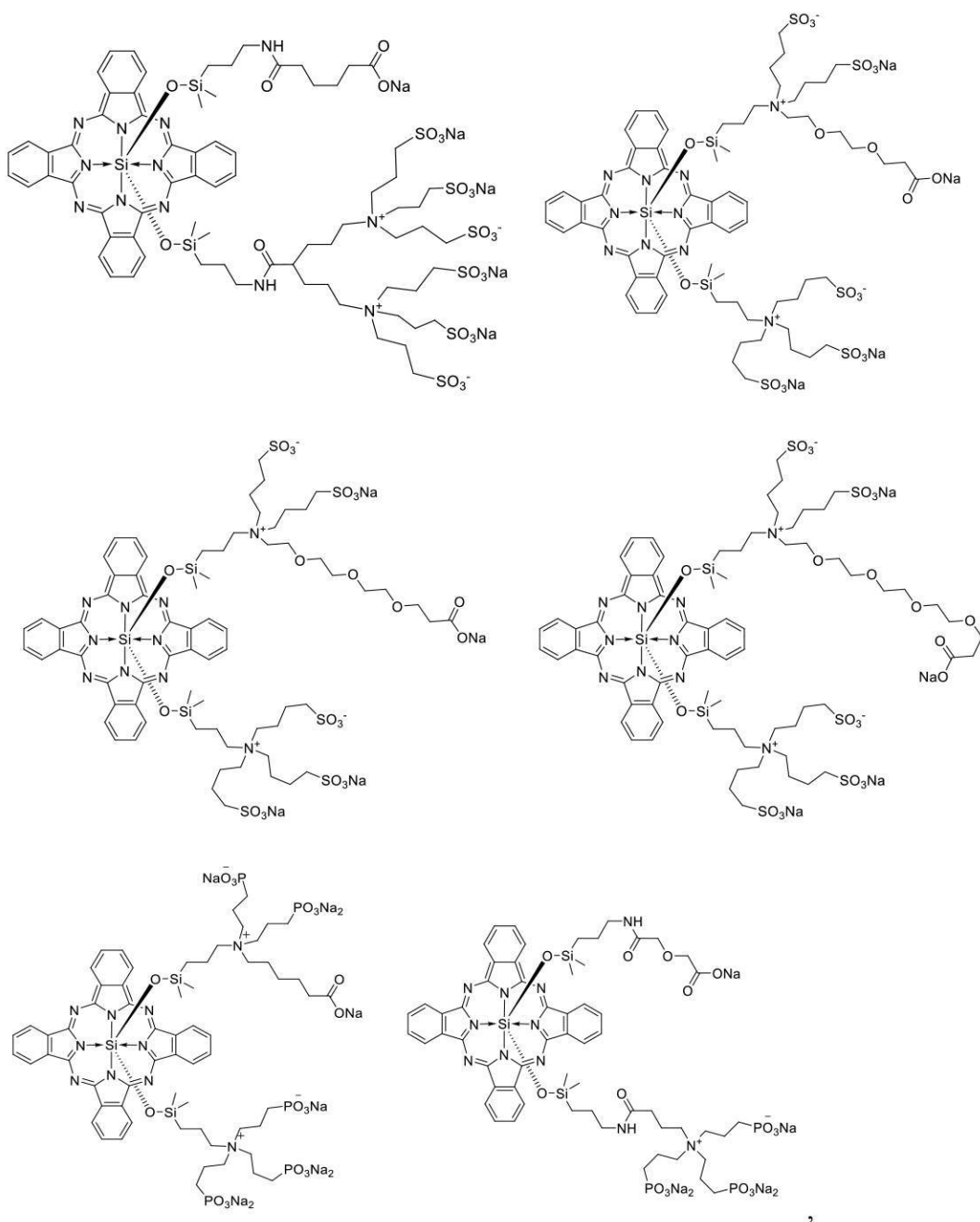


40



50

【化 18 - 3】



10

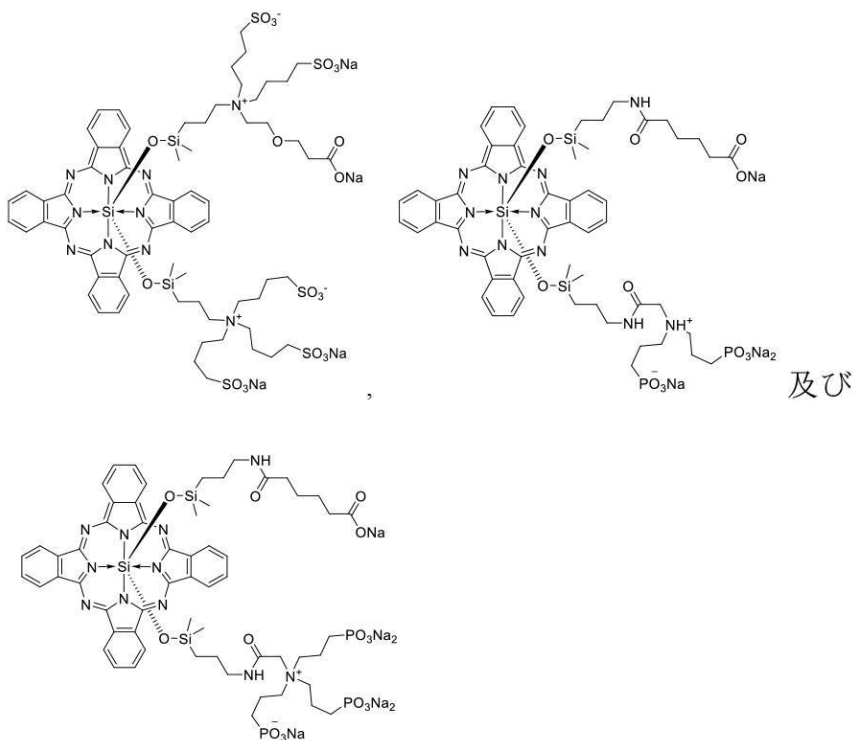
20

30

40

50

【化 18-4】



10

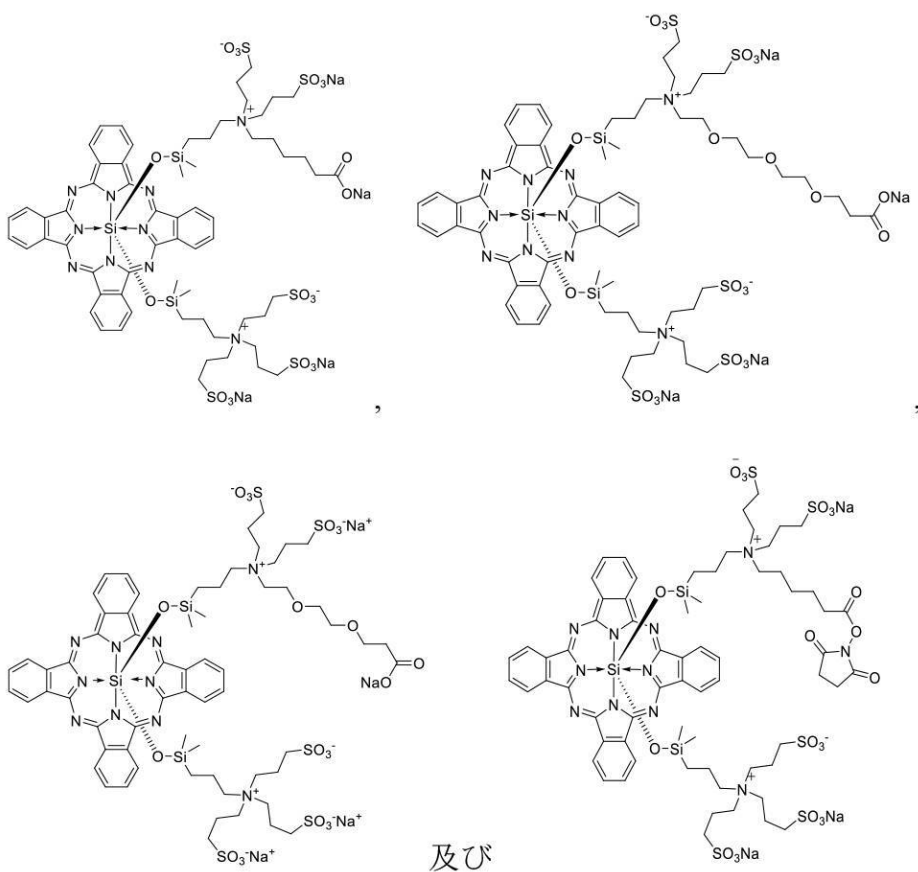
20

からなる群から選択される式 (X) 又は式 (I) の化合物が、本明細書において提供される。

【0059】

さらにある特定の態様では、式 (X) 又は式 (I) の化合物は、

【化 19】



30

40

50

からなる群から選択される。

【0060】

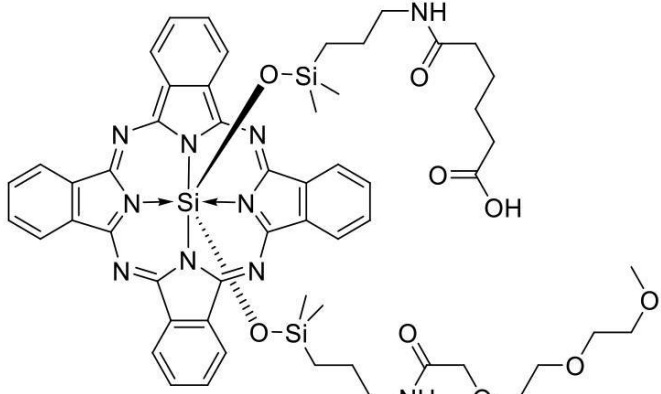
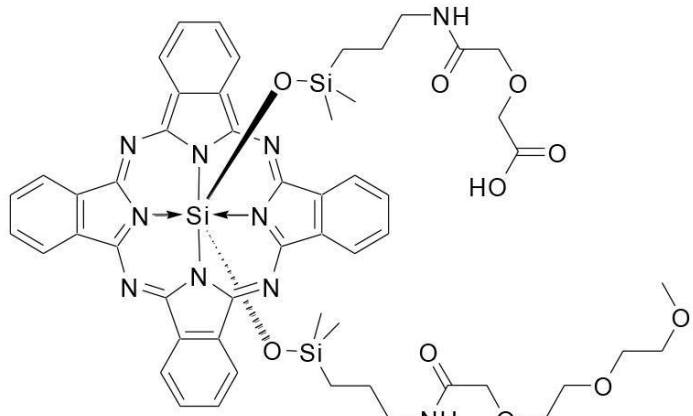
ある特定の態様では、反応性基は、共有結合を形成可能である。

【0061】

ある特定の態様では、Table 1から選択される化合物が、本明細書において提供される。

【表1-1】

Table 1

例 No.	構造名称
1	 6-((3-(ジメチル(19-((15-メチル-10-オキソ-2,5,8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドル-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸
2	 2-(2-((3-(ジメチル(19-((15-メチル-10-オキソ-2,5,8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドル-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

例 No.	構造名称
3	2 - (2 - ((3 - (((19 - ((11 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - 21 - メチル - 16 - オキソ - 2, 5, 8, 15 - テトラオキサー - 11, 17 - ジアザ - 21 - シラドコサン - 21 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a '] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) 酢酸
4	6 - ((3 - (((19 - ((11 - (2 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) エチル) - 21 - メチル - 16 - オキソ - 2, 5, 8, 15 - テトラオキサー - 11, 17 - ジアザ - 21 - シラドコサン - 21 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a '] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

例 No.	構造名称
5	3-((4-((3-(((19-(((3-(2-(カルボキシメトキシ) アセタミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ)-4-オキソブチル) ビス (3-スルホプロピル) アンモニオ) プロパン-1-スルホン酸アンモニウム
6	3-((4-((3-(((19-(((3-(6-(λ⁵-アザネイル) オキシ)-6-オキソヘキサナミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ)-4-オキソブチル) ビス (3-((λ⁵-アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) アンモニオ) プロパン-1-スルホナート

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

例 No.	構造名称
7	アンモニウム 2- (2- ((3- (((19- ((ジメチル (3- (3- (2-スルホナトエチル) ウレイド) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) アセタート
8	アンモニウム 2- (2- ((3- (((19- (((3- (3- (2, 2-ジスルホナトエチル) ウレイド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) アセタート

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

例 No.	構造名称
9	アンモニウム 6-((3-((19-((3-(3-(2,2-ジスルホナトエチル)ウレイド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドル-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサノアート
10	3-((2-((3-((19-((3-(6-((λ⁵-アザネイル)オキシ)-6-オキソヘキサナミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドル-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)ビス(3-((λ⁵-アザネイル)オキシ)スルホニル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

例 No.	構造名称
11	3 - ((2 - ((3 - (((1 9 - (((3 - (2 - (2 - ((λ⁵-アザネイル) オキシ) - 2 - オキソエトキシ) アセタミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 1 9 H - 6, 1 1 - (アゼノ) - 1 7, 2 1 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 1 0] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 1 1, 1 - a '] ジイソインドル - 1 9 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ビス (3 - (((λ⁵-アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) アンモニオ) プロパン - 1 - スルホナート

【表 1 - 7】

例 No.	構造名称
12	3 - ((6 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) (3 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) (3 - (((19 - ((3 - (ビス (3 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a '] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) プロパン - 1 - スルホナート

10

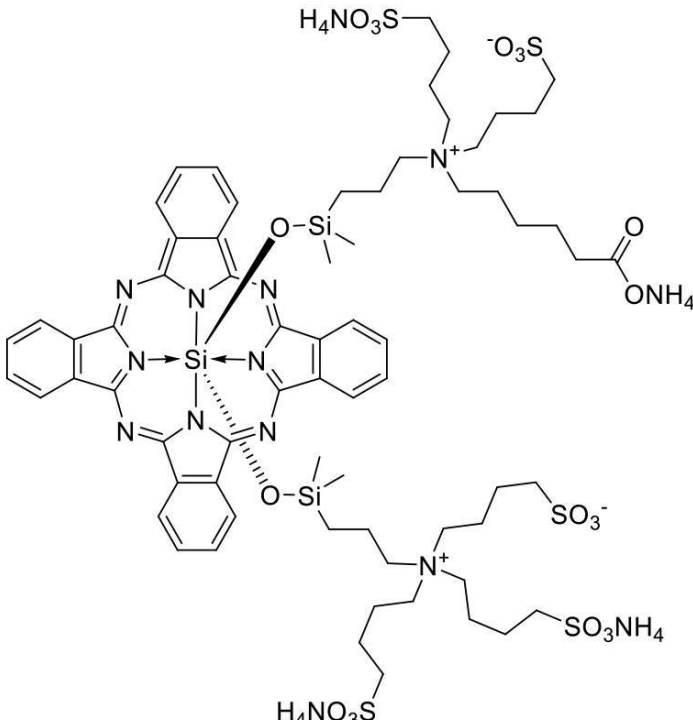
20

30

40

50

【表 1 - 8】

例 No.	構造名称
13	 4 - ((6 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) (4 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) スルホニル) ブチル) (3 - (((19 - (((3 - (ビス (4 - ((λ 5 - アザネイル) オキシ) スルホニル) ブチル) (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a '] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) ブタン - 1 - スルホナート

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

例 No.	構造名称
14	ナトリウム 3, 3', 3'' - ((3 - (((19 - (((3 - ((6 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (プロパン - 1 - スルホナート)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

例 No.	構造名称
15	アンモニウム 2- (2- ((3- (((19- (((3- (4- (ビス (3-スルホナトプロピル) アンモニオ) ブタナミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) -2-オキソエトキシ) アセタート

10

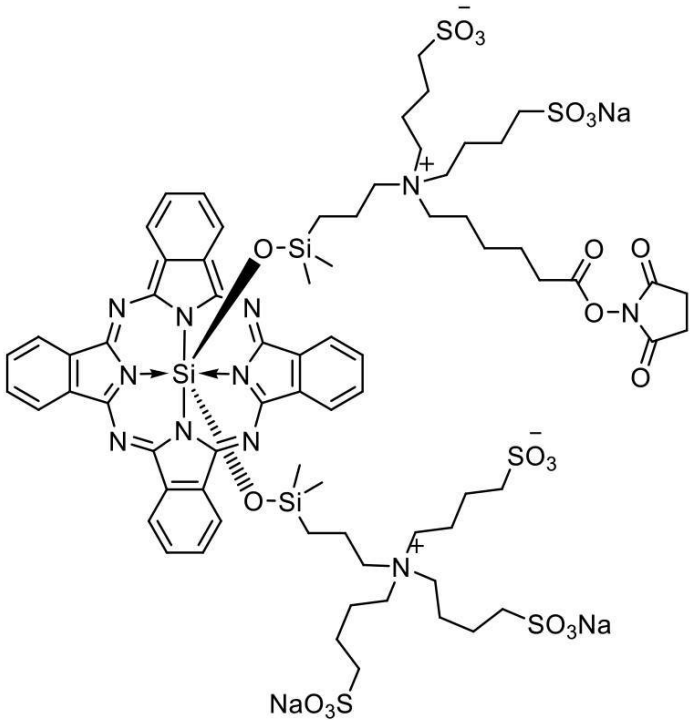
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

例 No.	構造名称
16	 ナトリウム 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((3 - (6 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホナート)

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

例 No.	構造名称
17	ナトリウム 2- ((19- ((ジメチル (3- (トリス (4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドル-19-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス (4-スルホナトブチル) -9, 12, 15-トリオキサ-6-アザ-2-シラオクタデカン-6-イウム-18-オアート

10

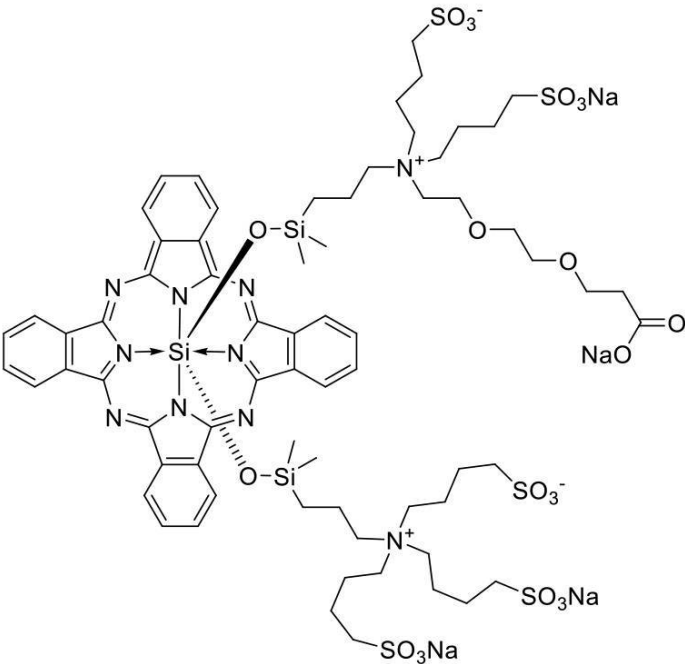
20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

例 No.	構造名称
18	 ナトリウム 2- ((1 9- ((ジメチル (3- (トリス (4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) -1 9H-6, 1 1- (アゼノ) -1 7, 2 1- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 1 0] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 1 1, 1-a '] ジイソインドル-1 9-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス (4-スルホナトブチル) -9, 1 2-ジオキサー6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-1 5-オアート

10

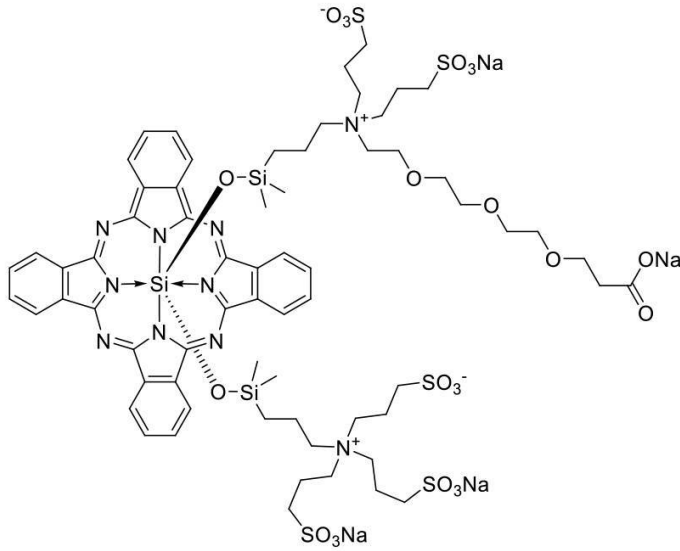
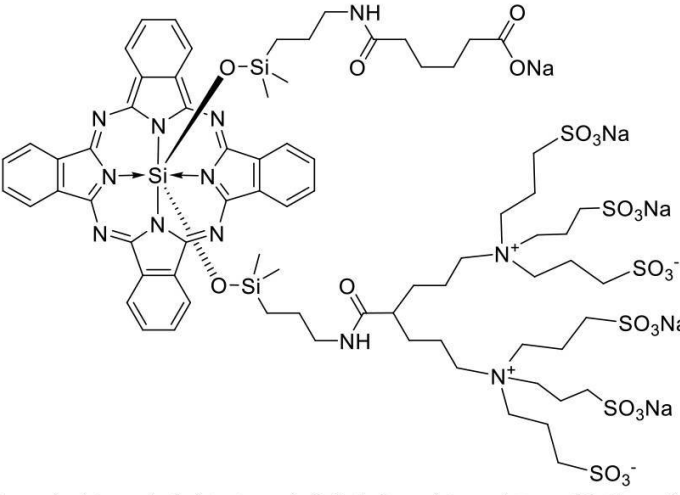
20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

例 No.	構造名称
19	 ナトリウム 2- ((19- (ジメチル (3- (トリス (3-スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドル-19-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス (3-スルホナトプロピル) -9, 12, 15-トリオキサー6-アザ-2-シラオクタデカン-6-イウム-18-オアート
20	 ナトリウム 6- ((3- ((19- (ジメチル (3- (5- (トリス (3-スルホナトプロピル) アンモニオ) -2- (3- (トリス (3-スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ペンタナミド) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドル-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) -6-オキソヘキサノアート

10

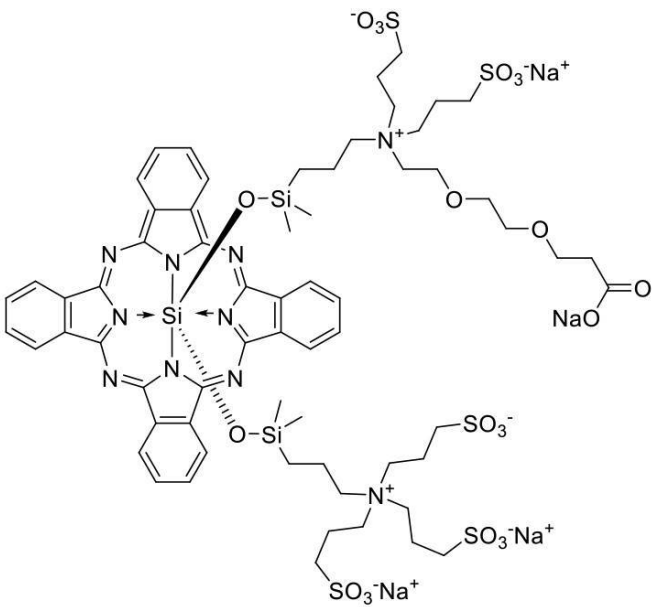
20

30

40

50

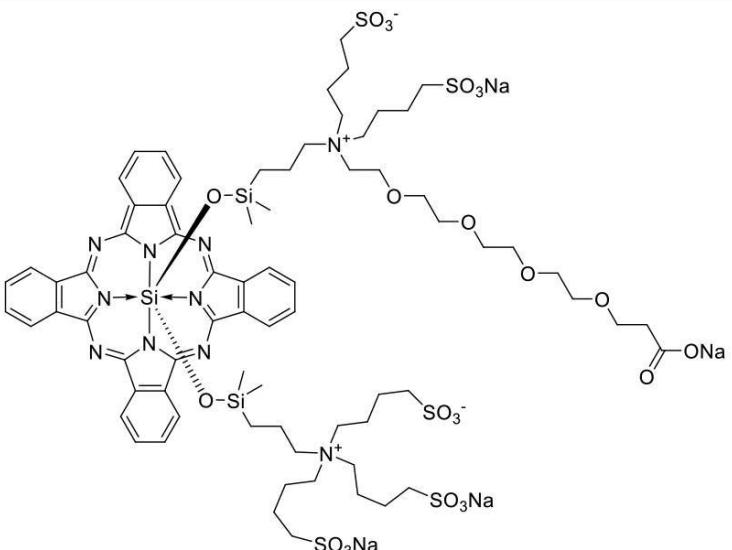
【表 1 - 1 5】

例 No.	構造名称
21	 ナトリウム 2- ((19- ((ジメチル (3- (トリス (3-スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス (3-スルホナトプロピル) -9, 12-ジオキサー6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-オアート

10

20

【表 1 - 1 6】

例 No.	構造名称
22	 ナトリウム 2- ((19- ((ジメチル (3- (トリス (4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイイソインドル-19-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス (4-スルホナトブチル) -9, 12, 15, 18-テトラオキサー6-アザ-2-シラヘニコサン-6-イウム-21-オアート

30

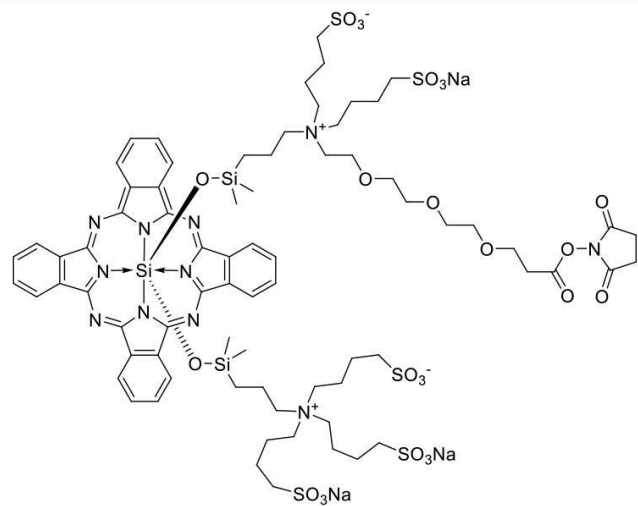
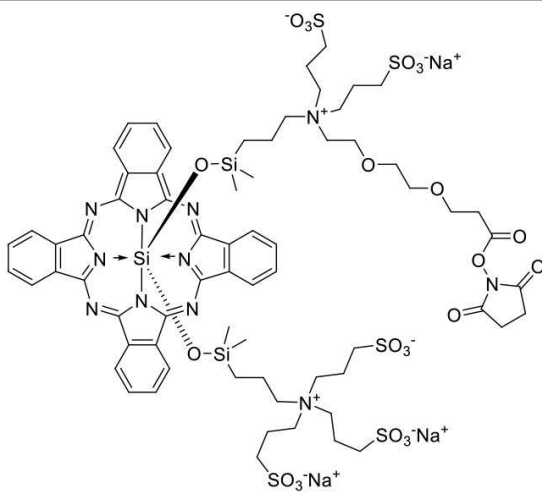
40

50

【表 1 - 17】

例 No.	構造名称
23	ナトリウム 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((15 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 15 - オキソ - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトブチル) - 9, 12 - ジオキサ - 6 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホナート)

【表 1 - 1 8】

例 No.	構造名称
24	 ナトリウム 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((18 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 18 - オキソ - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトブチル) - 9, 12, 15 - トリオキサ - 6 - アザ - 2 - シラオクタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホナート)
25	 ナトリウム 3, 3', 3'' - ((3 - ((19 - ((15 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 15 - オキソ - 6, 6 - ビス (3 - スルホナトプロピル) - 9, 12 - ジオキサ - 6 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (プロパン - 1 - スルホナート)

10

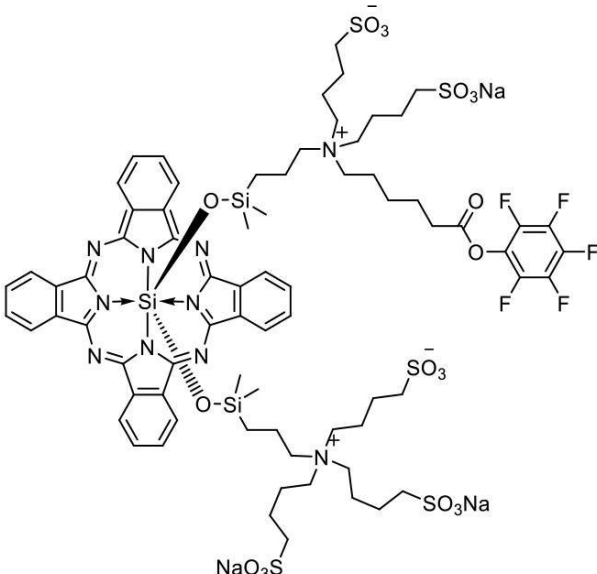
20

30

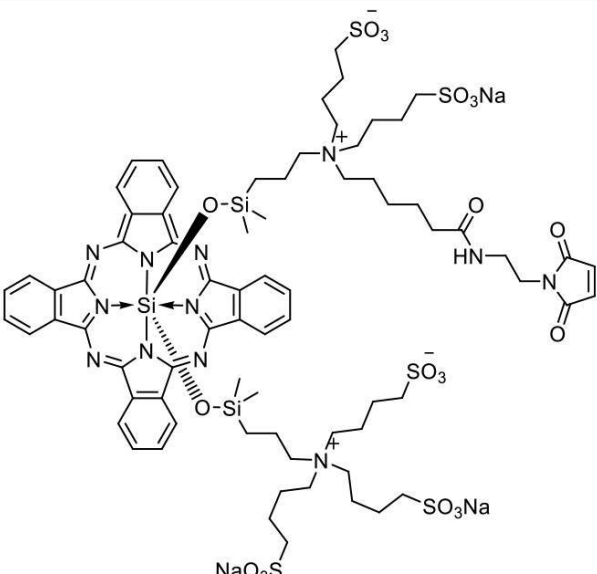
40

50

【表 1 - 19】

例 No.	構造名称
26	 ナトリウム 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((ジメチル (3 - ((6 - オキソ - 6 - (パーフルオロフェノキシオキシ) ヘキシル) ビス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホナート)

【表 1 - 20】

例 No.	構造名称
27	 ナトリウム 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((3 - ((6 - ((2 - (2, 5 - ジオキソ - 2, 5 - ジヒドロ - 1H - ピロール - 1 - イル) エチル) アミノ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドル - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホナート)

10

20

30

40

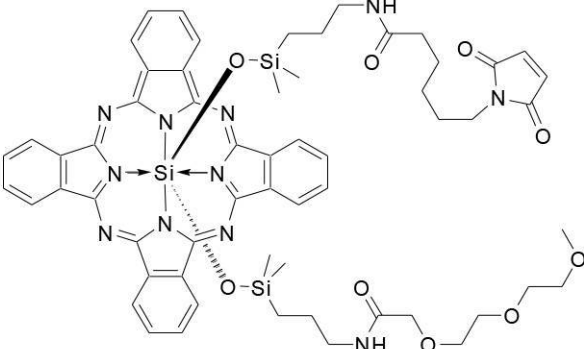
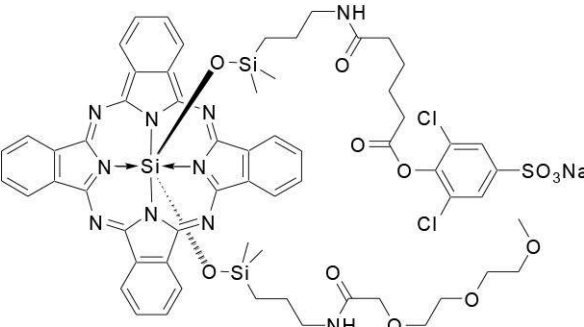
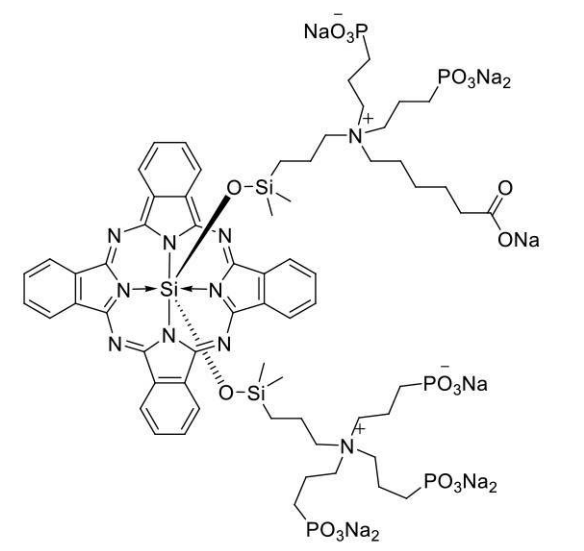
50

【 0 0 6 2 】

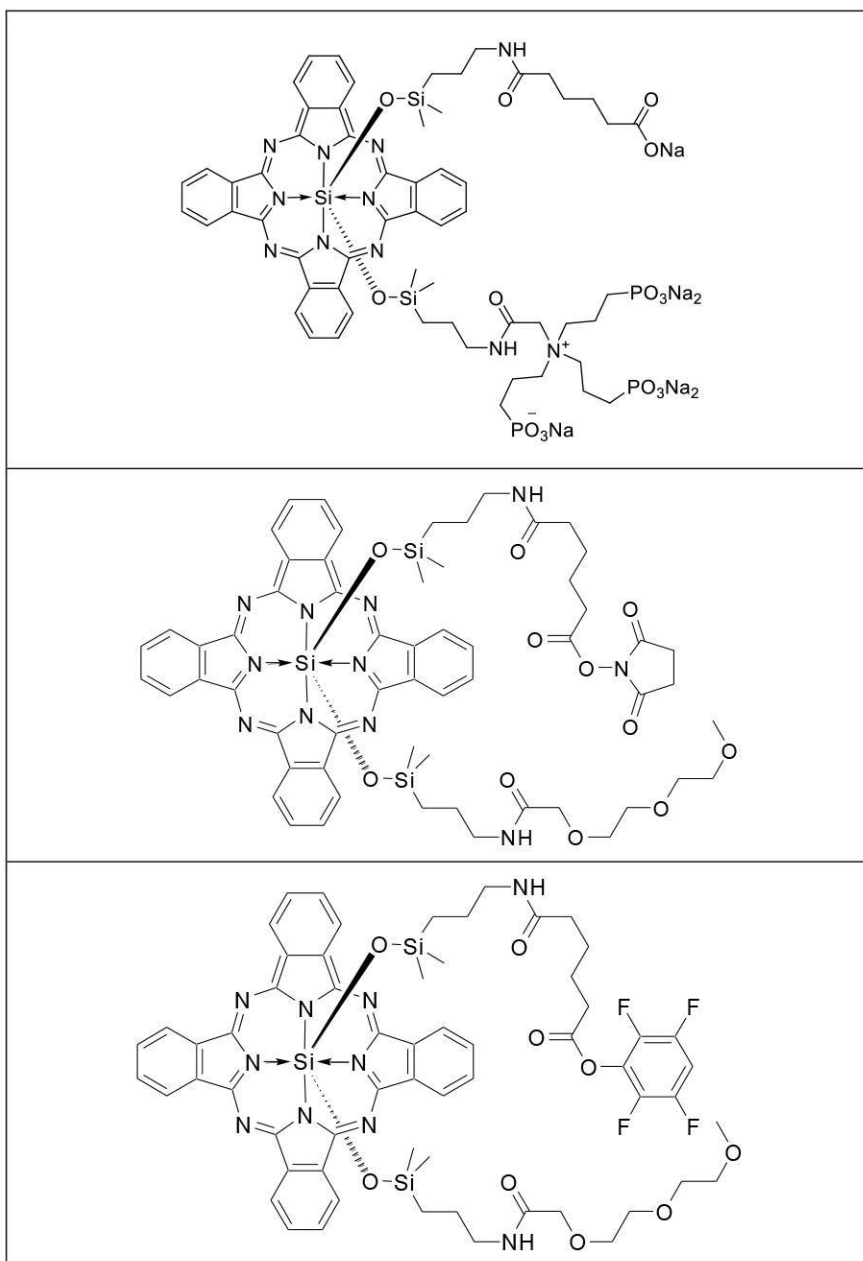
さらにある特定の態様では、T a b l e 2 A から選択される化合物が、本明細書において提供される。

【表 2 - 1 】

Table 2A

	10
	20
	30
	40

【表 2 - 2】



10

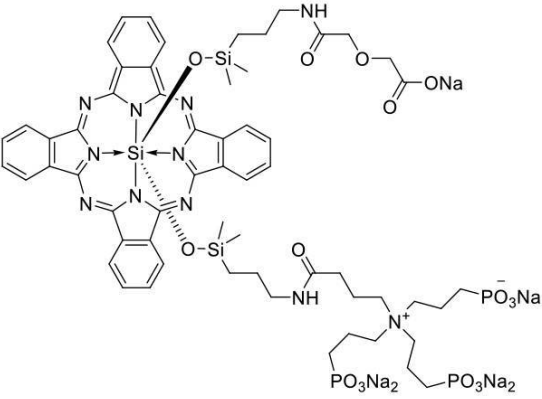
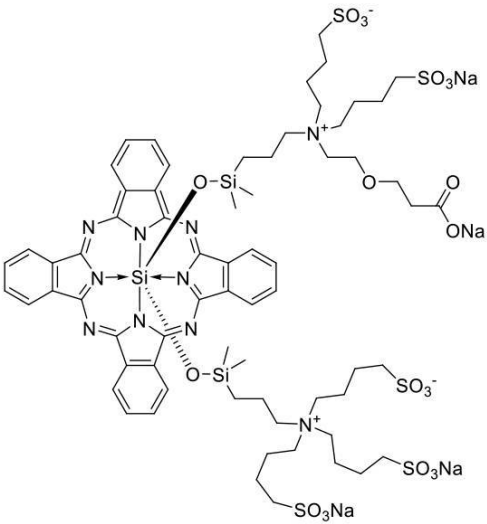
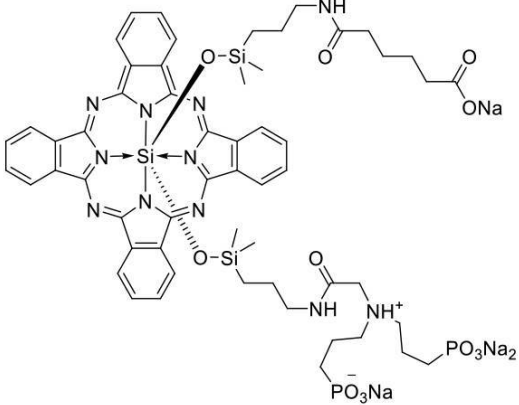
20

30

40

50

【表 2 - 3】

	10
	20
	30
	40

10

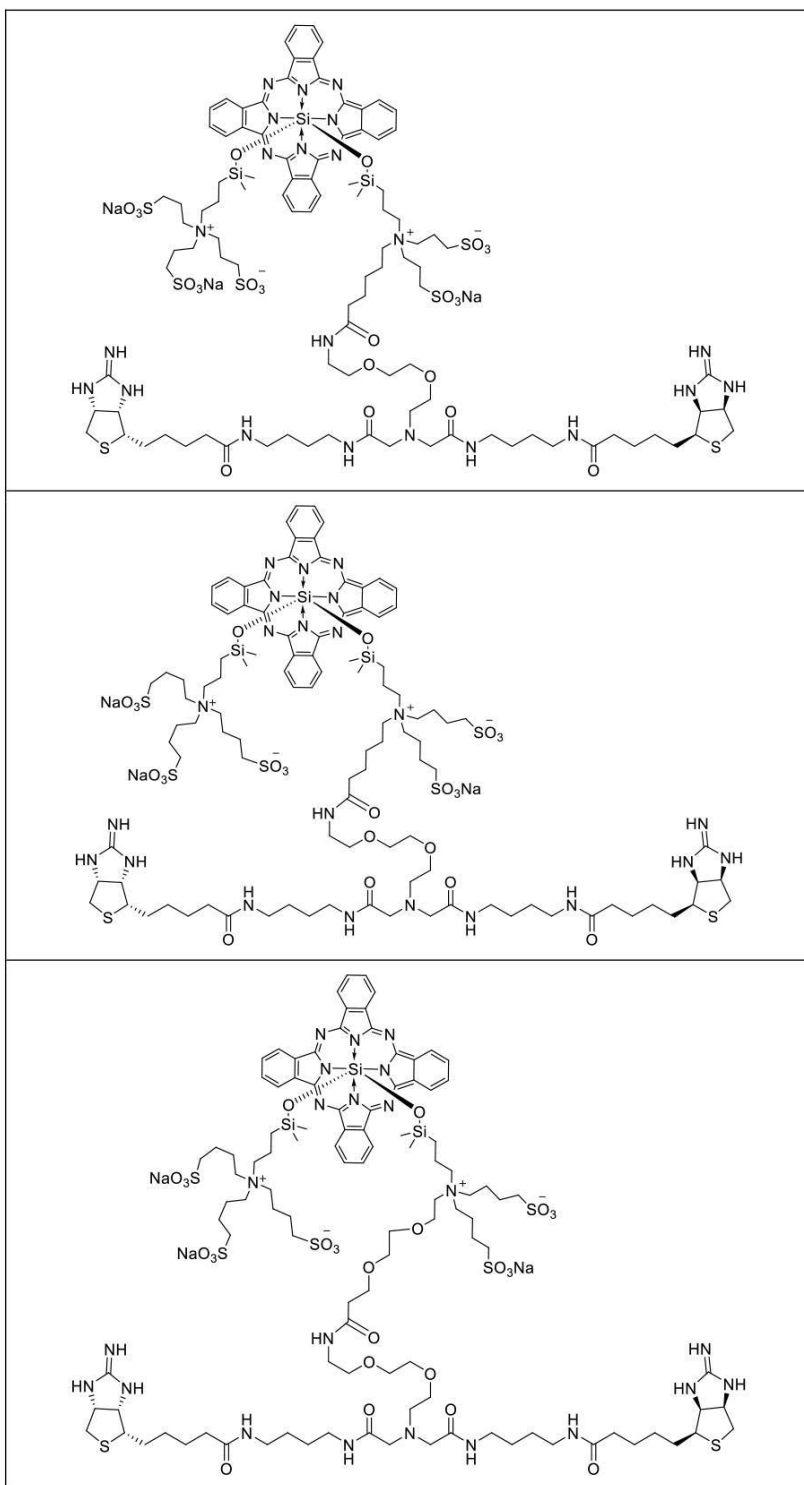
20

30

40

50

【表 2 - 4】



10

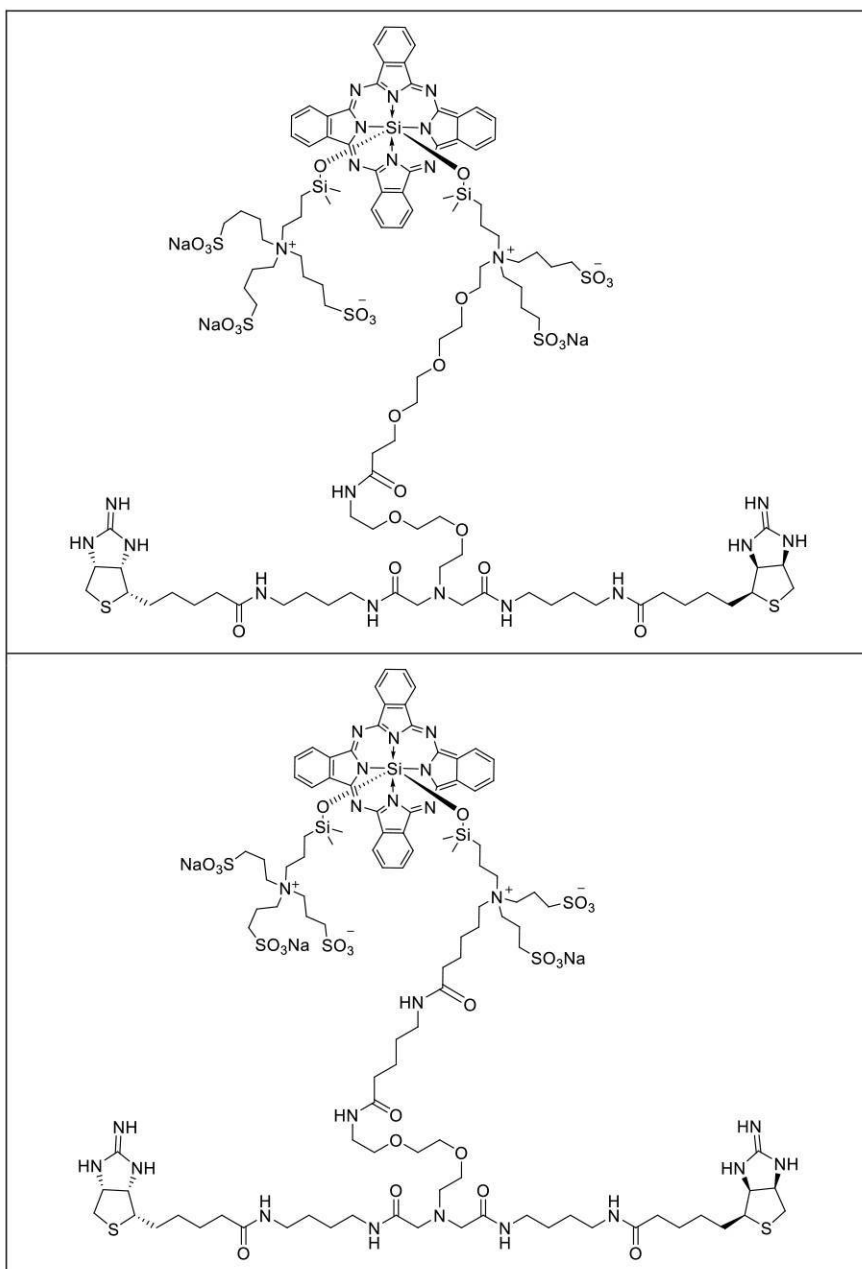
20

30

40

50

【表 2 - 5】



10

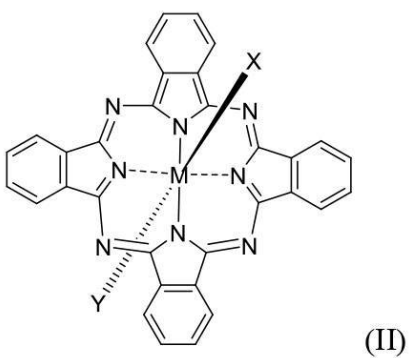
20

30

【 0 0 6 3】

一態様は、式 (I I) :

【化 2 0】



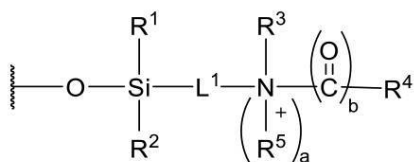
40

[式中、

Mは金属又はメタロイドであり、

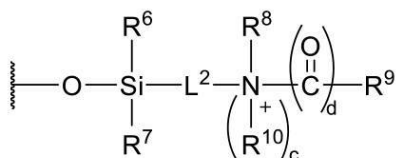
50

X は
【化 2 1】



であり、

Y は、
【化 2 2】



であり、

R¹ 及び R² は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R³、R⁴ 又は R⁵ は、置換基 (a) 又は置換基 (b) から選択され、

(a) R³ は、水素、-L³-H、-L³-A 又は -L³-Z であり、

R⁴ は、-L⁴-H、-(NH)_m-L⁴-A、-(NH)_m-L⁴-Z、-(O)_m-L⁴-A 又は -(O)_m-L⁴-Z であり、

R⁵ は、-L⁵-H 又は -L⁵-A であり、

(b) R³ 及び R⁴ は、結合で接続されて、-L⁴-A で置換されたヘテロシクリルを形成し、

R⁵ は、-L⁵-H 又は -L⁵-A であり、

ただし、R³、R⁴ 及び R⁵ のうち少なくとも 1 つは、A を含有する基であり、

A は、第 2 の部分と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々、メチルであり、

R⁸ は、-L⁸-Z であり、

R⁹ は、-L⁹-Z であり、

R¹⁰ は、-L¹⁰-Z であり、

Z は、A 又は L'-A で任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L¹ は、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンから選択され、

L² は、プロピレンであり、

L³、L⁴ 及び L⁵ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンから選択され、アルキレ

10

20

30

40

50

ン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクレン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Zでさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つのL'-Zで任意に置換されていてもよく、

L'は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

L 8、L 9 及び L 10 は各々、プロピレンであり、

a は、0 又は 1 であり、

b は、0 又は 1 であり、

c は、0 又は 1 であり、

d は、0 又は 1 であり、

m は、0 又は 1 であり、

n は、0 又は 1 であり、

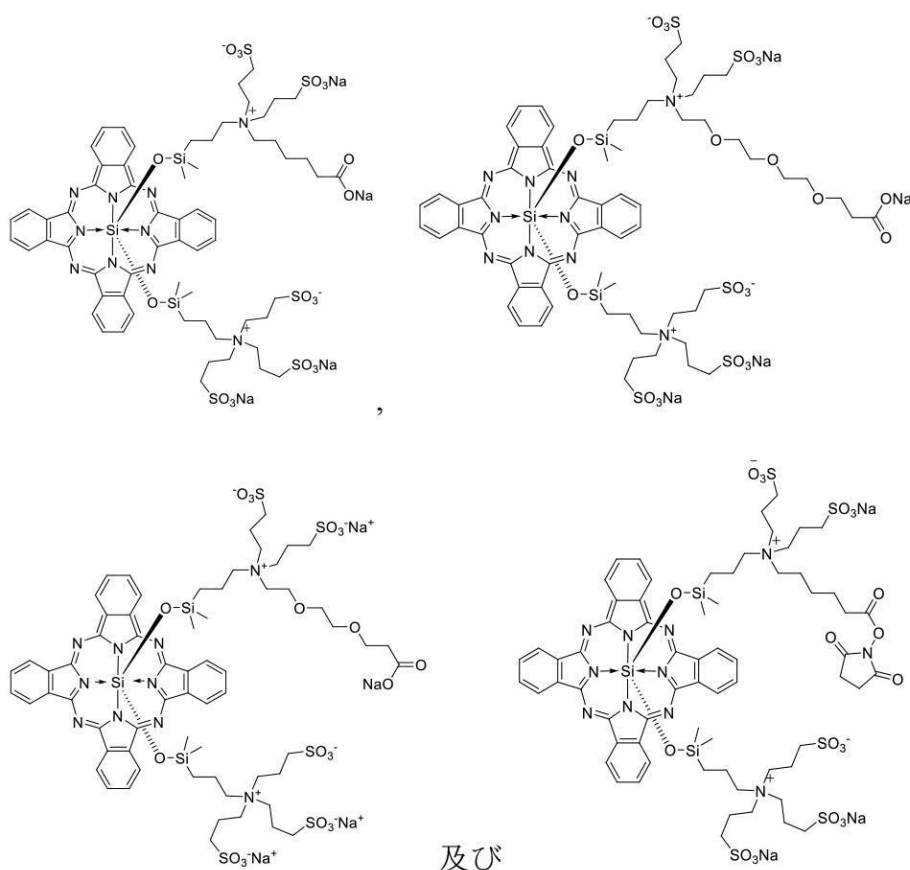
ただし、b が 1 である場合には、a は 0 であり、d が 1 である場合には、c は 0 であり、m が 1 である場合には、b は 1 であり、n が 1 である場合には、c は 1 である]

の構造を有する化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0064】

別の態様は、

【化23】

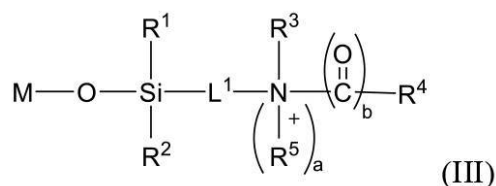


からなる群から選択される式 (I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0065】

一態様は、構造：

【化24】



〔式中、

Mは、Si、Ge、Sn、Al又はZnから選択され、金属又はメタロイド上に任意にさらに連結された金属又はメタロイドであり、

R¹及びR²は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリーール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R³、R⁴又はR⁵は、置換基(a)又は置換基(b)から選択され、

(a) R³は、水素、-L³-H、-L³-A又は-L³-Zであり、

R⁴は、-L⁴-H、-(NH)_m-L⁴-A、-(NH)_m-L⁴-Z、-(O)_m-L⁴-A又は-(O)_m-L⁴-Zであり、

R⁵は、-L⁵-H又は-L⁵-Aであり、

(b) R³は、-L³-H又は-L³-Aであり、

R⁴は、-L⁴-H、-(NH)_m-L⁴-A又は-(O)_m-L⁴-Aであり、R³及びR⁴は、結合で接続されて、-L⁴-Aで置換されたヘテロシクリルを形成し、

R⁵は、-L⁵-H又は-L⁵-Aであり、

ただし、R³、R⁴及びR⁵のうち少なくとも1つは、Aを含有する基であり、

Aは、第2の部分のチオール、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノ基と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

L¹は、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、

Zは、A又はL'-Aで任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L³、L⁴及びL⁵は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクレン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又はヘテロアリーレンの炭素原子は、Zでさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つのL'-Zで任意に置換されていてもよく、

L'は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

10

20

30

40

50

a は、0 又は 1 であり、
 b は、0 又は 1 であり、
 m は、0 又は 1 であり、
 ただし、b が 1 である場合には、a は 0 であり、
 m が 1 である場合には、b は 1 である]

を有する、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。
 【0066】

別の態様は、L³、L⁴、L⁵ が各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子が、1 つ又は 2 つの L' - Z でさらに任意に置換されていてもよく、L' が独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンである、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

10

【0067】

別の態様は、L¹ 及び L² が各々独立して、任意に置換されていてもよい C₁ ~ 10 アルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロ C₁ ~ 10 アルキレン、任意に置換されていてもよい C₂ - 10 アルケニレン又はヘテロ C₂ ~ 10 アルケニレンである、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

20

【0068】

別の態様は、L¹ 及び L² が各々独立して、C₂ ~ 4 アルキレン、ヘテロ C₂ ~ 4 アルキレン、任意に置換されていてもよい C₂ ~ 4 アルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロ C₂ - 4 アルケニレンである、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0069】

別の態様は、L¹ 及び L² が各々、任意に置換されていてもよい C₂ ~ 4 アルキレンである、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0070】

別の態様は、反応性基 A が各々独立して、

30

- C (O) O R¹¹、
- N R¹² R¹³、
- N H C (O) R¹⁴、
- C (O) R¹⁵、
- O R¹⁶、
- S R¹⁶、
- O S (O)₂ R¹⁷、
- O P (O R¹⁸) (N R¹⁹ R²⁰)、
- N = C = O；
- N = C = S、
- S - C ≡ N、
- S O₂ - F、
- S O₂ - C l、
- S O₂ - B r、
- S - S R²¹；又は

40

5 員若しくは 6 員のジオキソ置換ヘテロシクリルから選択され、

各 R¹¹ が独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールであり、各 R¹¹ が独立して、各々独立してハロ、- S O₃ - 及び - S O₂ F から選択される 1 つ ~ 5 つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R¹² が独立して、水素、アルキル又はハロアルキルであり、

50

各 R¹³ が、アリール又はヘテロアリールであり、各 R¹³ が独立して、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3^-$ 及び $-\text{SO}_2\text{F}$ から選択される 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよく、あるいは任意に、R¹² 及び R¹³ が、結合している窒素と一緒に、環状イミドを形成してもよく、

各 R¹⁴ が独立して、任意に置換されていてもよいハロアルキル又は任意に置換されていてもよいアラルキルであり、

各 R¹⁵ が独立して、各々独立してハロ、ヘテロシクリル、 $-\text{SO}_3^-$ 又は $-\text{SO}_2\text{F}$ である 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよいアリールであり、

各 R¹⁶ が独立して、各々独立してハロ又はヘテロシリル (heterosilyl) である 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよいアリールであり、

各 R¹⁷ が独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリールが、各々独立してハロ、 $-\text{SO}_3^-$ 、 $-\text{SO}_2\text{F}$ 及び $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^c$ から選択される 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^c が独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリールであり、

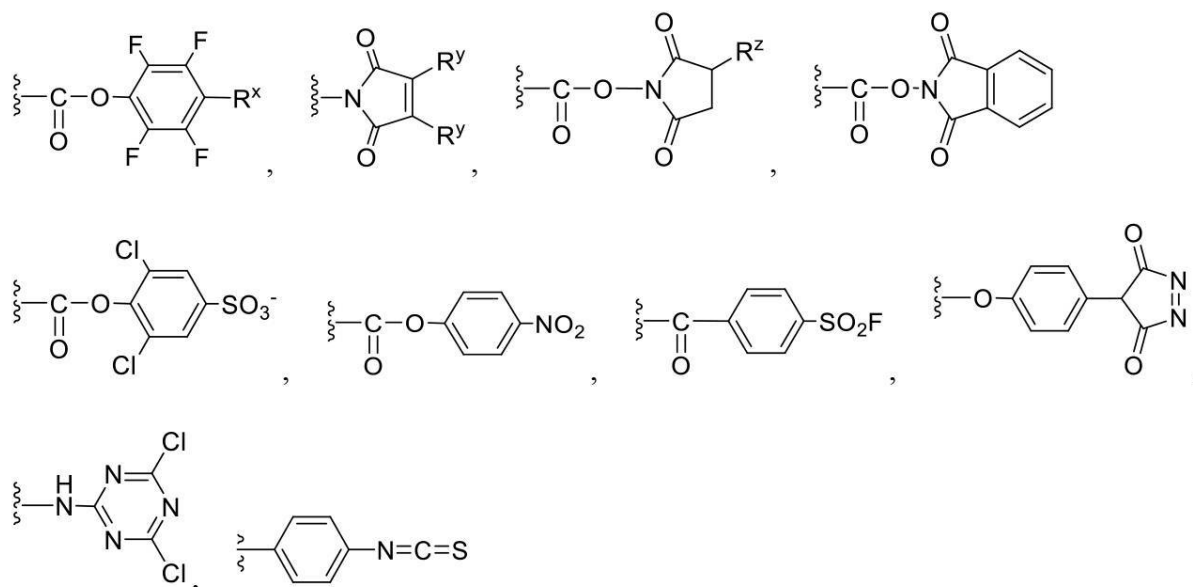
R¹⁸、R¹⁹ 及び R²⁰ が各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル又は任意に置換されていてもよいハロアルキルであり、

R²¹ がヘテロアリールである、式 (III) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0071】

別の態様は、反応性基 A が、

【化 25】



、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{COOH}$ 及び $-\text{OSO}_2\text{R}^{17}$ からなる群から選択され、

各 R^x 及び R^y が独立して、水素又はハロであり、R^z が、水素又は $-\text{SO}_3^-$ であり、R¹⁴ が、任意に置換されていてもよいハロアルキル又は任意に置換されていてもよいアラルキルであり、

R¹⁷ が独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアリールであり、ヘテロシクリル、

アリール又はヘテロアリールが、各々独立してハロ、 $-SO_3^-$ 、 $-SO_2F$ 及び $-C(O)OR^c$ から選択される1つ～5つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^c が独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリールである、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0072】

別の態様は、反応性基が各々独立して、 $-C(O)OR^{11}$ 又は $-NR^{12}R^{13}$ である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0073】

別の態様は、水溶性基Zが、

$-C(O)OH$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qC(O)OH$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pC(O)OH$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pOR^{22}$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vSR^{22}$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pSR^{22}$ 、

$-O(CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_pN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-NH_2$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2)_qNR^b[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_u$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_vOR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 、

$-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pSO_3^-]_u$ 、

$-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pS(O)_uOH]_t$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pOSO_3^{2-}]_t$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qSO_3^-$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qS(O)_uOH$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qOSO_3^{2-}$ 、

$-SO_3^-$ 、

$-CH(SO_3^-)_2$ 、

$-OSO_3^{2-}$ 、

$-S(O)_uOH$ 、

$-PO_3^{2-}$ 、

$-CH(PO_3^{2-})_2$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qPO_3^-$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pOPO_3^-]_t$ 、

$-OPO_3^-$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qP(O)(OH)_2$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2)_pP(O)(OH)_2]_t$ 、

$-P(O)(OH)_2$ 、

グルタミン酸、

アスパラギン酸、

10

20

30

40

50

ヒスチジン、
 1, 3-ベータ-グルカン、又は
 1, 4-ベータ-グルカンであり、
 各 R^{22} が独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、
 各 R^b が独立して、水素、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいアルキル、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、
 各 v 、 w 及び p が独立して、1～10の整数であり、
 各 q が独立して、0～10の整数であり、
 t が、2又は3であり、
 u が、1又は2である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

10

【0074】

別の態様は、水溶性基 Z が、
 $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ 、
 $-(CH_2)_qO(CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、
 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_p(OCH_2CH_2)_vOR^{22}]_t$ 、
 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pSO_3^-]_t$ 、
 $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pSO_3^-]_u$ 、
 $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pCH(SO_3^-)_2]_u$ 、
 $-SO_3^-$ 、
 $-CH(SO_3^-)_2$ 、
 $-PO_3^{2-}$ 、
 $-(CH_2)_qN[(CH_2)_pPO_3^-]_t$ 、
 $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pPO_3^-]_u$ 又は
 $-(CH_2)_qNR^b(CH_2)_pCH(PO_3^-)_2$ であり、
 各 R^{22} が独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、
 各 R^b が独立して、水素、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいアルキル、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、
 各 v 、 w 及び p が独立して、1～10の整数であり、
 各 q が独立して、0～10の整数であり、
 t が、2又は3であり、
 u が、1又は2である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体、互変異性体を提供する。

20

30

【0075】

別の態様は、 a が0であり、 b が1である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0076】

別の態様は、 a が1であり、 b が0である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

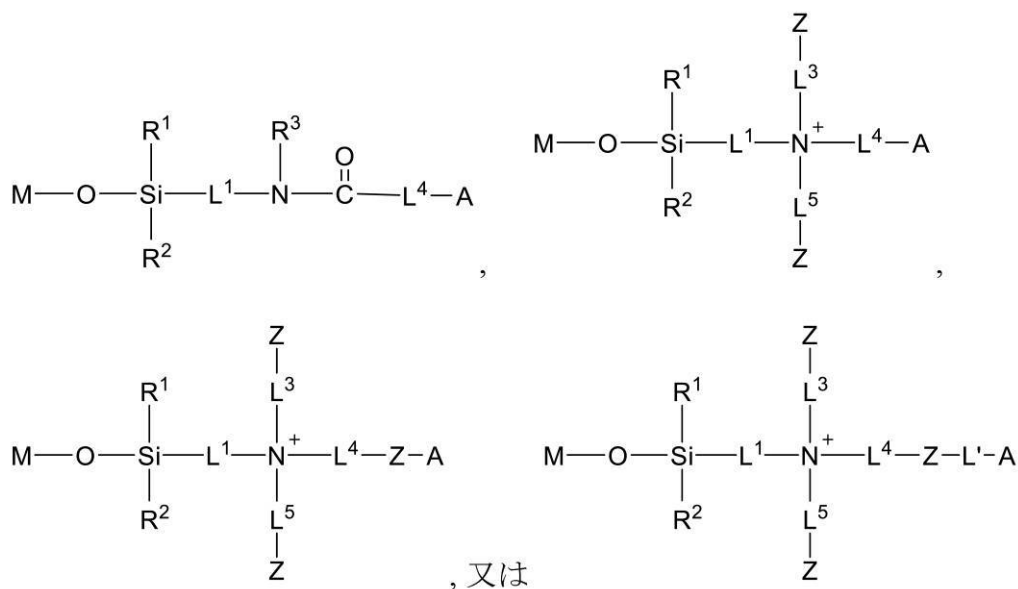
40

【0077】

別の態様は、式 (I I I) の化合物が、構造：

50

【化 2 6】



10

を有する、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。
【0078】

20

別の態様は、 L^1 が、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 又は $-(\text{CH}_2)_4-$ から選択される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0079】

別の態様は、 L^1 が、 $-(\text{CH}_2)_3-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0080】

別の態様は、 L^4 が、 $-(\text{CH}_2)-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 又は $-(\text{CH}_2)_5-$ から選択される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^4 が、 $-(\text{CH}_2)-$ 又は $-(\text{CH}_2)_2-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^4 が、 $-(\text{CH}_2)_3-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^4 が、 $-(\text{CH}_2)_4-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^4 が、 $-(\text{CH}_2)_5-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

30

【0081】

別の態様は、 L^5 が、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 又は $-(\text{CH}_2)_5-$ から選択される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^5 が、 $-(\text{CH}_2)_3-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^5 が、 $-(\text{CH}_2)_4-$ である式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^5 が、 $-(\text{CH}_2)_5-$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

40

【0082】

別の態様は、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、置換基 (a) から選択される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0083】

別の態様は、 R^3 が水素である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 R^3 が水素であり、aが0であり、bが1である

50

、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0084】

別の態様は、 R^3 が $-L^3-Z$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0085】

別の態様は、 R^4 が、 $-(NH)_m-L^4-Z$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 R^4 が、 $-(O)_m-L^4-Z$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0086】

別の態様は、 m が 0 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0087】

別の態様は、 L^4 がアルキレンであり、アルキレンの炭素原子が、第 2 の Z でさらに置換される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 L^4 アルキレンが、 $C_2 \sim 5$ アルキレンである、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、前記第 2 の Z が、 $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p SO_3^-]_t$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0088】

別の態様は、 t が 3 であり、 q が 2 ~ 6 であり、 p が 2 ~ 4 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0089】

別の態様は、 R^5 が $-L^5-A$ である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0090】

別の態様は、 R^3 、 R^4 又は R^5 が、置換基 (b) から選択される、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0091】

別の態様は、 L^4 が $C_2 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p SO_3^-]_t$ であり、 q が 0 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0092】

別の態様は、 p が 2 ~ 5 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 p が 3 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 p が 4 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0093】

別の態様は、 L^4 が $C_2 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が、 $-(CH_2)_q N [(CH_2)_p PO_3^-]_t$ であり、 q が 0 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 p が 2 ~ 5 であり、 t が 3 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 p が 3 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、 p が 4 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0094】

別の態様は、 L^4 が $C_2 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が、 $-(CH_2)_q N R^b (CH_2)_p CH (SO_3^-)_2$ であり、 q が 0 である、式 (I I I) の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0095】

10

20

30

40

50

別の態様は、 R^b が、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいアルキル又は $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンである、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0096】

別の態様は、 R^b が水素である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0097】

別の態様は、 p が2～5である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0098】

別の態様は、 L^4 が $C_2 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が $-(CH_2)_qNR^b[(CH_2)_pPO_3^-]_2$ であり、 q が0である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0099】

別の態様は、 R^b が、 $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいアルキル又は $-CO_2H$ で任意に置換されていてもよいヘテロアルキレンである、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0100】

別の態様は、 R^b が水素である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0101】

別の態様は、 p が2～5である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0102】

別の態様は、 L^4 が、 $C_1 \sim 5$ アルキレン又はヘテロアルキレンであり、 Z が $-C(O)OH$ 又は $-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0103】

別の態様は、 q が1～3であり、 v が1～3である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0104】

別の態様は、 m が1である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0105】

別の態様は、 L^4 が $C_1 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が $-SO_3^-$ 又は $-CH(SO_3^-)_2$ である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0106】

別の態様は、 L^4 が $C_2 \sim 5$ アルキレンであり、 Z が $-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_2$ であり、 q が0であり、 v が1～3である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0107】

別の態様は、 R^4 が $-(NH)_m-L^4-A$ である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0108】

別の態様は、 R^4 が $-(O)_m-L^4-A$ である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0109】

別の態様は、 m が0である、式(III)の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

10

20

30

40

50

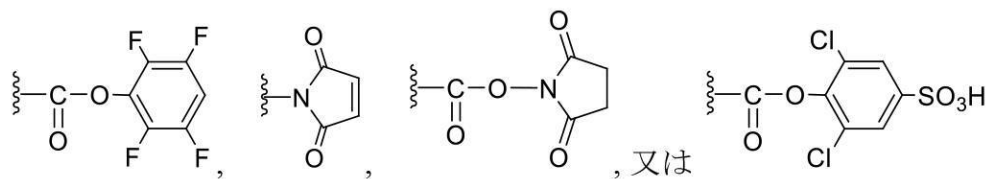
【0110】

別の態様は、 L^4 が、 $C_1 \sim 5$ アルキレン又はヘテロアルキレンである、式（III）の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0111】

別の態様は、Aが、

【化27】



からなる群から選択される、式（III）の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0112】

別の態様は、Mが、Si又はGeである、式（III）の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0113】

別の態様は、式（III）の化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。～からなる群から選択される：

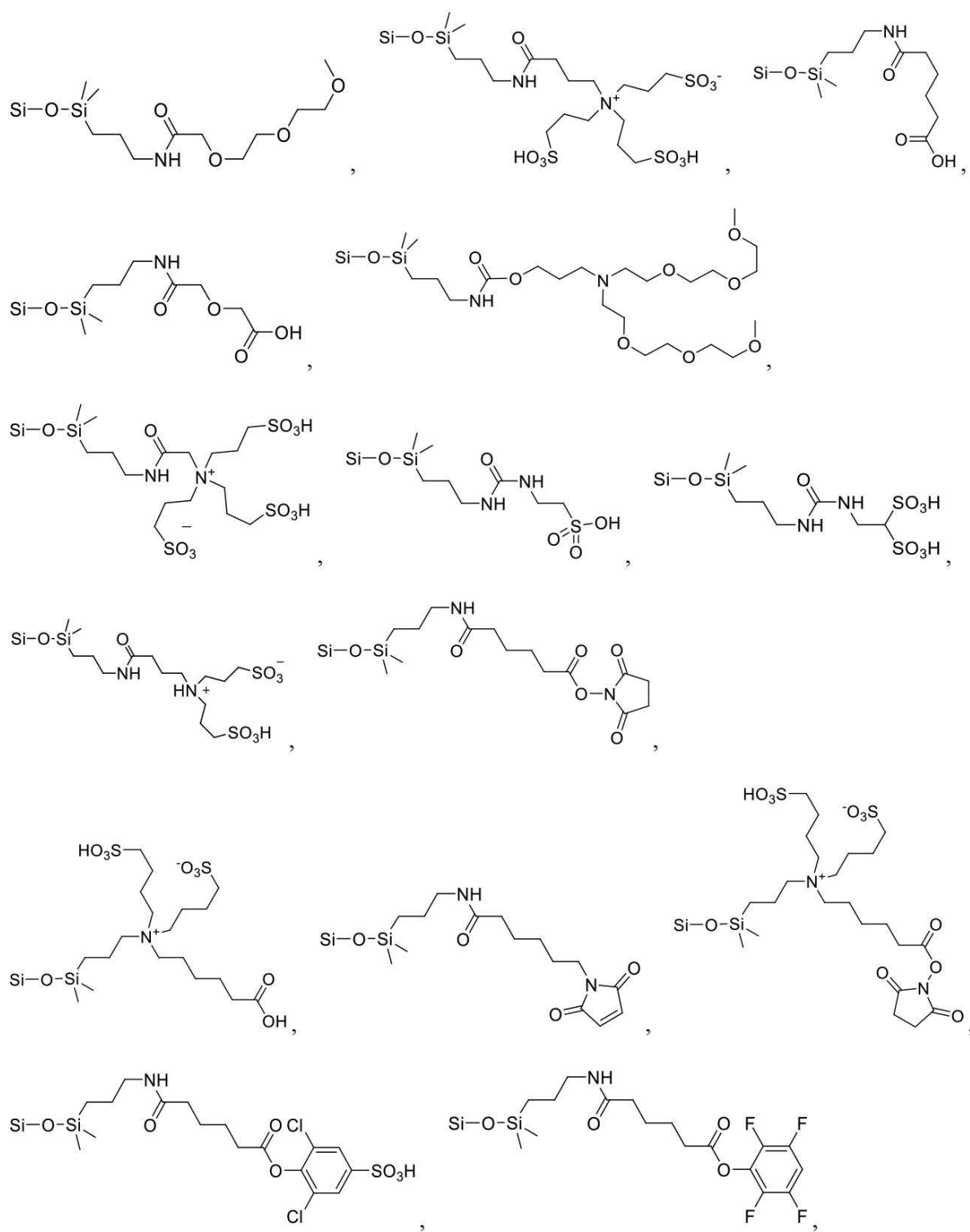
20

30

40

50

【化 2 8 - 1】



10

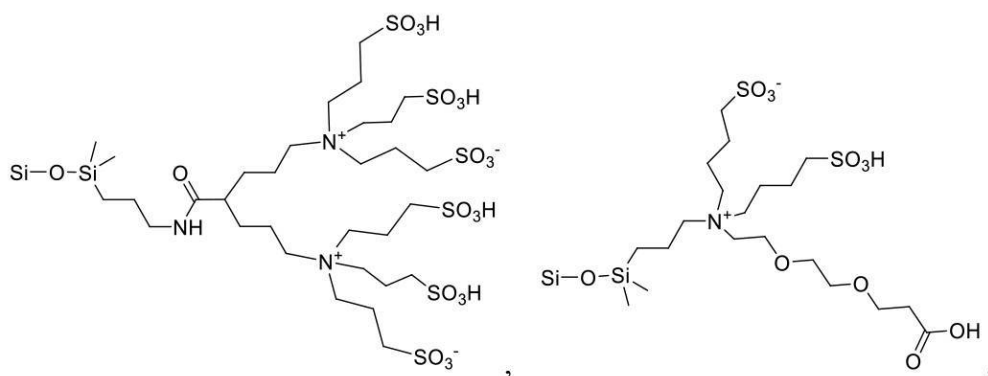
20

30

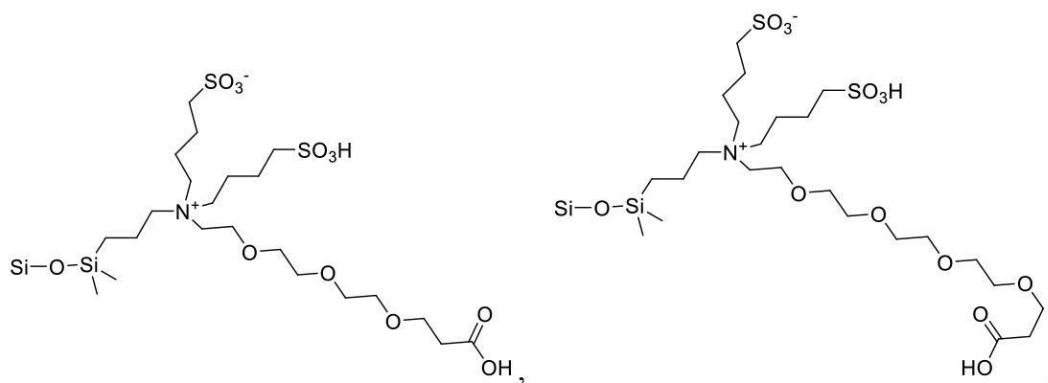
40

50

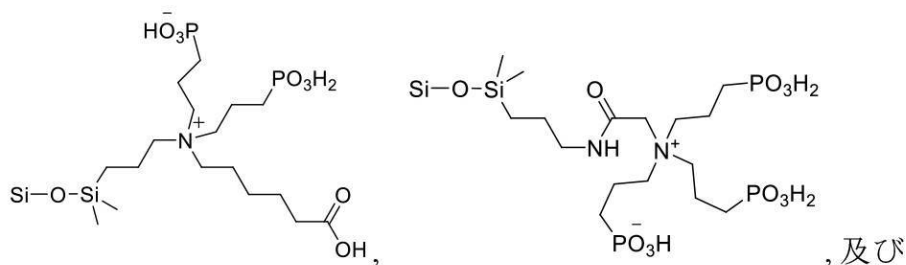
【化 2 8 - 2】



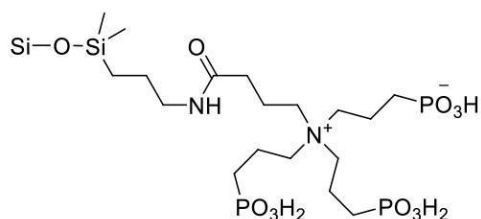
10



20



30



【0 1 1 4】

ある特定の態様では、(a) 非置換フタロシアニン、(b) コンジュゲート可能な基 A' を有するアキシアルケイ素含有リガンド及び (c) コンジュゲート可能な基ではない水可溶性基 Z を有するアキシアルケイ素含有リガンドによって配位されたケイ素原子を含む式 (0) の化合物が、本明細書において提供される。

40

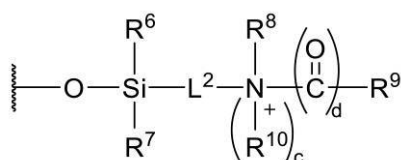
【0 1 1 5】

一態様は、(a) 非置換フタロシアニン、(b) コンジュゲート可能な基を含む第 1 のアキシアルケイ素含有リガンド及び (c) 水可溶性基を含むが、コンジュゲート可能な基を含まない、第 2 のアキシアルケイ素含有リガンドによって配位されたケイ素原子を含み、第 1 及び第 2 のアキシアルリガンドの化学構造が異なっている、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、コンジュゲート可能な基を有するアキシアルケイ素含有リガンドが、水可溶性基をさらに含む、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様が、水可溶性基が、1 つ又は 2 つ以上の極

50

性及び／又はイオン性置換基を含む基である、化合物又は塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、水可溶性基上の1つ又は2つ以上の極性及び／又はイオン性置換基が、カルボキシラート（ $-\text{CO}_2$ ）、ポリ（エチレングリコール）、スルホナート（ $-\text{SO}_3\text{H}$ ）基、スルホニル（ $-\text{SO}_2\text{H}$ ）基、スルファート（ $-\text{SO}_4$ ）基、ヒドロキシル（ $-\text{OH}$ ）基、ホスファート（ $-\text{OPO}_3\text{H}$ ）基、ホスホナート（ $-\text{PO}_3\text{H}$ ）基、アミン（ $-\text{NH}_2$ ）基及び任意に置換されていてもよい四級化窒素から選択される、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、水可溶性基上の1つ又は2つ以上の極性及び／又はイオン性置換基が、三価又は四価窒素含有基、トリス－スルホアルキル第四級アンモニウム、トリス－スルホナート第四級アンモニウム、ビス－スルホアルキルアミン、ビス－スルホナートアミン又はビス－アルコキシポリエチレングリコールアミンから選択される、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。別の態様は、水可溶性基を有するアキシャルケイ素含有リガンドが、

【化29】



〔R⁶及びR⁷は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R⁸、R⁹又はR¹⁰は、置換基（a）又は置換基（b）から選択され、

（a）R⁸は、水素、 $-\text{L}^8-\text{H}$ 又は $-\text{L}^8-\text{Z}$ であり、

R⁹は、 $-\text{L}^9-\text{H}$ 、 $-(\text{NH})_n-\text{L}^9-\text{Z}$ 又は $-(\text{O})_n-\text{L}^9-\text{Z}$ であり、

R¹⁰は、 $-\text{L}^{10}-\text{Z}$ であり、

（b）R⁸及びR⁹は、結合で接続されて、 $-\text{L}^9-\text{Z}$ で置換されたヘテロシクリルを形成し、R¹⁰は、 $-\text{L}^{10}-\text{H}$ 又は $-\text{L}^{10}-\text{Z}$ であり、ただし、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうち少なくとも1つは、Zを含有する基であり、

Zは、水可溶性基であり、

L²は、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、

L⁸、L⁹及びL¹⁰は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレンアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Zでさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つのL'－Zで任意に置換されていてもよく、

L'は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置

換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

c は、0 又は 1 であり、

d は、0 又は 1 であり、

n は、0 又は 1 であり、

d が 1 である場合には、c は 0 であり、

n が 1 である場合には、c は 1 であり、

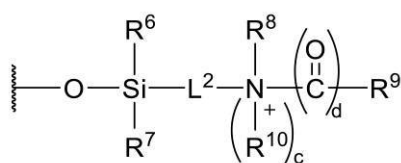
ただし、R⁶ 及び R⁷ が両方ともメチルであり、L² がプロピレンであり、c が 1 であり、d が 0 である場合には、L⁸、L⁹ 及び L¹⁰ は各々、プロピレンではない]

で示される構造を有する、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0116】

別の態様は、水可溶性基を有するアキシアルケイ素含有リガンドが、

【化30】



[R⁶ 及び R⁷ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R⁸、R⁹ 又は R¹⁰ は、置換基 (a) 又は置換基 (b) から選択され、

(a) R⁸ は、水素、-L⁸-H 又は -L⁸-Z であり、

R⁹ は、-L⁹-H、-(NH)_n-L⁹-Z 又は -(O)_n-L⁹-Z であり

R¹⁰ は、-L¹⁰-Z であり、

(b) R⁸ 及び R⁹ は、結合で接続されて、-L⁹-Z で置換されたヘテロシクリルを形成し、R¹⁰ は、-L¹⁰-H 又は -L¹⁰-Z であり、ただし、R⁸、R⁹ 及び R¹⁰ のうち少なくとも 1 つは、Z を含有する基であり、

Z は、水可溶性基であり、

L² は、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレンであり、

L⁸、L⁹ 及び L¹⁰ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクレン、アリーレンアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Z でさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1 つ又は 2 つの L'-Z で任意に置換されていてもよく、

L' は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されてい

てもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクレン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

c は、0 又は 1 であり、

d は、0 又は 1 であり、

n は、0 又は 1 であり、

d が 1 である場合には、c は 0 であり、

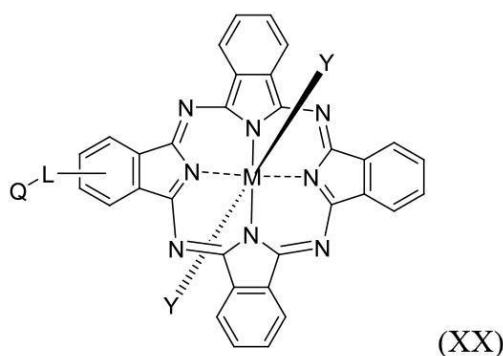
n が 1 である場合には、c は 1 である]

で示される構造を有する、化合物又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

【0117】

別の態様は、式 (XX) :

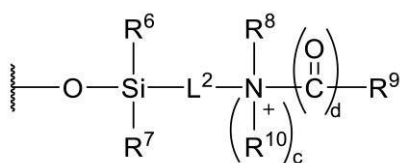
【化31】



[M は、金属又はメタロイドであり、

各 Y は独立して選択され、Y は、

【化32】



であり、

L は、直接結合又は共有結合による連結からなる群から選択されるメンバーであり、前記共有結合による連結は、C、N、P、O 及び S からなる群から選択される 1 ～ 60 個の原子を有する、直鎖又は分岐、環状又は複素環式、飽和又は不飽和であり、L は、原子価を満たすために追加の水素原子を有する場合もあり、前記連結は、エーテル、チオエーテル、アミン、エステル、カルバマート、尿素、チオ尿素、オキシ若しくはアミド結合、又は単一、二重、三重若しくは芳香族炭素-炭素結合、又はリン-酸素、リン-硫黄、窒素-窒素、窒素-酸素若しくは窒素-白金結合、又は芳香族若しくは複素芳香族結合のいずれかの組合せを含有し、

Q は、反応性基又は活性化可能な基であり、

R⁶ 及び R⁷ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリルアルキル、任意に置換されていてもよいアリール、任意に置換されていてもよいアラルキル、任意に置換されていてもよいヘテロアリール又は任意に置換されていてもよいヘテロアラルキルであり、

R⁸、R⁹ 又は R¹⁰ は、置換基 (a) 又は置換基 (b) から選択され、

(a) R⁸ は、水素、-L⁸-H、-L⁸-A 又は -L⁸-Z であり、

R⁹は、 $-L^9-H$ 、 $-L^9-A$ 、 $-(NH)_n-L^9-Z$ 又は $-(O)_n-L^9-Z$ であり、

R¹⁰は、 $-L^{10}-A-L^{10}-Z$ であり、

(b) R⁸及びR⁹は、結合で接続されて、 $-L^9-Z$ で置換されたヘテロシクリルを形成し、R¹⁰は、 $-L^{10}-H$ 又は $-L^{10}-Z$ であり、

ただし、R⁸、R⁹及びR¹⁰のうち少なくとも1つは、Zを含有する基であり、

Zは、A又はL'-Aで任意に置換されていてもよい水溶性基であり、

L⁸、L⁹及びL¹⁰は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリン、アリーレン、アラルキレン、ヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンの炭素原子は、Zでさらに任意に置換されていてもよく、ヘテロアルキレン又はヘテロアルケニレンの各窒素原子は、1つ又は2つのL'-Zで任意に置換されていてもよく、

L'は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、任意に置換されていてもよいアルケニレン、任意に置換されていてもよいヘテロアルケニレン、任意に置換されていてもよいシクロアルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロシクリン、任意に置換されていてもよいアリーレン、任意に置換されていてもよいアラルキレン、任意に置換されていてもよいヘテロアラルキレン又は任意に置換されていてもよいヘテロアリーレンであり、

Aは、第2の部分のチオール、ヒドロキシル、カルボキシル又はアミノ基と共有結合を形成可能である反応性基又はその保護形態又はその反応した形態であり、

cは、0又は1であり、

dは、0又は1であり、

nは、0又は1であり、

ただし、dが1である場合には、cは0であり、nが1である場合には、cは0である]を有するフタロシアニン色素又はその塩、立体異性体若しくは互変異性体を提供する。

[0118]

一部の態様では、Mは、Si又はGeである。

[0119]

一部の態様では、各基Zは、

$-C(O)OH$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_v(CH_2)_qC(O)OH$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pC(O)OH$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vOR^{22}$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pOR^{22}$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vSR^{22}$ 、

$-(CH_2CH_2O)_v(CH_2)_pSR^{22}$ 、

$-O(CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_nCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2)_q(OCH_2CH_2)_vN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_pN[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-NH_2$ 、

$-(CH_2)_qN[(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2OR^{22}]_t$ 、

$-(CH_2)_qNR^b[(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OR^{22}]_u$ 、

- (CH₂)_qN [(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_vOR^{2 2}]_t、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pSO₃H]_t、
- (CH₂)_qNR^b [(CH₂)_pSO₃H]_u、
- (CH₂)_qNR^b (CH₂)_pCH(SO₃H)₂、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pS(O)_uOH]_t、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pOSO₃H]_t、
- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_v(CH₂)_qSO₃H、
- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_v(CH₂)_qS(O)_uOH、
- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_v(CH₂)_qOSO₃H、
- SO₃H、
- CH(SO₃H)₂、
- OSO₃H、
- S(O)_uOH、
- PO₃H、
- CH(PO₃H)₂、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pPO₃]_t、
- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_v(CH₂)_qPO₃H、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pOPO₃H]_t、
- OPO₃H、
- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_v(CH₂)_qP(O)(OH)₂、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pP(O)(OH)₂]_t、
- P(O)(OH)₂、

10

グルタミン酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、1, 3-ベータ-グルカン及び1, 4-ベータ-グルカンから独立して選択され、

各R^{2 2}は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、
各R^bは独立して、水素、-CO₂Hで任意に置換されていてもよいアルキル、-CO₂Hで任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、

各v、w及びpは独立して、1～10の整数であり、

各qは独立して、0～10の整数であり、

tは、2又は3であり、

uは、1又は2である。

20

30

[0120]

一部の態様では、各基Zは独立して、

- (CH₂)_q(OCH₂CH₂)_vOR^{2 2}、
- (CH₂)_qO(CH₂)_vN[(CH₂CH₂O)_wCH₂CH₂OR^{2 2}]_t、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_p(OCH₂CH₂)_vOR^{2 2}]_t、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pSO₃H]_t、
- (CH₂)_qNR^b [(CH₂)_pSO₃H]_u、
- (CH₂)_qNR^b [(CH₂)_pCH(SO₃H)₂]_u、
- SO₃H、
- CH(SO₃H)₂、
- PO₃H、
- (CH₂)_qN [(CH₂)_pPO₃H]_t、
- (CH₂)_qNR^b [(CH₂)_pPO₃H]_u、又は
- (CH₂)_qNR^b (CH₂)_pCH(PO₃H)₂から選択され、

40

各R^{2 2}は独立して、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル又はアリールであり、

各R^bは、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル又はシクロアルキルであり、

各v、w及びpは独立して、1～10の整数であり、

各qは独立して、0～10の整数であり、

50

t は、2 又は 3 であり、

u は、1 又は 2 である。

【0121】

一部の態様では、各基 A は独立して、

—C(O)OR¹¹、

—NR¹²R¹³、

—NHC(O)R¹⁴、

—C(O)R¹⁵、

—OR¹⁶、

—SR¹⁶、

—OS(O)₂R¹⁷、

—OP(OR¹⁸)(NR¹⁹R²⁰)、

—N=C=O；

—N=C=S、

—S—C≡N、

—SO₂—F、

—SO₂—Cl、

—SO₂—Br、

—S—SR²¹、又は

5 員若しくは 6 員のジオキソ置換ヘテロシクリルから選択され、

各 R¹¹ は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、アルケニル、ヘテロシクリル、アリアル又はヘテロアリアルであり、各 R¹¹ は独立して、各々独立してハロ、—SO₃H 及び—SO₂F から選択される 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R¹² は独立して、水素、アルキル又はハロアルキルであり、

各 R¹³ は、アリアル又はヘテロアリアルであり、各 R¹³ は独立して、各々独立してハロ、—SO₃H 及び—SO₂F から選択される 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよく、あるいは任意に、R¹² 及び R¹³ は、結合している窒素と一緒にあって、環状イミドを形成してもよく、

各 R¹⁴ は独立して、任意に置換されていてもよいハロアルキル又は任意に置換されていてもよいアラールであり、

各 R¹⁵ は独立して、各々独立してハロ、ヘテロシクリル、—SO₃H 又は—SO₂F である 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよいアリアルであり、

各 R¹⁶ は独立して、各々独立してハロ又はヘテロシクリルである 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよいアリアルであり、

各 R¹⁷ は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいアルケニル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル、任意に置換されていてもよいヘテロシクリル、任意に置換されていてもよいアリアル又は任意に置換されていてもよいヘテロアリアルであり、ヘテロシクリル、アリアル又はヘテロアリアルは、各々独立してハロ、—SO₃H、—SO₂F 及び—C(O)OR^c から選択される 1 つ～5 つの基で任意に置換されていてもよく、

各 R^c は独立して、任意に置換されていてもよいアルキル、任意に置換されていてもよいハロアルキル、任意に置換されていてもよいシクロアルキル又は任意に置換されていてもよいアリアルであり、

R¹⁸、R¹⁹ 及び R²⁰ は各々独立して、任意に置換されていてもよいアルキル又は任意に置換されていてもよいハロアルキルであり、

R²¹ は、ヘテロアリアルである。

【0122】

一部の態様では、各基 Y は独立して、

10

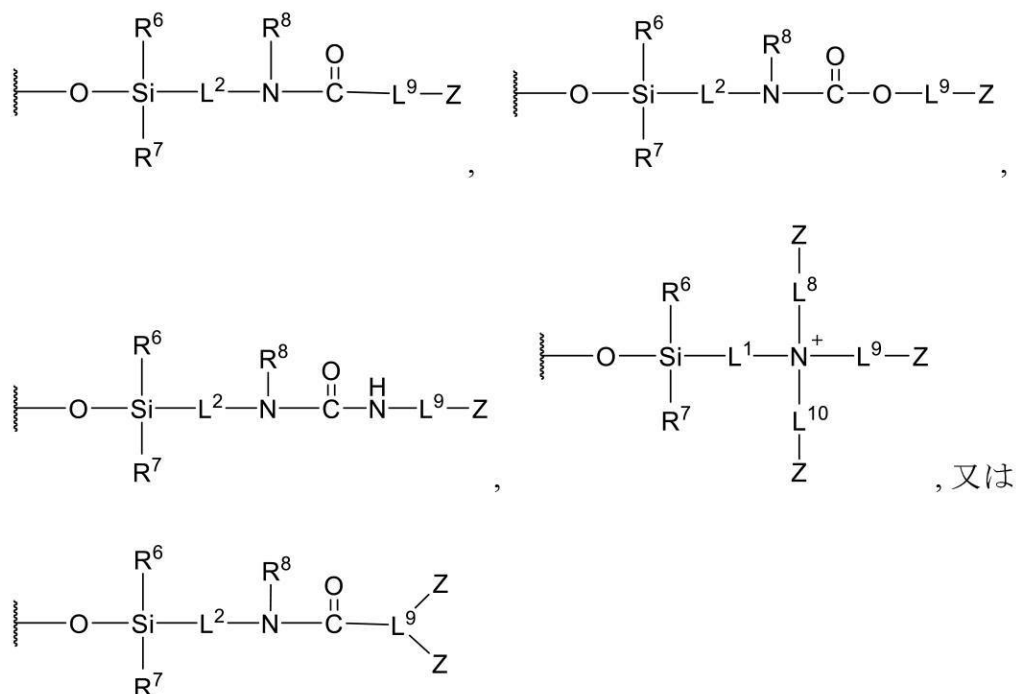
20

30

40

50

【化 3 3】



10

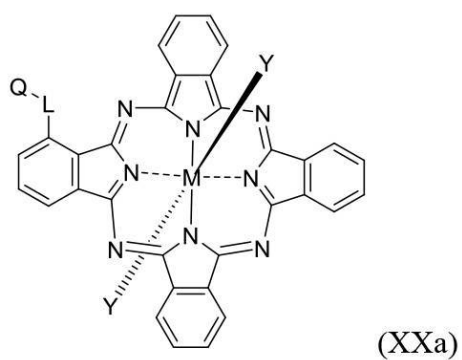
20

から選択される。

【 0 1 2 3】

一態様は、式 (X X a) :

【化 3 4】



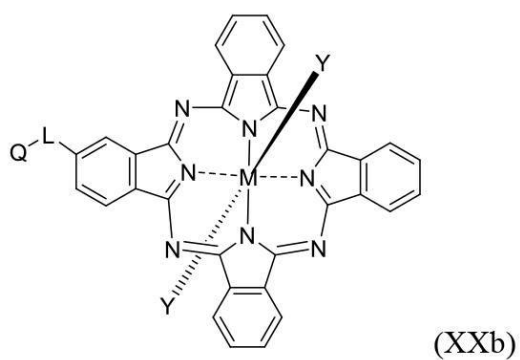
30

で示される位置化学を有するフタロシアニン色素を提供する。

【 0 1 2 4】

一態様は、式 (X X b) :

【化 3 5】

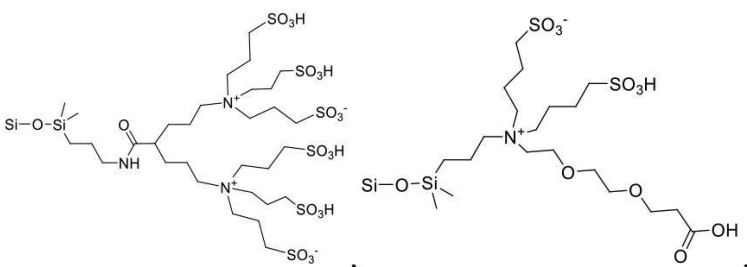
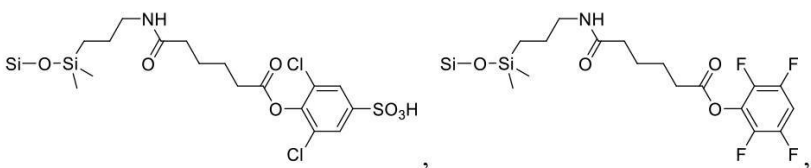
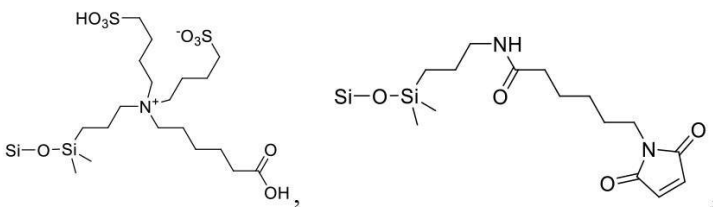


40

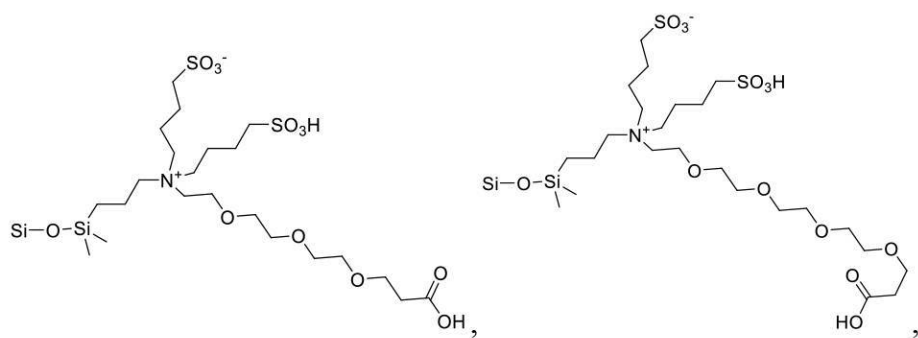
を有するフタロシアニン色素を提供する。

【 0 1 2 5】

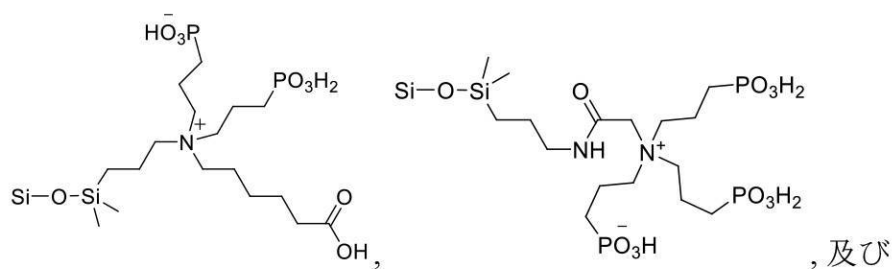
50

[illegible]

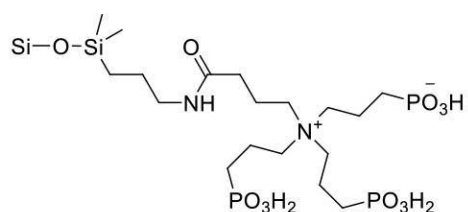
【化 3 6 - 2】



10



, 及び



20

からなる群から選択される、式 (X X) の化合物を提供する。

【 0 1 2 6】

一部の態様では、式 (X X) の化合物は、T a b l e 2 B 中の化合物から選択される。

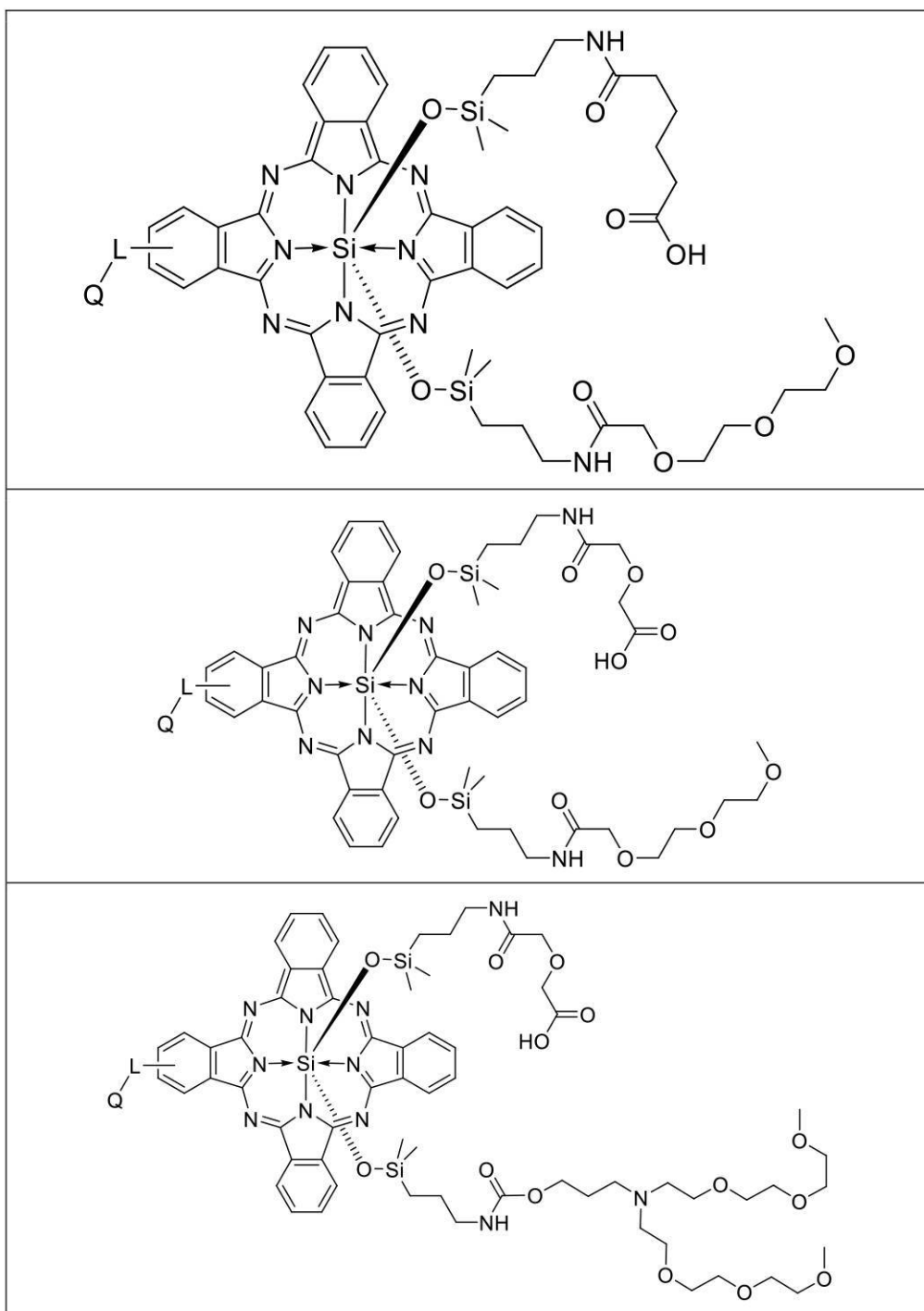
30

40

50

【表 3 - 1】

Table 2B



10

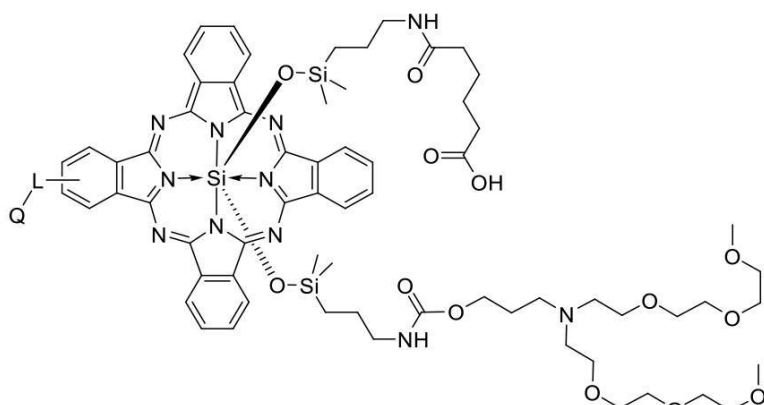
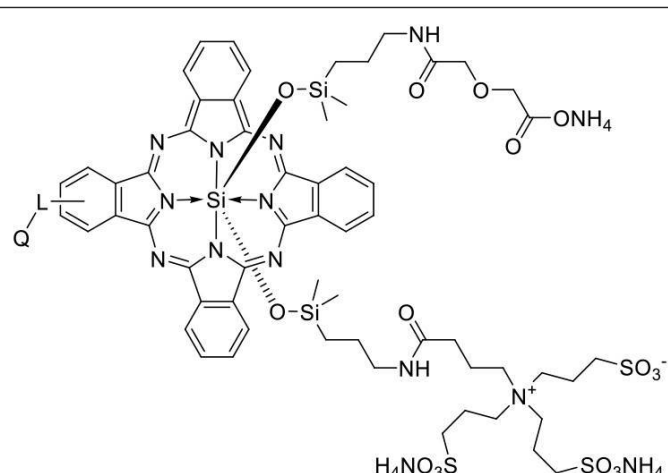
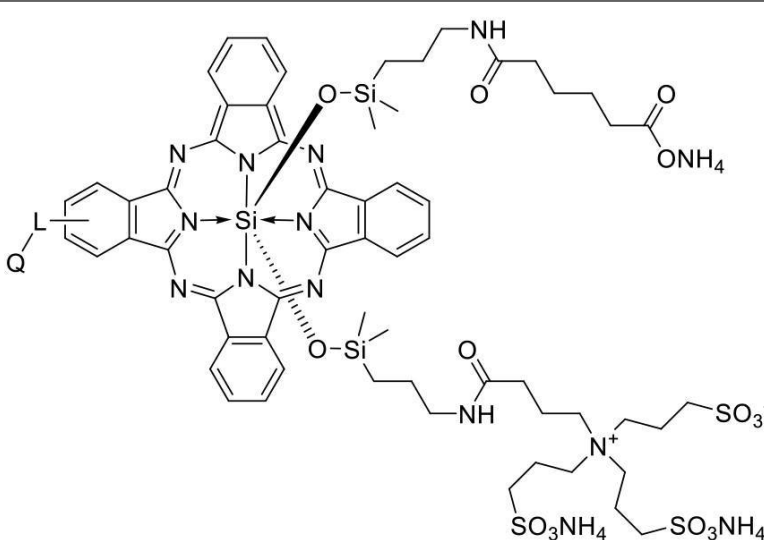
20

30

40

50

【表 3 - 2】

	10
	20
	30
	40

10

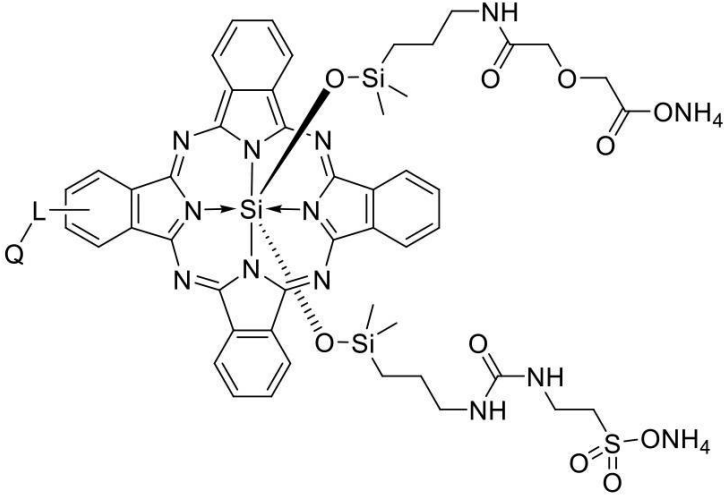
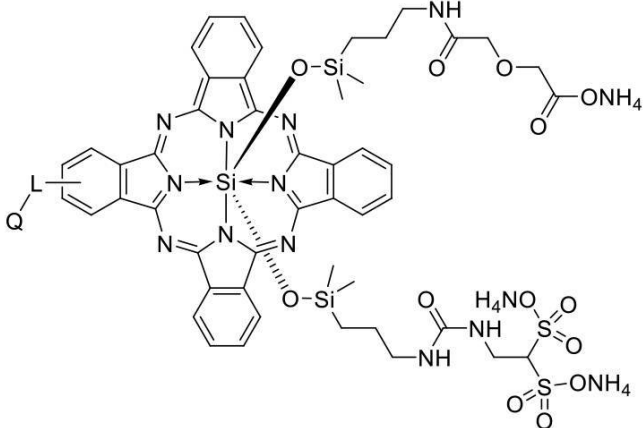
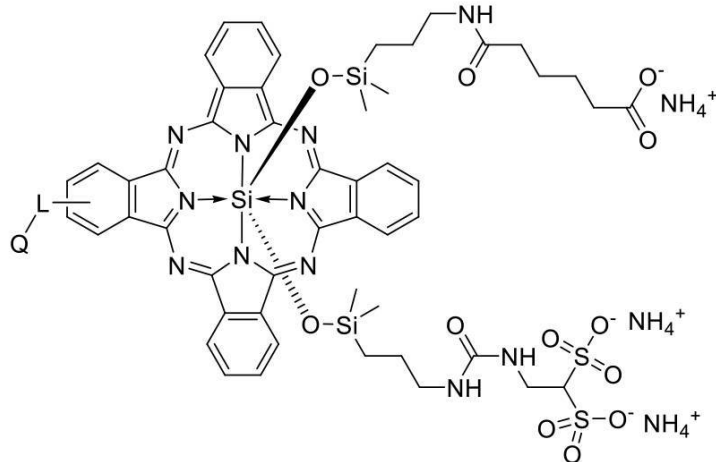
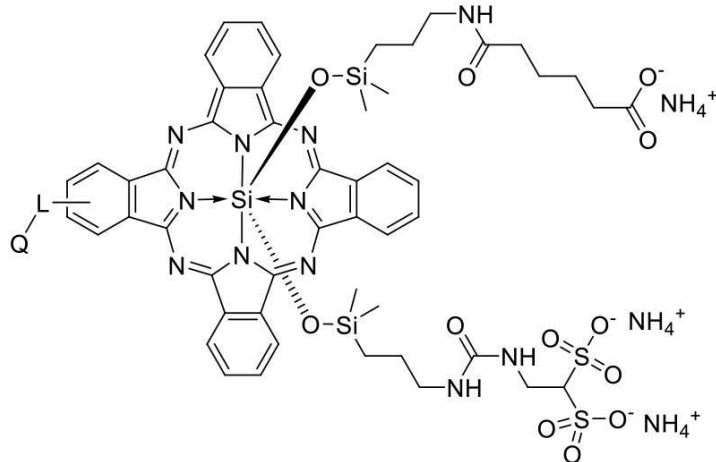
20

30

40

50

【表 3 - 3】

	10
	20
	30
	40

10

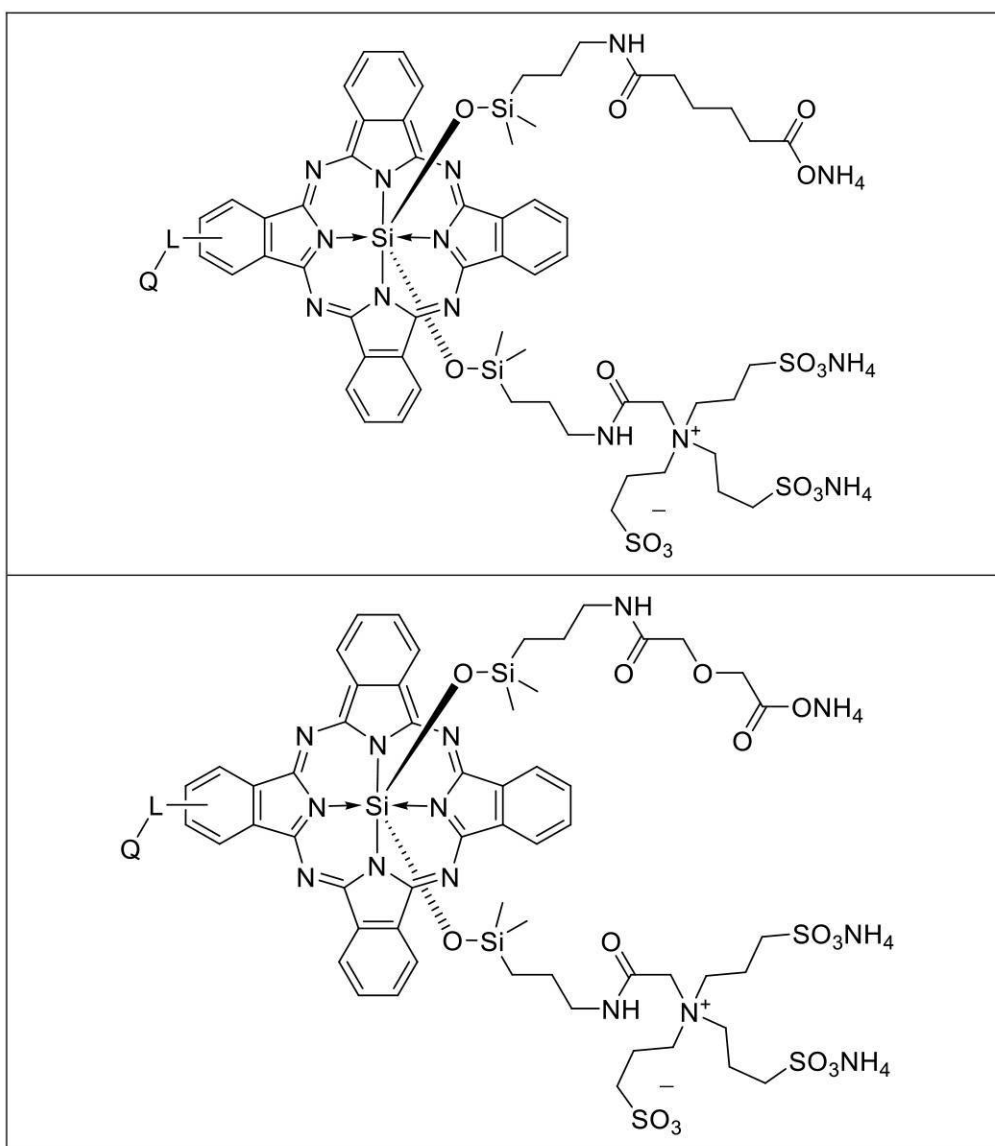
20

30

40

50

【表 3 - 4】



10

20

30

40

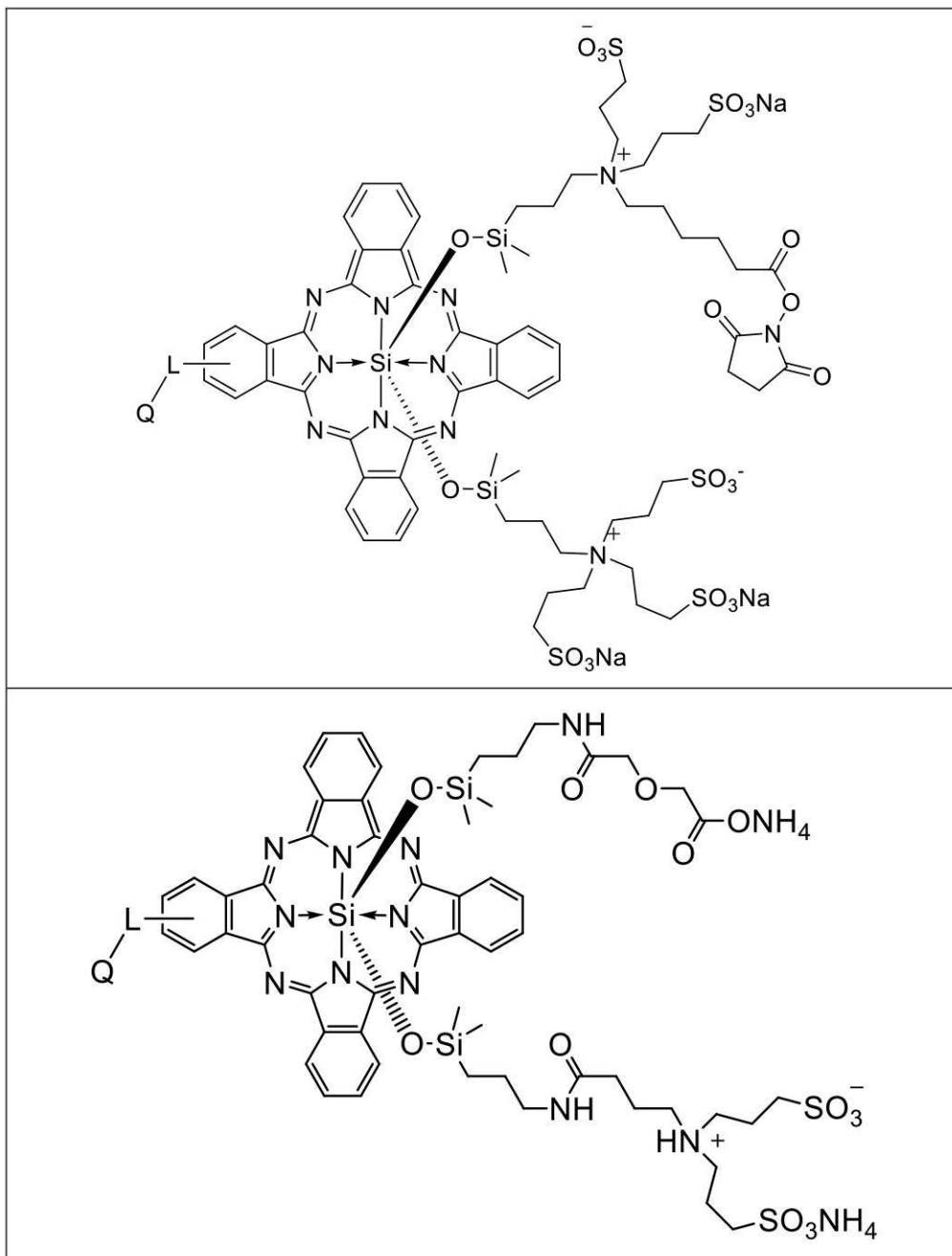
50

The chemical structure shows a central silicon atom coordinated by four nitrogen atoms in a phthalocyanine-like macrocycle. A substituent $Q-L$ is attached to one of the benzene rings of the macrocycle. The silicon atom is also bonded to two side chains, each starting with an $O-Si$ group. The first side chain is a 3-(3-sulfamoylpropyl)propylammonium group, represented as $-N^+(CH_2)_3CH_2CH_2CH_2SO_3NH_4$. The second side chain is a 3-(3-sulfonatepropyl)propylammonium group, represented as $-N^+(CH_2)_3CH_2CH_2CH_2SO_3^-$.

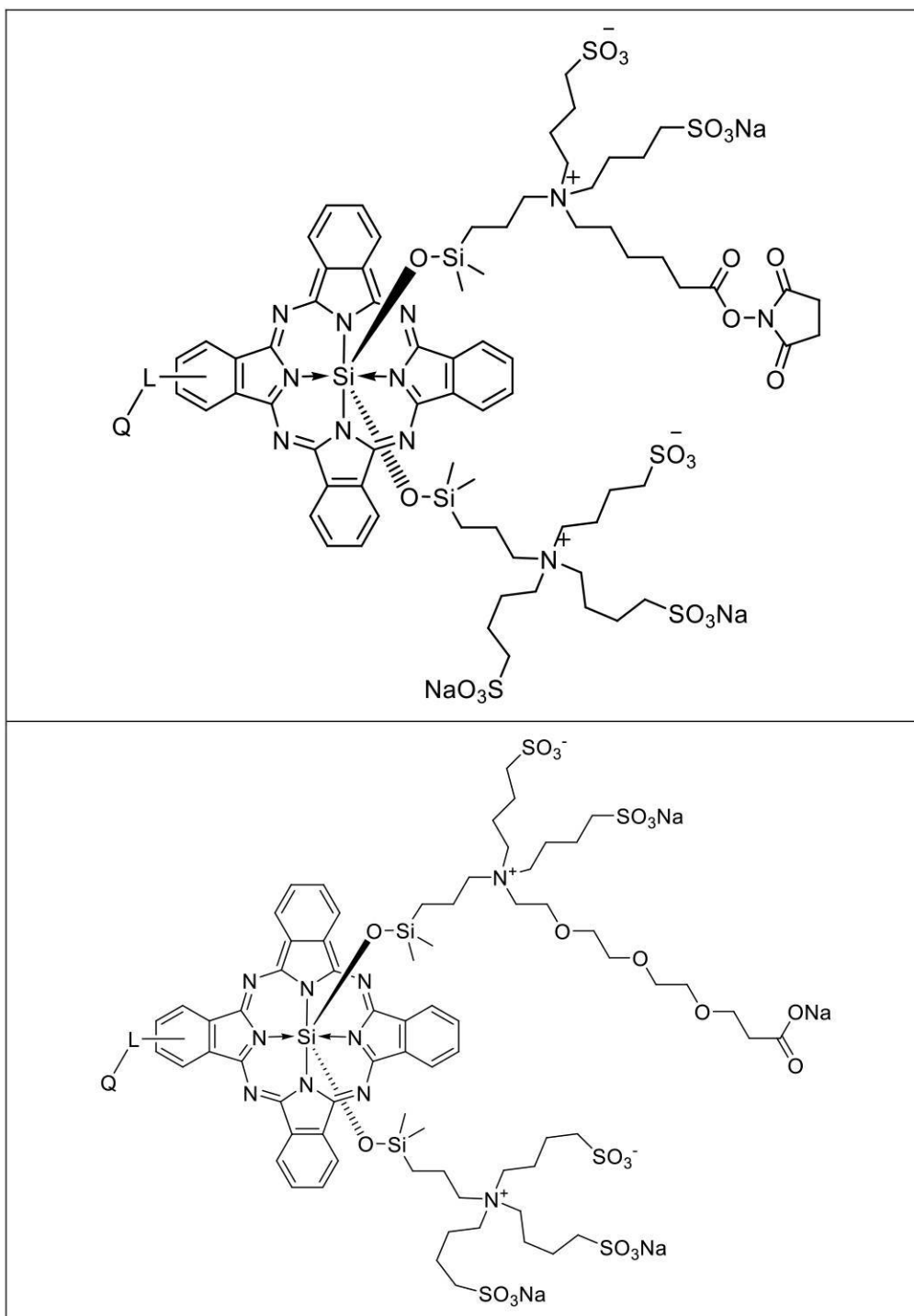
20

40

【表 3 - 6】



【表 3 - 7】



10

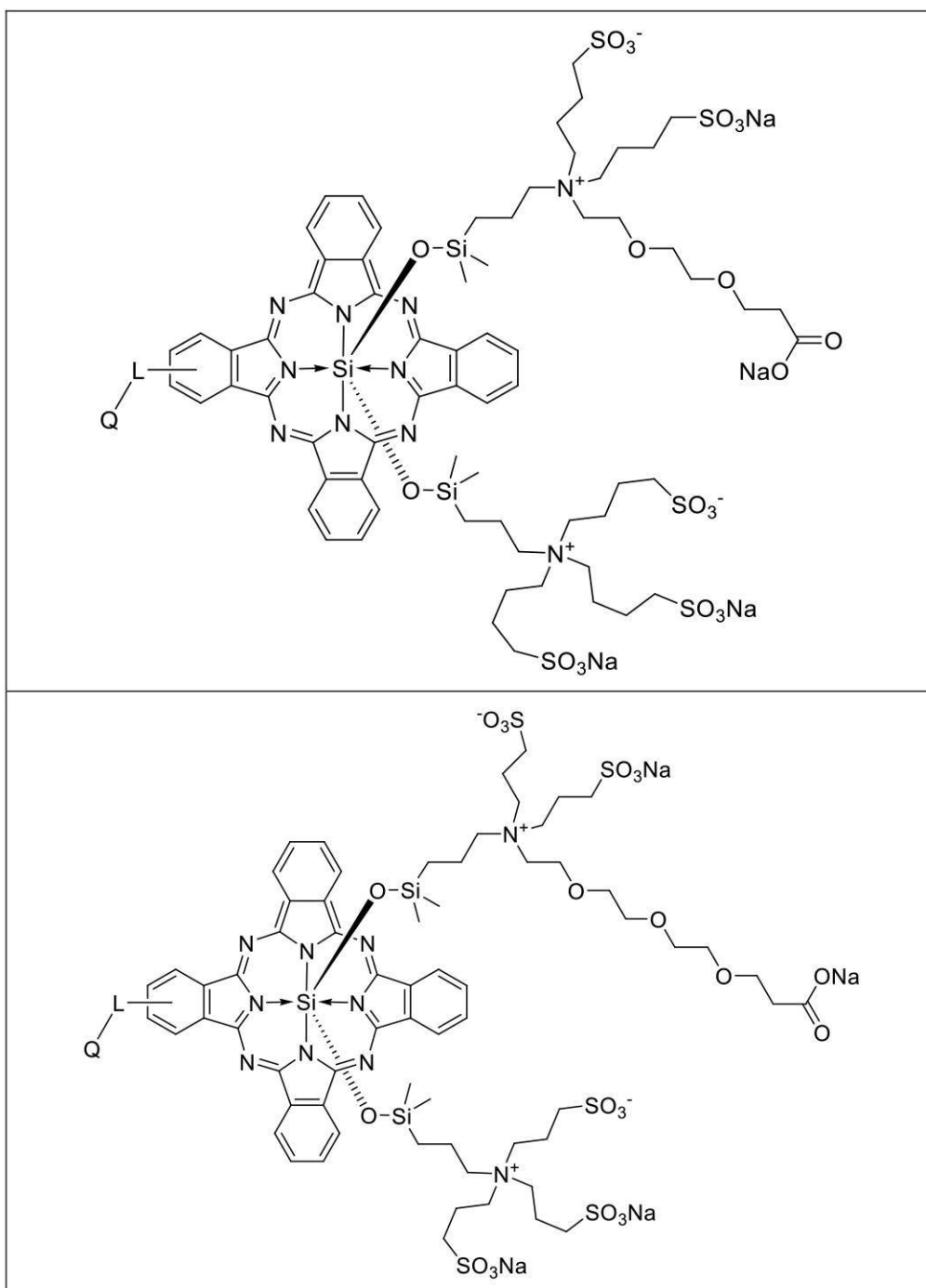
20

30

40

50

【表 3 - 8】



10

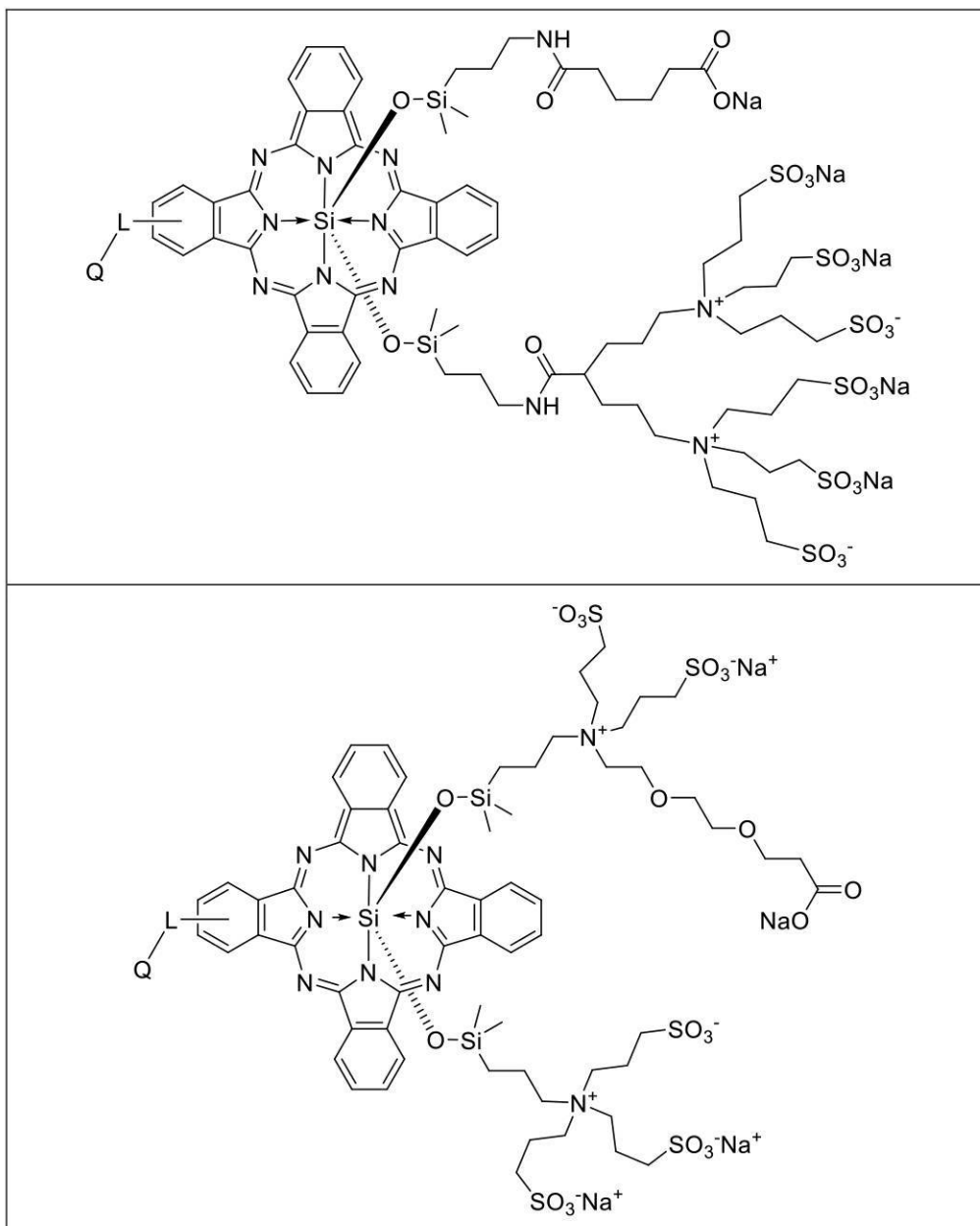
20

30

40

50

【表 3 - 9】



10

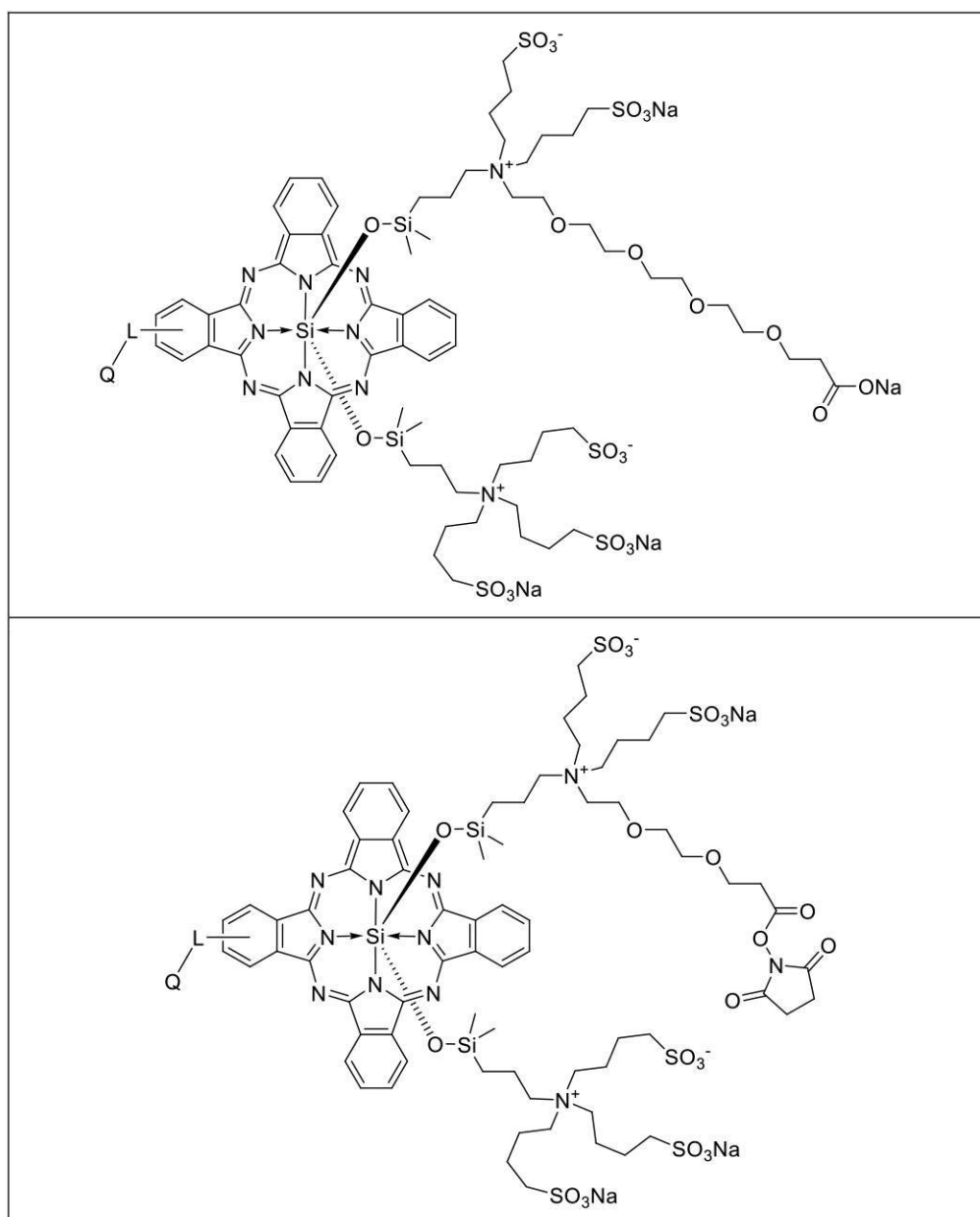
20

30

40

50

【表 3 - 1 0】



10

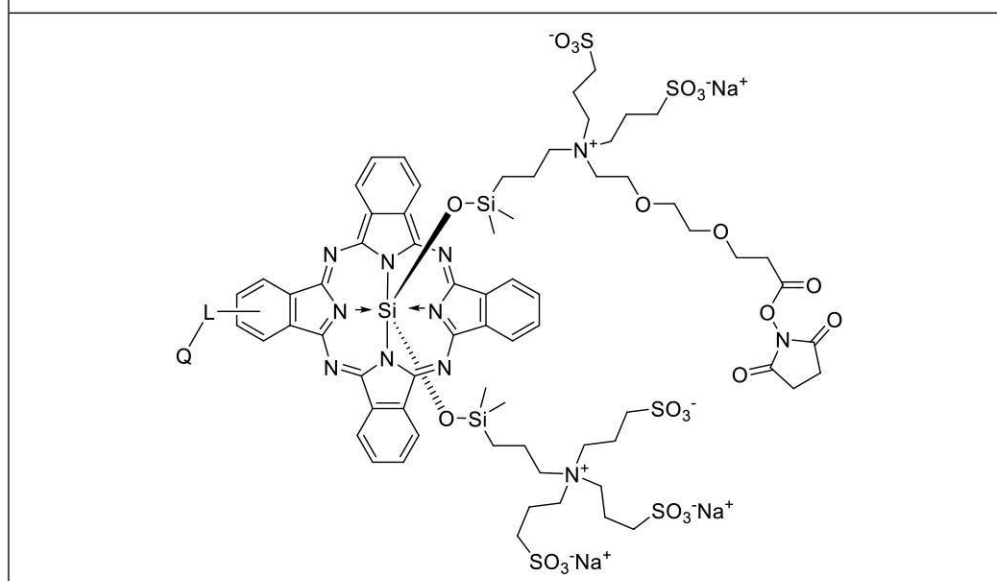
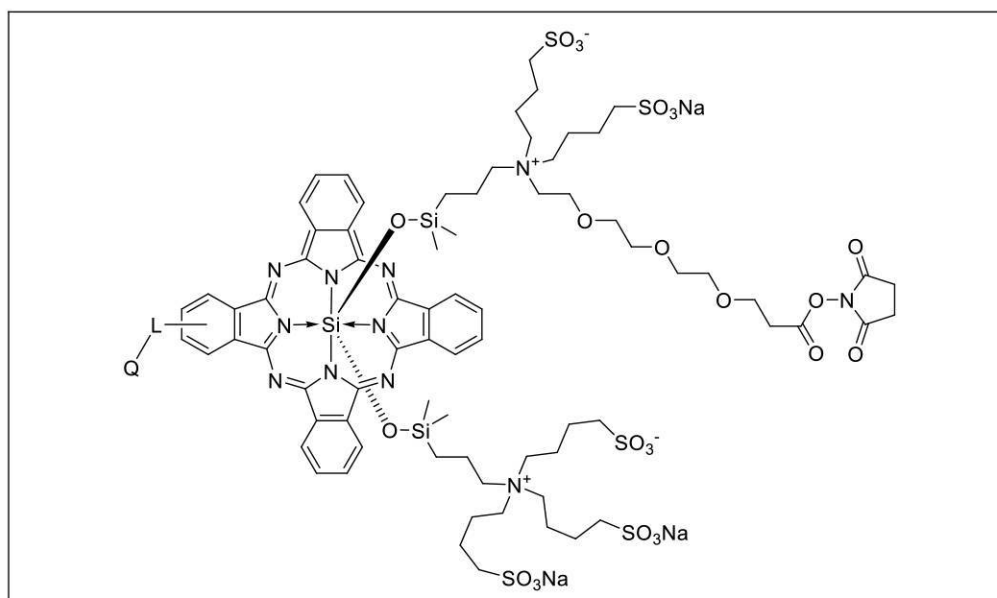
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】



10

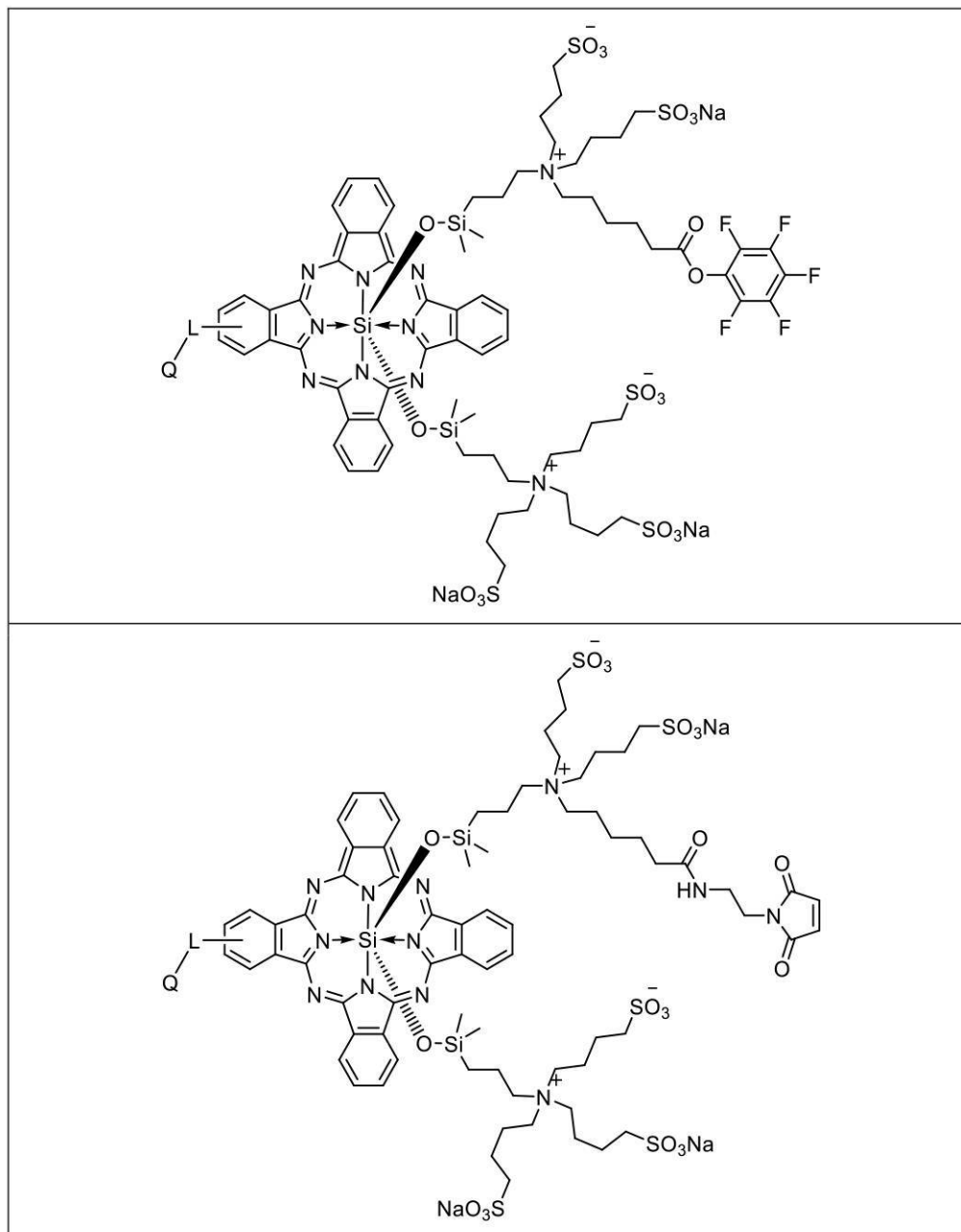
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】



【0127】

本開示の化合物は、1つ又は2つ以上の不斉中心を含有し、したがって、ラセミ化合物及びラセミ混合物、鏡像異性的に濃縮された混合物、単一鏡像異性体、個々のジアステレオマー及びジアステレオマーの混合物として生じる可能性がある。本開示の化合物は、不斉中心の性質によって、又は制限された回転によって、異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー）の形態で存在する可能性がある。

【0128】

本開示の化合物中に2つ又は3つ以上の不斉中心が存在する場合には、例示された構造のいくつかのジアステレオマー及び鏡像異性体があり得ることが多いということは理解されるであろう。純粋な立体異性体、純粋なジアステレオマー、純粋な鏡像異性体及びそれらの混合物が本開示の範囲内にあるということが意図される。化合物が立体化学を含有する場合には、化合物は、立体異性体が分離されていない場合には「（ラセミ）」又は「ラック（rac）」と呼ばれ、立体異性体が分割されている場合には「（R）又は（S）」と呼ばれる。

【0129】

本開示の化合物の、分離されているか、純粋であるか、部分的に純粋であるか、又はラセミ混合物中にあるかに関わらず、すべての異性体は本開示の範囲内に包括される。前記異性体の精製及び前記異性体混合物の分離は、種々の方法によって達成できる。例えば、ジアステレオマーの混合物は、クロマトグラフィープロセス又は結晶化によって個々の異性体に分離でき、ラセミ化合物は、キラル相でのクロマトグラフィープロセスによって、又は分割によってそれぞれの鏡像異性体に分離できる。

【0130】

本開示の化合物は、すべてのシス、トランス、シン (syn)、アンチ (anti)、エントゲーゲン (entgegen) (E) 及びツザメン (zusammen) (Z) 異性体並びにそれらの混合物を包含する。本開示の化合物はまた、複数の互変異性形態で表される場合もあり、このような場合には、本開示は、単一の互変異性形態のみが表され得るとしても、本明細書において記載される化合物のすべての互変異性形態を明確に包含する。さらに、本開示において使用される用語が、互変異性化し得る基を包含する場合は、すべての互変異性形態は、明確にその下に包含される。例えば、ヒドロキシ置換ヘテロアリールは、2-ヒドロキシピリジン並びに2-ピリドン、1-ヒドロキシイソキノリン並びに1-オキソー1, 2-ジヒドロイソキノリンなどを包含する。このような化合物のすべてのこのような異性体形態は、本開示に明確に包含される。

【0131】

本開示の化合物は、化合物自体並びに適用可能である場合には、その塩、溶媒和物、塩の溶媒和物及びそのプロドラッグを包含する。本開示の目的のための塩は、好ましくは、本開示に従う化合物の薬学的に許容される塩である。それ自体は医薬使用に適していないが、例えば、本開示に従う化合物の単離又は精製のために使用できる塩も包含される。塩は、例えば、アニオンと、本明細書において記載される化合物上の正電荷を有する置換基（例えば、アミノ）の間で形成され得る。適したアニオンには、塩化物、臭化物、ヨウ化物、スルファート、ニトラート、ホスファート、シトラート、メタンサルホナート、トリフルオロアセタート及びアセテートが包含される。同様に、塩はまた、カチオンと、本明細書において記載される化合物上の負電荷を有する置換基（例えば、カルボキシラート）の間で形成され得る。適したカチオンには、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン及びアンモニウムカチオン、例えば、テトラメチルアンモニウムが包含される。

【0132】

本開示はまた、放射活性であろうと、なかろうと、本開示に従う化合物の適した同位体的バリエーションを包含する。本開示に従う化合物の同位体的バリエーションとは、本開示に従う化合物内の少なくとも1個の原子が、同一原子番号であるが、天然に普通に又は主に生じる原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子と交換されている化合物を意味すると理解される。本開示に従う化合物中に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素のもの、例えば、 ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、 ^{129}I 及び ^{131}I がある。本開示に従う化合物の特定の同位体的バリエーション、特に、1つ又は2つ以上の放射活性同位体が組み込まれているものは、例えば、作用機序の、又は身体における活性化化合物分布の検討のために有益であり得る。 ^3H 、 ^{14}C 及び/又は ^{18}F 同位体を用いて標識された化合物は、この目的に適している。さらに、同位体の、例えば、重水素の組み込みは、化合物のより大きな代謝安定性、例えば、身体における半減期の延長又は必要な活性線量の低減の結果として特定の治療利益につながり得る。一部の態様では、本明細書において記載される化合物の水素原子を、重水素原子と置き換えることができる。ある特定の態様では、化学基に適用されるような「重水素化された」とは、特に断りのない限り、その天然存在量よりも実質的に多い量の重水素で同位体的に濃縮されている化学基を指す。本開示に従う化合物の同位体的バリエーションは、例えば、以下に及び実施例において記載される方法を含む種々のものによっ

10

20

30

40

50

て、それにおいて特定の試薬及び／又は出発化合物の対応する同位体的改変を使用することによって調製できる。

【0133】

ある特定の態様では、式（I）のフタロシアニン色素化合物は、コンジュゲートされていないか、又はそれだけには限らないが、磁気共鳴イメージング（MRI）、蛍光イメージング、陽電子放射型断層撮影（PET）及び光音響イメージングを含む生物医学的イメージングのための遊離色素として使用される。ある特定の態様では、式（I）のフタロシアニン色素化合物及びその使用のための使用説明書を含むキットが、本明細書において提供される。ある特定の態様では、式（I）のフタロシアニン色素化合物及び追加の試薬、例えば、追加の検出試薬、参照又は標準、発光標準、酵素、抗体、酵素阻害剤又は溶媒を含むキットが、本明細書において提供される。

10

【0134】

本明細書において提供されるフタロシアニン色素化合物は、一般に600 nmから810 nmの間の波長で吸収する光活性化可能色素である。一部の態様では、フタロシアニン色素化合物が吸収し、励起される波長は、約600 nmから810 nmの間、約640 nmから750 nmの間又は約660 nmから710 nmの間である。一部の態様では、フタロシアニン色素化合物が吸収し、励起される波長は、約650 nm、660 nm、670 nm、680 nm、690 nm又は700 nmである。一部の態様では、吸収のための最大波長は、約690 nm、約680 nm、約675 nm又は約670 nm以下である。

【0135】

20

B. フタロシアニン色素化合物のコンジュゲート

標的分子、例えば、細胞又は病原体の表面上の標的分子に結合するターゲッティング分子にコンジュゲートされた、本明細書において記載されるフタロシアニン色素化合物を含有する組成物及び組合せが提供される。一部の態様では、コンジュゲートは、生体分子、例えば、抗体、抗体断片、抗体様分子、DNAプローブ、アビジン、ストレプトアビジン、脂質、生化学的類似体、ポリマー、ペプチド又は薬物にコンジュゲートされた、本明細書において記載されるフタロシアニン色素化合物を含有する。一部の態様では、提供されるコンジュゲート及び組合せは、本明細書において記載される方法及び使用において使用されるべきである。

【0136】

30

一部の態様では、本明細書において記載されるフタロシアニン色素化合物のコンジュゲート、例えば、ターゲッティング分子にコンジュゲートされた式（X）、式（O）、式（I）又は式（II）の化合物は、例えば、細胞、例えば、がん腫瘍細胞の成長を阻害する、及び／又は殺滅するための処置の方法において使用される。一部の態様では、本明細書において記載されるフタロシアニン色素化合物のコンジュゲート、例えば、ターゲッティング分子にコンジュゲートされた式（X）、式（O）、式（I）又は式（II）の化合物は、イメージングの方法において使用される。それによって、コンジュゲートは、ターゲッティング分子の結果として、細胞（例えば、特定の種類の腫瘍細胞）上又は病原体上などの標的に結合し、コンジュゲートの式（X）、式（O）、式（I）又は式（II）の化合物は、適当な波長の光に曝露されると、ターゲッティングされた細胞種のイメージングを可能にする。このようなイメージングは、コンジュゲートを用いる処置とともに、又は別個に使用できる。

40

【0137】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、細胞又は病原体、例えば、増殖中の細胞、がん細胞、過形成にある細胞、腫瘍細胞、腫瘍微小環境（TME）中の細胞、免疫系の細胞、ニューロン又は病原体の表面に発現された標的分子に結合する。一部の態様では、細胞は、幹細胞、増殖中の細胞、過形成にある細胞又は病原体に感染した細胞である。一部の態様では、病原体は、ウイルス、細菌、真菌、バイオフィルム及び他の原核細胞系の中から選択される。一部の例では、提供された組成物中のターゲッティング分子は、ある特定のがん又は腫瘍細胞又はTME中の細胞の表面上の標的分子に結合す

50

る。一部の態様では、免疫系の細胞は、白血球、例えば、好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球又は単球である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、1つ又は2つ以上の免疫細胞、例えば、リンパ球（T細胞、B細胞及びNK細胞）、好中球及び／又は単球又はマクロファージの表面に発現された標的分子に結合する。一部の例では、提供された組成物中のターゲッティング分子は、免疫抑制細胞、例えば、TAM、tDC、MDSC、TAN、CAF及び／又は制御性T細胞（Treg）の表面に発現された標的分子に結合する。提供された組成物の一部では、ターゲッティング分子は、免疫抑制細胞の表面上の免疫チェックポイント阻害剤に結合する。一部の態様では、ターゲッティング分子は、ニューロン、例えば、末梢神経系ニューロン又は中枢神経系ニューロンの表面上の標的分子に結合する。一部の態様では、ニューロンは、侵害受容器、例えば、熱的侵害受容器、機械的侵害受容器、化学的侵害受容器又は多様式侵害受容器である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、病原体、例えば、ウイルス、細菌、真菌、バイオフィーム又は他の原核細胞系に結合する。一部の態様では、病原体は、グラム陰性又はグラム陽性細菌である。

10

【0138】

一部の態様では、安定なコンジュゲートのターゲッティング分子が結合する標的分子は、抗原、ポリペプチド、ペプチド、脂質又は炭水化物又はそれらの組合せを包含する。一部の態様では、標的分子は、細胞表面分子である。

【0139】

一部の態様では、1つ又は2つ以上の標的分子は、細胞膜リン脂質、原核生物のペプチドグリカン、細菌細胞エンベロープタンパク質、ウイルスカプシドタンパク質、1-40-β-アミロイド、LAR、2AR、4-1BB（CD137）、5AC、5'-ヌクレオチダーゼ、5T4、ACTHR、活性化第IX因子、アクチビン受容体様キナーゼ1、ACVR2B、膵がん抗原、ALK、アルファ-4-インテグリン、アルファ-5-ベータ-3インテグリン、アルファ-5-ベータ-5インテグリン、アルファ-フェトプロテイン（AFP）、アミノペプチダーゼN、アミロイド、Ang-2、アンジオポエチン2、アンジオポエチン3、ANPA、ANPB、炭疽菌防御抗原、炭疽菌毒素、抗アルファ1フェトプロテイン、AOC3、AOC3（VAP-1）、APA、APN、APP、AT1、AXL、B1、B2、B7-DC、B7-H3、炭疽菌（*Bacillus anthrax*）炭疽菌、細菌細胞エンベロープタンパク質、BAFF、BAFF-R、BAGE1、BAGE2、B細胞受容体BB1、BB2、BB4、BCMA、BCR複合体、Bcr-Ab1、ベータアミロイド、B1、Bリンパ腫細胞、ボンベシン受容体、BRAF、BRAF（V600E）、BRCA、BTK、C1s、C242抗原、C5、CAIX、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）、カルシトニン遺伝子関連ペプチドアルファ、カルシトニン受容体、がん抗原125（CA125）、イヌ（*Canis lupus familiaris*）IL31、カプリン-1、炭酸脱水酵素9（CA-IX）、心筋ミオシン、CCK1、CCK2、CCL11（エオタキシン-1）、CCR2、CCR4、CCR5、CD2、CD3、CD3イプシロン、CD3T細胞共受容体、CD4、CD5、CD6、CD7、CD10、CD11、CD11a、CD13、CD14、CD15、CD18、CD19、CD20、CD22、CD23（IgE受容体）、CD25、CD27、CD28、CD30（TNFRSF8）、CD33、CD34、CD37、CD38、CD40、CD41（インテグリンアルファ-IIb）、CD44、CD44v6、CD45、CD47、CD51、CD52、CD68、CD70、CD74、CD79B、CD80、CD90、CD97B、CD123、CD125、CD133、CD134/OX40/TNFRSF4、CD147（ベシジン）、CD154（CD40L）、CD200、CD206、CD271、CD276、CD276/B7-H3、CD278（別名ICOS）、CD319、CDK4/6、CDS、CEA（がん胎児性抗原）、CEACAM1、CEACAM3、CEACAM5、CEACAM6、CEA関連抗原、細胞膜リン脂質、細胞表面プレクチン-1、細胞表面アネキシン-1、CFD、ケモカイン受容体、c-KIT、クローディン18アイソフォーム2、CLDN18。

20

30

40

50

2、クロストリジウム・ディフィシル (*Clostridium difficile*)、凝集因子A、c-Met、血液凝固因子IIII、補体C5a、Cripto-1、CRLR、CSF1、CSF1R、CSF2、CTGF、CTLA-4、CXCR2、CXCR4 (CD184)、CXCR4アンタゴニスト、サイトメガロウイルス、サイトメガロウイルス糖タンパク質B、ダビガトラン、DCC、樹状細胞関連レクチン2、DLL3、DLL4、DPP4、DR5、大腸菌 (*E. coli*) 志賀毒素1型、大腸菌 (*E. coli*) 志賀毒素2型、E2糖タンパク質、エボラウイルス糖タンパク質、EGFL7、EGFR/ERBB1/HER1、EGFR細胞外ドメインIII、EGFRvIII、EML4-ALK、EMR1、エンドグリン、エンドシアリン、内皮細胞Anxa-1、エンドトキシン、EP2、EP4、EpCAM、EphA2、エフリンリガンド、エフリン受容体、エフリン受容体A3、大腸菌、ET受容体、呼吸器合胞体ウイルスのFタンパク質、第X因子、FAP、FAS-リガンド、FCGRT、FGF23、FGFR、FGFR2、フィブリンII、ベータ鎖、フィブロネクチン、フィブロネクチンED-B、フィブロネクチンエクストラドメイン-B、葉酸ヒドラーゼ、葉酸受容体1、葉酸受容体アルファ、葉酸結合性タンパク質、フリズルド受容体、ファミリーBのGタンパク質共役受容体 (セクレチン受容体様) 様、GAGE1、GAGE2、GAGE3、GAGE4、GAGE6、ガングリオシド (GD2、GD3、GM1及びGM2など)、GARP/不活性TGF- β 複合体、GCGR、GD2ガングリオシド、GD3ガングリオシド、GDF-8、ゼラチナーゼB、GITR (グルココルチコイド誘導性腫瘍壊死因子受容体)、GLP-1受容体、グリピカン-3、GMCSF受容体 α 鎖、GP120、gp72、gpA33、GP100、GPNMB、ファミリーAのGタンパク質共役受容体 (ロドプシン様)、ファミリーCのGタンパク質共役受容体 (代謝型グルタミン酸受容体様)、成長分化因子8、GUCY2C、血球凝集素 (HA)、ヘパリンスルファート、B型肝炎表面抗原、B型肝炎ウイルス、HER1/EGFR、HER2/ERBB2/neu、HER2/neu、HER3/ERBB3、HER4、HGF受容体、ヒストン複合体、HIV-1、HLA-DR10 β 、HLA-DR抗原、HMFG、HNGF、HPV16/18及びE6/E7抗原、Hsp90、hTERT、ヒト散乱係数受容体キナーゼ、ヒトTNF、ヒトベータ-アミロイド、ICAM-1、ICAM-1 (CD54)、ICOSL、IgE、IgE Fc領域、IGF-1受容体 (CD221)、IGHF、ILGF2、ILLT3、インフルエンザAウイルス血球凝集素、インテグリン α 4 β 7、インテグリン α 5 β 1、インテグリン α V β 3、インテグリン α 4、インテグリン α 4 β 7、インテグリン α 5 β 1、インテグリン α IIb β 3、インテグリン α v β 3、インテグリン β 7、インターフェロン受容体、インターフェロン α / β 受容体、インターフェロンガンマ誘導性タンパク質、インターロイキン-1 (IL-1)、インターロイキン-1アルファ、インターロイキン-1 β 、インターロイキン-2 (IL-2)、インターロイキン-3 (IL-3)、インターロイキン-4 (IL-4)、インターロイキン-5 (IL-5)、インターロイキン-6 (IL-6)、インターロイキン-7 (IL-7)、インターロイキン-8 (IL-8)、インターロイキン-9 (IL-9)、インターロイキン-10 (IL-10)、インターロイキン-11 (IL-11)、インターロイキン-12 (IL-12)、インターロイキン-13 (IL-13)、インターロイキン-15 (IL-15)、インターロイキン-17 (IL-17)、インターロイキン-17A (IL-17A)、インターロイキン-17F (IL-17F)、インターロイキン-19 (IL-19)、インターロイキン-20、インターロイキン-22、インターロイキン-23、インターロイキン-23 (IL-23)、インターロイキン-23A、インターロイキン受容体 (例えば、IL-2R、IL-3R、IL-4R α 、IL-6R、IL-11R、IL-13R、IIL-31RA)、ITGA2 (CD49b)、ITGAM、ITGB2 (CD18)、JAK1、JAK2、カリクレイン (Kalikrien)-9、カリクレイン、KIR、KIR2D、KIT、LAG-3、ルイス-Y抗原、LFA-1 (CD11a)、LH受容体 (LHR)、黄体化放出ホルモン受容体、LINGO-1、リポテイコ酸、LIV-1、LOXL2、LPA1、LRRC15、L-セレクチン (CD62L)

10

20

30

40

50

、LTA、LYPD3、MAC-1、MAGE1、MAGE2、MAGE3、MAGE4、MART1、MASP-2、MCAM、MC1R、MCP-1、MCSF、MEK1、MEK2、メンバー1 (SLITRK1)、メンバー2 (SLITRK2)、メンバー3 (SLITRK3)、メンバー4 (SLITRK4)、メンバー5 (SLITRK5)、メンバー6 (SLITRK6)、メソテリン、MET、メタロプロテイナーゼ、MIF、MS4A1、MSLN、MST1R (別名RON)、mTOR、MUC1 (エプシアリン (episialin))、MUC16、ムチンCanAg、ムチン、粘膜アドレシン細胞接着分子1 (MAdCAM-1)、突然変異体p53、突然変異体Ras、ミエリン関連糖タンパク質、ミオスタチン、NACP、NCA-90 (顆粒細胞抗原)、ネクチン-4、ネプリライシン、Neu (細胞表面ヌクレオリン)、神経アポトーシス調節性プロテイナーゼ1、ニューロピリン-1 (NRP1)、ニューロピリン-2、NG2、NGNA、ガングリオシド、NK1、NK2、NK3、NKG2A、NMB-R、NOGO-A、Notch受容体、Notch-1、NRP1、NTR2、NTR3、nuc242、NY-ESO-1、OT-R、OX40、oxLDL、緑膿菌 (*P. aeruginosa*) III型分泌系、p32 (p32/gC1qR/HABP1)、p75、p97 黒色腫抗原、PAC1、PAR1、Patched (PTCH)、PCDC1、PCSK9、PD-1、PDGF受容体、PDGF受容体、PDGF-R α 、PD-L1、PDT、PEM抗原、ホスファートナトリウム共輸送体、ホスファチジルセリン、血小板由来増殖因子受容体ベータ、プレキシン、PMSA、プロヒビチン、原核生物のペプチドグリカン、前立腺癌腫細胞、プロテアーゼ切断されたコラーゲンIV、タンパク質チロシンキナーゼ7、プロテイナーゼ3、PSA、緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*)、PSMA、PTK7、プリンP2Xファミリー (例えば、P2X₁₋₅)、狂犬病ウイルスG糖タンパク質、狂犬病ウイルス糖タンパク質、RAMP1、RAMP2、RAMP3 patched、RANKL、RBB3、呼吸器合胞体ウイルス、RET、RET受容体、RGMA、RHD、アカゲザル因子、蓋板 (root plate) 特異的スポンジン3、ROR1、ROS、ROS1、RSVFR、RTN4、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) アルファトキシン、黄色ブドウ球菌 (*S. aureus*) 二成分ロイコシジン、スクレロスチン、SDC1、セレクチンP、血清アミロイドAタンパク質、血清アミロイドP成分、SK1抗原、SLAMF7、SMO、スムーズンド、SOST、スフィンゴシン-1-ホスファート、SRC、sst1、sst2A、sst2B、sst3、sst4、sst5、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*)、黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) アルファトキシン、STEAP1、タグ-72、タウタンパク質、T細胞受容体 (TCR)、TEM1、TEM、テネイシンC、テネイシン糖タンパク質、TFPI、TGFB β 2、TGFB β 1、TGFB β 、Tie-1、Tie-2、TIGIT、TIM-3、TNF、TNFRスーパーファミリーメンバー4、TNF- α 、TR1、TRAIL-R1、TRAIL-R2、TRAP、Trk-A、Trk-B、Trk-C、TROP-2、TRPA、TRPC、TRPM、TRPML、TRPP (例えば、TRPV1-6、TRPA1、TRPC1-7、TRPM1-8、TRPP1-5、TRPML1-3)、TRPV、TSC1、TSC2、TSH受容体、TSLP、腫瘍抗原CTAA16.88、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α)、MUC1の腫瘍特異的グリコシル化、腫瘍関連糖タンパク質72 (TAG72)、TWEAK受容体、TYRP1 (糖タンパク質75)、VEGF受容体 (VEGFR1又はFLT-1、VEGFR2又はFLK-1/KDR及びVEGF-3又はFLT-4)、VEGFA、ビメンチン、ウィルスカプシドタンパク質、電位依存性イオンチャンネル、VPAC1、VPAC2、VSIIR、VWF、ウィルムス腫瘍1、Y1受容体、Y2受容体、Y4受容体、Y5受容体及びザイルエボラウイルス糖タンパク質の中から選択される。

【0140】

一部の態様では、1つ又は2つ以上の標的分子、例えば、細胞表面標的分子は、HER1/EGFR、HER2/ERBB2、CD20、CD25 (IL-2Ra受容体)、C

10

20

30

40

50

D33、CD52、CD133、CD206、CEA、CEACAM1、CEACAM3、CEACAM5、CEACAM6、がん抗原125 (CA125)、アルファフエト
 プロテイン (AFP)、ルイスY、TAG72、カプリン-1、メソテリン、PDGF受
 容体、PD-1、PD-L1、CTLA-4、IL-2受容体、血管内皮増殖因子 (VE
 GF)、CD30、EpCAM、EphA2、グリピカン-3、gpA33、ムチン、C
 AIX、PSMA、葉酸結合性タンパク質、ガングリオシド (GD2、GD3、GM1及
 びGM2など)、VEGF受容体 (VEGFR)、VEGFR2、VEGF-A、インテ
 グリン α V β 3、インテグリン α 5 β 1、ERBB3、MET、IGF1R、EPHA3
 、TRAILR1、TRAILR2、RANKL、FAP、テネイシン、AFP、BCR
 複合体、CD3、CD18、CD44、CTLA-4、gp72、HLA-DR 10 β
 、HLA-DR抗原、IgE、MUC-1、nuC242、PEM抗原、メタロプロテ
 イナーゼ、エフリン受容体、エフリンリガンド、HGF受容体、CXCR4、CXCR4、
 ボンベシン受容体、SK1抗原、Bcr-Abl、RET、MET、TRKB、TIE2
 、ALK、ROS、EML4-ALK、ROS1、BRA FV600E、SRC、c-K
 IT、PDGFR、mTOR、TSC1、TSC2、BTK、KIT、BRCA、CDK
 4/6、JAK1、JAK2、BRAF、FLT-3、MEK1、MEK2及びSMOの
 中から選択される。一部の態様では、1つ又は2つ以上の細胞表面標的分子は、HER1
 /EGFR、HER2、PD-L1、CD25、EpCAM、EphA2、FAP、CD
 206、CD20、CD44、CD133、メソテリン、MUC1、PSMA、グリピカ
 ン-3及びがん胎児性抗原 (CEA) である。一部の態様では、細胞表面標的分子は、C
 D25、CEA、FAP、HER1/EGFR、HER2、MUC1、PD-L1又はP
 SMAのうち1つ又は2つ以上である。

10

20

【0141】

「色素含有コンジュゲート」又は「コンジュゲート」とは、本明細書で使用される場合
 、本明細書において提供されるフタロシアニン色素化合物、例えば、式 (X)、式 (O)
 、式 (I) 又は式 (II) のフタロシアニン色素化合物に連結されたターゲッティング分
 子を有する。一部の態様では、ターゲッティング分子の少なくとも一部は、タンパク質、
 糖タンパク質、抗体、抗体断片、アフィボディ、抗原、抗原結合性断片、ペプチド、ポリ
 ペプチド、組織ホーミングペプチド、小分子、ポリマー合成分子、ポリマーナノ粒子、リ
 ポソーム、酵素基質、ホルモン、神経伝達物質、細胞代謝産物、ウイルス粒子、ウイルス
 カプシド、ウイルスナノ粒子、細菌粒子、マーカー、細胞、ハプテン、アビジン、ストレ
 プトアビジン、単量体ストレプトアビジン、ビオチン、炭水化物、オリゴ糖、多糖、核酸
 、デオキシ核酸、DNAの断片、RNAの断片、アプタマー、ヌクレオチド三リン酸、ア
 シクロターミネーター三リン酸、PNAであるか、又はその組合せである。一部の場合に
 は、ターゲッティング分子は、抗原結合性分子、例えば、抗体又は抗体断片 (例えば、抗
 原結合性断片) 又は標的分子、例えば、細胞の表面上の標的分子に結合する他のタンパク
 質、ペプチド若しくは小分子を包含し得る。一部の側面では、例示的コンジュゲートは、
 抗体又は抗体断片であるターゲッティング分子を含有する。一部の側面では、例示的コン
 ジュゲートは、抗体に由来する抗原結合性断片、その機能的等価物又は抗体断片であるター
 ゲッティング分子を含有する。一部の例では、提供されたコンジュゲート中のターゲッ
 ティング分子は、二重特異性抗体、scFv、単ドメイン抗体 (sdAb) 又はナノボ
 ディ、VHH、単離された単一可変ドメイン、アフィボディ又はzドメイン構造、DAR
 Pin、モノボディ、アンチカリン (anticalin)、アフィリン (affilin)、アフィマー (affimer) 1型分子、アフィマー (affimer) 2型分子
 、アフィチン (affitin)、アルファボディ (alphabody)、アンチカリン (anticalin)、アビマー (avimer)、フィノマー (fynomer)
 、クニツドメインペプチド又はナノクランプ (nanoclamp) を含有する。

30

40

【0142】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、標的分子、例えば、抗原又はタンパク質に
 、直接的又は間接的に結合する。例えば、一部の態様では、ターゲッティング分子は、標

50

的分子、例えば、抗原又はタンパク質に結合可能である第1の結合性分子に結合する第2の結合性分子である。例えば、ターゲッティング分子は、第1の結合性分子、例えば、タンパク質又は抗原、例えば、細胞表面タンパク質又は細胞表面受容体に結合可能な一次抗体に結合する二次抗体であり得る。したがって、一部の態様では、フタロシアニン色素は、二次抗体にコンジュゲートされる。

【0143】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、RGDポリペプチド、iRGDポリペプチド、Lyp-1ポリペプチド、cripto-1結合性ポリペプチド、ソマトスタチン受容体結合性ポリペプチド、プロヒビチン結合性ポリペプチド、NGRポリペプチド、iNGRポリペプチド、又は切断可能なリンカーを介して中和性ポリアニオンに接続されたポリカチオン細胞透過性ペプチド(CPP)を含む活性化可能な細胞透過性ペプチド(ACPP)である。

【0144】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、ウイルス粒子、例えば、ウイルス様粒子、ウイルス様ナノ粒子又はウイルスカプシドである。一部の態様では、ターゲッティング分子は、ウイルス様ナノ粒子である。一部の態様では、ウイルス様ナノ粒子は、L1カプシドタンパク質から組み立てられる。一部の態様では、ウイルス様ナノ粒子は、L1及びL2カプシドタンパク質の組合せから組み立てられる。一部の態様では、ターゲッティング分子は、細胞に結合し、感染する。一部の態様では、ターゲッティング分子は、例えばWO2015042325に記載されるものである。

【0145】

一部の態様では、ウイルス様粒子(VLP)とは、構造化されたカプシド様構造、例えば、自己組織化するL1又はL1及びL2カプソメアの規則正しい整列を含むが、ウイルスゲノムを包含しない、およそ球形又は円筒状の形態を指す。一部の態様では、ウイルス様粒子は、形態学的に及び抗原性的に真正のビリオンと同様であるが、ウイルス遺伝物質、例えば、ウイルス核酸を欠き、そのため、粒子は非感染性となる。VLPは、レシピエント細胞に薬剤、例えば、予防薬、治療薬若しくは診断薬、又は封入された環状若しくは直鎖DNA若しくはRNA分子を送達するために使用され得る。

【0146】

一部の態様では、VLPは、野生型VLPに対して、改変された免疫原性及び／又は抗原性を有する場合がある。VLPは、例えば、改変された免疫原性及び／又は抗原性を有するバリエントカプシドタンパク質を有するカプソメアから組み立てることができる。一部の態様では、改変された免疫原性及び／又は抗原性を有するバリエントカプシドタンパク質は、既存の、例えば、内因性のウイルス血清型特異的抗体によるカプシドタンパク質の認識を低減する、又は妨げるようにアミノ酸で、天然に又は合成的に改変されるもの、例えば、突然変異された、置換された、欠失された、ペグ化された又は挿入されたものである。バリエントカプシドタンパク質は、ヒトパピローマウイルス(HPV)L1バリエント、非ヒトパピローマウイルスL1バリエント又は異なるHPV血清型に由来するアミノ酸の組合せに基づくパピローマウイルスL1バリエントであり得る。

【0147】

一部の態様では、VLPは、パピローマウイルスVLPである。VLPは、ヒトに感染できるウイルスに由来するなどのヒトパピローマウイルスVLPである場合があり、一方で、他の態様では、VLPは、非ヒトパピローマウイルスVLPである場合もある。非ヒトVLPの例には、制限するものではないが、ウシパピローマウイルス、マウスパピローマウイルス、ワタウサギパピローマウイルス及びマカクザル又はアカゲザルパピローマウイルス粒子に由来するものが包含される。一部の態様では、VLPは、ウシパピローマウイルスウイルス様ナノ粒子、例えば、1型ウイルス様ナノ粒子、例えば、BPV L1カプシドタンパク質又はBPV L1及びBPV L2カプシドタンパク質の組合せから組み立てられるものである。一部の態様では、カプシドタンパク質とは、タンパク質モノマーを指し、そのいくつかは、カプソメアオリゴマーを形成する。一部の態様では、カプソメ

10

20

30

40

50

アは、ウイルスカプシドの基本的オリゴマー構造単位を指し、これは、ウイルスの遺伝物質を保護するタンパク質の外部被覆である。カプシドタンパク質は、一部の態様では、パピローマウイルス L 1 主要カプシドタンパク質及びパピローマウイルス L 2 微量カプシドタンパク質を包含し得る。一部の態様では、VLP は、L 1 カプシドタンパク質のみを含有し、一方、他の態様では、VLP は、L 1 及び L 2 カプシドタンパク質の混合物又は組合せを含有する。

【0148】

一部の態様では、ウイルス様粒子中の L 1 カプシドタンパク質のパーセンテージは、ウイルス様粒子中の L 2 カプシドタンパク質のパーセンテージよりも大きい。例えば、一部の態様では、ウイルス様粒子中の L 1 カプシドタンパク質のパーセンテージは、ウイルス様粒子中のカプシドタンパク質の総数の 80%~100% である。一部の態様では、ウイルス様粒子中の L 1 カプシドタンパク質のパーセンテージは、少なくとも又は約 80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 若しくは 100% である。一部の態様では、ウイルス様粒子中の L 2 カプシドタンパク質のパーセンテージは、ウイルス様粒子中のカプシドタンパク質の総数の 1%~25% である。例えば、一部の態様では、ウイルス様粒子中の L 2 カプシドタンパク質のパーセンテージは、少なくとも又は約 1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19% 若しくは 20% である。

【0149】

一部の態様では、ウイルス様粒子は、12~72 の L 2 タンパク質を含有する。一部の態様では、ウイルス様粒子は、360 の L 1 タンパク質及び 12~72 の L 2 タンパク質を含有する。一部の態様では、カプシドタンパク質は、20~60 nm の直径を有するウイルス様ナノ粒子に組み立てられる。例えば、カプシドタンパク質は、少なくとも又は約 20、25、30、35、40、45、50、55 若しくは 60 nm の直径を有するウイルス様ナノ粒子に組み立てられ得る。

【0150】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、DARPin (設計されたアンキリンリピートタンパク質) である。通常、DARPin は、天然アンキリンリピートタンパク質に由来し、例えば、ヒト受容体、サイトカイン、キナーゼ、ヒトプロテアーゼ、ウイルス及び膜タンパク質を含むタンパク質に結合する (Molecular Partners AG Zurich Switzerland; 5 章「設計されたアンキリンリピートタンパク質 (DARPin): 療法のための研究から」(Designed Ankyrin Repeat Proteins (DARPins): From Research to Therapy)、Methods in Enzymology、503 巻: IOC134 (2012 年); 及び「SRP ファージディスプレイを使用する、ナノモル未満の親和性を有する DARPin の効率的選択」(Efficient Selection of DARPins with Sub-nanomolar Affinities using SRP Phage Display)、J. Mol. Biol. (2008) 382 巻、1211~1227 頁を参照されたい、それらの全開示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。一部の態様では、DARPin は、標的タンパク質に対して高い特異性及び高い結合親和性を有する抗体ミメティックタンパク質であり、これは、遺伝子工学によって調製される。一部の態様では、DARPin は、少なくとも 2 つのアンキリンリピートモチーフを含む、例えば、少なくとも 3、4 又は 5 つのアンキリンリピートモチーフを含む構造を有する。DARPin は、リピートモチーフの数に応じていかなる適した分子量も有し得る。例えば、3、4 又は 5 つのアンキリンリピートモチーフを包含する DARPin は、それぞれ約 10 kDa、約 14 kDa 又は約 18 kDa の分子量を有し得る。

【0151】

一部の態様では、DARPin は、構造を提供するコア部及びコアの外側に存在し、標

的に結合する標的結合性部分を包含する。一部の態様では、構造的コアは、保存されたアミノ酸配列を包含し、標的結合性部分は、標的に応じて異なるアミノ酸配列を包含する。

【0152】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、アフィボディ分子である。「アフィボディ」とは、標的タンパク質又はペプチドに高親和性で結合するように操作されたタンパク質を指す。一部の例では、アフィボディは、抗体を模倣する。通常、アフィボディ分子は、標的分子に結合をもたらすアルファヘリックス、例えば、3つのアルファヘリックスを含む。一部の例では、アフィボディタンパク質足場は、ブドウ球菌のプロテインAのB若しくはZドメイン又はそのアミノ酸置換されたタンパク質足場に基づく。アフィボディは、操作し、合成することができ、例えば、ファージディスプレイを使用して所望の結合特性を有する分子を同定し、選択できる。アフィボディ分子は、参照により組み込まれる、L o f b l o m e t a l . (2010年)、F E B S L e t t e r s 584巻(12号):2670~2680頁に概説されている。

【0153】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、アンジオテンシンII、心房性ナトリウム排泄増加因子(ANF)、ボンベシン、ブラジキニン、脳由来神経栄養因子(BDNF)、骨形成タンパク質2(BMP-2)、骨形成タンパク質6(BMP-6)、骨形成タンパク質7(BMP-7)、骨形成タンパク質2(BMP-2)、カルシトニン、カルジオトロフィン1(CT-1)、CD22、CD40、コレシストキニン(CCK)、繊毛様神経栄養因子(CNTF)、CCL1~CCL28、CXCL1~CXCL17、XCL1、XCL2、CX3CL1、クリプトー1結合性ペプチド、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、上皮成長因子(EGF)、エンドセリン1、エンドセリン1/3、FAS-リガンド、線維芽細胞増殖因子1(FGF-1)、線維芽細胞増殖因子2(FGF-2)、線維芽細胞増殖因子4(FGF-4)、線維芽細胞増殖因子5(FGF-5)、線維芽細胞増殖因子6(FGF-6)、線維芽細胞増殖因子1(FGF-7)、線維芽細胞増殖因子1(FGF-10)、Flt-3、ガストリン、ガストリン放出ペプチド(GRP)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、顆粒細胞マクロファージ刺激因子(GM-CSF)、グルカゴン様ペプチド(GLP-1)、肝細胞増殖因子(HGF)、インターフェロンアルファ(IFN-a)、インターフェロンベータ(IFN-b)、インターフェロンガンマ(IFN-gamma)、インスリン様成長因子1(IGF-1)、インスリン様成長因子2(IGF-2)、インターロイキン1(IL-1)、インターロイキン2(IL-2)、インターロイキン3(IL-3)、インターロイキン4(IL-4)、インターロイキン5(IL-5)、インターロイキン6(IL-6)、インターロイキン7(IL-7)、インターロイキン8(IL-8)、インターロイキン9(IL-9)、インターロイキン10(IL-10)、インターロイキン11(IL-11)、インターロイキン12(IL-12)、インターロイキン13(IL-13)、インターロイキン15(IL-15)、インターロイキン17(IL-17)、インターロイキン19(IL-19)、黄体形成ホルモン(LH)、黄体化放出ホルモン(LHRH)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、単球走化性タンパク質1(MCP-1)、マクロファージ炎症性タンパク質3a(MIP-3a)、マクロファージ炎症性タンパク質3b(MIP-3b)、神経成長因子(NGF)、ニューロメジンB、ニューロトロフィン3(NT-3)、ニューロトロフィン4(NT-4)、ニューロテンシン、ニューロペプチドY、オキシトシン、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ペプチド(PACAP)、血小板由来増殖因子AA(PDGF-AA)、血小板由来増殖因子AB(PDGF-AB)、血小板由来増殖因子BB(PDGF-BB)、血小板由来増殖因子CC(PDGF-CC)、血小板由来増殖因子DD(PDGF-DD)、ネトリン-1(NTN1)、ネトリン-2(NTN2)、ネトリン-4(NTN4)、ネトリン-G1(NTNG1)及びネトリン-G2(NTNG2)、エフリンA1(EFNA1)、エフリンA2(EFNA2)、エフリンA3(EFNA3)、エフリンA4(EFNA4)、エフリンA5(EFNA5)、セマフォリン3A(SEMA3A)、セマフォリン3B(S

10

20

30

40

50

EMA3B)、セマフォリン3C (SEMA3C)、セマフォリン3D (SEMA3D)、セマフォリン3F (SEMA3F)、セマフォリン3G (SEMA3G)、セマフォリン4A (SEMA4A)、セマフォリン4B (SEMA4B)、セマフォリン4C (SEMA4C)、セマフォリン4D (SEMA4D)、セマフォリン4F (SEMA4F)、セマフォリン4G (SEMA4G)、セマフォリン5A (SEMA5A)、セマフォリン5B (SEMA5B)、セマフォリン6A (SEMA6A)、セマフォリン6B (SEMA6B)、セマフォリン6D (SEMA6D)、セマフォリン7A (SEMA7A)、SLIT1、SLIT2、SLIT3、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー1 (SLITRK1)、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー2 (SLITRK2)、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー3 (SLITRK3)、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー4 (SLITRK4)、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー5 (SLITRK5)、SLIT及びNTRK様ファミリー、メンバー6 (SLITRK6)、プロスタグランジンE2 (PGE2)、RANTES、ソマトスタチン-14、ソマトスタチン-28、幹細胞因子 (SCF)、間質細胞由来因子1 (SDF-1)、サブスタンスP、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、トランスフォーミング増殖因子アルファ (TGF- α)、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- β)、腫瘍壊死因子アルファ (TNF- α)、トロンピン、血管作用性小腸ペプチド (VIP)、Wnt1、Wnt2、Wnt2b/13、Wnt3、Wnt3a、Wnt4、Wnt5a、Wnt5b、Wnt6、Wnt7a、Wnt7b、Wnt7c、Wnt8、Wnt8a、Wnt8b、Wnt8c、Wnt10a、Wnt10b、Wnt11、Wnt14、Wnt15又はWnt16、ソニックヘッジホッグ、デザートヘッジホッグ及びインディアンヘッジホッグの中から選択される。

【0154】

一部の態様では、ターゲッティング分子は、抗原、例えば、腫瘍細胞又は免疫細胞（単数又は複数）上の細胞表面分子に特異的に結合する抗体、抗体断片又は抗体若しくは抗体断片の機能的等価物（例えば、アフィボディ）である。このような抗体の中に、本明細書において記載される細胞表面分子、例えば、細胞表面タンパク質、例えば、細胞表面受容体に結合可能である、抗体、アフィボディ又は抗原結合性抗体断片が包含される。一部の場合には、抗体は、腫瘍特異的タンパク質を包含する、腫瘍中の細胞上に発現されるタンパク質の抗原に結合し得る。一部の場合には、抗体は、免疫細胞、例えば、リンパ球（T細胞、B細胞及びNK細胞）、好中球及び／又は単球又はマクロファージ上に発現されるタンパク質の抗原に結合し得る。

【0155】

「抗体」は、抗原、例えば、腫瘍特異的タンパク質のエピトープを特異的に認識し、結合する、少なくとも軽鎖又は重鎖免疫グロブリン可変領域を含むポリペプチドリガンドである。一般に、抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、その各々は、重鎖可変 (VH) 領域及び軽鎖可変 (VL) 領域と呼ばれる可変領域を有する。全体で、VH領域及びVL領域は、抗体によって認識される抗原に結合することに関与する。

【0156】

抗体は、無傷の免疫グロブリン及び抗原結合性を示す抗体の断片、例えば、Fab断片、Fab'断片s、F(ab)'₂断片、一本鎖Fvタンパク質 (「scFv」) 及びジスルフィド安定化Fvタンパク質 (「dsFv」) を包含する。scFvタンパク質は、免疫グロブリンの軽鎖可変領域及び免疫グロブリンの重鎖可変領域が、リンカーによって結合しており、dsFvでは、ジスルフィド結合を導入して鎖の会合を安定化するように鎖が突然変異されている融合タンパク質である。用語はまた、遺伝子操作された形態、例えば、キメラ抗体、例えば、ヒト化マウス抗体及びヘテロコンジュゲート抗体、例えば、二重特異性抗体も包含する。Pierce Catalog and Handbook、1994-1995 (Pierce Chemical Co.、Rockford、Ill.) ; Kuby、J. Immunology、第3版、W. H. Freeman & Co.、New York、1997も参照されたい。

【0157】

通常、天然に存在する免疫グロブリンは、ジスルフィド結合によって相互接続された重（H）鎖及び軽（L）鎖を有する。2種類の軽鎖、ラムダ（λ）及びカッパ（κ）がある。抗体分子の機能活性を決定する、5つの主な重鎖クラス又はアイソタイプ：IgM、IgD、IgG、IgA及びIgEがある。

【0158】

各重及び軽鎖は、「ドメイン」としても知られる定常領域及び可変領域を含有する。組合せでは、重及び軽鎖可変領域は、一般に、抗原に特異的に結合する。軽鎖及び重鎖可変領域は、「相補性決定領域」又は「CDR」とも呼ばれる3つの超可変領域によって中断される「フレームワーク」領域を含有し得る。所与のCDR又はフレームワーク領域（FR、重及び軽鎖の可変領域の非CDR部分）の正確なアミノ酸配列境界は、Kabata et al.（1991年）、「免疫学的に興味深いタンパク質の配列」（Sequences of Proteins of Immunological Interest）、第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD（「Kabata」番号付けスキーム）；Al-Lazikani et al.,（1997年）JMB 273巻、927～948頁（「Chothia」番号付けスキーム）；MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262巻：732～745頁（1996年）、「抗体－抗原相互作用：接触分析及び結合部位組織分布（Antibody－antigen interactions：Contact analysis and binding site topography）、J. Mol. Biol. 262巻、732～745頁（「接触」番号付けスキーム）；Lefranc MP et al.,「免疫グロブリン及びT細胞受容体可変ドメイン及びIgスーパーファミリーV様ドメインのIMGT特有の番号付け」（IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains）、Dev Comp Immunol、2003年、27巻（1号）：55～77頁（「IMGT」番号付けスキーム）；Honegger A and Pluckthun A,「免疫グロブリン可変ドメインのさらに別の番号付けスキーム：自動モデリング及び分析ツール（Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains：an automatic modeling and analysis tool）、J Mol Biol、2001年、309巻（3号）：657～70頁、（「Aho」番号付けスキーム）；及びMartin et al.,「抗体超可変ループのモデリング：組み合わされたアルゴリズム」（Modeling antibody hypervariable loops：a combined algorithm）、PNAS、1989年、86巻（23号）：9268～9272頁、（「AbM」番号付けスキーム）によって記載されたものを包含する、いくつかの公知のスキームのいずれかを使用して決定できる。種々の軽又は重鎖のフレームワーク領域の配列は、ヒトなどの種内で比較的保存されている。成分軽及び重鎖の組み合わされたフレームワーク領域である抗体のフレームワーク領域は、CDRを三次元空間中に位置させ、整列させるように働く。

【0159】

CDRは、通常、抗原のエピトープへの結合に関与する。各鎖のCDRは、通常、N末端から出発して順次番号が付けられたCDR1、CDR2及びCDR3と呼ばれ、また、一般に、特定のCDRが位置づけられる鎖によって同定される。したがって、VH CDR3は、それが見出される抗体の重鎖可変ドメイン中に位置づけられ、一方で、VL CDR1は、それが見出される抗体の軽鎖の可変ドメインに由来するCDR1である。異なる特異性、例えば、異なる抗原の異なる組合せ部位を有する抗体は、異なるCDRを有する。抗体毎に変わるのはCDRであるが、CDR内の制限された数のアミノ酸位置のみが、抗原結合に直接的に関与している。CDR内のこれらの位置は、特異性決定残基（SD

10

20

30

40

50

R) と呼ばれる。

【0160】

「VH」又は「VH」への言及は、Fv、scFv、dsFv又はFabのものを包含する、免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「VL」又は「VL」への言及は、Fv、scFv、dsFv又はFabのものを包含する、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。

【0161】

提供された抗体の中に、抗体断片がある。「抗体断片」とは、無傷の抗体が結合する抗原に結合する、無傷の抗体の一部分を含む、無傷の抗体以外の分子を指す。抗体断片の例には、それだけには限らないが、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、ダイアボディー、線状抗体、一本鎖抗体分子（例えば、scFv）及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が包含される。他の抗体断片又は抗体断片から形成された多重特異性抗体は、多価scFv、二重特異性scFv又はscFv-CH₃二量体を包含する。抗体断片は、それだけには限らないが、無傷の抗体のタンパク質分解性消化並びに組換え宿主細胞による産生を包含する、種々の技術によって作製できる。

【0162】

「モノクローナル抗体」は、Bリンパ球の単一クローンによって、又は単一抗体の軽及び重鎖遺伝子がトランスフェクトされている細胞によって産生された抗体である。モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって、例えば、骨髓腫細胞の免疫脾臓細胞との融合からハイブリッド抗体形成細胞を作製することによって産生される。モノクローナル抗体は、ヒト化モノクローナル抗体を包含する。

【0163】

「キメラ抗体」は、1つの種、例えば、ヒトに由来するフレームワーク残基及び別の種、例えば、メソテリンに特異的に結合するマウス抗体に由来する、一般に、抗原結合性を付与するCDRを有する。

【0164】

「ヒト化」免疫グロブリンは、ヒトフレームワーク領域及び非ヒト（例えば、マウス、ラット又は合成）免疫グロブリンに由来する1つ又は2つ以上のCDRを包含する免疫グロブリンである。CDRを提供する非ヒト免疫グロブリンは、「ドナー」と呼ばれ、フレームワークを提供するヒト免疫グロブリンは、「アクセプター」と呼ばれる、一部の態様では、CDRは、ヒト化免疫グロブリン中のドナー免疫グロブリンに由来する。定常領域は、存在することを必要としないが、それらがある場合には、それらはヒト免疫グロブリン定常領域と実質的に同一、例えば、少なくとも約85～90%、例えば、約95%又はそれより高く同一であり得る。したがって、ヒト化免疫グロブリンの一部は、おそらくはCDRを除いて、天然ヒト免疫グロブリン配列の対応する部分に対して実質的に同一である。「ヒト化抗体」は、ヒト化軽鎖及びヒト化重鎖免疫グロブリンを含む抗体である。ヒト化抗体は、CDRを提供するドナー抗体と同一の抗原に結合する。ヒト化免疫グロブリン又は抗体のアクセプターフレームワークは、ドナーフレームワークから行われた制限された数のアミノ酸の置換を有し得る。ヒト化又は他のモノクローナル抗体は、抗原結合性又は他の免疫グロブリン機能に対して実質的に効果を有さないさらなる保存的アミノ酸置換を有し得る。ヒト化免疫グロブリンは、遺伝子工学によって構築できる（例えば、米国特許第5,585,089号を参照されたい）。

【0165】

「ヒト」抗体（「完全ヒト」抗体とも呼ばれる）は、ヒト免疫グロブリンに由来するヒトフレームワーク領域及びCDRを包含する抗体である。一部の態様では、フレームワーク及びCDRは、同一起源のヒト重及び／又は軽鎖アミノ酸配列に由来する。しかし、1つのヒト抗体に由来するフレームワークを異なるヒト抗体に由来するCDRを包含するように操作できる。ヒト免疫グロブリンの一部は、天然ヒト免疫グロブリン配列の対応する一部と実質的に同一であり得る。

【0166】

「特異的に結合する」とは、分子、例えば、抗体又は抗原結合性断片の、無関係のタン

10

20

30

40

50

パク質、例えば、非腫瘍タンパク質、例えば、 β -アクチンへの結合と比較して、抗原、例えば、腫瘍特異的抗原に特異的に結合する能力を指す。一部の態様では、フタロシアニン色素分子と結合している分子、例えば、抗体又は断片を包含する、分子、例えば、抗体又は断片は、標的、例えば、細胞表面タンパク質に特異的に結合する。

【0167】

一部の態様では、フタロシアニン色素分子、例えば、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)のフタロシアニン色素は、抗体又は抗原結合性抗体断片にコンジュゲートされる。例えば、一部の側面では、コンジュゲートは、式(X)のフタロシアニン色素及び抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式(O)のフタロシアニン色素及び抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式(I)のフタロシアニン色素及び抗体又は抗原結合性抗体断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式(II)のフタロシアニン色素及び抗体又は抗原結合性抗体断片である。本明細書において提供される式(X)、式(O)、式(I)及び／又は式(II)の1つ又は2つ以上の色素にコンジュゲートされ得る例示的抗体には、3F8、8H9、AB122、ab75705、アバゴボマブ、アブシキマブ、アビツズマブ、アブレゼキマブ、アブリルマブ、アクトクスマブ、アダリムマブ、アデカツムマブ、ADG116、ADU-1604、アデュカヌマブ、アフアセビクマブ、アフエリモマブ、アフツズマブ、AGEN1181、AGEN1884、AGX-115、AK104、AK105、アラシズマブペゴル、アレムツズマブ、アリロクマブ、ペンテト酸アルツモマブ、アマツキシマブ、AMG 404、AMP-224、AMP-514、アナツモマブマフェナトックス、アンデカリキシマブ、アネツマブラブタンシン、アニフロルマブ、アンルキンズマブ、抗CD133、アポリズマブ、アブルツマブイキサドチン、アルシツモマブ、アルシツモマブFab断片、アスクリンバクマブ、アセリズマブ、アテゾリズマブ、アチドルトクスマブ、アチヌマブ、アトリズマブ(トシリズマブ)、ATOR-1015、アトロリムマブ、アベルマブ、アジンツキシズマブベドチン、B72.3、バビネウズマブ、バシリキシマブ、バビツキシマブ、BCD-100、BCD-135、BCD-145、BCD-217、ベクツモマブ、ベゲロマブ、ベランタマブマホドチン、ベリムマブ、ベマリツズマブ、ベンラリズマブ、ベルリマトクスマブ、ベルメキマブ、ベルサンリマブ、ベルチリムマブ、ベシレソマブ、ベバシズマブ、ベズロトクスマブ、BGB-A333、BI 754091、ビシロマブ、ビマグルマブ、ビメキズマブ、ビルタミマブ、ビバツズマブ、ビバツズマブメルタンシン、BL-8040、ブレセルマブ、ブリナツモマブ、ブロンツベトマブ、ブロソズマブ、BMS-936559、BMS-986218、ボコシズマブ、ブラジクマブ、ブレンツキシマブベドチン、ブリアキヌマブ、プロダルマブ、プロルシズマブ、ブロンチクツズマブ、プロスマブ、カビラリズマブ、カミダンルマブテシリン、カムレリズマブ、カナキヌマブ、カンツズマブメルタンシン、カンツズマブラブタンシン、カブラシズマブ、カプロマブ、カプロマブペンデチド、カルルマブ、カロツキシマブ、カツマキソマブ、cBR96-ドキシソルビシン免疫複合体、CBT-502、CC-90002、CDC-022、セデリズマブ、セミプリマブ、セルグツズマブアムナロイキン、セルトリズマブペゴル、セトレリマブ、セツキシマブ、シビスタマブ、シルムツズマブ、シタツズマブボガトクス、シズツムマブ、クラザキズマブ、クレノリキシマブ、クリバツズマブテトラキセタン、CMAB302、コドリツズマブ、コフェツズマブペリドチン、コルツキシマブラブタンシン、コナツムマブ、コンシズマブ、コスフロビキシマブ、コシベリマブ、CP-870、893、CR6261、クレネズマブ、クリザンリズマブ、クロテデュマブ、CS1001、CS1003、クサツズマブ、CX-188、ダセツズマブ、ダクリズマブ、ダロツズマブ、ダピロリズマブペゴル、ダラツムマブ、デクトレクマブ、デミシズマブ、デニンツズマブマホドチン、デノスマブ、デパツキシズマブマホドチン、デルロツキシマブビオチン、デツモマブ、デザミズマブ、ジヌツキシマブ、ジリダブマブ、ドマグロズマブ、ドルリモマブアリトクス、ドスタルリマブ、ドロジツマブ、DS-8201、デュリゴツマブ、デュリゴツズマブ、デュビルマブ、デュルバルマブ、デュシジツマブ、ドウボルツキシズマブ、エクロメキシマブ、エクリズマ

10

20

30

40

50

ブ、エドバコマブ、エドレコロマブ、エファリズマブ、エフチラギモドアルファ、エフン
 グマブ、エルデルマブ、エレザヌマブ、エルゲムツマブ、エロツズマブ、エルシリモマブ
 、エマクツズマブ、エマパルマブ、エミベツズマブ、エミシズマブ、エナボタマブベドチ
 ン、エナバツズマブ、エンホルツマブベドチン、エンリモマブペゴル、エノブリツズマブ
 、エノキズマブ、エノチクマブ、エンシツキシマブ、エピツモマブシツキセタン、エブラ
 ツズマブ、エブチネズマブ、エレヌマブ、エルリズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズ
 マブ、エチギリマブ、エトロリズマブ、エビナクマブ、エボロクマブ、エキスビビルマブ
 、F3、F520、ファノレソマブ、ファラリモマブ、ファリシマブ、ファーレツズマブ
 、ファシヌマブ、FAZ053、FBTA05、フェルビズマブ、フェザキヌマブ、フィ
 バツズマブ、フィクラツズマブ、フィギツムマブ、フィリブマブ、フランボツマブ、フレ
 チクマブ、フロテツズマブ、フォントリズマブ、フォルルマブ、フォルビルマブ、フレマ
 ネズマブ、フレソリムマブ、フロボキマブ、フルネベトマブ、フルラヌマブ、フツキシマ
 ブ、ガルカネズマブ、ガリキシマブ、ガンコタマブ、ガニツマブ、ガンテネルマブ、ガチ
 ポツズマブ、ガビリモマブ、GB221、ゲジブマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゲ
 ノリムズマブ、ゲボキズマブ、ギルベトマブ、ギムシルマブ、ギレンツキシマブ、グレム
 バツムマブベドチン、GLS-010、ゴリムマブ、ゴミリキシマブ、ゴスラネマブ、グ
 セルクマブ、HD201、ヘルビクタ、HLX02、HLX10、HLX20、HLX2
 2、HX008、HX009、イアナルマブ、イバリズマブ、IBI308、イブリツモ
 マブチウキセタン、イクルクマブ、イダルシズマブ、イエラミリマブ、イファドツズマブ
 、イゴボマブ、イラダツズマブベドチン、IMAB362、イマルマブ、イマブレリマブ
 、イムシロマブ、イムガツズマブ、INBRX-105、インクラクマブ、インダツキシ
 マブラブタンシン、インデュサツマブベドチン、イネビリズマブ、インフリキシマブ、イ
 ノリモマブ、イノツズマブオゾガミシン、インテツムマブ、イオマブーB、IPH210
 1、イピリムマブ、イラツムマブ、イサツキシマブ、イスカリマブ、イスチラツマブ、イ
 トリズマブ、イクセキズマブ、JTX-4014、ケリキシマブ、KN035、KN04
 6、ラベツズマブ、ラクノツズマブ、ラジラツズマブベドチン、ランブロリズマブ（ペ
 ムブロリズマブ）、ラムパリズマブ、ラナデルマブ、ランドグロズマブ、ラブリツキシマ
 ブエムタンシン、ラルカビキシマブ、LDP、レブリキズマブ、レマレソマブ、レンダリ
 ズマブ、レンベルビマブ、レンジルマブ、レルデリムマブ、レロンリマブ、レソファブマ
 ブ、レトリズマブ、レクサツムマブ、リビビルマブ、リファスツズマブベドチン、リゲリ
 ズマブ、リロトマブサテトラキセタン、リンツズマブ、リルルマブ、ロデルシズマブ、ロ
 キベトマブ、ロンカスツキシマブテシリ、ロボツズマブメルタンシン、ロサツキシズ
 マブベドチン、ルカツムマブ、ルリズマブペゴル、ルミリキシマブ、ルムレツズマブ、ル
 パルツマブ、ルパルツマブアマドチン、ルチキズマブ、LY3300054、LY341
 5244、LZM009、mAb114、マバツムマブ、マルゲツキシマブ、マルスタシ
 マブ、マスリモマブ、マツズマブ、マブリリムマブ、MCLA-145、MED1646
 9、MEDI6383、メポリズマブ、メテリムマブ、MGA012、MGD013、M
 GD019、ミラツズマブ、ミンレツモマブ、ミリキズマブ、ミルベツキシマブソラブタ
 ンシン、ミツモマブ、MK-1308、MK-4166、MNRP1685A、モドツキ
 シマブ、モガムリズマブ、モナリズマブ、モロリムマブ、モスネツズマブ、モタビズマブ
 、モキセツモマブパストク、MOXR0916、MSB2311、ムロモナブーCD3
 、ナコロマブタフェナトクス、ナミルマブ、ナブツモマブエスタフェナトクス、ナラツキ
 シマブエムタンシン、ナルナツマブ、ナタリズマブ、ナビシキシズマブ、ナビブマブ、ナ
 キシタマブ、ネバクマブ、ネシツムマブ、ネモリズマブ、NEOD001、ネリリモマブ
 、ネスバクマブ、ネタキマブ、ニモツズマブ、ニルセビマブ、ニボルマブ、NM-01、
 ノフェツモマブメルペンタン、オビルトキサキシマブ、オビヌツズマブ、OC125モノ
 クローナル抗体、オカラツズマブ、オクレリズマブ、オデュリモマブ、オフアツムマブ、
 オララツマブ、オレクルマブ、オレンダリズマブ、オロキズマブ、オマリズマブ、オムブ
 ルタマブ、OMS721、オナルツズマブ、オンツキシズマブ、オンバチリマブ、オピシ
 ヌマブ、オポルツズマブモナトクス、オレゴボマブ、オルチクマブ、オテリキシズマブ、

10

20

30

40

50

オチリマブ、オトレルツズマブ、オキセルマブ、オザネズマブ、オゾラリズムマブ、パギバ
 キシマブ、パリビズマブ、パムレブルマブ、パニツムマブ、パンコマブ、パノバクマブ、
 パルサツズマブ、パスコリズムマブ、パソツキシズマブ、パテクリズマブ、パトリツマブ、
 PDR001、ペムブロリズムマブ、ペムツモマブ、ペラキシズマブ、ペルツズマブ、パキセ
 リズマブ、PF-05280014、PF-06801591、ピディリズムマブ、ピナツ
 ズマブベドチン、ピンツモマブ、プラクルマブ、プロザリズムマブ、ポガリズムマブ、ポラツ
 ズマブベドチン、ポネズマブ、ポルガビキシマブ、プラシネズマブ、プレザリズムマブ、プ
 レザルマブ、ブリリキシマブ、ブリトキサキシマブ、ブリツムマブ、PRO140、キリ
 ズマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラフィビルマブ、ラルパンシズマブ、ラムシルマ
 ブ、ラネベトマブ、ラニビズマブ、ラバガリマブ、ラブリズマブ、ラキシバクマブ、レフ
 ァネズマブ、レガビルマブ、REGN2810、REGN3504、REGN4659、
 REGN-EB3、レラトリマブ、レムトルマブ、レスリズムマブ、rHlgM12B7、
 リロツムマブ、リヌクマブ、リサンキシズマブ、リツキシマブ、リツキシマブ、リババズマ
 ブペゴル、Rmab、RO7121661、ロバツムマブ、ロレデュマブ、ロミルキマブ
 、ロモソズマブ、ロンタリズムマブ、ロスマンツズマブ、ロバルピツズマブテシリン、ロベ
 リズマブ、ロザノリキシズマブ、ルプリズマブ、SA237、サシツズマブ、サシツズマ
 ブ、ゴビテカン、サマリズマブ、サムロタマブベドチン、サリルマブ、サトラリズムマブ、
 サツモマブペンデチド、SB3、SCT-I10A、SEA-CD40、セクキヌマブ、
 セリクレルマブ、セリバンツマブ、セトキサキシマブ、セトルスマブ、セビルマブ、SG
 001、SGN-CD19A、SHP647、SHR-1316、SIBP-01、シブ
 ロツズマブ、シファリムマブ、シルツキシマブ、シムツズマブ、シンチリマブ、シプリズ
 マブ、シルトラツマブベドチン、シルクマブ、ソフィツズマブベドチン、ソラネズマブ、
 ソリトマブ、ソネプシズマブ、ソソツズマブ、スパルタリズムマブ、スタムルマブ、STI
 -3031、スレソマブ、スプタブマブ、スチムリマブ、スビズマブ、スブラトクスマブ
 、Sym021、タバルマブ、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ、タラコツズ
 マブ、タリズムマブ、タムツベトマブ、タネズマブ、タブリツモマブパプトクス、タレクス
 ツマブ、タボリマブ、テフィバズマブ、テリモマブアリトクス、テリソツズマブ、テリソ
 ツズマブベドチン、テナツモマブ、テネリキシマブ、テプリズマブ、テポジタマブ、テプ
 ロツムマブ、テシドルマブ、テツロマブ、テゼペルマブ、TG-1501、TGN141
 2、チブリズマブ、チシリムマブ、ティガツズマブ、チルドラキシズマブ、チミグツズマブ
 、チモルマブ、チラゴルマブ、チラゴツマブ、チスレリズムマブ、チソツマブベドチン、T
 NX-650、トシリズマブ、トシリズマブ、トムゾツキシマブ、トラリズムマブ、トリパ
 リマブ、トサトクスマブ、トシツモマブ、トシツモマブ、トベツマブ、トラロキヌマブ、ト
 ラスツズマブ、トラスツズマブデルクステカン、トラスツズマブ-anns、トラスツズ
 マブ-dkst、トラスツズマブエムタンシン、TRBS07、トレガリズムマブ、トレメ
 リムマブ、トレボグルマブ、TRX385、TRX518、TSR-042、ツコツズマ
 ブセルモロイキン、ツビルマブ、TX05、ウブリツキシマブ、ウロクプルマブ、ウレル
 マブ、ウルトキサズマブ、ウステキヌマブ、ウトミルマブ、バダスツキシマブタリリン、
 バナリマブ、バンドルツズマブベドチン、バンチクツマブ、バヌシズマブ、ババリキシマ
 ブ、バリサクマブ、バルリルマブ、バテリズムマブ、ベドリズマブ、ベルツズマブ、ベパリ
 モマブ、ベセンクマブ、ビジリズムマブ、ボバリリズムマブ、ボロシキシマブ、ボンレロリズ
 マブ、ボプラテリマブ、ボルセツズマブマホドチン、ボツムマブ、ブナキシズマブ、キセン
 ツズマブ、Xmab20717、Xmab22841、XMAB-5574、ザルツムマ
 ブ、ザノリムマブ、ザツキシマブ、ゼノクツズマブ、ジラリムマブ、ZKAB001、ゾ
 ルベツキシマブ及びゾリモマブアリトクスが包含される。

【0168】

一部の態様では、抗体は、セツキシマブ（アービタックス）、パニツムマブ、ザルツム
 マブ、ニモツズマブ、トラスツズマブ、Ado-トラスツズマブエムタンシン、トシツモ
 マブ（ベキサール（登録商標））、リツキシマブ（リツキサン、マブセラ）、イブリツモ
 マブチウキセタン（ゼバリン）、バシリキシマブ、ダクリズマブ（ゼナパックス）、ゲム

10

20

30

40

50

ツズマブ（マイロターグ）、アレムツズマブ、CEAースキャンFab断片、OC125モノクローナル抗体、ab75705、B72.3、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標））、アフアチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、エベロリムス、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンパチニブ、ニロチニブ、オラパリブ、パルボシクリブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ビスモデギブ、バシリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ランブロリズマブ、MPDL3280A、ピディリズマブ（CT-011）、MSBOO1078C、BMS-935559若しくはMEDI4736、AMP-224であり、又はその抗原結合性断片である。

10

【0169】

一部の態様では、抗体は、AB122、ADG116、ADU-1604、AGEN1181、AGEN1884、AK105、AMG404、AMP-224、AMP-514（MEDI0680）、アテゾリズマブ（テセントリク、MPDL3280A、RG7446）、アベルマブ（バベンチオ；MSB0010718C；M7824）、バシリキシマブ（シムレクト）、BCD-100、BCD-135、BCD-145、BGB-A333、BI754091、BMS-936559（MDX-1105）、BMS-986218、カミダンルマブテシリン、カムレリズマブ（SHR1210）、カンツズマブラブタンシン、CBT-502（TQB-2450）、セミブリマブ（LIBTAYO；REGN2810）、セトレリマブ（hPAM4-Cide）、セツキシマブ（アービタックス）、クリバツズマブテトラキセタン、コシベリマブ（CK-301）、CS1001（WPB3155）、CS1003、CX-188、ダクリズマブ（ジンプリタ、ゼナパックス）、デパツキシズマブマホドチン、ドスタルリマブ、デュルバルマブ（IMFINZI）、F520、FAZ053、フツキシマブ、ガチボツズマブ、ゲノリムズマブ（APL-501；GB226；CBT-501）、GLS-010、HLX10、HLX20、HX008、IBI308、イムガツズマブ、イノリモマブ、イピリムマブ（ヤーボイ）、JTX-4014、KN035、ラブリツキシマブエムタンシン、LDP、LY3300054、LZM009、マツズマブ、MGA012（INCMGA0012）、MK-1308、モドツキシマブ、MSB2311、ネシツムマブ（PORTRAZZA）、ニモツズマブ（THERACIM、THERALOC）、ニボルマブ（オプジーボ）、NM-01、パニツムマブ（ベクティビックス；ABX-EGF）、PDR001、ペムブロリズマブ（キイトルーダ；ランブロリズマブ；MK-3475）、ペムツモマブ（THERAGYN）、PF-06801591、RA8、REGN2810、REGN3504、REGN4659、SCT-I10A、SG001、SHR-1316、シブロツズマブ、シンチリマブ（TYVYT）、スパルタリズマブ（PDR001）、STI-003、STI-3031（IMC-001；STI-A1015）、Sym021、TG-1501、チスレリズマブ、トムゾツキシマブ、トリパリマブ、トレメリムマブ（チシリムマブ）、TSR-042、ゼノパックス（Xenopax）、ザルツムマブ（HuMax-EGFR）、ZKAB001（STI-A1014）であり、又はその結合性断片である。

20

30

40

【0170】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、EGFRに結合する。例えば、一部の側面では、コンジュゲートは、式（X）又は式（O）のフタロシアニン色素及びEGFRに結合する抗体又は抗原結合性断片である。一部の側面では、EGFRを標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、アラシズマブペゴル、セツキシマブ、デパツキシズマブマホドチン、フツキシマブ、イクルクマブ、イムガツズマブ、ラブリツキシマブエムタンシン、マツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、ラムシルマブ、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ又はそのEGFR結合性断片が包含される。一部の側面では、コンジュゲート

50

は、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及びセツキシマブ又はセツキシマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及び E G F R に結合するポリペプチド又は小さいペプチドである。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及び E G F R に結合する抗体又は抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及びセツキシマブ又はセツキシマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及び E G F R に結合するポリペプチド又は小さいペプチドである。

【0171】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、C D 2 5 に結合する。例えば、一部の側面では、コンジュゲートは、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及び C D 2 5 に結合する抗体又は抗原結合性断片である。一部の側面では、C D 2 5 を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、バシリキシマブ、カミダニルマブテシリン、ダクリズマブ、イノリモマブ、R A 8、S T I-003、ゼノパックス又はその C D 2 5 結合性断片が包含される。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及びバシリキシマブ又はバシリキシマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及びダクリズマブ又はダクリズマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (X) 又は式 (O) のフタロシアニン色素及び I L-2 非遮断性 C D 2 5 抗体、例えば、W O 2 0 1 8 1 6 7 1 0 4 及び W O 2 0 1 9 0 0 8 3 8 6 に開示される抗体である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及び C D 2 5 に結合する抗体又は抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及びバシリキシマブ又はバシリキシマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及びダクリズマブ又はダクリズマブの抗原結合性断片である。一部の側面では、コンジュゲートは、式 (I) のフタロシアニン色素及び I L-2 非遮断性 C D 2 5 抗体、例えば、W O 2 0 1 8 1 6 7 1 0 4 及び W O 2 0 1 9 0 0 8 3 8 6 に開示される抗体である。

【0172】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、P D-L 1 を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗 P D-L 1 抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式 (X)、式 (O)、式 (I) 又は式 (II) を有する。一部の側面では、P D-L 1 を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A、テセントリク)、アベルマブ (バベンチオ)、デュルバルマブ (M E D I 4 7 3 6、I M F I N Z I)、L D P、N M-01、S T I-3031、K N 0 3 5、L Y 3 3 0 0 0 5 4、M 7 8 2 4 (M S B 0 0 1 1 3 5 9 C)、B M S-9 3 6 5 5 9、M S B 2 3 1 1、B C D-1 3 5、B G B-A 3 3 3、C B T-5 0 2、コシベリマブ (C K-3 0 1)、C S 1 0 0 1、F A Z 0 5 3、M D X-1 1 0 5、S H R-1 3 1 6、T G-1 5 0 1、Z K A B 0 0 1、I N B R X-1 0 5、M C L A-1 4 5、K N 0 4 6、L Y 3 4 1 5 2 4 4、R E G N 3 5 0 4 及び H L X 2 0 が包含される。例示的抗 P D-L 1 抗体には、M E D I 4 7 3 6 (M e d i m m u n e) M P D L 3 2 8 0 A (G e n e n t e c h)、B M S-9 3 5 5 5 9 (B r i s t o l-M y e r s S q u i b b) 及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C 及び前記のいずれかの抗原結合性断片が包含される。

【0173】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、P D 1 を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗 P D 1 抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式 (X)、式 (O)、式 (I) 又は式 (II) を有する。一部の側面では、P D 1 を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、ペムプロリズマブ (M K-3 4 7 5、キイトルー

10

20

30

40

50

ダ)、ニボルマブ(オプジーボ)、セミプリマブ(リブタヨ)、トリパリマブ(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、ドスタリマブ(TSR-042)、チスレリズマブ(BGB-A317)、セトレリマブ(JNJ-63723283)、ピディリズマブ(CT-011)、ゲノリムズマブ(APL-501、GB226)、BCD-100、セミプリマブ(REGN2810)、F520、シンチリマブ(IBM308)、GLS-010、CS1003、LZM009、カムレリズマブ(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及びスバルタリズマブが包含される。

10

【0174】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、CTLA-4を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗CTLA-4抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)を有する。一部の側面では、CTLA-4を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、イビリムマブ(ヤーボイ(登録商標))、トレメリムマブ(チシリムマブ)、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及びBCD-217が包含される。

【0175】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、HER2を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗HER2抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)を有する。一部の側面では、HER2を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、CDC-022(HERticAD)、CMAB302(Cipterbin)、DS-8201、ガンコタマブ、GB221、HD201、ヘルビクタ、HLX02、HLX22、マルゲツキシマブ、ペルツズマブ(パージェタ)、PF-05280014(トラジメラ)、SB3、SIBP-01、チミグツズマブ、トラスツズマブ(ヘルセプチン)、トラスツズマブデルクスステカン(ENHERTU)、トラスツズマブエムタンシン(カドサイラ)、トラスツズマブ-anns(カンジンチ)、トラスツズマブ-dkst(オギブリ)及びTX05が包含される。

20

30

【0176】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、MUC1を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗MUC1抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)を有する。一部の側面では、MUC1を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、カンツズマブラブタンシン、クリバツズマブテトラキセタン、ガチポツズマブ及びペムツモマブが包含される。

【0177】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、PSMAを標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗PSMA抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)を有する。一部の側面では、PSMAを標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、カプロマブペンデチドが包含される。

40

【0178】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、CEAを標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗CEA抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)を有する。一部の側面では、CEAを標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、ペント酸アルツモマブ、アルシツモマブ、アル

50

シツモマブ F a b 断片、ベシレソマブ、シビスタマブ、F 3 及びラベツズマブが包含される。一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、抗体又は抗体断片、例えば、E P 1 5 0 5 0 7 6 において開示される抗体断片又は E P 1 5 0 5 0 7 6 において開示される抗体断片の抗原結合性ドメインを有する全長抗体である。

【0179】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、F A P を標的とするか、又はそれに結合する抗体又はその抗原結合性断片、例えば、抗 F A P 抗体又はその抗原結合性断片であり、フタロシアニン色素は、式 (X)、式 (O)、式 (I) 又は式 (II) を有する。一部の側面では、F A P を標的とするか、又はそれに結合するコンジュゲートの抗体には、それだけには限らないが、シプロツズマブが包含される。

10

【0180】

一部の態様では、コンジュゲートのターゲッティング分子は、本明細書において記載されるターゲッティング分子のいずれかのバイオシミラー、互換性のもの又はバイオバターである。

【0181】

一部の態様では、コンジュゲートは、1 若しくは約 1 ～ 約 1 0 0 0、例えば、1 若しくは約 1 ～ 約 1 0 0、1 若しくは約 1 ～ 約 5 0、1 若しくは約 1 ～ 約 2 5、1 若しくは約 1 ～ 約 1 0、1 若しくは約 1 ～ 約 5 である、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数を含有する。一部の態様では、色素分子対ターゲッティング分子の比は、1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、1 0 : 1、1 5 : 1、2 0 : 1、2 5 : 1、5 0 : 1、7 5 : 1、1 0 0 : 1、1 5 0 : 1、2 0 0 : 1、2 5 0 : 1、3 0 0 : 1、3 5 0 : 1、4 0 0 : 1、4 5 0 : 1、5 0 0 : 1、5 5 0 : 1、6 0 0 : 1、6 5 0 : 1、7 0 0 : 1、7 5 0 : 1、8 0 0 : 1、8 5 0 : 1、9 0 0 : 1、9 5 0 : 1 若しくは 1 0 0 0 : 1 であるか、又は約 1 : 1、2 : 1、3 : 1、4 : 1、5 : 1、1 0 : 1、1 5 : 1、2 0 : 1、2 5 : 1、5 0 : 1、7 5 : 1、1 0 0 : 1、1 5 0 : 1、2 0 0 : 1、2 5 0 : 1、3 0 0 : 1、3 5 0 : 1、4 0 0 : 1、4 5 0 : 1、5 0 0 : 1、5 5 0 : 1、6 0 0 : 1、6 5 0 : 1、7 0 0 : 1、7 5 0 : 1、8 0 0 : 1、8 5 0 : 1、9 0 0 : 1、9 5 0 : 1 若しくは 1 0 0 0 : 1 である、又はこのような値のうちいずれか 2 つの間若しくは又はおよそその間である。一部の態様では、ターゲッティング分子は、最大 2、3、4、5、6、7、8、9、1 0、1 5、2 0、5 0、7 5、1 0 0、1 5 0、2 0 0、2 5 0、3 0 0、3 5 0、4 0 0、4 5 0、5 0 0、5 5 0、6 0 0、6 5 0、7 0 0、7 5 0、8 0 0、8 5 0、9 0 0、9 5 0 又は 1 0 0 0 の色素分子を含有し得る。

20

30

【0182】

一部の態様では、ターゲッティング分子が、ポリペプチド、例えば、抗体又は抗原結合性断片である場合などは、ターゲッティング分子当たりの色素分子の数は、1 ～ 5 若しくは約 1 ～ 5、例えば、1 ～ 4 若しくは約 1 ～ 4、例えば、1 若しくは約 1、2 若しくは約 2 又は 3 若しくは約 3 であり得る。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 3 : 1 である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 4 : 1 である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 2 : 1 である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 1 : 1 である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 2 : 1 から約 3 : 1 の間である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 1 : 1 から約 2 : 1 の間である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 1 . 5 : 1 から約 2 : 1 の間である。一部の態様では、ターゲッティング分子当たりの色素残基の数は、約 3 : 1 から約 4 : 1 の間である。

40

【0183】

C. 製剤及び投与

また、本明細書において提供されるコンジュゲートのいずれかを含有する組成物、例えば、医薬組成物が、本明細書において提供される。一部の側面では、組成物は、フタロシアニン色素コンジュゲート、例えば、ターゲッティング分子及び式 (X)、式 (O)、式

50

(I) 又は式 (II) のフタロシアニン色素及び薬学的に許容される担体を含有する。一部の態様では、コンジュゲートを含有する組成物は、提供される態様のいずれかに従って処置又は療法において使用するための、例えば、疾患又は状態を有する対象への投与のための、疾患又は状態の処置のためのものである。対象に投与されるべきフタロシアニン色素コンジュゲートの投与量は、絶対的な制限に付されないが、組成物の性質、その有効成分及びその不要な副作用、例えば、薬剤に対する免疫応答、処置されている対象及び処置されている状態の種類及び投与方法に応じて変わる。一般に、用量は、治療上有効な量、例えば、所望の生物学的効果を達成するのに十分な量、例えば、腫瘍の大きさ、例えば、体積及び／又は重量を減少させる、又は腫瘍のさらなる成長を減弱する、又は腫瘍の所望されない症状を減少させるのに有効である量となる。

10

【0184】

一部の態様では、フタロシアニン色素コンジュゲートの投与のために使用される組成物は、効量の薬剤を、企図される投与の種類に適当な従来の医薬担体及び賦形剤とともに含有する。例えば、一部の態様では、非経口製剤は、コンジュゲートの滅菌水溶液又は懸濁液を含有し得る。一部の態様では、経腸投与のための組成物は、バッファー、界面活性剤、チキソトロピー剤及び香味剤を任意に包含してもよい水溶液又は懸濁液中に、有効量のフタロシアニン色素コンジュゲートを含有し得る。

【0185】

一部の態様では、フタロシアニン色素コンジュゲート（単数又は複数）、又は追加の治療薬と組み合わせたコンジュゲートは、薬学的に許容されるバッファー、例えば、薬学的に許容される担体又はビヒクルを含有するもので製剤化できる。一般に、薬学的に許容される担体又はビヒクル、例えば、薬学的に許容されるバッファー中に存在するものは、当技術分野で公知のいずれかであり得る。E. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciences、Mack Publishing Co., Easton, Pa., 第19版（1995年）には、1つ又は2つ以上の治療用化合物の医薬品送達に適した組成物及び製剤が記載されている。薬学的に許容される組成物は、一般に、動物及びヒトにおいて使用するために一般に認められている薬局方に従って整えられた規制当局又は他の機関の承認を考慮して調製される。

20

【0186】

医薬組成物は、化合物と一緒に投与される担体、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤又はビヒクルを包含し得る。適した医薬担体の例は、E. W. Martinによる「レミントンの製薬科学」(Remington's Pharmaceutical Sciences)に記載されている。このような組成物は、一般に精製された形態の化合物の治療上有効な量を、患者に適切な投与のための形態を提供するための担体の適当な量と一緒に含有する。このような医薬担体は、滅菌液体、例えば、水及び石油、動物、植物又は合成起源のもの、例えば、ピーナッツ油、ダイズ油、鉱油及びゴマ油を包含する油であり得る。水は、医薬組成物が静脈内に投与される場合の典型的な担体である。生理食塩水溶液及び水性デキストロス及びグリセロール溶液も、特に、注射用溶液のために液体担体として使用され得る。組成物は、有効成分とともに、希釈剤、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸ニカルシウム又はカルボキシメチルセルロース、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム及びタルク並びに結合剤、例えば、デンプン、天然ゴム、例えば、アラビアガム、ゼラチン、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリドン、セルロース及びその誘導体、ポビドン、クロスポビドン及び当業者に公知の他のこのような結合剤を含有し得る。適した医薬賦形剤には、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、タルク、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳、グリセロール、プロピレン、グリコール、水及びエタノールが包含される。組成物は、必要に応じて、微量の湿潤剤又は乳化剤又はpH緩衝剤、例えば、アセタート、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、モノラウリン酸ソルビタン、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、オレイン酸トリエタノールアミン及び他のこのような薬剤も含有し得

30

40

50

る。

【0187】

一部の態様では、医薬品は、液体形態、例えば、溶液、シロップ又は懸濁剤であり得る。このような液体調製物は、薬学的に許容される添加剤、例えば、懸濁剤（例えば、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体又は水素化食用脂肪）、乳化剤（例えば、レシチン又はアラビアガム）、非水性ビヒクル（例えば、アーモンド油、油性エステル又は分画植物油）及び保存料（例えば、メチル又はプロピル-p-ヒドロキシベンゾアート又はソルビン酸）を用いて従来手段によって調製できる。一部の場合には、医薬品は、使用前に水又は他の適したビヒクルを用いる復元のために凍結乾燥形態で提示できる。

【0188】

一部の態様では、薬学的に許容されるバッファー又は担体の性質は、使用されている特定の投与様式に応じて変わる。例えば、一部の態様では、非経口製剤は、ビヒクルとして、薬学的に及び生理学的に許容される流体、例えば、水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース又はグリセロールを包含する注射用流体を含み得る。一部の態様では、固体組成物、例えば、散剤、丸剤、錠剤又はカプセル剤形態のために、非毒性固体担体は、例えば、医薬等級のマニトール、ラクトース、デンプン又はステアリン酸マグネシウムを包含し得る。投与されるべき医薬組成物は、生物学的に中性の担体に加えて、一部の態様では、微量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤又は乳化剤、保存料及びpH緩衝剤、例えば、酢酸ナトリウム又はモノラウリン酸ソルビタンを含有し得る。

【0189】

化合物は、適した医薬品、例えば、経口投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、徐放性製剤又はエリキシル並びに経皮パッチ調製物及びドライパウダー吸入剤に製剤化できる。通常、化合物は、当技術分野で周知の技術及び手順を使用して医薬組成物に製剤化される（例えば、アンセル医薬品投与形入門（Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms）、第4版、1985年、126を参照されたい）。一般に、製剤化の様式は、投与の経路の関数である。

【0190】

組成物は、筋肉内の、静脈内、皮内、病巣内、腹膜内注射、皮下、腫瘍内、硬膜外、鼻腔、経口、腔への、直腸への、局所的（topical）、局所的（local）、耳への、吸入性、頬側（例えば、舌下）及び経皮投与又はあらゆる経路を包含する当業者に公知のあらゆる経路による投与のために製剤化できる。他の投与の様式も企図される。投与は、処置の位置に応じて局所的（local）、局所的（topical）又は全身であり得る。処置を必要とする範囲への局所的（Local）投与は、例えば、それだけに限らないが、手術の間の局所的（local）注入、例えば、手術後の創傷被覆と併せた局所的（topical）適用によって、注射によって、カテーテルを用いて、坐剤を用いて、又はインプラントを用いて達成できる。

【0191】

一般に、皮下、筋肉内、腫瘍内、静脈内又は皮内のいずれかでの注射を特徴とする非経口投与が、本明細書において企図される。注射剤は、液体溶液又は懸濁液、注射の前の液体中の溶液若しくは懸濁液に適した固体形態のいずれかとして、あるいはエマルジョンとして従来形態で調製できる。適した賦形剤として、例えば、水、生理食塩水、デキストロース、グリセロール又はエタノールがある。さらに、必要に応じて、投与されるべき医薬組成物はまた、溶媒、例えば、pH緩衝剤、金属イオン塩又は他のこのようなバッファーの形態のアクチベーターを含有する場合がある。医薬組成物はまた、他の微量の非毒性補助物質、例えば、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解度増強剤及び他のこのような薬剤、例えば、酢酸ナトリウム、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン及びシクロデキストリンを含有する場合がある。一定レベルの投与量が維持されるような持続放出又は徐放系の移植（例えば、米国特許第3,710,795号を参照されたい）も、本明細書において企図される。このような非経口組成物中に含有される

10

20

30

40

50

活性化合物のパーセンテージは、その特定の性質並びに化合物の活性及び対象の必要性に応じて高度に変わる。

【0192】

注射剤は、局所（local）及び全身投与のために設計される。非経口投与用の調製物は、注射用に準備された滅菌溶液、滅菌乾燥可溶性製品、例えば、皮下錠剤を包含する、使用の直前に溶媒と組み合わせられるように準備された凍結乾燥散剤、注射用に準備された滅菌懸濁液、使用の直前にビヒクルと組み合わせられるように準備された滅菌乾燥不溶性製品及び滅菌エマルジョンを包含する。溶液は、水性又は非水性のいずれかであり得る。静脈内に投与される場合には、適した担体には、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）並びに増粘剤及び可溶化剤、例えば、グルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール及びそれらの混合物を含有する溶液が包含される。

10

【0193】

非経口調製物に使用される薬学的に許容される担体には、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、バッファー、抗酸化物質、局所麻酔、懸濁剤及び分散剤、乳化剤、封鎖剤又はキレート化剤及び他の薬学的に許容される物質が包含される。水性ビヒクルの例には、塩化ナトリウム注射、リンゲル液注射、等張性デキストロース注射、滅菌水注射、デキストロース及び乳酸リンゲル液注射が包含される。非水性非経口ビヒクルには、植物起源の硬化油、綿実油、コーン油ゴマ油及びピーナッツ油が包含される。静菌性又は静真菌性濃縮物中の抗菌剤は、複数回用量容器にパッケージングされた非経口調製物に添加することができ、これには、フェノール又はクレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチル及びプロピル p-ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンズアルコニウム及び塩化ベンゼトニウムが包含される。等張剤には、塩化ナトリウム及びデキストロースが包含される。バッファーには、リン酸及びクエン酸が包含される。

20

【0194】

静脈内に投与される場合には、適した担体には、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水（PBS）及び並びに増粘剤及び可溶化剤、例えば、グルコース、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコール及びそれらの混合物を含有する溶液が包含される。

【0195】

組成物は、単位量投与のために、又は複数回投与量投与のために製剤化できる。薬剤は、直接投与のために製剤化できる。組成物は、液体又は凍結乾燥製剤として提供できる。組成物が凍結乾燥形態で提供される場合には、適当なバッファー、例えば、滅菌生理食塩水溶液によって使用の直前に復元できる。

30

【0196】

組成物はまた、他の生物学的に活性な薬剤とともに、逐次、間欠的に、又は同一組成物中のいずれかで投与できる。投与にはまた、制御放出製剤及びデバイスによって制御される放出、例えば、ポンプを用いてを包含する、制御放出系が包含され得る。

【0197】

あらゆる所与の場合において最も適した経路は、種々の因子、例えば、疾患の性質、疾患の進行、疾患の重症度及び使用される特定の組成物に応じて変わる。例えば、組成物は、例えば、静脈内投与を介して全身に投与される。静脈内法と比較して同等のバイオアベイラビリティを確実にするには、吸収時間の増大が必要であり得るが、皮下法も使用できる。

40

【0198】

医薬組成物は、各投与経路に適当な投与形に製剤化できる。薬学的に及び治療上活性な化合物及びその誘導体は、通常、単位投与形又は複数回投与形に製剤化され、投与される。各単位用量は、必要な医薬担体、ビヒクル又は希釈剤と共同して所望の治療効果をもたらすのに十分な所定の量の治療上活性な化合物を含有する。単位投与形には、それだけに限らないが、適した量の化合物又は薬学的に許容されるその誘導体を含有する、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤、滅菌非経口溶液又は懸濁液及び経口溶液又は懸濁液及

50

び油水エマルジョンが包含される。単位用量形は、アンプル及びシリンジ又は個別にパッケージングされた錠剤若しくはカプセル剤に含有され得る。単位用量形は、その分数又は倍数で投与され得る。複数用量形は、分離された単位用量形で投与されるべき、単一容器中にパッケージングされた複数の同一単位投与形である。複数用量形の例には、バイアル、錠剤若しくはカプセル剤のボトル又はパイント若しくはガロンのボトルが包含される。したがって、複数の用量形は、パッケージング中で分離されていない複数の単位用量である。一般に、0.005%～100%の範囲の有効成分を含有し、残りが非毒性担体から構成される投与形又は組成物を調製できる。医薬組成物は、各投与経路にとって適当な投与形で製剤化できる。

【0199】

薬学的に活性な化合物の濃度は、注射が、所望の薬理学的効果をもたらす有効量を提供するように調整される。正確な用量は、当技術分野で公知であるように、患者又は動物の年齢、体重及び状態に応じて変わる。単位用量非経口調製物は、アンプル、バイアル又はニードルを有するシリンジ中にパッケージングされる。薬剤的に活性な化合物を含有する液体溶液又は復元された散剤調製物の体積は、処置されるべき疾患及びパッケージのために選択された特定の製造品の関数である。非経口投与のためのすべての調製物は、当技術分野で公知であり、実行されるように、無菌でなくてはならない。一部の態様では、組成物は、凍結乾燥散剤として提供されることができ、これは、溶液、エマルジョン及び他の混合物としての投与のために復元され得る。それらはまた、固体又はゲルとして復元され、製剤化される場合もある。凍結乾燥散剤は、上記の溶液のいずれからも調製できる。

【0200】

滅菌、凍結乾燥散剤は、フタロシアニン色素－ターゲッティング分子コンジュゲートを、バッファー溶液に溶解することによって調製できる。バッファー溶液は、散剤又は散剤から調製された復元された溶液の他の薬理学的構成要素の安定性を改善する賦形剤を含有し得る。

【0201】

一部の態様では、当業者に公知の標準条件下での、溶液のその後の滅菌濾過と、それに続く凍結乾燥によって、所望の製剤が提供される。手短には、凍結乾燥散剤は、賦形剤、例えば、デキストロース、ソルビトール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロース又は他の適した薬剤を、適したバッファー、例えば、クエン酸、リン酸ナトリウム若しくはカリウム又は当業者に公知の他のこのようなバッファーに溶解することによって調製する。次いで、選択された酵素を、得られた混合物に添加し、溶解するまで攪拌する。得られた混合物を、粒子を除去するように、また無菌性を確実にするように滅菌濾過又は処置し、凍結乾燥のためにバイアルに配分する。各バイアルは、化合物の単一投与量（1mg～1g、一般に、1～100mg、例えば、1～5mg）又は複数回投与量含有し得る。凍結乾燥散剤は、適当な条件下、例えば、約4℃～室温で保存できる。バッファー溶液を用いるこの凍結乾燥散剤の復元は、非経口投与で使用するための製剤をもたらす。正確な量は、処置される適応症及び選択された化合物に応じて変わる。このような量は、経験的に決定できる。

【0202】

一部の態様では、組成物のpHは、6から10の間又はおよそ6から10の間、例えば、6から8の間又はおよそ6から8の間、6.9から7.3の間又はおよそ6.9から7.3の間、例えば、約pH7.1である。一部の態様では、薬学的に許容されるバッファーのpHは、少なくとも若しくは約5、少なくとも若しくは約6、少なくとも若しくは約7、少なくとも若しくは約8、少なくとも若しくは約9又は少なくとも若しくは約10である、又は7.1である。

【0203】

組成物は、単位量投与のために、又は複数回投与量投与のために製剤化できる。薬剤は、直接投与のために製剤化できる。

【0204】

一部の態様では、本明細書において提供される組成物は、提供されるコンジュゲートの直接投与のために0.01mg又は約0.01mg～3000mg又は約3000mg、0.01mg又は約0.01mg～1000mg又は約1000mg、0.01mg又は約0.01mg～500mg又は約500mg、0.01mg又は約0.01mg～100mg又は約100mg、0.01mg又は約0.01mg～50mg又は約50mg、0.01mg又は約0.01mg～10mg又は約10mg、0.01mg又は約0.01mg～1mg又は約1mg、0.01mg又は約0.01mg～0.1mg又は約0.1mg、0.1mg又は約0.1mg～2000mg又は約2000mg、0.1mg又は約0.1mg～1000mg又は約1000mg、0.1mg又は約0.1mg～500mg又は約500mg、0.1mg又は約0.1mg～100mg又は約100mg、0.1mg又は約0.1mg～50mg又は約50mg、0.1mg又は約0.1mg～10mg又は約10mg、0.1mg又は約0.1mg～1mg又は約1mg、1mg又は約1mg～2000mg又は約2000mg、1mg又は約1mg～1000mg又は約1000mg、1mg又は約1mg～500mg又は約500mg、1mg又は約1mg～100mg又は約100mg、1mg又は約1mg～10mg又は約10mg、10mg又は約10mg～2000mg又は約2000mg、10mg又は約10mg～1000mg又は約1000mg、10mg又は約10mg～500mg又は約500mg、10mg又は約10mg～100mg又は約100mg、100mg又は約100mg～2000mg又は約2000mg、100mg又は約100mg～1000mg又は約1000mg、100mg又は約100mg～500mg又は約500mg、500mg又は約500mg～2000mg又は約2000mg、500mg又は約500mg～1000mg又は約1000mg及び約1000mg～3000mg又は約3000mgの範囲の量で製剤化される。一部の態様では、組成物の体積は、0.5mL～1000mL、例えば、0.5mL～100mL、0.5mL～10mL、1mL～500mL、1mL～10mL、例えば、少なくとも又は約少なくとも又は約又は0.5mL、1mL、2mL、3mL、4mL、5mL、6mL、7mL、8mL、9mL、10mL、15mL、20mL、30mL、40mL、50mL又はそれより多くであり得る。例えば、組成物は、100mg若しくは約100mgから500mg若しくは約500mgの間又は200mg若しくは約200mgから400mg若しくは約400mgの間の量の単位量投与のために製剤化される。一部の態様では、組成物は、500mg若しくは約500mgから1500mg若しくは約1500mgの間、800mg若しくは約800mgから1200mg若しくは約1200mgの間又は1000mg若しくは約1000mgから1500mg若しくは約1500mgの間の量の単位量投与のために製剤化される。一部の態様では、組成物の体積は、10mL若しくは約10mLから1000mL若しくは約1000mLの間又は50mL若しくは約50mLから500mL若しくは約500mLの間であるか、又は組成物の体積は、少なくとも若しくは約10mL、20mL、30mL、40mL、50mL、75mL、100mL、150mL、200mL、250mL、300mL、400mL、500mL又は1000mLである。

【0205】

一部の態様では、製剤の全バイアル内容物を、投与のために引き出すことができ、複数回投与のために複数の投与量に分割することができる。投与のために薬物の一定量を引き出す際に、必要に応じて、製剤をさらに希釈できる、例えば、水、生理食塩水（例えば、0.9%）又は他の生理学的溶液で希釈できる。

【0206】

一部の態様では、提供される態様に従って、提供されるコンジュゲートと組み合わせて使用するために、追加の治療薬、例えば、免疫調節剤又は抗がん剤を含有する組成物もまた提供される。一部の側面では、追加の治療薬は、公知の、又は例えば、上記の標準製剤ガイドラインに従って調製できる。一部の態様では、免疫調節剤、抗がん剤及び／又は提供されるコンジュゲートは、別個の組成物として製剤化される。一部の態様では、免疫調節剤は、提供されるコンジュゲートとは別個の組成物として提供され、2種の組成物は、

別個に投与される。一部の態様では、抗がん剤は、提供されるコンジュゲートとは別個の組成物として提供され、2種の組成物は、別個に投与される。組成物は、非経口送達のために（すなわち、全身送達のために）製剤化できる。例えば、組成物又は組成物の組合せは、皮下送達のために、又は静脈内送達のために製剤化される。提供されるコンジュゲート及び免疫調節剤及び／又は抗がん剤などの薬剤は、異なる投与経路によって投与できる。
【0207】

提供されるコンジュゲートを含む組成物は、当技術分野で公知のいずれかの方法を使用して、例えば、腫瘍、例えば、がんを有する対象に、又は例えば、手術によって以前に除去された腫瘍を有していた対象に局所的（local）に又は全身に投与できる。具体例が提供されるが、当業者ならば、開示される薬剤の投与の代替法を使用できることは理解するであろう。このような方法は、例えば、処置を必要とする対象への数時間～数日の期間にわたる連続注入を提供するためのカテーテル又は埋め込み可能なポンプの使用を包含し得る。

10

【0208】

一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、腫瘍への、例えば、腫瘍内への直接注射又は注入を包含する、非経口手段によって投与される。一部の態様では、薬剤を腫瘍に適用することによって、例えば、腫瘍をコンジュゲートを含有する溶液中に浸すことによって、又は腫瘍上に薬剤を注ぐことによって、コンジュゲートが腫瘍に投与される。

【0209】

さらに又はあるいは、コンジュゲートを、腫瘍、例えば、がんを有する対象に全身に、例えば、静脈内に、筋肉内に、皮下に、皮内に、腹膜内に、皮下に又は経口的に投与できる。

20

【0210】

一部の態様では、コンジュゲートは、例えば、対象から細胞を得ること、このような細胞を、照射とともにコンジュゲートを用いて処置すること及び処置された細胞を同一対象又は異なる対象のいずれかに投与することによって *ex vivo* で投与できる。

【0211】

一部の態様では、組成物は、0.5若しくは約0.5～約1000、例えば、0.5若しくは約0.5～約100、0.5若しくは約0.5～約50、0.5若しくは約0.5～約25、0.5若しくは約0.5～約10、0.5若しくは約0.5～約5である、ターゲット分子（例えば、DAR）当たりの色素残基の平均数を含有する。一部の態様では、組成物中の色素分子対ターゲット分子の平均比は、0.5よりも高い、又は約0.5よりも高い、例えば、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10又はそれより高い。一部の態様では、組成物中の色素分子対ターゲット分子の比は、0.5:1、0.7:1、0.8:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、15:1、20:1、25:1、50:1、75:1、100:1、150:1、200:1、250:1、300:1、350:1、400:1、450:1、500:1、550:1、600:1、650:1、700:1、750:1、800:1、850:1、900:1、950:1若しくは1000:1であるか、又は約0.5:1、0.7:1、0.8:1、1:1、2:1、3:1、4:1、5:1、10:1、15:1、20:1、25:1、50:1、75:1、100:1、150:1、200:1、250:1、300:1、350:1、400:1、450:1、500:1、550:1、600:1、650:1、700:1、750:1、800:1、850:1、900:1、950:1若しくは1000:1であり、又はこのような値のうちいずれか2つの間又はおよそその間である。

30

40

【0212】

一部の態様では、ターゲット分子が、ポリペプチド、例えば、抗体、抗原結合性断片又はナノボディである場合などでは、組成物中のターゲット分子当たりの色素分子の平均数は、0.5若しくは約0.5～5、例えば、0.5若しくは約0.5～4、例えば、0.5若しくは約0.5、0.6若しくは約0.6、0.7若しくは約0.7、

50

0.8若しくは約0.8、0.9若しくは約0.9、1若しくは約1、2若しくは約2又は3若しくは約3であり得る。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約3:1である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約4:1である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約2:1である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約1:1である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約2:1から約3:1の間である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約1:1から約2:1の間である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約1.5:1から約2:1の間である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約3:1から約4:1の間である。一部の態様では、組成物中のターゲッティング分子当たりの色素残基の平均数は、約0.5:1から約1:1の間である。

10

【0213】

D. コンジュゲートとともに使用するためのデバイス及び照射方法

一部の側面では、提供される態様とともに使用できるデバイスには、本明細書において記載される、色素コンジュゲート組成物、例えば、式(X)、式(O)、式(I)又は式(II)のフタロシアニン色素コンジュゲート及びターゲッティング分子とともに使用するのに適した光の波長(単数又は複数)で照射(一部の場合には、放射とも呼ばれる)を提供する光拡散デバイスが包含される。照射デバイスは、光源(例えば、レーザー)及び光を目的の範囲に運ぶ手段(例えば、対象の単離された範囲又は単離された病変若しくは腫瘍に照射するための1つ又は2つ以上のファイバー)を包含し得る。例示的照射デバイスは、参照により本明細書に組み込まれる、特許番号US10,295,719、US10,527,771及びUS10,416,366に記載されている。このようなデバイスは、レーザーに作動可能に接続された非円形コア光ファイバーを含有する光拡散デバイスを使用して、光を対象の標的領域に送達する。一部の態様では、コア光ファイバーは、円形であり、光拡散デバイスとインターフェースする前にコイル状であるか、又は曲げられている。特定の側面では、デバイスは、「トップハット」コア放射照度分布を送達して、照射される範囲に均一光を送達する。光拡散デバイスは、例えば、腫瘍内又は組織内放射のために使用するために円筒状ディフューザーのようでありうる。一部の態様では、光拡散デバイスは、レンズを有する前面ディフューザーであり、照射は、光ファイバーの最後で前面ディフューザーのレンズを通して投射される。投射光は、視準が合った、又は分散する光のビームであり得る。

20

30

【0214】

一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近は、400nm若しくは約400nm~900nm若しくは約900nm、例えば、500nm若しくは約500nm~900nm若しくは約900nm、例えば、600nm若しくは約600nm~850nm若しくは約850nm、例えば、600nm若しくは約600nm~740nm若しくは約740nm、例えば、660nm若しくは約660nm~740nm若しくは約740nm、660nm若しくは約660nm~710nm若しくは約710nm、660nm若しくは約660nm~700nm若しくは約700nm、660nm若しくは約660nm~685nm若しくは約685nm、665nm若しくは約665nm~680nm若しくは約680nm、670nm若しくは約670nm~685nm若しくは約685nm、670nm若しくは約670nm~690nm若しくは約690nm、670nm若しくは約670nm~680nm若しくは約680nm、680nm若しくは約680nm~740nm若しくは約740nm又は690nm若しくは約690nm~710nm若しくは約710nmの範囲内の波長の光で照射される。一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、600nm若しくは約600nm~850nm若しくは約850nm、例えば、660nm若しくは約660nm~740nm若しくは約740nmの波長で

40

50

照射される。、一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、少なくとも又は約600nm、620nm、640nm、660nm、680nm、700nm、720nm若しくは740nm、例えば、 $670 \pm 50 \text{ nm}$ 若しくは約 $670 \pm 50 \text{ nm}$ 又は $670 \pm 40 \text{ nm}$ 若しくは約 $670 \pm 40 \text{ nm}$ 、例えば、約670nm若しくは約670nm又は670nm若しくは約670nmの波長の光で照射される。一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、685nm若しくは680nm未満又は約685nm若しくは680nm未満の波長の光で照射される。

【0215】

本明細書において提供される方法及び使用の一部の態様では、照射は、0.5cm又は約0.5cm~10cm又は約10cmのディフューザー長を包含し、 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ 又は約 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ の間隔を空けた円筒状拡散ファイバーを使用して実施される。一部の態様では、光照射線量は、 20 J/cm 又は約 20 J/cm ファイバー長~ 500 J/cm 又は約 500 J/cm ファイバー長である。一部の態様では、腫瘍は、10mm又は約10mm深よりも大きいか、又は皮下腫瘍である。

【0216】

一部の態様では、提供される方法は、対象中の間質性腫瘍である標的範囲を、0.5cm又は約0.5cm~10cm又は約10cmのディフューザー長を包含し、 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ 又は約 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ の間隔を空けた円筒状拡散ファイバーを用い、 100 J/cm 若しくは約 100 J/cm ファイバー長の光線量を用いて、又は 400 mW/cm 若しくは約 400 mW/cm のフルエンス率を用いて照射することを包含する。一部の態様では、標的範囲は、10mm又は約10mm深よりも大きいか、又は皮下腫瘍である腫瘍である。一部の態様では、円筒状拡散ファイバーは、 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ 又は約 $1.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ 離れて腫瘍中に位置させたカテーテル中に配置される。一部の態様では、カテーテルは、光学的に透明である。

【0217】

一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、少なくとも若しくは約 1 J/cm^2 、例えば、少なくとも若しくは約 10 J/cm^2 、少なくとも若しくは約 30 J/cm^2 、少なくとも若しくは約 50 J/cm^2 、少なくとも若しくは約 75 J/cm^2 、少なくとも若しくは約 100 J/cm^2 、少なくとも若しくは約 150 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 500 J/cm^2 の光線量で照射される。一部の態様では、照射の線量は、1若しくは約1~若しくは約 J/cm^2 、1若しくは約1~500若しくは約 500 J/cm^2 、5若しくは約5~200若しくは約 200 J/cm^2 、10若しくは約10~100若しくは約 100 J/cm^2 、10若しくは約10~50若しくは約 50 J/cm^2 、30若しくは約30~200若しくは約 200 J/cm^2 、30若しくは約30~150若しくは約 150 J/cm^2 又は30若しくは約30~100若しくは約 100 J/cm^2 である。一部の態様では、標的範囲は、少なくとも又は約 2 J/cm^2 、 5 J/cm^2 、 10 J/cm^2 、 25 J/cm^2 、 50 J/cm^2 、 75 J/cm^2 、 100 J/cm^2 、 150 J/cm^2 、 200 J/cm^2 、 300 J/cm^2 、 400 J/cm^2 又は 500 J/cm^2 の線量で照射される。

【0218】

一部の態様では、標的範囲は、表在性腫瘍である腫瘍である。一部の態様では、腫瘍は、10mm未満の厚さである。一部の態様では、照射は、表面照射のためにマイクロレンズチップがついたファイバーを使用して実施される。一部の態様では、光照射線量は、5又は約 5 J/cm^2 ~ 200 J/cm^2 若しくは約 200 J/cm^2 である。

【0219】

一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、少なくとも若しくは約 1 J/cm ファイバー長、例えば、少なくとも若しくは約 10 J/cm ファイバー長、少なくとも若しくは約 50 J/cm ファイバー長

10

20

30

40

50

、少なくとも若しくは約 100 J/cm ファイバー長、少なくとも若しくは約 250 J/cm ファイバー長又は少なくとも若しくは約 500 J/cm ファイバー長の線量で照射される。一部の態様では、照射の線量は、1 若しくは約 $1 \sim 1000$ 若しくは約 1000 J/cm ファイバー長、1 若しくは約 $1 \sim 500$ 若しくは約 500 J/cm ファイバー長、2 若しくは約 $2 \sim 500$ 若しくは約 500 J/cm ファイバー長、50 若しくは約 $50 \sim 300$ 若しくは約 300 J/cm ファイバー長、10 若しくは約 $10 \sim 100$ 若しくは約 100 J/cm ファイバー長又は10 若しくは約 $10 \sim 50$ 若しくは約 50 J/cm ファイバー長である。一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境は、少なくとも又は約 2 J/cm ファイバー長、 5 J/cm ファイバー長、 10 J/cm ファイバー長、 25 J/cm ファイバー長、 50 J/cm ファイバー長、 75 J/cm ファイバー長、 100 J/cm ファイバー長、 150 J/cm ファイバー長、 200 J/cm ファイバー長、 250 J/cm ファイバー長、 300 J/cm ファイバー長、 400 J/cm ファイバー長又は 500 J/cm ファイバー長の線量で照射される。

【0220】

一部の態様では、提供される方法は、5 又は約 $5 \text{ J/cm}^2 \sim 200$ 又は約 200 J/cm^2 の光線量を用いる表面照射のために、マイクロレンズチップがついたファイバーを用いて対象における表在性腫瘍である標的範囲に照射することを包含する。一部の態様では、光照射線量は、50 又は約 50 J/cm^2 である。

【0221】

一部の態様では、フタロシアニン色素-ターゲッティング分子コンジュゲートを含む組成物の投与後の照射の線量は、 $600 \sim 800 \text{ nm}$ 若しくは約 $600 \sim 800 \text{ nm}$ の波長で少なくとも若しくは約 1 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 1 J/cm のファイバー長、例えば、 $620 \sim 720 \text{ nm}$ 若しくは約 $620 \sim 720 \text{ nm}$ の波長で少なくとも若しくは約 1 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 1 J/cm のファイバー長、 $620 \sim 720 \text{ nm}$ 若しくは約 $620 \sim 720 \text{ nm}$ の波長で少なくとも若しくは約 10 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 10 J/cm のファイバー長、 $620 \sim 720 \text{ nm}$ 若しくは約 $620 \sim 720 \text{ nm}$ の波長で少なくとも若しくは約 50 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 50 J/cm のファイバー長、あるいは $620 \sim 720 \text{ nm}$ 若しくは約 $620 \sim 720 \text{ nm}$ の波長で少なくとも若しくは約 100 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 100 J/cm のファイバー長である。一部の態様では、波長は、 $640 \sim 700 \text{ nm}$ である。一部の態様では、フタロシアニン色素-ターゲッティング分子コンジュゲートを含む組成物の投与後の照射の線量は、 670 nm 若しくは約 670 nm の波長で少なくとも若しくは約 1.0 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 1 J/cm のファイバー長、あるいは例えば、 670 nm 若しくは約 670 nm の波長で少なくとも若しくは約 10 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 10 J/cm のファイバー長、 670 nm 若しくは約 670 nm の波長で少なくとも若しくは約 50 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 50 J/cm のファイバー長、あるいは 670 nm 若しくは約 670 nm の波長で少なくとも若しくは約 100 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 100 J/cm のファイバー長、例えば、 670 nm 若しくは約 670 nm の波長で $1.0 \sim 500 \text{ J/cm}^2$ 又は $1.0 \sim 500 \text{ J/cm}$ のファイバー長である。本明細書において提供されるコンジュゲート又は組成物の投与後の例示的照射は、 620 nm 若しくは約 $620 \text{ nm} \sim 720 \text{ nm}$ 若しくは約 720 nm の波長で、少なくとも若しくは約 1 J/cm^2 又は少なくとも若しくは約 1 J/cm のファイバー長の線量で標的範囲を照射することを包含する。

【0222】

一部の態様では、照射することは、 580 nm 若しくは約 $580 \text{ nm} \sim 830 \text{ nm}$ 若しくは約 830 nm の波長で、25 若しくは約 $25 \text{ J/cm}^2 \sim 400$ 若しくは約 400 J/cm^2 又は2 若しくは約 2 J/cm のファイバー長 ~ 500 若しくは約 500 J/cm のファイバー長の線量で実施される。一部の態様では、標的範囲は、 $670 \pm 40 \text{ nm}$ の波長で照射される。一部の態様では、標的範囲は、50 若しくは約 50 J/cm^2 又は1

10

20

30

40

50

00若しくは約100J/cmのファイバー長の線量で照射される。

【0223】

一部の態様では、光又はレーザーが、5又は約5秒～5又は約5分の期間の間、コンジュゲート、例えば、コンジュゲートを含有する細胞に適用され得る。例えば、一部の態様では、光又はレーザーは、5、10、15、20、25、30、35、40、45 50若しくは55秒又は約5、10、15、20、25、30、35、40、45 50若しくは55秒間、あるいは、このような値のうちいずれか2つの間の範囲の間、適用されて、コンジュゲートの色素分子（単数又は複数）を活性化する。一部の態様では、光又はレーザーは、約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5若しくは5分若しくはそれより多く、又は約1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5若しくは5分、あるいは、このような値のうちいずれか2つの間の範囲の間、適用される。一部の態様では、光又はレーザーが適用される時間の長さは、例えば、エネルギー、例えば、光又はレーザーのワット数に応じて変わり得る。例えば、低いワット数を有する光又はレーザーほど、より長い期間適用され得る。

10

【0224】

一部の態様では、光又はレーザーは、コンジュゲートの投与後、30又は約30分間～96又は約96時間適用され得る。例えば、一部の態様では、光又はレーザーは、コンジュゲートの投与後30、35、40、45、50若しくは55分又は約30、35、40、45、50若しくは55分、あるいは、このような値のうちいずれか2つの間の範囲の間、適用される。一部の態様では、光又はレーザーは、コンジュゲートの投与後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29若しくは30時間又は約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29若しくは30時間、適用される、あるいは、例えば、20若しくは約20時間～28若しくは約28時間の間又は約24時間±4時間など、これらの値のうちおおよそいずれか2つの間の範囲内で投与される。一部の態様では、光又はレーザーは、1から24時間の間又は約1から24時間の間、例えば、1若しくは約1から12若しくは約12時間の間、12若しくは約12から24若しくは約24時間の間、6若しくは約6から12若しくは約12時間の間、適用される、又はコンジュゲートの投与後、24若しくは約24時間よりも長く投与され得る。一部の態様では、光又はレーザーは、コンジュゲートの投与後、36、48、72若しくは96時間又は約36、48、72若しくは96時間適用される。一部の態様では、光又はレーザーは、コンジュゲートの投与後、24時間±4時間で、又は約24時間±4時間で適用される。

20

30

【0225】

一部の態様では、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近又は腫瘍微小環境又は対象は、1回又は2回以上照射され得る。したがって、照射は、単一日で完了される場合も、同一又は異なる投与量、例えば、照射を用いて、少なくとも2又は約2の異なる回数、3の異なる回数、4の異なる回数、5の異なる回数又は10の異なる回数、複数日で反復して行われる場合もある。一部の態様では、反復された照射は、同一日で、連続日で、又は1～3日毎に、3～7日毎に、1～2週毎に、2～4週毎に、1～2ヶ月毎に、又はさらに長い間隔で行われる場合がある。一部の態様では、複数の照射、例えば、少なくとも2回、少なくとも3回又は少なくとも4回の照射、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9又は10回の別個の投与が実施される。

40

【0226】

一部の態様では、照射の線量又は方法は、標的範囲、例えば、腫瘍、腫瘍の付近、リンパ節、リンパ節の付近の種類又は形態学に応じて異なる。例えば、一部の態様では、照射は、「トップハット」放射照度分布プロファイル、例えば、公開出願WO2018/080952及びUS20180239074に記載されるものを有するデバイスを使用する。

【0227】

50

本明細書において提供される方法及び使用の一部の態様では、照射は、コンジュゲートの投与後投与される。一部の態様では、照射又は照射は、フタロシアニン色素-ターゲッティング分子コンジュゲートの投与後30分から96時間の間又は約30分から96時間の間、例えば、コンジュゲートの投与後、30分から48時間、30分から24時間又は12時間から48時間の間、例えば、一般に、少なくとも30分、1時間、2時間、3時間、4時間、5時間、6時間、7時間、8時間、9時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、24時間又はそれより長く実施されるか、又は達成される。一部の態様では、照射は、コンジュゲートの投与後、約24時間以内に、又はコンジュゲートの投与後、24時間 $\pm$ 4時間以内に、又はコンジュゲートの投与後、約20、21、22、23、24、24、26、27若しくは28時間以内に実施される。

10

【0228】

E. 併用療法

一部の態様では、併用療法及び組合せ、例えば、併用療法に従う使用のための組合せを包含する方法及び使用も提供される。一部の側面では、組合せは、本明細書において提供されるコンジュゲート及び追加の治療薬、例えば、免疫調節剤又は抗がん剤を包含する。一部の態様では、このような併用療法においてコンジュゲートに使用されるターゲッティング分子は、本明細書において提供されるフタロシアニン色素に連結された標的分子に結合する抗体又は抗体断片である。一部の側面では、併用療法は、コンジュゲート及び追加の治療薬、例えば、免疫調節剤、免疫チェックポイント阻害剤及び抗がん剤、サプレッサー細胞に対して作用する治療薬又はそれらの組合せの投与を包含する。このような方法では、原発腫瘍、新規に生じた腫瘍、浸潤性腫瘍細胞及び転移性腫瘍細胞を、追加の治療薬、例えば、免疫調節剤、免疫チェックポイント阻害剤、治療薬又は抗がん剤を用いる処置に対して感作させることができる。このような方法では、原発腫瘍、新規に生じた腫瘍、浸潤性腫瘍細胞及び転移性腫瘍細胞の成長を阻害、低減又は排除することができる、及び／又は1つ若しくは2つ以上の腫瘍の体積を低減する。

20

【0229】

このような組合せ処置の結果としての感受性の増大には、それだけには限らないが、腫瘍成長の阻害の低減、腫瘍細胞浸潤及び／又は転移の低減、腫瘍細胞死滅の増大、全身の免疫応答の増大、新規T細胞ブライミングの増大、腫瘍内CD8⁺T細胞の多様性の増大、腫瘍内CD8⁺ Tエフェクター細胞の数及び／又は活性の増大、腫瘍内制御性T細胞の数及び／又は活性の減少、腫瘍内骨髄由来サプレッサー細胞の数及び／又は活性の減少、腫瘍内腫瘍関連線維芽細胞又はがん関連線維芽細胞(CAF)の数及び／又は活性の減少又はそれらのいずれかの組合せが包含され得る。

30

【0230】

一部の態様では、追加の治療薬は、抗がん剤である。一部の態様では、抗がん剤は、1種又は2種以上の化学療法剤、抗体処置及び／又は放射線治療剤であり得る。一部の態様では、追加の治療薬は、チェックポイント阻害剤、免疫アジュバント、サプレッサー細胞に対して作用する治療薬、化学療法剤、放射線照射及び腫瘍細胞に結合する抗がんターゲット分子を含む生物製剤から選択される抗がん剤である。

40

【0231】

一部の側面では、追加の治療薬は、免疫調節剤(免疫調節剤(immunomodulating agent)とも呼ばれる)、例えば、免疫チェックポイント阻害剤である。一部の側面では、このような組合せは、腫瘍、病変又はがんの処置のために使用される。一部の態様では、方法は、提供されたコンジュゲートの投与の前の、それと同時の、その後の免疫調節剤、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の投与を包含する。

【0232】

一部の態様では、追加の治療薬、例えば、本明細書においてこのような併用療法で使用される免疫調節剤には、アジュバント、免疫チェックポイント阻害剤、サイトカイン又はそれらのいずれかの組合せが包含され得る。組み合わせて使用するためのサイトカインは

50

、例えば、アルデスロイキン（PROLEUKIN）、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b（イントロンA）、ペグインターフェロンアルファ-2b（SYLATRON／PEG-イントロン）、IL-15、IL-18又はIFNAR1／2経路、IL-2／IL-2R経路を標的とするサイトカインであり得る。組合せで使用するためのアジュバントは、例えば、Poly ICLC（HILTONOL／イミキモド）、4-1BB（CD137；TNFRS9）、OX40（CD134）OX40-リガンド（OX40L）、Toll様受容体2アゴニストSUP3、Toll様受容体TLR3及びTLR4アゴニスト及びToll様受容体7（TLR7）経路を標的とするアジュバント、TNFR及びTNFスーパーファミリーの他のメンバー、他のTLR2アゴニスト、TLR3アゴニスト及びTLR4アゴニストであり得る。

10

【0233】

一部の態様では、追加の治療薬は、PD-1阻害剤である免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-1活性を阻害する小分子、抗体又は抗原結合性断片である。PD-1を標的とする例示的抗体には、それだけには限らないが、AB122、AK104、AK105、AMG 404、AMP-224、AMP-514（MEDI0680）、BCD-100、BCD-217、BI 754091、カムレリズマブ（SHR1210）、セミプリマブ（LIBTAYO； REGN2810）、セトレリマブ（JNJ-63723283）、CS1003、CX-188、ドスタリマブ（TSR-042）、F520、ゲノリムズマブ（APL-501； GB226、CBT-501）、GLS-010、HLX10、HX008、HX009、IBI308、JTX-4014、LZM009、MGA012（INCMGA0012）、MGD013、MGD019、ニボルマブ（オプジーボ、BMS-936558）、PDR001、ペムブロリズマブ（キイトルーダ、ランブロリズマブ、MK-3475）、PF-06801591、ピディリズマブ（CT-011）、REGN2810、RO7121661、SCT-I10A、SG001、シンチリマブ（TYVYT、IBI308）、スパルタリズマブ（PDR001）、Sym021、チスレリズマブ（BGB-A317）、トリパリマブ（JS 001）、TSR-042（ANB011）及びXmAb20717が包含される。

20

【0234】

一部の態様では、追加の治療薬は、PD-L1阻害剤である免疫チェックポイント阻害剤、例えば、PD-L1活性を阻害する小分子、抗体又は抗原結合性断片である。PD-L1を標的とする例示的抗体には、それだけには限らないが、アテゾリズマブ（テセントリク、MPDL3280A、RG7446）、アベルマブ（バベンチオ、MSB0010718C； M7824）、BCD-135、BGB-A333、BMS-936559（MDX-1105）、CBT-502（TQB-2450）、コシベリマブ（CK-301）、CS1001（WPB3155）、デュルバルマブ（IMFINZI； MEDI4736）、FAZ053、HLX20、INBRX-105、KN035、KN046、LDP、LY3300054、LY3415244、MCLA-145、MSB2311、NM-01、REGN3504、SHR-1316（HTI-1088）、STI-3031（IMC-001； STI-A1015）、TG-1501及びZKAB001（STI-A1014）が包含される。

30

40

【0235】

一部の態様では、追加の治療薬は、CTLA-4阻害剤である免疫チェックポイント阻害剤、例えば、CTLA-4活性を阻害する小分子、抗体又は抗原結合性断片である。いずれかの態様のうち一部では、CTLA-4を標的とする抗体は、ADG116、ADU-1604、AGEN1181、AGEN1884、AK104、ATOR-1015、BCD-145、BCD-217、BMS-986218、イビリムマブ（ヤーボイ）、KN046、MGD019、MK-1308、REGN4659、トレメリムマブ（チシリムマブ、CP-675，206）、XmAb20717及びXmAb22841からなる群から選択される。

【0236】

50

一部の態様では、追加の治療薬は、CD25阻害剤、例えば、CD25活性を阻害する小分子、抗体又は抗原結合性断片である。いずれかの態様のうち一部では、抗CD25抗体は、バシリキシマブ（シムレクト）、カミダンルマブテシリン、ダクリズマブ（ジンプリタ；ゼナパックス）、イノリモマブ、RA8、STI-003及びゼノパックスからなる群から選択される。

【0237】

追加の治療薬、例えば、チェックポイント阻害剤、アジュバント又はサイトカインの投与は、提供されるコンジュゲートの投与の前に、それと同時に、又はその後に投与され得る。例えば、方法は、1又は2以上の用量の免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップ、コンジュゲートを投与するステップ、コンジュゲートの投与後に、適した波長の光を用いて標的範囲に照射するステップを包含し得る。方法は、コンジュゲートを最初に投与するステップ、及びコンジュゲートの投与後に標的範囲に照射するステップ、次いで、コンジュゲートの投与に続いて、又は照射ステップに続いて、追加の治療薬、例えば、免疫チェックポイント阻害剤を投与するステップを包含し得る。方法はまた、コンジュゲートの投与と同時の、標的範囲に照射するステップに続く、追加の治療薬、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の投与を包含し得る。一部の態様では、追加の治療薬、例えば、免疫チェックポイント阻害剤、アジュバント又はサイトカインは、提供されるコンジュゲートが投与される前に1回又は2回以上投与され、続いて、標的範囲が照射され、次いで、追加の治療薬（同一又は異なる追加の治療薬）の1又は2以上の追加の投与が行われる。

【0238】

F. 他の使用

本明細書において提供されるコンジュゲートのための他の方法及び使用も提供される。一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、診断、モニタリング又は研究、例えば、実験研究と関連する目的のために使用される。例えば、一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、標的分子又は目的の相互作用を可視化する又は検出するために使用される。このような適用には、それだけには限らないが、イメージング、DNAシーケンシング、DNAマイクロアレイ、免疫プロット法（例えば、ウエスタンブロッティング）、フローサイトメトリー分析、タンパク質マイクロアレイ及び蛍光共鳴イメージング移動（fluorescence resonance imaging transfer）（FRET）が包含される。一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、酵素活性の検出、ハイスループット適用におけるスクリーニング、タンパク質相互作用（例えば、リガンド-受容体相互作用）の検出及び核酸ハイブリダイゼーションのために使用される。

【0239】

例えば、一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、それだけには限らないが、臓器の段増撮影イメージング、臓器機能のモニタリング、冠動脈血管造影、蛍光内視鏡検査、腫瘍のイメージング、レーザーガイド型手術、超音波及び音響蛍光（sonofluorescence）法及び他の同様の方法を包含する種々の生物医学的適用において、細胞、組織又は臓器のin vitro、in vivo又はex vivo造影剤として使用される。

【0240】

一部の態様では、コンジュゲートは、in vivoでの可視化又は検出のために対象に投与される。このような態様では、組成物は、腫瘍、組織又は臓器の所望の光学イメージを達成するのに有効な用量で投与される。このような用量は、使用される特定の色素化合物又はコンジュゲート、イメージング手順に付される腫瘍、組織又は臓器、使用されているイメージング機器及び他の因子に応じて幅広く変わり得る。一部の態様では、提供されるコンジュゲートは、疾患又は状態の可視化のために使用される。このような可視化のための機器は、直接顕微鏡イメージング、内視鏡的可視化又は2D若しくは3D画像再構築などによって可視化されるべき疾患又は状態にとって適切であるように選択される。可視化するために提供されるコンジュゲートを使用できる例示的疾患又は状態には、それだけには限らないが、眼の疾患又は状態、皮膚疾患又は状態、血管障害、例えば、アテロー

ム斑又は他の血管異常、異常の、口腔の、気管支の、子宮頸部の、及び泌尿器の疾患及び腫瘍並びに他の腫瘍、例えば、胸部又は脳の腫瘍が包含される。

【0241】

一部の側面では、提供されるコンジュゲートは、ホルマリン固定された細胞若しくは組織の免疫蛍光による可視化、*in vitro*又は*ex vivo*での生細胞イメージングのために使用される。

【0242】

G. 定義

特に断りのない限り、本明細書において使用される、すべての技術分野の用語、表示法及び他の技術用語及び科学用語又は用語法は、特許請求される主題が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有するものとする。一部の場合には、一般に理解される意味を有する用語は、明確性のため及び／又は容易に参照するために本明細書において定義される、本明細書にこのような定義を包含することは、当技術分野で一般に理解されるものに対する実質的な相違を表すと必ずしも解釈されるべきではない。

【0243】

本明細書で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」及び「その(the)」は、文脈が明確に別に示さない限り、複数の言及を包含する。例えば、「1つの(a)」又は「1つの(an)」は、「少なくとも1つの」又は「1つ又は2つ以上の」を意味する。本明細書において記載される側面及び変法は、側面及び変法「からなる(consisting)」及び／又は「から本質的になる(consisting essentially of)」を包含することは理解される。

【0244】

本開示を通じて、特許請求される主題の種々の側面は、範囲形式で提示される。範囲形式の説明は、単に便宜及び簡潔さのためであって、特許請求される主題の範囲に対する変更できない制限と解釈されるべきではないということは理解されなくてはならない。したがって、範囲の説明は、具体的に開示されたすべての可能性ある部分範囲並びにその範囲内の個々の数値を有すると考えられるべきである。例えば、値の範囲が提供される場合には、その範囲の上限と下限の間の各介在値並びにその記載された範囲中のいずれかの他の記載された値又は介在値は、特許請求される主題内に包括されるということは理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は独立して、より小さい範囲中に包含される可能性があり、記載された範囲におけるいずれかの具体的に排除された限界次第で特許請求される主題内にも包括される。記載された範囲が、限界の一方又は両方を包含する場合には、それらの包含された限界のいずれか又は両方を除外する範囲も、特許請求される主題に包含される。これは、範囲の幅に関わらず適用される。

【0245】

「約」という用語は、本明細書で使用される場合、この技術分野の当業者に容易に知られるそれぞれの値の普通の誤差範囲を指す。本明細書における「約」値又はパラメータへの言及は、その値又はパラメータ自体に向けられる態様を包含する（及び説明する）。例えば、「約X」に言及する説明は、「x」の説明を包含する。

【0246】

本明細書で使用される場合、「コンジュゲート」とは、化学的コンジュゲーションによって生成された、本明細書において記載される光活性化可能色素、特に、式(0)、式(I)又は式(II)のフタロシアニン色素に直接的又は間接的に連結されたターゲッティング分子及びいずれかの他の方法によって生成されたものを指す。例えば、コンジュゲートは、1つ又は2つ以上のターゲッティング分子に、例えば、細胞表面タンパク質に結合するか、又はそれを標的とするポリペプチドに直接的又は間接的に連結された、本明細書において提供されるフタロシアニン色素を指すことができる。ターゲッティング分子は、例えば、タンパク質、糖タンパク質、抗体、抗体断片、アフィボディ、抗原、抗原結合性断片、ペプチド、ポリペプチド、組織ホーミングペプチド、小分子、ポリマー合成分子、ポリマーナノ粒子、リポソーム、酵素基質、ホルモン、神経伝達物質、細胞代謝産物、ウ

10

20

30

40

50

イルス粒子、ウイルスカプシド、ウイルスナノ粒子、細菌粒子、マーカー、細胞、ハプテン、アビジン、ストレプトアビジン、単量体ストレプトアビジン、ビオチン、炭水化物、オリゴ糖、多糖、核酸、デオキシ核酸、DNAの断片、RNAの断片、アプタマー、ヌクレオチド三リン酸、アシクロターミネーター三リン酸、PNA又は化学的部分であり得る。
【0247】

本明細書で使用される場合、「タンパク質」及び「ポリペプチド」は、同義的に使用される。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を包含し得る（例えば、グリコシル化され得る、など）、又はそうではなくプロセッシングされ得るか、若しくは改変され得る。当業者ならば、「タンパク質」は、細胞によって産生された完全タンパク質鎖（シグナル配列の有無にかかわらず）である場合もあり、そのタンパク質部分である場合もあるということは理解するであろう。タンパク質は、時には、例えば、非共有結合によって、若しくは共有結合によって付着された、例えば、1つ若しくは2つ以上のジスルフィド結合によって連結された、又はいくつかの他の手段によって会合された、1つより多いタンパク質鎖を包含する場合もある。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸又は両方を含有することができ、種々のアミノ酸改変のいずれか又は当技術分野で公知の類似体を含有することができる。有用な改変には、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化が包含される。一部の態様では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、合成アミノ酸及びそれらの組合せを含み得る。一部の態様では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的に活性な部分及び／又はその特徴的な部分である。

【0248】

本明細書で使用される場合、「抗体」とは、抗原、例えば、腫瘍特異的タンパク質のエピトープを特異的に認識し、結合する、少なくとも軽鎖又は重鎖免疫グロブリン可変領域を含むポリペプチドを指す。抗体は、重鎖及び軽鎖を含み、その各々は、重鎖可変（V_H）領域及び軽鎖可変（V_L）領域と呼ばれる可変領域を有する。全体で、V_H領域及びV_L領域は、抗体によって認識される抗原に結合することに関与する。「抗体」という用語はまた、無傷の抗体及び抗原結合性を示す抗原結合性抗体断片、例えば、Fab断片、Fab'断片、F(ab)₂'断片、Fab'-SH断片、一本鎖Fvタンパク質（「scFv」）、単ドメイン抗体（sdAb）、例えば、重鎖可変領域のみ（V_{HH}）単ドメイン抗体、scFv断片及びジスルフィド安定化Fvタンパク質（「dsFv」）、ダイアボディー、線状抗体及び抗体断片から形成される多重特異性抗体を包含する。他の抗体断片又は抗体断片から形成される多重特異性抗体は、多価scFv、二重特異性scFv又はscFv-CH₃二量体を包含する。scFvタンパク質は、免疫グロブリンの軽鎖可変領域及び免疫グロブリンの重鎖可変領域が、リンカーによって結合しており、dsFvでは、ジスルフィド結合を導入して鎖の会合を安定化するように鎖が突然変異されている融合タンパク質である。「抗体」という用語はまた、免疫グロブリンの遺伝子操作された形態、キメラ抗体、例えば、ヒト化マウス抗体及びヘテロコンジュゲート抗体、例えば、二重特異性抗体も包含する。Pierce Catalog and Handbook、1994-1995（Pierce Chemical Co.、Rockford、Ill.）；Kuby、J. Immunology、第3版、W. H. Freeman & Co.、New York、1997も参照されたい。

【0249】

「抗体様」分子は、本明細書で使用される場合、抗原に特異的に結合するが、抗体と構造的に関連していない分子を包含する。例示的抗体様分子には、それだけには限らないが、アフィボディ、zドメイン構造、DARPin、モノボディ、アンチカリン、アフィリン、アフィマー（例えば、アフィマー1型分子及びアフィマー2型分子）、アフィチン、アルファボディ、アンチカリン、アビマー、フィノマー、クニッツドメインペプチド及び抗原に特異的に結合するナノクランプが包含される。

【0250】

「V_H」又は「V_H」への言及は、Fv、scFv、dsFv又はFabのものを包含する、免疫グロブリン重鎖の可変領域を指す。「V_L」又は「V_L」への言及は、Fv、

s c F v、d s F v又はF a bのものを包含する、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。
【0251】

「モノクローナル抗体」は、Bリンパ球の単クローンによって、又は単一抗体の軽及び重鎖遺伝子がトランスフェクトされている細胞によって産生された抗体である。モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって、例えば、骨髓腫細胞の免疫脾臓細胞との融合からハイブリッド抗体形成細胞を作製することによって産生される。モノクローナル抗体は、ヒト化モノクローナル抗体を包含する。

【0252】

「特異的に結合する」とは、個々の抗体の、無関係のタンパク質への結合と比較して、抗原と特異的に免疫学的に反応する能力を指す。例えば、PD-L1特異的結合剤は、i n v i t r o又はi n v i v oで実質的にPD-L1タンパク質のみに結合する。本明細書で使用される場合、「腫瘍特異的結合剤」という用語は、腫瘍特異的抗体及びその調製物中で実質的に腫瘍特異的タンパク質のみに結合する他の薬剤を包含する。

【0253】

「抗体-色素分子」又は「抗体-色素コンジュゲート」とは、本明細書において提供される色素分子にコンジュゲートされた抗体、例えば、腫瘍特異的抗体の両方を包含する分子を指す。一部の例では、抗体は、がん細胞上の表面タンパク質に特異的に結合するヒト化抗体（例えば、ヒト化モノクローナル抗体）である。

【0254】

「抗原」とは、動物中に注射又は吸収される組成物（例えば、腫瘍特異的タンパク質を包含するもの）を包含する、動物において抗体の産生又はT細胞応答を刺激することができる化合物、組成物又は物質を指す。抗原は、異種抗原、例えば、開示される抗原によって誘導されるものを包含する、特異的体液性又は細胞性免疫の生成物と反応する。「エピトープ」又は「抗原決定基」とは、B及び／又はT細胞が応答する抗原の領域を指す。例えば、エピトープは、抗体が結合する抗原の小片である。一態様では、T細胞は、エピトープがMHC分子とともに提示される場合にエピトープに応答する。エピトープは、連続アミノ酸又はタンパク質の三次フォールディングによって並べられる非連続アミノ酸から形成され得る。連続アミノ酸から形成されるエピトープは、通常、変性溶媒に対する曝露で保持されるが、三次フォールディングによって形成されるエピトープは、通常、変性溶媒を用いる処置で失われる。エピトープは、通常、少なくとも3個、より通常は、少なくとも5個、約9個又は約8～10個のアミノ酸を特有の空間コンホメーションで包含する。エピトープの空間コンホメーションを決定する方法には、例えば、X線結晶学及び核磁気共鳴が包含される。

【0255】

抗原の例には、それだけには限らないが、抗原決定基を含有するペプチド、脂質、炭水化物、多糖、及び核酸、例えば、免疫細胞によって認識されるものが包含される。一部の例では、抗原には、腫瘍特異的ペプチド（例えば、がん細胞の表面で見出されるもの）又はその免疫原性断片が包含される。

【0256】

「免疫調節剤」及び「免疫調節療法」とは、サイトカイン、アジュバント及び免疫チェックポイント阻害剤などの、それぞれ免疫系をモジュレートする治療薬及びこのような薬剤を用いる及び処置を指す。

【0257】

「免疫チェックポイント阻害剤」とは、いくつかの種類の免疫系細胞、例えば、T細胞及びいくつかのがん細胞によって作られるある特定のタンパク質を遮断する薬物の種類を指す。これらのタンパク質は、免疫応答を抑制するのに役立ち、T細胞ががん細胞を殺滅するのを防ぐことができる。これらのタンパク質が遮断されると、免疫系の「ブレーキ」が解放され、T細胞ががん細胞をより良好に殺滅できる。T細胞又はがん細胞で見出されるチェックポイントタンパク質の例には、PD-1／PD-L1及びCTLA-4／B7-1／B7-2が包含される。いくつかの免疫チェックポイント阻害剤が、がんを処置す

10

20

30

40

50

るために使用される。

【0258】

本明細書で使用される場合、組合せとは、2つ又は3つ以上の項目の間の又はそれらの中でのいずれかの関連を指す。組合せは、2つ又は3つ以上の別個の項目、例えば、2つの組成物又は2つの収集物であり得る、それらの混合物、例えば、2つ又は3つ以上の項目の単一混合物、又はそれらのいずれかの変動であり得る。組合せの要素は、一般に、機能的に関連している又は関係している。

【0259】

本明細書で使用される場合、「併用療法」とは、対象が、単一疾患を処置するために、2つ又は3つ以上の治療薬、例えば、少なくとも2つ又は少なくとも3つの治療薬を与えられる処置を指す。一部の態様では、各療法は、独立した医薬効果をもたらすことができ、一緒になって、相加的又は相乗的医薬効果をもたらすことができる。

10

【0260】

本明細書で使用される場合、疾患又は状態を有する対象を「処置すること」とは、対象の症状が部分的又は完全に軽減されるか、又は処置後に静止したままであることを意味する。したがって、処置することは、予防、療法及び／又は治療を包括する。予防とは、可能性ある疾患を防ぐこと及び／又は症状の悪化又は疾患の進行を防ぐことを指す。

【0261】

本明細書で使用される場合、「処置」とは、状態、障害又は疾患又は他の適応症の症状が、軽快されるか、そうでなければ、有益に変更されるいずれかの方法の意味する。

20

【0262】

本明細書で使用される場合、「治療効果」とは、疾患若しくは状態の症状を変更する、通常、改善若しくは軽快させる、又は疾患若しくは状態を治療する対象の処置に起因する効果を意味する。

【0263】

本明細書で使用される場合、処置による、例えば、医薬組成物又は他の治療薬の投与などによる特定の疾患又は障害の症状の軽快とは、永続的又は一時的、持続性又は一過性を問わず、組成物又は治療薬の投与に起因し得るか、又はそれと関連し得る症状のあらゆる減少を指す。

【0264】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、哺乳動物、例えば、ヒトを包含する動物を指す。

30

【0265】

本明細書で使用される場合、「任意の」又は「任意に」とは、続いて記載される事象若しくは状況が生じるか、又は生じないということ、及び記載には、前記事象又は状況が生じる場合及び生じない場合が包含されるということを意味する。例えば、任意に置換されていてもよい基とは、基は、非置換であるか、又は置換されているということを意味する。

【0266】

本明細書で使用される場合、「腫瘍」とは、細胞が、そうすべきであるよりも多く分裂するか、そうすべきである場合に死滅しない場合に結果として生じる組織の異常な塊を指す。腫瘍は、良性（がんではない）である場合も、悪性（がん）である場合もある。

40

【0267】

本明細書で使用される場合、「病変」とは、異常な組織の範囲を指す。病変は、良性（がんではない）又は悪性（がん）である場合もある。

【0268】

本明細書で使用される場合、「抗がん剤」とは、がんを停止又は防止するための処置のために使用されるいずれかの分子を指す。例には、それだけには限らないが、小さい化学分子、抗体、抗体コンジュゲート、免疫調節物質又はそれらのいずれかの組合せが含まれ得る。

【0269】

50

本明細書で使用される場合、「サプレッサー細胞」又は「免疫サプレッサー細胞」とは、免疫エフェクター細胞、例えば、CD8+Tエフェクター細胞の機能を減少させることができるか、又は阻害できる細胞を指す。サプレッサー細胞の例には、それだけには限らないが、制御性T細胞、M2マクロファージ、骨髄由来サプレッサー細胞、腫瘍関連線維芽細胞又はがん関連線維芽細胞が包含され得る。

【0270】

本明細書で使用される場合、「免疫抑制剤」は、身体の免疫応答を低下させる薬剤を指す。感染症及び他の疾患、例えば、がんと闘う身体的能力を低減する。

【0271】

本明細書で使用される場合、「処置に対して抵抗性である」とは、処置に対して応答性ではなく、その結果、この処置が、この疾患若しくは病状の処置において有効ではないか、又は有効性を示さない、疾患又は病状を指す。

【0272】

本明細書で使用される場合、「全身免疫応答」とは、対象の免疫系の、腫瘍、病変又はがんに関連するものを包含する免疫学的チャレンジ（単数又は複数）に対して、全身的に応答する能力を指す。全身免疫応答には、対象の適応免疫系及び／又は自然免疫系の全身応答が包含され得る。全身免疫応答には、血流、リンパ節、骨髄、脾臓及び／又は腫瘍微小環境を包含する異なる組織にわたる免疫応答が包含され、一部の場合には、組織及び臓器及び種々の細胞並びに組織及び臓器の因子間の協調応答が包含される。

【0273】

本明細書で使用される場合、「局所（local）免疫応答」とは、腫瘍、病変又はがんに関連するものを包含する、免疫学的チャレンジ（単数又は複数）に対する組織における、又は臓器における免疫応答を指す。局所（local）免疫応答は、適応免疫系及び／又は自然免疫系を包含し得る。局所（local）免疫性は、血流、リンパ節、骨髄、脾臓及び／又は腫瘍微小環境を包含する、種々の組織で同時に生じる免疫応答を包含する。

【0274】

本明細書で使用される場合、反応性基の「保護された形態」とは、ヒドロキシル、アミノ、メルカプト及びカルボン酸基を包含する、反応性基のある特定の官能基又は反応性基自体を意味し、当業者に周知である、及び本明細書において記載されるような標準技術を使用して適した保護基によって保護される。ヒドロキシの適した保護基には、トリアルキルシリル又はジアリアルアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどが包含される。アミノ、アミジノ及びグアニジノの適した保護基には、*t*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが包含される。メルカプトの適した保護基には、-C(O)R（式中、Rは、アルキル、アリール又はアラルキルである）、*p*-メトキシベンジル、トリチルなどが包含される。カルボン酸の適した保護基には、アルキル、アリール又はアラルキルエステルが包含される。保護基の使用は、Peter G. M. Wutz、有機合成におけるGreeneの保護基（Greene's Protective Groups in Organic Synthesis）、（2014年）第5版、John Wiley & Sons、Incに詳細に記載されている。

【0275】

一部の態様では、アキシアルケイ素含有リガンドは、コンジュゲート可能な基を有するものとして記載されている。一部の態様では、アキシアルケイ素含有リガンドは、反応性基を有するものとして記載されている。本開示において使用されるような「コンジュゲート可能な」及び「反応性である」という用語は、同義であり、交換可能であり、2つの用語の間の区別は考慮されるべきではない。

【0276】

本明細書で使用される場合、「反応性基」及び「コンジュゲート可能な基」という用語は、同義的に使用され、異なる分子（例えば、ターゲティング分子）上の官能基と化学的に反応して連結、例えば、共有結合を形成することが可能である部分として解釈される

10

20

30

40

50

ものとする。通常、反応性基は、それぞれ求核試薬又は求電子試薬である対応する官能基に対する曝露によって共有結合を形成できる求電子試薬又は求核試薬である。あるいは、反応性基は、光活性化可能な基であり、適切な波長の光を用いる照射後にのみ化学的に反応性となる。通常、色素と、コンジュゲートされるべきターゲッティング分子の間のコンジュゲーション反応の結果、色素を、コンジュゲートされたターゲッティング分子に付着させる新規連結中に、反応性基 A の 1 つ又は 2 つ以上の原子が組み込まれることとなる。

【0277】

一部の態様では、A は、ターゲッティング分子上のカルボキシル基、アミン又はチオール基と反応性である反応性基である。適した反応性基には、それだけには限らないが、ターゲッティング分子への最適な付着のために活性化されたエステル、ハロゲン化アシル、ハロゲン化アルキル、無水物、カルボン酸、カルボジイミド、カルボナート、カルバマート、ハロアセトアミド（例えば、ヨードアセトアミド）、イソシアネート、イソチオシアネート、マレイミド、NHSESTER、ホスホルアミダイト、白金複合体、スルホナートエステル及びチオシアナートが包含される。一部の態様では、反応性基は、ターゲッティング分子上のカルボキシル基、アミン又はチオール基と反応性である。一部の態様では、反応性基は、スルフヒドリル反応性化学基、例えば、マレイミド、ハロアセチル、ピリジルジスルフィド、アジリジン、アクリロイル、アリール化剤、ビニルスルホン、ピリジルジスルフィドなどである。一部の態様では、反応性基は、アミン反応性である。一部の態様では、反応性基は、NHSESTERである。

【0278】

本明細書で使用される場合、反応性基の「反応した形態」とは、反応性基が、化学反応を起こし、別の分子と共有結合をもたらしたことを意味する。

【0279】

本明細書で使用される場合、「水溶性基」とは、水性媒体中での分子全体の溶解度を改善する 1 つ又は 2 つ以上の極性及び／又はイオン性置換基を含む基を指す。水溶性基には、それだけには限らないが、カルボキシラート（ CO_2^- ）基、ポリ（エチレングリコール）、スルホナート（ SO_3^- ）基、スルホニル（ SO_2 ）基、スルファート（ SO_4 ）基、ヒドロキシル（ OH ）基、ホスファート（ PO_3^{2-} ）基、ホスホナート（ PO_3^{2-} ）基、アミン（ NH_2 ）基及び各々任意の対イオンを有する任意に置換されていてもよい四級化窒素が包含される。

【0280】

ある特定の態様では、水溶性基は、三価又は四価の窒素含有基である。さらにある特定の態様では、水溶性基は、トリスースルホアルキル又はトリスースルホナート第四級アンモニウム、ビスースルホアルキル又はビスースルホナートアミン又はビスアルコキシポリエチレングリコールアミンである。

【0281】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」とは、1～12 個の炭素原子を有する炭素及び水素原子からなる直鎖又は分岐二価不飽和炭化水素鎖であって、不飽和は、二重結合としてのみ存在し、二重結合は、鎖中のいずれか 2 個の炭素原子の間に存在し得る、直鎖又は分岐二価不飽和炭化水素鎖、例えば、エテニレン、プロパー 1-エニレン、ブター 2-エニレンなどを指す。アルケニレン鎖は、鎖内のいずれか 2 個の炭素によって分子の残部に結合し得る。

【0282】

「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、式 O（アルキル）の基を指す。アルコキシは、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ又はヘキシルオキシであり得る。

【0283】

「アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、示された数の炭素原子を含有するか、そうではなく、2～10、2～8 又は 2～6 個の炭素原

10

20

30

40

50

子を有し、1つ又は2つ以上の炭素－炭素二重結合を有し、単結合又は二重結合によって分子の残部に結合している直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。アルケニル基には、例えば、ビニル、アリル、1－ブテニル及び2－ヘキセニルが包含され得る。一部の態様では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。

【0284】

「アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、直鎖である場合も、分岐鎖である場合もあり、示された数の炭素原子を含有するか、そうではなく、1～10、1～8、1～6又は1～4個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合している飽和炭化水素鎖ラジカルを指す。ある特定の態様では、炭化水素鎖は、任意に重水素化されてもよい。例えば、 $C_1 C_6$ アルキルは、基がその中に1～6個（両端を含む）炭素原子の有し得ることを示す。一部の態様では、アルキルは、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐飽和炭化水素基を表す $C_1 \sim C_6$ アルキルである。アルキルの例には、制限するものではないが、メチル、エチル、*n*－プロピル、イソプロピル、*n*－ブチル、イソブチル、*sec*－ブチル及び*tert*－ブチルが包含される。

【0285】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」とは、炭素及び水素からなり、不飽和を含有せず、1～12個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン又は*n*－ブチレンを指す。アルキレン鎖は、鎖内のいずれか2個の炭素によって分子の残部に結合し得る。

【0286】

「アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、示された数の炭素原子を含有するか、そうではなく、2～10、2～8又は2～6個の炭素原子を有し、1つ又は2つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。アルキニル基には、例えば、エチニル、プロパルギル、1－ブチニル及び2－ヘキシニルが包含され得る。一部の態様では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。

【0287】

「アミノ」という用語は、式 $-NR'R''$ （式中、 R' 及び R'' は各々独立して、水素、アルキル又はハロアルキルである）を有するラジカルを指す。

【0288】

「アラルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、アルキル水素原子がアリール基によって置き換えられているアルキルラジカルを指す。アルキル部分の炭素のうち1個は、アラルキル基の別の部分への結合点として働く。「アラルキル」の限定されない例には、ベンジル、2－フェニルエチル及び3－フェニルプロピル基が包含される。

【0289】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、各環において最大6員の、少なくとも1つの環が芳香族である、いずれかの安定な単環式又は二環式炭素環ラジカルを意味するものとする。アリールの例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル又はビフェニルが包含される。

【0290】

本明細書で使用される場合、「アリーレン」とは、6～14個の炭素原子を有し、炭素環式基内のいずれか2個の炭素によって分子の残部に結合し得る、二価アリール基を指す。例えば、6員のアリーレンには、フェニレンの結合点が、それぞれオルト、メタ又はパラ立体配置にある、1,2－フェニレン、1,3－フェニレン及び1,4－フェニレンリンカーが包含される。

【0291】

「アラルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、部分内のいずれか2つの炭素によって分子の残部と結合しているアラルキルラジカルを指す。「アラルキレン」の限定されない例には、 $-(C_6H_4)-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2$

10

20

30

40

50

) - (C₆H₄) - (CH₂) - 及び - (CH₂) - (C₆H₄) - 基が包含される。アラルキレン基のアリール部分は、6～14個の炭素原子を有する場合があります、アラルキレン基内のいずれか2個の炭素によって分子の残部に結合し得る。例えば、6員のアリーレンには、フェニレンの結合点が、それぞれオルト、メタ又はパラ立体配置にある、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン及び1, 4-フェニレンリンカーが包含される。

【0292】

「シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、示された数の環炭素原子を有するか、そうではなく、3～10個の炭素原子を有し、完全飽和又は部分不飽和である単環式、二環式、三環式又は他の多環式炭化水素ラジカルを指す。多環式シクロアルキルは、融合された、架橋された又はスピロ環構造であり得る。シクロアルキル基には、それだけには限らないが、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、ノルボルニル及び部分不飽和炭化水素環、例えば、シクロブチレン、シクロペンテン及びシクロヘキセンが包含される。一部の態様では、シクロアルキルは、単環式C₃～C₈シクロアルキルである。

【0293】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキレン」とは、3～8個の炭素原子を有し、シクロアルキルのいずれか2個の炭素によって分子の残部に結合し得る二価飽和又は部分飽和炭素環基を指す。シクロアルキレン基には、それだけには限らないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン及びシクロオクチレンが包含される。

【0294】

「ハロ」、「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素のいずれかのラジカルを指す。

【0295】

「ハロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、少なくとも1個の水素原子が、ハロゲンによって置き換えられている、アルキルラジカルを指す。一部の態様では、2個以上の水素原子（例えば、2、3、4、5又は6個）が、ハロゲンによって置き換えられている。これらの態様では、水素原子は、各々、同一ハロゲン（例えば、フルオロ）によって置き換えられる場合も、水素原子は、異なるハロゲンの組合せ（例えば、フルオロ及びクロロ）によって置き換えられる場合もある。「ハロアルキル」にはまた、すべての水素がハロゲンによって置き換えられているアルキル部分（本明細書においてペルハロアルキル、例えば、ペルフルオロアルキル、例えば、トリフルオロメチルと呼ばれることもある）が包含される。

【0296】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」とは、アルキレン鎖の少なくとも1個の炭素原子が、-NR^d、-O-、-OP(R^e)(R^f)O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-C(O)-、-C(S)-又は-C(NOR^d)-（式中、R^dはR^e及びR^fであり、両方とも=Oであるか、又はR^e及びR^fのうち一方は、=Oであり、R^e及びR^fのもう一方はOR^aであり、R^aは本明細書において定義されるようなアルキルである）を包含するヘテロ原子で置き換えられている、上記のようなアルキレン基を指す。一部の態様では、ヘテロ原子は、アルキレン鎖内である（すなわち、ヘテロアルキレンは、少なくとも1つの炭素-Z炭素結合（ここで、Zは-NR^g-であり、R^gは水素又はアルキル、-O-、-OP(R^e)(R^f)O-、-S-、-S(O)-又は-S(O)₂-である）を含む）。

【0297】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、各環中にN、O、S、S(O)及びS(O)₂から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、最大10員のいずれかの安定な単環式又は二環式芳香環ラジカルを意味するものとする。ヘテロアリールの例には、フラン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドリジン、インドール、イソインドール、ベ

10

20

30

40

50

ンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズチアゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン又はナフチリジンが包含される。

【0298】

「ヘテロアラルキレン」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、部分内のいずれか2個の原子によって分子の残部と結合しているヘテロアラルキルラジカルを指す。「ヘテロアラルキレン」の限定されない例には、 $-(CH_2)-$ 、 $-(CH_2)-(ヘテロアリーレン)-(CH_2)-$ 及び $-(CH_2)-(ヘテロアリーレン)-$ 基が包含される。ヘテロアラルキレン基のヘテロアリール部分は、5～10個の環原子を有する場合があります、ヘテロアラルキレン基内のいずれか2個の原子によって分子の残部に結合し得る。例えば、ヘテロアラルキレン基は、ピリジンの結合点が、それぞれオルト、メタ又はパラ立体配置にある、1,2-ピリジン、1,3-ピリジン及び1,4-ピリジンリンカーを含む、6員のヘテロアリーレンを含み得る。

【0299】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリーレン」とは、N、O、S、S(O)及びS(O)₂から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する二価ラジカルヘテロアリール基を指し、ヘテロアリール基は、ヘテロアリールのいずれか2個の原子によって分子の残部に結合し得る。

【0300】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキレン」とは、N、O、S、S(O)及びS(O)₂から選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する二価の6員の飽和又は部分飽和ヘテロシクリル基を指し、ヘテロシクリルの各炭素原子は、オキソで任意に置換されていてもよく、ヘテロシクリル基は、複素環のいずれか2個の炭素及び／又は窒素原子によって分子の残部に結合し得る。

【0301】

「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」という用語は、本明細書で使用される場合、特に断りのない限り、炭素原子と、N、O及びSからなる群から選択される1～4個、好ましくは、最大3個のヘテロ原子からなる少なくとも1つの非芳香族（すなわち、飽和又は部分不飽和）環を含む、安定な4-、5-、6-若しくは7-員の単環式又は安定な6-、7-、8-、9-、10-、11-若しくは12-員の二環式複素環式環構造を表し、炭素、窒素及び硫黄原子は、それぞれ、カルボニル、N-オキシド又はスルホキシド／スルホンとして任意に酸化されてよく、窒素原子は、任意に四級化されてよい。複素環は、環炭素原子によって、利用可能である場合には、環窒素原子によって結合し得る。二環式複素環式環構造は、融合された、架橋された又はスピロ-二環式複素環式環構造（単数又は複数）であり得る。一部の態様では、ヘテロシクリルは、4～7個又は4～6個の環原子を有し、そのうち1個又は2個が、独立してN、O及びSからなる群から選択されるヘテロ原子である単環式である。一部の態様では、ヘテロシクリル基は、二環式であり、その場合には、第2の環は、炭素原子と、独立してN、O及びSからなる群から選択される1～4個、好ましくは、最大3個のヘテロ原子からなる芳香族若しくは非芳香環であり得るか、又は第2の環は、ベンゼン環若しくは本明細書において定義されるような「シクロアルキル」若しくは「シクロアルケニル」であり得る。このような複素環式基の例には、それだけには限らないが、アゼチジン、クロマン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、ジオキサソラン、ヘキサヒドロアゼピン、イミダゾリジン、イミダゾリン、インドリン、イソクロマン、イソインドリン、イソチアゾリン、イソチアゾリジン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、モルホリン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリダジン、ピラン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピロリジン、ピロリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、チアモルホリン、テトラヒドロチオフエン、チアゾリン、チアゾリジン、チオモルホリン、チエタン、チオラン、スルホラン、1,3-ジオキサソラン、1,3-オキサゾリジン、1,3-チアゾリジン、テトラヒドロチオピラン、テ

トラヒドロトリアジン、1, 3-ジオキサソ、1, 4-ジオキサソ、ヘキサヒドロトリアジン、テトラヒドロ-オキサジン、テトラヒドロピリミジン、ペルヒドロアゼピン、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン、ペルヒドロ-1, 4-オキサゼピン、7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、3-アザビシクロ [3. 2. 0] ヘプタン、7-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタン、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、2-オキサー5-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、トロパン、2-オキサー6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンズイミダゾリル (d i y d r o b e n z i m i d a z o l y l)、ジヒドロベンゾキサゾール及びジヒドロベンゾチアゾリル並びにそれらのN-オキシド又はスルホン又はスルホキシドが包含される。

【0302】

本明細書で使用される場合、「メタロイド」とは、典型的な金属と非金属のものの間の中間の特性を有する化学元素を指す。メタロイドには、化学元素ホウ素、ケイ素、ゲルマニウム、ヒ素、アンチモン、スズ、アルミニウム、亜鉛及びテルルが包含される。一部の態様では、金属又はメタロイドは、ケイ素である。一部の態様では、金属又はメタロイドは、ゲルマニウムである。一部の態様では、金属又はメタロイドは、アルミニウムである。一部の態様では、金属又はメタロイドは、スズである。一部の態様では、金属又はメタロイドは、亜鉛である。一部の態様では、金属又はメタロイドは、テルルである。

【0303】

本明細書で使用される場合、ある特定の態様では、特に断りのない限り、「任意に置換されていてもよいアルキル」、「任意に置換されていてもよいアルキレン」、「任意に置換されていてもよいヘテロアルキレン」、「任意に置換されていてもよいアルケニレン」及び「任意に置換されていてもよいアルキニル」とは、それぞれ、ハロ、オキソ、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、スルホナート及びシアノからなる群から独立して選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよいアルキル、アルキレン、ヘテロアルキレン、アルケニレン、ヘテロアルケニレン及びアルキニルラジカルを指す。

【0304】

本明細書で使用される場合、ある特定の態様では、特に断りのない限り、「任意に置換されていてもよいシクロアルキル」、「任意に置換されていてもよいアリール」、「任意に置換されていてもよいヘテロシクリル及び「任意に置換されていてもよいヘテロアリール」とは、それぞれ、ハロ、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アミノアルキル、スルホナート、シアノ及びニトロからなる群から選択される1つ又は2つ以上の置換基で任意に置換されていてもよいシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル及びヘテロアリールラジカルを指す。

【0305】

本明細書で使用される場合、「タンパク質」及び「ポリペプチド」は、同義的に使用される。タンパク質は、アミノ酸以外の部分を包含し得る（例えば、グリコシル化され得るなど）か、又はそうではなく、プロセッシング若しくは改変され得る。当業者ならば、「タンパク質」は、細胞によって産生されたような（シグナル配列の有無にかかわらず）完全タンパク質鎖である場合も、そのタンパク質部分である場合もあるということは理解するであろう。当業者ならば、タンパク質は、時には、例えば、非共有結合によって、又は共有結合によって付着された、例えば、1つ若しくは2つ以上のジスルフィド結合によって連結された、又はいくつかの他の手段によって会合された2つ以上のタンパク質鎖を包含し得るということは理解するであろう。ポリペプチドは、L-アミノ酸、D-アミノ酸若しくは両方を含む場合があり、種々のアミノ酸改変若しくは当技術分野で公知の類似体のいずれも含む場合がある。有用な改変には、例えば、末端アセチル化、アミド化、メチル化が包含される。一部の態様では、タンパク質は、天然アミノ酸、非天然アミノ

10

20

30

40

50

酸、合成アミノ酸及びそれらの組合せを含み得る。一部の態様では、タンパク質は、抗体、抗体断片、その生物学的に活性な部分及び／又は特徴的な部分である。

【0306】

H. フタロシアニン誘導体化合物の調製

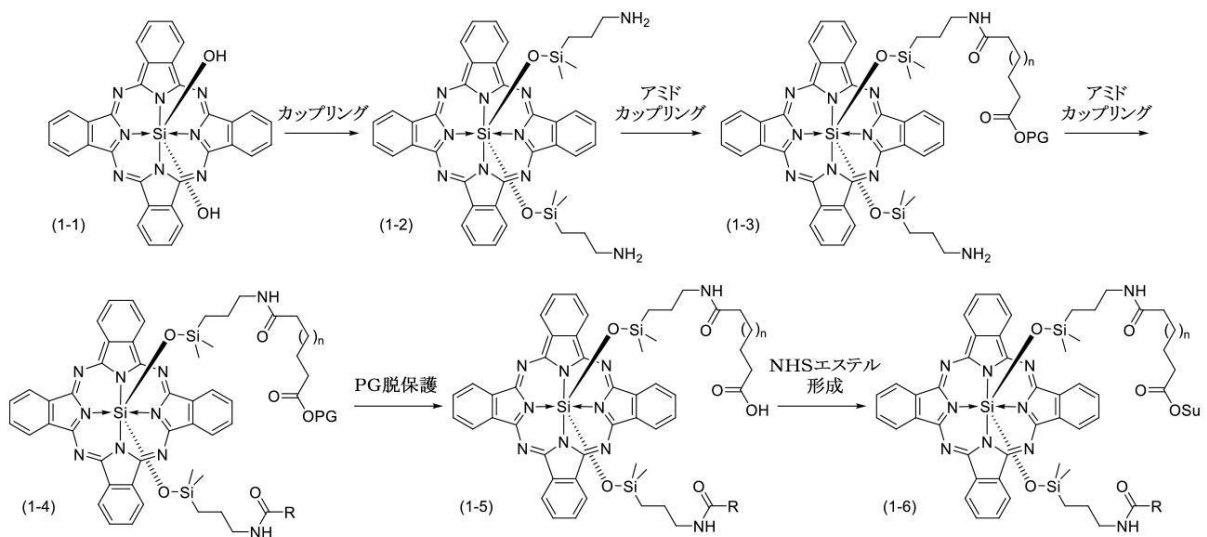
一部の態様では、本明細書において開示されるフタロシアニン化合物は、スキーム1～3において以下に記載される一般的な合成経路によって調製される。これらのスキームは、当業者に対する例示であるように意図され、制限ではない。本明細書において開示されるフタロシアニン化合物の合成のためのさらなる方法は、当業者にとって容易に入手可能である。

【0307】

本明細書において開示されるフタロシアニン化合物を調製する方法は、スキーム1に提供される；

【化37】

スキーム1



【0308】

スキーム1によれば、化合物ケイ素フタロシアニンジヒドロキシド（1-1）を、3-（エトキシジメチルシリル）プロパン-1-アミンを用いて処理して、アキシアル方向に二置換された化合物（1-2）を得る。（1-2）の、適したカルボン酸誘導体とのアミドカップリングによって、化合物（1-3）が提供される。置換されたカルボン酸誘導体とのさらなるアミドカップリングによって、化合物（1-4）を得る。（1-4）の保護基の除去と、それに続く、そのNHSエステルの形成などによる生じたカルボン酸の活性化によって、所望の生成物（1-6）が提供される。

【0309】

本明細書において開示されるフタロシアニン化合物を調製する方法は、スキーム2に提供される；

10

20

30

40

50

、体積、反応時間は、所望の化合物を依然として生成しながら変わり得るということは当業者には理解されるであろう。さらに、当業者ならば、以下の例において提供される試薬の多くは、他の適した試薬と置換される可能性があるということも理解するであろう。例えば、Smith & March、Advanced Organic Chemistry、第5版（2001年）を参照されたい。制限するものではないが、化学（chemical）構造、置換基、誘導体、中間体、合成、製剤化及び／又は本明細書において提供される使用の方法に関連するものを包含するこのような変更及び改変は、その趣旨及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書における米国特許及び刊行物の参照は、参照により組み込まれる。

【0314】

10

例

1. 化学合成

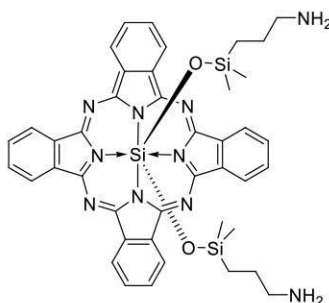
（例1）

6-（（3-（ジメチル（（19-（（15-メチル-10-オキソ-2,5,8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル）オキシ）-19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）シリル）プロピル）アミノ）-6-オキソヘキサノ酸の調製。

ステップ1：3,3'-（（（19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）ビス（オキシ））ビス（ジメチルシランジイル））ビス（プロパン-1-アミン）：

20

【化40】



30

【0315】

窒素雰囲気下で無水ピリジン（40 mL）中のケイ素（IV）フタロシアニンジヒドロキシド（0.5 g、0.87 mmol）の懸濁液に、3-アミノプロピルジメチルエトキシシラン（4.2 g、26.1 mmol）を添加した。得られた混合物を140℃で3時間加熱した。中性アルミナ（10% MeOH/CH₂Cl₂）でのTLCによって、反応進行をモニタリングした。反応が完了すると、混合物を濾過し、減圧下で母液を蒸発乾燥させた。得られた残渣をヘキサン（50 mL）に懸濁し、濾過し、ジエチルエーテル（2×10 mL）を用いてさらに洗浄して、ステップ1中間体（0.4 g、収率57%）を暗青色の固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.70 (m, 8H), 8.39 (m, 8H), 1.23 (m, 4H), -1.22 (m, 4H), -2.26 (m, 4H), -2.81 (s, 12H)。

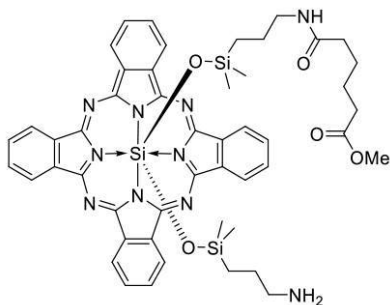
40

【0316】

ステップ2：メチル6-（（3-（（（19-（（（3-アミノプロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-6-オキソヘキサノアート。ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-6-オキソヘキサノアート。

50

【化 4 1】



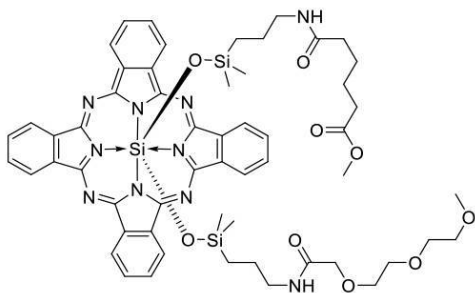
【0317】

窒素下、室温で、 CH_2Cl_2 (7 mL) 中の、6-メトキシ-6-オキソヘキサン酸 (33 mg、0.8 当量)、HOBt (39 mg、0.96 当量) 及び EDCI (46 mg、0.96 当量) の溶液に、DMAP (触媒) を添加した。反応物を 1.1 時間撹拌した。 CH_2Cl_2 (23 mL) 中の、ステップ 1 から得た標題化合物 (200 mg、0.25 mmol) 及び DIPEA (82 μL 、1.9 当量) の溶液に、この混合物を 24 分かけて滴加した。反応物を室温で 24 時間撹拌した。混合物を CH_2Cl_2 (20 mL) を用いて希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (25 mL) を用いて洗浄した。水相を分離し、 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 8 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。青色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash、24 g カラム、0~90% MeOH/ CH_2Cl_2) によって精製して、標題化合物 (74 mg、収率 31%) を得た。LCMS: 969 ($\text{M}+23$)⁺.

【0318】

ステップ 3: メチル 6-((3-(ジメチル((19-((15-メチル-10-オキソ-2, 5, 8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサノアート。

【化 4 2】



【0319】

窒素下、室温で、 CH_2Cl_2 (7 mL) 中の 2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸 (14.5 mg、1.3 当量)、HOBt (14.5 mg、1.5 当量) 及び EDCI (17 mg、1.5 当量) の溶液を 1 時間撹拌した。 CH_2Cl_2 (3 mL) 中のステップ 2 から得た中間体 (56 mg、0.059 mmol) の溶液を、続いて、 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (20 μL 、2 当量) を滴加した。反応混合物を室温で 21 時間撹拌した。次いで、 CH_2Cl_2 (7 mL) を用いて希釈し、0.1 N HCl (10 mL)、 NaHCO_3 (10 mL) 及び ブライン (10 mL) を用いて逐次洗浄した。各水層を、 CH_2Cl_2 (3 mL) を用いて逆抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash 12 g、0~60% CH_2Cl_2 /MeOH) によって残渣を精製して、ステップ 3 中

間体 (47 mg、収率 72%) を固体として得た。¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 9.68 (m, 8H), 8.39 (m, 8H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.31 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.88 (dd, J=7.5, 7.5 Hz, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), -1.04 (m, 2H), -1.25 (m, 2H), -2.28 (m, 4H), -2.85 (s, 3H), -2.87 (s, 3H).

【0320】

ステップ4: 6-((3-(ジメチル((19-((15-メチル-10-オキソ-2, 5, 8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a'])ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸: 氷/水浴で冷却された、THF (19 mL) 中のステップ3から得た中間体 (46 mg、0.04 mmol) の溶液に、0.01 N NaOH (12.5 mL、3 当量) を滴加した。反応物を室温まで加温させ、22 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc (20 mL) を用いて希釈し、NH₄Cl 飽和水溶液 (15 mL) を用いて洗浄した。水相を分離し、CH₂Cl₂ (2×5 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash 12 g、0~60% MeOH/CH₂Cl₂) によって青色残渣を精製して、標題化合物 (37.2 mg、収率 82%) を固体として得た。¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 9.68 (m, 8H), 8.39 (m, 8H), 3.75 (s, 2H), 3.50 (dd, J=5.5, 2.5 Hz, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.29 (dd, J=5.8, 3.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (dd, J=6.5, 6.5 Hz, 2H), 2.01 (dd, J=7.0, 7.0 Hz, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 6H), -1.08 (m, 2H), -1.31 (m, 2H), -2.23 (m, 2H), -2.29 (m, 2H), -2.85 (s, 3H), -2.86 (s, 3H). LCMS: 1115 (M+23)⁺.

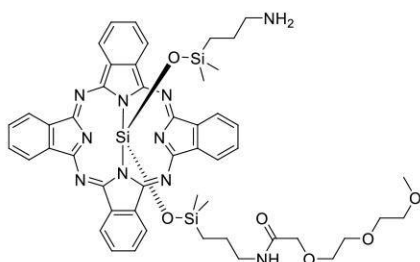
【0321】

(例2)

2-((2-((3-(ジメチル((19-((15-メチル-10-オキソ-2, 5, 8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a'])ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸の調製。

ステップ1: N-(3-(((19-(((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a'])ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)-2-((2-((2-メトキシエトキシ)エトキシ)アセトアミド)の合成。

【化43】



【0322】

窒素下、室温で、CH₂Cl₂ (1.5 mL) 中の、2-((2-((2-メトキシエトキシ)エトキシ)酢酸 (5 mg、0.026 mmol)、HOBt (4.3 mg、1 当量)

及びEDCI (5 mg、1当量)の混合物に、DMAP (触媒)を添加した。反応物を1時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (3 mL)中の、例1、ステップ1から得た標題化合物 (25 mg、0.031 mmol) 及びPr₂NEt (9 µL、2当量)の溶液に15分かけて滴加した。反応物を室温で24時間攪拌した。次いで、CH₂Cl₂ (3 mL)を用いて希釈し、NaHCO₃飽和水溶液 (5 mL)を用いて洗浄した。水相を分離し、CH₂Cl₂ (2×3 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash Isco、4 g 金カラム、0~90% MeOH/CH₂Cl₂)によって青色残渣を精製した。¹H-NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 9.67 (m, 8H), 8.38 (m, 8H), 3.63 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.81 (dd, J = 14.0, 7.0, 2H), 1.11 (m, 2H), -1.05 (m, 2H), -1.24 (m, 2H), -2.30 (m, 4H), -2.85 (s, 6H), -2.88 (s, 6H). LCMS: 965 (M+1)⁺.

【0323】

ステップ2: 2-(2-(3-(ジメチル((19-(15-メチル-10-オキソ-2, 5, 8-トリオキサ-11-アザ-15-シラヘキサデカン-15-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸の合成: DMF (0.5 mL)中の、ステップ1から得た中間体化合物 (4.5 mg、0.005 mmol) 及びジグリコール酸無水物 (2.4 mg、4.3当量)の溶液を、室温で2.5時間攪拌した。反応混合物をEtOAc (1 mL)を用いて希釈し、NH₄Cl水溶液 (1 mL)を用いて洗浄した。水相を分離し、EtOAc (3×1 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Combiflash 4 g、0~90% MeOH/CH₂Cl₂)によって青色残渣を精製して、標題化合物 (3.5 mg、収率69%)を得た。¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz) δ 9.60 (m, 8H), 8.24 (m, 8H), 3.68 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.60 (bs, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), -1.06 (m, 2H), -1.34 (m, 2H), -2.31 (m, 2H), -2.50 (m, 2H), -2.85 (s, 6H), -3.00 (s, 6H). LCMS: 1080 (M+1)⁺.

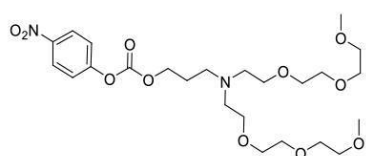
【0324】

(例3)

2-(2-(3-(3-(19-(11-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)-21-メチル-16-オキソ-2, 5, 8, 15-テトラオキサ-11, 17-ジアザ-21-シラドコサン-21-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸の調製。

ステップ1: 11-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)-2, 5, 8-トリオキサ-11-アザテトラデカン-14-イル(4-ニトロフェニル)カルボナート

【化44】



【0325】

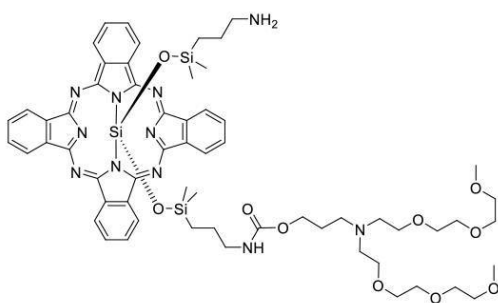
0℃に冷却したジクロロメタン (25 mL)中の、11-(2-(2-(2-メトキシ

エトキシ) エトキシ) エチル) - 2, 5, 8-トリオキサー-11-アザテトラデカン-14-オール (1 g、2.72 mmol) 及び TEA (0.75 mL、5.44 mmol) の溶液に、4-ニトロフェニルクロロホルマート (0.821 g、4.09 mmol) を15分間かけて少しずつ添加した。反応物を室温で6時間攪拌した。次いで、水 (50 mL) 上に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗ステップ1中間体化合物 (1.8 g) を得、これをさらなる精製を行わずにその後のステップにおいて使用した。

【0326】

ステップ2：11-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)-2, 5, 8-トリオキサー-11-アザテトラデカン-14-イル (3-((19-((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)カルバマート。

【化45】



【0327】

THF (8 mL) 中の、例1、ステップ1から得た中間体化合物 (0.4 g、0.49 mmol) の溶液に、TEA (0.14 mL、0.99 mmol) を添加した。反応物を0℃に冷却し、THF (2 mL) 中のステップ1から得た標題化合物 (0.26 g、0.50 mmol) の溶液を滴加した。得られた混合物を室温に加温させ、1時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) 上に注ぎ、CH₂Cl₂ (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。塩基性アルミナ (CH₂Cl₂ 中、3% MeOH) でのカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製して、ステップ2中間体化合物 (0.2 g、収率34%) を得た。LCMS: 1199 (M+1)⁺。

【0328】

ステップ3：2-(2-((3-((19-((11-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)-21-メチル-16-オキソ-2, 5, 8, 15-テトラオキサー-11, 17-ジアザ-21-シラドコサン-21-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸の合成：室温で、DMF (2 mL) 中の、ステップ2から得られた中間体化合物 (0.08 g、0.07 mmol) の溶液に、1,4-ジオキサネ-2,6-ジオン (0.010 g、0.08 mmol) を添加した。反応物を30分間攪拌し、次いで、濾過した。濾液をACNを用いて希釈し、凍結乾燥した。残渣をジエチルエーテル (2×3 mL)、ヘキサン (2×3 mL) を用いて逐次トリチュレートし、減圧下で乾燥させて、標題化合物 (0.025 g、収率34%) を得た。LCMS: 1314 (M+1)⁺。

【0329】

(例4)

6-((3-((19-((11-(2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチル)-21-メチル-16-オキソ-2,5,8,15-テトラオキサ-11,17-ジアザ-21-シラドコサン-21-イル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸の調製。

【0330】

標題化合物を、例3、ステップ3と同様の方法で1,4-ジオキサン-2,6-ジオンをオキセパン-2,7-ジオンと置き換えることによって合成した(15.4mg、1.2当量)。LCMS: 1326 (M+1)⁺。

10

【0331】

(例5)

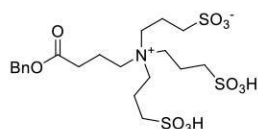
3-((4-((3-((19-((3-(2-(カルボキシメトキシ)アセトアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-4-オキソブチル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホン酸アンモニウムの調製

【0332】

20

ステップ1: 3-((4-(ベンジルオキシ)-4-オキソブチル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの合成。

【化46】



【0333】

室温で、窒素雰囲気下で、DMF (5mL)中の、ベンジル 4-アミノブタノアートヒドロクロリド (1g、4.4mmol)の溶液に、DIPEA (4mL、43.7mmol)、続いて、1,2-オキサチオラン2,2-ジオキシド (2.1g、43.7mmol)を添加した。反応混合物を150℃で16時間攪拌した。完了すると、反応物を室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液 (8mL)上に注ぎ、1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル (2×15mL)を用いて洗浄した。水層の凍結乾燥によってゴム状の塊が得られ、これをTHF (12mL)を用いてトリチュレートして、粘着性の固体 (8g)を得た。この粗製物から1グラムを分取HPLCによってさらに精製して、ステップ1中間体 (310mg)をそのアンモニウム塩として得た。LCMS: [M+H]⁺ 560

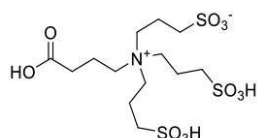
30

【0334】

ステップ2: 3-((3-カルボキシプロピル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの合成。

40

【化47】



【0335】

メタノール:水 (1:1、8mL)中のステップ1から得た中間体 (310mg、0.56mmol)の攪拌溶液を、窒素を用いて5分間パージした。10%パラジウム炭素を

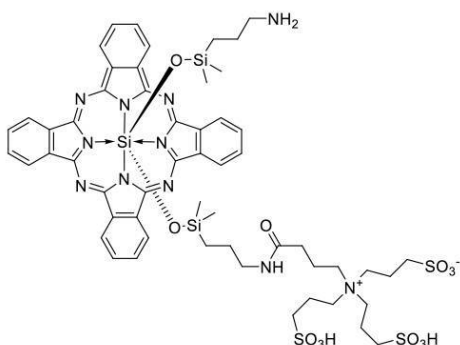
50

添加し、水素雰囲気下で得られた混合物を30分間攪拌した。反応が完了すると、混合物を濾過し、メタノール：水（1：1、10mL）を用いて洗浄した。合わせた濾液から溶媒を減圧下で除去し、得られた水相を凍結乾燥して、ステップ2中間体（271mg）を粘着性固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, D₂O） δ 3.93 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 5H), 2.88-2.81 (m, 4H), 2.37 (m, 1H), 2.14-2.02 (m, 4H), 1.91 (bs, 1H), 1.34 (m, 6H), 1.23 (m, 2H). LCMS: [M-H]⁻ 468.

【0336】

ステップ3：3-（（4-（（3-（（（19-（（（3-アミノプロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6，11-（アゼノ）-17，21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7，8][1，3，5，10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4，3-a：11，1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-4-オキソブチル）ビス（3-スルホプロピル）アンモニオ）プロパン-1-スルホナート。

【化48】



【0337】

室温、窒素雰囲気下でDMF（10mL）中のステップ2から得た中間体（0.187g、0.40mmol）の溶液に、DIPEA（0.192g、1.49mmol）、EDC·HCl（0.143g、0.75mmol）及びHOBt（0.114g、0.75mmol）を添加した。反応物を2時間攪拌し、続いて、例1、ステップ1（400mg、0.5mmol）から得た標題化合物を添加した。得られた混合物を室温で48時間攪拌した。次いで、それを水（150mL）上に注いだ。遠心分離後沈殿物を収集し、分取HPLCによって精製して、標題化合物（30mg、5%）を青色固体として得た。LCMS: [M+H]⁺ 1256

【0338】

ステップ4：3-（（4-（（3-（（（19-（（（3-（2-（カルボキシメトキシ）アセトアミド）プロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6，11-（アゼノ）-17，21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7，8][1，3，5，10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4，3-a：11，1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-4-オキソブチル）ビス（3-スルホプロピル）アンモニオ）プロパン-1-スルホン酸アンモニウムの合成：室温、窒素雰囲気下で、DMF（2mL）中の、ステップ3から得た中間体（10mg、0.008mmol）の溶液に、1，4-ジオキサン-2，6-ジオン（2.8mg、0.024mmol）を添加した。反応混合物を5時間攪拌し、分取HPLC精製に直接付した。適当な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物（3.2mg、29%）を青色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.71 (m, 8H), 8.50 (m, 8H), 7.04 (bs, 9H), 6.82 (s, 2H), 3.92 (m, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (m, 3H), 1.87 (m, 7H), 1.75 (m, 3H), 1.58 (m, 11H), -1.15 (m, 4H), -2.35 (m, 4H), -2.92 (s, 12H). MS: [M+H]⁺1372.

【0339】

（例6）

3-((4-((3-((19-((3-(6-((λ⁵-アザニール)オキシ)-6-オキソヘキサナムド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]-アゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-4-オキソブチル)ビス(3-((λ⁵-アザニール)オキシ)スルホニル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの調製。

【0340】

標題化合物を、例5、ステップ4と同様の方法で1, 4-ジオキサン-2, 6-ジオンをオキセパン-2, 7-ジオンと置き換えることによって合成した。LCMS: 1385 (M+1)⁺,

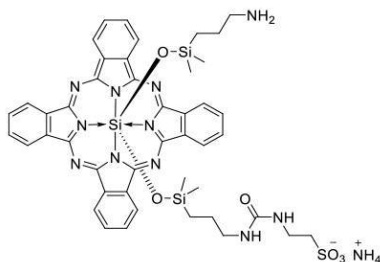
【0341】

(例7)

2-(2-((3-((19-((ジメチル(3-(3-(2-スルホナトエチル)ウレイド)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸アンモニウムの調製。

ステップ1: 2-(3-(3-((19-((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)ウレイド)エタン-1-スルホン酸アンモニウムの合成。

【化49】



【0342】

窒素雰囲気下で、DCM (10 mL) 中の、例1、ステップ1から得た標題化合物 (0.150 g、0.186 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (0.072 g、0.560 mmol) を添加した。反応混合物を0℃で冷却し、DCM (3.3 mL) 中の、2-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)アミノ)エタン-1-スルホン酸テトラブチルアンモニウム (0.079 g、0.149 mmol) の溶液を滴加した。反応物を室温まで加温させ、16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM (3×5 mL) を用いてトリチュレートして、粗材料を得、これを分取HPLCによってさらに精製した。純粋な画分を凍結乾燥して、中間体を青色固体 (6 mg、収率4%) として得た。LCMS: [M-H]⁻ 954.

【0343】

ステップ2: 2-(2-((3-((19-((ジメチル(3-(3-(2-スルホナトエチル)ウレイド)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸アンモニウムの合成: 室温、窒素雰囲気下で、DMF (1 mL) 中の、ステップ1

から得た中間体（6 mg、0.0063 mmol）の溶液に、1,4-ジオキサン-2,6-ジオン（2.2 mg、0.0188 mmol）を添加した。反応物を5時間攪拌した。次いで、それを分取HPLCによって直接精製した。適当な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物（2 mg、29%）を青色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (bs, 8H), 8.51 (bs, 8H), 7.06 (bs, 4H), 5.45 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), -1.14 (m, 2H), -1.17 (m, 2H), -2.37 (bs, 4H), -2.91 (s, 6H), -2.92 (s, 6H). LCMS: [M-H]⁻ 1070

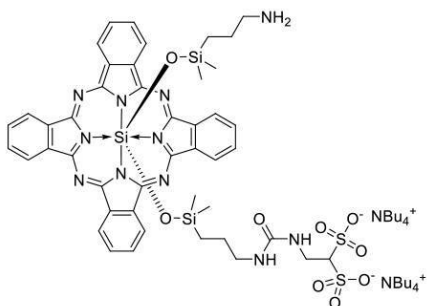
【0344】

（例8）

2-（2-（（3-（（（19-（（（3-（3-（2,2-ジスルホナトエチル）ウレイド）プロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[1]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-2-オキソエトキシ）酢酸アンモニウムの調製。

ステップ1：2-（3-（3-（（（19-（（（3-アミノプロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）ウレイド）エタン-1,1-ジスルホン酸テトラブチルアンモニウムの合成。

【化50】



【0345】

不活性雰囲気下、0℃でCH₂Cl₂（20 mL）中の、例1、ステップ1から得た標題化合物（0.2 g、0.25 mmol）の溶液に、DIPEA（0.096 g、0.75 mmol）及びCH₂Cl₂（7.5 mL）中の、ビス（テトラブチル-λ⁵-アザネイル）2-（（（4-ニトロフェノキシ）カルボニル）アミノ）エタン-1,1-ジスルホナト（0.2 mmol）の溶液を逐次添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した。青色沈殿物が形成された。反応混合物を減圧下で濃縮乾固して、CH₂Cl₂を用いて洗浄して、ステップ1中間体（0.17 g、45%）を得た。LCMS: [M-H]⁻ 1034.

【0346】

ステップ2：2-（2-（（3-（（（19-（（（3-（3-（2,2-ジスルホナトエチル）ウレイド）プロピル）ジメチルシリル）オキシ）-19H-6,11-（アゼノ）-17,21-（アゼノ[1]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）ジメチルシリル）プロピル）アミノ）-2-オキソエトキシ）酢酸アンモニウムの合成：窒素下で、DMF（4 mL）中の、ステップ1から得た中間体（38 mg、0.025 mmol）の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン-2,6-ジオン（8.7 mg、0.075 mmol）を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、分取HPLCによって直接精製した。適当な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化

10

20

30

40

50

合物 (4.3 mg、14%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (bs, 8 H), 8.50 (bs, 8H), 7.51 (bs, 2H), 7.02 (bs, 8H), 5.52 (bs, 2H), 5.25 (bs, 2H), 3.76 (bs, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), -1.13 (m, 2H), -1.23 (m, 2H), -2.38 (m, 4H), -2.91 (s, 6H), -2.93 (s, 6H). LCMS: [M-H]⁻ 1150.

【0347】

(例9)

6-((3-((19-((3-(3-(2,2-ジスルホナトエチル)ウレイド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸アンモニウム
の調製。

室温、窒素雰囲気下で、DMF (4.5 mL) 中の、例8、ステップ1から得た中間体 (45 mg、0.03 mmol) の溶液に、アジピン酸無水物 (11 mg、0.088 mmol) を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、分取HPLCによって直接精製した。適当な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物 (8.5 mg、収率24%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (bs, 8H), 8.49 (bs, 8H), 6.68 (m, 2H), 5.50 (m, 2H), 5.25 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.67 (bs, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.23 (m, 4H), -1.18 (m, 2H), -1.26 (m, 2H), -2.39 (m, 4H), -2.94 (s, 6H), -2.95 (s, 6H). LCMS: [M-H]⁻ 1162.

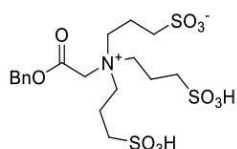
【0348】

(例10)

3-((2-((3-((19-((3-(6-((λ⁵-アザネイル)オキシ)-6-オキソヘキサンアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)ビス(3-((λ⁵-アザネイル)オキシ)スルホニル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの調製

ステップ1: 3-((2-(ベンジルオキシ)-2-オキソエチル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの合成

【化51】



【0349】

スルホラン (8 mL) 中の、ベンジルグリシナートヒドロクロリド (0.5 g、2.5 mmol) の懸濁液に、DIPEA (4.75 mL、27.3 mmol) を添加した。混合物を室温で15分間攪拌して、透明溶液を得た。1,2-オキサチオラン2,2-ジオキシド (3 g、24.8 mmol) を添加し、反応物を140℃で16時間攪拌した。次いで、それを室温に冷却し、水 (15 mL) を用いて希釈し、DCM (2×10 mL) を用いて洗浄した。水層を分離し、凍結乾燥して3.5 gの粘着性固体残渣を得た。分取HPLCによってこの粗製物の900 mgをさらに精製して、ステップ1中間体 (400 mg) を粘着性固体として得た。LCMS: 532.7 [M+H]⁺.

【0350】

ステップ2: 3-((カルボキシメチル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート。

10

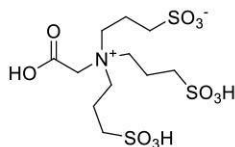
20

30

40

50

【化 5 2】



【0 3 5 1】

水 (10 mL) 中の、ステップ 1 から得た中間体 (350 mg、0.66 mmol) の攪拌溶液を、N₂ を用いて 5 分間パージした。10%パラジウム炭素を添加し、水素雰囲気下で得られた混合物を 2 時間攪拌した。反応物を濾過し、残渣を水 (5 mL) を用いて洗淨した。合わせた濾液を、減圧下で部分蒸留した。残存する溶液を凍結乾燥して、ステップ 2 中間体を粘着性固体として得た。LCMS: 440 [M-H]⁻.

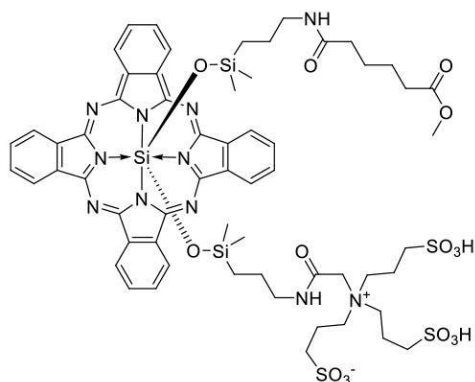
10

【0 3 5 2】

ステップ 3: 3-((2-((3-((19-((3-(6-メトキシ-6-オキソヘキサンアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの合成。

【化 5 3】

20



30

【0 3 5 3】

窒素雰囲気下で、DMF (1 mL) 中の、ステップ 2 から得た中間体 (9 mg、0.021 mmol) の攪拌溶液に EDC·HCl (6 mg、0.03 mmol)、HOBt (2.8 mg、0.02 mmol) 及び DIPEA (11 μL、0.06 mmol) を逐次添加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、0℃の DMF (0.5 mL) 中の、例 1、ステップ 2 から得た標題化合物 (20 mg、0.02 mmol) の溶液に添加した。反応物を室温で 8 時間攪拌した。水 (0.5 mL) を添加し、得られた混合物を凍結乾燥した。残渣をヘキサン (5 mL) 及びジエチルエーテル (2×3 mL) を用いて洗淨して、ステップ 3 中間体 (18 mg) を青色固体として得、それをさらなる精製を行わずに、次のステップにおいて使用した。LCMS: 1369 [M]⁻.

40

【0 3 5 4】

ステップ 4: 3-((2-((3-((19-((3-(6-(λ⁵-アザネイル)オキシ)-6-オキソヘキサンアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエチル)ビス(3-((λ⁵-アザネイル)オキシ)スルホニル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの合成。1:2の MeOH:H₂O 混合物 (2 mL) 中の、ステップ 3 から得た中間体 (18 mg、0.01 mmol) の溶

50

液に、 K_2CO_3 (6 mg、0.04 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応物を分取HPLC (移動相：水中の5 mM重炭酸アンモニウム+0.1% NH_3 ; 100% ACN; X-Bridge C18) によって直接精製した。選択された画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物 (0.4 mg、収率3%) を青色固体として得た。LCMS: 1354 [M-H]⁻.

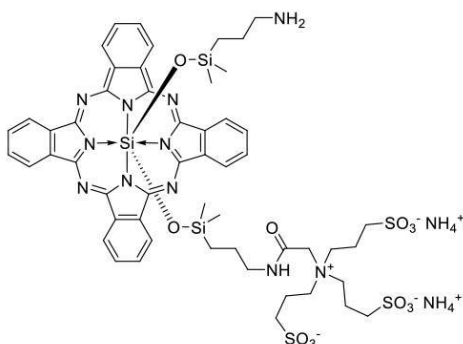
【0355】

(例11)

3-((2-((3-((19-((3-(2-(2-(λ⁵-アザネイル) オキシ)-2-オキソエトキシ) アセトアミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3-a: 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ)-2-オキソエチル) ビス(3-((λ⁵-アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) アンモニオ) プロパン-1-スルホナートの調製

ステップ1: 3, 3', 3''-((2-((3-((19-((3-アミノプロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3-a: 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ)-2-オキソエチル) アンモニオ) トリス(プロパン-1-スルホン酸) アンモニウム

【化54】



【0356】

0°C、窒素雰囲気下で、DMF (2 mL) 中の、例10、ステップ2から得た中間体 (54 mg、0.12 mmol) の攪拌溶液に、T₃P (0.16 mLのEtOAc中の50%溶液、0.25 mmol) 及びDIPEA (0.11 mL、0.62 mmol) を逐次添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。DMF (1 mL) 中の例1、ステップ1から得た標題化合物 (0.1 g、0.12 mmol) の溶液を0°Cで滴加した。得られた混合物を室温で8時間攪拌した。反応混合物を分取HPLC (A: 水中の、5 mM重炭酸アンモニウム+0.1% NH_3 ; B: 100% ACNによって精製して、ステップ1中間体化合物 (6 mg、4%) を青色固体として得た。LCMS: 1227 [M]⁻.

【0357】

ステップ2: 3-((2-((3-((19-((3-(2-(2-(λ⁵-アザネイル) オキシ)-2-オキソエトキシ) アセトアミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3-a: 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ)-2-オキソエチル) ビス(3-((λ⁵-アザネイル) オキシ) スルホニル) プロピル) アンモニオ) プロパン-1-スルホナート。標題化合物を、例2、ステップ2と同様の方法で、例2、ステップ1から得た中間体化合物を、ステップ1から得た中間体化合物と置き換えることによって調製した。反応混合物を分取HPLCに

よって直接精製して、標題化合物を青色固体（1.2 mg、49%）として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (m, 8H), 8.51 (m, 8H), 7.03 (bs, 6H), 3.90 (bs, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.34 (m, 8H), 1.83 (bs, 6H), 1.57 (m, 4H), -1.15 (m, 4H), -2.23 (m, 4H), -2.92 (s, 12H). LCMS: 1342 [M-H]⁻.

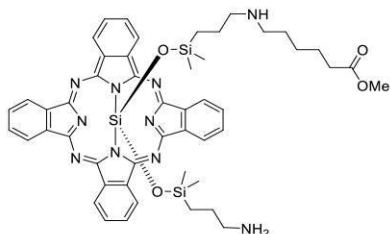
【0358】

（例12）

3-((6-((λ5-アザニル)オキシ)-6-オキソヘキシル)(3-((λ5-アザニル)オキシ)スルホニル)プロピル)(3-((19-((3-((λ5-アザニル)オキシ)スルホニル)プロピル)(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナートの調製。

ステップ1：メチル6-((3-((19-((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)ヘキサノアート。

【化55】



【0359】

THF (50 mL) 中の、例1、ステップ1から得た中間体化合物（0.3 g、0.37 mmol）の溶液に、THF (2 mL) 中の、メチル-6-オキソヘキサノアート（0.08 g、0.56 mmol）の溶液及び触媒量のAcOHを添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。次いで、それをTHF (10 mL) 中のNaBH(OAc)₃（0.237 g、1.12 mmol）の懸濁液に添加し、16時間攪拌した。反応物をNaHCO₃飽和水溶液（50 mL）を用いてクエンチし、DCM（3×70 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を塩基性アルミナカラムクロマトグラフィーによって精製して、ステップ1中間体（0.10 g、29%）を青色固体として得た。LCMS: 933[M+H]⁺

【0360】

ステップ2：3-((3-((19-((ジメチル(3-((3-スルホナトプロピル)ビス(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)(6-メトキシ-6-オキソヘキシル)(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート。

10

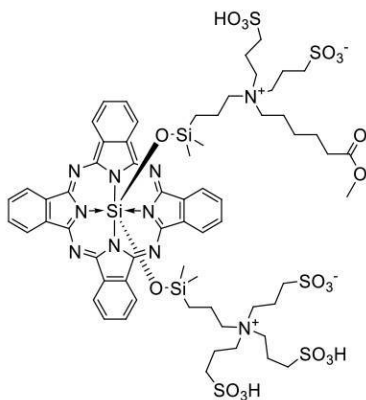
20

30

40

50

【化 5 6】



10

【0361】

窒素雰囲気下で、スルホラン（10 mL）中の、ステップ1から得た中間体化合物（0.10 g、0.107 mmol）の溶液に、1,3-プロパンスルトン（0.654 g、5.4 mmol）及びDIPEA（1.4 mL、8 mmol）を逐次添加し、続いて、マイクロ波下、120℃で2時間放射した。反応混合物をTHF（30 mL）に滴加し、30分間攪拌した。上清を除去した。沈殿物をTHF（2×10 mL）を用いて逐次洗浄し、減圧下で乾燥させて、ステップ2中間体（0.24 g）を青色固体として得た。LCMS: 1542 [M]⁻.

20

【0362】

ステップ3: 3-((6-((λ5-アザニール)オキシ)-6-オキソヘキシル)(3-((λ5-アザニール)オキシ)スルホニル)プロピル)(3-((19-((3-((ビス(3-((λ5-アザニール)オキシ)スルホニル)プロピル)(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート。1:2のMeOH:水混合物(5 mL)中の、ステップ2から得た中間体(120 mg、0.08 mmol)の溶液に、K₂CO₃(32 mg、0.23 mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、分取HPLC(移動相:水中の、5 mM重炭酸アンモニウム+0.1% NH₃; 100% ACN; X-Bridge C18)によって直接精製した。適当な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物(23 mg、18%)を青色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (m, 8H), 8.52 (m, 8H), 7.12 (bs, 8H), 3.49 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.64 (m, 12H), 2.27 (m, 10H), 1.88 (m, 4H), 1.43 (m, 10H), 1.11 (m, 4H), -0.89 (m, 2H), -1.03 (m, 2H), -2.30 (m, 2H), -2.37 (m, 2H), -2.89 (s, 12H). LCMS: 764 [M/2]⁻.

30

【0363】

(例13)

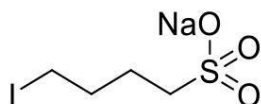
4-((6-((λ5-アザニール)オキシ)-6-オキソヘキシル)(4-((λ5-アザニール)オキシ)スルホニル)ブチル)(3-((19-((3-((ビス(4-((λ5-アザニール)オキシ)スルホニル)ブチル)(4-スルホナトブチル)アンモニオ)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アンモニオ)ブタン-1-スルホナートの調製。

40

ステップ1: 4-ヨードブタン-1-スルホン酸ナトリウム

50

【化 5 7】



【0 3 6 4】

室温で、密閉チューブ中のMeOH (5 mL) 中の、1, 2-オキサチオラン 2, 2-ジオキシド (0.5 g、3.7 mmol) の溶液に、ヨウ化ナトリウム (550 mg、3.7 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。次いで、室温まで放冷した。沈殿物を濾過し、冷MeOH (5 mL) を用いて洗浄し、減圧下で乾燥させて、ステップ 1 中間体 (270 mg、26%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.33-3.29 (m, 2H), 2.42-2.48 (m, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H).

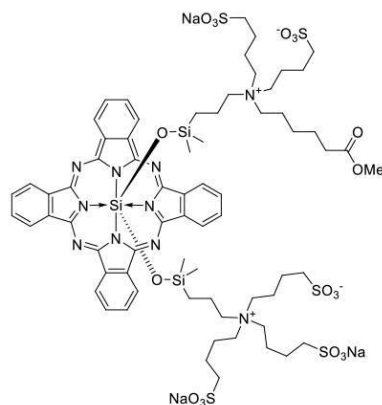
10

【0 3 6 5】

ステップ 2: 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((3 - ((6 - メトキシ - 6 - オキソヘキシル) ビス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホン酸) ナトリウム。

20

【化 5 8】



30

【0 3 6 6】

窒素下で、スルホラン (3 mL) 中の、例 12、ステップ 1 から得た中間体 (25 mg、0.03 mmol) の溶液に、ステップ 1 から得た中間体 (0.115 g、0.4 mmol) 及び DIPEA (0.093 mL、0.54 mmol) を添加した。反応物にマイクロ波下、120 °C で 4 時間放射した。THF (5 mL) に反応混合物を滴加し、30 分間攪拌した。上清を除去し、残渣を THF (2 × 3 mL) を用いて洗浄した。残渣を減圧下で乾燥させて、粗ステップ 2 中間体 (50 mg) を得、これをさらなる精製を行わずにその後のステップにおいて使用した。LCMS: 805 [M/2-1]⁺

40

【0 3 6 7】

ステップ 3: 4 - ((6 - ((λ5 - アザニール) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) (4 - (((λ5 - アザニール) オキシ) スルホニル) ブチル) (3 - (((19 - ((3 - (ビス (4 - ((λ5 - アザニール) オキシ) スルホニル) ブチル) (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) ブタン - 1 - スルホナート: 標題化合物を、例 12、ステップ 3 と同様の方法で、例 12、ステ

50

ップ3から得た中間体を、ステップ2から得た中間体と置き換えることによって調製して、標題化合物(12mg、24%)を青色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (m, 8H), 8.54 (m, 8H), 7.12 (bs, 8H), 2.40-2.33 (m, 22H), 2.23 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.50 (m, 10H), 1.40 (m, 2H), 1.20 (m, 10H), 1.06 (m, 4H), -1.20 (m, 4H), -2.24 (m, 4H), -2.89 (s, 12H). LCMS: 798 [M-1/2]⁻.

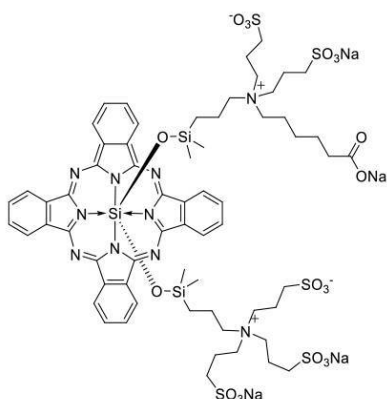
【0368】

(例14)

3, 3', 3'' - ((3 - ((19 - ((3 - ((6 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (プロパン - 1 - スルホン酸) ナトリウムの調製

ステップ1: 四ナトリウムモノ (6 - ((3 - ((19 - ((ジメチル (3 - (トリス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) ビス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) ヘキサノアート)

【化59】



【0369】

Dowex (登録商標) 50WX8水素型樹脂(4g、50-100メッシュ)をカラムに載せ、溶出液のpHが中性になるまで1N NaCl溶液(50mL)を通すことによって、そのナトリウム型に変換した。カラムを水を用いてさらに洗浄して、過剰のNaClを除去した。このプロセスを、硝酸銀を用いる溶出液の処置の際に沈殿物が観察されなくなるまで継続した。水(3mL)中の、例12から得た標題化合物(33mg、0.02mmol)の溶液をカラムに通した。青色画分を集め、凍結乾燥して、ステップ1中間体(29mg、91%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.75 (m, 8H), 8.52 (m, 8H), 3.49 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 2.64 (m, 12H), 2.29 (m, 10H), 1.89 (m, 4H), 1.42 (m, 10H), 1.11 (m, 4H), -0.88 (m, 2H), -1.04 (m, 2H), -2.30 (m, 2H), -2.38 (m, 2H), -2.89 (s, 12H). LCMS: 764 [M/2]⁻.

【0370】

ステップ2: 3, 3', 3'' - ((3 - ((19 - ((3 - ((6 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソ

インドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アンモニオ)トリス(プロパン-1-スルホン酸)ナトリウム：褐色バイアル中、窒素下で、DMSO(0.3 mL)中の、ステップ1から得た中間体(1.3 mg)の溶液に、DIPEA(32 µLの0.1 M DMSO溶液、4当量)及びN,N'-ジスクシンイミジルカルボナート(64 µLの0.1 M DMSO溶液、8当量)を逐次添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応物をDMF(0.3 mL)を用いて希釈し、0.45 µmフィルターを通して濾過し、激しく攪拌したMTBE(5 mL)に20分かけて滴加した。反応バイアルをDMF(0.2 mL)を用いて洗浄した。青色沈殿物が形成される。懸濁液を沈降させ、透明上清を除去した。MTBE(2.5 mL)を添加し、このプロセスを2回反復した。最終洗浄後の残渣を減圧下で乾燥させて、標題化合物(0.5 mg、37%)を得た。LCMS: 812 [M-1/2]⁻.

10

【0371】

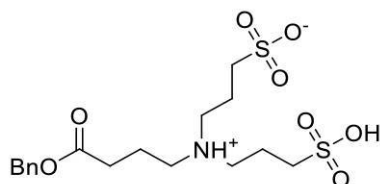
(例15)

2-(2-((3-((19-((3-(4-(ビス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)ブタンアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-2-オキソエトキシ)酢酸アンモニウムの調製。

ステップ1：3-((4-(ベンジルオキシ)-4-オキソブチル)(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート

20

【化60】



【0372】

室温で、窒素雰囲気下、DMF(5 mL)中のベンジル4-アミノブタノアートヒドロクロリド(1 g、4.4 mmol)の溶液に、DIPEA(4 mL、17.5 mmol)、続いて1,2-オキサチオラン2,2-ジオキシド(2.1 g、4.4 mmol)を添加した。反応混合物を100℃で16時間攪拌した。次いで、それを室温に冷却し、NaHCO₃飽和水溶液(8 mL)を用いて処置し、1時間攪拌した。混合物を酢酸エチル(2×15 mL)を用いて洗浄した。水層を凍結乾燥して、残渣を得、これを、THF(12 mL)を用いてトリチュレートした。3グラムの粗製物のうち1グラムを、分取HPLCによってさらに精製して、ステップ1中間体(260 mg)を得た。LCMS: 438 [M+H]⁺

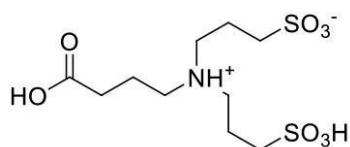
30

【0373】

ステップ2：3-((3-カルボキシプロピル)(3-スルホプロピル)アンモニオ)プロパン-1-スルホナート

40

【化61】



【0374】

メタノール：水の混合物(6 mL、1:1)中の、ステップ1から得た中間体(260 mg、0.59 mmol)の溶液を、窒素を用いて5分間パージした。10%パラジウム炭素(140 mg)を添加し、水素雰囲気下で混合物を30分間攪拌した。反応混合物を

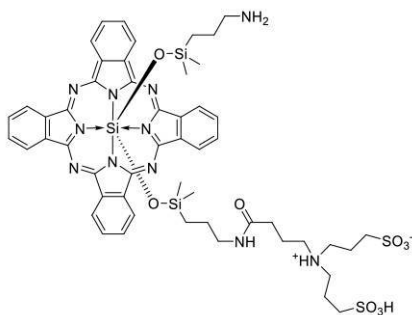
50

濾過し、残渣をメタノール：水（10 mL、1：1）を用いて洗浄した。合わせた濾液を部分的にロータリーエバポレーター処理し（rotavap ed）、凍結乾燥してステップ2中間体（210 mg）を得た。¹H-NMR（400 MHz, 重水） δ 3.25 - 3.21 (m, 4H), 3.09 - 3.13 (m, 2H), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.27 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.85 (m, 2H). MS: 348 [M+H]⁺

【0375】

ステップ3：3 - ((4 - ((3 - (((19 - (((3 - アミノプロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 4 - オキソブチル) (3 - スルホプロピル) アンモニオ) プロパン - 1 - スルホナート

【化62】



【0376】

室温で、窒素雰囲気下で、DMF（4 mL）中の、ステップ2から得た中間体（69 mg、0.18 mmol）の溶液に、HOBt（57 mg、0.37 mmol）、DIPEA（96 mg、0.75 mmol）及びEDC・HCl（71 mg、0.37 mmol）を添加した。反応混合物を2時間攪拌し、続いて、例1、ステップ1から得た標題化合物（0.200 g、0.25 mmol）を添加した。反応を室温で48時間攪拌した。その内容物を水（100 mL）上に注いだ。沈殿物を遠心分離によって分離して、210 mgの粗材料を得、これを分取HPLCによって精製して、ステップ3中間体（10 mg、4%）を青色固体として得た。LCMS: 1134 [M+H]⁺

【0377】

ステップ4：2 - ((2 - ((3 - (((19 - (((3 - (4 - (ビス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) ブタンアミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) 酢酸アンモニウム：標題化合物を、例2、ステップ2と同様の方法で、例2、ステップ1から得た中間体を、ステップ3から得た中間体（8 mg、0.007 mmol）と置き換えることによって調製して、標題化合物（3.2 mg、35%）を青色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.71 (bs, 8H), 8.52 (bs, 8H), 6.82 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.12 (m, 3H), 1.89 (m, 7H), 1.77 (m, 2H), 1.59 (m, 8H), -1.15 (m, 4H), -2.34 (m, 4H), -2.92 (s, 12H). LCM S: 1248 [M-H]⁻.

【0378】

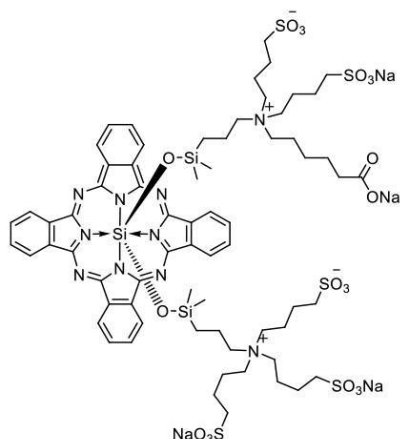
（例16）

4, 4', 4'' - ((3 - (((19 - (((3 - ((6 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 6 - オキソヘキシル) ビス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラ

アザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン-1-スルホン酸) ナトリウムの調製

ステップ1: 6-((3-((19-((ジメチル(3-(トリス(4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) ビス(4-スルホナトブチル) アンモニオ) ヘキササン酸ナトリウム

【化63】



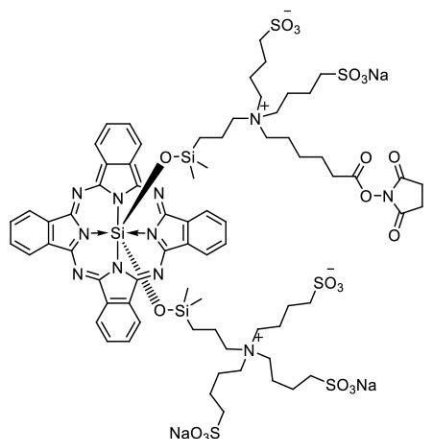
【0379】

標題化合物を、例14、ステップ1と同様の方法で、例12を例13 (38mg、0.02mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (34mg、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (m, 8H), 8.54 (m, 8H), 2.39-2.33 (m, 22H), 2.21 (m, 2H), 1.79 (m, 4H), 1.50 (m, 10H), 1.39 (m, 2H), 1.18 (m, 10H), 1.05 (m, 4H), -1.20 (m, 4H), -2.24 (m, 4H), -2.89 (s, 6H), -2.90 (s, 6H). LCMS: 799 [M/2]⁻

【0380】

ステップ2: 4, 4', 4''-((3-((19-((3-((6-((2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) オキシ)-6-オキソヘキシル) ビス(4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) ジメチルシリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン-1-スルホン酸) ナトリウム

【化 6 4】



10

【 0 3 8 1】

標題化合物を、例 1 4、ステップ 2 と同様の方法で、例 1 4、ステップ 1 から得た標題化合物を、ステップ 1 から得た標題化合物 (1. 4 mg、0. 0 0 0 8 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (0. 0 0 0 5 mmol) を得た。LCMS: 847 [M-1/2]-

【 0 3 8 2】

20

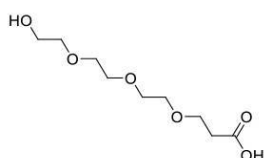
(例 1 7)

2 - ((1 9 - ((ジメチル (3 - (トリス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 1 9 H - 6 , 1 1 - (アゼノ) - 1 7 , 2 1 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7 , 8] [1 , 3 , 5 , 1 0] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4 , 3 - a : 1 1 , 1 - a '] ジイソインドール - 1 9 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 6 , 6 - ビス (4 - スルホナトブチル) - 9 , 1 2 , 1 5 - トリオキサ - 6 - アザ - 2 - シラオクタデカン - 6 - イウム - 1 8 - 酸ナトリウムの調製

ステップ 1 : 3 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸

【化 6 5】

30



【 0 3 8 3】

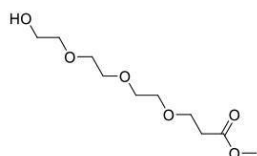
tert-ブチル 3 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノアート (2. 0 g、7. 2 mmol) を、0 °C のトリフルオロ酢酸 (2 0 mL) に溶解した。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。完了すると、溶媒を減圧下で除去して、粗標題化合物を得、これをさらなる精製を行わずにその後のステップにおいて使用した。

40

【 0 3 8 4】

ステップ 2 : メチル 3 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノアート

【化 6 6】



50

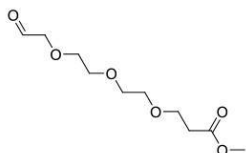
【0385】

室温で、MeOH (20 mL) 中の、ステップ1から得た標題化合物 (1.5 g、6.7 mmol) の溶液に、濃H₂SO₄ (0.3 mL) を添加した。溶液を60℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗材料を中性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (1.1 g、69%) を液体として得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.69 (m, 2H), 3.60-3.56 (m, 15H), 2.57 (m, 2H).

【0386】

ステップ3：メチル3- (2- (2- (2-オキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノアート

【化67】



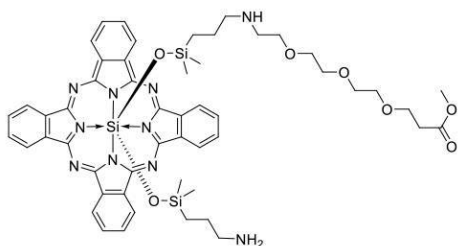
【0387】

窒素下で、ジクロロメタン (10 mL) 中の、デスーマーチンペルヨージナン (4.04 g、9.5 mmol) 及びピリジン (0.92 mL、11.4 mmol) の攪拌溶液に、ジクロロメタン (5 mL) 中の、ステップ2から得た標題化合物 (0.9 g、3.8 mmol) の溶液を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。完了すると、反応混合物をジクロロメタン (5 mL) を用いて希釈し、NaHCO₃の飽和溶液 (5 mL) 及び10%のNa₂S₂O₃溶液 (5 mL) を用いて処置した。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、ジクロロメタン (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を中性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (0.45 g、50%) を得、これを次のステップにおいて迅速に使用した。LCMS: 235 [M+1]⁺

【0388】

ステップ4：メチル2- ((19- ((3-アミノプロピル) ジメチルシリル) オキシ) -19H-6, 11- (アゼノ) -17, 21- (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a : 11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) -2-メチル-9, 12, 15-トリオキサ-6-アザ-2-シラオクタデカン-18-オアート。

【化68】



【0389】

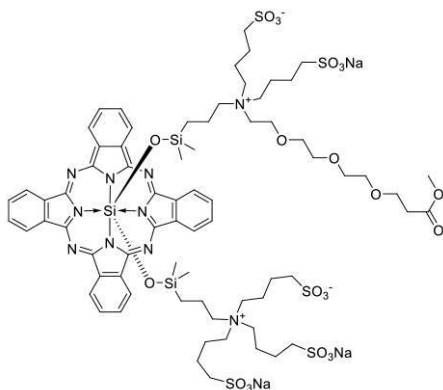
室温で、THF (100 mL) 中の、例1、ステップ1から得た標題化合物 (200 mg、0.25 mmol) の攪拌溶液に、THF (2 mL) 中の、ステップ3から得た標題化合物 (72 mg、0.3 mmol) の溶液、続いて、触媒量のAcOH (0.1 mLのTHF中のAcOHの15 mg/mL溶液、0.025 mmol) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、次いで、THF (10 mL) 中の、NaBH(OAc)₃ (0.16 g、0.75 mmol) の懸濁液に添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応内容物を飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) 上に注ぎ、DCM (3×50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

た。残渣を塩基性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（70 mg、27%）を青色固体として得た。LCMS: 1023 [M+H]⁺.

【0390】

ステップ5: 4, 4', 4'' - ((3 - (ジメチル((19 - ((2 - メチル - 18 - オキソ - 6, 6 - ビス(4 - スルホナトブチル) - 9, 12, 15, 19 - テトラオキサー - 6 - アザ - 2 - シライコサン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ[1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3 - a: 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) シリル) プロピル) アンモニオ) トリス(ブタン - 1 - スルホン酸) ナトリウム

【化69】



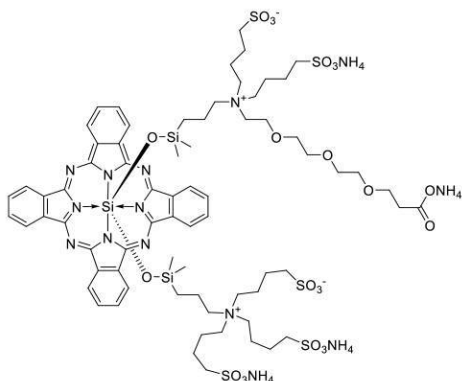
【0391】

窒素下で、スルホラン（5 mL）中の、ステップ4から得た標題化合物（35 mg、0.034 mmol）の溶液に、例13、ステップ1から得た標題化合物（0.196 g、0.68 mmol）及びDIPEA（0.18 mL、1.02 mmol）を添加した。反応物にマイクロ波で120℃で5時間放射した。完了すると、反応混合物をTHF（50 mL）に滴加し、30分間攪拌した。遠心分離によって沈殿物を分離し、THF（2×10 mL）を用いて洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物（100 mg粗製物）を得、これをさらなる精製を行わずにその後のステップにおいて使用した。LCMS: 853 [M+2/2]⁺.

【0392】

ステップ6: 2 - ((19 - ((ジメチル(3 - (トリス(4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ[3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3 - a: 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 6, 6 - ビス(4 - スルホナトブチル) - 9, 12, 15 - トリオキサー - 6 - アザ - 2 - シラオクタデカン - 6 - イウム - 18 - 酸アンモニウム

【化70】



10

20

30

40

50

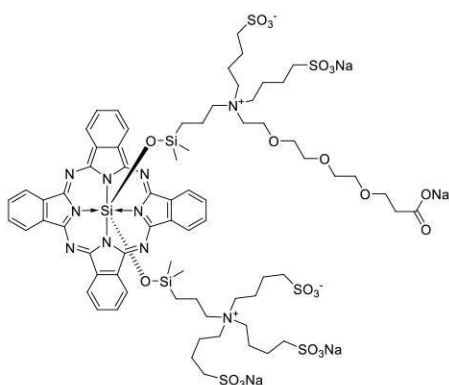
【0393】

MeOH：水（2：1、7.5 mL）中のステップ5から得た標題化合物（200 mg、0.11 mmol）の溶液に、K₂CO₃（94 mg、0.68 mmol）を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を、分取HPLCによって直接精製した。適当な画分を凍結乾燥して、標題化合物（41 mg、2ステップにわたって34%）を青色固体として得た。LCMS: 844 [M-1/2]⁻。

【0394】

ステップ7：2-（（19-（（ジメチル（3-（トリス（4-スルホナトブチル）アンモニオ）プロピル）シリル）オキシ）-19H-6, 11-（アゼノ）-17, 21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）-2-メチル-6, 6-ビス（4-スルホナトブチル）-9, 12, 15-トリオキサ-6-アザ-2-シラオクタデカン-6-イウム-18-酸ナトリウム。

【化71】



【0395】

ステップ6から得た標題化合物（41 mg、0.027 mmol）を、例14、ステップ1に記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物（39 mg、94%）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.78 (m, 8H), 8.55 (m, 8H), 3.39 (m, 6H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.40 (m, 20H), 2.04 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.41 (m, 4H), 1.25 (m, 8H), -1.18 (m, 2H), -1.28 (m, 2H), -2.22 (m, 4H), -2.89 (s, 12H). LCMS: 844 [M-1/2]⁻。

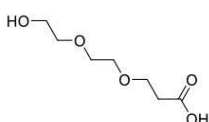
【0396】

(例18)

2-（（19-（（ジメチル（3-（トリス（4-スルホナトブチル）アンモニオ）プロピル）シリル）オキシ）-19H-6, 11-（アゼノ）-17, 21-（アゼノ[3]エピソインドロアゼノ）ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル）オキシ）-2-メチル-6, 6-ビス（4-スルホナトブチル）-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸ナトリウムの調製

ステップ1：3-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）プロパン酸

【化72】



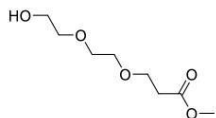
【0397】

標題化合物を、例17、ステップ1と同様の方法で、tert-ブチル3-（2-（2-（2-ヒドロキシエトキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノートをtert-ブチル

3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)プロパノアート (4.5 g、19.2 mmol) と置き換えることによって調製して、粗標題化合物を得、これをさらなる精製を行わずにその後のステップにおいて使用した。

【0398】

ステップ2：メチル3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)プロパノアート
【化73】



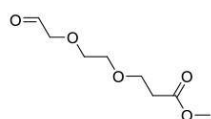
10

【0399】

標題化合物を、例17、ステップ2と同様の方法で、3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸を、ステップ1から得た標題化合物 (3.7 g、20.8 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (2.8 g、70%) を液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.64 (m, 6H), 2.63 (t, J = 5.6 Hz, 2H).

【0400】

ステップ3：メチル3-(2-(2-(2-オキソエトキシ)エトキシ)プロパノアート
【化74】



20

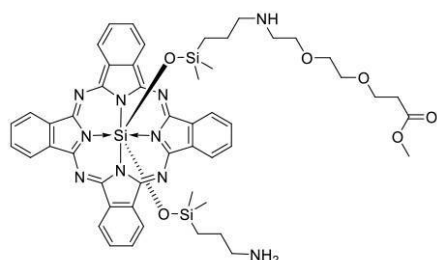
【0401】

標題化合物を、例17、ステップ3と同様の方法で、メチル3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを、ステップ2から得た標題化合物 (1 g、5.2 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (470 mg、47%) を液体として得た。

【0402】

ステップ4：メチル2-((19-((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-15-オアート。

【化75】



40

【0403】

標題化合物を、例17、ステップ4と同様の方法で、メチル3-(2-(2-(2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを、ステップ3から得た標題化合物 (59 mg、0.31 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (95 mg、39%) を青色固体として得た。LCMS: 980 [M+1]⁺.

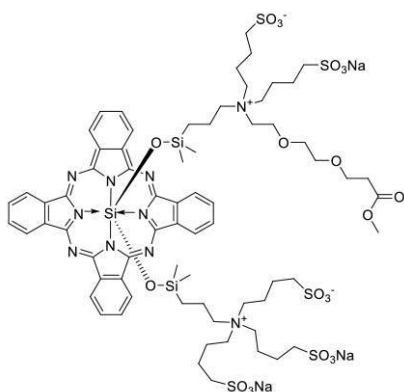
【0404】

ステップ5：4, 4', 4''-(3-(ジメチル((19-((2-メチル-15-オ

50

キソー 6, 6-ビス(4-スルホナトブチル)-9, 12, 16-トリオキサ-6-アザ-2-シラヘプタデカン-6-イウム-2-イル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) シリル) プロピル) アンモニオ) トリス(ブタン-1-スルホン酸) ナトリウム

【化 7 6】



10

【0 4 0 5】

標題化合物を、例 17、ステップ 5 と同様の方法で、例 17、ステップ 4 から得た標題化合物を、ステップ 4 から得た標題化合物 (75 mg、0.08 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (190 mg 粗製物) を青色固体として得た。LCMS: 828 [M-2/2]⁻.

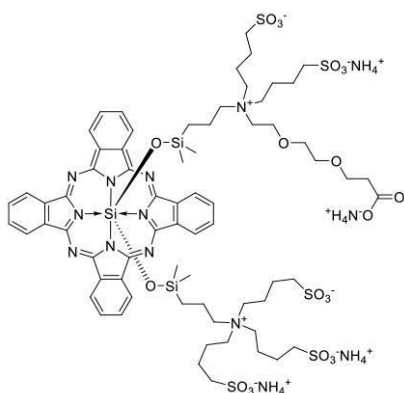
20

【0 4 0 6】

ステップ 6: 2-(19-(ジメチル(3-(トリス(4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10] テトラアザ[2] シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(4-スルホナトブチル)-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸アンモニウム。

30

【化 7 7】



40

【0 4 0 7】

標題化合物を、例 17、ステップ 6 と同様の方法で、例 17、ステップ 5 から得た標題化合物を、ステップ 5 から得た標題化合物 (380 mg、0.22 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (60 mg、2 ステップにわたって 23%) を青色固体として得た。LCMS: 822 [M-1/2]⁻.

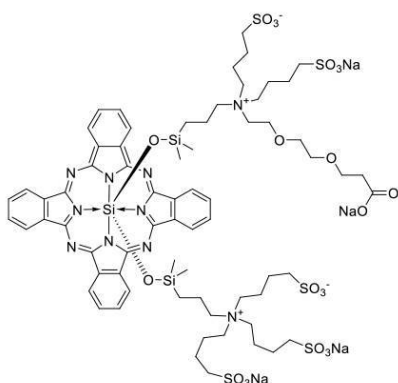
【0 4 0 8】

ステップ 7: 2-(19-(ジメチル(3-(トリス(4-スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-

50

(アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) -2-メチル-6, 6-ビス(4-スルホナトプロピル)-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸ナトリウム。

【化78】



10

【0409】

ステップ6から得た標題化合物(70mg、0.04mmol)を、例14、ステップ1において記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物(66mg、93%)を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.66 (m, 8H), 8.46 (m, 8H), 3.29 (bs, 2H), 2.82 (m, 4H), 2.74 (m, 6H), 2.68 (m, 8H), 2.48 (bs, 2H), 2.32 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 4H), 1.59 (m, 8H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.16 (m, 6H), -1.49 (m, 2H), -1.66 (m, 2H), -2.04 (m, 4H), -2.91 (s, 6H), -2.92 (s, 6H). LCMS: 822 [M-1/2]⁻.

20

【0410】

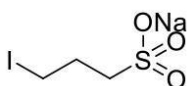
(例19)

2-(19-((ジメチル(3-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12, 15-トリオキサ-6-アザ-2-シラオクタデカン-6-イウム-18-酸ナトリウムの調製

30

ステップ1: 3-ヨードプロパン-1-スルホン酸ナトリウム

【化79】



【0411】

無水メタノール(200mL)中の、ヨウ化ナトリウム(24.5g、164mmol)の溶液に、1, 3-プロパンスルトン(20g、164mmol)を添加した。密閉されたチューブを80℃で加熱し、1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、プフナー漏斗によって濾過した。残渣をDCM(50mL)を用いて洗浄し、減圧下で乾燥させて、標題化合物を灰白色粉末(27g、61%)として得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.16 (q, J = 7.6 Hz, 2H).

40

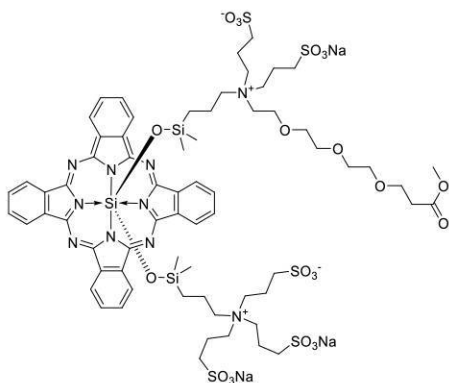
【0412】

ステップ2: 3, 3', 3''-(3-(ジメチル((19-((2-メチル-18-オキソ-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12, 15, 19-テトラオキサ-6-アザ-2-シライコサン-6-イウム-2-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1

50

， 3 ， 5 ， 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4 ， 3 - a : 11 ， 1 - a '] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) シリル) プロピル) アンモニオ) トリス (プロパン - 1 - スルホン酸) ナトリウム。

【化 80】



10

【 0 4 1 3 】

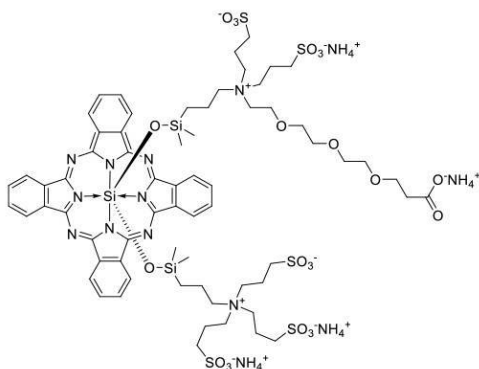
標題化合物を、例 17、ステップ 5 と同様の方法で、4-ヨードブタン-1-スルホン酸ナトリウムを、ステップ 1 から得た標題化合物 (345 mg、1.2 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (0.275 g、粗製物) を青色固体として得た。LCMS: 816 [M-1/2]⁻。

20

【 0 4 1 4 】

ステップ 3 : 2 - ((19 - ((ジメチル (3 - (トリス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6 , 11 - (アゼノ) - 17 , 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7 , 8] [1 , 3 , 5 , 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4 , 3 - a : 11 , 1 - a '] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 6 , 6 - ビス (3 - スルホナトプロピル) - 9 , 12 , 15 - トリオキサ - 6 - アザ - 2 - シラオクタデカン - 6 - イウム - 18 - 酸アンモニウム。

【化 81】



30

【 0 4 1 5 】

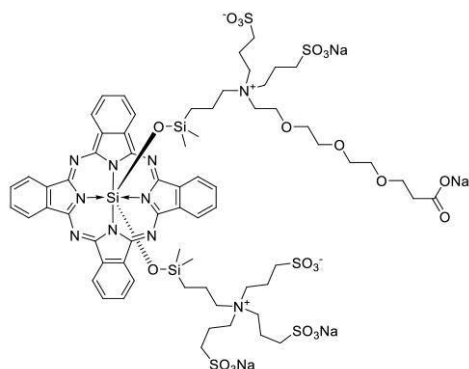
標題化合物を、例 17、ステップ 6 と同様の方法で、例 17、ステップ 5 から得た標題化合物を、ステップ 2 から得た標題化合物 (275 mg、0.16 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (62 mg、2 ステップにわたって 60%) を青色固体として得た。LCMS: 809 [M-1/2]⁻。

【 0 4 1 6 】

ステップ 4 : 2 - ((19 - ((ジメチル (3 - (トリス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6 , 11 - (アゼノ) - 17 , 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7 , 8] [1 , 3 , 5 , 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4 , 3 - a : 11 , 1 - a '] ジイソインドール - 19

50

－イル) オキシ) － 2－メチル－ 6, 6－ビス (3－スルホナトプロピル) － 9, 12, 15－トリオキサ－ 6－アザ－ 2－シラオクタデカン－ 6－イウム－ 18－酸ナトリウム。
【化 8 2】



10

【 0 4 1 7 】

ステップ 3 から得た標題化合物 (62 mg、0.04 mmol) を、例 14、ステップ 1 において記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物 (58 mg、92%) を得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 9.66 (m, 8H), 8.47 (m, 8H), 3.30 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.87 (m, 8H), 2.72 (s, 6H), 2.60-2.39 (m, 16H), 2.09-2.07 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 10H), -1.56 (m, 2H), -1.67 (m, 2H), -2.02 (m, 4H), -2.89 (s, 6H), -2.93 (s, 6H). LCMS: 809 [M-1/2] $^-$.

20

【 0 4 1 8 】

(例 20)

6－ ((3－ ((19－ (ジメチル (3－ (5－ (トリス (3－スルホナトプロピル) アンモニオ) － 2－ (3－ (トリス (3－スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ペンタンアミド) プロピル) シリル) オキシ) － 19H－ 6, 11－ (アゼノ) － 17, 21－ (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3－a : 11, 1－a'] ジイソインドール－ 19－イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) － 6－オキソヘキサン酸) ナトリウムの調製

30

ステップ 1 : tert－ブチル (3－ブロモプロピル) カルバマート

【化 8 3】



【 0 4 1 9 】

窒素下で、THF (30 mL) 中の tert－ブチル (3－ヒドロキシプロピル) カルバマート (2.0 g、11.4 mmol) の溶液に、 CBr_4 (5.68 g、17.1 mmol) 及び PPh_3 (4.49 g、17.1 mmol) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、それを飽和 NaHCO_3 水溶液 (30 mL) を用いて希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 (2 g、収率 74%) を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.67 (bs, 1H), 3.46 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H).

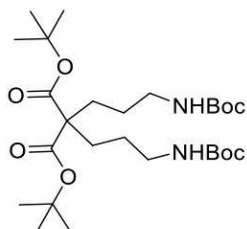
40

【 0 4 2 0 】

ステップ 2 : ジーtert－ウチル (utyl) 2, 2－ビス (3－ (tert－ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) マロナート

50

【化 8 4】



【 0 4 2 1】

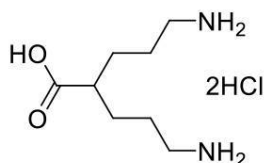
0℃、窒素下で、THF（20 mL）中の、ステップ1から得た標題化合物（2.0 g、8.4 mmol）及びジ-tert-ブチルマロナート（726 mg、3.36 mmol）の溶液に、NaH（60%）（403 mg、10.1 mmol）を少しずつ添加した。反応物を室温まで加温し、4時間攪拌した。反応内容物を氷冷水（50 mL）にゆっくりと添加し、酢酸エチル（2×50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（1.2 g、収率67%）を得た。LCMS: 531 [M+H]⁺.

10

【 0 4 2 2】

ステップ3：5-アミノ-2-（3-アミノプロピル）ペンタン酸

【化 8 5】



20

【 0 4 2 3】

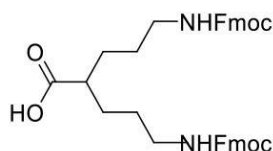
AcOH（50 mL）及び3N HCl（50 mL）中のステップ2から得た標題化合物（5 g、9.4 mmol）の混合物を、80℃で48時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮して、標題化合物（2.5 g 組成物）を得た。¹H-NMR（400 MHz, D₂O）δ 2.91 (bs, 4H), 2.41 (bs, 1H), 1.58-1.50 (m, 8H).

30

【 0 4 2 4】

ステップ4：5-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）プロピル）ペンタン酸。

【化 8 6】



40

【 0 4 2 5】

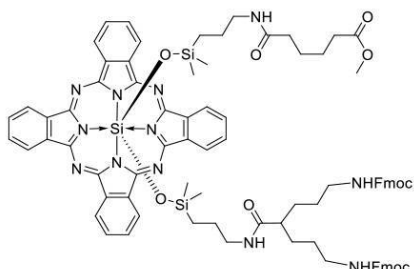
室温で、THF（10 mL）及び飽和NaHCO₃水溶液（10 mL）混合物中の、ステップ3から得た標題化合物（790 mg、4.5 mmol）の溶液に、Fmoc-OSu（3.8 g、11.3 mmol）を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。pHを1N HClを使用することによって7から8の間に調整し、次いで、反応物を酢酸エチル（3×50 mL）を用いて抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物（1.5 g、76%）を白色固体として得た。LCMS: 619 [M+H]⁺.

【 0 4 2 6】

50

ステップ5：メチル6-((3-((19-((8-((3-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)-1-(9H-フルオレン-9-イル))-14-メチル-3,9-ジオキソ-2-オキサ-4,10-ジアザ-14-シラペンタデカン-14-イル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサノアート。

【化87】



10

【0427】

窒素下、室温でTHF(10mL)中の、ステップ4から得た標題化合物(144mg、0.23mmol)の溶液に、EDC・HCl(71mg、0.35mmol)及びHOBt(57mg、0.35mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌し、続いて、例1、ステップ2から得た標題化合物(220mg、0.23mmol)及びDIPEA(0.12mL、0.7mmol)を添加した。得られた混合物を2時間攪拌した。反応内容物を氷冷水(30mL)上に注ぎ、DCM(3×30mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を塩基性アルミナでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(230mg、64%)を青色固体として得た。

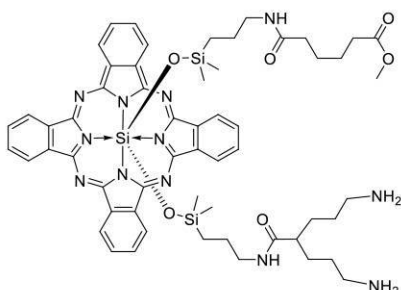
20

【0428】

ステップ6：メチル6-((3-((19-((3-((5-アミノ-2-(3-アミノプロピル)ペンタンアミド)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6,11-(アゼノ)-17,21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7,8][1,3,5,10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4,3-a:11,1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサノアート。

30

【化88】



40

【0429】

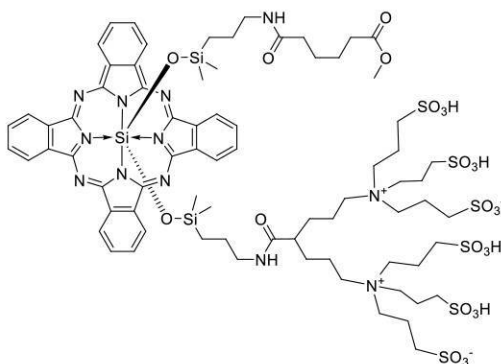
室温で、THF(2mL)中の、ステップ5から得た標題化合物(75mg、0.05mmol)の溶液に、DBU(24mg、0.1mmol)を添加した。得られた混合物を2時間攪拌し、続いて、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ジエチルエーテル(2×3mL)を使用してトリチュレートすることによって精製して、標題化合物(65mg、粗製物)を青色固体として得た。LCMS: 1104 [M+H]⁺。

【0430】

50

ステップ7: 3, 3' - ((4 - ((3 - (((19 - (((3 - (6 - メトキシ - 6 - オキソヘキサンアミド) プロピル) ジメチルシリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) カルバモイル) ヘプタ - 1, 7 - ジイル) ビス (ビス (3 - スルホプロピル) アンモニウムジイル)) ビス (プロパン - 1 - スルホナート)) 。

【化89】



10

【0431】

窒素下、室温で、スルホラン (5 mL) 中の、ステップ6から得た標題化合物 (65 mg、0.06 mmol) の溶液に、1, 3 - プロパンスルトン (360 mg、2.9 mmol) 及び DIPEA (0.77 mL、4.4 mmol) を添加した。反応物を 120 °C で 10 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、THF (20 mL) に滴加し、30 分間攪拌した。上清を除去し、THF (2 × 10 mL) を用いて固体をさらに洗浄し、真空乾燥させて、標題化合物 (410 mg 粗製物) を得た。LCMS: 917 [M-1/2]⁻。

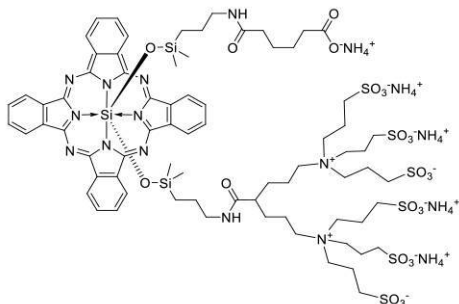
20

【0432】

ステップ8: 6 - ((3 - (((19 - ((ジメチル (3 - (5 - (トリス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) - 2 - (3 - (トリス (3 - スルホナトプロピル) アンモニオ) プロピル) ペンタンアミド) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アミノ) - 6 - オキソヘキサン酸アンモニウム。

30

【化90】



40

【0433】

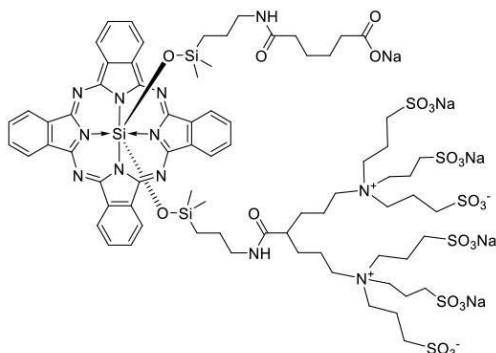
標題化合物を、例17、ステップ6と同様の方法で、例17、ステップ5から得た標題化合物をステップ5から得た標題化合物 (410 mg、0.22 mmol) を置き換えることによって調製して、標題化合物 (14 mg、2ステップにわたって 12 %) を青色固体として得た。LCMS: 910 [M-1/2]⁻。

【0434】

50

ステップ 9: 6-((3-((19-((ジメチル(3-(5-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)-2-(3-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)ペンタンアミド)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)ジメチルシリル)プロピル)アミノ)-6-オキソヘキサン酸)ナトリウム。

【化 9 1】



10

【0 4 3 5】

ステップ 8 から得た標題化合物 (18 mg、0.009 mmol) を、例 14、ステップ 1 において記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物 (16 mg、88%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.57 (m, 8H), 8.40 (m, 8H), 3.19 (m, 12H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 12H), 1.94 (m, 15H), 1.81 (m, 4H), 1.25 (m, 2H), 1.25 (m, 6H), 1.14 (m, 6H), -1.16 (m, 2H), -1.28 (m, 2H) -2.23 (m, 4H), -2.92 (s, 6H), -2.96 (s, 6H). LCMS: 910 [M-1/2]⁻.

20

【0 4 3 6】

(例 2 1)

2-((19-((ジメチル(3-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12-ジオキサー-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸ナトリウムの調製

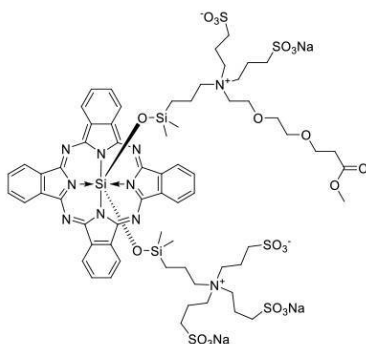
30

ステップ 1: 3, 3', 3''-((3-(ジメチル((19-((2-メチル-15-オキソ-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12, 16-トリオキサー-6-アザ-2-シラヘプタデカン-6-イウム-2-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アンモニオ)トリス(プロパン-1-スルホン酸)ナトリウム。

40

50

【化 9 2】



10

【0 4 3 7】

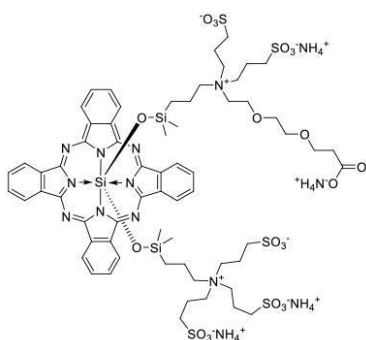
標題化合物を、例 18、ステップ 5 と同様の方法で、4-ヨードブタン-1-スルホン酸ナトリウムを、3-ヨードプロパン-1-スルホン酸ナトリウム (444 mg、1.6 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (500 mg 粗製物) を得た。LCMS: 794 [M-1/2]⁻.

【0 4 3 8】

ステップ 2: 2-((19-((ジメチル(3-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a: 11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸アンモニウム。

20

【化 9 3】



30

【0 4 3 9】

標題化合物を、例 17、ステップ 6 と同様の方法で、例 17、ステップ 5 から得た標題化合物を、ステップ 1 から得た標題化合物 (480 mg、0.29 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (30 mg、2 ステップにわたって 22%) を青色固体として得た。LCMS: 787 [M-1/2]⁻.

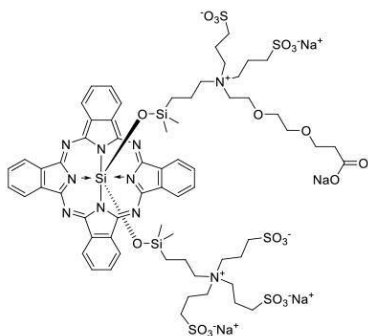
【0 4 4 0】

ステップ 3: 2-((19-((ジメチル(3-(トリス(3-スルホナトプロピル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a: 11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(3-スルホナトプロピル)-9, 12-ジオキサ-6-アザ-2-シラペンタデカン-6-イウム-15-酸ナトリウム。

40

50

【化 9 4】



10

【0 4 4 1】

ステップ 2 から得た標題化合物 (30 mg、0.02 mmol) を、例 14、ステップ 1 において記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物 (28 mg、92%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.66 (m, 8H), 8.46 (m, 8H), 3.30 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.87-2.83 (m, 6H), 2.72 (m, 8H), 2.59-2.36 (m, 12H), 2.03 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.64 (m, 2H) 1.54 (m, 8H), -1.55 (m, 2H), -1.68 (m, 2H), -2.01 (m, 4H), -2.88 (s, 6H), -2.92 (s, 6H). LCMS: 787 [M-1/2]⁻.

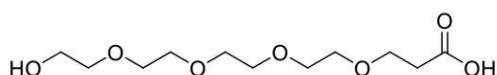
【0 4 4 2】

(例 2 2)

2-((19-((ジメチル(3-(トリス(4-スルホナトブチル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-6, 6-ビス(4-スルホナトブチル)-9, 12, 15, 18-テトラオキサ-6-アザ-2-シラヘンイコサン-6-イウム-21-酸ナトリウムの調製

ステップ 1: 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オイック酸。

【化 9 5】



30

【0 4 4 3】

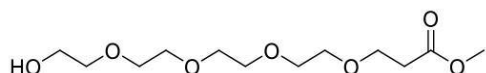
標題化合物を、例 17、ステップ 1 と同様の方法で、tert-ブチル 3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを、tert-ブチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オアート (2 g、6.2 mmol) と置き換えることによって調製して、粗標題化合物 (1.6 g) を得、これをさらなる精製を行わずに次のステップにおいて使用した。

【0 4 4 4】

ステップ 2: メチル 1-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オアート。

40

【化 9 6】



【0 4 4 5】

標題化合物を、例 17、ステップ 2 と同様の方法で、3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸を、ステップ 1 から得た標題化合物 (1.6 g、6.0 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (1.2 g、71%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 3.69 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.60-3.52 (

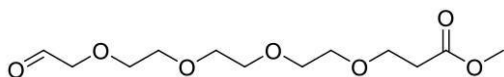
50

m, 17H), 3.53 (m, 2H), 2.57 (t, J = 6.0 Hz, 2H).

【0446】

ステップ3：メチル1-オキソ-3, 6, 9, 12-テトラオキサペンタデカン-15-オアート。

【化97】



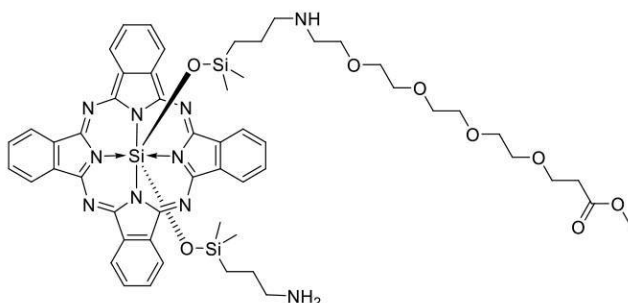
【0447】

標題化合物を、例17、ステップ3と同様の方法で、メチル3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを、ステップ2から得た標題化合物(0.5 g、1.8 mmol)と置き換えることによって調製して、標題化合物(210 mg、42%)を液体として得た。

【0448】

ステップ4：メチル2-((19-((3-アミノプロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[3]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)-2-メチル-9, 12, 15, 18-テトラオキサ-6-アザ-2-シラヘンイコサン-21-オアート。

【化98】



【0449】

標題化合物を、例17、ステップ4と同様の方法で、メチル3-(2-(2-(2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノアートを、ステップ3から得た標題化合物(83 mg、0.3 mmol)と置き換えることによって調製して、標題化合物(30 mg、19%)を青色固体として得た。LCMS: 1068 [M+2H]⁺.

【0450】

ステップ5：4, 4', 4''-(3-(ジメチル((19-((2-メチル-21-オキソ-6, 6-ビス(4-スルホナトブチル)-9, 12, 15, 18, 22-ペンタオキサ-6-アザ-2-シラトリコサン-6-イウム-2-イル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ)-17, 21-(アゼノ[1]エピソインドロアゼノ)ベンゾ[7, 8][1, 3, 5, 10]テトラアザ[2]シラシクロウンデシノ[4, 3-a:11, 1-a']ジイソインドール-19-イル)オキシ)シリル)プロピル)アンモニオ)トリス(ブタン-1-スルホン酸)ナトリウム。

10

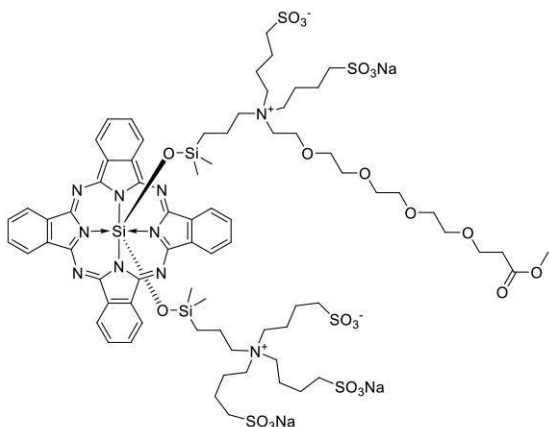
20

30

40

50

【化 9 9】



10

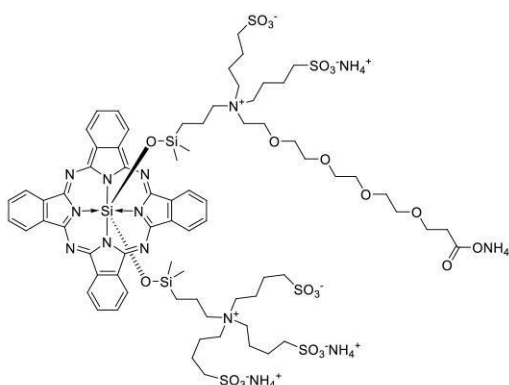
【0 4 5 1】

標題化合物を、例 17、ステップ 5 と同様の方法で、例 17、ステップ 4 から得た標題化合物を、ステップ 4 から得た標題化合物 (35 mg、0.03 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (81 mg 粗製物) を青色固体として得た。LCMS: 875 [M/2+2H]⁺.

【0 4 5 2】

ステップ 6: 4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((20 - カルボキシ - 2 - メチル - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトブチル) - 9, 12, 15, 18 - テトラオキサ - 6 - アザ - 2 - シライコサン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホン酸) アンモニウム。 20

【化 1 0 0】



30

【0 4 5 3】

標題化合物を、例 17、ステップ 6 と同様の方法で、例 17、ステップ 5 から得た標題化合物を、ステップ 5 から得た標題化合物 (140 mg、0.08 mmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (18 mg、2 ステップにわたって 18%) を青色固体として得た。LCMS: 866 [M-1/2]⁻.

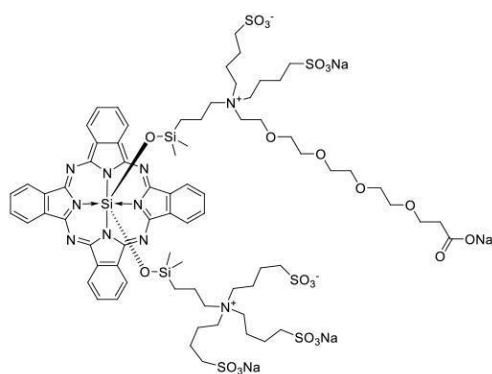
40

【0 4 5 4】

ステップ 7: 2 - ((19 - ((ジメチル (3 - (トリス (4 - スルホナトブチル) アンモニオ) プロピル) シリル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [3] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトブチル) - 9, 12, 15, 18 - テトラオキサ - 6 - アザ - 2 - シラヘンイコサン - 6 - イウム - 21 - 酸ナトリ 50

ウム。

【化 1 0 1】



10

【 0 4 5 5】

ステップ 6 から得た標題化合物 (18 mg、0.01 mmol) を、例 14、ステップ 1 において記載されたイオン交換手順に付して、標題化合物 (16 mg、87%) を得た。¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 9.65 (m, 8H), 8.46 (m, 8H), 3.40 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.24 (m, 2H) 3.11 (m, 2H), 2.85 (m, 6H), 2.73 (m, 8H), 2.65 (m, 6H), 2.59 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 8H), 1.44 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.15 (m, 8H), -1.50 (m, 2H), -1.64 (m, 2H), -2.06 (m, 4H), -2.91 (s, 6H), -2.93 (s, 6H). LCMS: 866 [M-1/2]⁻.

20

【 0 4 5 6】

(例 23)

4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((15 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 15 - オキソ - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトプロピル) - 9, 12 - ジオキサ - 6 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホン酸) ナトリウムの調製

30

標題化合物を、例 14、ステップ 2 と同様の方法で、例 14、ステップ 1 から得た標題化合物を、例 18 から得た標題化合物 (2.8 mg、1.6 μmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (0.7 μmol) を得た。LCMS: 869.8 [M-2/2]⁻.

【 0 4 5 7】

(例 24)

4, 4', 4'' - ((3 - ((19 - ((18 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 18 - オキソ - 6, 6 - ビス (4 - スルホナトプロピル) - 9, 12, 15 - トリオキサ - 6 - アザ - 2 - シラオクタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキシ) - 19H - 6, 11 - (アゼノ) - 17, 21 - (アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3 - a : 11, 1 - a'] ジイソインドール - 19 - イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン - 1 - スルホン酸) ナトリウムの調製

40

標題化合物を、例 14、ステップ 2 と同様の方法で、例 14、ステップ 1 から得た標題化合物を、例 17 から得た標題化合物 (2.5 mg、1.4 μmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (1.3 μmol) を得た。LCMS: 891.5 [M-2/2]⁻.

【 0 4 5 8】

(例 25)

3, 3', 3'' - ((3 - ((19 - ((15 - ((2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メチル - 15 - オキソ - 6, 6 - ビス (3 - スルホナトプロピル) - 9, 12 - ジオキサ - 6 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 6 - イウム - 2 - イル) オキ

50

シ) -19H-6, 11-(アゼノ) -17, 21-(アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (プロパン-1-スルホン酸) ナトリウムの調製

標題化合物を、例14、ステップ2と同様の方法で、例14、ステップ1から得た標題化合物を、例21から得た標題化合物 (2.4 mg、1.4 μmol) と置き換えることによって調製して、標題化合物 (0.8 μmol) を得た。LCMS: 834.4 [M-2/2]⁻.

【0459】

(例26)

4, 4', 4''-(3-((19-((ジメチル(3-(6-オキソ-6-(ペルフルオロフェノキシ)ヘキシル)ビス(4-スルホナトブチル)アンモニオ)プロピル)シリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ) -17, 21-(アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン-1-スルホン酸) ナトリウムの調製 10

窒素下で、DMSO (0.2 mL) 中の、例16、ステップ1から得た標題化合物 (4.5 mg、0.002 mmol) の溶液に、EDCI (DMSO中の、0.1 M溶液 27 μL、1.2 当量) を逐次添加した。10分後、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (DMSO中の、0.1 M溶液 27 μL、1.2 当量) 及びDMAP (DMSO中の、0.1 M溶液 3 μL、0.1 当量) を逐次添加した。得られた混合物を室温で4日間攪拌した。反応物をDMF (0.2 mL) を用いて希釈し、0.45 μmシリンジフィルターを通して濾過して、激しく攪拌したMTBE (3.5 mL) 中に10分間にわたって入れた。反応バイアルをDMF (0.06 mL) を用いて洗浄した。青色沈殿物が形成される。懸濁液を2分間攪拌し、次いで、30分間にわたって沈降させた。透明上清を除去し、新鮮なMTBE (3.5 mL) を添加した。懸濁液を30秒間攪拌し、30分間沈降させた。透明上清を除去して、標題化合物を固体として得た。LCMS: 881.2 (M-2/2)⁻.

【0460】

(例27)

4, 4', 4''-(3-((19-((3-((6-((2-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)エチル)アミノ)-6-オキソヘキシル)ビス(4-スルホナトブチル)アンモニオ)プロピル)ジメチルシリル)オキシ)-19H-6, 11-(アゼノ) -17, 21-(アゼノ [1] エピソインドロアゼノ) ベンゾ [7, 8] [1, 3, 5, 10] テトラアザ [2] シラシクロウンデシノ [4, 3-a:11, 1-a'] ジイソインドール-19-イル) オキシ) ジメチルシリル) プロピル) アンモニオ) トリス (ブタン-1-スルホン酸) ナトリウムの調製 30

【0461】

例16、ステップ1から得た標題化合物 (DMSO中の5.7 mM溶液 10 μL) に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DMSO中の0.1 M溶液、3 μL、5 当量) 及び1-(2-アミノエチル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンヒドロクロリド (DMSO中の0.1 M溶液、1.2 μL、2 当量) を逐次添加した。得られた溶液を、暗所で1時間維持した。反応混合物をDMF (20 μL) を用いて希釈し、攪拌しながらMTBE (0.28 mL) に滴加した。反応バイアルをDMF (10 μL) を用いて洗浄し、MTBEに添加した。青色沈殿物が形成された。懸濁液を30分間かけて沈降させた。透明上清を除去し、新鮮なMTBE (0.3 mL) を添加した。懸濁液を5秒間超音波処理し、15分間沈降させた。透明上清を除去し、残渣を減圧下で乾燥させて、標題化合物を青色固体として得た。LCMS: 859.0 (M-2/2)⁻.

【0462】

II. 特性の評価

(例1)

動力学的及び熱力学的溶解度の決定

10 mM DMSOストック溶液から、DMSO中の試験化合物の作業用1 mMストック溶液を調製した。96ウェルUVプレートにおいて、この作業溶液の220 nmから1000 nmまでのスペクトルスキャンを実施して、波長最大を同定した。ピークが合わさった、及び／又は光学濃度飽和が観察された場合には、希釈したストック（すなわち、100 μ M、50 μ M、25 μ M、12.5 μ M）を用いてスペクトルスキャンを反復した。選択されたストック溶液を、DMSOで段階希釈して、直線性を確認し、7～8点の校正曲線を作成した。留意すべきことに、曲線中の線形点のみが考慮された。

【0463】

試験化合物の水性溶解度を決定するために、その10 mMストック溶液のうち50 μ Lを、950 μ LのpH 7.4の、カルシウム、マグネシウム及びフェノールレッドを含まないダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水（DPBS）に添加した。得られた溶液を、RotoSpin（商標）シェーカー上に、室温（25℃）、50 rpmで4時間置いた。次いで、溶液を0.45 μ MのPVDFフィルターを使用して濾過して、化合物のあらゆる不溶性画分を除去した。濾液の150 μ Lのアリコートを、UV分光法（POLARstar Omega BMGプレートリーダー）を使用する定量化のために採取した。同一波長最大で標準溶液及び試験サンプルの光学密度を獲得した。試験サンプル濃度を、その光学濃度から直線性／校正曲線を使用して算出した。

【0464】

試験化合物の熱力学的溶解度を決定するために、x mg（化合物の粉末形態）を、y mLのpH 7.4のダルベッコのリン酸緩衝生理食塩水（カルシウム、マグネシウム及びフェノールレッドを含まない）に、溶液の終濃度が1 mg/mLとなるように添加した。得られた溶液を、RotoSpin（商標）シェーカー上に、室温（25℃）、50 rpmで24時間置いた。次いで、溶液を0.45 μ MのPVDFフィルターを使用して濾過して、化合物のあらゆる不溶性画分を除去した。濾液の150 μ Lのアリコートを、UV分光法（POLARstar Omega BMGプレートリーダー）を使用する定量化のために採取した。同一波長最大で標準溶液及び試験サンプルの光学密度を獲得した。試験サンプル濃度を、その光学濃度から直線性／校正曲線を使用して算出した。

【0465】

種々の化合物の溶解度が、Table 3に示されており、データは、以下の範囲内で指定されている：A： $\leq 1 \mu\text{g/mL}$ ；B： $> 1 \mu\text{g/mL} \sim \leq 100 \mu\text{g/mL}$ ；C： $> 100 \mu\text{g/mL}$ 。

10

20

30

40

50

【表 4】

Table 3

例番号	溶解度* ($\mu\text{g/mL}$)
3	A
5	C
7	A
8	A
9	A
12	C
13	C
15	B
17	C
18	C
19	C
20	C
21	C
22	C

*20、21及び22の熱力学を除くすべての例の動力学的溶解度

【0466】

(例2)

UV-Vis 吸収の測定

有機溶媒又は水性媒体いずれか中の化合物の UV-Vis 吸収スペクトルを、Varian Cary (登録商標) 50 UV-Vis 分光光度計で記録した。本発明の化合物は、スペクトルの 600～800 nm 領域において吸収を示す。

【0467】

化学合成例 1 の UV-Vis スペクトルは、図 1 に示されている。化学合成例 12 の UV-Vis スペクトルは、図 2 に示されている。

【0468】

(例3)

一重項 (single) 酸素量子収率の決定

一重項酸素の光生成量子収率 (Φ_{Δ}) を、ジフェニルイソベンゾフラン (DPBF) 又はアントラセン-9, 10-ビス-メチルマロナート (ADMA) のいずれかを、それぞれ N, N-ジメチルホルムアミド又は水性媒体のいずれかにおける化学的クエンチャーとして使用して間接的な方法によって得た。通常、フタロシアニン及びクエンチャーの溶液に、5 mW/cm² の赤色 LED ランプ (670 nm) を用いて放射した。初期 DPBF 又は ADMA 濃度を、参照及び試験サンプルの両方について同一に維持した。414 nm での DPBF バンドの、又は 401 nm での ADMA の分解を、DPBF の場合には 5 秒毎に (最大 30 秒)、及び ADMA の場合には毎分 (最大 5 分) Varian Cary (登録商標) 50 UV-Vis 分光光度計でモニタリングした。ZnPc ($\Phi_{\Delta}=0.67$) 及び ALPcSmix ($\Phi_{\Delta}=0.42$) を、それぞれ N, N-ジメチルホルムアミド又は水性媒体において参照として使用した。

【0469】

Φ_{Δ} の算出のために方程式 (1) によって示される相対的な方法を使用した：

【数 1】

$$\Phi_{\Delta} = \Phi_{\Delta \text{ref}} \frac{m \times I_{\text{ref}}}{m_{\text{ref}} \times I} \quad (1)$$

【式中、 Φ_{Δ} 及び $\Phi_{\Delta \text{ref}}$ は、サンプル及び参照の $^1\text{O}_2$ 生成量子収率であり、それぞれ、 m 及び m_{ref} は、それぞれ、本発明のフタロシアニン及び参照の存在下での DPBF 又は ADMA 光退色速度であり、 I 及び I_{ref} は、それぞれ、フタロシアニン誘導体及び参照による光吸収の速度である。試験化合物及び参照の濃度は、放射波長でのそれぞれの吸収が同一であるように選択した。

【0470】

種々の化合物の一重項酸素量子収率が、Table 4 に示されており、 Φ_{Δ} データは、以下の範囲内で指定されている：A： ≤ 0.5 ；B： > 0.5 。

【表 5】

Table 4

色素化合物番号	クエンチャー	Φ_{Δ}
1	DPBF	A
5	ADMA	B
12	ADMA	B
13	ADMA	B
17	ADMA	B
18	ADMA	B
19	ADMA	B

【0471】

(例 4)

遊離色素 P I T の細胞殺滅

遊離色素の P I T 殺滅活性を、例 12 及び例 13 として合成された分子を使用して評価した。B x P C 3 細胞（番号 C R L - 1687、ATCC、Manassas VA）を、ディーブウェル 96 ウェルプレート中に、10% FBS 及び 1% ペニシリン／ストレプトマイシンを補給した RPMI - 1640 培地（完全培養培地）中で、ウェルあたり 5,000 個細胞をプレーティングした。37℃で一晩インキュベートした後、培養培地を除去し、細胞を、1、0.333、0.111、0.03704、0.01235、0.00412、0.00137 又は $0 \mu\text{g}/\text{mL}$ の例 12、例 13 又は I R D y e 700 D X カルボキシラート（対照）を有する $100 \mu\text{L}$ の完全培地中、4℃で 1 時間インキュベートした。インキュベート後、細胞に 690 nm レーザーを $64 \text{ J}/\text{cm}^2$ の光線量で照射したか、又は光から保護した（ $0 \text{ J}/\text{cm}^2$ ）。

【0472】

細胞死に対する種々の処置レジメンの効果を、CellTox（商標）Green 細胞傷害性アッセイ（カタログ番号 G8742、Promega、ウィスコンシン州、マディソン）を使用して測定した。光処置後、すべての細胞を、完全培養培地で希釈した $1 \times \text{CellTox}$ （商標）Green 試薬とともにインキュベートした。蛍光シグナル検出の際にバックグラウンド差し引きウェルとして働くように、細胞を全く包含しなかったウェルも、完全培養培地で希釈した $1 \times \text{CellTox}$ Green 試薬とともにインキュベートした。CellTox（商標）Green 蛍光シグナルを、蛍光プレートリーダーを使用して光処置後 24 時間で測定した。次いで、細胞を、希釈した溶解溶液（カタログ番号 G1821、Promega、ウィスコンシン州、マディソン）で溶解し、37℃で 3

0 分間インキュベートし、CellTox (商標) Green 蛍光シグナルを溶解後に再度測定した。死細胞のパーセンテージを、溶解前及び溶解後のバックグラウンド (細胞を含まない、完全培養培地中の $1 \times \text{CellTox (商標) Green}$) を差し引いた、ウェルあたりの CellTox (商標) Green シグナル間の比をとること並びに比に 100 を乗じることによって算出した。

【0473】

図3に示されるように、細胞死に対する効果は、いずれの用量の遊離色素でも P I T 処置の際に $0 \text{ J} / \text{cm}^2$ に曝露されたいずれのサンプルについても観察されず、これは、色素は、光放射の非存在下で細胞傷害性ではないことを示した。対照的に、光線量 $64 \text{ J} / \text{cm}^2$ で 690 nm レーザーを用いて放射されたサンプルについて線量依存性細胞殺滅が観察された。

10

【0474】

(例5)

色素コンジュゲートの生成

この例は、例示的生体分子に連結された本明細書において記載される色素を含有する例示的コンジュゲートを調製する方法を記載する。この例では、色素分子、例えば、本明細書において記載されるものは、いくつかの種類の生体分子にコンジュゲートされる。提供された方法は、他の抗体又はターゲティング分子を、提供される色素のいずれかにコンジュゲートするために使用できる例示的及び同様の方法である。

【0475】

20

抗体コンジュゲート

この例では、色素分子、例えば、本明細書において記載されるものが、例示的抗体生体分子にコンジュゲートされる。

【0476】

1) セツキシマブ (CTX) コンジュゲート

a) CTX-C12 及び CTX-C13 コンジュゲート

1 mL の体積のセツキシマブ (溶液 1 mL 当たり 2 mg) を、Amicon (登録商標) Ultra-15 遠心フィルター (50 kDa カットオフ) を使用して 100 mM のリン酸ナトリウムバッファー ($\text{pH } 8.65$) にバッファー交換した。得られたセツキシマブ抗体溶液 (およそ 1 mL) を、半透明 2 mL プラスチックバイアルに移した。色素化合物例14 (化合物12ナトリウム塩の NHS エステル) ($89 \mu\text{L}$ 、 0.6 M DMSO 溶液) を、ゆっくりと回旋しながら添加して、コンジュゲート CTX-C12 を作出した。このステップは、緑色光下、室温で実施した。コンジュゲーション反応は、4:1 (色素:セツキシマブ) の最終モル比まで実施した。バイアルを、光から保護された不透明の容器内に入れた。コンジュゲーション反応を 720 分間進行させた。

30

【0477】

コンジュゲーション反応を、 1 M グリシン ($20 \mu\text{L}$) の添加及び 50 分間混合することによってクエンチした。溶液を Amicon (登録商標) Ultra-15 遠心フィルター (50 kDa カットオフ) に移し、その体積を 0.7 mL に低減した。 $1 \times \text{PBS}$ バッファー $\text{pH } 7.1$ (10 mL) を添加し、得られた溶液を、およそ 1 mL の体積に遠心した。 $1 \times \text{PBS}$ バッファー交換をさらに2回反復した ($2 \times 10 \text{ mL}$)。得られたセツキシマブコンジュゲートは、 $2 \sim 6^\circ\text{C}$ 、暗所で保存した。

40

【0478】

コンジュゲートを、SEC-HPLC 分析に付して、濃度、色素対抗体比 (DAR) 及び純度を決定した。 $30 \mu\text{L}$ のサンプルを、Agilent 1100 HPLC 機器で Shodex Protein (登録商標) $5 \mu\text{M}$ KW-803 ($8 \times 300 \text{ mm}$ 、 $300 \text{ \AA}$) サイズ排除クロマトグラフィーカラムに流した。サンプルを $1 \times \text{PBS}$ $\text{pH } 7.1$ 移動相中、 $1 \text{ mL} / \text{分}$ の流速で、合計 20 分間流した。色素対抗体比 (DAR) は、 280 nm 及び 677 nm の波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決定した。サンプルのモノマー含量の主ピークの範囲パーセントを決定し、並びに高分子量種 (

50

HMW) を算出した。

【0479】

CTX-C13コンジュゲートを、CTX-C12のものと同様の方法で、化合物14を、化合物16（化合物13ナトリウム塩のNHSエステル）と置き換えて調製し、分析した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下のTable 5aに提供されている。

【表6】

Table 5a

コンジュゲート	% HMW	平均 DAR	濃度(mg/mL)
CTX-C12	1.5	2.8	1.7
CTX-C13	2.3	3.4	2.7

10

【0480】

b) 色素コンジュゲートCTX-C17、CTX-C18及びCTX-C21コンジュゲート

例24から得た標題化合物（化合物17のNHSエステル）（36.5 µL、1 mLのDMSO当たり10 mgの溶液）を、セツキシマブ抗体（0.65 mL、100 mMホスファート、pH 8.65溶液1 mL当たり7.7 mg）に添加した。反応容器は、光から保護されており、穏やかに反転させることによって混合した。室温で2時間の反応の間、連続混合は実施しなかった。進行中のSEC分析では、2.5のDARが示された。第2の部分の色素（4.9 µL、1 mLのDMSO当たり10 mgの溶液）を添加し、溶液を1時間静置させた。

20

【0481】

1 Mのグリシン（35 µL）を添加することによってコンジュゲーション反応をクエンチした。容器は、光から保護されており、室温で一晩の反応時間の開始時及び最後に穏やかに反転させることによって混合された。容器の内容物を、Amicon（登録商標）Ultra-15遠心フィルター（30 kDaカットオフ）に移し、1×PBSバッファーpH 7.1で頂上まで満たし、3,500 rpmで30分間遠心分離した、1×PBSバッファー交換をさらに3回反復した。得られたセツキシマブコンジュゲートを、15 mLコニカルチューブに移し、暗所で2～6℃で保存した。

30

【0482】

コンジュゲートを、SEC-HPLC分析に付して、濃度、色素対抗体比（DAR）及び純度を決定した。35 µLのサンプルを、Agilent 1100 HPLC機器でShodex Protein（登録商標）5 µM KW-803（8×300 mm、300 Å）サイズ排除クロマトグラフィーカラムに流した。サンプルを1×PBS pH 7.1移動相中、1 mL／分の流速で、合計20分間流した。色素対抗体比（DAR）は、280 nm及び677 nmの波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決定した。サンプルのモノマー含量の主ピークの範囲パーセントを決定し、並びに高分子量種（HMW）を算出した。

40

【0483】

CTX-C18及びCTX-C21コンジュゲートを、CTX-C17のものと同様の方法で、例24の化合物を、それぞれ、例23の化合物（化合物18のNHSエステル）又は例25の化合物（化合物21のNHSエステル）と置き換えて調製し、分析した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下のTable 5bに提供されている。

50

【表 7】

Table 5b

コンジュゲート	% HMW	平均 DAR	濃度(mg/mL)
CTX-C17	1.0	2.7	3.0
CTX-C18	1.3	2.9	2.8
CTX-C21	1.6	3.2	3.3

【0484】

2) 抗 EphA2 コンジュゲート

およそ 30 mg のマウス抗ヒト EphA2、クローン 1C1 (Absolute Antibody、カタログ番号 Ab00430-1.1) を、30 kDa Amicon (登録商標) 遠心フィルターを使用して 25 mM リン酸バッファー (pH 8.2) にバッファー交換した。およそ 12 mg の抗 EphA2 抗体溶液 (4.59 mg/mL の濃度の) を、適切な大きさの容器に移した。1 mL の DMSO 当たり 10 mg の濃度の色素化合物 16 (化合物 13 ナトリウム塩の NHS エステル) のストック溶液 14.46 μ L を、緑色光下、室温で 1 時間、穏やかに回旋しながら添加して、コンジュゲート抗 EphA2-C13 を作出した。コンジュゲーション反応は、およそ 6.5 : 1 (色素 : 抗 EphA2) の最終モル比まで実施した。

【0485】

コンジュゲーション反応を、89.2 μ L の 1 M グリシンを添加して、20 mM グリシンの最終濃度を達成すること及び室温で一晩混合することによってクエンチし、光から保護した。溶液を Amicon (登録商標) Ultra-15 遠心フィルター (30 kDa カットオフ) を使用して 1 $\times$ リン酸緩衝生理食塩水 (1 $\times$ PBS) にバッファー交換した。得られた抗 EphA2-C13 コンジュゲートを、4 $^{\circ}$ C、暗所で保存した。

【0486】

コンジュゲートを、SEC-HPLC 分析に付して、濃度、色素対抗体比 (DAR) 及び純度を決定した。37 μ L のサンプルを、Agilent 1100 HPLC 機器で Sepax Zenix (商標) -C 300 Å サイズ排除クロマトグラフィーカラムに流した。サンプルを 1 $\times$ PBS pH 7.1 移動相中、1 mL / 分の流速で、合計 20 分間流した。色素対抗体比 (DAR) は、280 nm 及び 677 nm の波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決定した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下の Table 5c に提供されている。

【表 8】

Table 5c

コンジュゲート	平均 DAR	濃度(mg/mL)
抗 EphA2-C13	2.5	1.5

【0487】

3) 抗 CTLA-4 コンジュゲート

1 $\times$ PBS 中の、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列の重鎖及び配列番号 2 に示されるアミノ酸配列の軽鎖を有するおよそ 6 mg のマウス抗 CTLA-4 抗体を、30 kDa Amicon (登録商標) 遠心フィルターを使用して、25 mM リン酸バッファー (pH 8.2) にバッファー交換し、2.38 mg/mL の最終濃度とした。およそ 2 mg の抗 EphA2 抗体溶液 (840 μ L) を、2 つの適切な大きさの容器に移した。4 : 1 又は 5 : 1 (色素 : 抗 CTLA-4) のモル比のために、色素化合物 16 (化合物 13 ナトリウム塩の NHS エステル) のストック溶液 9.70 又は 12.13 μ L (それぞれ、1 mL の DMSO 当たり 10 mg の濃度の) を添加し、反応時間の開始時に穏やかに反転し、

さらには混合しなかった。反応は室温で1時間継続し、光から保護して、コンジュゲート抗CTLA-4-C13を作出した。

【0488】

コンジュゲーション反応を、17 μ Lの1Mグリシンを添加して、20mMグリシンの最終濃度を達成すること及び室温で一晩混合することによってクエンチし、光から保護した。混合物を、一晩の反応の開始時及び最後に穏やかに反転させた。溶液を、Amicon（登録商標）Ultra-15遠心フィルター（30kDaカットオフ）を使用して1×PBSにバッファー交換した。得られた抗CTLA-4-C13コンジュゲートは、4℃暗所で保存した。

【0489】

コンジュゲートを、SEC-HPLC分析に付して、濃度、色素対抗体比（DAR）及び純度を決定した。33 μ Lのサンプルを、Agilent 1100 HPLC機器でSepax Zenix（商標）-C 300 Åサイズ排除クロマトグラフィーカラムで流した。サンプルを1×PBS pH7.1移動相中、1mL／分の流速で、合計20分間流した。色素対抗体比（DAR）は、280nm及び677nmの波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決定した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下のTable 5dに提供されている。

【表9】

Table 5d

コンジュゲート	モル比	平均 DAR	濃度(mg/mL)
抗 CTLA-4-C13 (MR4)	4	2.6	2.3
抗 CTLA-4-C13 (MR5)	5	2.9	2.0

【0490】

抗体断片コンジュゲート

この例では、色素分子、例えば、本明細書において記載されるものを、例示的抗体結合性断片（Fab）にコンジュゲートした。例示的Fabは、抗EGFR抗体、セツキシマブの重及び軽鎖の定常及び可変ドメインを含有し、そのアミノ酸配列は、それぞれ、配列番号3及び4に示されている。

【0491】

1×PBS中の抗EGFR Fabおよそ1.16mL（3.8mg）を、適切な大きさの容器に移し、100mMリン酸ナトリウム、pH8.5を用いて1.2mg／mLの濃度に希釈した。5：1（色素：Fab）のモル比を達成するために、1mLのDMSO当たり10mgの濃度の色素化合物16（化合物13ナトリウム塩のNHSエステル）のストック溶液70 μ Lを添加し、反応時間の開始時にピペットで混合したが、さらなる混合は行わなかった。反応を室温で2時間継続し、光から保護して、コンジュゲート抗EGFR Fab-C13を作出した。

【0492】

コンジュゲーション反応を、65.1 μ Lの1Mグリシンを添加して、20mMグリシンの最終濃度を達成することによってクエンチした。混合物を反応の開始時にピペティングによって混合し、次いで、さらに混合することなく室温で1時間インキュベートし、光から保護した。溶液をAKTA Pure 150機器でHiLoad（登録商標）16／600 Superdex（登録商標）200 SECカラム中に注入して、過剰の色素を除去し、バッファーを1×PBSに交換した。主なピーク画分を集め、10kDa Amicon（登録商標）フィルターを使用して1.5mLに濃縮した。80 μ Lのサンプルを、Agilent 1100 HPLC機器でSepax Zenix（商標）-C 100 Åサイズ排除クロマトグラフィーカラムに流した。サンプルを1×PBS pH7.1移動相中、1mL／分の流速で、合計20分間流した。色素対抗体比（DAR）は、280nm及び677nmの波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決

定した。モノマー%は、280nmでの吸光度を測定することによって決定した。主なピーク画分を集め、10kDa Amicon（登録商標）フィルターを使用して1.5mLに濃縮した。得られた抗EGFR Fab-C13 コンジュゲートは、4℃、暗所で保存した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下のTable 5eに提供されている。

【表10】

Table 5e

コンジュゲート	平均 DAR	濃度(mg/mL)	A280 モノマー%
抗 EGFR Fab-C13	1.7	1.9	99.9

10

【0493】

ナノボディ/VHHドメインコンジュゲート

この例では、色素分子、例えば、本明細書において記載されるものは、例示的ナノボディ/VHHドメイン、7D12にコンジュゲートされた。7D12は、およそ14.58kDaであり、上皮成長因子受容体（EGFR）に結合し、配列番号5に示されるアミノ酸配列を有する。

【0494】

およそ1.02mL（3.8mg）のVHH溶液を、適切な大きさの容器に移し、100mMリン酸ナトリウム、pH8.5を用いて1.2mg/mLの濃度に希釈した。5:1（色素：VHH）のモル比を達成するために、色素化合物16（化合物13ナトリウム塩のNHSエステル）のストック溶液202.4μLを添加し、反応時間開始時にピペット混合したが、さらなる混合は行わなかった。反応を室温で、光から保護して2時間継続して、コンジュゲート抗EGFR VHH-C13を作出した。

20

【0495】

コンジュゲーション反応を、20mMグリシンの最終濃度を達成するように、67.7μLの1Mグリシンを添加してクエンチした。混合物を反応の開始時にピPETTINGによって混合し、次いで、さらに混合することなく室温で一晩インキュベートし、光から保護した。得られた溶液をAKTA Pure 150機器でHiLoad（登録商標）16/600 Superdex（登録商標）75 SECカラム中に注入して、過剰の色素を除去し、バッファーを1×PBSに交換した。主なピーク画分を集め、3kDa Amicon（登録商標）フィルターを使用して1.5mLに濃縮した。80μLのサンプルをAgilent 1100 HPLC機器でSepax Zenix（商標）-C 100 Åサイズ排除クロマトグラフィーカラムに流した。サンプルを1×PBS pH7.1移動相中、1mL/分の流速で、合計20分間流した。色素対抗体比（DAR）は、280nm及び677nmの波長でのコンジュゲートの吸光度を測定することによって決定した。得られた抗EGFR VHH-C13コンジュゲートは、4℃、暗所で保存した。コンジュゲートの結果及びタンパク質濃度は、以下のTable 5fに提供されている。

30

【表11】

Table 5f

コンジュゲート	平均 DAR	濃度(mg/mL)
抗 EGFR VHH-C13	1.0	1.4

40

【0496】

ペプチドコンジュゲート

GE11は、上皮成長因子受容体（EGFR）に結合するEGF競合ペプチドである。この例では、化合物16を、GE11ペプチドにコンジュゲートし、C末端に短いGGGリンカーを、続いて、末端リシンを付加することによって改変して、コンジュゲーションの例示的ペプチドとして、配列Ac-YHWYGYTPQNVIGGGK（配列番号6）

50

を有する改変されたGE11ペプチドを生成した。

【0497】

コンジュゲートを調製するために、0.5 mLのエッペンドルフチューブ中の、DMSO中の、改変されたGE11ペプチドの1 mM溶液4.8 μ Lに、DMSO中の、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)の0.1 M溶液1 μ L及び色素化合物16 (化合物13ナトリウム塩のNHSエステル)の5.7 mM溶液0.9 μ Lを逐次添加した。得られた混合物を、暗所で6時間インキュベートした。陰イオンモードでの液体クロマトグラフィー/質量分析(LCMS)分析によって、質量1729.1 Daの[(M-2)/2]⁻イオンとのペプチドコンジュゲートの形成が確認された。反応物をDMF(10 μ L)を用いて希釈し、MTBE(0.25 mL)に添加した。反応チューブをDMF(10 μ L)を用いて洗浄し、これをMTBEに添加した。淡青色沈殿物が形成された。懸濁液を30分間静置させ、沈殿物を濾過によって単離した。

【0498】

(例6)

CTX-C12及びCTX-C13 PITの細胞殺滅活性

膵臓癌腫細胞におけるCTX-C12及びCTX-C13コンジュゲートのPIT殺滅活性を評価するために、BxPC3細胞(番号CRL-1687、ATCC、バージニア州、マナサス)をプレーティングした、ディープウェル96ウェルプレートにおいて10% FBS及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを補給したRPMI-1640培地(完全培養培地)中、ウェル当たり5,000個細胞。37°Cで一晩インキュベートした後、培養培地を除去し、100 μ Lの、1, 0.333, 0.111, 0.03704, 0.01235, 0.00412, 0.00137又は0 μ g/mLのCTX-C12、CTX-C13又はセツキシマブ-IRDye 700DX(CTX-IR700)(対照)を有する完全培地中、4°Cで1時間、細胞をインキュベートした。インキュベート後、細胞に690 nmレーザーを64 J/cm²の光線量で照射したか、又は光から保護した(0 J/cm²)。

【0499】

上記のような照射の24時間後に、細胞死に対する種々の処置レジメンの効果を、CellTox(商標)Green細胞傷害性アッセイを使用して測定した。

【0500】

図4に示されるように、細胞死に対する効果は、いずれの用量の抗体コンジュゲートでもPIT処置の際に0 J/cm²に曝露されたいずれのサンプルについても観察されず、これは、コンジュゲートは、光放射の非存在下で細胞傷害性ではないことを示した。対照的に、64 J/cm²の光線量で690 nmレーザーを用いて放射されたサンプルについて線量依存性細胞殺滅が観察された。

【0501】

(例7)

EGFRによってターゲティングされるC13コンジュゲートの細胞殺滅活性

この例では、EGFRによってターゲティングされるC13コンジュゲートのPIT殺滅活性を、A431扁平上皮癌細胞で測定した。評価されたコンジュゲートは、上記のような、C13にコンジュゲートされた抗EGFR抗体(セツキシマブ(CTX))、抗EGFR Fab及び抗EGFR VHHであった。同一抗体、Fab、VHHドメインはまた、参照分子として、IR700にもコンジュゲートされた。

【0502】

A431細胞(番号CRL-1555、ATCC バージニア州、マナサス)を、ディープウェル96ウェルにおいて完全RPMI-1640培地中にウェル当たり5,000個細胞でプレーティングした。37°Cで一晩インキュベートした後、培養培地を除去し、100 μ Lの、20, 5, 1.25, 0.313, 0.078, 0.02, 0.005若しくは0 nmのCTX-C13、抗EGFR Fab-C13、抗EGFR VHH-C13、又は対応するIR700コンジュゲートを有する完全培地中、4°Cで1時間、細胞を

インキュベートした。インキュベート後、細胞に 690 nm レーザーを 64 J/cm^2 の光線量で照射したか、又は光から保護した (0 J/cm^2)。上記のような照射の24時間後に、細胞死に対する種々の処置レジメンの効果を、CellTox (商標) Green 細胞傷害性アッセイを使用して測定した。抗体、Fab 及び VHH コンジュゲートの P I T 後の細胞死パーセントの線量応答曲線は、それぞれ 5 A、5 B 及び 5 C に示されている。

【0503】

図 5 A ~ 5 C に示されるように、 64 J/cm^2 の線量の 690 nm レーザーの放射後に、E G F R によってターゲティングされる C 1 3 及び I R 7 0 0 コンジュゲートのすべてについて、線量依存性 A 4 3 1 細胞殺滅が観察された。

【0504】

(例 8)

C T X - C 1 3 コンジュゲートを使用する光免疫療法 (P I T)

i n v i v o で C T X - C 1 3 コンジュゲートによる腫瘍細胞の直接光免疫療法 (P I T) 殺滅活性を評価するために、免疫無防備状態 N u N u マウスに、 5×10^6 個の、ルシフェラーゼを発現するように操作された B x P C 3 脾臓がん細胞 (B x P C 3 - l u c) を右後側腹部に皮下接種した。腫瘍細胞接種後 6 日目に、同種移植腫瘍が約 150 mm^3 の体積に成長した時点で、上記のように作成した C T X - C 1 3 ($100\text{ }\mu\text{g}$) をマウスに後眼窩投与した。7 日目に、動物の半数の右側腹部の腫瘍に、 200 J/cm^2 の線量の 690 nm で照射した。腫瘍細胞枯渇は、照射前及び照射後 4 ~ 6 時間、1 日、5 日及び 7 日に、定量的ルシフェラーゼ活性を使用して腫瘍の生体発光 (B L I) を測定することによって決定した。C T X - C 1 3 及び C T X - C 1 3 の経時的な腫瘍の平均 B L I が、照射 (C T X - C 1 3 + P I T) 群とともに、図 6 にプロットされている。

【0505】

図 6 に示されるように、C T X - C 1 3 コンジュゲート (C T X - C 1 3 + P I T 群; 閉じた丸) の照射は、この免疫無防備状態のモデルにおいて、照射後 4 時間までの腫瘍細胞 B L I の低減と、それに続く、照射後 5 日で開始した漸進的な腫瘍再成長をもたらした。C T X - C 1 3 コンジュゲートを用いて処置した、照射を用いていない腫瘍 (図 6、中白丸) は、腫瘍 B L I を有意に低減しなかった。これらの結果は、C T X - C 1 3 光免疫療法に起因する腫瘍細胞枯渇を実証する。

【0506】

(例 9)

抗 E p h A 2 - C 1 3 コンジュゲートを使用する光免疫療法 (P I T)

i n v i v o で抗 E p h A 2 - C 1 3 コンジュゲートの光免疫療法 (P I T) 殺滅活性を評価するために、B A L B / c マウスに 1×10^6 個の C T 2 6 - E p h A 2 細胞を右後側腹部に皮下接種した。腫瘍細胞接種後 8 日目に、同種移植腫瘍が約 135 mm^3 の体積に成長した時点で、マウスに、生理食塩水 ($100\text{ }\mu\text{L}$; $n = 10$) 又は上記のように生成した抗 E p h A 2 - C 1 3 ($100\text{ }\mu\text{g}$; $n = 20$) を後眼窩投与した。9 日目に、抗 E p h A 2 - C 1 3 を投与した動物の半分の腫瘍に、 100 J/cm^2 の線量で 690 nm で照射した。残りのマウスの腫瘍は、対照として照射しなかった。腫瘍の成長を経時的に観察し、式: 腫瘍体積 = (幅 × 長さ) × 高さ / 2 を使用して腫瘍体積を算出した。各群の平均腫瘍体積が図 7 にプロットされている。

【0507】

図 7 に示されるように、生理食塩水 (中白四角、実線) 又は E p h A 2 - C 1 3 コンジュゲート単独 (中白丸、実線) を用いて処置された動物における照射されていない腫瘍の平均腫瘍体積は、研究の過程にわたって迅速な、継続した腫瘍成長を示した。E p h A 2 - C 1 3 を用いて処置し、 100 J/cm^2 で照射した腫瘍 (閉じた丸、実線) は、生理食塩水及び E p h A 2 - C 1 3 コンジュゲート対照と比較して、腫瘍成長の低減を示した。これらの結果は、E p h A 2 - C 1 3 P I T は、i n v i v o で腫瘍成長を阻害するということを実証する。

【0508】

配列表

Table 6 は、本明細書において列挙された配列表を提供する。

【表12】

Table 6

配列 番号	説明	配列	
1	CTLA-4 VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYTMHWVRQAPGKGLEWVTFI SYDGNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARTGWLG PFDYWGGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	10
2	CTLA-4 VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGAFS RATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG EC	20
3	CTX Fab 重鎖	QVQLKQSGPGLVQPQSLSITCTVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVI WSGGNTDYNTPTFTSRLSINKDNSKSVFFKMNSLQSNDAIYYCARALTYD YEFAYWGGQGLTVTVSACSTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVEPKSCDKHTHT	30
4	CTX 軽鎖	DILLTQSPVILSVSPGERVSFSCRASQSIGTNIHWYQQRNGSPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGSGTDFTLSINSVESEDIADYYCQQNNNWPTTFGAGTKLELKRT VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC	
5	抗 EGFR VHH (7D12) - Cys-Myc- His10	QVKLEESGGGSVQTGGSLRLTCAASGRTSRSYGMGWFRQAPGKEREFVSGI SWRGDSTGYADSVKGRFTISRDNKNTVDLQMNSLKPEDTAIYYCAAAAGS AWYGTLYEYDYWGQGTQVTVSSCSGSSEQKLISEEDLASHHHHHHHHHH	40
6	GE11 ペプチド	Ac-YHWYGYTPQNVIGGGK	

【0509】

上記の態様は、単に例示であることを意図し、当業者ならば認識するであろう、又は日常的程度の実験、特定の化合物、材料及び手順の多数の均等物を使用して確認できるであろう。すべてのこのような均等物は、特許請求される主題の範囲内にあると考えられ、添付の特許請求の範囲によって包括される。改変は当業者には明らかとなるので、特許請求される主題は、添付の特許請求の範囲によってのみ制限されるということが意図される。

10

20

30

40

50

【配列表フリーテキスト】

【 0 5 1 0 】

配列番号 1 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド
配列番号 2 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド
配列番号 3 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド
配列番号 4 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド
配列番号 5 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド
配列番号 6 : < 2 2 3 > 人工配列の説明 : 合成ポリペプチド

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

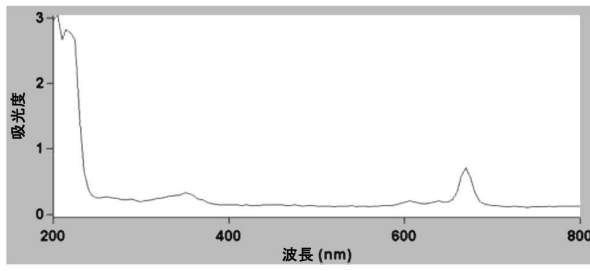


FIG. 1

【図 2】

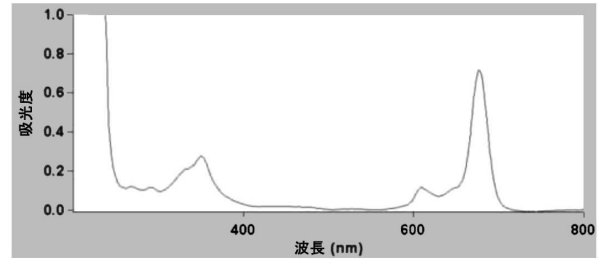
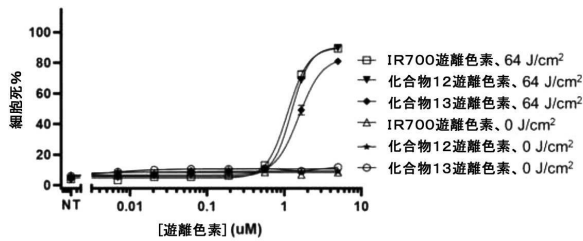


FIG. 2

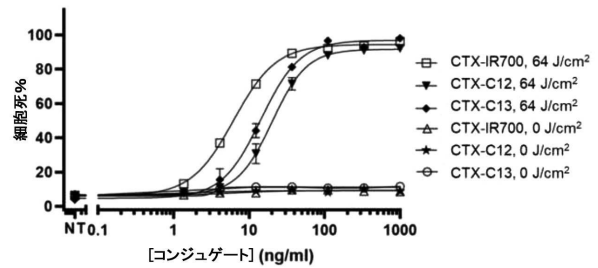
【図 3】



	IR700遊離色素、64 J/cm ²	化合物12、64 J/cm ²	化合物13、64 J/cm ²
EC50	1.108	1.241	1.552

FIG. 3

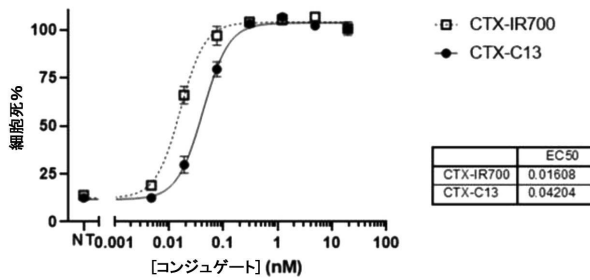
【図 4】



	CTX-IR700、64 J/cm ²	CTX-C12、64 J/cm ²	CTX-C13、64 J/cm ²
EC50	6.263	20.17	14.41
R ²	0.9987	0.9967	0.9950

FIG. 4

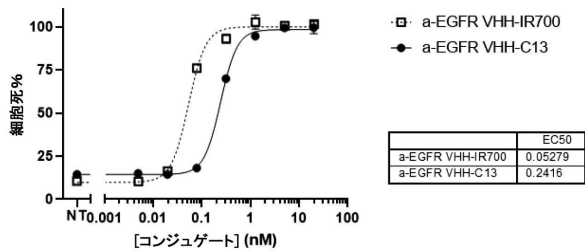
【図 5 A】



	EC50
CTX-IR700	0.01608
CTX-C13	0.04204

FIG. 5A

【図 5 B】



	EC50
a-EGFR VHH-IR700	0.05279
a-EGFR VHH-C13	0.2416

FIG. 5B

10

20

30

40

50

【図 5 C】

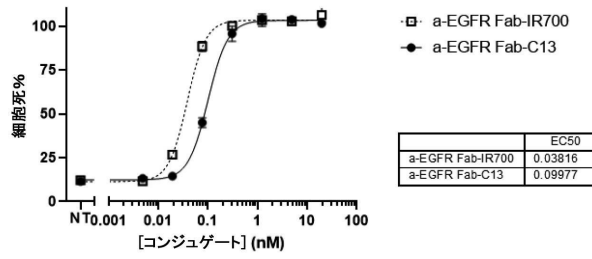


FIG. 5C

【図 6】

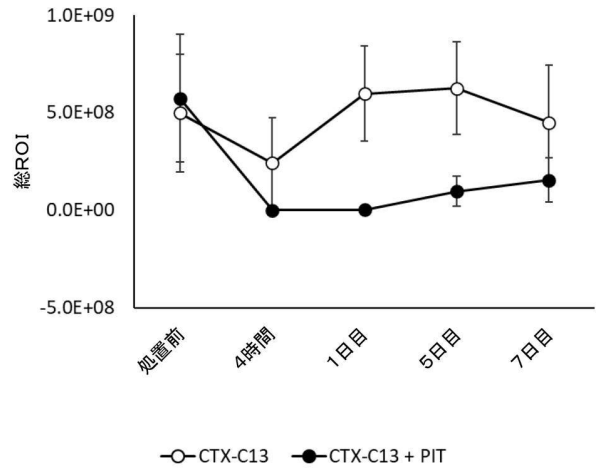


FIG. 6

【図 7】

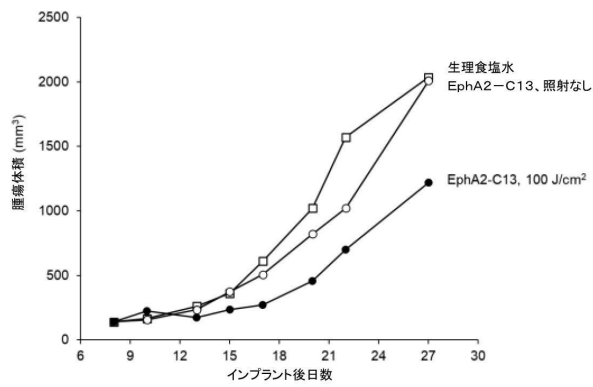


FIG. 7

【配列表】

0007125828000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

早期審査対象出願

イブ 900, スウィート 400

(72)発明者 ウィーマン、トルステン

アメリカ合衆国カリフォルニア州94402, サン・マテオ, コンカー・ドライブ 900, スウィート 400

審査官 井上 明子

(56)参考文献 特表2018-528268 (JP, A)

米国特許出願公開第2004/0171827 (US, A1)

中国特許出願公開第1583762 (CN, A)

中国特許出願公開第103539799 (CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C09B 47/30

C07K 16/28

CAplus/REGISTRY (STN)