

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6341925号
(P6341925)

(45) 発行日 平成30年6月13日 (2018. 6. 13)

(24) 登録日 平成30年5月25日 (2018. 5. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 K 1/13 (2006. 01)
C O 7 D 498/18 (2006. 01)
C O 7 D 209/14 (2006. 01)
C O 7 D 487/04 (2006. 01)
C O 7 D 403/00 (2006. 01)

C O 7 K 1/13
C O 7 D 498/18 3 1 1
C O 7 D 209/14
C O 7 D 487/04 1 4 0
C O 7 D 403/00

請求項の数 33 (全 127 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-542787 (P2015-542787)
(86) (22) 出願日 平成25年11月14日 (2013. 11. 14)
(65) 公表番号 特表2015-537031 (P2015-537031A)
(43) 公表日 平成27年12月24日 (2015. 12. 24)
(86) 国際出願番号 PCT/US2013/070142
(87) 国際公開番号 W02014/078566
(87) 国際公開日 平成26年5月22日 (2014. 5. 22)
審査請求日 平成28年11月4日 (2016. 11. 4)
(31) 優先権主張番号 61/727, 603
(32) 優先日 平成24年11月16日 (2012. 11. 16)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 513170120
レッドウッド バイオサイエンス, イン
コーポレイテッド
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 94
608, エメリービル, ホリス ストリー
ト 5703
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100119253
弁理士 金山 賢敦
(74) 代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
(74) 代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

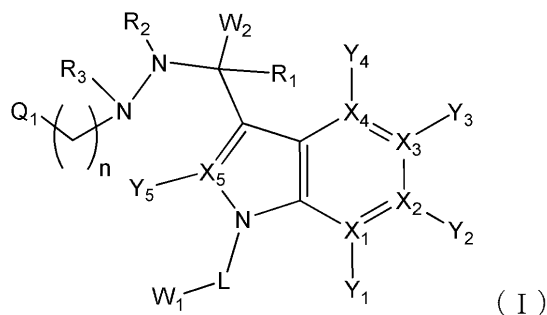
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒドラジニル-インドール化合物および共役体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)



(式中、

n は、0 または 1 であり、

R₁ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

R₂ および R₃ は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換ア

ルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X_1 はCまたはNであり、ただし、 X_1 がNの場合には Y_1 は非存在であり、

X_2 、 X_3 および X_4 は各々 C であり、

X_5 は、C であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

Y_5 は、非存在であり、

Q_1 は、 X_5 に対する単結合であり、かつ

L は、任意のリンカーであり、

この中で、 W_1 は薬剤または検出可能な標識から選択され、 W_2 はポリペプチドである。
。)

の少なくとも1つの修飾されたアミノ酸残基を含む共役体。

【請求項2】

n は1である、請求項1に記載の共役体。

【請求項3】

R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される、請求項1に記載の共役体。

【請求項4】

R_2 および R_3 は各々メチルである、請求項1に記載の共役体。

【請求項5】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々Cである、請求項1に記載の共役体。

【請求項6】

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々Hである、請求項1に記載の共役体。

【請求項7】

L が存在し、かつ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む、請求項1に記載の共役体。

【請求項8】

L が存在しかつ重合体を含む、請求項1に記載の共役体。

【請求項9】

前記重合体はポリエチレングリコールである、請求項8に記載の共役体。

【請求項10】

前記検出可能な標識はフルオロフォアを含む、請求項1に記載の共役体。

【請求項11】

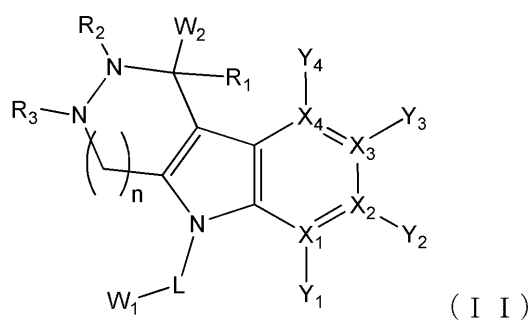
式 (I I)

10

20

30

40

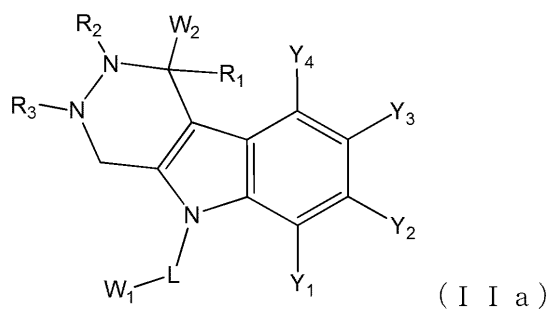


10

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む、請求項 1 に記載の共役体。

【請求項 1 2】

式 (I I a)

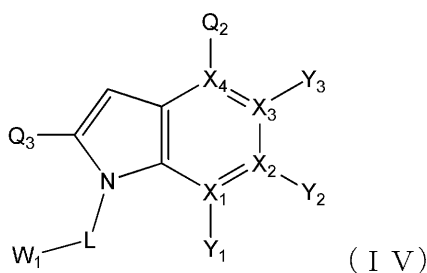


20

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む、請求項 1 に記載の共役体。

【請求項 13】

式 (I V)



30

(式中、

Q_2 は Y_4 であり、

$$Q_3 \text{ は } -(\text{CH}_2)_n \text{NR}_3 \text{NHR}_2 \text{ であり、}$$

n は、0 または 1 であり、

R₂ および R₃ は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X_1 は C または N であり、ただし、 X_1 が N の場合には Y_1 は非存在であり、

X_2 、 X_3 および X_4 は各々 C であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アル

50

コキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

Lは、任意のリンカーであり、かつ

W₁は、薬剤および検出可能な標識から選択される。)の化合物。

【請求項 1 4】

nは1である、請求項 1 3に記載の化合物。

10

【請求項 1 5】

R₂ および R₃ は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 1 6】

R₂ および R₃ は各々メチルである、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 1 7】

X₁、X₂、X₃ および X₄ は各々Cである、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 1 8】

Y₁、Y₂、Y₃ および Y₄ は各々Hである、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 1 9】

20

Lが存在し、かつ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 2 0】

Lが存在しかつ重合体を含む、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 2 1】

前記重合体はポリエチレングリコールである、請求項 2 0に記載の化合物。

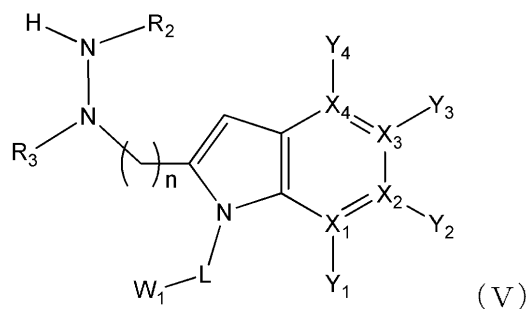
30

【請求項 2 2】

前記検出可能な標識はフルオロフォアを含む、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 (V)

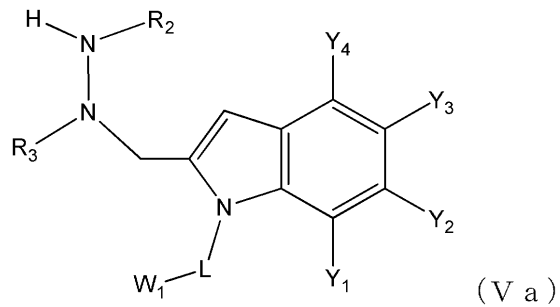


40

の化合物である、請求項 1 3に記載の化合物。

【請求項 2 4】

式 (Va)



10

の化合物である、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 25】

共役体の生成方法であって、反応混合物中で、

請求項 13 に記載の化合物、および

反応基を含む第二の化合物

を組み合わせ、この中で、該組み合わせることは、該化合物と該第二の化合物の該反応基の間の反応を促進して共役体を形成するのに適した反応条件下にあること、ならびに

該共役体を該反応混合物から単離すること

を含む、該方法。

20

【請求項 26】

前記第二の化合物はポリペプチドである、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記反応基は、反応性アルデヒド基または反応性ケトン基を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

前記反応混合物は水を含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

前記反応混合物の pH は 7 である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 30】

前記反応条件は 37℃ の温度である、請求項 25 に記載の方法。

30

【請求項 31】

請求項 1 に記載の共役体、および

医薬として許容し得る賦形剤

を含む、医薬組成物。

【請求項 32】

請求項 1 に記載の共役体を含む、対象における容態を治療するための医薬組成物であって、該対象における該容態を治療するのに有効である、該医薬組成物。

【請求項 33】

対象における容態を治療するための医薬の製造における、請求項 1 に記載の共役体の使用。

40

【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、2012 年 11 月 16 日出願の米国仮出願第 61/727,603 号の利益を請求し、該仮出願の開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

(序論)

タンパク質—低分子治療用共役体の分野は大いに進歩しており、何年もの間、より多く

50

を提供する見込みで数多くの臨床的に有益な薬剤を提供してきた。タンパク質-共役体治療薬は、例えば特異性、機能の多様性および比較的低い標的外活性により、いくつかの利点を提供することができ、結果的に副作用がより少ない。タンパク質の化学修飾は、これらのタンパク質をより強力にし、安定させ、または多様にすることによって、これらの利点を拡大することができる。

【0003】

数多くの標準的な化学的トランスフォーメーションは通常、タンパク質における翻訳後修飾を創出および操作するのに使用される。数多くの方法があり、そのうちの1つはあるアミノ酸の側鎖を選択的に修飾することができる。例えば、カルボン酸側鎖（アスパラギン酸塩およびグルタミン酸塩）は、水溶性カルボジイミド試薬による初期的な活性化、およびその後のアミンとの反応によって標的化されることがある。同様に、リジンは、活性化されたエステルまたはイソチオシアナートの使用を通じて標的化することができ、システインチオールは、マレイミドおよび α -ハローカルボニルを用いて標的化することができる。

【0004】

化学的に変化したタンパク質治療薬または試薬の創出に対する1つの有意な障害は、生物学的に活性のある同質の形態のタンパク質の生成である。薬剤または検出可能な標識のポリペプチドへの共役は、制御することが困難である可能性があり、結果的に、結合する薬剤分子の数および化学的共役の位置が異なる共役体の不均一な混合物を生じる。いくつかの場合において、ポリペプチドにおける化学結合の精確かつ選択的な形成を方向づけるよう合成有機化学の手法を用いて該ポリペプチドへ共役した共役体および／または薬剤もしくは検出可能な標識の部位を制御することは望ましいことがある。

【発明の概要】

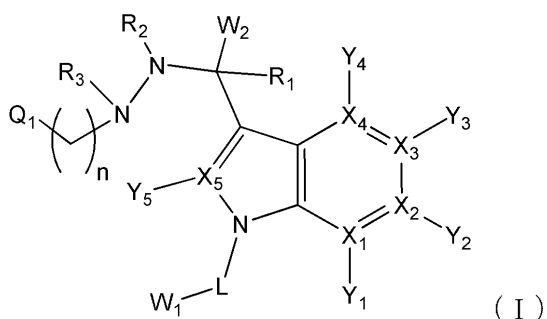
【0005】

本開示は、共役体構造およびこれらの共役体を生成するのに使用されるヒドラジニル-インドール化合物を提供する。本開示は、かかる共役体の生成方法、およびかかる共役体の使用方法も提供する。

【0006】

本開示の実施形態には、式（I）：

【化1】



（式中、 n は0または1であり、

R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シク

ロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、O および S から選択され、

X_5 は C であり、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 、 Y_4 および Y_5 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

10

Q_1 は、 X_4 または X_5 のいずれかに対する単結合であり、この中で Q_1 が X_4 に対する単結合である場合、 Y_4 は非存在であり、または Q_1 が X_5 に対する単結合である場合、 Y_5 は非存在であり、かつ

L は、任意のリンカーであり、

式中、 W_1 および W_2 のうちの 1 つはポリペプチドであり、かつもう 1 つは薬剤または検出可能な標識である。)

の少なくとも 1 つの修飾されたアミノ酸残基を含む共役体を含む。

【0007】

いくつかの実施形態において、 Q_1 は X_4 に対する単結合であり、かつ Y_4 は非存在である。

20

【0008】

いくつかの実施形態において、 Q_1 は X_5 に対する単結合であり、かつ Y_5 は非存在である。

【0009】

いくつかの実施形態において、 n は 1 である。

【0010】

いくつかの実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。

【0011】

いくつかの実施形態において、 R_2 および R_3 は各々、メチルである。

30

【0012】

いくつかの実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々、C である。

【0013】

いくつかの実施形態において、 Y_1 、 Y_2 および Y_3 は各々 H であり、かつ Y_4 または Y_5 のうちのいずれか 1 つは H である。

【0014】

いくつかの実施形態において、L は存在し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択された基を含む。

40

【0015】

いくつかの実施形態において、L は存在し、かつ重合体を含む。いくつかの実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

【0016】

いくつかの実施形態において、前記検出可能な標識にはフルオロフォアを含む。

【0017】

いくつかの実施形態において、 W_1 は前記薬剤または前記検出可能な標識であり、かつ

50

W₂ は前記ポリペプチドである。

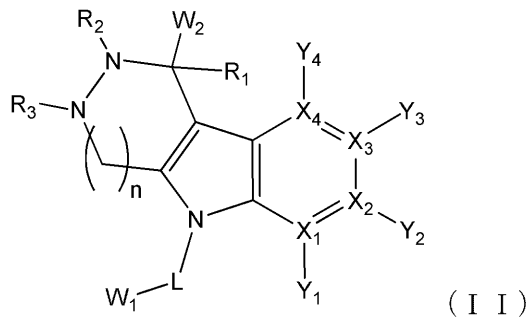
【0018】

いくつかの実施形態において、W₁ は前記ポリペプチドであり、かつW₂ は前記薬剤または前記検出可能な標識である。

【0019】

いくつかの実施形態において、前記共役体には、式 (I I) :

【化2】



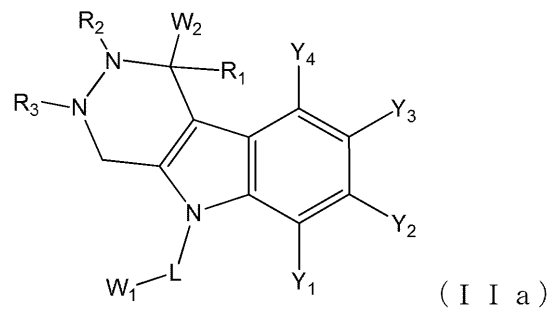
10

の少なくとも1つの修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0020】

いくつかの実施形態において、前記共役体には、式 (I I a) :

【化3】



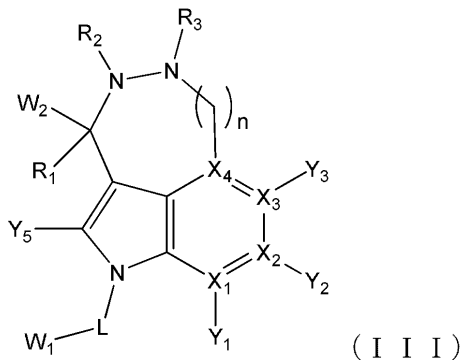
20

の少なくとも1つの修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0021】

いくつかの実施形態において、前記共役体には、式 (I I I) :

【化4】



30

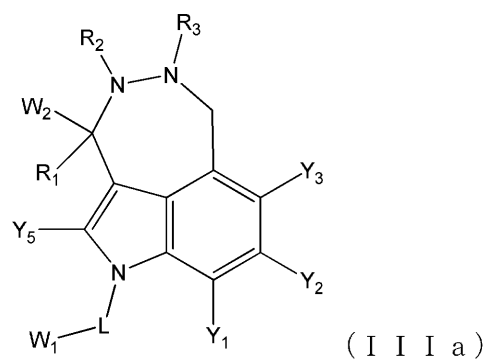
の少なくとも1つの修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0022】

いくつかの実施形態において、前記共役体には、式 (I I I a) :

40

【化 5】



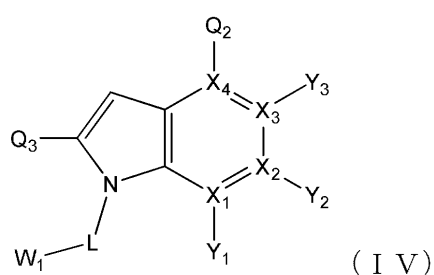
10

の少なくとも 1 つの修飾されたアミノ酸残基を含む。

【 0 0 2 3 】

本開示の実施形態には、式 (I V) :

【化 6】



20

(式中、

Q_2 および Q_3 のうちの 1 つは $-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ でありかつもう 1 つは Y_4 であり、

n は 0 または 1 であり、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

30

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、O および S から選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

40

L は、任意のリンカーであり、かつ

W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。) の化合物を含む。

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、 $Q_2-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ および Q_3 は、 Y_4 である。

【 0 0 2 5 】

いくつかの実施形態において、 $Q_3-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ および Q_2 は、 Y_4

50

である。

【0026】

いくつかの実施形態において、 n は1である。

【0027】

いくつかの実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。

【0028】

いくつかの実施形態において、 R_2 および R_3 は各々、メチルである。

【0029】

いくつかの実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々、Cである。

10

【0030】

いくつかの実施形態において、 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々、Hである。

【0031】

いくつかの実施形態において、Lは存在し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択された基を含む。

【0032】

20

いくつかの実施形態において、Lは存在し、かつ重合体を含む。いくつかの実施形態において、該重合体は、ポリエチレングリコールである。

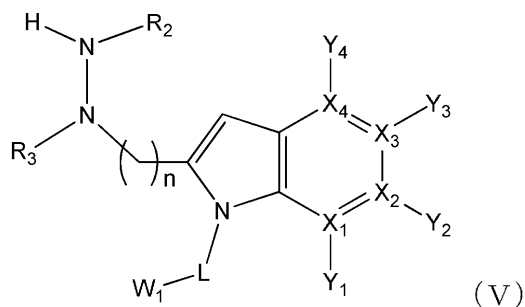
【0033】

いくつかの実施形態において、前記検出可能な標識にはフルオロフォアを含む。

【0034】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(V)：

【化7】



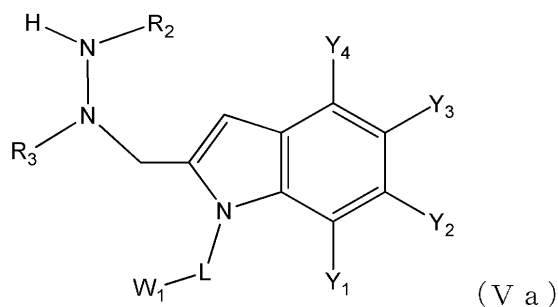
30

の化合物である。

【0035】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式(Va)：

【化8】



40

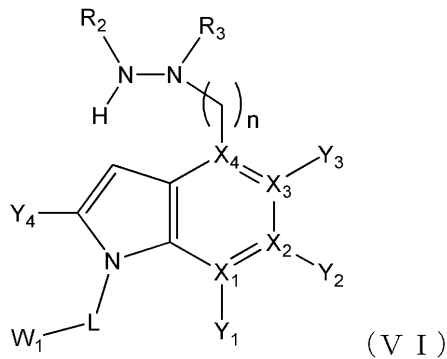
の化合物である。

50

【0036】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（V I）：

【化9】



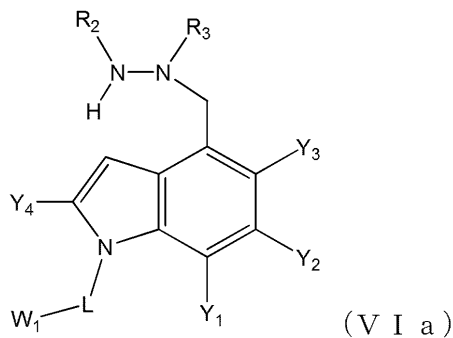
10

の化合物である。

【0037】

いくつかの実施形態において、前記化合物は、式（V I a）：

【化10】



20

の化合物である。

【0038】

本開示の実施形態には、共役体の生成方法を含む。該方法には、反応混合物中で式（I V）の化合物および、反応基を含む第二の化合物を組み合わせ、この中で該組み合わせは、該化合物と該第二の化合物の該反応基の間の反応を促進して共役体を形成するのに適した反応条件下であることを含む。該方法には、該共役体を該反応混合物から単離すること

30

【0039】

いくつかの実施形態において、W₁は、前記薬剤または前記検出可能な標識であり、かつ前記第二の化合物は前記ポリペプチドである。

【0040】

いくつかの実施形態において、W₁は、前記ポリペプチドであり、かつ前記第二の化合物は前記薬剤または前記検出可能な標識である。

【0041】

いくつかの実施形態において、前記反応基には、反応性アルデヒド基または反応性ケトン基を含む。

40

【0042】

いくつかの実施形態において、前記反応混合物には、水を含む。

【0043】

いくつかの実施形態において、前記反応混合物のpHは7である。

【0044】

いくつかの実施形態において、前記反応条件は、37℃の温度である。

【0045】

本開示の実施形態には、式（I）の共役体および医薬として許容し得る賦形剤を含む医

50

薬組成物を含む。

【0046】

本開示の実施形態には、共役体の対象への送達方法を含む。該方法には、該対象へ有効量の式（I）の共役体を投与することを含む。

【0047】

本開示の実施形態には、対象における容態の治療方法を含む。該方法には、該容態を有する対象へ、式（I）の共役体を含む治療的有效量の医薬組成物を投与することを含み、この中で該投与は該対象における容態を治療するのに有効である。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1のAおよびBは、本開示の実施形態に従った、ヒドラジニル-インドールカップリング部分を含むポリペプチド共役体の生成のための反応スキームを示す。

【図2】図2のAは、本開示の実施形態に従った、官能化された検出可能な標識の合成のための反応スキームを示す。図2のBは、本開示の実施形態に従った、抗体に対する官能化された検出可能な標識の共役反応の概略図を示す。図2のCは、本開示の実施形態に従った、反応結果を示すSDS-PAGEゲルの像を示す。

【図3】図3は、本開示の実施形態に従った、抗体-検出可能な標識の共役体の6日間にわたる安定性を示すSDS-PAGEゲルの像を示す。

【図4】図4は、本開示の実施形態に従った、HIPS-6PEG-マイタンシンへ共役したアルデヒドタグ付き抗体の疎水性相互作用カラム（HIC）のトレースを示す。

【図5】図5は、本開示の実施形態に従った、モデルのアミン化合物とベンジルオキシアセトアルデヒドとの縮合反応の動態を示す。図5のAは、本実験において使用したアミンの一団の化学構造を示す。図5のBは、クエン酸ナトリウム（pH 4.0～5.5）またはリン酸ナトリウム（pH 6.0～7.5）の緩衝液中での生成物への%変換に関するグラフを示す。反応物は、50 μMのアミンおよびベンジルオキシアセトアルデヒドを含有し、室温で2時間進行させてからHPLC分析を行った。

【図6】図6は、本開示の実施形態に従った、化合物4（図6のA）、化合物6（図6のB）、化合物7（図6のC）、および化合物8（図6のD）とベンジルオキシアセトアルデヒドとのpH 6.0で2時間後の反応物を示す低分子動態実験についてのHPLCトレースを示す。ベンジルオキシアセトアルデヒド（○）および内部標準として添加したプロモクレゾールグリーン（*）を各クロマトグラム上に標識する。

【図7】図7は、本開示の実施形態に従った、HIPS配位子化および他の共通のアルデヒド生体共役化学反応を用いたアルデヒドタグ付きタンパク質の蛍光標識を示す。図7のAは、HIPS配位子化試薬（化合物9）、ヒドラジド試薬（化合物10）、ピクテ-シユペングラー配位子化試薬（化合物11）、およびアミノオキシ試薬（化合物12）の構造を示す。ゲル走査像は、FGly-MBP（図7のB）、FGly-α-HER2（図7のC）、および試薬9～12を用いてN末端でアミノ基転移したMb（図7のD）の相対的な標識付けを示す。すべての場合において、pH 6.0で緩衝されたタンパク質溶液を400 μMのフルオロフォアとともに37℃で2時間処理した後、SDS-PAGEにより分析した。

【図8】図8は、本開示の実施形態に従った、5日間にわたるMBP-AF488共役体加水分解のグラフを示す。アザカルボリンまたはオキシムのいずれかによって連結した、10 μg/mLのMBP-AF488共役体を含有するヒト血漿を37℃でインキュベートした。およそ12時間間隔で採取した一定分量をELISAによって分析した。誤差範囲は、6個の複製試料の標準偏差を表す。

【発明を実施するための形態】

【0049】

（定義）

以下の用語は、別段に示さない限り、以下の意味を有する。いかなる未定義の用語も、当該技術分野で認識されている意味を有する。

10

20

30

40

50

【0050】

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、好ましくは1～6個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル (CH_3-)、エチル (CH_3CH_2-)、 n -プロピル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、 n -ブチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル ($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、sec-ブチル ($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、tert-ブチル ($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、 n -ペンチル ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびネオペンチル ($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$) のような直鎖状および分枝状のヒドロカルビル基を含む。

【0051】

用語「置換アルキル」は、本明細書に定義されるアルキル基を指し、この中で該アルキル鎖における1個以上の炭素原子が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (式中、 n は0～2である。)、 $-\text{NR}-$ (式中、 R は水素またはアルキルである。) のようなヘテロ原子と任意に置換されかつ、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオールアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリール、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリール、および $-\text{NR}^a\text{R}^b$ からなる群から選択される1～5個の置換基を有し、この中で、 R' および R'' は同じかまたは異なることがあり、かつ水素、任意置換されたアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環から選択される。

【0052】

「アルキレン」は、直鎖状または分枝状のいずれかでありかつ $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$ およびこれらに類するものから選択される1個以上の基で任意に中断されている好ましくは1～6個の、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を指す。該用語には、例として、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、 n -プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-)$ 、 $(-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ 、 $(-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ 、およびこれらに類するものを含む。

【0053】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義における炭素について説明されるような置換基で置換された1～3個の水素を有するアルキレン基を指す。

【0054】

用語「アルカン」は、本明細書に定義するような、アルキル基およびアルキレン基を指す。

【0055】

用語「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」および「アルキルアミノアルキニル」は、 R' が本明細書に定義されるようなアルキル基でありかつ R'' が本明細書に定義されるようなアルキレン基、アルケニレン基またはアルキニレン基である $R'\text{NHR}''$ -基を指す。

【0056】

用語「アルカリール」または「アラールキル」は、アルキレン、置換アルキレンおよびアリールが本明細書に定義された、 $-\text{アルキレン}-$ アリール基および $-\text{置換アルキレン}-$ アリール基を指す。

【0057】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書に定義された－Ｏ－アルキル基を指す。アルコキシには、例として、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、*t*－ブトキシ、*sec*－ブトキシ、*n*－ペントキシ、およびこれらに類するものを含む。用語「アルコキシ」は、アルケニル－Ｏ－基、シクロアルキル－Ｏ－基、シクロアルケニル－Ｏ－基、およびアルキニル－Ｏ－基も指し、この中でアルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルキニルは、本明細書に定義するとおりである。

【0058】

用語「置換アルコキシ」は、置換アルキル－Ｏ－基、置換アルケニル－Ｏ－基、置換シクロアルキル－Ｏ－基、置換シクロアルケニル－Ｏ－基、および置換アルキニル－Ｏ－基を指し、この中で置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニルおよび置換アルキニルは、本明細書に定義するとおりである。

10

【0059】

用語「アルコシミアミノ」は、－NH－アルコキシ基を指し、この中でアルコキシは本明細書に定義するとおりである。

【0060】

用語「ハロアルコキシ」は、アルキル基上の１個以上の水素原子がハロ基と置換されたアルキル－Ｏ－基を指し、例として、トリフルオロメトキシのような基およびこれに類するものを含む。

【0061】

用語「ハロアルキル」は、先に説明したような置換アルキル基を指し、この中で該アルキル基上の１個以上の水素原子は、ハロ基と置換されている。このような基の例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルおよびこれらに類するもののような、フルオロアルキル基を含むがこれに限定されない。

20

【0062】

用語「アルキルアルコキシ」は、－アルキレン－Ｏ－アルキル基、アルキレン－Ｏ－置換アルキル基、置換アルキレン－Ｏ－アルキル基、および置換アルキレン－Ｏ－置換アルキル基を指し、この中でアルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンは、本明細書に定義するとおりである。

【0063】

用語「アルキルチオアルコキシ」は、－アルキレン－S－アルキル基、アルキレン－S－置換アルキル基、置換アルキレン－S－アルキル基および置換アルキレン－S－置換アルキル基を指し、この中でアルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンは本明細書に定義するとおりである。

30

【0064】

「アルケニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～４この炭素原子を有しかつ少なくとも１個、好ましくは１～２個の二重結合不飽和を有する直鎖状または分枝状のヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、ビニル、アリル、およびブター３－エン－１－イルを含む。本用語内に含まれているのは、シス異性体およびトランス異性体またはこれらの異性体の混合物である。

40

【0065】

用語「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオールアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコシミアミノ、ニトロ、－SO－アルキル、－SO－置換アルキル、－SO－アリール、－SO－ヘテロアリール、－SO₂－アルキル、－SO₂－置換アルキ

50

ル、 $-\text{SO}_2$ -アリーールおよび $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリーールから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基を有する、本明細書に定義するようなアルケニル基を指す。

【0066】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有しかつ少なくとも1個の、好ましくは1～2個の三重結合不飽和を有する、直鎖状または分枝状の一価のヒドロカルビル基を指す。かかるアルキニル基の例には、アセチレニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、およびプロパルギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)を含む。

【0067】

用語「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリーールオキシ、チオヘテロアリーールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリーール、アリーールオキシ、ヘテロアリーール、ヘテロアリーールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}-$ アリーール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリーール、 $-\text{SO}_2$ -アルキル、 $-\text{SO}_2$ -置換アルキル、 $-\text{SO}_2$ -アリーール、および $-\text{SO}_2$ -ヘテロアリーールから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基を有する、本明細書に定義するようなアルキニル基を指す。

【0068】

「アルキニルオキシ」は、 $-\text{O}-$ アルキニル基を指し、この中でアルキニルは、本明細書に定義するとおりである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシ、およびこれらに類するものを含む。

【0069】

「アシル」は、 $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})$ 基、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、アリーール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換アリーール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、ヘテロアリーール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、置換ヘテロアリーール $-\text{C}(\text{O})-$ 基、ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ 基、および置換ヘテロシクリル $-\text{C}(\text{O})-$ 基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。例えば、アシルには、「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ を含む。

【0070】

「アシルアミノ」は、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル基、 $\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキニル基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ アリーール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換アリーール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリーール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換ヘテロアリーール基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 複素環基、および $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})$ 置換複素環基を指し、この中で、 R^{20} は水素またはアルキルでありかつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0071】

「アミノカルボニル」または用語「アミノアシル」は、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基を

指し、式中 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群から選択され、かつ R^{21} および R^{22} は任意に、結合する窒素と互いに連結して複素環基または置換複素環基を形成し、かつこの中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0072】

「アミノカルボニルアミノ」は、 $-NR^{21}C(O)NR^{22}R^{23}$ 基を指し、式中 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は独立して、水素、アルキル、アリールもしくはシクロアルキルから選択され、または2個のR基は連結してヘテロシクリル基を形成する。

【0073】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」は、各Rが独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルである $-NRC(O)OR$ 基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、本明細書に定義するとおりである。

【0074】

用語「アシルオキシ」は、アルキル $-C(O)O-$ 基、置換アルキル $-C(O)O-$ 基、シクロアルキル $-C(O)O-$ 基、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 基、アリール $-C(O)O-$ 基、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 基、およびヘテロシクリル $-C(O)O-$ 基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルは、本明細書に定義するとおりである。

【0075】

「アミノスルホニル」は、 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 基を指し、式中 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつ R^{21} および R^{22} は任意に、結合する窒素と互いに連結して複素環基または置換複素環基を形成し、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0076】

「スルホニルアミノ」は、 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 基を指し、式中 R^{21} および R^{22} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群から選択され、かつ R^{21} および R^{22} は任意に、結合する原子と互いに連結して複素環基または置換複素環基を形成し、かつこの中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0077】

「アリール」または「Ar」は、単一の環（フェニル基中に存在するような環）または複数の縮合環を有する環系（かかる芳香環系の例にはナフチル、アントリルおよびインダ

10

20

30

40

50

ニルを含む。)を有する6～18個の炭素原子からなる一価の芳香族炭素環基を指し、該縮合環は、芳香族であってもまたは芳香族でなくてもよく、但し、結合点が芳香環の原子を通過していることを条件とする。この用語には、例として、フェニルおよびナフチルを含む。アリール置換基についての定義によって別段に制約されない限り、かかるアリール基は任意に、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される1～5個の置換基、または1～3個の置換基と置換することができる。

【0078】

「アリールオキシ」は、 $-O-$ アリール基を指し、この中でアリールは、例として、フェノキシ、ナフトキシ、およびこれらに類するものを含む、本明細書に定義されるとおりであり、これもまた本明細書に定義するような任意に置換されたアリール基を含む。

【0079】

「アミノ」は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0080】

用語「置換アミノ」は、 $-NR_2$ 基を指し、この中で各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択されるが、少なくとも1個のRが水素ではないことを条件とする。

【0081】

用語「アジド」は、 $-N_3$ 基を指す。

【0082】

「カルボキシル」、「カルボキシ」または「カルボン酸塩」は、 $-CO_2H$ またはその塩を指す。

【0083】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」または用語「カルボキシルアルキル」もしくは「カルボキシルアルキル」は、 $-C(O)O-$ アルキル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-C(O)O-$ アルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-C(O)O-$ アルキニル基、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-C(O)O-$ アリール基、 $-C(O)O-$ 置換アリール基、 $-C(O)O-$ シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル基、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル基、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール基、 $-C(O)O-$ 複素環基、および $-C(O)O-$ 置換複素環基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義されるとおりである。

【0084】

「(カルボキシエステル)オキシ」または「カルボン酸エステル」は、 $-O-C(O)O-$ アルキル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル基、 $-O-C(O)O-$ アルケニル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル基、 $-O-C(O)O-$ アルキニル基、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル基、 $-O-C(O)O-$ アリール基、 $-O-C(O)O-$ 置換ア

10

20

30

40

50

リール基、 $-O-C(O)-$ シクロアルキル基、 $-O-C(O)-$ 置換シクロアルキル基、 $-O-C(O)-$ シクロアルケニル基、 $-O-C(O)-$ 置換シクロアルケニル基、 $-O-C(O)-$ ヘテロアリール基、 $-O-C(O)-$ 置換ヘテロアリール基、 $-O-C(O)-$ 複素環基、および $-O-C(O)-$ 置換複素環基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0085】

「シアノ」または「ニトリル」は、 $-CN$ 基を指す。

10

【0086】

「シクロアルキル」は、縮合型、架橋型、およびスピロ型の環系を含む単一のまたは複数の環を有する3～10個の炭素原子からなる環状アルキル基を指す。適切なシクロアルキル基の例には、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルおよびこれらに類するものを含む。かかるシクロアルキル基には、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、およびこれらに類するもののような単一の環構造、またはアダマンタニル、およびこれに類するもののような複数の環構造を含む。

【0087】

用語「置換シクロアルキル」は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

20

30

【0088】

「シクロアルケニル」は、単一または複数の環を有しかつ少なくとも1個の二重結合、好ましくは1～2個の二重結合を有する、3～10個の炭素原子からなる非芳香族環状アルキル基を指す。

【0089】

用語「置換シクロアルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

40

【0090】

「シクロアルキニル」は、単一または複数の環を有しかつ少なくとも1個の三重結合を有する5～10個の炭素原子からなる非芳香族シクロアルキル基を指す。

50

【0091】

「シクロアルコキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0092】

「シクロアルケニルオキシ」は、 $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0093】

「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。

【0094】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ 基を指す。

【0095】

「ヘテロアリール」は、環内にある1～10個の炭素原子のような1～15個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子からなる芳香族基を指す。かかるヘテロアリール基は、単一の環（ピリジニル、イミダゾリルまたはフリルなど）または複数の縮合環を環系に（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンズイミダゾリルまたはベンゾチエニルのような基などに）有することができ、この中で、該環系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、該環系内の少なくとも1個の環は芳香族であり、但し、結合点が芳香環の原子を通っていることを条件とする。ある実施形態において、該ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子（類）は任意に酸化されて、N酸化物（ $N \rightarrow O$ ）部分、スルフィニル部分、またはスルホニル部分を提供する。この用語には、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルを含む。該ヘテロアリール置換基についての定義による別段の制約がない限り、かかるヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリールおよび $-SO_2-$ ヘテロアリール、ならびにトリハロメチルから選択される1～5個の置換基または1～3個の置換基と任意に置換することができる。

【0096】

用語「ヘテロアラルキル」は、アルキレンおよびヘテロアリールが本明細書に定義される $-$ アルキレン $-$ ヘテロアリール基を指す。この用語には、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチル、およびこれらに類するものを含む。

【0097】

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0098】

「複素環」、「複素環の」、「ヘテロシクロアルキル」、および「ヘテロシクリル」は、縮合型、架橋型およびスピロ型の環系を含む単一の環または複数の縮合環を有しかつ1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する飽和または不飽和の基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択され、この中で、縮合環系において、該環のうちの1個以上はシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであることができ、但し、結合点が非芳香環を通っていることを条件とする。ある実施形態において、該複素環基の窒素原子および／または硫黄原子は任意に酸化され、N-酸化物部分、 $-S(O)-$ 部分、または $-SO_2-$ 部分を提供する。

【0099】

複素環およびヘテロアリールの例には、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、

10

20

30

40

50

インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルフォリニル、チオモルフォリニル（チアモルフォリニルとも呼ばれる。）、1, 1-ジオキソチオモルフォリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。

10

【0100】

該複素環置換基についての定義による別段の制約がない限り、かかる複素環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、および縮合複素環から選択される1～5個のまたは1～3個の置換基で任意に置換することができる。

20

【0101】

「ヘテロシクリルオキシ」は、 $-O-$ ヘテロシクリル基を指す。

【0102】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環 $-S-$ 基を指す。

【0103】

用語「ヘテロシクレン」は、本明細書に定義するとおり、複素環から形成されるジラジカル基を指す。

30

【0104】

用語「ヒドロキシアミノ」は、 $-NHOH$ 基を指す。

【0105】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ 基を指す。

【0106】

「オキソ」は、原子($=O$)を指す。

【0107】

「スルホニル」は、 SO_2- アルキル基、 SO_2- 置換アルキル基、 SO_2- アルケニル基、 SO_2- 置換アルケニル基、 SO_2- シクロアルキル基、 SO_2- 置換シクロアルキル(cyclcoal kyl)基、 SO_2- シクロアルケニル基、 SO_2- 置換シクロアルケニル(cyclcoal kenny l)基、 SO_2- アリール基、 SO_2- 置換アリール基、 SO_2- ヘテロアリール基、 SO_2- 置換ヘテロアリール基、 SO_2- 複素環基、および SO_2- 置換複素環基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル $-SO_2-$ 、フェニル $-SO_2-$ 、および4-メチルフェニル $-SO_2-$ を含む。

40

【0108】

「スルホニルオキシ」は、 $-OSO_2-$ アルキル基、 OSO_2- 置換アルキル基、 OS

50

O_2 －アルケニル基、 OSO_2 －置換アルケニル基、 OSO_2 －シクロアルキル基、 OSO_2 －置換シルコアルキル (cylcoalky l) 基、 OSO_2 －シクロアルケニル基、 OSO_2 －置換シルコアルケニル (cylcoalkenyl) 基、 OSO_2 －アリール基、 OSO_2 －置換アリール基、 OSO_2 －ヘテロアリール基、 OSO_2 －置換ヘテロアリール基、 OSO_2 －複素環基、および OSO_2 置換複素環基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0109】

10

用語「アミノカルボニルオキシ」は、各Rが独立して水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環である $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$ 基を指し、この中で、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環は、本明細書に定義するとおりである。

【0110】

「チオール」は、 $-\text{SH}$ 基を指す。

【0111】

「チオキノ」または用語「チオケト」は、原子($=\text{S}$)を指す。

【0112】

「アルキルチオ」または用語「チオアルコキシ」は、 $-\text{S}-$ アルキル基を指し、この中で、アルキルは本明細書に定義されるとおりである。ある実施形態において、硫黄は $-\text{S}(\text{O})-$ へ酸化することがある。該スルホキシドは、1個以上の立体異性体として存在することがある。

20

【0113】

用語「置換チオアルコキシ」は、 $-\text{S}-$ 置換アルキル基を指す。

【0114】

用語「チオアリールオキシ」は、アリール $-\text{S}-$ 基を指し、この中で、該アリール基は本明細書に定義されるとおりであり、これもまた本明細書に定義する任意に置換されたアリール基を含む。

【0115】

30

用語「チオヘテロアリールオキシ」は、ヘテロアリール $-\text{S}-$ 基を指し、この中で該ヘテロアリール基は、本明細書に定義するとおりであり、これもまた本明細書に定義するような任意に置換されたアリール基を含む。

【0116】

用語「チオヘテロシクロオキシ」は、ヘテロシクリル $-\text{S}-$ 基を指し、この中で、該ヘテロシクリル基は本明細書に定義するとおりであり、これもまた本明細書に定義されるような任意に置換されたヘテロシクリル基を含む。

【0117】

本明細書の本開示に加えて、用語「置換」は、指定された基またはラジカルを修飾するのに使用する場合、指定された基またはラジカルの1個以上の水素原子が各々、互いに独立して、以下に定義するような同じかまたは異なる置換基と置換されることも意味することができる。

40

【0118】

本明細書の個々の用語に関して開示された基に加えて、指定された基またはラジカル中の飽和炭素原子上の1個以上の水素(単一の炭素上の何らかの2個の水素は、 $=\text{O}$ 、 $=\text{NR}^{70}$ 、 $=\text{N}-\text{OR}^{70}$ 、 $=\text{N}_2$ または $=\text{S}$ と置換することができる。)に対して置換するための置換基は、別段の指定がない限り、 $-\text{R}^{60}$ 、ハロ、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{SR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、トリハロメチル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{N}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{SO}_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OSO}_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)$

50

2 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^{-}M^{+}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^{-}M^{+}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、この中で R^{60} は、任意に置換されたアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各 R^{70} は独立して、水素または R^{60} であり、各 R^{80} は独立して、 R^{70} またはそれに代わるものとして 2 個の R^{80} であり、これらの結合する窒素原子とともに、5 員、6 員または 7 員のヘテロシクロアルキルを形成し、該ヘテロシクロアルキルは任意に、O、N および S からなる群から選択される同じかまたは異なる追加的なヘテロ原子のうちの 1～4 個を含んでもよく、このうち、N は $-H$ または C_1-C_3 アルキル置換を有してもよく、かつ各 M^{+} は、正味の単一の正の電荷を有する対イオンである。各 M^{+} は独立して、例えば、 K^{+} 、 Na^{+} 、 Li^{+} のようなアルカリイオン、 $^{+}N(R^{60})_4$ のようなアンモニウムイオン、または、 $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、もしくは $[Ba^{2+}]_{0.5}$ のようなアルカリ土類イオンであってもよい（「下付き文字の 0.5 は、かかる二価のアルカリ土類イオンについての対イオンのうちの 1 個が、本発明の化合物のイオン化形態であることができかつ、塩化物イオンのようなその他の典型的な対イオンまたは本明細書に開示される 2 個のイオン化した化合物が、かかる二価のアルカリ土類イオンについての対イオンとして機能することができ、あるいは、本発明の二重にイオン化した化合物が、かかる二価のアルカリ土類イオンについての対イオンとして機能することができることを意味する。」）。具体例として、 $-NR^{80}R^{80}$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 N -ピロリジニル、 N -ピペラジニル、4 N -メチル-ピペラジニ-1-イルおよび N -モルフォリニルを含むよう表される。

【0119】

本明細書の開示に加えて、「置換」アルケン基、「置換」アルキン基、「置換」アリール基および「置換」ヘテロアリール基中の不飽和炭素原子上の水素についての置換基は、別段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^{-}M^{+}$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^{-}M^{+}$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^{+})_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^{-}M^{+}$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ および $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、この中で R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^{+} はすでに定義したとおりであり、但し、置換アルケンまたは置換アルキンの場合、該置換基が $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、および $-S^{-}M^{+}$ ではないことを条件とする。

【0120】

本明細書の個々の用語に関して開示された基に加えて、「置換」ヘテロアルキル基および「置換」シクロヘテロアルキル基中の窒素原子上の水素についての置換基は、別段の指定がない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O^{-}M^{+}$ 、 $-S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)$

10

20

30

40

50

$_2\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^-\text{M}^+$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ 、 $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ および $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$ であり、この中で、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} および M^+ はすでに定義したとおりである。

【0121】

本明細書の本開示に加えて、ある実施形態においては、置換された基は、1、2、3、もしくは4個の置換基、1、2、もしくは3個の置換基、1もしくは2個の置換基、または1個の置換基を有する。

【0122】

先に定義したすべての置換基において、さらなる置換基自体に対するさらなる置換基を有する置換基を定義することによって出現した重合体（例えば、置換基として置換アリール基を有しそれ自体が置換アリール基で置換される置換アリール）は、本明細書に含むよう意図されてはいない。かかる場合において、かかる置換の最大数は3である。例えば、本明細書に具体的に熟慮される置換アリール基の連続置換は、置換アリールー（置換アリール）ー置換アリールに限定される。

【0123】

別段の記載がない限り、本明細書で明白に定義されていない置換基の名称は、官能性の末端部分に続く結合点に対して隣接した官能性を命名することによって表される。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、（アリール）ー（アルキル）ー $\text{O}-\text{C}(\text{O})$ ー基を指す。

【0124】

1個以上の置換基を含有する本明細書に開示された基のうちのいずれかに関して、かかる基が立体的に実行不可能なおよび／または合成上実現不可能ないずれの置換および置換パターンも含有しないことは、無論、理解される。加えて、該対象化合物は、これらの化合物の置換から生じるすべての立体化学異性体を含む。

【0125】

用語「医薬として許容し得る塩」は、哺乳類動物のような患者への投与に対して許容し得る塩（所与の薬用量投与計画に対して許容し得る哺乳類動物への安全性を有する対イオンを有する塩）を意味する。かかる塩は、医薬として許容し得る無機塩基または有機塩基に、および医薬として許容し得る無機酸または有機酸に由来することができる。「医薬として許容し得る塩」は、化合物の医薬として許容し得る塩を指し、該塩は、当該技術分野で周知の種々の有機対イオンおよび無機対イオンに由来し、かつ例としてに過ぎないが、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム、およびこれらに類するものを含み、該分子が塩基性官能性を含有する場合、塩化水素塩、臭化水素塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩、およびこれらに類するもののような有機酸または無機酸の塩を含む。

【0126】

用語「その塩」は、酸のプロトンが金属カチオンまたは有機カチオンおよびこれらに類するもののようなカチオンによって置換される場合に形成される化合物を意味する。適用可能な場合、該塩は医薬として許容し得る塩だが、このことは患者への投与を意図していない中間化合物の塩には必要とされない。例として、本化合物の塩には、該化合物が無機酸または有機酸によってプロトン付加され、無機酸または有機酸の共役体塩基を該塩のアニオン性成分として有するカチオンを形成するものを含む。

【0127】

「溶媒和化合物」は、溶媒分子と溶質の分子もしくはイオンとの組合せによって形成さ

10

20

30

40

50

れる複合体を指す。該溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両者の混合物であることができる。溶媒のいくつかの例には、メタノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水を含むが、これらに限定されない。該溶媒が水の場合、形成される溶媒和化合物は水和物である。

【0128】

「立体異性体 (stereoisomer)」および「立体異性体 (stereoisomers)」は、同じ原子結合性を有するが空間において異なる原子配置を有する化合物を指す。立体異性体にはシーストランス異性体、E異性体およびZ異性体、鏡像異性体、ならびにジアステレオマーを含む。

【0129】

「互変異性体」は、エノール-ケト互変異性体およびイミン-エナミン互変異性体のような原子の電子結合においてのみおよび／もしくはプロトンの位置においてのみ異なる分子の交互形態、またはピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールのような $-N=C(H)-NH-$ 環原子配置を含有するヘテロアリアル基の互変形態を指す。当業者は、他の互変環原子配置が可能であることを認識している。

【0130】

用語「またはその塩もしくは溶媒和化合物もしくは立体異性体」が、対象化合物の立体異性体の医薬として許容し得る塩の溶媒和化合物のような、塩、溶媒和化合物および立体異性体のすべての並べ替えを含むよう意図されることは認められる。

【0131】

「医薬的有效量」および「治療的有效量」は、特定の障害もしくは疾患またはその症状のうちの1つ以上を治療するのにおよび／あるいは該疾患もしくは障害の発生を予防するのに十分な化合物の量を指す。腫瘍原性増殖障害に関して、医薬的または治療的有效量は、とりわけ、腫瘍を縮小させまたは腫瘍の増殖速度を低下させるのに十分な量を含む。

【0132】

「患者」は、ヒト対象および非ヒト対象、特に哺乳類動物対象を指す。

【0133】

用語「治療すること」または「治療」は本明細書で使用する場合、哺乳類動物（特にヒト）のような患者における疾患または医学的容態を治療することまたは治療を意味し、該治療することまたは治療には、(a) 対象の予防的治療のような、疾患または医学的容態が発生するのを予防すること、(b) 患者における疾患もしくは医学的容態を除去することまたは該疾患もしくは医学的容態の退行を生じさせることのような、該疾患もしくは医学的容態を寛解させること、(c) 例えば患者における該疾患または医学的容態の発達を遅延または捕捉することによって、該疾患または医学的容態を抑制すること、あるいは (d) 患者における該疾患または医学的容態の症状を緩和することを含む。

【0134】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」は、何らかの長さのアミノ酸からなる重合体形態を指すよう本明細書で交換可能に使用される。別段の具体的な記載がない限り、「ポリペプチド」、「ペプチド」、および「タンパク質」には、遺伝子レベルでコードされたおよびコードされていないアミノ酸、化学的にまたは生化学的に修飾または誘導体化されたアミノ酸、ならびに修飾されたペプチド主鎖を有するポリペプチドを含むことができる。該用語には、異種性アミノ酸配列との融合タンパク質、異種性および同質性リーダー配列との融合物、少なくとも1個のN末端メチオニン残基を含有するタンパク質（例えば、組換え細菌宿主細胞における産生を容易にするための）、免疫学的にタグ付けされたタンパク質、ならびにこれらに類するものを含むがそれらに限定されない融合タンパク質を含む。

【0135】

「未変性アミノ酸配列」または「親アミノ酸配列」は、修飾されたアミノ酸残基を含むための修飾の前のポリペプチドのアミノ酸配列を指すよう、本明細書で交換可能に使用さ

10

20

30

40

50

れる。

【0136】

用語「アミノ酸類似体」、「非天然アミノ酸」、およびこれらに類するものは交換可能に使用されることがあり、かつ、天然タンパク質において通常見られる1個以上のアミノ酸（例えば、AlaまたはA、CysまたはC、AspまたはD、GluまたはE、PheまたはF、GlyまたはG、HisまたはH、IleまたはI、LysまたはK、LeuまたはL、MetまたはM、AsnまたはN、ProまたはP、GlnまたはQ、ArgまたはR、SerまたはS、ThrまたはT、ValまたはV、TrpまたはW、TyrまたはY）と構造上類似のおよび／または全体的な形状が類似のアミノ酸様化合物を含む。アミノ酸類似体にはまた、修飾された側鎖または主鎖を有する天然アミノ酸も含む。アミノ酸にはまた、L型よりもむしろD型の天然アミノ酸も含む。いくつかの場合において、該アミノ酸類似体は、1個以上の天然アミノ酸の主鎖構造、および／または側鎖構造を共有し、差は該分子中の1個以上の修飾された基である。かかる修飾には、原子（Nのような）による関連原子（Sのような）の置換、基（メチルまたはヒドロキシルなどのような）または原子（ClまたはBrなどのような）の付加、基の欠失、共有結合（二重結合を単結合へなど）の置換、あるいはこれらの組み合わせを含むことがあるが、それらに限定されない。例えば、アミノ酸類似体には、 α -ヒドロキシ酸、および α -アミノ酸、ならびにこれらに類するものを含むことがある。

10

【0137】

用語「抗体」は、最も広範な意味で使用され、かつモノクローナル抗体（完全長モノクローナル抗体を含む。）、ポリクローナル抗体、および多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ヒト化抗体、一本鎖抗体、キメラ抗体、抗体断片（例えば、Fabフラグメント）、ならびにこれらに類するものを含む。抗体は、標的抗原を結合することができる（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 第5版, Garland Publishing, 米国ニューヨーク）。標的抗原は、エピトープとも呼ばれ抗体の1個以上の可変部によって形成される相補性決定領域（CDR）によって認識される1個以上の結合部位を有することができる。

20

【0138】

用語「天然抗体」は、該抗体の重鎖および軽鎖が多細胞生物の免疫系によって産生および対形成された抗体を指す。脾臓、リンパ節、骨髄および血清は、天然抗体を産生する組織の例である。例えば、抗原で免疫化された第一の動物から単離された抗体産生細胞によって産生される抗体は、天然抗体である。

30

【0139】

用語「ヒト化抗体」または「ヒト化免疫グロブリン」は、ヒト抗体由来の対応して位置取られたアミノ酸で置換された1個以上のアミノ酸（例えば、フレームワーク領域中の定常部またはCDR）を含有する非ヒト（例えば、マウスまたはウサギ）抗体を指す。一般に、ヒト化抗体は、同じ抗体の非ヒト版と比較して、ヒト宿主における低い免疫応答を生じる。抗体は、例えば、CDR移植（EP第239,400号、PCT公報第WO91/09967号、米国特許第5,225,539号、第5,530,101号および第5,585,089号）、練付けまたは再塗装（EP第592,106号、EP第519,596号、Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991)、Studnickaら, Protein Engineering 7(6):805~814 (1994)、Roguskaら, PNAS 91:969~973 (1994)）、および鎖混合（米国特許第5,565,332号）を含む当該技術分野で公知の種々の技術を用いてヒト化することができる。ある実施形態において、フレームワーク置換は、CDRおよびフレームワーク残基の相互作用のモデル化によって識別され、抗原結合および配列比較に重要なフレームワーク残基を識別し、特定の位置における通常ではないフレームワーク残基を識別する（例えば、米国特許第5,585,089号、Riechmannら, Nature 332:323 (1988

40

50

）を参照されたい。）。本発明における使用のために熟慮されたヒト化抗体のための追加的な方法は、米国特許第5,750,078号、第5,502,167号、第5,705,154号、第5,770,403号、第5,698,417号、第5,693,493号、第5,558,864号、第4,935,496号、および第4,816,567号、ならびにPCT公報第WO98/45331号および第WO98/45332号において説明されている。詳細な実施形態において、対象のウサギ抗体は、US20040086979およびUS20050033031に示される方法に従ってヒト化されることがある。したがって、先に説明した抗体は、当該技術分野で周知の方法を用いてヒト化されることがある。

【0140】

10

用語「キメラ抗体」は、軽鎖遺伝子および重鎖遺伝子が典型的には遺伝子工学によって、異なる種に属する抗体可変部遺伝子および定常部遺伝子から構築された抗体を指す。例えば、マウスモノクローナル抗体由来の遺伝子の可変部は、 $\gamma 1$ および $\gamma 3$ のようなヒト定常部へ接合してもよい。治療用キメラ抗体の一例は、マウス抗体由来の可変部または抗原結合部およびヒト抗体由来の定常部またはエフェクター部から構成された複合型タンパク質であるが、他の哺乳類動物種由来のドメインを使用してもよい。

【0141】

ポリペプチド、ペプチドまたはタンパク質のアミノ酸配列に対する参照において使用する場合の「遺伝的にコードできる」によって意味するのは、該アミノ酸配列が、アミノ酸配列をコードする核酸の転写および翻訳による産生が可能なアミノ酸残基から構成されることであり、この中で転写および／または翻訳は、細胞中でまたは無細胞のインビトロでの転写／翻訳系において生じてよい。

20

【0142】

用語「制御配列」は、特定の発現系、例えば哺乳類動物細胞、細菌細胞、無細胞合成などにおける操作可能に連結されたコード配列の発現を容易にするDNA配列を指す。例えば、原核細胞に適した該制御配列には、プロモーター、任意でオペレーター配列、およびリボソーム結合部位を含む。真核細胞系は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、およびエンハンサーを含む。

【0143】

核酸は、別の核酸配列との機能的関係へと置かれる場合に「操作可能に連結され」る。例えば、プレ配列または分泌リーダーのためのDNAは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタンパク質としてポリペプチドが発現する場合、該ポリペプチドのためのDNAへ操作可能に連結され、プロモーターまたはエンハンサーは、コード配列が該配列の転写に影響する場合、該コード配列へ操作可能に連結され、あるいはリボソーム結合部位は、コード配列が翻訳の開始を容易にするよう位置取られる場合、該コード配列へ作用可能に連結される。一般的に、「操作可能に連結され」は、連結中のDNA配列が連続的であることを意味し、分泌リーダーの場合、連続的でありかつ読み枠の中にあることを意味する。連結は、ライゲーションによってまたは増幅反応を通じて達成される。合成オリゴヌクレオチドアダプターまたはリンカーは、従来の実施に従って配列を連結するのに使用することがある。

30

40

【0144】

用語「発現カセット」は、本明細書で使用する場合、核酸へと挿入することのできる（例えば、関心対象のコンストラクトへのライゲーションと適合性のある制限部位の使用による、または関心対象のコンストラクトへのもしくは宿主細胞ゲノムへの相溶性組換えによる）核酸、通常DNAのセグメントを指す。一般に、該核酸セグメントは、関心対象のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、該カセットおよび制限部位は、転写および翻訳に適切な読み枠の中へのカセットの挿入を容易にするよう設計される。発現カセットはまた、宿主細胞における関心対象のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現を容易にする配列も含むことができる。この配列には、プロモーター、最小プロモーター、エンハンサー、応答配列、終結因子配列、ポリアデニル化配列、およびこれらに

50

類するものを含むことがあるが、それらに限定されない。

【0145】

本明細書で使用する場合、用語「単離された」は、関心対象の化合物が天然である環境とは異なる環境にある該化合物を説明することを意図している。「単離された」は、関心対象の化合物が実質的に豊富な試料内にある、および／または関心対象の化合物が部分的にもしくは実質的に精製された試料中にある化合物を含むことを意味する。

【0146】

本明細書で使用する場合、用語「実質的に精製された」は、化合物の天然環境から取り出されかつ天然に結合した他の化合物が少なくとも60%存在しない、少なくとも75%存在しない、少なくとも80%存在しない、少なくとも85%存在しない、少なくとも90%存在しない、少なくとも95%存在しない、少なくとも98%存在しない、または98%超存在しない化合物を指す。

【0147】

用語「生理学的条件」は、生細胞と適合性のある該条件、例えば、生細胞と適合性のある温度、pH、塩分などの主として水性条件を包含するよう意図している。

【0148】

「反応パートナー」が表すのは、反応産物を生成するために別の反応パートナーと特異的に反応する分子または分子部分である。例示的な反応パートナーには、スルファターゼモチーフのシステインまたはセリンおよびホルミルグリシン発生酵素(FGE)があり、該モチーフにおけるシステインまたはセリンの代わりにホルミルグリシン(fGly)を含有する変換されたアルデヒドタグの反応産物を形成するよう反応する。他の例示的な反応パートナーには、変換されたアルデヒドタグのfGly残基のアルデヒドおよび「アルデヒド反応性反応パートナー」を含み、アルデヒド反応基および関心対象の一部を含み、かつ修飾されたfGly残基を通じて修飾されたポリペプチドへ共役した関心対象の該部分を有する修飾されたアルデヒドタグ付きポリペプチドの反応産物を形成するよう反応する。

【0149】

「N末端」は、遊離アミン基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非N末端アミノ酸残基中の該アミン基は通常、該ポリペプチドの共有結合主鎖の部分を形成する。

【0150】

「C末端」は、遊離カルボキシル基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非C末端アミノ酸残基中の該カルボキシル基は通常、該ポリペプチドの共有結合主鎖の部分を形成する。

【0151】

ポリペプチドまたはポリペプチドのアミノ酸配列に対して引用される場合に使用される「内部部位」は、N末端あるいはC末端にはないポリペプチドの一領域を意味する。

【0152】

本発明をさらに説明する前に、本発明が、説明される特定の実施形態に限定されないことは理解されるべきであり、該実施形態自体はもちろん変化することがある。また、本明細書で使用する用語が、特定の実施形態のみを説明する目的のためであることも理解されるべきであり、限定しているよう意図するものではない。なぜなら、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるからである。

【0153】

ある範囲の値が提供される場合、別段の明確な記載がない限り下限値の単位の10番目までの各介在値、該範囲の上限値と下限値の間の各介在値、および該示される範囲におけるその他の示されるもしくは介在する値が本発明内に包含されることは理解される。これらのより小さな範囲の上限値および下限値は独立して、より小さな範囲に含まれることがあり、また本発明内に包含され、但し、示される範囲における何らかの具体的に排除される限界値を条件とする。示される範囲が一方または両方の限界値を含む場合、これらの含

まれた限界値の一方または両方を除く範囲もまた本発明に包含される。

【0154】

個別の実施形態の文脈において明確にするために説明される本発明のある特徴が、単一の実施形態における組み合わせにおいても提供されることがあることは認められる。逆に、単一の実施形態の文脈において簡潔さのために説明される本発明の種々の特徴はまた、個別でもまたは何らかの適切な下位の組み合わせにおいても提供されることがある。本発明に関する実施形態のすべての組み合わせは、本発明によって具体的に包含され、かつ、例えば安定した化合物（すなわち、作製でき、単離でき、特徴づけることができ、かつ生物活性について検査できる化合物）である化合物である主題事項を各々のおよびあらゆる組み合わせが包含する程度まで、まさに、かかる組み合わせが個々にかつ明示的に開示されたかのように本明細書に開示される。加えて、種々の実施形態およびその要素のすべての下位の組み合わせ（例えば、かかる変数を説明する実施形態において列挙される化学基の要素）も本発明によって具体的に包含され、かつ各々のおよびあらゆるかかる下位の組み合わせが個々にかつ明示的に本明細書に開示されたかのように本明細書に開示される。

10

【0155】

別段の定義がない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明の属する技術分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。本発明で説明されたものと類似のまたは等価の何らかの方法および材料はまた本発明の実施または検査においても使用することができるが、好ましい方法および材料は今や説明される。本明細書に記述されるすべての公開物は、関連して該公開物を引用する方法および／または材料を開示ならびに説明するために、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0156】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用する場合、単数形「a」、「an」、および「the」には、別段の明確な記載がない限り、複数形を含む。特許請求の範囲は何らかの任意の要素を排除するよう起草されることがあることはさらに留意される。そのようなものとして、本陳述は、請求項要素の記載に関連した「単なる」、「のみ」およびこれらに類するもののような排他的な用語の使用、または「否定の」制限の使用についての先行的な基礎として機能するよう意図される。

【0157】

個別の実施形態の文脈で明確にするために説明される本発明のある特徴がまた、単一の実施形態における組み合わせで提供されることがあることは認められる。逆に、単一の実施形態の文脈で簡潔さのために説明される本発明の種々の特徴はまた、個別にもしくは何らかの適切な下位の組み合わせで提供されることがある。

30

【0158】

本明細書で論議される公開物は、本出願の出願日に先立って単に該開示のために提供される。本明細書中のいかなるものも、本発明が先行発明によってかかる公開物に先立つよう権利を与えられることがないという承認として解釈されるべきではない。さらに、提供される公開日は、独立して確認される必要があることがある実際の公開日とは異なることがある。

【0159】

（詳細な説明）

本開示は、共役体（例えば、ポリペプチド共役体）、該共役体を生成するためのヒドラジニル-インドール化合物ならびにこの生成方法および使用方法を提供する。各々の実施形態は、以下の節でより詳細に説明される。

40

【0160】

（共役体）

本開示は共役体を提供する。「共役体」が意味するのは、第二の部分と安定して会合した第一の部分である。「安定して会合した」が意味するのは、ある部分が標準的な条件下で別の部分または構造へ結合していることである。ある実施形態において、該第一および第二の部分は、1個以上の共有結合を通じて互いに結合している。

50

【0161】

ある実施形態において、前記共役体はポリペプチド共役体であり、これには第二の部分へ共役したポリペプチドを含む。以下により詳細に説明するように、該ポリペプチドへ共役した該部分は、以下に限定されるわけではないが、検出可能な標識、薬剤、水溶性重合体、または膜もしくは表面への該ポリペプチドの固定のための部分のような種々の部分のいずれかであることができる。関心対象の該部分は、該ポリペプチドの何らかの所望の部位で該ポリペプチドへ共役することができる。したがって、本開示は、例えば、該ポリペプチドのC末端の一部またはC末端の近くで共役した一部分を有する修飾されたポリペプチドを提供する。他の例には、該ポリペプチドのN末端の一位置またはN末端の近くで共役した一部分を有する修飾されたポリペプチドを含む。例にはまた、該ポリペプチドのC末端とN末端の間の位置で（例えば、該ポリペプチドの内部部位で）共役した一部分を有する修飾されたポリペプチドを含む。上記の組み合わせはまた、該修飾されたポリペプチドが2個以上の部分へ共役する場合にも可能である。

10

【0162】

本開示の実施形態には、ポリペプチドが、2個の部分、3個の部分、4個の部分、5個の部分、6個の部分、7個の部分、8個の部分、9個の部分、または10個あるいはそれ以上の部分のような、1個以上の部分へ共役した共役体を含む。該部分は、該ポリペプチドにおける1個以上の部位で該ポリペプチドへ共役することがある。例えば、ポリペプチドは、1個の部分へ共役することがあり、例えば、1個の部分は、該ポリペプチドの単一のアミノ酸残基へ共役することがある。いくつかの場合において、第一の部分は、該ポリペプチドの第一のアミノ酸残基へ共役しかつ、第二の部分は該ポリペプチドの第二のアミノ酸残基へ共役する。追加的な部分は、該ポリペプチドの他のアミノ酸残基へ共役することがある。

20

【0163】

前記1個以上の部分へ共役した該1個以上のアミノ酸残基は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、またはこれらの組み合わせであることがある。例えば、該共役体には、前記ポリペプチドの天然アミノ酸残基へ共役した一部分を含むことがある。他の場合において、該共役体には、該ポリペプチドの非天然アミノ酸残基へ共役した一部分を含むことがある。該ポリペプチドにおける1個以上の天然または非天然アミノ酸残基は、本明細書で説明されるように該一部分または複数の部分へ共役することがある。例えば、該ポリペプチド中の2個（以上）のアミノ酸残基（例えば、天然または非天然アミノ酸残基）は各々、一部分へ共役することがあり、それにより該ポリペプチドにおける複数の部位が修飾される。

30

【0164】

1個以上の部分（例えば、薬剤、検出可能な標識、ポリペプチドなど）へ共役したポリペプチドの点において本明細書に説明されているが、本開示の実施形態にはまた、一部分（例えば、薬剤、検出可能な標識、ポリペプチドなど）が1個以上の他の部分（例えば、薬剤、検出可能な標識、ポリペプチドなど）へ共役した共役体を含む。例えば、薬剤は、1個以上の他の部分（例えば、薬剤、検出可能な標識、ポリペプチドなど）へ共役することがあり、または他の実施形態において、検出可能な標識は、1個以上の他の部分（例えば、薬剤、検出可能な標識、ポリペプチドなど）へ共役することがある。したがって、例えば、本開示の実施形態には、以下を含むがこれらに限定されない。すなわち、ポリペプチドおよび薬剤からなる共役体、ポリペプチドおよび検出可能な標識からなる共役体、2個以上のポリペプチドからなる共役体、2個以上の薬剤からなる共役体、より多くの検出可能な標識のうちの2個からなる共役体、薬剤および検出可能な標識からなる共役体、ポリペプチド、薬剤および検出可能な標識からなる共役体、ポリペプチドおよび2個以上の薬剤からなる共役体、ポリペプチドおよび2個以上の検出可能な標識からなる共役体、薬剤および2個以上のポリペプチドからなる共役体、検出可能な標識および2個以上のポリペプチドからなる共役体、ならびにこれらに類するものである。

40

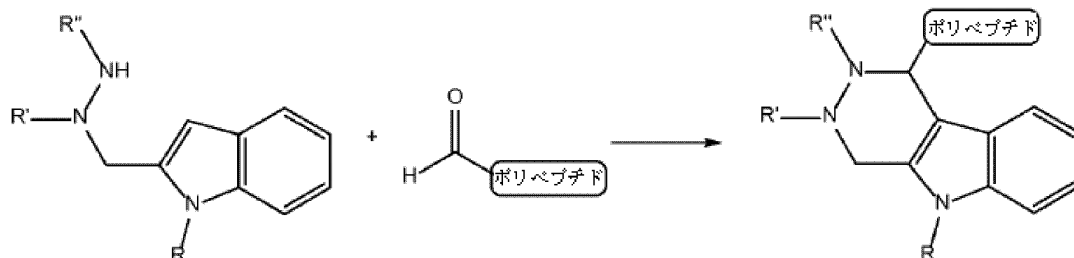
【0165】

ある実施形態において、関心対象の前記ポリペプチドおよび前記部分は、カップリング

50

部分を通じて共役する。例えば、関心対象の該ポリペプチドおよび該部分は各々、カップリング部分へ結合する（例えば、共有結合する）ことがあり、したがって、関心対象の該ポリペプチドおよび該部分を互いに該カップリング部分を通じて間接的に結合することがある。いくつかの場合において、該カップリング部分には、ヒドラジニルインドール化合物またはヒドラジニルインドール化合物の誘導体を含む。例えば、ヒドラジニルインドールカップリング部分を通じてポリペプチドへ関心対象の一部分を結合するための一般的なスキームは、以下の一般的な反応スキームで示される。

【化 1 1】



10

【0 1 6 6】

先の反応スキームにおいて、Rは、前記ポリペプチドへ共役した関心対象の前記部分であることがある。本明細書に説明するように、該部分は、以下に限定されるわけではないが、検出可能な標識、薬剤、水溶性重合体、または膜もしくは基質の表面への該ポリペプチドの固定のための部分のような種々の部分のうちのいずれかであることができる。R'およびR''は各々独立して、以下に限定されるわけではないが、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルのようないずれかの望ましい置換基であることがある。

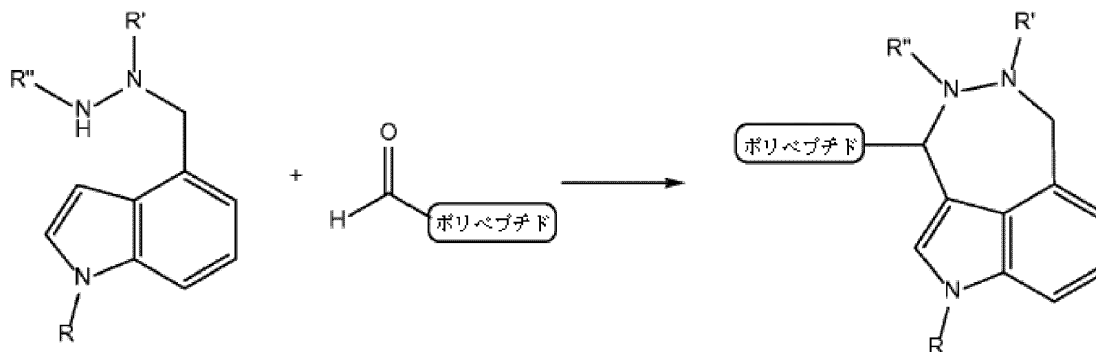
20

【0 1 6 7】

他のヒドラジニルインドールカップリング部分も可能である。例えば、関心対象の部分をポリペプチドへヒドラジニルインドールカップリング部分を通じて結合するための別の一般的なスキームは、以下の一般的な反応スキームにおいて示される。

30

【化 1 2】



40

【0 1 6 8】

先の反応スキームにおいて、Rは、前記ポリペプチドへ共役した関心対象の前記部分であることがある。先に説明したように、該部分は、以下に限定されるわけではないが、検出可能な標識、薬剤、水溶性重合体、または膜もしくは基質の表面への該ポリペプチドの固定のための部分のような種々の部分のうちのいずれかであることができる。R'およびR''は各々独立して、以下に限定されるわけではないが、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコ

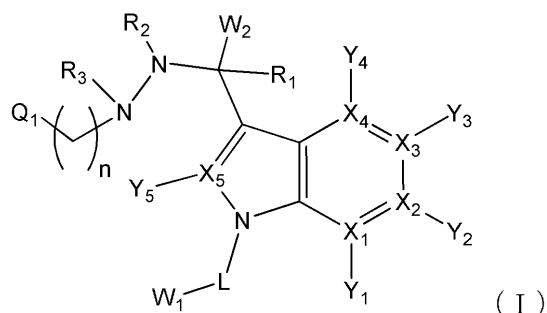
50

キシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルのような何らかの望ましい置換基であることがある。該共役体および以下により詳細に説明される化合物において示されるように、他のカップリング部分も可能である。

【0169】

ある実施形態において、前記共役体には、式 (I)

【化13】



(式中、

n は 0 または 1 であり、

R₁ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

R₂ および R₃ は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X₁、X₂、X₃ および X₄ は各々独立して、C、N、O および S から選択され、

X₅ は C であり、

Y₁、Y₂、Y₃、Y₄ および Y₅ は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

Q₁ は、X₄ もしくは X₅ のいずれかに対する単結合であり、この中で、Q₁ が X₄ に対する単結合である場合、Y₄ は非存在であり、もしくは Q₁ が X₅ に対する単結合である場合、Y₅ は非存在であり、かつ

L は任意のリンカーであり、

式中、W₁ および W₂ のうちの 1 つはポリペプチドでありかつもう 1 つは薬剤もしくは検出可能な標識である。)

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0170】

ある実施形態において、n は 0 または 1 である。ある実施形態において、n は 0 である

。ある実施形態において、 n は1である。

【0171】

ある実施形態において、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_1 は水素である。ある実施形態において、 R_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0172】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

【0173】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

40

【0174】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。

50

ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0175】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0176】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

20

【0177】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、O および S から選択される。ある実施形態において、 X_1 は C である。ある実施形態において、 X_1 は N である。ある実施形態において、 X_1 は O である。ある実施形態において、 X_1 は S である。

30

【0178】

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、O および S から選択される。ある実施形態において、 X_2 は C である。ある実施形態において、 X_2 は N である。ある実施形態において、 X_2 は O である。ある実施形態において、 X_2 は S である。

【0179】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、O および S から選択される。ある実施形態において、 X_3 は C である。ある実施形態において、 X_3 は N である。ある実施形態において、 X_3 は O である。ある実施形態において、 X_3 は S である。

40

【0180】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、O および S から選択される。ある実施形態において、 X_4 は C である。ある実施形態において、 X_4 は N である。ある実施形態において、 X_4 は O である。ある実施形態において、 X_4 は S である。

【0181】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々は C である。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの 3 つは C でありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの 1 つは N である。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの 2 つは C でありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの 2 つは N である。他の実施形態において、

50

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

【0182】

ある実施形態において、 X_5 はCである。

【0183】

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0184】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロア

リールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0185】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 はFである。ある実施形態において、 Y_3 はClである。ある実施形態において、 Y_3 はBrである。ある実施形態において、 Y_3 はIである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0186】

ある実施形態において、 Y_4 (存在する場合) は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 はFである。ある実施形態において、 Y_4 はClである。ある実施形態において、 Y_4 はBrである。ある実施形態において、 Y_4 はIである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテ

ロシクリルである。

【0187】

ある実施形態において、 Y_5 （存在する場合）は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_5 は水素である。ある実施形態において、 Y_5 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_5 はFである。ある実施形態において、 Y_5 はClである。ある実施形態において、 Y_5 はBrである。ある実施形態において、 Y_5 はIである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_5 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_5 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_5 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_5 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0188】

ある実施形態において、 Q_1 は、 X_4 または X_5 のいずれかに対する単結合である。ある実施形態において、 Q_1 は、 X_4 に対する単結合である。ある実施形態において、 Q_1 が X_4 に対する単結合である場合、 Y_4 は非存在である。ある実施形態において、 Q_1 は、 X_5 に対する単結合である。ある実施形態において、 Q_1 が X_5 に対する単結合である場合、 Y_5 は非存在である。

【0189】

ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0190】

ある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、L

にはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0191】

ある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

10

【0192】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0193】

ある実施形態において、 W_2 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_2 は薬剤である。ある実施形態において、 W_2 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_2 はポリペプチドである。

20

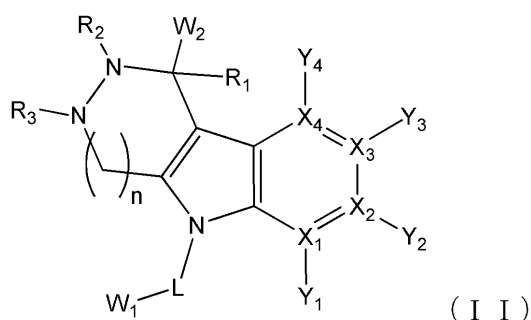
【0194】

ある実施形態において、 W_1 および W_2 のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。 W_1 は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつ W_2 は該ポリペプチドである。ある実施形態において、 W_1 は該ポリペプチドであり、かつ W_2 は該薬剤または該検出可能な標識である。

【0195】

ある実施形態において、前記共役体には、式(I I)

【化14】



30

(式中、

n は0または1であり、

40

R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択

50

され、

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、O および S から選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

L は任意のリンカーであり、かつ

式中、 W_1 および W_2 のうちの 1 つはポリペプチドであり、かつもう 1 つは薬剤または検出可能な標識である。)

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0196】

ある実施形態において、式 (I I) についての置換基は、先に説明した式 (I) についてのもと同じである。例えば、ある実施形態において、 n は 0 または 1 である。ある実施形態において、 n は 0 である。ある実施形態において、 n は 1 である。

【0197】

ある実施形態において、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_1 は水素である。ある実施形態において、 R_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0198】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0199】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0200】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0201】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0202】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0203】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_1 はCである。ある実施形態において、 X_1 はNである。ある実施形態において、 X_1 はOである。ある実施形態において、 X_1 はSである。

【0204】

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態に

において、 X_2 はCである。ある実施形態において、 X_2 はNである。ある実施形態において、 X_2 はOである。ある実施形態において、 X_2 はSである。

【0205】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_3 はCである。ある実施形態において、 X_3 はNである。ある実施形態において、 X_3 はOである。ある実施形態において、 X_3 はSである。

【0206】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_4 はCである。ある実施形態において、 X_4 はNである。ある実施形態において、 X_4 はOである。ある実施形態において、 X_4 はSである。

10

【0207】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々はCである。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

【0208】

20

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

40

【0209】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリル

50

から選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 は F である。ある実施形態において、 Y_2 は Cl である。ある実施形態において、 Y_2 は Br である。ある実施形態において、 Y_2 は I である。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0210】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

40

【0211】

ある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 は F

50

である。ある実施形態において、 Y_4 はC lである。ある実施形態において、 Y_4 はBrである。ある実施形態において、 Y_4 はIである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0212】

ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接的に結合する。

20

【0213】

ある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

30

【0214】

ある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

40

【0215】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可

50

能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0216】

ある実施形態において、 W_2 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_2 は薬剤である。ある実施形態において、 W_2 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_2 はポリペプチドである。

【0217】

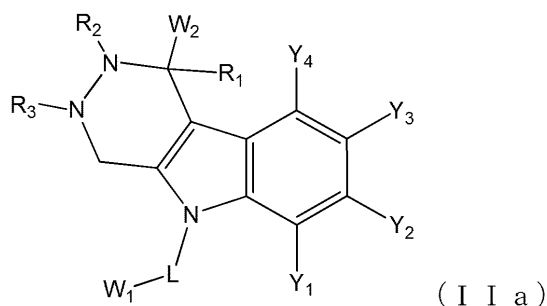
ある実施形態において、 W_1 および W_2 のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。 W_1 は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつ W_2 は該ポリペプチドである。ある実施形態において、 W_1 は該ポリペプチドであり、かつ W_2 は該薬剤または該検出可能な標識である。

10

【0218】

ある実施形態において、前記共役体には、式 (I I a)

【化15】



20

の少なくとも1個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0219】

ある実施形態において、式 (I I a) 中の置換基は、式 (I I) について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_1 は水素である。ある実施形態において、 R_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

【0220】

式 (I I a) のある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたは

40

50

アミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0221】

式 (I I a) のある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル) のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0222】

式 (I I a) のある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0223】

式 (I I a) のある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル) のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0224】

式 (I I a) のある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル) のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル) のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*

10

20

30

40

50

ーブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0225】

式 (I Ia) のある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 は F である。ある実施形態において、 Y_1 は Cl である。ある実施形態において、 Y_1 は Br である。ある実施形態において、 Y_1 は I である。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0226】

式 (I Ia) のある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 は F である。ある実施形態において、 Y_2 は Cl である。ある実施形態において、 Y_2 は Br である。ある実施形態において、 Y_2 は I である。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0227】

式 (I I a) のある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

20

【0228】

式 (I I a) のある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 は F である。ある実施形態において、 Y_4 は Cl である。ある実施形態において、 Y_4 は Br である。ある実施形態において、 Y_4 は I である。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

40

【0229】

式 (I I a) のある実施形態において、L は任意のリンカーである。ある実施形態にお

50

いて、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素はW₁へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素はW₁へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0230】

式(I I a)のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

10

20

【0231】

式(I I a)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体(例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。)、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

30

【0232】

式(I I a)のある実施形態において、W₁は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₁は薬剤である。ある実施形態において、W₁は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₁はポリペプチドである。

【0233】

式(I I a)のある実施形態において、W₂は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₂は薬剤である。ある実施形態において、W₂は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₂はポリペプチドである。

【0234】

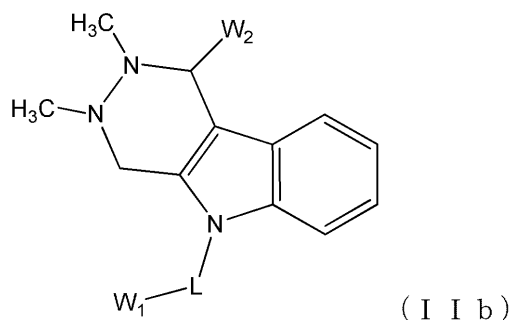
式(I I a)のある実施形態において、W₁およびW₂のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。W₁は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつW₂は該ポリペプチドである。ある実施形態において、W₁は該ポリペプチドであり、かつW₂は該薬剤または該検出可能な標識である。

40

【0235】

ある実施形態において、前記共役体には、式(I I b)

【化 1 6】



10

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【 0 2 3 6 】

ある実施形態において、式 (I I b) の置換基は、式 (I I) について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、L は任意のリンカーである。ある実施形態において、L は非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、L は存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカー L を通じて間接的に結合する。

【 0 2 3 7 】

式 (I I b) のある実施形態において、L にはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、L には、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、L にはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、L にはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、L にはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、L にはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、L にはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、L にはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、L にはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、L にはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、L にはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、L にはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、L にはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

20

30

【 0 2 3 8 】

式 (I I b) のある実施形態において、L には重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

40

【 0 2 3 9 】

式 (I I b) のある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【 0 2 4 0 】

式 (I I b) のある実施形態において、 W_2 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプ

50

チドから選択される。ある実施形態において、 W_2 は薬剤である。ある実施形態において、 W_2 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_2 はポリペプチドである。

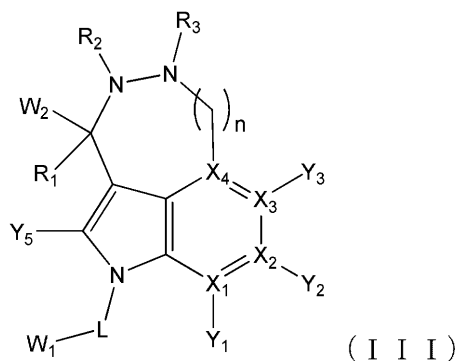
【0241】

式 (I I b) のある実施形態において、 W_1 および W_2 のうちの 1 つはポリペプチドでありかつもう 1 つは薬剤または検出可能な標識である。 W_1 は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつ W_2 は該ポリペプチドである。ある実施形態において、 W_1 は該ポリペプチドであり、かつ W_2 は該薬剤または該検出可能な標識である。

【0242】

ある実施形態において、前記共役体には、式 (I I I)

【化 17】



(式中、

n は 0 または 1 であり、

R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、O および S から選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_5 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

L は任意のリンカーであり、かつ

式中、 W_1 および W_2 のうちの 1 つはポリペプチドであり、かつもう 1 つは薬剤または検出可能な標識である。)

の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0243】

ある実施形態において、 n は 0 または 1 である。ある実施形態において、 n は 0 である。ある実施形態において、 n は 1 である。

【0244】

ある実施形態において、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換ア

10

20

30

40

50

ルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_1 は水素である。ある実施形態において、 R_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0245】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0246】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_{1-C_{10}}$ アルキルまたは $C_{1-C_{10}}$ 置換アルキル（例えば、 C_{1-C_6} アルキルまたは C_{1-C_6} 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0247】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはア

シルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリアルまたは置換アリアルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリアルまたは置換ヘテロアリアルである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0248】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_{1-C_{10}}$ アルキルまたは $C_{1-C_{10}}$ 置換アルキル（例えば、 C_{1-C_6} アルキルまたは C_{1-C_6} 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

10

【0249】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_{1-C_{10}}$ アルキルまたは $C_{1-C_{10}}$ 置換アルキル（例えば、 C_{1-C_6} アルキルまたは C_{1-C_6} 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_{1-C_{10}}$ アルキルまたは $C_{1-C_{10}}$ 置換アルキル（例えば、 C_{1-C_6} アルキルまたは C_{1-C_6} 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

20

【0250】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_1 はCである。ある実施形態において、 X_1 はNである。ある実施形態において、 X_1 はOである。ある実施形態において、 X_1 はSである。

【0251】

30

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_2 はCである。ある実施形態において、 X_2 はNである。ある実施形態において、 X_2 はOである。ある実施形態において、 X_2 はSである。

【0252】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_3 はCである。ある実施形態において、 X_3 はNである。ある実施形態において、 X_3 はOである。ある実施形態において、 X_3 はSである。

【0253】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_4 はCである。ある実施形態において、 X_4 はNである。ある実施形態において、 X_4 はOである。ある実施形態において、 X_4 はSである。

40

【0254】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々はCである。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

50

【0255】

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

20

【0256】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

40

【0257】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニ

50

ル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 はFである。ある実施形態において、 Y_3 はClである。ある実施形態において、 Y_3 はBrである。ある実施形態において、 Y_3 はIである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

20

【0258】

ある実施形態において、 Y_5 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_5 は水素である。ある実施形態において、 Y_5 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_5 はFである。ある実施形態において、 Y_5 はClである。ある実施形態において、 Y_5 はBrである。ある実施形態において、 Y_5 はIである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_5 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_5 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_5 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_5 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

40

【0259】

ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接

50

的に結合する。

【0260】

ある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

10

【0261】

ある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとポリプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

20

【0262】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

30

【0263】

ある実施形態において、 W_2 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_2 は薬剤である。ある実施形態において、 W_2 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_2 はポリペプチドである。

【0264】

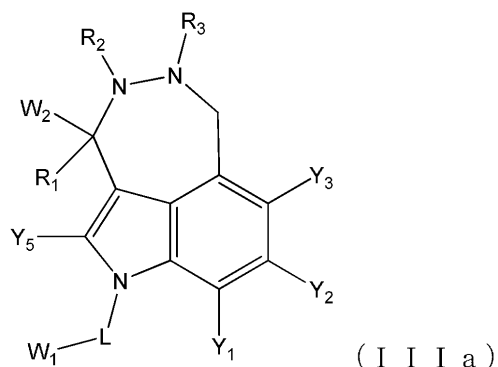
ある実施形態において、 W_1 および W_2 のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。 W_1 は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつ W_2 は該ポリペプチドである。ある実施形態において、 W_1 は該ポリペプチドであり、かつ W_2 は該薬剤または該検出可能な標識である。

40

【0265】

ある実施形態において、前記共役体には、式 (I I I a)

【化 1 8】



の少なくとも 1 個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0 2 6 6】

ある実施形態において、式 (I I I a) 中の置換基は、式 (I I I) について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、 R_1 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_1 は水素である。ある実施形態において、 R_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_1 は、アルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0 2 6 7】

式 (I I I a) のある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0 2 6 8】

式 (I I I a) のある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル) のようなアルキルまたは置換アルキルであ

10

20

30

40

50

ることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0269】

式 (I I I a) のある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0270】

式 (I I I a) のある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0271】

式 (I I I a) のある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0272】

式 (I I I a) のある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態に

において、 Y_1 は F である。ある実施形態において、 Y_1 は Cl である。ある実施形態において、 Y_1 は Br である。ある実施形態において、 Y_1 は I である。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0273】

式 (I I I a) のある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 は F である。ある実施形態において、 Y_2 は Cl である。ある実施形態において、 Y_2 は Br である。ある実施形態において、 Y_2 は I である。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

【0274】

式 (I I I a) のある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態におい

40

50

て、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0275】

式 (I I I a) のある実施形態において、 Y_5 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_5 は水素である。ある実施形態において、 Y_5 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_5 は F である。ある実施形態において、 Y_5 は Cl である。ある実施形態において、 Y_5 は Br である。ある実施形態において、 Y_5 は I である。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_5 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_5 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_5 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_5 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_5 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_5 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_5 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

【0276】

式 (I I I a) のある実施形態において、L は任意のリンカーである。ある実施形態において、L は非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、L は存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカー L を通じて間接的に結合する。

40

【0277】

式 (I I I a) のある実施形態において、L にはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、L には、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、L にはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。あ

50

る実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0278】

10

式(I I I a)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体(例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。)、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

【0279】

20

式(I I I a)のある実施形態において、W₁は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₁は薬剤である。ある実施形態において、W₁は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₁はポリペプチドである。

【0280】

式(I I I a)のある実施形態において、W₂は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₂は薬剤である。ある実施形態において、W₂は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₂はポリペプチドである。

【0281】

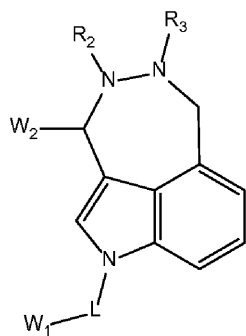
式(I I I a)のある実施形態において、W₁およびW₂のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。W₁は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつW₂は該ポリペプチドである。ある実施形態において、W₁は該ポリペプチドであり、かつW₂は該薬剤または該検出可能な標識である。

30

【0282】

ある実施形態において、前記共役体には、式(I I I b)

【化19】



(I I I b)

40

の少なくとも1個の修飾されたアミノ酸残基を含む。

【0283】

ある実施形態において、式(I I I b)における置換基は、式(I I I)について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素はW₁へ直

50

接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素はW₁ヘリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0284】

式(I I I b)のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0285】

式(I I b)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体(例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。)、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

【0286】

式(I I I b)のある実施形態において、W₁は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₁は薬剤である。ある実施形態において、W₁は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₁はポリペプチドである。

【0287】

式(I I I b)のある実施形態において、W₂は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₂は薬剤である。ある実施形態において、W₂は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₂はポリペプチドである。

【0288】

式(I I I b)のある実施形態において、W₁およびW₂のうちの1つはポリペプチドでありかつもう1つは薬剤または検出可能な標識である。W₁は、該薬剤または該検出可能な標識であり、かつW₂は該ポリペプチドである。ある実施形態において、W₁は該ポリペプチドであり、かつW₂は該薬剤または該検出可能な標識である。

【0289】

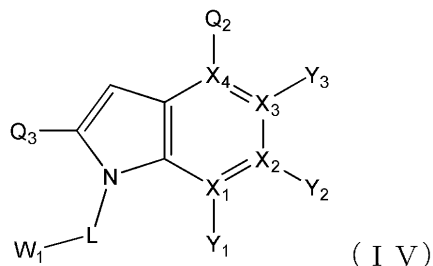
(共役体を生成するのに有用なヒドラジニルインドール化合物)

本開示は、本明細書に説明される共役体を生成するのに有用な化合物(例えば、ヒドラジニルインドール化合物)を提供する。ある実施形態において、該化合物は、ポリペプチドおよび第二の部分からなる共役体に有用なカップリング部分であることがある。例えば、該化合物は該ポリペプチドへ結合することがあり、かつ該第二の部分へも結合することがあり、したがって、該ポリペプチドおよび該第二の部分を互いに間接的に結合することがある。

【0290】

ある場合において、前記化合物はヒドラジニル-インドール誘導体であることがある。
該化合物の実施形態には、式 (I V)

【化20】



10

(式中、

Q_2 および Q_3 のうちの1つは $-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ でありかつもう1つは Y_4 であり、

n は0または1であり、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

20

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、OおよびSから選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

30

Lは任意のリンカーであり、かつ

式中、 W_1 は薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。)の化合物を含む。

【0291】

ある実施形態において、 Q_2 および Q_3 のうちの1つは $-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ でありかつもう1つは Y_4 である。ある実施形態において、 Q_2 は $-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ でありかつ Q_3 は Y_4 である。ある実施形態において、 Q_3 は $-(CH_2)_nNR_3NHR_2$ でありかつ Q_2 は Y_4 である。

【0292】

40

ある実施形態において、 n は0または1である。ある実施形態において、 n は0である。ある実施形態において、 n は1である。

【0293】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアル

50

キルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0294】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

20

【0295】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

30

40

【0296】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0297】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキル

50

から選択される。例えば、 R_2 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル（例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル（例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0298】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_1 はCである。ある実施形態において、 X_1 はNである。ある実施形態において、 X_1 はOである。ある実施形態において、 X_1 はSである。

10

【0299】

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_2 はCである。ある実施形態において、 X_2 はNである。ある実施形態において、 X_2 はOである。ある実施形態において、 X_2 はSである。

【0300】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_3 はCである。ある実施形態において、 X_3 はNである。ある実施形態において、 X_3 はOである。ある実施形態において、 X_3 はSである。

20

【0301】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_4 はCである。ある実施形態において、 X_4 はNである。ある実施形態において、 X_4 はOである。ある実施形態において、 X_4 はSである。

【0302】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々はCである。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

30

【0303】

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルであ

40

50

る。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0304】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0305】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 はFである。ある実施形態において、 Y_3 はClである。ある実施形態において、 Y_3 はBrである。ある実施形態において、 Y_3 はIである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアル

コキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0306】

ある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 はFである。ある実施形態において、 Y_4 はClである。ある実施形態において、 Y_4 はBrである。ある実施形態において、 Y_4 はIである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0307】

ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0308】

ある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lには

ヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0309】

ある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

10

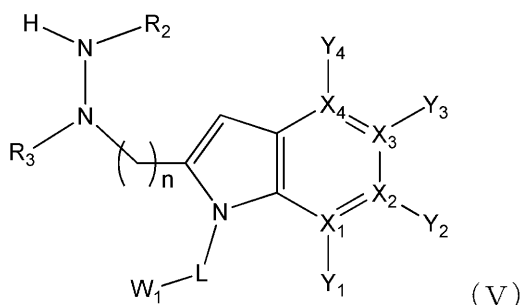
【0310】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0311】

前記化合物の実施形態には、式(V)

【化21】



20

(式中、

n は0または1であり、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

30

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、OおよびSから選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

40

Lは任意のリンカーであり、かつ

W_1 は薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。)の化合物を含む。

【0312】

ある実施形態において、式(V)についての置換基は、先に説明した式(IV)についてのものと同じである。例えば、ある実施形態において、 n は0または1である。ある実

50

施形態において、 n は 0 である。ある実施形態において、 n は 1 である。

【0313】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0314】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0315】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

。

【0316】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル（例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0317】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル（例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル（例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0318】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_1 はCである。ある実施形態において、 X_1 はNである。ある実施形態において、 X_1 はOである。ある実施形態において、 X_1 はSである。

【0319】

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_2 はCである。ある実施形態において、 X_2 はNである。ある実施形態において、 X_2 はOである。ある実施形態において、 X_2 はSである。

【0320】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_3 はCである。ある実施形態において、 X_3 はNである。ある実施形態において、 X_3 はOである。ある実施形態において、 X_3 はSである。

【0321】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_4 はCである。ある実施形態において、 X_4 はNである。ある実施形態において、 X_4 はOである。ある実施形態において、 X_4 はSである。

【0322】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々はCである。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

【0323】

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y

Y_1 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 は F である。ある実施形態において、 Y_1 は Cl である。ある実施形態において、 Y_1 は Br である。ある実施形態において、 Y_1 は I である。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0324】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 は F である。ある実施形態において、 Y_2 は Cl である。ある実施形態において、 Y_2 は Br である。ある実施形態において、 Y_2 は I である。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

40

【0325】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br

50

である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0326】

ある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 は F である。ある実施形態において、 Y_4 は Cl である。ある実施形態において、 Y_4 は Br である。ある実施形態において、 Y_4 は I である。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

【0327】

ある実施形態において、L は任意のリンカーである。ある実施形態において、L は非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、L は存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカー L を通じて間接的に結合する。

40

【0328】

ある実施形態において、L にはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、L には、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施

50

形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシ基またはカルボキシエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

10

【0329】

ある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

20

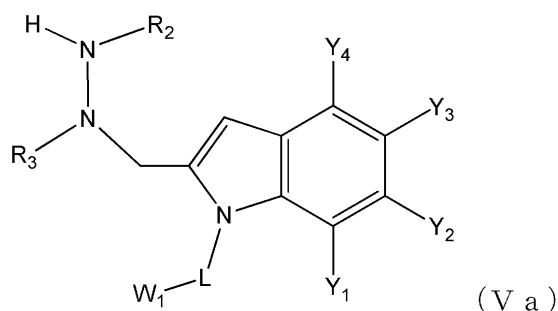
【0330】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0331】

前記化合物の実施形態には、式(Va)

【化22】



30

の化合物を含む。

【0332】

ある実施形態において、式(Va)における置換基は、式(V)について先位に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシ、カルボキシエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態

40

50

において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0333】

式 (Va) のある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0334】

式 (Va) のある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0335】

式 (Va) のある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0336】

式 (Va) のある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキ

ル)のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0337】

式(Va)のある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0338】

式(Va)のある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シ

クロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0339】

式 (Va) のある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0340】

式 (Va) のある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 は F である。ある実施形態において、 Y_4 は Cl である。ある実施形態において、 Y_4 は Br である。ある実施形態において、 Y_4 は I である。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0341】

式(Va)のある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0342】

式(Va)のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0343】

式(Va)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体(例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。)、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

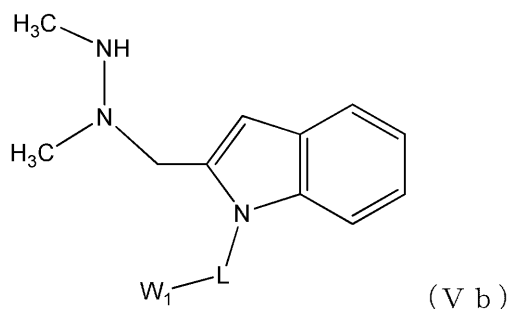
【0344】

式(Va)のある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0345】

前記化合物の実施形態には、式(Vb)

【化23】



の化合物を含む。

【0346】

ある実施形態において、式(Vb)における置換基は、式(V)について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素はW₁へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素はW₁へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0347】

式(Vb)のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0348】

式(Vb)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体(例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。)、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

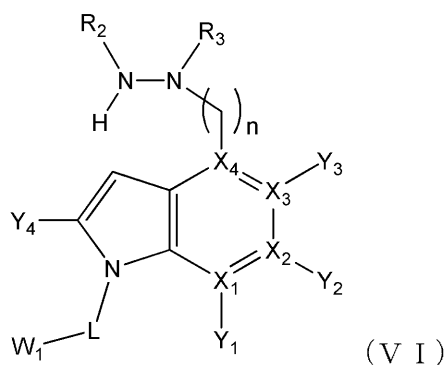
【0349】

式(Vb)のある実施形態において、W₁は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、W₁は薬剤である。ある実施形態において、W₁は検出可能な標識である。ある実施形態において、W₁はポリペプチドである。

【0350】

ある実施形態において、前記化合物は、式(VI)

【化24】



(式中、

10

20

30

40

50

n は0または1であり、

R_2 および R_3 は各々独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 は各々独立して、C、N、OおよびSから選択され、

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 および Y_4 は各々独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択され、

Lは任意のリンカーであり、かつ

W_1 は薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。)のヒドラジニル-インドール誘導体であることがある。

【0351】

ある実施形態において、式(VI)における置換基は、式(IV)について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、 n は0または1である。ある実施形態において、 n は0である。ある実施形態において、 n は1である。

【0352】

ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0353】

ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_{1-C_{10}}$ アルキルまたは $C_{1-C_{10}}$ 置換アルキル(例えば、 C_{1-C_6} アルキルまたは C_{1-C_6} 置換アルキル)のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。あ

る場合において、 R_2 はメチルである。

【0354】

ある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0355】

ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0356】

ある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0357】

ある実施形態において、 X_1 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_1 はCである。ある実施形態において、 X_1 はNである。ある実施形態において、 X_1 はOである。ある実施形態において、 X_1 はSである。

【0358】

ある実施形態において、 X_2 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_2 はCである。ある実施形態において、 X_2 はNである。ある実施形態において、 X_2 はOである。ある実施形態において、 X_2 はSである。

【0359】

ある実施形態において、 X_3 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_3 はCである。ある実施形態において、 X_3 はNである。ある実施形態におい

て、 X_3 はOである。ある実施形態において、 X_3 はSである。

【0360】

ある実施形態において、 X_4 は、C、N、OおよびSから選択される。ある実施形態において、 X_4 はCである。ある実施形態において、 X_4 はNである。ある実施形態において、 X_4 はOである。ある実施形態において、 X_4 はSである。

【0361】

X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の種々の組み合わせは可能である。例えば、ある実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 の各々はCである。他の場合において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの2つはNである。他の実施形態において、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの1つはCでありかつ X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 のうちの3つはNである。C、N、OおよびSの他の組み合わせは、 X_1 、 X_2 、 X_3 および X_4 について所望のとおり可能である。

【0362】

ある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0363】

ある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アル

ケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0364】

ある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 は F である。ある実施形態において、 Y_3 は Cl である。ある実施形態において、 Y_3 は Br である。ある実施形態において、 Y_3 は I である。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

20

30

【0365】

ある実施形態において、 Y_4 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_4 は水素である。ある実施形態において、 Y_4 は F、Cl、Br または I のようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_4 は F である。ある実施形態において、 Y_4 は Cl である。ある実施形態において、 Y_4 は Br である。ある実施形態において、 Y_4 は I である。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態に

40

50

において、 Y_4 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_4 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_4 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_4 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_4 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_4 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_4 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_4 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0366】

ある実施形態において、 L は任意のリンカーである。ある実施形態において、 L は非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、 L は存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカー L を通じて間接的に結合する。

【0367】

ある実施形態において、 L にはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、 L には、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、 L にはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、 L にはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、 L にはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、 L にはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、 L にはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、 L にはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、 L にはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、 L にはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、 L にはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、 L にはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、 L にはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

20

30

【0368】

ある実施形態において、 L には重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

40

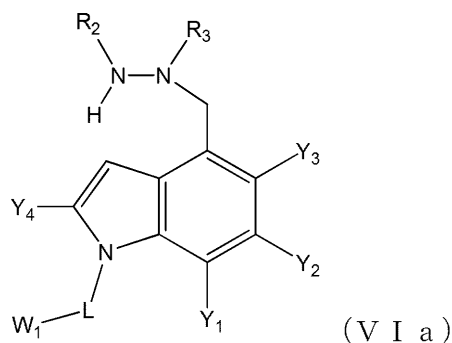
【0369】

ある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0370】

前記化合物の実施形態には、式 (V I a)

【化 25】



の化合物を含む。

【0371】

ある実施形態において、式 (V I a) における置換基は、式 (V I) について先位に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、 R_2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_2 は水素である。ある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0372】

式 (V I a) のある実施形態において、 R_2 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_2 は $C_1 - C_{10}$ アルキルまたは $C_1 - C_{10}$ 置換アルキル（例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_1 - C_6$ 置換アルキル）のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 はメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 はメチルである。

【0373】

式 (V I a) のある実施形態において、 R_3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 R_3 は水素である。ある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 R_3 はアルケニル

または置換アルケニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 R_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 R_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 R_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 R_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 R_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 R_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 R_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 R_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 R_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 R_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

10

【0374】

式(VIa)のある実施形態において、 R_3 はアルキルまたは置換アルキルである。例えば、 R_3 は C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル(例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル)のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_3 はメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_3 はメチルである。

【0375】

20

式(VIa)のある実施形態において、 R_2 および R_3 は各々独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。例えば、 R_2 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル(例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル)のようなアルキルまたは置換アルキルであることがあり、かつ R_3 は、 C_1-C_{10} アルキルまたは C_1-C_{10} 置換アルキル(例えば、 C_1-C_6 アルキルまたは C_1-C_6 置換アルキル)のようなアルキルまたは置換アルキルであることがある。いくつかの場合において、 R_2 および R_3 は各々独立して、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 t -ブチル、またはこれらに類するものである。ある場合において、 R_2 および R_3 は各々メチルである。

【0376】

30

式(VIa)のある実施形態において、 Y_1 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_1 は水素である。ある実施形態において、 Y_1 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_1 はFである。ある実施形態において、 Y_1 はClである。ある実施形態において、 Y_1 はBrである。ある実施形態において、 Y_1 はIである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_1 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_1 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_1 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_1 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_1 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロアリールまた

40

50

は置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_1 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_1 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0377】

式(VI a)のある実施形態において、 Y_2 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_2 は水素である。ある実施形態において、 Y_2 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_2 はFである。ある実施形態において、 Y_2 はClである。ある実施形態において、 Y_2 はBrである。ある実施形態において、 Y_2 はIである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_2 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_2 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_2 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_2 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_2 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_2 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_2 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0378】

式(VI a)のある実施形態において、 Y_3 は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、 Y_3 は水素である。ある実施形態において、 Y_3 はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、 Y_3 はFである。ある実施形態において、 Y_3 はClである。ある実施形態において、 Y_3 はBrである。ある実施形態において、 Y_3 はIである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、 Y_3 はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、 Y_3 はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、 Y_3 はスルホニルである。ある実施形態において、 Y_3 はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、 Y_3 はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、 Y_3 はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、 Y_3 はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

シクリルである。

【0379】

式(VIa)のある実施形態において、Y₄は、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。ある実施形態において、Y₄は水素である。ある実施形態において、Y₄はF、Cl、BrまたはIのようなハロゲンである。ある実施形態において、Y₄はFである。ある実施形態において、Y₄はClである。ある実施形態において、Y₄はBrである。ある実施形態において、Y₄はIである。ある実施形態において、Y₄はアルキルまたは置換アルキルである。ある実施形態において、Y₄はアルケニルまたは置換アルケニルである。ある実施形態において、Y₄はアルキニルまたは置換アルキニルである。ある実施形態において、Y₄はアルコキシまたは置換アルコキシである。ある実施形態において、Y₄はアミノまたは置換アミノである。ある実施形態において、Y₄はカルボキシルまたはカルボキシルエステルである。ある実施形態において、Y₄はアシルまたはアシルオキシである。ある実施形態において、Y₄はアシルアミノまたはアミノアシルである。ある実施形態において、Y₄はアルキルアミドまたは置換アルキルアミドである。ある実施形態において、Y₄はスルホニルである。ある実施形態において、Y₄はチオアルコキシまたは置換チオアルコキシである。ある実施形態において、Y₄はアリールまたは置換アリールである。ある実施形態において、Y₄はヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。ある実施形態において、Y₄はシクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。ある実施形態において、Y₄はヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルである。

【0380】

式(VIa)のある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素はW₁へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素はW₁へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0381】

式(VIa)のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0382】

式(VIa)のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホ

10

20

30

40

50

モ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

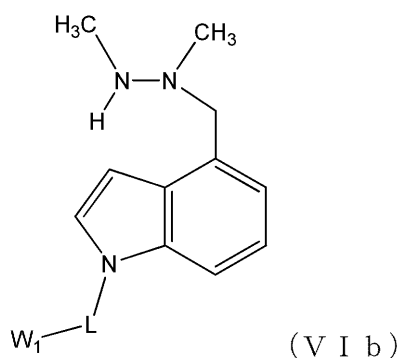
【0383】

式（V I a）のある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0384】

前記化合物の実施形態には、式（V I b）

【化26】



の化合物を含む。

【0385】

ある実施形態において、式（V I b）における置換基は、式（V I）について先に説明したとおりである。例えば、ある実施形態において、Lは任意のリンカーである。ある実施形態において、Lは非存在であり、したがって前記インドール環の窒素は W_1 へ直接結合する。ある実施形態において、Lは存在し、したがって、該インドール環の窒素は W_1 へリンカーLを通じて間接的に結合する。

【0386】

式（V I b）のある実施形態において、Lにはアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、および置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。ある実施形態において、Lには、アルキル基または置換アルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルケニル基または置換アルケニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキニル基または置換アルキニル基を含む。ある実施形態において、Lにはアルコキシ基または置換アルコキシ基を含む。ある実施形態において、Lにはアミノ基または置換アミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはカルボキシル基またはカルボキシルエステル基を含む。ある実施形態において、Lにはアシルアミノ基を含む。ある実施形態において、Lにはアルキルアミド基または置換アルキルアミド基を含む。ある実施形態において、Lにはアリール基または置換アリール基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロアリール基または置換ヘテロアリール基を含む。ある実施形態において、Lにはシクロアルキル基または置換シクロアルキル基を含む。ある実施形態において、Lにはヘテロシクリル基または置換ヘテロシクリル基を含む。

【0387】

式（V I b）のある実施形態において、Lには重合体を含む。例えば、該重合体には、

ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリコールとプロピレングリコールの共重合体（例えば、該ホモ重合体および共重合体は、アルキル基を有する片端で非置換または置換されている。）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、これらの組み合わせ、およびそれらに類するものを含むポリアルキレングリコールおよびその誘導体を含むことがある。ある実施形態において、該重合体はポリアルキレングリコールである。ある実施形態において、該重合体はポリエチレングリコールである。

【0388】

式(VI b)のある実施形態において、 W_1 は、薬剤、検出可能な標識およびポリペプチドから選択される。ある実施形態において、 W_1 は薬剤である。ある実施形態において、 W_1 は検出可能な標識である。ある実施形態において、 W_1 はポリペプチドである。

【0389】

(標的ポリペプチド)

広範な種々のポリペプチドのいずれかを修飾して、先に説明したとおり第二の部分へ共役することができる。修飾に適したポリペプチドには、天然アミノ酸配列を有するタンパク質、天然ポリペプチドの断片、ならびに非天然ポリペプチドおよびその断片をいずれも含む。

【0390】

以下は、本明細書に説明されるポリペプチド共役体を生成するために本明細書に説明される化合物および方法を用いて修飾するための、関心対象であるポリペプチドのクラスおよび型の例である。

【0391】

(治療用ポリペプチド)

ある実施形態において、共役体の生成方法は、部分への結合が、例えば血清半減期の延長、有害な免疫応答の低下、追加的なもしくは代替的な生物活性または生物学的機能性、およびこれら類するもの、または有害な副作用に関する他の利益もしくは低下のうちの1つ以上を提供できる治療上の利益を提供することがあるポリペプチドのような、該ポリペプチドの修飾へ応用される。該治療用ポリペプチドがワクチン用抗原である場合、修飾は該ポリペプチドの高い免疫原性を提供できる。

【0392】

治療用タンパク質のクラスの例には、サイトカイン、ケモカイン、増殖因子、ホルモン、抗体、および抗原であるものを含む。さらなる例には、以下を含むがこれらに限定されない。すなわち、例えばPROCRIT（登録商標）、EPREX（登録商標）、またはEPOGEN（登録商標）（エポエチン- α ）、ARANESP（登録商標）（ダルベポエチン- α ）、NEORECORMON（登録商標）、EPOGIN（登録商標）（エポエチン- β ）、およびこれらに類するもののような、しかしこれらに限定されないエリスロポエチン（EPO、例えば未変性EPOまたは合成EPO（例えば、US 2003/0191291参照））、増殖ホルモン（例えば、ソマトトロピン、例えば、GENOTROPIN（登録商標）、NUTROPIN（登録商標）、NORDITROPIN（登録商標）、SAIZEN（登録商標）、SEROSTIM（登録商標）、HUMATROP E（登録商標）、など）、ヒト増殖ホルモン（hGH）、ウシ増殖ホルモン（bGH）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、インターフェロン（例えば、IFN- γ 、IFN- α 、IFN- β 、IFN- ω 、IFN- τ 、コンセンサスインターフェロン、およびこれらに類するもの）、インスリン（例えば、ノボリン、ヒューマリン、ヒューマログ、ランタス、ウルトラレンテ、など）、インスリン様増殖因子（例えば、IGF-I、IGF-II）、血液因子（例えば、第X因子、組織プラスミノゲン活性化因子（TPA）、ならびに例えばACTIVASE（登録商標）（アルテプラゼ）組織プラスミノゲン活性化因子、NOVOSEVEN（登録商標）（組換えヒト第VIIa因子）、第VIIa因子、第VII因子（例えば、KOGENATE（登録商標））、第IX因子、 β -グロビン

10

20

30

40

50

、ヘモグロビン、およびこれらに類するものであるがそれらに限定されない、それらに類するもの)、コロニー刺激因子(例えば、顆粒球-CSF(G-CSF、例えば、NEUPOGEN(登録商標)(フィルグラスチム))、マクロファージ-CSF(M-CSF)、顆粒球-マクロファージ-CSF(GM-CSF)、Neulasta(ペグフィルグラスチム)、顆粒球-単球コロニー刺激因子、巨核球コロニー刺激因子、およびこれらに類するもの)、トランスフォーミング増殖因子(例えば、TGF- β 、TGF- α)、インターロイキン(例えば、IL-1、IL-2(例えば、プロロイキン(登録商標))、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-12、およびこれらに類するもの)、増殖因子(例えば、上皮増殖因子(EGF)、血小板由来増殖因子(PDGF、例えば、REGRANEX(登録商標)(ベクラペルミン))、線維芽細胞増殖因子(FGF、例えば、aFGF、FIBLAST(登録商標)(トラフェルミン)のようなbFGF)、グリア細胞系由来増殖因子(GDNF)、神経増殖因子(NGF)、幹細胞因子(例えば、STEMGEN(登録商標)(アンセスチム))、角化細胞増殖因子、肝細胞増殖因子、およびこれらに類するもの)、可溶性受容体(例えば、ENBREX(登録商標)(エタネルセプト)のようなTNF- α -結合可溶性受容体、可溶性VEGF受容体、可溶性インターロイキン受容体、可溶性 γ/δ T細胞受容体、およびこれらに類するもの)、酵素(例えば、 α -グルコシダーゼ、CERAZYME(登録商標)(イミグルカラーゼ、 β -グルコセレブロンダーゼ、CEREDASE(登録商標)(アルグルセラーゼ)、酵素活性化因子(例えば、組織プラスミノゲン活性化因子)、ケモカイン(例えば、IP-10、Mig、Gro α /IL-8、調節型および正常T細胞発現および分泌(RANTES)、MIP-1 α 、MIP-1 β 、MCP-1、PF-4、ならびにこれらに類するもの)、血管新生薬(例えば、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)、抗血管新生薬(例えば、可溶性VEGF受容体)、タンパク質ワクチン、ブラジキニン、コレシストキニン、ガスチン、セクレチン、オキシトシン、ゴナドトロピン放出ホルモン、 β -エンドルフィン、エンケファリン、サブスタンスP、ソマトスタチン、ガラニン、増殖ホルモン放出ホルモン、ボンベシン、ワーファリン、ダイノルフィン、ニューロテンシン、モチリン、甲状腺刺激ホルモン、ニューロペプチドY、黄体形成ホルモン、カルシトニン、インスリン、グルカゴン、バソプレッシン、アンギオテンシンII、甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン、血管作用性小腸ペプチド、睡眠ペプチドなどのような向神経活性ペプチド、血栓溶解薬、心房性ナトリウム利尿ペプチド、骨形成タンパク質、トロンボポエチン、リラキシン、グリア繊維性酸性タンパク質、卵胞刺激ホルモン、ヒト α -1抗トリプシン、白血病阻害因子、トランスフォーミング増殖因子、組織因子、インスリン様増殖因子、黄体ホルモン、卵胞刺激ホルモン、マクロファージ活性化因子、腫瘍壊死因子、好中球走化性因子、神経成長因子、メタロプロテイナーゼの組織阻害因子、血管作用性小腸ペプチド、アンギオゲニン、アンギオトロピン、フィブリンのような他のタンパク質、ヒルジン、白血病阻害因子、IL-1受容体アンタゴニスト(例えば、Kineret(登録商標)(アナキンラ))、およびこれらに類するものである。先の治療用タンパク質の未変性形態も、本開示における標的ポリペプチドとしての関心対象であることは容易に認識される。

【0393】

さらなる例には、抗体、例えば、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、抗原結合断片(例えば、F(ab)'[']、Fab、Fv)、一本鎖抗体、およびこれらに類するもの(例えば、RITUXAN(登録商標)(リツキシマブ)、REMICADE(登録商標)(インフリキシマブ)、HERCEPTIN(登録商標)(トラスツズマブ)、HUMIRA(商標)(アダリムマブ)、XOLAIR(登録商標)(オマリズマブ)、BEXXAR(登録商標)(トシツモマブ)、RAPTIVA(商標)(エファリズマブ)、ERBITUX(商標)(セツキシマブ)、およびこれらに類するもの)を含む。いくつかの場合において、抗体には、腫瘍抗原、免疫細胞抗原(例えば、CD4、CD8、およびこれらに類するもの)、微生物の抗原、特定の病原性微生物(例えば、細菌抗原、ウイルス抗原、菌抗原、または寄生虫抗原)、およびこれらに類するものに対して

特異的に結合する抗体を含む。

【0394】

いくつかの場合において、本明細書に説明される方法、共役体および化合物は、治療タンパク質の過剰グリコシル化した形態において見られるような、グリコシル化の未変性の部位または操作した部位における部分（例えば、水溶性重合体）を提供するよう応用することができる。

【0395】

修飾された標的ポリペプチドの生物活性は、当該技術分野で公知の方法に従って評価することができる。該対応する親タンパク質の少なくとも1つの所望の薬理学的活性を保有する修飾されたポリペプチドは、関心対象である。

10

【0396】

（免疫原性組成物）

本明細書に開示された方法、共役体および化合物はまた、免疫原性組成物の構成要素の生成における応用も見出す（例えば、治療用ワクチン）。例えば、該化合物を使用して、ポリペプチド抗原の血清半減期を延長させ、該ポリペプチドの免疫原性を高め、または非アミノ酸抗原をポリペプチド担体へ連結させる、複数の部分の結合を容易にすることができる。この点において、該化合物を使用して、微生物抗原（例えば、細菌抗原、ウイルス抗原、菌抗原、または寄生虫抗原）、腫瘍抗原、および対象における免疫応答を誘発するよう該対象へ投与するための関心対象である他の抗原の修飾を容易にすることができる。また、関心対象であるのは、研究手段として有用であり得る抗体を誘発させるのに有用な抗原の修飾である。

20

【0397】

本明細書に開示される化合物を使用した修飾についての関心対象のポリペプチドのさらなる例には、アッセイにおける検出または機能的モニタリングのための関心対象であるものを含む（例えば、研究手段としてのもの、薬剤スクリーニングアッセイにおけるもの、およびこれらに類するもの）。この種類のポリペプチドの例には、受容体（例えば、Gタンパク質共役受容体（GPCR、オーファンGPCRを含む。）、受容体リガンド（天然および合成を含む。）、タンパク質チャネル（例えば、イオンチャネル（例えば、カリウムチャネル、カルシウムチャネル、ナトリウムチャネル、およびこれらに類するもの）、および他のポリペプチドを含む。いくつかの実施形態において、膜貫通ポリペプチドのような細胞表面結合ポリペプチドの修飾）は関心対象であり、例えば、この中でかかる修飾は、該ポリペプチドが膜中に存在しながらも達成される。生理学的条件下でのポリペプチドの修飾方法は、さらに以下で説明される。

30

【0398】

（ポリペプチド生成方法）

一般に、本明細書に説明されるポリペプチドは、発現のための目的に応じて、従来法に従って原核細胞または真核細胞において発現させてもよい。したがって、本発明はさらに、宿主細胞、例えば、ポリペプチドをコードする核酸を含む遺伝子修飾された宿主細胞を提供する。

【0399】

本明細書に説明される共役体を形成するのに適した共役していないまたは修飾されたポリペプチドの生成（大規模生成を含む。）のための宿主細胞は、種々の入手可能な宿主細胞のいずれかから選択することができる。宿主細胞の例には、細菌（例えば、エシェリキア・コリ株、桿菌種（例えば、枯草菌）、およびこれらに類するもの）酵母または真菌（例えば、出芽酵母、ピキア菌種、およびこれらに類するもの）のような、原核単細胞生物または真核単細胞生物のものを含み、他のかかる宿主細胞を使用することができる。昆虫、哺乳類動物を含む脊椎動物のようなより高等の生物に元来由来する宿主細胞の例（例えば、CHO、HEK、およびこれらに類するもの）は、発現宿主細胞として使用することができる。

40

【0400】

50

適切な哺乳類動物細胞系には、HeLa細胞（例えば、米国培養細胞系統保存機関（ATCC）番号CCL-2）、CHO細胞（例えば、ATCC番号CRL9618およびCRL9096）、CHO-DG44細胞（Ur lab（1983）Cell33:405）、CHO-K1細胞（ATCC番号CCL-61）293細胞（例えば、ATCC番号CRL-1573）、ペロ細胞、NIH3T3細胞（例えば、ATCC番号CRL-1658）、Hu h-7細胞、BHK細胞（例えば、ATCC番号CCL10）、PC12細胞（ATCC番号CRL1721）、COS細胞、COS-7細胞（ATCC番号CRL1651）、RAT1細胞、マウスL細胞（ATCC番号CCLI.3）、ヒト胎児由来腎臓（HEK）細胞（ATCC番号CRL1573）、HLHepG2細胞、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。

10

【0401】

関心対象の具体的な発現系には、細菌、酵母、昆虫細胞および哺乳類動物細胞に由来する発現系を含む。

【0402】

発現したポリペプチドは、当該技術分野で公知の何らかの適切な手段によって回収することができる。さらに、何らかの簡便なタンパク質精製手順を採用することがあり、この中で、適切なタンパク質精製方法は、タンパク質精製のための指針（Guide to Protein Purification）（Deuthser編）（Academic Press, 1990）に説明されている。例えば、可溶化液は、所望のポリペプチドを発現する発現ベクターを含む細胞から調製し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、排除クロマトグラフィー、ゲル電気泳動法、アフィニティクロマトグラフィー、およびこれらに類するものを用いて精製することがある。

20

【0403】

（ポリペプチドの修飾方法）

ある実施形態において、前記ポリペプチドは、ポリペプチドを最初に修飾することなく、関心対象の部分へ共役させてもよい。例えば、該ポリペプチドには、関心対象の該部分（例えば、本明細書に説明されるようなヒドラジニル-インドール化合物またはヒドラジニル-インドール誘導体のような、カップリング部分を含む部分）への共役に適した1個以上の反応基を含むことがある。他の実施形態において、該ポリペプチドは、関心対象の該部分への共役の前に修飾してもよい。該ポリペプチドの修飾は、関心対象の該部分への共役に適した1個以上の反応基を含有する修飾されたポリペプチドを生成することがある。

30

【0404】

いくつかの場合において、前記ポリペプチドは、1個以上のアミノ酸残基で修飾されて、関心対象の前記部分（例えば、本明細書に説明されるようなヒドラジニル-インドール化合物またはヒドラジニル-インドール誘導体のような、カップリング部分を含む部分）への共役に適した1個以上の反応基を提供することがある。例えば、ポリペプチドへ導入されたカルボニルは、アミノオキシ含有化合物およびヒドラジド含有化合物のような、 α -求核試薬と選択的に反応することができる。高い動態、部位選択性および共役体安定性でのタンパク質上のカルボニル官能基に対して選択的な化学反応は結果的に、改良された生体共役体を生じることがありかつ、本明細書に開示されるような新たな生成物および治療上の標的へのアクセスを提供することがある。

40

【0405】

ある実施形態において、前記ポリペプチドは、アルデヒドタグを含むよう修飾されることがある。「アルデヒドタグ」または「aldタグ」が意味するのは、ホルミルグリシン発生酵素（FGE）の作用によって変換できまたは変換されて2-ホルミルグリシン残基（本明細書では「fGly」と呼ぶ。）を含有する、スルファターゼモチーフに由来するアミノ酸配列を含有するアミノ酸配列である。FGEによって生成されたfGly残基はしばしば、「ホルミルグリシン」として該文献において参照される。別途記載すると、用語「アルデヒドタグ」は、本明細書では、「変換されていない」スルファターゼモチーフ

50

(すなわち、該システイン残基またはセリン残基がF G Eによってf G l yへと変換されていないが、変換されることのできる、配列L (C / S) T P S Rを有するスルファターゼモチーフのような、スルファターゼモチーフ)を含むアミノ酸配列、あるいは、「変換された」スルファターゼモチーフ(すなわち、該システイン残基または該セリン残基がF G Eの作用によって変換されたスルファターゼモチーフ、例えば、L (f G l y) T P S R)を含むアミノ酸配列を参照するよう使用される。スルファターゼモチーフに及ぼすホルミルグリシン生成酵素(F G E)の作用の文脈で使用される「変換」によって、スルファターゼモチーフにおけるシステイン残基またはセリン残基のホルミルグリシン(f G l y)残基への生化学的修飾(例えば、C y sからf G l y、またはS e rからf G l y)を指す。アルデヒドタグおよび部位特異的タンパク質修飾におけるその使用に関する追加的な態様は、U. S. 7, 985, 783において説明されており、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0406】

f G l yを含むためのポリペプチドの変換は、細胞系(インビボ)または無細胞系(インビトロ)の方法によって達成することができる。同様に、共役に適したポリペプチドを生成するためのポリペプチドの修飾(例えば、共役に適した反応基を含有するポリペプチドを生成するための修飾)は、細胞系(インビボ)または無細胞系(インビトロ)の方法によって達成することができる。

【0407】

あるいは、単離された、修飾されていないポリペプチドは、適切な酵素を欠失する宿主細胞における組換え生成後に、または合成による生成によって分離することができる。次に、単離したポリペプチドを、該ポリペプチドにf G l yを含ませるための所望の修飾を提供するための条件下で適切な酵素と接触させることがある。該ポリペプチドは、当該技術分野で公知の方法によって(例えば、熱の使用、p Hの調整、カオトロピック薬(例えば、尿素、およびこれに類するもの)、有機溶媒(例えば、炭化水素、オクタン、ベンゼン、クロロホルム)など)折り畳まれないでいることができ、該変性したタンパク質は適切な酵素と接触することができる。該修飾されたポリペプチドは次に、適切な条件下で再折り畳みすることができる。

20

【0408】

いくつかの場合において、前記f G l y残基を含有する前記修飾されたポリペプチドは、該f G l yと本明細書に説明される化合物(例えば、本明細書に説明されるヒドラジニル-インドールまたはヒドラジニル-インドール誘導体のような、カップリング部分を含有する化合物)との反応によって、関心対象の該部分へ共役することがある。例えば、f G l y含有ポリペプチドは、生成物源(例えば、組換え宿主細胞生成物、合成生成物)から分離され、該ポリペプチドへの反応パートナー含有薬剤または他の部分(例えば、検出可能な標識)の共役を提供するのに適した条件下で、該薬剤または他の部分と接触させることがある。例えば、該反応パートナー含有薬剤または他の部分には、反応性部分(例えば、本明細書に説明されるようなヒドラジニル-インドール化合物またはヒドラジニル-インドール誘導体)を含むことがある。該ヒドラジニル-インドール含有薬剤または他の部分は、該ポリペプチドと反応して本明細書に説明されるようなポリペプチド共役体を生成することがある。例えば、図1は、本開示の実施形態に従ったポリペプチド共役体の概略図を示す。図1のAは、ヒドラジニル-インドールカップリング部分を含むポリペプチド共役体の生成のための反応スキームを示す。図1のAにおいて、f G l yを含むポリペプチド(該図において陰影のついた球によって示されている。)は、ヒドラジニル-インドールカップリング部分(例えば、ヒドラジニル-インドール化合物またはヒドラジニル-インドール誘導体)と反応して、該カップリング部分を含むポリペプチド共役体を生成する。図1のAに示すように、該ヒドラジニル-インドールカップリング部分の該ヒドラジンは、分子内環化を起こし、nが0または1であるかにそれぞれ応じて、部分的に不飽和のピラゾール環またはピリダジン環を形成する。図1のAにおいて、該陰影のついた球はポリペプチドを表すことがあり、かつR₄は薬剤または検出可能な標識であることがあ

30

40

50

るが、他の実施形態において、該陰影のついた球は薬剤または検出可能な標識を表すことがあり、かつ R_4 はポリペプチドであることがある。図1のBは、異なるヒドラジニル-インドールカップリング部分を含むポリペプチド共役体の生成のための反応スキームを示す。図1のBにおいて、f G l yを含むポリペプチドは、該ヒドラジニル-インドールカップリング部分と反応して、該カップリング部分を含むポリペプチド共役体を生成する。図1のBに示すように、該ヒドラジニル-インドールカップリング部分の該ヒドラジンは、分子内環化を起こし、 n が0または1であるかにそれぞれ応じて、部分的に不飽和のピリダジン環または1, 2-ジアゼピン環を形成する。図1のBにおいて、該陰影のついた球はポリペプチドを表すことがあり、かつ R_4 は薬剤または検出可能な標識であることがあるが、他の実施形態において、該陰影のついた球は薬剤または検出可能な標識を表すことがあり、かつ R_4 はポリペプチドであることがある。

10

【0409】

(ポリペプチド共役体)

前記ポリペプチドは、広範な種々の部分の結合を提供するための共役へ供することができる。関心対象の部分の例には、薬剤、検出可能な標識、低分子、水溶性重合体、ペプチド、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。したがって、本開示は、先に説明したポリペプチド共役体を提供する。

【0410】

関心対象の前記部分は、ポリペプチドの残基との反応のための反応パートナーの構成要素として提供される。ある実施形態において、ポリペプチド共役方法は、該ポリペプチドに適した反応条件と適合する。例えば、該反応条件には、水を含む反応混合物を含むことがある。いくつかの場合において、該反応混合物は、4~11のpH、または5~10のpH、または6~9のpH、または6~8のpHのような、しかしこれらに限定されない、該ポリペプチドと適合性のあるpHを有することがある。ある場合において、該反応混合物のpHは7である。いくつかの実施形態において、該反応条件は、該ポリペプチドと適合性のある温度で実施される。例えば、該反応条件は、25℃~40℃、または30℃~40℃、または35℃~40℃のような、20℃~45℃の温度であることがある。いくつかの場合において、該反応条件は室温（例えば、25℃）である。いくつかの場合において、該反応条件は37℃である。

20

【0411】

本開示を提供する場合、当業者は、種々の部分のいずれかを容易に適応させて、本明細書で熟慮されるようなポリペプチドへの共役のための反応パートナーを提供することができる。当業者は、pHおよび立体障害（すなわち、関心対象の反応パートナーとの反応に対する該修飾されたアミノ酸残基の到達性）のような因子が重要であることを認識している。反応条件を修正して最適な共役条件を提供することは、当業者の技術内に十分あり、当該技術分野で通例である。生細胞中または生細胞上に存在するポリペプチドを用いて共役を実施する場合、該条件は、生理学的に適合性があるよう選択される。例えば、該pHは、該細胞によって該反応が生じるが許容される時間内であることを可能にするのに十分な時間、一時的に低下させることができる（例えば、約30分間から1時間まで）。細胞表面上のポリペプチドの修飾を実施するための生理学的条件は、細胞表面アジ化物を有する細胞の修飾におけるケトン-アジ化物反応において使用されるものと類似し得る（例えば、U. S. 6, 570, 040参照）。

30

40

【0412】

ある実施形態において、本開示は、ポリペプチド共役体を提供し、この中で、該ポリペプチドは抗体である。そういうものとして、複数の実施形態には、関心対象の部分へ共役した抗体を含み、この中で、関心対象の部分へ共役した抗体は、「抗体共役体」と呼ばれる。Igポリペプチドは一般的に、少なくとも1個のIg重鎖定常部またはIg軽鎖定常部を含み、さらにIg可変部（例えば、 V_L 部および/または V_H 部）を含むことができる。Ig重鎖定常部には、何らかの重鎖アイソタイプのIg定常部、非天然のIg重鎖定常部（コンセンサスIg重鎖定常部を含む。）を含む。Ig定常部は、関心対象の部分へ

50

共役するよう修飾することができ、この中で、関心対象の該部分は、該 I g 定常部の溶媒到達可能ループ部の中にまたは該ループ部に隣接して存在する。

【0413】

いくつかの場合において、本開示の抗体共役体には、(1) 関心対象の 1 個以上の部分へ共役した I g 重鎖定常部、および関心対象の 1 個以上の部分へ共役した I g 軽鎖定常部、(2) 関心対象の 1 個以上の部分へ共役した I g 重鎖定常部、および関心対象の部分へ共役していない I g 軽鎖定常部、または(3) 関心対象の部分へ共役していない I g 重鎖定常部、および関心対象の 1 個以上の部分へ共役した I g 軽鎖定常部を含むことができる。対象の抗体共役体には、可変 V H ドメインおよび／または可変 V L ドメインも含むことができる。先に説明したように、関心対象の該 1 個以上の部分は、単一のアミノ酸残基における該 I g 重鎖定常部または該 I g 軽鎖定常部へ共役することがあり（例えば、単一のアミノ酸残基に競合した関心対象の 1 個あるいは 2 個以上の部分）、あるいは 2 個以上の異なるアミノ酸残基における該 I g 重鎖定常部および／または該 I g 軽鎖定常部へ共役することができる。

10

【0414】

本開示の抗体共役体には、前記共役した部分として、本明細書に説明されるような種々の化合物のいずれか、例えば薬剤（例えば、ペプチド薬、低分子薬、およびこれらに類するもの）、水溶性重合体、検出可能な標識、合成ペプチドなどを含むことができる。

【0415】

抗体共役体は、先に説明したような種々の抗原結合特異性のいずれかを有することができる、例えば、癌細胞上に存在する抗原、自己免疫細胞上に存在する抗原、病原性微生物上に存在する抗原、ウイルス感染細胞（例えば、ヒト免疫不全ウイルス感染細胞）上に存在する抗原、例えば C D 4 または g p 1 2 0、罹患した細胞上に存在する抗原、およびこれらに類するものを含む。例えば、抗体共役体は、上記のとおり抗原を結合することができ、この中で該抗原は該細胞表面上に存在する。本開示の抗体共役体は、適切な結合親和性、例えば $5 \times 10^{-6} \text{ M} \sim 10^{-7} \text{ M}$ 、 $10^{-7} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、 $5 \times 10^{-7} \text{ M} \sim 10^{-8} \text{ M}$ 、 $10^{-8} \text{ M} \sim 5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 $5 \times 10^{-8} \text{ M} \sim 10^{-9} \text{ M}$ 、または 10^{-9} M 超の結合親和性で抗原を結合することができる。

20

【0416】

非限定的な例として、対象の抗体共役体は、癌細胞上に存在する抗原（例えば、腫瘍特異的抗原、癌細胞上で過剰発現する抗原など）を結合することができ、該共役した部分は、薬剤（例えば、低分子薬、ペプチド薬など）であることができる。例えば、対象の抗体共役体は C D 1 9 特異的であることができ、この中で、該共役した部分は薬剤（例えば、低分子薬、ペプチド薬など）である。別の例として、対象の抗体共役体は、C D 2 2 に特異的であることができ、この中で、該共役した部分は薬剤（例えば、低分子薬、ペプチド薬など）であることができる。

30

【0417】

さらなる非限定例として、対象の抗体共役体は、ウイルスに感染した細胞上に存在する抗原（例えば、この中で該抗原はウイルスによってコードされ、この中で該抗原はウイルスによって感染した細胞型の上に発現するなど）を結合することができ、かつ該共役した部分はウイルス融合阻害薬であることができる。例えば、対象の抗体共役体は C D 4 を結合することができ、かつ該共役した部分はウイルス融合阻害薬であることができる。別の例として、対象の抗体共役体は g p 1 2 0 を結合することができ、かつ該共役した部分はウイルス融合阻害薬であることができる。

40

【0418】

本開示の実施形態にはまた、ポリペプチドが担体タンパク質であるポリペプチド共役体も含む。例えば、担体タンパク質は薬剤と部位特異的に共有結合して、薬剤含有足場を提供することができる。担体タンパク質は、薬剤（例えば、ペプチド、低分子薬、およびこれらに類するもの）、検出可能な標識などのような、関心対象の共有結合した分子へ部位特異的に共役することができる。ある実施形態において、薬剤－足場共役体は、該薬剤の

50

長い血清半減期を提供することができる。

【0419】

一般に、「担体タンパク質」とは、生物学的に不活性であり、本明細書に開示されるように修飾されやすく、かつ生理学的環境において該担体タンパク質における修飾されたアミノ酸残基を通じて（例えば、アルデヒドタグ付け担体タンパク質の保存されたスルファターゼモチーフ内に結合したオキシムまたはヒドラゾンを通じて）該担体タンパク質へ共役した関心対象の該部分の溶媒到達可能提示を提供できるタンパク質である。「生物学的に不活性」は、該担体タンパク質が、ヒト対象へ投与した場合のような、適切な対象へ投与した場合に、臨床的に有意ではないまたは検出不可能な生物活性を呈することを示すよう表される。したがって、担体タンパク質は、該タンパク質が例えば、低免疫原性であり、有意なもしくは検出可能な標的特性を呈さず（例えば、特異的な受容体に対する結合において有意な活性も検出可能な活性も呈さず）、かつ該アルデヒドタグ付け担体タンパク質へ共役した該部分（例えば、薬剤または検出可能な標識）の活性を干渉することがある検出可能な生物活性をほとんどもしくは全く呈しない点で、生物学的に不活性である。「低免疫原性」が意味するのは、哺乳類動物対象、例えばヒト対象のような対象への投与の際に、担体タンパク質がほとんどまたは全く検出できない免疫応答を誘発することである。担体タンパク質は、単量体形態または多量体（例えば、二量体）形態において提供することができる。

10

【0420】

修飾（およびしたがって関心対象の部分への共役）を受け入れられる複数の異なる溶媒到達可能部位を提供する、折りたたまれた場合に三次元構造を有する担体タンパク質は、関心対象である。一般に、関心対象の担体タンパク質は、関心対象の共役した1つの部分または複数の部分の活性および生物学的利用能を提供するよう十分に区間的に分離した様式で、溶媒到達可能表面上に関心対象の該共役した部分の提示を提供するよう、ある大きさでありかつ三次元の折り畳まれた構造である担体タンパク質である。該担体タンパク質は、これに限定されるわけではないが該担体タンパク質へ共役することになっている部分（例えば、薬剤または検出可能な標識）を含む種々の因子に従って選択されることがある。

20

【0421】

したがって、広範な種々のポリペプチドのいずれかは、本開示の担体タンパク質共役体における使用のための担体タンパク質としての使用に適し得る。かかる担体タンパク質には、天然アミノ酸配列を有する担体タンパク質、天然ポリペプチドの断片、ならびに非天然ポリペプチドおよびその断片を含むことができる。

30

【0422】

担体タンパク質の例には、アルブミンおよびその断片（例えば、ヒト血清アルブミン、ウシ血清アルブミン、およびこれらに類するもの）、トランスフェリンおよびその断片（例えば、ヒトトランスフェリン）、ならびに哺乳類動物Fc受容体、特にヒトFc受容体（例えば、哺乳類動物抗体、例えばヒト抗体のような、抗体（例えば、IgG）の修飾されたFc断片）に対する低い結合を有するFc断片を含むが、これらに限定されない。低いFc受容体結合を有する修飾されたFc断片の例は、ヘルセプチン（トラスツマブ）およびリツキサソ（リツキシマブ）のFcフラグメントによって例示され、低いFc受容体結合を提供する点突然変異を含有する（例えば、Clynesら, Nature Medicine (2000), 6, 443~446を参照されたい）。あるいはまたは加えて、該Fc断片のアイソタイプは、Fc受容体結合の所望の水準に従って選択することができる（例えば、IgG1またはIgG3よりもむしろIgG4アイソタイプヒト重鎖定常部のFcフラグメントの使用（例えば、Fridman FASEB J 1991 Sep; 5(12): 2684~2690を参照されたい。）。一般に、担体タンパク質は、少なくとも約4kDa（例えば、長さ約50アミノ酸残基）、通常少なくとも約25kDaであることができ、かつ大きさはより大きくあり得る（例えば、トランスフェリンの分子量は90kDaであるのに対し、Fcフラグメントの分子量は30kDa~50k

40

50

D aであることができる。) 。

【0423】

本明細書に説明される共役体は、蛍光標識もしくはエピトープ標識を用いた可視化（例えば、本明細書に説明される化合物および共役体への共役のための反応基を装備した金粒子を用いた電子顕微鏡）、タンパク質固定（例えば、タンパク質マイクロアレイ作製）、タンパク質動力学および局在性の研究および応用、ならびに関心対象の部分（例えば、親分子の半減期を改良する部分（例えば、ポリ（エチレングリコール））、標的部分（例えば、作用部位への送達を高めるための）、および生物活性部分（例えば、治療用部分）とのタンパク質の共役を含むがこれに限定されない種々の応用に使用することができる。

【0424】

ポリペプチド共役体には、広範な種々の機能または特徴のうちの1つ以上を提供する1つの部分または複数の部分へ共役したポリペプチドを含むことがある。一般に、複数の部分の例には、以下を含むがこれらに限定されない。すなわち、検出可能な標識（例えば、蛍光標識またはフルオロフォア）、光活性化型動的な部分（例えば、アゾベンゼン仲介性光閉鎖、アゾベンゼン仲介性構造変化、光脱ケージ化認識モチーフ）、水溶性重合体（例えば、ペグ化）、精製タグ（例えば、アフィニティクロマトグラフィーによる分離を容易にするための（例えば、FLAGエピトープの結合）、膜局在性ドメイン（例えば、脂質または糖ホスファチジルイノシトール（GPI）型アンカー）、固定タグ（例えば、選択的結合を含む該ポリペプチドの表面への結合を容易にするための）、薬剤（例えば、薬剤標的化を容易にするための、例えば、該薬剤の抗体への結合を通じて）、標的化送達部分（例えば、標的受容体に対する結合のためのリガンド（例えば、ウイルス結合、リボソーム上に存在する標的タンパク質の結合などを容易にするための））、およびこれらに類するものである。

【0425】

具体的な非限定例を以下に提供する。

【0426】

（ポリペプチドへの共役のための薬剤）

多くの薬剤のうちのいずれかは、ポリペプチドへ共役するための反応パートナーとして、使用に適しており、または使用に適するよう修飾することができる。薬剤の例には、低分子薬およびペプチド薬を含む。したがって、本開示は、薬剤-ポリペプチド共役体を提供する。

【0427】

「低分子薬」は本明細書で使用する場合、関心対象の医薬活性を呈しかつ一般的に800 Da以下または2000 Da以下の分子量であるが最大5 kDaの分子を包含できかつ10 kDaと同じくらい大きくあり得る化合物、例えば有機化合物を指す。低分子無機分子は、炭素原子をまったく含有しない分子を指すのに対し、低分子有機分子は、少なくとも1個の炭素原子を含有する化合物を指す。

【0428】

「ペプチド薬」は本明細書で使用する場合、アミノ酸含有重合体化合物を指し、天然および非天然のペプチド、オリゴペプチド、環状ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質、およびペプチド模倣薬を包含するよう表される。該ペプチド薬は、化学合成によって得ることがあり、または遺伝子的にコードされた源（例えば、組換え源）から生成することがある。ペプチド薬は、分子量において変動することができ、分子量200 Daから10 kDa以上までであることができる。

【0429】

いくつかの場合において、前記薬剤は、癌化学療法薬である。例えば、該ポリペプチドが腫瘍細胞に対する特異性を有する抗体（またはその断片）である場合、該抗体は、修飾されたアミノ酸を含むよう本明細書に説明されるとおり修飾することができ、その後、癌化学療法薬へと共役することができる。癌化学療法薬には、癌細胞の増殖を低下させ、かつ細胞毒性薬および細胞増殖抑制薬を包含する非ペプチド性（すなわち、非タンパク質性

）化合物を含む。化学療法薬の非限定的な例には、アルキル化薬、ニトロソ尿素、代謝拮抗薬、抗腫瘍性抗生物質、植物（ツルニチニチソウ）アルカロイド、およびステロイドホルモンを含む。ペプチド性化合物も使用することができる。

【0430】

適切な癌化学療法薬には、ドラスタチンおよびその活性類似体および誘導体、ならびにオーリスタチンおよびその活性類似体および誘導体を含む。例えば、WO 96 / 33212、WO 96 / 14856、およびU. S. 6, 323, 315を参照されたい。例えば、ドラスタチン10またはオーリスタチンPEは、本開示の抗体-薬剤共役体において含まれることができる。適切な癌化学療法薬には、マイタンシノイドおよびその活性類似薬および誘導体（例えば、EP 1391213, およびLiuら（1996）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93: 8618~8623参照）、ならびにデュオカルマイシンおよびその活性類似薬および誘導体（例えば、該合成類似体KW-2189およびCB1-TM1を含む。）も含む。

10

【0431】

細胞増殖を低下させるよう作用する薬剤は、当該技術分野で公知であり、広範に使用されている。かかる薬剤には、窒素マスタードのようなアルキル化薬、ニトロソ尿素、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホナート、およびトリアゼンを含み、以下に限定されるわけではないが、メクロレタミン、シクロホスファミド（Cytosan（商標））、メルファラン（L-サルコリジン）、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、セムスチン（メチル-CCNU）、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ウラシルマスタード、クロメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピポプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、ダカルバジン、およびテモゾロミドを含む。

20

【0432】

代謝拮抗薬には、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、およびアデノシンデアミナーゼ阻害薬を含み、以下に限定されるわけではないが、シタラビン（CYTOSAR-U）、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（FudR）、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン（6-MP）、ペントスタチン、5-フルオロウラシル（5-FU）、メトトレキサート、10-プロパルギル-5, 8-ジデアザ葉酸（PDDF, CB3717）、5, 8-ジデアザテトラヒドロ葉酸（DDATHF）、ロイコボリン、フルダラビンリン酸、ペントスタチン、およびゲムシタビンを含む。

30

【0433】

適切な天然生成物およびその誘導体（例えば、ツルニチニチソウアルカロイド、抗腫瘍性抗生物質、酵素、リンホカイン、およびエポドフィロトキシン）には、Ara-C、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、ドセタキセル（Taxotere（登録商標））、デオキシコホルマイシン、ミトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン、ブレキナル、アルカロイド、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシンなど、ポドフィロトキシン、例えば、エトポシド、テニポシド、など、抗生物質、例えばアントラサイクリン、ダウノルビシンヒドロクロリド（ダウノマイシン、ルビドマイシン、セルビジン）、イダルビシン、ドキソルビシン、エピルビシンおよびモルフォリノ誘導体、など、フェノキシゾンビスシクロペプチド、例えば、ダクチノマイシン、塩基性糖ペプチド、例えば、ブレオマイシン、アントラキノングリコシド、例えば、プリカマイシン（ミトラマイシン）、アントラセンジオン、例えば、ミトキサントロン、アジリノピロロインドールジオン、例えば、ミトマイシン、大環状免疫抑制薬、例えば、シクロスポリン、FK-506（タクロリムス、プロGRAF）、ラパマイシン、など、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。

40

【0434】

他の抗増殖性細胞毒性薬は、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イフォスアミド（ifos

50

amide)、およびドロロキサフィンである。

【0435】

抗増殖性活性を有する微小管作用薬も使用するのに適しており、以下に限定されるわけではないが、アロコルヒチン(NSC406042)、ハリコンドリンB(NSC609395)、コルヒチン(NSC757)、コルヒチン誘導体(例えば、NSC33410)、ドルスタチン10(NSC376128)、マイタンシン(NSC153858)、リゾキシシン(NSC332598)、パクリタキセル(Taxol(登録商標)、Taxol(登録商標)誘導体、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、チオコルヒチン(NSC361792)、トリチルシステリン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、エオプチロン(eopthilone)A、エポチロンB、ジスコデルモリドを含むがこれらに限定されない天然および合成エポチロン、エストラムスチン、ノコダゾール、およびそれらに類するものを含む。

10

【0436】

使用に適したホルモン調節薬およびステロイド(合成類似体を含む。)には、副腎皮質ステロイド、例えば、プレドニソン、デキサメタゾンなど、エストロゲンおよびプレゲスチン(pregestin)、例えば、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、メゲストロール酢酸エステル、エストラジオール、クロミフェン、タモキシフェン、など、ならびに副腎皮質抑制薬、例えば、アミノグルテチミド、17 α -エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、フルオキシメステロン、ドロモスタノロンプロピオン酸エステル、テストラク

20

【0437】

他の適切な化学療法薬には、金属錯体、例えば、シスプラチン(シス-DDP)、カルボプラチンなど、尿素、例えば、ヒドロキシ尿素、およびヒドラジン、例えば、N-メチルヒドラジン、エピドフィロトキシシン、トポイソメラーゼ阻害薬、プロカルバジン、ミトキサントロン、ロイコボリン、テガフルなどを含む。関心対象の他の抗増殖薬には、免疫抑制薬、例えば、ミコフェノール酸、サリドマイド、デソキシスベルグアリン(desoxyspergualin)、アザスポリン、レフルノミド、ミゾリビン、アザスピラン(SKf105685)、Iressa(登録商標)(ZD1839, 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-メトキシ-6-(3-(4-モルフォリニル)プロポキシ)キナゾリン)などを含む。

30

【0438】

タキサンは使用に適している。「タキサン」には、パクリタキセル、および何らかの活性のあるタキサン誘導体またはプロドラッグを含む。「パクリタキセル」(本明細書では、例えば、ドセタキセル、TAXOL(商標)、TAXOTERE(商標)(ドセタキセルの製剤)、パクリタキセルの10-デスアセチル類似体、およびパクリタキセルの3'-N-デスベンゾイル-3'-N-トートキシカルボニル類似体のような類似体、製剤、および誘導体を含むよう理解されるべきである。)は、当業者に公知の技術を利用して容易に調製されることがあり(WO94/07882、WO94/07881、WO94/07880、WO94/07876、WO93/23555、WO93/10076、米国特許第5,294,637号、第5,283,253号、第5,279,949号、第5,274,137号、第5,202,448号、第5,200,534号、第5,229,529号、およびEP590,267も参照されたい。)、または例えば、ミズーリ州セントルイス市のSigma Chemical社を含む種々の市販の源から得られるこ

40

50

とがある（セイヨウイチイ由来のT7402、またはタキサス・ヤンナネンシス（Taxus yannanensis）由来のT-1912）。

【0439】

パクリタキセルは、パクリタキセルの通常の化学的に入手可能な形態だけでなく、類似体および誘導体（例えば、上記のようなTaxotere（商標）ドセタキセル）ならびにパクリタキセル共役体（例えば、パクリタキセル-PEG、パクリタキセル-デキストラン、またはパクリタキセル-キシロース）を指すものと理解されるべきである。

【0440】

また、用語「タキサン」内に含まれているのは、親水性誘導体および疎水性誘導体の両方を含む、種々の公知の誘導体でもある。タキサン誘導体には、国際特許出願第WO99/18113号に説明されるガラクトース誘導体およびマンノース誘導体、第WO99/14209号に説明されるピペラジノ誘導体および他の誘導体、第WO99/09021号、第WO98/22451号、および米国特許第5,869,680号に説明されるタキサン誘導体、第WO98/28288号に説明される6-チオ誘導体、米国特許第5,821,263号に説明されるスルフェンアミド誘導体、ならびに米国特許第5,415,869号において説明されるタキソール誘導体を含むが、これらに限定されない。さらに、第WO98/58927号、第WO98/13059号、および米国特許第5,824,701号において説明されるものを含むがこれらに限定されないパクリタキセルのプロドラッグを含む。

【0441】

使用に適した生物学的応答修飾薬には、（1）チロシンキナーゼ（RTK）活性の阻害薬、（2）セリン／トレオニンキナーゼ活性の阻害薬、（3）腫瘍抗原に特異的に結合する抗体のような、腫瘍関連抗原アンタゴニスト、（4）アポトーシス受容体アゴニスト、（5）インターロイキン-2、（6）IFN- α 、（7）IFN- γ 、（8）コロニー刺激因子、および（9）血管新生阻害薬を含むが、これらに限定されない。

【0442】

（反応パートナーを含有するための薬剤修飾方法）

ポリペプチドへ共役することになっている薬剤は、該ポリペプチドとの反応のための反応パートナーを組み込むよう修飾されることがある。該薬剤がペプチド薬である場合、該反応部分（例えば、アミノオキシまたはヒドラジドは、N末端領域、該N末端、C末端領域、該C末端、または該ペプチドに対して内部の位置に位置取ることができる。例えば、方法の一例は、アミノオキシ基を有するペプチド薬を合成することを包含する。この例において、該ペプチドは、Boc保護された前駆体から合成される。ペプチドのアミノ基は、カルボン酸基およびオキシ-N-Boc基を含む化合物と反応することができる。一例として、該ペプチドの該アミノ基は、3-（2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ）プロパン酸と反応する。カルボン酸基およびオキシ-N-保護基を含む該化合物に関する他の変種には、該アルキレンリンカーにおける異なる数の炭素および該アルキレンリンカー上の置換基を含むことができる。該ペプチドの該アミノ基とカルボン酸基およびオキシ-N-保護基を含む該化合物の間の反応は、標準的なペプチドカップリング化学反応を通じて生じる。使用することのできるペプチドカップリング試薬の例には、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、DIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、ジ-*p*-トルオイルカルボジイミド、BDP（1-ベンゾトリアゾールジエチルホスファート-1-シクロヘキシル-3-（2-モルフォリニルエチル）カルボジイミド）、EDC（1-（3-ジメチルアミノプロピル-3-エチル-カルボジイミドヒドロクロリド）、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、TFFH（テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート（hexafluorophosphate））、）、DPPA（ジフェニルホスホラジダート）、BOP（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）、HBTU（O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）、TBTU（O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-

、N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、TSTU (O-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、HATU (N-[(ジメチルアミノ)-1-H-1,2,3-トリアゾロ[4,5,6]-ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファートN-オキシド)、BOP-Cl (ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド)、PyBOP ((1-H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムテトラフルオロホスファート(tetrafluorophosphate)、BrOP (プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、DEPBT (3-ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン) PyBrOP (プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)を含むが、これらに限定されない。非限定例として、HOBtおよびDICをペプチドカップリング試薬として使用することができる。

10

【0443】

前記アミノ-オキシ官能性を露出させるための脱保護は、N保護基を含む前記ペプチドに関して実施される。前記N-オキシスクシンイミド基の脱保護は例えば、環状アミド基のための標準的な脱保護条件に従って生じる。脱保護条件は、GreeneおよびWuts, 有機化学における保護基(Protective Groups in Organic Chemistry), 第3版, 1999, John Wiley & Sons, NYならびにHarrisonらにおいて見出すことができる。ある脱保護条件には、ヒドラジン試薬、アミノ試薬、または水素化ホウ素ナトリウムを含む。Boc保護基の脱保護はTFAを用いて生じることができる。脱保護のための他の試薬には、ヒドラジン、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム、およびメチルアミンを含むが、これらに限定されない。該生成物および中間体は、HPLC精製のような従来の手段によって精製することができる。

20

【0444】

当業者は、pHおよび立体障害(すなわち、関心対象の反応パートナーとの反応に対する該アミノ酸残基の到達性)のような因子が重要であることを認識している。最適な共役条件を提供するための反応条件を修正することは、十分、当業者の技術内であり、当該技術分野で通例である。共役が生細胞中または生細胞上に存在するポリペプチドを用いて実施される場合、該条件は、生理学的に適合性があるよう選択される。例えば、該pHは、該反応が生じるが該細胞によって許容される時間内であることを可能にするのに十分な時間、一時的に低下させることができる(例えば、約30分間~1時間)。細胞表面上のポリペプチドの修飾を実施するための生理学的条件は、細胞表面のアジ化物を担持する細胞の修飾におけるケトン-アジ化物反応において使用されるものと類似であることができる(例えば、U. S. 6,570,040を参照されたい。)

30

【0445】

本明細書に開示される化合物または共役体の反応パートナーとして機能するα-求核基を含有するまたは含有するよう修飾された低分子化合物も、本開示の前記ポリペプチド-薬剤共役体における薬剤として使用するために熟慮される。関心対象の化合物を合成するための化学合成スキームおよび有用な条件についての一般的な方法は、当該技術分野で公知である(例えば、SmithおよびMarch, マーチの応用有機化学: 反応、機序、および構造(March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure), 第5版, Wiley-Interscience, 2001、またはVogel, 定性的有機分析を含む実用有機化学の教科書(A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis), 第4版, ニューヨーク: Longman, 1978を参照されたい。)

40

【0446】

50

(ペプチド薬)

いくつかの場合において、共役体は、共有結合したペプチドを含む。適切なペプチドには、細胞毒性ペプチド、血管新生性ペプチド、抗血管新生性ペプチド、B細胞を活性化させるペプチド、T細胞を活性化させるペプチド、抗ウイルス性ペプチド、ウイルス融合を阻害するペプチド、1個以上のリンパ球集団の産生を高めるペプチド、抗微生物ペプチド、増殖因子、増殖ホルモン放出因子、血管作動性ペプチド、抗炎症性ペプチド、糖代謝を調節するペプチド、抗血栓性ペプチド、抗侵害受容性ペプチド、血管拡張性ペプチド、血小板凝集阻害薬、鎮痛薬、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。

【0447】

いくつかの実施形態において、前記ペプチドは、前記ポリペプチドのアミノ酸残基または修飾されたアミノ酸残基と反応する基を含むよう化学合成することができる。適切な合成ペプチドの長さは、5アミノ酸～100アミノ酸、または100アミノ酸超であり、例えば、適切なペプチドの長さは5アミノ酸(aa)～10aa、10aa～15aa、15aa～20aa、20aa～25aa、25aa～30aa、30aa～40aa、40aa～50aa、50aa～60aa、60aa～70aa、70aa～80aa、80aa～90aa、または90aa～100aaである。

【0448】

ある実施形態において、ペプチドは、α-求核試薬含有部分(例えば、アミノオキシ部分またはヒドラジド部分)を含有するよう修飾することができ、例えば、fGly含有ポリペプチドと反応して、該ポリペプチドおよびペプチドがヒドラゾン結合またはオキシム結合によってそれぞれ結合する共役体を生じることができる。合成ペプチドが該ポリペプチドのアミノ酸残基または修飾されたアミノ酸残基と反応する反応基を含むようなペプチド合成方法の例は、先に説明している。

【0449】

適切なペプチドには、抗微生物ペプチドであるhLF-11(ラクトフェリンの11アミノ酸N末端断片)、抗微生物ペプチドであるグラニュリシン、抗微生物ペプチドであるプレクタシン(NZ2114、SAR 215500)、フゼオン(エンフェルチド)、TRI-1249(T1249、例えば、Matosら(2010)PLoS One 5:e9830を参照されたい。)、TRI-2635(T-2635、例えば、Egginkら(2009)J. Biol. Chem. 284:26941を参照されたい。)、T651、およびTRI-1144のようなウイルス融合阻害薬、PMX-53、JPE-1375、およびJSM-7717のようなC5a受容体阻害薬、ヒト補体因子C3阻害薬であるPOT-4、パンクレアチン(Pancreate)(INGAP誘導配列であり、HIP-ヒト膵島前駆体(proislet)タンパク質)、ソマトスタチン、DEBIO8609(サンバー)、オクトレオチド、オクトレオチド(C2L)、オクトレオチドQLT、オクトレオチドLAR、サンドスタチンLAR、SomaLAR、ソマチュリン(ランレオチド)のようなソマトスタチン類似体、例えば、Deghenghiら(2001)Endocrine 14:29を参照されたい、TH9507(増殖ホルモン放出因子であるテサモレリン)、POL7080(プロテグリン類似体であり、抗微生物ペプチド)、リラキシン、ウロテンシン、サウバギン、およびこれらに類するもののような副腎皮質刺激ホルモン放出因子アゴニスト、DiaPep277のような熱ショックタンパク質誘導体、ヒト免疫不全ウイルス侵入阻害薬、AZX100のような熱ショックタンパク質-20模倣薬、TP508(クリサリン)のようなトロンビン受容体活性化ペプチド、ウロコルチン-2のようなウロコルチン2模倣薬(例えば、CRF2アゴニスト)、ザダキシン(チマルファシン、チモシン-α1)のような免疫活性化因子(例えば、Sjogren(2004)J. Gastroenterol. Hepatol. 19:S69を参照されたい。)、HCV3のようなC型肝炎ウイルス(HCV)侵入阻害薬E2ペプチド、HANP(Sun4936、カルペリチド)のような心房性ナトリウム利尿ペプチド、アネキシンペプチド、hBD2-4のようなデフェンシン(抗微生物ペプチド)、hBD-3のようなデフェンシン(抗微生物ペプチド)、PMX-30063の

10

20

30

40

50

ようなデフェンシン（抗微生物ペプチド）、ヒスタチン-3、ヒスタチン-5、ヒスタチン-6、およびヒスタチン-9のようなヒスタチン（抗微生物ペプチド）、PAC-113のようなヒスタチン（抗微生物ペプチド）、MX-594AN（オムニガニン、CLS001）のようなインドリシジン（抗微生物ペプチド）、オムニガード（MBI-226、CPI-226）のようなインドリシジン（抗微生物ペプチド）、昆虫セクロピンのような抗微生物ペプチド、ラクトフェリン（タラクトフェリン）のような抗微生物ペプチド、P60.4（OP-145）のようなLL-37／カテリシジン誘導体（抗微生物ペプチド）、ペキシガナン（MSI-78、Suponex）のようなマガイニン（抗微生物ペプチド）、IB-367（イセガナン）のようなプロテグリン（抗微生物ペプチド）、アガンペプチド、ナトレコルもしくはノラタック（ネシリチド）、またはウラリチドのようなβ-ナトリウム利尿ペプチド、トロンビン阻害薬であるビバラルジン（アンギオマックス）、Cペプチド誘導体、ミアカルシン（フォルチカル）のようなカルシトニン、エンケファリン誘導体、ヘマチドのような赤血球産生刺激ペプチド、ダネガプチド（ZP1609）のようなギャップ結合調節薬、ガストリン放出ペプチド、グレリン、グルカゴン様ペプチド、ZP1846もしくはZP1848のようなグルカゴン様ペプチド-2類似体、GMDPのようなグルコサミニルムラミルジペプチド、オリタバンシンのような糖ペプチド抗生物質、ダルババンシンのようなテイコプラニン誘導体、ゾラデックス（リュボン（Lupon））もしくはトリプトレリンのような性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）、PM02734（アーバレック（Irvalec））のようなヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）阻害剤デブシペプチド、エプチフィバチドのようなインテグリン、ヒュームログ（Humulog）のようなインスリン類似体、PM02734のようなカハラリドデブシペプチド、カルビトール（エカランチド）のようなカリクレイン阻害薬、テラバンシンのような抗生物質、キュービシンもしくはMX-2401のようなリポペプチド、ゴセレリンのような黄体形成ホルモン放出ホルモン（LHRH）、トレイスター（パモ酸トリプトレリン）のようなLHRH合成デカペプチドアゴニスト類似体、エリガードのようなLHRH、M2タンパク質チャネルペプチド阻害薬、メトレレプチン、ブレマラノチド／PT-141のようなメラノコルチン受容体アゴニストペプチド、メラノコルチン、メパクト（ミファミルチド）のようなムラミルトリペプチド、MBP8298（ジルコチド）のようなミエリン塩基性タンパク質ペプチド、ジコノチド（プリアルト）のようなN型電位依存性カルシウムチャネル遮断薬、副甲状腺ホルモンペプチド、768974のような副甲状腺類似体、UGP281のようなペプチドホルモン類似体、PDC31のようなプロスタグランジンF2-α受容体阻害薬、PPL-100のようなプロテアーゼ阻害薬、スルファキシム、CVX-045もしくはABT510のようなトロモブスポンジン-1（TSP-1）模倣薬、血管作用性小腸ペプチド、バソプレッシン、RG7089のようなY2Rアゴニストペプチド、オビネペプチド（obinepeptide）、ならびにTM30339を含むが、これらに限定されない。

【0450】

（検出可能な標識）

本開示の共役体、化合物および方法は、検出可能な標識をポリペプチドへ共役させるのに使用することができる。検出可能な標識の例には、蛍光分子（例えば、自己蛍光分子、試薬と接触の際に蛍光を発する分子、など）、放射性標識（例えば、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{212}Bi 、 ^{90}Y 、 ^{186}Re 、およびこれらに類するもの）、ビオチン（例えば、ビオチンおよびアビジンの反応を通じて検出されることになっているもの）、蛍光タグ、造影試薬、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。検出可能な標識にはまた、抗体の結合によって、例えば、検出可能に標識された抗体の結合によって、またはサンドイッチ型アッセイを通じての結合抗体の検出によって検出することのできるペプチドまたはポリペプチドも含む。検出可能な標識のさらなる例には、色素標識（例えば、発色団、Alexa Fluor（登録商標）蛍光色素（例えば、Alexa Fluor（登録商標）350、405、430、488、532、546、555、568、594、595、610、633、635、647、660、680、700

10

20

30

40

50

、750、790、およびこれらに類するもの)のような、しかしこれらに限定されないフルオロフォア)、生物物理的プローブ(スピン標識、核磁気共鳴(NMR)プローブ)、フェルスター共鳴エネルギー転移(FRET)型標識(例えば、フルオロフォア/消光物質対のうちの少なくとも1つのメンバーを含む、FRET対のうちの少なくとも1つのメンバー)、生物発光共鳴エネルギー転移(BRET)型標識(例えば、BRET対のうちの少なくとも1つのメンバー)、免疫検出可能なタグ(例えば、FLAG、His(6)、およびこれらに類するもの)、局在性タグ(例えば、組織レベルまたは分子細胞レベルでタグ付けされたポリペプチドの結合を識別するもの(例えば、組織型または特定の細胞膜との結合))、およびこれらに類するものを含むが、それらに限定されない。

【0451】

10

(標的部位への送達のための部分の結合)

本開示の実施形態には、薬剤(例えば、低分子薬)、毒素、または標的部位(例えば細胞)への送達のための他の分子のような、しかしこれらに限定されない1個以上の部分へ共役し、かつ薬理学的活性を提供できまたは他の分子の送達のための標的として機能することのできるポリペプチドも含む。

【0452】

また、一对の結合パートナーのうちの1つ(例えば、リガンド、受容体のリガンド結合部分、リガンドの受容体結合部分、など)を含む共役体も熟慮される。例えば、前記共役体には、ウイルス受容体として機能するポリペプチドを含むことができ、ウイルスエンベロープタンパク質またはウイルスカプシドタンパク質との結合の際に、該修飾されたポリペプチドが発現する細胞表面へのウイルスの結合を容易にする。あるいは、前記共役体には、抗体(例えば、モノクローナル抗体)が特異的に結合した抗原を含んで、該修飾されたポリペプチドを発現する宿主細胞の検出および/または分離を容易にすることがある。

20

【0453】

(支持体への標的分子の結合)

前記方法は、固体基質へのポリペプチドの結合を容易にするための(例えば、アッセイを容易にするための)部分への、または簡単な分離を容易にするための部分(例えば、磁気ビーズへ結合した抗体によって認識されるハプテン)への該ポリペプチドの共役を提供することができる。いくつかの実施形態において、該方法は、規定された向きでアレイ(例えば、チップ)へのタンパク質の結合を提供するのに使用される。例えば、選択された部位(例えば、該N末端でまたは該N末端の近くで)修飾されたポリペプチドを作製することができ、該方法、共役体および化合物は、該修飾されたポリペプチドへ部分を送達するのに使用される。該部分は次に、該ポリペプチドを支持体(例えば、高処理アッセイにおけるマイクロチップとして使用するのに適した支持体のような固体または半固体の支持体)へ固定するための結合部位として使用することができる。

30

【0454】

(水溶性重合体)

いくつかの場合において、共役体には、共有結合した水溶性重合体を含む。特定の関心対象の一部分は水溶性重合体である。「水溶性重合体」とは、水中で可溶性である重合体を指し、通常実質的に非免疫原性であり、通常原子分子量(atomic molecular weight)が1,000ダルトンを超える。本明細書に説明される方法、共役体および化合物を使用して、1個以上の水溶性重合体をポリペプチドへ結合することができる。医薬として活性のある(例えば、治療用)ポリペプチドのようなポリペプチドへの水溶性重合体(例えば、ペグ)の結合は、かかる修飾が高いタンパク質分解安定性および/または低い腎クリアランスの結果として血清半減期を延長させることによって治療指数を高めることができるので、望ましくあり得る。追加的に、1個以上の重合体の結合(例えば、ペグ化)は、タンパク質医薬の免疫原性を低下させることができる。

40

【0455】

いくつかの実施形態において、前記水溶性重合体の有効流体力学的分子量は、5,000Da超、10,000Da超、20,000Da超~500,000Da、40,000Da超、

50

0 Da 超～300, 000 Da、60, 000 Da 超のような50, 000 Da 超～70, 000 Da である。いくつかの実施形態において、前記水溶性重合体の有効流体力学的分子量は、10 kDa～20 kDa、20 kDa～25 kDa、25 kDa～30 kDa、30 kDa～50 kDa、または50 kDa～100 kDa である。「有効流体力学的分子量」によって意図されるのは、水性基剤のサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によって測定されるような重合体鎖の有効水和サイズである。該水溶性重合体が、酸化エチレン反復ユニットのような酸化ポリアルキレン反復ユニットを有する重合体鎖を含有する場合、各鎖の原子の分子量は200 Da～80, 000 Da または1, 500 Da～42, 000 Da であることができ、これには2, 000～20, 000 Da を含む。別段の具体的な参照がない限り、分子量は、原子の分子量を指すよう意図される。直鎖、分枝鎖、および末端が帯電した水溶性重合体 (例えば、ペグ) を使用してもよい。

10

【0456】

ポリペプチドへ結合することになっている部分として有用な重合体は、広範な分子量および重合体サブユニットを有することができる。これらのサブユニットには、生物学的重合体、合成重合体、またはこれらの組み合わせを含むことがある。かかる水溶性重合体の例には、硫酸デキストラン、P-アミノ交差連結デキストリン、およびカルボキシメチルデキストリンを含むデキストランおよびデキストラン誘導体、メチルセルロースおよびカルボキシメチルセルロースを含むセルロースおよびセルロース誘導体、デンプンおよびデキストリン、ならびに、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモ重合体、ポリプロピレングリコールホモ重合体、エチレングリ

20

【0457】

先に説明したもののような水溶性重合体には、ポリエチレングリコール「ペグ」のような酸化ポリアルキレン系重合体を含む (例えば、「ポリ (エチレングリコール) 化学反応 : 生物技術および生物医学の応用 (Poly (ethylene glycol) Chemistry : Biotechnical and Biomedical Applications)」, J. M. Harris 編, Plenum Press, ニューヨーク州ニューヨーク市 (1992)、ならびに「ポリ (エチレングリコール) 化学反応および生物学的応用 (Poly (ethylene glycol) Chemistry and Biological Applications)」, J. M. Harris および S. Zalipsky 編, ACS (1997)、ならびに国際特許出願第WO90/13540号、第WO92/00748号、第WO92/16555号、第WO94/04193号、第WO94/14758号、第WO94/17039号、第WO94/18247号、第WO94/28937号、第WO95/11924号、第WO96/00080号、第WO96/23794号、第WO98/07713号、第WO98/41562号、第WO98/48837号、第WO99/30727号、第WO99/32134号、第WO99/33483号、第WO99/53951号、第WO01/26692号、第WO95/13312号、第WO96/21469号、第WO97/03106号、第WO99/45964号、ならびに米国特許第4, 179, 337号、第5, 075, 046号、第5, 089, 261号、第5, 100, 992号、第5, 134, 192号、第5, 166, 309号、第5, 171, 264号、第5, 213, 891号、第5, 219, 564号、第5, 275, 838号、第5, 281, 698号、第5, 298, 643号、第5, 312, 808号、第5, 321, 095号、第5, 324, 844号、第5, 349, 001号、第5, 352, 756号、第5, 405, 877号、第5,

30

40

50

455, 027号、第5, 446, 090号、第5, 470, 829号、第5, 478, 805号、第5, 567, 422号、第5, 605, 976号、第5, 612, 460号、第5, 614, 549号、第5, 618, 528号、第5, 672, 662号、第5, 637, 749号、第5, 643, 575号、第5, 650, 388号、第5, 681, 567号、第5, 686, 110号、第5, 730, 990号、第5, 739, 208号、第5, 756, 593号、第5, 808, 096号、第5, 824, 778号、第5, 824, 784号、第5, 840, 900号、第5, 874, 500号、第5, 880, 131号、第5, 900, 461号、第5, 902, 588号、第5, 919, 442号、第5, 919, 455号、第5, 932, 462号、第5, 965, 119号、第5, 965, 566号、第5, 985, 263号、第5, 990, 237号、第6, 011, 042号、第6, 013, 283号、第6, 077, 939号、第6, 113, 906号、第6, 127, 355号、第6, 177, 087号。第6, 180, 095号、第6, 194, 580号、第6, 214, 966号を参照されたい。)

【0458】

関心対象の重合体の例には、ポリアルキレンオキシドおよび、式 $-(CH_2-CH_2-O)-$ の酸化エチレン反復ユニットを含むポリアミドアルキレンオキシドを含む、ポリアルキレンオキシド、ポリアミドアルキレンオキシド、またはこれらの誘導体を含むものを含む。関心対象の重合体に関するさらなる例には、式 $-[C(O)-X-C(O)-NH-Y-NH]_n-$ または $-[NH-Y-NH-C(O)-X-C(O)]_n-$ の1, 000ダルトン超の分子量を有するポリアミドを含み、式中XおよびYは同じかまたは異なることがありかつ分枝鎖または直鎖であることがある二価のラジカルであり、かつnは2~50のような2~100の離散的な整数であり、かつ式中XおよびYのうちのいずれかまたは両方は、直鎖または分枝鎖であることがある生体適合性の実質的に非抗原性水溶性反復単位を含む。水溶性反復単位に関するさらなる例は、式 $-(CH_2-CH_2-O)-$ または $-(CH_2-CH_2-O)-$ の酸化エチレンを含む。かかる水溶性反復単位の数是有意に変化することができるとともに、かかる単位の数2~500、2~400、2~300、2~200、2~100、例えば2~50である。実施形態の一例は、XおよびYのうちの1つまたは両方が $-(CH_2)_{n1}-(CH_2-CH_2-O)_{n2}-(CH_2)-$ または $-(CH_2)_{n1}-(O-CH_2-CH_2)_{n2}-(CH_2)_{n-1}-$ から選択される中の1つであり、式中n1は1~6、1~5、1~4、または1~3であり、かつ式中n2は2~50、2~25、2~15、2~10、2~8、または2~5である。実施形態のさらなる例は、Xが $-(CH_2-CH_2)-$ でありかつYが $-(CH_2-(CH_2-CH_2-O)_3-CH_2-CH_2-CH_2)-$ または $-(CH_2-CH_2-CH_2-(O-CH_2-CH_2)_3-CH_2)-$ である中の1つである。

【0459】

前記重合体には、1個以上のスペーサーまたはリンカーを含むことができる。スペーサーまたはリンカーの例には、水溶性重合体において採用される1個以上の反復単位、ジアミノ単位およびまたは二酸単位、天然もしくは非天然アミノ酸またはその誘導体、ならびに例えば最多18個の炭素原子もしくは追加的な重合体鎖でさえ含有することのできるアルキル、アリール、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アルコキシ、およびこれらに類するものを含む脂肪族化合物部分を含む、直鎖部分または分枝鎖部分を含む。

【0460】

前記重合体部分または、該重合体部分のスペーサーもしくはリンカーのうちの1個以上が存在する場合、生体安定性または生分解性の重合体鎖または重合体単位を含むことがある。例えば、反復結合を有する重合体は、結合易変性に応じて生理学的条件下で安定性の程度は変動する。かかる結合を有する重合体は、低分子量の類似体の公知の加水分解速度を基にした生理学的条件下で該重合体の加水分解の相対速度、例えば、あまり安定ではないものからより安定なものまでによって分類することができ、例えば、ポリウレタン $-(NH-C(O)-O)-$ >ポリオルトエステル $-(O-C(O-OR)(R'))-O-$ >ポリアミド $-(C(O)-NH)-$ である。同様に、水溶性重合体を標的分子へ結合す

10

20

30

40

50

る結合系は、生体安定性または生分解性であることがあり、例えば、あまり安定ではないものからより安定なものまでであることがあり、カルボナート（ $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ）>エステル（ $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ）>ウレタン（ $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ）>オルトエステル（ $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ ）>アミド（ $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ ）である。一般に、該硫酸基の易変性に応じて硫酸化多糖の使用を回避することは望ましいことがある。加えて、ポリカーボネートおよびポリエステルを使用することはあまり望ましくないことがある。これらの結合は例として提供されており、本明細書に開示された修飾されたアルデヒドタグ付きポリペプチドにおいて有用な該重合体鎖または該水溶性重合体の結合系において採用可能な結合の型を限定するよう意図するものではない。

【0461】

10

（製剤）

本開示の共役体（抗体共役体を含む。）は、種々の異なる方法で製剤化することができる。一般に、該共役体がポリペプチド-薬剤共役体である場合、該共役体は、該ポリペプチドへ共役する薬剤、治療されることになっている容態、および使用されることになっている投与経路と適合性のある様式で製剤化される。

【0462】

前記共役体（例えば、ポリペプチド-薬剤共役体）は、何らかの適切な形態で、例えば、医薬として許容し得る塩の形態で提供することができ、何らかの適切な投与経路、例えば、経口投与、局所投与または非経口投与のために製剤化することができる。前記共役体が液体注射物（静脈内にまたは組織へ直接投与される場合の実施形態におけるようなもの）として提供される場合、該共役体は、使用準備済み剤形として、または医薬として許容し得る担体および賦形剤から構成された再構成可能な保管上安定性のある粉末もしくは液体として提供することができる。

20

【0463】

共役体の製剤化方法は、当該技術分野で利用可能な方法から改変することができる。例えば、共役体は、治療有効量の共役体および医薬として許容し得る担体（例えば、塩類溶液）を含む医薬組成物において提供することができる。該医薬組成物には任意に、他の添加物（例えば、緩衝液、安定化剤、保存剤、およびこれらに類するもの）を含むことがある。いくつかの実施形態において、該製剤は、ヒトへの投与に適している製剤のように、哺乳類動物への投与に適している。

30

【0464】

（治療方法）

本開示のポリペプチド-薬剤共役体は、親薬剤（すなわち、該ポリペプチドへの共役の前の薬剤）の投与による治療を受けることのできる対象における容態または疾患の治療における使用を見出している。「治療」が意味するのは、宿主が罹患している容態と関連した症状の少なくとも1つの寛解が達成されることを意味し、この中で、寛解は、パラメータの程度、例えば、治療中の容態と関連した症状における少なくとも1つの低下を指すような広範な意味で使用される。そういうものとして、治療にはまた、病理学的容態またはそれと関連した少なくとも複数の症状が完全に阻害され、例えば、発症が予防されもしくは停止させ、例えば終結させ、それにより該宿主がもはや該容態または該容態を特徴づける少なくとも複数の該症状に苦しまないような状況も含む。したがって、治療には、（i）予防、すなわち臨床的な症状を発症させないこと、例えば有害な状態への疾患進行を予防することを含む、臨床的な症状の発症の危険性を低下させること、（ii）阻害、すなわち臨床的な症状の発症もしくはさらなる発症を捕捉すること、例えば活発な疾患を軽減もしくは完全に阻害すること、および／または（iii）緩和、すなわち臨床的な症状の退縮を発生させることを含む。

40

【0465】

癌の文脈において、用語「治療すること」には、固体腫瘍の増殖を低下させること、癌細胞の複製を阻害すること、全体的な腫瘍量を減少させること、および癌と関連する1つ以上の症状を寛解させることを含む。

50

【0466】

治療されることになっている対象は、療法を要するものであり得、この中で、治療されることになっている宿主は、親薬剤を使用する治療を受けることのできるものである。したがって、種々の対象は、本明細書に開示されるポリペプチド-薬剤共役体を用いる治療を受けることができることがある。一般的に、かかる対象は「哺乳類動物」であるとともに、ヒトは関心対象である。他の対象には、家庭用ペット（例えば、イヌおよびネコ）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ヤギ、ウマ、およびこれらに類するもの）、げっ歯類動物（例えば、マウス、モルモット、およびラット、例えば、疾患の動物モデルにあるようなもの）、および非ヒト霊長類動物（例えば、チンパンジー、およびサル）を含むことができる。

10

【0467】

投与されるポリペプチド-薬剤共役体の量はまず、親薬剤の用量および／または薬剤投与計画の指針を基に決定することができる。一般に、該ポリペプチド-薬剤の共役体は、結合した薬剤の標的化送達および／または延長した血清半減期を提供することができ、したがって、薬剤投与計画における低い用量または少ない投与のうちの少なくとも1つを提供する。したがって、該ポリペプチド-薬剤共役体は、本開示のポリペプチド-薬剤共役体において共役する前の親薬剤に対する薬剤投与計画における低い用量および／または少ない投与を提供することができる。

【0468】

さらには、上記のように、前記ポリペプチド-薬剤局役体が薬剤送達の制御された化学量論性を提供できるので、ポリペプチド-薬剤共役体の薬用量は、ポリペプチド-薬剤共役体あたりを基に提供される薬剤分子の数を基に算出することができる。

20

【0469】

いくつかの実施形態において、複数用量のポリペプチド-薬剤共役体が投与される。ポリペプチド-薬剤共役体の投与頻度は、種々の因子のいずれか、例えば、対象の症状、容態の重症度などに応じて変化させることができる。例えば、いくつかの実施形態において、ポリペプチド-薬剤共役体は、1か月に1回、1か月に2回、1か月に3回、隔週（隔週）、1週間に1回（毎週）、1週間に2回（週2）、1週間に3回（週3）、1週間に4回、1週間に5回、1週間に6回、隔日（隔日）、毎日（毎日）、1日2回（1日4回）、または1日3回（1日3回）投与される。

30

【0470】

（癌の治療方法）

本開示は、癌を罹患している個体への癌化学療法薬の送達方法を提供する。該方法は、癌腫、肉腫、白血病、およびリンパ腫を含む広範な種々の癌を治療するのに有用である。

【0471】

対象の方法を用いて治療することのできる癌腫には、食道癌、肝細胞癌、基底細胞癌（皮膚癌の一形態）、扁平上皮癌（種々の組織）、移行上皮癌（膀胱の悪性腫瘍）を含む膀胱癌、気管支原性肺癌、結腸癌、大腸癌、胃癌、肺の小細胞癌および非小細胞癌を含む肺癌、副腎皮質癌、甲状腺癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄様癌、腎細胞癌、インサイツの管癌または胆管癌、絨毛癌、セミノーマ、胎児性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、子宮癌、精巣癌、骨原性癌、上皮癌、および上咽頭癌などを含むがこれらに限定されない。

40

【0472】

対象の方法を用いて治療することのできる肉腫には、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、脊索腫、骨肉腫（osteogenic sarcoma）、骨肉腫（osteosarcoma）、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、および他の軟組織肉腫を含むがこれらに限定されない。

【0473】

対象の方法を用いて治療することのできる他の固体腫瘍には、グリオーマ、星状細胞腫

50

、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫瘍、乏突起細胞膠腫、メナギオーマ (menangioma)、黒色腫、神経芽腫、および網膜芽細胞腫を含むがこれらに限定されない。

【0474】

対象の方法を用いて治療することのできる白血病には、a) 慢性骨髄増殖性症候群 (多能性造血幹細胞の腫瘍性障害)、b) 急性骨髄性白血病 (多能性造血幹細胞または制限された系譜の造血幹細胞の腫瘍性形質転換、c) B細胞CLL、T細胞CLL前リンパ性白血病、および毛髪様細胞白血病を含む慢性リンパ性白血病 (CLL; 免疫学的未成熟でかつ機能的に無能の小リンパ球のクローン増殖)、ならびにd) 急性リンパ芽球性白血病 (リンパ芽球の蓄積を特徴とする。) を含むがこれらに限定されない。対象の方法を用いて治療することのできる白血病には、B細胞性リンパ腫 (例えば、バーキットリンパ腫)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンB細胞性リンパ腫、およびこれらに類するものを含むがこれらに限定されない。

10

【実施例】

【0475】

以下の実施例は、当業者に、本発明の生成方法および使用方法に関する完全な開示および説明を提供するよう示されており、本発明者が何を自分の発明とみなすかに関する範囲を限定するよう意図するものではなく、かつ以下の実験がすべてでありまたは唯一の実験が実施されたことを表すよう意図するものでもない。使用される数 (例えば、量、温度など) に関しては正確さを確実にするよう尽力されているが、いくつかの実験的な誤差および偏差は考慮に入れられるべきである。別段の記載がない限り、部分は重量部分であり、分子量は重量平均分子量であり、温度はセルシウス度であり、および圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。標準的な略語を使用することがあり、例えば、bpは塩基対、kbはキロベース、plはピコリットル、sまたはsecは秒、minは分、hまたはhrは時間、aaはアミノ酸、kbはキロベース、bpは塩基対、ntはヌクレオチド、i. m. は筋肉内、i. p. は腹腔内、s. c. は皮下、およびこれらに類するものである。

20

【0476】

(一般的な合成手順)

前記開示された化合物を合成するのに有用な一般的に公知の化学合成スキームおよび条件を提供する多くの一般的な参考文献は入手可能である (例えば、SmithおよびMarch, マーチの応用有機化学: 反応、機序、および構造 (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure), 第5版, Wiley-Interscience, 2001、またはVogel, 定性的有機分析を含む実用有機化学の教科書 (A Textbook Of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis), 第4版, ニューヨーク: Longman, 1978を参照されたい。)

30

【0477】

本明細書に説明される化合物は、HPLC、調製用薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーを含む当該技術分野で公知の何らかの精製プロトコルによって精製することができる。順相および逆相ならびにイオン樹脂を含む何らかの適切な固定相を使用することができる。ある実施形態において、該開示された化合物は、シリカゲルおよび/またはアルミナクロマトグラフィーを介して精製される。例えば、現代液体クロマトグラフィー入門 (Introduction to Modern Liquid Chromatography), 第2版, L. R. SnyderおよびJ. J. Kirkland編, John Wiley and Sons, 1979、ならびに薄層クロマトグラフィー (Thin Layer Chromatography), E. Stahl編, Springer-Verlag, ニューヨーク, 1969を参照されたい。

40

【0478】

50

前記対象の化合物の調製のための過程のうちのいずれかの間、当該分子のうちのいずれかに関して感受性のある基または反応基を保護することは必要であることがありおよび／または望ましくあることがある。このことは、J. F. W. McOmie, 「有機化学における保護基 (Protective Groups in Organic Chemistry)」, Plenum Press, ロンドンおよびニューヨーク 1973、T. W. GreeneおよびP. G. M. Wuts, 「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」, 第3版, Wiley, ニューヨーク 1999において、「ペプチド」第3巻 (編者E. GrossおよびJ. Meienhofer), Academic Press, ロンドンおよびニューヨーク 1981において、「有機化学の方法 (Methoden der organischen Chemie)」, Houben-Weyl, 第4版, 第15/1巻, Georg Thieme Verlag, シュトゥットガルト 1974において、H. -D. JakubkeおよびH. Jeschkeit, 「アミノ酸、ペプチド、タンパク質 (Aminosäuren, Peptide, Proteine)」, Verlag Chemie, ヴァインハイム、ディアフィールドビーチ、およびバーゼル 1982において、ならびに／またはJochen Lehmann, 「炭水化物の化学: 単糖および誘導体 (Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate)」, Georg Thieme Verlag, シュトゥットガルト 1974におけるような標準的な研究において説明されるような従来の保護基によって達成されることがある。該保護基は、当該技術分野で公知の方法を用いて簡便なその後の段階で除去されてもよい。

10

20

【0479】

前記対象の化合物は、市販の出発材料および／または従来の合成方法によって調製された出発材料を用いて、種々の異なる合成経路を介して合成することができる。本明細書に開示される化合物を合成するのに使用することのできる合成経路の種々の例を以下のスキームで説明する。

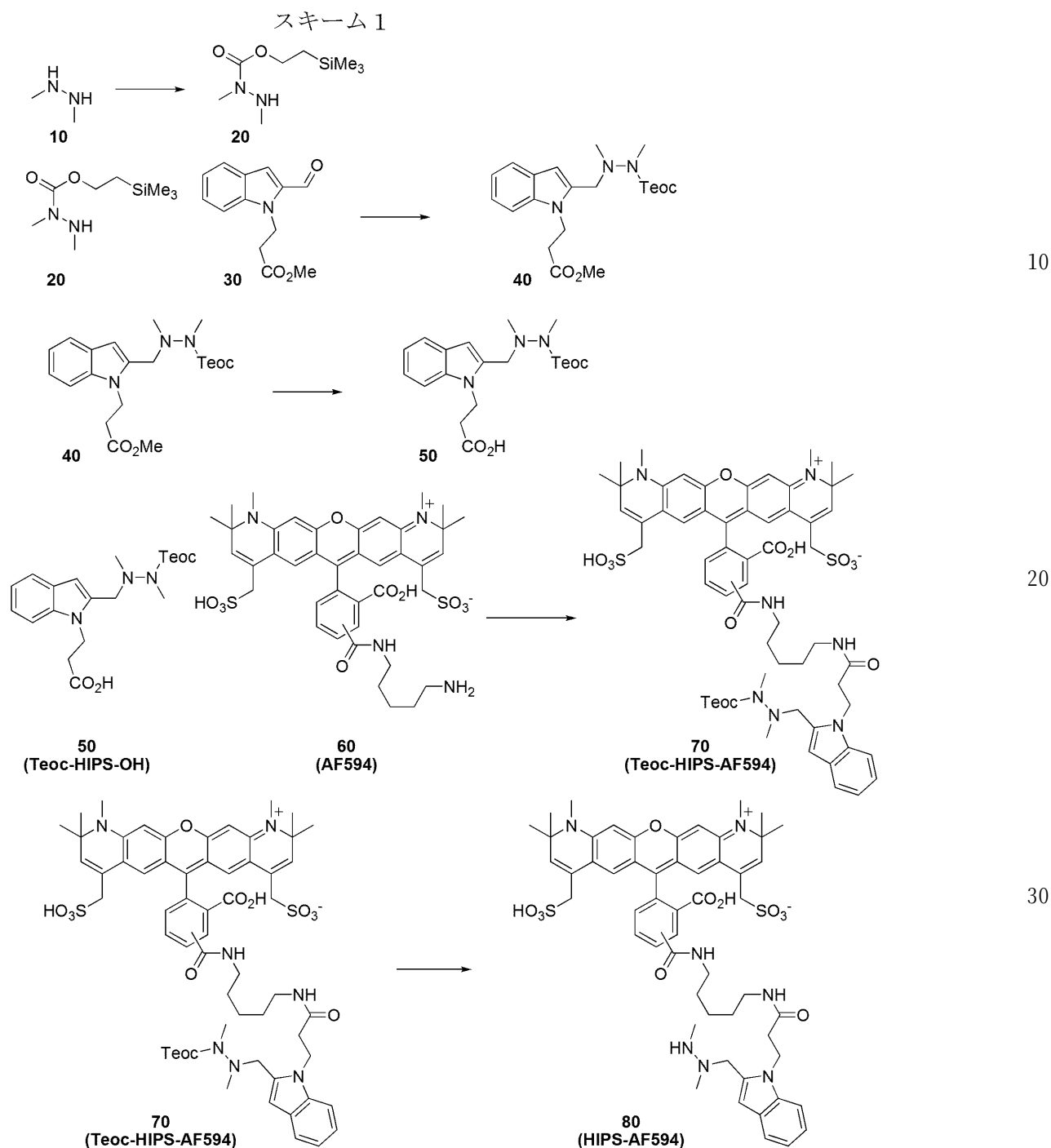
【0480】

(HIP S-A F 594の合成)

ヒドラジニル-インドール検出可能標識共役体 (HIP S-A F 594) を以下のスキーム1において示すように合成した。

30

【化 27】



【0481】

化合物 20 (2- (トリメチルシリル) エチル 1, 2-ジメチルヒドラジンカルボン酸) を次の通り化合物 10 から合成した。15 mL の MeCN 中の sym-ジメチルヒドラジンジヒドロクロリド (7.5 mmol) の激しく攪拌した懸濁液に、トリエチルアミン (18.8 mmol) を添加した。結果として生じる白色懸濁液を濾過し、0℃に冷却した。攪拌しながら、2 mL の MeCN 中の N- [2- (トリメチルシリル) エトキシカルボニルオキシ] スクシンイミド (3.7 mmol) を 10 分間かけて滴下して添加した。反応物を攪拌しながら 16 時間かけて室温まで加温した。粗反応物を真空濃縮した後、100 mL の EtOAc と 30 mL の水の間に分画した。有機相を 3×30 mL の鹹水で洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過しおよび真空濃縮して、生成物を 64% 収率で得た。該生成物は、さらなる精製を必要としなかった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.5 (bs, 1H), 4.20 (dd, J = 8.8, 8.4 Hz, 2H), 3

10

20

30

40

50

. 03 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.02 (dd, J = 8.8, 8.4 Hz, 2H), 0.04 (s, 9H)。

【0482】

化合物40 (2-(トリメチルシリル)エチル2-((1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1,2-ジメチルヒドラジンカルボン酸)を化合物20および化合物30から次の通り合成した。オープン乾燥した4 mLのバイアルに、150 μ Lの無水メタノール中の化合物30 (メチル3-(2-ホルミル-1H-インドール-1-イル)プロパン酸メチル、0.0606 mmol)、化合物20 (2-(トリメチルシリル)エチル1,2-ジメチルヒドラジンカルボン酸、0.0828 mmol)、酢酸 (0.0727 mmol)を入れた。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.0727 mmol)を100 μ Lの無水メタノール中に添加し、16時間撹拌した。粗反応混合物を15% EtOAc:ヘキサンからなる移動相を用いた調製用TLC (厚さ500 μ m、シリカゲル)によって精製して、生成物を45%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 8.0, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.65 (bs, 2H), 4.26-4.11 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.90 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 0.99 (t, J = 8.4, 2H), 0.05 (s, 9H)。

【0483】

化合物50 (3-(2-((1,2-ジメチル-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ヒドラジニル)メチル)-1H-インドール-1-イル)プロパン酸、Teoc-HIPS-OHとも呼ぶ。)を化合物40から次の通り合成した。4 mLバイアルに化合物40 (2-(トリメチルシリル)エチル2-((1-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1,2-ジメチルヒドラジンカルボン酸、0.027 mmol)、水酸化リチウム (0.054 mmol)および250 μ Lのメタノールを入れ、24時間撹拌した。溶液を真空濃縮した後、1% AcOH:EtOAcでクロマトグラフィー処理して、所望の生成物を89%収率で生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 8.0, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.63 (bs, 2H), 4.20 (t, J = 8.4, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.11-2.97 (m, 5H), 2.58 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 0.99 (t, J = 8.4, 2H), 0.05 (s, 9H)。LRMS (ESI) C₂₀H₃₁N₃O₄Si [M+H]⁺についての計算値: 406.22、実測値 405.9。

【0484】

化合物70 (Teoc-HIPS-AF594)を化合物50 (Teoc-HIPS-OH)および化合物60 (AF594)から次の通り合成した。200 μ Lの1:1のDCM:DMF中の化合物60 (AF594、0.00124 mmol)、化合物50 (Teoc-HIPS-OH、0.0059 mmol)、トリエチルアミン (0.0059 mmol)の溶液に、HATU ((ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロリン酸、0.0031)を添加した。該反応物を4時間撹拌した。該粗反応物は、0~33% MeCN:水勾配を用いたフラッシュクロマトグラフィー (C18)によって混合物を精製したものであった。LRMS (ESI) C₆₁H₇₇N₇O₁₂S₂Si [M+H]⁺についての計算値: 1192.49、実測値 1194.1。

【0485】

化合物80 (HIPS-AF594)を化合物70 (Teoc-HIPS-AF594)から次の通り合成した。100 μ LのDMF中の化合物70 (Teoc-HIPS-A

10

20

30

40

50

F 5 9 4、0. 6 7 μmol) の溶液に、1 mg の C s F (6. 6 μmol) を添加し、6 0 °C まで 2 時間加熱した。次に、該反応物を室温へと冷却し、0 ~ 5 0 % の勾配の M e C N : 水を用いてクロマトグラフィー処理して (C 1 8)、所望の生成物および所望の生成物 + C H 2 (ホルムアルデヒドの付加) からなる 0. 4 mg の混合物を生じた。L R M S (E S I) C ₅₄ H ₆₃ N ₇ O ₁₁ S ₂ [M+H]⁺ についての計算値 : 1 0 5 0. 4 1、実測値 1 1 5 1. 4。

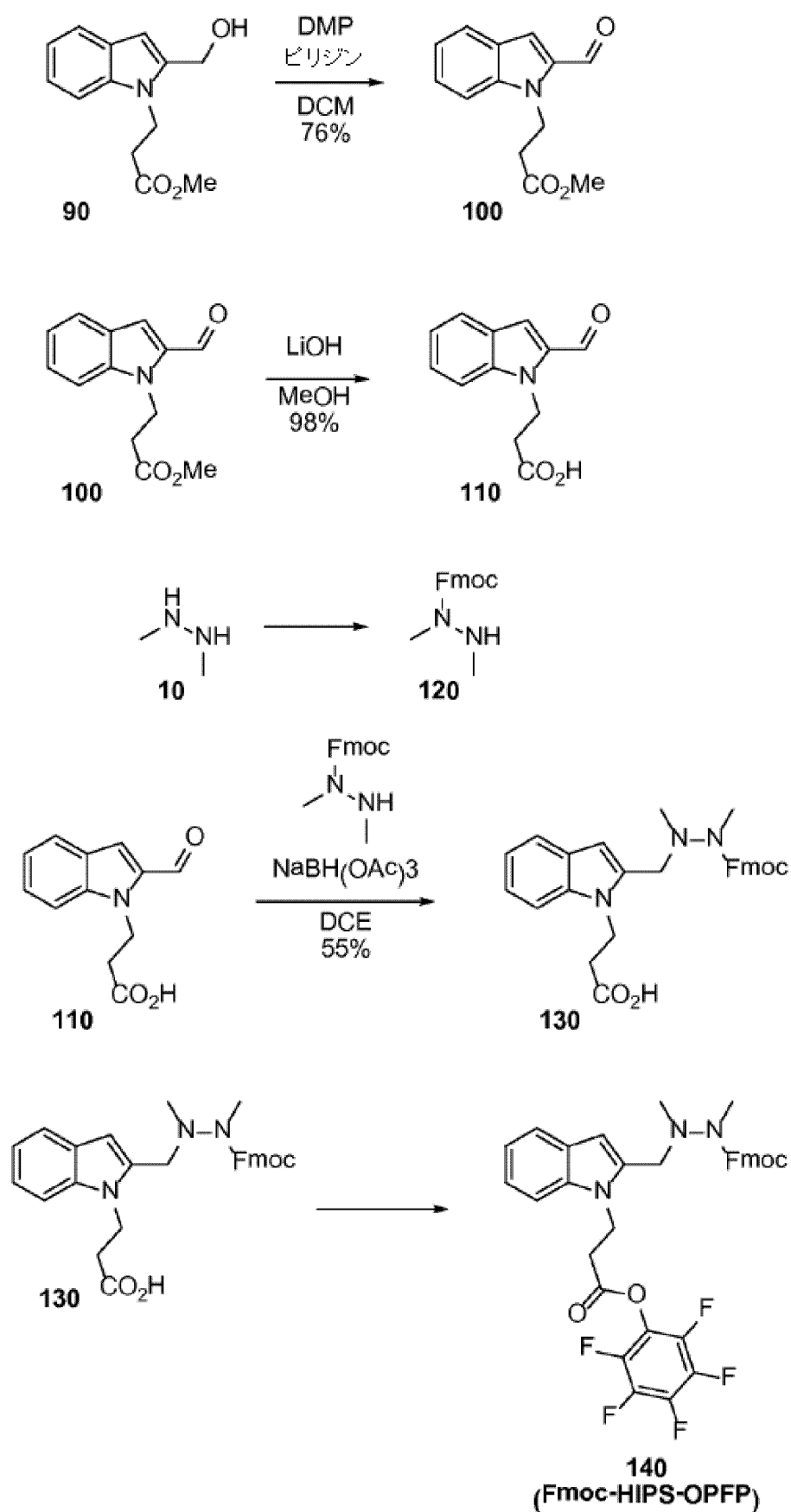
【 0 4 8 6 】

(F m o c - H I P S - O P F P の合成)

F m o c - H I P S - O P F P ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル 1 , 2 - ジメチル - 2 - ((1 - (3 - オキソ - 3 - (ペルフルオロフェノキシ) プロピル) - 1 H - インドール - 2 - イル) メチル) ヒドラジンカルボン酸) を以下のスキーム 2 に示す通り合成した。

【化 2 8】

スキーム 2



【 0 4 8 7 】

10

20

30

40

50

化合物100（メチル3-（2-ホルミル-1H-インドール-1-イル）プロパン酸）を化合物90から次の通り合成した。5 mLのDCM中のデス・マーチンペルヨージナン（1.2 mmol）の溶液に、3 mmolのピリジンを添加し、可溶化するまで超音波処理し、すぐに1 mmolの化合物90（メチル3-（2-（ヒドロキシメチル）-1H-インドール-1-イル）プロパン酸）を添加し、該溶液を2.5時間攪拌した。次に、該反応混合物を濃縮し、DCMにおいてクロマトグラフィー処理して、0.76 mmolの生成物を得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.90（s, 1H）, 7.75（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.53（dd, J=8.4, 0.8 Hz, 1H）, 7.45（ddd, J=8.0, 6.8, 0.8 Hz, 1H）, 7.32（d, J=0.8 Hz, 1H）, 7.19（ddd, J=8.0, 6.8, 0.8 Hz, 1H）, 4.86（t, J=7.2 Hz, 2H）, 3.64（s, 3H）, 2.86（t, J=7.2 Hz, 2H）。

【0488】

化合物110（3-（2-ホルミル-1H-インドール-1-イル）プロパン酸）を化合物100から次の通り合成した。5 mLのメタノール中の1.03 mmolの化合物100（メチル3-（2-ホルミル-1H-インドール-1-イル）プロパン酸）の溶液に、3.09 mmolの水酸化リチウムを添加し、5時間攪拌し、その後該溶液をpH2に酸性化し、5 mLの水と15 mLの酢酸エチルの間に分画した。該水性相を2×10 mLの酢酸エチルで洗浄した。組み合わせた有機相を1×10 mLの鹹水で洗浄した後、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮すると、1.01 mmolの生成物を得た。該粗材料はNMRによって純粋であったので、その後の反応に使用した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.89（s, 1H）, 7.76（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.52（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.45（ddd, J=8.4, 6.8, 1.2 Hz, 1H）, 7.33（s）, 7.22（dd, J=6.8, 0.8 Hz, 1H）, 4.86（t, J=7.2 Hz, 2H）, 2.91（t, J=7.2 Hz, 2H）。

【0489】

その開示が参照により本明細書に組み込まれるNicolas, I.ら, Synlett. 2011, 3, 327~330において説明されるような文献手順に従って、化合物120（（9H-フルオレン-9-イル）メチル1,2-ジメチルヒドラジンカルボン酸）を化合物10から合成した。

【0490】

化合物130（3-（2-（（2-（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-1,2-ジメチルヒドラジニル）メチル）-1H-インドール-1-イル）プロパン酸）を化合物110および化合物120から次の通り合成した。加熱乾燥した50 mLの丸底フラスコに化合物110（3-（2-ホルミル-1H-インドール-1-イル）プロパン酸、3.22 mmol）、化合物120（（9H-フルオレン-9-イル）メチル1,2-ジメチルヒドラジンカルボン酸、5.0 mmol）を入れ、26 mLのジクロロエタン（DCE）中に溶解した。このフラスコへ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（3.54 mmol）を少量ずつ添加し、3時間攪拌した後、5 mLの1M NaOH（水溶液）で急冷し、5分間攪拌した。該反応物をpH2に酸性化し、50 mLのDCMで分画した。有機相を10 mLの5%クエン酸（水溶液）で3回抽出した後、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、所望の生成物の55%を得た。

【0491】

Fmoc-HIPS-OPFPとも呼ばれる化合物140（（9H-フルオレン-9-イル）メチル1,2-ジメチル-2-（（1-（3-オキソ-3-（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）-1H-インドール-2-イル）メチル）ヒドラジンカルボン酸）を化合物130から次の通り合成した。加熱乾燥した丸底フラスコに化合物130（3-（2-（（2-（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-1,2-ジメチルヒドラジニル）メチル）-1H-インドール-1-イル）プロパン酸、0.574 m

mol)、ペンタフルオロフェノール(PFP、0.631mol)、5mLの酢酸エチル(無水)を入れた後、0℃に冷却した。この溶液に、0.5mLのEtOAc中のN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.631mol)を添加し、攪拌しながら20℃まで加温しておいた。TLC(約2時間)による出発材料の消費の後、粗反応物を60mLのEtOAc中に希釈し、2×20mLの水、2×20mLの鹹水で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。この材料をさらに精製することなく、その後の反応に使用した。

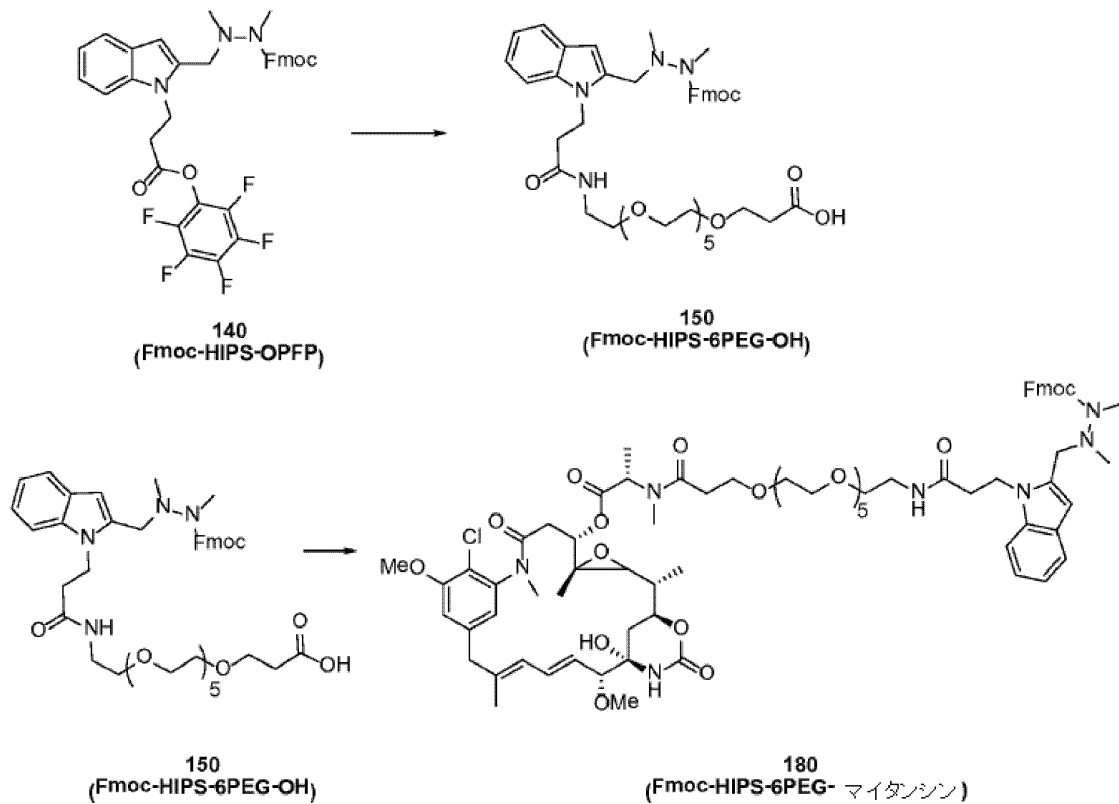
【0492】

(HIPS-6PEG-マイタンシンの合成)

HIPS-6PEG-マイタンシンを以下のスキーム3において示す通り合成した。

【化29】

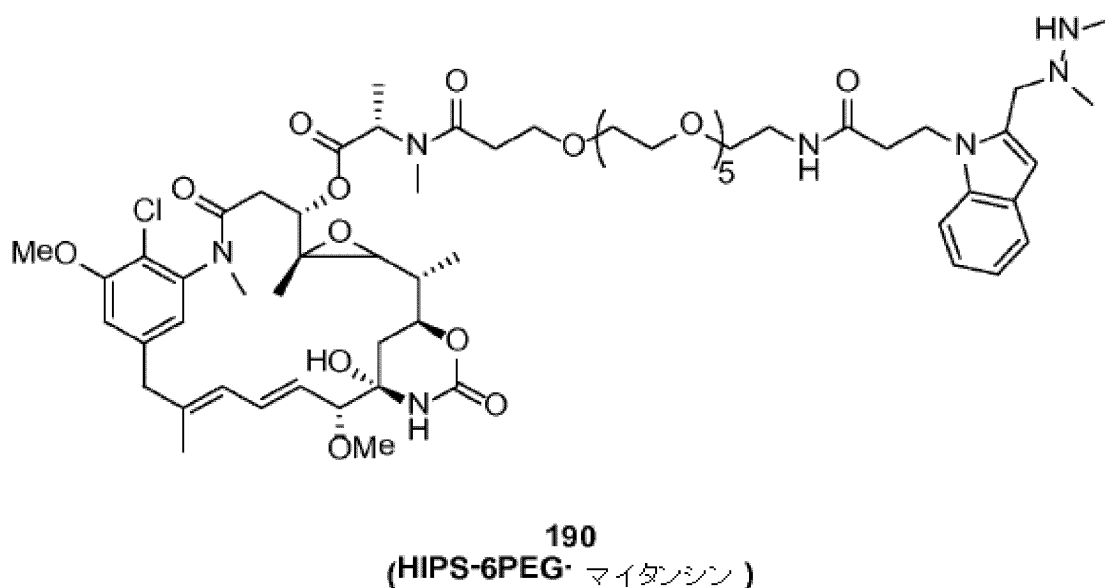
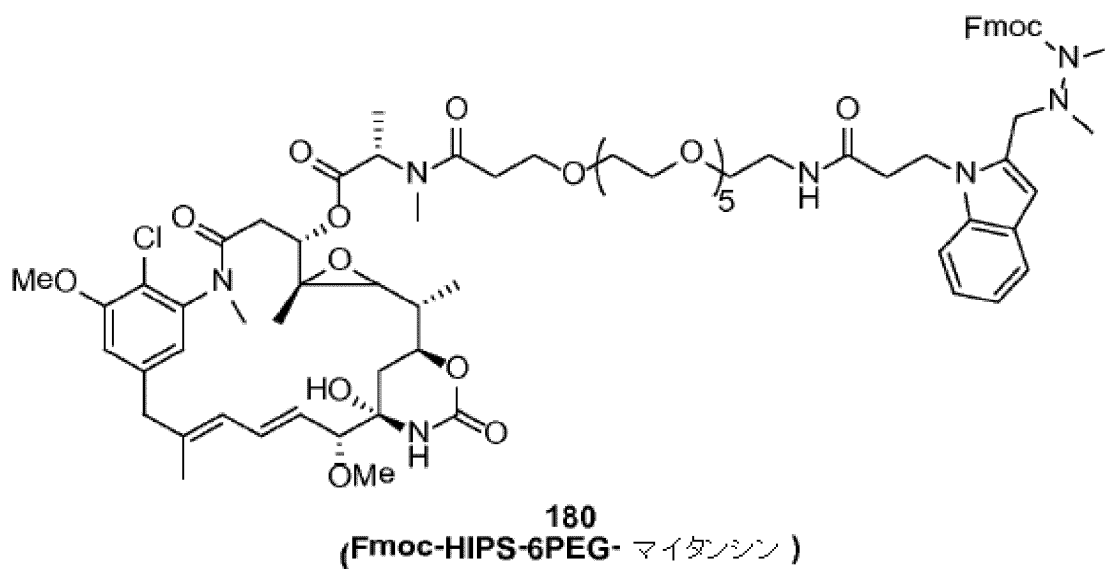
スキーム3



10

20

30



化合物150 (Fmoc-HIPS-6PEG-OH) を化合物140 (Fmoc-HIPS-OPFP) から次の通り合成した。1. 6 mLのバイアルに化合物140 (Fmoc-HIPS-OPFP、66.6 mg、0.1 mmol)、1-アミノ-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサヘニコサン-21-酸 (74.9 mg、0.2 mmol)、DIPEA (79.5 mg、107.1 μL、0.6 mmol) および1 mLの無水DMFを入れた。該反応物を2時間攪拌した後、0~100%のMeCN:水の勾配を用いてクロマトグラフィー処理して (C18)、該生成物を白色の膜として得た (収量48.6 mg、収率58%)。

【0493】

その開示が参照により本明細書に組み込まれるPCT/US2006/030857 (WO2007/021674として公開) において説明されるような文献手順に従って、化合物170を化合物160から以下のスキームに示す通り合成した。

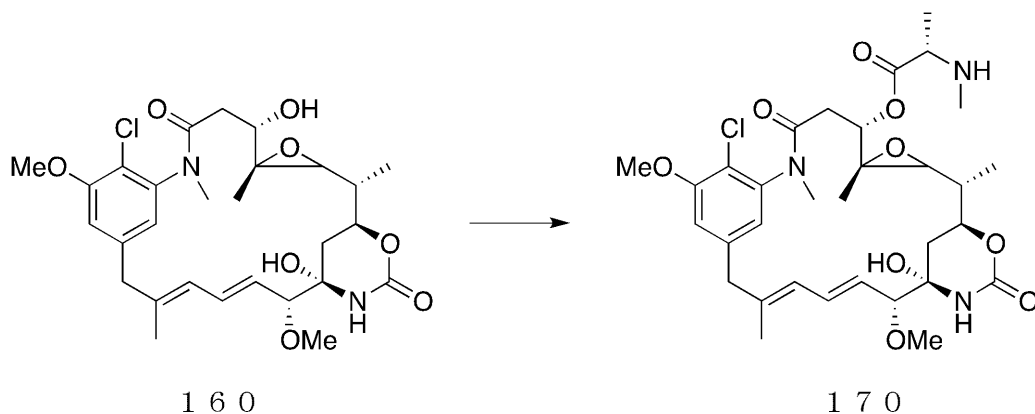
10

20

30

40

【化 3 0】



10

【0494】

化合物180 (Fmoc-HIPS-6PEG-デアシルーマイタンシン) を化合物150 (Fmoc-HIPS-6PEG-OH) および化合物170から次の通り合成した。1. 6mLのバイアルに化合物150 (Fmoc-HIPS-6PEG-OH、18.5mg、0.023mmol)、HATU (8.8mg、0.023mmol)、DIP EA (8.8mg、11.9μL、0.068mmol)、0.1mLの無水DMFを入れ、室温で15分間攪拌しておいた。これに0.1mLの無水DMF中の化合物170 (N-メチルアラニンマイタンシン、14.5mg、0.022mmol) を添加した。該

20

【0495】

化合物190 (HIPS-6PEG-マイタンシン) を化合物180 (Fmoc-HIPS-6PEG-デアシルーマイタンシン) から次の通り合成した。1. 6mLのバイアルに化合物180 (Fmoc-HIPS-6PEG-デアシルーマイタンシン、19.9mg、0.014mmol)、ピペリジン (116.8mg、135.5μL、1.37mmol)、および0.68mLのDMAを入れた。HPLCによって示されるように、およそ20分で該出発材料の消費の後、該粗反応物を0~100%のMeCN：水勾配を用いて即時クロマトグラフィー処理して (C18)、該所望の生成物を白色の膜として得た (収量10.2mg、収率61%)。

30

【実施例1】

【0496】

(アルデヒドタグ付きIgG抗体へのHIP-A594の共役)

HIPS-AF594 (化合物80、上述) をアルデヒドタグ付き抗体へ、ある範囲の時間およびpH条件に関して共役させた。HIPS-AF594 (92.6薬剤：アルデヒド当量) を5.4μMのアルデヒドタグ付きIgG抗体と、pH7.4のPBS、100mMの酢酸カリウム含有のpH4.6のPBS、50mMのクエン酸ナトリウム含有のpH6.0のPBS、または100mMのトリス含有のpH8のPBSにおいて37℃で1、2、3、4、または24時間反応させた。

40

【0497】

共役反応の結果を図2に示し、図2は、ある範囲のpH条件に関して共役したアルデヒドタグ付き抗体へのHIPS-AF594の共役を示す。図2のAは、官能化された検出可能な標識の合成のための反応スキームを示す。図2のBは、該抗体への該官能化された検出可能な標識の該共役反応の概略図を示す。図2のCは、SDS-PAGEゲルの像を示し、該SDS-PAGEゲルを使用して該共役体を分析した。共役体の存在を蛍光撮像

50

によって判定した。

【実施例 2】

【0498】

(抗体-検出可能標識共役体の安定性)

HIPS-AF594 (化合物80、上述) (42.4 薬剤:アルデヒド当量) を 5.9 μ M アルデヒドタグ付き IgG 抗体と 128 mM 塩化ナトリウムおよび pH 6 の 50 mM クエン酸ナトリウムにおいて 37°C で 16 時間反応させた。未反応の HIPS-AF594 を反応混合物からサイズ排除クロマトグラフィーによって除去した。結果として生じる抗体-フルオロフォア共役体を血漿または血清のいずれか (ヒトおよびマウスの両方) において 4°C または 37°C で 1、3 または 6 日間インキュベートした。SDS-PAGE を使用して該共役体を分析した。共役体の存在を蛍光撮像によって判定した。図3に示すように、遊離色素はいずれの場合においても観察されず、該共役体は分解していなかった。

10

【0499】

前記共役体反応の結果を図3に示し、図3は、6日間の期間にわたる抗体-検出可能標識共役体の安定性を示す SDS-PAGE ゲルの像を示す。

【実施例 3】

【0500】

(アルデヒドタグ付き抗体への HIPS-6 PEG-マイタンシンの共役)

HIPS-6 PEG-マイタンシン (化合物190、上述、231.5 薬剤:アルデヒド当量) を 5.4 μ M のアルデヒドタグ付き抗体 (A) と、pH 6 の 50 mM クエン酸ナトリウムおよび 10% DMA 含有の PBS において 37°C で反応させた。該反応混合物を 48 時間後に分析した。

20

【0501】

結果を図4に示し、図4は、HIPS-6 PEG-マイタンシンへ共役した該アルデヒドタグ付き抗体の疎水性相互作用カラム (HIC) トレースを示す。未共役体 (A)、1 共役体 (B)、および 2 共役体 (C) タンパク質共役体を観察した。

【0502】

追加的な化合物を以下に説明する通り合成した。

【0503】

30

(一般的な合成方法)

試薬はすべて、Sigma-Aldrich, Acros, または TCI から得、ピペリジン以外はさらなる精製なしで使用し、ピペリジンは CaH_2 上で乾燥させてから蒸留した。無水溶媒を市販の源から密封した瓶で得た。カラムクロマトグラフィーは、Biotage Isolera Prime クロマトグラフを用いて実施した。高圧液体クロマトグラフィーは、Agilent Poroshell 120 カラム (4.6 $\times$ 150 mm) を装備した Agilent 1100 クロマトグラフで実施し、紫外吸収は 205 nm で監視した。

【0504】

NMR スペクトルを Emeryville Pharmaceutical Services 製の Bruker 400 MHz 分光計で獲得した。 ^1H NMR スペクトルは残留 CHCl_3 (7.26 ppm)、 CD_2HCN (1.94 ppm)、または CD_2HOD (3.31 ppm) に対して参照した。 ^{13}C NMR スペクトルは、 CDCl_3 (77.16 ppm)、 CD_3CN (1.32 ppm)、または CD_3OD (49.00 ppm) に対して参照した。MestReNova (Mestrelab Research S. L.) を用いて NMR スペクトルを処理した。低分子の高解像 ESI 質量スペクトルを UC Berkeley Mass Spectrometry Facility において Thermo LTQ Orbitrap 質量分析計で得た。

40

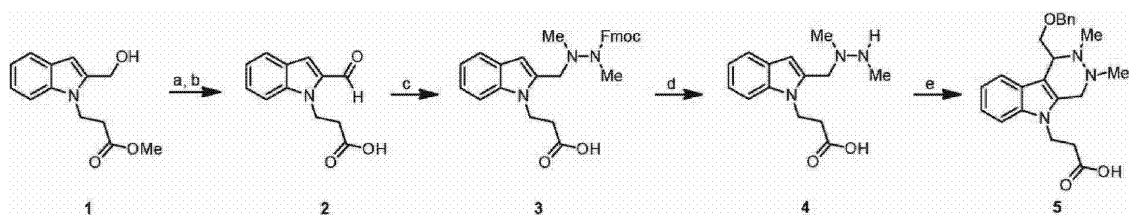
【0505】

HIPS 配位子化試薬 (化合物4) を以下のスキーム4において示す通り合成した。

50

【化 3 1】

スキーム 4



【0506】

10

(メチル 3- (2-ホルミル-1H-インドール-1-イル) プロパン酸 (1) の合成)

化合物 1 を次の通り合成した。デス・マーチンペルヨージナン (5.195 g、12.25 mmol、1.09 当量) をジクロロメタン (20 mL) およびピリジン (2.70 mL、33.5 mmol、3.0 当量) からなる混合物中に懸濁した。5 分後、結果として生じる白色の懸濁液をジクロロメタン (10 mL) 中のメチル 3- (2- (ヒドロキシメチル) -1H-インドール-1-イル) プロパン酸 (2.611 g、11.19 mmol) の溶液に移し、結果的に赤褐色の懸濁液を生じた。1 時間後、該反応物をチオ硫酸ナトリウム (10% 水溶液、5 mL) および重炭酸ナトリウム (飽和水溶液、5 mL) で急冷した。該水性層をジクロロメタン (3×20 mL) で抽出した後、硫酸ナトリウム上で乾燥、濾過、および濃縮して、褐色の油を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中の 5~50% 酢酸エチル) による精製は、該生成物を無色の油として生じた (2.165 g、9.363 mmol、84%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s, 1H), 7.73 (dt, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.29 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J=8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 4.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.83 (t, J=7.2 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.52, 171.75, 140.12, 135.10, 127.20, 126.39, 123.46, 121.18, 118.55, 110.62, 51.83, 40.56, 34.97。HRMS (ESI) C₁₃H₁₃NO₃Na [M+Na]⁺ についての計算値: 254.0793、実測値: 254.0786。

20

30

【0507】

(3- (2-ホルミル-1H-インドール-1-イル) プロパン酸 (2) の合成)

化合物 2 を化合物 1 から次の通り合成した。ジオキサン (18 mL) 中に溶解した化合物 1 (306 mg、1.32 mmol) の溶液に、LiOH (2 M 水溶液、992 μL、1.98 mmol、1.5 当量) を添加した。1 時間後、塩酸 (1 M 水溶液) を滴下して添加し、pH=5 の溶液を得た。該溶液を濃縮し、結果として生じる淡褐色の油を酢酸エチル (20 mL) 中に溶解し、酢酸 (5% 水溶液、10 mL)、水 (10 mL)、および鹹水 (10 mL) で洗浄した。該有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡褐色の油を得た。シリカゲルクロマトグラフィー (0.1% 酢酸含有ヘキサン中の 5~50% 酢酸エチル) による精製は、該生成物を淡黄色の固体 (290 mg、1.34 mmol、定量的) として生じた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (s, 1H), 7.76 (dt, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.33 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J=8.0, 6.9, 1.0 Hz, 1H), 4.85 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.2 Hz, 2H)。¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 182.65, 176.96, 140.12, 135.02, 127.33, 126.42, 123.53, 121.27, 118.76, 110.55, 40.19, 34.82。HRMS (ESI) C₁₂H₁₀NO₃

40

50

[M-H]⁻ についての計算値：216.0666、実測値：216.0665。

【0508】

(3-(2-((2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2-ジメチルヒドラジニル)メチル)-1H-インドール-1-イル)プロパン酸(3)の合成)

化合物3を化合物2から次の通り合成した。1,2-ジクロロエタン(無水、25mL)中の化合物2(1.193g、5.492mmol)およびFmoc-N(Me)-NHMe(2.147g、7.604mmol、1.38当量)の溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1.273g、6.006mmol、1.09当量)を添加した。結果として生じる黄色の懸濁液を2時間攪拌した後、重炭酸ナトリウム(飽和水溶液、10mL)で急冷した後、塩化水素(1M水溶液)を添加してpH4にした。有機層を分離し、水性層をジクロロメタン(5×10mL)で抽出した。プールした有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して橙色の油にした。C18シリカゲルクロマトグラフィー(水中の20~90%アセトニトリル)による精製は、蠟状の桃色の固形物(1.656g、3.425mmol、62%)として3を生じた。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.70-7.47 (br m, 3H), 7.42-7.16 (br m, 6H), 7.12-7.05 (m, 1H), 6.37 (s, 0.6H), 6.05 (s, 0.4H), 4.75-4.30 (br m, 4H), 4.23 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.55 (br d, 1H), 3.11-2.69 (m, 5H), 2.57 (br s, 2H), 2.09 (br s, 1H)。¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 174.90, 155.65, 143.81, 141.42, 136.98, 134.64, 127.75, 127.48, 127.12, 124.92, 122.00, 120.73, 120.01, 119.75, 109.19, 103.74, 67.33, 66.80, 51.39, 47.30, 39.58, 39.32, 35.23, 32.10。HRMS (ESI) C₂₉H₃₀N₃O₄ [M+H]⁺ についての計算値：484.2236、実測値：484.2222。

【0509】

(ピペリジニウム3-(2-((1,2-ジメチルヒドラジニル)メチル)-1H-インドール-1-イル)プロパン酸(4)の合成)

化合物4を化合物3から次の通り合成した。インドール3(64.2mg、133μmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(20% v/v, 1.31mL、2.65mmol、20.0当量)中のピペリジンの溶液中に溶解した。20分後、該溶液をC18シリカゲルクロマトグラフィー(水中の0~100%アセトニトリル)によって精製した。該生成物を無色の油として単離した(28.4mg、82.0μmol、62%)。¹H NMR(400 MHz, 7:5 D₂O:CD₃CN) δ 7.84 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.36-3.29 (m, 4H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.99-1.95 (m, 4H), 1.88-1.83 (m, 2H)。¹³C NMR(151 MHz, 7:5 D₂O:CD₃CN) δ 179.80, 137.61, 135.78, 128.40, 122.59, 121.29, 120.50, 110.94, 103.70, 53.86, 45.32, 42.79, 41.43, 38.64, 33.95, 23.07, 22.41, 1.32。HRMS (ESI) C₁₄H₂₀N₃O₂ [M-ピペリジン+H]⁺ についての計算値：262.1556、実測値：262.1547。

【0510】

(3-(1-((ベンジルオキシ)メチル)-2,3-ジメチル-3,4-ジヒドロ-1H-ピリダジノ[4,5-b]インドール-5(2H)-イル)プロパン酸(5)の合成)

10

20

30

40

50

化合物 4 をベンジルオキシアセトアルデヒドと反応させ、これを紫外吸収特性および水溶解度特性についてのモデルの低分子アルデヒドとして選択し、アザカルボリン生成物（化合物 5）を生成した。アセトニトリル水溶液（1：3 の水：アセトニトリル、800 μ L）中の化合物 4（16.2 mg、46.8 μ mol）の溶液に、ベンジルオキシアセトアルデヒド（7.23 μ L、51.5 μ mol、1.10 当量）を添加した。1 時間後、該溶液を C18 シリカゲルクロマトグラフィー（0.1% 酢酸含有水中の 0~100% アセトニトリル）によって精製した。トルエンを該溶離液へ添加して残留酢酸の除去を助け、該生成物を淡褐色の油として単離した（16.2 mg、41.2 μ mol、88%）。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.41（d, J=7.8 Hz, 1H）, 7.38–7.34（m, 2H）, 7.34–7.30（m, 3H）, 7.18–7.15（m, 2H）, 7.08–7.05（m, 1H）, 4.65（d, J=12.4 Hz, 1H）, 4.58（d, J=12.4 Hz, 1H）, 4.28–4.18（m, 2H）, 4.10（m, 1H）, 3.91（t, J=9.0 Hz, 1H）, 3.81（s, 1H）, 3.76–3.64（m, 2H）, 2.69（t, J=6.8 Hz, 2H）, 2.63（s, 3H）, 2.39（s, 3H）。¹³C NMR（151 MHz, CDCl₃） δ 175.08, 138.74, 136.27, 131.75, 128.42, 127.92, 127.60, 126.61, 121.43, 119.61, 118.74, 109.33, 105.41, 73.46, 71.94, 61.61, 44.16, 41.33, 39.19, 34.98, 31.17。HRMS（ESI）C₂₃H₂₈N₃O₃ [M+H]⁺ についての計算値：394.2131、実測値：394.2120。

【0511】

（Fmoc-HIPS-PFP の合成）

Fmoc-HIPS-PFP を次の通り合成した。0℃の酢酸エチル（無水、10 mL）中の Fmoc-HIPS 酸（化合物 4）（1.4673 g、3.0344 mmol）およびペンタフルオロフェノール（608.1 mg、3.304 mmol、1.09 当量）の溶液に、酢酸エチル（無水、15 mL）中の N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（684.0 mg、3.315 mmol、1.09 当量）の溶液を添加した。白色の沈殿物が形成し始め、5 分後に該溶液を室温まで加温しておいた。90 分後、該懸濁液を 0℃に冷却し、セライトで濾過し、濾過ケーキを冷酢酸エチル（5 mL）で洗浄した。濾液を水（4×10 mL）および鹹水（10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して淡黄色の固形物（1.979 g、3.046 mmol、100%）にした。この材料をその後の反応において、さらに精製することなく使用した。

【0512】

（Fmoc-HIPS-AF488 の合成）

Fmoc-HIPS-AF488 を次の通り合成した。N,N-ジメチルホルムアミド（0.2 mL）中の Fmoc-HIPS-PFP（3.0 mg）および Alexa Fluor 488（AF488）カダベリン（1 mg、1.6 μ mol）の溶液に、炭酸ナトリウム（100 mM 水溶液、31.2 μ L、3.12 μ mol）を添加した。2 時間後、反応混合物を濃縮して赤橙色の油にし、該油を C18 シリカゲルクロマトグラフィー（H₂O/MeCN）によって精製した。該生成物を赤色の固形物として単離した（1.7 mg、1.54 μ mol、99%）。HRMS（ESI）C₅₅H₅₂N₇O₁₃S₂ [M-Na]⁻ についての計算値：1082.3070、実測値：1082.3064。

【0513】

（HIPS-AF488 配位子化試薬（化合物 9）の合成）

HIPS-AF488 配位子化試薬（化合物 9）を次の通り合成した。Fmoc-HIPS-AF488（1.7 mg、1.54 μ mol）をジオキサン：MeOH：2M NaOH 水溶液からなる溶液（30：9：1、94 μ L、4.7 μ mol NaOH、3.1 当量の NaOH）中に溶解した。30 分後、淡青色の反応混合物を酢酸（5% 水溶液、50 μ L）で急冷し、結果として蛍光緑色溶液を生じ、該溶液を濃縮して赤色の固形物を得た。該生成物を C18 シリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、さらに、Ag i

lent Zorbax 300SB-C18カラム (9.4×250mm) 上でHPLCによって精製した。該生成物を赤色の固形物 (1.0mg、1.16μmol、75%) として単離した。HRMS (ESI) C₄₀H₄₂N₇O₁₁S₂ [M-Na]⁻ についての計算値: 860.2389、実測値: 860.2387。

【実施例4】

【0514】

(HIP配位子化試薬 (化合物4) の反応性)

モデルであるアミノオキシ、ヒドラジド、およびベンジルオキシアセトアルデヒド含有ピクテースペングラー配位子化試薬に対するHIP試薬 (化合物4) の反応性を研究するために、実験を実施した (図5および図6)。

10

【0515】

(HPLC動態アッセイのための実験プロトコル)

反応混合物は、6.7%MeCNを含有する120μLの水溶液中にアミン4、6、7、または8 (50μM)、ベンジルオキシアセトアルデヒド (50μM)、プロモクレールグリーン (10μM)、および緩衝液 (10mM) を含有し、該MeCNは、ベンジルオキシアセトアルデヒドのストック溶液 (1mM) を可溶化するために存在した。室温で2時間後、100μLの一定分量を、水中の10~100%アセトニトリルの勾配を採用するHPLCによって18分間分析した。

【0516】

先に説明したように、50μMアミンおよびアルデヒドを含有する緩衝液を室温で2時間インキュベートした後、HPLCによって分析した。アルデヒドおよびケトンの生体共役反応に通常使用される条件を包含するpH範囲内で、アミノオキシインドール6 (ピクテースペングラー配位子化試薬のモデル) およびモデルであるアミノオキシ化合物7は酸性条件下でより迅速に反応した。ヒドラジド8の反応は、いずれの条件下でも明らかに進行することはない。このことは、ヒドラゾン形成のための低い平衡定数によるのかもしれない。pH6を上回ると、インドール4は、他のアミン求核試薬よりも生成物への高い%変換を有しており、このことは、HIP配位子化がほぼ中性のpHのタンパク質を標識するのに有用であるかもしれないことを示す。鐘型のpH-速度曲線は、化合物4との反応について観察され、より低いpHでの低い反応速度は、化合物4のヒドラジン部分のプロトン付加によりカルボニル付加を律速していることによるのかもしれない。その理由は、化合物4 (pKa約6.56) におけるもののようなトリアルキルヒドラジンが、化合物6 (pKa約4.60) におけるもののようなO-アルキルアミノオキシ部分よりも塩基性であるからである。

20

30

【実施例5】

【0517】

(FGly-MBPへの化合物4の共役)

アルデヒド含有タンパク質 (FGly-MBP) を化合物4でほぼ中性のpHで選択的に標識するために実験を実施した。

【0518】

(FGly-MBPへの4の共役のための実験プロトコル)

インドール4 (1mM) およびFGly-MBP (1.41mg/mL) をクエン酸ナトリウム緩衝液 (50mM、pH5.0) において組み合わせ、37℃で24時間インキュベートした。過剰量の化合物4を緩衝液交換によって遠心分離濃縮器 (Amicon、10kDa MWCO) においてPBS中へと除去した後、試料をトリプシン (1.1μg、2重量%) で処理し、37℃で24時間インキュベートした。該ペプチドをC18カラム (The Nest Group社製) を用いて脱塩し、水中の70%アセトニトリル、1%ギ酸で溶出した。溶離液を遠心分離蒸発によって濃縮した後、U.C. Berkeley QB3/Chemistry Mass Spectrometry Facilityで、Waters nanoAcquity UPLCへ接続されたWaters Q-ToFプレミアエレクトロスプレーイオン化飛行時間型質量分析計において、

40

50

ナノーLC/MSによって分析した。

【0519】

C末端近くでC_α-ホルミルグリシン (FGly) 残基を有するMBPの変異体であるアルデヒドタグ付きマルトース結合タンパク質 (FGly-MBP) を基質として使用した。先に説明したように、該ホルミルグリシン残基は、該タンパク質のC末端で短いペプチド配列LC T P S Rの包含によって取り付けられた。MBPと結核菌ホルミルグリシン発酵酵素との共発現は結果として、共通配列システイン残基のホルミルグリシンへの共翻訳酸化を生じ、該ホルミルグリシンは、ヒドラジン含有試薬4と選択的に反応した。FGly-MBPをインドール4と一晩反応させた後、結果として生じる共役体をトリプシン処理した。該トリプシン消化物のESI-MSによる分析は、化合物4が該FGly残基と反応することを示した。

10

【実施例6】

【0520】

(タンパク質標識実験)

穏和な反応条件下でのHIP S配位子化の速度を測定するために、pH 6.0でタンパク質に関する標識動態を評価することによって実験を実施した。

【0521】

(タンパク質標識実験のための実験プロトコル)

反応混合物は、フルオロフォア9、10、11、または12 (400 μM) およびタンパク質 (MBP、0.67 mg/mL、α-HER2、0.37 mg/mL、またはMb、0.51 mg/mL) をリン酸ナトリウム緩衝液 (100 mM、pH 6.0) 中に含有していた。37℃で2時間後、トリス-C1を添加してpH 8.5〜9にすることによって該反応を停止させ、SDS-PAGEによって即時分析した。遊離フルオロフォアはMbと同時に溶出しかつMbを弱めるので、該タンパク質をニトロセルロース膜へと湿式転写し、遊離フルオロフォアを除去した後、蛍光撮像し、ポンソーSを用いてタンパク質負荷を評価した。

20

【0522】

SDS-PAGEによるタンパク質共役実験の分析を容易にするために、化合物3をAlexa Fluor 488カダベリンとカップリングした後、ペペリジンでFmoc脱保護をすることによって、フルオロフォア官能化HIP Sインドール (化合物9) を調製した。これらの実験において、HIP S試薬9の相対的な共役効率を、市販のAF488ヒドラジド (化合物10) およびアミノオキシ試薬 (化合物11) の両方と比較した。この実験設計で、先に報告したピクテースペングラー配位子化および市販のアミノオキシAF488 (化合物12) に対するHIP S配位子化の比較が可能となった (図7のA)。2つのホルミルグリシン保有タンパク質、すなわち、FGly-MBPおよび、重鎖の各々のC末端でホルミルグリシン残基を含有する治療用モノクローナル抗体ハーセプチンの変異体であるFGly-α-HER2の相対的な標識をpH 6.0で評価した。ホルミルグリシン以外のアルデヒドを用いて方法の普遍性を示すために、ピリドキサルリン酸仲介性アミノ交換反応によって取り付けられたN末端グリオキサミドを含有する化学的に修飾されたミオグロビン (Mb) の標識も評価した。これらの場合すべてにおいて、400 μMのフルオロフォア試薬9〜12によるpH 6.0でのアルデヒド官能化タンパク質の2時間の処理は、HIP S試薬9による標識がアミノオキシおよびヒドラジド-フルオロフォアパネルによる標識よりも迅速であることを示した (図7のB〜D)。そのすべてがアルデヒド官能性を欠失している、FGly-MBP C390A突然変異体 (ホルミルグリシンへの変換のために必須であるシステイン残基を欠いている)、アルデヒドタグ配列を有さないα-HER2、および野生型Mbを用いた対照実験は、化合物9による無視できる標識を示した。FGly-α-HER2を用いた実験は、穏和な条件下でのモノクローナル抗体と低分子との部位特異的共役についての方法を示した。

30

40

【実施例7】

【0523】

50

(加水分解に対する安定性に関する実験)

オキシムに対する F G l y-M B P に関する結合の加水分解に対する安定性を測定するために、実験を実施し、オキシムは、生体共役化学反応におけるアルデヒドおよびケトンについて典型的に加水分解に対して安定である結合である。

【0524】

(M B P-A F 4 8 8 共役体の加水分解 E L I S A についての実験プロトコル)

【0525】

(M B P-A F 4 8 8 共役体の調製)

フルオロフォア 9 または 12 ($545\text{ }\mu\text{M}$) および F G l y-M B P (1.61 mg/mL 、 $40\text{ }\mu\text{g}$) をクエン酸ナトリウム緩衝液 (45 mM 、 $\text{pH}4.5$) 中で組み合わせた。 37°C で 18 時間後、該タンパク質を遊離フルオロフォアからイオン交換クロマトグラフィー (G E H i T r a p S P X L、 5 mM クエン酸ナトリウム $\text{pH}5.5$ 中の $5\text{ mM}\sim 1\text{ M}$ の NaCl) によって精製した。A F 4 8 8 色素の共役を紫外・可視分光によって確認した。

【0526】

(ヒト血漿における共役体のインキュベーション)

ヒト血漿 ($0.98\times$) 中の M B P-A F 4 8 8 共役体 ($10\text{ }\mu\text{g/mL}$) の溶液を 37°C で 5 日間インキュベートした。一定分量を 10～14 時間間隔で採取し、P B S 中の 1% B S A で 10 ng/mL に希釈し、結果として生じる溶液を E L I S A による分析まで -80°C で即時凍結させた。

【0527】

(E L I S A)

96 ウェルマイクロタイタープレート (N u n c M a x i s o r p) を α -M B P (P B S 中の $2.5\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、A b c a m 社製) で 4°C で一晚被覆した。ウェルを P B S T で 2 回洗浄した後、B S A (P B S 中の 1%) とともに 2 時間インキュベートした。ウェルを P B S T で 2 回洗浄した後、M B P-A F 4 8 8 共役体溶液 (10 ng/mL) とともにインキュベートした。1 時間後、ウェルを P B S T で 4 回洗浄した後、ウサギ α -A F 4 8 8 I g G (I n v i t r o g e n 社製、 $1:5000$) とともに 1 時間インキュベートした。ウェルを P B S T で 4 回洗浄した後、H R P 共役ロバ α -ウサギ I g G (J a c k s o n I m m u n o R e s e a r c h、 $1:10000$) とともに 1 時間インキュベートした。ウェルを P B S T で 4 回洗浄した後、テトラメチルベンジジンおよび過酸化水素 (P i e r c e 社製 T M B キット) を添加し、15 分後、1 容積の H_2SO_4 (2 M) の添加により、該反応物を急冷した。吸光度をプレートリーダー (S p e c t r a M a x M 5) で 450 nm で読み取った。

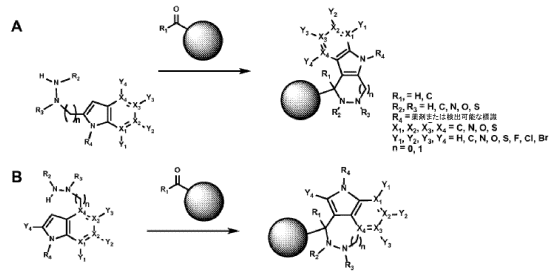
【0528】

先に説明したように、F G l y-M B P の精製したアザカルボリン結合型およびオキシム結合型 A F 4 8 8 共役体をヒト血漿中で $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ で 37°C で 5 日間インキュベートした。この時間にわたって、該 M B P を E L I S A によって A F 4 8 8 の喪失について監視した (図 8)。サンドイッチ E L I S A 手順には、 α -M B P 被覆したマイクロタイタープレート上での M B P-A F 4 8 8 捕捉、次いで、 α -A F 4 8 8 抗体および H R P 共役二次抗体を用いた共有結合型 A F 4 8 8 の検出を含んだ。5 日間の時間経過にわたり、アザカルボリン共役体の明らかな加水分解は観察されなかった。対照的に、A F 4 8 8 のオキシム共役体は 1 日以内に分解した。

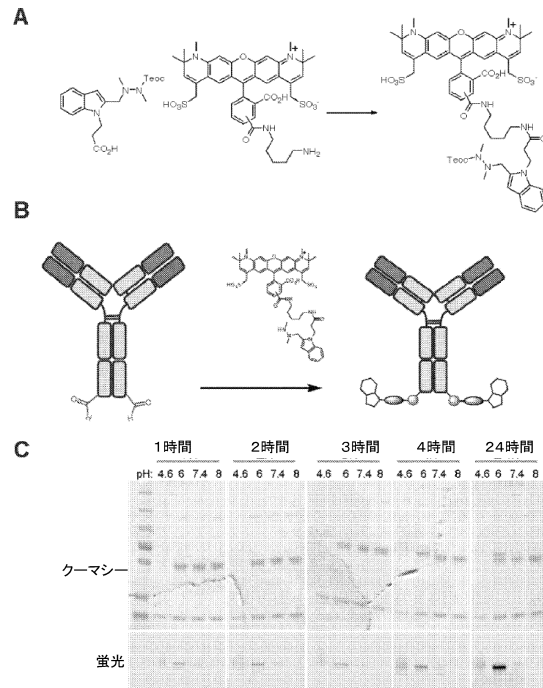
【0529】

本発明は、その具体的な実施形態に関して説明されてきたが、種々の変更がなされることがありかつ、等価物が本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく置き換えられることがあることは当業者によって理解されるべきである。加えて、特定の状況、材料、物質の組成、加工、1 つまたは複数の加工工程を本発明の目的、精神および範囲に対して適合させるよう多くの改変がなされることがある。かかる改変はすべて、添付の特許請求の範囲内であるよう意図される。

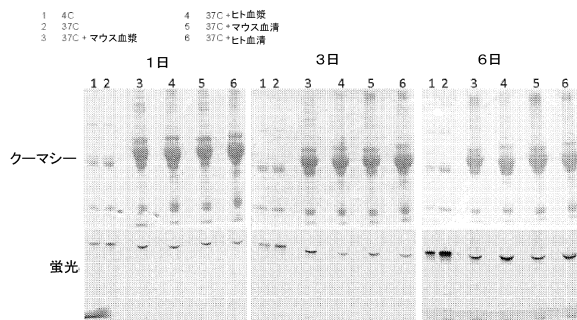
【図 1】



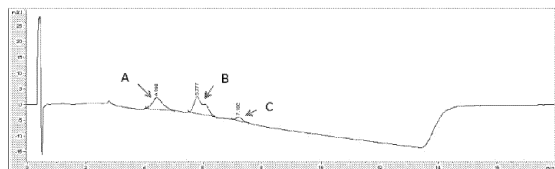
【図 2】



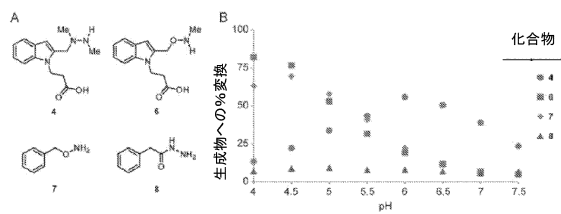
【図 3】



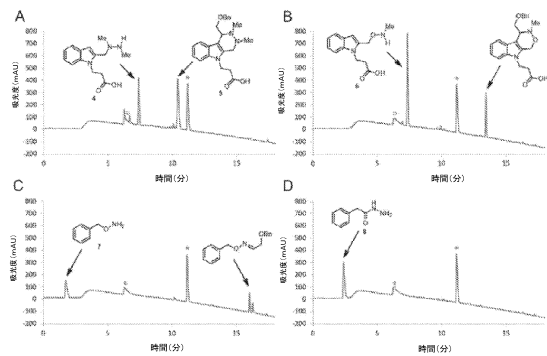
【図 4】



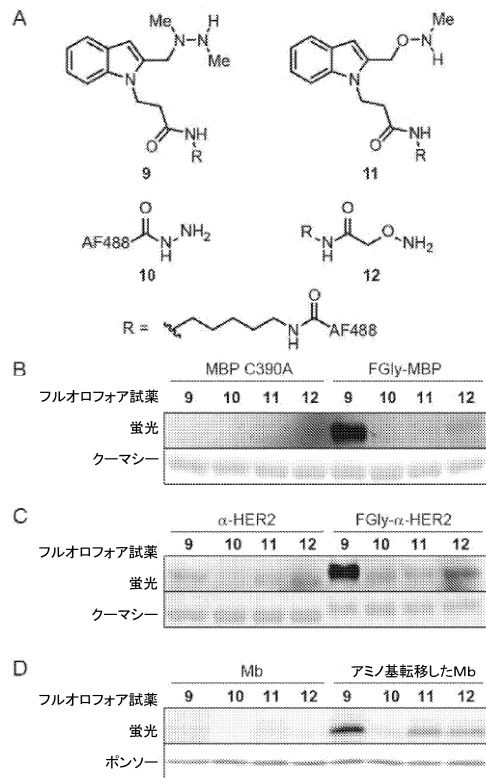
【図 5】



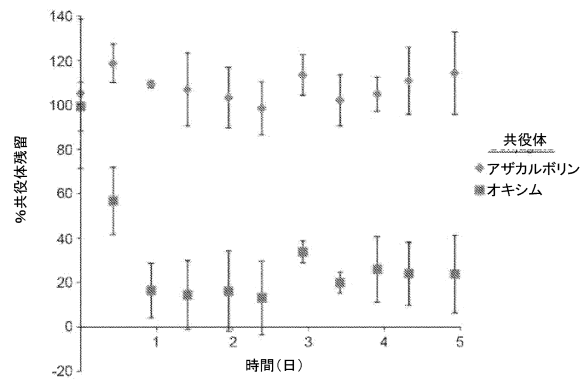
【図 6】



【図 7】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 38/00
 A 6 1 K 47/62 (2017.01) A 6 1 K 47/62
 C 0 7 K 16/00 (2006.01) C 0 7 K 16/00
 A 6 1 K 47/66 (2017.01) A 6 1 K 47/66

(74)代理人 100137213
 弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
 弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100151448
 弁理士 青木 孝博

(74)代理人 100183519
 弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
 弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100185959
 弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
 弁理士 城山 康文

(72)発明者 クディルカ, ロマス, アルビダス
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 7 0 9、パークレー、ヘンリー・ストリート・1 5 2 2、
 アパートメント・シー

(72)発明者 アルバース, アーロン, エドワード
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 1 3 1、サンフランシスコ、ウィットニー・ストリート・
 3

(72)発明者 バーフィールド, ロビン, エム
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 6 0 8、エメリービル、ホリス・ストリート・5 7 0 3

(72)発明者 ラブカ, デイビッド
 アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 7 0 8、ケンジントン、スタンフォード・アベニュー・2
 0 2

審査官 小田 浩代

(56)参考文献 特開2 0 0 9-2 9 8 7 3 5 (J P, A)
 Agarwal, P. et al., Hydrazino-Pictet-Spengler ligation as a biocompatible method for the generation of stable protein conjugates, Bioconjug. Chem., 2 0 1 3年 5月2 8日, Vol. 24, pp. 846-851
 Sasaki, T. et al., N-terminal labeling of proteins by the Pictet-Spengler reaction, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2 0 0 8年, Vol. 18, pp. 4550-4553
 Stockigt, J. et al., The Pictet-Spengler reaction in nature and in organic chemistry, Angew. Chem. Int. Ed., 2 0 1 1年, Vol. 50, pp. 8538-8564

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 K 1 / 0 0 - 1 9 / 0 0
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

PubMed

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)