

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年5月31日 (2018.5.31)

【公開番号】特開2018-58902(P2018-58902A)

【公開日】平成30年4月12日 (2018.4.12)

【年通号数】公開・登録公報2018-014

【出願番号】特願2018-737(P2018-737)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/537 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/704 (2006.01)

A 6 1 K 38/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/22 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2017.01)

A 6 1 K 47/54 (2017.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/537

A 6 1 K 39/395 M

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 38/02

A 6 1 K 47/22

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 47/54

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月14日 (2018.3.14)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

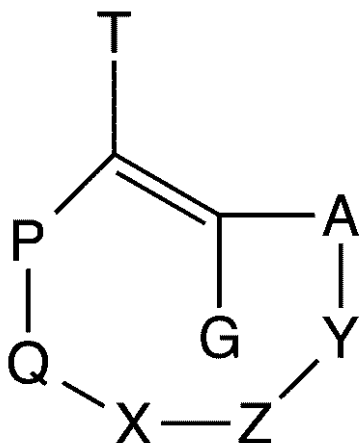
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロドラッグ化合物とアクチベータ化合物とを含むプロドラッグキットであって、

前記プロドラッグ化合物は、直接的又はリンカー L^D を介してのいずれかで、トリガー部分 T^R にリンクされた薬物 D^D を含み、前記トリガー部分はジエノフィルを含み、及び、前記アクチベータ化合物は、前記ジエノフィルと反応し得るジエンを含み、前記ジエノフィルは、式 (I a) :

【化 1】



Formula (1a)

の構造を含み、

ここで、T 及び G は H であり；

A 及び P はそれぞれ独立して CR^a 又は CR^aX^D であり（ただし、少なくとも 1 つは CR^aX^D である）；ここで、 X^D は $(O-C(O))_p-(L^D)_n-(D^D)$ 、 $S-C(O)-(L^D)_n-(D^D)$ 、 $O-C(S)-(L^D)_n-(D^D)$ 、 $S-C(S)-(L^D)_n-(D^D)$ 、又は $O-S(O)-(L^D)_n-(D^D)$ であり、ここで、 $p=0$ 又は 1 であり；ここで、 $(L^D)_n$ はリンカーであり、及び $n=0$ 又は 1 であり、ここで、 L^D は直線又は分岐し、且つ、 T^R に S、N、NH 又は O を介してリンクされ、ここで、これらの原子は前記リンカーの一部であり；ここで、 D^D は、S、N、NH 又は O を介してリンクされた、1 つ又は複数の薬物であり、ここで、これらの原子は前記薬物の一部であり；及びここで、 X^D が $(O-C(O))_p-(L^D)_n-(D^D)$ 及び $p=0$ であり、且つ、 L^D 又は D^D が、N 又は NH を介して T^R に結合される場合、これらの N 及び NH 部分は、 L^D 又は D^D の芳香族炭素に結合し；

Y、Z、Q、X は一緒になって、置換又は未置換の 4 - 員環の脂肪族性又はヘテロ脂肪族性部分を形成し；

それぞれの R^a は独立して、H、アルキル、アリール、 OR' 、 SR' 、 $S(=O)_2R'$ 、 $S(=O)_2NR'R'$ 、 $OC(=O)R'$ 、 $SC(=O)R'$ 、 $OC(=S)R'$ 、 $SC(=S)R'$ 、F、 SO_3H 、 PO_3H 、 NO_2 、C、N、SCN、NCS、 CF_3 、 CF_2-R' 、 $NR'R'$ 、 $C(=O)R'$ 、 $C(=O)O-R'$ 、 $C(=S)O-R'$ 、 $C(=O)S-R'$ 、 $C(=S)S-R'$ 、 $C(=O)NR'R'$ 、 $C(=S)NR'R'$ 、 $NR'C(=O)-R'$ 、 $NR'C(=S)-R'$ 、 $NR'C(=O)O-R'$ 、 $NR'C(=S)O-R'$ 、 $NR'C(=O)S-R'$ 、 $NR'C(=S)S-R'$ 、 $OC(=O)NR'-R'$ 、 $SC(=O)NR'-R'$ 、 $OC(=S)NR'-R'$ 、 $SC(=S)NR'-R'$ 、 $NR'C(=O)NR'-R'$ 、 $NR'C(=S)NR'-R'$ からなる群から選択され、ここでそれぞれの R' 及びそれぞれの R'' は独立して H、アリール又はアルキルであり、及び R'' は独立してアリール又はアルキルであり；

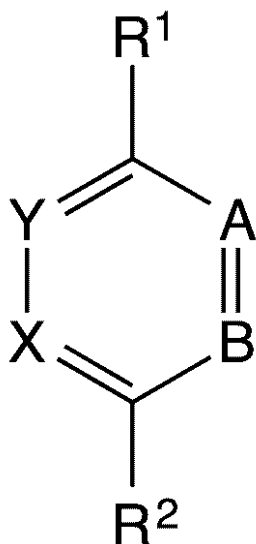
ここで任意には、前記リンカー L^D 及び前記トリガー部分の一方は、標的化試薬 T^T 又はマスキング部分 M^M を含み；ここで、 T^T は抗体、抗体断片、タンパク質、ペプチド、ペプチド模倣物、ポリマー、炭水化物又はオリゴヌクレオチド標的化試薬であり、及び M^M はタンパク質、ペプチド、ポリマー、ポリエチレングリコール、又は炭水化物マスキング部分であり；

ここで、前記薬物部分 D^D は、抗体、抗体断片、抗体断片 Fab2、抗体断片 Fab、抗体断片 scFv、ダイアボディ、トリアボディ、抗体融合体、抗体断片融合体、二重特異性 mAb 断片、三重特異性 mAb 断片、タンパク質、アプタマー、オリゴペプチド、オリゴヌクレオチド、オリゴ糖、ペプチド、ペプチド、ステロイド、有機薬物化合物、トキシン、ホルモン、ウイルス、ファージ、免疫トキシン、リシン A、ジフテリアトキシ

ン、コレラトキシン、アウリスタチン、メイタンシン、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、メイタンシノイドDM1及びDM4、アウリスタチンMMAE、CC1065、カンプトテシン、SN-38、抗増殖/抗腫瘍薬、抗生物質、サイトカイン、抗炎症性薬、抗ウイルス剤、降圧剤、化学増感剤、放射線増感剤、細胞毒性薬物、DNA損傷剤、ジヒドロ葉酸レダクターゼインヒビター、及びチミジル酸シンターゼインヒビター、DNAアルキル化剤、放射線増感剤、DNAインターカレーター、DNA開裂剤、抗チューブリン剤、トポイソメラーゼインヒビター、白金系薬物、アントラサイクリン、ビンカ薬物、マイトマイシン、プレオマイシン、細胞毒性ヌクレオシド、タキサン、レキシトロブシン、プテリジン、ジイネン、ポドフィロトキシン、ドラスタチン、メイタンシノイド、分化誘導剤、タキソール、メトトレキサート、メトプテリン、ジクロロメトトレキサート、5-フルオロウラシル、DNAマイナーグループバインダー、6-メルカプトプリン、シトシンアラビノシド、メルファラン、ロイロシン(leurosine)、ロイロシダイン(leurosideine)、アクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、マイトマイシンC、マイトマイシンA、カミノマイシン、アミノプテリン、タリソマイシン、ポドフィロトキシン、ポドフィロトキシン類、エトポシド、エトポシドフォスフェート、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、タキソール、タキソテール(商品名taxotere)、レチノイン酸、酪酸、N8-アセチルスベルミジン、カンプトテシン、エスペラミシン、エンジイン、マイトマイシン、1-(2-クロロエチル)1,2-ジメタンスルフォニルヒドラジド、シタラビン、及びアングイジンからなる群から選択され;

ここで、前記アクチベータは、式(4)

【化2】



Formula 4

のジエンから選択されるジエンを含み、

ここで、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立してH、アルキル、アリール、CN、 $C(=O)R'$ 、 $OC(=O)R''$ 、 $SC(=O)R''$ 、 $OC(=S)R''$ 、 $SC(=S)R''$ 、 $S(=O)R'$ 、 $S(=O)_2R''$ 、 $S(=O)_2NR'R''$ 、 $C(=O)NR'R''$ 、 $C(=S)NR'R''$ 、 $NR'C(=O)R'$ 、 $NR'C(=S)R'$ 、 $NR'C(=O)OR''$ 、 $NR'C(=S)OR''$ 、 $NR'C(=O)SR''$ 、 $NR'C(=S)SR''$ 、 $OC(=O)NR'R''$ 、 $SC(=O)NR'R''$ 、 $OC(=S)NR'R''$ 、 $SC(=S)NR'R''$ 、 $NR'C(=O)NR'R''$ 、 $NR'C(=S)NR'R''$ からなる群から選択され、ここでそれぞれの R' 及びそれぞれの R'' は独立してH、アリール又はアルキルであり、及び R'' は独立してアリール又はアルキルであり;ここで、AはNであり;BはNであり;XはNであり;及びYはNであり;

ここで任意には、前記ジエンにおける前記置換基 R^1 及び R^2 の一方は、ポリエチレングリコール、タンパク質、ペプチド、炭水化物、デンドリマー、ヘパリン誘導体、ヒア

ルロン酸誘導体、アルブミン、アルブミン結合部分、色素部分、蛍光部分、イメージングプローブ、DOTAキレート、DOTAキレトリボソーム、ポリマー粒子又はポリマーソームへの結合に含まれる、
プロドラッグキット。

【請求項 2】

請求項 1 に記載のプロドラッグキットであって、Y、Z、X、Q はそれぞれ独立して、 CR^a_2 、 $C=CR^a_2$ 、 $C=O$ 、S、SO、 SO_2 、O、 NR^b 及び SiR^c_2 からなる群から選択され、ここで、Y、Z、X、及び Q の多くとも 1 つが $C=CR^a_2$ 及び $C=O$ からなる群から選択され、ここで 2 つの R 部分は一緒になって 1 つの環を形成してよく、及び但し、O-O、O- NR^b 、S- NR^b 、O-S、O-S(O)、O-S(O)₂ 及び S-S からなる群から選択された隣接する原子の対が存在せず、及びそれにより、Si は CR^a_2 又は O にのみ隣接し；ここで、それぞれの R^b は独立して、H、アルキル、アリール、O-アリール、O-アルキル、OH、 $C(=O)NR'R''$ (ここで R' 及び R'' はそれぞれ独立して H、アリール又はアルキルである)、 $R'CO$ -アルキル (ここで R' は H、アルキル及びアリールである) からなる群から選択され；ここで、それぞれの R^c は独立してアルキル、アリール、O-アルキル、O-アリール、OH からなる群から選択され；ここで、任意には 1 つの R^a 、 R^b 、 R^c は、標的化試薬 T^T 又はマスキング部分 M^M に結合されたスペーサー部分内に含まれる、プロドラッグキット。

【請求項 3】

請求項 2 に記載のプロドラッグキットであって、ここで、
a. A は CR^aX^D であり、ここで R^a は H であり、及び X^D はアキシアル位にあり、及び P は CR^a_2 であり、ここで R^a は H であり；又はここで、
b. A は CR^aX^D であり、ここで R^a は H であり、及び X^D はアキシアル位にあり、及び P は CR^a_2 であり、ここで R^a は H であり、Y は CR^a_2 であり、及び Q、X、Z は CR^a_2 であり、又は多くとも 1 つの場合、O、S もしくは NR^b であり；又はここで、
c. A は CR^aX^D であり、ここで R^a は H であり、及び X^D はアキシアル位にあり、及び P は CR^a_2 であり、ここで R^a は H であり、Q 及び X 又は X 及び Z は一緒になってアミドを形成し、及び Q、X、Z、Y の残りは CR^a_2 であり；又はここで、
d. A は CR^aX^D であり、ここで R^a は H であり、及び X^D はアキシアル位にあり、及び P は CR^a_2 であり、ここで R^a は H であり、Y、Q、X、Z は CR^a_2 であり、ここで多くとも 2 つの場合、 R^a は水素ではない；
プロドラッグキット。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のプロドラッグキットであって、 X^D はアキシアル位にあり及び $(O-C(O))_p-(L^D)_n-(D^D)$ であり、ここで $p=0$ 又は 1 であり、及び $n=0$ 又は 1 である、プロドラッグキット。

【請求項 5】

$p=1$ である、請求項 4 に記載のプロドラッグキット。

【請求項 6】

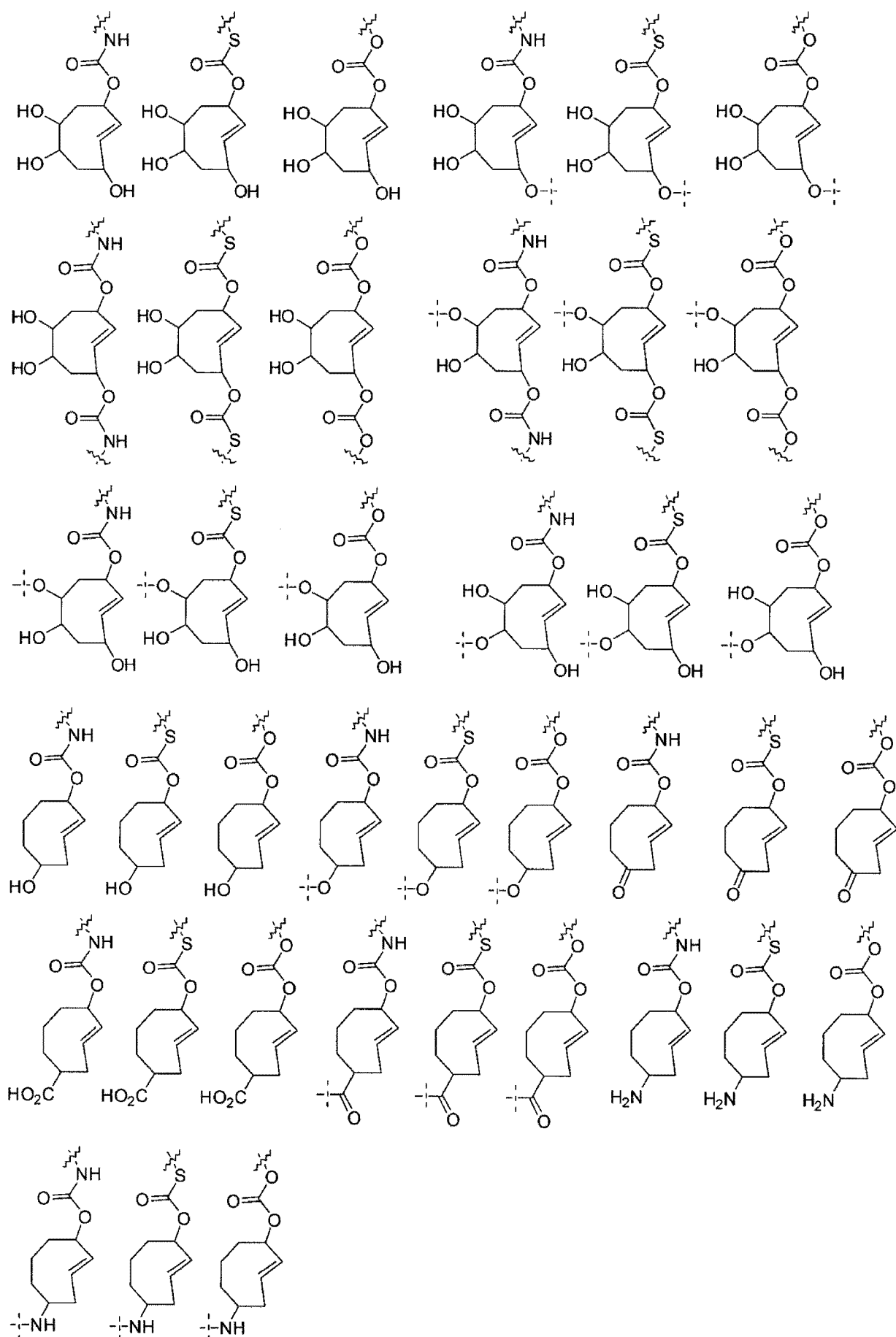
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載のキットであり、前記ジエノフィルが次の構造から選択される化合物である、キット。

The figure displays 27 chemical structures arranged in four rows, representing various monomers and dimers used in the synthesis of poly(1,5-dioxep-2-ene)s. The structures are categorized as follows:

- Row 1:** Six monomers with different substituents at the 2-position of the 1,5-dioxep-2-ene ring: -NH₂, -S₂, -CO₂H, -NH₂, -S₂, and -CO₂H. Three dimers are shown with various linkages between the rings.
- Row 2:** Three monomers with different substituents at the 2-position: -NH₂, -S₂, and -CO₂H. Three dimers are shown with various linkages between the rings.
- Row 3:** Eight monomers with different substituents at the 2-position: -NH₂, -S₂, -CO₂H, -NH₂, -S₂, -CO₂H, -NH₂, and -S₂. Three dimers are shown with various linkages between the rings.
- Row 4:** Five monomers with different substituents at the 2-position: -NH₂, -S₂, -CO₂H, -NH₂, and -S₂. Three dimers are shown with various linkages between the rings.

波線は、結合された D^D 、 $L^D - D^D$ の残りを示し、場合により T^T 又は $S^P - T^T$ 又は M^M 又は $S^P - M^M$ を含む。))

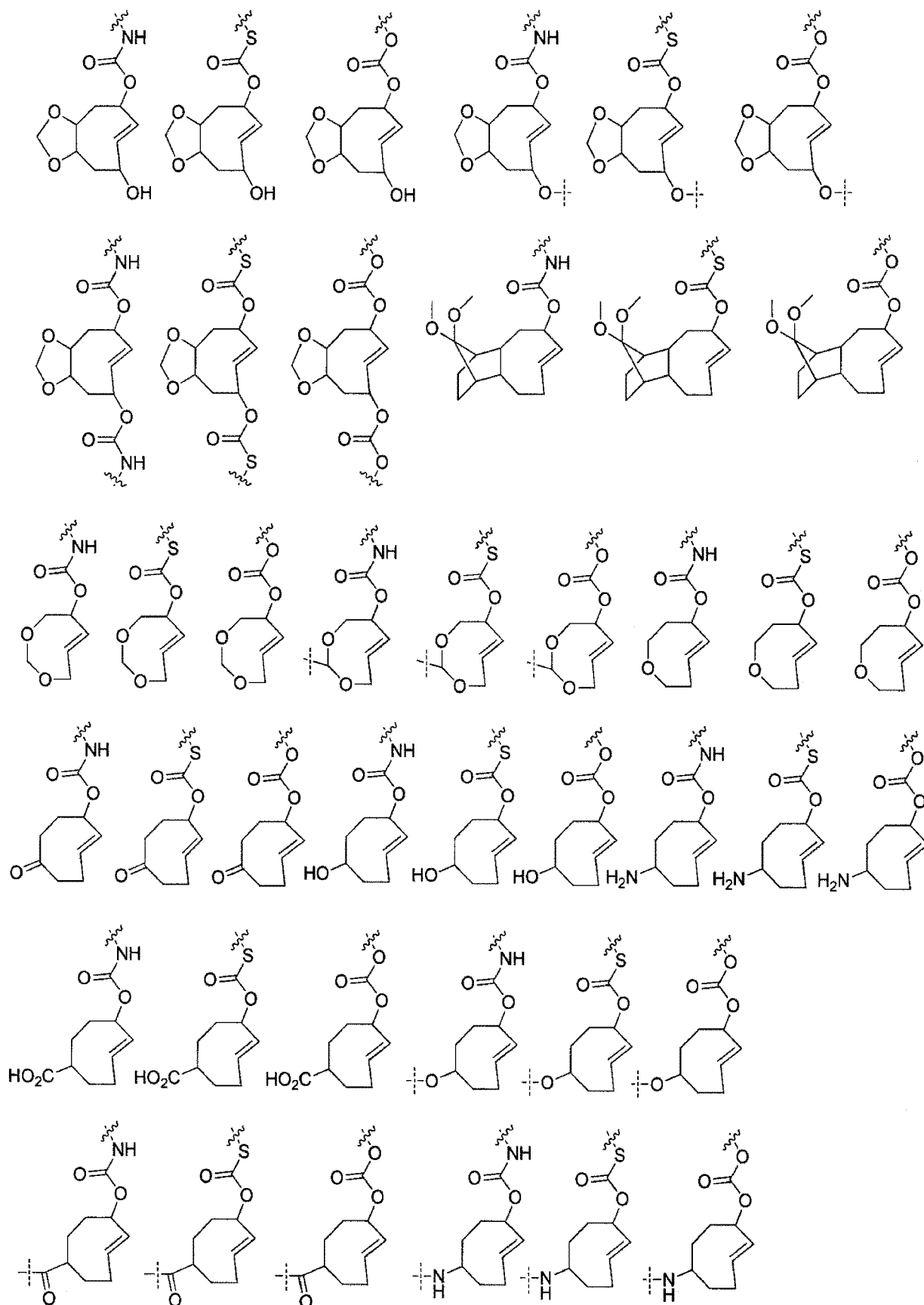
【化 4】



(点線は、結合された T^{T} 又は $\text{S}^{\text{P}} - \text{T}^{\text{T}}$ 又は M^{M} 又は $\text{S}^{\text{P}} - \text{M}^{\text{M}}$ の残りを示す。

波線は、結合された D^D 、 $L^D - D^D$ の残りを示し、場合により T^T 又は $S^P - T^T$ 又は M^M 又は $S^P - M^M$ を含む。))

【化 5】



(点線は、結合された T^T 又は $S^P - T^T$ 又は M^M 又は $S^P - M^M$ の残りを示す。

波線は、結合された D^D 、 $L^D - D^D$ の残りを示し、場合により T^T 又は $S^P - T^T$ 又

は M^M 又は $S^P - M^M$ を含む。))

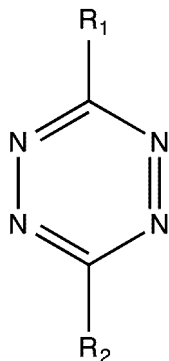
【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の プロドラッグキット であって、前記ジエンが式 (4) の構造を有し、及び、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して H、アルキル、アリールからなる群から選択される、プロドラッグキット。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の プロドラッグキット であり、前記ジエンが、 R^1 及び R^2 でパラ位置換されたテトラジンである式 7 を 有する、プロドラッグキット。:

【化 6】



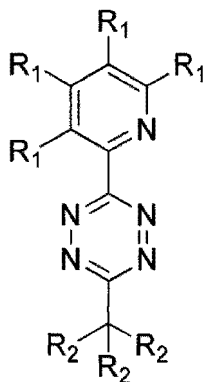
Formula 7

[ここで R^1 及び R^2 がそれぞれ独立して、H、アルキル、F、CONHR、CONR₂、COR、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2, 6 - ピリミジル、3, 5 - ピリミジル、2, 4 - ピリミジル、2, 4 - イミダジル(imidazyl)、2, 5 - イミダジル及びフェニルからなる群から選択された置換基を表し、これらは、NO₂、F、Cl、CF₃、CN、COOR、CONHR、CONR、COR、SO₂R、SO₂OR、SO₂NR₂、PO₃R₂、NO、及び Ar からなる群から選択される 1 又は複数の電子吸引基で置換されてよく、ここで R は H 又は C₁ - C₆ アルキルであり、及び Ar はフェニル、ピリジル又はナフチルである。]

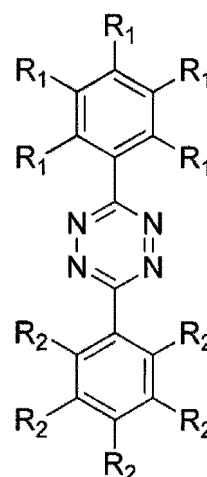
【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の プロドラッグキット であり、前記ジエンが、式 (8a) 又は (8b) の 一方の構造を有する、プロドラッグキット。

【化 7】



(8a)



(8b)

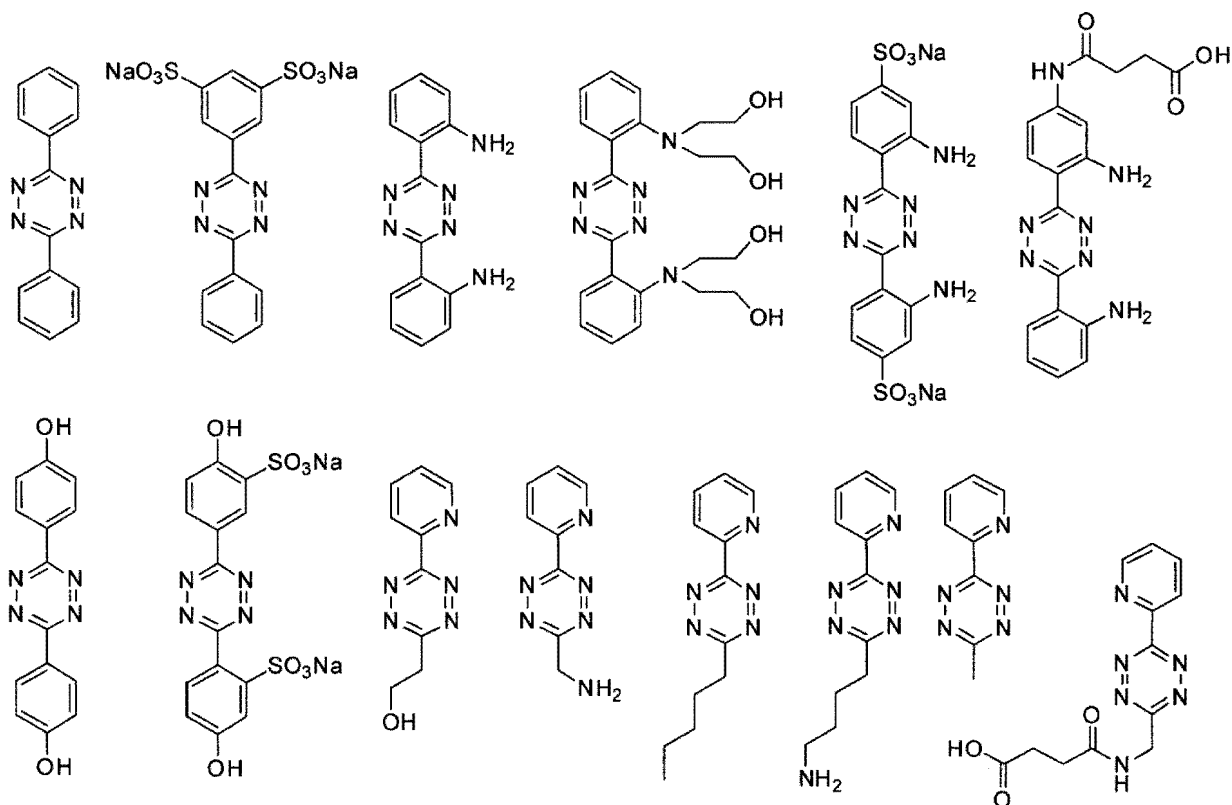
[ここでそれぞれの R^1 及びそれぞれの R^2 は独立して、H、アルキル、アリール、CF₃、CF₂-R'、NO₂、OR'、SR'、C(=O)R'、OC(=O)R''、SC(=O)R'''、OC(=S)R'''、SC(=S)R'''、S(=O)R'、S(=O)₂R'''、S(=O)₂NR'R'、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R'、C(=S)NR'R'、NR'R'、NR'C(=O)R'、NR'C(=S)R'、

$\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{OR}''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(=\text{S})\text{OR}''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{SR}''$ 、 $\text{NR}'\text{C}(=\text{S})\text{SR}''$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $\text{SC}(=\text{O})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $\text{OC}(=\text{S})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $\text{SC}(=\text{S})\text{NR}'\text{R}'$ 、 $\text{NR}'\text{C}(=\text{O})\text{NR}''\text{R}'$ 、及び $\text{NR}'\text{C}(=\text{S})\text{NR}''\text{R}'$ からなる群から選択され、ここでそれぞれの R' 及びそれぞれの R'' は独立してH、アリール又はアルキルであり、及び R'' は独立してアリール又はアルキルである。]

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のキットであり、前記ジエンが次の化合物からなる群から選択される、キット。

【化 8】



【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のプロドラッグキットであって、前記薬物が T 細胞係合抗体構成物である、プロドラッグキット。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載のプロドラッグキットであって、前記プロドラッグは薬物と、抗体、抗体断片もしくはタンパク質との間の共役物である、プロドラッグキット。

【請求項 13】

請求項 2 に記載のプロドラッグキットであって、 R^a 及び R^b はそれぞれ独立して H、アルキル及びアリールから選択され、及び X^D はアキシアル位にあり及び $(\text{O}-\text{C}(\text{O}))_p - (\text{L}^D)_n - (\text{D}^D)$ であり、ここで $p = 0$ 又は 1 であり、及び $n = 0$ 又は 1 である、プロドラッグキット。