

【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】

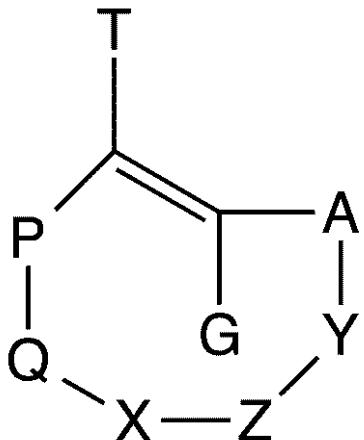
【特許請求の範囲】

【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<sup>D</sup>を介してのいずれかで、トリガーパートT<sup>R</sup>にリンクされた薬物D<sup>D</sup>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(Ia)：

【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<sup>a</sup><sub>2</sub>又はCR<sup>a</sup>X<sup>D</sup>であり（ただし、少なくとも1つはCR<sup>a</sup>X<sup>D</sup>である）；ここで、X<sup>D</sup>は(O-C(O))<sub>p</sub>-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)、S-C(O)-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)、O-C(S)-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)、S-C(S)-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)、又はO-S(O)-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)であり、ここで、p=0又は1であり；ここで、(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>はリンカーであり、及びn=0又は1であり、ここで、L<sup>D</sup>は直線又は分岐し、且つ、T<sup>R</sup>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<sup>D</sup>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<sup>D</sup>が(O-C(O))<sub>p</sub>-(L<sup>D</sup>)<sub>n</sub>-(D<sup>D</sup>)及びp=0であり、且つ、L<sup>D</sup>又はD<sup>D</sup>が、N又はNHを介してT<sup>R</sup>に結合される場合、これらのN及びNH部分は、L<sup>D</sup>又はD<sup>D</sup>の芳香族炭素に結合し；

Y、Z、Q、Xは一緒にになって、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；

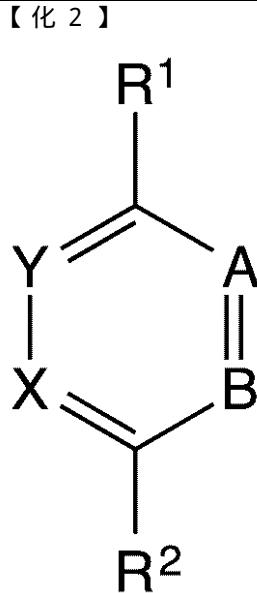
それぞれのR<sup>a</sup>は独立して、H、アルキル、アリール、OR'、SR'、S(=O)<sub>2</sub>R'、S(=O)<sub>2</sub>NR'R'、OC(=O)R'、SC(=O)R'、OC(=S)R'、SC(=S)R'、F、SO<sub>3</sub>H、PO<sub>3</sub>H、NO<sub>2</sub>、CN、SCN、NCS、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>-R'、NR'R'、C(=O)R'、C(=O)O-R'、C(=S)O-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R'、C(=S)NR'R'、NR'C(=O)-R'、NR'C(=S)-R'、NR'C(=O)S-R'、NR'C(=S)S-R'、OC(=O)NR'-R'、SC(=O)NR'-R'、NR'C(=S)O-R'、NR'C(=O)O-R'、NR'C(=S)O-R'、NR'C(=O)S-R'、NR'C(=S)S-R'、OC(=S)NR'-R'、SC(=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<sup>D</sup>及び前記トリガー部分の一方は、標的化試薬T<sup>T</sup>又はマスキング部分M<sup>M</sup>を含み；ここで、T<sup>T</sup>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<sup>M</sup>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<sup>D</sup>は、抗体、抗体断片、抗体断片F<sub>a</sub>b<sub>2</sub>、抗体断片F<sub>a</sub>b、抗体断片s<sub>c</sub>F<sub>V</sub>、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、アブタマー、オリゴペプチド、オリゴヌクレオチド、オリゴ糖、ペプチド、ペプトイド、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、ジフェリアトキシ

ン、コレラトキシン、アウリストチン、メイタンシン、カリケアマイシン、デュオカルマインシ、メイタンシノイド DM 1 及び DM 4、アウリストチン MMA E、C C 1 0 6 5、カンプトテシン、S N - 3 8、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、D N A 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、D N A アルキル化剤、放射線増感剤、D N A インターカレーター、D N A 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、マイトイシン、ブレオマイシン、細胞毒性ヌクレオシド、タキサン、レキシトロブシン、ブテリジン、ジイネン、ボドフィロトキシン、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、D N A マイナーグループバインダー、6 - メルカブトブリン、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 (leurosidine)、アクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、マイトイシン C、マイトイシン A、カミノマイシン、アミノブテリン、タリソマイシン、ボドフィロトキシン、ボ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、ビンプラスチン、ビンクリスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール、タキソテール (商品名 taxotere)、レチノイン酸、酪酸、N 8 - アセチルスペルミジン、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)



Formula 4

のジエンから選択されるジエンを含み、

ここで、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はそれぞれ独立して H、アルキル、アリール、C N、C (= O) R'、O C (= O) R'、S C (= O) R'、O C (= S) R'、S C (= S) R'、S (= O) R'、S (= O) <sub>2</sub> R'、S (= O) <sub>2</sub> N R' R'、C (= O) N R' R'、C (= S) N R' R'、N R' C (= O) R'、N R' C (= S) R'、N R' C (= O) O R'、N R' C (= S) O R'、N R' C (= O) S R'、N R' C (= S) S R'、O C (= O) N R' R'、S C (= S) N R' R'、N R' C (= O) N R' R'、N R' C (= S) N R' 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<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> 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キレートリポソーム、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 $CR^a_2$ 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<sup>b</sup>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<sup>c</sup>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<sup>a</sup>、<sup>b</sup>、<sup>c</sup>は、標的化試薬T<sup>T</sup>又はマスキング部分M<sup>M</sup>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<sup>a</sup>はHであり、及びX<sup>D</sup>はアキシアル位にあり、及びPは $CR^a_2$ であり、ここでR<sup>a</sup>はHであり；又はここで、  
b. Aは $CR^aX^D$ であり、ここでR<sup>a</sup>はHであり、及びX<sup>D</sup>はアキシアル位にあり、及びPは $CR^a_2$ であり、ここでR<sup>a</sup>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<sup>a</sup>はHであり、及びX<sup>D</sup>はアキシアル位にあり、及びPは $CR^a_2$ であり、ここでR<sup>a</sup>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<sup>a</sup>はHであり、及びX<sup>D</sup>はアキシアル位にあり、及びPは $CR^a_2$ であり、ここでR<sup>a</sup>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<sup>a</sup>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<sup>D</sup>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。

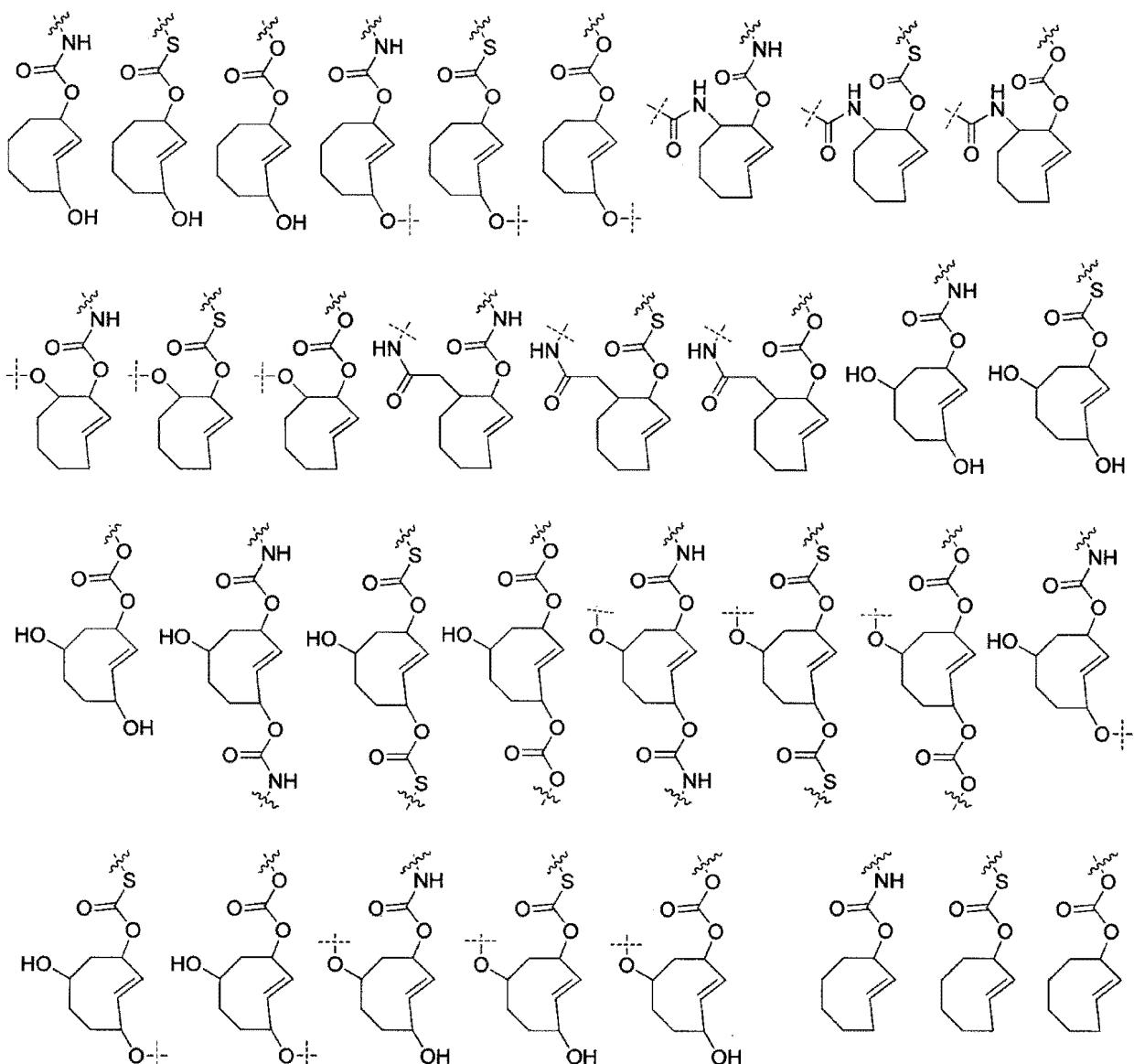
【請求項5】

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。

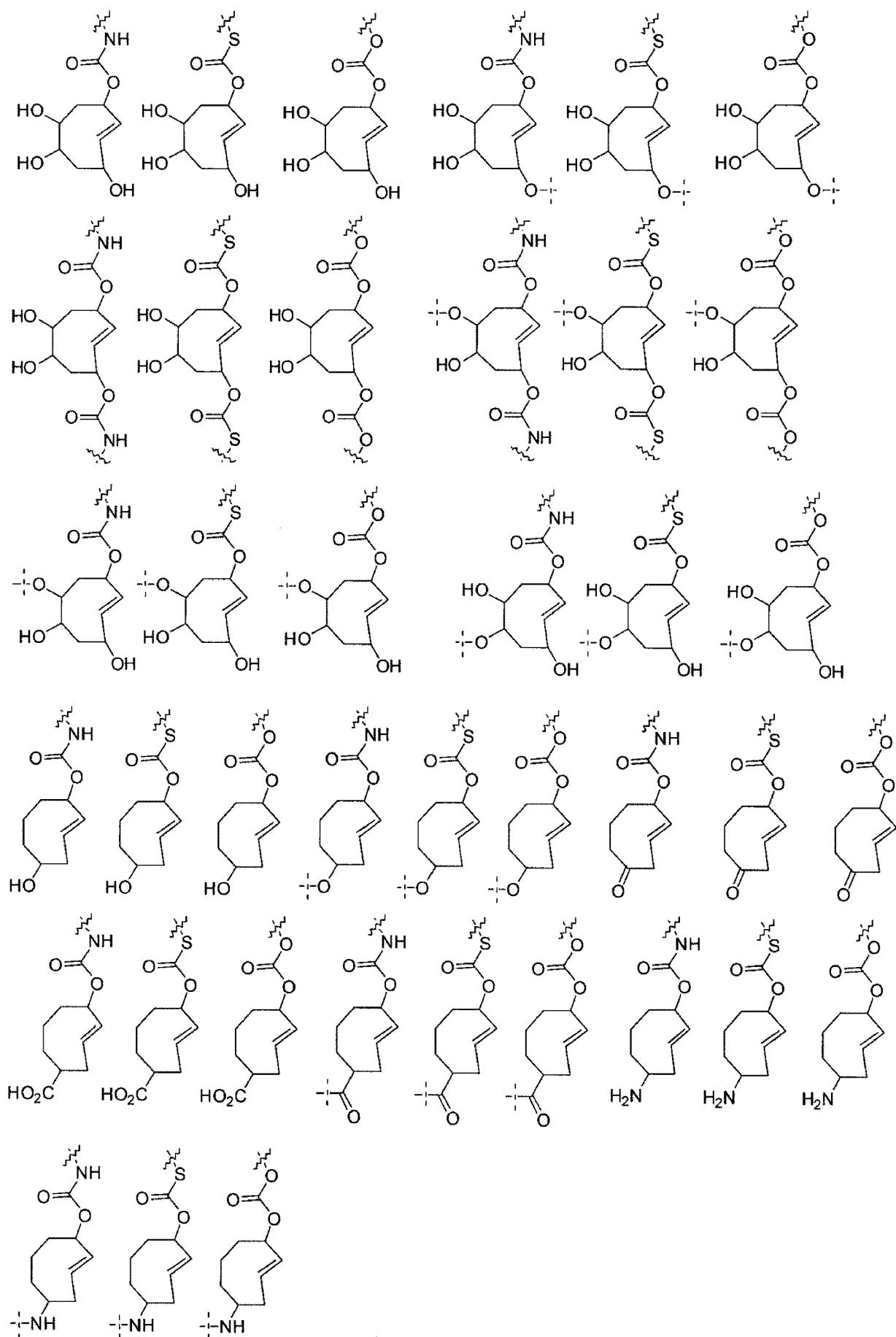
## 【化3】



(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。)

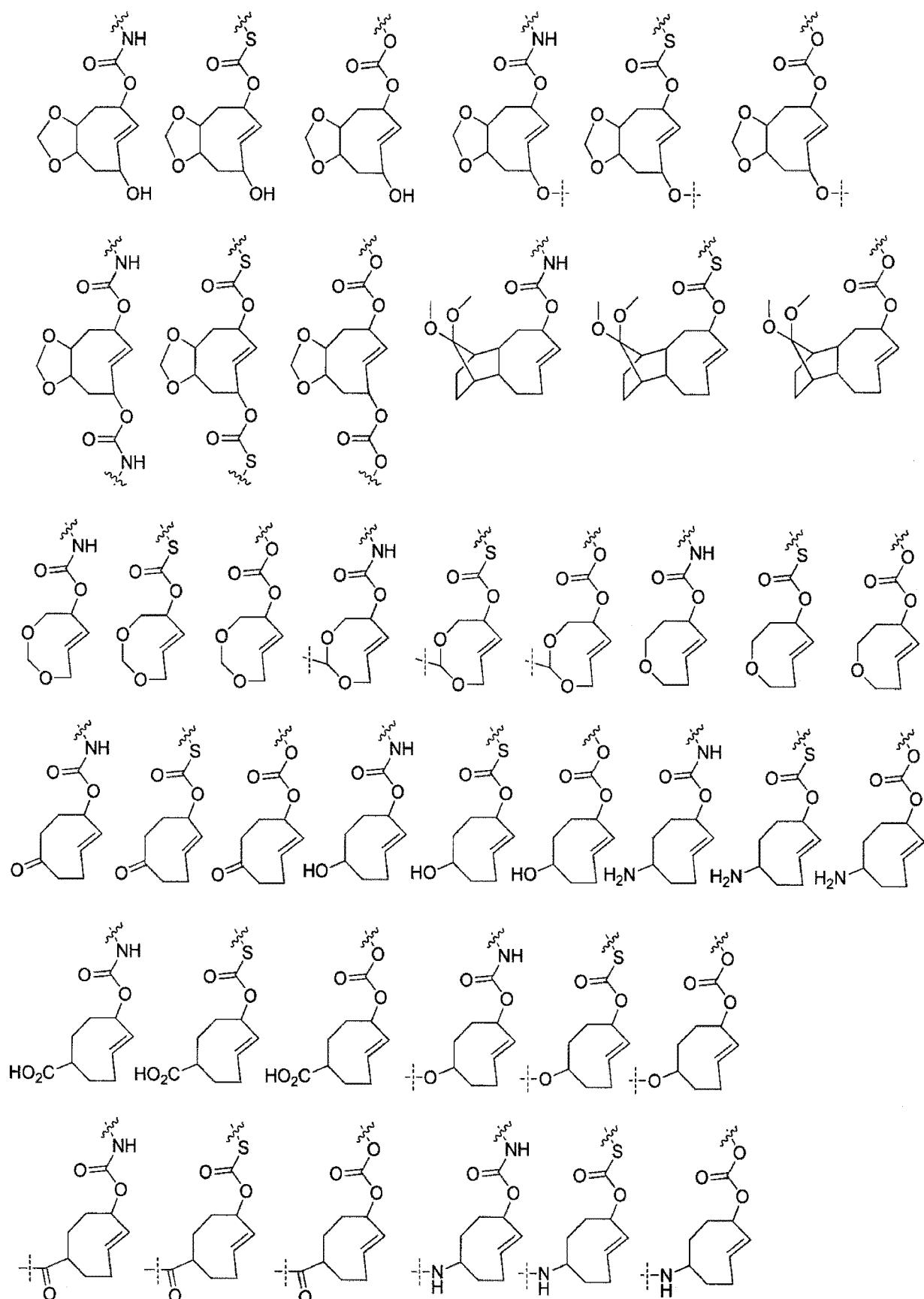
【化4】



(点線は、結合された T<sup>T</sup> 又は S<sup>P</sup> - T<sup>T</sup> 又は M<sup>M</sup> 又は S<sup>P</sup> - M<sup>M</sup> 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。)

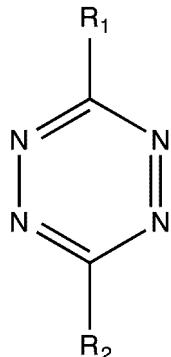
【請求項 7】

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】



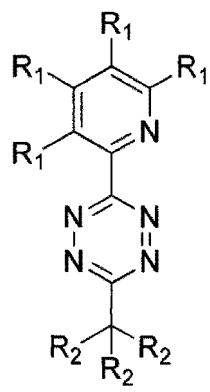
Formula 7

[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、CONR<sub>2</sub>、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、NO<sub>2</sub>、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CN、COOR、CONHR、CONR、COR、SO<sub>2</sub>R、SO<sub>2</sub>OR、SO<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>、PO<sub>3</sub>R<sub>2</sub>、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C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>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。]

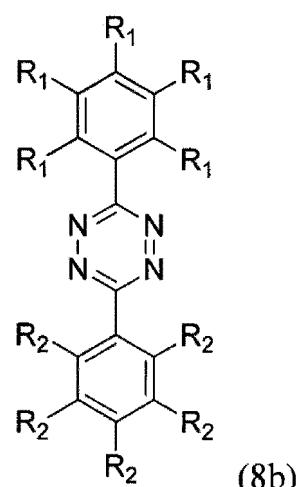
【請求項 9】

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)

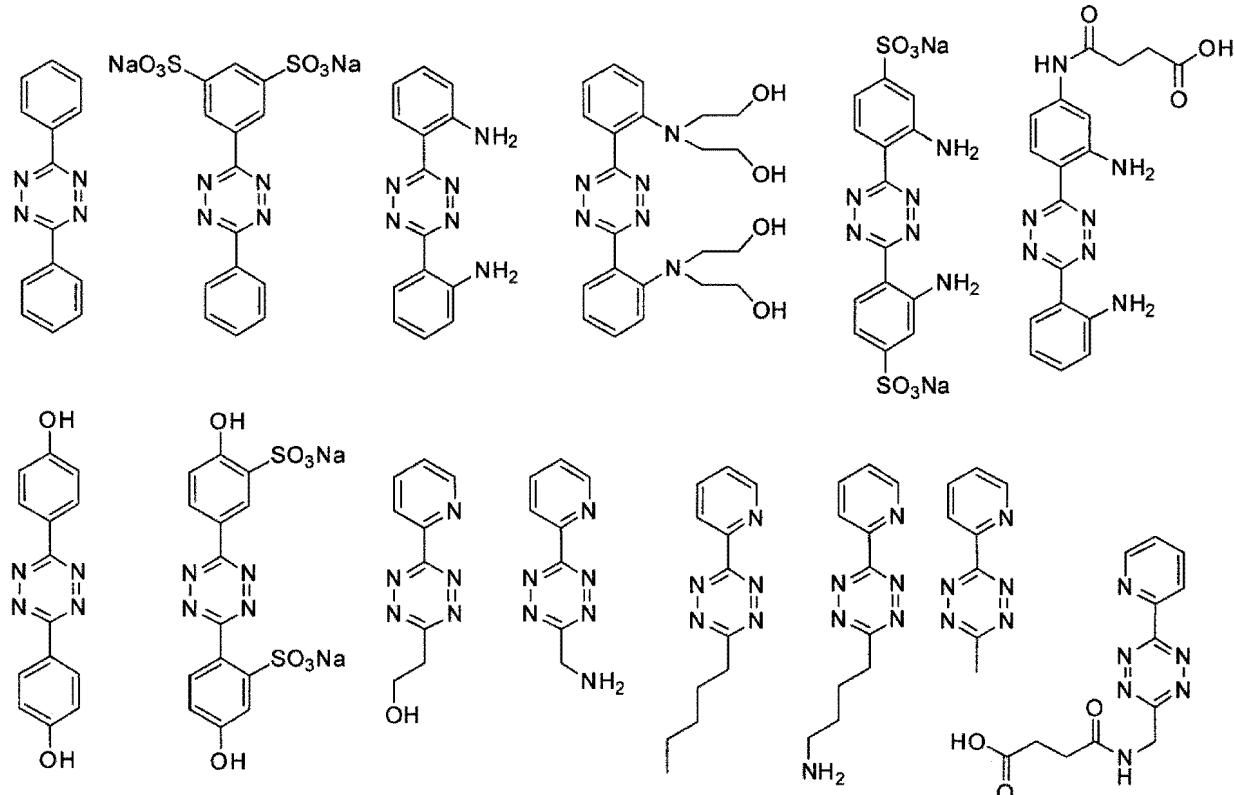
[ここでそれぞれの  $R^1$  及びそれぞれの  $R^2$  は独立して、H、アルキル、アリール、CF<sub>3</sub>、CF<sub>2</sub>-R'、NO<sub>2</sub>、OR'、SR'、C(=O)R'、OC(=O)R'、SC(=O)R'、OC(=S)R'、SC(=S)R'、S(=O)R'、S(=O)R<sub>2</sub>R'、S(=O)R<sub>2</sub>NR'R'、C(=O)O-R'、C(=O)S-R'、C(=S)S-R'、C(=O)NR'R'、C(=S)NR'R'、NR'R'、NR'C(=O)R'、NR'C(=S)R'、

NR' C (= O) OR''、NR' C (= S) OR''、NR' C (= O) SR''、NR' C (= S) SR''、OC (= O) NR' R''、SC (= O) NR' R''、OC (= S) NR' R''、SC (= S) NR' R''、NR' C (= O) NR'' R''、及び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<sup>a</sup>及びR<sup>b</sup>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<sup>D</sup>はアキシアル位にあり及び(O - C(O))<sub>p</sub> - (L<sup>D</sup>)<sub>n</sub> - (D<sup>D</sup>)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。