

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-507584

(P2020-507584A)

(43) 公表日 令和2年3月12日 (2020.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 H 15/12 (2006.01)</b>	C 0 7 H 15/12 C S P	4 C 0 5 7
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 2
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 7 6
<b>C 0 7 H 15/18 (2006.01)</b>	C 0 7 H 15/18	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 47/56 (2017.01)</b>	A 6 1 K 47/56	4 C 0 8 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 111 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-543387 (P2019-543387)  
 (86) (22) 出願日 平成30年2月12日 (2018.2.12)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年9月5日 (2019.9.5)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/017802  
 (87) 国際公開番号 W02018/148650  
 (87) 国際公開日 平成30年8月16日 (2018.8.16)  
 (31) 優先権主張番号 62/457,597  
 (32) 優先日 平成29年2月10日 (2017.2.10)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(71) 出願人 513016884  
 ザ ボード オブ トラスティーズ オブ  
 ザ ユニヴァーシティ オブ イリノイ  
 THE BOARD OF TRUSTE  
 ES OF THE UNIVERSITY  
 Y OF ILLINOIS  
 アメリカ合衆国 イリノイ州 61801  
 アーバナ エス ライト ストリート  
 506 ヘンリー アドミニストレーショ  
 ン ビルディング 352  
 (74) 代理人 100139723  
 弁理士 樋口 洋

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌選択的標識および標的化のためのトリガー活性化可能な糖コンジュゲート

## (57) 【要約】

癌細胞における細胞表面糖の選択的な標識のための化合物が開示される。化合物は、癌細胞に特異的なトリガーによって活性化可能であり、代謝される場合、癌細胞表面糖をアジド化学基で標識する。クリックケミストリー反応によって促進され、細胞表面発現アジドとアルキニル-薬物コンジュゲートとの組み合わせは、低減した毒性での癌細胞への効率的な標的化薬物送達を可能にする。薬物をアジド保有癌細胞に送達するための化合物、および化合物を使用して癌を治療する方法も開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル部分と、

トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分と、

自壊性リンカーと、

を含む、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

前記自壊性リンカーが、前記ノヌロピラノソン酸部分または前記ガラクトピラノシル部分、および前記トリガー応答性部分に共有結合している、化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 2】

前記トリガーが、細胞過酸化物である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

前記トリガー応答性部分が、ボロン酸基、ジアルキルボロネート基、ジアリールボロネート基、ジ(アラルキル)ボロネート基、ボロラン基、またはジオキサボロラン基を含む、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

細胞過酸化物による前記トリガー応答性部分の開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する、請求項 3 に記載の化合物。

20

## 【請求項 5】

前記トリガーが、低酸素である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記トリガー応答性部分が、2 - ニトロイミダゾール部分またはアゾベンゼンなどのアゾ基を含む、請求項 1 または 5 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

低酸素条件下での前記トリガー応答性部分の開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する、請求項 6 に記載の化合物。

30

## 【請求項 8】

前記トリガーが、スルフヒドリル含有またはグルタチオンなどのチオレート含有化合物である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

前記トリガー応答性部分が、ジスルフィド結合を含む、請求項 1 または 8 に記載の化合物。

40

## 【請求項 10】

スルフヒドリル含有またはチオレート含有化合物による前記ジスルフィド結合の開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する、請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

前記トリガーが、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

50

前記トリガー応答性部分が、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンを含む、請求項 1 または 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)による、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、前記任意に置換されたキノンの開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN-((アジド)アシル)5-アミノ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN-((アジド)アシル)2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを放出する、請求項 12 に記載の化合物。

10

【請求項 14】

前記トリガーが、カテプシン酵素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記トリガー応答性部分が、カテプシン酵素によって開裂されるアミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

前記アミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列が、Phe-Lys、Val-Lys、Ala-Lys、Val-Cit、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Arg(NO<sub>2</sub>)、Phe-Arg(Ts)、またはLys-Gly-Arg-Argを含む、請求項 15 に記載の化合物。

20

【請求項 17】

前記アミノ酸またはオリゴペプチド配列が、置換リジンアミドである、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記カテプシン酵素による前記アミド結合の開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN-((アジド)アシル)5-アミノ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN-((アジド)アシル)2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを放出する、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

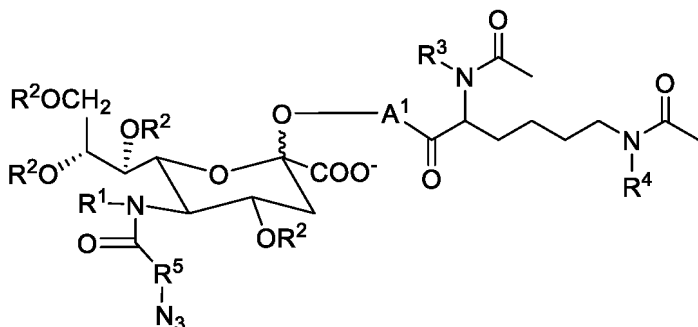
前記カテプシン酵素が、カテプシンLである、請求項 14 ~ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

30

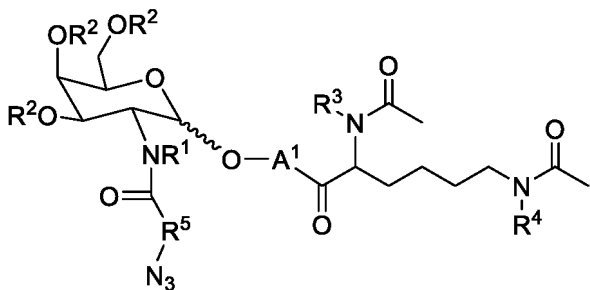
【請求項 20】

式(I)、式(II)、または式(IIa)で表され、

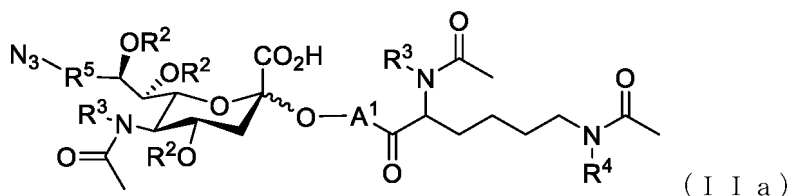
## 【化 1】



10



20



式中、

$R^1$  が、H またはトリ ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) シリルを表し、

$R^2$  が、各出現について独立して、H、- C ( O ) ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル )、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、

30

$R^3$  および  $R^4$  が、各出現について独立して、H、トリ ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) シリル、または - C ( O ) ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) を表し、

$R^5$  が、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキレンを表し、

$A^1$  が、前記自壊性リンカーを表す、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 2 1】

$R^1$  が、H を表す、請求項 2 0 に記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

$R^2$  が、各出現について独立して、H または - C ( O ) C H <sub>3</sub> を表す、請求項 2 0 または 2 1 に記載の化合物。

40

## 【請求項 2 3】

$R^2$  の全ての出現が、同一である、請求項 2 2 に記載の化合物。

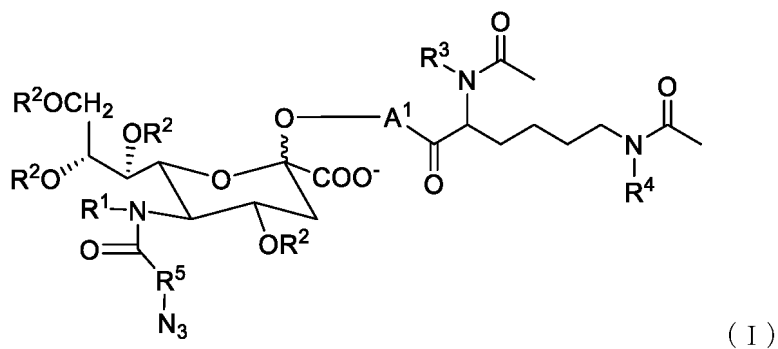
## 【請求項 2 4】

$R^3$  および  $R^4$  が、H である、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

式 ( I ) で表される、請求項 2 0 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 2】

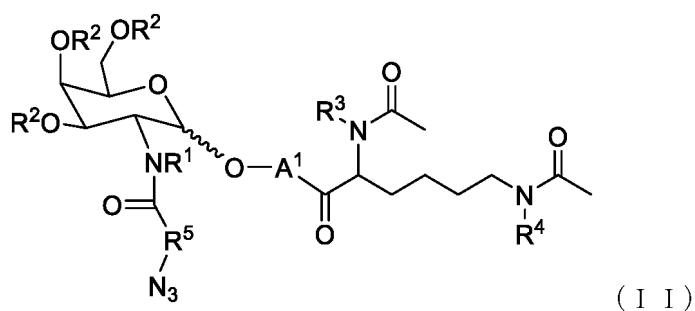


10

## 【請求項 26】

式 ( I I ) で表される、請求項 20 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 3】

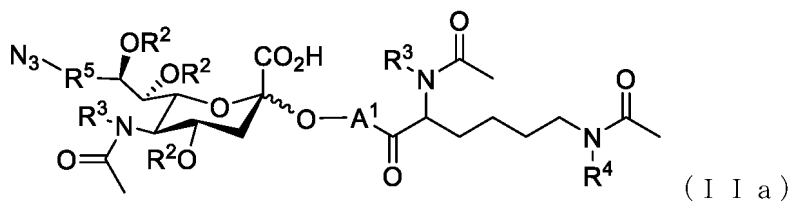


20

## 【請求項 27】

式 ( I I a ) で表される、請求項 20 ~ 24 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 4】



30

## 【請求項 28】

A<sup>1</sup> が、 - X<sup>1</sup> - Y<sup>1</sup> - 基を表し、

X<sup>1</sup> が、結合または - C ( O ) - を表し、

Y<sup>1</sup> が、結合または任意に置換された - ( ( C<sub>1</sub> ) アルキレン ) - アリーレン - もしくは - ( ( C<sub>1</sub> ) アルキレン ) - ヘテロアリーレン - を表す、請求項 20 ~ 27 のいずれか一項に記載の化合物。

40

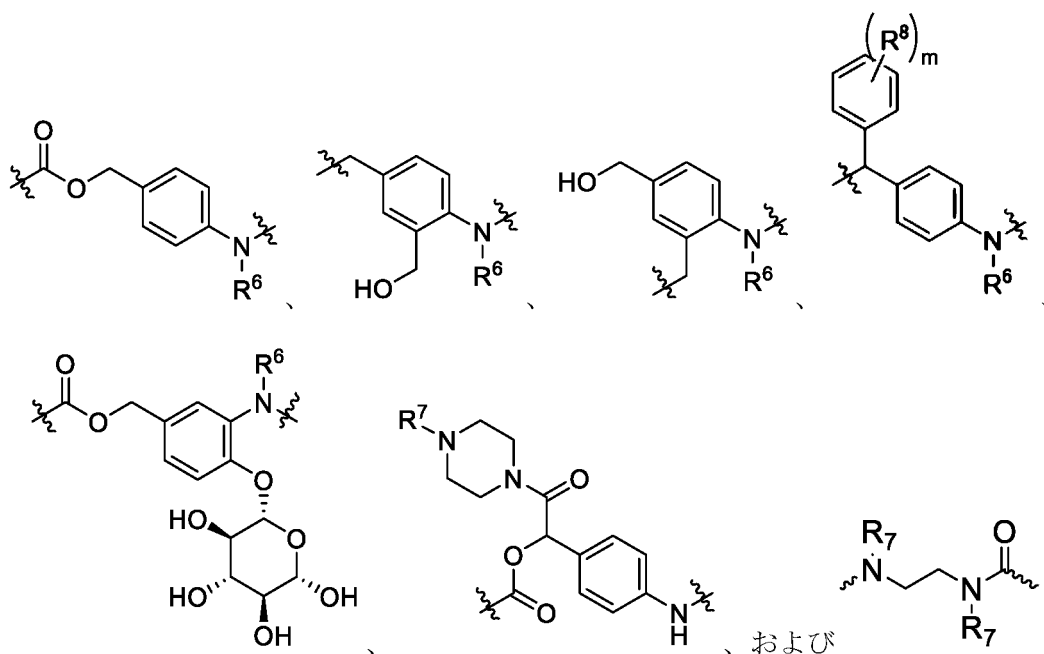
## 【請求項 29】

Y<sup>1</sup> が、任意に置換された - ( ( C<sub>1</sub> ) アルキレン ) - アリーレン - を表す、請求項 28 に記載の化合物。

## 【請求項 30】

前記自壊性リンカーが、

## 【化 5】



10

からなる群から選択され、

20

式中、

$R^6$  が、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  が、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  が、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$m$  が、1、2、3、4、または5であり、

$q$  が、1または2である、請求項29に記載の化合物。

## 【請求項31】

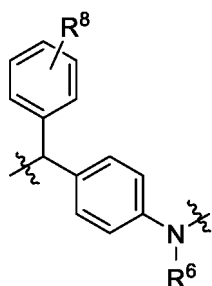
$R^8$  が、Hである、請求項30に記載の化合物。

30

## 【請求項32】

前記自壊性リンカーが、

## 【化 6】



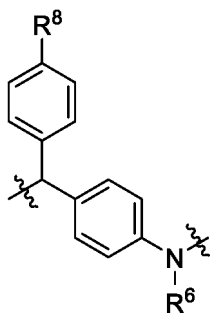
40

である、請求項30に記載の化合物。

## 【請求項33】

前記自壊性リンカーが、

## 【化 7】



10

である、請求項 3 2 に記載の化合物。

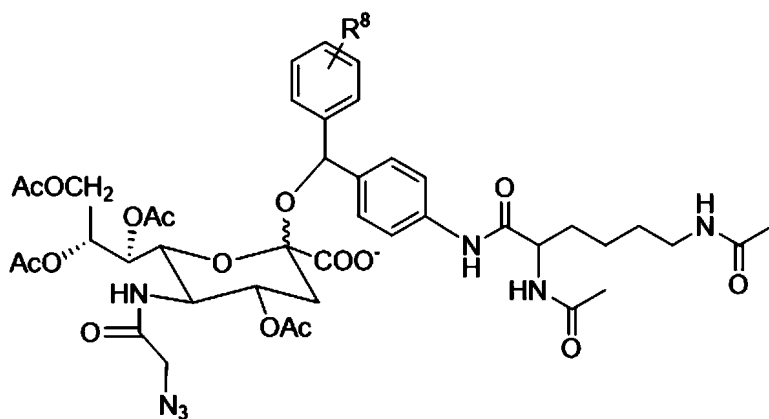
## 【請求項 3 4】

$R^8$  が、H である、請求項 3 2 に記載の化合物。

## 【請求項 3 5】

式 ( I I I ) で表され、

## 【化 8】



20

( I I I )

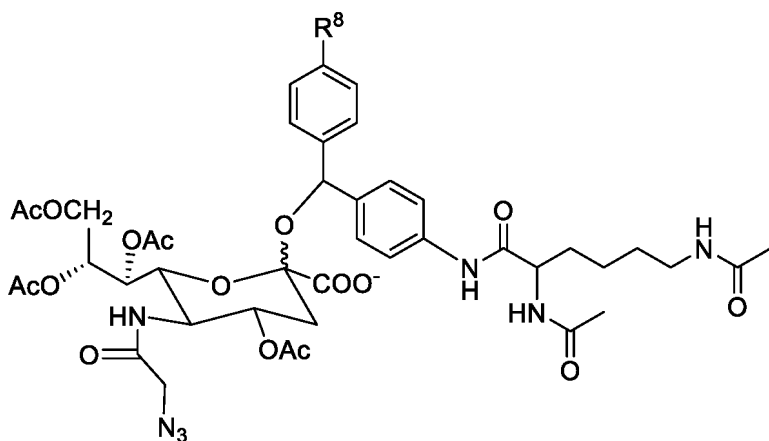
式中、 $R^8$  が、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、ジ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$  を表し、  
 $m$  が、1、2、3、4、または 5 であり、  
 $q$  が、1 ~ 5000 である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

30

## 【請求項 3 6】

式 ( I I I ' ) で表される、請求項 3 5 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 9】



40

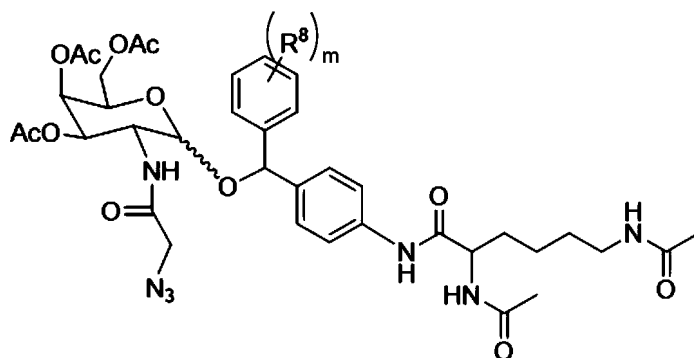
( I I I ' )

50

## 【請求項 37】

式 (IV) で表され、

## 【化 10】



10

式中、 $\text{R}^8$  が、H、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルコキシ、ジ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル) アミノ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_3$  を表し、

$m$  が、1、2、3、4、または5であり、

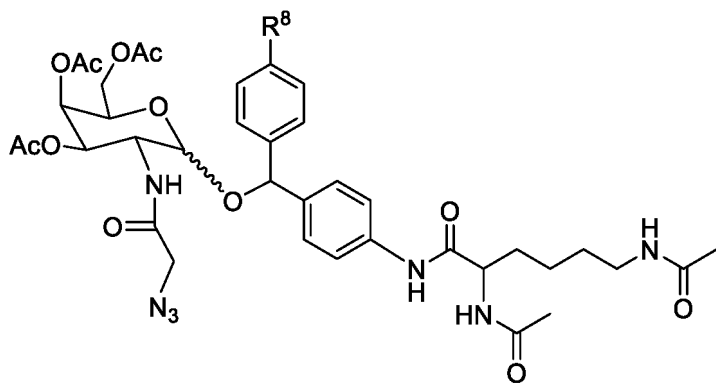
$q$  が、1または2である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 38】

式 (IV') で表される、請求項 37 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩

20

## 【化 11】

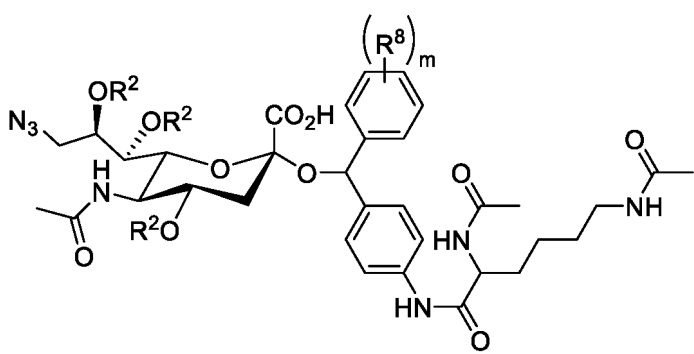


30

## 【請求項 39】

式 (IVa) で表され、

## 【化 12】



40

式中、 $\text{R}^8$  が、H、ハロ、 $-\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ 、 $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルコキシ、ジ $(\text{C}_1 \sim \text{C}_6)$  アルキル) アミノ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_q\text{CH}_3$  を表し、

$m$  が、1、2、3、4、または5であり、

$q$  が、1または2である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

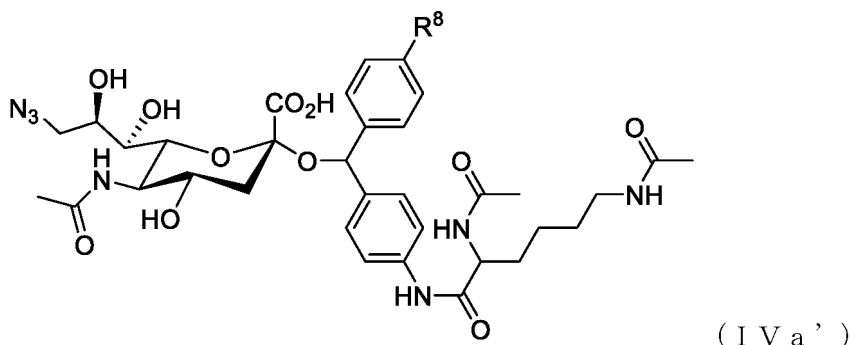
50



## 【請求項 40】

式 (I V a') で表される、請求項 39 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

## 【化 13】



(I V a')

10

## 【請求項 41】

R<sup>8</sup> が、Hである、請求項 35 ~ 40 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 42】

1つ以上の糖部分を含む糖リンカーをさらに含み、(i)前記糖リンカーが、前記自壊性リンカーを前記N-( (アジド)アシル)5-アミノ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノソン酸部分のアノマー炭素もしくは前記N-( (アジド)アシル)2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシル部分のアノマー炭素に共有結合するか、または(ii)A<sup>1</sup>が、前記糖リンカーをさらに含み、請求項1~29のいずれか一項に記載の化合物。

20

## 【請求項 43】

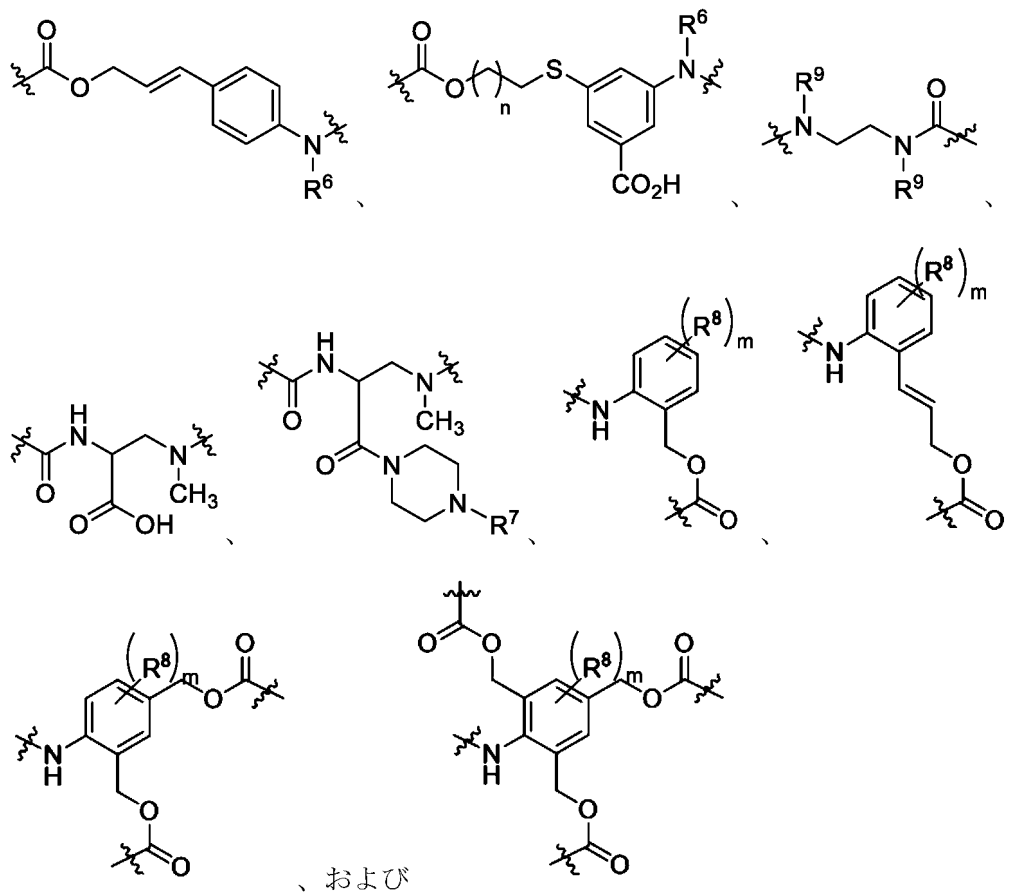
前記1つ以上の糖部分が、ガラクトシル、N-アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N-アセチルマンノサミノ、ノイラミン酸、グルコシル、N-アセチルグルコサミノ、マルトシル、およびフルクトシルからなる群から選択される、請求項42に記載の化合物。

## 【請求項 44】

前記自壊性リンカーが、

30

## 【化 1 4】



からなる群から選択され、

式中、

$R^6$  が、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  が、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  が、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$R^9$  が、Hまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルキルを表し、

$m$  が、1、2、3、4、または5であり、

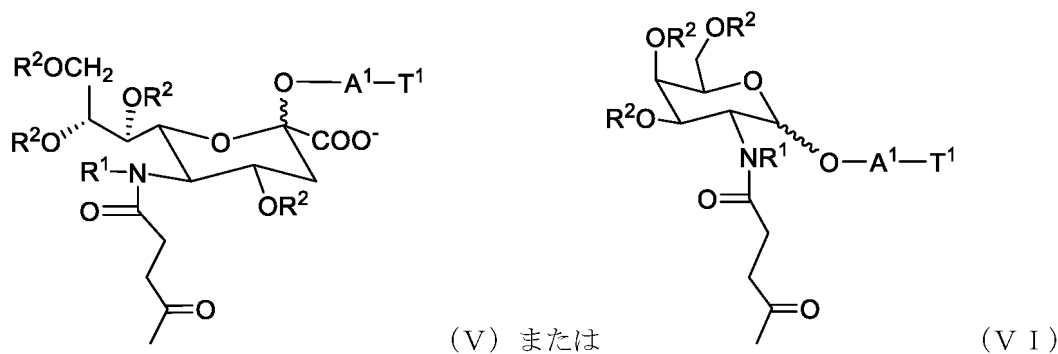
$n$  が、1または2であり、

$q$  が、1または2である、請求項20～27、41、および42のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 4 5】

式(V)または式(VI)で表され、

## 【化 1 5】



10

20

30

40

50

式中、

$R^1$  が、H またはトリ（ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）シリルを表し、

$R^2$  が、各出現について独立して、H、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$  アルキル）、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、

$A^1$  が、前記自壊性リンカーを表し、

$T^1$  が、前記トリガー応答性部分を表す、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

$R^1$  が、H を表す、請求項 45 に記載の化合物。

10

【請求項 47】

$R^2$  が、各出現について独立して、H または  $-C(O)CH_3$  を表す、請求項 45 または 46 に記載の化合物。

【請求項 48】

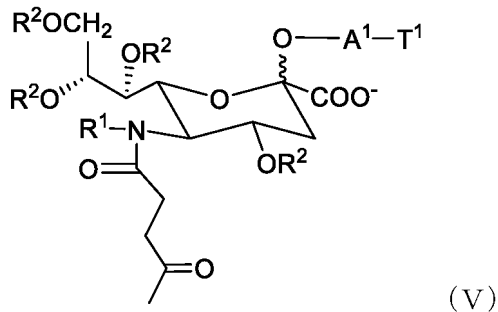
$R^2$  の全ての出現が、同一である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

式 (V) で表される、請求項 45 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【化 16】

20

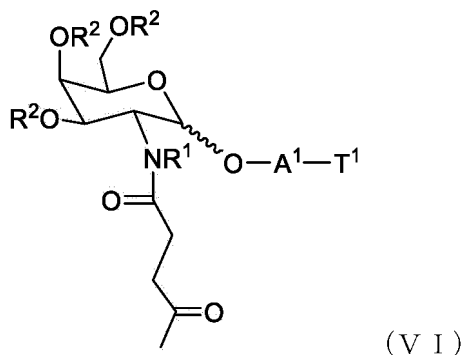


【請求項 50】

式 (VI) で表される、請求項 45 ~ 48 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

【化 17】



40

【請求項 51】

$A^1$  が、 $-X^1-Y^1-$  基を表し、

$X^1$  が、結合または  $-C(O)-$  を表し、

$Y^1$  が、結合または任意に置換された  $-(C_1)$  アルキレン) - アリーレン - もしくは  $-(C_1)$  アルキレン) - ヘテロアリーレンを表す、請求項 45 ~ 50 のいずれか一項に記載の化合物。

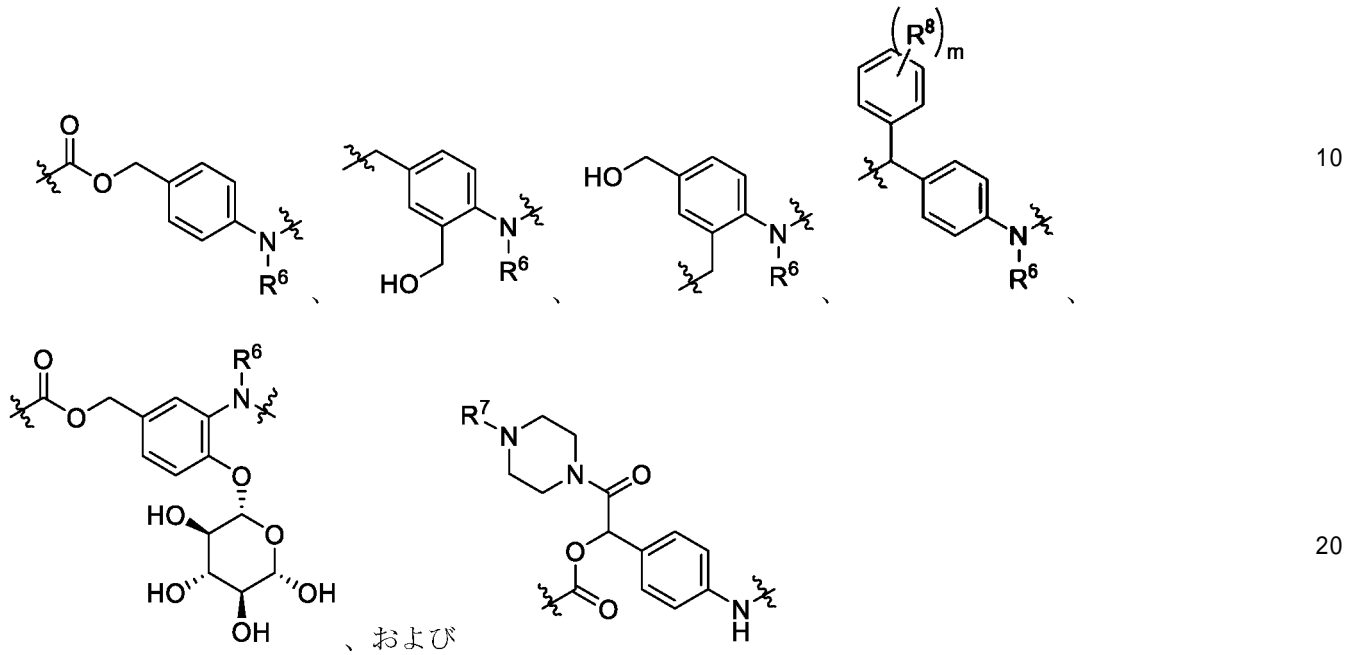
【請求項 52】

50

$Y^1$  が、任意に置換された - ( (  $C_1$  ) アルキレン ) - アリーレン - を表す、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

前記自壊性リンカーが、  
【化 1 8】



からなる群から選択され、  
式中、

$R^6$  が、H、トリ ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) シリル、または - C ( O ) ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) を表し、

$R^7$  が、H、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  が、H、ハロ、- C ( O )  $_2$  H、(  $C_1 \sim C_6$  ) アルコキシ、ジ ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) アミノ、- NO  $_2$ 、- O ( CH  $_2$  CH  $_2$  O )  $_q$  CH  $_3$  を表し、

$m$  が、1、2、3、4、または5であり、

$q$  が、1または2である、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

$A^1$  が、糖リンカーをさらに含み、前記糖リンカーが、1つ以上の糖部分を含む、請求項 4 5 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

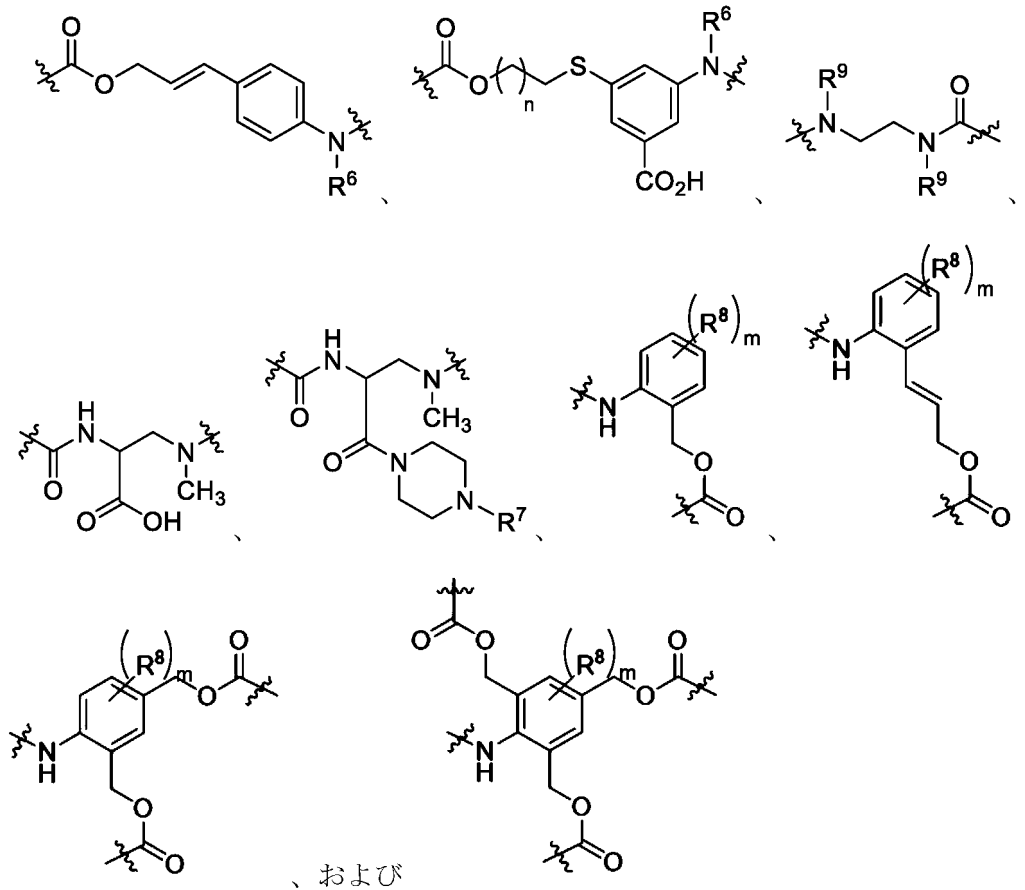
【請求項 5 5】

前記1つ以上の糖部分が、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、ノイラミン酸、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、およびフルクトシルからなる群から選択される、請求項 5 4 に記載の化合物。

【請求項 5 6】

前記自壊性リンカーが、

【化 1 9】



からなる群から選択され、

式中、

R<sup>6</sup> が、H、トリ（（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル）シリル、または -C（O）（（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル）を表し、

R<sup>7</sup> が、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

R<sup>8</sup> が、H、ハロ、-C(O)<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-NO<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>を表し、

R<sup>9</sup> が、H または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルを表し、

$m$  が、 1、 2、 3、 4、 または 5 であり、

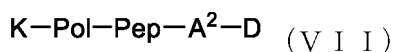
$n$  が、1 または 2 であり、

q が、1 または 2 である、請求項 45 ~ 50、54、および 55 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 57】

式 ( V I I ) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 2 0】



式中、

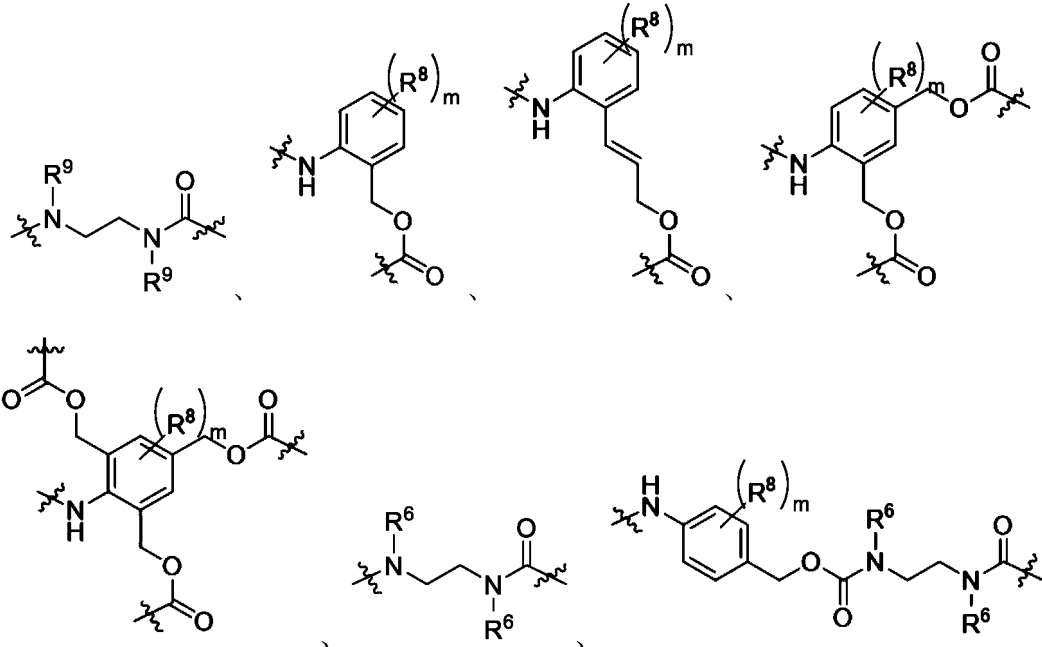
K が、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

P o l が、不在であるか、またはポリマー部分を表し、

P e p が、アミノ酸またはオリゴペプチド配列を表し、

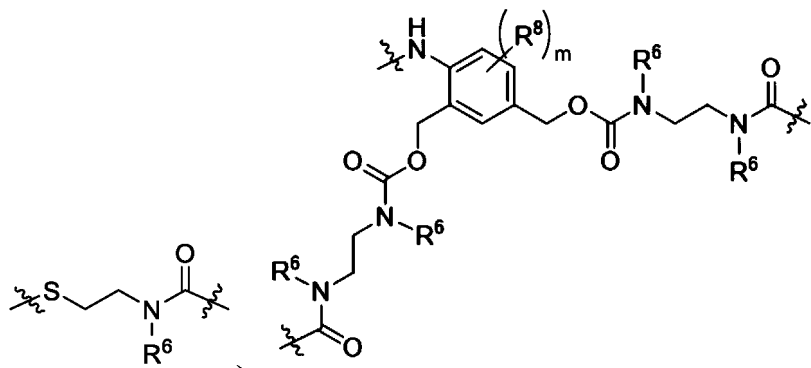
$A^2$  が、結合であるか、または

## 【化 2 1 - 1】



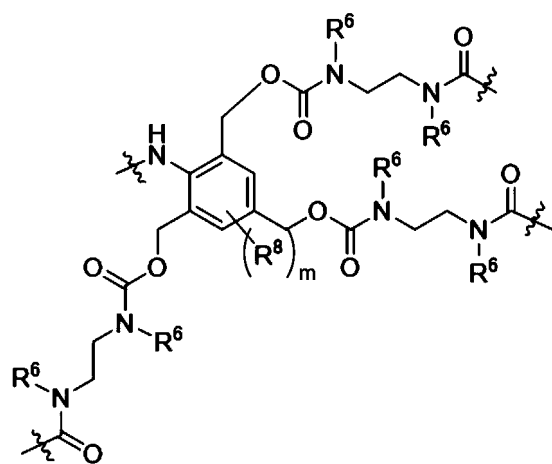
10

## 【化 2 1 - 2】



、および

30



40

からなる群から選択される自壊性リンカーを表し、  
式中、

$R^6$  が、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  が、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  が、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$

50

) アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$  を表し、  
 $R^9$  が、H または  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルを表し、  
 $m$  が、1、2、3、4、または5であり、 $q$  が、1 または 2 であり、  
 $D$  が、ファーマコフォアを表し、

前記ポリマー部分が、存在する場合、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドであり、

前記アミノ酸またはオリゴペプチド配列が、(i) 対応する健常細胞に対して悪性細胞において過剰発現するか、または(ii) 対応する健常細胞において発現しない悪性細胞において発現する酵素によって開裂されるアミド結合を含む、化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 58】

前記酵素による前記アミド結合の開裂時に、前記自壊性リンカーが分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 59】

前記酵素が、カテプシン酵素である、請求項 57 または 58 に記載の化合物。

【請求項 60】

前記カテプシン酵素が、カテプシン B である、請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

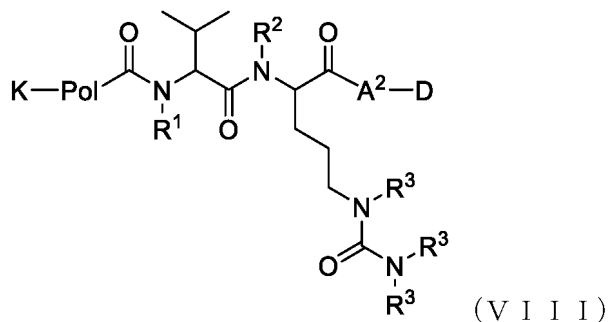
$Pe p$  が、任意に置換された  $Val - Cit$  を表す、請求項 57 ~ 60 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 62】

式 (VIII) で表され、

【化 22】



30

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、各出現について独立して、H、トリ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル) シリル、または  $-C(O)(C_1 \sim C_6)$  アルキル) を表す、請求項 57 に記載の化合物。

【請求項 63】

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  が、H である、請求項 62 に記載の化合物。

【請求項 64】

$K$  が、任意に置換されたヘテロシクロアルキニルまたはシクロアルキニルを含む、請求項 57 ~ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 65】

$K$  が、任意に置換されたジベンゾシクロオクチン部分を含む、請求項 64 に記載の化合物。

【請求項 66】

$Pol$  が、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコール部分を表す、請求項 57 ~ 65 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 67】

$Pol$  が、10 ~ 30 個のポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールの

50

繰り返し単位を表す、請求項 65 に記載の化合物。

【請求項 68】

Pol が、10～30 個のポリエチレングリコールの繰り返し単位を表す、請求項 67 に記載の化合物。

【請求項 69】

Pol が、15～25 個のポリエチレングリコールの繰り返し単位を表す、請求項 68 に記載の化合物。

【請求項 70】

A<sup>2</sup> が、糖リンカーをさらに含み、前記糖リンカーが、1 つ以上の糖部分を含む、請求項 57～69 のいずれか一項に記載の化合物。

10

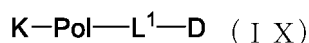
【請求項 71】

前記 1 つ以上の糖部分が、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、ノイラミン酸、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、およびフルクトシルからなる群から選択される、請求項 70 に記載の化合物。

【請求項 72】

式 (IX) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 23】



20

式中、

K が、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

Pol が、不在であるか、またはポリマー部分を表し、

L<sup>1</sup> が、アミド、エステル、マレイミド、イミノ、スルフィド、ジスルフィド、ヒドロゾノ、およびオキシモからなる群から選択される部分を含むリンカーを表し、

D が、ファーマコフォアを表し、

前記ポリマー部分が、存在する場合、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

30

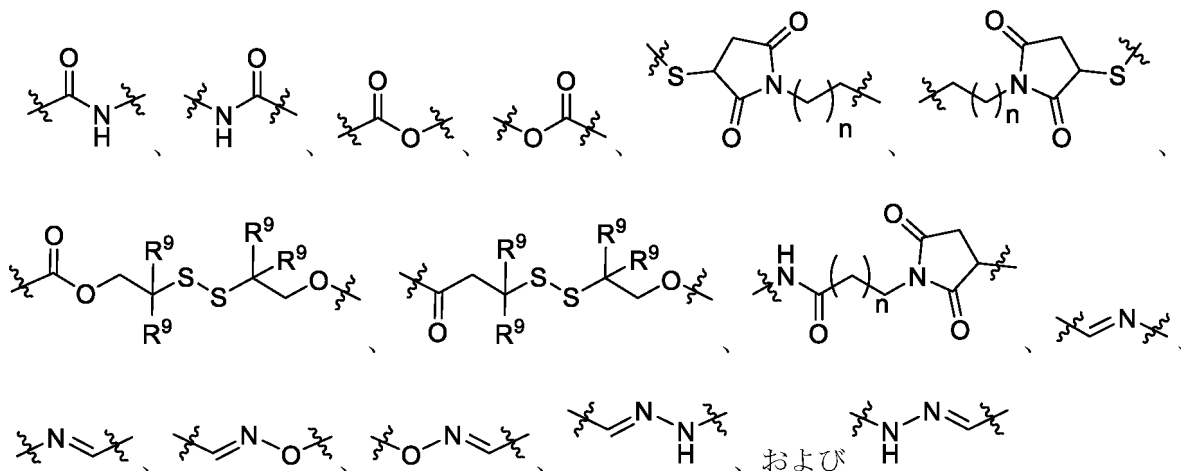
【請求項 73】

L<sup>1</sup> が、アミド、カーボネート、またはカルバメート部分を含むリンカーを表す、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 74】

L<sup>1</sup> が、

【化 24】



40

からなる群から選択される部分を含むリンカーを表し、

式中、

50

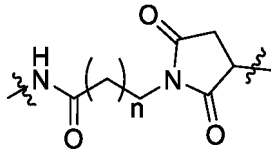


$R^9$  が、H または ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルを表し、  
 $n$  が、1 または 2 である、請求項 72 に記載の化合物。

【請求項 75】

前記リンカーが、

【化 25】



10

である、請求項 72 ~ 74 のいずれか一項に記載の化合物。

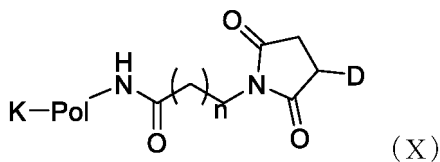
【請求項 76】

$n$  が、1 である、請求項 75 に記載の化合物。

【請求項 77】

式 (X) で表され、

【化 26】



20

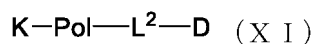
式中、

$n$  が、1 または 2 である、請求項 72 ~ 75 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 78】

式 (XI) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

【化 27】



式中、

30

$K$  が、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

$Pol$  が、不在であるか、またはポリマー部分を表し、

$L^2$  が、不在であるか、またはトリガー応答性部分を表し、

$D$  が、ファーマコフォアを表し、

前記ポリマー部分が、存在する場合、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 79】

前記トリガーが、細胞過酸化物である、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 80】

40

前記トリガー応答性部分が、ボロン酸基、ジアルキルボロネート基、ジアリールボロネート基、ジ(アラルキル)ボロネート基、ボロラン基、またはジオキサボロラン基を含む、請求項 78 または 79 に記載の化合物。

【請求項 81】

細胞過酸化物による前記トリガー応答性部分の開裂時に、前記化合物が分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 80 に記載の化合物。

【請求項 82】

前記トリガーが、低酸素である、請求項 78 に記載の化合物。

【請求項 83】

前記トリガー応答性部分が、2-ニトロイミダゾール部分またはアゾベンゼンなどのア

50

ゾ基を含む、請求項 7 8 または 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

低酸素条件下での前記トリガー応答性部分の開裂時に、前記化合物が分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

前記トリガーが、スルフヒドリル含有またはグルタチオンなどのチオレート含有化合物である、請求項 7 8 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

前記トリガー応答性部分が、ジスルフィド結合を含む、請求項 7 8 または 8 5 に記載の化合物。

10

【請求項 8 7】

スルフヒドリル含有またはチオレート含有化合物による前記ジスルフィド結合の開裂時に、前記化合物が分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 8 6 に記載の化合物。

【請求項 8 8】

前記トリガーが、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)である、請求項 7 8 に記載の化合物。

【請求項 8 9】

前記トリガー応答性部分が、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンを含む、請求項 7 8 または 8 8 に記載の化合物。

20

【請求項 9 0】

NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)による、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、前記任意に置換されたキノンの開裂時に、前記化合物が分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 8 9 に記載の化合物。

【請求項 9 1】

前記トリガーが、カテプシン酵素である、請求項 7 8 に記載の化合物。

【請求項 9 2】

前記トリガー応答性部分が、カテプシン酵素によって開裂されるアミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列である、請求項 9 1 に記載の化合物。

30

【請求項 9 3】

前記アミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列が、Phe-Lys、Val-Lys、Ala-Lys、Val-Cit、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Arg(NO<sub>2</sub>)、Phe-Arg(Ts)、またはLys-Gly-Arg-Argを含む、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 4】

前記アミノ酸またはオリゴペプチド配列が、置換リジンアミドである、請求項 9 2 に記載の化合物。

【請求項 9 5】

前記カテプシン酵素による前記アミド結合の開裂時に、前記化合物が分解し、それによって前記ファーマコフォアを放出する、請求項 9 2 ~ 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 9 6】

前記カテプシン酵素が、カテプシンLである、請求項 9 1 ~ 9 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 7】

Kが、任意に置換されたヘテロシクロアルキニルまたはシクロアルキニルを含む、請求項 7 2 ~ 9 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9 8】

Kが、任意に置換されたジベンゾシクロオクチン部分を含む、請求項 9 7 に記載の化合物

50

物。

【請求項 99】

P o l が、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコール部分を表す、請求項 72 ~ 98 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 100】

P o l が、0 ~ 5000 個のポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールの繰り返し単位を表す、請求項 99 に記載の化合物。

【請求項 101】

P o l が、0 ~ 5000 個のポリエチレングリコールの繰り返し単位を表す、請求項 99 に記載の化合物。

10

【請求項 102】

P o l が、4 ~ 30 個のポリエチレングリコールの繰り返し単位を表す、請求項 101 に記載の化合物。

【請求項 103】

前記ファーマコフォアが、鎮痙剤、麻酔剤、非ステロイド性抗炎症 ( N S A I D ) 剤などの抗炎症剤、抗癌治療剤、カルシウムチャネル遮断剤、抗生物質剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗増殖剤、抗微生物剤、神経成長誘導剤、または平滑筋弛緩剤である、請求項 57 ~ 102 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 104】

前記ファーマコフォアが、抗癌治療剤または細胞毒性剤である、請求項 103 に記載の化合物。

20

【請求項 105】

前記抗癌治療剤が、アクチノマイシン - D、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、ベラクトシン A、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンボテシン、カンプトテシン、カベシタピン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリピン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、エポキシオキシシン、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、フェルタミド B、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタピン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イクサベピロン、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、ロニダミン、マリゾミブ、メイタンシン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メルタンシン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モノメチルアウリスタチン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オムラリド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ポマリドミド、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ビノレルピン、S N - 38、M G - 132、P S I、C E P - 18770、M L N - 2238、M L N - 9708、N C - 005、Y U - 101、L U - 005、Y U - 102、N C - 001、L U - 001、N C - 022、P R - 957 ( L M P 7 )、C P S I ( 5 )、10 L M P 2 - s p - e k、B O D I P Y - N C - 001、アジド - N C - 002、O N X - 0912、P

30

40

50

S - 5 1 9、1 2 5 I - N I P - L 3 V S、N C - 0 0 5 - V S、M V 1 5 1、またはそれらの誘導体である、請求項 1 0 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 6】

前記抗癌治療剤が、ドキソルピシンである、請求項 1 0 5 に記載の化合物。

【請求項 1 0 7】

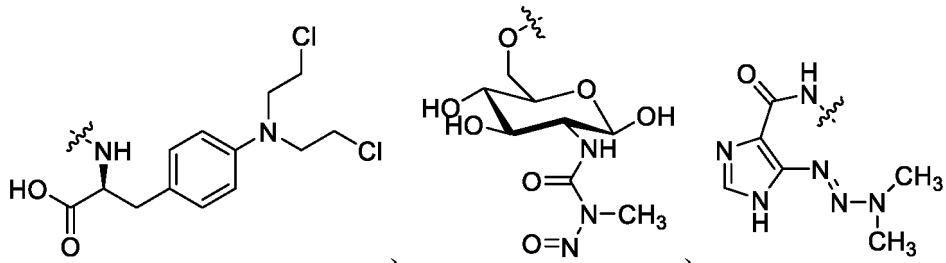
前記抗癌治療剤が、メルタンシンである、請求項 1 0 5 に記載の化合物。

【請求項 1 0 8】

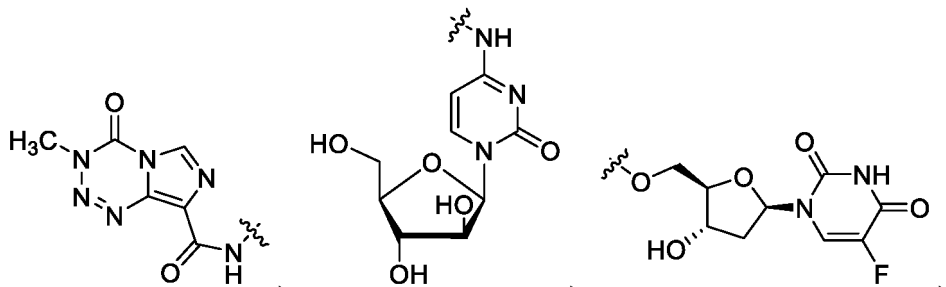
請求項 5 7 ~ 1 0 5 のいずれか一項に記載の化合物であって、D が、

【化 2 8 - 1】

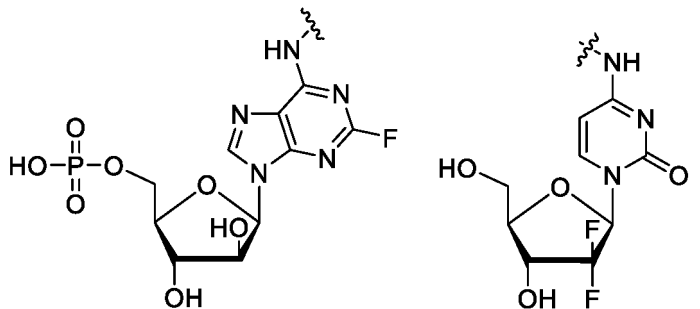
10



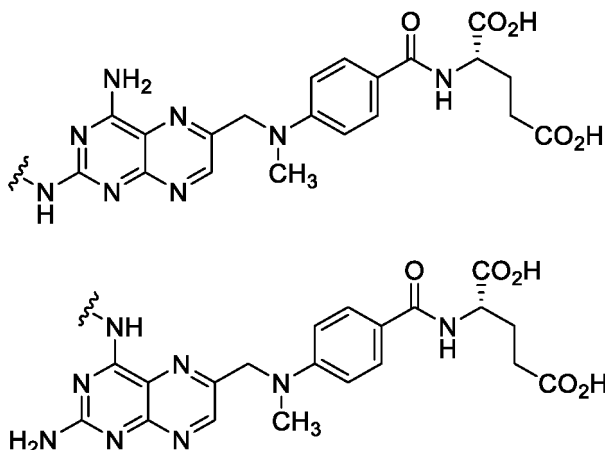
20



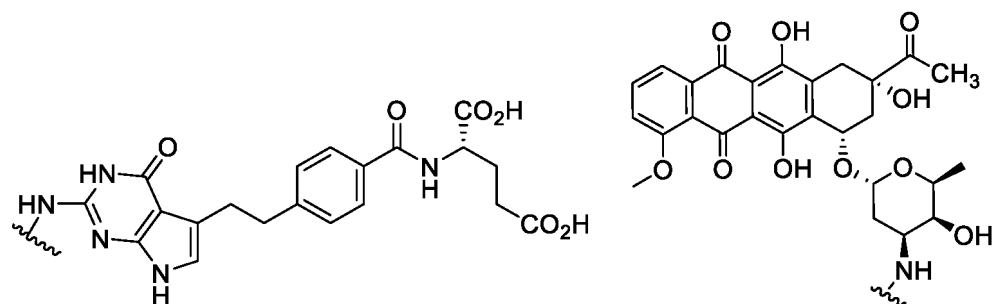
30



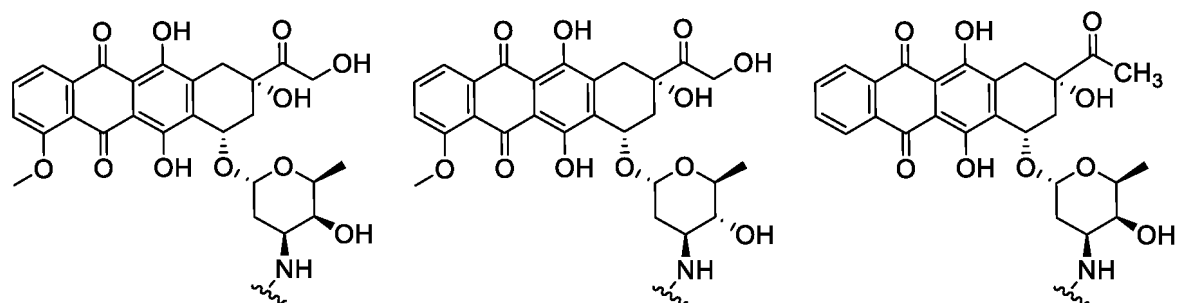
40



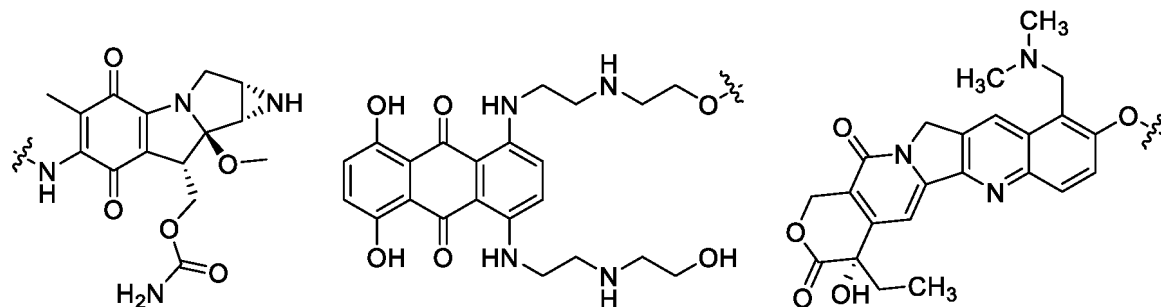
【化 2 8 - 2】



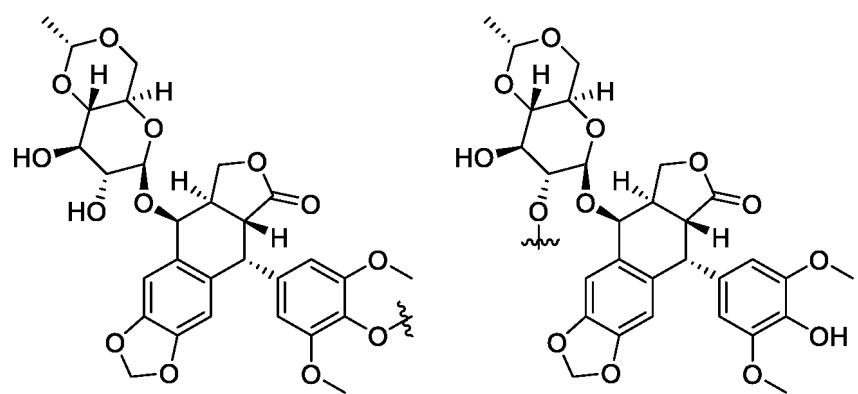
10



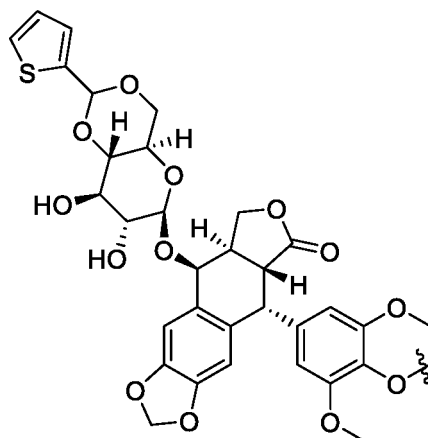
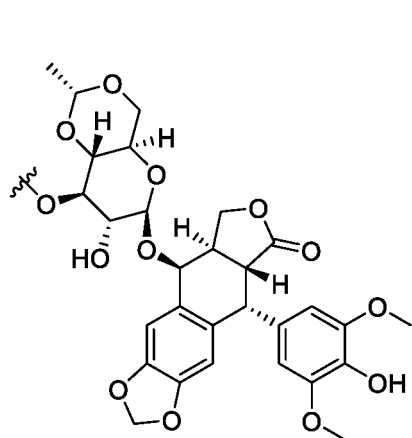
20



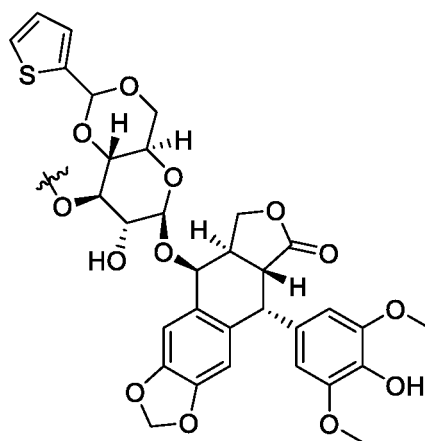
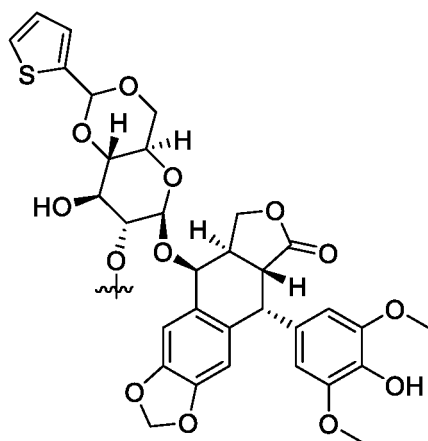
30



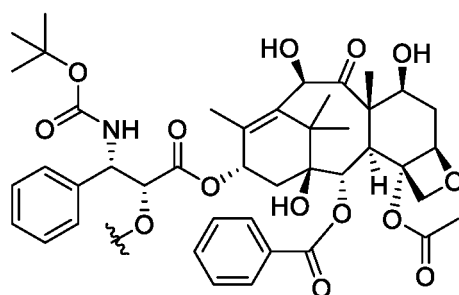
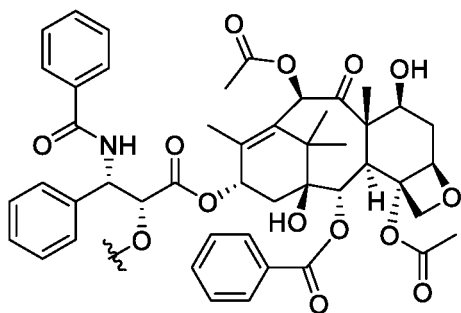
【化 28 - 3】



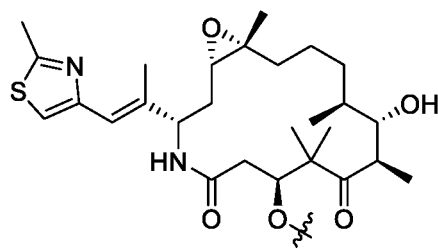
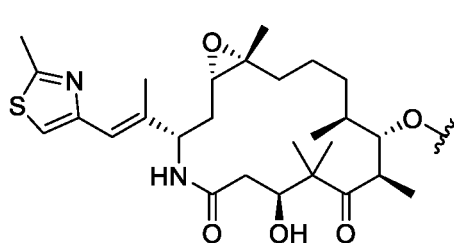
10



20

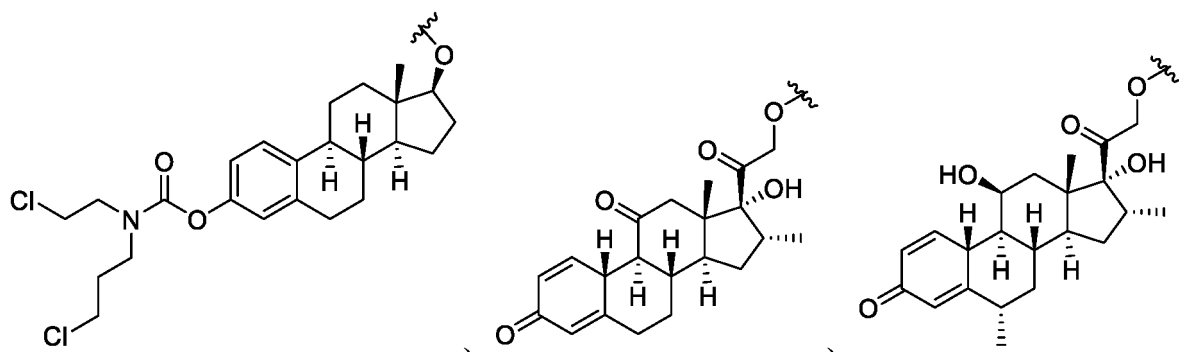


30

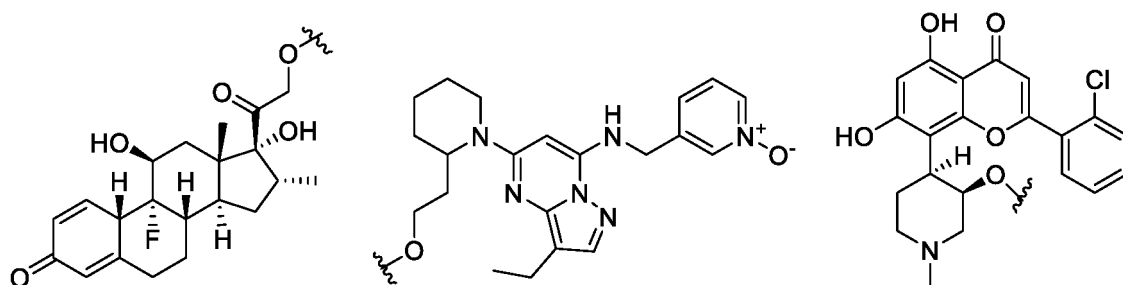


40

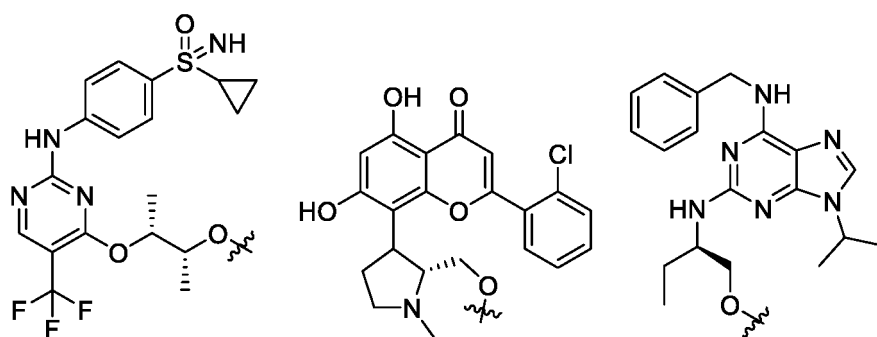
【化 28 - 4】



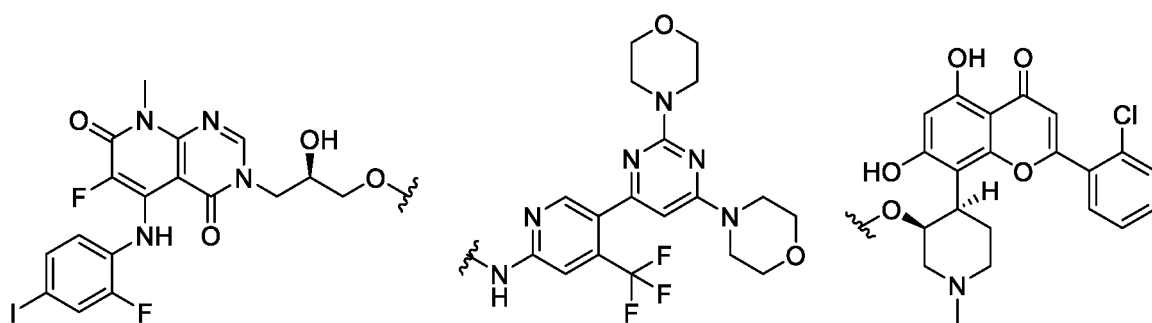
10



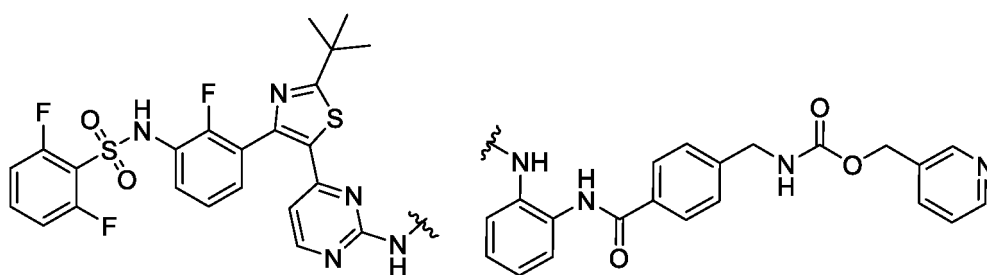
20



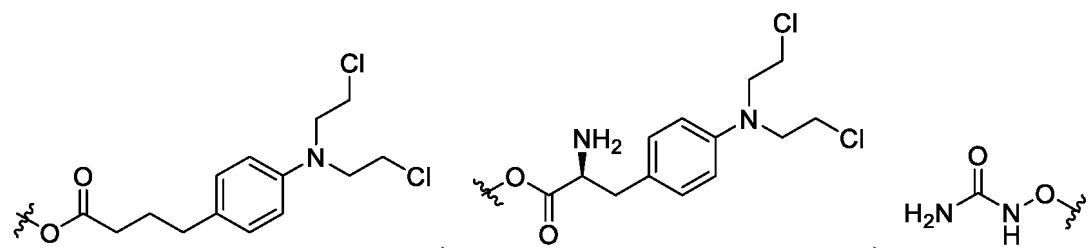
30



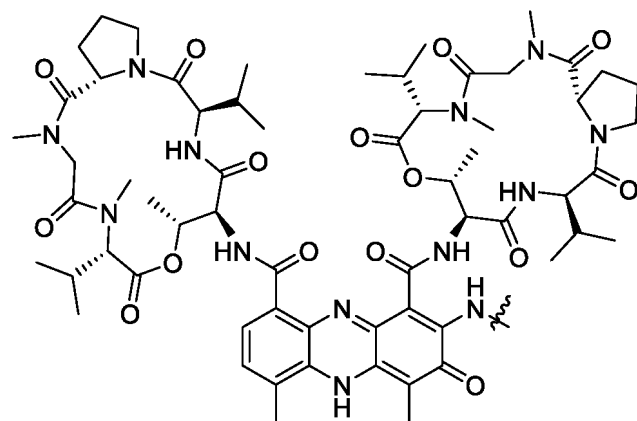
40



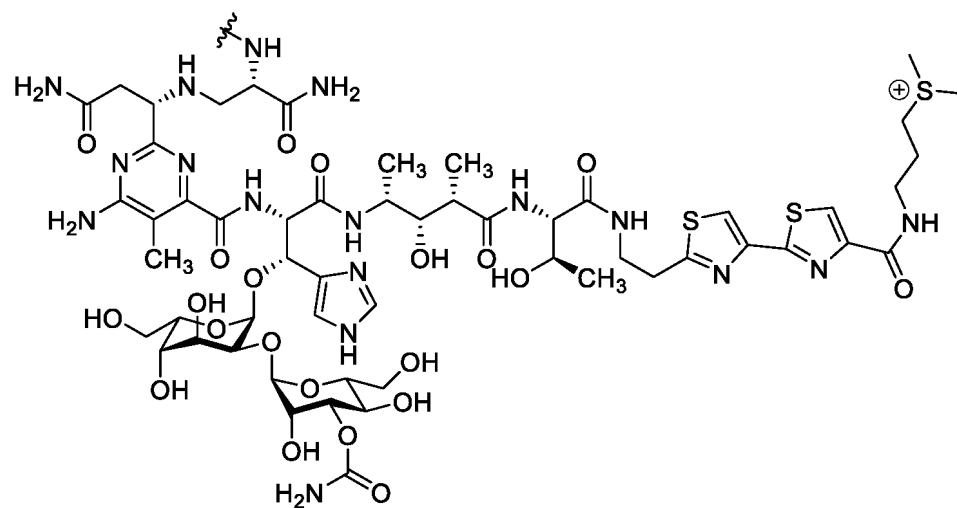
【化 28 - 5】



10



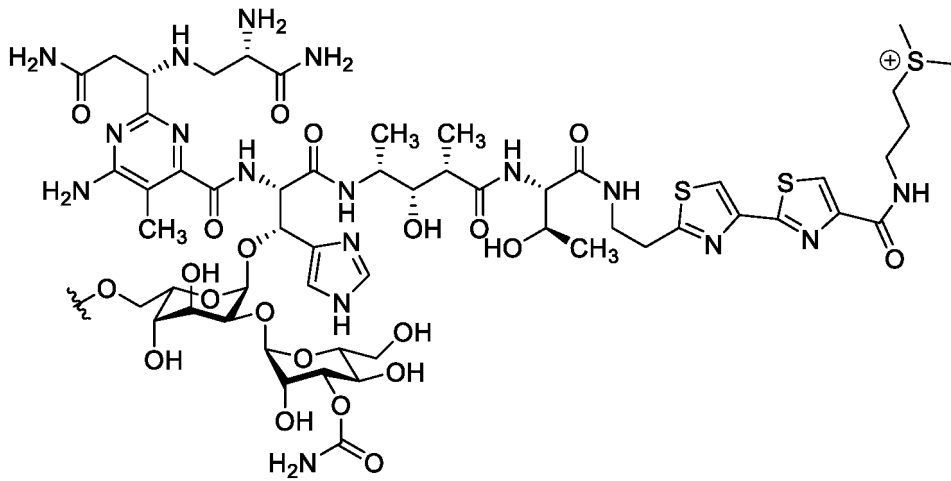
20



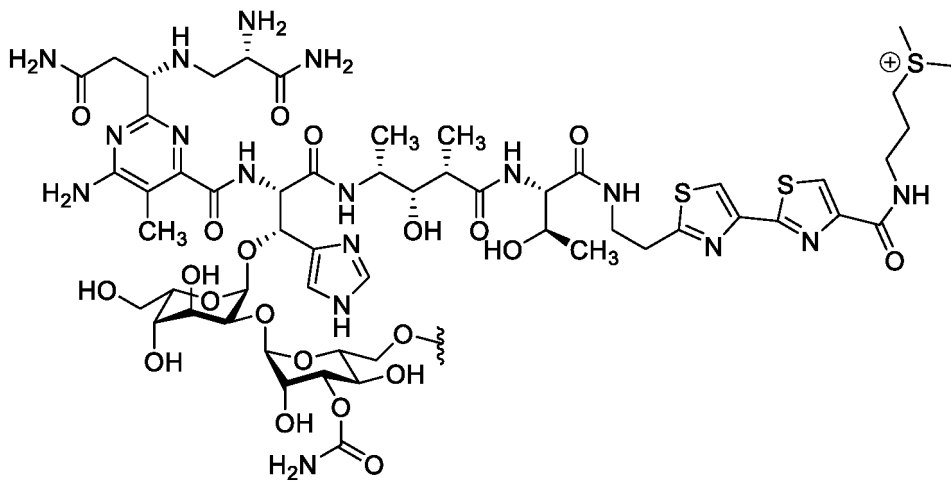
30



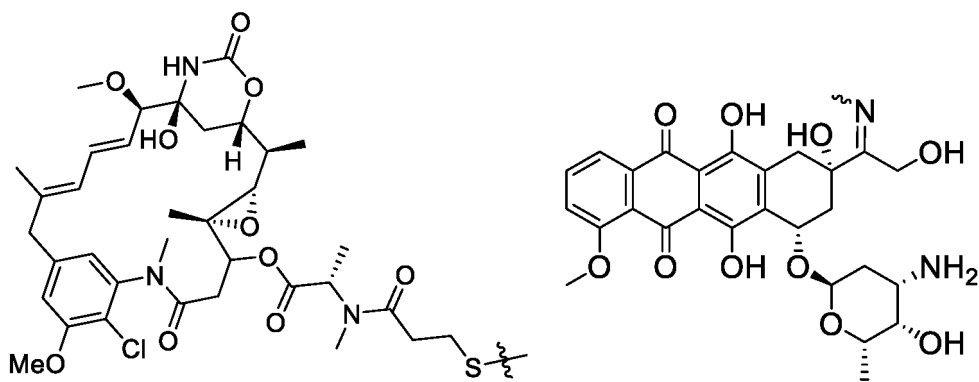
## 【化 2 8 - 6】



10

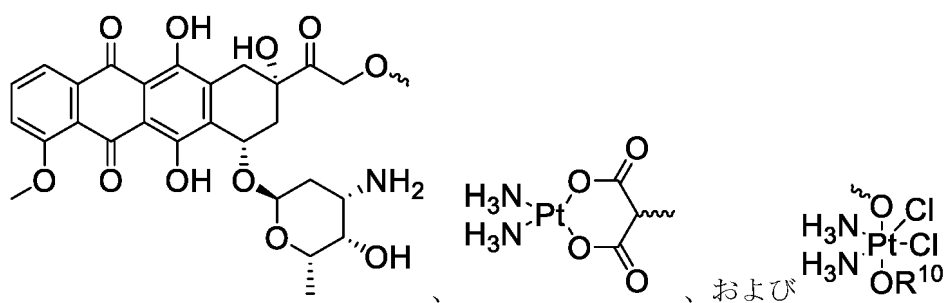


20



30

## 【化 2 8 - 7】



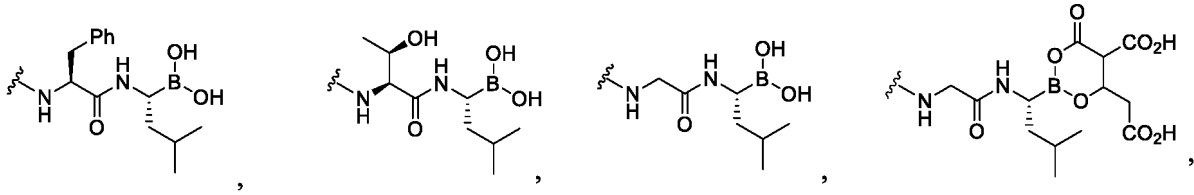
40

50

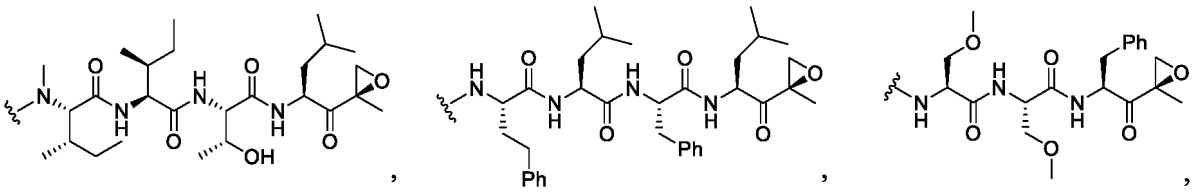
からなる群から選択されるファーマコフォアを表し、式中、  
 $R^{10}$  が、H、C(O)((C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキル)、C(O)-NH-((C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキル)、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキルである、化合物。

【請求項109】

請求項57 ~ 105のいずれか一項に記載の化合物であって、Dが、  
 【化29-1】

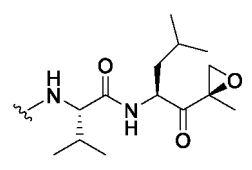
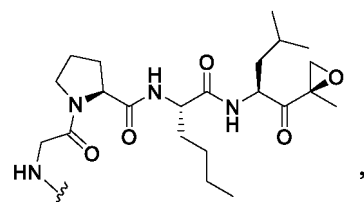
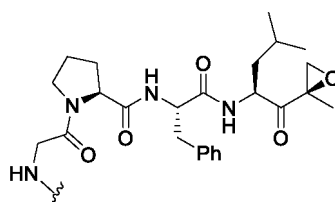
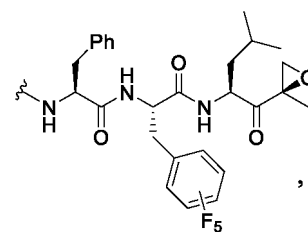
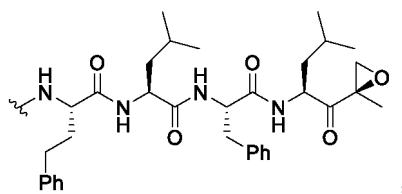
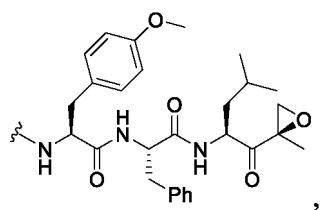
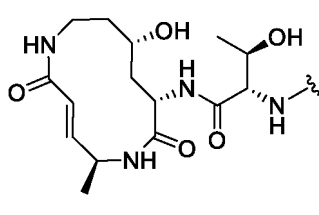
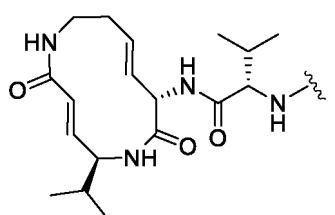
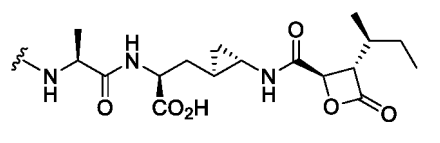
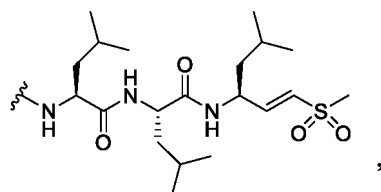
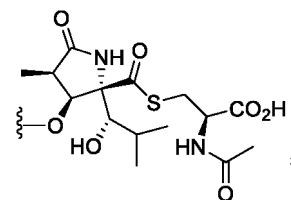
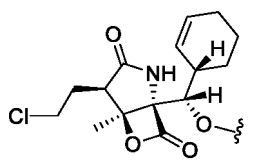
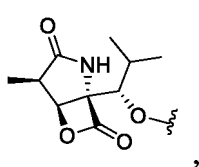
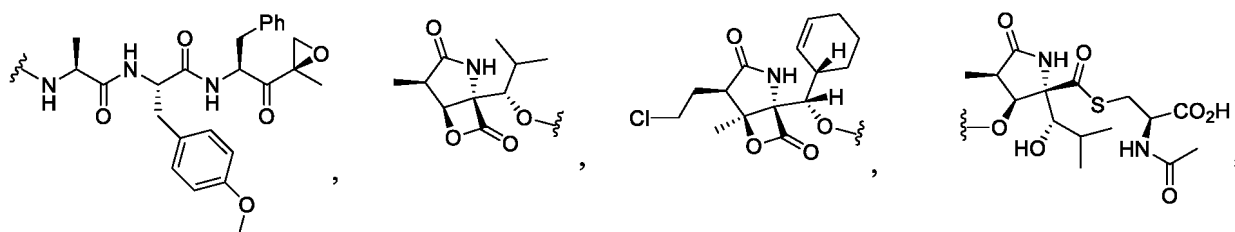


10



20

【化 29 - 2】

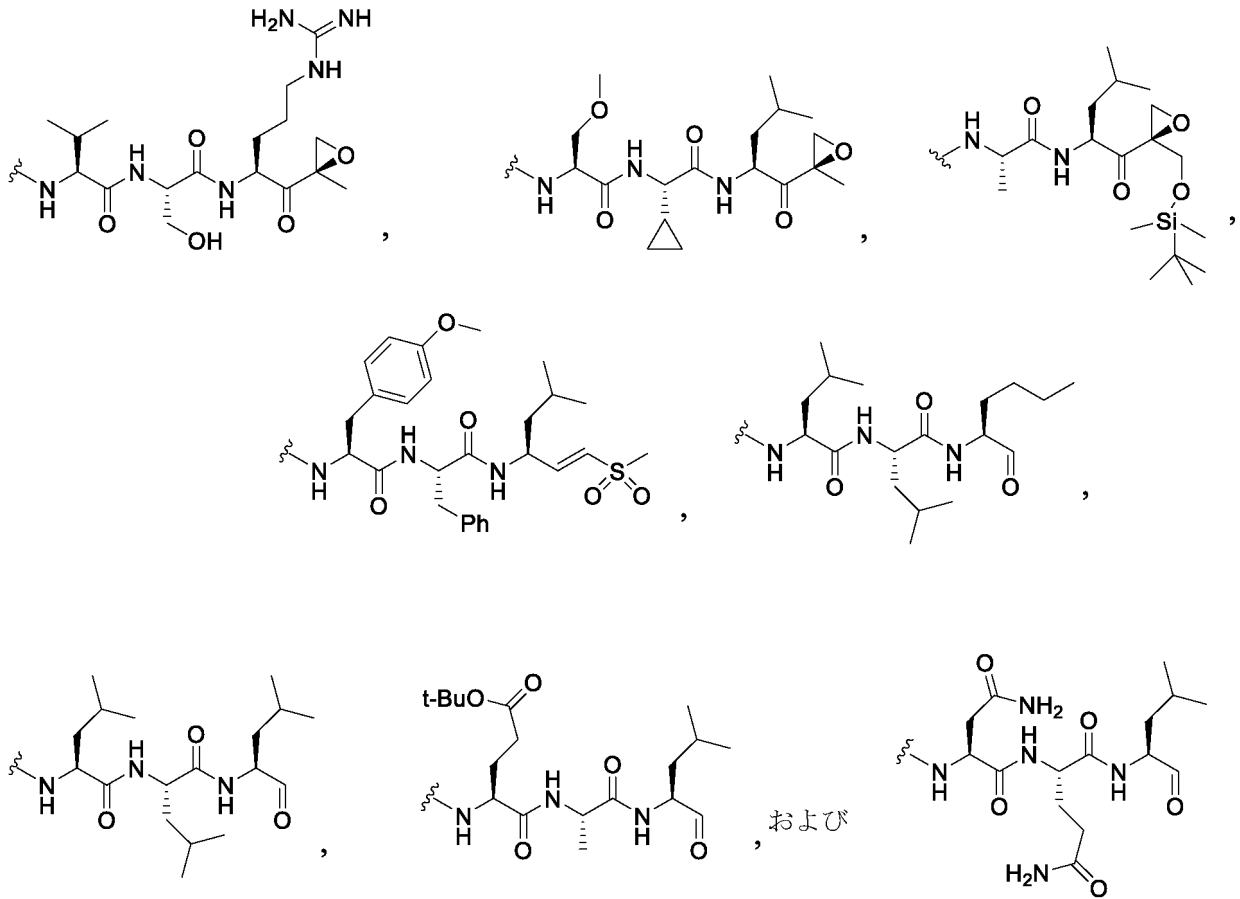


10

20

30

【化 2 9 - 3】



10

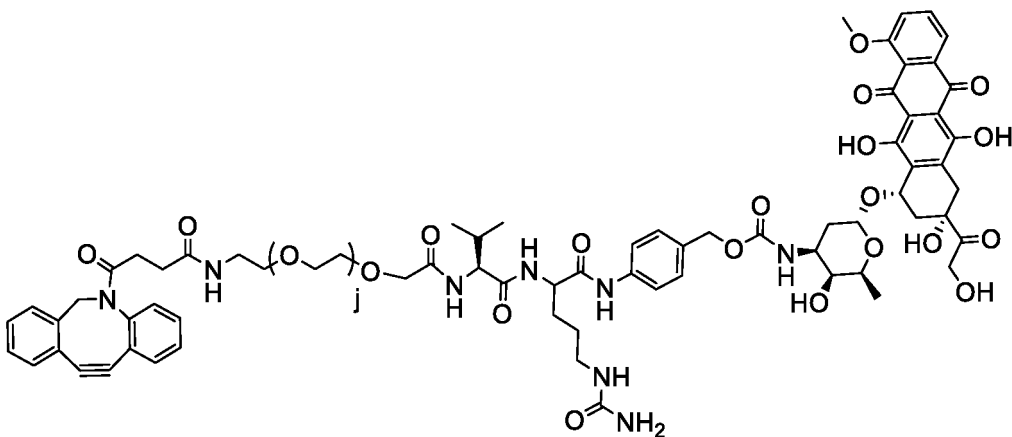
20

からなる群から選択されるファーマコフォアを表す、化合物。

【請求項 1 1 0】

【化 3 0】

30

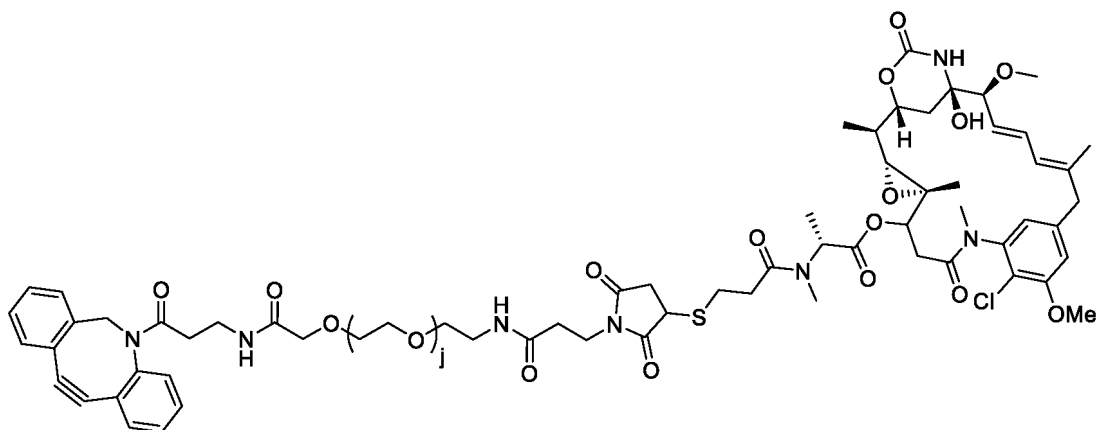


40

で表される化合物であって、  
式中、j が、0 ~ 5 0 0 0 の整数である、化合物。

【請求項 1 1 1】

## 【化 3 1】

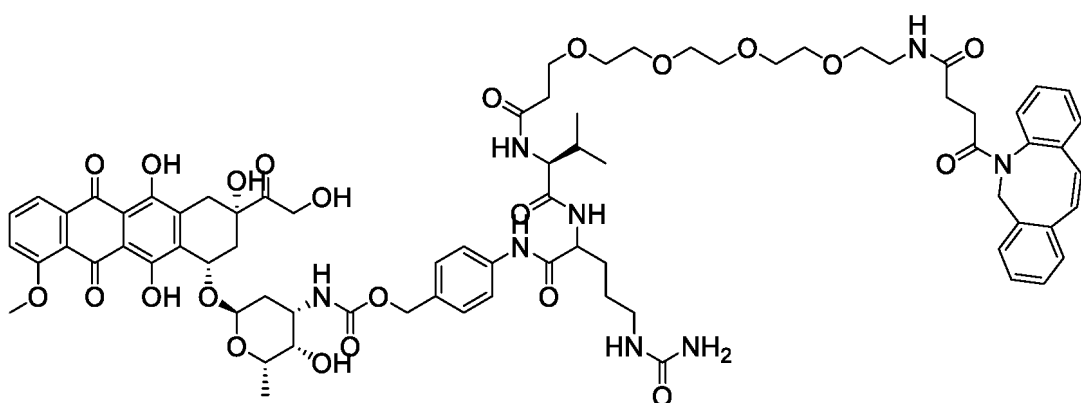


10

で表される化合物であって、  
式中、j が、0 ~ 5 0 0 0 の整数である、化合物。

## 【請求項 1 1 2】

## 【化 3 2】



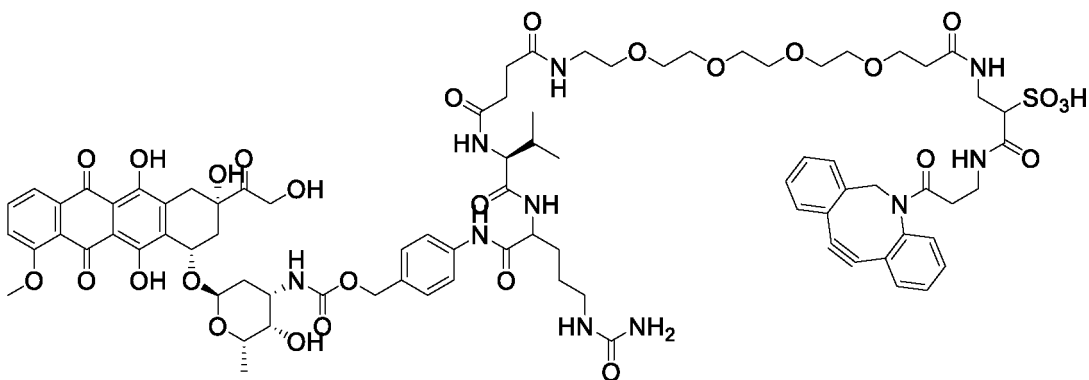
20

で表される化合物。

30

## 【請求項 1 1 3】

## 【化 3 3】

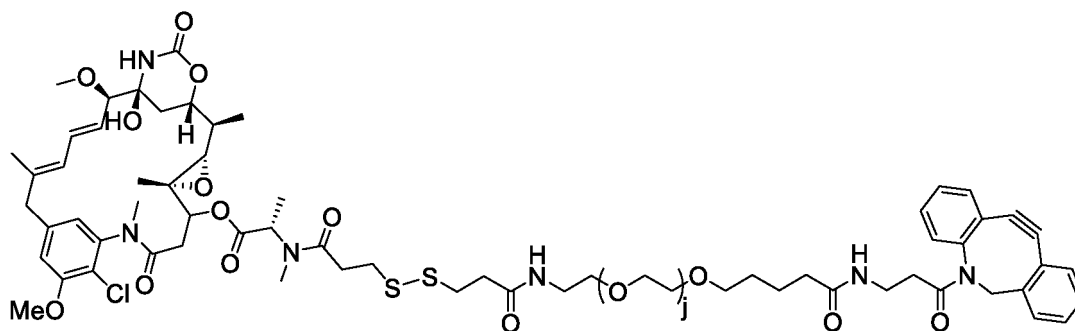


40

で表される化合物。

## 【請求項 1 1 4】

## 【化 3 4】

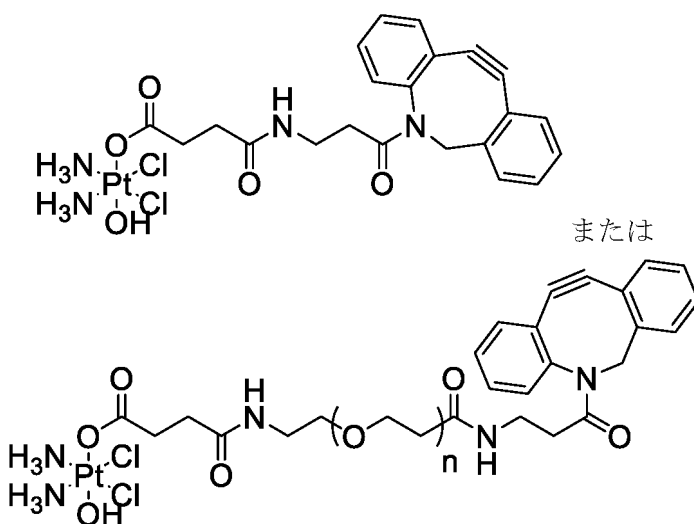


10

で表される化合物であって、  
式中、j が、0 ~ 5 0 0 0 の整数である、化合物。

## 【請求項 1 1 5】

## 【化 3 5】



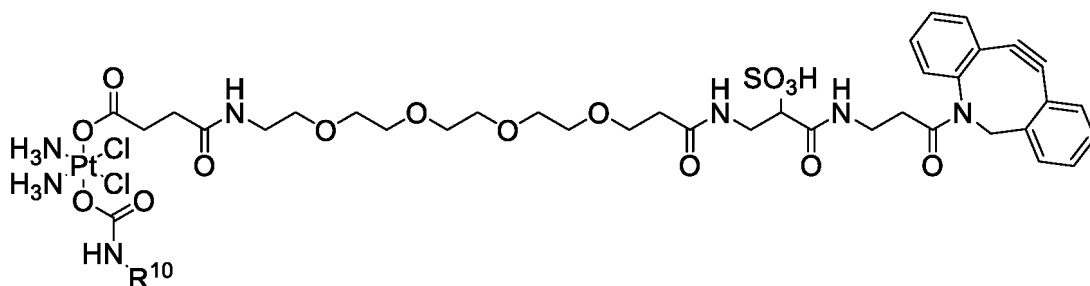
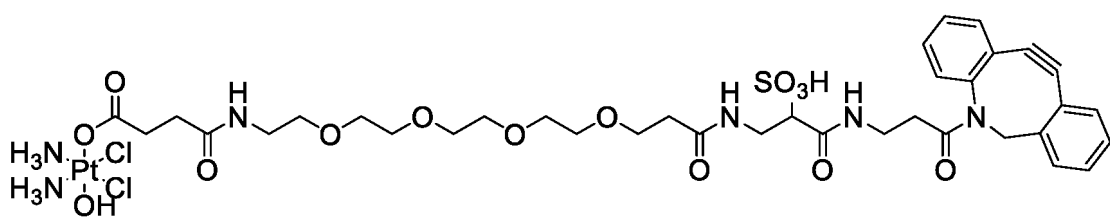
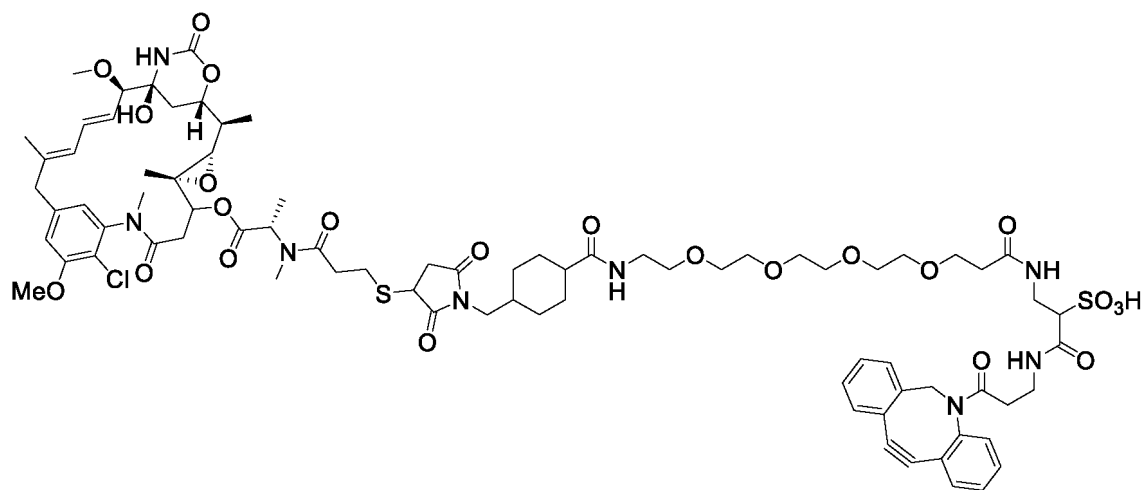
20

で表される化合物であって、  
式中、n が、1 ~ 5 0 0 0 の整数である、化合物。

## 【請求項 1 1 6】

30

【化 3 6】



から選択される化合物であって、  
式中、

R<sup>10</sup> が、H もしくは (C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>) アルキルである、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1 7】

請求項 1 ~ 116 のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容される賦形剤または担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 1 1 8】

癌細胞の表面上にアジド糖を発現させる方法であって、

癌細胞を請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物と接触させ、それによって前記癌細胞の前記表面上に前記アジド糖を発現させることを含む、方法。

【請求項 1 1 9】

哺乳動物における悪性組織においてアジド糖を発現させる方法であって、悪性組織を有する哺乳動物に有効量の請求項 1 ～ 56 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 1 2 0】

それを必要とする対象に治療有効量の請求項 1 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、癌を治療する方法。

【請求項 1 2 1】

前記対象に治療有効量の請求項 57 ~ 116 のいずれか一項に記載の化合物を投与する

ことをさらに含む、請求項 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

それを必要とする対象に治療有効量の請求項 5 7 ~ 1 1 6 のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、癌を治療する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2017年2月10日に出願された米国仮特許出願第62/457,597号の利益を主張する。

【0 0 0 2】

政府支援

本発明は、国立科学財団により授与されたDMR Award第1309525号および国立衛生研究所により授与されたR21 Award第1 R21 CA198684 A号下の政府支援で行われた。政府は本発明において一定の権利を有する。

【背景技術】

【0 0 0 3】

癌標的化療法は、癌における薬物の蓄積を改善し、体の他の部分へのそれらの望ましくない曝露を最小限に抑えるために、長い間追求されてきた。重要な課題は、癌組織における特有の受容体の同定および対応する標的化リガンドの開発にある。数種類の標的化リガンドが開発されており、小分子、ペプチド、およびアプタマーが含まれる。しかしながら、それらの対応する受容体はめったに癌特異的ではなく、タンパク質受容体とこれらのリガンドとの間の結合親和性は比較的低い。これまでに開発された最も有望な標的化リガンドは、モノクローナル抗体(mAb)である。この分野における進歩は、細胞外/細胞表面タンパク質に特異的なmAbを作製することを可能にし、いくつかの癌専用タンパク質が同定された。臨床的に最も成功している標的化リガンドであるにもかかわらず、mAbは、高い製造コスト、大きいサイズ、深刻な免疫原性、受容体飽和、および固形腫瘍の浸透不良などの複数の欠点を抱えている。加えて、標的化タンパク質受容体は癌によって異なるため、開発された各mAbは特定の種類の癌に対してのみうまく機能する。

【0 0 0 4】

特に、全ての既存の能動的な標的化戦略間の共通の特徴は、細胞表面タンパク質が標的とみなされることである。タンパク質は標的化リガンドとの特異的結合のための複数の疎水性および荷電部位を提供するので、この選択は合理的である。しかしながら、細胞表面タンパク質の数密度は、細胞膜上の他の2つの主要成分である糖および脂質と比較してはるかに低い。表面ペグメント糖は、有望な標的を表し、細胞認識および情報伝達の調節において極めて重要な役割を果たすことが既に知られている。非天然糖(例えば、テトラアセチルN-アジドアセチルマンノサミン(Ac<sub>4</sub>ManAz))を細胞表面上に代謝的に発現させることができることが最近発見された。<sup>1-11</sup>しかしながら、これらの非天然糖の代謝標識プロセスは、癌細胞と同様に正常細胞でも起こるため、この代謝標識プロセスを癌細胞に対して選択的または排他的にすることは大きな課題がある。

【0 0 0 5】

したがって、癌細胞の細胞表面上に選択的に代謝的に発現することができる糖を開発する必要がある。選択的代謝標識プロセスを利用することができる癌を治療するためのさらなる薬剤および方法を開発する必要性もまた存在する。

【発明の概要】

【0 0 0 6】

本発明の一態様は、癌細胞の細胞表面上にアジド糖(例えば、アジドシアル酸、図1および2、パネルb参照)を発現させるのに有用な組成物および方法を提供する。したがっ

10

20

30

40

50



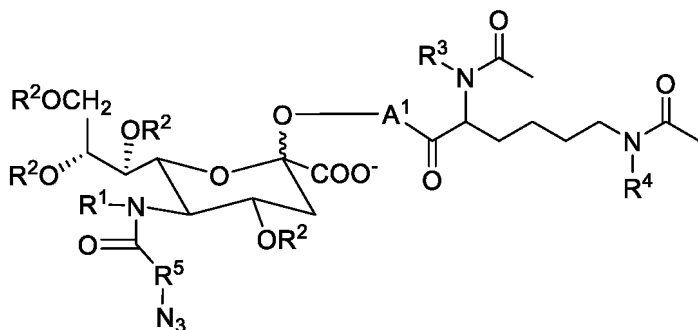
て、本発明の態様は、任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル部分、トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分、および自壊性リンカーを含む、化合物またはその薬学的に許容される塩であり、自壊性リンカーは、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分におよびトリガー応答性部分に共有結合している。

【 0 0 0 7 】

いくつかの実施形態では、そのような化合物は、式 ( I ) 、式 ( I I ) 、式 ( I I a ) で表されるか、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩であり、

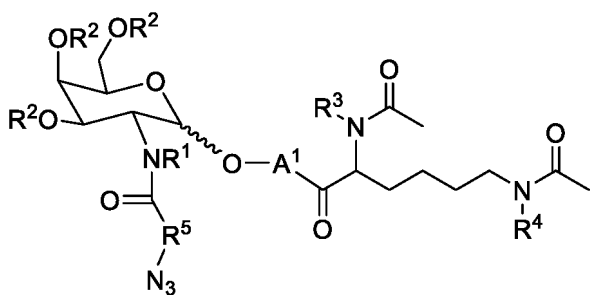
【 化 1 】

10



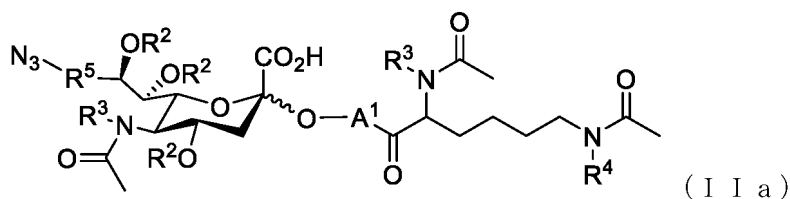
( I ) 、

20



( I I ) 、または

30



( I I a )

式中、

R<sup>1</sup> は、H またはトリ ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) シリルを表し、

R<sup>2</sup> は、各出現について独立して、H、- C ( O ) ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) 、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、

40

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各出現について独立して、H、トリ ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) シリル、または - C ( O ) ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) を表し、

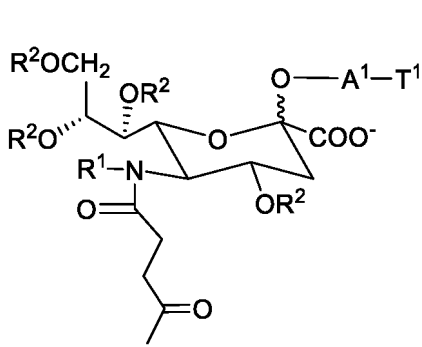
R<sup>5</sup> は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキレンを表し、

A<sup>1</sup> は、自壊性リンカーを表す。

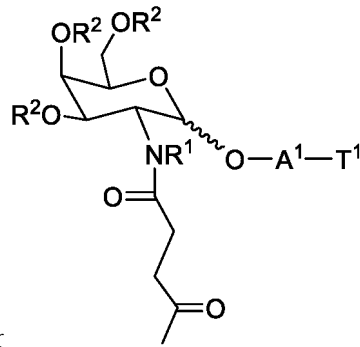
【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、そのような化合物は、式 ( V ) または式 ( V I ) で表されるか、それらのいずれかの薬学的に許容される塩であり、

## 【化 2】



(V) または



(VI)

10

式中、

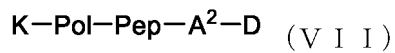
 $R^1$  は、H またはトリ ( (  $C_1 \sim C_6$  ) アルキル ) シリルを表し、 $R^2$  は、各出現について独立して、H、 $-C(O)-(C_1 \sim C_6)$  アルキル)、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、 $A^1$  は、自壊性リンカーを表し、 $T^1$  は、トリガー応答性部分を表す。

## 【0009】

他の態様では、本発明は、式 (VII) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

20

## 【化 3】



式中、

K は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

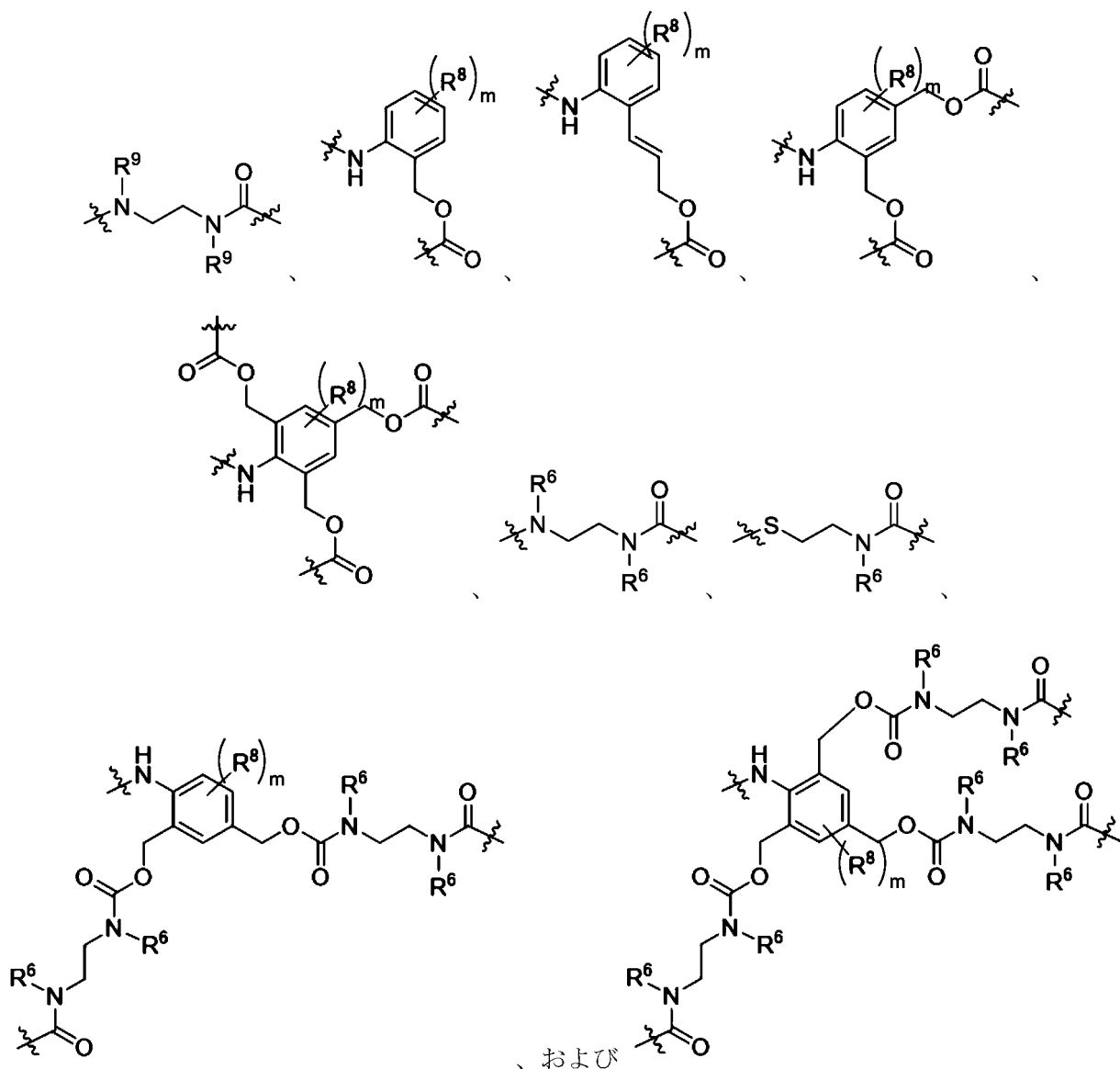
Pol は、ポリマー部分を表し、

Pep は、アミノ酸またはオリゴペプチド配列を表し、

 $A^2$  は、

30

## 【化 4】



10

20

30

からなる群から選択される自壊性リンカーを表し、  
式中、

$R^6$  は、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  は、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  は、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$R^9$  は、Hまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルキルを表し、

$m$  は、1、2、3、4、または5であり、

$q$  は、1または2であり、

D は、ファーマコフォアを表し、

ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドであり、

アミノ酸またはオリゴペプチド配列は、(i) 対応する健常細胞に対して悪性細胞において過剰発現するか、または(ii) 対応する健常細胞において発現しない悪性細胞において発現する酵素によって開裂されるアミド結合を含む。

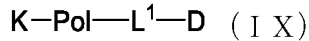
40

## 【0010】

他の態様では、本発明は、式(IX)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

50

## 【化 5】



式中、

K は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

Pol は、ポリマー部分を表し、

L<sup>1</sup> は、アミド、エステル、マレイミド、イミノ、スルフィド、およびジスルフィドからなる群から選択される部分を含むリンカーを表し、

D は、ファーマコフォアを表し、

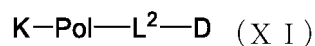
ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである。

10

## 【0011】

他の態様では、本発明は、式 (IX) で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

## 【化 6】



式中、

K は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

20

Pol は、ポリマー部分を表し、

L<sup>2</sup> は、不在であるか、またはトリガー応答性部分を表し、

D は、ファーマコフォアを表し、

ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである。

## 【0012】

他の態様では、本発明は、本発明の化合物（例えば、式 (I)、式 (II)、式 (IIa)、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (IX)、および式 (XI) の化合物）と、薬学的に許容される賦形剤または担体と、を含む、薬学的組成物を提供する。

## 【0013】

他の態様では、本発明は、悪性組織を有する哺乳動物に、有効量の、任意に置換された N - ((アジド)アシル) 5 - アミノ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換された N - ((アジド)アシル) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル、トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分、および自壊性リンカー（例えば、式 (I) の化合物、式 (II)、式 (IIa) の化合物、式 (V) の化合物、および式 (VI) の化合物）を含む化合物を投与することを含む、哺乳動物における悪性組織においてアジド糖（例えば、アジドシアル酸）を発現させる方法に関する。

30

## 【0014】

他の態様では、本発明は、それを必要とする対象に、有効量の、任意に置換された N - ((アジド)アシル) 5 - アミノ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換された N - ((アジド)アシル) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル、トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分、および自壊性リンカー（例えば、式 (I)、式 (II) の化合物、式 (IIa) の化合物、式 (V) の化合物、および式 (VI) の化合物）を含む化合物を投与することを含む、癌を治療する方法に関する。

40

## 【0015】

他の態様では、本発明は、それを必要とする対象に有効量の式 (VII) の化合物、式 (IX) の化合物、または式 (XI) の化合物を投与することを含む、癌を治療する方法に関する。

## 【図面の簡単な説明】

50

## 【 0 0 1 6 】

【図 1】休止  $Ac_3GalNAz$  誘導体および休止ノイラミン酸誘導体のトリガー活性化標識プロセスを示すスキームである。P は保護基を表す。

【図 2】パネル a ~ c からなる。パネル (a) は、 $Ac_3GalNAzEt$  (AAG - ET) および  $Ac_3GalNAzNb$  (AAG - NB) を含む  $Ac_3GalNAz$  (AAG) 誘導体の合成経路を示す。パネル (b) は、AAG - Nb の UV 照射活性化代謝標識およびその後の銅フリークリックケミストリーを介した DBCO - Cy5 によるアジド基の検出を示すスキームである。パネル (c) は、異なる群：PBS、AAG (50  $\mu$ M)、AAG - Et (50  $\mu$ M)、AAG - Nb (50  $\mu$ M)、および AAG - Nb (50  $\mu$ M) + UV について HepG2 (肝臓癌)、Jurkat (リンパ腫)、および MDA - MB - 231 (乳癌) 細胞のフローサイトメトリー分析を示すグラフを含む。

【図 3】パネル a および b からなる。パネル (a) は、細胞標識実験で使用される非天然糖の構造を示す。パネル (b) は、異なる群：PBS、AG (50  $\mu$ M)、AAG (50  $\mu$ M)、および AAM (50  $\mu$ M) について HepG2 (肝臓癌)、Jurkat (リンパ腫)、および MDA - MB - 231 (乳癌) 細胞のフローサイトメトリー分析を示すグラフを含む。

【図 4】3 つのパネルからなる。パネル (a) は、異なる群：PBS、AAG (50  $\mu$ M)、AG (25  $\mu$ M)、AG (50  $\mu$ M)、AG (100  $\mu$ M)、および AG (200  $\mu$ M) について HepG2 (肝臓癌) 細胞のフローサイトメトリー分析を示すグラフを含む。パネル (b) は、SDS - PAGE によって分析されるアジドを含有する細胞膜糖タンパク質を示す。パネル (c) は、AG 標識を有する HepG2 肝臓癌細胞の共焦点レーザー走査顕微鏡画像を示す。細胞核をヘキスト (青) で染色し、細胞膜をセルマスキオレンジ (橙) で染色した。AG を DBCO - Cy5 (赤) で染色した。

【図 5】HepG2 肝臓癌細胞における MTT アッセイによって分析される AG (50  $\mu$ M)、AG (100  $\mu$ M)、AAG (50  $\mu$ M)、および AAM (50  $\mu$ M) の細胞毒性を示す。

【図 6】3 つのパネルからなる。パネル (a) は、従来のプロドラッグシステムにおいて使用される 2 つの従来の自壊性リンカー (CL1 および CL2) の使用を示すスキームを示す。パネル (b) は、CL2 から誘導される第 1 の提案されたリンカー PL1 を示す。パネル (c) は、PL1 から修飾される第 2 の提案されたリンカー (PL2) を示す。追加のフェニル環は開裂生成物を安定させ、したがって分解プロセスを促進する。

【図 7】DBCO - TEG - VC - DOX およびスルホ - DBCO - TEG - VC - DOX の化学構造を示す。

【図 8】DBCO - TEG - VC - DOX (パネル a) およびスルホ - DBCO - TEG - VC - DOX (パネル b) の HPLC トレース、( $\lambda_{abs} = 478 \text{ nm}$ ) を示す 2 つのパネルからなる。

【図 9】様々な投与量での DBCO - TEX - VC - Dox (パネル a) およびスルホ - DBCO - TEX - VC - Dox (パネル b) の静脈内注射 (複数可) 後の CD - 1 マウスの体重増加曲線を示す 2 つのパネルからなる。注射の時間は矢印で示される。

【図 10】メルタンシン (DM1)、メイタンシン、およびトラスツズマブエムタンシン (T - DM1) の化学構造を示す。

【図 11】DM1 - MAL - PEG - DBCO および DM1 - SS - PEG - DBCO の化学構造式を示す。

【図 12】(パネル a) DM1 - MAL - PEG - DBCO の HPLC トレース、( $\lambda_{abs} = 285 \text{ nm}$ )、および (パネル b) DM1 - MAL - PEG - DBCO の MALDI - TOF を示す 2 つのパネルからなる。マトリックス：トランス - 2 - [3 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2 - メチル - 2 - プロペニリデン] マロノニトリル (DCTB)。主要ピークは [P + Na]<sup>+</sup> である。

【図 13】(パネル A) DM1 - SS - PEG - DBCO の HPLC トレース、( $\lambda_{abs} = 285 \text{ nm}$ )、および (パネル b) DM1 - SS - PEG - DBCO の MALDI -

10

20

30

40

50

TOFを示す2つのパネルからなる。マトリックス：DCTB。主要ピークは $[P + Na]^+$ である。

【図14】MDA-MB-231乳癌細胞におけるDM-1-MAL-PEG<sub>5k</sub>-DBCOの細胞毒性を示すチャートである。

【図15】様々な投与量でのDM1-MAL-PEG-DBCOの静脈内注射後のヌード雌マウスの体重増加曲線（パネルa）および食物摂取曲線（パネルb）、様々な投与量でのDM1-SS-PEG-DBCOの1回の静脈内注射後のCD-1雌マウスの体重増加曲線（パネルc）および食物摂取曲線（パネルd）を示す4つのパネルからなる。注射の時間は矢印で示される。

【図16】DBCO-Pt（パネルa）およびDBCO-TEG-Pt（パネルb）の化学構造を示す4つのパネルからなる。DBCO-Pt（パネルc）およびDBCO-TEG-Pt（パネルd）のHPLCトレース、（ $\lambda_{abs} = 291nm$ ）。

【図17】細胞毒性のプロットを示し、A549非小細胞肺癌におけるDBCO-TEG-PtのIC<sub>50</sub>値を報告する。CDDP：シスプラチン。

【図18】様々な投与量でのDBCO-TEG-Ptの1回の静脈内注射後のCD-1雌マウスの体重増加曲線（パネルa）および食物摂取曲線（パネルb）、MTD：40mg/kg（当量12.8mg/kgシスプラチン）、様々な投与量でのシスプラチンの1回の静脈内注射後のCD-1雌マウスの体重増加曲線（パネルc）および食物摂取曲線（パネルd）、MTD：5mg/kgを示す4つのパネルからなる。

【図19】（パネルa）PTX-TEG-DBCOの化学構造、（パネルb）PTX-TEG-DBCOのHPLCトレース、（ $\lambda_{abs} = 291nm$ ）、様々な投与量でのDBCO-TEG-PTXの1回の静脈内注射後のCD-1雌マウスの体重増加（パネルc）および食物摂取（パネルd）を示す4つのパネルからなる。

【発明を実施するための形態】

【0017】

癌標的化療は、癌における薬物の蓄積を改善し、体の他の部分へのそれらの望ましくない曝露を最小限に抑えるために、長い間追求されてきた。しかしながら、既存の癌標的化技術は治療用途には十分ではない。ほとんどの既存の癌標的化戦略は標的として癌細胞表面タンパク質を利用するが、本明細書では、癌細胞表面糖が、部分的にはそれらのより高い細胞表面密度のために、治療標的として探求された。非天然糖の代謝糖鎖工学プロセスは、細胞表面に化学基を導入する容易な方法を提供し、これは、細胞内在化、細胞融合、および細胞標的化などの、そうでなければ捉えにくい細胞生物学の問題の綿密な研究を可能にする。本明細書には、癌細胞表面糖の制御標識を容易にする化合物および方法、ならびにそのような癌標的化能力を利用するさらなる治療組成物および方法が開示される。

【0018】

本発明の基礎となる原理は、アジド-糖の代謝標識能力が構造の観点から制御され得ることを実証する。休止Ac<sub>3</sub>GalNAz誘導体および休止ノイラミン酸誘導体の代謝標識プロセスを図1に示す。Ac<sub>4</sub>GalNAzは、細胞に入ると、非特異的エステラーゼによって加水分解され、続いてリン酸化および開環異性化される。次いで、ホスホエノールピルビン酸（PEP）は、新たに形成されたカルボニル基を攻撃してシアル酸を形成し、これは次に（1）リン酸基を奪われ、（2）タンパク質にコンジュゲートされ、最終的には（3）糖タンパク質の形態で細胞表面上に発現する。開環異性化ステップは、代謝標識を成功させるために必須であり、開環異性化を成功させるためには、C1部位のヒドロキシル基（1-OH）の露出が必要であることが予想され得る。本発明者らは、驚くべきことに、細胞エステラーゼを生き残るであろうグリコシド結合を形成することによってAc<sub>4</sub>GalNAzのC1部位を修飾することが、開環異性化ステップを防止し、したがって代謝標識プロセス全体を遮断することを発見した。この戦略は、本明細書に開示されるノイラミン酸誘導体にも適用することができる。特定のトリガーの存在下で1-OHを露出させることができるトリガー応答性グリコシド（エーテル）結合を設計することによって、代謝標識プロセスを制御することができる。癌選択的化化学標識は、特異的な癌関連ト

リガーに応答性であるノイラミン酸誘導体およびガラクトサミン誘導体を使用することによって潜在的に達成することができる。例示的な癌関連トリガーは、酸化還元調節不全、酸化剤レベルの上昇、および酵素の過剰発現を含むことができる。

【0019】

本発明の化合物

糖誘導体化合物

本発明の態様は、

任意に置換されたN - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換されたN - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシルと、

10

トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分と、

自壊性リンカーと、

を含む、化合物またはその薬学的に許容される塩であって、

自壊性リンカーが、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分、およびトリガー応答性部分に共有結合している、化合物またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0020】

特定の実施形態では、トリガーは、健常組織と比較して癌性組織において増加、過剰発現、またはそうでなければ増強される。

【0021】

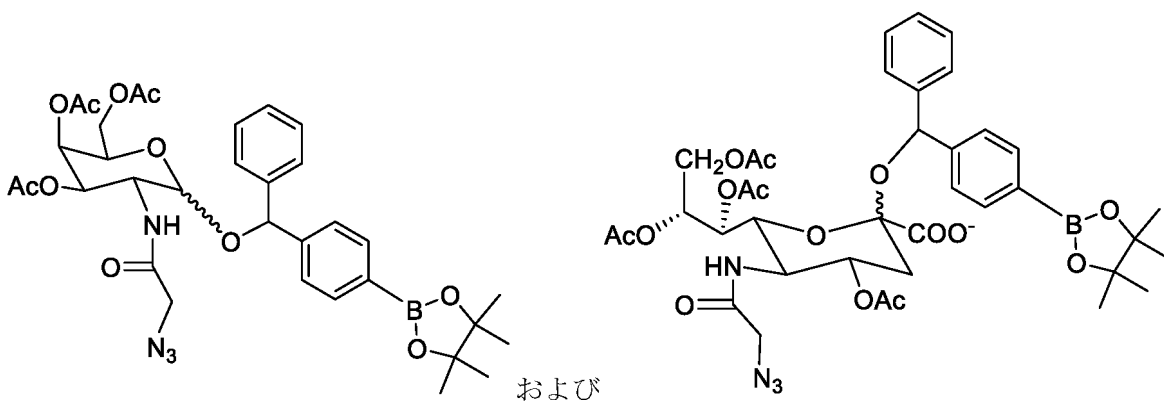
20

特定の実施形態では、トリガーは、細胞過酸化物である。

【0022】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、ボロン酸基、ジアルキルボロネート基、ジアリールボロネート基、ジ(アラルキル)ボロネート基、ボロラン基、またはジオキサボロラン基を含む。例示的な実施形態は、下記に示される。

【化7】



30

【0023】

特定のそのような実施形態では、細胞過酸化物によるトリガー応答性部分の開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する。

40

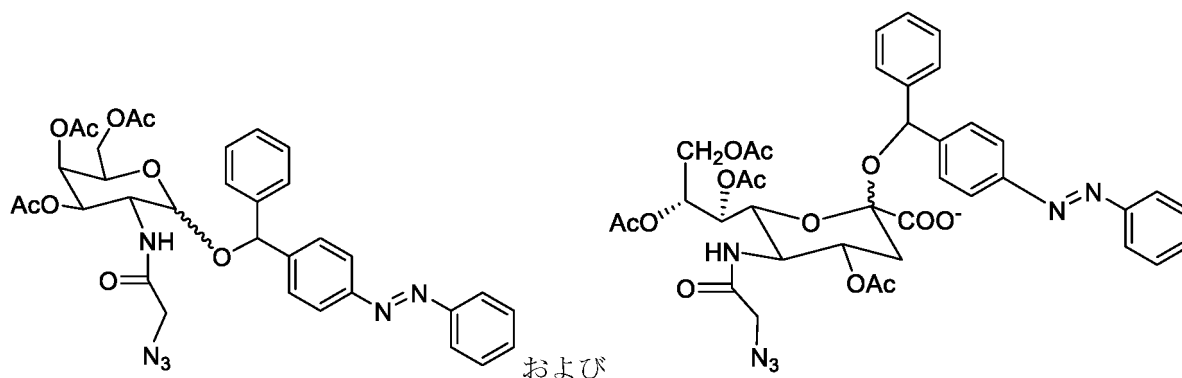
【0024】

代替の実施形態では、トリガーは、低酸素である。

【0025】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、2 - ニトロイミダゾール部分またはアゾベンゼンなどのアゾ基を含む。例示的な実施形態は、下記に示される。

## 【化 8】



## 【0026】

特定のそのような実施形態では、低酸素条件下でのトリガー応答性部分の開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN - ( (アジド) アシル) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN - ( (アジド) アシル) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する。

## 【0027】

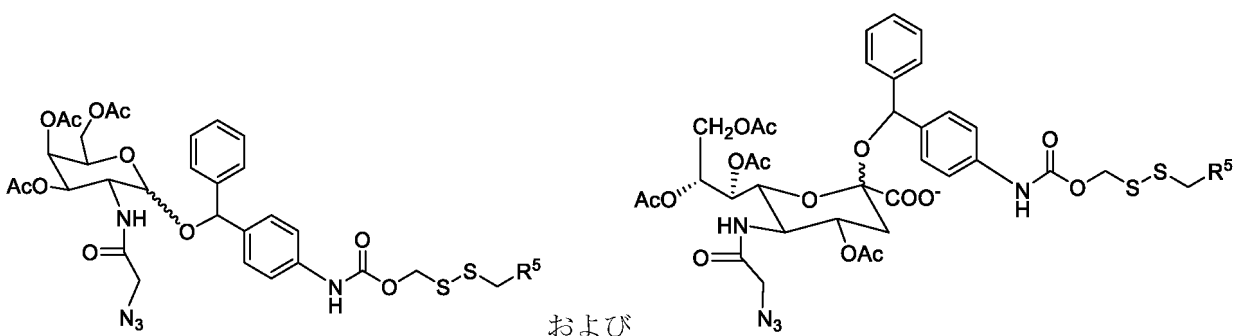
代替の実施形態では、トリガーは、スルフヒドリル含有またはグルタチオンなどのチオレート含有化合物である。

20

## 【0028】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、ジスルフィド結合を含む。例示的な実施形態は、下記に示され、

## 【化 9】



式中、R<sup>5</sup> は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルを表す。

## 【0029】

特定のそのような実施形態では、スルフヒドリル含有またはチオレート含有化合物によるジスルフィド結合の開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN - ( (アジド) アシル) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN - ( (アジド) アシル) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する。

40

## 【0030】

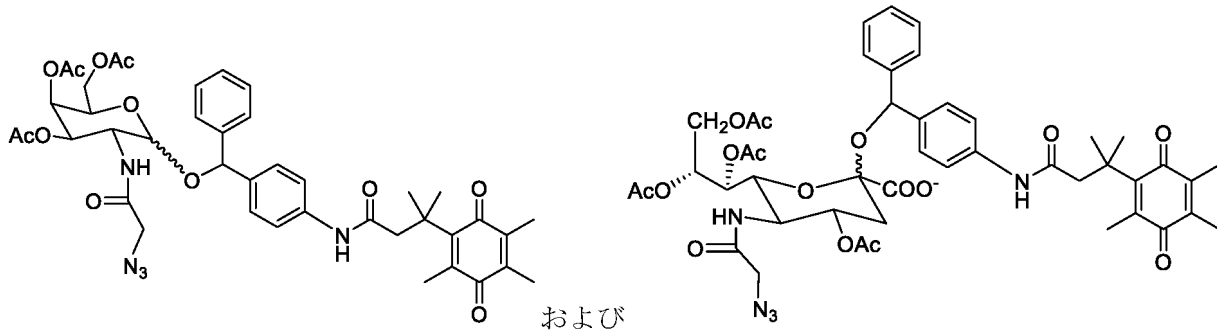
代替の実施形態では、トリガーは、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)である。

## 【0031】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンを含む。例示的な実施形態は、下記に示される。



## 【化 1 0】



10

## 【 0 0 3 2】

特定のそのような実施形態では、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)による、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンの開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換されたN-( (アジド)アシル)5-アミノ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノソン酸または任意に置換されたN-( (アジド)アシル)2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシドを放出する。

## 【 0 0 3 3】

特定の実施形態では、トリガーは、カテプシン酵素である。

20

## 【 0 0 3 4】

特定の実施形態では、トリガーは、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素である。

## 【 0 0 3 5】

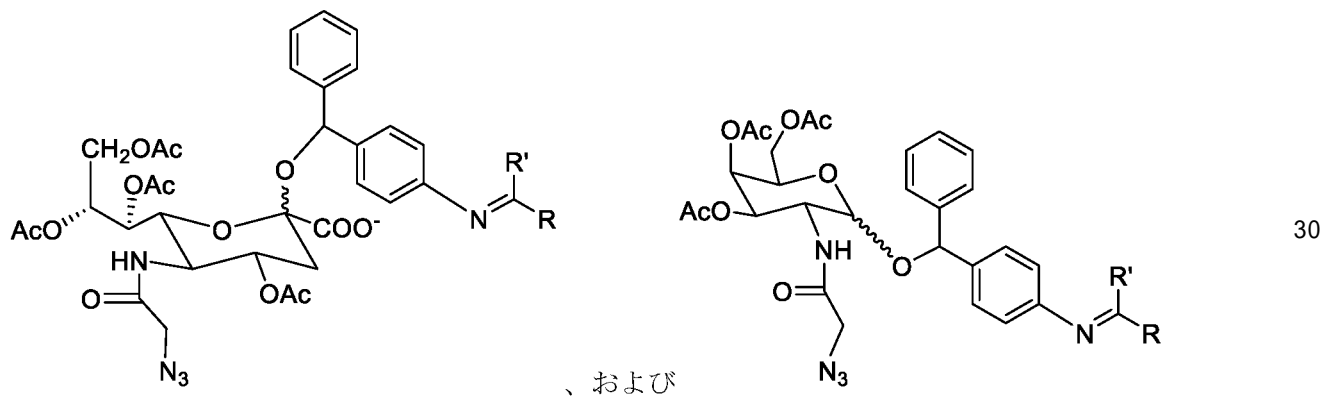
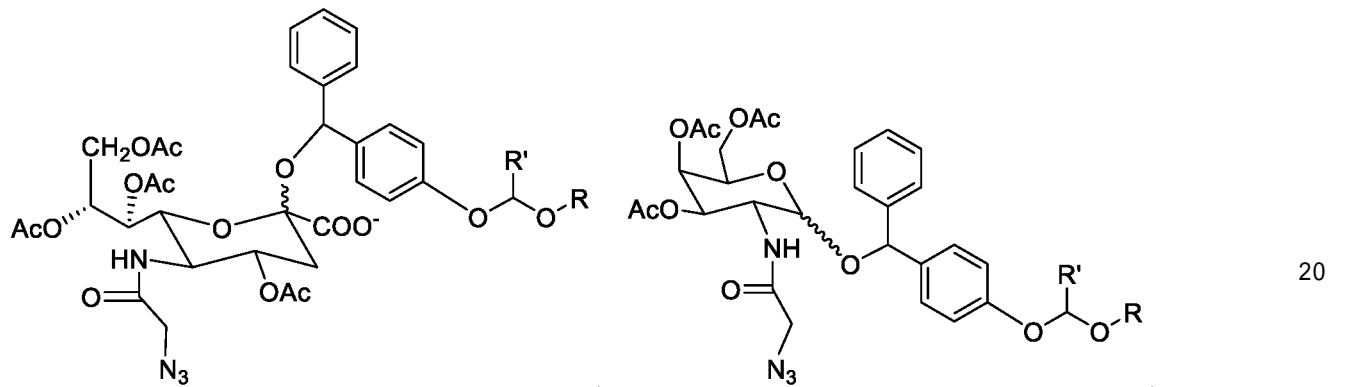
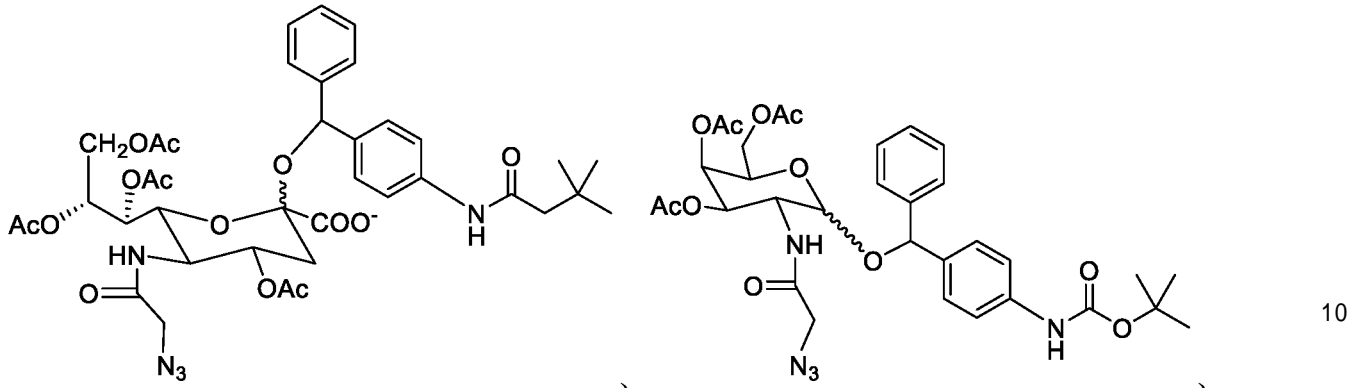
特定の実施形態では、トリガーは、マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素によって開裂されるアミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列である。特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、カテプシン酵素によって開裂されるアミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列である。

## 【 0 0 3 6】

さらなる実施形態では、トリガー応答性基は、イミン、アセタール、ケタール、またはカルバメートなどの酸感受性部分を含む。例示的なトリガー応答性基は、下記に示される実施形態に示され、

30

【化 1 1】



式中、

R は、H または ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキルを表し、

R' は、H、(C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>)アルキル、またはアリールを表す。

【 0 0 3 7 】

特定のそのような実施形態では、アミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列は、Phe - Lys、Val - Lys、Ala - Lys、Val - Cit、Phe - Cit、Leu - Cit、Ile - Cit、Trp - Cit、Phe - Arg (NO<sub>2</sub>)、Phe - Arg (Ts)、またはLys - Gly - Arg - Argを含む。Citは、シトルリンを表し、Tsは、トシレート保護基を表す。

【 0 0 3 8 】

特定の実施形態では、アミノ酸またはオリゴペプチド配列は、置換リジンアミドである

【 0 0 3 9 】

特定のそのような実施形態では、カテプシン酵素によるアミド結合の開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによって任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 5 - アミノ

- 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸または任意に置換された N - ( (アジド) アシル ) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシドを放出する。

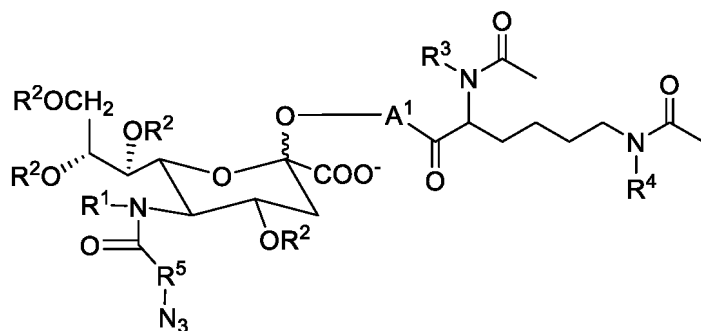
【 0 0 4 0 】

特定の実施形態では、カテプシン酵素は、カテプシン L である。

【 0 0 4 1 】

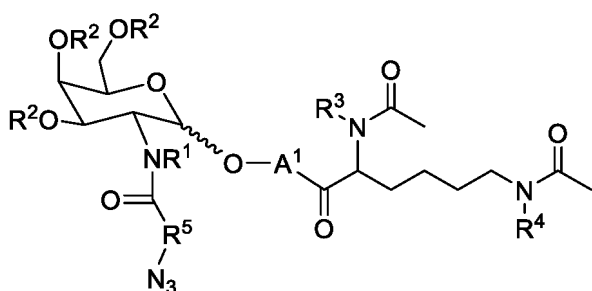
特定の実施形態では、化合物は、式 ( I )、式 ( I I )、もしくは式 ( I I a ) で表される化合物、またはそれらのいずれかの薬学的に許容される塩であり、

【 化 1 2 】



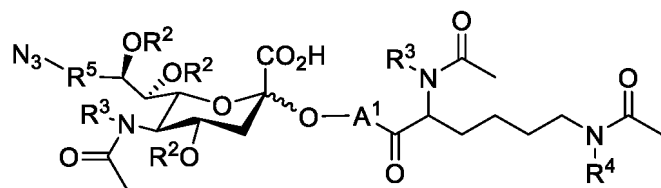
( I )

10



( I I )、または

20



( I I a )

30

式中、

R<sup>1</sup> は、H またはトリ ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) シリルを表し、

R<sup>2</sup> は、各出現について独立して、H、- C ( O ) ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル )、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、各出現について独立して、H、トリ ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) シリル、または - C ( O ) ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) を表し、

40

R<sup>5</sup> は、( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキレンを表し、

A<sup>1</sup> は、自壊性リンカーを表す。

【 0 0 4 2 】

式 ( I )、( I I )、および ( I I a ) 中の変数は、下記のようにさらに選択され得る。

【 0 0 4 3 】

本明細書に開示される化合物の特定の実施形態では、R<sup>1</sup> は、H を表す。

【 0 0 4 4 】

本明細書に開示される化合物の特定の実施形態では、R<sup>2</sup> は、各出現について独立して

50

、Hまたは $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ を表す。

【0045】

本明細書に開示される化合物の特定の実施態様では、 $\text{R}^2$ の全て出現は、同一である。

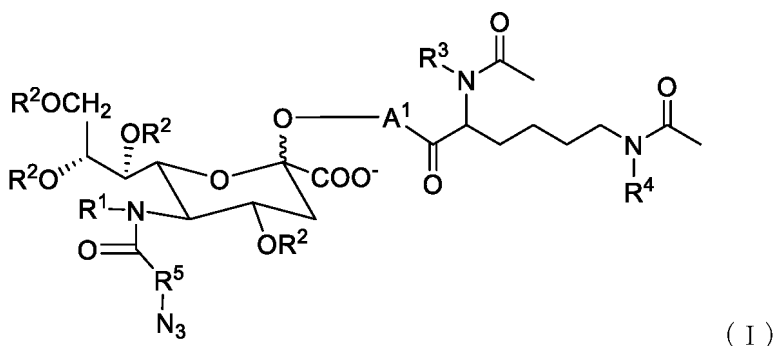
【0046】

特定の実施形態では、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^4$ は、Hである。

【0047】

特定の実施形態では、化合物は、式(I)で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化13】

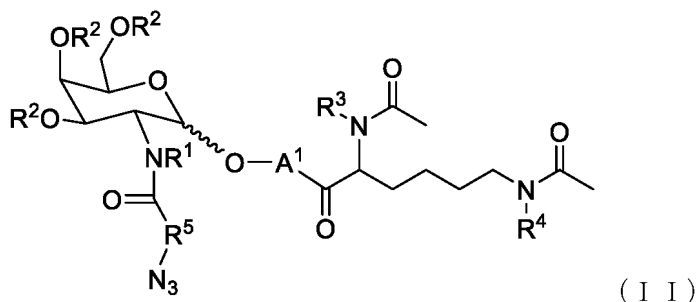


10

【0048】

特定の実施形態では、化合物は、式(II)で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化14】

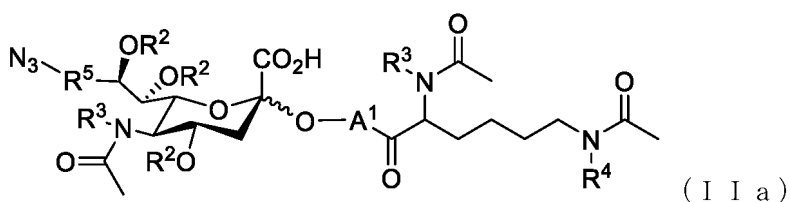


30

【0049】

特定の実施形態では、化合物は、式(IIa)で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化15】



40

【0050】

本明細書に開示される化合物は、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分とトリガー応答性部分とを離間し、一緒に共有結合する自壊性リンカーを含む。

【0051】

いくつかの実施形態では、自壊性リンカーは、2つの離間した化学部分(すなわち、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分およびトリガー応答性部分)と一緒に通常は安定なトリパート分子に共有結合することができる、二官能性化学部分である。いくつかの実施形態では、自壊性リンカーは、トリガー誘導開裂(例えば、酵素的開

50

裂)によって、トリパートイト分子から離間した化学部分のうちの1つの放出を可能にし、そのような開裂は、分子の残部から自発的に開裂して、離間した化学部分のうちの他のもの(例えば、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分)を放出することができる。

【0052】

本明細書に開示される化合物の特定の実施形態では、

A<sup>1</sup> は、-X<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>-基を表し、

X<sup>1</sup> は、結合または-C(O)-を表し、

Y<sup>1</sup> は、結合または任意に置換された-(C<sub>1</sub>)アルキレン)-アリーレン-もしくは-(C<sub>1</sub>)アルキレン)-ヘテロアリーレン-を表す。

10

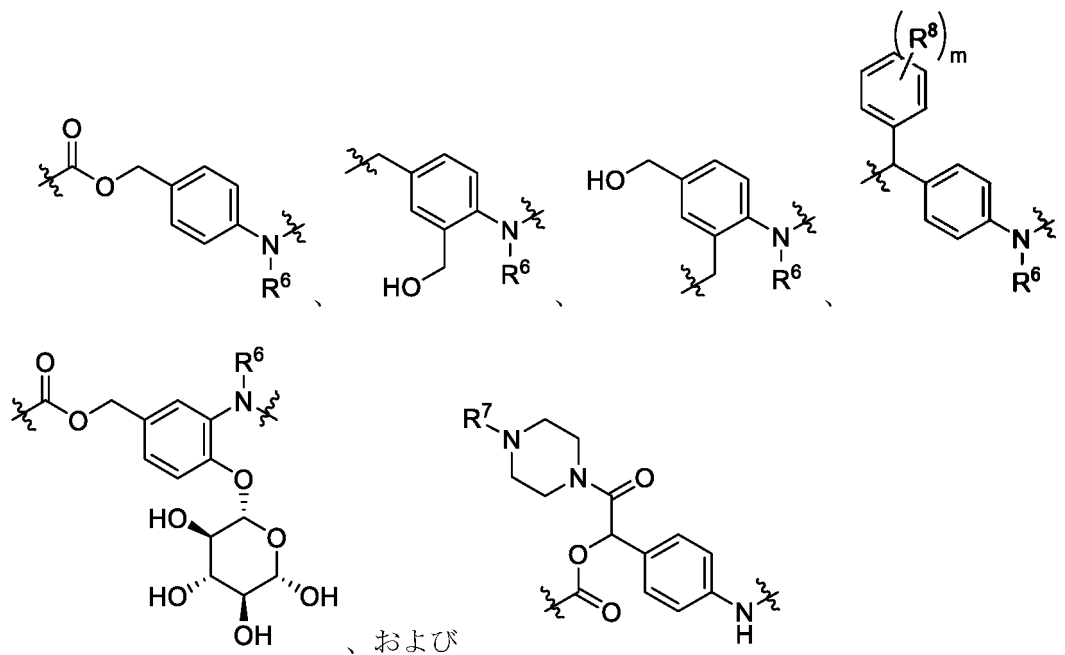
【0053】

本明細書に開示される化合物の特定のそのような実施形態では、Y<sup>1</sup> は、任意に置換された-(C<sub>1</sub>)アルキレン)-アリーレン-を表す。

【0054】

本明細書に開示される化合物の特定のそのような実施形態では、自壊性リンカーは、

【化16】



からなる群から選択され、

式中、

R<sup>6</sup> は、H、トリ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)シリル、または-C(O)((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)を表し、

R<sup>7</sup> は、H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

R<sup>8</sup> は、H、ハロ、-C(O)<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-NO<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>を表し、

40

mは、1、2、3、4、または5であり、

qは、1または2である。

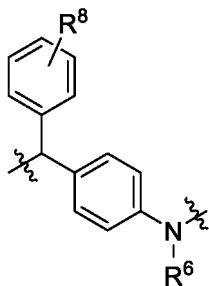
【0055】

特定のそのような実施形態では、R<sup>8</sup> は、Hである。

【0056】

特定の実施形態では、自壊性リンカーは、

【化 1 7】



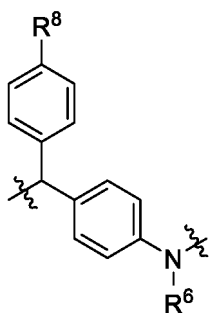
である。

10

【0057】

特定のそのような実施形態では、自壊性リンカーは、

【化 1 8】



20

である。

【0058】

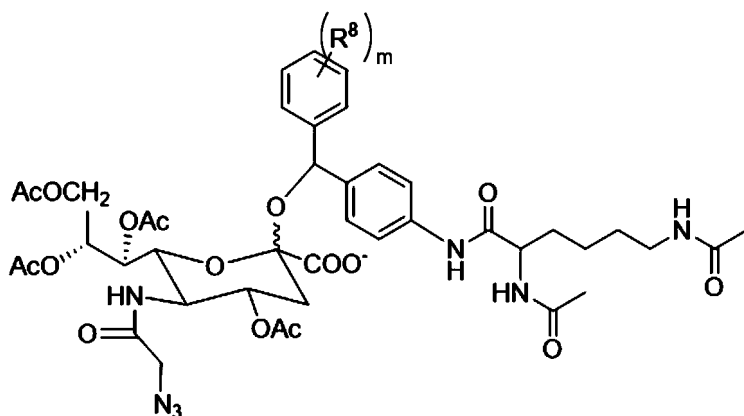
さらなるそのような実施形態では、 $R^8$  は、H である。

【0059】

特定の実施形態では、癌細胞の細胞表面上にアジド糖（例えば、アジドシアル酸）を発現させるための化合物は、式（III）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

【化 1 9】

30



(III)

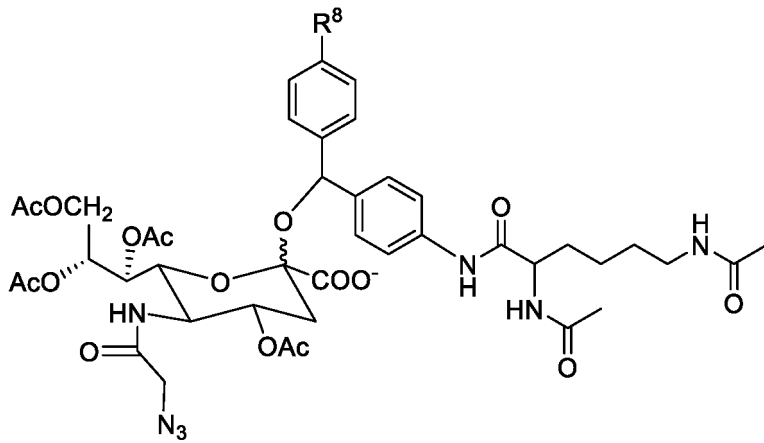
40

式中、 $R^8$  は、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、ジ $((C_1 \sim C_6)$  アルキル) アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$  を表し、  
 $m$  は、1、2、3、4、または5であり、  
 $q$  は、1～5000の整数である。

【0060】

さらなる実施形態では、化合物は、式（III'）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化 2 0】



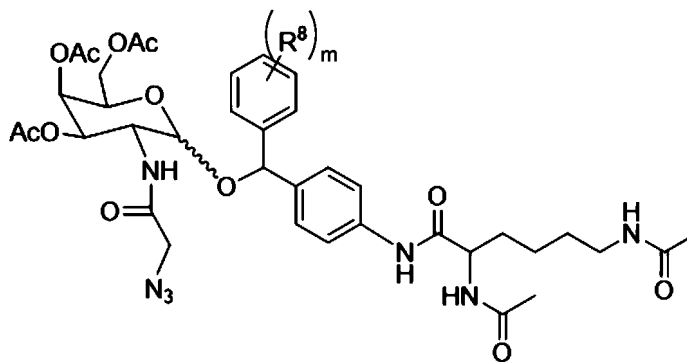
10

(III')

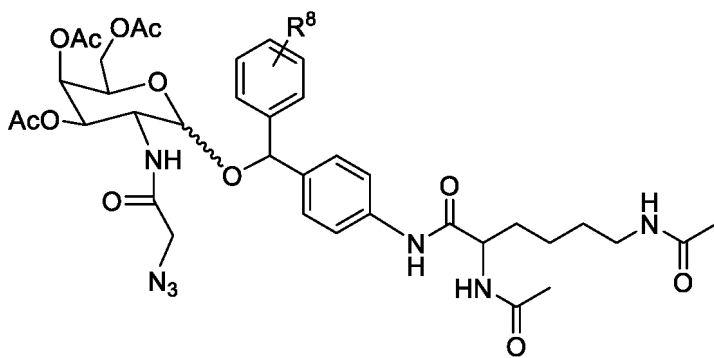
【0061】

いくつかの実施形態では、癌細胞の細胞表面上にアジド糖（例えば、アジドシアル酸）を発現させるための化合物は、式（IV）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩であり、

【化 2 1】



20



30

(IV)

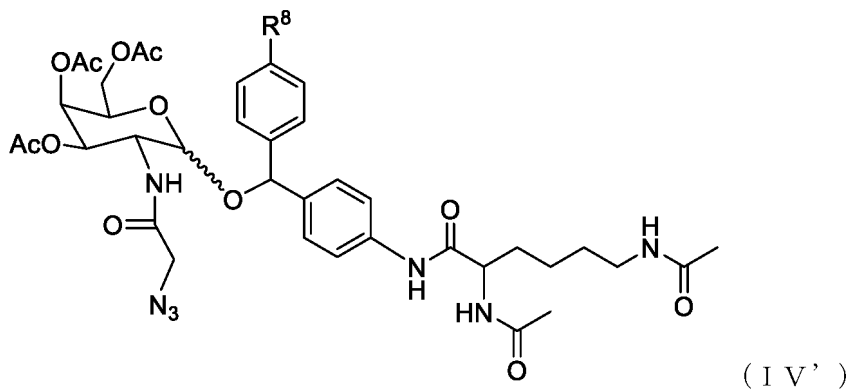
40

式中、R<sup>8</sup> は、H、ハロ、-C(O)<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-NO<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>を表し、  
mは、1、2、3、4、または5であり、  
qは、1または2である。

【0062】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（IV'）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

## 【化 2 2】



10

## 【0063】

さらなるそのような実施形態では、 $R^8$  は、Hである。

## 【0064】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、化合物は、1つ以上の糖部分を含む糖リンカーをさらに含み、(i)その糖リンカーは、自壊性リンカーをN-( (アジド)アシル)5-アミノ-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ-D-ガラクト-2-ノヌロピラノソン酸部分のアノマー炭素もしくはN-( (アジド)アシル)2-アミノ-2-デオキシ-D-ガラクトピラノシル部分のアノマー炭素に共有結合するか、または(i i) A<sup>1</sup>は、その糖リンカーをさらに含む。いくつかの実施形態では、自壊性リンカーは、トリガー誘導開裂(例えば、酵素的開裂)によって、分子から離間した化学部分のうちの1つの放出を可能にし、そのような開裂は、分子の残部から自発的に開裂して、離間した化学部分のうちの別のもの(例えば、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分)を放出することができる。いくつかの実施形態では、放出された化学部分は、ノヌロピラノソン酸部分および1つ以上の糖部分に共有結合した糖リンカーを含む。いくつかの実施形態では、放出された化学部分は、ガラクトピラノシル部分および1つ以上の糖部分に共有結合した糖リンカーを含む。

20

## 【0065】

本明細書に開示される化合物のいくつかの実施形態では、1つ以上の糖部分は、ガラクトシル、N-アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N-アセチルマンノサミノ、ノイラミン酸、グルコシル、N-アセチルグルコサミノ、マルトシル、およびフルクトシルからなる群から選択される。

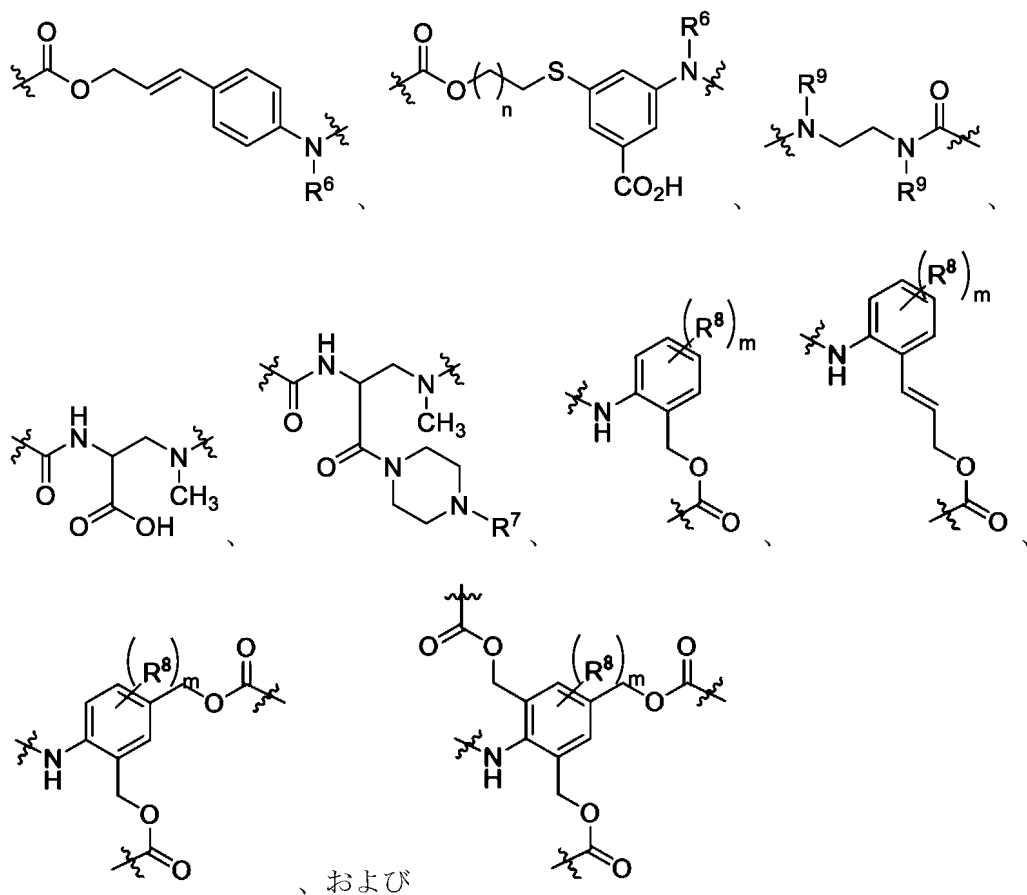
30

## 【0066】

本明細書に開示される化合物の特定のそのような実施形態では、自壊性リンカーは、



## 【化 2 3】



からなる群から選択され、

式中、

$R^6$  は、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  は、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  は、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$R^9$  は、Hまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルキルを表し、

$m$  は、1、2、3、4、または5であり、

$n$  は、1または2であり、

$q$  は、1または2である。

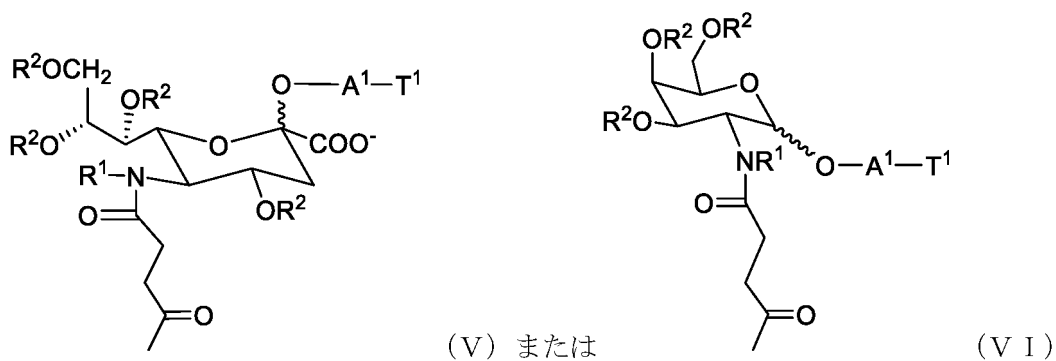
30

## 【0067】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(V)または式(VI)で表されるか、それらのいずれかの薬学的に許容される塩であり、

## 【化 2 4】

40



50

式中、

$R^1$  は、H またはトリ（ $(C_1 \sim C_6)$  アルキル）シリルを表し、

$R^2$  は、各出現について独立して、H、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ガラクトシル、N - アセチルガラクトサミノ、マンノシル、N - アセチルマンノサミノ、グルコシル、N - アセチルグルコサミノ、マルトシル、またはフルクトシルを表し、

$A^1$  は、自壊性リンカーを表し、

$T^1$  は、トリガー応答性部分を表す。

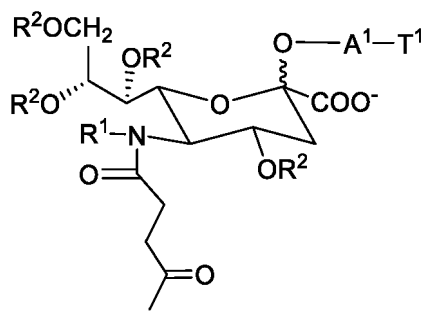
【0068】

式（V）および（VI）中の変数は、上記および下記のようにさらに選択され得る。

【0069】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（V）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化25】

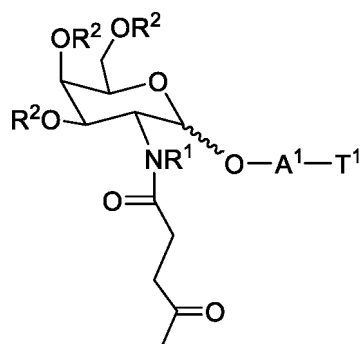


(V)

【0070】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（VI）で表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【化26】



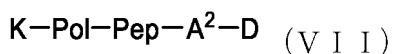
(VI)

【0071】

ファーマコフォア誘導体

他の態様では、本発明は、それらの細胞表面上でアジド糖（例えば、アジドシアル酸）を発現する細胞に選択的に治療剤を送達することができる化合物に関する。したがって、特定の実施形態では、本発明は、式（VII）の化合物に関し、

【化27】



式中、

$K$  は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

$Pol$  は、ポリマー部分を表し、

$Pep$  は、アミノ酸またはオリゴペプチド配列を表し、

$A^2$  は、自壊性リンカーを表し、

10

20

30

40

50

D は、ファーマコフォアを表し、

ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドであり、

アミノ酸またはオリゴペプチド配列は、( i ) 対応する健常細胞に対して悪性細胞において過剰発現するか、または ( i i ) 対応する健常細胞において発現しない悪性細胞において発現する酵素によって開裂されるアミド結合を含む。

【 0 0 7 2 】

特定の実施形態では、酵素によるアミド結合の開裂時に、自壊性リンカーが分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態では、酵素は、カテプシン酵素である。例えば、酵素は、カテプシン B であり得る。

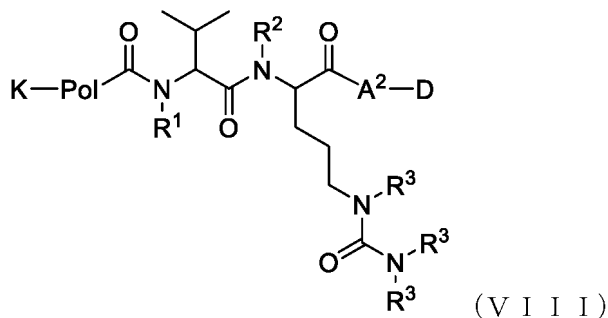
【 0 0 7 4 】

特定の実施形態では、P e p は、任意に置換された V a l - C i t を表す。

【 0 0 7 5 】

特定の実施形態では、式 ( V I I ) の化合物は、式 ( V I I I ) で表され、

【 化 2 8 】



式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は、各出現について独立して、H、トリ ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) シリル、または - C ( O ) ( ( C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ) アルキル ) を表す。

【 0 0 7 6 】

特定の実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は、H である。

【 0 0 7 7 】

式 ( V I I ) および ( V I I I ) 中の変数は、上記および下記のようにさらに選択され得る。

【 0 0 7 8 】

本明細書に開示される化合物の特定の実施態様では、K は、任意に置換されたヘテロシクロアルキニルまたはシクロアルキニルを含む。特定の実施態様では、K は、任意に置換されたジベンゾシクロオクチン ( D B C O ) 部分を含む。

【 0 0 7 9 】

特定の実施形態では、P o l は、ポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコール部分を表す。

【 0 0 8 0 】

特定の実施形態では、P o l は、0 ~ 5 0 0 0 個のポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールの繰り返し単位を表す。

【 0 0 8 1 】

特定の実施形態では、P o l は、0 ~ 5 0 0 0 個のポリエチレングリコールの繰り返し単位を表す。

【 0 0 8 2 】

特定の実施形態では、P o l は、1 0 ~ 3 0 個のポリエチレングリコールまたはポリプロピレングリコールの繰り返し単位を表す。

【 0 0 8 3 】

10

20

30

40

50

【 0 0 8 4 】

$A^2$  は、 $-Y^2 - X^2$  - 基を表し、

Y<sup>2</sup> は、結合または任意に置換された - アリーレン - ( (C<sub>1</sub>) アルキレン ) - もしくは - ヘテロアリーレン - ( (C<sub>1</sub>) アルキレン ) - を表し、

10

【 0 0 8 5 】

【 0 0 8 6 】

【化 2 9】



30

R<sup>6</sup> は、H、トリ（（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル）シリル、または -C（O）（（C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>）アルキル）を表し、

R<sup>8</sup> は、H、ハロ、-C(O)<sub>2</sub>H、(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルコキシ、ジ((C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>)アルキル)アミノ、-NO<sub>2</sub>、-O(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>a</sub>CH<sub>3</sub>を表し、

40

【 0 0 8 7 】

【 0 0 8 8 】

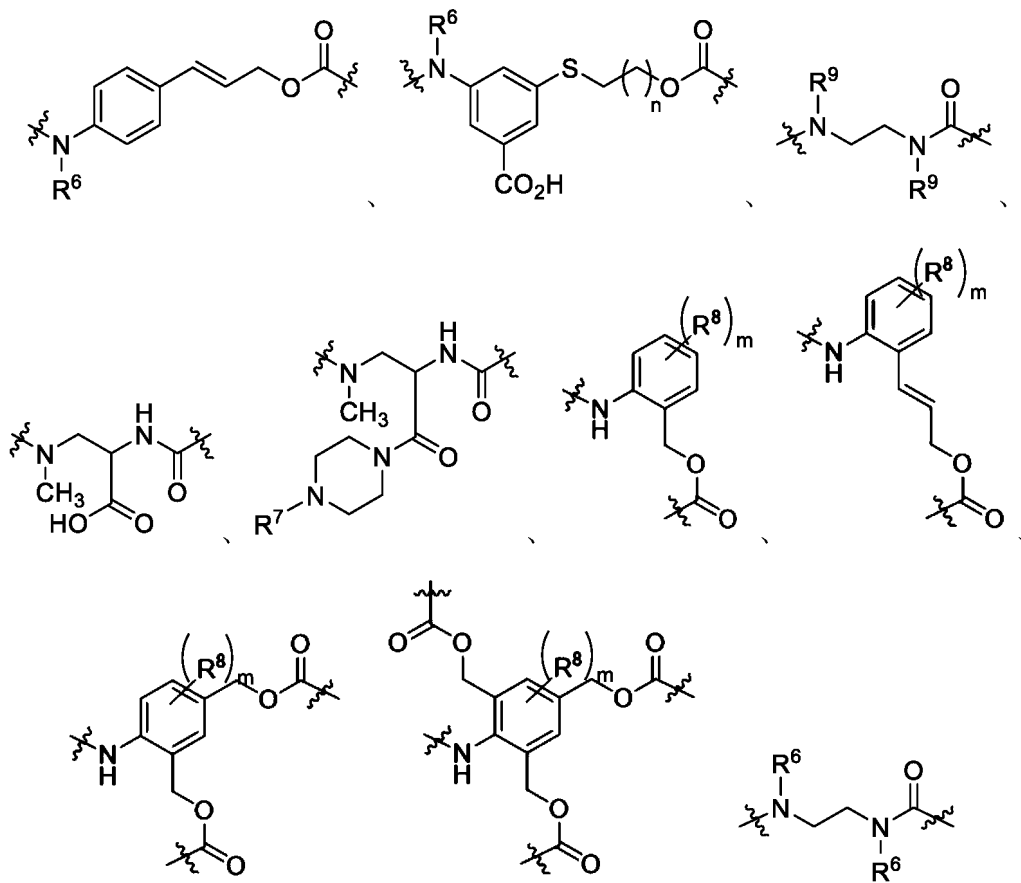
特定の実施形態では、自壊性リンカーは、

【 0 0 8 9 】

10

【 0 0 9 1 】

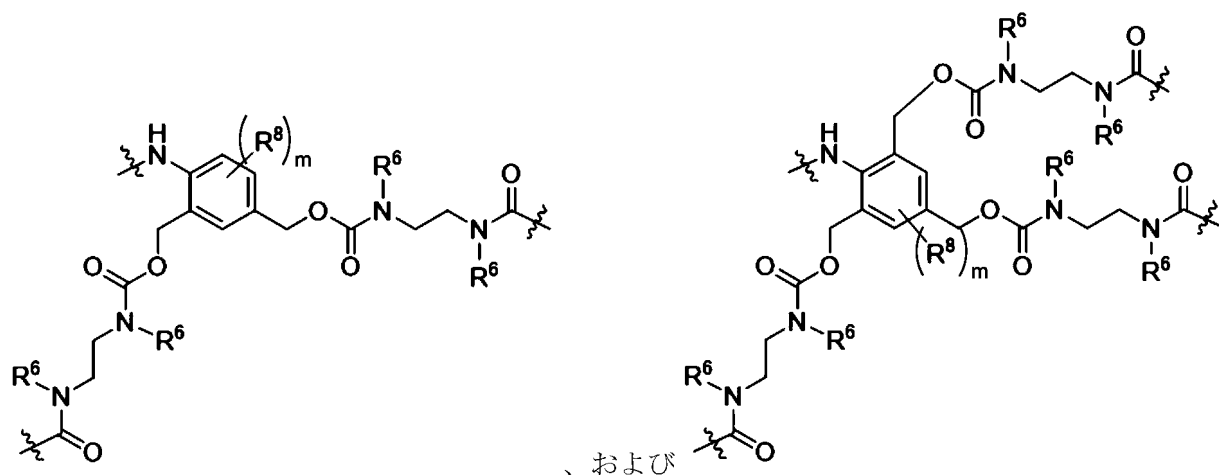
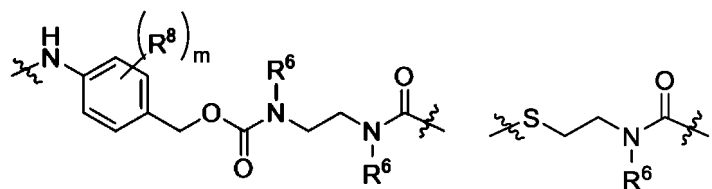
【化 3 1 - 1】



30

40

## 【化 3 1 - 2】



、および

からなる群から選択され、

式中、

$R^6$  は、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  は、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  は、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$R^9$  は、Hまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルキルを表し、

$m$  は、1、2、3、4、または5であり、

$n$  は、1または2であり、

$q$  は、1または2である。

## 【0092】

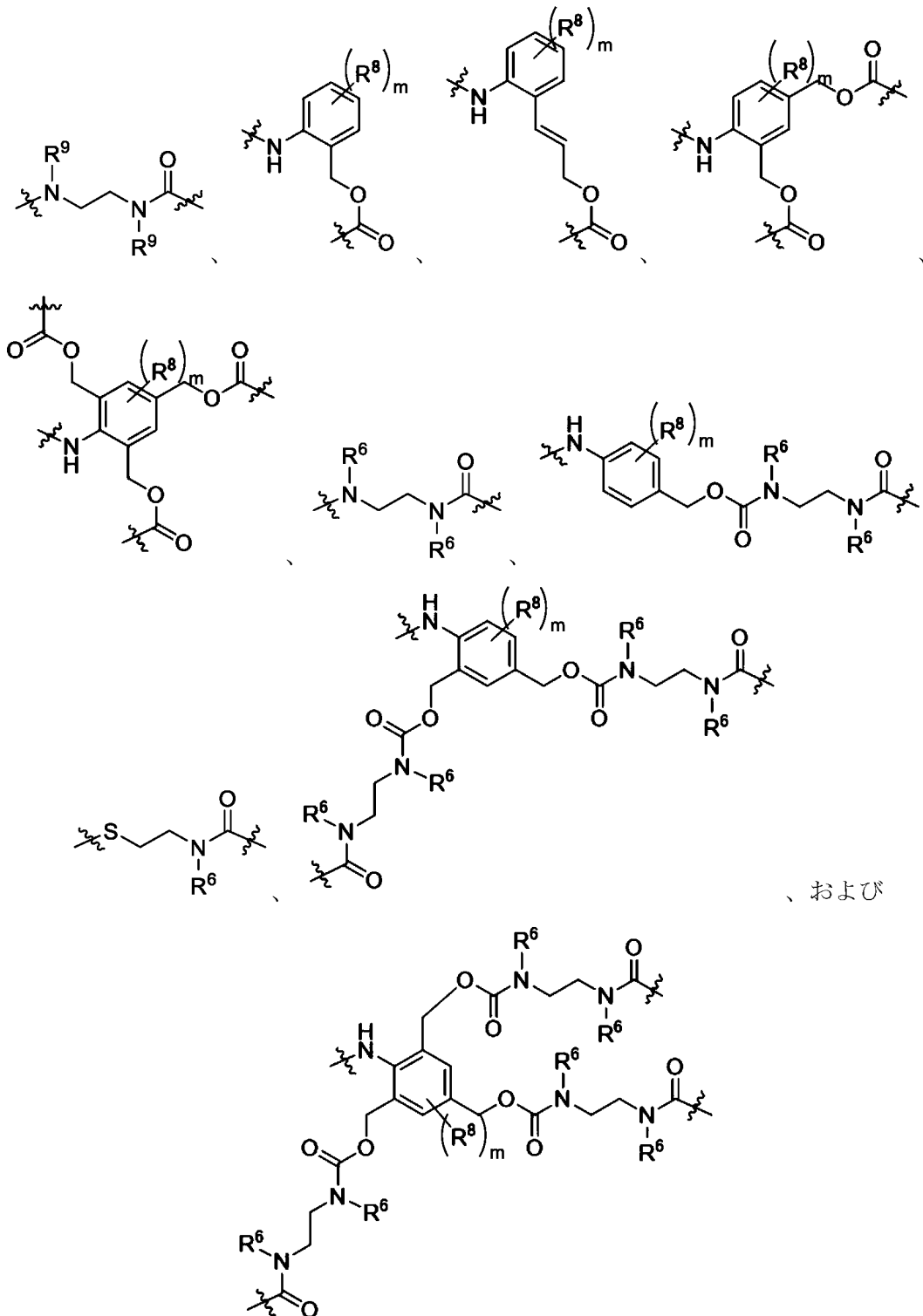
いくつかの実施形態では、自壊性リンカーは、

10

20

30

## 【化 3 2】



からなる群から選択され、  
式中、

$R^6$  は、H、トリ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)シリル、または $-C(O)((C_1 \sim C_6)$ アルキル)を表し、

$R^7$  は、H、( $C_1 \sim C_6$ )アルキル、またはヘテロシクロアルキルを表し、

$R^8$  は、H、ハロ、 $-C(O)_2H$ 、( $C_1 \sim C_6$ )アルコキシ、ジ(( $C_1 \sim C_6$ )アルキル)アミノ、 $-NO_2$ 、 $-O(CH_2CH_2O)_qCH_3$ を表し、

$R^9$  は、Hまたは( $C_1 \sim C_6$ )アルキルを表し、

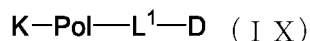
$m$  は、1、2、3、4、または5であり、

q は、1 または 2 である。

【0093】

特定の実施形態では、本開示は、式 (IX) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、

【化33】



式中、

K は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

Pol は、ポリマー部分を表し、

L<sup>1</sup> は、アミド、エステル、マレイミド、イミノ、スルフィド、ジスルフィド、ヒドロゾノ、およびオキシモからなる群から選択される部分を含むリンカーを表し、

D は、ファーマコフォアを表し、

ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである。

【0094】

式 (IX) 中の変数は、上記および下記のようにさらに選択され得る。

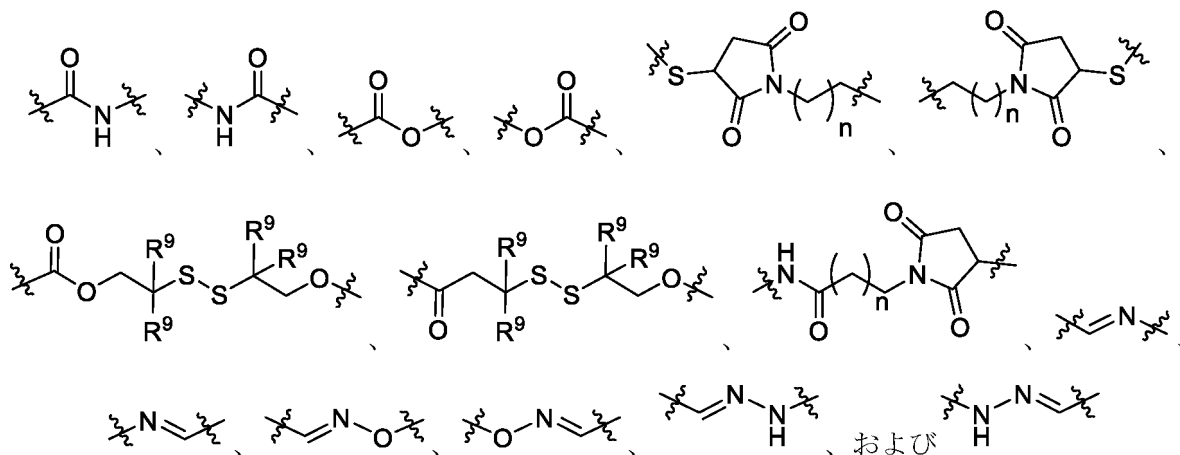
【0095】

いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup> は、アミド部分を含むリンカーを表す。

【0096】

いくつかの実施形態では、L<sup>1</sup> は、

【化34】



からなる群から選択される部分を含むリンカーを表し、

式中、

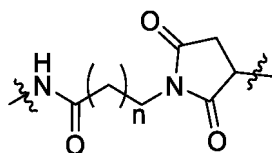
R<sup>9</sup> は、H または (C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>) アルキルを表し、

n は、1 または 2 である。

【0097】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【化35】



である。

【0098】

10

20

30

40

50

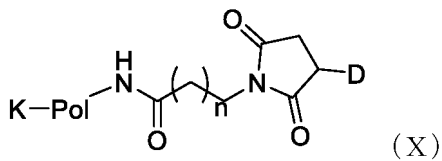


いくつかの実施形態では、 $n$  は、1 である。

【0099】

いくつかの実施形態では、式 (IX) の化合物は、式 (X) で表され、

【化36】



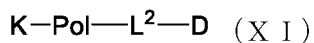
式中、

$n$  は、1 または 2 である。

【0100】

いくつかの実施形態では、本開示は、式 (XI) の化合物またはその薬学的に許容される塩に関し、

【化37】



式中、

$K$  は、任意に置換されたシクロアルキニル、ヘテロシクロアルキニル、またはアルキニル部分を表し、

$Pol$  は、ポリマー部分を表し、

$L^2$  は、不在であるか、またはトリガー応答性部分を表し、

$D$  は、ファーマコフォアを表し、

ポリマー部分は、ポリアルキレングリコールまたはポリアルキレンイミドである。

【0101】

式 (XI) 中の変数は、上記および下記のようにさらに選択され得る。

【0102】

特定の実施形態では、トリガーは、健常組織と比較して癌性組織において増加するか、過剰発現するか、またはそうでなければ増強される。

【0103】

特定の実施形態では、トリガーは、細胞過酸化物である。

【0104】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、ボロン酸基、ジアルキルボロネート基、ジアリールボロネート基、ジ(アラルキル)ボロネート基、ボロラン基、またはジオキサボロラン基を含む。

【0105】

特定のそのような実施形態では、細胞過酸化物によるトリガー応答性部分の開裂時に、化合物が分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【0106】

代替の実施形態では、トリガーは、低酸素である。

【0107】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、2-ニトロイミダゾール部分またはアゾベンゼンなどのアゾ基を含む。

【0108】

特定のそのような実施形態では、低酸素条件下でのトリガー応答性部分の開裂時に、化合物が分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【0109】

代替の実施形態では、トリガーは、グルタチオンなどの、スルフヒドリル含有またはチオレート含有化合物である。

【0110】

10

20

30

40

50

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、ジスルフィド結合を含む。

【0111】

特定のそのような実施形態では、スルフヒドリル含有またはチオレート含有化合物によるジスルフィド結合の開裂時に、化合物が分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【0112】

代替の実施形態では、トリガーは、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)である。

【0113】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンを含む。

10

【0114】

特定のそのような実施形態では、NAD(P)Hデヒドロゲナーゼ(キノン1)(NQO1)による、任意に置換されたプロピオン酸またはプロピオン酸アミド部分に共有結合した、任意に置換されたキノンの開裂時に、化合物が分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【0115】

特定の実施形態では、トリガーは、カテプシン酵素である。

【0116】

特定のそのような実施形態では、トリガー応答性部分は、カテプシン酵素によって開裂されるアミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列である。

20

【0117】

さらなる実施形態では、トリガー応答性基は、イミン、アセタール、ケタール、またはカルバメートなどの酸感受性部分を含む。

【0118】

特定のそのような実施形態では、アミド結合を含むアミノ酸またはオリゴペプチド配列は、Phe-Lys、Val-Lys、Ala-Lys、Val-Cit、Phe-Cit、Leu-Cit、Ile-Cit、Trp-Cit、Phe-Arg(NO<sub>2</sub>)、Phe-Arg(Ts)、またはLys-Gly-Arg-Argを含む。Citは、シトルリンを表し、Tsは、トシレート保護基を表す。

30

【0119】

特定の実施形態では、アミノ酸またはオリゴペプチド配列は、置換リジンアミドである。

【0120】

特定のそのような実施形態では、カテプシン酵素によるアミド結合の開裂時に、化合物が分解し、それによってファーマコフォアを放出する。

【0121】

特定の実施形態では、カテプシン酵素は、カテプシンLである。

【0122】

特定の実施形態では、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、または式(XI)の化合物のファーマコフォアは、鎮痙剤、麻酔剤、非ステロイド性抗炎症(NSAID)剤などの抗炎症剤、抗癌治療剤、カルシウムチャネル遮断剤、抗生物質剤、免疫抑制剤、抗ウイルス剤、抗増殖剤、抗微生物剤、神経成長誘導剤、または平滑筋弛緩剤である。

40

【0123】

特定の実施形態では、ファーマコフォアは、抗癌治療剤である。

【0124】

特定の実施形態では、抗癌治療剤は、アクチノマイシン-D、アルトレタミン、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アスパラギナーゼ、ベラクトシンA、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブセレリン、ブスルファン、カンボテシ

50

ン、カンプトテシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルフィルゾミブ、カルムスチン、クロラムブシル、クロロキン、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、コルヒチン、シクロホスファミド、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デメトキシビリジン、デキサメタゾン、ジクロロアセテート、ジエネストロール、ジエチルスチルベストロール、ドセタキセル、ドキソルビシン、エビルビシン、エポキシオキシ、エストラジオール、エストラムスチン、エトボシド、エベロリムス、エキセメスタン、フェルタミドB、フィルグラスチム、フルダラビン、フルドロコルチゾン、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、フルオキシメステロン、フルタミド、ゲムシタビン、ゲニステイン、ゴセレリン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、インターフェロン、イリノテカン、イクサベピロン、レナリドマイド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、ロニダミン、マリゾミブ、メイタンシン、メクロレタミン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メルタンシン、メスナ、メトホルミン、メトトレキサート、メチルプレドニゾロン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、モノメチルアウリスタチン、ニルタミド、ノコダゾール、オクトレオチド、オムラリド、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、ペメトレキセド、ペントスタチン、ペリホシン、プリカマイシン、ボマリドミド、ボルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スラミン、タモキシフェン、テモゾロミド、テムシロリムス、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、二塩化チタノセン、トボテカン、トラスツズマブ、トレチノイン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、SN - 38、MG - 132、PSI、CEP - 18770、MLN - 2238、MLN - 9708、NC - 005、YU - 101、LU - 005、YU - 102、NC - 001、LU - 001、NC - 022、PR - 957 (LMP7)、CPSI (5)、10 LMP2 - sp - ek、BODIPY - NC - 001、アジド - NC - 002、ONX - 0912、PS - 519、125I - NIP - L3VS、NC - 005 - VS、またはMV151である。

10

20

30

## 【0125】

特定の実施形態では、抗癌治療剤は、ドキソルビシンである。

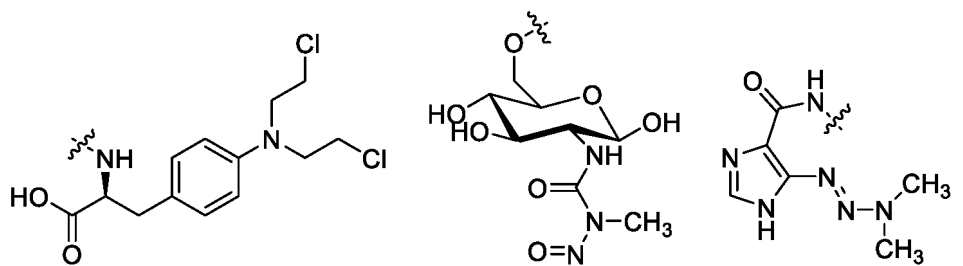
## 【0126】

特定の実施形態では、抗癌治療剤は、メルタンシンである。

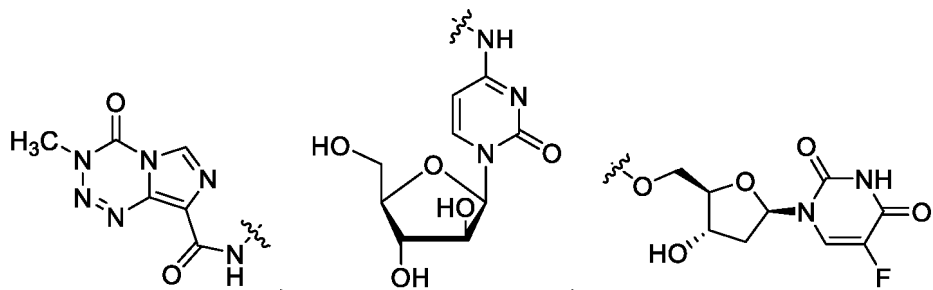
## 【0127】

式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(X)、または式(XI)の化合物の特定の実施形態では、Dは、

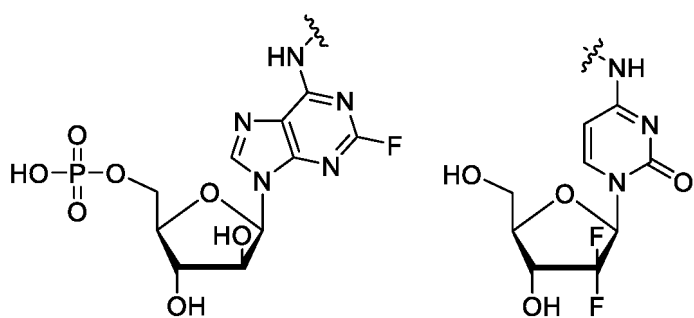
【化 3 8 - 1】



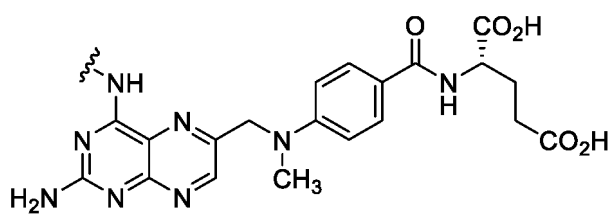
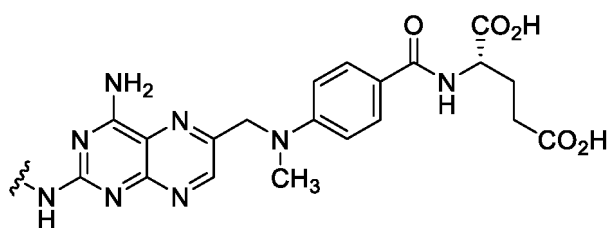
10



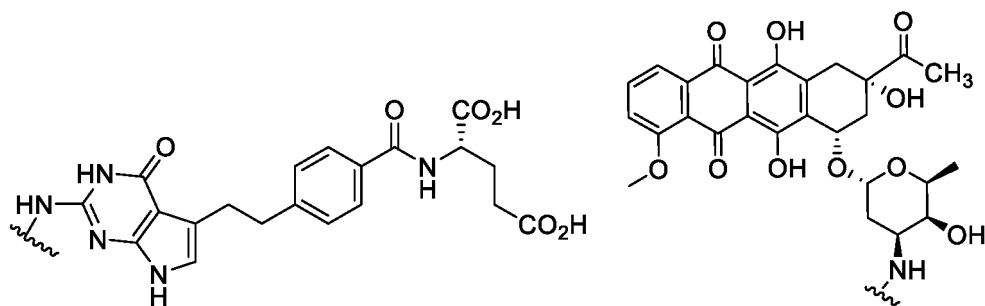
20



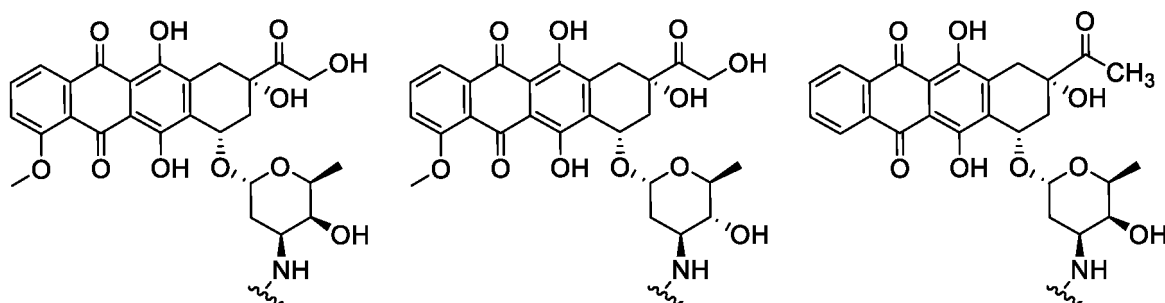
30



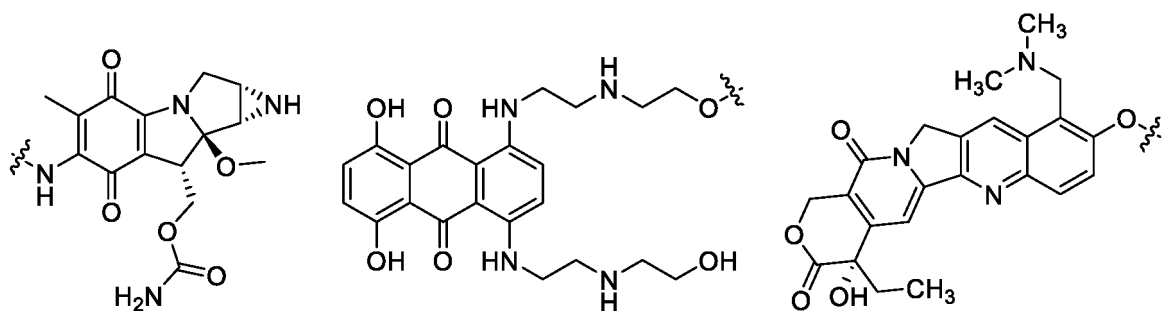
【化 3 8 - 2】



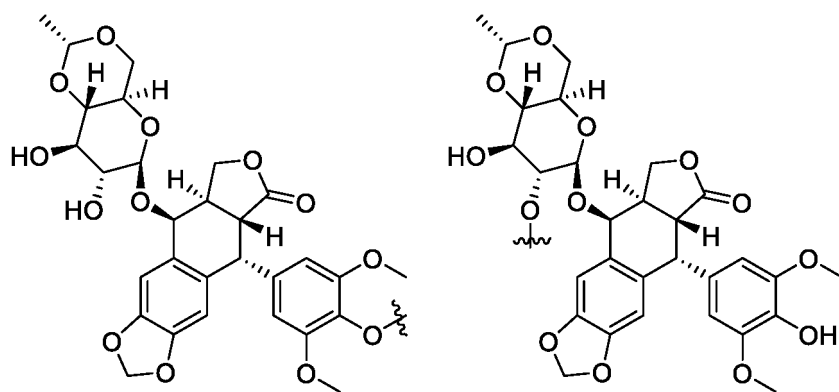
10



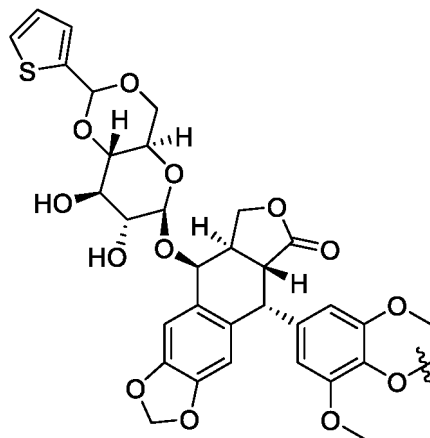
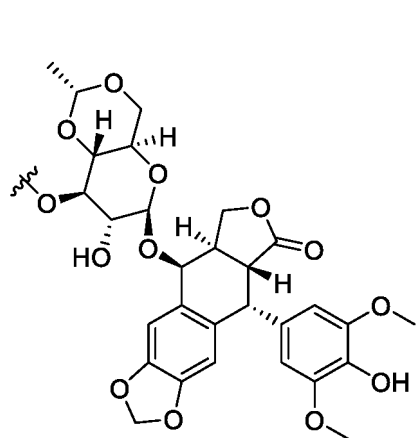
20



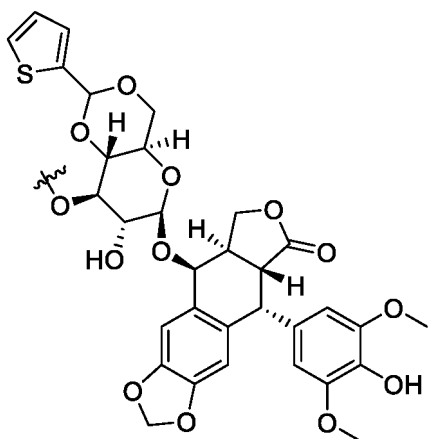
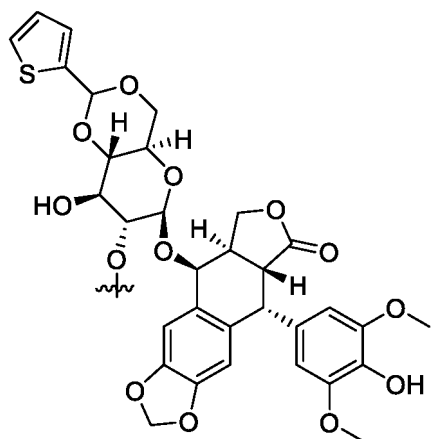
30



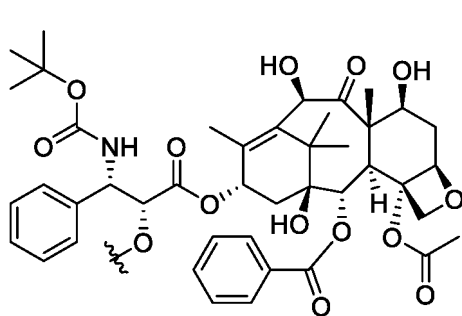
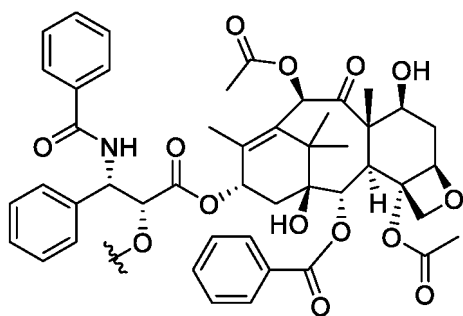
【化 3 8 - 3】



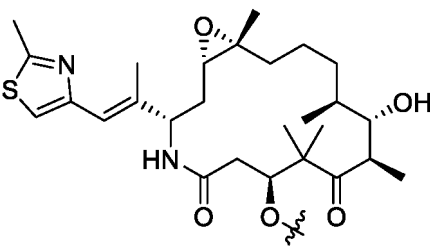
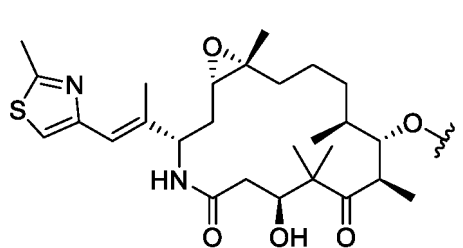
10



20

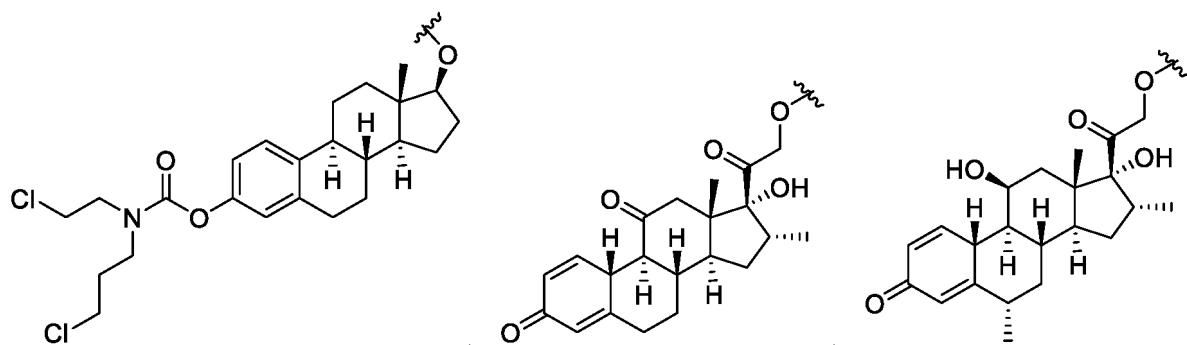


30

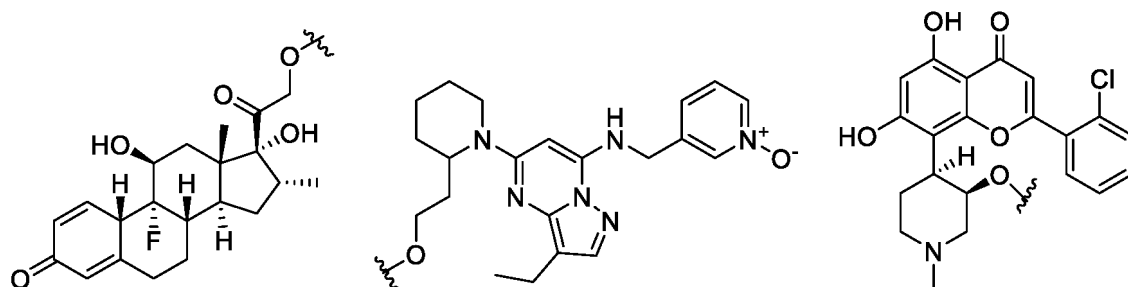


40

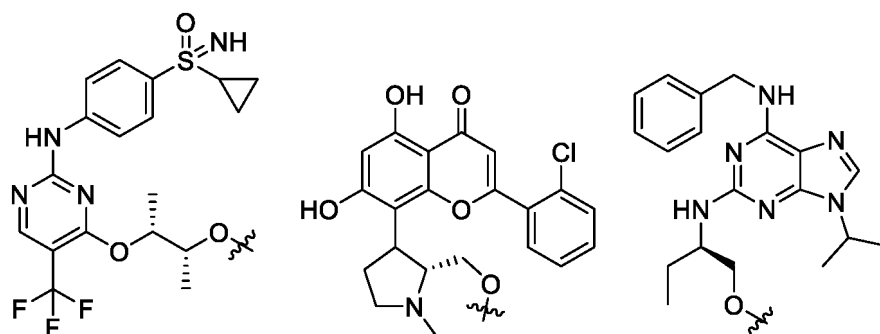
【化 3 8 - 4】



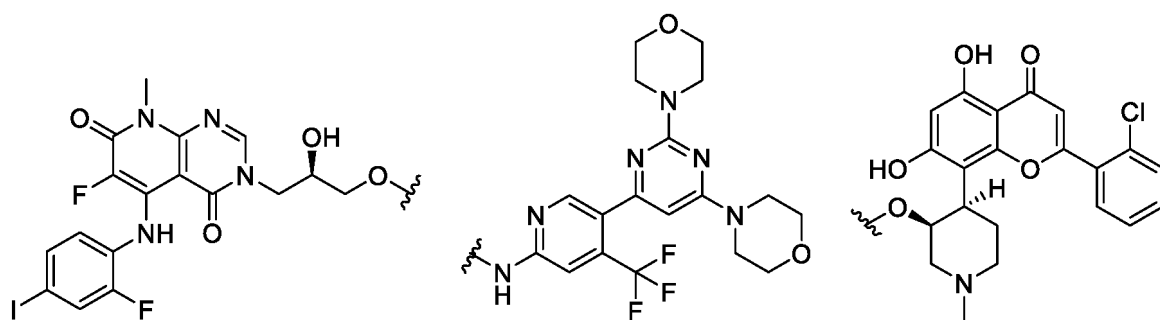
10



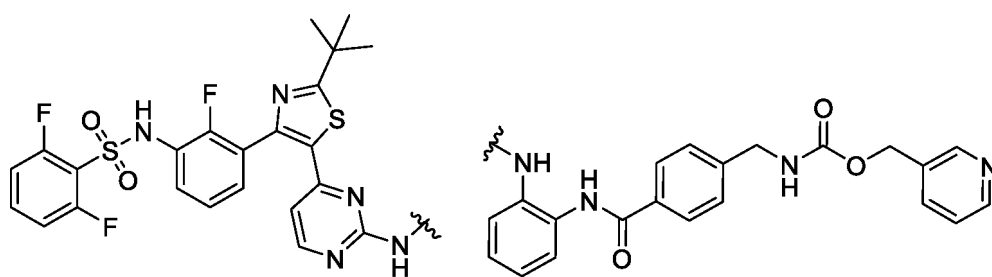
20



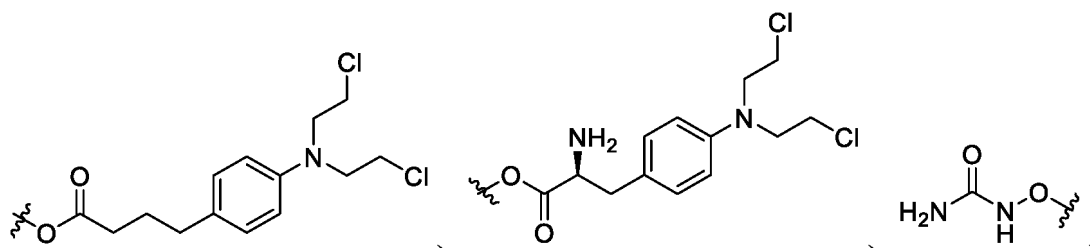
30



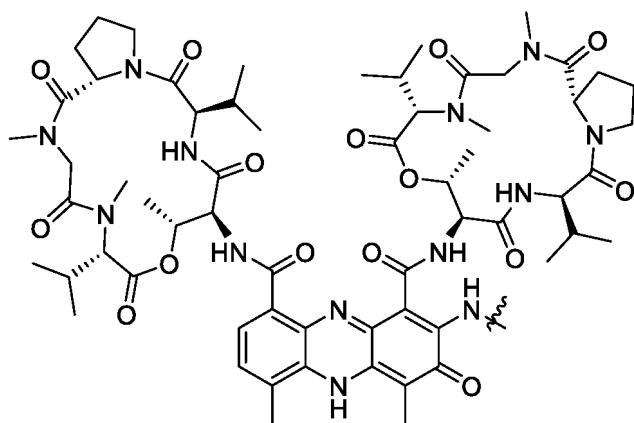
40



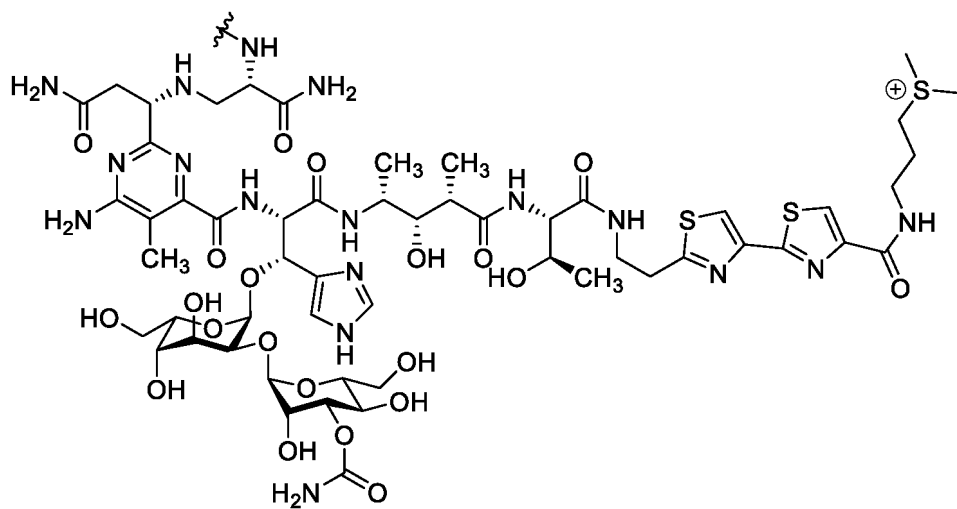
【化 3 8 - 5】



10



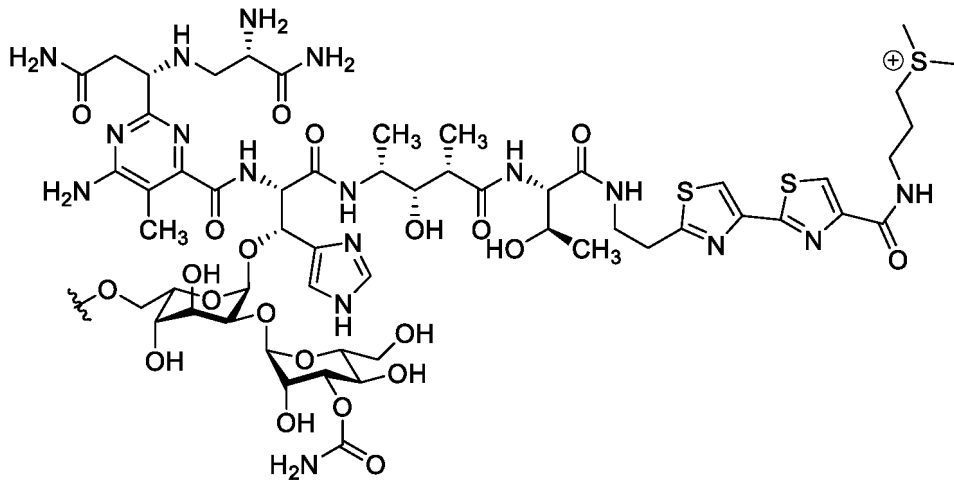
20



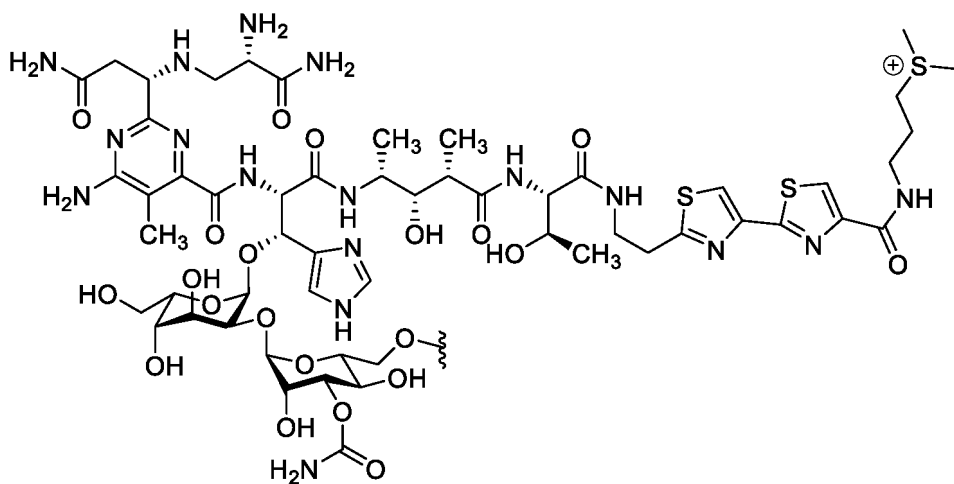
30



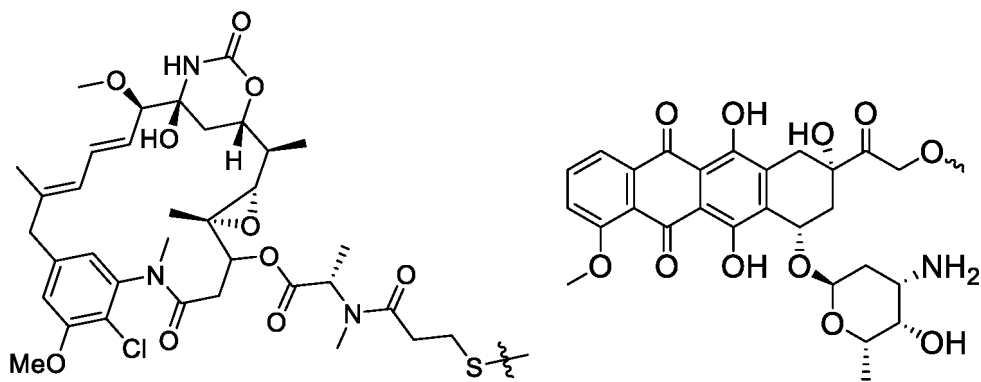
## 【化 3 8 - 6】



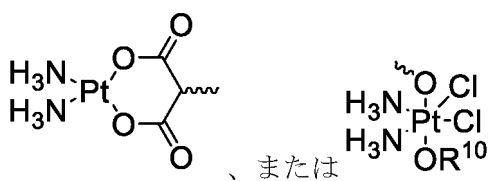
10



20



30



40

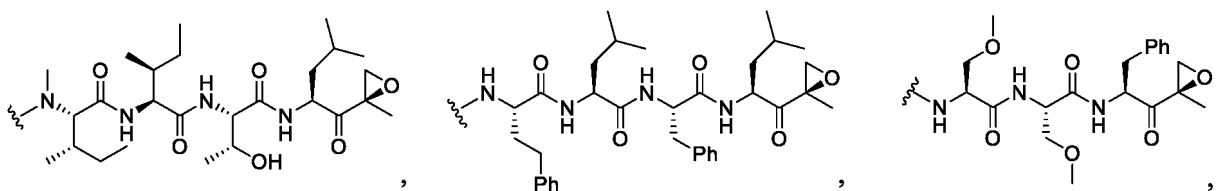
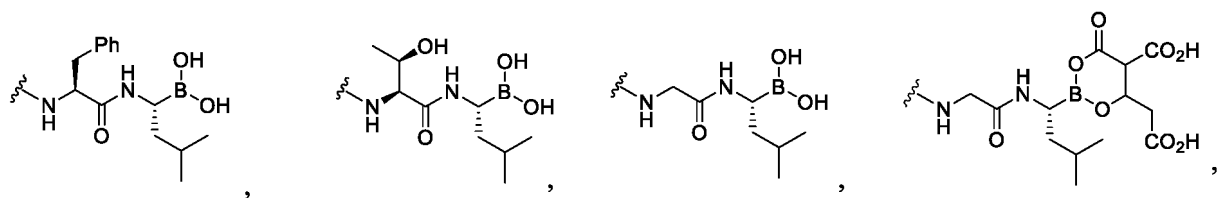
からなる群から選択されるファーマコフォアを表し、式中、  
 $R^{10}$  は、H、C(O)(C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキル)、C(O)-NH-(C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキル)、または(C<sub>1</sub> ~ C<sub>18</sub>)アルキルである。

## 【0128】

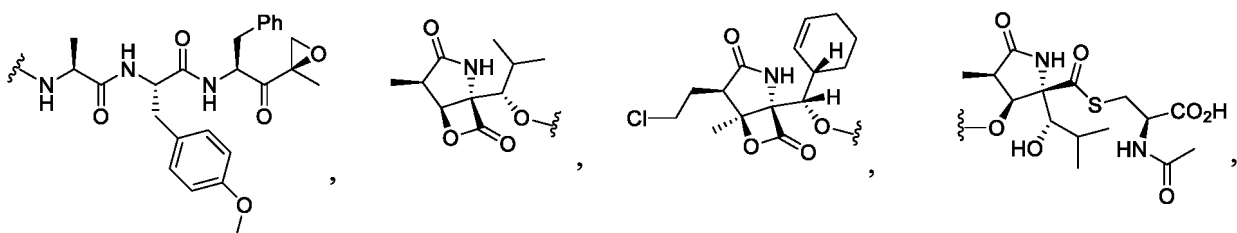
代替の実施形態では、Dは、

50

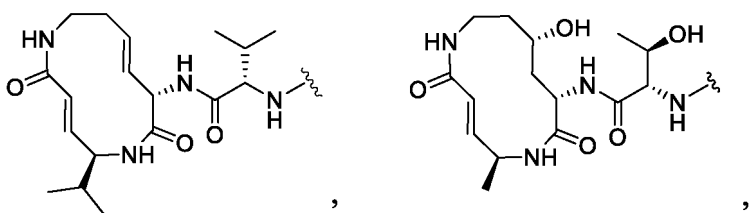
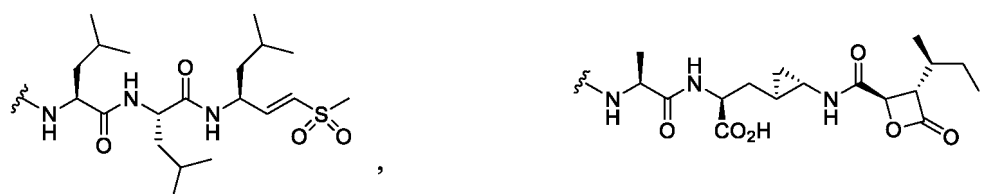
【化 3 9 - 1】



10

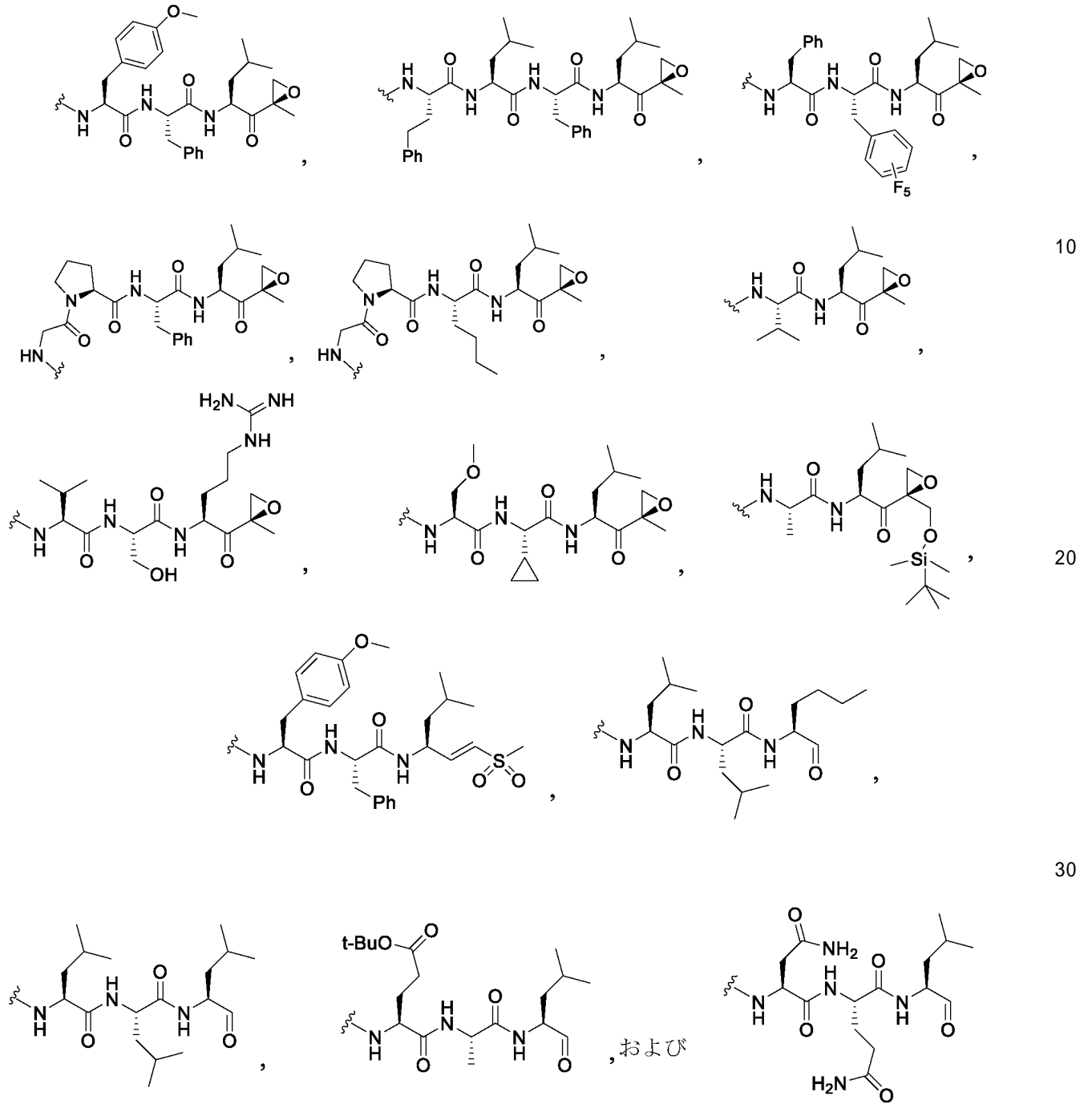


20



30

## 【化 3 9 - 2】

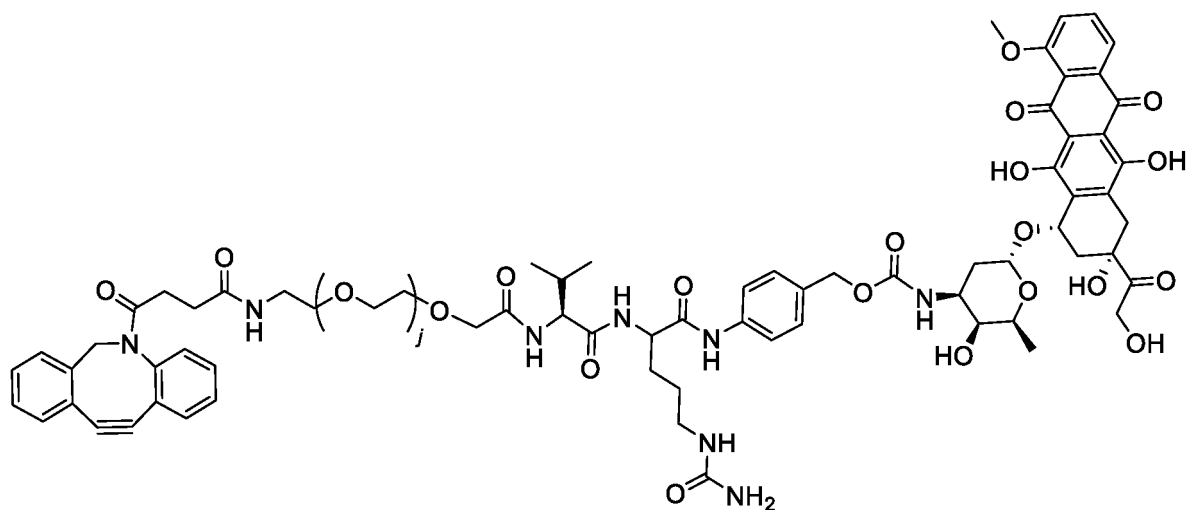


からなる群から選択されるファーマコフォアを表す。

## 【 0 1 2 9】

特定の実施形態では、式 ( V I I ) の化合物は、

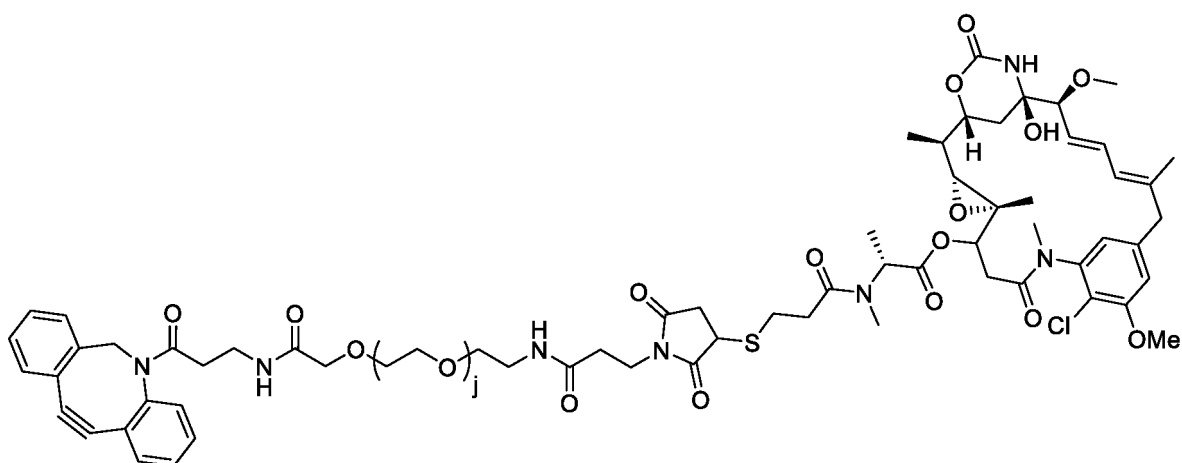
【化 4 0】



10

によって表され、式中、j は、0 ~ 5 0 0 0 の整数である。

【化 4 1】



20

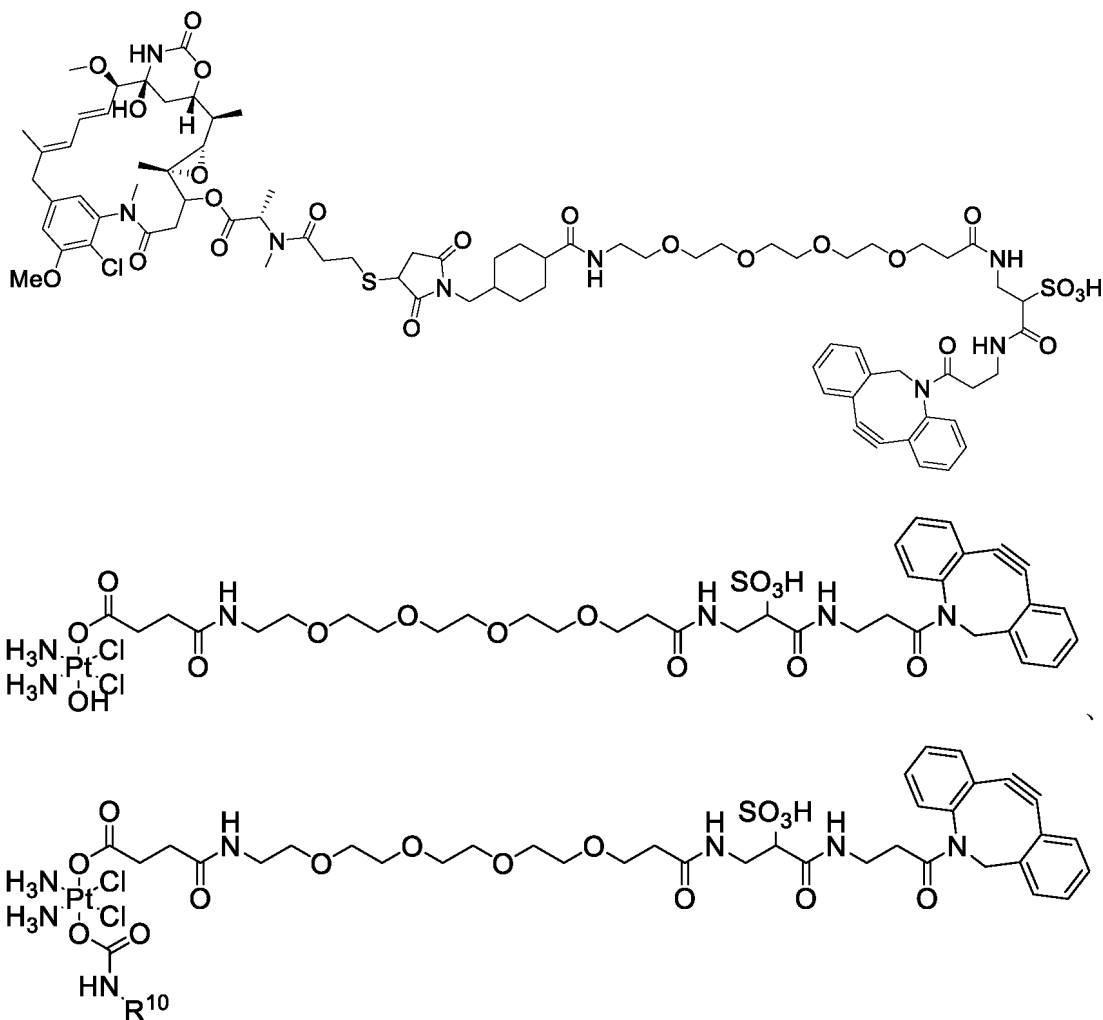
式中、j は、0 ~ 5 0 0 0 の整数である。

30

【 0 1 3 0】

他の実施形態では、本開示は、式を有する化合物であって、

## 【化 4 2】



10

20

式中、

$R^{10}$  が、Hもしくは $(C_1 \sim C_{18})$ アルキルである、化合物、  
またはその薬学的に許容される塩を提供する。

30

## 【0131】

特定の態様では、本発明は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体と、を含む、薬学的組成物に関する。薬学的に許容される賦形剤および担体は、下記に詳細に記載される。

## 【0132】

## 治療方法

特定の態様では、本発明は、癌細胞の表面上にアジド糖（例えば、アジドシアル酸、図1および2、パネルb参照）を発現させる方法に関し、

40

癌細胞を化合物と接触させることを含み、

化合物は、本明細書に記載されており、任意に置換されたN - ((アジド)アシル)5 - アミノ - 3, 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換されたN - ((アジド)アシル)2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル部分、トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分、および自壊性リンカーを含み、自壊性リンカーは、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分におよびトリガー応答性部分に共有結合しており、

それによって癌細胞の表面上にアジド糖を発現させる。

## 【0133】

特定の態様では、癌細胞を式(I)、式(II)、式(IIa)、式(V)、または式

50

(V I) の化合物と接触させ、それによって癌細胞の表面上にアジド糖を発現させることを含む、癌細胞の表面上にアジド糖を発現させる方法。

【0134】

特定の態様では、本発明は、それを必要とする対象に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与することを含む、癌を治療する方法を提供し、化合物は、任意に置換された N - ( (アジド) アシル) 5 - アミノ - 3 , 5 - ジデオキシ - D - グリセロ - D - ガラクト - 2 - ノヌロピラノソン酸部分または任意に置換された N - ( (アジド) アシル) 2 - アミノ - 2 - デオキシ - D - ガラクトピラノシル部分、トリガーによって開裂されるトリガー応答性部分、および自壊性リンカーを含み、自壊性リンカーは、ノヌロピラノソン酸部分またはガラクトピラノシル部分におよびトリガー応答性部分に共有結合している。

10

【0135】

特定の実施形態では、癌を治療するそのような方法は、対象に治療有効量の式 (V I I) 、式 (I X) 、または式 (X I) の化合物を投与することをさらに含む。

【0136】

特定の態様では、本発明は、それを必要とする対象に治療有効量の式 (V I I) 、式 (I X) 、または式 (X I) の化合物を投与することを含む、癌を治療する方法を提供する。

【0137】

特定の実施形態では、癌は、急性リンパ芽球性白血病 (A L L) 、急性骨髄性白血病 (A M L) 、副腎皮質癌、A I D S 関連癌 (カポジ肉腫およびリンパ腫) 、肛門癌、虫垂癌、非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、基底細胞癌、胆管癌 (肝外を含む) 、膀胱癌、骨癌 (骨肉腫および悪性線維性組織球腫を含む) 、脳腫瘍 (星状細胞腫、脳および脊髄腫瘍、脳幹神経膠腫、中枢神経系非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、中枢神経系胎児性腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣芽腫、上衣腫、髄芽腫、髄上皮腫、中間分化の松果体実質腫瘍、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、および松果体芽腫) 、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、基底細胞腫、胆管癌 (肝外を含む) 、膀胱癌、骨癌 (骨肉腫、悪性線維性組織球腫を含む) 、カルチノイド腫瘍、原発不明癌、中枢神経系 (非定型奇形腫様 / ラブドイド腫瘍、胎児性腫瘍、およびリンパ腫など) 、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、慢性リンパ芽性白血病 (C L L) 、慢性骨髄性白血病 (C M L) 、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚 T 細胞リンパ腫 (菌状息肉腫およびセザリー症候群) 、管、胆汁 (肝外) 、非浸潤性乳管癌 (D C I S) 、胎児性腫瘍 (中枢神経系) 、子宮内膜癌、上衣芽腫、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌 (眼内黒色腫、網膜芽細胞腫など) 、骨の線維性組織球腫 (悪性および骨肉腫を含む) 、胆嚢癌、胃癌 (g a s t r i c 、 s t o m a c h) 、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍 (G I S T) 、胚細胞腫 (頭蓋外、性腺外、卵巣) 、妊娠性絨毛性腫瘍、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝細胞 (肝臓) 癌、組織球症、ランゲルハンス細胞、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、島細胞腫瘍 (内分泌、脾臓) 、カポジ肉腫、腎臓 (腎細胞を含む) 、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、白血病 (急性リンパ芽球性 (A L L) 、急性骨髄性 (A M L) 、慢性リンパ球性 (C L L) 、慢性骨髄性 (C M L) 、有毛細胞を含む) 、口唇および口腔癌、肝臓癌 (原発性) 、非浸潤性小葉癌 (L C I S) 、肺癌 (非小細胞および小細胞) 、リンパ腫 (A I D S 関連、バーキット、皮膚 T 細胞 (菌状息肉腫およびセザリー症候群) 、ホジキン、非ホジキン、原発性中枢神経系 (C N S) 、マクログロブリン血症、ワルデンストレーム、男性乳癌、骨の悪性線維性組織球腫および骨肉腫、髄芽腫、髄上皮腫、黒色腫 (眼内 (眼) を含む) 、メルケル細胞癌、中皮腫 (悪性) 、原発不明の転移性扁平上皮頸部癌、N U T 遺伝子が関与する正中線癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫 / 形質細胞腫瘍、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成 / 骨髄増殖性腫瘍、骨髄性白血病、慢性 (C M L) 、骨髄性白血病、急性 (A M L) 、骨髄腫および多発性骨髄腫、骨髄増殖性障害 (慢性) 、鼻腔および副鼻腔癌、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌、口腔癌 (o r a l c a n c e r) 、口腔癌 (o r a l c a v

20

30

40

50

ity cancer)、口唇および口腔咽頭癌、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、卵巣癌(上皮性、胚細胞腫瘍、および低悪性度腫瘍など)、脾臓癌(島細胞腫瘍を含む)、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔および鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、中間分化の松果体実質腫瘍、松果体芽細胞腫およびテント上原始神経外胚葉性腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞腫瘍/多発性骨髄腫、胸膜肺芽細胞腫、妊娠および乳癌、原発性中枢神経系(CNS)リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞(腎臓)癌、腎盂および尿管、移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、肉腫(ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カポジ、軟部組織、子宮など)、セザリー症候群、皮膚癌(黒色腫、メルケル細胞癌、非黒色腫など)、小細胞肺癌、小腸癌、軟部組織肉腫、扁平上皮癌、原発不明の扁平上皮頸部癌、転移性、胃癌(stomach, gastric)、テント上原始神経外胚葉性腫瘍、T細胞リンパ腫(皮膚、菌状息肉腫、およびセザリー症候群)、精巣癌、咽頭癌、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺癌、腎盂および尿管の移行上皮癌、絨毛腫瘍(妊娠性)、原発不明、小児希少癌、尿管および腎盂、移行上皮癌、尿道癌、子宮内膜、子宮肉腫、ワルデンストロームマクログロブリン血症、ならびウィルムス腫瘍から選択される。

#### 【0138】

特定の実施形態では、対象は、哺乳動物、例えば、ヒトである。

#### 【0139】

##### 定義

本明細書で使用される「保護基」という句は、反応性官能基を望ましくない化学反応から保護する置換基を意味する。そのような保護基の例には、カルボン酸およびボロン酸のエステル、アルコールのエーテル、ならびにアルデヒドおよびケトンのアセタールおよびケタールが含まれる。例えば、本明細書で使用される「N末端保護基」または「アミノ保護基」という句は、本明細書において、合成手順中に望ましくない反応に対してアミノ酸またはペプチドのN末端を保護するために使用することができる様々なアミノ保護基を指す。適切な基の例には、ホルミル、ダンシル、アセチル、ベンゾイル、トリフルオロアセチル、スクシニル、およびメトキシスクシニルを例示するなどのアシル保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニル(Cbz)のような芳香族ウレタン保護基、t-ブトキシカルボニル(Boc)または9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)などの脂肪族ウレタン保護基が含まれる。

#### 【0140】

本明細書で使用される「アミノ末端保護基」という用語は、有機合成、特にペプチド合成で典型的に使用される末端アミノ保護基を指す。アセチルおよびベンゾイルなどのアシル保護基、ベンジルオキシカルボニルなどの芳香族ウレタン保護基、tert-ブトキシカルボニルなどの脂肪族ウレタン保護基を含む、保護基の既知のカテゴリーのいずれかを使用することができる。例えば、Gross and Mienhofer, Eds., The Peptides, Academic Press: New York, 1981; Vol. 3, 3-88、およびGreen, T.W.; Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed, Wiley: New York, 1991を参照されたい。好ましい保護基には、アリール-、アラルキル-、ヘテロアリール-、およびヘテロアリールアルキル-カルボニルおよびスルホニル部分が含まれる。

#### 【0141】

本明細書で使用されるとき、「生理学的条件」という用語は、生存可能な生物と適合性があり、および/または生存可能な哺乳動物細胞において細胞内に典型的に存在する、温度、pH、イオン強度、粘度、および同様の生化学的パラメータを指す。

#### 【0142】

本明細書で使用される「プロドラッグ」という用語は、生理学的条件下、治療活性剤に変換される化合物を包含する。プロドラッグを作製するための一般的な方法は、所望の分子を明らかにするために生理学的条件下で加水分解される選択された部分を含めることである。他の実施形態では、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性によって変換される。

## 【0143】

本明細書で使用される「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」という句は、対象化学物質を体の1つの臓器または部分から体の別の臓器または部分へ運搬または輸送するのに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性であり、患者に有害ではなく、実質的に非発熱性であるという意味で「許容され」なければならない。薬学的に許容される担体として役立つことができる材料のいくつかの例には、(1)ラクトース、グルコース、およびスクロースなどの糖、(2)トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、(3)カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、(4)粉末トラガカント、(5)麦芽、(6)ゼラチン、(7)タルク、(8)カカオバターおよび坐剤ワックスなどの賦形剤、(9)落花生油、綿実油、紅花油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油、および大豆油などの油、(10)プロピレングリコールなどのグリコール、(11)グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール、(12)オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、(13)アガー、(14)水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、(15)アルギン酸、(16)パイロジェンフリー水、(17)等張食塩水、(18)リンガー溶液、(19)エチルアルコール、(20)リン酸緩衝溶液、および(21)薬学的製剤に使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、非発熱性であり、すなわち、患者に投与されたとき有意な温度上昇を引き起こさない。

10

20

## 【0144】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、化合物(複数可)の最終単離および精製中に、またはその遊離塩基形態の精製化合物(複数可)を適切な有機もしくは無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって、インサイチュで調製することができる。代表的な塩には、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などが含まれる。例えば、Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1 - 19を参照されたい。

30

## 【0145】

他の場合では、本発明の方法において有用な化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有し得、したがって、薬学的に許容される塩基で薬学的に許容される塩を形成することができる。これらの事例における「薬学的に許容される塩」という用語は、本発明の化合物の比較的非毒性の無機および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は、同様に、化合物(複数可)の最終単離および精製中に、またはその遊離酸形態の精製化合物(複数可)を、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、または薬学的に許容される有機第一級、第二級、もしくは第三級アミンと別々に反応させることによって、インサイチュで調製することができる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類塩には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などが含まれる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる(例えば、Berge et al.、上記を参照されたい)。

40

## 【0146】

治療における使用に関する化合物の「治療有効量」は、所望の投与レジメンの一部として(哺乳動物、好ましくはヒトに)投与される場合に、治療される障害もしくは状態また

50



は美容目的の臨床的に許容される基準に従って、例えば、任意の医療処置に適用可能な合理的なベネフィット/リスク比で、症状を軽減する、状態を改善する、または疾患状態の発症を遅らせる、調製物中の化合物の量を指す。

【0147】

「予防または治療」処置という用語は、当該技術分野で認識されており、当該組成物のうちの1つ以上の宿主への投与を含む。それが望ましくない状態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床症状の前に投与される場合、処置は予防的であり（すなわち、それは望ましくない状態の発症に対して宿主を保護し）、それが望ましくない状態の発現後に投与される場合、処置は治療的である（すなわち、それは既存の望ましくない状態またはその副作用を軽減、改善、または安定化することを意図する）。

10

【0148】

「自己排除リンカー」または「自壊性リンカー」という用語は、所定の条件下で開裂されて2つの分子を放出する化学結合によって2つ以上の分子と一緒に結合する一時的なエクステンダー、スペーサー、またはプレースホルダー単位を指す。自己排除リンカーの例には、これらに限定されないが、p-アミノベンジルオキシカルボニル（PABC）、2,4-ビス（ヒドロキシメチル）アニリン、および4-（フェニルメチレン）アニリンが含まれる。自己排除または自壊性リンカーは、直鎖もしくは分岐であり得、同じ分子の2つ以上と一緒に連結し得るか、または2つ以上の異なる分子と一緒に連結し得る。自己排除または自壊性リンカーは、例えば、生理学的条件下、酸性条件下、塩基性条件下、または具体的な化学薬剤の存在下、分解（degrade）、分解（decompose）、または断片化し得る。

20

【0149】

本発明において使用されるファーマコフォアは、対応する薬物が、有効であり、特定の実施形態では、アジド-糖標的化部分に固有の、薬物をそれが特に有益である所望の細胞に輸送する能力のために優れた有効性を有する、通常の目的に有効である。

【0150】

本実施形態における使用に好ましい治療剤は、癌療法に使用されるものなどの細胞毒性薬である。そのような薬物には、一般に、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリンなどの抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、およびコルチコステロイドが含まれる。

30

【0151】

当業者は、本発明のコンジュゲートを調製する目的で、その化合物の反応をより便利にするために、所望の化合物に化学修飾を行ってもよい。

【0152】

特定の実施形態では、Dは、それによってファーマコフォアが自壊性リンカーに結合される化学反応性官能基を有するファーマコフォアである。特定の事例では、官能基は、第一級アミン、第二級アミン、ヒドロキシル、およびスルフヒドリルから選択される。特定の事例では、官能基は、第一級アミンまたは第二級アミンである。特定の事例では、官能基は、ヒドロキシルである。

【0153】

上記のように、本発明の特定の化合物は、特定の幾何学的または立体異性体形態で存在し得る。本発明は、シス-およびトランス-異性体、R-およびS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、ならびにそれらの他の混合物を含む、全てのそのような化合物を、本発明の範囲内に含まれるものとして企図する。アルキル基などの置換基には追加の不斉炭素原子が存在し得る。全てのそのような異性体、ならびにそれらの混合物は、本発明に含まれることが意図される。

40

【0154】

例えば、本発明の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それは不斉合成によって、またはキラル補助での誘導体化によって調製され得、得られるジアステレオマー混合物は分離され、補助基は開裂されて純粋な所望のエナンチオマーを提供する。あるい

50

は、分子がアミノなどの塩基性官能基、またはカルボキシルなどの酸性官能基を含有する場合、ジアステレオマー塩が適切な光学活性酸または塩基で形成され、続いてそのように形成されたジアステレオマーが当該技術分野で周知の分別晶析またはクロマトグラフィー手段によって分解され、その後純粋なエナンチオマーが回収される。

【0155】

脂肪族鎖は、下記に定義されるアルキル、アルケニル、およびアルキニルのクラスを含む。直鎖脂肪族鎖は、非分岐炭素鎖部分に限定される。本明細書で使用されるとき、「脂肪族基」という用語は、直鎖、分岐鎖、または環状脂肪族炭化水素基を指し、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基などの飽和および不飽和脂肪族基を含む。

【0156】

「アルキル」は、特定された数の炭素原子、または特定されていない場合は最大30個の炭素原子を有する、完全飽和環式または非環式、分岐または非分岐炭素鎖部分を指す。例えば、1~8個の炭素原子のアルキルは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、およびオクチルなどの部分、ならびにこれらの部分の位置異性体である部分を指す。10~30個の炭素原子のアルキルは、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシル、ヘネイコシル、ドコシル、トリコシル、およびテトラコシルを含む。特定の実施形態では、直鎖または分岐鎖アルキルは、その骨格中に30個以下（例えば、直鎖について $C_1 \sim C_{30}$ 、分岐鎖について $C_3 \sim C_{30}$ ）、より好ましくは20個以下の炭素原子を有する。

【0157】

「シクロアルキル」は、それぞれ3~12個の炭素原子を有する、単環式もしくは二環式または架橋飽和炭素環式環を意味する。同様に、好ましいシクロアルキルは、それらの環構造中に5~12個の炭素原子を有し、より好ましくは環構造中に6~10個の炭素を有する。

【0158】

炭素数が他に特定されない限り、本明細書で使用される「低級アルキル」は、上記で定義されるようなアルキル基を意味するが、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、および*tert*-ブチルのようなその主鎖構造中に1~10個の炭素、より好ましくは1~6個の炭素原子を有する。同様に、「低級アルケニル」および「低級アルキニル」は、同様の鎖長を有する。本出願を通して、好ましいアルキル基は、低級アルキルである。特定の実施形態では、本明細書においてアルキルとして指定される置換基は、低級アルキルである。

【0159】

「アルケニル」は、特定された数の炭素原子、または炭素原子の数の限定が特定されていない場合は最大26個の炭素原子を有し、部分に1つ以上の二重結合を有する、任意の環式または非環式、分岐または非分岐不飽和炭素鎖部分を指す。6~26個の炭素原子のアルケニルは、それらの様々な異性体形態で、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、エイコセニル、ヘネイコソエニル、ドコセニル、トリコセニル、およびテトラコセニルによって例示され、不飽和結合（複数可）は、部分内のどこにでも位置することができ、二重結合（複数可）について（*Z*）または（*E*）配置のいずれかを有することができる。

【0160】

「アルキニル」とは、アルケニルの範囲のヒドロカルビル部分を指すが、その部分に1つ以上の三重結合を有する。

【0161】

「アルキルチオ」という用語は、それに結合した硫黄部分を有する、上記に定義されるようなアルキル基を指す。特定の実施形態では、「アルキルチオ」部分は、-(S)-アルキル、-(S)-アルケニル、-(S)-アルキニル、および-(S)-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>

10

20

30

40

50

-  $R^1$  のうちの 1 つで表され、 $m$  および  $R^1$  は、下記に定義される。代表的なアルキルチオ基は、メチルチオ、エチルチオなどを含む。

【0162】

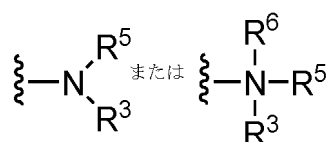
本明細書で使用される「アルコキシル」または「アルコキシ」という用語は、それに結合した酸素部分を有する、下記に定義されるようなアルキル基を指す。代表的なアルコキシル基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。「エーテル」は、酸素によって共有結合した 2 つの炭化水素である。したがって、そのアルキルをエーテルにするアルキルの置換基は、-O-アルキル、-O-アルケニル、-O-アルキニル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- $R^1$  のうちの 1 つで表すことができるようなアルコキシルであるか、またはそれに類似し、 $m$  および  $R^1$  は、以下に記載される。

10

【0163】

「アミン」および「アミノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、非置換および置換アミンの両方、例えば、式：

【化43】



で表すことができる部分を指し、

20

式中、 $R^3$ 、 $R^5$ 、および  $R^6$  は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- $R^1$  を表すか、または  $R^3$  および  $R^5$  は、それらが結合した N 原子と一緒に環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成し、 $R^1$  は、アルケニル、アリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリル、またはポリシクリルを表し、 $m$  は、0 または 1 ~ 8 の範囲の整数である。特定の実施形態では、 $R^3$  または  $R^5$  の一方のみがカルボニルであり得、例えば、 $R^3$ 、 $R^5$ 、および窒素と一緒にイミドを形成しない。さらにより特定の実施形態では、 $R^3$  および  $R^5$  (および任意に  $R^6$ ) は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、または -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- $R^1$  を表す。したがって、本明細書で使用される「アルキルアミン」という用語は、それに結合した置換または非置換アルキルを有する、上で定義されるアミン基を意味し、すなわち、 $R^3$  および  $R^5$  のうちの少なくとも 1 つは、アルキル基である。特定の実施形態では、アミノ基またはアルキルアミンは、塩基性であり、それが  $pK_a$  7.00 を有するコンジュゲート酸を有することを意味し、すなわち、これらの官能基のプロトン化形態は、水に対して約 7.00 を超える  $pK_a$  を有する。

30

【0164】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、環の各原子が炭素 (すなわち、炭素環式アリール) であるか、または 1 つ以上の原子がヘテロ原子 (すなわち、ヘテロアリール) である、3 ~ 12 員置換または非置換単環芳香族基を含む。好ましくは、アリール基は、5 ~ 12 員環、より好ましくは 6 ~ 10 員環を含む。特定の実施形態では、アリールは、(C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub>) アリールを含む。「アリール」という用語には、2 つ以上の環式環を有する多環式環系も含まれ、2 つ以上の炭素は 2 つの隣接する環に共通であり、環の少なくとも 1 つは芳香族であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および / またはヘテロシクリルであり得る。炭素環式アリール基には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが含まれる。ヘテロアリール基には、置換または非置換芳香族 3 ~ 12 員環構造、より好ましくは 5 ~ 12 員環、さらに好ましくは 6 ~ 10 員環が含まれ、その環構造は、1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む。特定の実施形態では、ヘテロアリールは、(C<sub>2</sub> ~ C<sub>9</sub>) ヘテロアリールを含む。ヘテロアリール基には、例えば、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが含まれる。

40

50

## 【 0 1 6 5 】

「アルキル」という用語は、当該技術分野で認識されており、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

## 【 0 1 6 6 】

「ヘテロアルキル」という用語は、当該技術分野で認識されており、ヘテロアリール基で置換されたアルキル基を指す。

## 【 0 1 6 7 】

「ヘテロ原子」という用語は、当該技術分野で認識されており、炭素または水素以外の任意の元素の原子を指す。例示的なヘテロ原子としては、ホウ素、窒素、酸素、リン、硫黄、およびセレンが挙げられる。

## 【 0 1 6 8 】

「ヘテロシクリル」または「複素環式基」という用語は、3～12員環構造、より好ましくは5～12員環、さらに好ましくは6～10員環を指し、その環構造は、1～4個のヘテロ原子を含む。複素環は、多環でもあり得る。特定の実施形態では、ヘテロシクリルは、(C<sub>2</sub>～C<sub>9</sub>)ヘテロシクリルを含む。ヘテロシクリル基としては、例えば、チオフェン、チアントレン、フラン、ピラン、イソベンゾフラン、クロメン、キサントゲン、フェノキサチン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、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、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、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、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、ピリミジン、フェナントロリン、フェナジン、フェルサジン、フェノチアジン、フラザン、フェノキサジン、ピロリジン、オキシラン、チオラン、オキサゾール、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム、例えば、アゼチジノンおよびピロリジノン、スルタム、スルトンなどが挙げられる。複素環式環は、例えば、ハロゲン、アルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、スルフヒドリル、イミノ、アミド、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、カルボニル、カルボキシル、シリル、スルファモイル、スルフィニル、エーテル、アルキルチオ、スルホニル、ケトン、アルデヒド、エステル、ヘテロシクリル、芳香族、またはヘテロ芳香族部分、-CF<sub>3</sub>、-CNなどのような上記のそのような置換基で1つ以上の位置で置換することができる。

## 【 0 1 6 9 】

「カルボニル」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

## 【 化 4 4 】

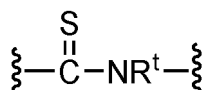


で表すことができるそのような部分を含み、式中、Xは、結合であるか、または酸素もしくは硫黄を表し、R<sup>7</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>、または薬学的に許容される塩を表し、R<sup>8</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sup>1</sup>を表し、mおよびR<sup>1</sup>は、上記で定義されたとおりである。Xが酸素であり、R<sup>7</sup>またはR<sup>8</sup>が水素である場合、式は「エステル」を表す。Xが酸素であり、R<sup>7</sup>が上記で定義されたとおりである場合、部分は本明細書ではカルボキシル基と称され、特にR<sup>7</sup>が水素である場合、式は「カルボン酸」を表す。Xが酸素であり、R<sup>8</sup>が水素である場合、式は「ホルメート」を表す。一般に、上記式の酸素原子が硫黄で置換される場合、式は「チオカルボニル」基を表す。Xが硫黄であり、R<sup>7</sup>またはR<sup>8</sup>が水素ではない場合、式は「チオエステル」基を表す。Xが硫黄であり、R<sup>7</sup>が水素である場合、式は「チオカルボン酸」基を表す。Xが硫黄であり、R<sup>8</sup>が水素である場合、式は「チオホルメート」基を表す。一方、Xが結合であり、R<sup>7</sup>が水素ではない場合、上記式は「ケトン」基を表す。Xが結合であり、R<sup>7</sup>が水素である場合、上記式は「アルデヒド」基を表す。

【 0 1 7 0 】

本明細書で使用される「チオキサミド」という用語は、式：

【化 4 5】



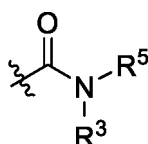
で表すことができる部分を指し、式中、 $R^t$  は、水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキル、またはアリール、好ましくは水素またはアルキルからなる群からなる群から選択される。また、「チオキサミド由来」化合物または「チオキサミド類似体」は、1つ以上のアミド基が1つ以上の対応するチオキサミド基によって置換されている化合物を指す。チオキサミドは、当該技術分野において「チオアミド」とも呼ばれる。

10

【 0 1 7 1 】

「アミド」という用語は、アミノ置換カルボニルとして当該技術分野で認識されており、一般式：

【化 4 6】



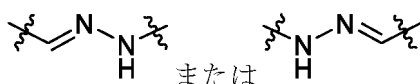
20

で表され得る部分を含み、式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、上記で定義されるとおりである。本発明におけるアミドの特定の実施形態は、不安定であり得るイミドを含まないであろう。

【 0 1 7 2 】

「ヒドラゾノ」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

【化 4 7】



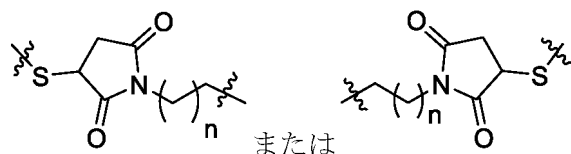
で表すことができるそのような部分を含む。

【 0 1 7 3 】

30

「マレイミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

【化 4 8】



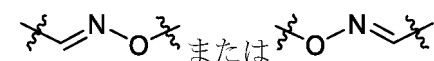
で表すことができるそのような部分を含み、式中、 $n$  は、1または2である。

【 0 1 7 4 】

40

「オキシモ」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

【化 4 9】



で表すことができるそのような部分を含む。

【 0 1 7 5 】

本明細書で使用されるとき、「置換された」という用語は、有機化合物の全ての許容される置換基を含むと考えられる。広範な態様では、許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族

50

置換基が含まれる。例示的な置換基としては、例えば、本明細書に上記のものが挙げられる。許容される置換基は、1つ以上であり、適切な有機化合物について同じであるか、または異なり得る。本発明の目的のために、窒素のようなヘテロ原子は、ヘテロ原子の原子価を満たす本明細書に記載の有機化合物の水素置換基および/または任意の許容される置換基を有し得る。本発明は、有機化合物の許容される置換基によっていかなる方法でも限定されることを意図しない。「置換」または「～で置換された」は、そのような置換が置換原子および置換基の許容原子価に従う、ならびに置換が、例えば、転位、環化、脱離などによるような変換を自発的に受けない、安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されるであろう。

#### 【0176】

10

本明細書で使用されるとき、「ニトロ」という用語は、 $-\text{NO}_2$ を意味し、「ハロゲン」という用語は、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、または $-\text{I}$ を表し、「スルフィドリル」という用語は、 $-\text{SH}$ を意味し、「ヒドロキシル」という用語は、 $-\text{OH}$ を意味し、「スルホニル」という用語は、 $-\text{SO}_2-$ を意味し、「アジド」という用語は、 $-\text{N}_3$ を意味し、「シアノ」という用語は、 $-\text{CN}$ を意味し、「イソシアナト」という用語は、 $-\text{NCO}$ を意味し、「チオシアナト」という用語は、 $-\text{SCN}$ を意味し、「イソチオシアナト」という用語は、 $-\text{NCS}$ を意味し、「シアナト」という用語は、 $-\text{OCN}$ を意味する。

#### 【0177】

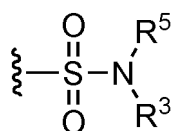
「ハロアルキル」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基を介して親分子部分に結合した、本明細書で定義される少なくとも1つのハロゲンを意味する。ハロアルキルの代表例としては、クロロメチル、2-フルオロエチル、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、および2-クロロ-3-フルオロペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

20

#### 【0178】

「スルファモイル」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

#### 【化50】



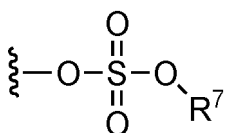
30

で表すことができる部分を含み、式中、 $\text{R}^3$ および $\text{R}^5$ は、上記で定義されるとおりである。

#### 【0179】

「サルフェート」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

#### 【化51】



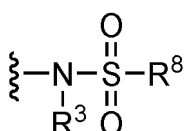
40

で表すことができる部分を含み、式中、 $\text{R}^7$ は、上記で定義されるとおりである。

#### 【0180】

「スルホンアミド」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

#### 【化52】



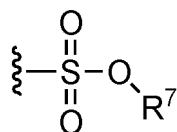
50

で表すことができる部分を含み、式中、 $R^3$  および  $R^8$  は、上記で定義されるとおりである。

【0181】

「スルホネート」という用語は、当該技術分野で認識されており、式：

【化53】



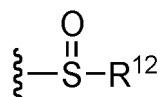
10

で表すことができる部分を含み、式中、 $R^7$  は、電子対、水素、アルキル、シクロアルキル、またはアリールである。

【0182】

本明細書で使用される「スルホキシド」または「スルフィニル」という用語は、式：

【化54】



で表すことができる部分を指し、式中、 $R^{12}$  は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アラルキル、またはアリールからなる群から選択される。

20

【0183】

本明細書で使用されるとき、各表現、例えば、アルキル、 $m$ 、 $n$ などの定義は、それが任意の構造中に2回以上出現する場合、同じ構造中の他の場所でのその定義とは無関係であることが意図される。

【0184】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 67th ed., 1986-87、内表紙に従って同定される。

30

【0185】

薬学的組成物

本発明の化合物（例えば、式I、II、IIa、III、およびIVのいずれか1つの化合物）、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤または担体と、を含む、薬学的組成物も提供される。そのような薬学的組成物を作製するための方法もまた提供される。方法は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤または担体に入れることを含む。

【0186】

本発明の化合物および本発明の薬学的組成物は、対象における癌の治療に有用である。特定の実施形態では、治療有効量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、それを必要とする対象に投与され、それによって癌を治療する。

40

【0187】

本明細書で使用されるとき、「阻害」または「阻害すること」は、対照と比較して客観的に測定可能な量または程度の減少を意味する。一実施形態では、阻害または阻害することは、対照と比較して少なくとも統計的に有意な量の減少を意味する。一実施形態では、阻害または阻害することは、対照と比較して少なくとも5パーセントの減少を意味する。様々な個別の実施形態では、阻害または阻害することは、対照と比較して少なくとも10、15、20、25、30、33、40、50、60、67、70、75、80、90、または95パーセント（%）の減少を意味する。

50

## 【0188】

本明細書で使用されるとき、「治療する」および「治療すること」という用語は、(a) 状態もしくは疾患を発症するリスクがあるか、またはこれに罹りやすい可能性があるが、まだこれを有すると診断されていない対象において状態もしくは疾患が発症するのを予防すること、(b) 状態もしくは疾患を抑制すること、例えば、その発症を遅延もしくは停止すること、または(c) 状態もしくは疾患を軽減もしくは改善すること、例えば、状態もしくは疾患を後退させることをもたらす介入を行うことを指す。一実施態様では、「治療すること」および「治療する」という用語は、(a) 状態もしくは疾患を抑制すること、例えば、その発症を遅延もしくは停止すること、または(b) 状態もしくは疾患を軽減もしくは改善すること、例えば、状態もしくは疾患を後退させることをもたらす介入を行うことを指す。

10

## 【0189】

本明細書で使用されるとき、「対象」は、生きた哺乳動物を指す。様々な実施形態では、対象は、限定なしで、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、イヌ、ブタ、ウマ、ウシ、または非ヒト霊長類を含む、非ヒト哺乳動物である。特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

## 【0190】

特定の実施形態では、対象は、ヒトである。

## 【0191】

本明細書で使用されるとき、「投与すること」は、その通常の意味を有し、限定なしで、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、眼内(例えば、硝子体内)、皮下、直接注射(例えば、腫瘍中)、粘膜、吸入、経口、および局所を含む、任意の適切な投与経路によって投与することを包含する。

20

## 【0192】

一実施形態では、投与は、静脈内である。

## 【0193】

一実施形態では、投与は、経口である。

## 【0194】

本明細書で使用されるとき、「有効量」という句は、所望の生物学的効果を達成するのに十分である任意の量を指す。

30

## 【0195】

本発明の化合物は、他の治療剤と組み合わせることができ、または本発明の他の化合物と組み合わせ使用され得る。本発明の化合物および他の治療剤は、同時にまたは連続して投与され得る。他の治療剤が同時に投与される場合、それらは同じまたは別々の製剤で投与することができるが、それらは実質的に同じ時間に投与される。他の治療剤および本発明の化合物の投与が時間的に離れている場合、他の治療剤は、互いにおよび本発明の化合物と連続して投与される。これらの化合物の投与間の時間的な隔たりは、数分程度でもよく、またはそれより長くてもよい。

## 【0196】

他の治療剤の例には、抗生物質、抗ウイルス剤、抗炎症剤、免疫抑制剤、抗不整脈剤、ベータ遮断剤、鎮痛剤、および抗癌剤が含まれる。

40

## 【0197】

上記のように、「有効量」は、所望の生物学的効果を達成するのに十分である任意の量を指す。本明細書で提供される教示と組み合わせ、様々な活性化合物ならびに効力、相対的バイオアベイラビリティ、患者体重、有害な副作用の重症度、および好ましい投与様式などの重み付け因子の中から選択することによって、実質的な望ましくない毒性を引き起こさず、それでも特定の対象を治療するのに有効である、有効な予防または治療処置レジメンを計画することができる。任意の特定の適用のための有効量は、治療される疾患もしくは状態、投与される本発明の特定の化合物、対象のサイズ、または疾患もしくは状態の重症度などの因子に応じて変動し得る。当業者は、過度の実験を必要とせずに、本発明

50



の特定の化合物および／または他の治療剤の有効量を経験的に決定することができる。最大用量、すなわち、何らかの医学的判断による最高安全用量を使用することが時には好ましい。化合物の適切な全身レベルを達成するために、１日あたり複数回の投与が企図され得る。適切な全身レベルは、例えば、薬物の患者のピークまたは持続血漿レベルの測定によって決定することができる。「用量」および「投与量」は、本明細書では互換的に使用される。

【 0 1 9 8 】

一般に、活性化合物の１日経口用量は、ヒト対象について、１日あたり約 0 . 0 1 ミリグラム / k g ~ 1 日あたり 1 0 0 0 ミリグラム / k g であろう。0 . 5 ~ 5 0 ミリグラム / k g の範囲の経口用量は、１日あたり１回または数回の投与で、所望の結果をもたらすであろうと予想される。投与量は、投与様式に応じて、局所または全身の所望の薬物レベルを達成するように適切に調整され得る。例えば、静脈内投与は１日あたり一桁から数桁小さい用量であろうと予想される。対象における応答がそのような用量では不十分である事象では、患者耐性が許容する程度まで、さらにより高い用量（または異なるより局在化した送達経路によって有効なより高い用量）が使用され得る。化合物の適切な全身レベルを達成するために、１日あたり複数回の投与が企図される。

10

【 0 1 9 9 】

一実施形態では、本発明の化合物の静脈内投与は、典型的には、0 . 1 m g / k g / 日 ~ 2 0 m g / k g / 日であり得る。

20

【 0 2 0 0 】

本明細書に記載の任意の化合物について、治療有効量は、最初に動物モデルから決定することができる。治療有効量はまた、ヒトにおいて試験された本発明の化合物についておよび他の関連活性剤などの類似の薬理活性を示すことが知られる化合物についてのヒトデータから決定することができる。非経口投与には、より高い用量が必要とされ得る。適用される用量は、投与される化合物の相対的バイオアベイラビリティおよび効力に基づいて調整することができる。上記の方法および当該技術分野で周知の他の方法に基づいて最大有効性を達成するように用量を調整することは、十分に当業者の能力の範囲内である。

【 0 2 0 1 】

本発明の製剤は、薬学的に許容される濃度の塩、緩衝剤、防腐剤、適合性担体、アジュバント、および任意に他の治療成分を常に含有し得る、薬学的に許容される溶液中で投与され得る。

30

【 0 2 0 2 】

療法における使用について、有効量の本発明の化合物は、本発明の化合物を所望の場所または表面に送達する任意の様式によって対象に投与することができる。本発明の薬学的組成物の投与は、当業者に知られる任意の手段によって達成され得る。投与経路には、経口、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、（例えば、腫瘍または膿瘍への）直接注射、粘膜、吸入、および局所が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 0 3 】

静脈内および他の非経口投与経路について、化合物は、デオキシコール酸を含む凍結乾燥調製物として、リポソーム挿入または封入活性化合物の凍結乾燥調製物として、水性懸濁液中の脂質複合体として、またはコレステリルサルフェート複合体として製剤化することができる。凍結乾燥製剤は一般に、投与直前に、適切な水溶液、例えば、滅菌水または食塩水中で再構成される。

40

【 0 2 0 4 】

経口投与について、化合物（すなわち、本発明の化合物、および他の治療剤）は、活性化合物（複数可）を当該技術分野において周知の薬学的に許容される担体と組み合わせることによって容易に製剤化することができる。このような担体は、本発明の化合物を、治療される対象による経口摂取のために、錠剤、丸剤、ドラジェ、カプセル、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することを可能にする。経口使用のための薬学的調製物は、必要に応じて錠剤またはドラジェコアを得るために、適切な補助剤を添

50

加した後、任意に得られた混合物を粉碎し、顆粒の混合物を加工して、固体賦形剤として得ることができる。適切な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などのセルロース調製物である。必要に応じて、崩壊剤、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、アガー、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩を添加してもよい。任意に経口製剤はまた、内部酸性条件を中和するために食塩水もしくは緩衝剤、例えば、EDTA中で製剤化してもよく、またはいずれの担体もなしで投与してもよい。

10

#### 【0205】

上記1つ以上の成分の経口剤形もまた具体的に企図される。1つ以上の成分は、誘導体の経口送達が有効であるように化学的に修飾され得る。一般に、企図される化学修飾は、成分分子自体への少なくとも1つの部分の結合であり、その部分は、(a)酸加水分解の阻害、および(b)胃または腸から血流への取り込みを可能にする。1つ以上の成分の全体的な安定性の増加および体内での循環時間の増加もまた望まれる。そのような部分の例には、ポリエチレングリコール、エチレングリコールおよびプロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ならびにポリプロリンが含まれる。Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", Enzymes as Drugs, Hocenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981), Newmark et al., J Appl Biochem 4: 185-9 (1982)。使用することができる他のポリマーは、ポリ-1,3-ジオキソランおよびポリ-1,3,6-チオキソカンである。上記のように、薬学的用途に好ましいのは、ポリエチレングリコール部分である。

20

#### 【0206】

成分(または誘導体)について、放出の場所は、胃、小腸(十二指腸、空腸、または回腸)、または大腸であり得る。当業者は、胃では溶解しないが、十二指腸または腸の他の場所で材料を放出するであろう利用可能な製剤を有する。好ましくは、放出は、本発明の化合物(または誘導体)の保護によって、または腸内などの胃環境を超えた生物学的に活性な材料の放出によってのいずれかで、胃環境の有害効果を回避するであろう。

30

#### 【0207】

完全な胃抵抗を確実にするためには、少なくともpH5.0に対して不透過性のコーティングが不可欠である。腸溶性コーティングとして使用されるより一般的な不活性成分の例は、セルロースアセテートトリメリテート(CAT)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート(HPMCP)、HPMCP 50、HPMCP 55、ポリ酢酸ビニルフタレート(PVAP)、Eudragit L30D、Aquateric、セルロースアセテートフタレート(CAP)、Eudragit L、Eudragit S、およびシェラックである。これらのコーティングを、混合フィルムとして使用してもよい。

40

#### 【0208】

コーティングまたはコーティングの混合物はまた、胃に対する保護を目的としない錠剤に使用することができる。これには、糖衣、または錠剤を飲み込みやすくするコーティングが含まれ得る。カプセルは、乾燥治療薬(例えば、粉末)の送達のための硬シェル(例えば、ゼラチン)からなり得、液体形態について、軟ゼラチンシェルを使用してもよい。カシェ剤のシェル材料は、濃縮デンプンまたは他の食用紙であり得る。丸剤、ロゼンジ剤、成形錠剤、または粉薬錠剤について、モイストマッシング技法を使用することができる。

#### 【0209】

50

治療薬は、粒径約 1 mm の顆粒またはペレットの形態の細かい多粒子として製剤に含めることができる。カプセル投与用の材料の製剤は、粉末、軽く圧縮されたプラグとして、または錠剤としてさえもあり得る。治療薬は、圧縮によって調製することができる。

#### 【0210】

着色剤および香味剤は全て含まれていてもよい。例えば、本発明の化合物（または誘導体）は、（リポソームまたはマイクロスフェアカプセル化などによって）製剤化され、次いで着色剤および香味剤を含有する冷蔵飲料などの食用製品内にさらに含有され得る。

#### 【0211】

治療薬の量を不活性材料で希釈または増加させてもよい。これらの希釈剤は、炭水化物、特にマンニトール、  
- ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、変性デキストラン、およびデンプンを含み得る。特定の無機塩も、三リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、および塩化ナトリウムを含む、充填剤として使用され得る。いくつかの市販の希釈剤は、Fast-Flo、Emdex、STA-Rx 1500、Emcompress、およびAvicellである。

#### 【0212】

崩壊剤を治療薬の固体剤形への製剤化に含めてもよい。崩壊剤として使用される材料は、デンプンをベースとする市販の崩壊剤、ExploTabを含む、デンプンを含むが、これに限定されない。デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロベクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、酸性カルボキシメチルセルロース、天然スポンジ、およびベントナイトを、全て使用してもよい。崩壊剤の別の形態は、不溶性カチオン交換樹脂である。粉末ガムを崩壊剤としておよび結合剤として使用してもよく、これらはアガー、カラヤ、またはトラガカントなどの粉末ガムを含むことができる。アルギン酸およびそのナトリウム塩も崩壊剤として有用である。

#### 【0213】

結合剤は、治療剤と一緒に保持して硬い錠剤を形成するために使用してもよく、アカシア、トラガカント、デンプン、およびゼラチンなどの天然物由来の材料を含む。他には、メチルセルロース（MC）、エチルセルロース（EC）、およびカルボキシメチルセルロース（CMC）が含まれる。ポリビニルピロリドン（PVP）およびヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）は、両方とも治療薬を粒状化するためにアルコール溶液中で使用することができる。

#### 【0214】

減摩剤を、製剤化プロセス中の粘着を防止するために、治療薬の製剤化に含めてもよい。潤滑剤を治療薬とダイ壁との間の層として使用してもよく、これらには、これらに限定されないが、そのマグネシウムおよびカルシウム塩を含むステアリン酸、ポリテトラフルオロエチレン（PTFE）、流動パラフィン、植物油、およびワックスが含まれ得る。ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、様々な分子量のポリエチレングリコール、Carbowax 4000 および 6000 などの可溶性潤滑剤も使用され得る。

#### 【0215】

製剤化中の薬物の流動特性を改善し得、圧縮中の再構成を補助するための滑剤を添加してもよい。滑剤には、デンプン、タルク、焼成シリカ、および水和シリコアルミネートが含まれ得る。

#### 【0216】

治療薬の水性環境への溶解を補助するために、界面活性剤を湿潤剤として添加してもよい。界面活性剤には、ラウリル硫酸ナトリウム、スルホコハク酸ジオクチルナトリウム、およびスルホン酸ジオクチルナトリウムなどのアニオン性洗剤が含まれ得る。使用することができるカチオン性洗剤は、塩化ベンザルコニウムおよび塩化ベンゼトニウムを含むことができる。界面活性剤として製剤に含めることができる潜在的な非イオン性洗剤としては、ラウロマクロゴール 400、ステアリン酸ポリオキシル 40、ポリオキシエチレン水素化ひまし油 10、50、および 60、モノステアリン酸グリセロール、ポリソルベート

40、60、65、および80、スクロース脂肪酸エステル、メチルセルロース、ならびにカルボキシメチルセルロースが挙げられる。これらの界面活性剤は、本発明の化合物または誘導体の製剤中に単独でまたは異なる比の混合物として存在し得る。

【0217】

経口使用することができる薬学的調製物には、ゼラチンでできているプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチンおよび可塑剤、例えば、グリセロールまたはソルビトールでできている密封軟カプセルが含まれる。プッシュフィットカプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに任意に安定剤と混合して活性成分を含有することができる。軟カプセルでは、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体に溶解または懸濁され得る。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与用に製剤化されたマイクロスフェアも使用され得る。そのようなマイクロスフェアは、当該技術分野で十分に定義されている。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に適した投与量であるべきである。

【0218】

口腔内投与について、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジ剤の形態をとり得る。

【0219】

吸入による投与について、本発明に従う使用のための化合物は、適切な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスの使用を伴う、加圧バックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー提供の形態で便利に送達され得る。加圧エアロゾルの場合、投与量単位は、定量を送達するための弁を提供することによって決定され得る。吸入器または吹送器における使用のための、例えば、ゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物とラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末基剤との粉末混合物を含有して製剤化され得る。

【0220】

本発明の化合物（またはその誘導体）の肺送達もまた本明細書では企図される。本発明の化合物（または誘導体）は、吸入しながら哺乳動物の肺に送達され、肺上皮内層を横切って血流へ入る。吸入分子の他の報告には、Adj ei et al., Pharm Res 7:565-569 (1990)、Adj ei et al., Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990) (酢酸ロイプロリド)、B raquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13(suppl.5):143-146 (1989) (エンドセリン-1)、Hubbard et al., Annal Int Med 3:206-212 (1989) (1-アンチトリプシン)、Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146 (a-1-プロテインナーゼ)、Osw ein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (組み換えヒト成長ホルモン)、Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488 (インターフェロン-ガンマおよび腫瘍壊死因子アルファ)、およびPlatz et al., 米国特許第5,284,656号(顆粒球コロニー刺激因子)が含まれる。全身効果のための薬物の肺送達のための方法および組成物は、1995年9月19日にWong, et al.に発行された、米国特許第5,451,569号に記載されている。

【0221】

本発明の実施における使用について、全て当業者によく知られている、ネブライザー、定量吸入器、および粉末吸入器を含むがこれらに限定されない、治療製品の肺送達のために設計された広範囲の機械的装置が企図される。

## 【0222】

本発明の実施に適した市販の装置のいくつかの具体例は、Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo. 製の Ultravent ネブライザー、Marquest Medical Products, Englewood, Colo. 製の Acorn II ネブライザー、Glaxo Inc., Research Triangle Park, North Carolina 製の Ventolin 定量吸入器、および Fisons Corp., Bedford, Mass. 製の Spinhaler 粉末吸入器である。

## 【0223】

全てのそのような装置は、本発明の化合物（または誘導体）の分配に適した製剤の使用を必要とする。典型的には、各製剤は、使用される装置の種類に特異的であり、療法において有用な通常の希釈剤、アジュバント、および/または担体に加えて、適切な推進剤材料の使用を含み得る。また、リポソーム、マイクロカプセルもしくはミクロスフェア、包接錯体、または他の種類の担体の使用も企図される。本発明の化学的に修飾された化合物はまた、化学修飾の種類または使用される装置の種類に応じて異なる製剤で調製され得る。

10

## 【0224】

ジェットまたは超音波のいずれかのネブライザーでの使用に適した製剤は、典型的には、溶液 1 mL あたり約 0.1 ~ 25 mg の本発明の生物学的に活性な化合物の濃度で水に溶解した本発明の化合物（または誘導体）を含むであろう。製剤はまた、緩衝剤および単糖（例えば、本発明の化合物の安定化および浸透圧の調節のために）を含み得る。ネブライザー製剤はまた、エアロゾルを形成する際の溶液の噴霧化によって引き起こされる本発明の化合物の表面誘導凝集を減少または防止するために、界面活性剤を含有し得る。

20

## 【0225】

定量吸入装置での使用のための製剤は、一般に、界面活性剤の補助で噴射剤中に懸濁された本発明の化合物（または誘導体）を含有する微粉末を含むであろう。噴射剤は、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、もしくはトリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、および 1, 1, 1, 2 - テトラフルオロエタンを含む炭化水素、またはそれらの組み合わせなど、この目的に使用される任意の従来の材料であり得る。適切な界面活性剤としては、ソルビタントリオレートおよび大豆レシチンが挙げられる。オレイン酸も界面活性剤として有用であり得る。

30

## 【0226】

粉末吸入装置から分配するための製剤は、本発明の化合物（または誘導体）を含有する微粉乾燥粉末を含み、装置からの粉末の分散を促進する量、例えば、製剤の 50 ~ 90 重量% のラクトース、ソルビトール、スクロース、またはマンニトールなどの増量剤も含み得る。本発明の化合物（または誘導体）は、肺深部への最も効果的な送達のために、有利には、10 マイクロメートル ( $\mu\text{m}$ ) 未満、最も好ましくは 0.5 ~ 5  $\mu\text{m}$  の平均粒径を有する粒子形態で調製されるべきである。

## 【0227】

本発明の薬学的組成物の経鼻送達もまた企図される。経鼻送達は、治療製品を鼻に投与した直後に、肺内に製品を沈着させる必要なしに、本発明の薬学的組成物の血流への移行を可能にする。経鼻送達用の製剤には、デキストランまたはシクロデキストランを有するものが含まれる。

40

## 【0228】

経鼻投与について、有用な装置は、定量噴霧器が取り付けられている小さな硬いボトルである。一実施形態では、定量は、本発明の薬学的組成物の溶液を所定体積のチャンバーに引き込むことによって送達され、このチャンバーは、チャンバー内の液体が圧縮されるときスプレーを形成することによってエアロゾル製剤をエアロゾル化するように寸法設定された開口部を有する。チャンバーは、本発明の薬学的組成物を投与するために圧縮され

50

ている。具体的な実施形態では、チャンバーは、ピストン構成である。そのような装置は市販されている。

【0229】

あるいは、スクイズされるときスプレーを形成することによってエアロゾル製剤をエアロゾル化するように寸法設定された開口部 (aperture) または開口部 (opening) を有するプラスチックスクイズボトルが使用される。開口部は通常はボトルの頂部に見られ、頂部は一般にエアロゾル製剤の効率的な投与のために鼻腔に部分的に適合するように先細である。好ましくは、経鼻吸入器は、測定された用量の薬物の投与のために、定量のエアロゾル製剤を提供するであろう。

【0230】

化合物は、それらを全身的に送達することが望ましい場合、注射による、例えば、ボラス注射または連続注入による非経口投与用に製剤化され得る。注射用製剤は、防腐剤が添加された、単位剤形で、例えば、アンプルでまたは複数回投与容器で提供され得る。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、または乳濁液のような形態をとり得、懸濁剤、安定剤、および/または分散剤のような製剤化剤を含有し得る。

【0231】

非経口投与用の薬学的製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。加えて、活性化合物の懸濁液は、適切な油性注射懸濁液として調製され得る。適切な親油性溶媒またはビヒクルとしては、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射懸濁液は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁液の粘度を増加させる物質を含有し得る。任意に、懸濁液はまた、適切な安定剤または化合物の溶解性を増加させて高濃度溶液の調製を可能にする薬剤を含有し得る。

【0232】

あるいは、活性化合物は、使用前に、適切なビヒクル、例えば、滅菌パイロジェンフリー水での構成のための粉末形態であり得る。

【0233】

化合物はまた、例えば、カカオバターまたは他のグリセリドなどの従来の坐剤基剤を含有する、坐剤または停留浣腸剤などの直腸または腔組成物に製剤化され得る。

【0234】

上記の製剤に加えて、化合物はまた、デポー調製物として製剤され得る。そのような長時間作用型製剤は、適切なポリマーもしくは疎水性材料 (例えば、許容される油中のエマルジョンとして) またはイオン交換樹脂と共に、あるいは難溶性誘導体として、例えば、難溶性塩として製剤化され得る。

【0235】

薬学的組成物はまた、適切な固体またはゲル相担体または賦形剤を含み得る。そのような担体または賦形剤の例には、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、様々な糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、およびポリエチレングリコールなどのポリマーが含まれるが、これらに限定されない。

【0236】

適切な液体または固体薬学的調製物形態は、例えば、吸入用水溶液もしくは食塩液であり、マイクロカプセル化され、コクリエート化され、微細金粒子上にコーティングされ、リポソームに含有され、噴霧され、エアロゾル化し、皮膚への移植のためにペレット化し、または皮膚へ引っ搔かれる鋭利な物体上で乾燥させる。薬学的組成物はまた、活性化合物の長時間放出を伴う顆粒、粉末、錠剤、コーティング錠剤、(マイクロ)カプセル、坐剤、シロップ、乳濁液、懸濁液、クリーム、滴剤、または調製物を含み、その調製物では、賦形剤および添加剤ならびに/または補助剤、例えば、崩壊剤、結合剤、コーティング剤、膨潤剤、潤滑剤、香味剤、甘味剤、または可溶化剤が上記のように慣例的に使用される。薬学的組成物は、様々な薬物送達システムにおける使用に適している。薬物送達のための方法の簡単な概説については、参照により本明細書に組み込まれる、Langer

10

20

30

40

50

R, Science 249:1527-33 (1990) を参照されたい。

【0237】

本発明の化合物および任意に他の治療薬は、そのもの（ニート）または薬学的に許容される塩の形態で投与され得る。医薬に使用される場合、塩は薬学的に許容されるべきであるが、薬学的に許容されない塩はその薬学的に許容される塩を調製するために便利に使用され得る。そのような塩には、これらに限定されないが、以下の酸：塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、マレイン酸、酢酸、サリチル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ギ酸、マロン酸、コハク酸、ナフタレン-2-スルホン酸、およびベンゼンスルホン酸から調製されるものが含まれる。また、そのような塩は、カルボン酸基のナトリウム、カリウム、またはカルシウム塩などの、アルカリ金属または

10

【0238】

適切な緩衝剤としては、酢酸および塩（1～2重量/体積%）、クエン酸および塩（1～3重量/体積%）、ホウ酸および塩（0.5～2.5重量/体積%）、ならびにリン酸および塩（0.8～2重量/体積%）が挙げられる。適切な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム（0.003～0.03重量/体積%）、クロロブタノール（0.3～0.9重量/体積%）、パラベン（0.01～0.25重量/体積%）、およびチメロサル（0.004～0.02重量/体積%）が挙げられる。

【0239】

本発明の薬学的組成物は、有効量の本発明の化合物、および任意に薬学的に許容される担体中に含まれる治療剤を含有する。「薬学的に許容される担体」という用語は、ヒトまたは他の脊椎動物への投与に適した、1つ以上の適合性固体もしくは液体充填剤、希釈剤、または封入物質を意味する。「担体」という用語は、適用を容易にするために活性成分と組み合わせられる、天然または合成の有機または無機成分を意味する。薬学的組成物の成分はまた、所望の薬学的効率を実質的に損なう相互作用がないような方法で、本発明の化合物と、および互いに混ぜ合わせることができる。

20

【0240】

本発明の化合物を特に含むがこれに限定されない治療剤（複数可）は、粒子で提供され得る。本明細書で使用される粒子は、本発明の化合物または本明細書に記載の他の治療剤（複数可）で全体的または部分的に構成することができるナノ粒子またはマイクロ粒子（またはいくつかの事例ではより大きな粒子）を意味する。粒子は、腸溶性コーティングを含むがこれに限定されない、コーティングによって囲まれたコア中に治療剤（複数可）を含有し得る。治療剤（複数可）はまた、粒子全体に分散され得る。治療剤（複数可）はまた、粒子中に吸着され得る。粒子は、ゼロ次放出、一次放出、二次放出、遅延放出、持続放出、即時放出、およびそれらの任意の組み合わせなどを含む、任意の次数の放出速度論のものであり得る。粒子は、治療剤（複数可）に加えて、これらに限定されないが、侵食性、非侵食性、生分解性、または非生分解性材料またはそれらの組み合わせを含む、薬学および医学の分野で日常的に使用される材料のうちのいずれかを含み得る。粒子は、溶液または半固体状態で本発明の化合物を含有するマイクロカプセルであり得る。粒子は、実質的に任意の形状であり得る。

30

40

【0241】

非生分解性および生分解性ポリマー材料の両方を治療剤（複数可）を送達するための粒子の製造に使用することができる。そのようなポリマーは、天然または合成ポリマーであり得る。ポリマーは、放出が望まれる時間に基づいて選択される。特に興味深い生体接着性ポリマーは、その教示が本明細書に組み込まれる、Sawhney H Set al. (1993) Macromolecules 26:581-7に記載される生体内分解性ヒドロゲルを含む。これらには、ポリヒアルロン酸、カゼイン、ゼラチン、グルチン、ポリ無水物、ポリアクリル酸、アルギネート、キトサン、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレー

50

ト)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、およびポリ(オクタデシルアクリレート)が含まれる。

#### 【0242】

治療剤(複数可)は、制御放出システムに含まれ得る。「制御放出」という用語は、製剤からの薬物放出の様式およびプロファイルが制御される任意の薬物含有製剤を指すことを意図する。これは即時および非即時放出製剤を指し、非即時放出製剤は、これらに限定されないが、持続放出および遅延放出製剤を含む。「持続放出」(「延長放出」とも呼ばれる)という用語は、その従来の意味で、長時間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、好ましくは、必ずしもそうとは限らないが、長時間にわたって実質的に一定の血中薬物レベルをもたらす薬物製剤を指すために使用される。「遅延放出」という用語は、その従来の意味で製剤の投与とそこからの薬物の放出との間に時間遅延がある薬物製剤を指すために使用される。「遅延放出」は、長時間にわたる薬物の漸進的な放出を含んでも含まなくてもよく、したがって「持続放出」であってもなくてもよい。

10

#### 【0243】

長期持続放出インプラントの使用は、慢性状態の治療に特に適し得る。本明細書で使用される「長期」放出は、インプラントが治療レベルの活性成分を少なくとも7日、好ましくは30~60日間送達するように構築および構成されることを意味する。長期持続放出インプラントは、当業者に周知であり、上記の放出システムのいくつかを含む。

#### 【0244】

当業者によって、本明細書に記載の組成物および方法に対する他の適切な改変および適応は、当業者に知られる情報を考慮して本明細書に含まれる本発明の説明から容易に明らかであり、本発明の範囲またはその任意の実施形態から逸脱することなく行われ得ることが理解されるであろう。

20

#### 【実施例】

#### 【0245】

本発明をここで詳細に説明したが、例示のみの目的でこれと共に含まれ、本発明の限定であることを意図しない、以下の例を参照することによって、それはより明確に理解されるであろう。

#### 【0246】

材料.

特に指定のない限り、化学物質は、購入し、そのまま使用した。無水ジメチルホルムアミド(DMF)は、4分子ふるいを充填したカラムで乾燥させた。テトラヒドロフラン(THF)は、アルミナを充填したカラムで乾燥させた。Dox-VC-NH<sub>2</sub><sup>16</sup>、Pt-COOH<sup>17</sup>は、文献報告に従って合成した。DBCO-TEG-NHS、DBCO-TEG-NH<sub>2</sub>、sulfonamide-DBCO-TEG-NH<sub>2</sub>、DBCO-NH<sub>2</sub>は、Click Chemistry Toolsから購入した。MAL-PEG<sub>5k</sub>-SCM、Py-SS-PEG<sub>5k</sub>-CONHSは、Laysan Bio Inc.から購入した。HPLCグレード0.1%TFA-H<sub>2</sub>Oおよびアセトニトリルは、Fisher Scientific Company LLC(Hanover Park, IL, USA)から購入した。全ての他の化学物質は、Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)から購入した。

30

40

#### 【0247】

計装.

HPLC分析は、PDA検出器(SPDM20A)と接続された島津LCシステム(LC-20AT)によって行われた。分析には、Phenomenex Kinetex Ph-ヘキシルカラム(5μm、100mm×4.6mm)を使用した。移動相として0.1%TFA-H<sub>2</sub>Oおよびアセトニトリル(ACN)で勾配法を使用した。

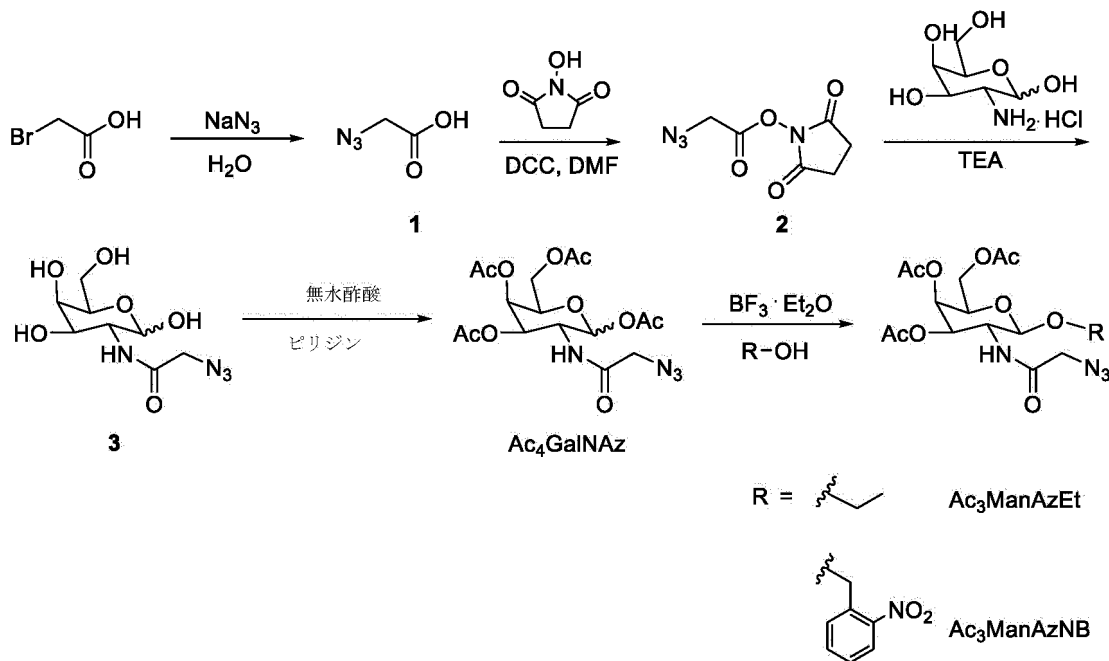
#### 【0248】

実施例1. Ac<sub>4</sub>GalNAz誘導体の合成

50



## 【化 5 5】



10

20

30

40

50

2 - アジド酢酸 (1) の合成 . プロモ酢酸 (2.78 g、20 mmol) を DI 水 (30 mL) に溶解し、続いてアジ化ナトリウム (2.60 g、40 mmol) を添加した。混合物を室温で 24 時間撹拌した。得られた溶液を塩化水素溶液を用いて pH = 1 に調整し、次いでジエチルエーテルで 3 回抽出した (100 mL × 3)。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して無色の油を得た (80% 収率、1.62 g)。

## 【0249】

N - (2 - アジドアセチル) スクシンイミド (2) の合成 N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC、2.06 g、10 mmol) および 1 (1.01 g、10 mmol) を無水 DMF に溶解し、続いて N - ヒドロキシスクシンイミド (1.15 g、10 mmol) を添加した。混合物を室温で 24 時間撹拌した。沈殿物を除去した後、溶媒を除去して黄色の固体を得た。粗生成物をジクロロメタン / ヘキサンから再結晶して白色の固体を得た (70% 収率、1.39 g)。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、500 MHz) : 4.25 (s、2H、N<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)、2.88 (s、4H、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)。 <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>、500 MHz) : 168.7、164.4、48.2、25.8。 LRMS (ESI) m/z : C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> の計算値 199.0、実測値 199.0。

## 【0250】

Ac<sub>4</sub>GalNAz (AAG) の合成 . D - ガラクトサミン塩酸塩 (539 mg、2.5 mmol) およびトリエチルアミン (253 mg、2.5 mmol) をメタノール (40 mL) に溶解し、続いて 2 (545 mg、2.75 mmol) を添加した。混合物を室温で 24 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をピリジンに再溶解した。無水酢酸 (10 mL) を添加し、反応混合物を室温でさらに 24 時間撹拌した。溶媒を除去した後、溶離液として酢酸エチル / ヘキサン (1 / 1、体積 / 体積) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、白色の固体を得た (45% 収率、484.5 mg)。 LRMS (ESI) m/z : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>Na [M + Na]<sup>+</sup> の計算値 453.1、実測値 453.1。

## 【0251】

Ac<sub>3</sub>GalNAzEt (AAG - Et) の合成 . Ac<sub>4</sub>GalNAz (43 mg、0.1 mmol) および無水エタノール (14 mg、0.3 mmol) を乾燥 DCM (1.5 mL) に溶解し、10 分間窒素でパージした。三フッ化ホウ素エーテラート (71 mg、0.5 mmol) をシリンジによって添加した。混合物を暗所で一晩室温で撹拌した。

次いでDCM (30 mL) を添加し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回 (10 mL  $\times$  2) およびDI水でそれぞれ2回 (10 mL  $\times$  2) 洗浄した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して黄色の油を得た。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1/1、体積/体積) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、白色の固体を得た (30% 収率、12.5 mg)。LRMS (ESI)  $m/z$ :  $C_{16}H_{25}N_4O_9 [M+H]^+$  の計算値 417.2、実測値 417.2。

#### 【0252】

Ac<sub>3</sub>GalNAzNb (AAG-Nb) の合成. Ac<sub>4</sub>GalNAz (43 mg、0.1 mmol) および2-ニトロベンジルアルコール (30 mg、0.2 mmol) を乾燥DCM (1.5 mL) に溶解し、窒素で10分間バージした。三フッ化ホウ素エーテラート (70.9 mg、0.5 mmol) をシリンジによって添加した。混合物を窒素雰囲気下室温で一晩撹拌した。次いでDCM (30 mL) を添加し、溶液を飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回 (10 mL  $\times$  2) およびDI水でそれぞれ2回 (10 mL  $\times$  2) 洗浄した。有機相を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して褐色の油を得た。溶離液として酢酸エチル/ヘキサン (1/1、体積/体積) を使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより粗生成物を精製して、淡赤色の固体を得た (25% 収率、13.0 mg)。LRMS (ESI)  $m/z$ :  $C_{21}H_{25}N_5O_{11}Na [M+Na]^+$  の計算値 546.2、実測値 546.2。

#### 【0253】

実施例2. 細胞標識におけるAc<sub>4</sub>GalNAz誘導体の研究

グリコシド (エーテル) 結合を形成することによってAc<sub>4</sub>GalNAz (AAG) のC1部位を修飾することが代謝標識プロセスを遮断し得るかを実証するために、C1位置を遮断するエーテル結合を有する1-O-エチル-3,4,6-トリアセチル-N-アジドアセチルガラクトサミン (Ac<sub>3</sub>GalNAzEt、AAG-Et) を調製した (図2、パネルa)。HepG2 (肝臓癌)、Jurkat (リンパ腫)、およびMDA-MB-231 (トリプルネガティブ乳癌) 細胞におけるAAG誘導体の標識効率を評価した。これらの細胞をそれぞれ3日間、Ac<sub>4</sub>GalNAz (AAG)、Ac<sub>3</sub>GalNAzEt (AAG-Et)、およびPBSとインキュベートした。細胞表面膜上のアジド-糖含有量をクリック反応によってDBCO-Cy5 (25  $\mu$ M、50分間) によって検出し、フローサイトメトリーによって分析した (図2、パネルc)。図2、パネルcに示されるように、AAGは、72時間以内に3つの細胞株の全てを効率的に標識することができる。アジド基の発現の成功は、細胞表面上の強いCy5蛍光によって示された。AAG-Etは、陰性PBS (リン酸緩衝食塩水) 対照と比較して無視できる程度の標識を示した。すなわち、AAG-Et処理は、細胞表面上に無視できる程度のCy5蛍光を示した。これらのデータは、AAG-Etが癌細胞をアジド基で代謝的に標識することができなかったことを実証した。

#### 【0254】

C1部位でのグリコシド結合が代謝標識プロセスの遮断の原因であること、およびこの結合を開裂して1-OHを露出させることが標識プロセスを再活性化し得ることをさらに実証するために、C1位置に紫外線 (UV) で開裂可能な2-ニトロベンジル基を有する1-(2-ニトロベンジル)-3,4,6-トリアセチル-N-アジドアセチルガラクトサミン (Ac<sub>3</sub>GalNAzNb、AAG-Nb) を合成した (図2、パネルb)。HepG2 (肝臓癌)、Jurkat (リンパ腫)、およびMDA-MB-231 (トリプルネガティブ乳癌) 細胞を3日間AAG-Nbとインキュベートし、細胞表面アジド基をDBCO-Cy5 (25  $\mu$ M、50分間) によって検出した。UV照射なしでは、AAG-Nbで処理したこれらの細胞は、細胞表面上で無視できる程度のCy5蛍光を示し、C1部位での化学修飾の遮断効果をさらに実証した (図2、パネルc)。対照的に、AAG-Nbの2-ニトロベンジル基を開裂し、トリアセチル-N-アセチルガラクトサミンを放出することができるUV処理 (15分、10 mW/cm<sup>2</sup>) (図2、パネルb) は、糖の細胞標識を有意に増加させ、有意に増強されたCy5蛍光を示した。結果は、エーテル結

合でのN - アセチルガラクトサミンのアノマー ( 1 ' 位置 ) 修飾が、様々な癌細胞においてその代謝を効率的に遮断することができることを明確に実証する。

【 0 2 5 5 】

アシアロ糖タンパク質受容体 ( A S G P R ) などの細胞受容体の存在により、ガラクトサミンは肝細胞 ( 一種の肝細胞 ) によって優先的に取り込まれ得ることが知られている。テトラアセチル - N - アジドアセチルガラクトサミン ( A A G ) は、比較的疎水性であり、脂質細胞膜との疎水性相互作用を介して受動的に細胞内に拡散することができるが、N - アジドアセチルガラクトサミン ( A G ) は、受動拡散による脂質障壁を透過するには親水性すぎる。したがって、A G は、受容体媒介エンドサイトーシスを介してのみ細胞によって取り込まれ得る。H e p G 2 ( 肝細胞癌 ) 細胞における A G 標識を試験し、J u r k a t および M D A - M B - 2 3 1 を含む他の肝外細胞株と比較した ( 図 3 、 パネル b ) 。 A A G およびテトラアセチル - N - アジドアセチルマンノサミン ( A A M ) は 3 つの細胞株の全てを効率的に標識したが、H e p G 2 細胞のみが A G によって陽性標識された。結果は、N - アセチルガラクトサミン ( A G ) は肝臓由来の癌細胞を選択的に標識することができるが、テトラアセチル - N - アセチルガラクトサミン ( A A G ) は異なる癌細胞に対して選択性を有さないことを実証する。

10

【 0 2 5 6 】

H e p G 2 細胞における A G 標識は、様々な技法によってさらに特徴付けられた。H e p G 2 細胞上での A G 標識は、濃度依存的であることが示された。H e p G 2 細胞における A G 標識は、A G の濃度が 2 5  $\mu$  M から 2 0 0  $\mu$  M に増加するにつれて有意に増加した ( 図 4 、 パネル a ) 。S D S - P A G E は、細胞表面膜タンパク質がアジド基を含み、蛍光シグナルが非特異的吸着の代わりにアジド - 糖標識糖タンパク質に由来することをさらに確認した ( 図 4 、 パネル b ) 。共焦点顕微鏡観察は、A G 標識が主に細胞膜上に局在化することを示した ( 図 4 、 パネル c ) 。M T T アッセイは、A G が 2 0 0  $\mu$  M 濃度まで H e p G 2 細胞に対して毒性ではないことを示し、A G が標的化細胞標識のための安全な試薬であり得ることを示した ( 図 5 ) 。

20

【 0 2 5 7 】

アジド - 糖標識細胞のフローサイトメトリー分析のための一般的手順、細胞を 6 ウェルプレートのカバーガラス上に 4 0 k / ウェルの細胞密度で播種した。A A G または A A G 誘導体を添加し、細胞と 7 2 時間インキュベートした。培地の除去および複数の洗浄ステップ後、o p t i - M E M 中の D B C O - C y 5 ( 2 5  $\mu$  M ) を添加し、細胞と 3 7 で 1 時間インキュベートした。次いで、o p t i - M E M を除去し、細胞を P B S で 3 回洗浄した。細胞をトリプシン溶液 ( 1 0 0  $\mu$  L ) と 3 7 で 5 分間インキュベートすることによって剥がし、4 % P F A 溶液 ( 0 . 4 m L ) を添加した試験管に移した。試料あたり 1 万個の細胞をフローサイトメトリーによって分析し、データ分析を F C S E x p r e s s ソフトウェアで実施した。

30

【 0 2 5 8 】

A A G - N b 媒介制御細胞標識、H e p G 2 ( 肝臓癌 ) 、J u r k a t ( リンパ腫 ) 、または M D A - M B - 2 3 1 ( トリプルネガティブ乳癌 ) 細胞を、6 ウェルプレートのカバーガラス上に 4 0 k / ウェルの細胞密度で播種した。5 0  $\mu$  M の最終濃度で A A G - N b を添加した。インキュベーション開始時に U V 光 ( 1 0 m W / m <sup>2</sup> ) を 1 5 分間照射し、細胞を 7 2 時間さらにインキュベートした。U V 照射を行わない細胞を 7 2 時間連続してインキュベートした。次いで、フローサイトメトリー用の細胞試料を上記の手順に従って調製した。

40

【 0 2 5 9 】

アジド - 糖標識細胞の共焦点画像化のための一般的手順、細胞を 6 ウェルプレートのカバーガラス上に 4 0 k / ウェルの細胞密度で播種した。A c <sub>4</sub> G a l N A z ( A A G ) または A A G 誘導体を 5 0  $\mu$  M の最終濃度で添加し、細胞を 3 7 で 7 2 時間インキュベートした。培地を除去し、P B S で 3 回洗浄した。次いで、O p t i - M E M 中の D B C O - C y 5 ( 2 5  $\mu$  M ) を添加し、細胞をさらに 1 時間インキュベートした。次いで培地を

50

除去し、細胞をPBSで3回洗浄した。4%パラホルムアルデヒド(PFA)溶液を添加して細胞を10分間固定し、続いて細胞核をヘキスト( $1\mu\text{g}/\text{mL}$ )で染色し、細胞膜をセルマスクオレンジ( $5\mu\text{g}/\text{mL}$ )で10分間染色した。カバーガラスをProlong Gold退色防止試薬が添加された顕微鏡スライド上に載置し、調製した試料を画像化のために暗所に保存した。

#### 【0260】

アジド-糖で処理した細胞のSDS-PAGE分析。HepG2肝臓癌細胞を40k/ウェルの細胞密度で6ウェルプレートに播種した。異なる濃度の異なるアジド-糖を添加し、細胞と72時間インキュベートした。培地の除去および複数の洗浄ステップ後、opti-MEM中のDBCO-Cy5( $25\mu\text{M}$ )を添加し、細胞と37で1時間インキュベートした。次いで、opti-MEMを除去し、細胞をPBSで3回洗浄した。細胞を、プロテアーゼ阻害剤を含有する150 $\mu\text{L}$ の溶解バッファー(RIPA)中でホモジナイズした。溶解物を4で30分間インキュベートし、続いて5000rcfで5分間遠心分離して不溶性デブリを除去した。各試料中の可溶性タンパク質の総濃度をピシンコニン酸(BCA)アッセイによって決定し、同じ濃度に調整した。4xローディングバッファーを各試料に添加し、20 $\mu\text{g}$ のタンパク質を含有する15 $\mu\text{L}$ の試料を95での加熱後10%SDS-PAGEゲル上にロードした。ゲルを150V下で60分間泳動した。Cy-5蛍光をImagequant LAS 4010 Luminescent画像分析器によって画像化し、ゲルをクマシーブルーによってさらに染色した。

#### 【0261】

MTT細胞生存率アッセイ。HepG2肝臓癌細胞を、6ウェルプレートのカバーガラス上に40k/ウェルの細胞密度で播種した。異なる濃度( $50\mu\text{M}$ ~ $200\mu\text{M}$ )の異なるアジド-糖(AG、AAG、およびAAM)を添加し、細胞を37で72時間インキュベートした。培地を除去した。次いで、20 $\mu\text{L}$ の3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウム臭化物(MTT)(PBS中5mg/mL)を添加し、37で4時間培養した。MTTは、生存可能なミトコンドリアに応答して比色シグナルを提供する基質である。100 $\mu\text{L}$ のDMSOによる可溶化後、プレートリーダーを使用して570nmでの吸光度を測定した。

#### 【0262】

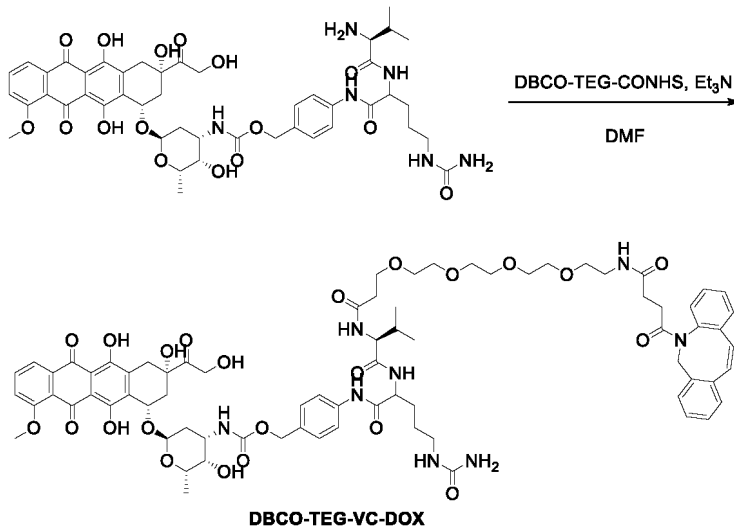
### 実施例3. 代替の自壊性リンカーの研究

制御された標識戦略を実証した後、目的はそれをインビボ癌標識および標的化に適用することであった。UVは、その組織透過性不良および健常組織への潜在的な損傷のためにインビボでの実用的なトリガーではないので、酸化還元調節不全、酸化剤レベルの上昇、過剰発現酵素などの内部癌特異的トリガーに応答性であるAc<sub>3</sub>GalNAz誘導体の開発が重要であった。しかしながら、2-ニトロベンジルグリコシド結合をヒドロキシル基に直接開裂することができるUV照射とは異なり、これらのトリガーは、グリコシド結合を直接開裂することができず、したがって最終的に保護基のトリガー誘導開裂時にヒドロキシル基を放出することができる自壊性リンカーの組み込みを必要とする。2つの従来の自壊性リンカー、CL1およびCL2は、プロドラッグ設計において広く使用されている(図6、パネルa)。保護基の除去時に、CL1はCO<sub>2</sub>分子を急速に取り除いてヒドロキシル基を露出させることができる。しかしながら、CL1は、細胞エステラーゼによって容易に分解され得る炭酸結合を含み、したがってこの設計には利用できない。CL2は、保護基の除去時に良好な脱離基としてフェノール構造を急速に放出することができる。非マスク1-OHを有する糖化合物が良好な脱離基であり得ることを考慮して、我々は、CL2と同様の構造を有するPL1(図6、パネルb)を設計し、それを過酸化水素(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)応答性Ac<sub>3</sub>GalNAzHBに組み込んだ。しかしながら、Ac<sub>3</sub>GalNAzHBは、保護基がH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって容易に除去されたが、Ac<sub>3</sub>ManAzOHを放出することができなかった。高度に安定化された分解生成物が自壊性リンカーの開裂を促進するという仮定に基づいて、PL2をPL1の-炭素に結合した追加のフェニル基で設計した(図6、パネルc)。

## 【 0 2 6 3 】

## 実施例 4 . D B C O - T E G - V C - D O X の 合 成

## 【 化 5 6 】

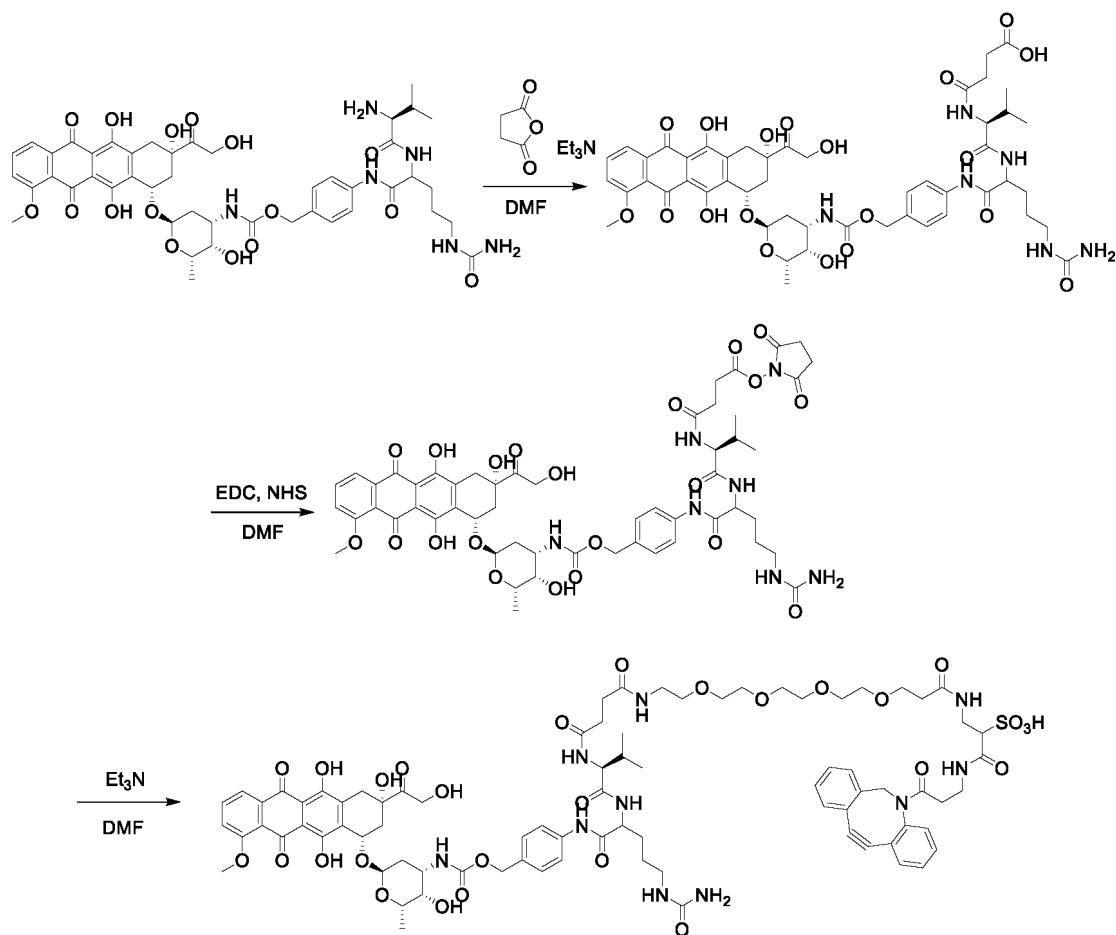


D o x - V C - N H <sub>2</sub> ( 5 8 m g 、 1 . 0 当 量 ) 、 D B C O - T E G - N H S ( 3 8 m g 、 1 . 0 当 量 ) 、 お よ び ト リ メ チ ル ア ミ ン ( 9 . 8 μ L 、 1 . 2 当 量 ) を 無 水 D M F ( 1 m L ) 中 で 混 合 し 、 室 温 で 攪 拌 し た 。 反 応 を H P L C に よ り 監 視 し 、 6 時 間 以 内 に 完 了 し た 。 8 μ L の ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 を 添 加 し て 反 応 を ク エ ン チ し 、 混 合 物 を 直 接 シ リ カ カ ラ ム に 供 し ( D C M : M e O H 5 : 1 ) 、 赤 色 の 粉 末 を 生 成 物 と し て 得 た ( 6 8 m g 、 収 率 7 5 % ) 。 E S I - M S : C <sub>76</sub> H <sub>91</sub> N <sub>8</sub> O <sub>23</sub> <sup>+</sup> の 計 算 値 : 1 4 8 3 . 6 、 実 測 値 : 1 4 8 3 . 5 。

## 【 0 2 6 4 】

## 実施例 5 . ス ル ホ - D B C O - T E G - V C - D O X の 合 成

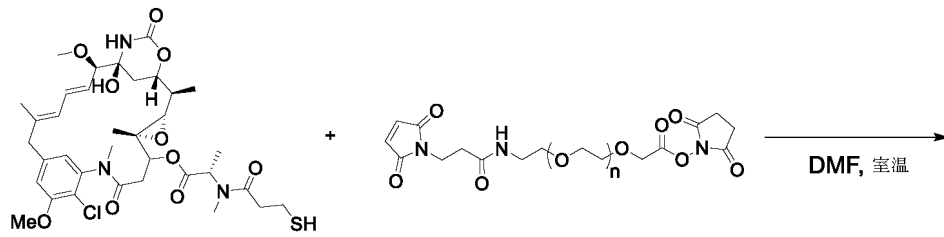
## 【化 5 7】



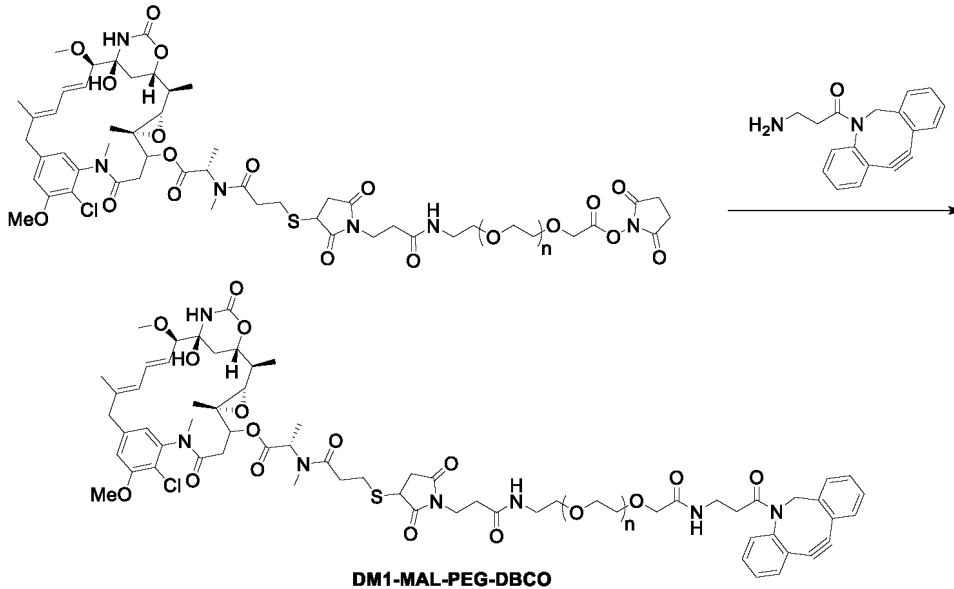
スルホ-DBCO-TEG-VC-DO

Dox-VC-NH<sub>2</sub> (51 mg、0.054 mmol、1.0 当量)、無水コハク酸 (5.9 mg、0.059 mmol、1.1 当量)、およびトリメチルアミン (9.0 μL、0.065 mmol、1.2 当量) を、無水DMF (1 mL) 中で室温で混合し、一晩撹拌した。次いで、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (15.5 mg、0.081 mmol、1.5 当量) およびN-ヒドロキシスクシンイミド (9.3 mg、0.081 mmol、1.5 当量) を添加し、反応物を室温で一晩撹拌した。溶液を13 mLの0.1 M HCl (aq) 中で沈殿させ、沈殿物を遠心分離によって収集した。固体を15 mLの0.1 M HCl (aq) で2回および15 mLのH<sub>2</sub>Oで1回洗浄し、純粋なDox-VC-CONHS (41 mg、0.036 mmol) として乾燥させた。Dox-VC-CONHSをDMF (800 μL) 中のスルホ-DBCO-NH<sub>2</sub> (29 mg、0.043 mmol、1.2 当量) と混合した後、トリメチルアミン (6 μL、0.043 mmol、1.0 当量) を添加した。溶液は濃い紫色に変わり、反応物を一晩撹拌した。次いで、透明な溶液を10 mLのイソプロパノール中で沈殿させ、沈殿物を遠心分離によって収集した。固体をDMF (600 μL) に再溶解し、i-プロパノール中で2回沈殿させ、H<sub>2</sub>O中での凍結乾燥後に赤色の粉末を得た (40 mg、収率66%)。ESI-HRMS: C<sub>82</sub>H<sub>101</sub>N<sub>10</sub>O<sub>28</sub>S<sup>+</sup> の計算値 1705.6507、実測値: 1705.6470。

## 【化 5 8】



10



20

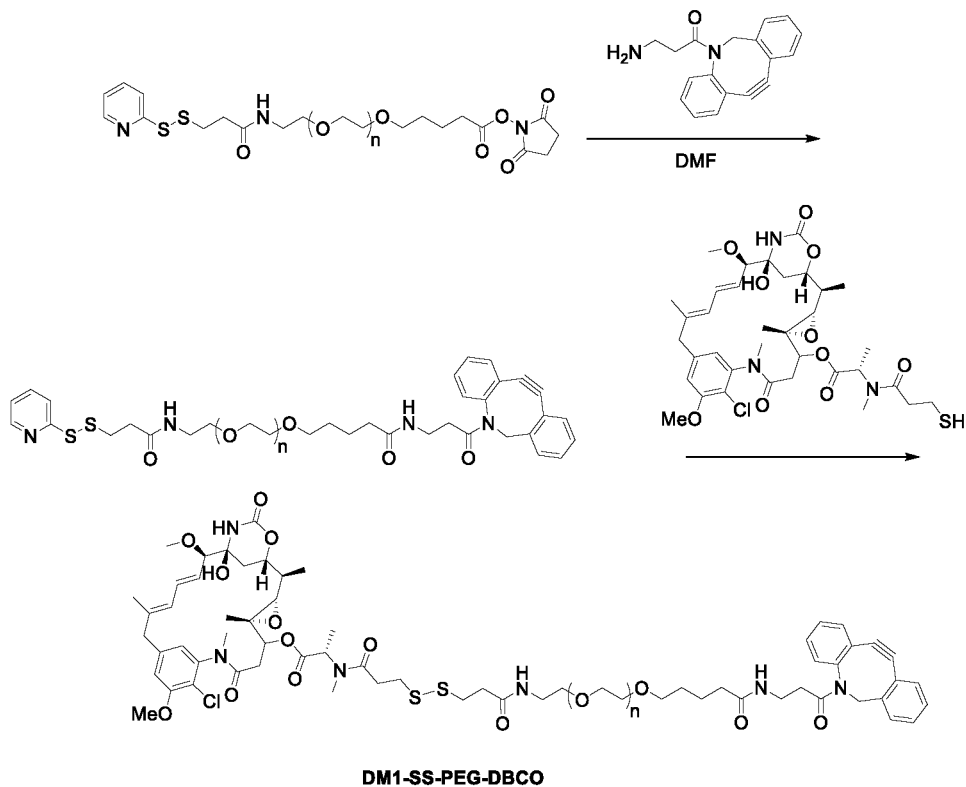
## 【 0 2 6 5】

## 実施例 6 . DM 1 - MAL - PEG - DBCO の合成

40 に加熱すると、MAL - PEG<sub>5k</sub> - SCM ( 119 mg、0.024 mmol、1.0 当量 ) を無水 DMF に溶解した。溶液を室温に冷却し、次いで DM - 1 ( 18 mg、0.025 mmol、1.05 当量 ) を添加した。4 時間で反応が完了した後、DBCO - NH<sub>2</sub> ( 7 mg、0.025 mmol、1.05 当量 ) を添加し、溶液を室温で一晩攪拌した。次いで、混合物をアセトニトリル ( ACN ) / H<sub>2</sub>O - TFA ( 25% - 75% ACN 勾配法 ) を使用する RP - HPLC ( Ph - hex 相 ) 精製に供し、生成物としてオフホワイトの粉末を得た ( 53 mg、収率 32% )。

30

## 【化 5 9】



10

20

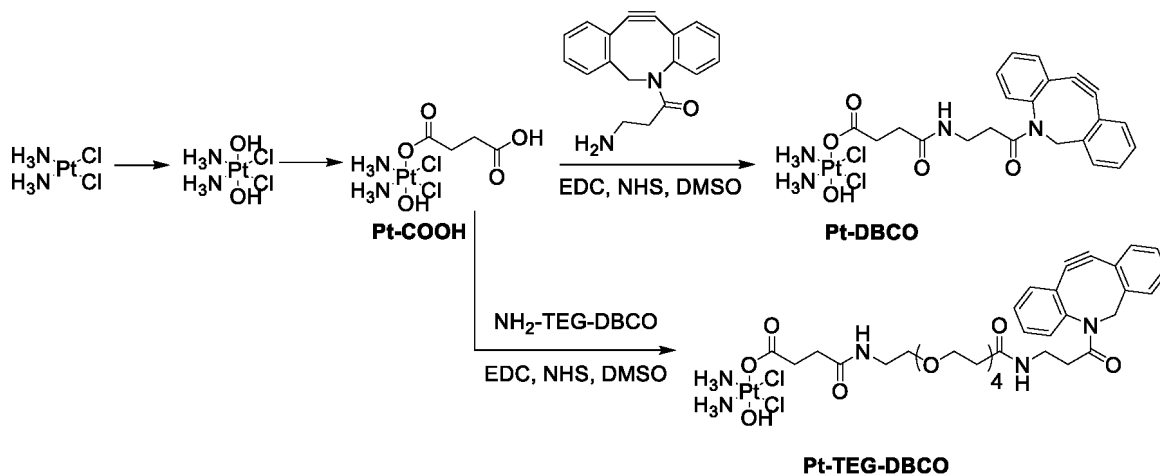
## 【 0 2 6 6】

## 実施例 7 . DM1 - MAL - PEG - DBCO の合成

Py - SS - PEG<sub>5k</sub> - CONHS (196 mg、0.40 mmol、1.0 当量) および DBCO - NH<sub>2</sub> (11.6 mg、0.42 mmol、1.05 当量) を無水 DMF (1 mL) 中で 30 分間混合した。次いで、溶液を 400 μL の DMF 中の DM1 (29.5 mg、0.040 mmol、1.0 当量) と混合した。溶液を 15 分間攪拌し、HPLC によって反応が完了したことが示された。次いで、混合物をアセトニトリル (ACN) / H<sub>2</sub>O - TFA (25% - 75% ACN 勾配法) を使用する RP - HPLC (Ph - hex 相) 精製に供し、生成物としてオフホワイトの粉末を得た (113 mg、収率 50%)。

30

## 【化 6 0】



40

## 【 0 2 6 7】

## 実施例 8 . Pt - DBCO の合成

Pt - COOH (21.5 mg、0.05 mmol、1.0 当量)、N - (3 - ジメチ

50



ルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (8.5 mg、0.055 mmol、1.1 当量)、および N - ヒドロキシスクシンイミド (6.5 mg、0.055 mmol、1.1 当量) を、無水 DMSO (300  $\mu$ L) 中で混合した。Pt - COOH を 1 時間で徐々に溶解し、DBCO - NH<sub>2</sub> の DMSO 溶液 (14.5 mg、0.053 mmol、1.05 当量) を添加し、反応物を一晩撹拌した。次いで、反応混合物を 0.1 % TFA - H<sub>2</sub>O で希釈し、アセトニトリル (ACN) / H<sub>2</sub>O - TFA (25 % - 75 % ACN 勾配法) を使用する RP - HPLC (Ph - hex 相) 精製に供し、生成物として淡黄色の粉末を得た (9 mg、収率 26 %)。ESI - HRMS : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>Pt<sup>+</sup> の計算値 : 691.0928、実測値 : 691.0917

【0268】

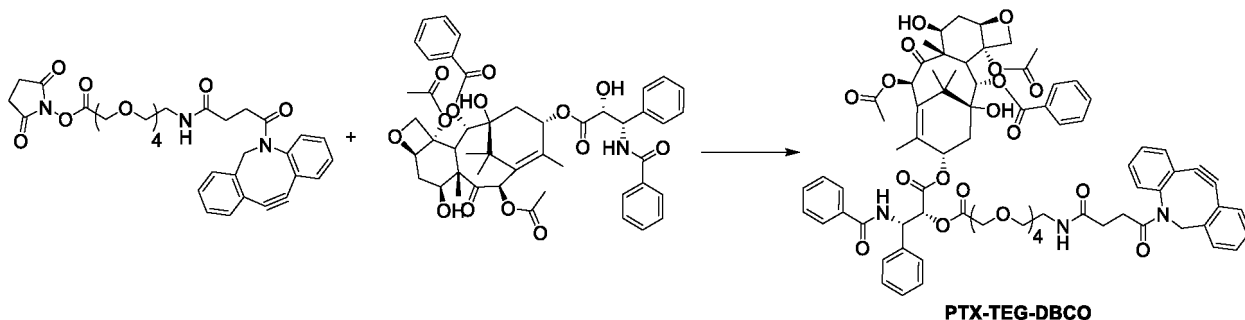
10

#### 実施例 9 . Pt - TEG - DBCO の合成

Pt - COOH (87 mg、0.2 mmol、1.0 当量)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (37 mg、0.24 mmol、1.2 当量)、および N - ヒドロキシスクシンイミド (28 mg、0.24 mmol、1.2 当量) を、無水 DMSO (2 mL) 中で混合した。Pt - COOH を 1 時間で徐々に溶解し、溶液をさらに 4 時間撹拌した。DBCO - TEG - NH<sub>2</sub> (115 mg、0.22 mmol、1.1 当量) の DMSO 溶液 (1 mL) を添加し、反応を HPLC によって監視しながら 10 分で完了した。次いで、反応混合物を 0.1 % TFA - H<sub>2</sub>O で希釈し、アセトニトリル (ACN) / H<sub>2</sub>O - TFA (25 % - 75 % ACN 勾配法) を使用する RP - HPLC (Ph - hex 相) 精製に供し、生成物としてオフホワイトの粉末を得た (92 mg、収率 49 %)。ESI - HRMS : C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>10</sub>Pt<sup>+</sup> の計算値 : 939.2426、実測値 : 939.2419。

20

【化 61】



30

【0269】

#### 実施例 10 . PTX - TEG - DBCO の合成

DBCO - TEG - NHS (162 mg、0.25 mmol、1.0 当量)、パクリタキセル (213 mg、0.25 mmol、1.0 当量)、N, N - ジメチルアミノピリジン (30 mg、0.25 mmol、1.0 当量) を塩化メチレン中で混合し、室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をアセトニトリル (ACN) / H<sub>2</sub>O - TFA (25 % - 75 % ACN 勾配法) を使用する RP - HPLC (Ph - hex 相) 精製に供し、生成物としてオフホワイトの粉末を得た (131 mg、収率 38 %)。ESI - HRMS : C<sub>79</sub>H<sub>90</sub>N<sub>3</sub>O<sub>22</sub><sup>+</sup> の計算値 : 1432.6010。実測値 : 1432.6003。

40

【0270】

#### 実施例 11 . DBCO - ドキソルビシンコンジュゲート

インビトロ細胞毒性を評価するための MTT アッセイ。

DBCO - 薬物コンジュゲートの細胞毒性を評価するために標準 MTT プロトコルに従った。簡潔に、MDA - MB - 231 細胞を 96 ウェルプレートに 3000 細胞 / ウェルで 100  $\mu$ L の DMEM 培地において播種し、一晩付着させた。10  $\mu$ L の DBCO - 薬物コンジュゲート溶液を指定の最終濃度までウェルに添加し、37 °C で 72 時間インキュベートした。PBS を 100 % 対照とした。20  $\mu$ L の 5 mg / mL MTT 溶液を培地に添加し、37 °C で 3 時間インキュベートした。次いで、培地を注意深く除去し、紫色の

50

結晶を100  $\mu$ LのDMSOに溶解し、 $a_{b_s} = 570 \text{ nm}$ での吸光によって定量化した。

#### 【0271】

2つのDBCO-ドキソルピシンコンジュゲートを、カテブシン-B応答性ペプチドリinker (VC)で合成した。テトラエチレングリコールユニットを、コンジュゲートの溶解性を改善するために組み込んだ(図7)。スルホン酸含有コンジュゲート、スルホ-DBCO-TEG-VC-DOXもまた、コンジュゲートの溶解性をさらに改善するために調製した。コンジュゲートの純度および同一性を、逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)(図8)および質量スペクトルによって確認した。2つのコンジュゲートの溶解性を最初に試験した。スルホ-DBCO-TEG-VC-DOXはリン酸緩衝食塩水(PBS)に8~10 mg/mLまで容易に溶解され得ることが見出された。対照的に、DBCO-TEG-VC-DOXは、PBS中で50  $\mu$ M未満、DMSO-tween 80-PBS(5-10-85)中で約3.5 mg/mLの溶解性を有する。

10

#### 【0272】

2つのコンジュゲートの最大耐用量(MTD)もCD-1マウスにおいて評価した(図9)。遊離ドキソルピシン(doxまたはDOX)のMTDは、単回注射で20 mg/kg(<20%体重減少)であることが試験された。DBCO-TEG-VC-DOXを、1、3、および5日目にDMSO-tween 80-PBS(5-10-85)製剤を用いて34、68 mg/kg(それぞれ37.5、75 mg/kg当量累積dox用量)で注射した。CD-1マウスでは有意な体重減少は観察されず、MTDが約204 mg/kg超であることを示した。スルホ-DBCO-TEG-VC-DOXを1回のみの投与でPBSを用いて注射した。体重減少は試験で使用する最大可能用量下で観察されず、MTDが120 mg/kg(37.5 mg/kg当量Dox用量)より高いことを示した。

20

#### 【0273】

実施例12. DBCO-メルタンシン(DM1)コンジュゲート

メルタンシン(DM1、図10)は、チューブリン重合の強力な阻害剤であり、様々な乳癌細胞株において数十pMまでのインヒトリC<sub>50</sub>値を有する極めて有効な細胞毒性試薬である。<sup>12</sup> DM1の親薬物、メイタンシン(図10)は、癌治療の第I相および第II相臨床試験で広く評価されたが、重度の毒性および不十分な治療指数のために中止された。<sup>13</sup> 最近、DM1は、抗体-薬物コンジュゲートにおいて細胞毒性試薬として使用され、薬物、T-DM1(トラスツズマブエムタンシン、商品名Kadcyla(登録商標)、図10)でのHer2+乳癌治療において大きな成功を達成した。トラスツズマブ(Her2抗体)の標的化能力およびDM1の細胞毒性殺滅効果の組み合わせは、T-DM1を、最小限の副作用を伴うHer2過剰発現乳癌のための有効な治療薬にする。T-DM1と同様に、ATTACK標識の標的化能力と、抗癌治療のための最初の標的化小分子メルタンシン薬としてのDBCO-DM1コンジュゲートの細胞毒性殺滅とを組み合わせることが提案された。

30

#### 【0274】

次いで、DBCO-DM1コンジュゲート(図11)を、十分に確立された化学反応を通して合成した。ポリエチレングリコール5000を、以下の目的を果たすために設計に使用した: 1. コンジュゲートの水溶性を改善すること、2. 非アジド標識細胞におけるその受動的な取り込みを減少させることができるように、薬物コンジュゲートの親水性を増加させること、3. インビボで分子の血液循環半減期(薬物動態)を増加させること。T-DM1と同じ非開裂性チオエーテルリンカーをDM1-MAL-PEG-DBCOに使用し、還元開裂性ジスルフィド結合をDM1-SS-PEG-DBCOに使用して細胞への内在化時の遊離DM1の放出を確実にした。コンジュゲートの純度および同一性を、RP-HPLC(図12)およびMALDI-TOF(図13)によって確認した。2つのコンジュゲートの溶解性は、どちらも10 mg/mL PBSを超えることが示された。

40

50

## 【0275】

DM1-MAL-PEG-DBCOの細胞毒性をMTTアッセイによって評価した(図14)。MDA-MB-231乳癌細胞におけるDM1-MAL-PEG-DBCOのIC50は約60nMであり、これは親DM1(約0.03nM)よりも数千倍高く、プロドラッグ構造が、その細胞毒性殺滅が依然として効果的なまま、DM1の毒性を有意に減少させることができることを示す。

## 【0276】

2つのコンジュゲートの最大耐用量(MTD)もマウスにおいて評価した(図15)。DM-1-MAL-PEG<sub>5k</sub>-DBCOをPBSに溶解し、1、5、および9日目に雌ヌードマウスに異なる用量で静脈内注射した。CD-1マウスでは有意な体重減少は観察されず、MTDは約10mg/kgであることを示した。DM1-SS-PEG-DBCOをCD-1マウスにおいて1回のみ投与でPBSを用いて注射した。体重減少は試験で使用する最高用量(80mg/kg)下で観察されず、MTDが80mg/kgより高いことを示した。

## 【0277】

## 実施例13・DBCO-白金コンジュゲート

2つのDBCO-白金コンジュゲート、DBCO-PtおよびDBCO-TEG-Ptを調製した。Pt(IV)コンジュゲートは、細胞取り込み時に細胞内レダクターゼによってPt(II)-シスプラチンに還元されることが知られている。<sup>14</sup> テトラエチレングリコールユニットを、コンジュゲートの溶解性を改善するためにDBCO-TEG-Ptに組み込んだ(図16)。コンジュゲートの純度および同一性を、逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)(図16)および質量スペクトルによって確認した。

## 【0278】

DBCO-TEG-Ptの細胞毒性を、非小細胞肺癌(A549)においてMTTアッセイによって評価した(図17)。DBCO-TEG-PtのIC50は10μMであり、親シスプラチンのIC50は5μMであった。DBCO-TEG-Ptの最大耐用量(MTD)もCD-1マウスにおいて評価した(図18)。DBCO-TEG-Ptは、静脈内注射用のDMSO-tween 80-PBS(5-10-85)製剤に溶解し、シスプラチンは、注射用のPBSに直接溶解した。シスプラチンのMTDは、0日目の単回注射で約5mg/kgであり、DBCO-TEG-Ptは、約40mg/kgのMTD(12.8mg/kg当量シスプラチン)を有した。

## 【0279】

## 実施例14・DBCO-パクリタキセルコンジュゲート

タキサン薬は、様々な癌患者の治療に広く使用されており、臨床使用において最も重要な化学療法薬の1つである。乳癌治療について、タキサンは、術前/アジュバント併用、および再発/転移性乳癌の単剤療法において推奨される。<sup>15</sup> 臨床的に使用されるタキサンは、パクリタキセル、およびドセタキセルを含む。多くの化学療法薬と同様に、タキサン薬は優れた抗腫瘍効果を示したが、重篤な副作用は単剤および併用レジメンの両方でそれらのさらなる使用を禁止する。したがって、治療有効性を維持しながらタキサンの毒物学プロファイルを改善する新規技術が、巨大な市場潜在力と共に非常に望まれている。成功例としては、Nab-パクリタキセル(Abraxane(登録商標)、アルブミンを使用するパクリタキセルのナノ製剤)があり、2017年に10億の年間売上予想がある。

## 【0280】

モデルDBCO-パクリタキセルコンジュゲート、PTX-TEG-DBCOを、十分に確立された反応を通して調製した。(図19)。コンジュゲートの純度および同一性を、RP-HPLCおよびESI-MSによって確認した(図19)。PTX-TEG-DBCOは、静脈内注射用のDMSO-tween 80-PBS(5-10-85)製剤に溶解することができる。予備的MTD試験(図19)は、PTX-TEG-DBCOのMTDが200mg/kg(124mg/kg当量PTX)より高いことを示した。全体

として、薬物コンジュゲートの高いMTD（製剤中の最大可能用量より高い）は、プロドラッグの良好な生体適合性を示した。

【0281】

#### 引用文献

1. Brandley, B. K. & Schnaar, R. L. Cell - surface carbohydrates in cell recognition and response. *Journal of Leukocyte Biology* 40, 97 - 111 (1986).
2. Stoolman, L. M. & Rosen, S. D. Possible role for cell - surface carbohydrate - binding molecules in lymphocyte recirculation. *The Journal of cell biology* 96, 722 - 729 (1983).
3. Dabelsteen, E. Cell surface carbohydrate s as prognostic markers in human carcinomas. *The Journal of pathology* 179, 358 - 369 (1996).
4. Gorelik, E., Galili, U. & Raz, A. On the role of cell surface carbohydrates and their binding proteins (lectins) in tumor metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews* 20, 245 - 277 (2001).
5. Fukuda, M. Possible roles of tumor - associated carbohydrate antigens. *Cancer research* 56, 2237 - 2244 (1996).
6. Prescher, J. A., Dube, D. H. & Bertozzi, C. R. Chemical remodelling of cell surfaces in living animals. *Nature* 430, 873 - 877 (2004).
7. Laughlin, S. T. & Bertozzi, C. R. Metabolic labeling of glycans with azido sugars and subsequent glycan - profiling and visualization via Staudinger ligation. *Nature protocols* 2, 2930 - 2944 (2007).
8. Saxon, E. et al. Investigating cellular metabolism of synthetic azidosugars with the Staudinger ligation. *Journal of the American Chemical Society* 124, 14893 - 14902 (2002).
9. Laughlin, S. T., Baskin, J. M., Amacher, S. L. & Bertozzi, C. R. In vivo imaging of membrane - associated glycans in developing zebrafish. *Science* 320, 664 - 667 (2008).
10. Chang, P. V. et al. Metabolic labeling of sialic acids in living animals with alkynyl sugars. *Angewandte Chemie International Edition* 48, 4030 - 4033 (2009).
11. Breidenbach, M. A. et al. Targeted metabolic labeling of yeast N - glycans with unnatural sugars. *Proceedings of the National*

1 Academy of Sciences 107, 3988 - 3993 (2010).

12. Lambert, J. M.; Chari, R. V. "Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1): an antibody-drug conjugate (ADC) for HER2-positive breast cancer". *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6949 - 6964.

13. Issell, B. F.; Crooke, S. T. "Maytansine". *Cancer Treat. Rev.* 1978, 5, 199 - 207.

14. Zheng, Y. R.; Suntharalingam, K.; Johnstone, T. C.; Yoo, H.; Lin, W.; Brooks, J. G.; Lippard, S. J. "Pt(IV) prodrugs designed to bind non-covalently to human serum albumin for drug delivery". *J Am Chem Soc* 2014, 136, 8790 - 8798.

10

15. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Breast Cancer". 2017.

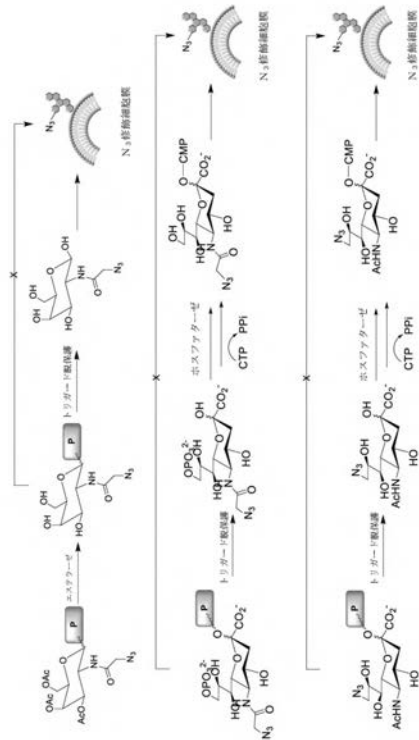
16. Wang, H.; Wang, R.; Cai, K.; He, H.; Liu, Y.; Yen, J.; Wang, Z.; Xu, M.; Sun, Y.; Zhou, X.; Yin, Q.; Tang, L.; Dobrucki, I. T.; Dobrucki, L. W.; Chaney, E. J.; Boppart, S. A.; Fan, T. M.; Lezmi, S.; Chen, X.; Yin, L.; Cheng, J. "Selective in vivo metabolic cell-labeling-mediated cancer targeting". *Nat. Chem. Biol.* 2017, 13, 415 - 424.

20

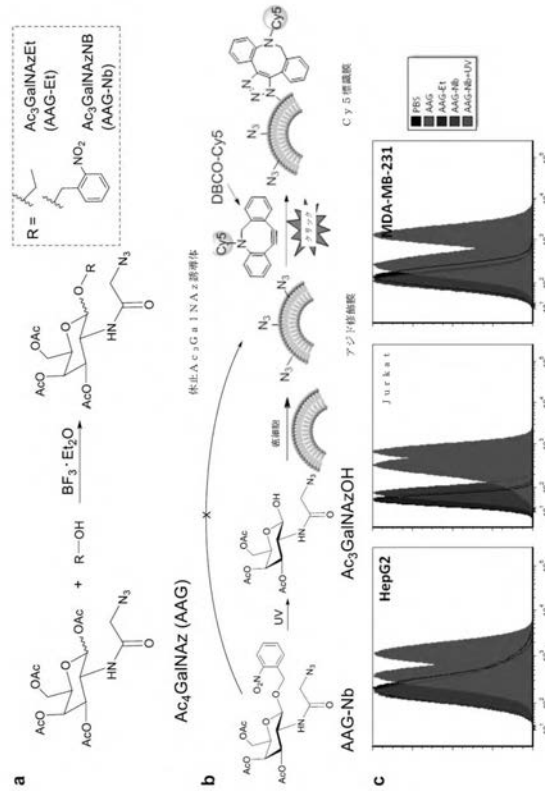
17. Dhar, S.; Daniel, W. L.; Giljohann, D. A.; Mirkin, C. A.; Lippard, S. J. "Polyvalent Oligonucleotide Gold Nanoparticle Conjugates as Delivery Vehicles for Platinum(IV) Warheads". *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 14652.

30

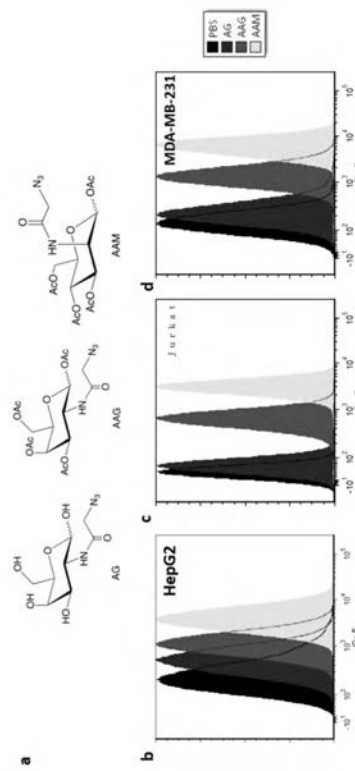
【 図 1 】



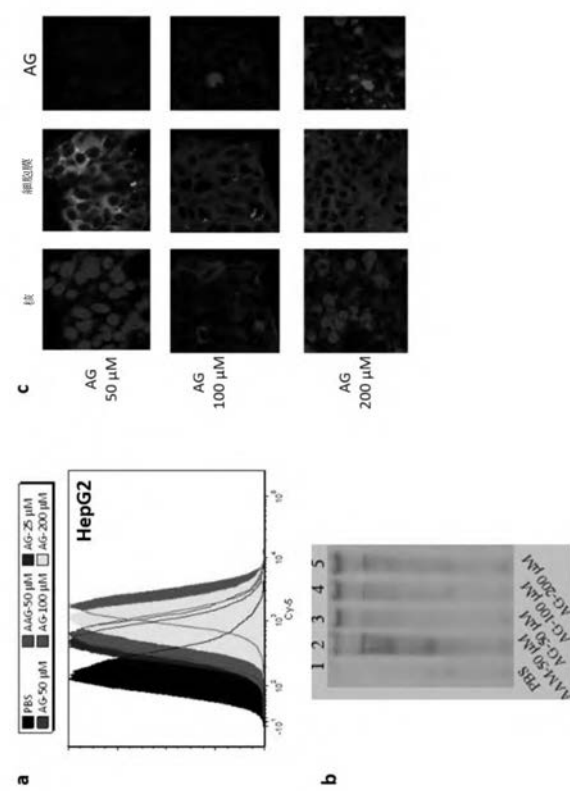
【 図 2 】



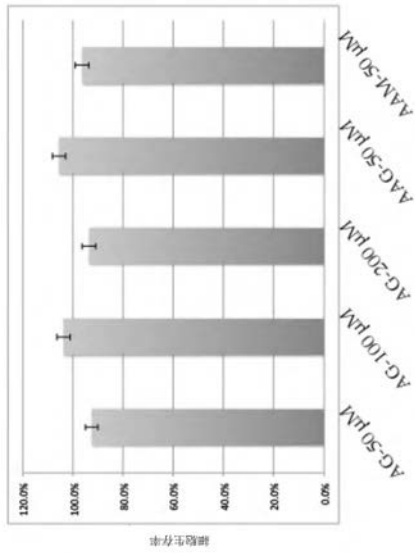
【 図 3 】



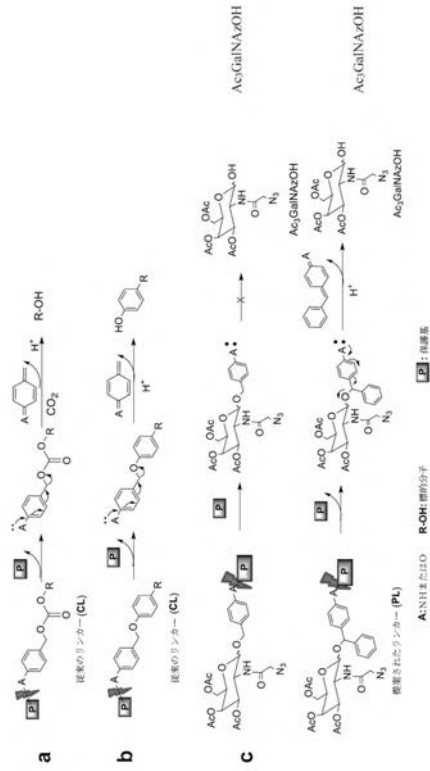
【 図 4 】



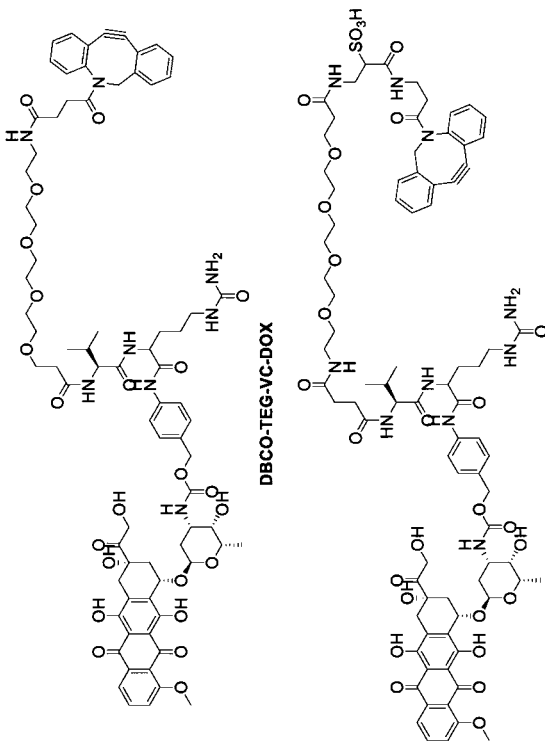
【図 5】



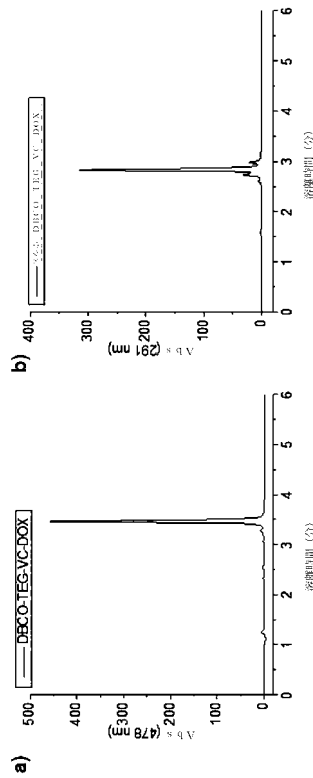
【図 6】



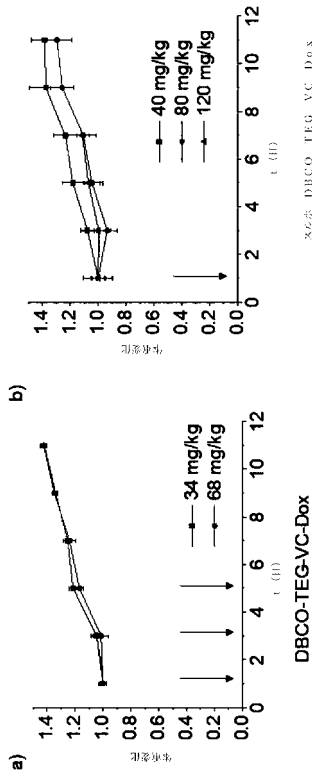
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【図 11】

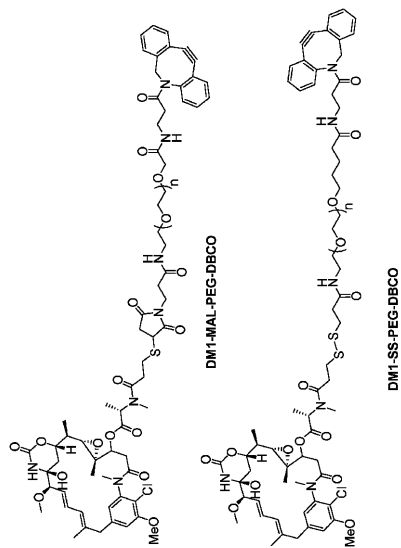
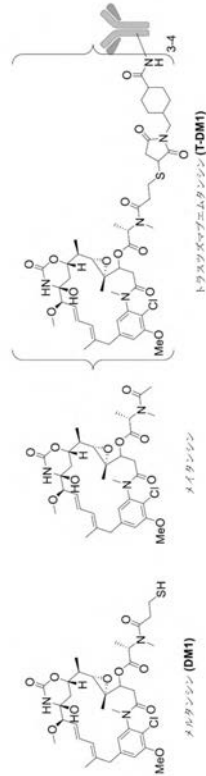
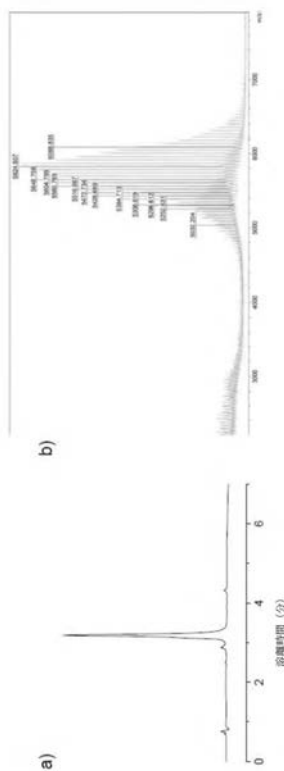


Figure 11

【図 10】

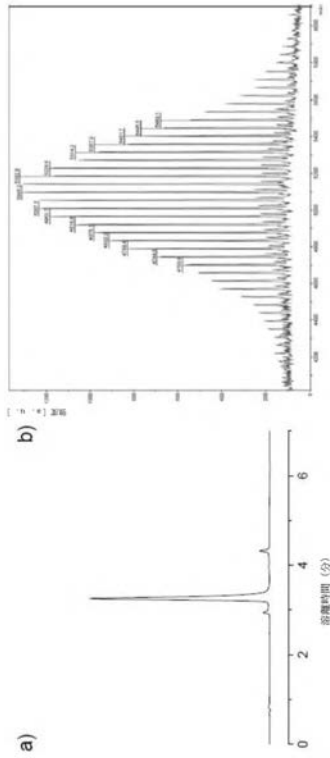


【図 12】

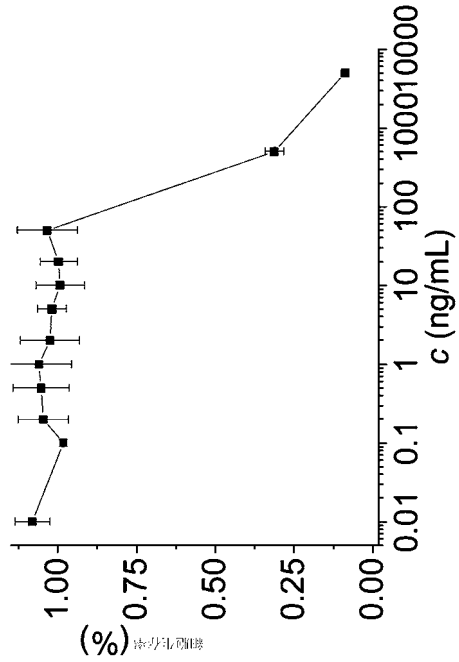




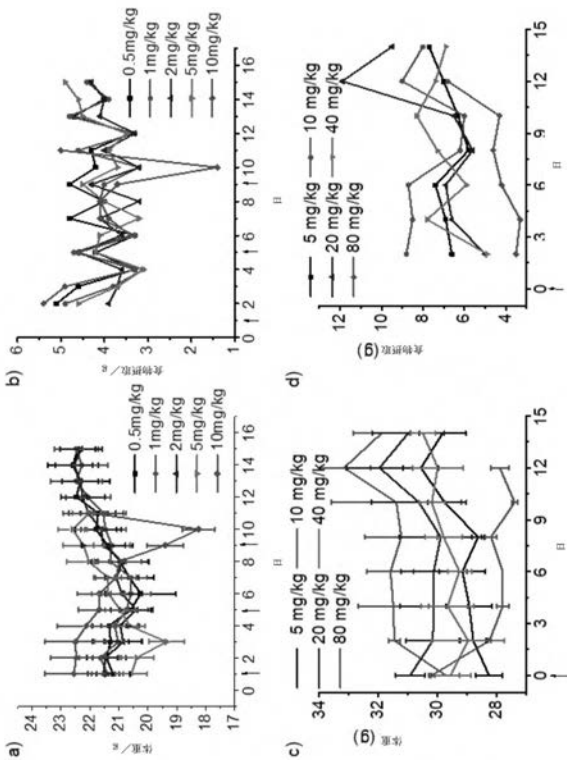
【図 13】



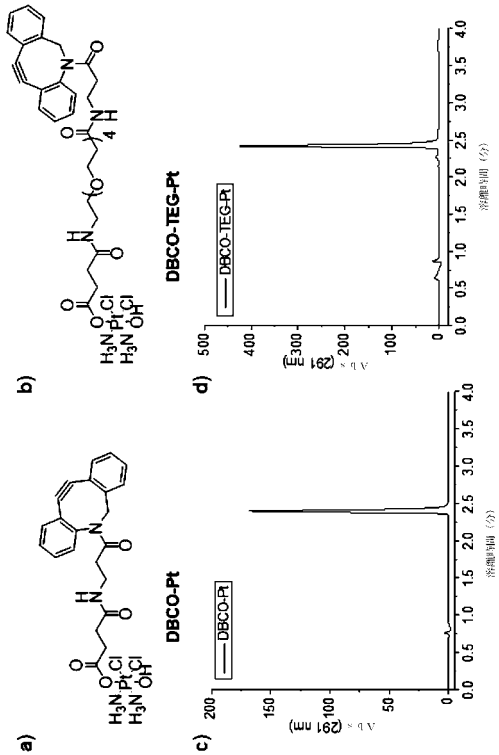
【図 14】



【図 15】



【図 16】





## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17802

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - A61K 47/56, 47/68; C07H 15/26 (2018.01)

CPC - A61K 47/6849; C07H 15/26

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2014/0031535 A1 (JEFFREY, S) 30 January 2014; paragraphs [0011]-[0012], [0022], [0024], [0026]-[0028]	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40
A	US 2014/0249319 A1 (NGUYEN, MQ) 04 September 2014; paragraphs [0005], [0007]	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 March 2018 (16.03.2018)

Date of mailing of the international search report

18 MAY 2018

Name and mailing address of the ISA/

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1460, Alexandria, Virginia 22313-1460

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Shane Thomas

PCT Helpdesk: 571-272-4300

PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17802

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2015/0210728 A1 (UNIVERSITEIT GENT) 30 July 2015; paragraph [0081]	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40
A	US 2015/0258210 A1 (SYNAFFIX B.V.) 17 September 2015; figure 7; paragraphs [0134]-[0135]	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40
A	US 2014/0193437 A1 (BIOALLIANCE C.V., et al.) 10 July 2014; paragraphs [0009]-[0039]	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40
P, Y	WO 2017/062800 A1 (THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLINOIS) 13 April 2017; entire document	1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17802

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☒ Claims Nos.: 19, 24-34, 42-56, 61, 64-71, 77, 96-109, 117-122  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

\*\*\*-Please See Within the Next Supplemental Box-\*\*\*

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1-2, 3/1-2, 4/3/1-2, 5, 6/1, 6/5, 7/6/1, 7/6/5, 8, 9/1, 9/8, 10/9/1, 10/9/8, 11, 12/1, 12/11, 13/12/1, 13/12/11, 14-17, 18/15-17, 20-21, 22/20-21, 23/22/20-21, 35-40, 41/35-40

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/17802

-\*\*\*-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking-\*\*\*-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-18, 20-23, and 35-41 are directed toward a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising: an optionally substituted N-((azido)acyl) 5-amino-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonic acid moiety or an optionally substituted N-((azido)acyl) 2-amino-2-deoxy-D-galactopyranosyl moiety; a trigger-responsive moiety that is cleaved by a trigger; and a self-immolative linker; wherein the self-immolative linker is covalently bonded to the nonulopyranosonic acid moiety or the galactopyranosyl moiety, and to the trigger-responsive moiety.

Group II: Claims 57-60 and 62-63 are directed towards a compound represented by formula (VII): K-Pol-Pep-A2-D.

Group III: Claims 72-76 are directed towards a compound represented by formula (IX): K-Pol-L1-D.

Group IV: Claims 78-95 are directed towards a compound represented by formula (XI): as shown.

Group V: Claim 110 is directed towards a compound, as shown.

Group VI: Claim 111 is directed towards a compound, as shown.

Group VII: Claim 112 is directed towards a compound, as shown.

Group VIII: Claim 113 is directed towards a compound, as shown.

Group IX: Claim 114 is directed towards a compound, as shown.

Group X: Claim 115 is directed towards a compound, as shown.

Group XI: Claim 116 is directed towards a compound, as shown.

The inventions listed as Groups I-XI do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: the special technical features of Group I include a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising: an optionally substituted N-((azido)acyl) 5-amino-3,5-dideoxy-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosonic acid moiety or an optionally substituted N-((azido)acyl) 2-amino-2-deoxy-D-galactopyranosyl moiety, which are not present in Groups II-XI; the special technical features of Group II include a compound represented by formula (VII): K-Pol-Pep-A2-D, which are not present in Groups I and III-XI; the special technical features of Group III include a compound represented by formula (IX): K-Pol-L1-D, which are not present in Groups I-II and IV-XI; the special technical features of Group IV include a compound represented by formula (XI): as shown, which are not present in Groups I-III and V-XI; the special technical features of Group V include a compound, as shown, which are not present in Groups I-IV and VI-XI; the special technical features of Group VI include a compound, as shown, which are not present in Groups I-V and VII-XI; the special technical features of Group VII include a compound, as shown, which are not present in Groups I-VI and VIII-XI; the special technical features of Group VIII include a compound, as shown, which are not present in Groups I-VII and IX-XI; the special technical features of Group IX include a compound, as shown, which are not present in Groups I-XIII and X-XI; the special technical features of Group X include a compound, as shown, which are not present in Groups I-IX and XI; and the special technical features of Group XI include a compound, as shown, which are not present in Groups I-X.

The common technical features of Groups I-XI are a compound comprising a self-immolative linker.

These common technical features are disclosed by US 2014/0193437 A1 to BIOALLIANCE C.V., et al. (hereinafter 'BioAlliance').

BioAlliance discloses a compound comprising a self-immolative linker (compound comprises a self-immolative linker; paragraphs [0010], [0015]-[0017], [0023]).

The common technical features of Groups II-IV are a compound comprising K-Pol-D wherein K represents an optionally substituted cycloalkynyl, heterocycloalkynyl, or alkynyl moiety; Pol is absent or represents a polymeric moiety; and D represents a pharmacophore. These common technical features are disclosed by US 2015/0258210 A1 (SYNAFFIX B.V.) (hereinafter 'Synaffix').

Synaffix discloses a compound comprising K-Pol-D wherein K represents an optionally substituted cycloalkynyl, heterocycloalkynyl, or alkynyl moiety; Pol is absent or represents a polymeric moiety; and D represents a pharmacophore (compound 28b (K-Pol-D wherein K is heterocycloalkynyl, Pol is polymeric moiety and D is pharmacophore); figure 7).

Since the common technical features are previously disclosed by Synaffix, these common features are not special and so Groups II-IV lack unity.

The common technical features of Groups II-IV and V-XI are a compound an optionally substituted heterocycloalkynyl.

These common technical features are disclosed by Synaffix.

Synaffix discloses a compound an optionally substituted heterocycloalkynyl (compound 28b (compound with heterocycloalkynyl); figure 7).

The common technical features of Groups V-XI are a compound comprising a substituted 5,6-Dihydro-11,12-didehydroadibenzo[b,f]azocine moiety.

These common technical features are disclosed by US 2014/0249319 A1 (NGUYEN).

Nguyen discloses a compound comprising a substituted 5,6-Dihydro-11,12-didehydroadibenzo[b,f]azocine moiety (compound of formula I wherein A1 is an azide reactive group of formula A1f5 (substituted 5,6-Dihydro-11,12-didehydroadibenzo[b,f]azocine moiety); paragraphs [0007]-[0008], [0032]).

Since the common technical features are previously disclosed by Nguyen, these common features are not special and so Groups V-XI lack unity.

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/537 (2006.01)	A 6 1 K 31/537	
A 6 1 K 33/24 (2019.01)	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 31/7008 (2006.01)	A 6 1 K 31/7008	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
C 0 7 H 15/252 (2006.01)	C 0 7 H 15/252	
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 498/18	3 1 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72) 発明者 チェン, ジエンジュン

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 2 1 シャンペーン リンウッド ドライヴ 2 3 0 4

(72) 発明者 ツァイ, カイミン

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 0 1 アーバナ エヌ リンカーン アヴェニュー 1 3 2  
9 アpartment 1 0 1 4

(72) 発明者 ユィ, ジン

アメリカ合衆国 イリノイ州 6 1 8 0 1 アーバナ メルローズ パーク コート 1 6 1 8  
アpartment 1 7 1 2

F ターム(参考) 4C057 BB02 BB05 CC04 DD01 JJ50

4C072 AA03 AA06 BB03 CC02 CC12 DD09 EE06 FF15 GG06 GG07

4C076 AA95 CC27 EE23 EE59 FF68

4C084 AA17 NA05 NA10 NA13 ZA012 ZA042 ZA292 ZA942 ZB082 ZB112

ZB212 ZB261 ZB262 ZB332 ZB352 ZC502 ZC751

4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC32 CB22 EA05 EA07 EA10 HA12

HA24 HA26 HA28 MA01 MA02 MA04 NA05 NA10 NA13 ZB26

ZC75