

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第6548843号  
(P6548843)

(45) 発行日 令和1年7月24日(2019.7.24)

(24) 登録日 令和1年7月5日(2019.7.5)

(51) Int. Cl.		F I	
<b>A 6 1 K</b>	<b>47/60</b>	(2017.01)	A 6 1 K 47/60
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/401</b>	(2006.01)	A 6 1 K 31/401
<b>A 6 1 K</b>	<b>31/4375</b>	(2006.01)	A 6 1 K 31/4375
<b>A 6 1 P</b>	<b>35/00</b>	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
<b>C O 8 G</b>	<b>2/30</b>	(2006.01)	C O 8 G 2/30

請求項の数 55 (全 81 頁)

(21) 出願番号	特願2018-569182 (P2018-569182)	(73) 特許権者	518426125 ノバサイト インコーポレイテッド アメリカ合衆国 02494 マサチュー セッツ州 ニーダム ハイッ ピー. オー . ボックス 388
(86) (22) 出願日	平成29年6月2日(2017.6.2)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/035698	(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(87) 国際公開番号	W02017/210566	(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(87) 国際公開日	平成29年12月7日(2017.12.7)	(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
審査請求日	平成31年1月29日(2019.1.29)	(74) 代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(31) 優先権主張番号	62/345,557		
(32) 優先日	平成28年6月3日(2016.6.3)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
早期審査対象出願			

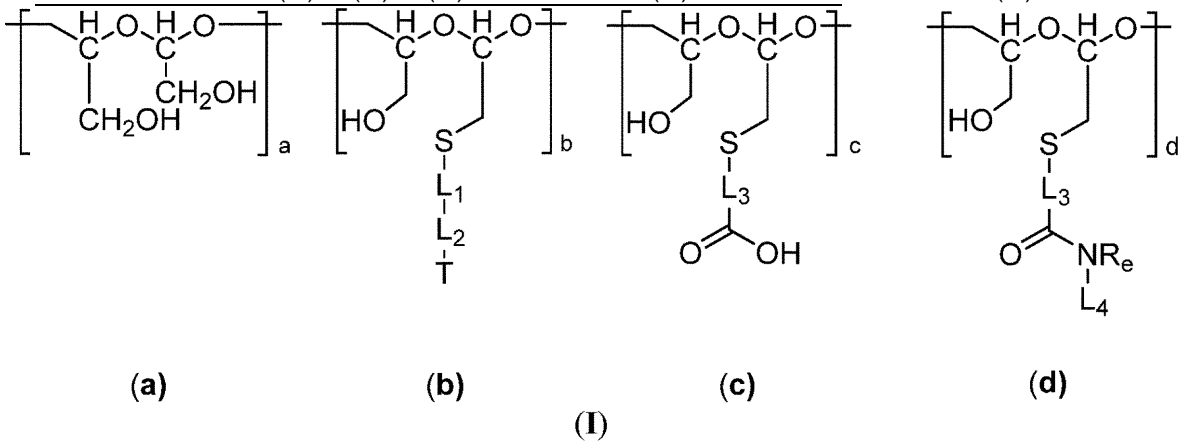
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ポリマーリンカーおよびそれらの使用法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

重合したモノマー(a)、(b)、(d)および任意で(c)のブロックを含む、式(I)の化合物：



10

式中、

「a」は各出現時に独立して1～1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1～372の整数であり；

「c」は存在しないか、または各出現時に独立して1～465の整数であり；

「d」は各出現時に独立して1～186の整数であり；かつ

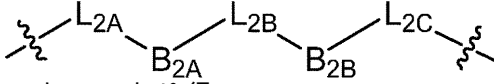
20

モノマー単位(a)、(b)、(c)、および(d)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、(c)、および/または(d)に共有結合的に繋がっており、かつモノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されており

i

$L_1$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$ は存在しないかまたは式：



のものであり得；

$L_{2A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_{2B}$ および $L_{2C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

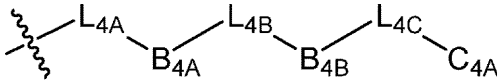
$B_{2A}$ および $B_{2B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択される治療剤であり；

$L_3$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$R_e$ は水素、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される置換基であり；

$L_4$ は式：



の基であり；

$L_{4A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$L_{4B}$ および $L_{4C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

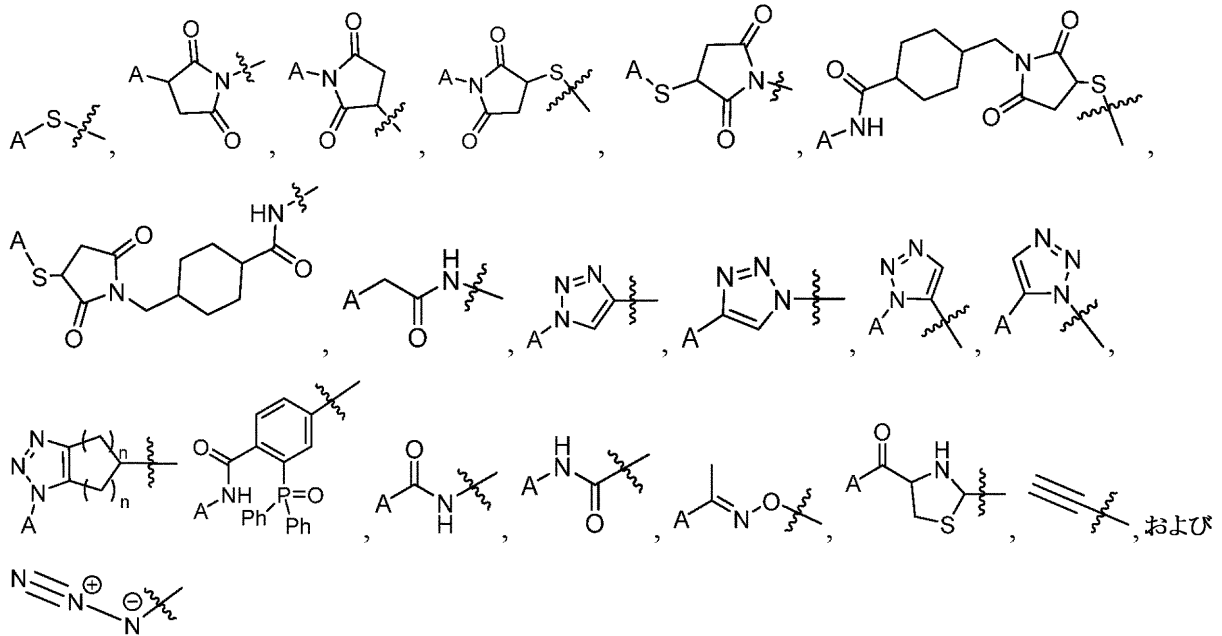
$B_{4A}$ および $B_{4B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

$C_{4A}$ は

10

20

30



10

より選択される基であり；ここで

Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

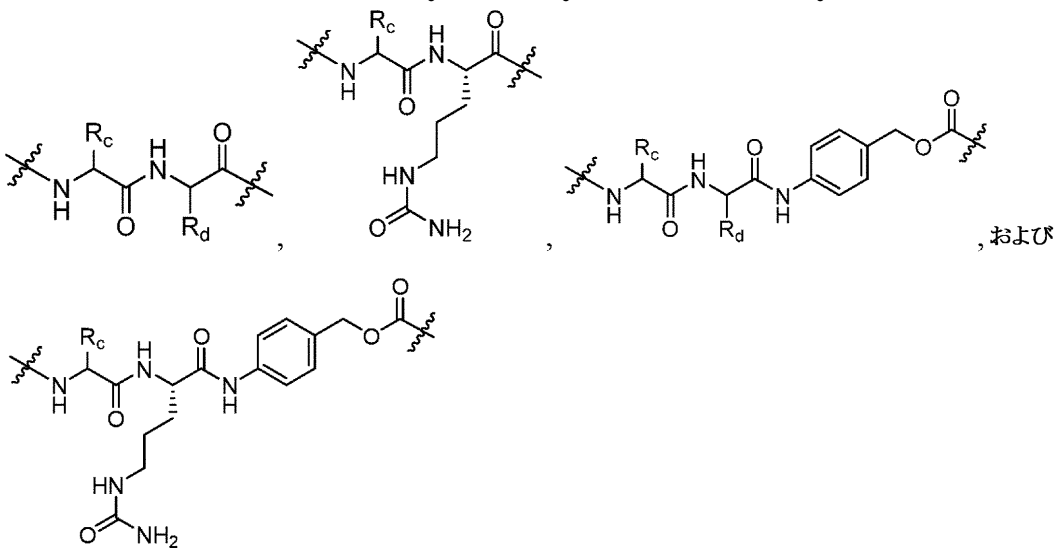
20

「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより選択され；

各切断可能なリンカー-B<sub>2A</sub>、B<sub>2B</sub>、B<sub>4A</sub>およびB<sub>4B</sub>は存在する場合には、-S-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR<sub>c</sub>-、-N(R<sub>c</sub>)C(=O)-、-OC(=O)O-、-NR<sub>c</sub>C(=O)O-、-OC(=O)N(R<sub>c</sub>)-または-N(R<sub>c</sub>)C(=O)N(R<sub>d</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>c</sub>)C(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-SC(=O)S-、-OC(=O)S-、-SC(=O)O-、-OC(=S)O-、-SC(=S)S-、-N(R<sub>c</sub>)SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>c</sub>)-、-N(R<sub>c</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>d</sub>)-、-C(=O)N(R<sub>c</sub>)N(R<sub>d</sub>)-、-N(R<sub>c</sub>)N(R<sub>d</sub>)C(=O)-、-N(R<sub>c</sub>)N(R<sub>d</sub>)C(=O)O-、-OC(=O)N(R<sub>c</sub>)N(R<sub>d</sub>)-、-C(R<sub>c</sub>)=N-NH-C(=O)-、-C(=O)NH-N=C(R<sub>c</sub>)-、-C(R<sub>c</sub>)=N-O-、-O-N=C(R<sub>c</sub>)-、

30



40

より独立して選択され；

但し、式(1)の化合物は、1つまたは複数の治療剤Tと1つまたは複数の標的指向部分Aとを含有する。

【請求項2】

治療剤Tが化学療法剤である、請求項1記載の化合物。

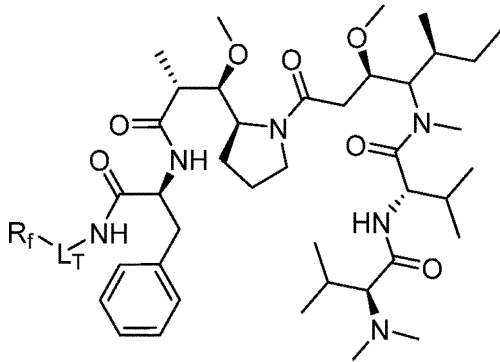
【請求項3】

50

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツブリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、 $\beta$ -アマニチン、 $\beta$ -アマニチン、 $\beta$ -アマニチン、 $\beta$ -アマニチン、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

治療剤が、構造：



10

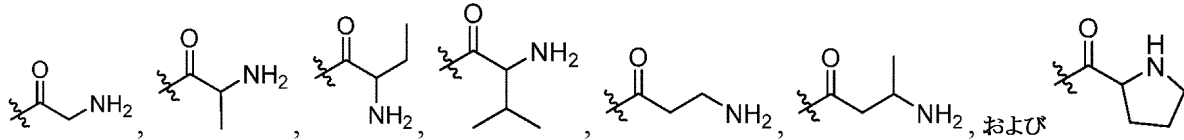
のアウリスタチン誘導体であり、

式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「 $m$ 」は0~6の整数であり；かつ

20

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



より選択され、かつ「 $p$ 」は1~4の整数である、請求項3記載の化合物。

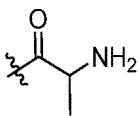
【請求項5】

$R_f$ が前記化合物へのアウリスタチン誘導体の結合点を含む、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

30

$R_f$ が、水素または



である、請求項4または5記載の化合物。

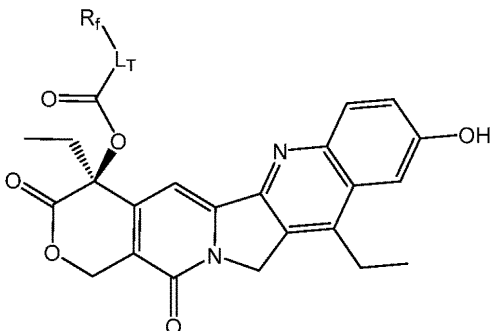
【請求項7】

治療剤が、カンプトテシンおよびその誘導体より選択されるキノリンアルカロイドである、請求項3記載の化合物。

【請求項8】

治療剤が、構造：

40



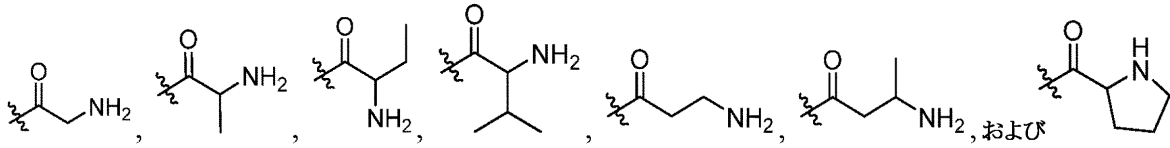
を有するカンプトテシン誘導体であり、

50

式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり；ここで「 $m$ 」は0(すなわち、 $L_T$ は結合である)~6の整数であり；かつ

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



10

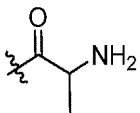
より選択され；ここで「 $p$ 」は1~4の整数である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

$R_f$ が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

$R_f$ が、水素または



である、請求項8または9記載の化合物。

【請求項11】

20

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項1~10のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、ST EAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項11記載の化合物。

30

【請求項13】

標的指向部分Aがトラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、請求項11記載の化合物。

【請求項14】

$L_2$ が存在しない、請求項1~13のいずれか一項記載の化合物。

【請求項15】

$L_1$ がアルキレンである、請求項1~14のいずれか一項記載の化合物。

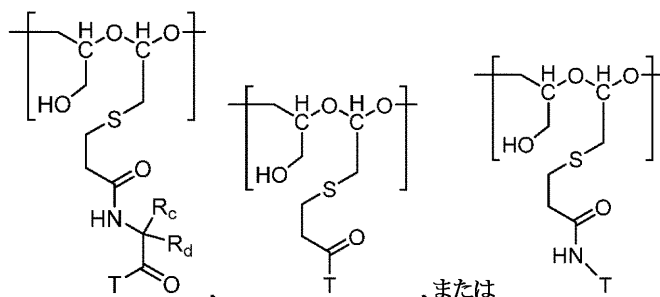
【請求項16】

$L_1$ がメチレンまたはエチレンである、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

40

モノマー単位(b)が、構造：

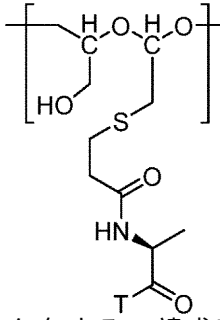


を有する、請求項1~16のいずれか一項記載の化合物。

50

## 【請求項18】

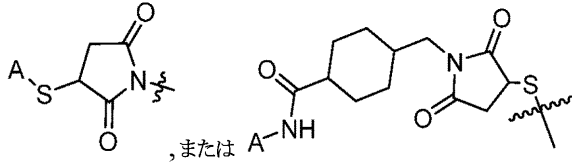
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項17記載の化合物。

## 【請求項19】

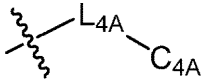
C<sub>4A</sub>が、



である、請求項1~18のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項20】

L<sub>4</sub>が、構造：



を有する、請求項1~19のいずれか一項記載の化合物。

## 【請求項21】

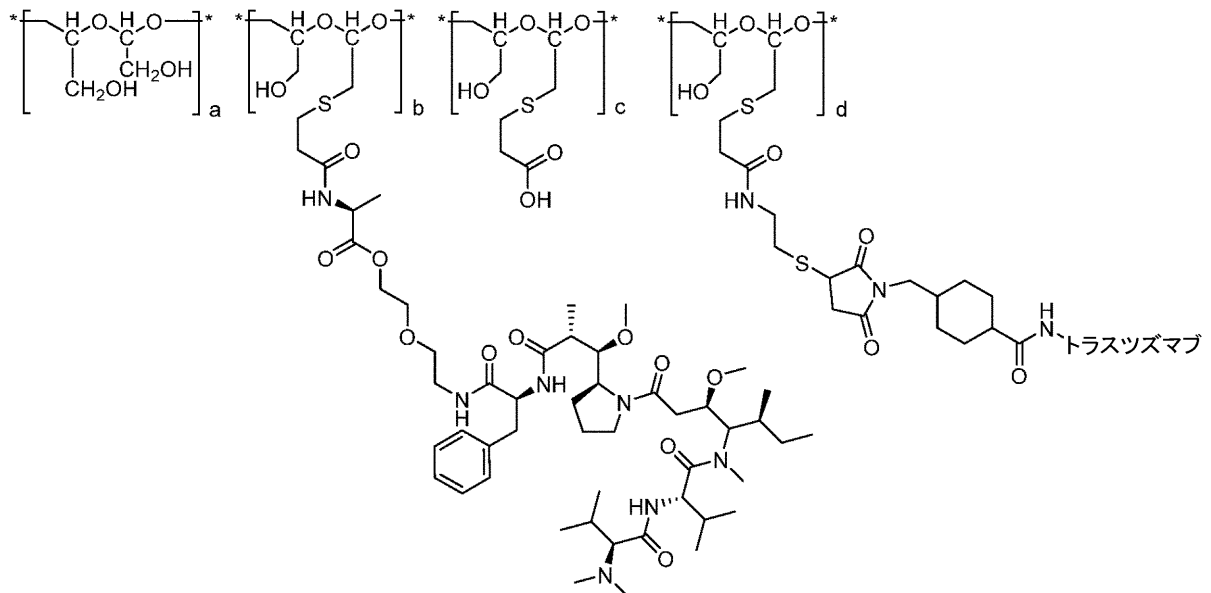
L<sub>4A</sub>がアルキレンまたはヘテロアルキレンである、請求項1~20のいずれか一項記載の化合物。

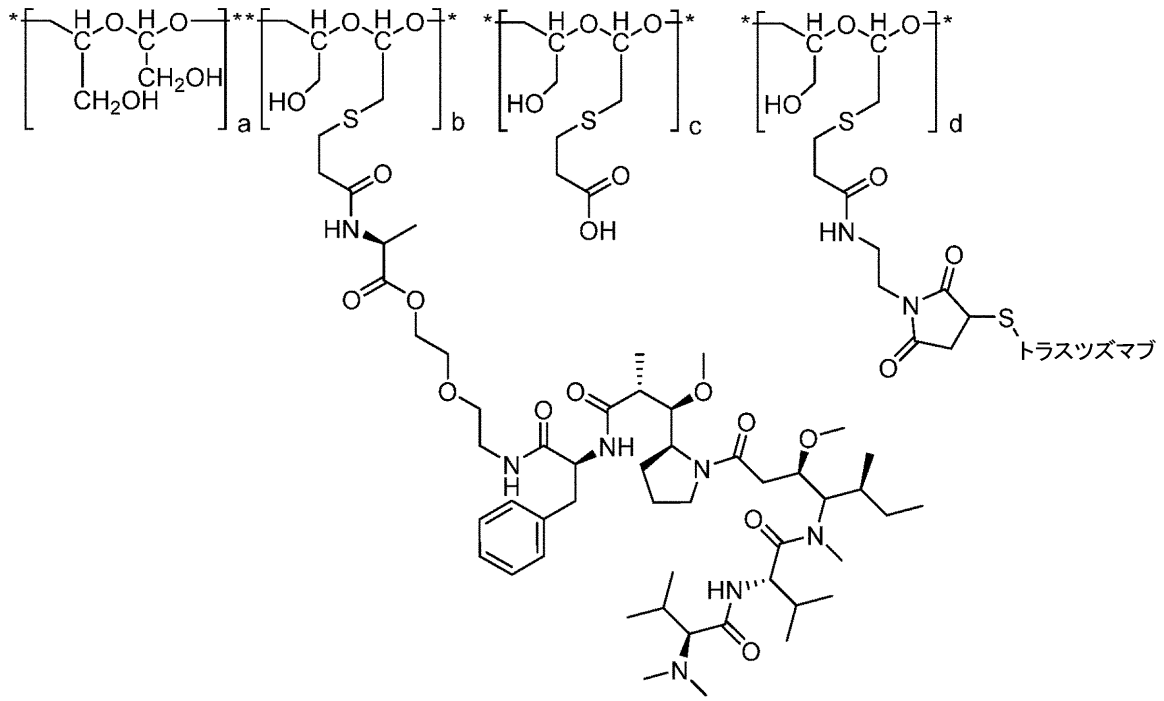
## 【請求項22】

化合物中のT:Aのモル比が約5:1より大きい、請求項1~21のいずれか一項記載の化合物

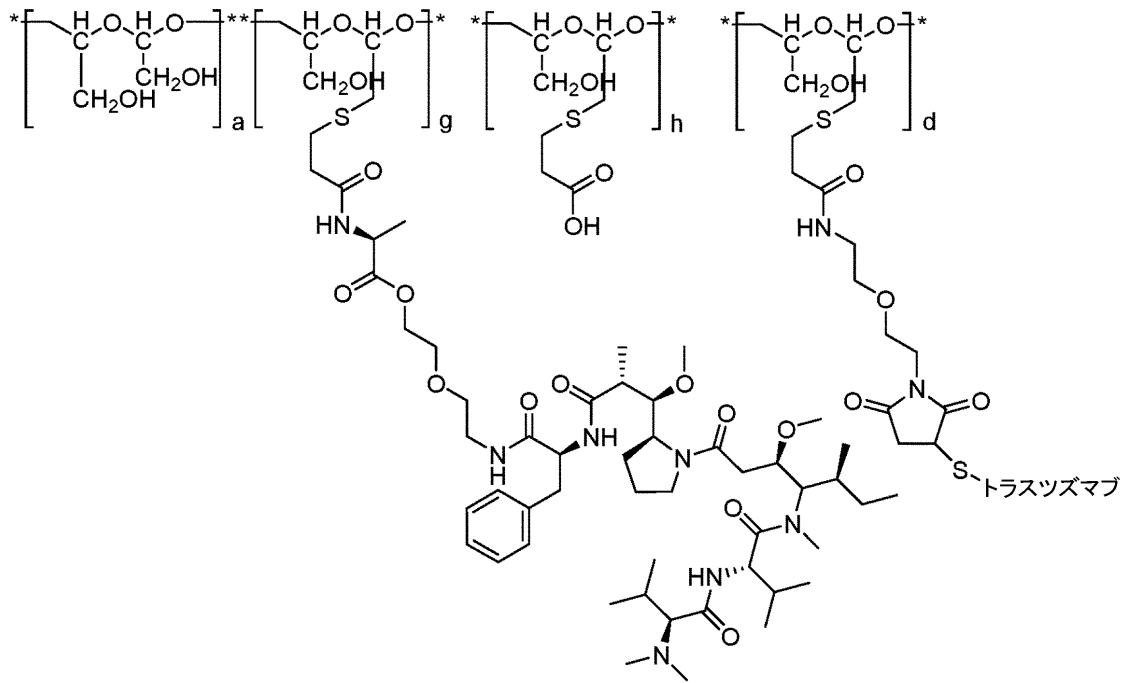
## 【請求項23】

式(1)の化合物が化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30:



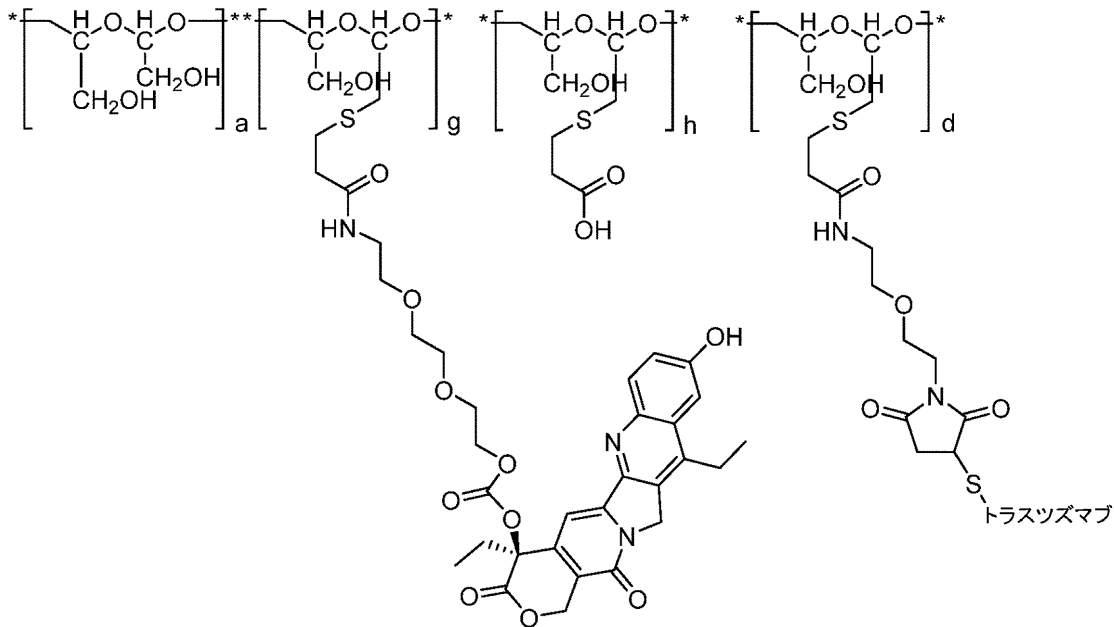


10



20

30

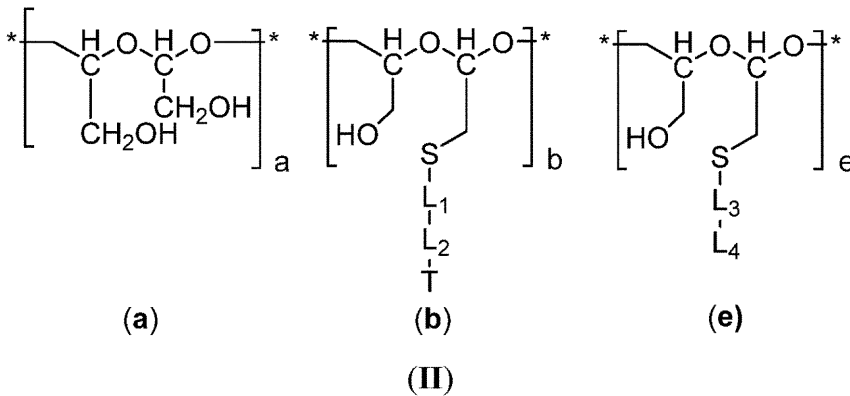


30

からなる群より選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項24】

重合したモノマー(a)、(b)、および(e)のブロックを含む、式(II)の化合物：



式中、

「a」は各出現時に独立して1～1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1～372の整数であり；

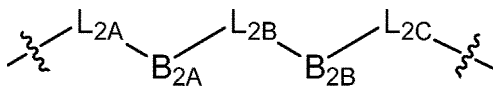
「e」は各出現時に独立して1～186の整数であり；かつ

モノマー単位(a)、(b)、および(e)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、および/または(e)に共有結合的に繋がっており；かつ

モノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されており；

L<sub>1</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L<sub>2</sub>は存在しないかまたは式：



のものであり得；

L<sub>2A</sub>は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(O)-、-N(R<sub>C</sub>)-、およびこれらの任意の組み合わせより

10

20

30

40

50

選択される連結基であり；

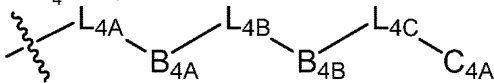
$L_{2B}$ および $L_{2C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{2A}$ および $B_{2B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択される治療剤であり；

$L_3$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$L_4$ は式：



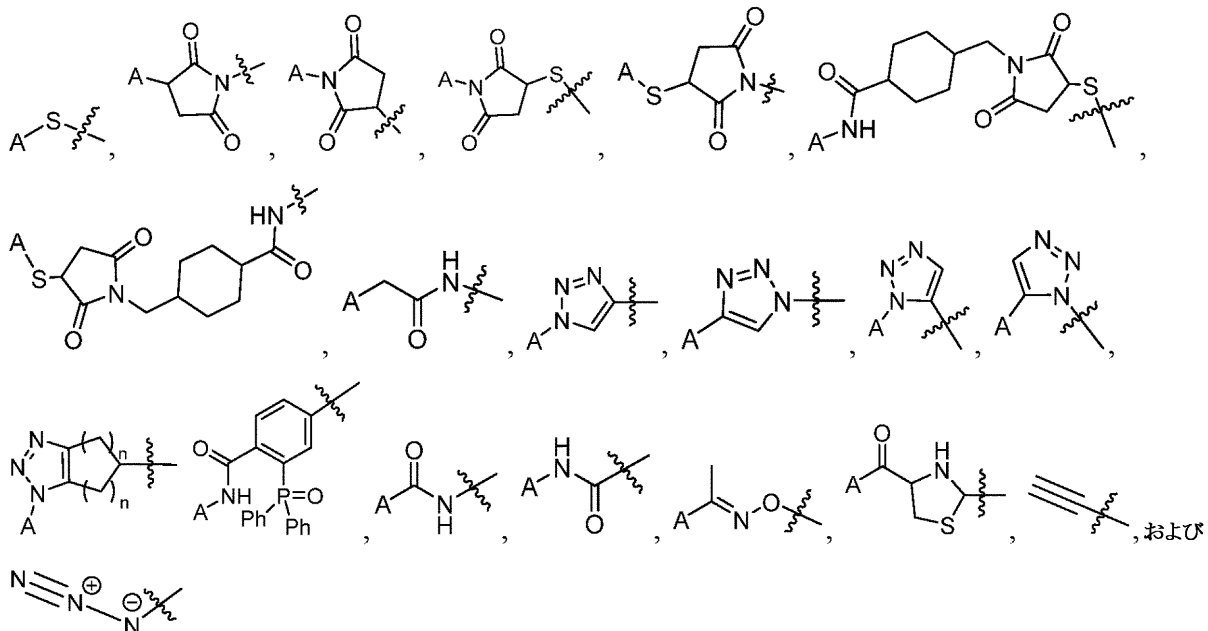
の基であり；

$L_{4A}$ は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$L_{4B}$ および $L_{4C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{4A}$ および $B_{4B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

$C_{4A}$ は



より選択される基であり；

Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

$R_c$ および $R_d$ は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより選択され；

各切断可能なリンカー $B_{2A}$ 、 $B_{2B}$ 、 $B_{4A}$ および $B_{4B}$ は存在する場合には、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_c-$ 、 $-N(R_c)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR_cC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)-$ または $-N(R_c)C(=O)N(R_d)-$ 、 $-C(=O)N(R_c)C(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$

10

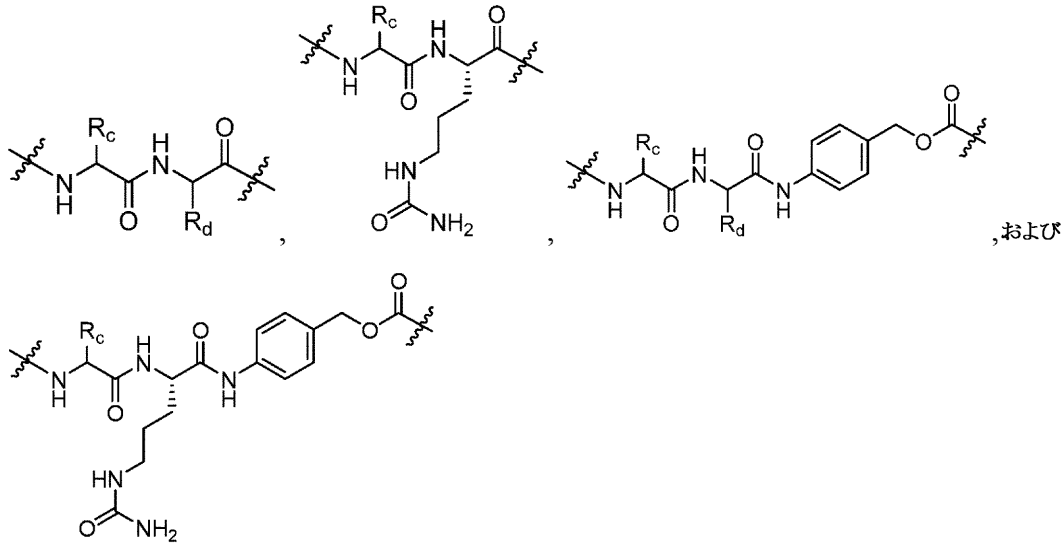
20

30

40

50

、 $-\text{SC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{S})\text{O}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_c)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_c)\text{N}(\text{R}_d)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_c)\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_c)\text{N}(\text{R}_d)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_c)=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{N}=\text{C}(\text{R}_c)-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_c)=\text{N}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{N}=\text{C}(\text{R}_c)-$ 、



10

より独立して選択され；

但し、式(II)の化合物は、1つまたは複数の治療剤と1つまたは複数の標的指向部分とを含有する。

20

【請求項 2 5】

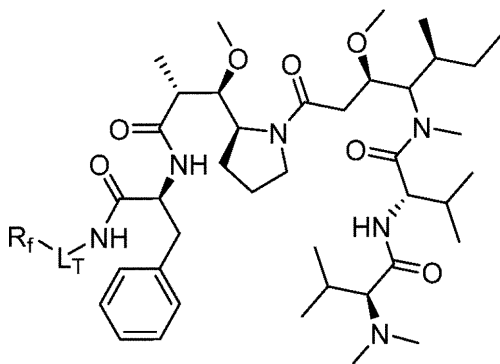
治療剤Tが化学療法剤である、請求項24記載の化合物。

【請求項 2 6】

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツプリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、 $-\text{アマニチン}$ 、 $-\text{アマニチン}$ 、 $-\text{アマニチン}$ 、 $-\text{アマニチン}$ 、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、請求項24記載の化合物。

【請求項 2 7】

治療剤が、構造：



30

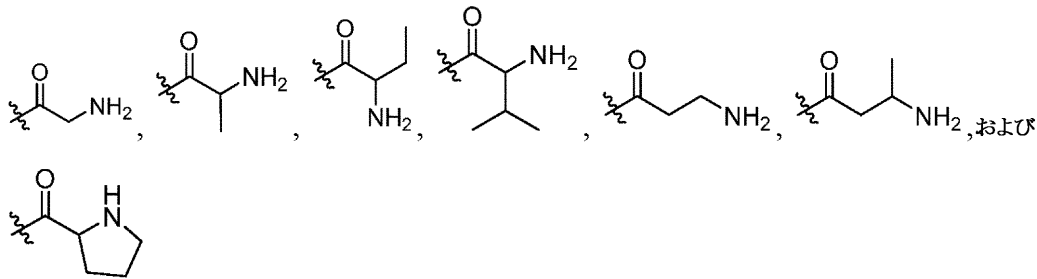
のアウリスタチン誘導体であり、

式中、

$\text{L}_T$ は $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{OCH}_2)_m-$ 、 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_m-$ 、および $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ より選択される連結部分であり、「m」は0(すなわち、 $\text{L}_T$ は結合である)~6の整数であり；かつ

$\text{R}_f$ は水素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_c)(\text{R}_d)-$ 、

40



より選択され、かつ「p」は1~4の整数である、請求項26記載の化合物。

【請求項28】

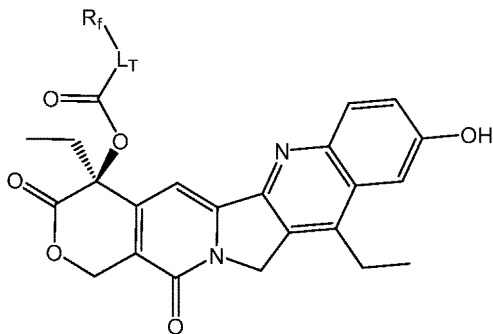
$R_f$ が前記化合物へのアウリスタチン誘導体の結合点を含む、請求項27記載の化合物。

【請求項29】

治療剤が、カンプトテシンおよびその誘導体より選択されるキノリンアルカロイドである、請求項26記載の化合物。

【請求項30】

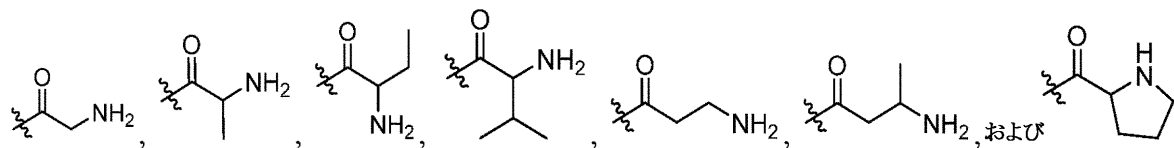
治療剤が、構造：



を有するカンプトテシン誘導体であり、  
式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり；ここで「m」は0~6の整数であり；かつ

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



より選択され；ここで「p」は1~4の整数である、請求項29記載の化合物。

【請求項31】

$R_f$ が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、請求項30記載の化合物。

【請求項32】

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項24~31のいずれか一項記載の化合物。

【請求項33】

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、ST EAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項32記載の化合物。

【請求項34】

10

20

30

40

50

標的指向部分が、トラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、請求項32記載の化合物。

【請求項35】

$L_2$ が存在しない、請求項24～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項36】

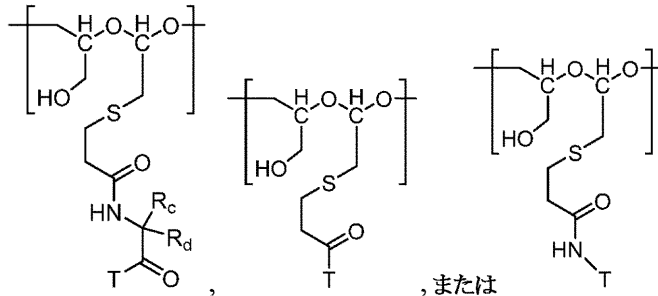
$L_1$ がアルキレンである、請求項24～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項37】

$L_1$ がメチレンまたはエチレンである、請求項24～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項38】

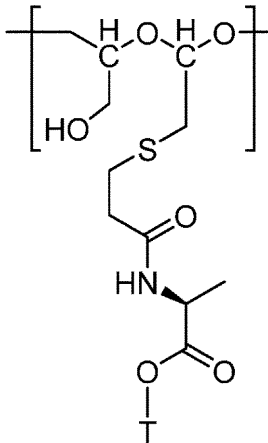
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項24～37のいずれか一項記載の化合物。

【請求項39】

モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項38記載の化合物。

【請求項40】

ポリマーが約10kDa～約250kDaの分子量を有する、請求項1～39のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項41】

請求項1～39のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物。

【請求項42】

滅菌水の添加時に再構成または溶解し得る凍結乾燥ケーキとして包装された、請求項41記載の薬学的組成物。

【請求項43】

注射による投与用に製剤化された、請求項41記載の薬学的組成物。

【請求項44】

抗がん有効量の請求項1～39のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、がん細胞を抑制するための薬学的組成物

。

【請求項45】

10

20

30

40

50

化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、請求項44記載の薬学的組成物。

【請求項46】

抗がん有効量の請求項1～39のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、対象におけるがんを治療するかまたは抑制するための薬学的組成物。

【請求項47】

がんがHER2陽性がんである、請求項46記載の薬学的組成物。

【請求項48】

HER2陽性がんが、HER2が過剰発現されたものである、請求項47記載の薬学的組成物。

10

【請求項49】

がんが乳がんである、請求項46～48のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項50】

化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、請求項46～49のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項51】

標準的化学療法治療の一部として対象に投与されるように用いられる、請求項46～50のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項52】

約0.1mg/kg～約10mg/kgの式(I)または式(II)の化合物を含む、請求項46～51のいずれか一項記載の薬学的組成物。

20

【請求項53】

吸入、経口、直腸、経膈、非経口、局所、経皮、経肺、鼻腔内、頬側、眼内、髄腔内、皮下および静脈内からなる群より選択される投与経路によって投与されるように用いられる、請求項46～52のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項54】

対象が哺乳類である、請求項46～53のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項55】

哺乳類がヒトである、請求項54記載の薬学的組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は2016年6月3日に出願の米国仮特許出願第62/345,557号に対する米国特許法119条(e)項に基づく優先権を主張し、その内容は全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

背景

抗体薬物複合体は、リンカーを介して抗体を薬物に接続するクラスの治療薬である。抗体は、抗体によって認識される抗原を発現する細胞への薬物送達システムとして働く。ポリ-1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール(「PHF」)などのリンカーがこの種類の薬物送達システムに用いられてきた。高親水性ポリアセタール系PHFポリマーが、抗体または薬物の物理化学的特性に影響をすることなく抗体に複数の疎水性薬物を繋ぐためのリンカーとして利用され得る。しかしながら、既存のPHF系リンカーには大きな制約がある。

40

【0003】

公知のPHF系リンカーでは、薬物または小分子はPHF上の水酸基のアシル化を通じてPHF骨格に繋がっており、アシル化部位にてエステル連結を生じる。そのようなPHF系薬物または小分子は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる米国特許第8,685,383号(特許文献1)に開示されている。しかしながら、これらの新規に形成されたエステル連

50

結は、対象への投与時に酵素的に切断され得る。さらに、これらのエステル連結は、塩基性条件下でも切断される。また、既存のPHF系技術は、PHF上の水酸基のエステル連結に加えて第2の切断可能なエステル連結を利用し、2つの酵素的に切断可能な部位が生じて化合物に対する様々な機構的なプロセスを複雑にする。抗体薬物複合体のリンカー上の複数の酵素的に切断可能な部位は抗腫瘍活性を低下させ、かつ抗体からの薬物の尚早な非標的指向放出による毒性の危険性を増大させることがある。そのような尚早な放出は治療濃度を狭めることがある。また、複数の切断可能な部位は、通常は、連結した化合物において起こるさらに複雑な動的作用のために薬物動態学的研究をさらに困難にする。したがって、エステルリンカーを備えた薬物ペイロードの送達是不確実かつ再現が困難であり得る。

【0004】

よって、確実かつ再現可能な様式で薬物を送達するための効果的な抗体薬物複合体として働く切断不可能なリンカーを同定する必要性が当技術分野に存在する。今回開示するリンカーおよび方法はこの必要性を満たす。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】米国特許第8,685,383号

【発明の概要】

【0006】

概要

PHF系リンカーの欠点は、本明細書において記載されるように薬物とPHFポリマーとの間に切断不可能な連結を用いることによって克服し得る。切断可能なリンカーが必要な場合には、最適化可能でありかつ切断可能な部分を必要に応じて連結に導入し得る。しかしながら、今回開示する化合物の合成により標的指向部分とポリマー骨格との間の切断可能なリンカーの数および種類の独立した制御が可能になる。さらに、治療薬とポリマー骨格との間の切断可能なリンカーの数および種類の制御も可能である。そのような制御は、公知のPHF抗体薬物複合体に伴ういくつかの複雑な事項を軽減する。

【0007】

PHFは水溶性が高いが、非極性有機溶媒における溶解性は非常に限定的である。PHFはポリオールであるため、PHF上のヒドロキシル基の選択的変換および精製は困難である。また、PHFはpH感受性のアセタール基を含有し、酸性条件で分解可能である。そのため、切断不可能な連結をPHFに導入するためには選択的であり穏やかなでクリーンな化学的手法が典型的に必要である。抗体薬物複合体を生成できるPHF化合物を合成するための方法も本明細書において提供される。いくつかの態様では、本明細書において記載される化合物の合成は

(a)チオールによって置換できる活性化基を含むポリマーを形成するために、PHFを求電子試薬と反応させる工程；

(b)薬物または小分子に共有結合する(または共有結合する反応を起こす)ことができる連結を含むチオールによって、活性化基を置換する工程を含む。いくつかの態様では、合成は実施例1に示す合成工程を含む。いくつかの態様では、合成は、前記連結を含むモノマー単位の一部を、標的指向部分に共有結合する(または共有結合する反応を起こす)ことができる第2の連結に変換する工程をさらに含む。いくつかの態様では、合成は実施例6または実施例7に示す合成工程を含む。

【0008】

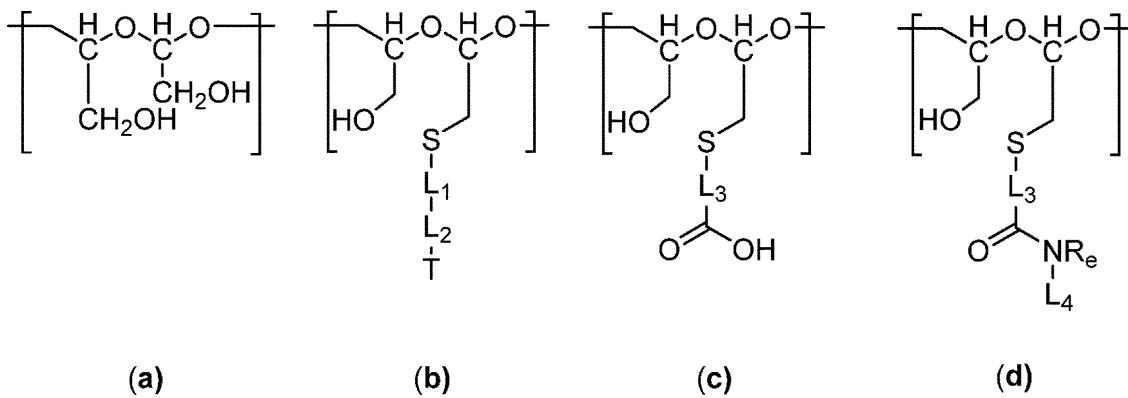
記載した合成方法のいずれかによって生成され得る、本明細書において記載されるPHF複合体は、ブロック繰り返しブロックモノマー単位(a)および/または(b)および/または(c)および/または(d)：

10

20

30

40



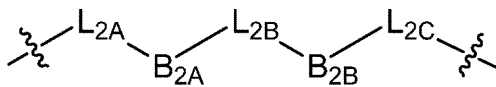
10

## (I)

を含み、

$L_1$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$ は存在しないかまたは式：



のものであり得；

20

$L_{2A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_{2B}$ および $L_{2C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{2A}$ および $B_{2B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

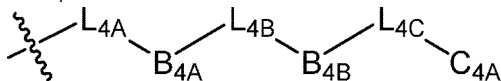
Tは化学療法剤、微小管障害剤、DNA損傷剤およびRNA転写障害剤からなる群より選択される治療剤であり；

30

$L_3$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$R_e$ は水素、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される置換基であり；

$L_4$ は式：



の基であり；

$L_{4A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

40

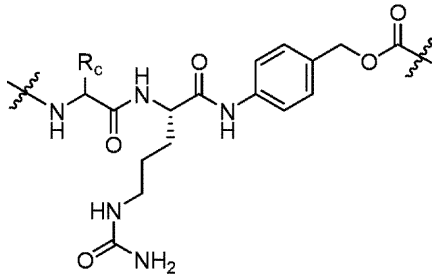
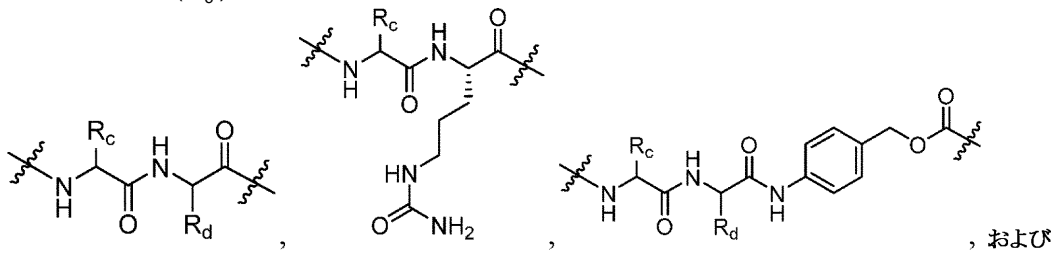
$L_{4B}$ および $L_{4C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{4A}$ および $B_{4B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

$C_{4A}$ は



$(R_d)C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)N(R_d)-$ 、 $-C(R_c)=N-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-N=C(R_c)-$ 、 $-C(R_c)=N-O-$ 、 $-O-N=C(R_c)-$ 、



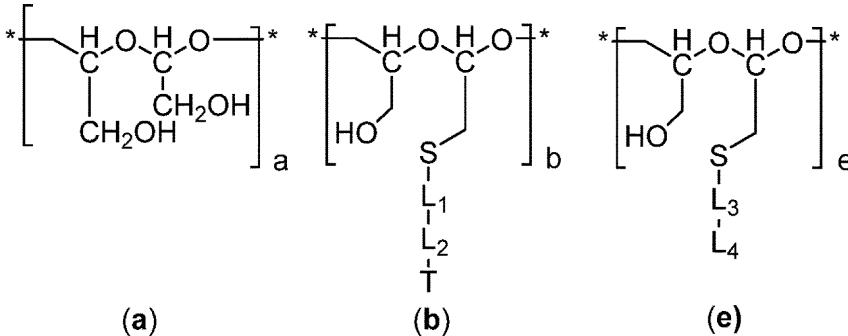
10

を含んでもよい。典型的には、 $L_{2A}$ 、 $L_{2B}$ 、 $L_{2C}$ 、およびこれらの組み合わせ(すなわち、 $B_{2A}$  および/または $B_{2B}$  が存在しない場合)は、非生分解性リンカー部分である。同様に、 $L_{4A}$ 、 $L_{4B}$ 、および $L_{4C}$ ならびにこれらの組み合わせ(すなわち、 $L_{4A}$  および/または $L_{4B}$  が存在しない場合)は、非生分解性リンカー部分であってもよい。いくつかの態様では、 $L_2$  は切断可能なリンカーを含まない。

20

【0009】

化合物はまた、繰り返しブロックモノマー単位(a)、(b)、および(e)：



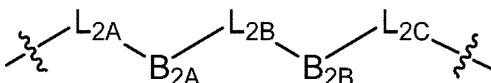
30

(II)

を有してもよく、

$L_1$  はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$  は存在しないかまたは式：



のものであり得；

40

$L_{2A}$  はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_{2B}$  および $L_{2C}$  は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

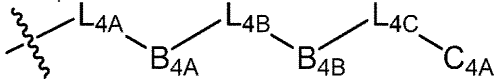
$B_{2A}$  および $B_{2B}$  は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

50

Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択される治療剤であり；

L<sub>3</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

L<sub>4</sub>は式：



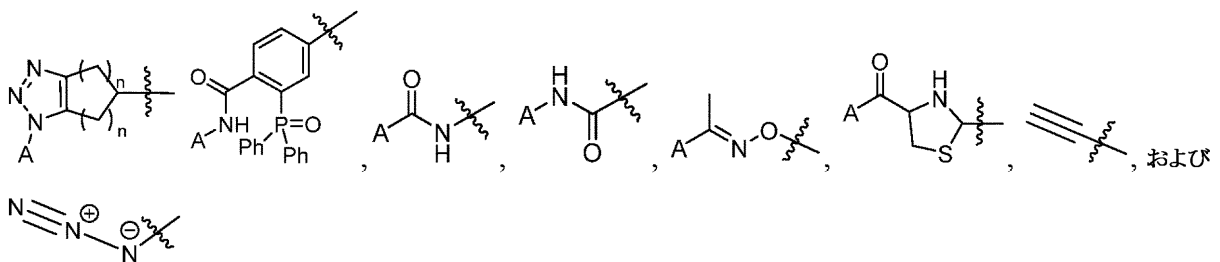
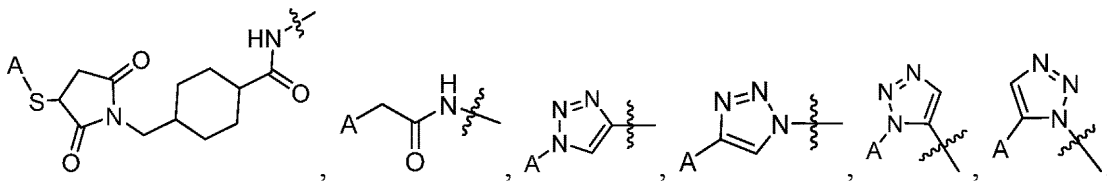
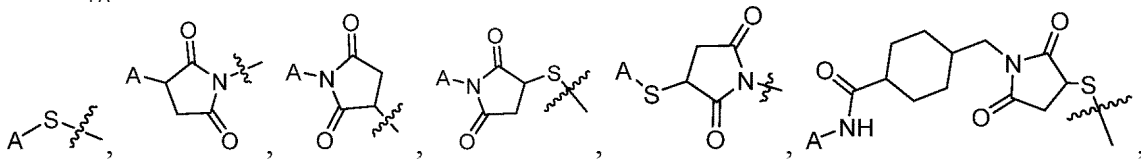
の基であり；

L<sub>4A</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

L<sub>4B</sub>およびL<sub>4C</sub>は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレンおよびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

B<sub>4A</sub>およびB<sub>4B</sub>は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

C<sub>4A</sub>は



より選択される基であり；

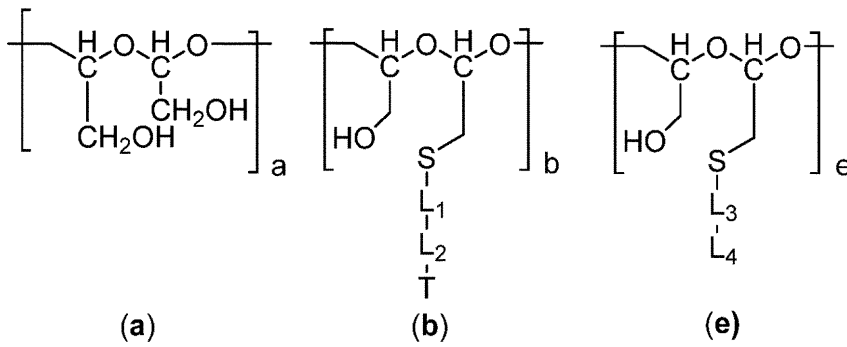
Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより選択され；

ここで、各モノマーは任意のさらなるモノマーからは独立して置換されているが；

但し、式(II)の化合物は、1つまたは複数の治療剤と1つまたは複数の標的指向部分とを含有する。いくつかの態様では、化合物は重合されたモノマー(a)、(b)、および(e)のブロックを含んでもよく、



式中、

「a」は各出現時に独立して1～1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1～372の整数であり；

「e」は各出現時に独立して1～186の整数であり；かつ

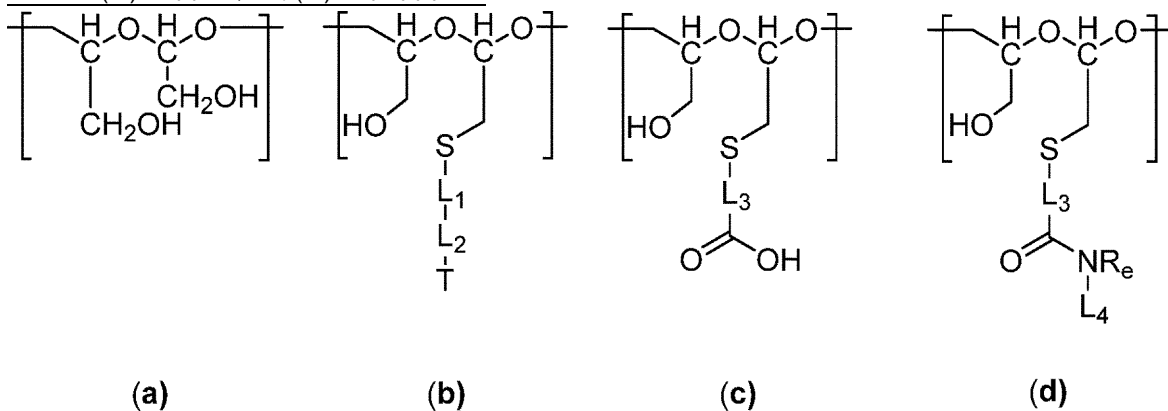
モノマー単位(a)、(b)、および(e)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、および/または(e)に共有結合的に繋がっており；かつモノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されている。典型的には、 $L_{2A}$ 、 $L_{2B}$ 、 $L_{2C}$ 、およびこれらの組み合わせ(すなわち、 $B_{2A}$ および/または $B_{2B}$ が存在しない場合)は、非生分解性リンカー部分である。同様に、 $L_{4A}$ 、 $L_{4B}$ 、および $L_{4C}$ ならびにこれらの組み合わせ(すなわち、 $L_{4A}$ および/または $L_{4B}$ が存在しない場合)は、非生分解性リンカー部分であってもよい。いくつかの態様では、 $L_2$ は切断可能なリンカーを含まない。

【0010】

化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいずれかを含む薬学的組成物も記載される。薬学的組成物は、有効量の1つまたは複数の化合物を含む薬学的組成物とがん細胞を接触させる工程を含む、がん細胞を抑制する方法で用いられてもよい。薬学的組成物はまた、化合物を含む抗がん有効量の薬学的組成物とがん細胞を接触させる工程を含む、患者におけるがんを治療または抑制するための方法で用いられてもよい。いくつかの態様では、治療は、有効量の薬学的組成物をそれを必要とする患者へ投与する工程を含んでもよい。

[本発明1001]

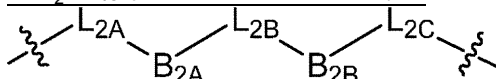
ブロック繰り返しブロックモノマー単位(a)および/または(b)および/または(c)および/または(d)を含む、式(I)の化合物：



(I)

$L_1$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$ は存在しないかまたは式：



のものであり得；

10

20

30

40

50

L<sub>2A</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L<sub>2B</sub>およびL<sub>2C</sub>は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

B<sub>2A</sub>およびB<sub>2B</sub>は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

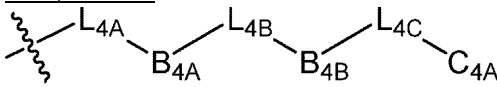
Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択される治療剤であり；

10

L<sub>3</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

R<sub>e</sub>は水素、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される置換基であり；

L<sub>4</sub>は式：



の基であり；

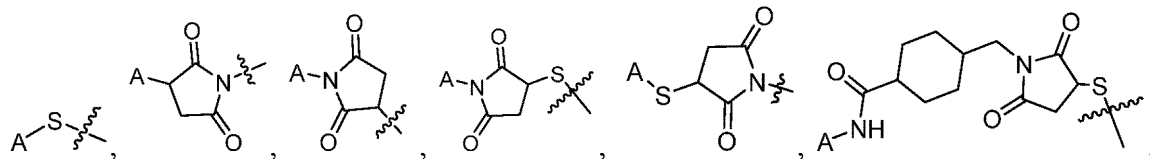
L<sub>4A</sub>はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

20

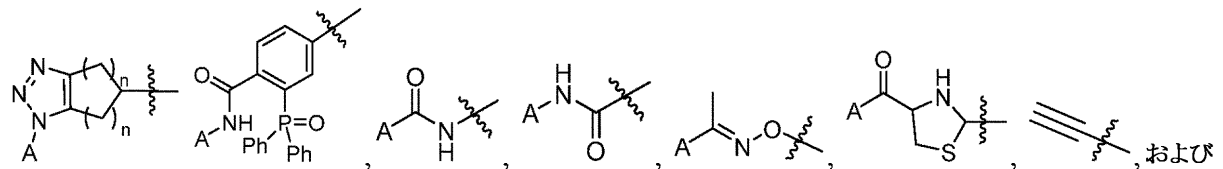
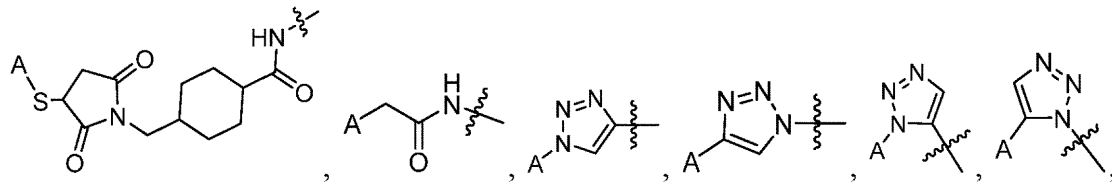
L<sub>4B</sub>およびL<sub>4C</sub>は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、-C(O)-、-NR<sub>c</sub>-、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

B<sub>4A</sub>およびB<sub>4B</sub>は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

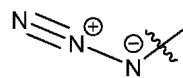
C<sub>4A</sub>は



30



40



より選択される基であり；ここで

Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

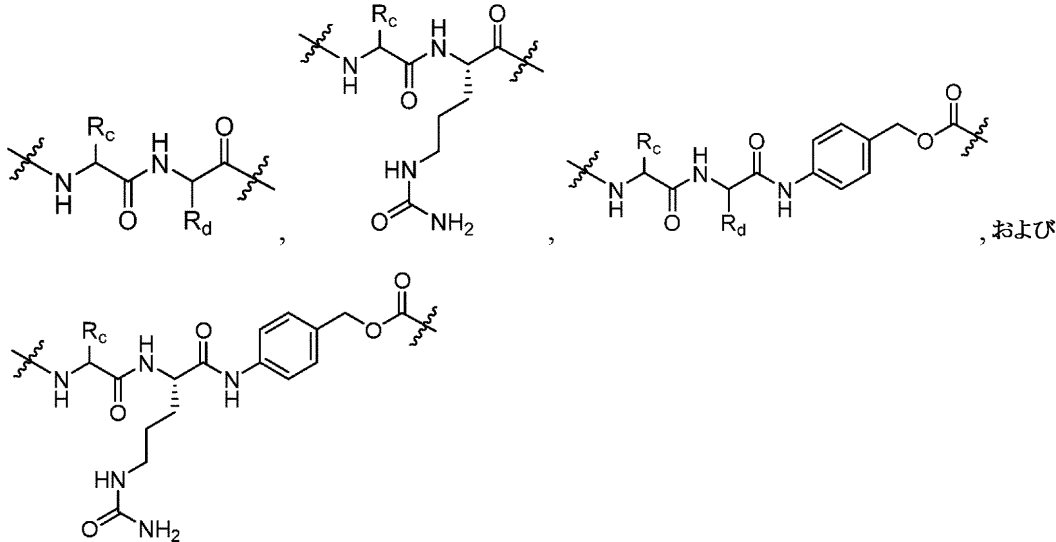
「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

R<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル

50

、およびヘテロシクリルより選択され；

各切断可能なリンカー $B_{2A}$ 、 $B_{2B}$ 、 $B_{4A}$ および $B_{4B}$ は存在する場合には、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_c-$ 、 $-N(R_c)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR_cC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)-$ または $-N(R_c)C(=O)N(R_d)-$ 、 $-C(=O)N(R_c)C(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-N(R_c)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R_c)-$ 、 $-N(R_c)SO_2N(R_d)-$ 、 $-C(=O)N(R_c)N(R_d)-$ 、 $-N(R_c)N(R_d)C(=O)-$ 、 $-N(R_c)N(R_d)C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)N(R_d)-$ 、 $-C(R_c)=N-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-N=C(R_c)-$ 、 $-C(R_c)=N-O-$ 、 $-O-N=C(R_c)-$ 、



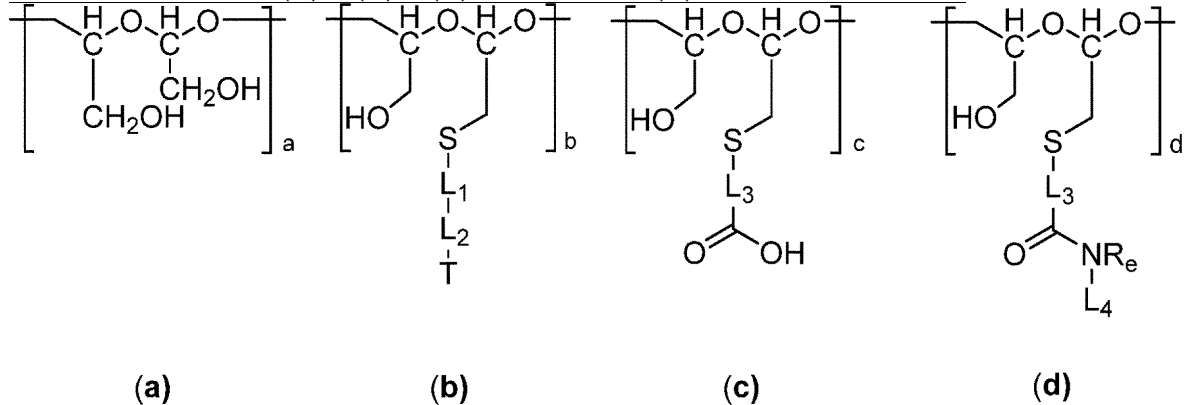
より独立して選択され；

ここで、各モノマーは任意のさらなるモノマーからは独立して置換されているが；

但し、式(1)の化合物は、1つまたは複数の治療剤Tと1つまたは複数の標的指向部分Aとを含有する。

[本発明1002]

重合したモノマー(a)、(b)、(d)および任意で(c)のブロックを含み、



式中、

「a」は各出現時に独立して1～1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1～372の整数であり；

「c」は存在しないか、または各出現時に独立して1～465の整数であり；

「d」は各出現時に独立して1～186の整数であり；かつ

モノマー単位(a)、(b)、(c)、および(d)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、(c)、および/または(d)に共有結合的に繋がっており、かつモノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されている、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

治療剤Tが化学療法剤である、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1004]

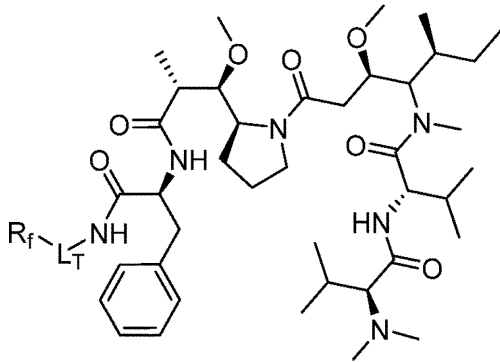
40

50

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツプリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、-アマニチン、  
-アマニチン、  
-アマニチン、  
-アマニチン、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、本発明1001または1002の化合物。

[本発明1005]

治療剤が、構造：



10

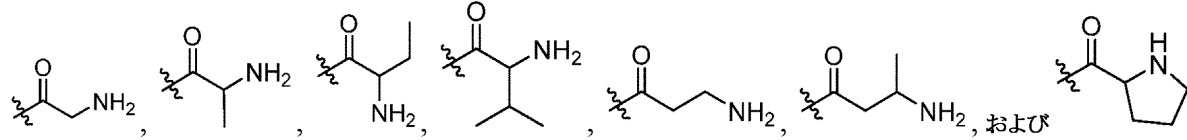
のアウリスタチン誘導体であり、

式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「m」は0~6の整数であり；かつ

20

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



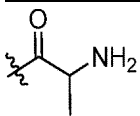
より選択され、かつ「p」は1~4の整数である、本発明1004の化合物。

[本発明1006]

$R_f$ が前記化合物へのアウリスタチン誘導体の結合点を含む、本発明1005の化合物。

[本発明1007]

$R_f$ が、水素または



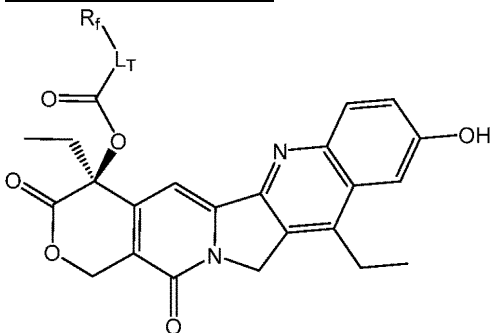
である、本発明1005または1006の化合物。

[本発明1008]

治療剤が、カンプトテシンおよびその誘導体より選択されるキノリンアルカロイドである、本発明1004の化合物。

[本発明1009]

治療剤が、構造：



40

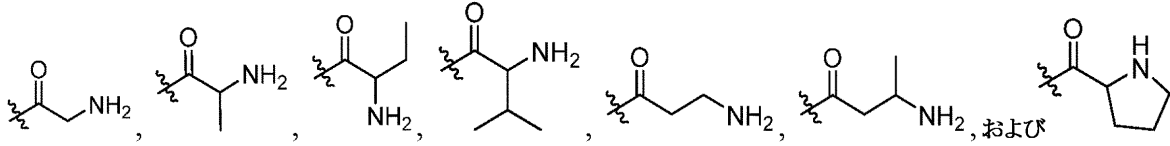
を有するカンプトテシン誘導体であり、

50

式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり；ここで「 $m$ 」は0(すなわち、 $L_T$ は結合である)~6の整数であり；かつ

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



10

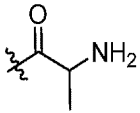
より選択され；ここで「 $p$ 」は1~4の整数である、本発明1008の化合物。

[本発明1010]

$R_f$ が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、本発明1009の化合物。

[本発明1011]

$R_f$ が、水素または



である、本発明1009または1010の化合物。

[本発明1012]

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、本発明1001~1011のいずれかの化合物。

20

[本発明1013]

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、ST EAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、本発明1012の化合物。

30

[本発明1014]

標的指向部分Aがトラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、本発明1012の化合物。

[本発明1015]

$L_2$ が存在しない、本発明1001~1014のいずれかの化合物。

[本発明1016]

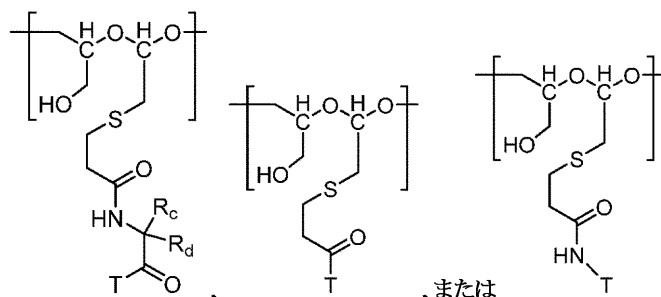
$L_1$ がアルキレンである、本発明1001~1015のいずれかの化合物。

[本発明1017]

$L_1$ がメチレンまたはエチレンである、本発明1016の化合物。

[本発明1018]

モノマー単位(b)が、構造：



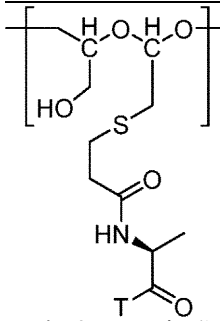
を有する、本発明1001~1017のいずれかの化合物。

40

50

[本発明1019]

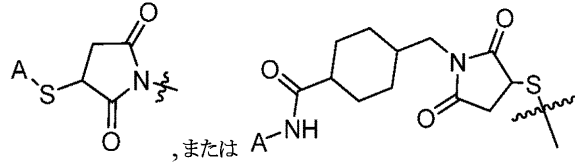
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、本発明1018の化合物。

[本発明1020]

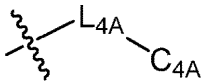
C<sub>4A</sub>が、



である、本発明1001～1019のいずれかの化合物。

[本発明1021]

L<sub>4</sub>が、構造：



を有する、本発明1001～1020のいずれかの化合物。

[本発明1022]

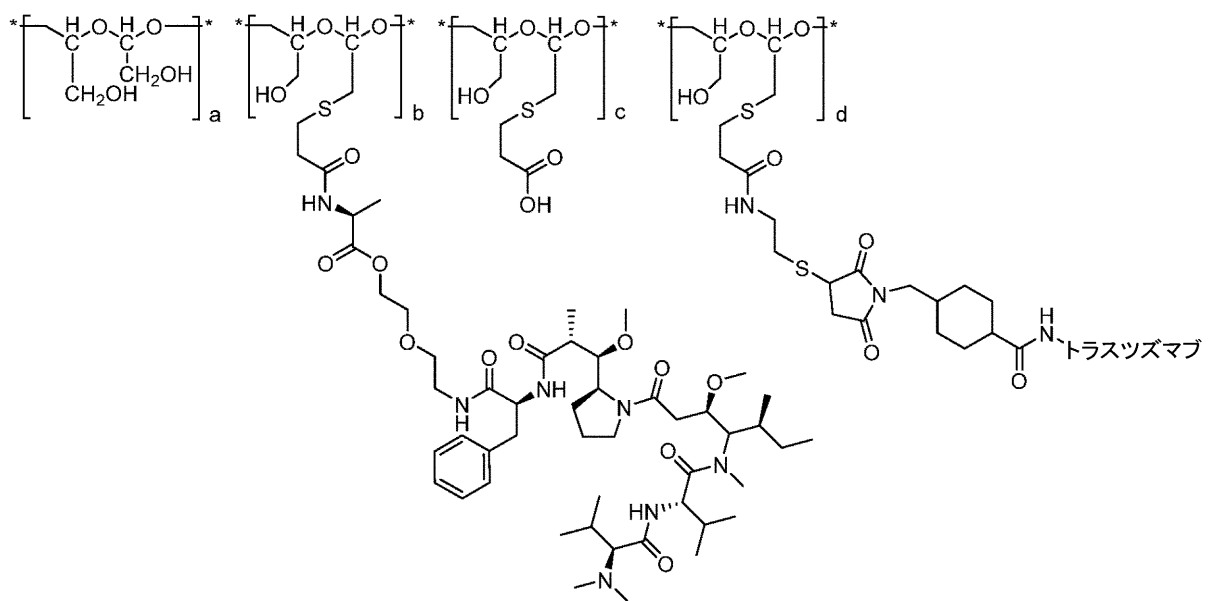
L<sub>4A</sub>がアルキレンまたはヘテロアルキレンである、本発明1001～1021のいずれかの化合物。

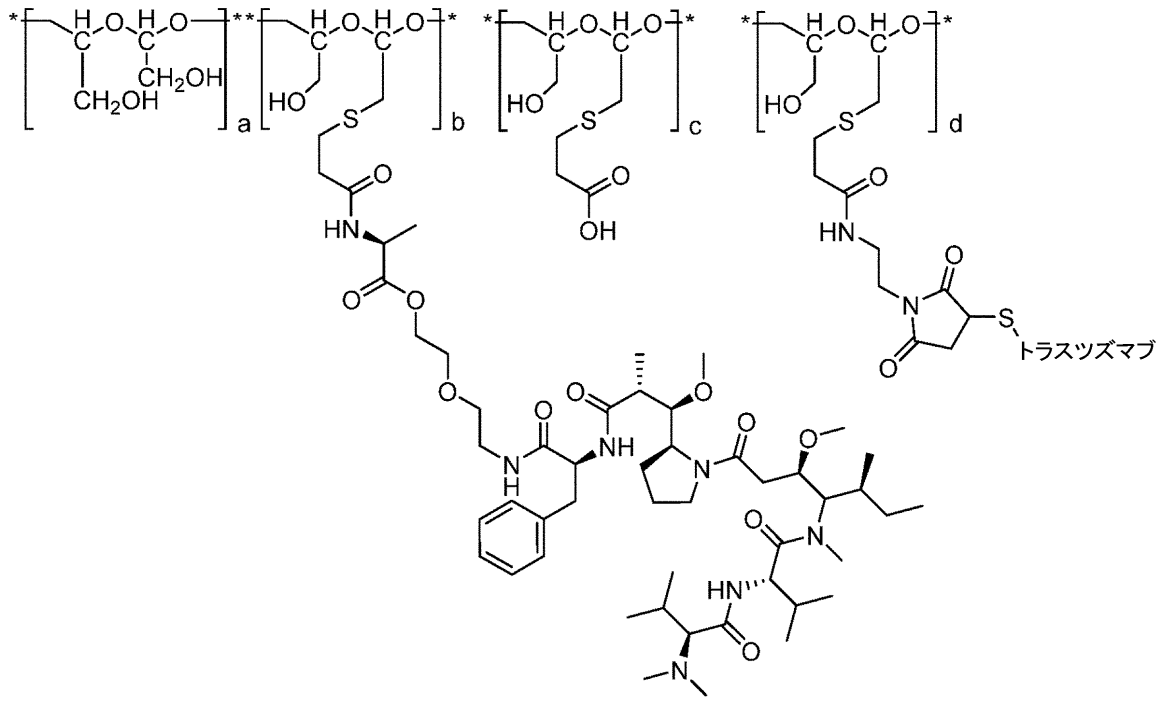
[本発明1023]

化合物中のT:Aのモル比が約5:1より大きい、本発明1001～1022のいずれかの化合物。

[本発明1024]

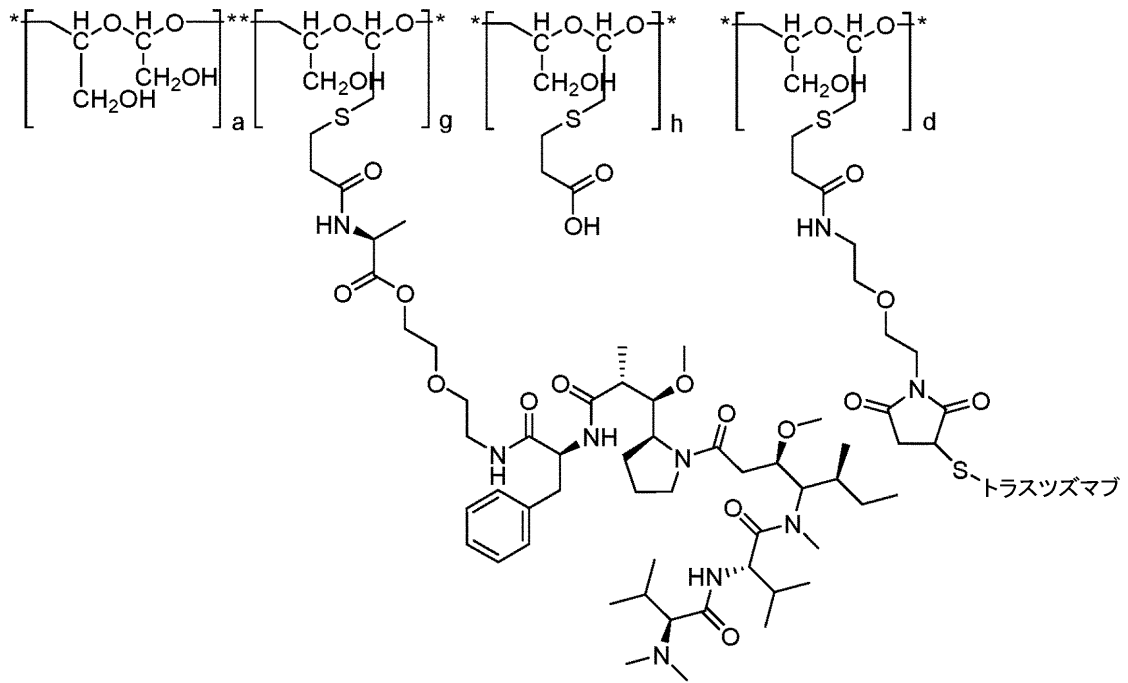
式(1)の化合物が化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30:



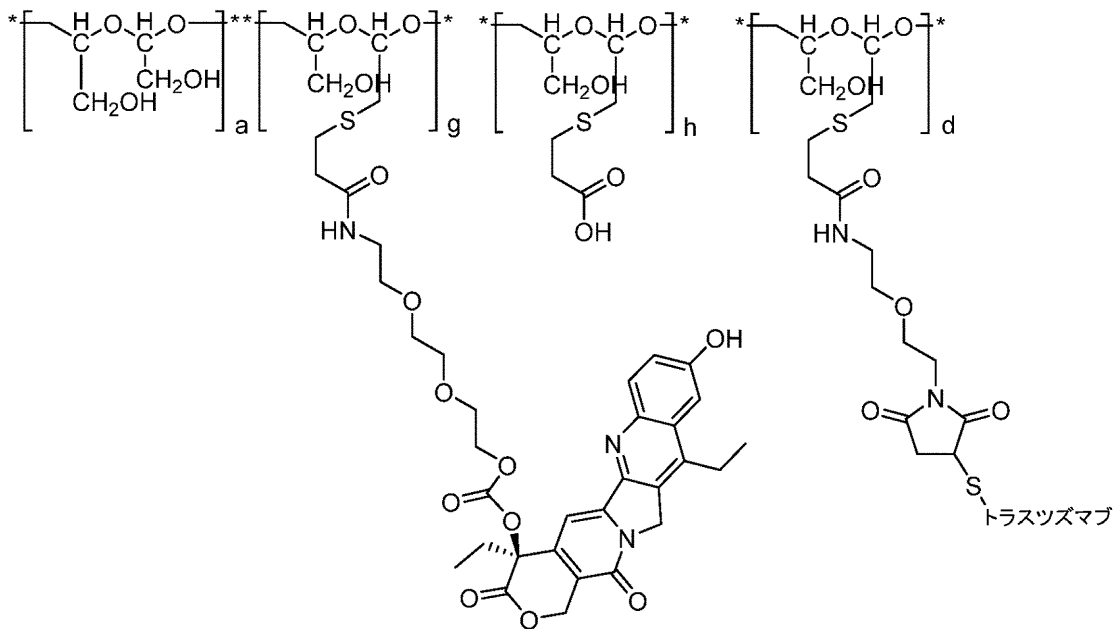


10

20



30

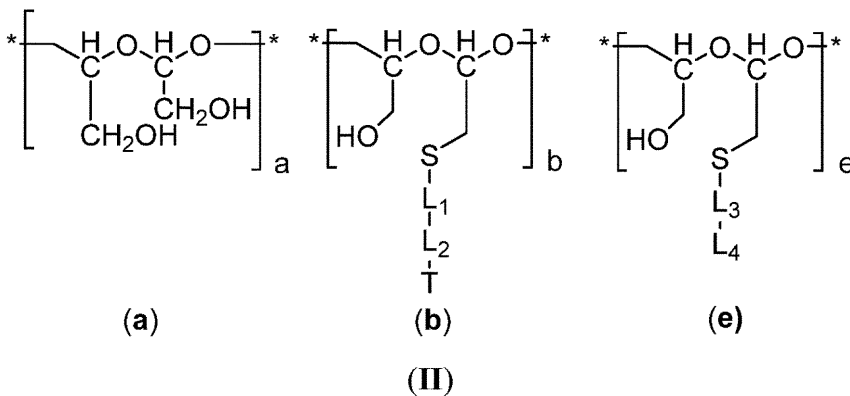


30

からなる群より選択される、本発明1001の化合物。

[本発明1025]

ブロック繰り返しモノマー単位(a)および/または(b)および/または(e)を含む、式(II)の化合物：



(a)

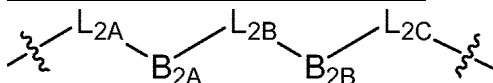
(b)

(e)

(II)

$L_1$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$ は存在しないかまたは式：



のものであり得；

$L_{2A}$ は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_{2B}$ および $L_{2C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{2A}$ および $B_{2B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択さ

10

20

30

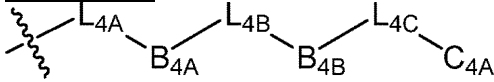
40

50

れる治療剤であり；

$L_3$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$L_4$ は式：



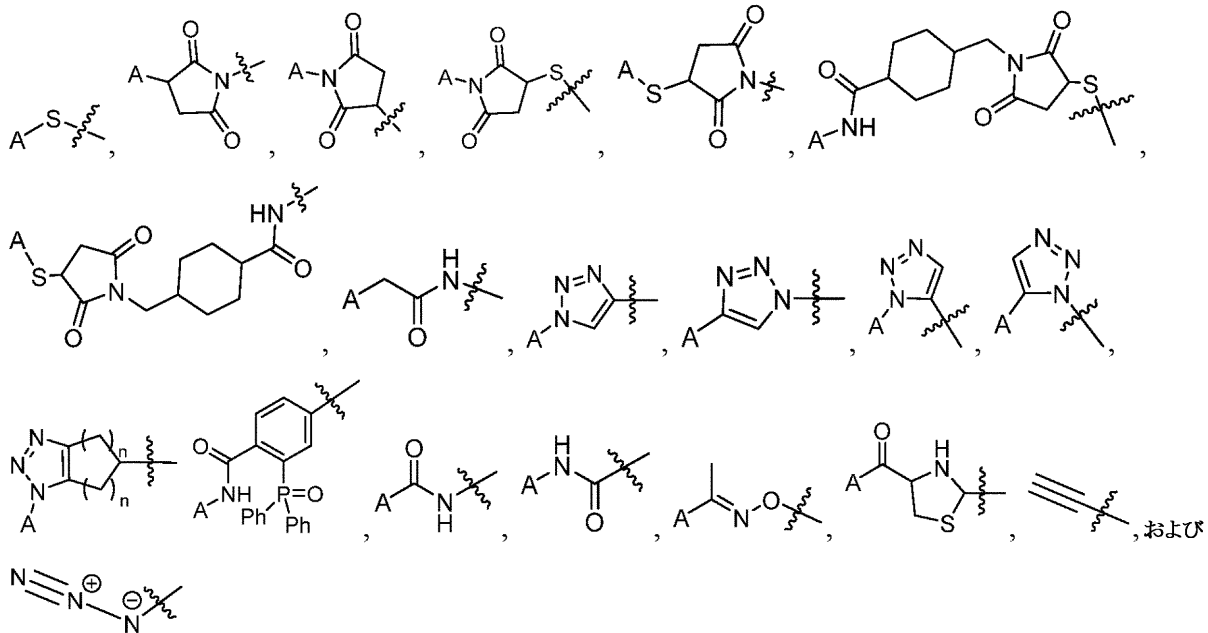
の基であり；

$L_{4A}$ は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$L_{4B}$ および $L_{4C}$ は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_c)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{4A}$ および $B_{4B}$ は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

$C_{4A}$ は



より選択される基であり；

Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

$R_c$ および $R_d$ は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより選択され；

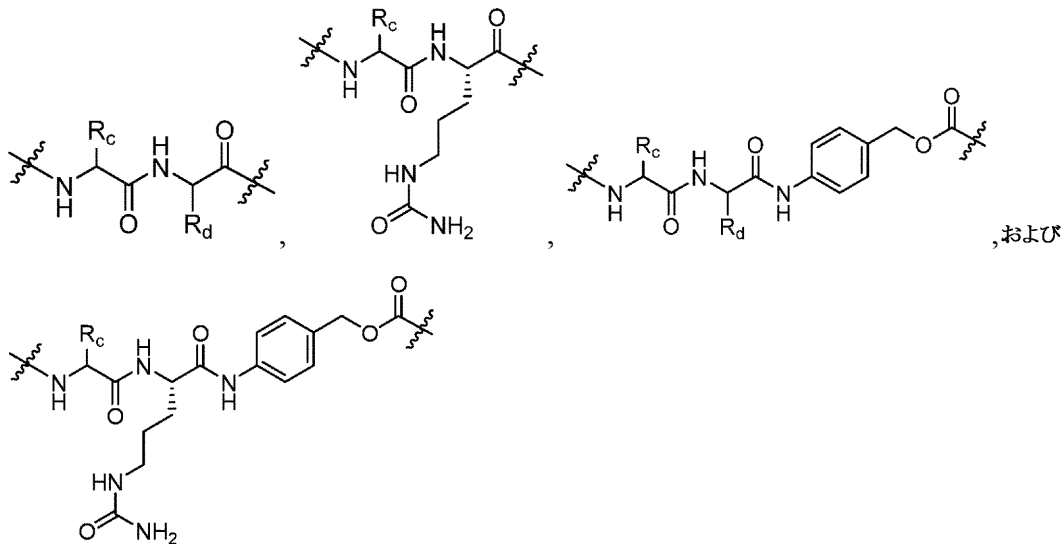
各切断可能なリンカー $B_{2A}$ 、 $B_{2B}$ 、 $B_{4A}$ および $B_{4B}$ は存在する場合には、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_c-$ 、 $-N(R_c)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR_cC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)-$ または $-N(R_c)C(=O)N(R_d)-$ 、 $-C(=O)N(R_c)C(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-N(R_c)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R_c)-$ 、 $-N(R_c)SO_2N(R_d)-$ 、 $-C(=O)N(R_c)N(R_d)-$ 、 $-N(R_c)N(R_d)C(=O)-$ 、 $-N(R_c)N(R_d)C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_c)N(R_d)-$ 、 $-C(R_c)=N-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-N=C(R_c)-$ 、 $-C(R_c)=N-O-$ 、 $-O-N=C(R_c)-$ 、

10

20

30

40



10

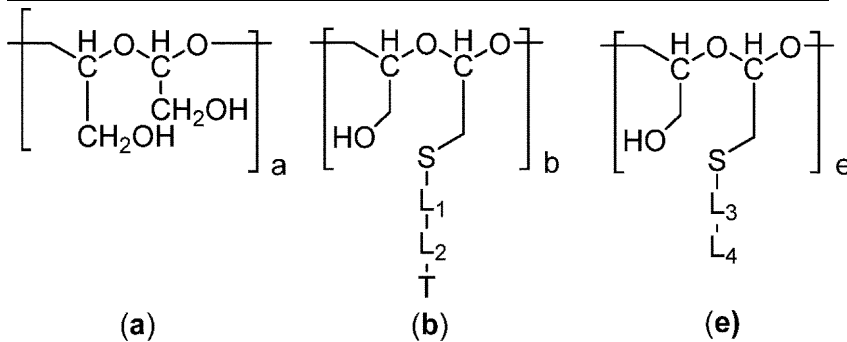
より独立して選択され；

ここで、各モノマーは任意のさらなるモノマーからは独立して置換されているが；  
但し、式(II)の化合物は、1つまたは複数の治療剤と1つまたは複数の標的指向部分とを含有する。

[本発明1026]

20

重合したモノマー(a)、(b)、および(e)のブロックを含み、



30

式中、

「a」は各出現時に独立して1～1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1～372の整数であり；

「e」は各出現時に独立して1～186の整数であり；かつ

モノマー単位(a)、(b)、および(e)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、および/または(e)に共有結合的に繋がっており；かつ

モノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されている、本発明1025の化合物。

[本発明1027]

治療剤Tが化学療法剤である、本発明1025または1026の化合物。

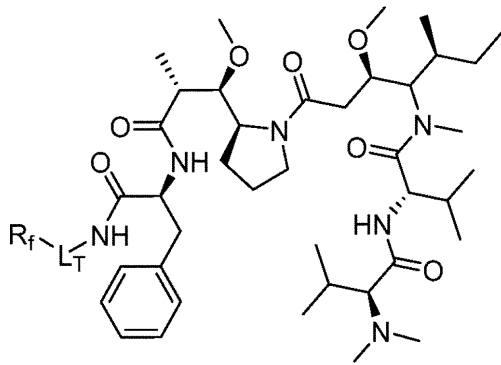
40

[本発明1028]

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツプリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、 $\alpha$ -アマニチン、 $\beta$ -アマニチン、 $\gamma$ -アマニチン、 $\delta$ -アマニチン、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、本発明1025または1026の化合物。

[本発明1029]

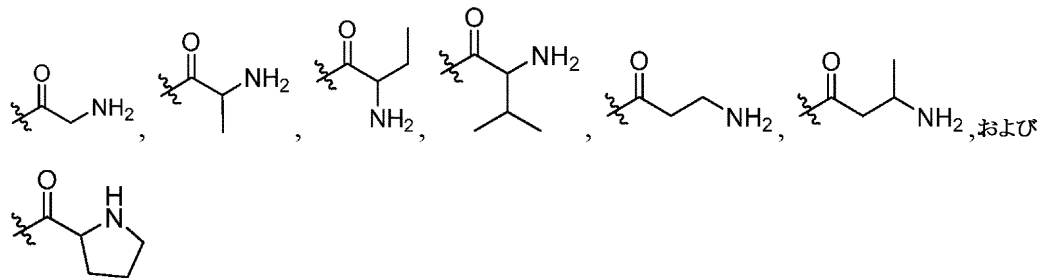
治療剤が、構造：



10

のアウリスタチン誘導体であり、  
式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「 $m$ 」は0(すなわち、 $L_T$ は結合である)~6の整数であり；かつ  
 $R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



20

より選択され、かつ「 $p$ 」は1~4の整数である、本発明1028の化合物。

[本発明1030]

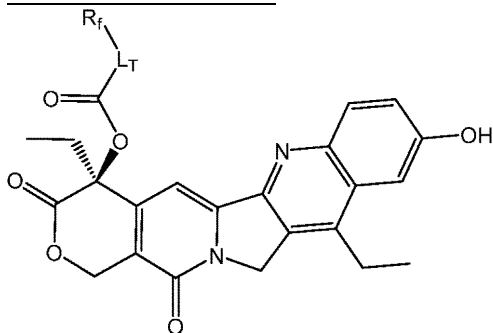
$R_f$ が前記化合物へのアウリスタチン誘導体の結合点を含む、本発明1029の化合物。

[本発明1031]

治療剤が、カンプトテシンおよびその誘導体より選択されるキノリンアルカロイドである、本発明1028の化合物。

[本発明1032]

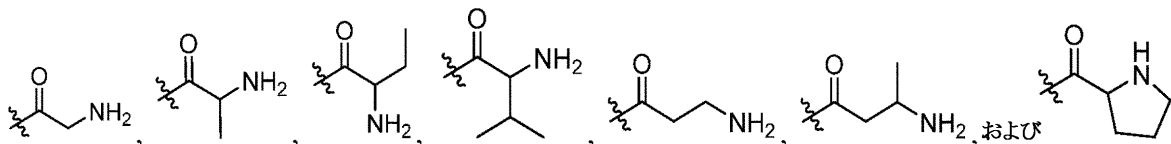
治療剤が、構造：



40

を有するカンプトテシン誘導体であり、  
式中、

$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり；ここで「 $m$ 」は0~6の整数であり；かつ  
 $R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



50

より選択され；ここで「p」は1～4の整数である、本発明1031の化合物。

[本発明1033]

$R_1$ が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、本発明1032の化合物。

[本発明1034]

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、本発明1025～1033のいずれかの化合物。

[本発明1035]

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、ST EAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、本発明1034の化合物。

10

[本発明1036]

標的指向部分が、トラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、本発明1034の化合物。

[本発明1037]

$L_2$ が存在しない、本発明1025～1036のいずれかの化合物。

[本発明1038]

$L_1$ がアルキレンである、本発明1025～1036のいずれかの化合物。

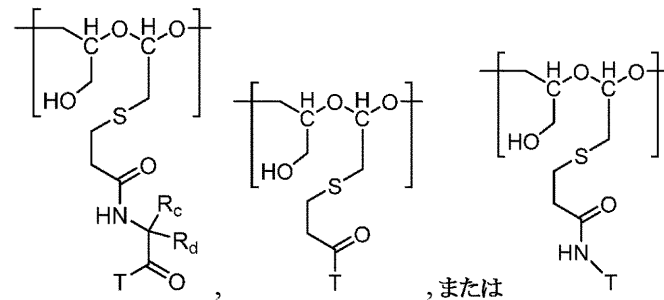
20

[本発明1039]

$L_1$ がメチレンまたはエチレンである、本発明1025～1036のいずれかの化合物。

[本発明1040]

モノマー単位(b)が、構造：

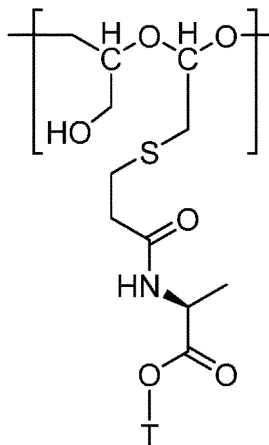


30

を有する、本発明1025～1039のいずれかの化合物。

[本発明1041]

モノマー単位(b)が、構造：



40

を有する、本発明1040の化合物。

[本発明1042]

50

ポリマーが約10kDa～約250kDaの分子量を有する、本発明1001～1041のいずれかの化合物。

[本発明1043]

本発明1001～1041のいずれかの少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物。

[本発明1044]

滅菌水の添加時に再構成または溶解し得る凍結乾燥ケーキとして包装された、本発明1043の薬学的組成物。

[本発明1045]

注射による投与用に製剤化された、本発明1043の薬学的組成物。

10

[本発明1046]

がん細胞を抗がん有効量の本発明1043の薬学的組成物と接触させる工程を含む、がん細胞を抑制する方法。

[本発明1047]

薬学的組成物が、化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、本発明1046の方法。

[本発明1048]

がんの治療または抑制を必要とする対象に抗がん有効量の本発明1043の薬学的組成物を投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するかまたは抑制する方法。

[本発明1049]

がんがHER2陽性がんである、本発明1048の方法。

20

[本発明1050]

HER2陽性がんが、HER2が過剰発現されたものである、本発明1049の方法。

[本発明1051]

がんが乳がんである、本発明1048～1050のいずれかの方法。

[本発明1052]

薬学的組成物が、化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、本発明1048～1051のいずれかの方法。

[本発明1053]

薬学的組成物が標準的化学療法治療の一部として対象に投与される、本発明1048～1052のいずれかの方法。

30

[本発明1054]

抗がん有効量の薬学的組成物が、約0.1mg/kg～約10mg/kgの式(I)または式(II)の化合物を含む、本発明1048～1053のいずれかの方法。

[本発明1055]

薬学的組成物が、吸入、経口、直腸、経膈、非経口、局所、経皮、経肺、鼻腔内、頬側、眼内、髄腔内、皮下および静脈内からなる群より選択される投与経路によって投与される、本発明1048～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

対象が哺乳類である、本発明1048～1055のいずれかの方法。

40

[本発明1057]

哺乳類がヒトである、本発明1056の方法。

**【図面の簡単な説明】**

**【0011】**

例示的な態様の以下の詳細な説明は添付の図面と併せて読んだ場合に、よりよく理解され得る。しかしながら、開示は図面に示す態様の厳密な構成および手段に限定されないことを理解されたい。

**【図1】**アウリスタチンF、化合物14～17およびシスプラチンで処理したHCC1954細胞の生存率(%)の用量反応曲線を示す。

**【図2】**アウリスタチンF、化合物14～17およびシスプラチンで処理したNCI-N87細胞の生

50

存率(%)の用量反応曲線を示す。

【図3】アウリスタチンF、化合物14~17およびシスプラチンで処理したSKBR3細胞の生存率(%)の用量反応曲線を示す。

【図4】アウリスタチンF、化合物14~17およびシスプラチンで処理したBT-474細胞の生存率(%)の用量反応曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【0012】

詳細な説明

定義

特に定義のない場合を除いて、本明細書において用いられるすべての技術用語および科学用語は、通常は本開示が属する技術分野における当業者によって一般に解釈されるのと同じ意味を有する。以下の文献は本開示で用いられる用語の多くについて一般的な定義を当業者に提供する：Dictionary of Microbiology and Molecular Biology (2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger et al. (eds.), Springer Verlag (1991); およびHale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991)。通常は、本明細書において用いられる命名法ならびに医学、有機化学および高分子化学における実験室手法は当該技術分野において周知でありかつ一般的に採用されるものである。

【0013】

本明細書において用いるように、冠詞「1つの(a)」および「1つの(an)」は冠詞の文法上の目的語の1つまたは複数(すなわち、少なくとも1つ)を指す。例としては「元素(an element)」は1つの元素または1つより多い元素を意味する。

【0014】

本明細書で用いられるように、「約」という用語は、当業者によって理解され、かつそれが用いられる文脈によってある程度異なるであろう。量、時間的な長さなどの計測可能な値を指す場合に本明細書において用いるように、「約」という用語は、特定された値から±20%または±10%、例えば±5%、例えば±1%、および例えば±0.1%のバラツキを包含することを意味しており、そのようなバラツキでも開示の方法を実施するには適切である。

【0015】

本明細書において用いるように、それ自体または別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、特に記載のない限り、分岐または非分岐飽和炭化水素基を意味する。「n-アルキル」という用語は、非分岐アルキル基を指す。「C<sub>x</sub>~C<sub>y</sub>アルキル」という用語は、分岐または非分岐炭化水素基中に包括的にx個~y個の炭素原子を有するアルキル基を指す。限定ではなく例示としては「C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル」という用語は、1、2、3、4、5、6、7または8個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖炭化水素部分を指す。「C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>」は、1、2、3、4、5、または6個の炭素原子を有する直鎖または分岐炭化水素部分を指す。「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル」は、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-ブチルを含む、1、2、3、または4個の炭素原子を有する直鎖または分岐炭化水素部分を指す。「C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> n-アルキル」という用語は、メチル、エチル、n-プロピル、およびn-ブチルを含む、1、2、3、または4個の炭素原子を有する直鎖炭化水素部分を指す。「アルキレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したアルキル置換基である。

【0016】

本明細書において用いるように、「芳香族」という用語は、1つまたは複数の多価不飽和環を備えた、芳香性を有する、すなわちnが整数である(4n+2)個の非局在化(パイ)電子を有する炭素環またはヘテロ環を指す。

【0017】

本明細書において用いるように、単独でまたは他の用語と組み合わせて採用される「アリール」という用語は、特に記載のない限り、1つまたは複数の環(典型的には1、2または

10

20

30

40

50

3個の環)を含有する炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環はビフェニルのようにペンダント様式で共に繋がってもよいし、またはナフタレンのように縮合していてもよい。例は、フェニル、アントラシル、およびナフチルを含む。フェニルおよびナフチルが好ましく、フェニルが最も好ましい。「アリーレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したアリール置換基である。

【0018】

本明細書において用いるように、それ自体または別の置換基の一部としての「ヘテロアルキル」という用語は、特に記載のない限り、主鎖中の1つまたは複数の炭素原子がヘテロ原子で置換された分岐または非分岐アルキル基を意味する。ヘテロ原子は酸素、硫黄、ケイ素、リン、窒素原子、またはこれらの組み合わせを非限定的に含む。「ヘテロアルキレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したヘテロアルキル置換基である。

10

【0019】

本明細書において用いるように、「アミドアルキル」という用語は、アルキル基のいずれかの末端に、またはアルキル基内に、 $-C(O)NR_a$ -または $-NR_aC(O)$ -基を有するアルキル基を指す。例えば、 $R_a$ は、H、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される。「アミドアルキレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したアミドアルキル置換基である。

【0020】

本明細書において用いるように、「アミドヘテロアルキル」という用語は、ヘテロアルキル基のいずれかの末端に、またはヘテロアルキル基の鎖内に、 $-C(O)NR_a$ -または $-NR_aC(O)$ -基を有するヘテロアルキル基を指す。例えば、 $R_a$ は、H、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される。「アミドヘテロアルキレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したアミドヘテロアルキル置換基である。

20

【0021】

本明細書において用いるように、それ自体または別の置換基の一部としての「アルコキシ」という用語は、特に記載のない限り、酸素を通じて親分子構造に繋がった、炭素原子が1~10個の直鎖、分岐、飽和環状形態およびこれらの組み合わせを含む0-アルキル基を意味する。例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどを含む。いくつかの態様では、アルコキシ基は $C_1 \sim C_3$ と表される1~6個の炭素を有し得る。いくつかの態様では、 $C_1 \sim 4$ アルコキシは炭素原子が1~4個の直鎖および分岐鎖アルキル両方を包含するアルコキシ基である。いくつかの局面では、アルコキシ基は $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、非限定的にはエトキシおよびメトキシなどである。

30

【0022】

本明細書において用いるように、それ自体または別の置換基の一部としての「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環式」という用語は、特に記載のない限り、炭素原子と、N、O、およびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子とからなる非置換または置換された安定な単環式または多環式ヘテロ環系を意味し、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されてもよく、窒素原子は任意で四級化されてもよい。ヘテロ環系は、特に記載のない限り、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子に繋がってもよい。ヘテロ環は性質的には芳香性または非芳香性であってもよい。1つの態様では、ヘテロ環はヘテロアリールである。「ヘテロシクリレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したヘテロシクリル置換基である。

40

【0023】

本明細書において用いるように、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、芳香性を有するヘテロ環を指す。多環式ヘテロアリールは部分的に飽和した1つまたは複数の環を含んでもよい。例は、テトラヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロベンゾフリルを含む。「ヘテロアリーレン」は2個の置換基に、または単一の置換基に2回、共有結合したヘテロアリール置換基である。

50

## 【 0 0 2 4 】

非芳香族ヘテロ環の例は、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフアン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピンおよびヘキサメチレンオキシドなどの単環式基を含む。

## 【 0 0 2 5 】

ヘテロアリアル基の例は、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル(特に2-および4-ピリミジニル)、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル(特に2-ピロリル)、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル(特に3-および5-ピラゾリル)、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリルを含む。

10

## 【 0 0 2 6 】

多環式ヘテロ環の例は、インドリル(特に3-、4-、5-、6-および7-インドリル)、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル(特に1-および5-イソキノリル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル(特に2-および5-キノキサリニル)、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル(特に3-、4-、5-、6-および7-ベンゾフリル)、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチエニル(特に3-、4-、5-、6-、および7-ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル(特に2-ベンゾチアゾリルおよび5-ベンゾチアゾリル)、プリニル、ベンゾイミダゾリル(特に2-ベンゾイミダゾリル)、ベンゾトリアゾリル、チオキサニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジニルを含む。

20

## 【 0 0 2 7 】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリアル部分の上記の列挙は、限定ではなく代表的なものを意図している。

30

## 【 0 0 2 8 】

本明細書において用いるように、核磁気共鳴の結果に関わる「 $\delta$ 」という用語は、測定された核についての測定された化学シフトを指す。特に記載のない限り、 $\delta$ は単位がppmである。

## 【 0 0 2 9 】

本明細書において用いるように、「DMSO」という用語は、ジメチルスルホキシドを指す。

## 【 0 0 3 0 】

本明細書において用いるように、単独でまたは別の置換基の一部として採用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、特に記載のない限り、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、例えば、フッ素、塩素、または臭素、さらには例えば、フッ素または塩素を意味する。

40

## 【 0 0 3 1 】

本明細書において用いるように、「ヒドロキシル」は-OHを指す。

## 【 0 0 3 2 】

本明細書において用いるように、「反応条件」という用語は、反応を促進するために必要とされるかまたは任意で必要とされる、物理的処理、化学試薬、またはこれらの組み合わせを指す。反応条件の非限定例は、電磁波、熱、触媒、化学試薬(非限定的には酸、塩基、求電子剤または求核剤など)、および緩衝剤である。

## 【 0 0 3 3 】

50

本明細書において用いるように、「塩」という用語は、無機酸、有機酸、無機塩基、有機塩基、これらの溶媒和物、水和物、または包接化合物を含む、本明細書において企図される化合物の塩を指す。本明細書において用いるように、「塩」という用語は、本明細書において記載される方法で有用な化合物である遊離酸または遊離塩基の付加塩を包含する。いくつかの場合では、所望されない塩はそれでもなお高い結晶性などの特性を有することがあり、本明細書において記載される方法の実施での有用性、例えば、本明細書において記載される化合物の合成または精製のプロセスにおいて有用性を有することがある。

**【0034】**

好適な酸付加塩は無機酸または有機酸から調製されてもよい。無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、リン酸、過塩素酸およびテトラフルオロボロン酸を含む。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、ヘテロ環式、カルボン酸およびスルホン酸クラスの有機酸より選択されてもよく、それらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(パモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸およびガラクトuron酸を含む。開示の化合物の好適な塩基付加塩は、例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属および遷移金属の塩、例えば、リチウム、カルシウム、マグネシウム、カリウム、アンモニウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩などを含む金属塩を含む。許容される塩基付加塩は、塩基性アミン、例えば、N,N'-ジベンジル-エチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチル-グルカミン)およびプロカインなどから作製される有機塩も含む。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を対応する遊離塩基と反応させることによって対応する遊離塩基から調製してもよい。

**【0035】**

本明細書において用いるように、「置換された」という用語は、原子または原子団が別の基に繋がった置換基として水素と置き換わったことを意味する。特に記載のない限り、本明細書において記されたあらゆる基が置換されてもよい。

**【0036】**

アリールおよびヘテロ環基については、これらの基の環に適用される「置換された」という用語は、任意の度合いの置換、つまりそのような置換が許容される場合には一置換、二置換、三置換、四置換、または五置換を指す。置換基は独立して選択され、置換は任意の化学的にアクセス可能な位置であってもよい。1つの態様では、置換基の数は1~4個の間で異なる。別の態様では、置換基の数は1~3個の間で異なる。さらに別の態様では、置換基の数は1~2個の間で異なる。さらに別の態様では、置換基は独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、-OH、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミドおよびニトロからなる群より選択される。本明細書において用いるように、置換基がアルキルまたはアルコキシ基である場合、炭素鎖は、分枝、直鎖または環状、例えば、直鎖であってもよい。

**【0037】**

本明細書において用いるように、「標的指向部分」とは、生物学的存在(biological entity)に結合できる化学的部分である。標的指向部分という用語は、抗体、酵素、タンパク質またはペプチド、または任意の他の生物学的結合リガンドなどの化学種を指してもよい。

**【0038】**

本明細書において用いるように、薬剤の「有効量」または「治療有効量」という用語は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量であり、それゆえ「有効量」とはそれが適用される文脈に応じて異なる。例えば、抗がん剤である薬剤を投与す

10

20

30

40

50

る文脈では、薬剤の有効量とは、例えば、1つまたは複数の症状または状態の軽減または改善または防止または予防；がん、障害、または状態の程度の軽減；がん、障害、または状態の安定した(すなわち悪化しない)状況；がん、障害、または状態の拡大の防止；疾患、障害、または状態の進行の遅延または減速；疾患、障害、または状態の改善または緩和；および検出可能であるかまたは検出不可能であるかどうかに関りなく、薬剤を投与せずに得られる応答と比べた寛解(部分的であるかまたは完全であるかどうかに関わりなく)を達成するのに十分な量である。

【0039】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書において用いるように、薬学的に許容される賦形剤と製剤化された本明細書において記載される化合物を含有する組成物を表す。いくつかの態様では、薬学的組成物は、哺乳類における疾患の治療のための治療レジメンの一部として政府規制機関の承認を得て製造または販売される。薬学的組成物は、例えば、単位剤形での経口投与向けに(例を挙げると、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップ、またはシロップ)；局所投与向けに(例を挙げると、クリーム、ゲル、ローション、または軟膏として)；静脈内投与向けに(例を挙げると、粒状塞栓物(particulate emboli)不含無菌溶液としておよび静脈内用途に好適な溶媒系において)；または本明細書において記載される任意の他の製剤(以下を参照されたい)において、製剤化され得る。本明細書の組成物の調製のための有用な薬学的担体は、固体、液体、または気体であり得る。よって、組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、坐剤、粉剤、腸溶コーティングされたかまたは他の保護製剤(例を挙げると、イオン交換樹脂への結合または脂質-タンパク質ベシクル内の包装)、徐放製剤、溶液、懸濁液、エリキシル剤、およびエアロゾルの形態を取り得る。担体は石油、動物、植物または合成起源のものを含む様々な油、例を挙げると、ラッカセイ油、ダイズ油、鉱物油、およびゴマ油より選択し得る。水、食塩水、水性デキストロース、およびグリコールは、特に注射液には(血液と等張であると)好ましい液体担体である。例えば、静脈内投与向けの製剤は、固体の活性成分を水に溶解して水溶液を生成し、溶液を無菌化することによって調製される活性成分の無菌水溶液を含む。好適な薬学的賦形剤は、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、タルク、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカ、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレングリコール、水、およびエタノールを含む。組成物は防腐剤、安定剤、湿潤または乳化剤、浸透圧を調整するための塩、および緩衝剤などの従来の薬学的添加剤に供されてもよい。好適な薬学的担体およびそれらの製剤はE. W. MartinによるRemington's Pharmaceutical Sciencesに記載されている。いずれにせよ、そのような組成物はレシピエントへの投与のための適切な剤形を調製するように有効量の活性化合物を好適な担体と共に含有する。

【0040】

本明細書において用いるように、「単位用量」とは所定量の活性成分を含む薬学的組成物の個別の量である。活性成分の量は、通常、対象に投与されるであろう活性成分の投与量、またはそのような投与量のうちの都合の良い一部分、例えばそのような投与量の半分または三分の一に等しい。単位剤形は1日に1回の用量、または1日に複数回の用量(例を挙げると1日当たり約1~4回またはそれ以上)のうちの一つ、のためのものであってもよい。1日に複数回の用量が用いられる場合には、単位剤形は各用量毎に同じであるかまたは異なってもよい。

【0041】

本明細書における化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制限されると理解されるであろう。したがって、基が多数の置換基のうちの一つまたは複数で置換されてもよい場合には、そのような置換は、原子価などに関する化学結合の原理に適合するように、かつ本質的に不安定ではない化合物を生じるように選択される。例えば、任意の炭素原子が、炭素の4個の価電子と一致して2、3、または4個の別の原子に結合するであろう。

10

20

30

40

50

## 【0042】

本開示全体にわたり、開示の様々な局面が範囲の形式で表されることがある。範囲の形式での記載は単に利便性および簡潔性のためであると理解すべきであり、本クレームの範囲に対する不変の限定として解釈すべきではない。したがって、範囲の記載は、可能なより狭い範囲や、その範囲内の個々の数値、適切な場合は範囲内の数値の部分整数をすべて具体的に開示していると解釈すべきである。例えば、1~6などの範囲の記載は1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などのより狭い範囲や、その範囲内の個々の数字、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示していると解釈すべきである。これは範囲の広さにかかわらず適用される。

## 【0043】

化合物および組成物

ポリマー骨格と、抗体に接続した第1リンカーと、治療剤または小分子に接続した第2リンカーとから形成される抗体薬物複合体を含む薬物送達システムが本明細書において提供される。1つの態様では、ポリマーは、ポリ-1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール(PHF)系ポリマーである。いくつかの態様では、第1リンカーは、抗体などの標的指向部分に共有結合的に繋がった、ポリマーに結合したスルフィド(-S-)を含む。いくつかの態様では、第2リンカーは、治療剤に繋がった、ポリマーに結合したスルフィド(-S-)を含む。別の態様では、第2リンカーはタンパク質に繋がっている。タンパク質はシステインおよび/またはリジンを含んでもよい。いくつかの態様では、システインおよび/またはリジンはタンパク質への結合点であってもよい。

## 【0044】

一定の態様では、本発明のポリマーはポリアセタール、例を挙げると、ポリ-1-ヒドロキシメチルエチレンメチレンメチルホルマール(PHF)である。別の態様では、ポリアセタールは約10kDa~250kDaの範囲の分子量を有する。

## 【0045】

一定の態様では、標的指向部分は、抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および他の標的指向リガンドからなる群より選択される。標的指向抗体の例は、がん細胞において過剰発現される抗原、ドライバーがん遺伝子から調節される抗原、腫瘍性の間質および血管系における抗原、または血液悪性腫瘍において見られる抗原に特異的なモノクローナル抗体を非限定的に含み得る。一定の態様では、標的部分は、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、STEAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98を非限定的に含み得る。一定の態様では、標的指向部分はトラスツズマブおよびベルツズマブより選択される。

## 【0046】

いかなる理論に限定されるものではないが、標的指向部分は、治療薬または小分子を特定の標的部位、例えば、腫瘍または組織に局在化させ得る。これは、正常細胞に対する望ましくない副作用を最小限にしつつ標的部位での治療薬の有効性を効果的に向上し得る。

## 【0047】

一定の態様では、治療剤は化学療法剤(例を挙げると、カンプトテシンなどのキノロンアルカロイド)である。いくつかの態様では、治療剤(例を挙げると、化学療法剤)は微小管阻害剤、DNA損傷剤、およびRNA転写阻害剤、およびこれらの任意の組み合わせを非限定的に含み得る。さらに別の態様では、微小管阻害剤は非限定的にはアウリスタチン、メイトンシノイド、タキソール誘導体、ピンカアルカロイドおよびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つまたは複数であり得る。さらに別の態様では、DNA損傷剤は非限定的にはカリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つまたは複数であり得る。さらに別の態様では、RNA転写阻害剤は

10

20

30

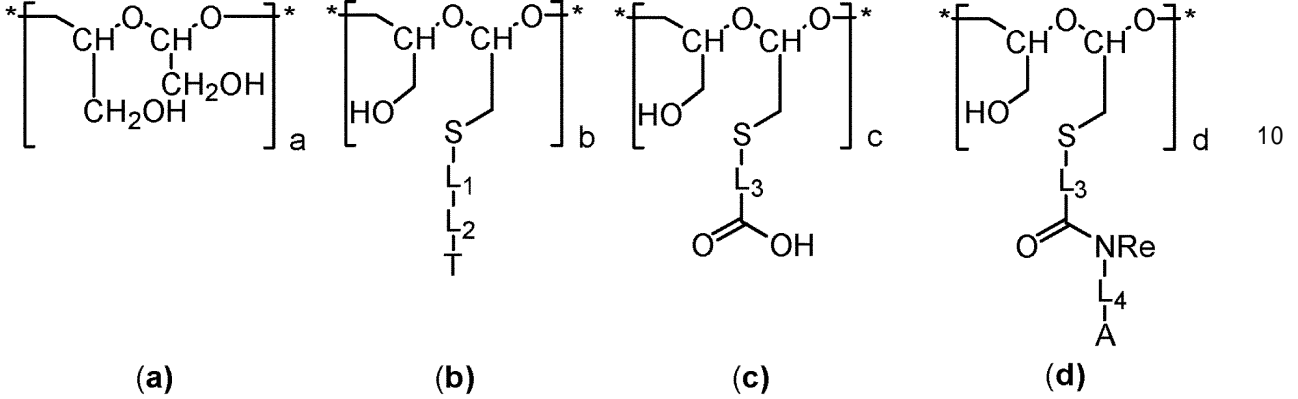
40

50

アマニチン、 $\alpha$ -アマニチン、 $\beta$ -アマニチン、および $\gamma$ -アマニチンならびにこれらの任意の誘導体を含むアマニチンであり得る。治療剤はツブリン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤またはこれらの任意の組み合わせであってもよい。

【0048】

本発明は、ヒドロキシモノマーブロック(a)および/または(b)および/または(c)および/または(d)を含む、下に示す式(I)の抗体-薬剤複合体を提供する。

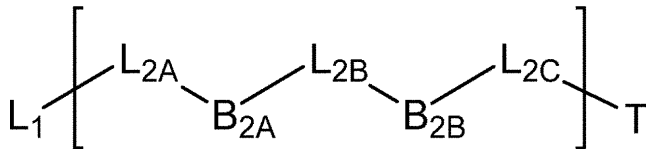


(I)

「\*」は(a)、(b)、(c)および(d)からなる群より選択される式の遊離ヒドロキシモノマーの付加部への共有結合を示し、ここで各モノマーは任意のさらなるモノマーからは独立して置換され；

$L_1$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$L_2$ は存在しないかまたは式：



のものであり得、式中、

$L_{2A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

$B_{2A}$ は存在しないかまたは-S-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>C(=O)-、-OC(=O)O-、-NR<sub>c</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>-または-NR<sub>c</sub>C(=O)NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>C(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-SC(=O)S-、-OC(=O)S-、-SC(=O)O-、-OC(=S)O-、-SC(=S)S-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-NH-C(=O)-、-C(=O)NH-N=CR<sub>c</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-O-、および-O-N=CR<sub>c</sub>-より選択される切断可能なリンカーであり、ここでR<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより独立して選択される置換基であり；

$L_{2B}$ は存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり得；

$B_{2B}$ は存在しないかまたは-S-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>C(=O)-、-OC(=O)O-、-NR<sub>c</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>-または-NR<sub>c</sub>C(=O)NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>C(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-SC(=O)S-、-OC(=O)S-、-SC(=O)O-、-OC(=S)O-、-SC(=S)S-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-NH-C(=O)-、-C(=O)NH-N=CR<sub>c</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-O-、および-O-N=CR<sub>c</sub>-より選択される切断可能なリンカーであり得、ここでR<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ水素、アルキル、ヘテロアルキ

20

30

40

50

ル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより独立して選択される置換基であり；

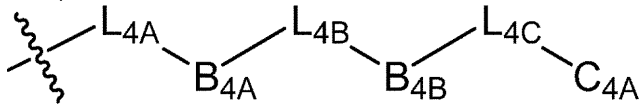
$L_{2c}$ は存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

Tは治療剤であり；

$L_3$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$R_e$ は水素、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される置換基であり；

$L_4$ は式：



の基であり、式中、

$L_{4A}$ はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

$B_{4A}$ は存在しないかまたは-S-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>C(=O)-、-OC(=O)O-、-NR<sub>c</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>-または-NR<sub>c</sub>C(=O)NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>C(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-SC(=O)S-、-OC(=O)S-、-SC(=O)O-、-OC(=S)O-、-SC(=S)S-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-NH-C(=O)-、-C(=O)NH-N=CR<sub>c</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-O-、-O-N=CR<sub>c</sub>-より選択される切断可能なリンカーであり、ここでR<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより独立して選択される置換基であり；

$L_{4B}$ は存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり、

$B_{4B}$ は存在しないかまたは-S-S-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>C(=O)-、-OC(=O)O-、-NR<sub>c</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>-または-NR<sub>c</sub>C(=O)NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>C(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-SC(=O)S-、-OC(=O)S-、-SC(=O)O-、-OC(=S)O-、-SC(=S)S-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NR<sub>c</sub>-、-NR<sub>c</sub>SO<sub>2</sub>NR<sub>d</sub>-、-C(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)-、-NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>C(=O)O-、-OC(=O)NR<sub>c</sub>NR<sub>d</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-NH-C(=O)-、-C(=O)NH-N=CR<sub>c</sub>-、-CR<sub>c</sub>=N-O-、-O-N=CR<sub>c</sub>-より選択される切断可能なリンカーであり、ここでR<sub>c</sub>およびR<sub>d</sub>はそれぞれ水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより独立して選択される置換基であり；

$L_{4C}$ は存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

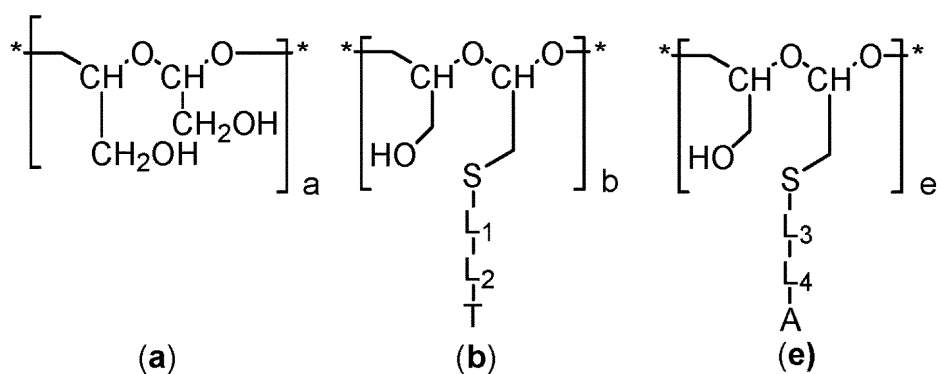
$C_{4A}$ は

10

20

30





## (II)

も提供し、式中、

\*、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、T、L<sub>3</sub>、L<sub>4</sub>およびAは上に記載の通りであり；

aは1～1860の整数であり；

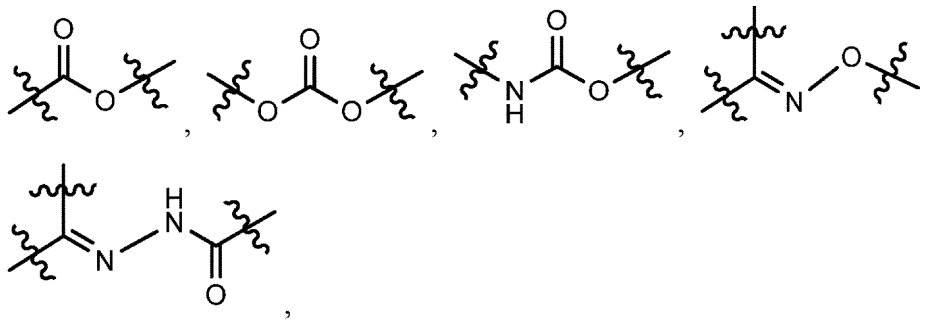
bは1～372の整数であり；

eは1～186の整数であるが；

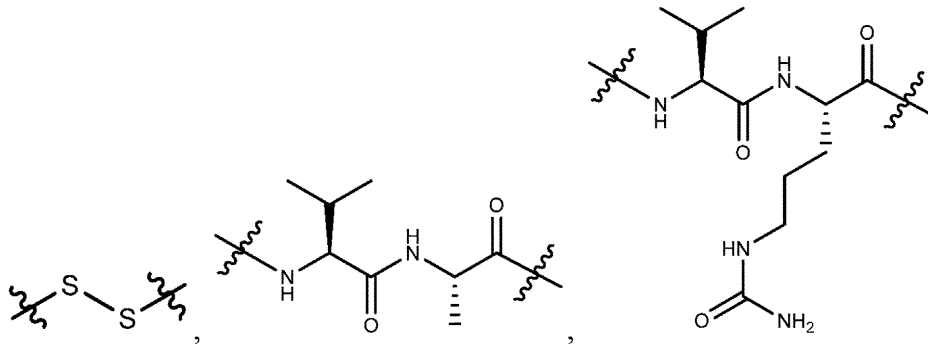
但し、式(II)の抗体薬物複合体は1つまたは複数の治療剤と1つまたは複数の標的指向部分とを含有しなければならない。

## 【0050】

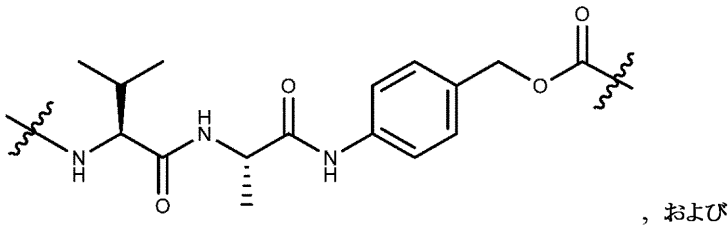
一定の態様では、切断可能なリンカー-B<sub>2A</sub>、B<sub>2B</sub>、B<sub>4A</sub>およびB<sub>4B</sub>は酵素的に切断され得るか、生分解性であり得るか、またはpHの変化によって切断され得る(例を挙げると、酸または塩基不安定である)。還元または酸化条件下で切断可能なリンカーも用いられることがある(Jain et al., Pharm. Res. 2015, 32, Pages 3526-3540を検討されたい)。切断可能なリンカーは非限定的には以下の構造のうちの1つまたは複数より選択されてもよい。



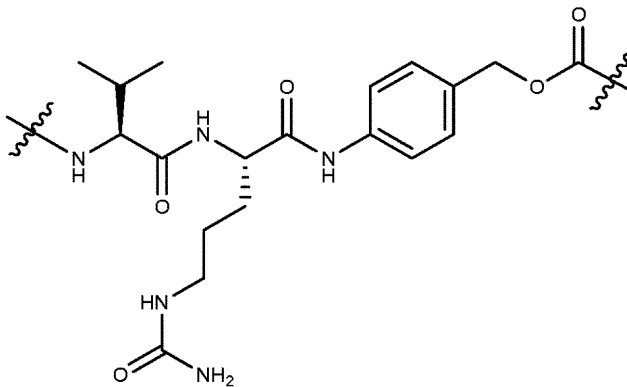
10



20



, および

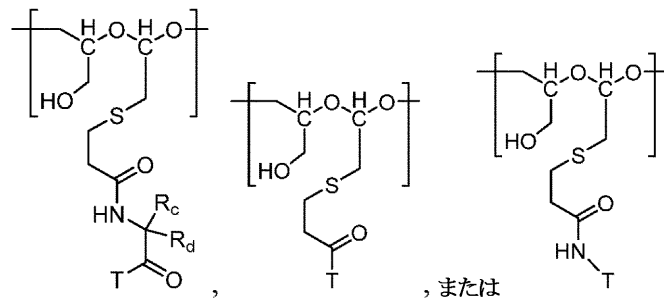


30

【0051】

別の態様では、リンカーL<sub>2</sub>は切断可能な連結を有さず(B<sub>2A</sub>およびB<sub>2B</sub>はいずれも存在しない)、治療薬Tは抗体の分解によって切断され得る(米国特許出願公開第2005/0238649号および本明細書における文献を参照されたい)。いくつかの態様では、モノマー単位(b)は構造：

40



を有する。

【0052】

50

一定の態様では、標的指向部分は求核性基を持ち、これを求電子性のC<sub>4A</sub>と反応させる。別の態様では、標的指向部分はC<sub>4A</sub>との生体直交型複合化学作用(biorthogonal conjugation chemistry)を可能にする化学的側鎖を備えた部位特異的修飾非天然アミノ酸を含む。一定の態様では、標的指向部分はアジドまたはアルキンで修飾されて、それぞれC<sub>4A</sub>上でアルキンまたはアジドとの[3+2]環状付加を可能にする。

【0053】

さらに別の態様では、標的指向部分(A)は、N-スクシンイミジル-4-(マレイミドメチル)シクロヘキサンカルボン酸(SMCC)、4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸スルホスクシンイミジル(スルホ-SMCC)、マレイミド-ポリエチレングリコール-N-ヒドロキシスクシンイミド、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオン酸(SPDP)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ペンタン酸(SPP)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルジチオ)ブタン酸(SPDB)、ヨード酢酸N-スクシンイミジル(SLA)、プロモ酢酸N-スクシンイミジル(SBA)および3-(プロモアセトアミド)プロピオン酸N-スクシンイミジル(SBAP)からなる群より選択される架橋剤を通じて、L<sub>4C</sub>に連結し得る。

10

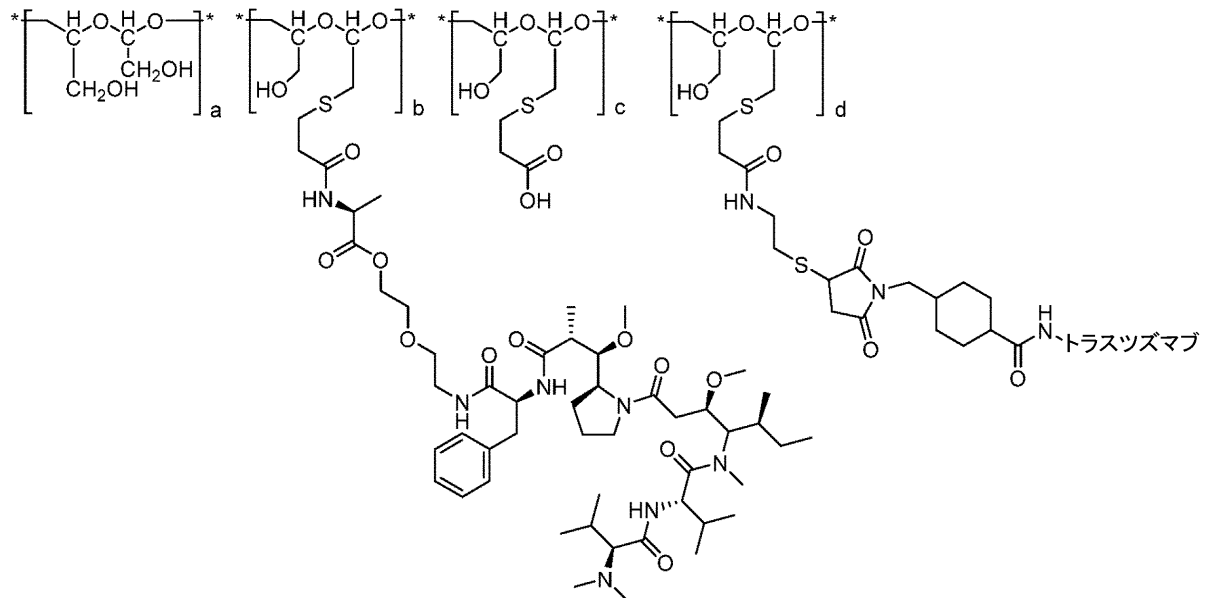
【0054】

典型的には、治療薬(T)と標的指向部分(A)のモル比は、通常は1:1より大きい。いくつかの態様では、比は、約5:1より大きいか、または約8:1より大きいか、または約10:1より大きいか、または約12:1より大きいか、または約15:1より大きいか、または約18:1より大きい。いくつかの態様では、比は、約1:1~約20:1(例を挙げると約5:1~約15:1、約8:1~約13:1など)である。

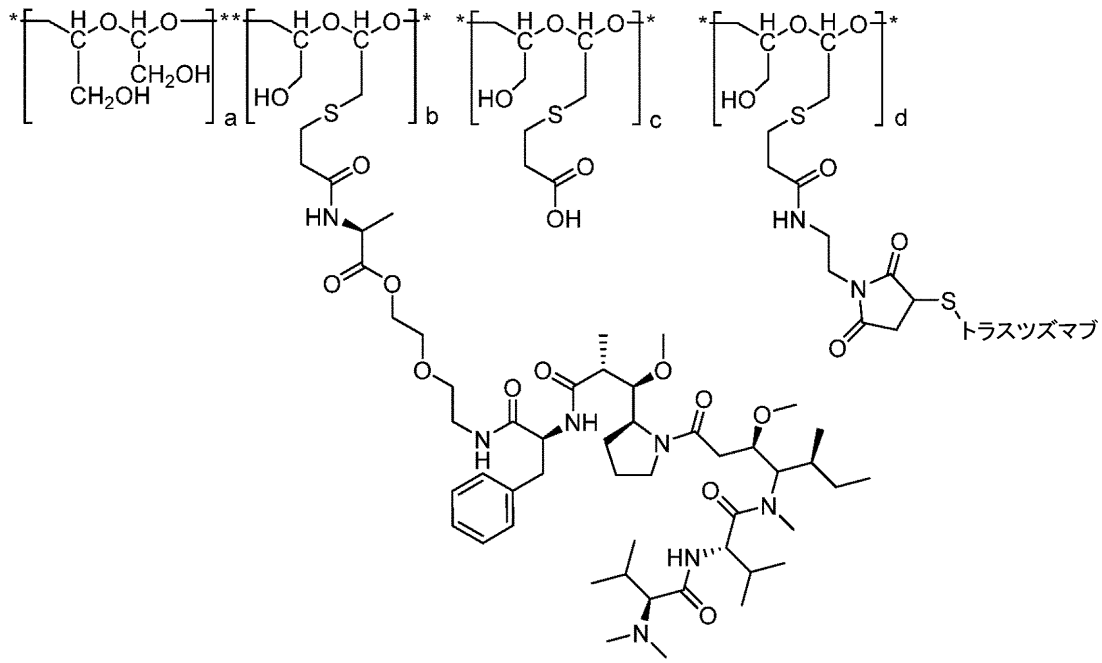
20

【0055】

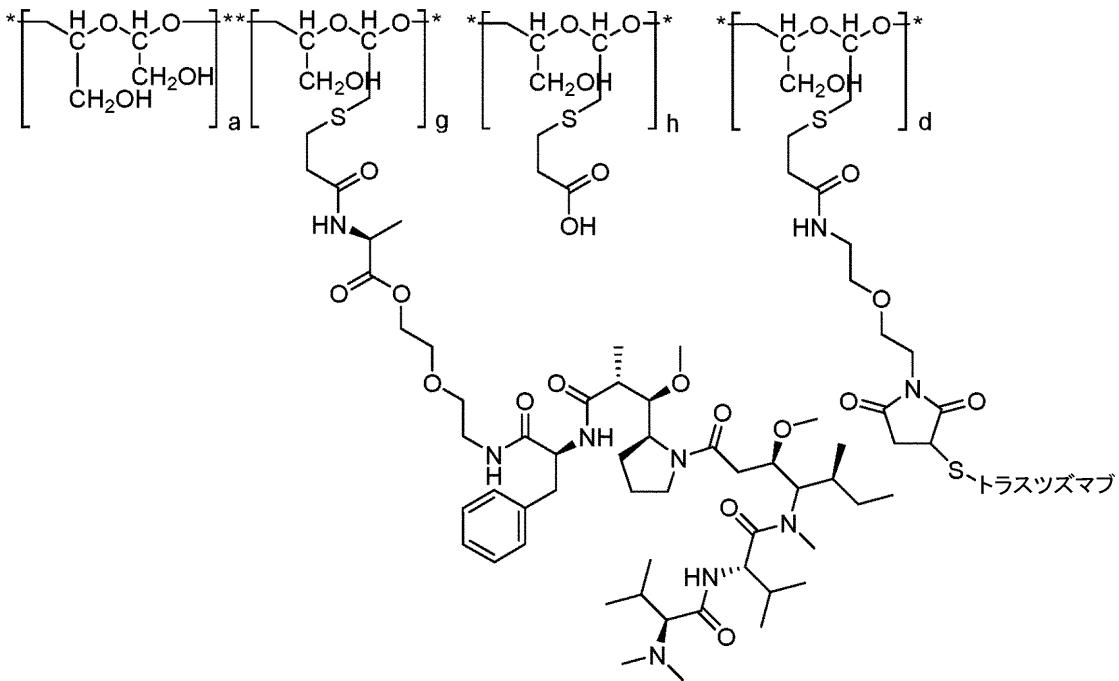
いくつかの態様では、式(1)の化合物は、化合物16、化合物17、化合物25、または化合物30:



30

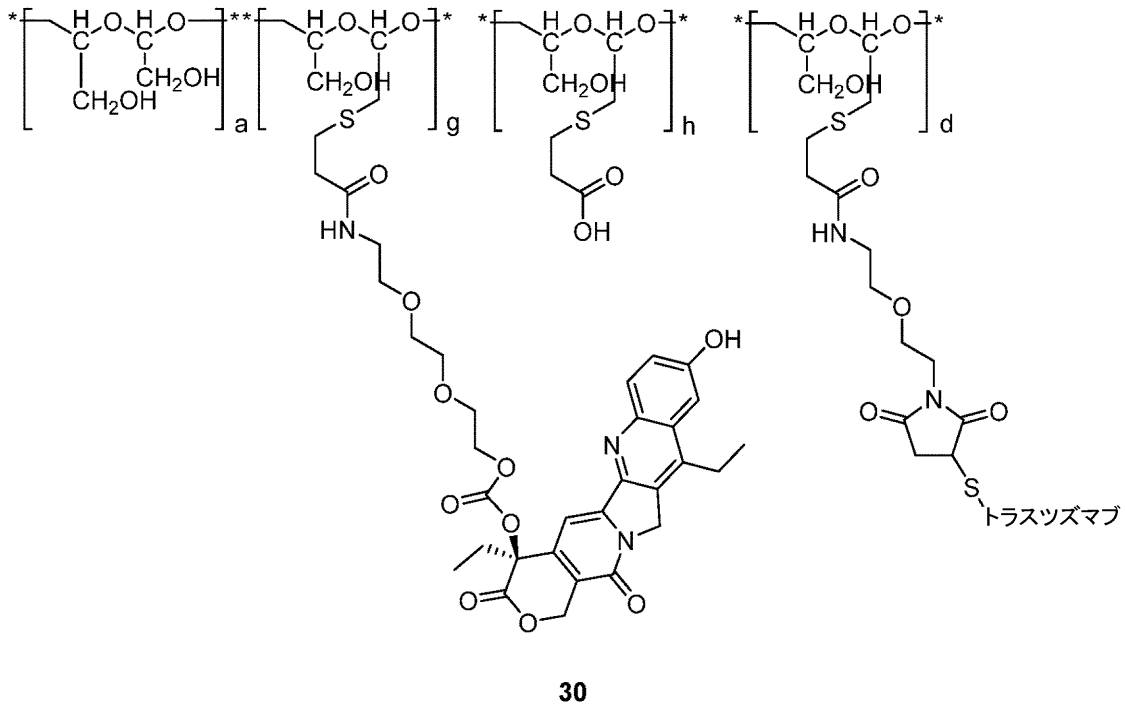


10



20

30



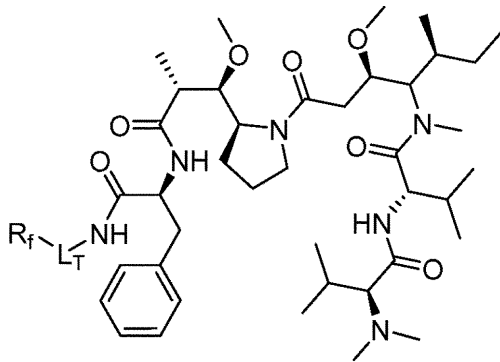
10

である。

20

【0056】

本発明は、式(III)のアウリスタチン誘導体：



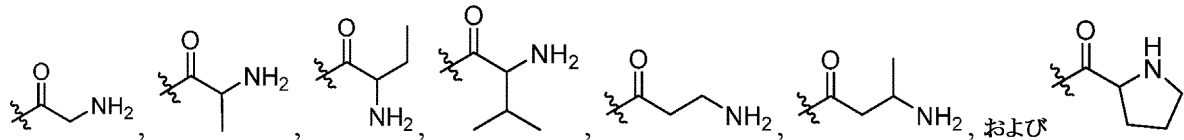
30

(III)

も提供し、式中、

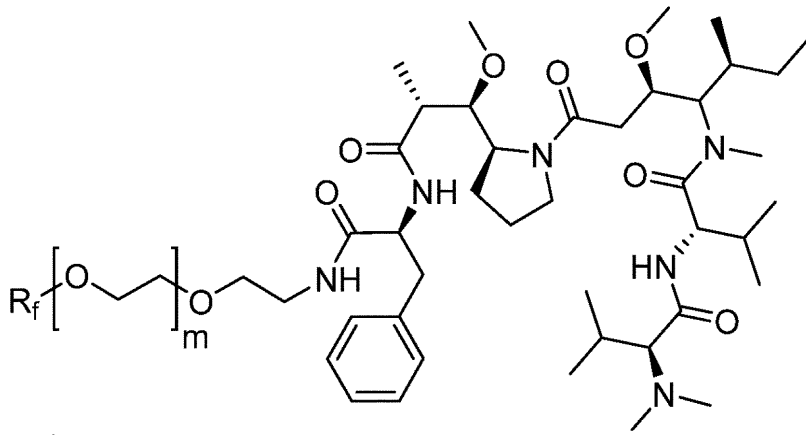
$L_T$ は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「 $m$ 」は0(すなわち $L_T$ が結合)~6の整数であり；かつ

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



40

より選択され、かつ「 $p$ 」は1~4の整数である。いくつかの態様では、アウリスタチン誘導体は構造：

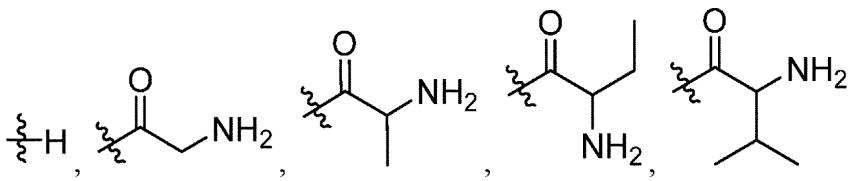


10

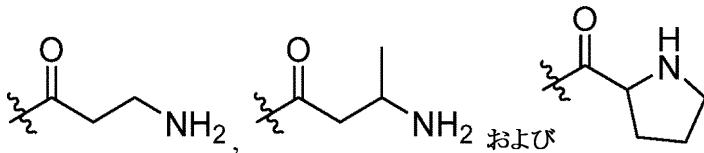
を有し、

式中、「 $m$ 」は1~6の整数であり；かつ

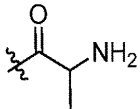
$R_f$ は



20



より選択される。いくつかの態様では、アウリスタチン誘導体は、好適な官能基を備えたポリマーと $R_f$ 部分を接触させる $a$ を介してPHFポリマーに繋がって、ポリマーとアウリスタチン誘導体との間に共有結合を形成してもよい。いくつかの態様では、 $R_f$ は前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む。 $R_f$ は水素であってもよく( $R_f$ が水素でありかつ結合点であれば、それは結合である)、または

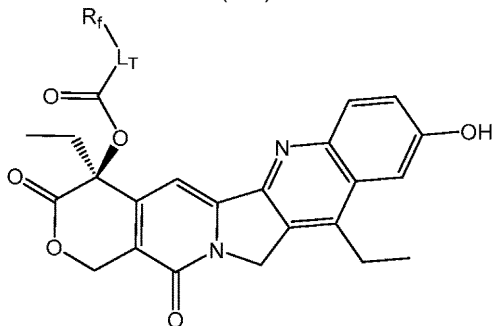


30

であってもよい。

【0057】

本発明は、式(IV)の構造：



40

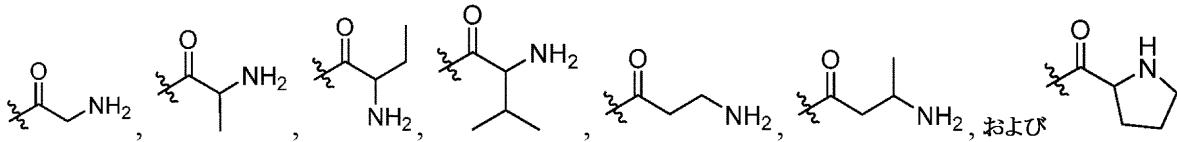
(IV)

を有するカンプトテシン誘導体も提供し、

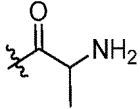
式中、

$L_T$ は、 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「 $m$ 」は0(すなわち $L_T$ は結合である)~6の整数であり；かつ

$R_f$ は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



より選択され、かつ「p」は1~4の整数である。いくつかの態様では、カンプトテシン誘導体は、好適な官能基を備えたポリマーとR<sub>f</sub>部分を接触させるaを介してPHFポリマーに繋がって、ポリマーとカンプトテシン誘導体との間に共有結合を形成してもよい。いくつかの態様では、R<sub>f</sub>は前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む。R<sub>f</sub>は水素であってもよく(R<sub>f</sub>が水素でありかつ結合点であれば、それは結合である)、または



であってもよい。

#### 【0058】

本発明の化合物は、1つまたは複数の立体中心を持つことがあり、各立体中心は、(R)または(S)配置のいずれかで独立して存在してもよい。一定の態様では、本明細書において記載される化合物は光学活性形態またはラセミ形態で存在する。本明細書において記載される化合物は本明細書において記載される治療上有用な特性を持つ、ラセミ、光学活性、位置異性体および立体異性体形態、またはこれらの組み合わせを包含する。光学活性形態の調製は、非限定例としては再結晶化技術によるラセミ形態の分割、光学活性出発物質からの合成、キラル合成、またはキラル固定相を用いたクロマトグラフィー分離を含む任意の好適な様式で達成される。ラセミの式によって本明細書において図示される化合物は2つの鏡像異性体のいずれかもしくはそれらの混合物、または2つ以上のキラル中心が存在する場合にはすべてのジアステレオマーもしくはそれらの混合物を示す。

#### 【0059】

一定の態様では、本発明の化合物は互変異性体として存在する。すべての互変異性体が本明細書において記される化合物の範囲内に含まれる。

#### 【0060】

本明細書において記載される化合物は、1つまたは複数の原子が、同じ原子番号を有するが、自然界で通常は見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と置き換えられた、同位体標識化合物も含む。本明細書において記載される化合物への挿入に適した同位体の例は、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>36</sup>Cl、<sup>18</sup>F、<sup>123</sup>I、<sup>125</sup>I、<sup>13</sup>N、<sup>15</sup>N、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、および<sup>35</sup>Sを非限定的に含む。一定の態様では、重水素などのより重い同位体との置換がより大きな化学的安定性をもたらす。同位体標識化合物は任意の好適な方法によるか、または適切な同位体標識試薬を、これを用いないのであれば採用される非標識試薬の代わりに用いたプロセスによって調製される。

#### 【0061】

一定の態様では、本明細書において記載される化合物は、発色団もしくは蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を非限定的に含む、別の手段によって標識される。

#### 【0062】

本明細書において提供される態様のすべてにおいて、好適な任意である置換基の例は、クレームした発明の範囲を限定することを意図していない。本発明の化合物は、本明細書において提供されるあらゆる置換基または置換基の組み合わせを含有してもよい。

#### 【0063】

塩

本明細書に記載される化合物は酸または塩基と塩を形成してもよく、そのような塩は本発明に含まれる。「塩」という用語は、本発明の方法内で有用な遊離酸または塩基の付加塩を包含する。「薬学的に許容される塩」という用語は、薬学的用途において有用性をもたらす範囲内の毒性プロファイルを持つ塩を指す。一定の態様では、塩は薬学的に許容さ

10

20

30

40

50

れる塩である。薬学的に許容されない塩はそれでもなお、高い結晶性などの特性を有することがあり、本発明の実施での有用性、例えば、本発明の方法内で有用な化合物の合成、精製または製剤のプロセスにおいて有用性を有する。

【0064】

好適な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸からまたは有機酸から調製されてもよい。無機酸の例は、硫酸塩、硫酸水素塩、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、およびリン酸(リン酸水素およびリン酸二水素を含む)を含む。適切な有機酸は脂肪酸、脂環式酸、芳香族酸、芳香脂肪酸、ヘテロ環式酸、カルボン酸およびスルホン酸クラスの有機酸より選択されてもよく、これらの例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸(すなわちパモ酸)、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、スルファニル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、サリチル酸、ガラクトール酸、ガラクトン酸、グリセロホスホン酸およびサッカリン(例を挙げると、サッカリネート、サッカレート)を含む。塩は本発明の任意の化合物に対して、1モル当量未満の、1モル当量の、または1モル当量を超える、酸または塩基を含んでもよい。

【0065】

本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩は、例えば、アンモニウム塩ならびに、アルカリ金属、アルカリ土類金属および遷移金属の塩、例えば、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛の塩などを含む金属塩を含む。薬学的に許容される塩基付加塩は、塩基性アミン、例えば、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(すなわちN-メチルグルカミン)およびプロカインなどから作製される有機塩も含む。これらの塩はすべて、例えば、適切な酸または塩基を化合物と反応させることによって対応する化合物から調製してもよい。

【0066】

方法

本発明は、式(I)の化合物を含む抗がん有効量の組成物を投与する工程を含む、がん細胞を抑制する方法も提供する。別の態様では、式(II)の化合物を含む抗がん有効量の組成物を投与する工程を含む、がん細胞を抑制する方法が本明細書において提供される。一定の態様では、本発明は、式(I)または式(II)の化合物を含む組成物をその必要のある対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するかまたは抑制する方法を提供する。

【0067】

いくつかの態様では、がんはHER2陽性がんであり得る。いくつかの態様では、がんは乳がんであり得る。いくつかの態様では、がんはHER2陽性乳がんであり得る。

【0068】

方法のいくつかの態様では、HER2は乳がん細胞において過剰発現される。いくつかの事例では、式(I)または式(II)の化合物は、化合物16または17のようにPHFポリマーに連結したアウリスタチンFなどの抗新生物剤を含む。いくつかの態様では、式(I)または式(II)の化合物は、PHFポリマーに連結したトラスツズマブなどの抗体を含む。トラスツズマブは、HER2過剰発現乳がん細胞におけるHER2タンパク質の細胞外ドメインに結合することが公知である。本発明の化合物は、薬物ががん細胞を標的とすることを可能にし得、よって標的以外への活性または毒性を最小限にする。

【0069】

一定の態様では、本発明の方法は、1つまたは複数の追加の成分をさらに含む薬学的組成物の一部として式(I)または式(II)の化合物を投与する工程を含む。いくつかの態様では、本発明の化合物は、ある体積の滅菌水で再構成し得る凍結乾燥ケーキとして包装し得

10

20

30

40

50

る。

【0070】

一定の態様では、本発明の方法は、別の化合物または治療剤、例えば、抗腫瘍剤、化学療法剤、抗細胞増殖剤もしくはこれらの任意の組み合わせ、と組み合わせて式(I)または式(II)の化合物を投与する工程を含む。一定の態様では、本発明の方法は、外科的処置および放射線治療を非限定的に含む別の標準的な乳がん治療方法と組み合わせて式(I)または式(II)の化合物を投与する工程を含む。

【0071】

方法の一定の態様では、本発明の化合物は1ng/kg/日～500mg/kg/日の投与量で対象に投与され得る。いくつかの好ましい態様では、本発明の化合物は0.1mg/kg～約10mg/kgの投与量で対象に投与され得る。いくつかの態様では、化合物は毎日投与される。いくつかの態様では、化合物は隔日に投与される。いくつかの態様では、化合物は週に1回、隔週に1回、月に1回または隔月に1回投与される。いくつかの態様では、化合物は、標準的な化学療法レジメンの一部として投与される。

【0072】

合成

化合物は市販の出発物質、文献で公知の化合物、または容易に調製される中間体から、当業者に公知の標準的な合成方法および手順を採用することによって調製され得る。化合物はまた、実施例1～27に概説する合成スキームから調製されてもよい。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献から、または当分野における標準的な参考書から、容易に入手し得る。典型的なまたは好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられている場合、特に記載のない場合は他のプロセス条件も用い得ると認識されるであろう。最適な反応条件は用いる特定の反応物または溶媒で異なることがあるが、そのような条件は通常最適な手順によって当業者によって決定され得る。有機合成の当業者であれば、示された合成工程の性質および順序は本明細書において記載される化合物の形成を最適化する目的のために変更してもよいことを認識するであろう。

【0073】

本明細書において記載される化合物を合成する際に有用な合成化学変換(保護基方法論を含む)は当技術分野において公知であり、例えば、R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, 2d. Ed., Wiley-VCH Publishers (1999); P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley and Sons (2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)およびこれらの続編に記載されるものを含む。

【0074】

本明細書において記載されるプロセスは当技術分野において公知の任意の好適な方法に従ってモニタリングし得る。例えば、生成物の形成は核磁気共鳴分光法(例を挙げると、 $^1\text{H}$ または $^{13}\text{C}$ )、赤外分光法(FT-IR)、分光光度法(例を挙げると、UV-可視)、もしくは質量分析(MS)などの分光手段によるか、または高速液体クロマトグラフィー(HPLC)もしくは薄層クロマトグラフィー(TLC)などのクロマトグラフィーによってモニタリングし得る。

【0075】

化合物の調製は様々な化学基の保護および脱保護を伴い得る。保護および脱保護の必要性ならびに適切な保護基の選択は当業者によって容易に決定し得る。保護基の化学作用は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み入れられるGreene, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991に見出し得る。

【0076】

本明細書において記載されるプロセスの反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実施し得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、すなわち溶

10

20

30

40

50

媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度では、出発物質(反応物)、中間体、または生成物とは実質的に非反応性であり得る。所与の反応は1つの溶媒または1つより多い溶媒の混合物中で実施し得る。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程のための好適な溶媒が選択され得る。

【0077】

化合物のラセミ混合物の分割は当技術分野において公知の多数の方法のいずれかによって実施し得る。例示的な方法は、それぞれ対応するアルコールまたはアミンのモッシャーエステルまたはアミド誘導体の調製を含む。次いでエステルまたはアミドの絶対配置をプロトンおよび/または<sup>19</sup>F NMR分光法によって決定する。例示的な方法は光学的に活性な塩形成性有機酸である「キラル分割酸」を用いた分別再結晶を含む。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または様々な光学活性カンファースルホン酸のD体およびL体などの光学活性酸である。ラセミ混合物の分割は光学活性分割剤(例を挙げると、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によっても実施し得る。好適な溶出溶媒組成物は当業者によって決定し得る。

10

【0078】

薬学的組成物および製剤

本発明は、本発明の方法を実施するための、本発明の少なくとも1つの化合物またはその塩の薬学的組成物の使用も包含する。

【0079】

そのような薬学的組成物は対象への投与に適した形態の本発明の少なくとも1つの化合物またはその塩からなってもよく、または薬学的組成物は本発明の少なくとも1つの化合物またはその塩と、1つもしくは複数の薬学的に許容される担体、1つもしくは複数の追加の成分、またはこれらの何らかの組み合わせとを含んでもよい。本発明の少なくとも1つの化合物は、当技術分野において周知のように、生理学的に許容可能なカチオンまたはアニオンと組み合わせるなど生理学的に許容可能な塩の形態で薬学的組成物に存在してもよい。

20

【0080】

一定の態様では、本発明の方法を実施するために有用な薬学的組成物は、1ng/kg/日~100mg/kg/日の用量を送達するように投与されてもよい。別の態様では、発明を実施するために有用な薬学的組成物は1ng/kg/日~500mg/kg/日の用量を送達するように投与されてもよい。

30

【0081】

本発明の薬学的組成物における活性成分、薬学的に許容される担体、および任意のさらなる成分の相対的な量は治療される対象の属性(identity)、大きさ、および状態に応じて、さらに組成物が投与される経路に応じて異なるであろう。例としては、組成物は有効成分を0.1%~100%(w/w)含んでもよい。

【0082】

本発明の方法において有用な薬学的組成物は吸入、経口、直腸、経膺、非経口、局所、経皮、肺、鼻腔内、頬側、眼内、くも膜下、静脈内または他の投与経路向けに好適に開発されてもよい。他の企図される製剤は投射(projected)ナノ粒子、リポソーム調製物、活性成分を含有する封入(resealed)赤血球、および免疫学的製剤を含む。投与の経路は当業者には容易に明らかであり、治療されている疾患の種類および重症度、治療されている動物またはヒト患者の種類および年齢などを含む任意の数の要素に応じて異なるであろう。

40

【0083】

明細書において記載される薬学的組成物の製剤は、薬理学の分野で公知であるかまたは今後開発される任意の方法によって調製されてもよい。一般に、そのような調製方法は活性成分を担体または1つもしくは複数の他の副成分と合わせ、次いで必要または所望であれば、生成物を所望の単回または複数回用量単位に成形または包装する工程を含む。

【0084】

50

本明細書において提供される薬学的組成物の説明は主にヒトへの倫理的投与に適した薬学的組成物を指向しているが、当業者であればそのような組成物はあらゆる種類の動物への投与に通常は適していることを理解するであろう。薬学的組成物を様々な動物への投与に適したものにするためのヒトへの投与に適した薬学的組成物の改変は十分に理解されており、通常の技術を有する獣医薬理学者であれば、もし行われるのであれば単なる通常の実験のみでそのような改変を設計しかつ実施し得る。本発明の薬学的組成物の投与が企図される対象はヒトおよび他の霊長類、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ネコ、およびイヌなどの商業目的の哺乳類を含む哺乳類を非限定的に含む。

【0085】

1つの態様では、本発明の組成物は1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を用いて製剤化される。1つの態様では、本発明の薬学的組成物は、治療有効量の本発明の少なくとも1つの化合物と薬学的に許容される担体とを含む。有用である薬学的に許容される担体は、グリセロール、水、食塩水、エタノール、ならびにリン酸塩および有機酸の塩などの他の薬学的に許容される塩溶液を非限定的に含む。これらおよび他の薬学的に許容される担体の例は、Remington's Pharmaceutical Sciences (1991, Mack Publication Co., New Jersey)に記載されている。

【0086】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、それらの好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要な粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持されてもよい。微生物の作用の防止は、様々な抗菌および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成されてもよい。多くの場合、それは組成物中に等張剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどの多価アルコールを含んでもよい。注射用組成物の持続的吸収は吸収を遅らせる薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含むことによってもたらされてもよい。

【0087】

製剤は従来の賦形剤、すなわち、経口、非経口、経鼻、静脈内、皮下、経腸、または当技術分野で公知の任意の他の好適な投与方式に適した薬学的に許容される有機または無機担体物質と混合して採用されてもよい。薬学的調製物は滅菌され、所望であれば助剤、例を挙げると、滑沢剤、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝剤、着色、香味および/または芳香物質などと混合してもよい。それらは所望の場合には他の活性剤、例を挙げると、他の鎮痛剤と組み合わせてもよい。

【0088】

本明細書において用いるように、「追加の成分」とは以下のうちの1つまたは複数を含み、非限定的に含む：賦形剤；界面活性剤；分散剤；不活性希釈剤；造粒および崩壊剤；結合剤；滑沢剤；甘味剤；香味剤；着色剤；防腐剤；ゼラチンなどの生理的に分解可能な組成物；水性のビヒクルおよび溶媒；油性のビヒクルおよび溶媒；懸濁剤；分散または湿潤剤；乳化剤、粘滑剤；緩衝剤；塩；増粘剤；充填剤；乳化剤；酸化防止剤；抗生剤；抗真菌剤；安定剤；および薬学的に許容される高分子性または疎水性材料。本発明の薬学的組成物に含まれてもよい他の追加の成分は当技術分野において公知であり、例えば、参照により本明細書に組み入れられるGenaro, ed. (1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA)に記載されている。

【0089】

本発明の組成物は、組成物の全重量の約0.005%~2.0%の防腐剤を含んでもよい。防腐剤は環境中の汚染物質に晒された場合の腐敗を防止するために用いられる。発明に従って有用な防腐剤の例は、ベンジルアルコール、ソルビン酸、パラベン、イミド尿素およびこれらの組み合わせからなる群より選択されるものを非限定的に含む。非限定的な防腐剤は、約0.5%~2.0%のベンジルアルコールと0.05%~0.5%のソルビン酸との組み合わせで

10

20

30

40

50

ある。

【0090】

組成物は、好ましくは、化合物の分解を阻害する酸化防止剤およびキレート剤を含む。いくつかの化合物についての例示的な酸化防止剤は、組成物の全重量に対して重量で約0.01%~0.3%の好ましい範囲のBHT、BHA、アルファ-トコフェロールおよびアスコルビン酸であり、例えば、0.03%~0.1%の範囲のBHTである。キレート剤は組成物の全重量に対して重量で0.01%~0.5%の量で存在してもよい。例示的なキレート剤は組成物の全重量に対して重量で約0.01%~0.20%の範囲、例えば、0.02%~0.10%の範囲のエデト酸塩(例を挙げると、エデト酸二ナトリウム)およびクエン酸を含む。キレート剤は製剤の保存期間に悪影響をもたらすことがある組成物中の金属イオンをキレート化するのに有用である。BHTおよびエデト酸二ナトリウムがそれぞれいくつかの化合物にとって特に好ましい酸化防止剤およびキレート剤である一方で、当業者には公知のように他の適切かつ同等の酸化防止剤およびキレート剤を代用してもよい。

10

【0091】

液体懸濁液は水性または油性ビヒクルにおける活性成分の懸濁を達成するための従来の方法を用いて調製されてもよい。水性ビヒクルは、例えば、水および等張食塩水を含む。油性ビヒクルは、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油、例えば、ナンキンマメ、オリーブ、ゴマ、またはココナッツの油、分画植物油、および鉱物油、例えば、流動パラフィンを含む。液体懸濁液は懸濁剤、分散または湿潤剤、乳化剤、粘滑剤、防腐剤、緩衝剤、塩、香味剤、着色剤、および甘味剤を非限定的に含む1つまたは複数の追加の成分をさらに含んでもよい。油性懸濁液は増粘剤をさらに含んでもよい。公知の懸濁剤はソルビトールシロップ、硬化食用脂肪、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、アカシアガム、およびセルロース誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、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を非限定的に含む。公知の分散または湿潤剤はレシチンなどの天然に存在するホスファチド、脂肪酸との、長鎖脂肪族アルコールとの、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの、または脂肪酸および無水ヘキシトールから誘導される部分エステルとのアルキレンオキシドの縮合生成物(例を挙げると、それぞれステアリン酸ポリオキシエチレン、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール、およびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン)を非限定的に含む。公知の乳化剤はレシチンおよびアカシアを非限定的に含む。公知の防腐剤はパラヒドロキシ安息香酸メチル、エチル、またはn-プロピル、アスコルビン酸、およびソルビン酸を非限定的に含む。公知の甘味剤は、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロース、およびサッカリンを含む。油性懸濁液用の公知の増粘剤は、例えば、ミツロウ、固形パラフィン、およびセチルアルコールを含む。

20

30

【0092】

水性または油性溶媒中の活性成分の液体溶液は、液体懸濁液と実質的に同じ様式で調製されてもよく、主な違いは活性成分が溶媒中に懸濁されているというよりはむしろ溶解されていることである。本明細書において用いるように、「油性」液体は炭素含有液体分子を含みかつ水よりも極性が低い性質を示すものである。本発明の薬学的組成物の液体溶液は液体懸濁液に関して記載した成分のそれぞれを含んでもよいが、懸濁剤は溶媒への活性成分の溶解を必ずしも補助しないと理解されるであろう。水性溶媒は、例えば、水および等張食塩水を含む。油性溶媒は、例えば、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、植物油、例えば、ナンキンマメ、オリーブ、ゴマ、またはココナッツの油、分画植物油、および鉱物油、例えば、流動パラフィンを含む。

40

【0093】

本発明の薬学的調製物の粉末および顆粒製剤は公知の方法を用いて調製されてもよい。そのような製剤は、例えば、錠剤を形成するため、カプセルを充填するため、またはそれへの水性もしくは油性ビヒクルの添加によって水性もしくは油性懸濁液もしくは溶液を調製するために用いられて対象に直接投与されてもよい。これらの製剤のそれぞれは、分散

50

または湿潤剤、懸濁剤、および防腐剤のうちの1つまたは複数をさらに含んでもよい。充填剤および甘味、香味または着色剤などの追加の賦形剤もこれらの製剤に含まれてもよい。

【0094】

本発明の薬学的組成物はまた水中油型エマルジョンまたは油中水型エマルジョンの形態で調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。油相はオリーブもしくはラッカセイ油などの植物油、流動パラフィンなどの鉱物油、またはこれらの組み合わせであってもよい。そのような組成物は、アカシアガムまたはトラガカントガムなどの天然に存在するガム、大豆またはレシチンホスファチドなどの天然に存在するホスファチド、モノオレイン酸ソルビタンなどの脂肪酸とヘキシトール無水物との組み合わせから誘導されるエステルまたは部分エステル、およびモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどのエチレンオキシドとのそのような部分エステルの縮合生成物などのうちの1つまたは複数の乳化剤をさらに含んでもよい。これらのエマルジョンはまた、例えば、甘味または香味剤を含む追加の成分を含有してもよい。

10

【0095】

材料を化学組成物で含浸するかまたはコーティングするための方法は当技術分野において公知であり、化学組成物を表面に堆積させるかまたは結合させる方法、材料の合成中に化学組成物を材料の構造に組み込む方法(すなわち、生理的に分解可能な材料を用いるなどして)、後に乾燥させるかまたは乾燥させないかに関わらず水性または油性の溶液または懸濁液を吸収性材料に吸収させる方法を非限定的に含む。

20

【0096】

投与/投薬

投与レジメンは有効量に影響することがある。治療製剤は、がんに関連した外科的処置の前または後のいずれかで患者に投与してもよい。さらに、いくつかの分割投薬量や、異なる投薬量が毎日もしくは逐次的に投与されてもよいし、または用量は、連続的に注入されてもよいし、もしくはボラス注射であってもよい。さらに、治療製剤の投薬量は治療的または予防的状況の切迫度に比例して増減させてもよい。

【0097】

患者、好ましくは哺乳類、より好ましくはヒトへの本発明の組成物の投与は、患者におけるがんを治療するのに有効な投薬量および期間で公知の手順を用いて実施されてもよい。治療効果を達成するのに必要な治療化合物の有効量は、採用した特定の化合物の活性；投与のタイミング；化合物の排出速度；治療の長さ；化合物と組み合わせて用いられる他の薬物、化合物または物質；治療されている患者の疾患または障害の状況、年齢、性別、体重、状態、健康状態全般および過去の病歴などの要因、ならびに医学分野で周知の同様の要因に応じて異なることがある。投薬レジメンは最適な治療応答を提供するように調節してもよい。例えば、いくつかの分割用量が毎日投与されてもよいし、または治療状況の切迫度に比例して用量を低減してもよい。本発明の治療化合物の有効用量範囲の非限定例は、約0.01~50mg/kg体重/日である。当業者であれば、関連する要因を検討して、過度の実験をすることなく治療化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

30

【0098】

化合物は1日に数回程度の頻度で動物に投与し得るか、またはより少ない頻度、例えば、1日に1回、1週間に1回、2週間に1回、1ヶ月に1回、またはさらに少ない頻度、例えば、数ヶ月毎に1回または1年に1回以下投与してもよい。1日に投薬される化合物の量は、非限定例では、毎日、隔日、2日毎、3日毎、4日毎、または5日毎に投与されてもよいと理解される。例えば、隔日投与では、月曜日に1日当たり5mgの用量が開始され、水曜日に最初の1日当たり5mgの後続用量が投与され、金曜日に2回目の1日当たり5mgの用量が投与されるという具合であってもよい。投与の頻度は当業者には容易に明らかであり、非限定的には治療されている疾患の種類および重症度、動物の種類および年齢などの任意の数の要因に応じて異なるであろう。

40

【0099】

50

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、患者に有毒になることなく、特定の患者、組成物、および投与方式について所望の治療応答を達成するのに有効な活性成分の量が得られるように変更されてもよい。

**【0100】**

当技術分野で通常の技能を有する医学博士、例を挙げると、医師または獣医師であれば、要求される薬学的組成物の有効量を容易に決定しかつ処方し得る。例えば、医師または獣医師であれば、所望の治療効果を達成するのに要求されるものより低いレベルで薬学的組成物において採用される本発明の化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に投薬量を増加し得るであろう。

**【0101】**

特定の態様では、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために投薬単位形態で化合物を製剤化することが特に有利である。本明細書において用いる投薬単位形態とは、治療すべき患者のための単一の投薬量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は要求される薬学的ピヒクルと合わせて所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の治療化合物を含有する。本発明の投薬単位形態は(a)治療化合物の特有の性質および達成すべき特定の治療効果ならびに(b)患者におけるがんの治療のためのそのような治療化合物を配合する/製剤化する技術に固有の制約によって決まりかつ直接的に左右される。

**【0102】**

1つの態様では、本発明の組成物は、1日当たり1~5回またはそれ以上の範囲の投薬量で患者に投与される。別の態様では、本発明の組成物は、毎日、2日に、3日に1回~1週間に1回および2週間に1回を非限定的に含む投薬量の範囲で患者に投与される。本発明の様々な組み合わせ組成物の投与頻度は、年齢、治療すべき疾患または障害、性別、全身の健康状態、および他の要因を非限定的に含む多くの要因に応じて対象毎に異なることが当業者には容易に明らかであろう。よって、本発明は任意の特定の投薬レジメンに限定されると解釈すべきではなく、任意の患者に投与される正確な投薬量および組成物は患者に関するすべての他の要因を考慮した主治医によって決定されるであろう。

**【0103】**

投与向けの本発明の化合物は、約1mg~約7,500mg、約20mg~約7,000mg、約40mg~約6,500mg、約80mg~約6,000mg、約100mg~約5,500mg、約200mg~約5,000mg、約400mg~約4,000mg、約800mg~約3,000mg、約1mg~約2,500mg、約2mg~約2,000mg、約5mg~約1,000mg、約10mg~約750mg、約20mg~約600mg、約30mg~約500mg、約40mg~約400mg、約50mg~約300mg、約60mg~約250mg、約70mg~約200mg、約80mg~約150mgの範囲、ならびにこれらの間の任意およびすべての全体的なまたは部分的なインクリメントであってもよい。一定の好ましい態様では、本発明の化合物は約0.1mg/kg体重~約10mg/kg体重の投与量で対象に投与され得る。

**【0104】**

いくつかの態様では、本発明の化合物の用量は約0.5mg~約5,000mgである。いくつかの態様では、本明細書において記載される組成物で用いられる本発明の化合物の用量は、約5,000mg未満、または約4,000mg未満、または約3,000mg未満、または約2,000mg未満、または約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約200mg未満、または約50mg未満である。同様に、いくつかの態様では、本明細書において記載される第2化合物の用量は、約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約400mg未満、または約300mg未満、または約200mg未満、または約100mg未満、または約50mg未満、または約40mg未満、または約30mg未満、または約25mg未満、または約20mg未満、または約15mg未満、または約10mg未満、または約5mg未満、または約2mg未満、または約1mg未満、または約0.5mg未満、ならびにこれらの任意およびすべての全体的なまたは部分的なインクリメントである。

**【0105】**

1つの態様では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を単独でまたは第2薬学的薬剤と組み合わせて保持する容器と、患者におけるがんの1つまたは複数の症状を治療するか

10

20

30

40

50

、防止するか、または軽減するべく化合物を用いるための説明書とを含む、包装された薬学的組成物を指向する。

【0106】

「容器」という用語は、薬学的組成物を保持するための任意の入れ物を含む。例えば、1つの態様では、容器は薬学的組成物を含む包装である。別の態様では、容器は薬学的組成物を含む包装ではない、すなわち容器は、包装された薬学的組成物または未包装の薬学的組成物と薬学的組成物の使用のための説明書とを含む、箱またはバイアルなどの入れ物である。また、包装技術は当技術分野において周知である。薬学的組成物の使用のための説明書は薬学的組成物を含むパッケージ上に含まれてもよく、そのため説明書は包装された製品との機能的な関係を向上させると理解されたい。しかしながら、説明書は化合物のその意図される機能を果たす、例えば、患者におけるがんを治療するか、防止するか、または軽減する能力に関する情報を含んでもよいと理解されたい。

10

【0107】

投与の経路

本発明のあらゆる組成物の投与経路は吸入、経口、経鼻、直腸、非経口、舌下、経皮、経粘膜(例を挙げると、舌下、舌、(経)頬側、(経)尿道、膣(例を挙げると、経膣および膣周囲)、鼻腔(内)および(経)直腸)、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、髄腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、および局所投与を含む。

【0108】

好適な組成物および剤形は、例えば、錠剤、カプセル、カプレット、丸剤、ゲルキャップ、トローチ、分散液、懸濁液、溶液、シロップ、顆粒、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、粉末、ペレット、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、坐剤、経鼻または経口投与向けの液体スプレー、吸入用のドライパウダーまたはエアロゾル製剤、膀胱内投与向けの組成物および製剤などを含む。本発明で有用と考えられる製剤および組成物は本明細書において記載される特定の製剤および組成物に限定されないと理解すべきである。

20

【0109】

経口投与

経口適用向けには、錠剤、糖衣錠、液剤、滴剤、坐剤、またはカプセル、カプレットおよびゲルキャップが特に好適である。経口投与に適した他の製剤は粉末もしくは顆粒製剤、水性もしくは油性懸濁液、水性もしくは油性溶液、ペースト、ゲル、練り歯磨き、洗口液、コーティング剤、含嗽液、または乳液を非限定的に含む。経口用途を意図した組成物は当技術分野で公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、錠剤の製造に適した不活性で非毒性の薬学的賦形剤からなる群より選択される1つまたは複数の薬剤を含有してもよい。そのような賦形剤は、例えば、ラクトースなどの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑剤を含む。

30

【0110】

錠剤はコーティングされていなくてもよいし、または対象の胃腸管での遅延崩壊を達成し、これによって活性成分の持続放出および吸収を提供する公知の方法を用いてコーティングされてもよい。例としては、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの材料を用いて錠剤をコーティングしてもよい。さらなる例としては、米国特許第4,256,108号、4,160,452号、および4,265,874号に記載の方法を用いて錠剤をコーティングして浸透圧的に放出が制御された錠剤を形成してもよい。錠剤は、薬学的に美観がありかつ口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、防腐剤、またはこれらの何らかの組み合わせをさらに含んでもよい。

40

【0111】

活性成分を含むハードカプセルはゼラチンなどの生理的に分解可能な組成物を用いて作製されてもよい。そのようなハードカプセルは活性成分を含みかつ、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、またはカオリンなどの不活性固体希釈剤を含む追加の成分をさ

50

らに含んでもよい。

【0112】

活性成分を含むソフトゼラチンカプセルは、ゼラチンなどの生理的に分解可能な組成物を用いて作製されてもよい。そのようなソフトカプセルは、水またはラッカセイ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油などの油性媒体と混合してもよい活性成分を含む。

【0113】

経口投与向けには、本発明の化合物は、結合剤；充填剤；滑沢剤；崩壊剤；または湿潤剤などの薬学的に許容される賦形剤と共に従来的手段によって調製された錠剤またはカプセルの形態であってもよい。所望であれば、錠剤は、好適な方法およびColorcon, West Point, Pa.より入手可能なオパドライ(商標)フィルムコーティングシステム(例を挙げると、オパドライ(商標)OYタイプ、OYCタイプ、有機腸溶OY-Pタイプ、水性腸溶OY-Aタイプ、OY-PMタイプおよびオパドライ(商標)ホワイト、32K18400)などのコーティング材を用いてコーティングしてもよい。

10

【0114】

経口投与向けの液体調製物は溶液、シロップまたは懸濁液の形態であってもよい。液体調製物は懸濁剤(例を挙げると、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは硬化食用脂肪)；乳化剤(例を挙げると、レシチンまたはアカシア)；非水性ビヒクル(例を挙げると、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール)；および防腐剤(例を挙げると、パラ-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピル、またはソルビン酸)などの薬学的に許容される添加剤と共に従来的手段によって調製されてもよい。経口投与に適した本発明の薬学的組成物の液体製剤は液体形態か、または使用前に水もしくは他の好適なビヒクルとの再構成を意図した乾燥製品の形態で調製され、包装され、かつ販売されてもよい。

20

【0115】

活性成分を含む錠剤は、例えば、活性成分を、任意で1つまたは複数の追加の成分と共に、圧縮するかまたは成形することによって作製されてもよい。圧縮された錠剤は、任意で1つまたは複数のバインダー、滑沢剤、賦形剤、界面活性剤、および分散剤と混合した、粉末または顆粒調製物などの流動性形態の活性成分を好適な装置中で圧縮することによって調製されてもよい。成形された錠剤は、活性成分と、薬学的に許容される担体と、混合物を湿らせるのに少なくとも十分な液体との混合物を好適な装置中で成形することによって調製されてもよい。錠剤の製造に用いられる薬学的に許容される賦形剤は不活性希釈剤、造粒および崩壊剤、結合剤、ならびに滑沢剤を非限定的に含む。公知の分散剤はジャガイモデンプンおよびデンプングリコール酸ナトリウムを非限定的に含む。公知の界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウムを非限定的に含む。公知の希釈剤は炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、微結晶性セルロース、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、およびリン酸ナトリウムを非限定的に含む。公知の造粒および崩壊剤はコーンスターチおよびアルギン酸を非限定的に含む。公知の結合剤はゼラチン、アカシア、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを非限定的に含む。公知の滑沢剤はステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリカ、およびタルクを非限定的に含む。

30

【0116】

造粒技術は、出発粉末、または活性成分の他の粒状物質を改変するために薬学分野では周知である。粉末は典型的にはバインダー物質と混合されて、「造粒物」と呼ばれるより大きな永続的に流動性の凝集物または顆粒になる。例えば、溶媒を用いた「湿式」造粒法は、通常は、粉末がバインダー物質と混合され、湿った造粒塊の形成をもたらす条件下で水または有機溶媒で濡らされ、次いでこの湿った造粒塊から溶媒が蒸発されなければならないことを特徴とする。

40

【0117】

溶融造粒は、通常は、本質的には水または他の液体溶媒を加えることなく粉末状のまたは他の材料の造粒を促進するために室温で固体または半固体である(すなわち、比較的軟化点または融点範囲が低い)材料の使用からなる。低融点固体は融点範囲の温度まで加熱

50

されると、液化してバインダーまたは造粒媒体として作用する。液化した固体はそれが接触する粉末材料の表面に広がり、冷却すると元々の材料同士が結合した固体粒状塊を形成する。得られた熔融造粒物は次いで経口剤形を調製するために打錠機に供されるかまたはカプセル化されてもよい。熔融造粒は、固体分散体または固溶体を形成することによって活性物質(すなわち薬物)の溶解速度および生物学的利用能を向上する。

【0118】

米国特許第5,169,645号は向上した流動特性を有する直接的に圧縮可能なワックス含有顆粒を開示している。顆粒は、ワックスを熔融物中で一定の流動性向上添加剤と混合した後に混合物を冷却し造粒すると得られる。一定の態様ではワックスと添加剤との熔融混合物中ではワックス自体のみが熔融し、別の場合ではワックスと添加剤との両方が熔融する。

10

【0119】

本発明は、本発明の方法内で有用な1つまたは複数の化合物の遅延放出を提供する層と、本発明の方法内で有用な1つまたは複数の化合物の即時放出を提供するさらなる層とを含む、多層錠も含む。ワックス/pH感受性ポリマーミックスを用いて、活性成分が閉じ込められてそれが確実に遅延放出する胃不溶性組成物を取得してもよい。

【0120】

非経口投与

本明細書において用いるように、薬学的組成物の「非経口投与」は、対象の組織の物理的な切り込み(breaching)と、切り込み部を通じた組織内への薬学的組成物の投与とを特徴とするあらゆる投与経路を含む。よって非経口投与は、組成物の注射によるか、外科的切開部を通じた組成物の適用によるか、組織を貫通した非外科的創傷を通じた組成物の適用によるかなどの薬学的組成物の投与を非限定的に含む。特に、非経口投与は皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、胸骨内注射、および腎臓透析注入技術を非限定的に含むことが企図される。

20

【0121】

非経口投与に適した薬学的組成物の製剤は滅菌水または滅菌等張食塩水などの薬学的に許容される担体と組み合わせた活性成分を含む。そのような製剤はボーラス投与または連続投与に適した形態で調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。注射可能な製剤は単位用量形態で、例えば、防腐剤を含有するアンプルまたはマルチドーズ容器で調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。非経口投与向けの製剤は油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、エマルジョン、ペースト、および埋め込み可能な徐放性または生分解性の製剤を非限定的に含む。そのような製剤は懸濁剤、安定剤、または分散剤を非限定的に含む1つまたは複数の追加の成分をさらに含んでもよい。非経口投与向けの製剤の1つの態様では、活性成分は適切なビヒクル(例を挙げると、無菌の発熱物質不含水)との再構成のための乾燥(すなわち、粉末または顆粒)形態で提供され、その後、再構成された組成物が非経口投与される。

30

【0122】

薬学的組成物は、無菌の注射可能な水性または油性懸濁液または溶液の形態で、または溶媒の添加によって再構成し得る凍結乾燥ケーキとして調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。この懸濁液または溶液は公知の技術に従って製剤化されてもよく、活性成分に加えて、本明細書において記載される分散剤、滑沢剤、または分散剤などの追加の成分を含んでもよい。そのような無菌の注射可能な製剤は、例えば、水または1,3-ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒を用いて調製されてもよい。他の許容される希釈剤および溶媒は、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、および合成モノ-またはジ-グリセリドなどの不揮発性油を非限定的に含む。有用である他の非経口的に投与可能な製剤は、微結晶形態で、リポソーム調製物中で、または生分解性ポリマー系の構成成分として活性成分を含むものを含む。徐放または埋め込み用の組成物は、エマルジョン、イオン交換樹脂、難溶性ポリマー、または難溶性塩などの薬学的に許容されるポリマーまたは疎水性材料を含んでもよい。

40

50

## 【0123】

## 局所投与

薬学的薬剤の局所投与に対する障害物は表皮の角質層である。角質はタンパク質、コレステロール、スフィンゴ脂質、遊離脂肪酸および様々な他の脂質からなる、抵抗性が高い層であり、角化細胞および生細胞を含む。角質を通る化合物の浸透速度(フラックス)を制限する要因の1つは、皮膚表面上に塗布または適用し得る活性物質の量である。皮膚の単位面積当たりに適用される活性物質の量が多いほど、皮膚表面と皮膚の下層との間の濃度勾配は大きくなり、今度は皮膚を通る活性物質の拡散力が大きくなる。そのため活性物質をより高濃度で含有する製剤は、他の条件が同じであれば、濃度が低い製剤よりも皮膚を通して活性物質が浸透する可能性がより高くなり、より多ければより一貫した速度になる。

10

## 【0124】

局所投与に適した製剤は、塗布薬、ローション、水中油型または油中水型エマルジョン、例えば、クリーム、軟膏またはペースト、および溶液または懸濁液などの液体または半液体調製物を非限定的に含む。局所投与可能な製剤は、例えば、約1%～約10%(w/w)の活性成分を含んでもよいが、活性成分の濃度は溶媒における活性成分の溶解限度と同じ高さであってもよい。局所投与向けの製剤は本明細書において記載される追加の成分のうちの1つまたは複数を含んでもよい。

## 【0125】

浸透促進剤を用いてもよい。これらの物質は皮膚を通過する薬物の浸透速度を高める。当技術分野における典型的な促進剤は、エタノール、モノラウリン酸グリセロール、PGML(モノラウリン酸ポリエチレングリコール)、ジメチルスルホキシドなどを含む。他の促進剤は、オレイン酸、オレイルアルコール、エトキシグリコール、ラウロカプラム、アルカンカルボン酸、ジメチルスルホキシド、極性脂質、またはN-メチル-2-ピロリドンを含む。

20

## 【0126】

本発明の組成物のいくつかの局所送達用の1つの許容されるビヒクルはリポソームを含んでもよい。リポソームの組成およびそれらの使用は当技術分野において公知である(例えば、米国特許第6,323,219号を参照されたい)。

## 【0127】

代替的な態様では、局所的に活性のある薬学的組成物は、任意でアジュバント、酸化防止剤、キレート剤、界面活性剤、発泡剤、湿潤剤、乳化剤、増粘剤、緩衝剤、防腐剤などの他の成分と組み合わせられてもよい。別の態様では、透過または浸透促進剤が組成物に含まれ、浸透促進剤を含まない組成物と比べて角質内へのおよび角質を通じた活性成分の経皮浸透の向上に有効である。オレイン酸、オレイルアルコール、エトキシグリコール、ラウロカプラム、アルカンカルボン酸、ジメチルスルホキシド、極性脂質、またはN-メチル-2-ピロリドンを含む様々な浸透促進剤が当業者には公知である。別の局面では、組成物は、角質の構造における乱れを増大するように機能し、ひいては角質を通じた輸送を増大させることを可能にするヒドロトロブ剤をさらにも含む。イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、またはキシレンスルホン酸ナトリウムなどの様々なヒドロトロブ剤が当業者には公知である。

30

40

## 【0128】

局所的に活性のある薬学的組成物は所望の変化を及ぼすのに効果的な量で適用されるべきである。本明細書において用いるように、「効果的な量」とは変化が所望される皮膚表面の領域を被覆するのに十分な量を意味する。活性化合物は組成物のうち重量体積で約0.0001%～約15%の量で存在すべきである。より好ましくは組成物の約0.0005%～約5%の量で存在すべきであり、最も好ましくは組成物の約0.001%～約1%の量で存在すべきである。そのような化合物は合成または天然由来であってもよい。

## 【0129】

## 頬側投与

50

本発明の薬学的組成物は頬側投与に適した製剤に調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。そのような製剤は、例えば、従来の方法を用いて作製された錠剤または口ゼンジの形態であってもよく、活性成分を例えば0.1~20% (w/w)含有してもよく、残部は口腔内で溶解可能であるかまたは分解可能な組成物と、任意で本明細書において記載される1つまたは複数の追加の成分とを含む。代替的には、頬側投与に適した製剤は、活性成分を含む粉末またはエアゾール化もしくは霧状化された溶液もしくは懸濁液を含んでもよい。そのような粉末化、エアゾール化、または霧状化された製剤は、分散させた場合には好ましくは約0.1~約200ナノメートルの範囲の平均粒子または液滴径を有し、本明細書において記載される1つまたは複数の追加の成分をさらに含んでもよい。本明細書において記載される製剤の例は全てを網羅したのではなく、当業者には公知であるこれらのさらなる改変物および他の製剤を含むと理解される。

10

#### 【0130】

##### 直腸投与

本発明の薬学的組成物は直腸投与に適した製剤に調製されるか、包装されるか、または販売されてもよい。そのような組成物は、例えば、坐剤、停留浣腸調製物、および直腸または結腸洗浄用の溶液の形態であってもよい。

#### 【0131】

坐剤製剤は、通常の室温(すなわち、約20 )で固体でありかつ対象の直腸温度(すなわち、健康なヒトでは約37 )で液体である非刺激性の薬学的に許容される賦形剤と活性成分を組み合わせることによって作製されてもよい。好適な薬学的に許容される賦形剤は、ココアバター、ポリエチレングリコール、および様々なグリセリドを非限定的に含む。坐剤製剤は酸化防止剤および防腐剤を非限定的に含む様々な追加の成分をさらに含んでもよい。

20

#### 【0132】

停留浣腸調製物または直腸もしくは結腸洗浄用の溶液は、薬学的に許容される液体担体と活性成分を組み合わせることによって作製されてもよい。当技術分野において周知のように、浣腸調製物は対象の直腸の解剖学的構造に適合した送達装置を用いて投与されてもよいし、その内部に包装されてもよい。浣腸調製物は酸化防止剤および防腐剤を非限定的に含む様々な追加の成分をさらに含んでもよい。

#### 【0133】

##### 制御放出製剤および薬物送達システム

本発明の薬学的組成物の制御放出製剤または持続放出製剤は従来技術を用いて作製されてもよい。いくつかの場合では、用いられる剤形は、例えば、ヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過膜、浸透システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、またはミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを用いて内部での1つまたは複数の活性成分の遅延放出または制御放出として提供されて、様々な割合での所望の放出プロファイルを提供し得る。本明細書において記載されるものを含む当業者に公知の好適な制御放出製剤は、本発明の薬学的組成物との使用のために容易に選択され得る。よって、制御放出に適合した錠剤、カプセル、ゲルキャップ、およびカプレットなどの経口投与に適した単一の単位剤形が本発明に包含される。

30

40

#### 【0134】

ほとんどの制御放出薬学的製品は、それらの非制御対応物によって達成されるものと比較して薬物療法を改善するという共通の目的を有する。理想的には、医学的治療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、最も短い時間で状態を治癒するかまたは制御するために採用されている薬物が最小限であることを特徴とする。制御放出製剤の利点は、薬物の活性の延長、投薬頻度の低減、および患者の服薬遵守の向上を含む。さらに、制御放出製剤は、作用の開始時期または、薬物の血中濃度などの他の特性に影響を及ぼすように用いられ得、よって副作用の発生に影響を及ぼし得る。

#### 【0135】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果を迅速に生じる量の薬物をまず放出し、長

50

期間にわたってこのレベルの治療効果を維持する異なる量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計される。体内でこの一定の濃度の薬物を維持するためには、薬剤は代謝されて身体から排泄される薬物の量と置き換わる速度で剤形から放出されなければならない。

【0136】

活性成分の制御放出は様々な誘導因子、例えば、pH、温度、酵素、水、または他の生理的条件もしくは化合物によって刺激され得る。本発明の文脈における「制御放出成分」という用語は、有効成分の制御放出を促進するポリマー、ポリマーマトリクス、ゲル、透過膜、リポソーム、またはミクロスフェアまたはこれらの組み合わせを非限定的に含む化合物または化合物群として本明細書において定義される。

10

【0137】

一定の態様では、本発明の薬剤は、非限定的には、短期放出製剤、急速消失製剤や、制御放出製剤、例えば、持続放出製剤、遅延放出製剤およびパルス放出製剤であってもよい。

【0138】

持続放出という用語は、長期間にわたる薬物の漸進的な放出を提供し、必ずということではないが長期間にわたる薬物の実質的に一定の血中濃度をもたらすことがある薬物製剤を指すよう、その従来の意味で用いられる。期間は長くて1ヶ月またはそれ以上であってもよく、ポーラス形態で同じ量の薬剤が投与されるよりも長い放出となるべきである。

【0139】

持続放出のためには、化合物は、化合物に持続放出特性を提供する好適な高分子または疎水性材料と製剤化されてもよい。そのため、本発明の方法における使用のための化合物は、微粒子の形態で、例えば、注射によって、またはウエハもしくはディスクの形態で埋め込みによって投与されてもよい。

20

【0140】

本発明の好ましい態様では、本発明の化合物は持続放出製剤を用いて単独でまたは他の薬学的薬剤と組み合わせて患者に投与される。

【0141】

遅延放出という用語は、本明細書においては、薬物投与に続いてある程度の遅延後に薬物の初期放出を提供し、必ずしもというわけではないが、約10分～最大で約12時間までの遅延を含むことがある薬物製剤を指すよう、その従来の意味で用いられる。

30

【0142】

パルス放出という用語は、本明細書においては、薬物投与後に薬物のパルス状の血漿プロファイルを生成するような様式で薬物の放出を提供する薬物製剤を指すようにその従来の意味で用いられる。

【0143】

即時放出という用語は、薬物投与直後に薬物の放出を提供する薬物製剤を指すようにその従来の意味で用いられる。

【0144】

本明細書において用いるように、短期とは、薬物投与後の約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分以下、およびこれらの任意またはすべての全体的なまたは部分的なインクリメントという任意の期間を指す。

40

【0145】

本明細書において用いるように、急速消失とは、薬物投与後の約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分以下、ならびにこれらの任意およびすべての全体的なまたは部分的なインクリメントという任意の期間を指す。

【0146】

当業者であれば、本明細書において記載される具体的な手順、態様、請求項、および実

50

施例に対する多くの均等物を認識するか、または通常の実験のみを用いて確認できるであろう。そのような均等物は本開示の範囲内であり、本明細書に添付する請求項に含まれるとみなされる。例えば、反応時間、反応の規模/体積、ならびに実験試薬、例えば、溶媒、触媒、圧力、周囲条件、例を挙げると窒素雰囲気、および還元/酸化剤を非限定的に含む反応条件を当技術分野で認知された代替物と置き換えることおよび単に通常の実験を用いることは本願の範囲内であると理解されるべきである。

【0147】

以下の実施例は、当業者にアッセイ、スクリーニング、および方法をどのように作製し、かつ用いるかの完全な開示および説明を提供するように提示されており、発明者が発明と見なすものの範囲を限定することを意図していない。

10

【実施例】

【0148】

本明細書において開示される化合物は有機合成の技術分野において周知の技術を用いて合成してもよい。合成に必要な出発物質および中間体は販売元から入手してもよく、かつ/または当業者に公知でありかつ/もしくは本明細書のどこかで開示した方法に従って合成してもよい。

【0149】

以下の実施例は、例示のみを目的として提供され、開示はこれらの実施例に限定されず、むしろ本明細書において提供される教示の結果として明らかになるすべての変形を包含する。

20

【0150】

略語

μl = マイクロリットル

BocまたはBOC = tert-ブトキシカルボニル

DMAP = 4-ジメチルアミノピリジン

DMSO = ジメチルスルホキシド

DTT = ジチオスレイトール

EDC = 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

ESIまたはES = エレクトロスプレーイオン化

g = グラム

h = 時間

HPLC = 高速液体クロマトグラフィー

LC = 液体クロマトグラフィー

LCMS = 液体クロマトグラフィー質量分析

min = 分

mg = ミリグラム

ml = ミリリットル

mmol = ミリモル

MS = 質量分析

MWCO = 分画分子量

NMR = 核磁気共鳴スペクトル測定法

PBS = リン酸緩衝食塩水、0.9%NaCl

SPA = 3-スルファニルプロピオン酸

SSPy = 2-(ピリジン-2-イルジスルファニル)

TEAA = 酢酸トリエチルアンモニウム

TFA = トリフルオロ酢酸

Tsまたはトシル = p-トルエンスルホニル

変数\*、a、b、c、dおよびeは上またはここに記載の範囲を有する。

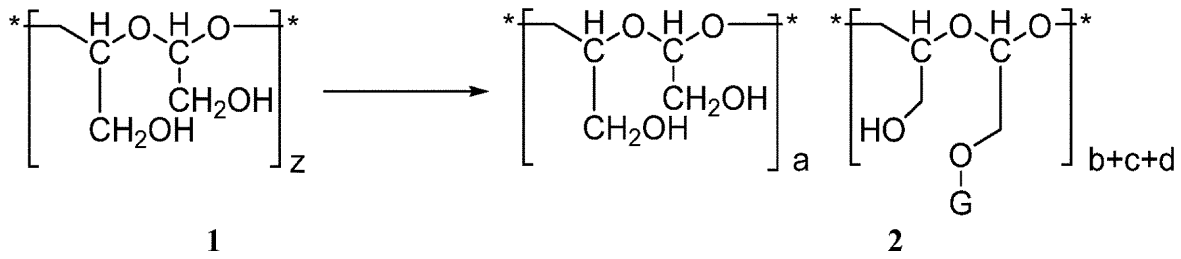
30

40

【0151】

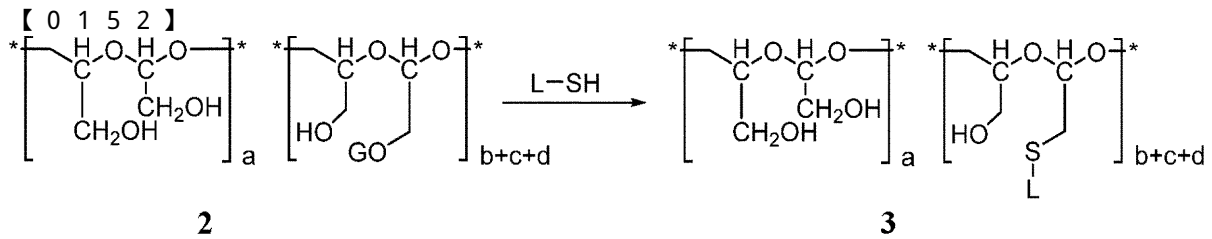
実施例1：基本的調製方法

50



ポリ-1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール(PHF)1を求電子試薬と反応させて、Gがトシル、メタンスルホニル、またはトリフルオロメタンスルホニルなどの活性化基であるポリマー2を形成してもよい。通常は、ポリマー1には、3つより多く存在しなければならない。変数a、b、cおよびdは上に記載の通りである。この記載の基本的調製方法では、zはa+b+c+dであり、これは<1862または=1862である。

10

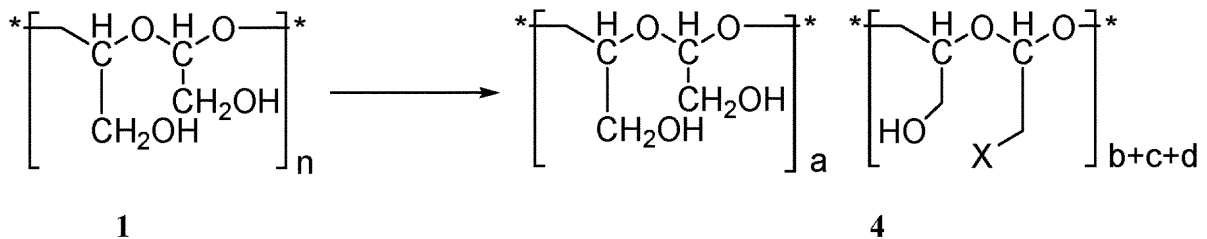


活性化基Gは、チオールL-SHにより置き換えられてスルフィドリンカーを有するポリマー3を形成し得る。1つの態様では、Lは薬物または小分子に共有結合的に連結し得る基である。別の態様では、Lはすでに薬物または小分子に連結した基である。

20

【0153】

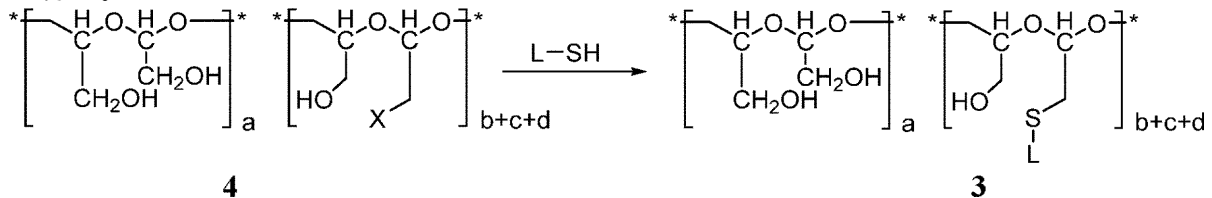
代替的には、スルフィドリンカーは以下のようにも形成し得る。



30

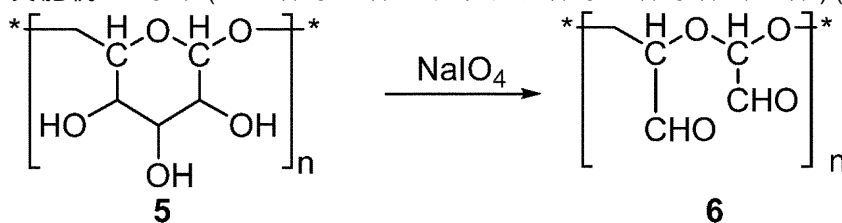
【0154】

ここで、プロモまたはクロロなどの脱離基Xが求核置換反応を通じて導入されてポリマー4が得られる。次いでチオールL-SHがハライドと置き換わり下に示すスルフィド3を形成し得る。



【0155】

実施例2：ポリ(1-カルボニルエチレンカルボニルホルマール)(化合物6)の合成



40

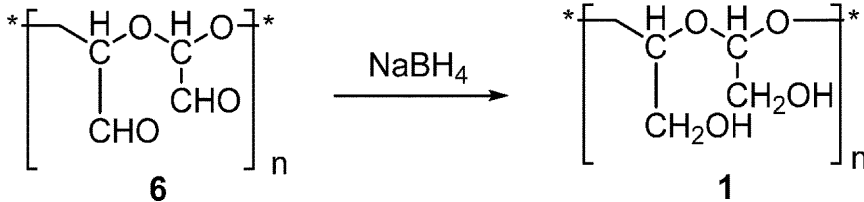
デキストラン(5、8.0g、Mn15kDa~25kDa、リュウコノストック属(Leuconostoc)の種由来)を、20mlの脱イオン水に溶解した。480mlの脱イオン水に溶解したメタ過ヨウ素酸ナトリウム(26.38g、0.123mol)の溶液を、遮光フラスコ中で0~5 のデキストラン溶液に加

50

えた。反応混合物を3時間0~5 で、次いで25 で11時間攪拌した。ダイアフィルトレーション(Amicon Ultra-15遠心式フィルター、分画分子量(MWCO):3K)を用いて反応混合物を脱塩し、60mlまで濃縮した。5.0Nの水酸化ナトリウム溶液を滴下することによって生成物溶液のpHを8~9に調整した。ポリ(1-カルボニルエチレンカルボニルホルマール)(化合物6)の溶液を直接次の工程に用いた。

## 【0156】

実施例3: ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)(化合物1)の合成



10

水素化ホウ素ナトリウム(4.31g、0.113mol)を10mlの脱イオン水に加え、2分間0 で攪拌した後、0 の出発ポリ(1-カルボニルエチレンカルボニルホルマール)(化合物6、6.42g、60mlの水)を加えた。反応混合物を0 で2時間攪拌した。1.0Nの塩化水素水溶液をゆっくり加えることによって反応液のpHをpH7に調整した。得られた溶液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。溶液を凍結乾燥してポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)(化合物1)を無色の固形物(1.2g)として得た。

20

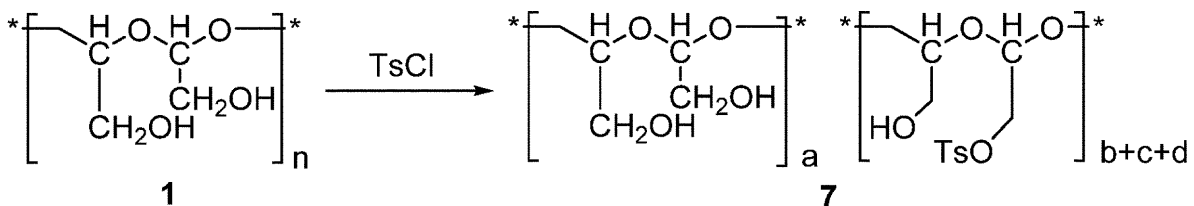
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6:\text{D}_2\text{O}=95:5$ )  $\delta$  ppm 3.30 - 3.41 (m, 2

H), 3.46 (d,  $J=4.89$  Hz, 2 H), 3.60 - 3.67 (m, 2 H), 3.67 - 3.75 (m, 1 H), 4.64 (t,  $J=5.26$  Hz,

1H)

## 【0157】

実施例4: ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-トシル(化合物7)の合成

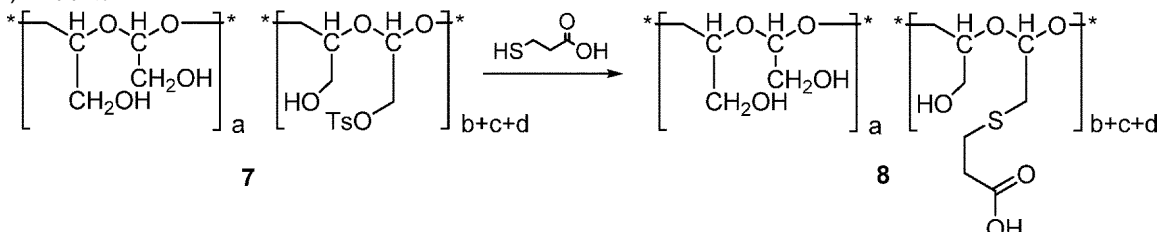


30

ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)(化合物1、0.21g)を0 の無水ピリジン(2.2ml)に溶解した後、塩化トシル(90mg)を加えた。反応混合物をまず1時間0 で攪拌し、次いで25 まで温め16時間攪拌した。ピリジンを真空中で蒸発させ、生成物(ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-トシル、化合物7)を単離または精製することなく直接次の工程に用いた。

## 【0158】

実施例5: ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8)の合成



40

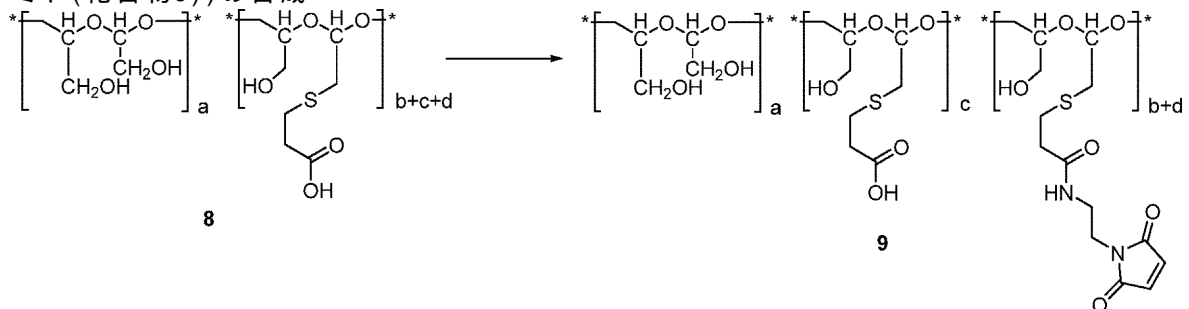
炭酸カリウム(2.14g、15.5mmol)を、15 のメタノール(10.0ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-トシル(化合物7)の溶液に加えた後、3-メ

50

ルカプトプロピオン酸(0.329g、0.27ml、3.10mmol)を加えた。反応混合物を15℃で16時間攪拌した。3-メルカプトプロピオン酸(0.11g、0.09ml、1.03mmol)を加え、反応混合物を40℃まで8時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、真空中で濃縮した。水(15.0ml)を加え30分間15℃で攪拌した。固形物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥してポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8)を無色の固形物(298mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O)は酸に隣接するメチレン基を示す( ppm 2.39, t, J=6.35 Hz)。NMRで決定されたように、3-スルファニルプロピオン酸含有量は12%であることがわかった。

【0159】

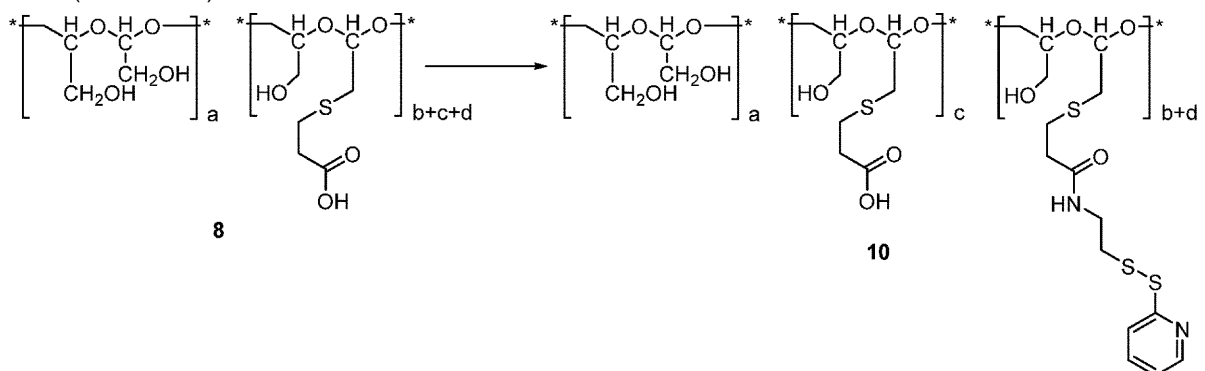
実施例6：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物9)の合成



N-ヒドロキシスクシンイミド(18mg、0.155mmol)を、0℃の脱イオン水(1ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8、200mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：19%)の溶液に加えた。EDC(24mg、0.027ml、0.155mmol)を0℃の反応液に加えた後、N-(2-アミノエチル)マレイミドトリフルオロ酢酸塩(39mg、0.155mmol)を加えた。反応液を20℃まで温め、16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物9)を無色の固形物(106mg)として得た。NMRで決定されたように、マレイミド含有量は6%であることがわかった。

【0160】

実施例7：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-SSPyの合成(化合物10)



N-ヒドロキシスクシンイミド(7mg、0.062mmol)を、0℃の脱イオン水(1ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8、149mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：12%)の溶液に加えた。EDC(10mg、0.011ml、0.062mmol)を0℃の反応液に加えた後、ピリジンジチオエチルアミン塩酸塩(14mg、0.062mmol)を加えた。反応液を20℃まで温め、16時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-SSPy(化合物7)を無色の固形物(100mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O)はSSPy

10

20

30

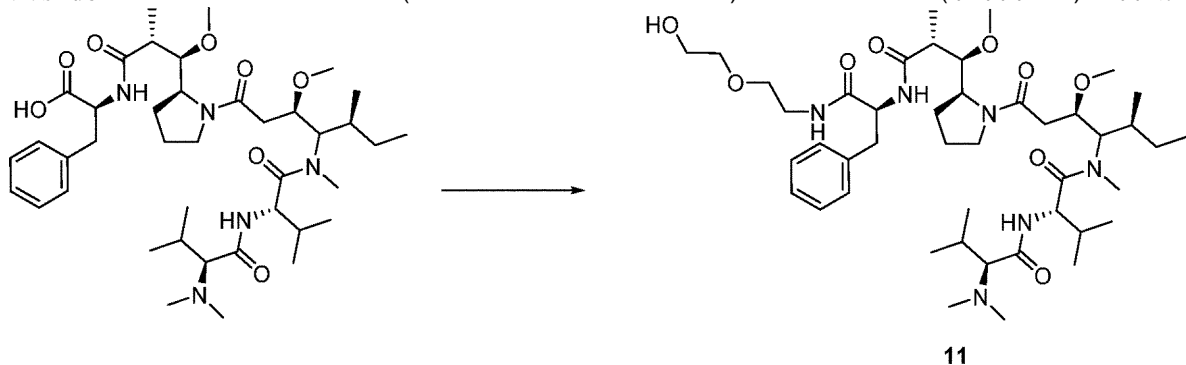
40

50

上のピリジン基を示す： ppm 8.33 (br.s, 1H), 7.77 (br.s, 1H), 7.23 (br.s, 1H)。NMRで決定されたように、SSPy含有量は4%であることがわかった。

【0161】

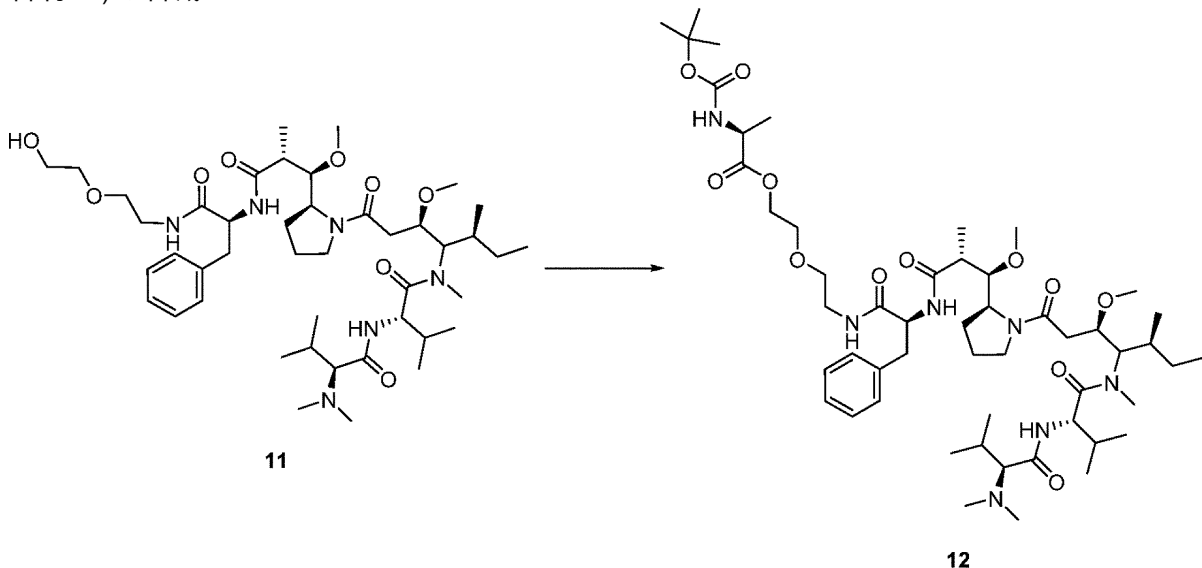
実施例8：アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミド(化合物11)の合成



N,N-ジイソプロピルエチルアミン(26mg、0.034ml、0.198mmol)を、10の無水DMF(1.4ml)中のアウリスタチンF塩酸塩(52mg、0.066mmol)の溶液に加えた後、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム-3-オキシドヘキサフルオロリン酸)(50mg、0.132mmol)を加えた。反応液を10で15分間攪拌し、次いで2-(2-アミノエトキシ)-エタノール(0.021mg、0.020ml、0.198mmol)を加え、反応液を10で16時間攪拌した。溶媒を真空中で除去し、残渣を逆相分取HPLCによって精製して、アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミド(化合物11、TFA塩、16.9mg)を白色の固形物として得た。C<sub>44</sub>H<sub>76</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>+Hの質量計算値、[M+H]<sup>+</sup> 833.57、測定値LC/MS (ESI) m/z 833.29 [M+H]<sup>+</sup>、855.25 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0162】

実施例9：アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドBoc-L-アラニン(化合物12)の合成



Boc-L-アラニン(14mg、0.072mmol)およびDMAP(11mg、0.09mmol)を無水ジクロロメタン(2.0ml)に溶解した後、0のジイソプロピルカルボジイミド(9mg、0.072mmol)を加えた。アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミド(化合物11、TFA塩、16.9mg)を0に加え、反応混合物を23で21時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相分取HPLCにより精製して、アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドBoc-L-アラニン(化合物12、TFA塩、11.6mg)を白色の固形物として得た。C<sub>52</sub>H<sub>89</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>+Hの質量計算値、[M+H]<sup>+</sup> 1004.66、測定値LC/MS(ESI) m/z 1004.33 [M+H]<sup>+</sup>、1026.29 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0163】

10

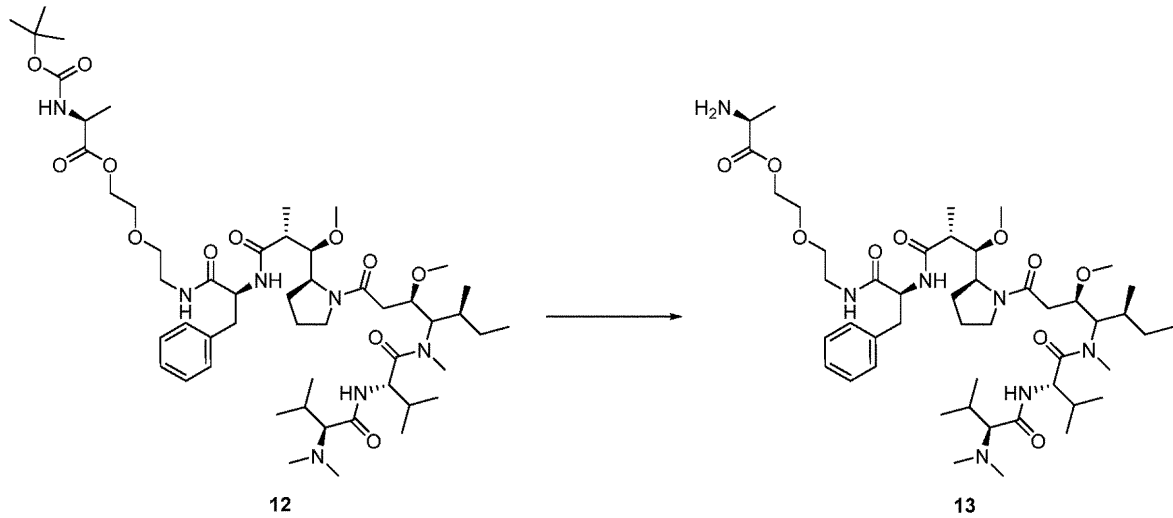
20

30

40

50

実施例10：アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(化合物13)の合成



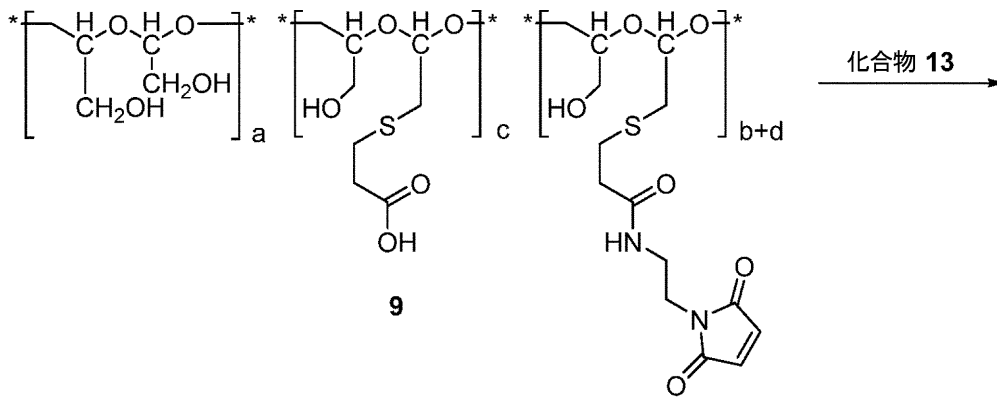
10

ジクロロメタン(0.3ml)中のアウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミド Boc-L-アラニン(化合物12、TFA塩、11.6mg、0.01mmol)の溶液にトリフルオロ酢酸(0.10ml)を滴下し、反応液を1時間25 で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残基をジクロロメタン(1ml)に溶解した後、酢酸エチルを加えた。析出物を回収してアウリスタチンF 2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(化合物12、TFA塩、10mg)を得た。C<sub>47</sub>H<sub>81</sub>N<sub>7</sub>O<sub>10</sub>+Hの質量計算値、[M+H]<sup>+</sup> 904.60、測定値LC/MS(ESI) m/z 904.27 [M+H]<sup>+</sup>、926.30 [M+Na]<sup>+</sup>。

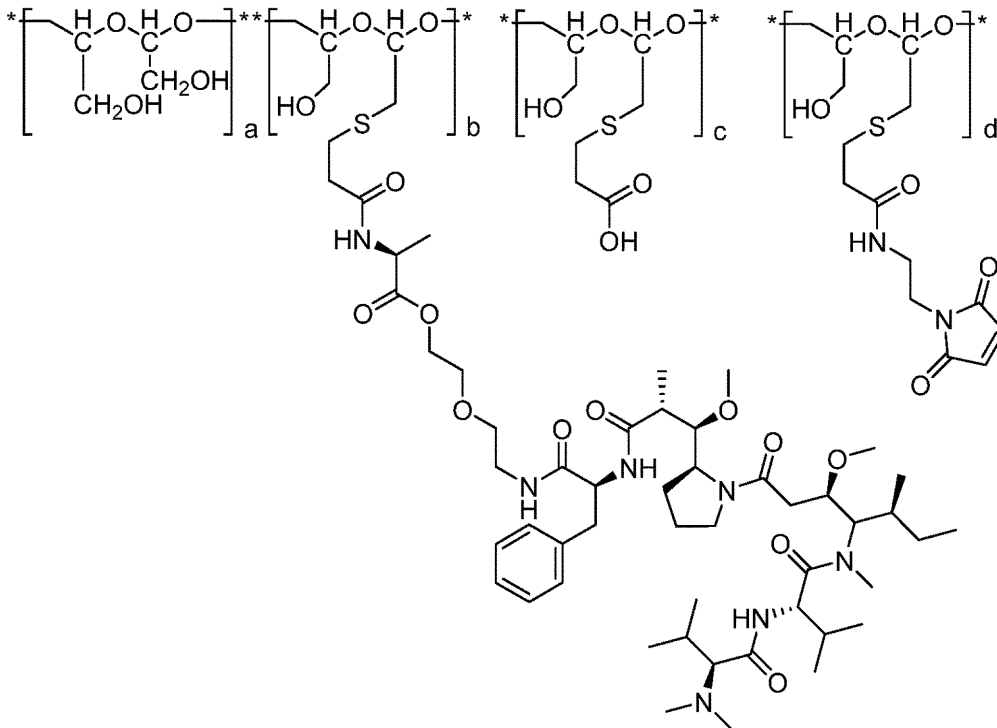
20

【 0 1 6 4 】

実施例11：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物14)の合成



10



20

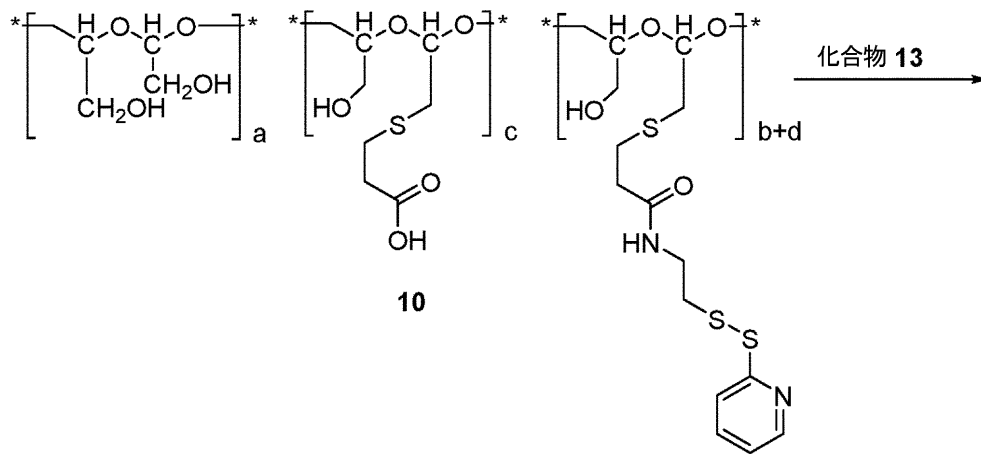
30

N-ヒドロキシスクシンイミド(1.5mg、0.013mmol)を、10 の脱イオン水(0.8ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物9、15mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：13%、マレイミド含有量：6%)の溶液に加えた。EDC(2.0mg、2.3  $\mu$ l、0.013mmol)を10 の反応液に加えた後、アセトニトリル(0.4ml)中のアウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(化合物13、TFA塩、5mg)を加えた。反応液を23 まで温め、18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残渣を脱イオン水(1.0ml)で希釈し、Amicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物14

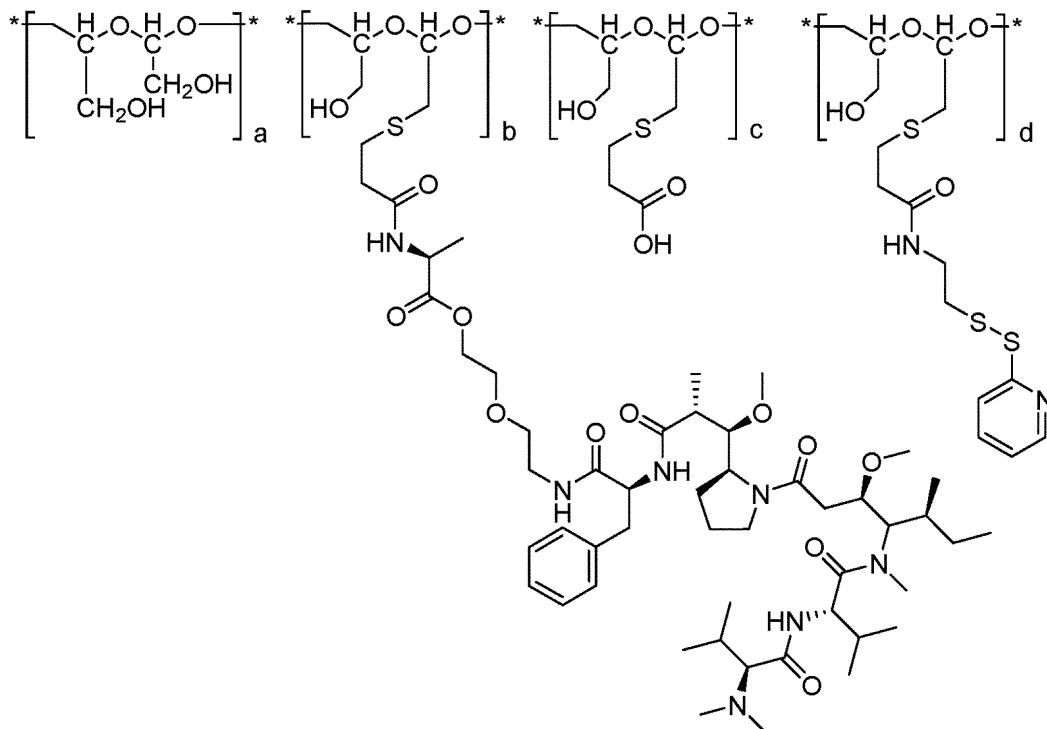
40

## 【 0 1 6 5 】

実施例12：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-SSPy(化合物15)の合成



10



20

30

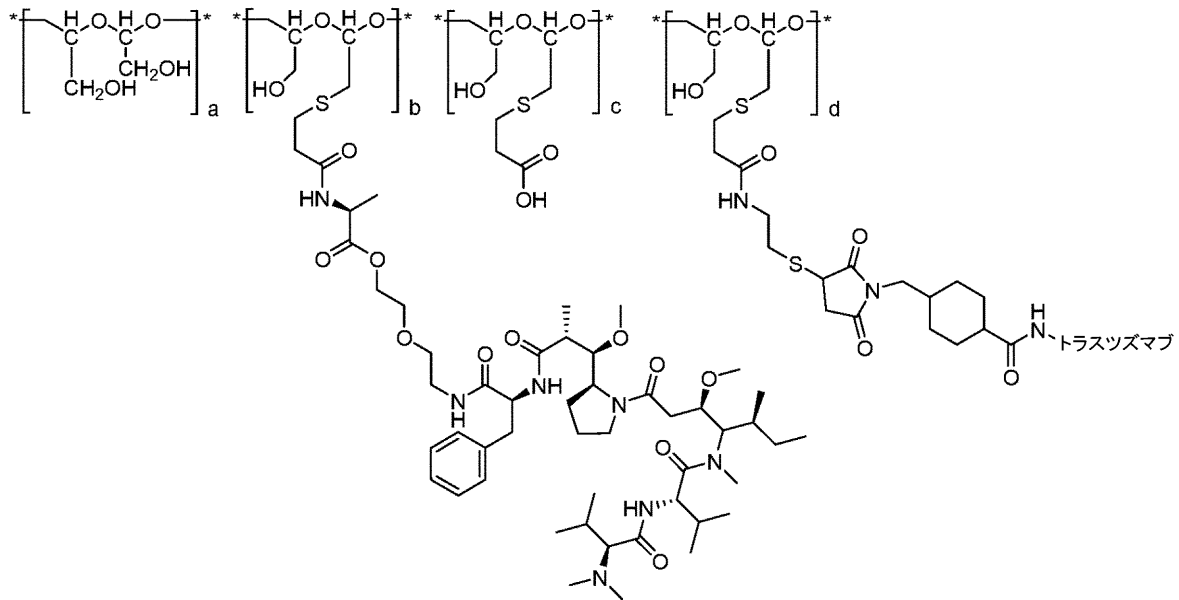
**15**

N-ヒドロキシスクシンイミド(1.5mg、0.013mmol)を、10 の脱イオン水(0.8ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-SSPy(化合物10、15mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：8%、SSPy含有量：4%)の溶液に加えた。EDC(2.0mg、2.3 $\mu$ l、0.013mmol)を10 の反応液に加えた後、アセトニトリル(0.4ml)中のアウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(化合物13、TFA塩、5mg)を加えた。反応液を23 $^{\circ}$ Cまで温め、18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、真空中で濃縮した。残渣を脱イオン水(1.0ml)で希釈し、Amicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-SSPy(化合物15)を無色の固形物として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )はアウリスタチンF上のフェニル基を示す：ppm 7.11~7.31(m, 5H)。NMRで決定されたように、アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン含有量は4.8%であることがわかった。

40

## 【0166】

実施例13：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-(トラスツズマブ-MCC)(化合物16)の調製



16

DMSO(5  $\mu$ l、15mg/ml)中のスクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボン酸(SMCC)の溶液を、TEAA緩衝液(1.0ml、pH=7.0)中のトラスツズマブ(5mg)の溶液に加えた。反応混合物を3時間25  $^{\circ}$ Cで攪拌した。反応混合物をAmicon Ultra遠心式フィルター(MWCO:30K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩してトラスツズマブ-MCCを得た。トラスツズマブ-MCCをPBS緩衝液(pH=7.0、20mg/ml)中で保存した。

## 【 0 1 6 7 】

脱イオン水(0.25ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-SSPy(化合物15、5mg)の溶液に、ジチオスレイトール(DTT、5.0mg)を加えた。混合物を23  $^{\circ}$ Cで30分間攪拌し、次いで脱イオン水(1ml)で希釈した。反応液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(分画量:3K)で精製して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-SH(保存濃度:脱イオン水中で20mg/ml)を得た。

## 【 0 1 6 8 】

脱イオン水(150  $\mu$ l)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-SH(3mg)の溶液を、PBS緩衝液(pH=7.0、350  $\mu$ l)中のトラスツズマブ-MCC(3mg)の溶液に加えた。反応混合物を5時間23  $^{\circ}$ Cで攪拌し、スーパーローズ6カラムを用いたサイズ排除クロマトグラフィー(溶離液:PBS緩衝液、pH=7.0)によって精製して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-(トラスツズマブ-MCC)(化合物16)を得た。HPLC分析でアウリスタチンFとトラスツズマブのモル比が約9:1~12:1であると決定した。

## 【 0 1 6 9 】

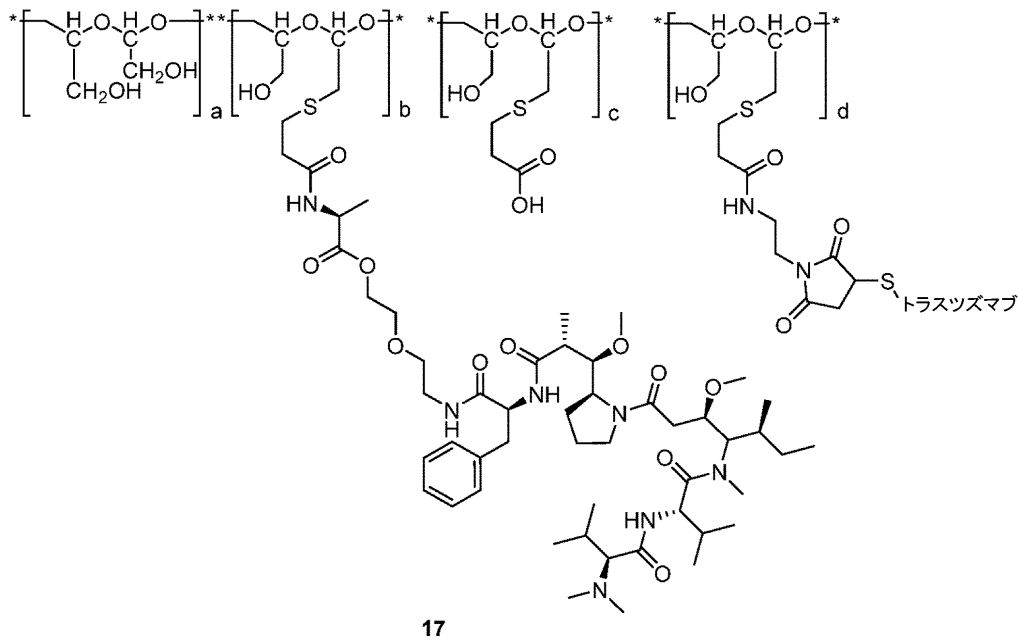
実施例14:ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-トラスツズマブ(化合物17)の調製

10

20

30

40



10

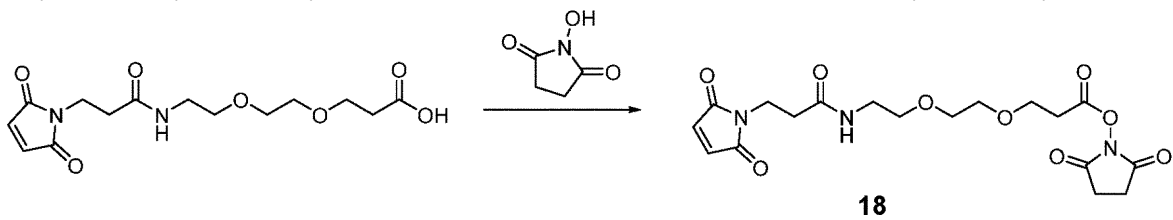
トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩(TCEP、54  $\mu$ l、TEAA緩衝液中2.0mM溶液、pH=7.4)をTEAA緩衝液(400  $\mu$ l、pH=7.4)中のトラスツズマブ(3mg)の溶液に加え、溶液を37  $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。脱イオン水(45.6  $\mu$ l)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物14、912  $\mu$ g)の溶液を加え、溶液を25  $^{\circ}$ Cで6時間インキュベートした。生成物をスーパーローズ6カラムを用いたサイズ排除クロマトグラフィー(溶離液: PBS緩衝液、pH=7.0)によって精製して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-トラスツズマブ(化合物17)を得た。HPLC分析でアウリスタチンFとトラスツズマブのモル比は約12:1~15:1であると決定した。

20

【0170】

実施例15: 3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(化合物18)の合成

30

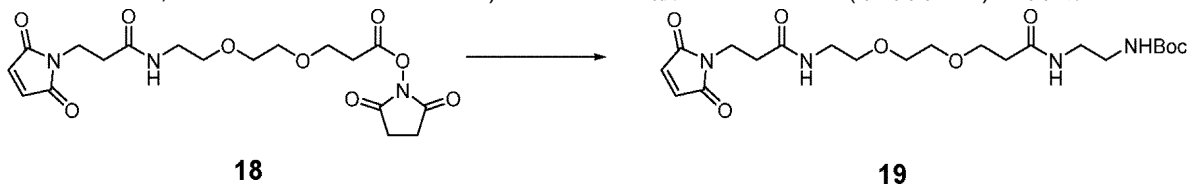


N-ヒドロキシスクシンイミド(105.2mg、0.914mmol)を、室温の無水ジクロロメタン5ml中の3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパン酸(300mg、0.914mmol)の溶液に加えた後、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(198mg、0.96mmol)を加えた。反応混合物を2時間室温で攪拌した。形成した白色の固形物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して粗生成物(化合物18、346mg)を得、これを直接次の工程で用いた。

40

【0171】

実施例16: (16-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,14-ジオキソ-7,10-ジオキサ-3,13-ジアザヘキサデシル)カルバミン酸tert-ブチル(化合物19)の合成

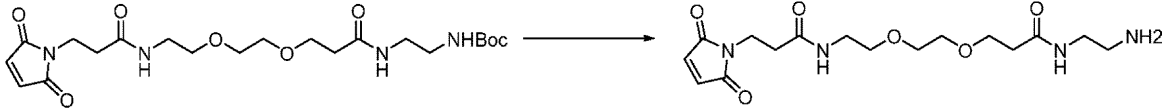


50

(2-アミノエチル)カルバミン酸tert-ブチル(139.5mg、0.138ml、0.871mmol)を、室温の無水アセトニトリル4ml中の3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパン酸2,5-ジオキソピロリジン-1-イル(化合物18)の溶液に加えた後、トリエチルアミン(88.1mg、0.121ml、0.871mmol)を加えた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を真空下で濃縮して淡黄色の油状物(化合物19)を得た。

【0172】

実施例17：N-(2-アミノエチル)-3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド(化合物20)の合成



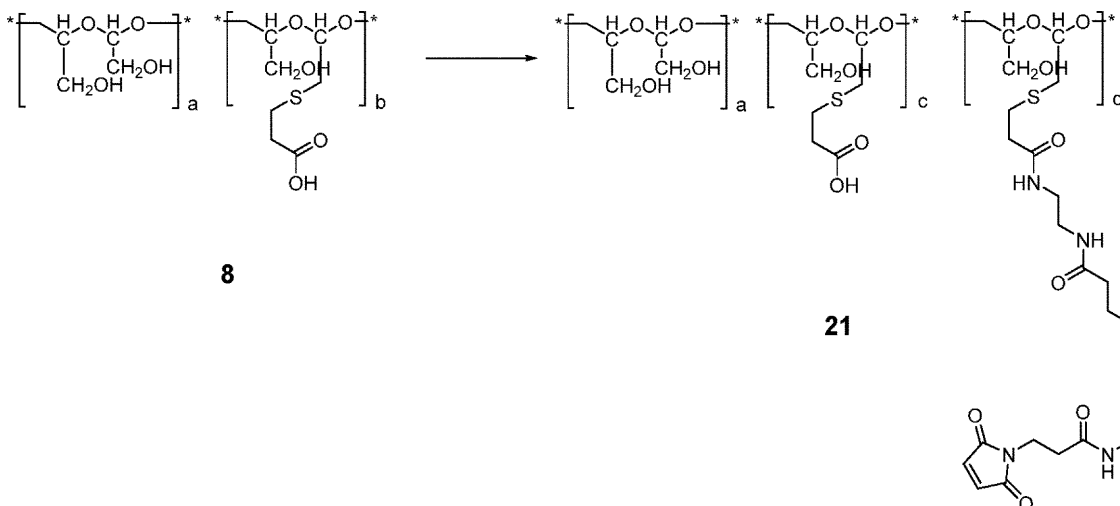
10

トリフルオロ酢酸(1.0ml)を、ジクロロメタン(3.0ml)中の(16-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-4,14-ジオキソ-7,10-ジオキサ-3,13-ジアザヘキサデシル)カルバミン酸tert-ブチル(化合物19)の溶液に滴下し、反応液を2時間室温で攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を逆相分取HPLCにより精製して、N-(2-アミノエチル)-3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド(化合物20、TFA塩)を無色の油状物として得た。 $C_{16}H_{26}N_4O_6+H$ の質量計算値、 $[M+H]^+$  371.19、測定値LC/MS (ESI)  $m/z$  371.43  $[M+H]^+$ 。

20

【0173】

実施例18：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物21)の合成



8

21

30

N-ヒドロキシスクシンイミド(2.2mg、0.019mmol)を、20 の脱イオン水(2ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8、30mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：10.7%)の溶液に加えた。N-(2-アミノエチル)-3-(2-(2-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド.TFA(9.0mg、0.019mmol)を20 の反応液に加えた。0.05NのNaOH溶液を用いて反応混合物のpHを6に調整した。EDC.HCl(4.5mg、0.024mmol)を加え、反応液を20 で40分間攪拌した。40分後EDC.HCl(4.5mg、0.024mmol)を再び加え、反応液を18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWC0:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミドを無色の固形物(33mg、化合物21)として得た。1H NMR(400 MHz,  $D_2O$ )はマレイミド基を示す： ppm 6.76(s, 2H)。NMRで決定されたように、マレイミド含有量は2.9%であることがわかった。

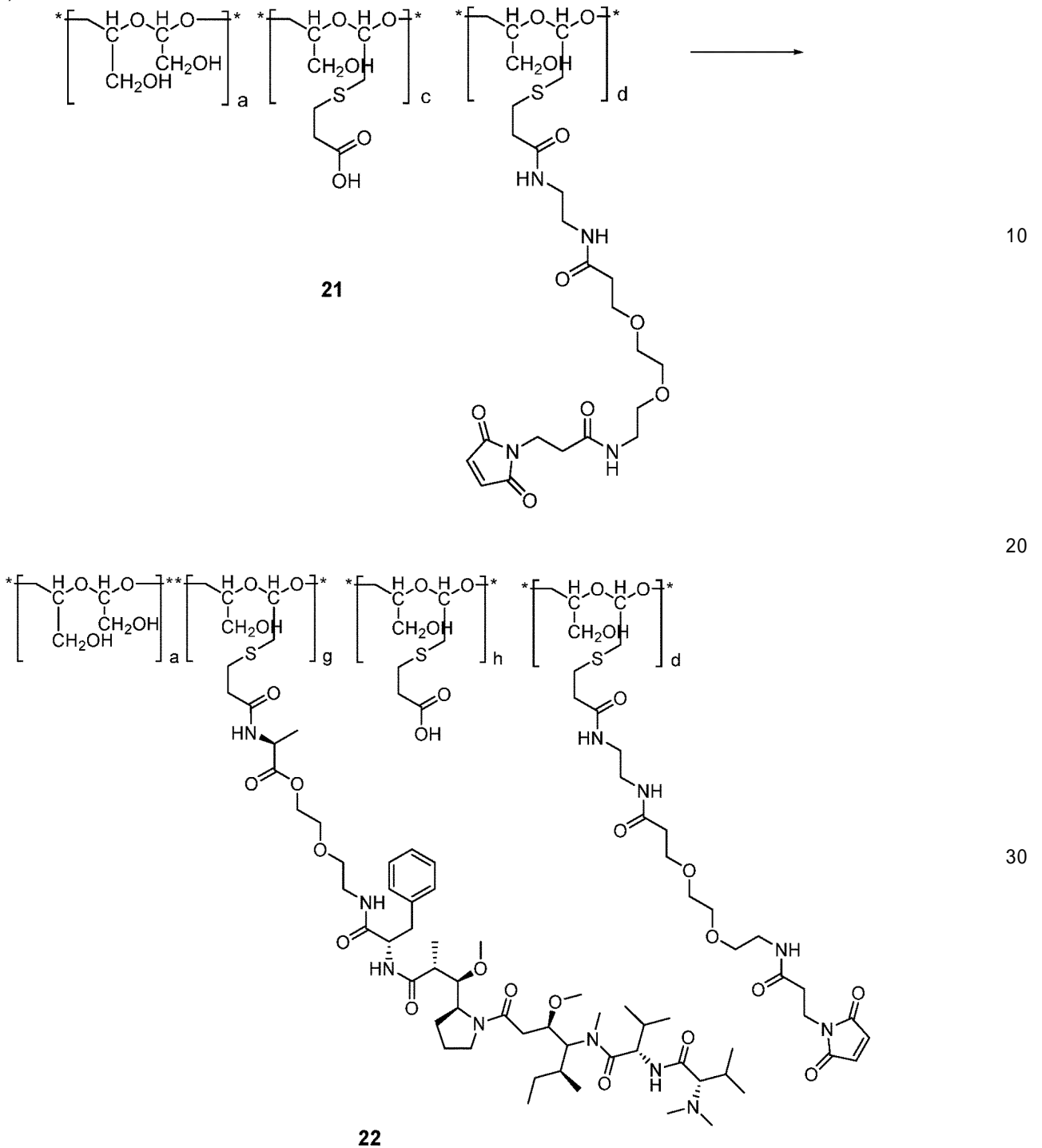
40

【0174】

実施例19：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウ

50

リスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物22)の合成



N-ヒドロキシスクシンイミド(2.0mg、0.014mmol)を、10 の脱イオン水(1.0ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物21、16mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：7.8%、マレイミド含有量：2.9%)の溶液に加えた。アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(TFA塩、14mg)を10 の反応液に加えた。0.05NのNaOH溶液を用いて反応混合物のpHを6に調整した。EDC.HCl(4mg、0.021mmol)を加え、反応液を20 で40分間攪拌した。EDC.HCl(4mg、0.021mmol)を溶液に再び加え、次いで溶液を18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、生成物を白色の固形物(化合物22、18mg)として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O)はアウリスタチンF上のフェニル基を示す： ppm 7.16~7.2

10

20

30

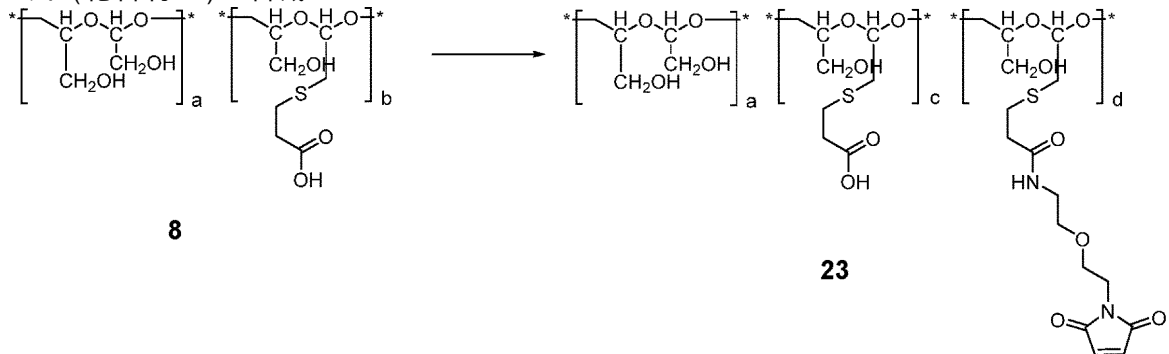
40

50

6(m, 5H)。NMRで決定されたように、アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン含有量は7%であることがわかった。

【0175】

実施例20：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物23)の合成



10

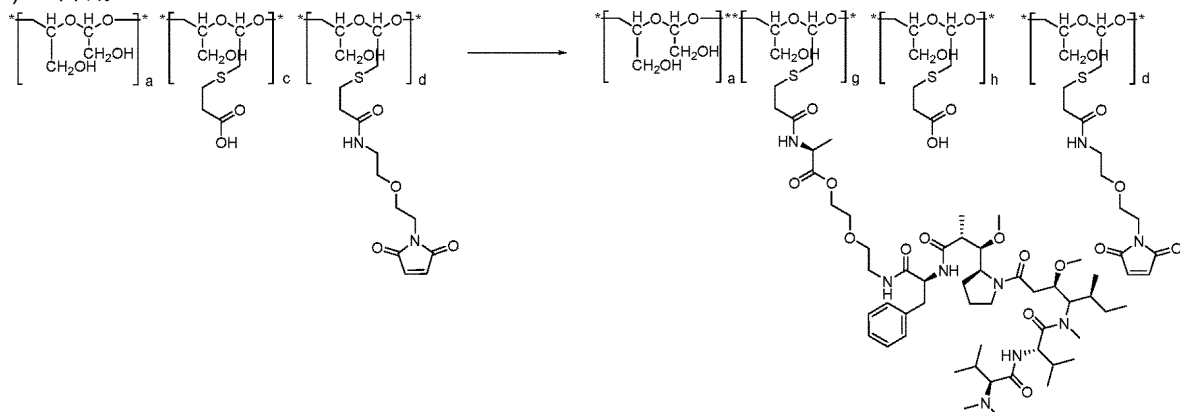
N-ヒドロキシスクシンイミド(10mg、0.090mmol)を、20 の脱イオン水(3.0ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA(化合物8、86mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：21%)の溶液に加えた。1-[2-(2-アミノエトキシ)-エチル]マレイミド-HCl(20.0mg、0.090mmol)を20 の反応液に加えた。0.05NのNaOH溶液を用いて反応混合物のpHを6に調整した。EDC.HCl(17.5mg、0.090mmol)を加え、反応液を20 で40分間攪拌した。EDC.HCl(17.5mg、0.090mmol)を反応混合物に再び加え、次いでこれを

20

18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物23、89mg)を無色の固形物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O)はマレイミド基を示す：

【0176】

実施例21：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物24)の合成



30

40

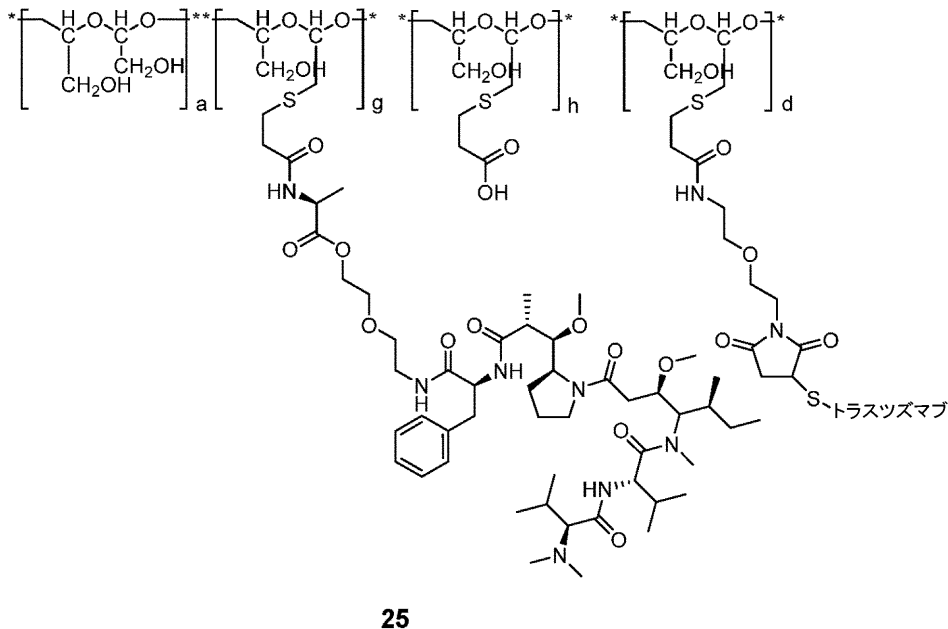
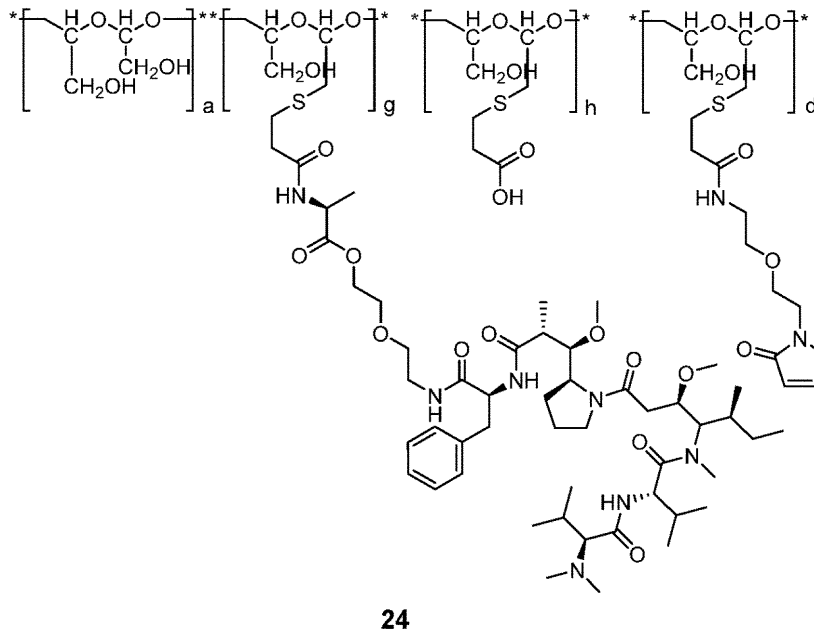
N-ヒドロキシスクシンイミド(9.4mg、0.066mmol)を、10 の脱イオン水(4.5ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(75mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：15.2%、マレイミド含有量：5.8%)の溶液に加えた。アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(TFA塩、66mg、0.065mmol)を10 の反応液に加えた。0.05NのNaOH溶液を用いて反応混合物のpHを6に調整した。EDC.HCl(19mg、0.099mmol)を加え、反応液を20 で40分間攪拌した。EDC.HCl(19mg、0.099mmol)を反応液に再び加え、次いでこれを18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWCO:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して、生成物を白色の固形物(68mg)として得た

50

。1H NMR(400 MHz, D<sub>2</sub>O)はアウリスタチンF上のフェニル基を示す： ppm 7.18~7.26(m, 5H)。NMRで決定されたように、アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン(化合物24)含有量は7.7%であることがわかった。

【0177】

実施例22：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-トラスツズマブ(化合物25)の調製



トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩(TCEP、510 μl、1.02 μmol、TEAA中2.0m M溶液、pH=7.4)を、Ar下でTEAA緩衝液(1.5ml、pH=7.4)中のトラスツズマブ(30mg、0.2895 μmol)の溶液に加え、溶液を37 °Cで2時間インキュベートした。反応混合物を0 °Cまで冷却した。部分的に還元したトラスツズマブ溶液を0 °Cの脱イオン水(1.5ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-マレイミド(化合物24、37.5mg)の溶液に加えた。溶液を0 °Cで30分間攪拌し、次いで室温まで温め、4時間攪拌した。反応をシステイン塩酸塩(21mg)の水溶液でクエンチした。反応混合物を室温で1時間攪拌した。生成物をス

10

20

30

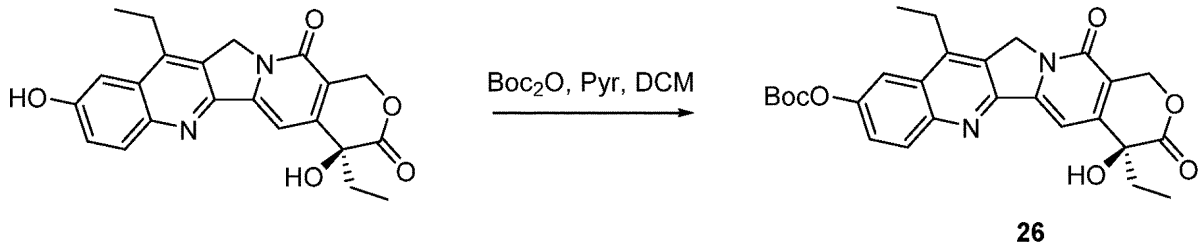
40

50

ーパーローズ6カラムを用いたサイズ排除クロマトグラフィー(溶離液:PBS緩衝液、pH=7.0)によって精製して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(アウリスタチンF2-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-エチルアミドL-アラニン)-トラスツズマブ(化合物25)を得た。アウリスタチンFとトラスツズマブの平均比は約8である。

【0178】

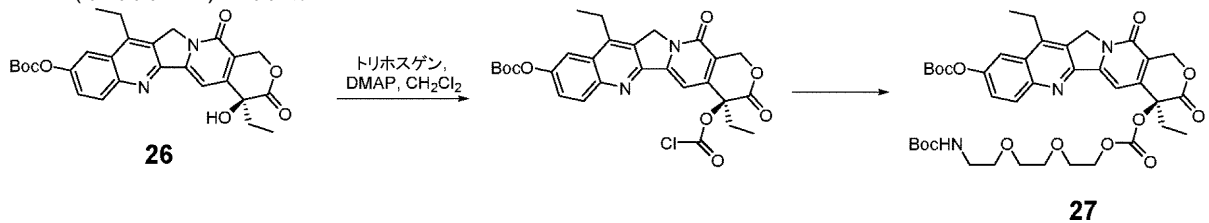
実施例23: (S)-(4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)炭酸tert-ブチル(化合物26)の合成



二炭酸ジ-tert-ブチル(144mg、0.629mmol)を無水ジクロロメタン19mL中の7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン(SN-38、190mg、0.484mmol)の懸濁液に加えた後、無水ピリジン(1.157mL、14.365mmol)を加えた。反応懸濁液を一晩室温で撹拌した。懸濁液をろ過し、ろ液を0.5NのHCl(3×12mL)および飽和NaHCO<sub>3</sub>(1×12mL)で抽出した。有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、ろ過し、真空下で蒸発させて、薄黄色の固形物(化合物26、232mg、収率:97.3%)を得た。

【0179】

実施例24: (S)-(2-(2-(2-(((9-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(化合物27)の合成



(S)-(4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル)炭酸tert-ブチル(化合物29、0.232g、0.471mmol)、DMAP(0.173g、1.413mmol)、およびトリホスゲン(0.061g、0.207mmol)を丸底フラスコに加えた後、ジクロロメタン(1.0mL)を加えた。反応混合物を数分間撹拌しTLCでモニタリングした。2-[2-(2-Boc-アミノエトキシ)エトキシ]エタノール(0.143g、0.575mmol)を上記の溶液に加えた。反応混合物を5分間撹拌し、次いで酢酸エチルを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製して化合物27(279mg、収率:77%)を得た。C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>+Hの質量計算値、[M+H]<sup>+</sup> 768.3、測定値LC/MS (ESI) m/z 768.2 [M+H]<sup>+</sup>、790.2 [M+Na]<sup>+</sup>。

【0180】

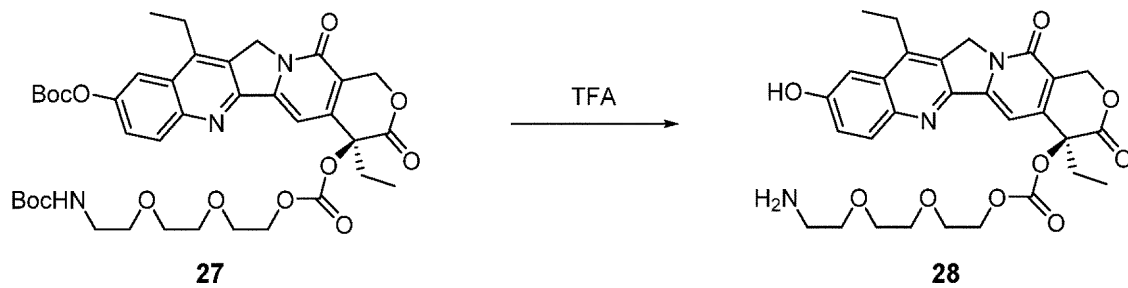
実施例25: (S)-(4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)カルボン酸2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル(化合物28)の合成

10

20

30

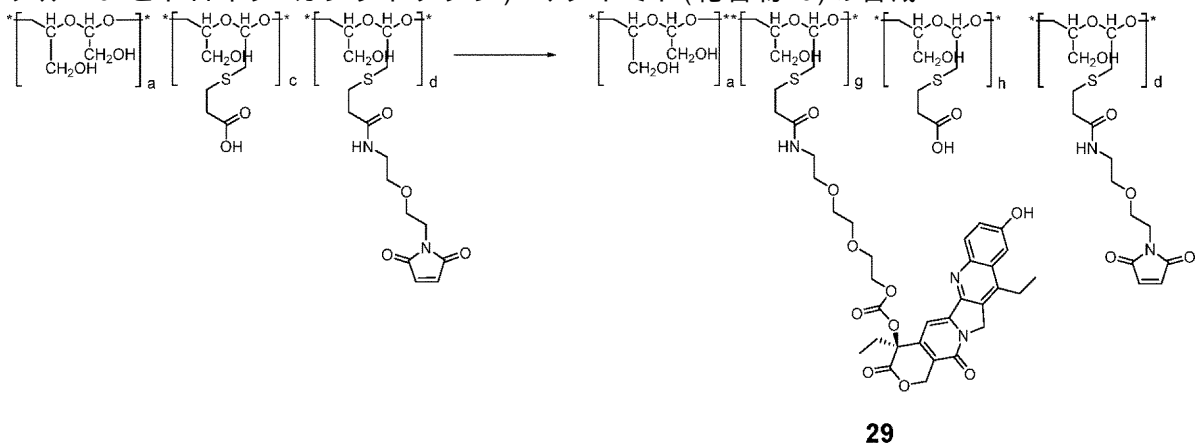
40



(S)-(2-(2-(2-(((9-((tert-ブトキシカルボニル)オキシ)-4,11-ジエチル-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)オキシ)カルボニル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(化合物27、123mg、0.16mmol)を0.4mLのTFAに溶解し、5分間室温で撹拌した。反応液に4mLのジエチルエーテルを加え、混合物を5分間撹拌した。懸濁液をろ過し、固形物を回収し凍結乾燥して化合物28(82mg)を得た。 $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_9$ の質量計算値、 $[\text{M}+\text{H}]^+$  568.2、測定値LC/MS (ESI)  $m/z$  568.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 、590.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

【0181】

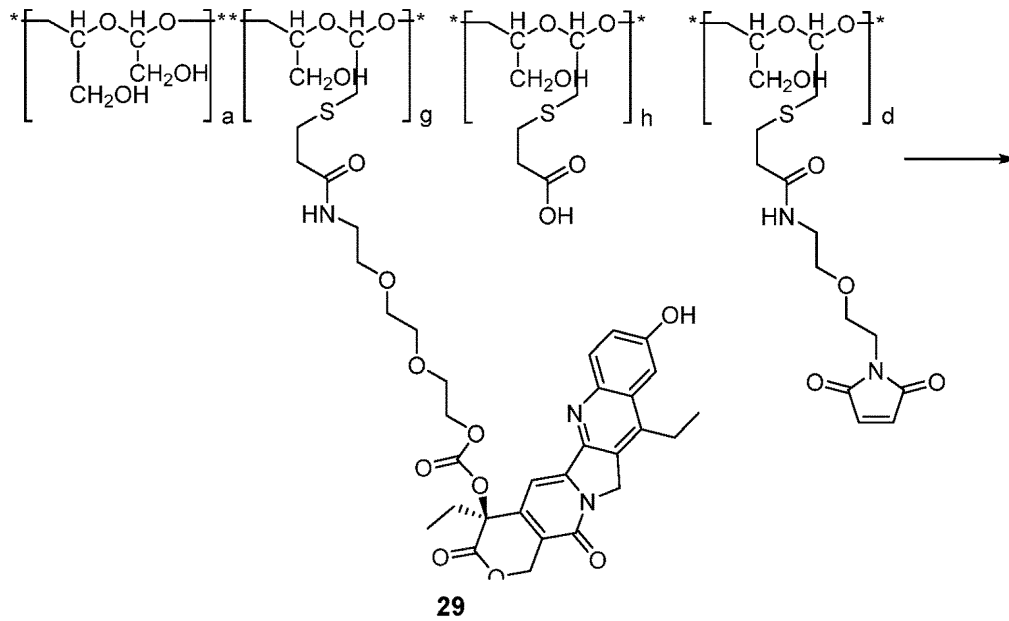
実施例26：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)-マレイミド(化合物29)の合成



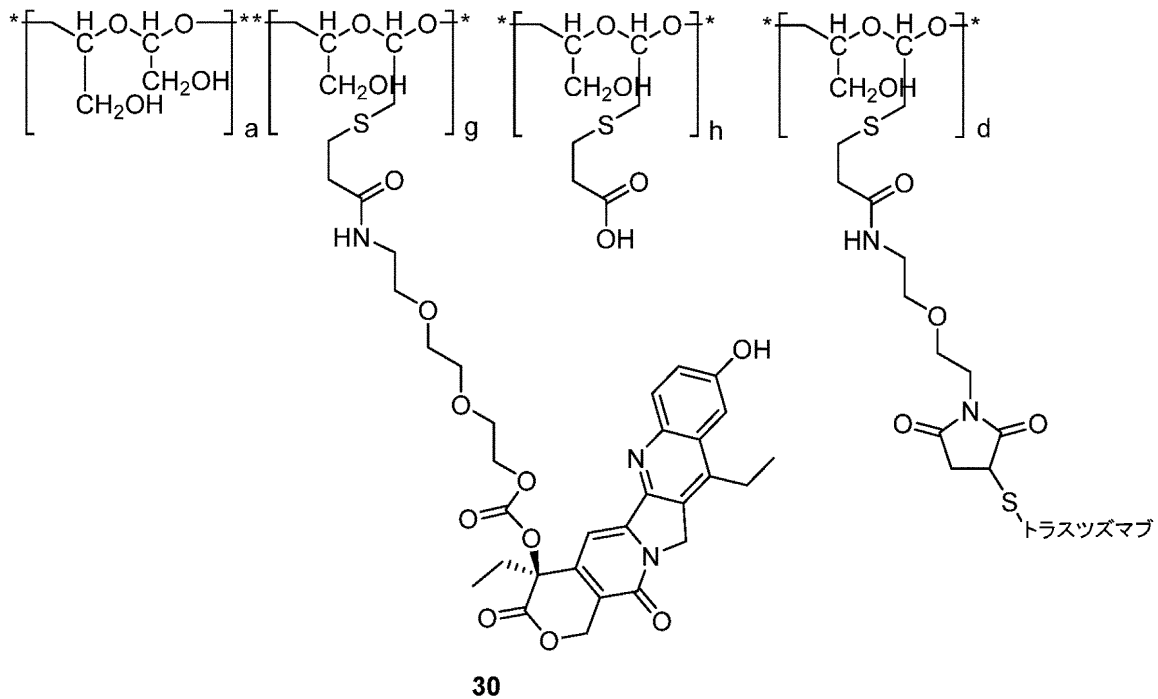
N-ヒドロキシスクシンイミド(4mg、0.033mmol)を20 の脱イオン水(1.0ml)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-マレイミド(化合物8、50mg、3-スルファニルプロピオン酸含有量：27.6%、マレイミド含有量：3%、10Kのポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール))の溶液に加えた。(S)-(4,11-ジエチル-9-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ-3,4,12,14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-4-イル)カルボン酸2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エチル(化合物28、TFA塩、24mg、0.036mmol)を20 の反応液に加えた。得られた混合物を5~10 まで冷却し、0.05NのNaOH溶液を用いて反応混合物のpHを6に調整した。EDC.HCl(11mg、0.054mmol)を加え、反応液を5~10 で40分間撹拌した。EDC.HCl(11mg、0.054mmol)を反応液に再び加え、溶液を18時間20 で撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液をAmicon Ultra-15遠心式フィルター(MWC0:3K)を用いたダイアフィルトレーションによって脱塩した。脱塩した溶液を凍結乾燥して生成物(44mg)を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )はカンプトテシン上の芳香性水素を示す： ppm 7.41、6.94。NMRで決定されたように、カンプトテシン含有量は8%であることがわかった。

【0182】

実施例27：ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)-トラスツズマブ(化合物30)の調製



10



20

30

トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩(TCEP、120  $\mu$ l、0.241  $\mu$ mol、TEAA中2.0 mM溶液、pH=7.4)を、Ar下でTEAA緩衝液(0.5ml、pH=7.4)中のトラスツズマブ(10mg、0.0687  $\mu$ mol)の溶液に加え、溶液を37  $^{\circ}$ Cで2時間インキュベートした。反応混合物を0  $^{\circ}$ Cまで冷却した。部分的に還元したトラスツズマブ溶液を0  $^{\circ}$ Cの脱イオン水(1.14ml)およびDMF(50  $\mu$ l)中のポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)-マレイミド(化合物29、19.0mg)の溶液に加えた。溶液を0  $^{\circ}$ Cで30分間攪拌し、次いで室温まで温め、4時間攪拌した。反応をシステイン塩酸塩(7mg)の水溶液でクエンチした。反応混合物を室温で1時間攪拌した。生成物をスーパーローズ6カラムを用いたサイズ排除クロマトグラフィー(溶離液：PBS緩衝液、pH=7.0)によって精製して、ポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシ-メチルホルマール)-SPA-(7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシン)-トラスツズマブ(化合物30)を得た。7-エチル-10-ヒドロキシ-カンプトテシンとトラスツズマブの平均比は約16である。

40

【0183】

実施例28：細胞生存率アッセイ

50

存在するATPの定量に基づいて本発明の化合物または複合体で72時間処理後の培養物中の生存細胞の数(細胞生存率、 $IC_{50}$ )を測定する細胞生存率アッセイ(PromegaのCellTiter-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assay)を用いて化合物および複合体の活性を調べた。

【0184】

HER2発現乳がん細胞株3種(BT474、HCC1954およびSK-BR-3)ならびにHER2発現胃がん細胞株NCI-N87を生存率アッセイで用いた。不透明(opaque-walled)96ウェルプレートに細胞を入れ、 $CO_2$ が5%、および湿度が95%の雰囲気中、37℃で一晩接着させた。1ウェルあたりの細胞密度は7000個(BT474)、3000個(HCC1954)、5000個(NCI-N87)、4000個(SK-BR-3)である。試験化合物または複合体を実験用ウェルに加え、 $CO_2$ が5%、および湿度が95%の雰囲気中、37℃で72時間インキュベートした。プレートを室温で30分間平衡化した。各ウェルに存在する細胞培地の体積に等しいCellTiter-Glo(登録商標)試薬を加えた。オービタルシェーカー上で2分間細胞を溶解した後、プレートを室温で10分間インキュベートした。発光はEnVision(登録商標)Multilabel Reader(PerkinElmer、2104-0010A)を用いて記録した。GraphPad Prism 5.0を用いてデータを分析した。用量反応曲線を決定し、 $IC_{50}$ 値を計算した。

10

【0185】

表1はアウリスタチンFおよびシスプラチンを対照とした、上記細胞株における化合物14~17の $IC_{50}$ データを提供する。図1~4を参照されたい。

【0186】

20

【表1】

細胞株	$IC_{50}$ (nM)					
	アウリスタチンF	化合物15	化合物14	化合物16	化合物17	シスプラチン
HCC1954	38.2	23.9	32.2	0.13	<0.05	6051.8
NCI-N87	69.8	>500	>500	55.6	<0.05	4564.7
SK-BR-3	51	37	48	22	<0.05	1919
BT-474	264.1	57.4	87.9	0.39	<0.05	>100000

30

【0187】

このデータは、HER2がん細胞株における公知の抗新生物剤であるアウリスタチンFが、抗体薬物複合体である化合物16および17によってがん細胞まで送達されることを実証している。化合物14および15は抗体であるトラスツズマブを欠如しているため、アウリスタチンFはがん細胞を標的にしない。これら2つの化合物は遊離アウリスタチンFと同様の活性を有する。しかしながら、化合物16および17で抗体が存在するとHER2の阻害が有意に増加し、特定の細胞への標的治療における開示の抗体薬物複合体の有効性を実証している。

40

【0188】

別のアッセイでは、同じ細胞株およびMCF7乳がん細胞に対する化合物24および25の $IC_{50}$ 値を測定した。表2はアウリスタチンF、トラスツズマブおよびシスプラチンを対照とした、上記細胞株における化合物24および25の $IC_{50}$ データを提供する。化合物25は、標的指向部分を含まない化合物24および各対照と比較して活性の有意な増加を示す。

【0189】

【表 2】

細胞株	IC <sub>50</sub> (nM)				
	アウリスタチン F	トラスツズマブ	化合物 24	化合物 25	シスプラチン
HCC1954	200.3	127.7	45.9	0.2	6234.9
NCI-N87	386.3	69.5	91.5	0.3	1662.2
SK-BR-3	232.6	122.3	56.6	0.1	870.7
BT-474	1543.3	266.8	58.0	0.4	38517
MCF7	1952.0	447.4	229.7	3.3	9151.0

10

## 【 0 1 9 0 】

本明細書において引用したあらゆる特許、特許出願、および刊行物はそれら全体において参照により本明細書に組み入れられる。

## 【 0 1 9 1 】

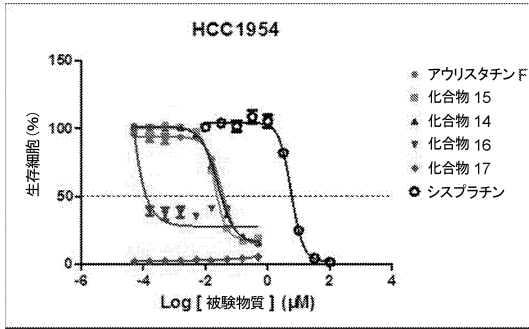
20

開示は特定の態様を参照しているが、他の態様および変形例が発明の真の趣旨および範囲から逸脱することなく他の当業者によって為されてもよいことが明らかである。添付の請求項はすべてのそのような態様および均等な変形例を含むと解釈されることを意図している。

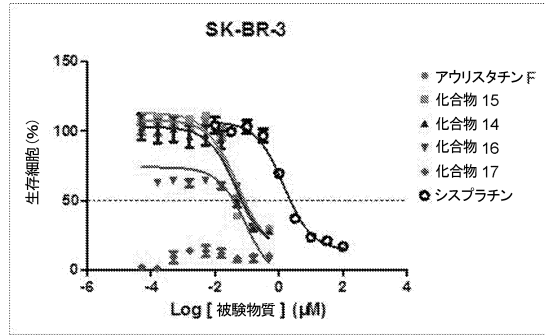
## 【要約】

ポリ-1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマール(PHF)系薬物送達システムが本明細書において提供される。抗体薬物複合体を作製する方法およびこれら複合体を用いた治療の方法も開示される。

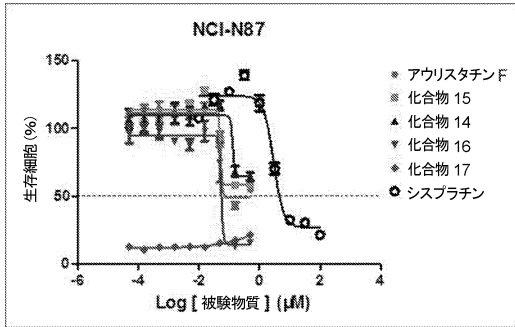
【 図 1 】



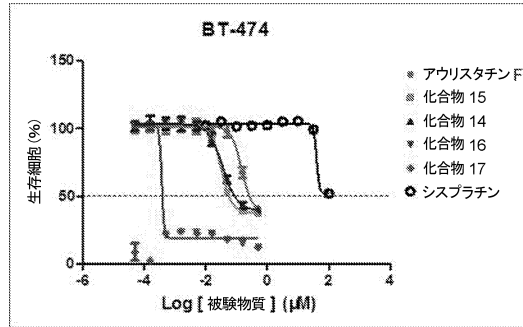
【 図 3 】



【 図 2 】



【 図 4 】



## フロントページの続き

- (74)代理人 100148699  
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048  
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506  
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100205707  
弁理士 小寺 秀紀
- (74)代理人 100114340  
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889  
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072  
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 スン ビンユアン  
アメリカ合衆国 02494 マサチューセッツ州 ニーダム ハイッ ピー・オー・ ボックス  
388 ケア オブ ノバサイト インコーポレイテッド

審査官 榎本 佳予子

- (56)参考文献 特表2007-504253(JP, A)  
国際公開第2015/054659(WO, A1)  
特表2013-528665(JP, A)  
米国特許出願公開第2016/0002389(US, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/00 - 47/69  
A61K 31/00 - 33/44  
A61P 1/00 - 43/00  
C08G 2/00 - 2/38  
CAplus/REGISTRY(STN)