

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 3 区分

【発行日】平成25年5月30日 (2013.5.30)

【公表番号】特表2012-528240(P2012-528240A)

【公表日】平成24年11月12日 (2012.11.12)

【年通号数】公開・登録公報2012-047

【出願番号】特願2012-513256(P2012-513256)

【国際特許分類】

C 0 8 G 2/32 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 11/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/02 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/10 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 0 7 D 491/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

【 F I 】

C 0 8 G 2/32

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 21/00

A 6 1 P 9/00

A 6 1 P 27/02

A 6 1 P 11/04

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 19/00

A 6 1 P 13/10

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 1/18  
 A 6 1 P 13/12  
 C 0 7 D 491/22  
 A 6 1 K 31/4375  
 C 0 7 D 519/00 3 1 1  
 A 6 1 K 31/437

【手続補正書】

【提出日】平成25年4月10日(2013.4.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

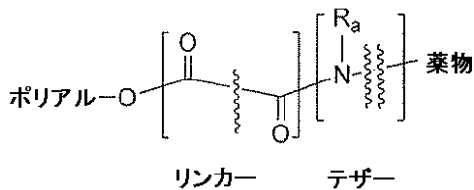
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のコンジュゲート または薬学的に許容されるその塩 であって、

【化 2 2 A】



I

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

リンカーは、前記カルボニル間に 2 個以上の原子を含有するジカルボン酸部分であり、そして

【化 2 2 B】



は、前記カルボニル基間の前記 2 個以上の原子を表し、

テザーは、二級または三級のアミンおよび第二の官能基を含む二官能性有機部分であり、  
 $R_a$  は、H、アルキルであるか、前記テザーの主鎖の  $\text{CH}_2$  と一緒に、5 または 6 員環を形成し、

薬物は、前記テザーとの共有結合が可能である約 200 ダルトンと 1000 ダルトンの間の分子量を有する任意の有機化合物であり、そして

【化 2 2 C】



は、テザーの前記第二の官能基を介する薬物とテザーとの共有結合を表し、  
 ここで、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素を有せずに窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 10 時間から約 300 時間超までであり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成する前記カルボニルの 位にヘテロ原子を含有する場合、前記放出半減期

は、約 10 時間未満であり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成する前記カルボニルの 位にヘテロ原子を有さない場合、前記放出半減期は、約 100 時間超であり、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素と共に窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 0.1 時間から約 24 時間までであり、

ここで、

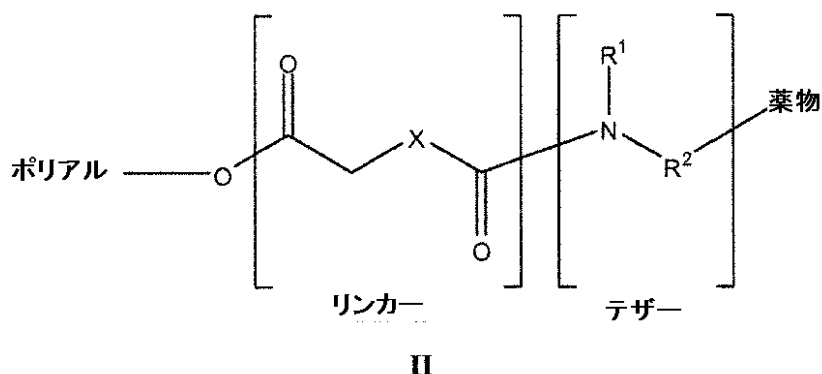
前記放出半減期は、37 にて、0.05 M リン酸緩衝液、0.9 % 生理食塩水、pH 7.4 において測定され、

ただし、式 I の前記コンジュゲートは、ポリ(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) - コハク酸 - グリシン - カンプトテシン (PHF - SA - Gly - CPT)、ポリ(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) - (メチル) - コハク酸 - グリシン - カンプトテシン (PHF - (メチル)SA - Gly - CPT)、ポリ(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 - (2, 2 - ジメチル) - コハク酸 - グリシン - カンプトテシン (PHF - (2, 2 - ジメチル)SA - Gly - CPT)、ポリ(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) - (2 - ノネン - 2 - イル) - コハク酸 - グリシン - カンプトテシン (PHF - (2 - ノネン - 2 - イル)SA - Gly - CPT)、ポリ(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) - コハク酸 - グリシン - タキソール (PHF - SA - Gly - タキソール)、または ポリ(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) - コハク酸 - グリシン - イルジン (PHF - SA - Gly - イルジン) ではない、コンジュゲート。

#### 【請求項 2】

式 I I のコンジュゲート または薬学的に許容されるその塩 であって、

#### 【化 23】



式中、

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  (式中、前記  $\text{CH}_2$  のうちの 1 つまたは複数は、置換されていてもよい) であり、

$\text{R}_1$  は、H または  $\text{CH}_3$  であり、

$\text{R}_2$  は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$  (式中、Y は、天然のアミノ酸の側鎖のうちの 1 つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記  $\text{N}-\text{R}_1$  と前記薬物の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である) であるか、あるいは、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、環を形成し、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

薬物は、前記テザーとの共有結合が可能である約 200 ダルトンと 1000 ダルトンの間の分子量を有する任意の有機化合物であり、

ここで、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、

反応性水素を有せずに窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 10 時間から約 30 時間超までであり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成するカルボニルの 位にヘテロ原子を含有する場合、前記放出半減期は、約 10 時間未満であり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成するカルボニルの 位にヘテロ原子を有さない場合、前記放出半減期は、約 100 時間超であり、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素と共に窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 0.1 時間から約 24 時間までであり、

ここで、

前記放出半減期は、37 にて、0.05 M リン酸緩衝液、0.9 % 生理食塩水、pH 7.4 において測定され、

ただし、式 I I の前記コンジュゲートは、PHF - SA - Gly - CPT、PHF - (メチル) SA - Gly - CPT、PHF - (2, 2 - ジメチル) SA - Gly - CPT、PHF - (2 - ノネン - 2 - イル) SA - Gly - CPT、PHF - SA - Gly - タキソール、または PHF - SA - Gly - イルジンではない、コンジュゲート。

【請求項 3】

ポリアルが、ポリアセタールである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

ポリアルが、ポリケタールである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

前記ポリアセタールが、ポリ(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)である、請求項 3 に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

R<sub>1</sub> が、H である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

R<sub>1</sub> が、CH<sub>3</sub> である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

R<sub>2</sub> が、-CH(Y)-C(O)- (式中、Y は、天然のアミノ酸の側鎖のうちの 1 つである) である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 9】

R<sub>2</sub> が、芳香族基である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 10】

R<sub>2</sub> が、脂肪族環である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 11】

R<sub>2</sub> が、脂肪族鎖である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 12】

R<sub>2</sub> が、ヘテロ環式脂肪族環である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 13】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、それらが結合している窒素と一緒になった場合、環を形成する、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 14】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が形成する前記環が、5 員環である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が形成する前記環が、6 員環である、請求項 13 に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

X が、 $-\text{CH}_2-$  である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 17】

X が、 $-\text{OCH}_2-$  である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 18】

X が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 19】

X が、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル基で置換されていてもよい、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 20】

テザーが、アミノ酸、ジアミン、アミノアルコールまたはアミノチオールからなる群から選択される、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 21】

薬物が、フマギロールである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 22】

薬物が、ピンカアルカロイドである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 23】

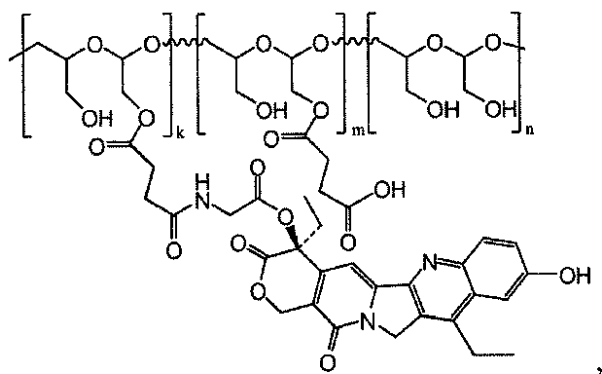
薬物が、非天然カンプトテシンである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 24】

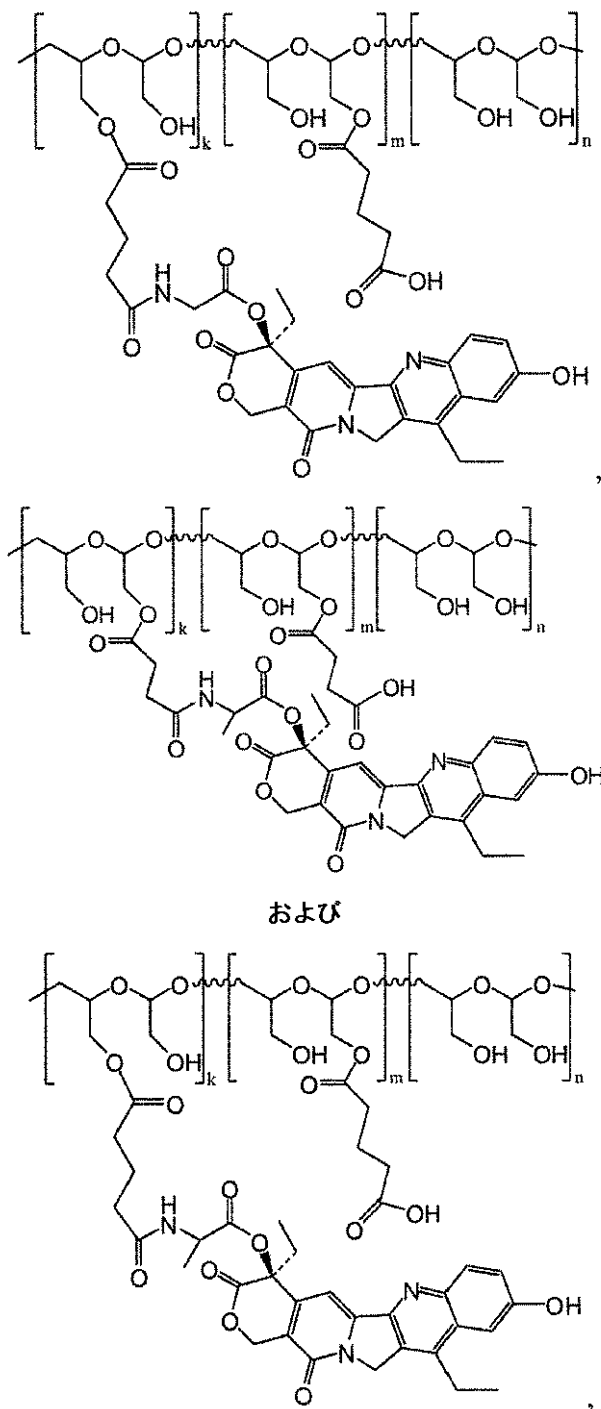
前記非天然カンプトテシンが、SN38 である、請求項 23 に記載のコンジュゲート。

【請求項 25】

【化 24】



## 【化 2 5】

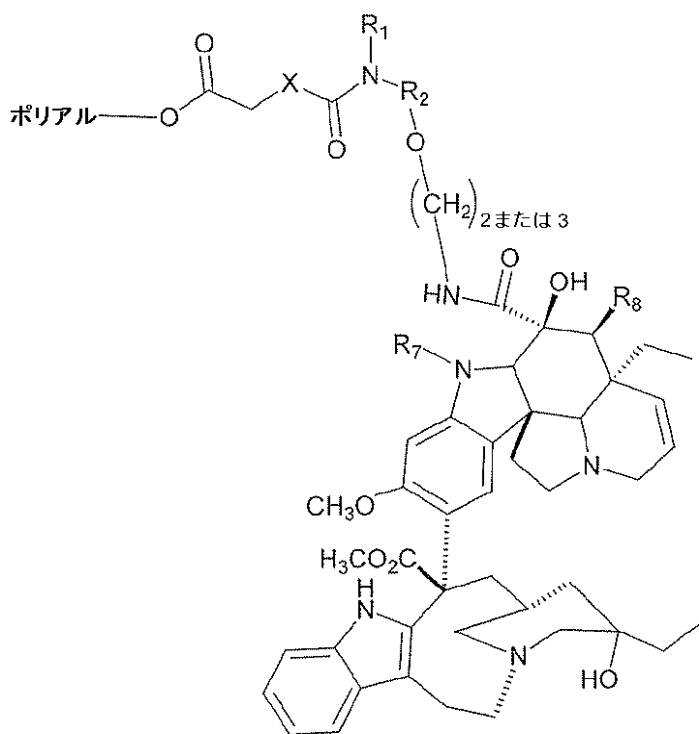


(式中、kは、1～30の範囲であり、mは、0～300の範囲であり、nは、100～750の範囲であり、前記ポリアルは、括弧内に示されているランダムに分布した共有結合しているモノマーブロックを含む)および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、請求項24に記載のコンジュゲート。

## 【請求項 2 6】

式 I I I のコンジュゲート

## 【化 2 6 A】



## III

または薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記ピンカアルカロイド誘導体の前記 $-\text{NHC}(\text{O})-$ の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒になった場合、環を形成し、

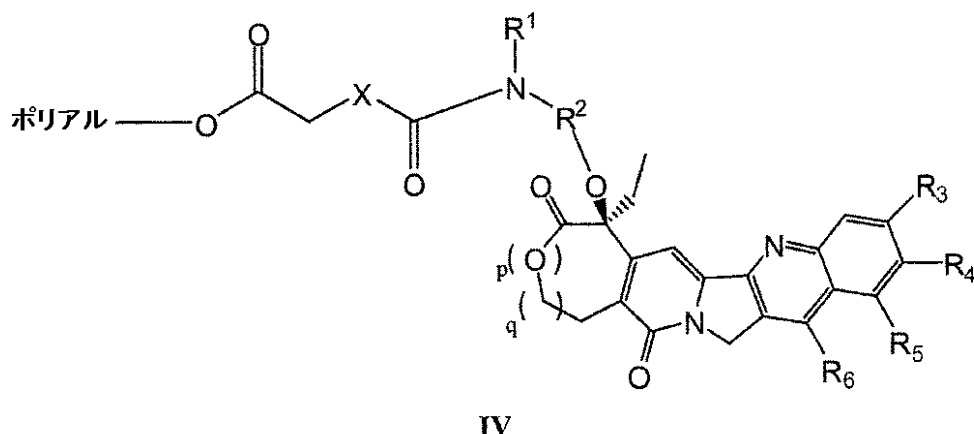
$\text{R}_7$ は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

$\text{R}_8$ は、 $-\text{OCOCH}_3$ またはOHである、コンジュゲートおよび薬学的に許容されるそれらの塩。

## 【請求項 27】

式IVのコンジュゲート

## 【化 27】



または薬学的に許容されるその塩であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記非天然カンプトテシンの前記-O-の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、環を形成し、

$\text{R}_3$ は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、またはアルキルであるか、あるいは、 $\text{R}_3$ および $\text{R}_4$ は、一緒になって5または6員環を形成することがあり、

$\text{R}_4$ は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-t\text{-ブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、または $-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-t\text{-ブチル}$ であり、

$\text{R}_5$ は、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、または $\text{NO}_2$ であり、

$\text{R}_6$ は、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、またはN-4-メチルシクロヘキシルアミンであるか、

あるいは、 $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は、一緒になって6員の置換されていてもよい環を形成することがあり、

pは、0または1であり、

qは、0または1であり、

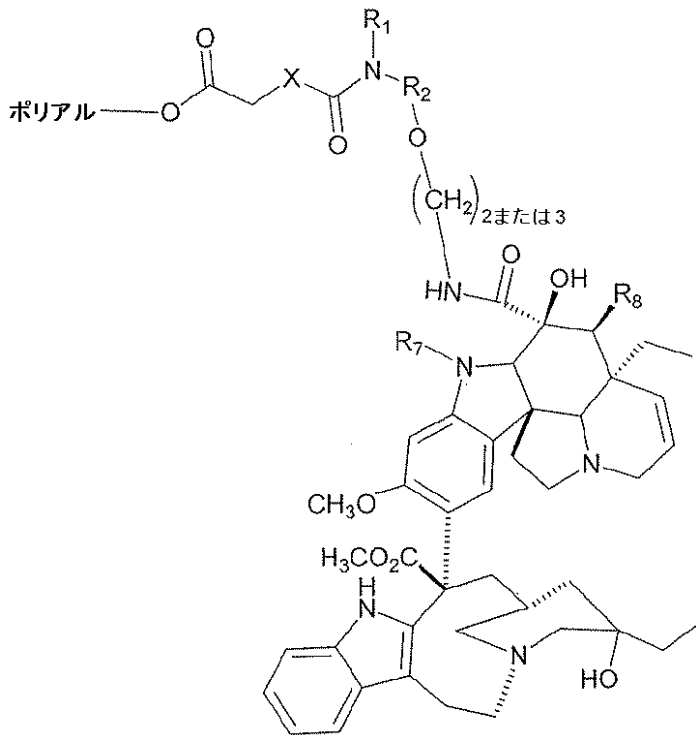
ただし、前記コンジュゲートは、PHF-SA-Gly-CPT、PHF-(メチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2,2-ジメチル)SA-Gly-CPT、またはPHF-(2-ノネン-2-イル)SA-Gly-CPTではない、コンジュゲートおよび薬学的に許容されるそれらの塩。

## 【請求項 28】

式IIIのコンジュゲート



## 【化 2 8 A】



## III

または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記ピンカアルカロイド誘導体の前記 $-\text{NHC}(\text{O})-$ の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒になった場合、環を形成し、

$\text{R}_7$ は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

$\text{R}_8$ は、 $-\text{OCOCH}_3$ またはOHである、医薬組成物。

## 【請求項 29】

癌を治療する際に使用するための組成物であって、請求項 26 に記載の式 III のポリアル - ピンカアルカロイドコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物。

## 【請求項 30】

前記式 III のポリアル - ピンカアルカロイドコンジュゲートが、PHF - ピンカアルカロイドコンジュゲートである、請求項 29 に記載の組成物。

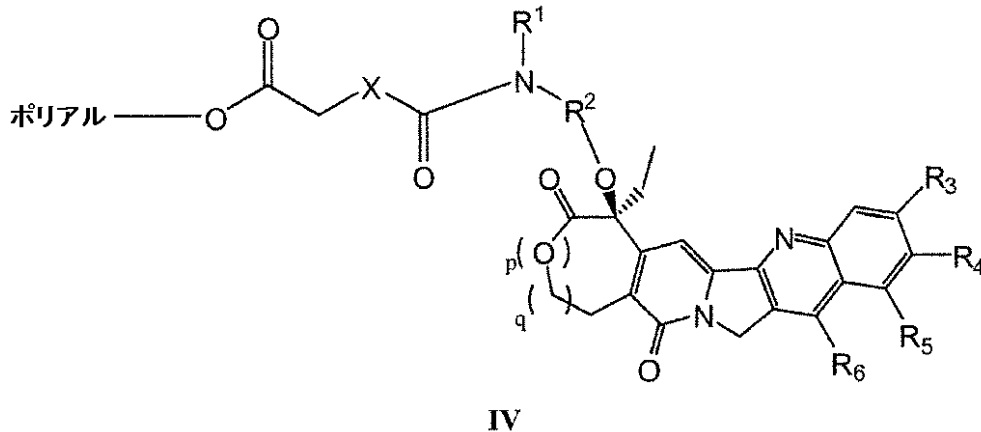
## 【請求項 31】

前記癌が、肛門、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部、肝臓、精巣、頸部、肉腫、血管腫、食道、眼、喉頭、口、中皮腫、皮膚、骨髓腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、脾臓、腎臓、および胃からなる群から選択される、請求項 29 に記載の組成物。

## 【請求項 32】

式 IV のコンジュゲート

## 【化 2 9】



または薬学的に許容されるその塩、ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記非天然カンプトテシン誘導体の前記 $-\text{O}-$ の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、環を形成し、

$\text{R}_3$ は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、またはアルキルであるか、あるいは、 $\text{R}_3$ および

$\text{R}_4$ は、一緒になって5または6員環を形成することがあり、

$\text{R}_4$ は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-t\text{-ブチル}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、または $-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-t\text{-ブチル}$ であり、

$\text{R}_5$ は、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、または $\text{NO}_2$ であり、

$\text{R}_6$ は、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、またはN-4-メチルシクロヘキシルアミンであるか、

あるいは、 $\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は、一緒になって6員の置換されていてもよい環を形成することがあり、

pは、0または1であり、

qは、0または1であり、

ただし、前記コンジュゲートは、PHF-SA-Gly-CPT、PHF-(メチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2,2-ジメチル)SA-Gly-CPT、またはPHF-(2-ノネン-2-イル)SA-Gly-CPTではない、医薬組成物。

## 【請求項 3 3】

癌を治療する際に使用するための組成物であって、請求項 2 7 に記載の式 IV のポリアル-非天然カンプトテシンコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩を含む組成物。

## 【請求項 3 4】

前記式 IV のポリアル-非天然カンプトテシンが、PHF-非天然カンプトテシンコンジュゲートである、請求項 3 3 に記載の組成物。

## 【請求項 3 5】

前記 PHF-非天然カンプトテシンコンジュゲートが、PHF-SN38 である、請求項 3 4 に記載の組成物。

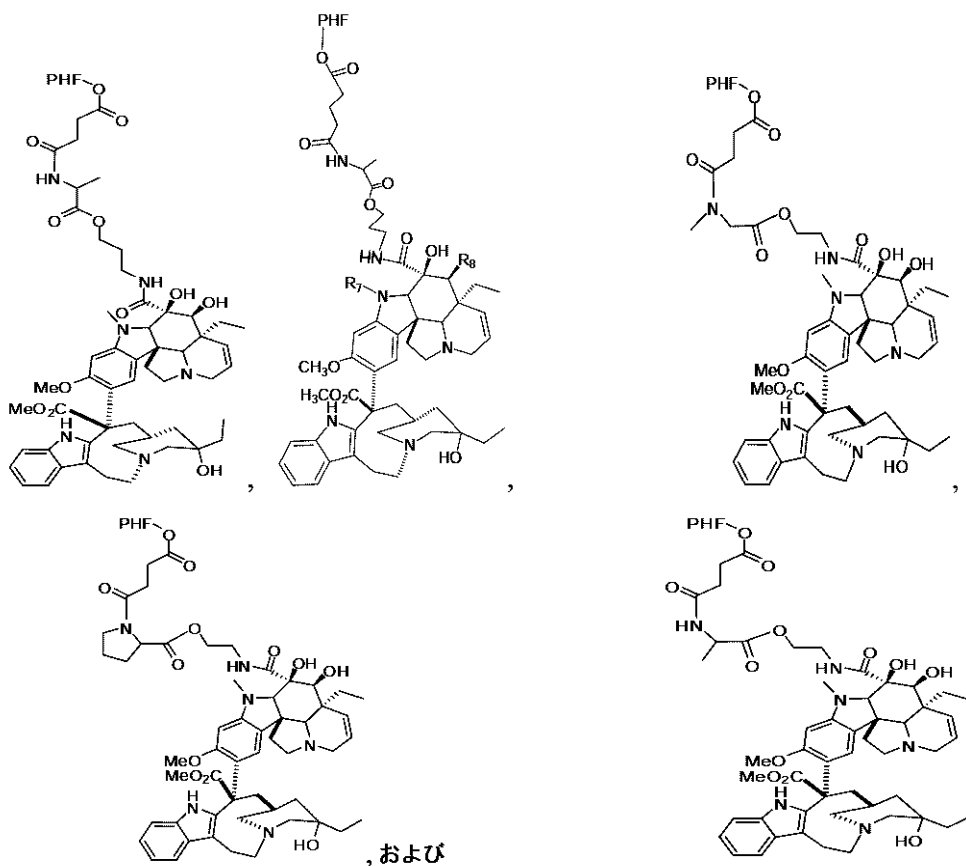
## 【請求項 3 6】

前記癌が、肛門、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部、肝臓、精巣、頸部、肉腫、血管腫、食道、眼、喉頭、口、中皮腫、皮膚、骨髓腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、脾臓、腎臓、および胃からなる群から選択される、請求項 3 3 に記載の組成物。

## 【請求項 3 7】

前記コンジュゲートが、

## 【化 2 9】



からなる群から選択される、請求項 2 6 に記載のコンジュゲート。

## 【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 1 1

【補正方法】変更

【補正の内容】

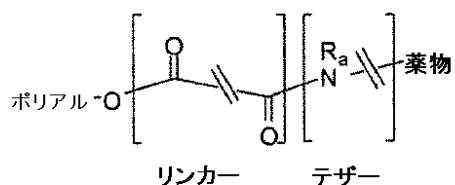
【0 0 1 1】

本発明は、例えば、以下を提供する：

(項目 1)

式 I のコンジュゲートであって、

## 【化 2 2】



I

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

リンカーは、前記カルボニル間に 2 個以上の原子を含有するジカルボン酸部分であり、

テザーは、二級または三級のアミンを含む二官能性有機部分であり、

$R_1$  は、H、アルキルであるか、前記テザーの主鎖の  $CH_2$  と一緒に、5 または 6 員環を形成し、

薬物は、前記テザーとの共有結合が可能である約 200 ダルトンと 1000 ダルトンの間の分子量を有する任意の有機化合物であり、

ここで、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素を有さずに窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 10 時間から約 300 時間超までであり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成する前記カルボニルの 1 位にヘテロ原子を含有する場合、前記放出半減期は、約 10 時間未満であり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成する前記カルボニルの 1 位にヘテロ原子を有さない場合、前記放出半減期は、約 100 時間超であり、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素と共に窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 0.1 時間から約 24 時間までであり、

ここで、

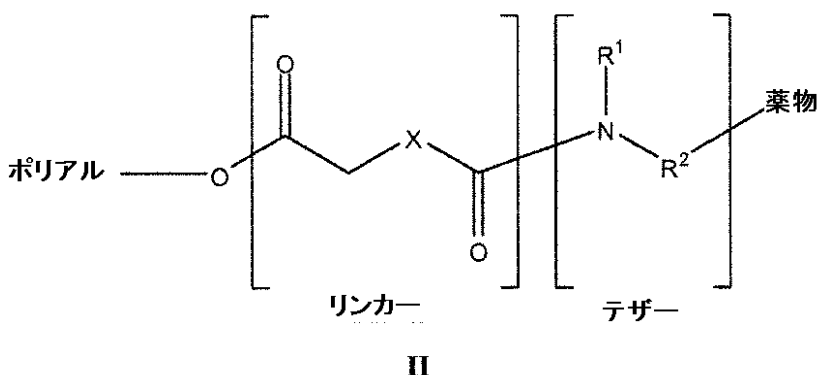
前記放出半減期は、37℃にて、0.05 M リン酸緩衝液、0.9% 生理食塩水、pH 7.4 において測定され、

ただし、式 I の前記コンジュゲートは、PHF-SA-Gly-CPT、PHF-(メチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2,2-ジメチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2-ノネン-2-イル)SA-Gly-CPT、PHF-SA-Gly-タキソール、または PHF-SA-Gly-イルジンはない、コンジュゲート。

(項目 2)

式 II のコンジュゲートであって、

【化 23】



式中、

X は、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または  $-CH_2CH_2-$  (式中、前記  $CH_2$  のうちの 1 つまたは複数は、置換されていてもよい) であり、

$R_1$  は、H または  $CH_3$  であり、

$R_2$  は、 $-CH(Y)-C(O)-$  (式中、Y は、天然のアミノ酸の側鎖のうちの 1 つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記  $N-R_1$  と前記薬物の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である) であるか、あるいは、 $R_1$  および  $R_2$  は、

それらが結合している窒素と一緒になった場合、環を形成し、  
 ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、  
 薬物は、前記テザーとの共有結合が可能である約 2 0 0 ダルトンと 1 0 0 0 ダルトンの間の分子量を有する任意の有機化合物であり、  
 ここで、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素を有せずに窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 1 0 時間から約 3 0 0 時間超までであり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成するカルボニルの 位にヘテロ原子を含有する場合、前記放出半減期は、約 1 0 時間未満であり、

リンカーが、前記カルボニル間に少なくとも 3 個の原子を有するジカルボン酸であり、エステルを形成するカルボニルの 位にヘテロ原子を有さない場合、前記放出半減期は、約 1 0 0 時間超であり、

リンカーが、前記カルボニル間に 2 個の原子を有するジカルボン酸であり、テザーが、反応性水素と共に窒素を含有する場合、薬物の放出半減期は、約 0 . 1 時間から約 2 4 時間までであり、

ここで、

前記放出半減期は、3 7 にて、0 . 0 5 M リン酸緩衝液、0 . 9 % 生理食塩水、p H 7 . 4 において測定され、

ただし、式 I I の前記コンジュゲートは、P H F - S A - G l y - C P T、P H F - ( メチル ) S A - G l y - C P T、P H F - ( 2 , 2 - ジメチル ) S A - G l y - C P T、P H F - ( 2 - ノネン - 2 - イル ) S A - G l y - C P T、P H F - S A - G l y - タキソール、または P H F - S A - G l y - イルジンではない、コンジュゲート。

( 項目 3 )

ポリアルが、アセタールである、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 4 )

ポリアルが、ケタールである、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 5 )

前記アセタールが、P H F である、項目 3 に記載のコンジュゲート。

( 項目 6 )

R<sub>1</sub> が、H である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 7 )

R<sub>1</sub> が、C H<sub>3</sub> である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 8 )

R<sub>2</sub> が、- C H ( Y ) - C ( O ) - ( 式中、Y は、天然のアミノ酸の側鎖のうちの 1 つである ) である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 9 )

R<sub>2</sub> が、芳香族基である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 1 0 )

R<sub>2</sub> が、脂肪族環である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 1 1 )

R<sub>2</sub> が、脂肪族鎖である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 1 2 )

R<sub>2</sub> が、ヘテロ環式脂肪族環である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 1 3 )

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、それらが結合している窒素と一緒になった場合、環を形成する、項目 2 に記載のコンジュゲート。

( 項目 1 4 )

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が形成する前記環が、5 員環である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 15)

$R_1$  および  $R_2$  が形成する前記環が、6員環である、項目 13 に記載のコンジュゲート

。

(項目 16)

X が、 $-CH_2-$  である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 17)

X が、 $-OCH_2-$  である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 18)

X が、 $-CH_2CH_2-$  である、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 19)

X が、 $C_1 \sim C_6$  アルキル基で置換されていてもよい、項目 2 に記載のコンジュゲート

。

(項目 20)

テザーが、アミノ酸、ジアミン、アミノアルコールまたはアミノチオールからなる群から選択される、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 21)

薬物が、フマギロールである、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 22)

薬物が、ピンカアルカロイドである、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 23)

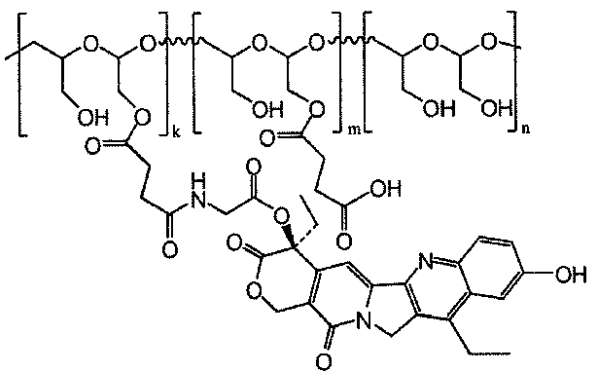
薬物が、非天然カンプトテシンである、項目 2 に記載のコンジュゲート。

(項目 24)

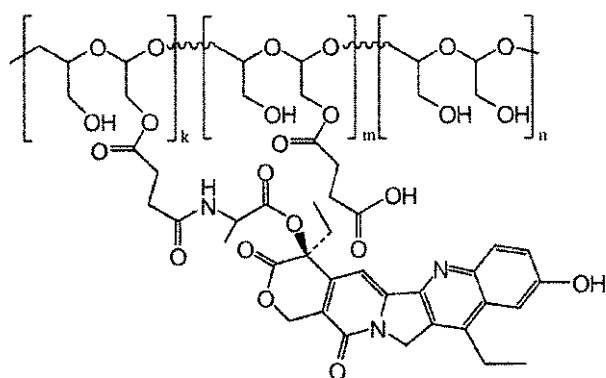
前記非天然カンプトテシンが、SN38 である、項目 23 に記載のコンジュゲート。

(項目 25)

【化 24】



The chemical structure shows a poly(ether amide) backbone with three repeating units: a 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxy unit (subscript  $k$ ), a 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxy unit with a pendant 4-oxobutyl group (subscript  $m$ ), and a 1,3-bis(2-hydroxyethyl)oxy unit (subscript  $n$ ). The pendant 4-oxobutyl group of the  $m$  unit is linked via an amide bond to a side chain containing a 6-hydroxy-3-ethyl-1H-indole-2-carboxamide moiety. The indole ring is substituted with a hydroxyl group at position 6 and an ethyl group at position 3. The amide group is attached to the indole ring at position 2, and the carboxamide group is attached to the indole ring at position 1.



The chemical structure shows a polymer chain with a repeating unit of a 1,3-dioxane derivative. The backbone consists of a 1,3-dioxane ring with hydroxyl groups at the 5 and 6 positions. A side chain is attached to one of the units, featuring a carboxylic acid group, an amide linkage, and a complex polycyclic aromatic system with a hydroxyl group and an ethyl substituent.

( 項目 2 6 )

ジカルボン酸リンカーを選択すること、

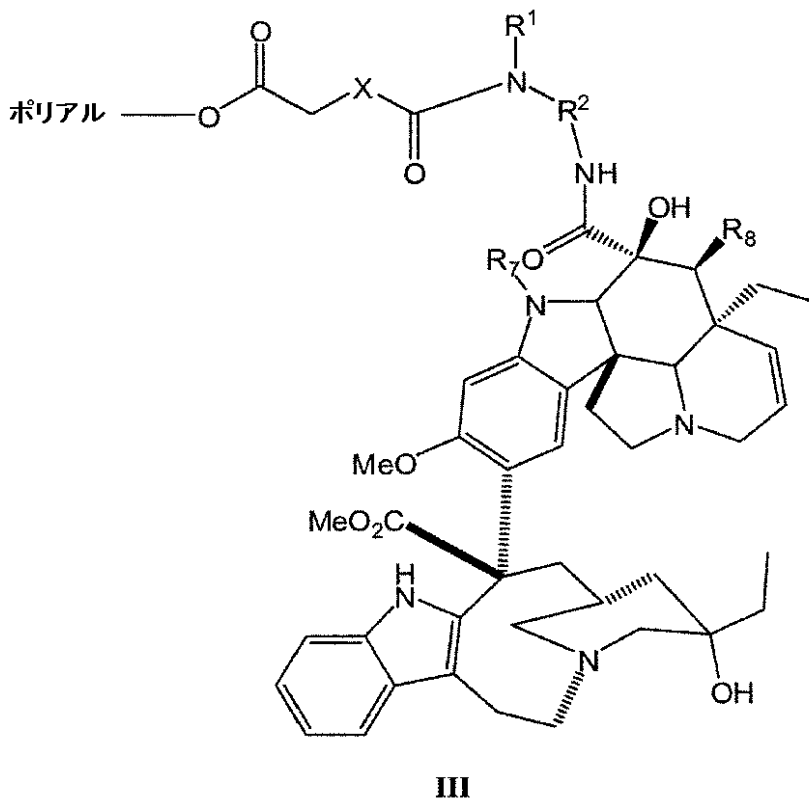
前記コンジュゲートからの薬物の放出半減期を決定すること

を含む方法。

(項目 27)

式 III のコンジュゲート

【化 26】



および薬学的に許容されるそれらの塩であって、

式中、

ポリアルは、シクロデキストランから誘導されるポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記ピンカアルカロイド誘導体の前記 $-\text{NHC}(\text{O})-$ の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒になった場合、環を形成し、

$\text{R}_7$ は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

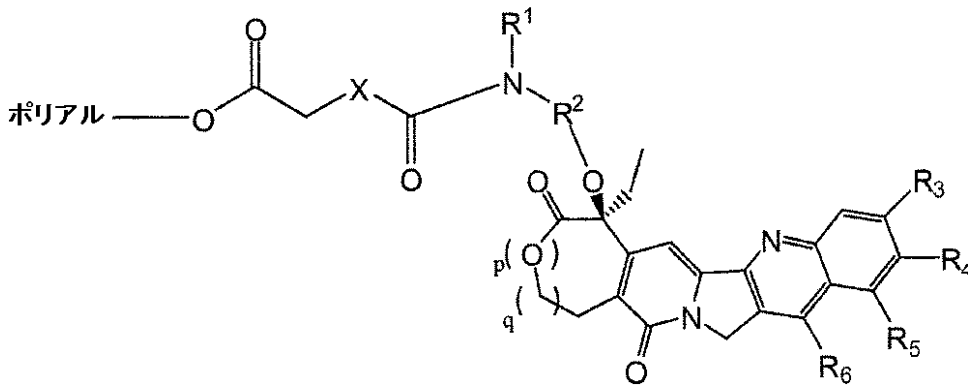
$\text{R}_8$ は、 $-\text{OCOCH}_3$ またはOHである、コンジュゲートおよび薬学的に許容されるそれらの塩。

(項目 28)

式 IV のコンジュゲート



【化 2 7】



IV

および薬学的に許容されるそれらの塩であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ （式中、 $-CH_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$R_1$ は、Hまたは $CH_3$ であり、

$R_2$ は、 $-CH(Y)-C(O)-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $R_1$ と前記非天然カンプトテシンの前記-O-の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $R_1$ および $R_2$ は、それらが結合している窒素と一緒にした場合、環を形成し、

$R_3$ は、 $-H$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、またはアルキルであるか、あるいは、 $R_3$ および

$R_4$ は、一緒になって5または6員環を形成することがあり、

$R_4$ は、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH=N-O-t$ -ブチル、 $-CH_2CH_2Si(CH_3)_3$ 、または $-Si((CH_3)_2)-t$ -ブチルであり、

$R_5$ は、 $-CH_2-N(CH_3)_2$ 、 $NH_2$ 、または $NO_2$ であり、

$R_6$ は、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、 $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ 、または $-N-4$ -メチルシクロヘキシルアミンであるか、あるいは、 $R_5$ および $R_6$ は、一緒になって6員の置換されていてもよい環を形成することがあり、

pは、0または1であり、

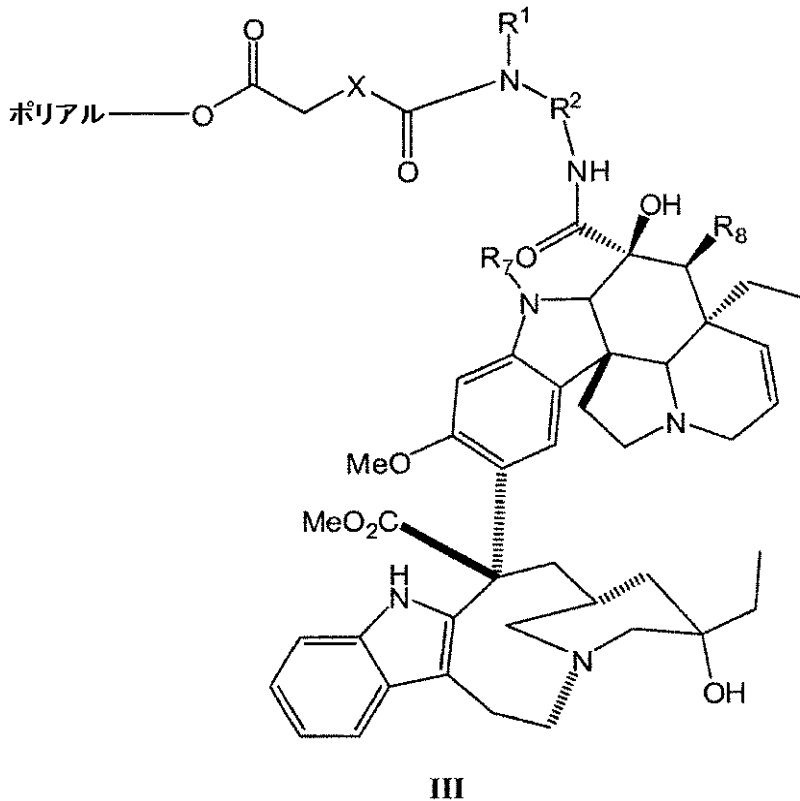
qは、0または1であり、

ただし、前記コンジュゲートは、PHF-SA-Gly-CPT、PHF-(メチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2,2-ジメチル)SA-Gly-CPT、またはPHF-(2-ノネン-2-イル)SA-Gly-CPTではない、コンジュゲートおよび薬学的に許容されるそれらの塩。

（項目 29）

式 III のコンジュゲート

## 【化 28】



または薬学的に許容されるその塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$ は、Hまたは $\text{CH}_3$ であり、

$\text{R}_2$ は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Yは、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記N- $\text{R}_1$ と前記ピンカルカロイド誘導体の前記 $-\text{NHC}(\text{O})-$ の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$ および $\text{R}_2$ は、それらが結合している窒素原子と一緒になった場合、環を形成し、

$\text{R}_7$ は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

$\text{R}_8$ は、 $-\text{OCOCH}_3$ またはOHである、医薬組成物。

（項目30）

癌を治療する方法であって、癌の治療を必要としている被験体に、前記癌を治療するのに有効な量で式IIIのポリアル-ピンカルカロイドコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

（項目31）

前記式IIIのポリアル-ピンカルカロイドコンジュゲートが、PHF-ピンカルカロイドコンジュゲートである、項目30に記載の方法。

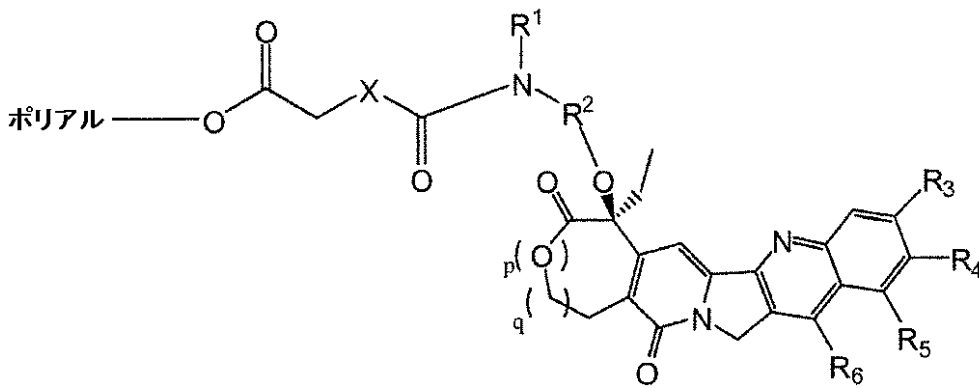
（項目32）

前記癌が、肛門、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部、肝臓、精巣、頸部、肉腫、血管腫、食道、眼、喉頭、口、中皮腫、皮膚、骨髄腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、脾臓、腎臓、および胃からなる群から選択される、項目30に記載の方法。

（項目33）

## 式 I V のコンジュゲート

【化 2 9】



IV

および薬学的に許容されるその塩、ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物であって、

式中、

ポリアルは、ポリアセタールまたはポリケタールであり、

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （式中、 $-\text{CH}_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されていてもよい）であり、

$\text{R}_1$  は、H または  $\text{CH}_3$  であり、

$\text{R}_2$  は、 $-\text{CH}(\text{Y})-\text{C}(\text{O})-$ （式中、Y は、天然のアミノ酸の側鎖のうちの1つ、アリール基、ヘテロアリール基、シクロアルキル、前記  $\text{N}-\text{R}_1$  と前記非天然カンプトテシン誘導体の前記  $-\text{O}-$  の両方に結合しているアルキル基、またはヘテロ環である）であるか、あるいは、 $\text{R}_1$  および  $\text{R}_2$  は、それらが結合している窒素と一緒になった場合、環を形成し、

$\text{R}_3$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、またはアルキルであるか、あるいは、 $\text{R}_3$  および  $\text{R}_4$  は、一緒になって5または6員環を形成することがあり、

$\text{R}_4$  は、 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{O}-t$ -ブチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、または $-\text{Si}((\text{CH}_3)_2)-t$ -ブチルであり、

$\text{R}_5$  は、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{NH}_2$ 、または $\text{NO}_2$ であり、

$\text{R}_6$  は、エチル、N-メチルピペリジン、シクロアルキル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$ 、またはN-4-メチルシクロヘキシルアミンであるか、

あるいは、 $\text{R}_5$  および  $\text{R}_6$  は、一緒になって6員の置換されていてもよい環を形成することがあり、

p は、0 または 1 であり、

q は、0 または 1 であり、

ただし、前記コンジュゲートは、PHF-SA-Gly-CPT、PHF-(メチル)SA-Gly-CPT、PHF-(2,2-ジメチル)SA-Gly-CPT、またはPHF-(2-ノネン-2-イル)SA-Gly-CPTではない、医薬組成物。

（項目 3 4）

癌を治療する方法であって、癌の治療を必要としている被験体に、前記癌を治療するのに有効な量で式 I V のポリアル-非天然カンプトテシンコンジュゲートまたは薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法。

（項目 3 5）

前記式 I V のポリアル-非天然カンプトテシンが、PHF-非天然カンプトテシンコンジュゲートである、項目 3 4 に記載の方法。

（項目 3 6）

前記 PHF-非天然カンプトテシンコンジュゲートが、PHF-SN38 である、項目

3 5 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記癌が、肛門、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部、肝臓、精巣、頸部、肉腫、血管腫、食道、眼、喉頭、口、中皮腫、皮膚、骨髓腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、脾臓、腎臓、および胃からなる群から選択される、項目 3 4 に記載の方法。

一態様において、式 I のコンジュゲートが記載され、