

【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

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、

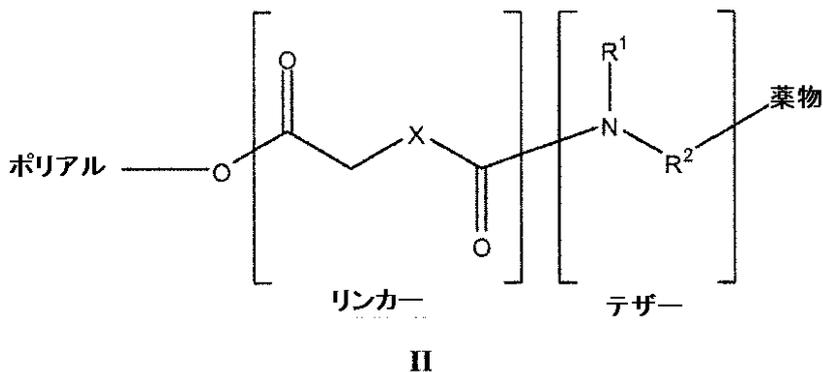
前記放出半減期は、37 にて、0.05 M リン酸緩衝液、0.9% 生理食塩水、pH 7.4 において測定され、

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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、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、アリアル基、ヘテロアリアル基、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、

反応性水素を有さず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】

R₁ が、H である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 7】

R₁ が、CH₃ である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

R₂ 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】

R₂ 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】

R₂ 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】

R₂ 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】

R₂ 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】

R₁ および R₂ が、それらが結合している窒素と一緒にした場合、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】

R₁ および R₂ 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】

R₁ および R₂ 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、 $-CH_2-$ である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 17】

X が、 $-OCH_2-$ である、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 18】

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

【請求項 19】

X が、 $C_1 \sim C_6$ 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】

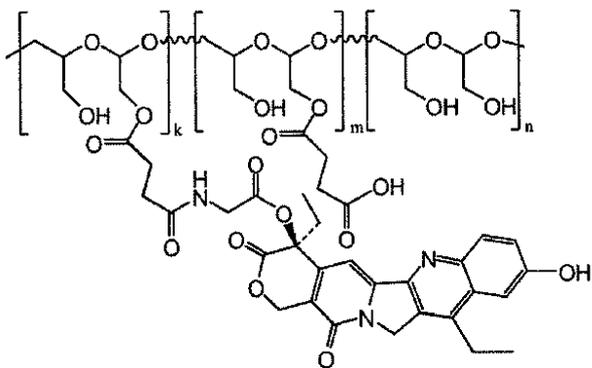
薬物が、非天然カンプトテシンである、請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 24】

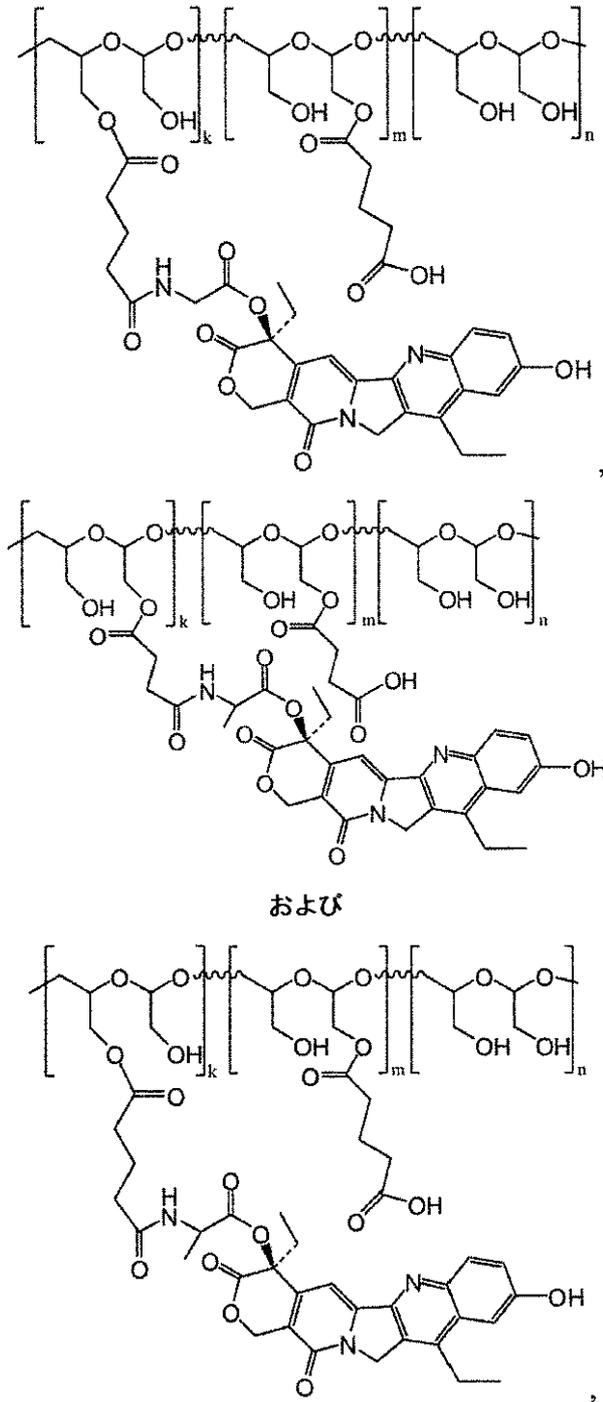
前記非天然カンプトテシンが、SN38 である、請求項 23 に記載のコンジュゲート。

【請求項 25】

【化 24】



【化 2 5】

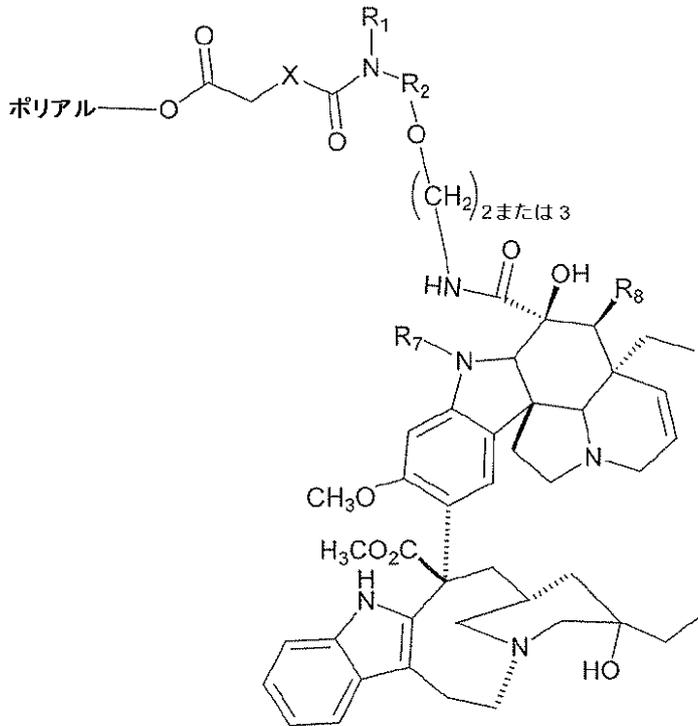


(式中、kは、1～30の範囲であり、mは、0～300の範囲であり、nは、100～750の範囲であり、前記ポリアルは、括弧内に示されているランダムに分布した共有結合しているモノブロックを含む)および薬学的に許容されるそれらの塩からなる群から選択される、請求項24に記載のコンジュゲート。

【請求項26】

式III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、

R_1 は、Hまたは CH_3 であり、

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- 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、 R_1 および 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、

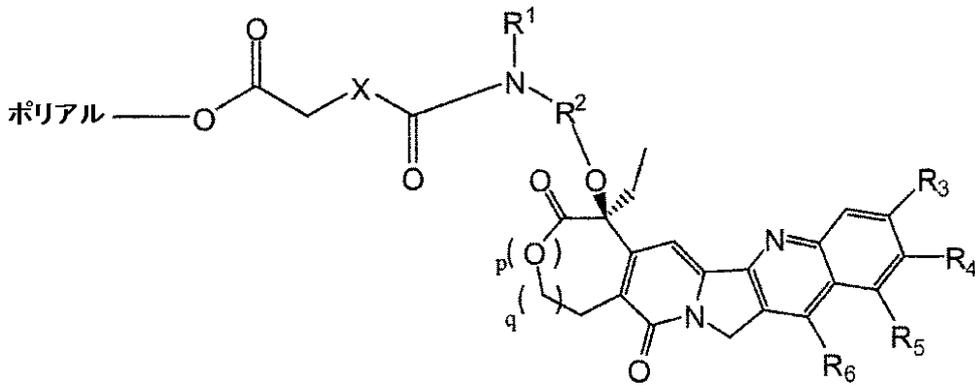
R_7 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

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 2 7】



IV

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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、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、

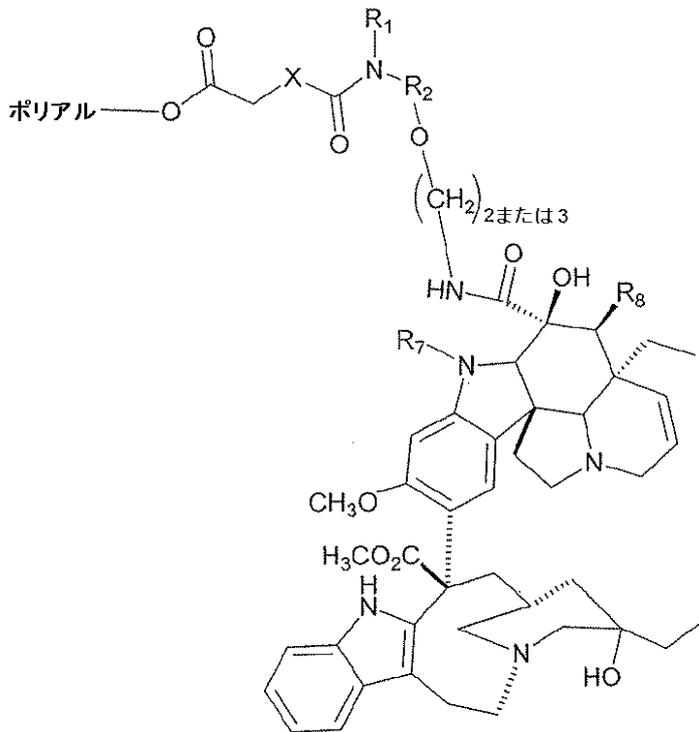
qは、0または1であり、

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。

【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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、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 と前記ピンカアルカロイド誘導体の前記 $-NHC(O)-$ 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原子と一緒になった場合、環を形成し、

R_7 は、 $-CH_3$ または $-CHO$ であり、

R_8 は、 $-OCOCH_3$ 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。

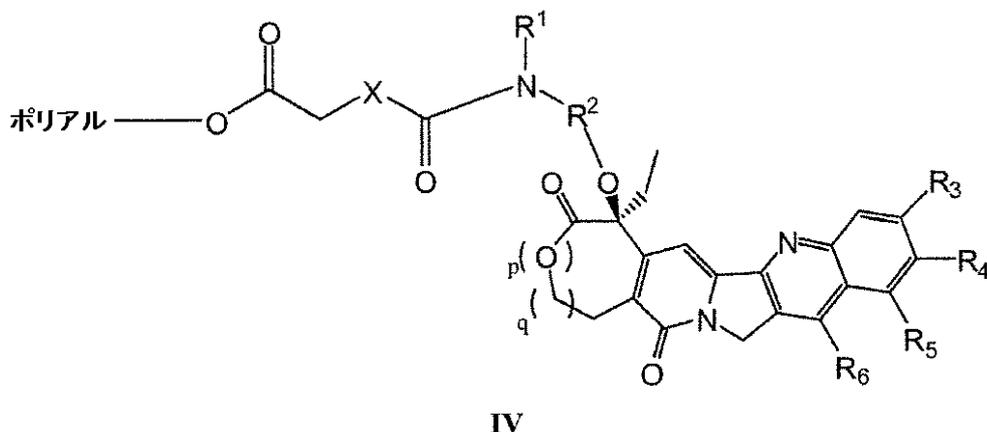
【請求項 31】

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、骨髄腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、膵臓、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29】



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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、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、アリアル基、ヘテロアリアル基、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誘導体の前記-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、医薬組成物。

【請求項33】

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27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34】

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33に記載の組成物。

【請求項35】

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34に記載の組成物。

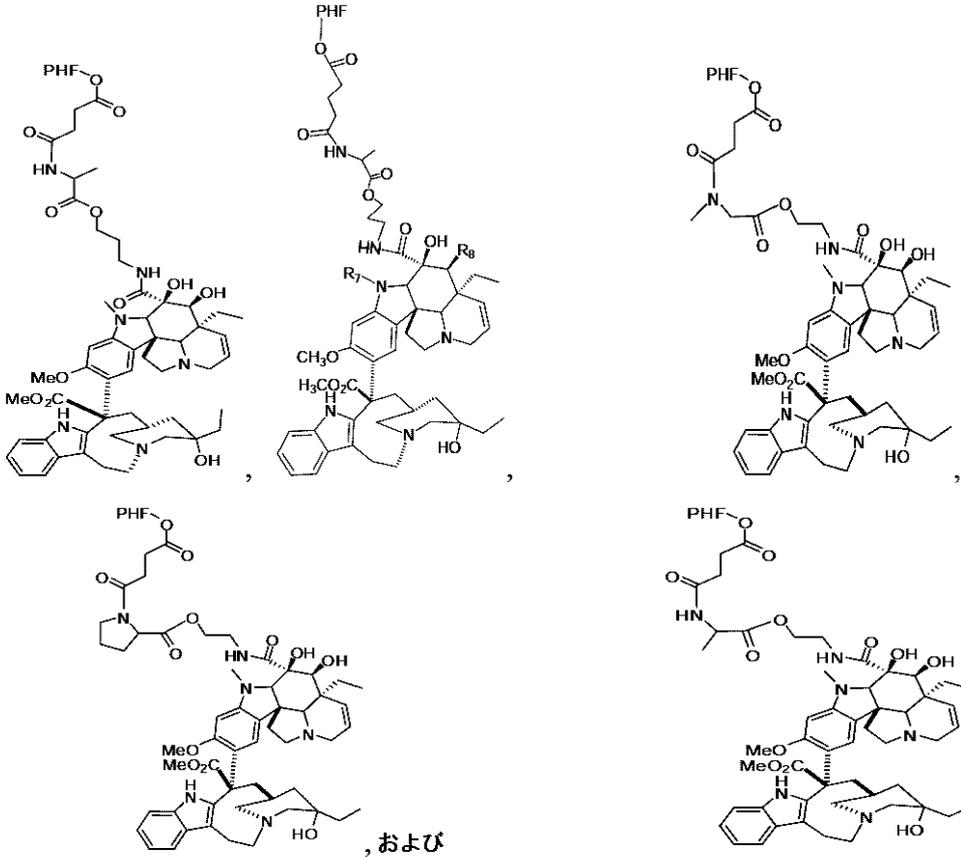
【請求項 3 6】

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、膵臓、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】

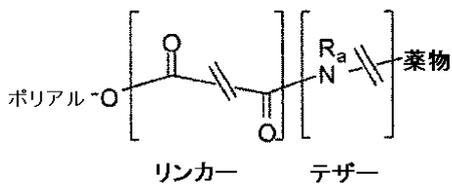
【0 0 1 1】

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、

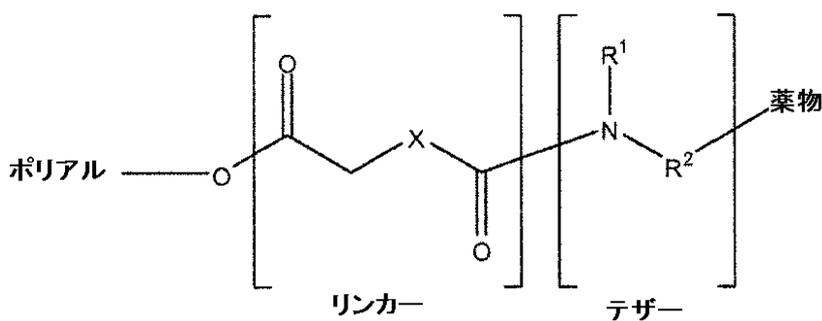
前記放出半減期は、37にて、0.05Mリン酸緩衝液、0.9%生理食塩水、pH 7.4において測定され、

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-イルジンではない、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、0.05Mリン酸緩衝液、0.9%生理食塩水、pH7.4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。

(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、PHFである、項目3に記載のコンジュゲート。

(項目6)

R_1 が、Hである、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目7)

R_1 が、 CH_3 である、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目8)

R_2 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、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目9)

R_2 が、芳香族基である、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目10)

R_2 が、脂肪族環である、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目11)

R_2 が、脂肪族鎖である、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目12)

R_2 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13)

R_1 および R_2 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14)

R_1 および R_2 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)

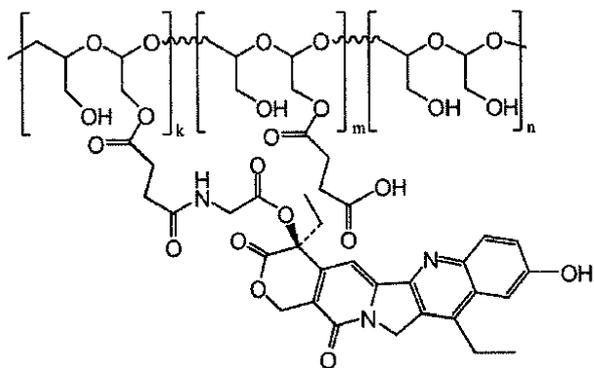
薬物が、非天然カンプトテシンである、項目2に記載のコンジュゲート。

(項目24)

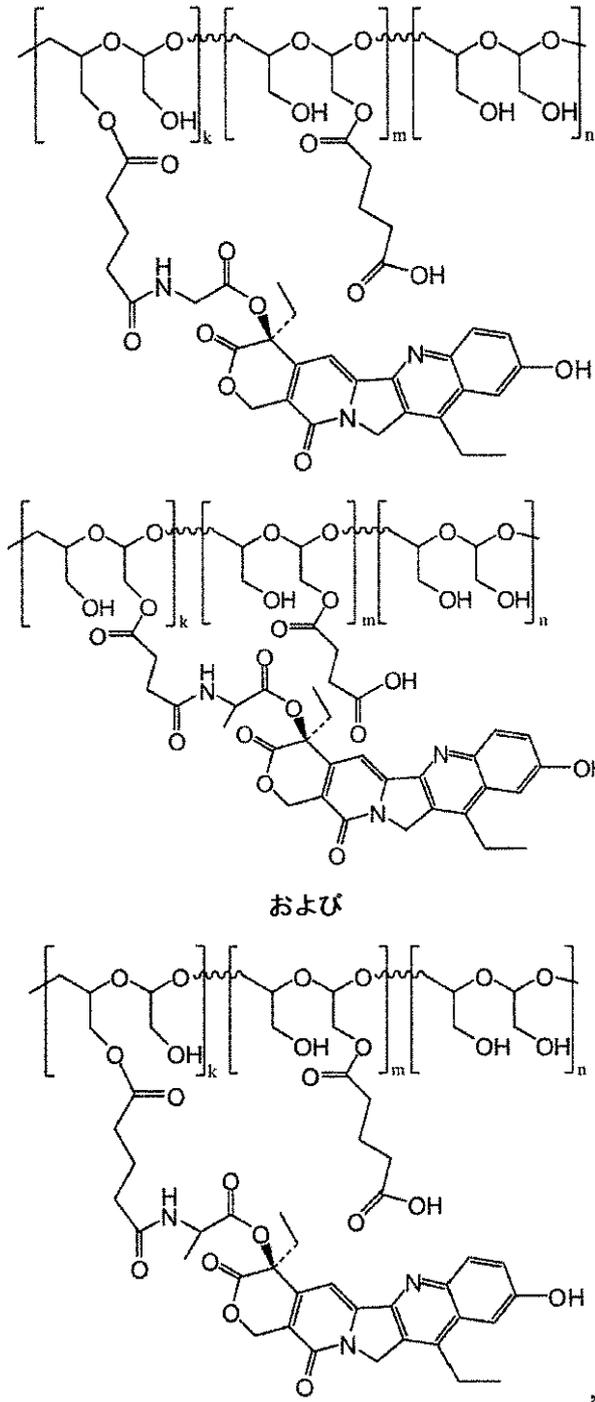
前記非天然カンプトテシンが、SN38である、項目23に記載のコンジュゲート。

(項目25)

【化24】



【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、項目24に記載のコンジュゲート。

(項目26)

37にてPBS緩衝液中で測定して、約1時間未満と300時間超の間の薬物放出半減期を有するポリアル-薬物コンジュゲートを同定する方法であって、

ジカルボン酸リンカーを選択すること、

前記リンカーとのコンジュゲートであって、ポリアル、薬物、および前記リンカーを含むコンジュゲートを得ること、および

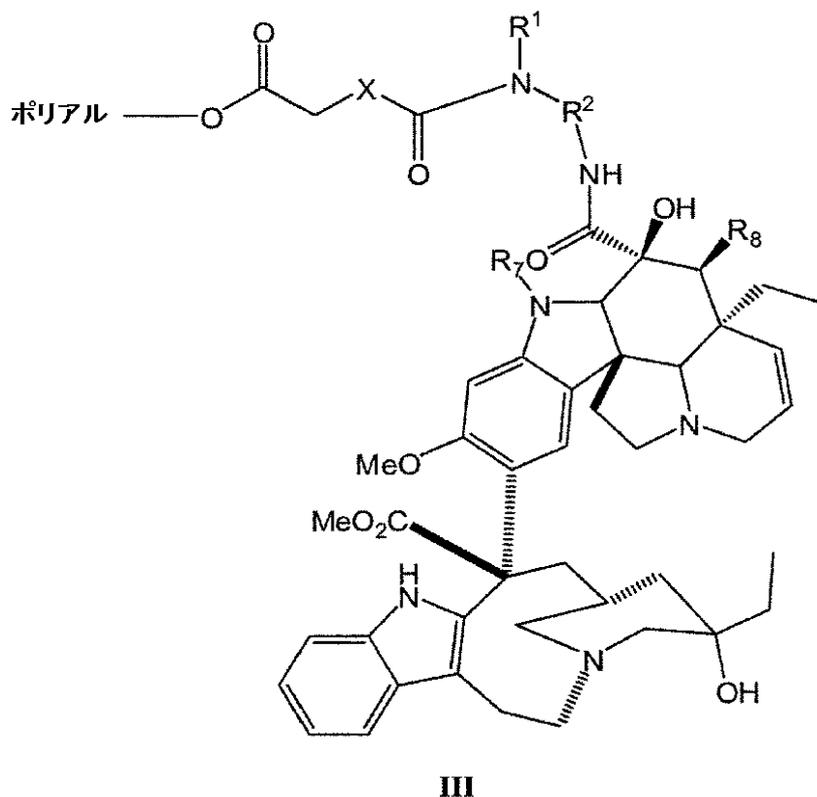
前記コンジュゲートからの薬物の放出半減期を決定すること

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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、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一つ、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 と前記ピンカアルカロイド誘導体の前記 $-NHC(O)-$ 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原子と一緒になった場合、環を形成し、

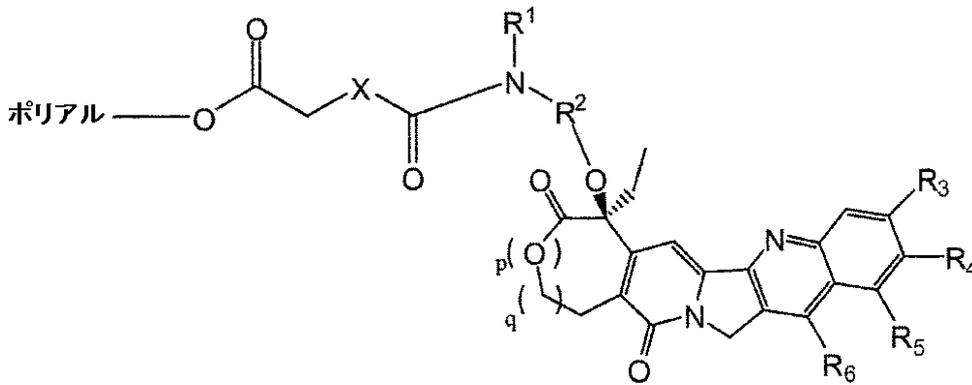
R_7 は、 $-CH_3$ または $-CHO$ であり、

R_8 は、 $-OCOCH_3$ 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27】



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、

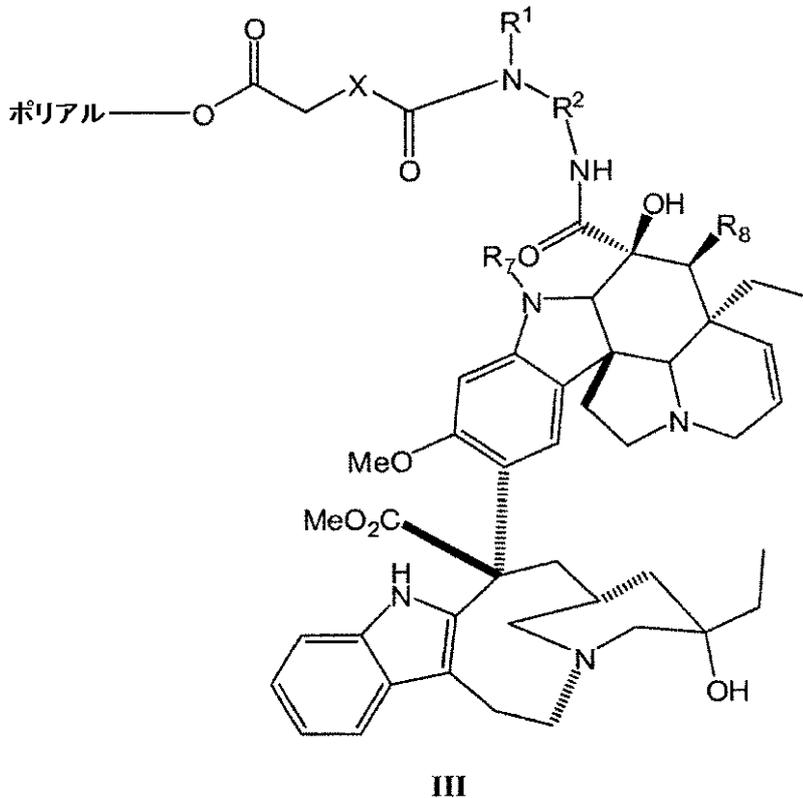
qは、0または1であり、

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 2 8】



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、

R_1 は、Hまたは CH_3 であり、

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、アリアル基、ヘテロアリアル基、シクロアルキル、前記N- 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、 R_1 および 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、

R_7 は、 $-\text{CH}_3$ または $-\text{CHO}$ であり、

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。

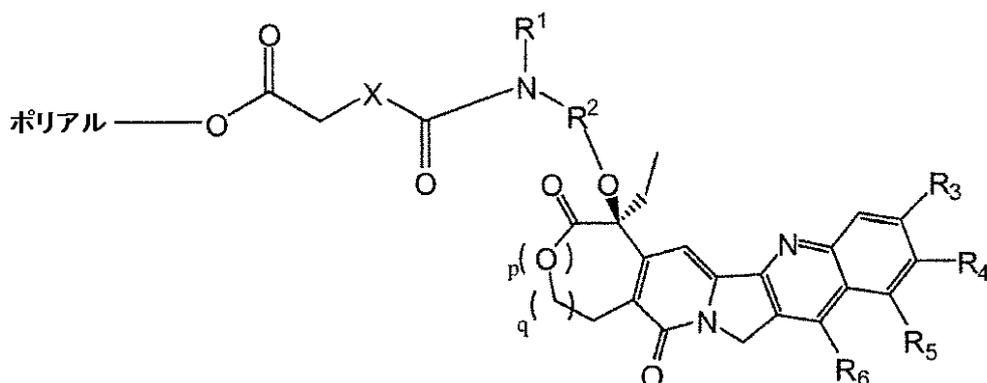
（項目32）

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IVのコンジュゲート

【化29】



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、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、または $-CH_2CH_2-$ （式中、 $-CH_2-$ のうちの1つまたは複数は、置換されているともよい）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誘導体の前記-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員の置換されていると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34）

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投与することを含む方法。

（項目35）

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、項目34に記載の方法。

（項目36）

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、骨髄腫、口腔、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、膵臓、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、