

【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 18 年 5 月 11 日 (2006.5.11)

【公表番号】特表 2005-532429 (P2005-532429A)

【公表日】平成 17 年 10 月 27 日 (2005.10.27)

【年通号数】公開・登録公報 2005-042

【出願番号】特願 2004-504726 (P2004-504726)

【国際特許分類】

**C 0 8 G 65/333 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/4745 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/77 (2006.01)**

**A 6 1 K 47/48 (2006.01)**

**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**

**A 6 1 P 43/00 (2006.01)**

**C 0 7 D 487/14 (2006.01)**

【F I】

C 0 8 G 65/333

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/77

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 487/14

【手続補正書】

【提出日】平成 18 年 3 月 17 日 (2006.3.17)

【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

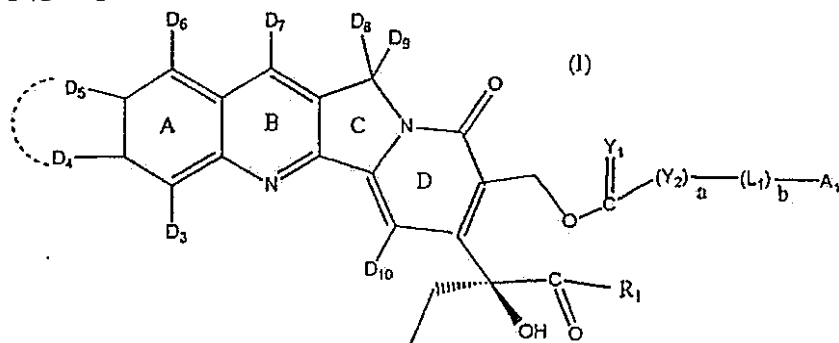
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式 I :

【化 1】



[ 式中、

$R_1$  はアミノ酸残基、約 2 ~ 約 10 個のアミノ酸を含むペプチド残基、 $Y_3 - (L_2)_p - A_2$  及び  $R_2$  からなる群から選択され、

$Y_3$  は0、Sまたは $NR_3$ であり、

$p$  は0または1であり、

$L_2$  は二官能性リンカーであり、

$Y_1$  は0、Sまたは $NR_4$ であり、

$Y_2$  は0、S、 $CR_5R_6$ または $NR_7$ であり、

$L_1$  は二官能性リンカーであり、

$a$ 及び $b$ は独立して0または1であり、

$A_1$ 及び $A_2$ は独立して水素、アミノ保護基、 $NR_8R_9$ 、アミノ酸残基、約2～約10個のアミノ酸を含むペプチド残基、ポリマー残基、 $R_{10}$ 、 $SR_{11}$ 、 $NC(O)R_{12}$ からなる群から選択され、

$D_3$ - $D_7$ は独立してH、 $C_{1-8}$ 直鎖若しくは分岐アルキル、置換された $C_{1-8}$ 直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルアリール、 $C_{1-8}$ アルコキシ、 $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキル、 $C_{1-8}$ アミノアルコキシ、アリールオキシ、ギカル(gycals)、 $CO_2R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、 $SR_{15}$ 、 $NR_{16}R_{17}$ または $OR_{18}$ からなる群から選択され、ここで $D_4$ 及び $D_5$ は場合によって一緒になって、0、Sまたは $NR_{19}$ 基( $R_{19}$ は水素または $C_{1-6}$ アルキル)を含んでも良い飽和の3-7員の複素環を形成し、

$D_8$ - $D_{10}$ は独立してH、 $C_{1-8}$ 直鎖若しくは分岐アルキル、置換された $C_{1-8}$ 直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$ アルキルアリール及び $C_{1-8}$ ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、そして

$R_{2-18}$ は独立して水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-19}$ 分岐アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{1-6}$ 置換アルキル、 $C_{3-8}$ 置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1-6}$ ヘテロアルキル、置換 $C_{1-6}$ ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ及び $C_{1-6}$ ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

$A_1$ 及び $A_2$ の少なくとも一方はポリマー残基を含むことを条件とする。]

を含む化合物。

【請求項2】

$Y_1$ 及び $Y_2$ がそれぞれ0である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

$R_2$ - $R_{14}$ 及び $D_3$ - $D_{10}$ がそれぞれ水素である、請求項1記載の化合物。

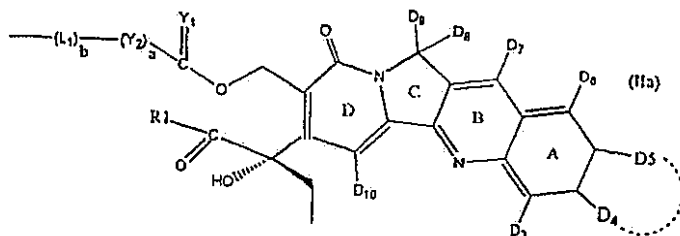
【請求項4】

$A_1$ がポリマー残基である、請求項1記載の化合物。

【請求項5】

上記ポリマー残基が更に、OH、 $NH_2$ 、SH、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$ アルキル部分及び

【化2】

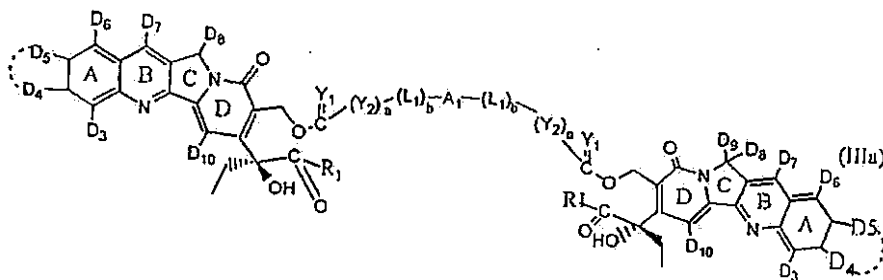


からなる群から選択されるキャッピング基Jを含む、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

下記の式：

## 【化 3】



を有する、請求項 5 記載の化合物。

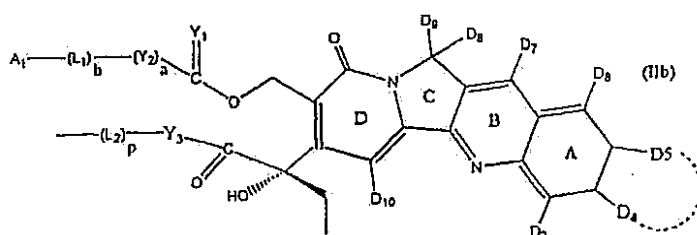
## 【請求項 7】

$A_2$  がポリマー残基である、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 8】

上記ポリマー残基が更に、OH、 $NH_2$ 、SH、 $CO_2H$ 、 $C_{1-6}$  アルキル部分及び

## 【化 4】

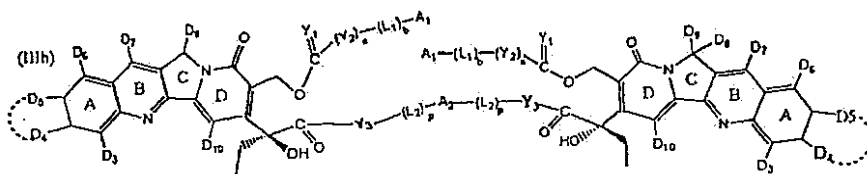


からなる群から選択されるキャッピング基Jを含む、請求項 7 記載の化合物。

## 【請求項 9】

下記の式：

## 【化 5】



を有する、請求項 8 記載の化合物。

## 【請求項 10】

$A_1$  がポリアルキレンオキシド残基を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 11】

$A_2$  がポリアルキレンオキシド残基を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 12】

$A_1$  がポリエチレングリコール残基を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 13】

$A_2$  がポリエチレングリコール残基を含む、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 14】

$A_1$  がポリエチレングリコール残基を含む、請求項 6 記載の化合物。

## 【請求項 15】

$A_2$  がポリエチレングリコール残基を含む、請求項 9 記載の化合物。

## 【請求項 16】

$A_1$  が  $J-O-(CH_2CH_2O)_x-$ 、 $J-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2C(O)-O-$ 、 $J-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2NR_{20}-$ 、 $J-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2SH-$ 、 $-O-C(O)CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2C(O)-O-$ 、 $-NR_{20}CH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2NR_{20}-$ 、及び  $-SHCH_2CH_2-O-(CH_2CH_2O)_x-CH_2CH_2SH-$

[ 式中、

x は重合度であり、

$R_{20}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-12}$  分岐アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、及び $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

J はキャッピング基である。]

からなる群から選択される、請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 7】

$A_2$  が J-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-、J-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>C(O)-O-、J-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>-、J-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH-、-O-C(O)CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>C(O)-O-、-NR<sub>21</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>21</sub>-、及び-SHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH-

[ 式中、

x は重合度であり、

$R_{21}$  は水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-12}$  分岐アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、及び $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

J はキャッピング基である。]

からなる群から選択される、請求項 1 3 記載の化合物。

【請求項 1 8】

$A_1$  が -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-を含み、xは重量平均分子量が少なくとも約20,000Daとなるように選択される正の整数である、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 1 9】

$A_2$  が -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>-を含み、xは重量平均分子量が少なくとも約20,000Daとなるように選択される正の整数である、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 2 0】

$A_1$  が約20,000Da～約100,000Daの重量平均分子量を有する、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 1】

$A_2$  が約20,000Da～約100,000Daの重量平均分子量を有する、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 2 2】

$A_1$  が約25,000Da～約60,000Daの重量平均分子量を有する、請求項 1 6 記載の化合物。

【請求項 2 3】

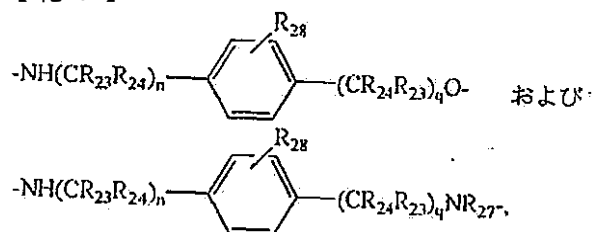
$A_2$  が約25,000Da～約60,000Daの重量平均分子量を有する、請求項 1 7 記載の化合物。

【請求項 2 4】

$L_1$  が、

(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH-C(O)、  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH-、  
 -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>22</sub>-、  
 -NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、  
 -NH(C<sub>23</sub>R<sub>24</sub>)<sub>n</sub>O-、  
 -C(O)(CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>)<sub>n</sub>NHC(O)(CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>27</sub>-、  
 -C(O)O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-、  
 -C(O)(CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>27</sub>-、  
 -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>27</sub>-、  
 -C(O)O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>NR<sub>27</sub>-、  
 -C(O)NH(CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>)<sub>n</sub>O-、  
 -C(O)O(CR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>)<sub>n</sub>O-、  
 -C(O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、

## 【化 6】



[ 式中、

$\text{R}_{22-27}$  は独立して水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{3-12}$  分岐アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  置換アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ及び $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

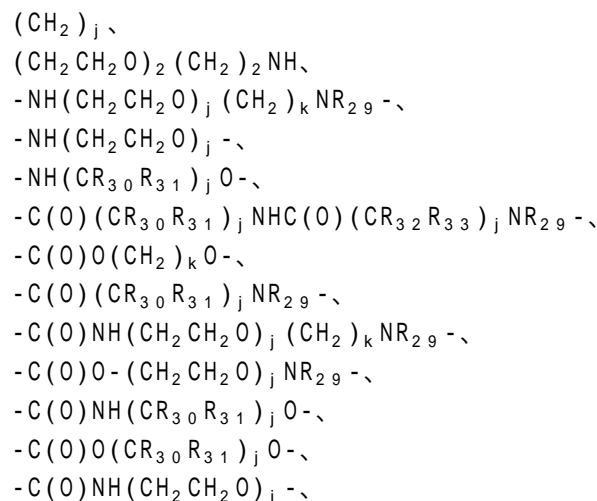
$\text{R}_{28}$  は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{3-12}$  分岐アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  置換アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルコキシ、 $\text{NO}_2$ 、ハロアルキル及びハロゲンからなる群から選択され、そして

$n$  及び  $q$  は独立して正の整数から選択される。]

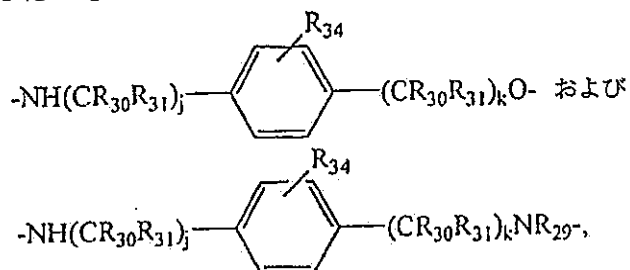
からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物。

## 【請求項 25】

$\text{L}_2$  が、



## 【化 7】



[ 式中、

$\text{R}_{29-33}$  は独立して水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{3-12}$  分岐アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  置換アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ及び $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択され、

$\text{R}_{34}$  は水素、 $\text{C}_{1-6}$  アルキル、 $\text{C}_{3-12}$  分岐アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル、 $\text{C}_{1-6}$  置換アルキル、 $\text{C}_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $\text{C}_{1-6}$  ヘテロアル

キル、置換 $C_{1-6}$ ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、フェノキシ、 $C_{1-6}$ ヘテロアルコキシ、 $NO_2$ 、ハロアルキル及びハロゲンからなる群から選択され、そして

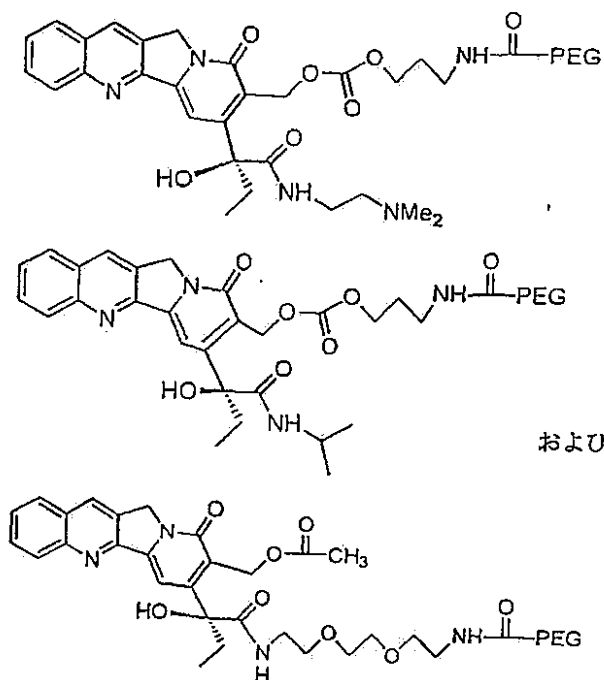
j及びkは独立して正の整数から選択される。]

からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項26】

下記の化合物：

【化8】

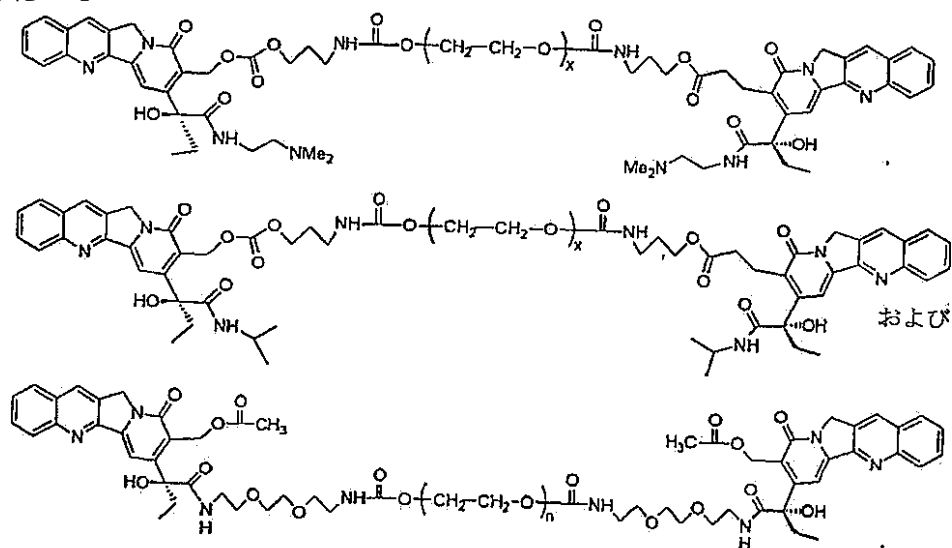


からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項27】

下記の化合物：

【化9】



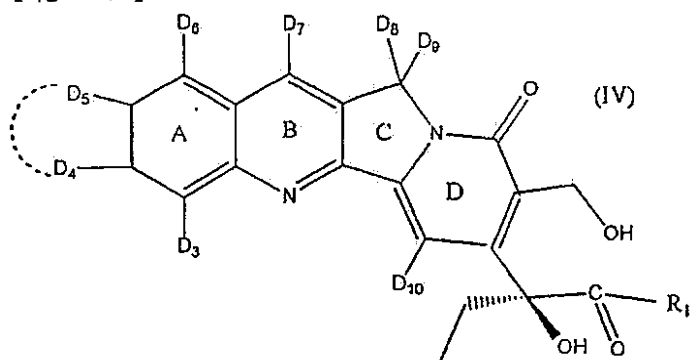
からなる群から選択される、請求項1記載の化合物。

【請求項28】

カンプトテシン類似体の調製方法であって、

a) 以下の式：

## 【化 10】



[ 式中、

$R_1$  はアミノ酸残基、約 2 ~ 約 10 個のアミノ酸を含むペプチド残基、 $Y_3 - (L_2)_p - A_2$  及び  $R_2$  からなる群から選択され、

$Y_3$  は O、S または  $NR_3$  であり、

$p$  は 0 または 1 であり、

$L_2$  は二官能性リンカーであり、

$A_2$  は水素、アミノ保護基、 $NR_8R_9$ 、アミノ酸残基、約 2 ~ 約 10 個のアミノ酸を含むペプチド残基、ポリマー残基、 $R_{10}$ 、 $SR_{11}$ 、 $NC(O)R_{12}$  からなる群から選択され、

$D_3 - D_7$  は独立して H、 $C_{1-8}$  直鎖若しくは分岐アルキル、置換  $C_{1-8}$  直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$  アルキルアリール、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-8}$  アミノアルコキシ、アリールオキシ、ギカル (glycols)、 $CO_2R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、 $SR_{15}$ 、 $NR_{16}R_{17}$  または  $OR_{18}$  からなる群から選択され、ここで  $D_4$  及び  $D_5$  は場合により、一緒になって、O、S または  $NR_{19}$  基 ( $R_{19}$  は水素または  $C_{1-6}$  アルキル) を含み得る飽和の 3-7 員の複素環を形成し、

$D_8 - D_{10}$  は独立して H、 $C_{1-8}$  直鎖または分岐アルキル、置換  $C_{1-8}$  直鎖または分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$  アルキルアリール及び  $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、そして

$R_{2-18}$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-19}$  分岐アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラールキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換  $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ及び  $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択される。]

のカンプトテシン誘導体を、ブロックされた二官能性スペーサーと反応させて保護された中間体を形成し、そして

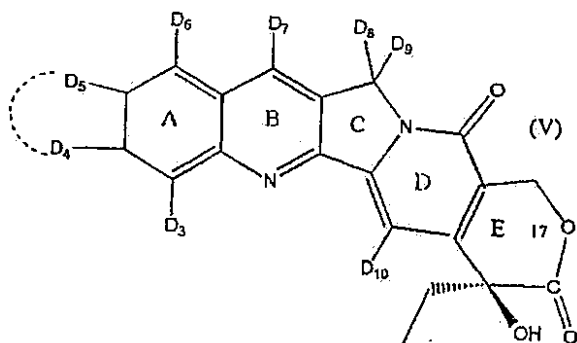
b) 該保護された中間体を脱保護し、得られた脱保護中間体を、ポリマーコンジュゲートの形成が生じるのに十分な条件下で活性化ポリマーと反応させる、ことを含む、上記方法。

## 【請求項 29】

ポリマーコンジュゲートの調製方法であって、

a) 以下の式：

## 【化 1 1】



[ 式中、

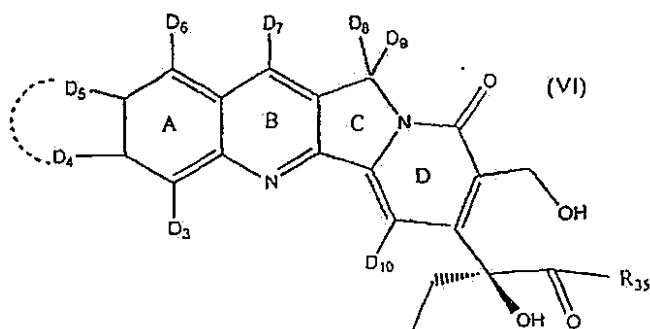
$D_3$  -  $D_7$  は独立して H、 $C_{1-8}$  直鎖若しくは分岐アルキル、置換  $C_{1-8}$  直鎖若しくは分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$  アルキルアリール、 $C_{1-8}$  アルコキシ、 $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキル、 $C_{1-8}$  アミノアルコキシ、アリールオキシ、ギカル (gycals)、 $CO_2R_{13}$ 、 $R_{14}$ 、ニトロ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、 $SR_{15}$ 、 $NR_{16}R_{17}$  または  $OR_{18}$  からなる群から選択され、ここで  $D_4$  及び  $D_5$  は場合により、一緒になって、O、S または  $NR_{19}$  基 ( $R_{19}$  は水素または  $C_{1-6}$  アルキル) を含み得る飽和の 3-7 員の複素環を形成し、

$D_8$  -  $D_{10}$  は独立して H、 $C_{1-8}$  直鎖または分岐アルキル、置換  $C_{1-8}$  直鎖または分岐アルキル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、 $C_{1-8}$  アルキルアリール及び  $C_{1-8}$  ヒドロキシアルキルからなる群から選択され、そして

$R_{8-18}$  は独立して水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-19}$  分岐アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラールキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換  $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ及び  $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群から選択される。]

の化合物を、エラクトンを開環し、保護された式 (VI) :

## 【化 1 2】



[ 式中、 $R_{35}$  はブロックされた二官能性スパーサーの残基である。]

の中間体を形成するのに十分な条件下で不活性溶媒中のブロックされた二官能性スパーサーと反応させ、

b) 該保護された中間体の  $C_{17}OH$  をアシル化し、そして

c) 該保護された中間体を脱保護し、得られた脱保護中間体の少なくとも約 2 当量を、ポリマーコンジュゲートの形成が生じるのに十分な条件下で活性化ポリマーと反応させる、ことを含む、上記方法。

## 【請求項 3 0】

請求項 1 記載の化合物の治療上の有効量を含んでなる医薬組成物。

## 【請求項 3 1】

哺乳動物におけるトポイソメラーゼ I 阻害剤関連疾患を治療するための医薬製造における、請求項 1 記載の化合物の使用。