

【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2区分

【発行日】平成16年9月16日(2004.9.16)

【公表番号】特表2000-502055(P2000-502055A)

【公表日】平成12年2月22日(2000.2.22)

【出願番号】特願平9-520123

【国際特許分類第7版】

C 0 7 K 7/23

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/704

A 6 1 K 38/00

C 0 7 H 15/252

【F I】

C 0 7 K 7/23 Z N A

A 6 1 K 31/00 6 3 5

A 6 1 K 31/70 6 1 1

C 0 7 H 15/252

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成15年7月30日(2003.7.30)

【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】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 手 続 補 正 書

平成 15 年 7 月 30 日

特 許 庁 長 官 殿

## 1. 事件の表示

平成 9 年 特 許 願 第 520123 号

## 2. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 アドミニストレーターズ オブ ザ トウレーン エデ  
ュケーショナル ファンド

## 3. 代 理 人

住 所 東京都港区西新橋2丁目7番4号  
ドクトル・ゾンデルホフ法律事務所  
電話 03(3503)3303 (代表)

氏 名 (6181) 弁理士 矢 野 敏 雄



## 4. 補正により増加する請求項の数 0

## 5. 補正対象書類名

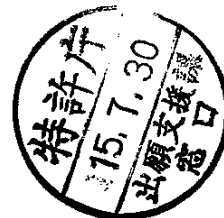
請求の範囲

## 6. 補正対象項目名

請求の範囲

## 7. 補正の内容

別紙の通り



方 式 査 査

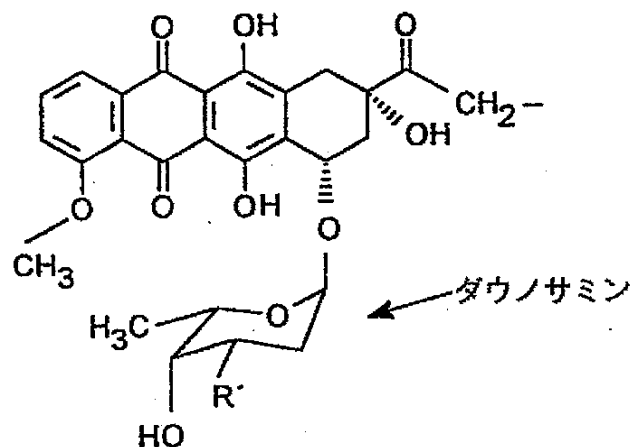


## 請 求 の 範 囲

## 1. 式



[式中、Qは、詳細な化学構造

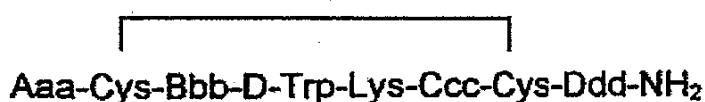


(II)

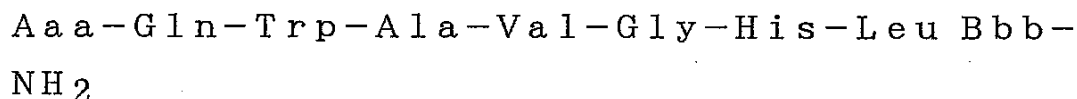
を有し、ここで、 $-R-$ はH又は $-C(O)-(CH_2)_n-C(O)-$ であり及び $n=0\sim 7$ であり、 $R'$ は、 $NH_2$ 又は少なくとも1個の環窒素有する芳香族飽和又は水素添加された5又は6員の複素環式化合物及び前記の環の隣接炭素原子と結合して双環系を形成するブタジエン基を有するような複素環から成る群から選択されたものであり、 $P$ は、H又はペプチドであり、 $R'$ が $NH_2$ である場合には、 $R$ 及び $P$ はH以外のものであり、 $R$ 及び $P$ がHである場合には、 $R'$ は $NH_2$ 以外のものである]の化合物。

2. 式中の $R'$ が、 $NH_2$ 、ピロリジン-1-イル、イソインドリン-2-イル、3-ピロリン-1-イル、3-ピロリドン-1-イル、2-ピロリン-1-イル、3-ピベリドン-1-イル、1,3-テトラヒドロピリジン-1-イルから成る群から選択されたものであり、 $P$ は $P_1$ 、 $P_2$ 及び $P_3$ であり、その際、 $P_1$ は、式： $Aaa-Bbb-Ccc-Ser-Tyr-D-Lys(Xxx)-Leu-Arg-Pro-Ddd$  (式中、 $(Xxx)$ は水素、 $A_2Bu$ 又は $A_2Pr$ であり、その際、 $Aaa$ が $Glp$ である場合には、 $Bbb$ は $His$ であり、 $Ccc$ は $Trp$ であり、 $Ddd$ は $Gly-NH_2$ であり、 $Aa$

aがAc-D-NaI (2)である場合には、BbbはD-Phe (4CI)であり、CccはD-PaI (3)及びD-Trpであり、DddはD-Ala-NH<sub>2</sub>であり；Aaa-Bbb-CccがAcである場合には、Dddは-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>であり、基Q<sup>14</sup>-O-R-はD-Lys基の遊離アミノ基と又は(Xxx)の所に存在する場合には、A<sub>2</sub>Bu又はA<sub>2</sub>Prの遊離アミノ基の少なくとも1個とカルボキシアミド結合を形成する)のLH-RH類似体から成る群から選択したものであり、P<sub>2</sub>は、式



(式中、AaaがD-Pheである場合には、BbbはTyrであり、CccはValであり、DddはThr又はTrpであり；AaaがD-Trpである場合には、BbbはPheであり、Ccc及びDddはThrであり、基Q<sup>14</sup>-O-R-はAaa基の末端アミノ基とカルボキシアミド結合を形成する)のソマトスタチンの類似体であり、P<sub>3</sub>は、式：

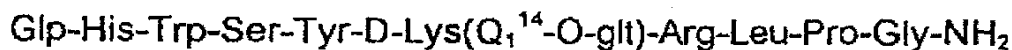


(式中、Aaaはゼロ、D-Tpi又はD-Pheであり、Bbbは(CH<sub>2</sub>-NH)Leu、(CH<sub>2</sub>-NH)Phe又は(CH<sub>2</sub>-NH)Trp又は(CH<sub>2</sub>-N)Tacであり、基Q<sup>14</sup>-O-R-は、存在するAaa基の末端アミノ基又は存在しない場合にはGlnとカルボキシアミド結合を形成する)のボンベシン拮抗物質類似体である、請求項1に記載の化合物。

3. n=3である請求項2に記載の化合物。
4. 式中のR'がNH<sub>2</sub>である請求項3に記載の化合物。
5. 式中のR'が2-ピロリジン-1-イルである請求項3に記載の化合物。
6. 式中のPがP<sub>1</sub>である請求項4に記載の化合物。
7. 式中のPがP<sub>1</sub>である請求項5に記載の化合物。
8. 式中のPがP<sub>2</sub>である請求項4に記載の化合物。

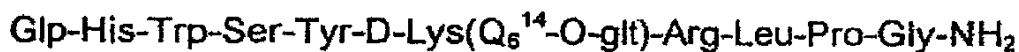
9. 式中のPがP<sub>2</sub>である請求項5に記載の化合物。
10. 式中のPがP<sub>3</sub>である請求項4に記載の化合物。
11. 式中のPがP<sub>3</sub>である請求項5に記載の化合物。
12. 式中の-R及び-Pが両方とも-Hであり、R'がNH<sub>2</sub>以外のものである請求項1に記載の化合物。
13. -R'がピロリジン-1-イルである請求項12に記載の化合物。
14. -R'がイソインドリン-2-イルである請求項12に記載の化合物。
15. -R'が3-ピロリン-1-イルである請求項12に記載の化合物。
16. -R'が3-ピロリドン-1-イルである請求項12に記載の化合物。
17. -R'が2-ピロリン-1-イルである請求項12に記載の化合物。
18. -R'が3-ピペリドン-1-イルである請求項12に記載の化合物。
19. -R'が1, 3-テトラヒドロピリジン-1-イルである請求項12に記載の化合物。

20. 式



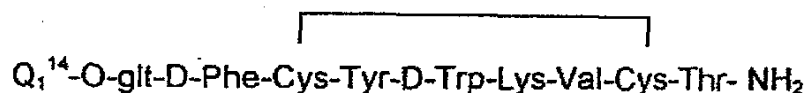
[式中、Q<sub>1</sub><sup>14</sup>はドキシソルビシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

21. 式



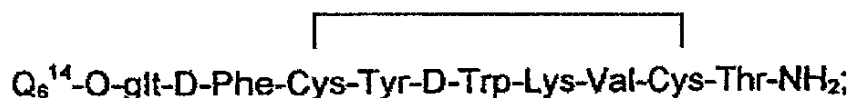
[式中、Q<sub>6</sub><sup>14</sup>は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)-ドキシソルビシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

22. 式



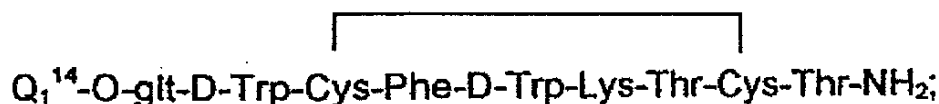
[式中、Q<sub>1</sub><sup>14</sup>はドキシソルビシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

23. 式



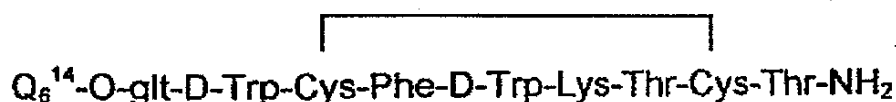
[式中、 $\text{Q}_6^{14}$  は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)ードキソルピシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

24. 式



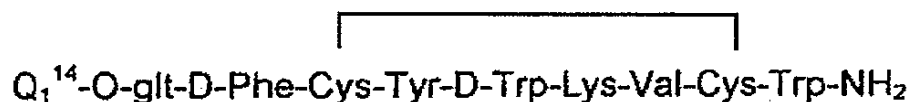
[式中、 $\text{Q}_1^{14}$  はドキソルピシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

25. 式



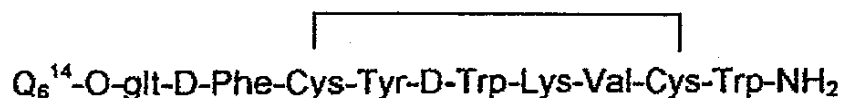
[式中、 $\text{Q}_6^{14}$  は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)ードキソルピシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

26. 式



[式中、 $\text{Q}_1^{14}$  はドキソルピシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

27. 式



[式中、 $\text{Q}_6^{14}$  は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)ードキソルピシン-14-イルである]の請求項1に記載の化合物。

28. 式

$Q_1^{14}$ -O-glt-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu (CH<sub>2</sub>-NH)Leu-NH<sub>2</sub>

[式中、 $Q_1^{14}$  はドキソルビシン-14-イルである] の請求項1に記載の化合物。

29. 式

$Q_6^{14}$ -O-glt-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu (CH<sub>2</sub>-NH)Leu-NH<sub>2</sub>

[式中、 $Q_6^{14}$  は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)-ドキソルビシン-14-イルである] の請求項1に記載の化合物。

30. 式

$Q_1^{14}$ -O-glt-D-Tpi-Gln Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu (CH<sub>2</sub>-NH)Leu-NH<sub>2</sub>

[式中、 $Q_1^{14}$  はドキソルビシン-14-イルである] の請求項1に記載の化合物。

31. 式

$Q_6^{14}$ -O-glt-D-Tpi-Gln-Trp-Ala-Val-Gly-His-Leu (CH<sub>2</sub>-NH)Leu-NH<sub>2</sub>

[式中、 $Q_6^{14}$  は3'-デアミノ-3'-(2"-ピロリン-1"-イル)-ドキソルビシン-14-イルである] の請求項1に記載の化合物。

32. 請求項1に記載の化合物及びその製薬学的に認容性のキャリアから成る組成物。

33. 前記治療を必要とする哺乳類に有効量の請求項1に記載の化合物を投与することからなる、哺乳類における癌の治療方法。

34. 乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膵臓癌及び結腸癌を含めて、LH-RHの受容体を有する種々のヒトの腫瘍を治療するための請求項20及び21に記載の化合物の使用。

35. 乳癌、胃癌、膵臓癌、結腸直腸癌、前立腺癌、スモール細胞及び非スモール細胞肺癌、腎細胞癌、骨肉腫及び脳腫瘍を含めて、ソマトスタチン類似体の受容体を有する種々のヒトの腫瘍を治療するための請求項22から27に記載の化合物の使用。

36. 乳癌、胃癌、膵臓癌、結腸直腸癌、前立腺癌、スモール細胞及び非スモール細胞肺癌及び脳腫瘍を含めて、GRP及びボンベシン様ペプチドの受容体を

有する種々のヒトの腫瘍を治療するための請求項 28 から 31 に記載の化合物の使用。

37.  $\alpha$ ,  $\beta$ -又は $\alpha$ ,  $\gamma$ -ヒドロキシ第一アミンの第一アミノ基の窒素を、環中に 5 と 6 個の原子を有する一不飽和窒素の窒素を含有する複素環式化合物の窒素に変える方法において、連続工程：

a) 前記ヒドロキシアミンを、アルデヒド炭素、ハロゲンを含む炭素及びアルデヒド炭素とハロゲンの間に  $\text{CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2$  及び  $\text{OCH}_2$  から成る群から選択された 2 又は 3 個の基を有する、過剰のハロアルデヒドで処理し、

b) ヒドロキシアミンに対して過剰の有機塩基を添加し、

c) 前記塩基を弱酸で中和し、

d) 希酸水溶液で処理する、

から成ることを特徴とする、前記の方法。

38. 工程 a) を中性反応不活性有機溶剤中で行う、請求項 30 に記載の方法。

39. 工程 a) を極性非加水分解反応の不活性有機溶剤中で行う、請求項 30 に記載の方法。

40. 溶剤がジメチルホルムアミドである、請求項 30 に記載の方法。

41. アルデヒドをオメガブロム-及びオメガヨード-ブチルアルデヒド及びバレルアルデヒドから成る群から選択する、請求項 30 に記載の方法。