

【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18年9月14日(2006.9.14)

【公表番号】特表2006-500333(P2006-500333A)

【公表日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2006-001

【出願番号】特願2004-524294(P2004-524294)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

C 0 7 K 5/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 P 31/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/06

C 0 7 K 5/00 Z N A

C 0 7 K 7/00

C 0 7 K 16/28

A 6 1 K 37/02

【手続補正書】

【提出日】平成18年7月28日(2006.7.28)

【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

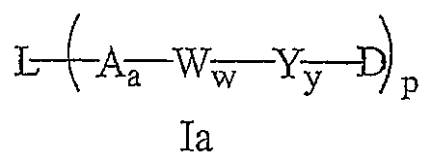
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iaの化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物

【化1】



[上式中、

L-は、リガンド単位であり；

-A-は、ストレッチャー単位であり；

aは、0または1であり；

-W-はそれぞれ独立に、アミノ酸単位であり；

-Y-は、スペーサー単位であり；

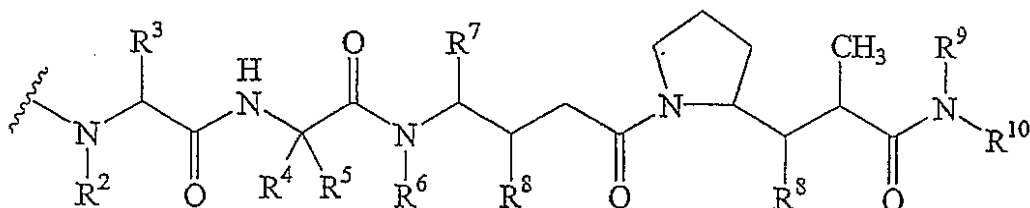
wは、0から12までの範囲の整数であり；

yは、0、1または2であり；

pは、1から20までの範囲であり；

-Dは、式

【化2】



の薬物単位である

(上式中、各位置で独立に、

R²は、-Hおよび-C₁~C₈アルキルから選択され；

R³は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環、-O-(C₁~C₈アルキル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル-アリール、-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈炭素環)、-C₃~C₈複素環および-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈複素環)から選択され；

R⁴は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環、-O-(C₁~C₈アルキル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル-アリール、-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈炭素環)、-C₃~C₈複素環および-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈複素環)から選択され；R⁵は、-Hおよび-メチルから選択され；またはR⁴およびR⁵は一緒になって、式-(CR^aR^b)_n-(ここで、R^aおよびR^bは独立に、-H、-C₁~C₈アルキルおよび-C₃~C₈炭素環から選択され、nは、2、3、4、5および6から選択される)を有し、それらが結合している炭素原子と共に環を形成し；

R⁶は、-Hおよび-C₁~C₈アルキルから選択され；

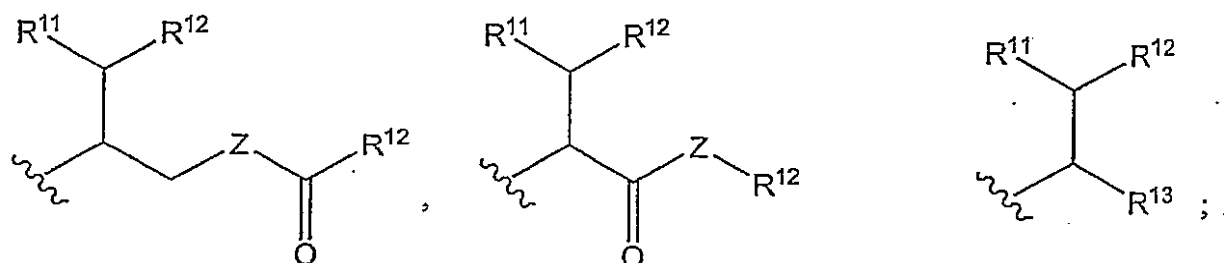
R⁷は、-H、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環、-O-(C₁~C₈アルキル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル-アリール、-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈炭素環)、-C₃~C₈複素環および-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈複素環)から選択され；

R⁸はそれぞれ独立に、-H、-OH、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環および-O-(C₁~C₈アルキル)から選択され；

R⁹は、-Hおよび-C₁~C₈アルキルから選択され；

R¹⁰は、

【化3】



から選択され；

Zは、-O-、-S-、-NH-または-N(R¹⁴)-であり；

R¹¹は、-H、-OH、-NH₂、-NHR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環、-O-(C₁~C₈アルキル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル-アリール、-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈炭素環)、-C₃~C₈複素環および-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈複素環)から選択されるか；またはR¹¹は、結合している炭素原子と共にカルボニル単位(C=O)を形成する酸素原子であり、この炭素原子の上に位置する水素原子は、(C=O)二重結合中の結合の一方に置き換えられており；

R¹²はそれぞれ独立に、-アリールおよび-C₃~C₈複素環から選択され；

R¹³は、-H、-OH、-NH₂、-NHR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C₁~C₈アルキル、-C₃~C₈炭素環、-O-(C₁~C₈アルキル)、-アリール、-C₁~C₈アルキル-アリール、-C₁~C₈アルキル-(C₃~C₈炭素

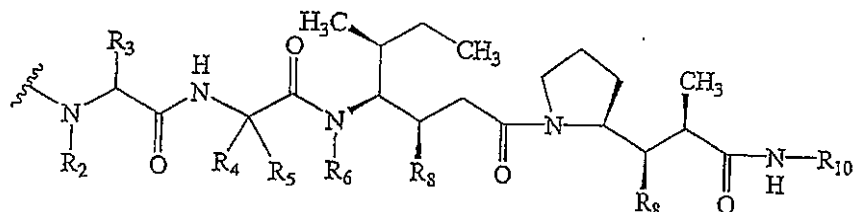
環)、 $C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され;

R^{14} はそれぞれ独立に、 $-H$ または $-C_1 \sim C_8$ アルキルである)]。

【請求項2】

-Dが、下記構造を有する薬物単位またはその薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物

【化4】



[上式中、各位置で独立に、

R^2 は、 $-H$ および $-メチル$ から選択され;

R^3 は、 $-H$ 、 $-メチル$ および $-イソプロピル$ から選択され;

R^4 は、 $-H$ および $-メチル$ から選択され;

R^5 は、 $-イソプロピル$ 、 $-イソブチル$ 、 $-s-ブチル$ 、 $-メチル$ および $-t-ブチル$ から選択されるか、または R^4 および R^5 は一緒になって、式 $-(CR^aR^b)_n-$ (ここで、 R^a および R^b は独立に、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $-C_3 \sim C_8$ 炭素環から選択され、 n は、2、3、4、5および6から選択される)を有し、それらが結合している炭素原子と共に環を形成し;

R^6 は、 $-H$ および $-メチル$ から選択され;

R^8 はそれぞれ独立に、 $-OH$ 、 $-メトキシ$ および $-エトキシ$ から選択され;

R^{10} は、

【化5】



から選択され;

R^{24} は、 H および $-C(O)R^{25}$ から選択され;ここで、 R^{25} は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され;

Z は、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-NR^{28}C(O)-$ であり;ここで、 R^{28} は、 $-H$ および $-C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され;

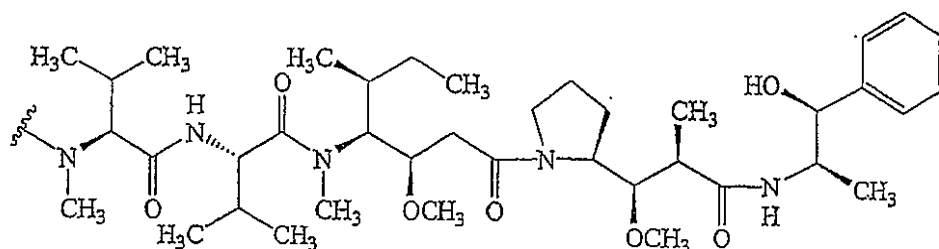
n は、0または1であり;

R^{27} は、 n が0である場合には、 $-H$ 、 $-N_3$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され; R^{27} は、 n が1である場合には、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル-アリール、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- ($C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択される]。

【請求項3】

-Dが、構造

【化 6】



を有する薬物単位である、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

前記リガンド単位が、抗体単位である、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 5】

前記抗体単位が、モノクローナル抗体単位である、請求項4に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

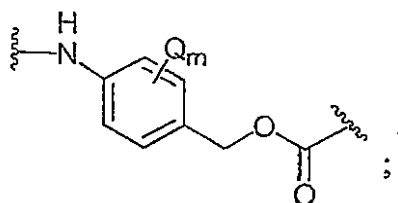
【請求項 6】

前記モノクローナル抗体単位が、Lewis Y、CD30またはCD70に結合する、請求項5に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

-Y_y-が、

【化 7】



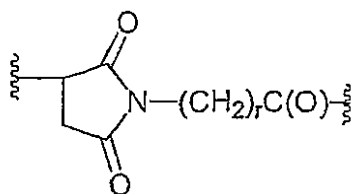
であり；

Qが、-C₁ ~ C₈アルキル、-O-(C₁ ~ C₈アルキル)、-ハロゲン、-ニトロおよび-シアノから選択され；mは、0 ~ 4の範囲の整数であり、ここで、-Y_y-のアミノ末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-Y_y-のカルボキシル末端は、薬物単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

-A-が、

【化 8】



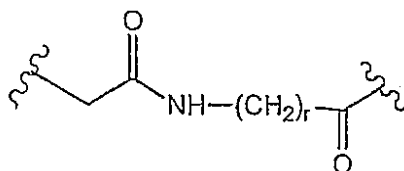
であり；

rが、1 ~ 10の範囲の整数であり、ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のスクシンイミド末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

-A-が、

【化 9】



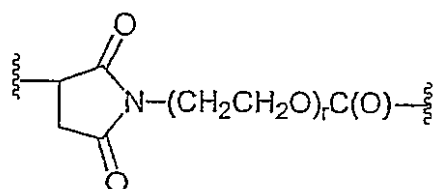
であり；

rが、1～10の範囲の整数であり、ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のアミドメチル末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

-A-が、

【化 10】



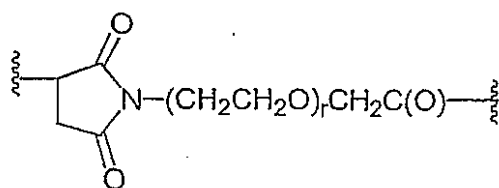
であり；

rが、1～10の範囲の整数であり、ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のスクシンイミド末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

-A-が、

【化 11】



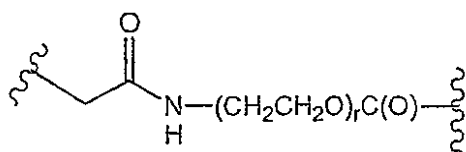
であり；

rが、1～10の範囲の整数であり、ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のスクシンイミド末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

-A-が、

【化 12】



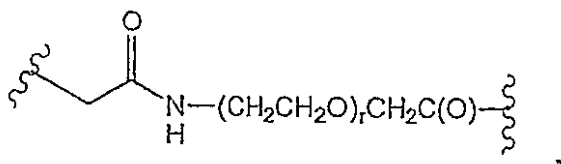
であり；

rが、1～10の範囲の整数であり、ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のアミドメチル末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

-A-が、

【化 1 3】



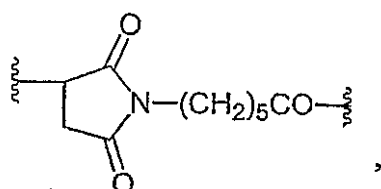
であり；

ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のアミドメチル末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

-A-が、

【化 1 4】



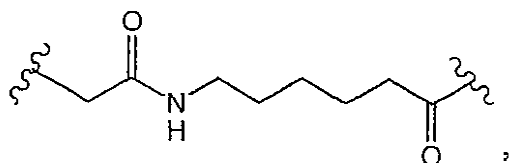
であり；

ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のスクシニミド末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項8に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

-A-が、

【化 1 5】



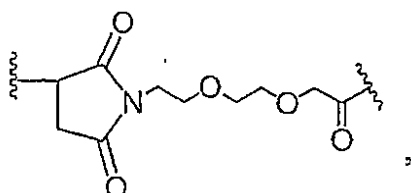
であり；

ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のアミドメチル末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項9に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 6】

-A-が、

【化 1 6】



であり；

ここで、-A-のカルボニル末端は、アミノ酸単位と共に結合を形成し、-A-のスクシニミド末端は、リガンド単位と共に結合を形成する、請求項11に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

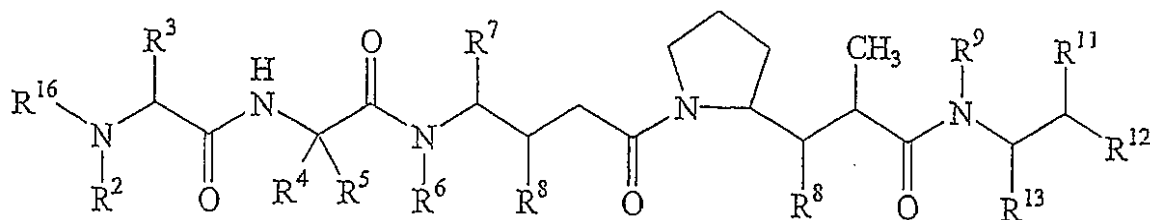
-W_w-が、-フェニルアラニン-リシン-であるか、または-W_w-が、-バリン-シトルリン-で

あり；ここで、 $-W_w-$ のアミノ末端は、 a が1である場合にはストレッチャー単位と共に、または a が0である場合にはリガンド単位と共に結合を形成し、 $-W_w-$ のC末端は、 y が1または2である場合にはスペーサー単位と共に、および y が0である場合には薬物単位と共に結合を形成する、請求項1に記載の化合物またはその化合物の薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項18】

下式の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物

【化17】



[上式中、それぞれの位置で独立に、

R^2 は、 $-H$ および $-C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^3 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され、

R^4 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され； R^5 は、 $-H$ および $-メチル$ から選択され；または R^4 および R^5 は一緒になって、式 $-(CR^aR^b)_n-$ (ここで、 R^a および R^b は独立に、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキルおよび $-C_3 \sim C_8$ 炭素環から選択され、 n は、2、3、4、5および6から選択される)を有し、それらが結合している炭素原子と共に環を形成し；

R^6 は、 $-H$ および $-C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^7 は、 $-H$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され；

R^8 はそれぞれ独立に、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環および $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)から選択され；

R^9 は、 $-H$ および $-C_1 \sim C_8$ アルキルから選択され；

R^{11} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択されるか；または R^{11} は、結合している炭素原子と共にカルボニル単位($C=O$)を形成する酸素原子であり、この炭素原子の上に位置する水素原子は、($C=O$)二重結合中の結合の一方に置き換えられており；

R^{12} はそれぞれ独立に、 $-アリール$ および $-C_3 \sim C_8$ 複素環から選択され；

R^{13} は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-C_3 \sim C_8$ 炭素環、 $-O-(C_1 \sim C_8$ アルコキシ)、 $-アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $アリール$ 、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 炭素環)、 $-C_3 \sim C_8$ 複素環および $-C_1 \sim C_8$ アルキル- $(C_3 \sim C_8$ 複素環)から選択され；

R^{14} はそれぞれ独立に、 $-H$ または $-C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

R^{16} は、 $-Y_w-W_w-A'$ であり、

ここで、 $-W-$ はそれぞれ独立に、アミノ酸単位であり；

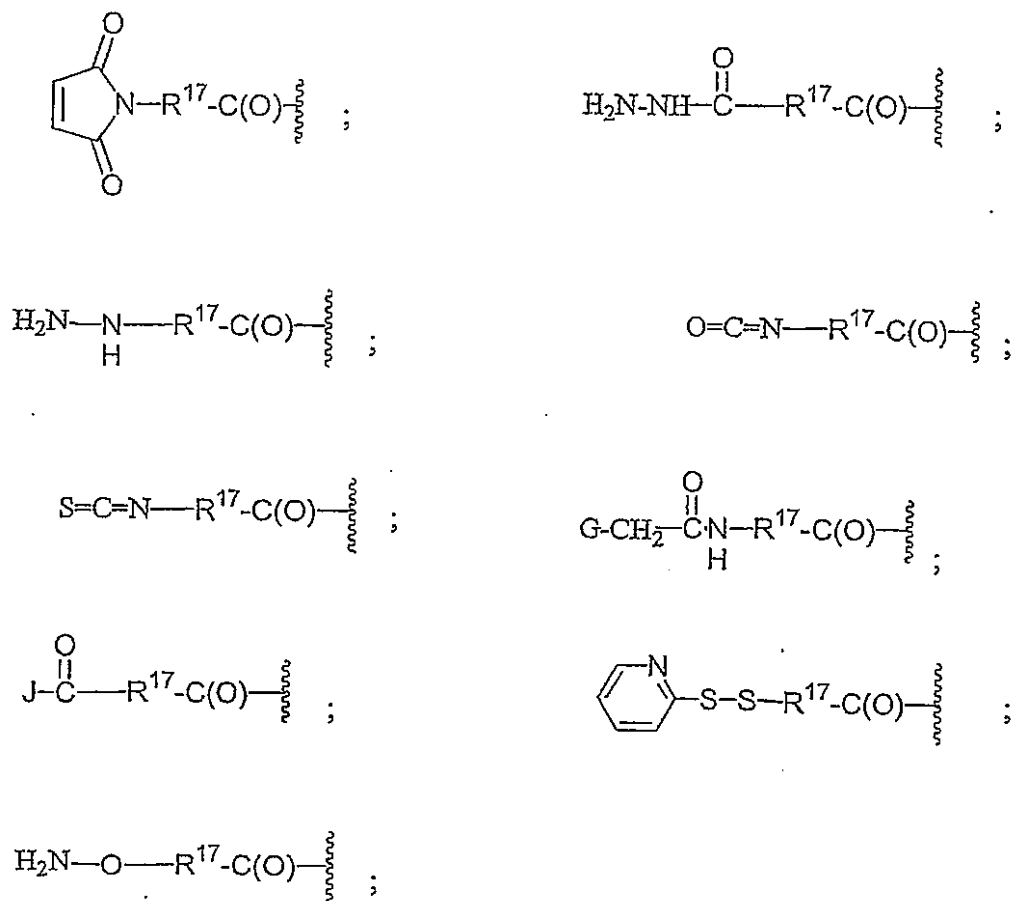
$-Y-$ は、スペーサー単位であり；

w は、0から12までの範囲の整数であり；

y は、0、1または2であり；

$-A'$ は、

【化 18】



から選択される

(上式中、

Gは、-Cl、-Br、-I、-O-メシルおよび-O-トシルから選択され；

Jは、-Cl、-Br、-I、-F、-OH、-O-N-スクシンイミド、-O-(4-ニトロフェニル)、-O-ペンタフルオロフェニル、-O-テトラフルオロフェニルおよび-O-C(O)-OR¹⁸から選択され；

R¹⁷は、-C₁～C₁₀アルキレン-、-C₃～C₈カルボシクロ-、-O-(C₁～C₈アルコキシ)-、-アリーレン-、-C₁～C₁₀アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁～C₁₀アルキレン-、-C₁～C₁₀アルキレン-(C₃～C₈カルボシクロ)-、-(C₃～C₈カルボシクロ)-C₁～C₁₀アルキレン-、-C₃～C₈ヘテロシクロ-、-C₁～C₁₀アルキレン-(C₃～C₈ヘテロシクロ)-、-(C₃～C₈ヘテロシクロ)-C₁～C₁₀アルキレン-、-(CH₂CH₂O)_r-および-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-から選択され；

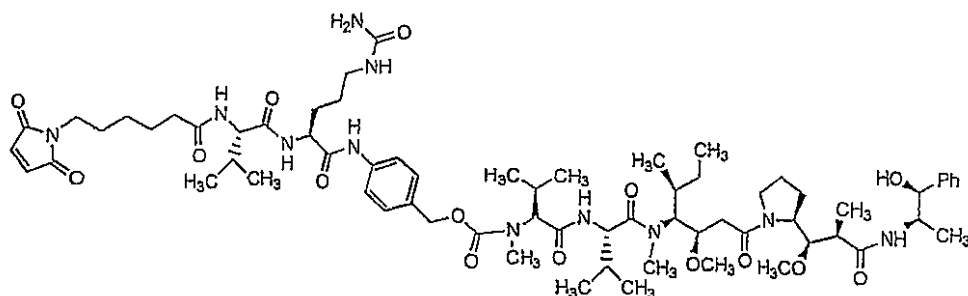
rは、1～10の範囲の整数であり；

R¹⁸は、-C₁～C₈アルキルまたは-アリアルである)]。

【請求項 19】

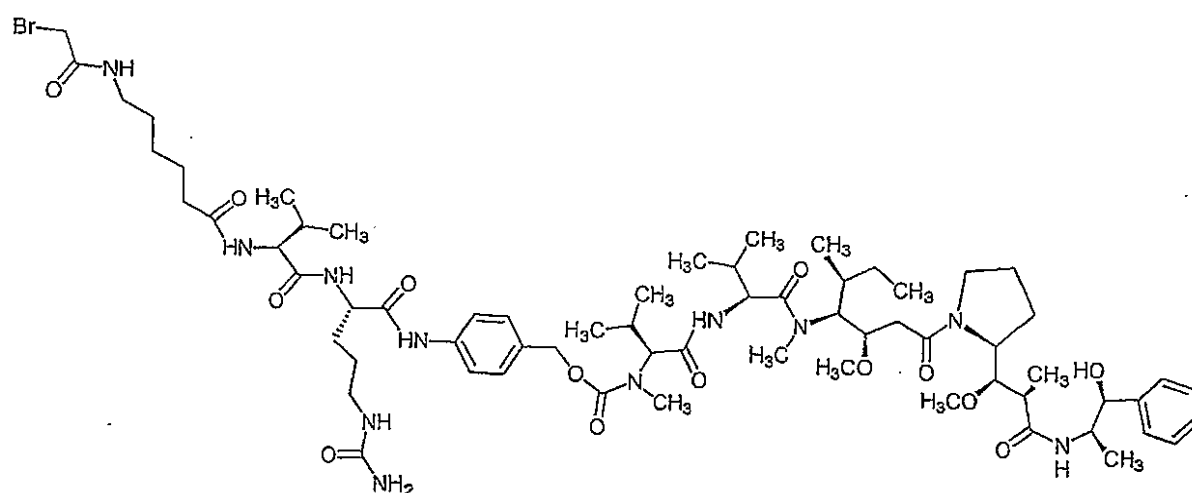
構造

【化 19】

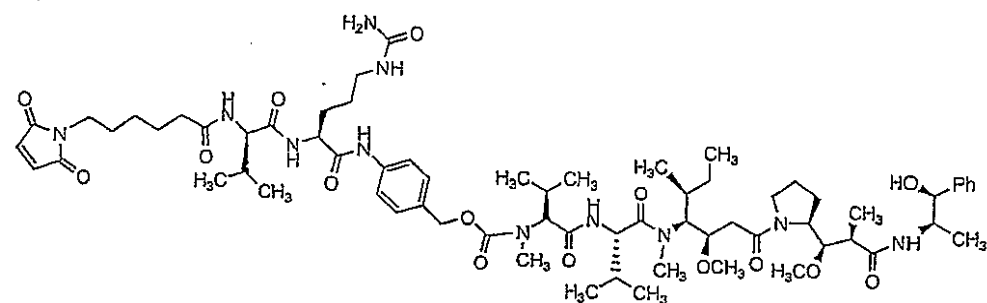


を有する請求項18に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

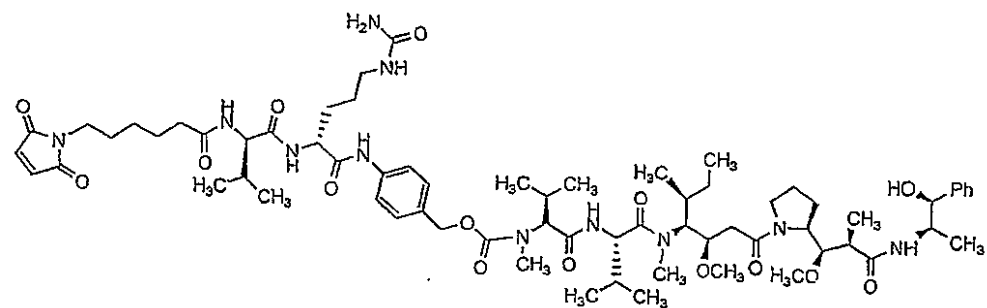
【請求項 20】

BrCC(=O)N

【化 2 1】

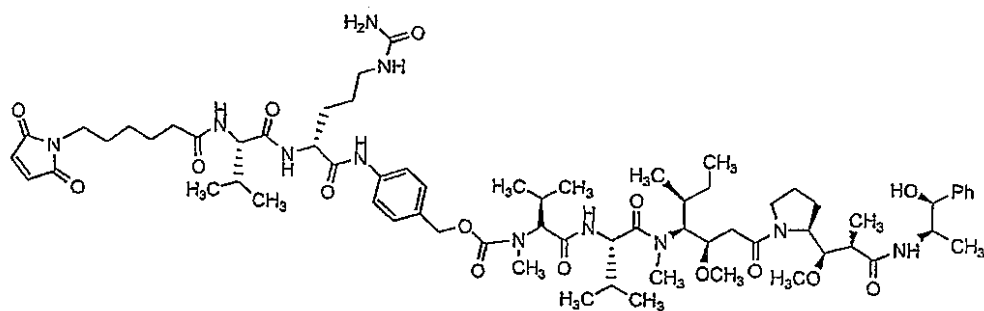


【化 2 2】



構造

【化 2 3】

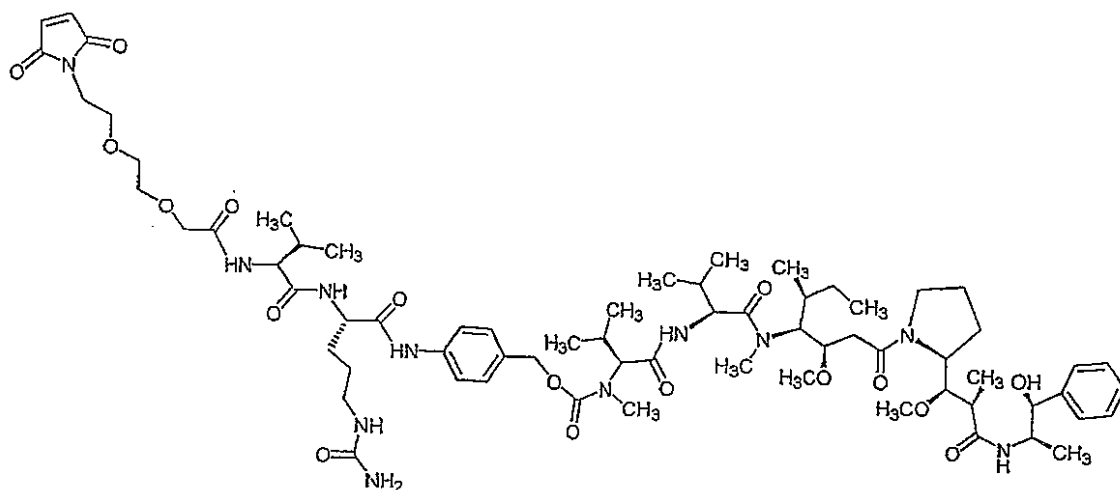


を有する請求項18に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

構造

【化 2 4】

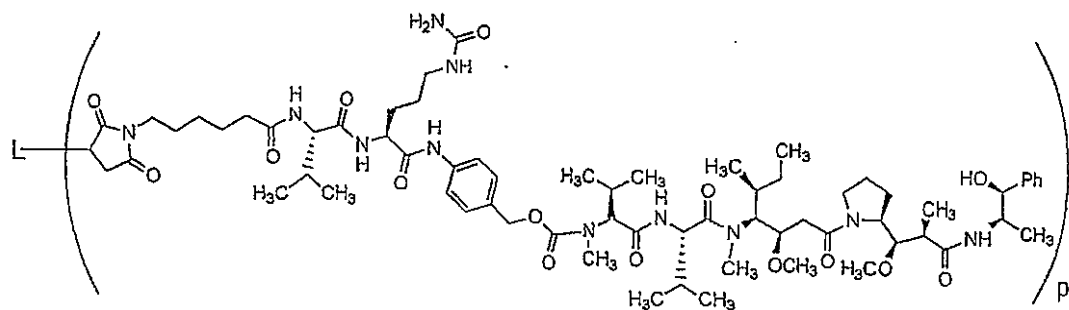


を有する請求項18に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

構造

【化 2 5】

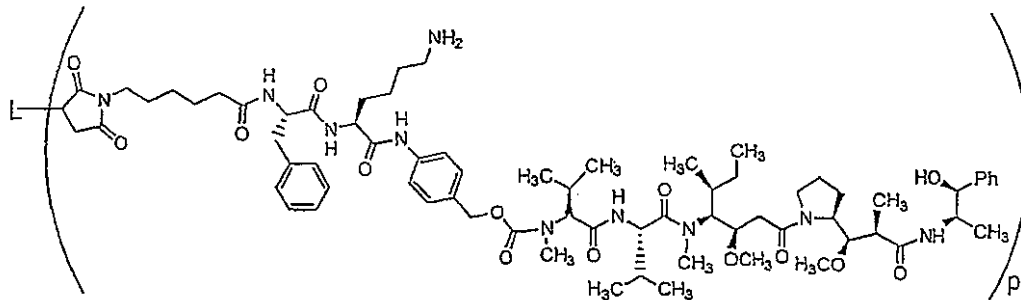


[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

構造

【化 2 6】

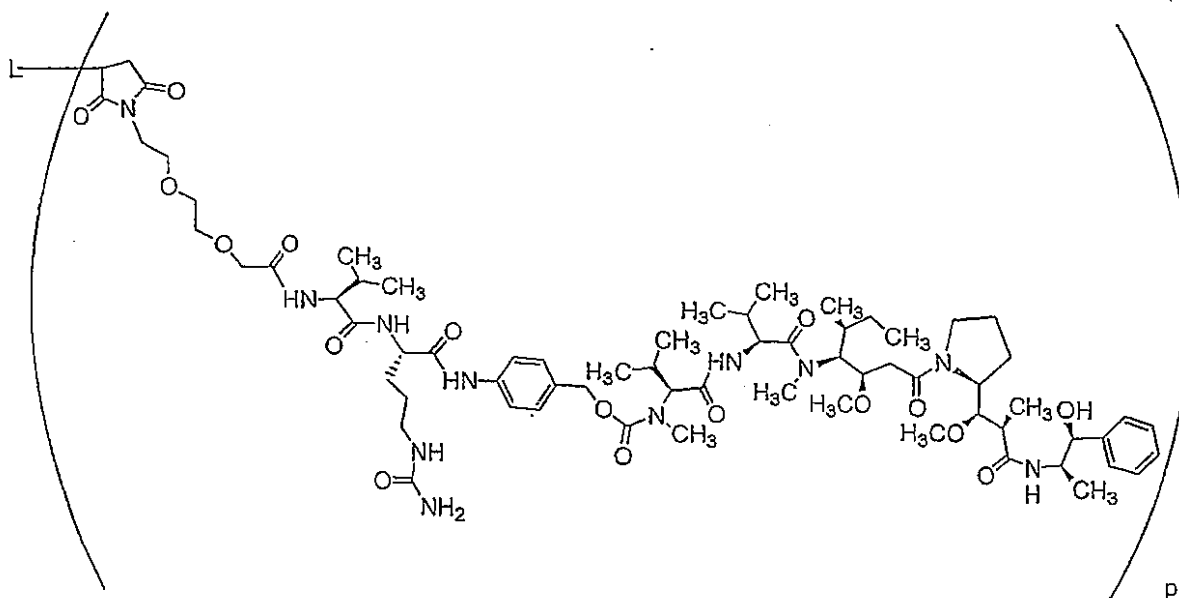


[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

構造

【化 2 7】

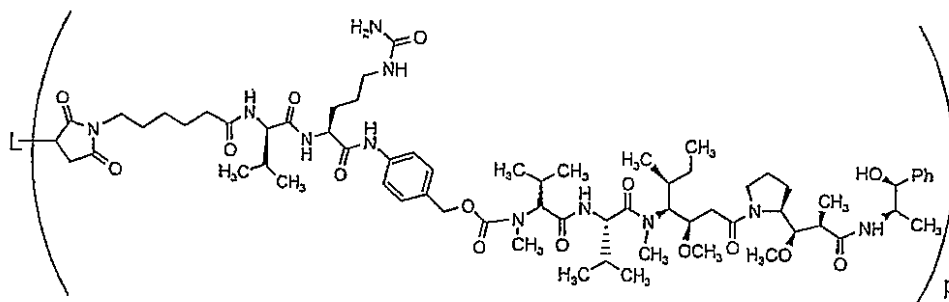


[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

構造

【化 2 8】

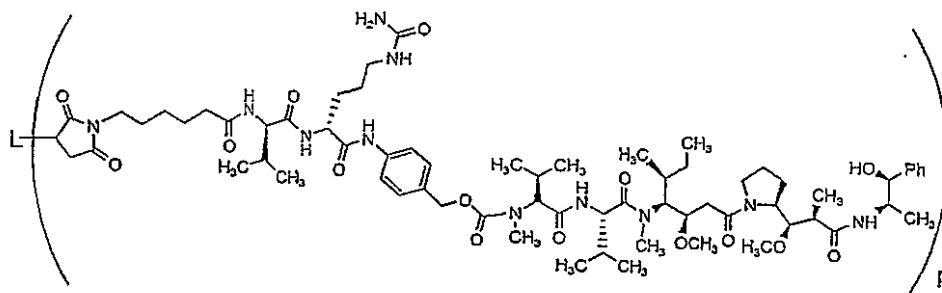


[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

構造

【化 2 9】

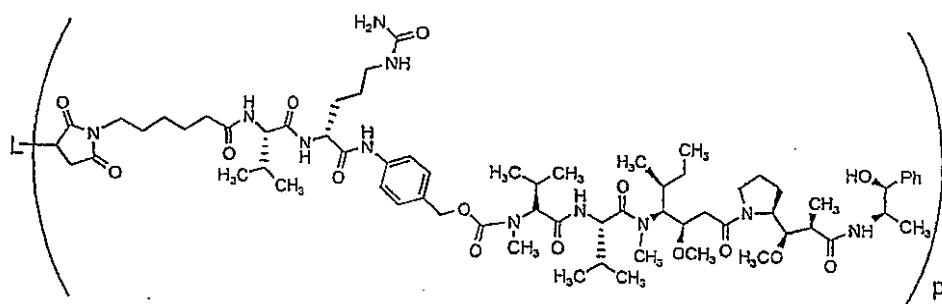


[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 0】

構造

【化 3 0】



[上式中、pは、1から20の範囲である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

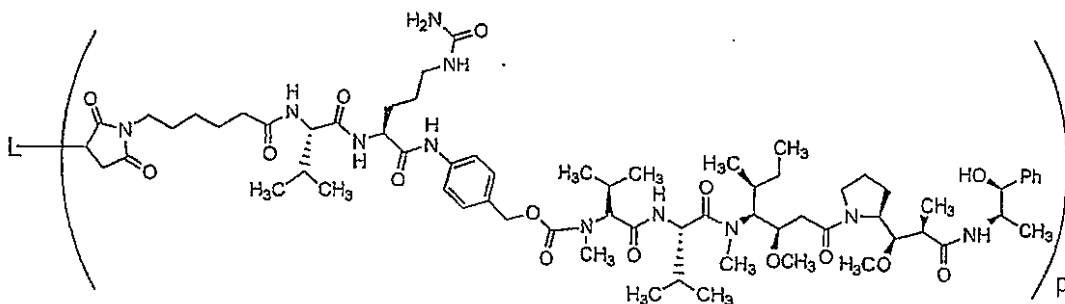
【請求項 3 1】

pが、7から9まで、3から5まで、または1から3までの範囲である、請求項25～30のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

式

【化 3 1】



[上式中、pは、7から9、3から5または1から3の範囲であり、LはLewis Y、CD20またはCD30に結合する抗体である]を有する請求項1に記載の化合物または薬学的に許容できるその塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

有効量の、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物、ならびに薬学的に許容できる担体または賦形剤を含有する、組成物。

【請求項 3 4】

治療の有効量である請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の、動物の腫瘍細胞または癌細胞の死滅またはその増殖の阻害の

ための医薬組成物の調製における使用。

【請求項 35】

有効量である請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の、動物の癌を治療するための薬剤の調製における使用。

【請求項 36】

有効量である請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の、動物の自己免疫疾患を治療するための薬剤の調製における使用。

【請求項 37】

有効量である請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物の、動物の感染症を治療するための薬剤の調製における使用。

【請求項 38】

前記薬剤および有効量の抗癌剤は、動物に投与されるものである、請求項35に記載の使用。

【請求項 39】

前記薬剤および有効量の免疫抑制剤は、動物に投与されるものである、請求項36に記載の使用。

【請求項 40】

前記医薬および有効量の抗感染症薬は、動物に投与されるものである、請求項37に記載の使用。

【請求項 41】

単離または精製された形態である、請求項1～32のいずれか一項に記載の化合物または薬学的に許容できる塩もしくは溶媒和物。