

【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】令和 2 年 3 月 5 日 (2020.3.5)

【公表番号】特表 2019-508391 (P2019-508391A)

【公表日】平成 31 年 3 月 28 日 (2019.3.28)

【年通号数】公開・登録公報 2019-012

【出願番号】特願 2018-538812 (P2018-538812)

【国際特許分類】

C 07 D 519/00 (2006.01)

A 61 K 31/551 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 37/06 (2006.01)

A 61 P 17/06 (2006.01)

A 61 P 19/08 (2006.01)

A 61 P 9/10 (2006.01)

A 61 K 47/54 (2017.01)

A 61 K 47/68 (2017.01)

A 61 K 47/65 (2017.01)

C 07 K 5/06 (2006.01)

C 07 K 5/065 (2006.01)

C 07 K 5/062 (2006.01)

C 07 K 16/18 (2006.01)

【F I】

C 07 D 519/00 3 1 1

C 07 D 519/00 C S P

A 61 K 31/551 Z N A

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 37/06

A 61 P 17/06

A 61 P 19/08

A 61 P 9/10 1 0 1

A 61 K 47/54

A 61 K 47/68

A 61 K 47/65

C 07 K 5/06

C 07 K 5/065

C 07 K 5/062

C 07 K 16/18

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 1 月 24 日 (2020.1.24)

【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

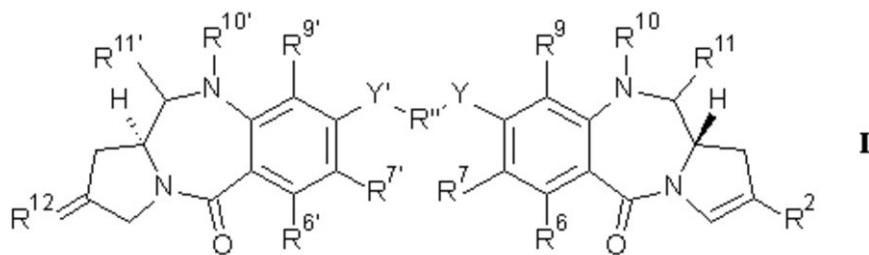
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

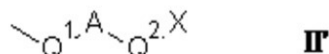
【請求項 1】

式 I :

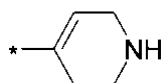


による化合物であって、

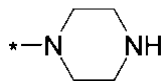
式中 :

 R^2 は、式 II' :

のものであり、ここで、Aは、 C_{5-7} アリール基であり、Xは： OH 、 SH 、 CO_2H 、 COH 、 $N=C=O$ 、 $NHNH_2$ 、 $CONHNH_2$ 、



、



、及び

NHR^N ；からなる群より選択され、ここで R^N は、 H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、また :

(i) Q^1 が、単結合であり、 Q^2 が、単結合及び $-Z-(CH_2)_n-$ から選択され、ここでZは、単結合、 O 、 S 及び NH から選択され、 n は1~3である；又は

(ii) Q^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Q^2 が、単結合である；のいずれかであり
 R^{12} は： $=CH_2$ 、 $=CHR^{D1}$ 及び $=CR^{D1}R^{D2}$ からなる群より選択され、ここで R^{D1} 及び R^{D2} は、 R 、 CO_2R 、 COR 、 CHO 、 CO_2H 、及びハロから独立して選択され；
 R^6 及び R^9 は： H 、 R 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 NRR' 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロからなる群より独立して選択され；

R^7 は： H 、 R 、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $NHRR'$ 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロからなる群より選択され；

ここでR及び R' は、任意に置換された C_{1-12} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル及び C_{5-20} アリール基から独立して選択され；

(a) R^{10} が、 H であり、 R^{11} が、 OH 、 OR^A であり、ここで、 R^A は、 C_{1-4} アルキルである；

(b) R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素-炭素二重結合を形成している；又は

(c) R^{10} が、 H であり、 R^{11} が、 SO_zM であり、ここでzは、2若しくは3であり、Mは、一価の医薬的に許容され得るカチオンである；

のいずれかであり

R'' は、 C_{3-12} アルキレン基であり、その鎖は、1つ若しくは複数のヘテロ原子、及び/又は芳香族環によって任意に割り込まれていてよく；

Y及び Y' は、 O 、 S 、及び NH からなる群より独立して選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ は、それぞれ、 R^6 、 R^7 及び R^9 と同じ基から選択され、 $R^{10'}$ 及び $R^{11'}$ は、 R^{10} 及び R^{11} と同じであり、 R^{11} 及び $R^{11'}$ が SO_zM であるとき、Mは、二

価の医薬的に許容され得るカチオンを表してよい；
前記化合物。

【請求項 2】

(a) Y 及び Y' が O であり、及び / 又は

(b) R'' が、非置換の C₃₋₇ アルキレンであり、及び / 又は

(c) R⁶ 及び R⁹ が H であり、及び / 又は

(d) R⁷ が、C₁₋₄ アルキルオキシ及びベンジルオキシから選択され、若しくはメトキシであり、及び / 又は

(e) A がフェニルであり、及び / 又は

(f) X が NHR^N であり、ここで R^N は H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

(a) Q¹ 及び Q² は、両方が単結合であり、又は (b) Q¹ が -CH=CH- であり、Q² が単結合である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹² が、=CH₂ 又は =CH-R^{D1} であり、ここで、R^{D1} は C₁₋₃ アルキルから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

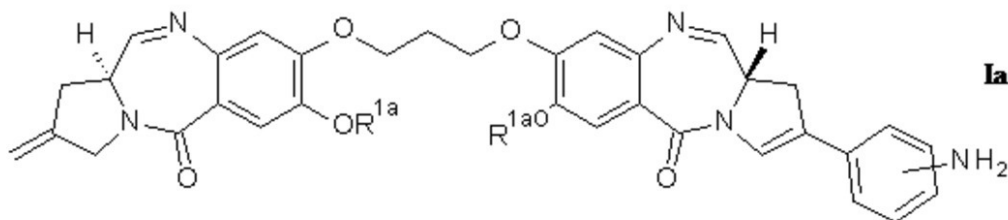
R¹⁰ 及び R¹¹ は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素 - 炭素二重結合を形成している、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{6'}、R^{7'}、R^{9'}、R^{10'}、R^{11'} 及び Y' は、それぞれ R⁶、R⁷、R⁹、R¹⁰、R¹¹ 及び Y と同じである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

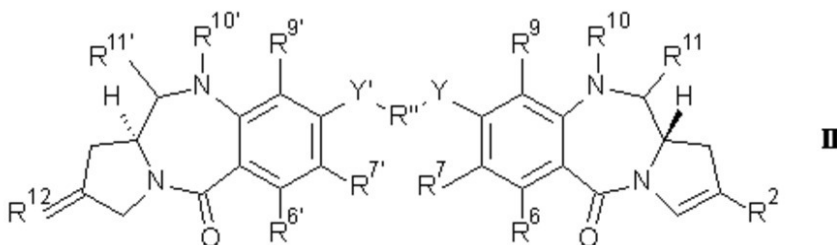
式 Ia :



のものであり、ここで R^{1a} は、Me 及び Ph から選択され、前記アミノ基は、前記フェニル基のメタ位又はパラ位のいずれかにある、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 II :



の化合物であって、

式中、R²、R¹²、R⁶、R⁷、R⁹、Y、R''、Y'、R^{6'}、R^{7'} 及び R^{9'} が、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に定義されている通りであり、また：

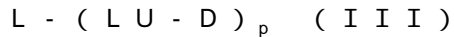
(a) R¹⁰ が、Teoc、Fmoc 及び Troc から選択されるカルバメート窒素保護基であり、R¹¹ が、O-Prot^o であり、ここで、Prot^o は TBS 又は THP のいずれかである；又は

(b) R¹⁰ が、MOM、BOM 及び SEM から選択されるヘミアミナル窒素保護基であ

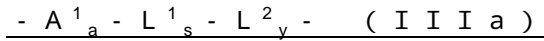
り、 R^{11} が、オキシ基である、前記化合物。

【請求項 9】

式 I I I I :



のコンジュゲートであって、式中、Lは、リガンド単位であり、LUは、リンカー単位であり、Dは、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の P B D 二量体である薬物単位であり、ここで LU は、 R^2 の X 置換基を介して D に接続されており、p は、1 ~ 20 の整数であり、任意に、前記リンカー単位 (LU) が、式 I I I I a 又は I I I I b :



式中：

- A^1 - は、ストレッチャー単位であり、

a は、1 又は 2 であり、

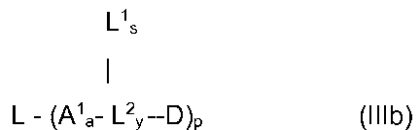
L^1 - は、特異性単位であり、

s は、0 ~ 12 の範囲の整数であり、

- L^2 - は、スペーサー単位であり、

y は、0、1 又は 2 であり、

p は、1 ~ 20 である；又は



式中：

- A^1 - は、ストレッチャー単位 (L^2) に連結しているストレッチャー単位であり、

a は、1 又は 2 であり、

L^1 - は、ストレッチャー単位 (L^2) に連結している特異性単位であり、

s は、1 ~ 12 の範囲の整数であり、

- L^2 - は、スペーサー単位であり、

y は、1 又は 2 であり、

p は、1 ~ 20 である；

を有する、コンジュゲート。

【請求項 10】

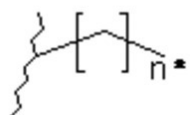
A^1 が、式：



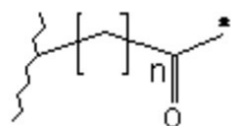
のものであり、式中、 L^A は：

(L ^{A1-1})		(L ^{A6})	
(L ^{A1-2})		(L ^{A7})	
(L ^{A2})		(L ^{A8-1})	
(L ^{A3-1})		(L ^{A8-2})	
(L ^{A3-2})		(L ^{A9-1})	
(L ^{A4})		(L ^{A9-2})	
(L ^{A5})			

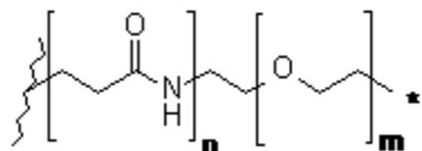
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基を表し、A²は：



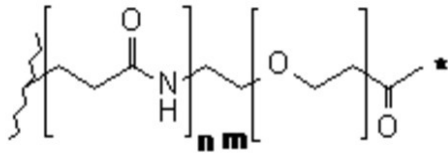
ここで、nは、0～6である；



ここで、nは、0～6である；



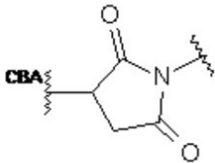
ここで、nは、0又は1であり、mは、0～30である；



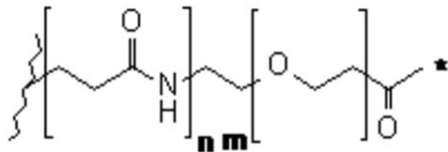
ここで、 n は、0又は1であり、 m は、0～30である；
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 L^A への結合点を示す、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

L^A が(L^{A1-1})：



であり、 A^2 が



であり、ここで、 n は、1であり、 m は、0～8である、請求項10に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

L^1 が、アミノ酸配列を含み、任意に、 L^1 が、ジペプチドであり、任意に、 L^1 が：バリン-アラニン、バリン-シトルリン及びフェニルアラニン-リシンからなる群より選択される、請求項9～11のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項13】

増殖性疾患の処置において使用するための、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又は請求項9～12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

式IV：

DLU-D (IV)

の薬物リンカーであって、式中、DLUは、薬物リンカー単位であり、

Dは、請求項1～7のいずれか一項に記載のPBD二量体である薬物単位であり、ここでDLUは、 R^2 のX置換基を介してDに接続されている；

前記薬物リンカー。

【請求項15】

DLUが、(a)式：

$G^1-L^1-L^2-$ 、

のものであり、

ここで、アスタリスクは、Dへの結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成するストレッチャー単位であり、 L^1 は、特異性単位であり、 L^2 は、共有結合又は自己犠牲基のいずれかであるスペーサー単位であり、又は(b)式：

G^1-L^1- 、

のものであり、

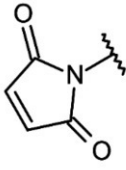
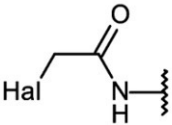
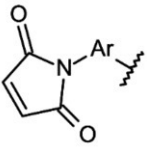
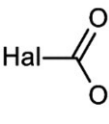
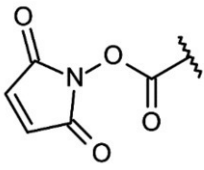
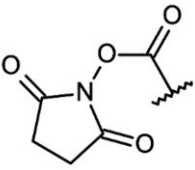
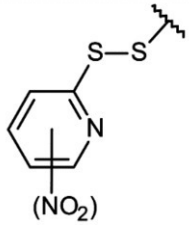
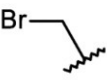
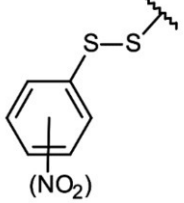

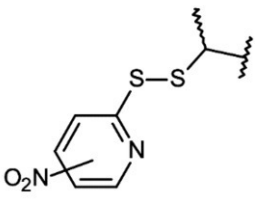

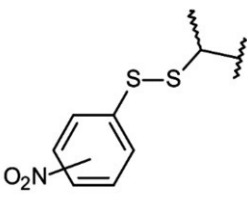
ここで、アスタリスクは、Dへの結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成する修飾されたストレッチャー単位であり、 L^1 は、特異性単位である、請求項14に記載の薬物リンカー。

【請求項16】

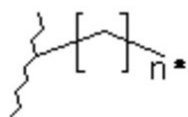
G^1 が、式：

$G^A - A^2 -$

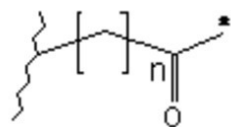
のものであり、 G^A は：

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	 Hal=I、Br、Cl
(G ^{A1-2})		(G ^{A5})	
(G ^{A2})		(G ^{A6})	
(G ^{A3-1})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A7})	
(G ^{A3-2})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A8})	
(G ^{A3-3})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A9})	
(G ^{A3-4})	 NO ₂ 基は、任意である		

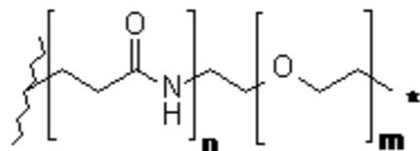
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基を表し、 A^2 は：



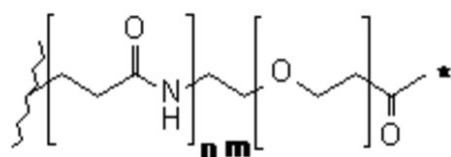
ここで、 n は、 $0 \sim 6$ である；



ここで、 n は、 $0 \sim 6$ である；



ここで、 n は、 0 又は 1 であり、 m は、 $0 \sim 30$ である；

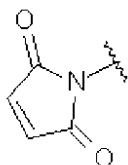


ここで、 n は、 0 又は 1 であり、 m は、 $0 \sim 30$ である；

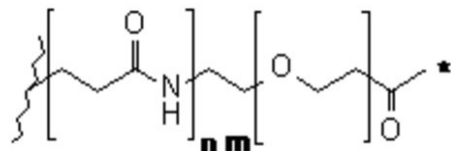
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 G^A への結合点を示す、請求項 15 に記載の薬物リンカー。

【請求項 17】

G^A が (G^{A1-1})：



であり、 A^2 が



であり、ここで、 n は、 1 であり、 m は、 $0 \sim 8$ である、請求項 16 に記載の薬物リンカー。

【請求項 18】

L^1 が、アミノ酸配列を含み、任意に、 L^1 が、ジペプチドであり、任意に、 L^1 が：バリン - アラニン、バリン - シトルリン及びフェニルアラニン - リシンからなる群より選択される、請求項 15 ~ 17 のいずれか一項に記載の薬物リンカー。