

【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

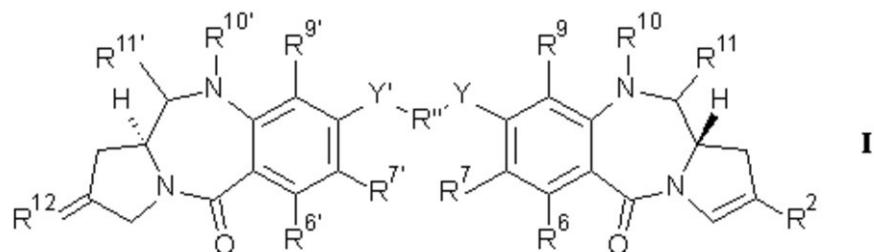
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

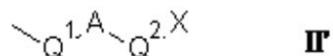
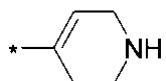
【請求項 1】

式 I :

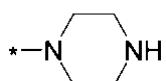


による化合物であって、

式中：

R²は、式 II' :のものであり、ここで、Aは、C₅₋₇アリール基であり、Xは：OH、SH、CO₂H、COOH、N=C=O、NHNNH₂、CONHNH₂、

、



、及び

NH R^N；からなる群より選択され、ここでR^Nは、H及びC₁₋₄アルキルから選択され、また：(i) Q¹が、単結合であり、Q²が、単結合及び-Z-(CH₂)_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) Q¹が、-CH=CH-であり、Q²が、単結合である；のいずれかでありR¹²は：=CH₂、=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、CO₂R、COR、CHO、CO₂H、及びハロから独立して選択され；R⁶及びR⁹は：H、R、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、NRR'、ニトロ、Me₃S_n及びハロからなる群より独立して選択され；R⁷は：H、R、OH、OR、SH、SR、NH₂、NHR、NRR'、ニトロ、Me₃S_n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C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₂₀ヘテロシクリル及びC₅₋₂₀アリール基から独立して選択され；(a) R¹⁰が、Hであり、R¹¹が、OH、OR^Aであり、ここで、R^Aは、C₁₋₄アルキルである；(b) R¹⁰及びR¹¹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) R¹⁰が、Hであり、R¹¹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、C₃₋₁₂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、R⁶、R⁷及びR⁹と同じ基から選択され、R^{10'}及びR^{11'}は、R¹⁰及びR¹¹と同じであり、R¹¹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 N H R^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 - C H = C H - 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、= C H₂又は = C H - 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】

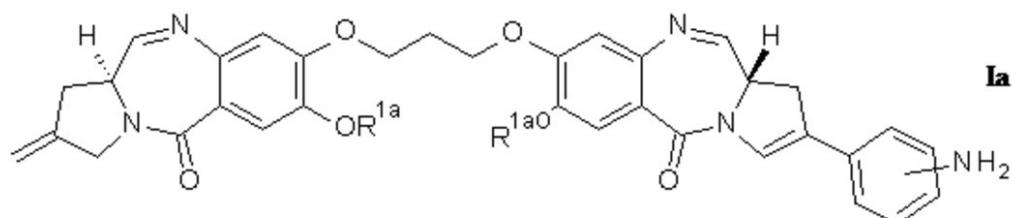
- R¹⁰及び R¹¹は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素 - 炭素二重結合を形成している、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【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】

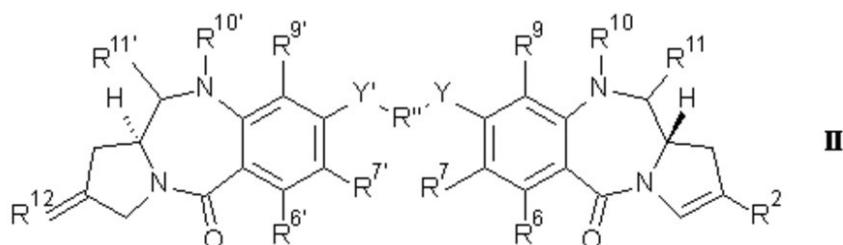
式 I a :



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 I I :



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：

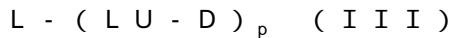
(a) R¹⁰が、T e o c、F m o c 及び T r o c から選択されるカルバメート窒素保護基であり、R¹¹が、O - P r o t° であり、ここで、P r o t° は T B S 又は T H P のいずれかである；又は

(b) R¹⁰が、M O M、B O M 及び S E M から選択されるヘミアミナール窒素保護基であ

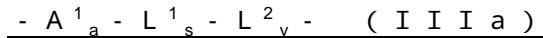
り、 R^{11} が、オキソ基である、前記化合物。

【請求項 9】

式 I II :



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PBD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IIIa又はIIIb:



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、

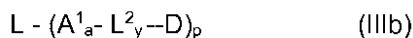
- L^2 -は、スペーサー単位であり、

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】

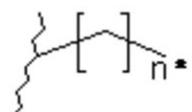
A^1 が、式:



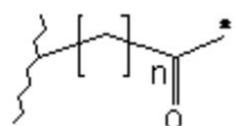
のものであり、式中、 L^A は:

(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})			

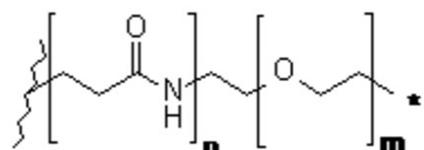
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーベン基を表し、A²は：



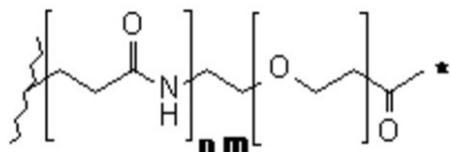
ここで、nは、0～6である；



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；

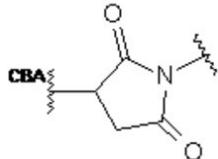


ここで、 n は、0又は1であり、 m は、0～30である；

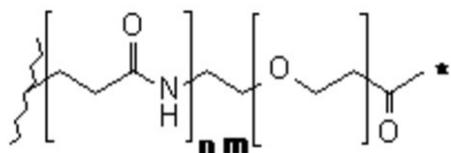
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 L^A への結合点を示す、請求項9に記載のコンジュゲート。

【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：

D L U - D (IV)

の薬物リンカーであって、式中、D L U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D L U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】

D L U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。

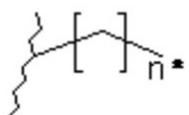
【請求項16】

G^1 が、式：
 $G^A - A^2 -$

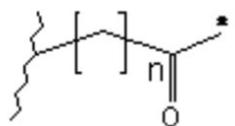
のものであり、 G^A は：

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	
(G ^{A1-2})		(G ^{A5})	
(G ^{A2})		(G ^{A6})	
(G ^{A3-1})		(G ^{A7})	
(G ^{A3-2})		(G ^{A8})	
(G ^{A3-3})		(G ^{A9})	
(G ^{A3-4})			

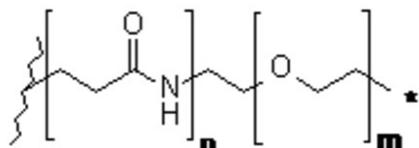
から選択され、ここで、 A^r は、 C_{5-6} アリーレン基を表し、 A^2 は：



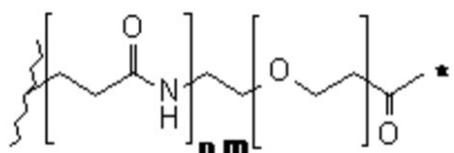
ここで、 n は、0 ~ 6 である；



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；

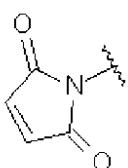


ここで、 n は、0 又は 1 であり、 m は、0 ~ 30 である；

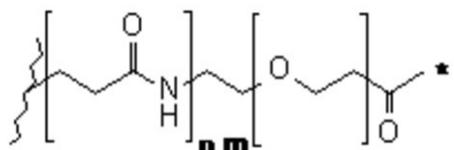
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 G^A への結合点を示す、請求項 15 に記載の薬物リンカー。

【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 ~ 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。