

【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 26 年 7 月 10 日 (2014.7.10)

【公表番号】特表 2013-526577 (P2013-526577A)

【公表日】平成 25 年 6 月 24 日 (2013.6.24)

【年通号数】公開・登録公報 2013-033

【出願番号】特願 2013-511354 (P2013-511354)

【国際特許分類】

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/16 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 37/02

C 0 7 D 471/16

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成 26 年 5 月 19 日 (2014.5.19)

【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

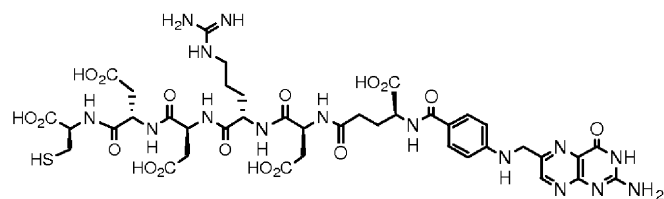
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

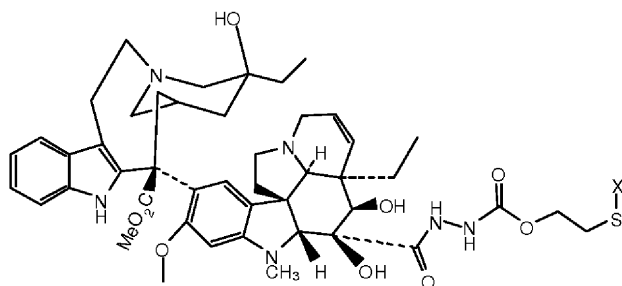
【請求項 1】

水溶性バッファーの存在下（ここで前記バッファーの pH は 5 . 9 ~ 6 . 3 である）で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



（式中、X は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオまたはヘテロアリールチオである）で表される化合物で処理する工程を含む、EC145を調製するためのプロセス。

【請求項 2】

X は、2 - チオピリジニルまたは 3 - ニトロ - 2 - チオピリジニルである、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 3】

X は、2 - チオピリジニルである、請求項 1 に記載のプロセス。
プロセス。

【請求項 4】

前記バッファーは、pH が 5.9 ~ 6.1 である、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 5】

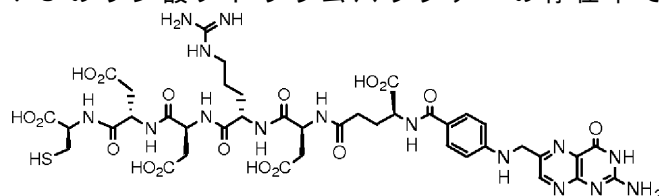
前記バッファーは、リン酸バッファーである、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 6】

前記バッファーは、リン酸ナトリウムバッファーである、請求項 5 に記載のプロセス。

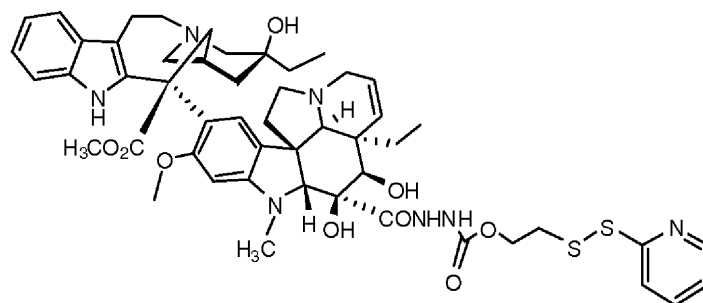
【請求項 7】

pH が 5.9 ~ 6.3 のリン酸ナトリウムバッファーの存在下で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



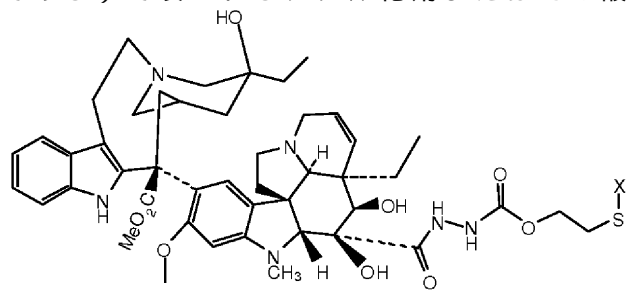
で表される化合物で処理する工程を含む、請求項 1 に記載のプロセス。

【請求項 8】

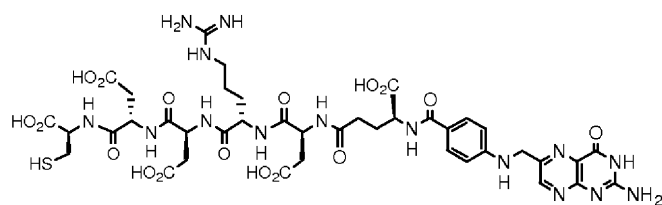
アセトニトリルを含む溶液で前記処理を実施する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 9】

デスアセチルビンブラスチンヒドラジドを、前記式 $Y - CO - O - (CH_2)_2 - S - X$ (式中、Y は脱離基である) で表されるアシル化剤またはその酸付加塩で処理し、式

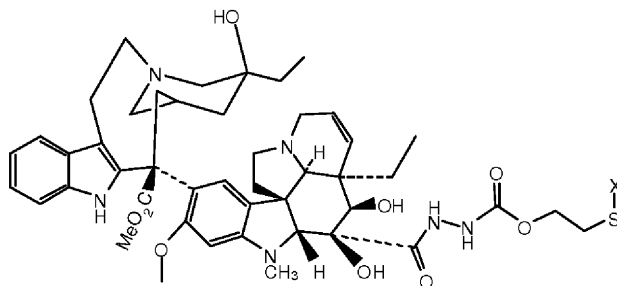


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、
前記式



(EC119)

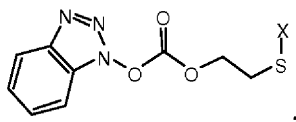
で表される化合物を、前記式



で表される化合物を単離せずに、前記反応混合物で直接処理する工程と、をさらに含む、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 10】

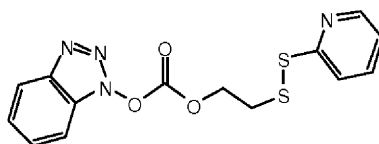
前記アシル化剤は、式



で表されるアシル化剤またはその酸付加塩である、請求項 9 に記載のプロセス。

【請求項 11】

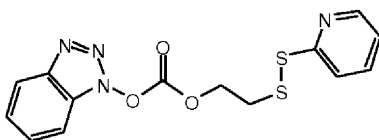
前記アシル化剤は、式



で表され、酸付加塩の形態で導入される、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 12】

前記アシル化剤は、式



で表され、遊離塩基の形態で導入される、請求項 10 に記載のプロセス。

【請求項 13】

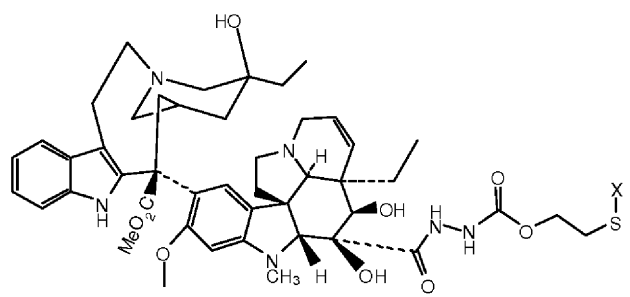
アセトニトリルを含む溶媒中で、前記デスアセチルビンプラスチンヒドラジドが前記アシル化剤で処理される、請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 14】

前記デスアセチルビンプラスチンヒドラジドは、高度に精製された形態で提供される、請求項 9 ~ 13 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 15】

デスアセチルビンプラスチンヒドラジドをアシル化剤で処理し、前記式



で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、EC119を前記反応混合物で処理する工程とが、同一の反応容器で実施される、請求項 9 ～ 14 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 16】

EC145を含有する前記反応混合物を、クエン酸緩衝塩化ナトリウム水溶液で希釈し、精製のポリスチレン-ジビニルベンゼンポリマー樹脂カラムまたはカートリッジに通す工程をさらに含む、請求項 1 ～ 15 のいずれかに記載のプロセス。

【請求項 17】

アセトニトリルとクエン酸緩衝塩化ナトリウム水溶液とを含む移動相を用いて、前記EC145生成物を前記カラムまたはカートリッジから溶出する工程をさらに含む、請求項 16 に記載のプロセス。

【請求項 18】

EC145を精製生成物として水溶液で得るために限外濾過を使用する工程をさらに含む、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 19】

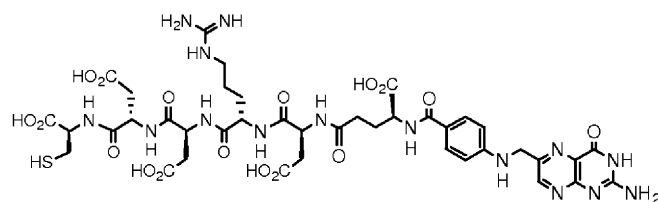
どの工程で用いる水にも約 0.9 パーツパーミリオン (ppm) を超えない濃度で溶存酸素が含まれる、請求項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載のプロセス。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれかに記載のプロセスによって調製される、EC145結合体。

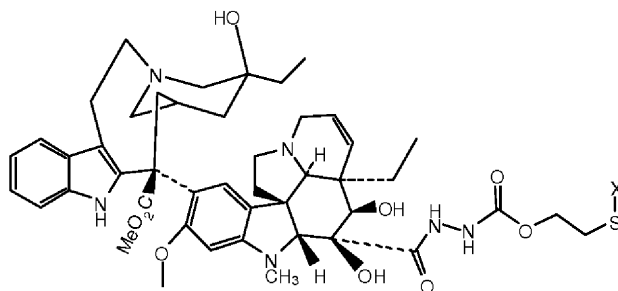
【請求項 21】

水溶性バッファの存在下 (ここで、前記バッファの pH は 5.9 ～ 6.3 である) で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



(式中、X は、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオまたはヘテロアリールチオである) で表される化合物で処理する工程を含むプロセスによって調製される、EC145結合体。

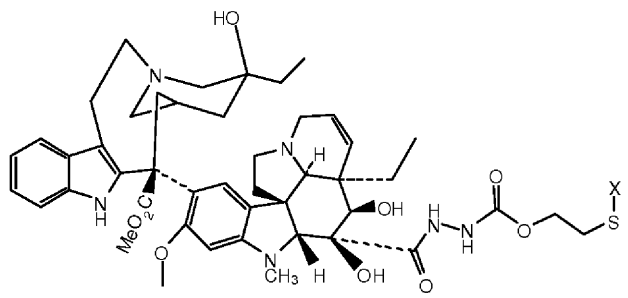
【請求項 22】

X は、2 - チオピリジニルである、請求項 2 1 に記載の結合体。

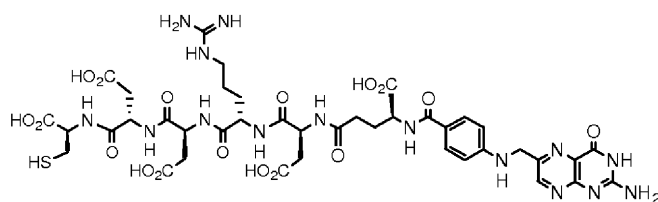
【請求項 2 3】

前記プロセスが、

デスアセチルビンブラスチンヒドラジドを、式 $Y - CO - O - (CH_2)_2 - S - X$ (式中、Y は脱離基である) で表されるアシル化剤またはその酸付加塩で処理し、前記式

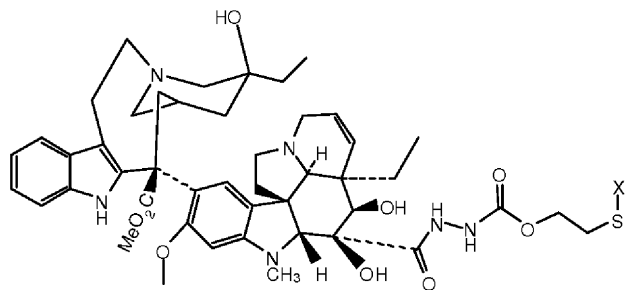


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、前記式



(EC119)

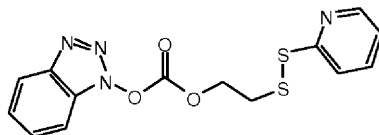
で表される化合物を、前記式



で表される化合物を単離せずに、前記反応混合物で直接処理する工程と、をさらに含む、請求項 2 1 または 2 2 に記載の結合体。

【請求項 2 4】

前記アシル化剤は、式



で表され、遊離塩基の形態で導入される、請求項 2 3 に記載の結合体。

【請求項 2 5】

請求項 2 0 ~ 2 4 のいずれかに記載した前記 EC145 結合体を、希釈剤、賦形剤またはキャリアと一緒に含む、薬学的組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 0 7

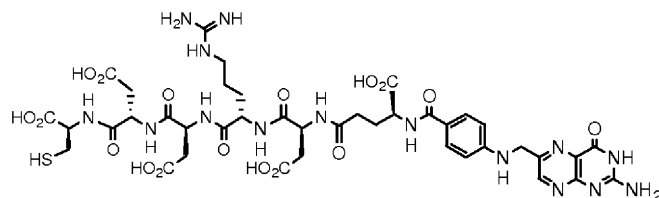
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 0 7】

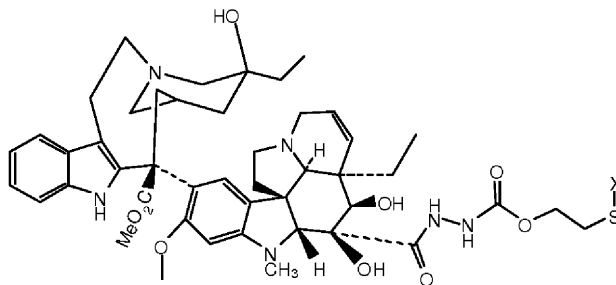
この分解は抑制可能であることがわかり、それが本発明の一態様を提供するものである

。よって、一実施形態として、pHが8未満の水溶性バッファの存在下で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



(式中、Xは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオ、またはヘテロアリールチオである)で表される化合物で処理する工程を含む、EC145を調製するためのプロセスが提供される。このプロセスの一実施形態では、Xは、2-チオピリジニルまたは3-ニトロ-2-チオピリジニルである。このプロセスの一実施形態では、Xは、2-チオピリジニルである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

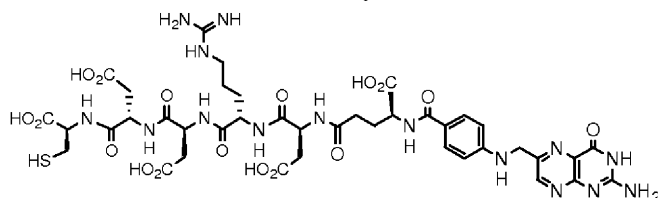
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

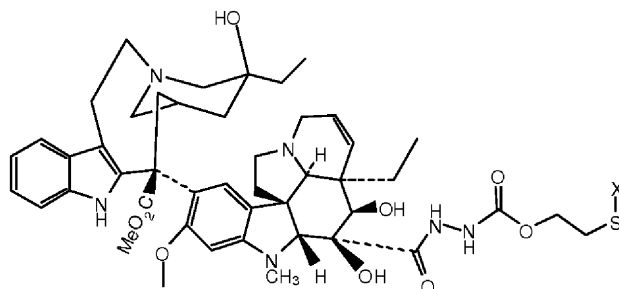
【0020】

本発明の一態様として、本明細書にて上述したプロセスによって調製される結合体EC145が、一実施形態として提供される。一実施形態は、水溶性バッファの存在下(ここで、バッファのpHは5.9~6.3である)で、式



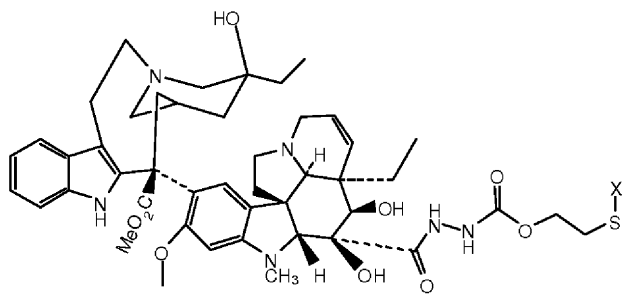
(EC119)

で表される化合物を、式

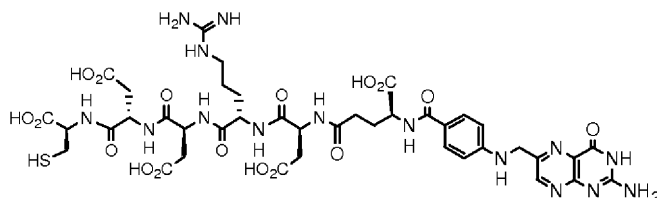


(式中、Xは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオ、またはヘテロアリールチオである)で表される化合物で処理する工程を含むプロセスによって調製される、EC145結合体である。上記の一実施形態では、Xは、2-チオピリジニルである。上

記の結合体の別の実施形態では、このプロセスは、デスアセチルビンブラスチンヒドラジドを、式 $Y - CO - O - (CH_2)_2 - S - X$ (式中、 Y は脱離基である) で表されるアシル化剤またはその酸付加塩で処理し、式

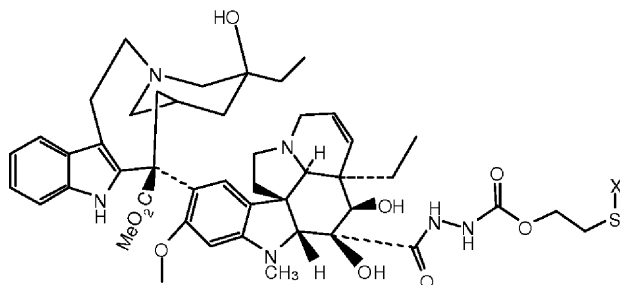


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、式



(EC119)

で表される化合物を、式



で表される化合物を単離せずに、当該反応混合物で直接処理する工程と、をさらに含む。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

【補正方法】変更

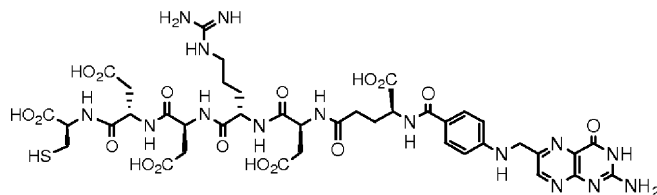
【補正の内容】

【0024】

詳細な説明

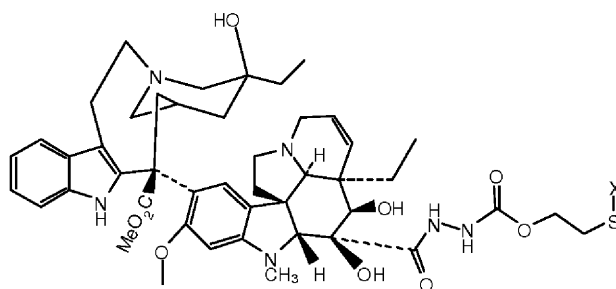
本発明の実施形態について、以下に列挙する項によってさらに説明する。

1. pH が 8 未満の水溶性バッファの存在下で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



(式中、Xは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオ、またはヘテロアリールチオである)で表される化合物で処理する工程を含む、EC145を調製するためのプロセス。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

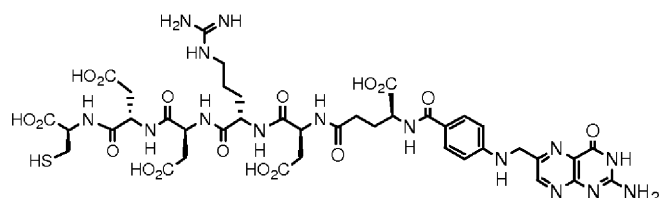
【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

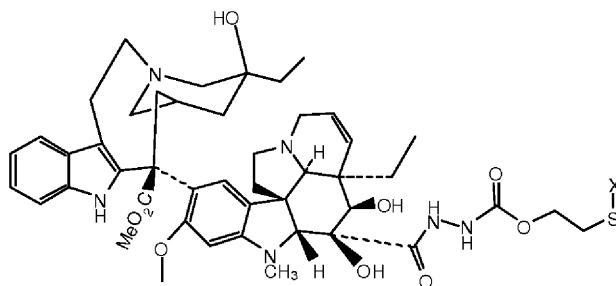
【0049】

22. 水溶性バッファーの存在下(ここで、バッファーのpHは5.9~6.3である)で、式



(EC119)

で表される化合物を、式



(式中、Xは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオ、またはヘテロアリールチオである)で表される化合物で処理する工程を含むプロセスによって調製される、EC145結合体。