

【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

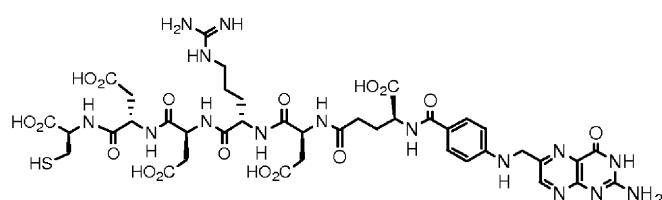
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

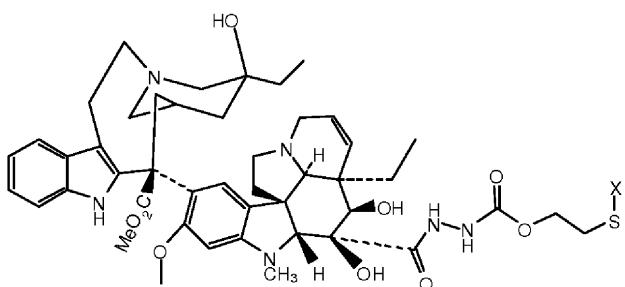
【請求項1】

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】

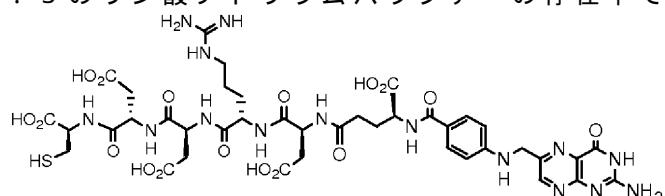
前記バッファーは、リン酸バッファーである、請求項1～4のいずれかに記載のプロセス。

## 【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。

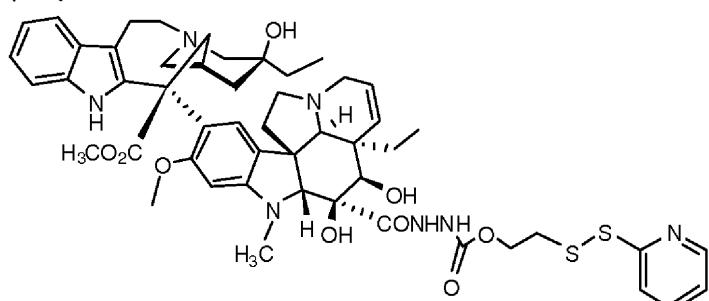
## 【請求項7】

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



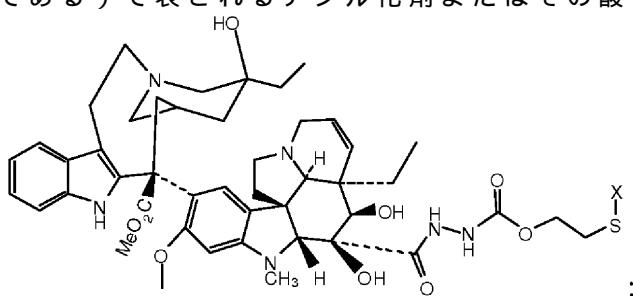
で表される化合物で処理する工程を含む、請求項1に記載のプロセス。

## 【請求項8】

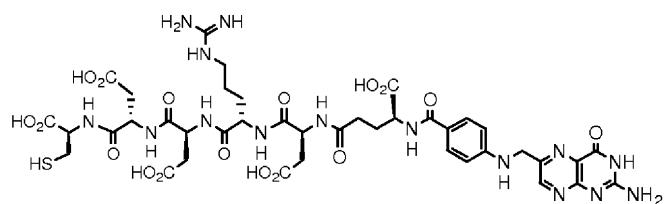
アセトニトリルを含む溶液で前記処理を実施する、請求項1～7のいずれかに記載のプロセス。

## 【請求項9】

デスマセチルビンプラスチンヒドラジドを、前記式Y-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-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

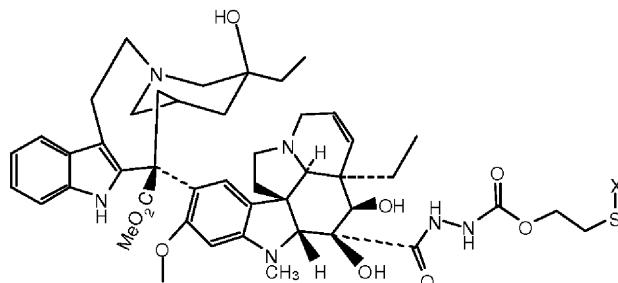


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、  
前記式



(EC119)

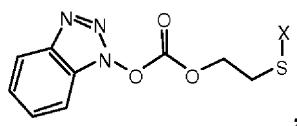
で表される化合物を、前記式



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】**

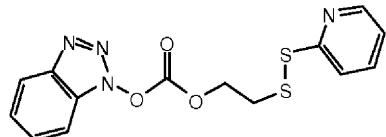
前記アシリ化剤は、式



で表されるアシリ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】**

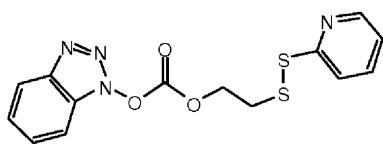
前記アシリ化剤は、式



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】**

前記アシリ化剤は、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】**

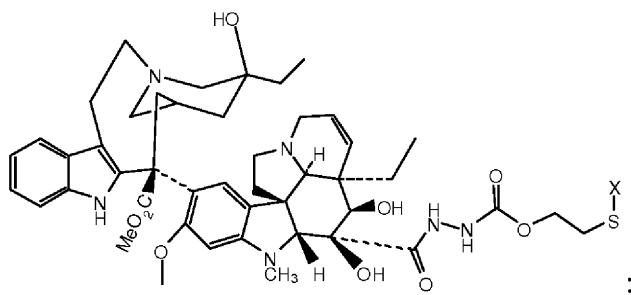
アセトニトリルを含む溶媒中で、前記デスマセチルビンプラスチックドラジドが前記アシリ化剤で処理される、請求項 9 ~ 12 のいずれかに記載のプロセス。

**【請求項 14】**

前記デスマセチルビンプラスチックドラジドは、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】**

デスマセチルビンプラスチックドラジドをアシリ化剤で処理し、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、精製用のポリスチレン-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】

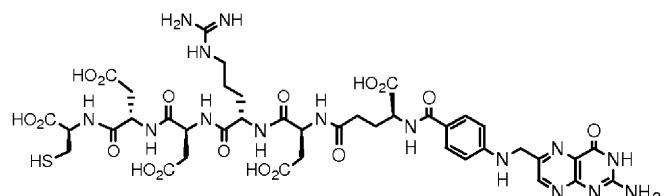
どの工程で用いる水にも約0.9パーツパーミリオン(ppm)を超えない濃度で溶存酸素が含まれる、請求項1～18のいずれか1項に記載のプロセス。

【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。

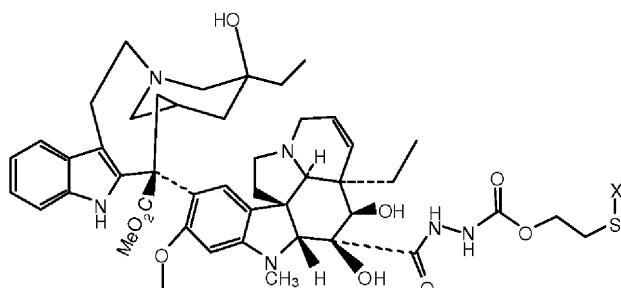
【請求項21】

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。

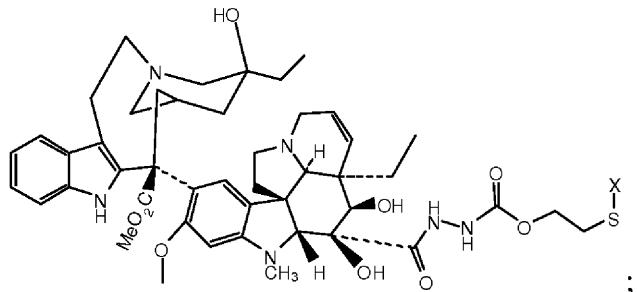
【請求項22】

Xは、2-チオピリジニルである、請求項21に記載の結合体。

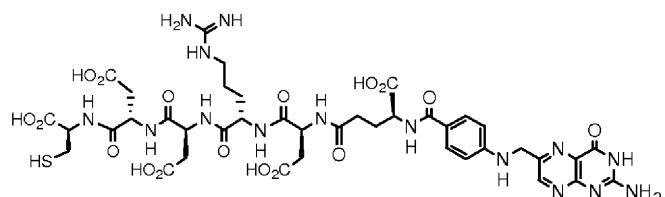
【請求項23】

前記プロセスが、

デスマセチルビンプラスチンヒドラジドを、式Y-CO-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-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

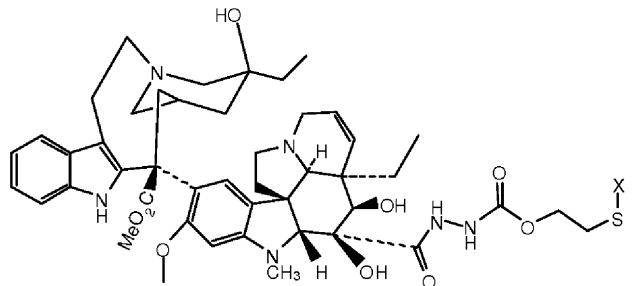


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、前記式



(EC119)

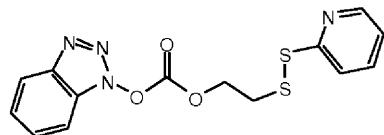
で表される化合物を、前記式



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21または22に記載の結合体。

【請求項24】

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23に記載の結合体。

【請求項25】

請求項20～24のいずれかに記載した前記EC145結合体を、希釈剤、賦形剤またはキヤリアと一緒に含む、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】0007

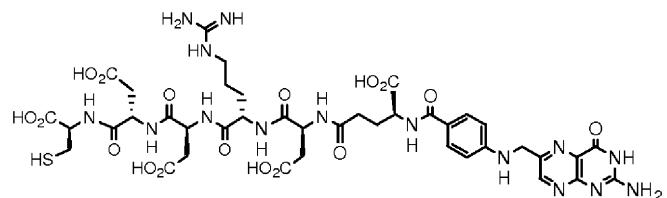
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0007】

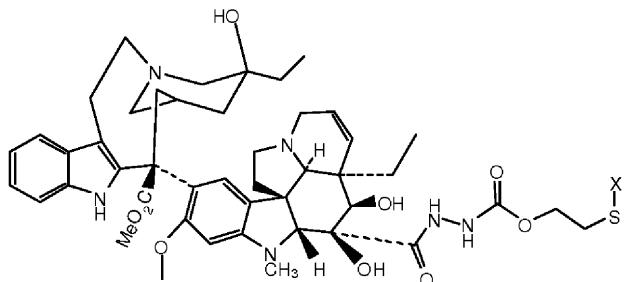
この分解は抑制可能であることがわかり、それが本発明の一態様を提供するものである

。よって、一実施形態として、pHが8未満の水溶性バッファーの存在下で、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

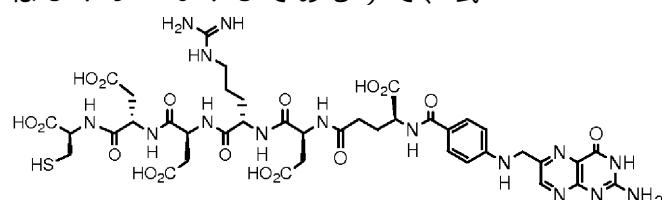
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

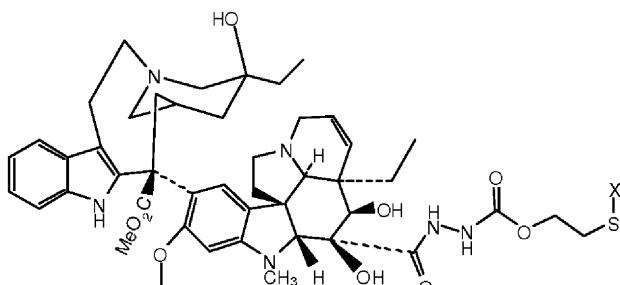
【0020】

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



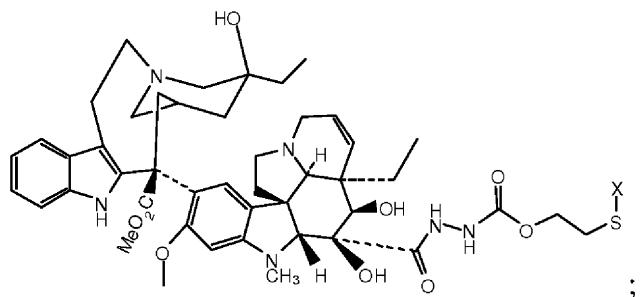
(EC119)

で表される化合物を、式

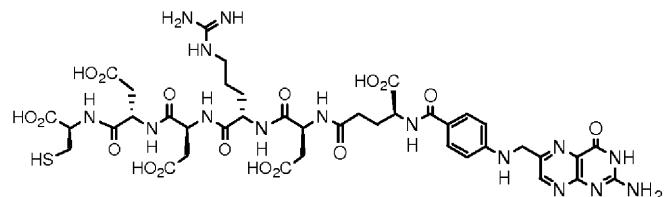


(式中、Xは、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールチオ、またはヘテロアリールチオである)で表される化合物で処理する工程を含むプロセスによって調製される、EC145結合体である。上記の一実施形態では、Xは、2-チオピリジニルである。上

記の結合体の別の実施形態では、このプロセスは、デスマセチルビンプ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

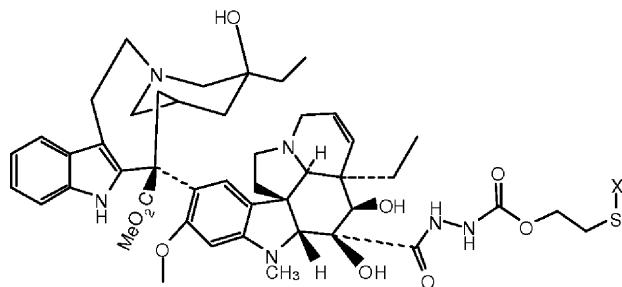


で表される化合物を含む反応混合物を形成する工程と、式



(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

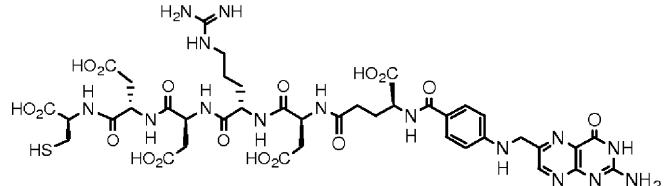
【補正の内容】

【0024】

詳細な説明

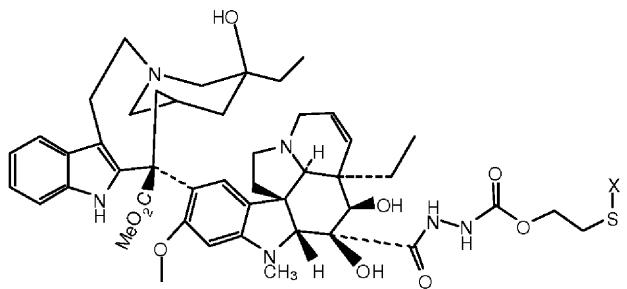
本発明の実施形態について、以下に列挙する項によってさらに説明する。

1. pHが8未満の水溶性バッファーの存在下で、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

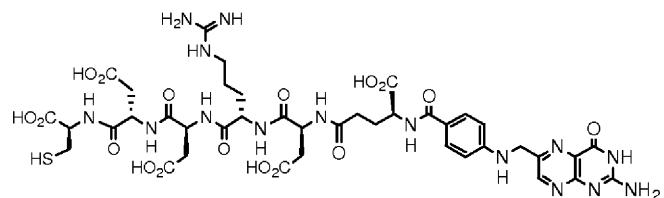
【補正対象項目名】0049

【補正方法】変更

【補正の内容】

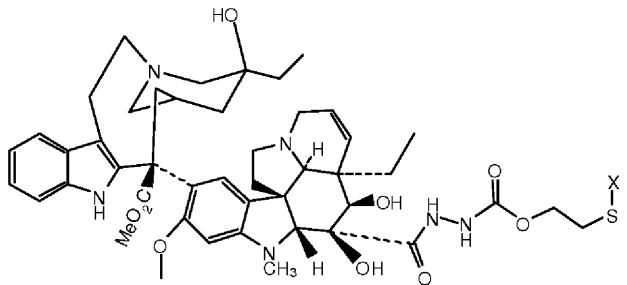
【0049】

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。