

【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22年3月25日(2010.3.25)

【公表番号】特表2009-526076(P2009-526076A)

【公表日】平成21年7月16日(2009.7.16)

【年通号数】公開・登録公報2009-028

【出願番号】特願2008-554430(P2008-554430)

【国際特許分類】

C 07 D 491/22 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

C 07 D 519/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 P 35/04 (2006.01)

C 08 G 65/333 (2006.01)

A 61 K 31/77 (2006.01)

A 61 K 31/4745 (2006.01)

【F I】

C 07 D 491/22 C S P

A 61 K 47/48

C 07 D 519/00

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 P 35/04

C 08 G 65/333

A 61 K 31/77

A 61 K 31/4745

【手続補正書】

【提出日】平成22年2月5日(2010.2.5)

【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

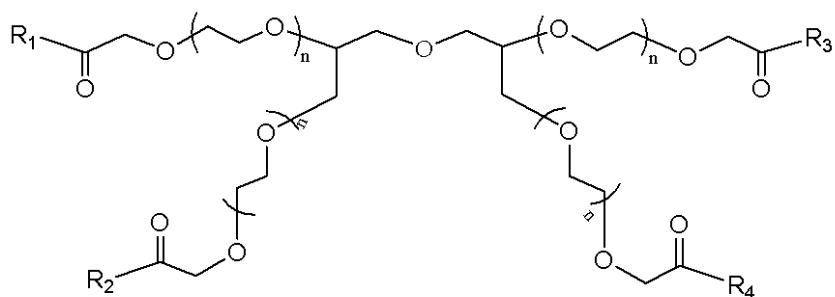
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I):

## 【化1】



で表される化合物であって、

ここで、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立して、OHまたは(L)<sub>m</sub>-Dであり、

Lは、二官能性のリンカーであり、

Dは、カンプトセシンまたはカンプトセシン類似体の残基であり、

mは、0または正の整数であり、

nは、正の整数であり、

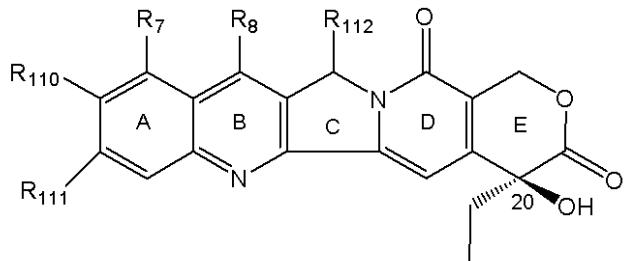
R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のすべてがOHではないことを条件とする、

化合物。

## 【請求項2】

Dが、構造式(II)：

## 【化2】



の化合物の残基であることを特徴とする請求項1記載の化合物であって、

ここで、

R<sub>7</sub>は、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、水素、ハロゲン、F、Cl、Br、I、COOH、OH、O-C<sub>1-8</sub>アルキル、SH、S-C<sub>1-3</sub>アルキル、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-3</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CHO及びC<sub>1-3</sub>アルキルからなる群より選択され、

R<sub>8</sub>は、H、C<sub>1-8</sub>アルキル及びCH<sub>2</sub>NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>からなる群より選択され、

ここで、

R<sub>9</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、ヒドロキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル、及びC<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキルからなる群より選択され、

R<sub>10</sub>は、H、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル-C<sub>1-6</sub>ア

ルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル、及び $COR_{11}$ からなる群より選択され、

ここで、

$R_{11}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ペルハロ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、及び $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキルからなる群より選択されるか、あるいは、

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、及びB環の窒素が、O、Sまたは $NR_{12}$ を含む、飽和3~7員の複素環を形成し、

ここで、

$R_{12}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ペルハロ- $C_{1-6}$ アルキル、アリール、ならびに $C_{1-6}$ アルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、 $C_{1-6}$ アルキルアミノ、ペルハロ- $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキル及び $COR_{13}$ からなる群より選択される1つ以上の基で置換されたアリール、からなる群より選択され、ここで $R_{13}$ は、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、ペルハロ- $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、アリール、ならびに、 $C_{1-6}$ アルキル、ペルハロ- $C_{1-6}$ アルキル、ヒドロキシ- $C_{1-6}$ アルキル、及び $C_{1-6}$ アルコキシ- $C_{1-6}$ アルキルのうちの1つ以上の基で置換されたアリール、からなる群より選択され、

$R_{110}$ - $R_{111}$ は、それぞれ独立して、水素-ハロ、アシル、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヒドロキシル、シアノ、ニトロ、アジド、アミド、ヒドラジン、アミノ、置換アミノ、ヒドロキシカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイルオキシ、アリールスルホニルオキシ、アルキルスルホニルオキシ、-C( $R_{117}$ )=N-(O)<sub>j</sub>- $R_{118}$ （ここで、 $R_{117}$ は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、またはアリールであり、jは0または1であり、 $R_{118}$ は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、または複素環である）、 $R_{119}C(O)O-$ （ここで、 $R_{119}$ は、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、複素環、置換複素環、または $R_{120}-O-(CH_2)_k-$ （ここで、kは1~10の整数であり、 $R_{120}$ は、アルキル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、または置換複素環である）である）からなる群より選択されるか、または

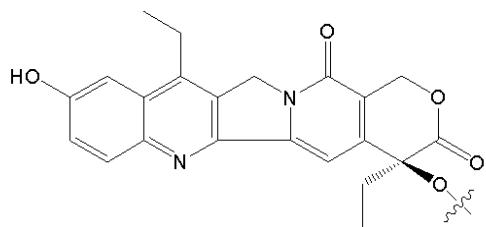
$R_7$ が $R_{110}$ と一緒に、または $R_{110}$ が $R_{111}$ と一緒に、置換または非置換のメチレンジオキシ、エチレンジオキシ、またはエチレンオキシを形成し、

$R_{112}$ はHまたは $OR'$ であり、ここで、 $R'$ は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、またはヒドロキシアルキルである。

### 【請求項3】

前記カンプトセシン類似体の残基が、

### 【化3】



であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

### 【請求項4】

レが、アミノ酸またはアミノ酸誘導体の残基であって、

前記アミノ酸誘導体が、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、-アラニ

ン、 -アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、ピペリジン酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、2,4-ジアミノ酪酸、デスマシン、2,2-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-エチルアスパラギン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスマシン、アロイソロイシン、N-メチルグリシン、サルコシン、N-メチルイソロイシン、6-N-メチルリジン、N-メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン及びオルニチンからなる群より選択されることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Lが、グリシン、アラニン、メチオニンまたはサルコシン残基であることを特徴とする請求項4記載の化合物。

【請求項6】

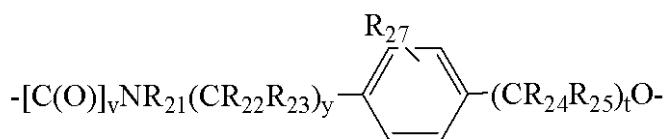
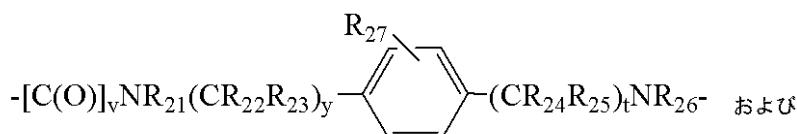
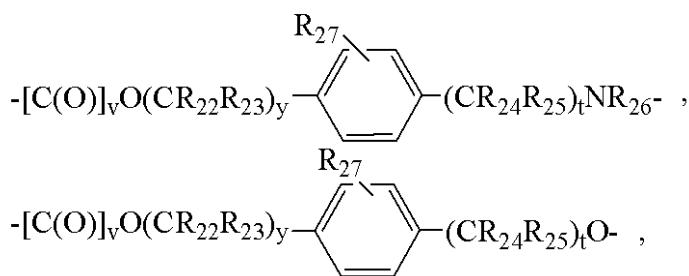
Lがグリシン残基であることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項7】

Lが、下記の群：

- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>O)<sub>t</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>O)<sub>t</sub>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>y</sub>O-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>O)<sub>t</sub>(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>y</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>O)<sub>t</sub>O-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>t</sub>(CR<sub>24</sub>CR<sub>25</sub>O)<sub>y</sub>NR<sub>26</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>O(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>26</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>O(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>t</sub>O-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>t</sub>NR<sub>26</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>t</sub>(CR<sub>24</sub>CR<sub>25</sub>O)<sub>y</sub>-、
- [C(O)]<sub>v</sub>NR<sub>21</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>O)<sub>t</sub>(CR<sub>24</sub>CR<sub>25</sub>)<sub>y</sub>NR<sub>26</sub>-、

【化4】



から選択されることを特徴とする請求項1記載の化合物であって、  
ここで、

R<sub>21</sub>-R<sub>26</sub>は、独立して、水素、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル

、 $C_{3-19}$  分岐鎖アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{2-6}$  置換アルケニル、 $C_{2-6}$  置換アルキニル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、及び $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシからなる群より選択され、

$R_{27}$  は、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-19}$  分岐鎖アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  置換アルキル、 $C_{2-6}$  置換アルケニル、 $C_{2-6}$  置換アルキニル、 $C_{3-8}$  置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、アラルキル、 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、置換 $C_{1-6}$  ヘテロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、フェノキシ、 $C_{1-6}$  ヘテロアルコキシ、 $N O_2$ 、ハロアルキル、及びハロゲンからなる群より選択され、

$t$  及び  $y$  は、独立して、約 1 ~ 約 4 の正の整数から選択され、

$v$  は 0 または 1 である。

**【請求項 8】**

$m$  が、約 1 ~ 約 10 であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

**【請求項 9】**

$m$  が、約 1 であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

**【請求項 10】**

$n$  が、約 28 ~ 約 341 であり、それによって前記化合物のポリマー部分の総分子量が約 5,000 ~ 約 60,000 の範囲になることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

**【請求項 11】**

$n$  が、約 114 ~ 約 227 であり、それによって前記化合物のポリマー部分の総分子量が約 20,000 ~ 約 40,000 の範囲になることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

。

**【請求項 12】**

$n$  が、約 227 であり、それによって前記化合物のポリマー部分の総分子量が約 40,000 になることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

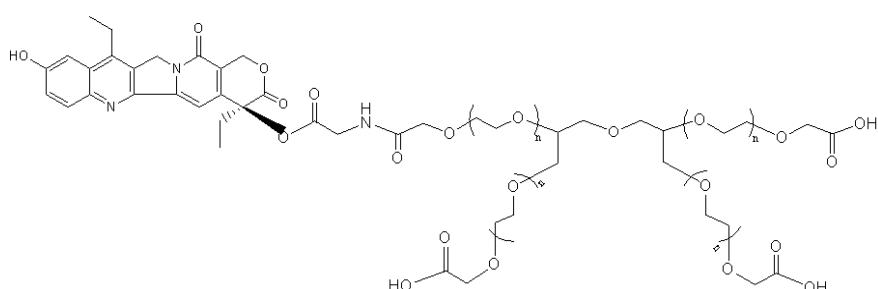
**【請求項 13】**

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$  及び  $R_4$  が、 $(L)_m - D$  であることを特徴とする請求項 1 記載の化合物。

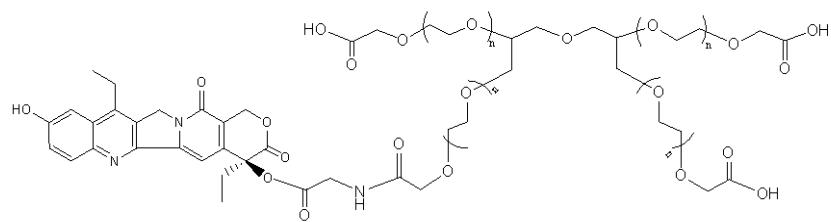
**【請求項 14】**

下記の化合物：

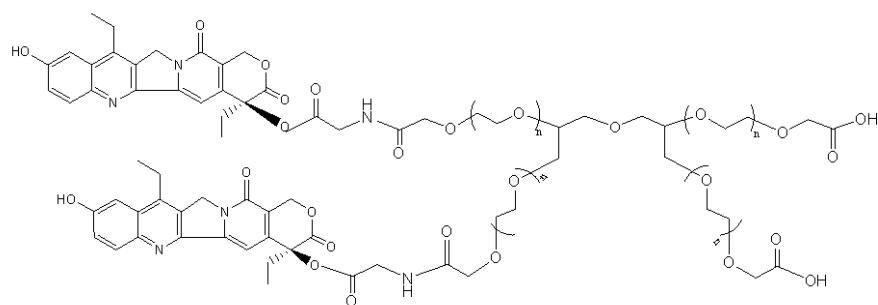
**【化 5】**



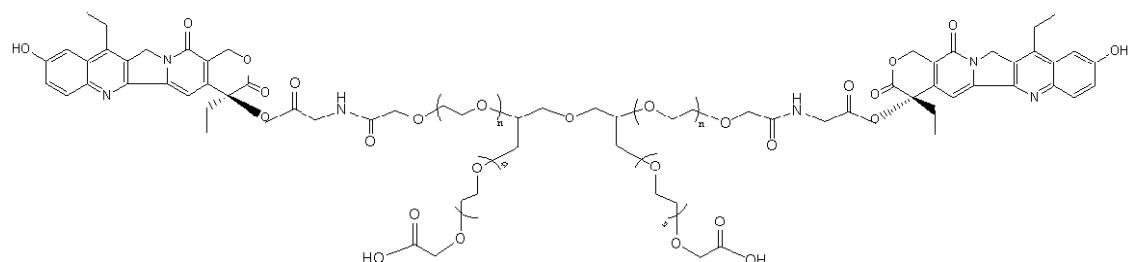
## 【化 6】



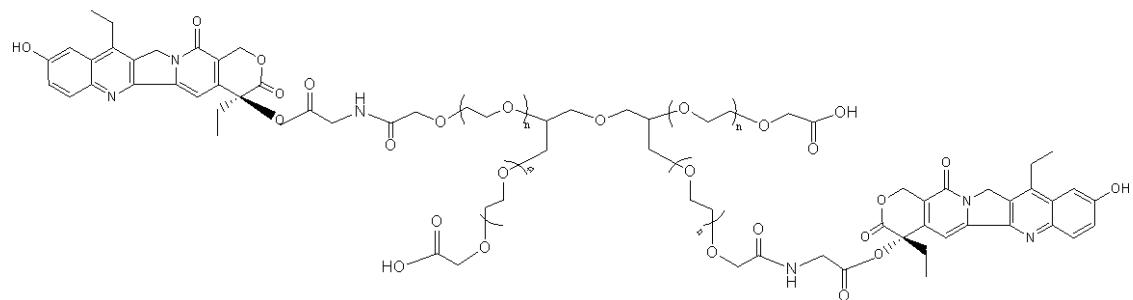
## 【化 7】



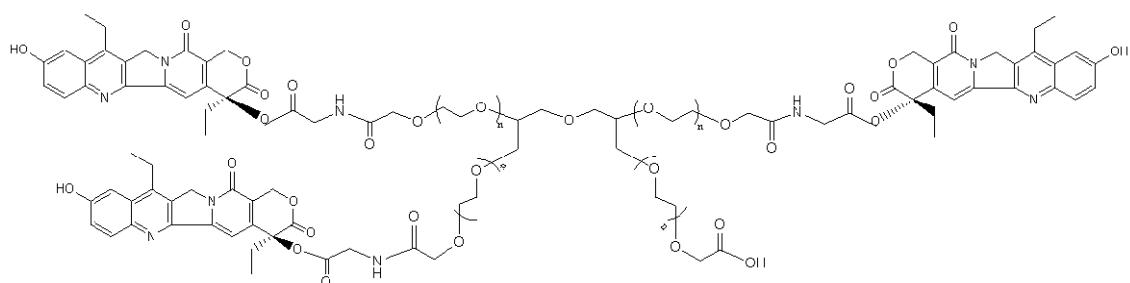
## 【化 8】



## 【化 9】

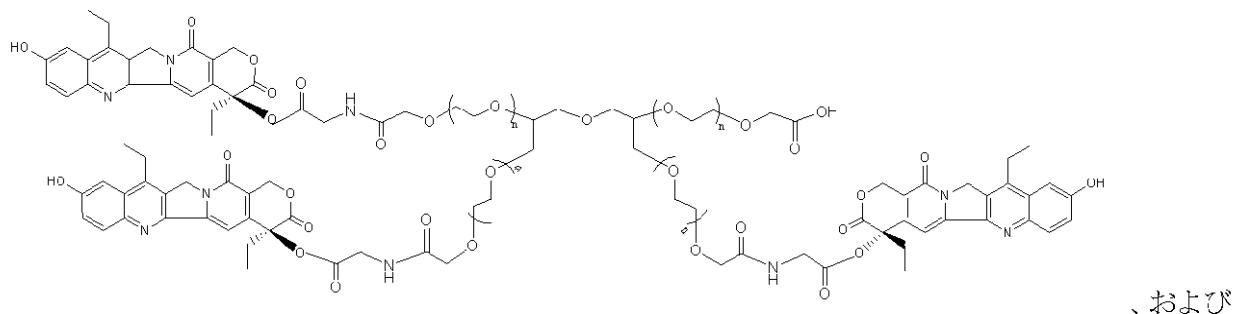


【化10】



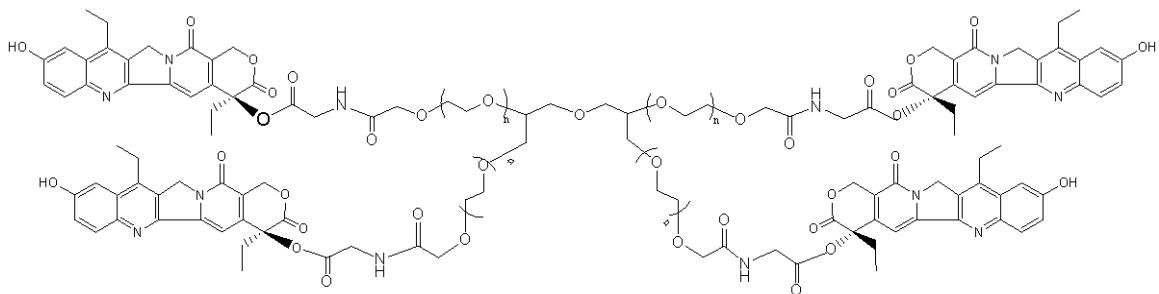
、

【化11】



、および

【化12】

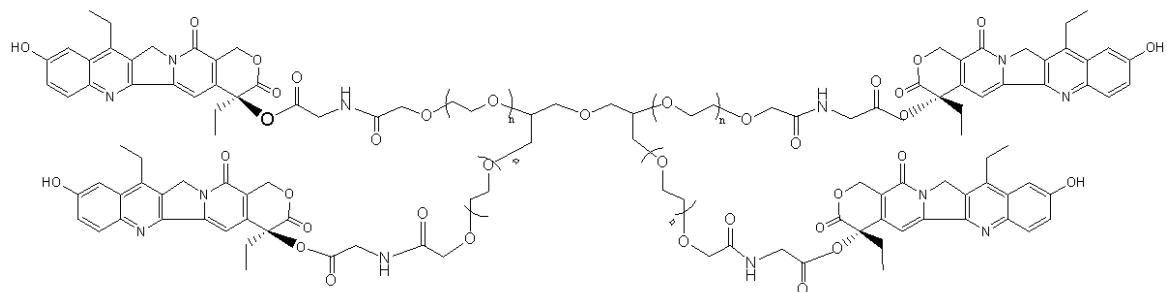


からなる群より選択されることを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項15】

構造式：

【化13】



を有することを特徴とする請求項1記載の化合物。

【請求項16】

治療用薬剤として使用するための請求項 1 記載の化合物。

**【請求項 17】**

Dが、7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシン残基であることを特徴とする請求項16記載の化合物。

**【請求項 18】**

癌を治療するための治療用薬剤の調製に有効量で使用するための請求項 1 記載の化合物

。

**【請求項 19】**

前記癌が、充実性腫瘍、リンパ腫、肺癌、小細胞肺癌、急性リンパ性白血病(ALL)、乳癌、結腸直腸癌、膀胱癌、膠芽腫、卵巣癌、胃癌からなる群より選択されることを特徴とする請求項18記載の化合物。

**【請求項 20】**

前記癌が転移性であることを特徴とする請求項 18 記載の化合物。

**【請求項 21】**

前記化合物が、約1mg/kg/週～約100mg/kg/週の量で投与され、  
前記量が前記化合物中に含まれる7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの重量であることを特徴とする請求項18記載の化合物。

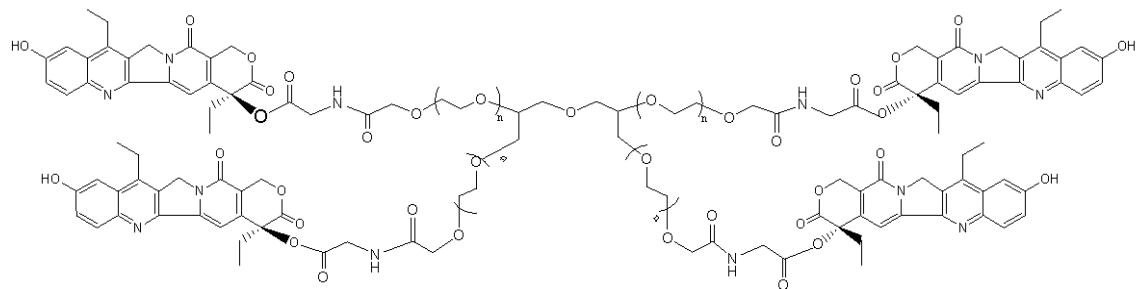
**【請求項 22】**

前記化合物が、約2mg/kg/週～約60mg/kg/週の量で投与され、  
前記量が前記化合物中に含まれる7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの重量であることを特徴とする請求項18記載の化合物。

**【請求項 23】**

前記癌が乳癌であり、請求項1記載の化合物が

**【化14】**



であることを特徴とする請求項18記載の化合物。

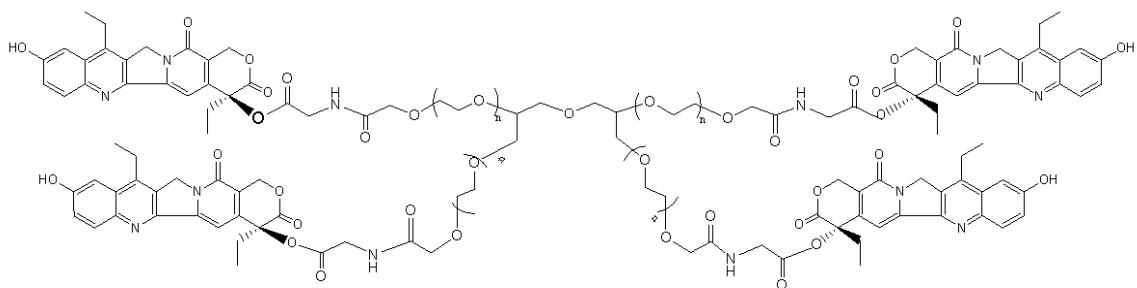
**【請求項 24】**

前記化合物が、約5～約20mg/kg/用量で投与され、  
前記量が前記化合物中に含まれる7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの重量であることを特徴とする請求項23記載の化合物。

**【請求項 25】**

前記癌が、結腸直腸癌であり、請求項1記載の化合物が、

## 【化15】



であることを特徴とする請求項18記載の化合物。

## 【請求項26】

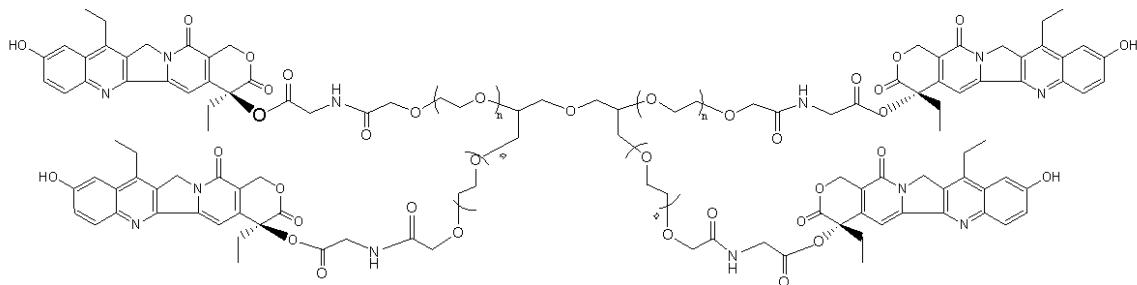
前記化合物が、約10～約30mg/kg/用量で投与され、

前記量が前記化合物中に含まれる7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの重量であることを特徴とする請求項25記載の化合物。

## 【請求項27】

前記癌が膵臓癌であり、請求項1記載の化合物が、

## 【化16】



であることを特徴とする請求項18記載の化合物。

## 【請求項28】

前記化合物が、約10～約30mg/kg/用量で投与され、

前記量が前記化合物中に含まれる7-エチル-10-ヒドロキシカンプトセシンの重量であることを特徴とする請求項27記載の化合物。

## 【請求項29】

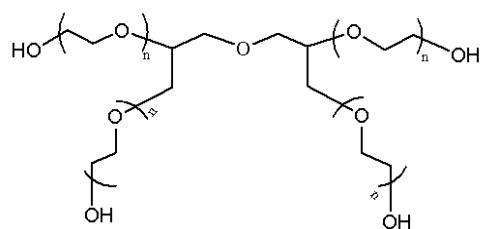
マルチアーム高分子プロドラッグの調製方法であって、

(a) 利用可能な20-ヒドロキシル基を有する、1当量のカンプトセシンまたはカンプトセシン類似体と、利用可能なカルボン酸基を有する、1当量以上の二官能性リンカーとを提供し、

(b) 利用可能なアミン基を有する、カンプトセシン-二官能性リンカー中間体を形成するのに効果的な条件下で、前記2つの反応物質を反応させ、

(c) 活性部位当たり1当量以上の、結果として得られた前記中間体と、1当量の構造式(I)：

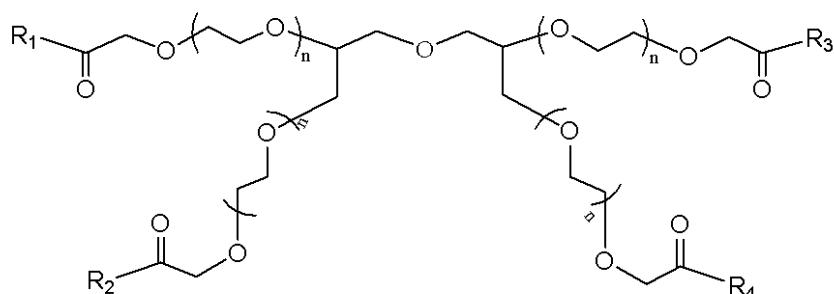
## 【化17】



で表される活性化ポリマーとを、

下記構造式を有するマルチアーム高分子プロドラッグを形成するのに効果的な条件下で反応させる、各工程を有してなる方法であって、

## 【化18】



ここで、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ は、独立してOHまたは $(L)_m - D$ であり、

$L$ は、二官能性のリンカーであり、

$D$ は、カンプトセシンまたはカンプトセシン類似体であり、

$m$ は、0または正の整数であり、

$n$ は、正の整数であり、

$R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_4$ のすべてがOHではないことを条件とする、

方法。

## 【請求項30】

マルチアーム高分子プロドラッグの調製方法であって、

(a) 利用可能な20-ヒドロキシル基を有する、1当量のカンプトセシンまたはカンプトセシン類似体を、

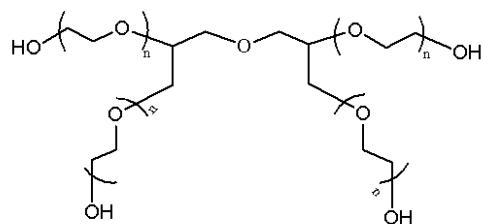
利用可能なカルボン酸基を有する、1当量以上の二官能性リンカーと、

利用可能なアミン基を有するカンプトセシン-二官能性リンカー中間体を形成するのに効果的な条件下で反応させ、

(b) 活性部位当たり1当量以上の、工程(a)から得られた前記中間体を、

1当量の構造式(I)：

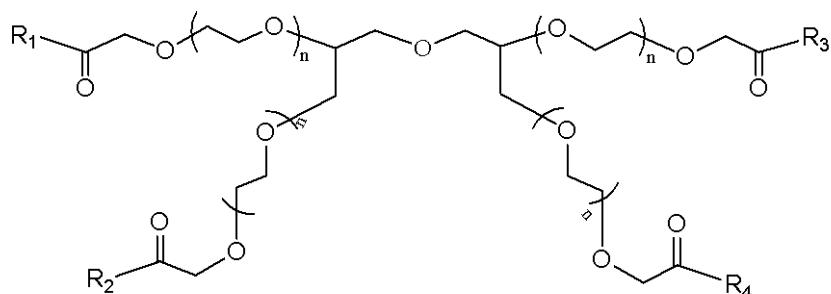
## 【化19】



で表される活性化ポリマーと、

下記構造式を有するマルチアーム高分子プロドラッグを形成するのに効果的な条件下で反応させる、各工程を有してなり、

## 【化20】



ここで、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、独立してOHまたは(L)<sub>m</sub>-Dであり、

Lは、二官能性のリンカーであり、

Dは、カンプトセシンまたはカンプトセシン類似体であり、

mは、0または正の整数であり、

nは、正の整数であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>のすべてがOHではないことを条件とする、  
方法。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0028

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0028】

上記構造において、R<sub>7</sub>は、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、水素、ハロゲン(F、Cl、Br、I)、COOH、OH、O-C<sub>1-8</sub>アルキル、SH、S-C<sub>1-3</sub>アルキル、CN、CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NH-C<sub>1-3</sub>アルキル、CH<sub>2</sub>-NH-C<sub>1-3</sub>アルキル、N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、O-、NH-及びS-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(C<sub>1-3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、CHOまたはC<sub>1-3</sub>アルキルのうちの1つである。

## 【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

天然アミノ酸の誘導体及び類似体もまた、疎水性または非疎水性の、当技術分野で知られたさまざまな非天然アミノ酸（DまたはL体）と同様に、本発明の範囲内にあることが意図されている。単に例を挙げると、アミノ酸類似体及び誘導体としては、2-アミノアジピン酸、3-アミノアジピン酸、-アラニン、-アミノプロピオン酸、2-アミノ酪酸、4-アミノ酪酸、ピペリジン酸、6-アミノカプロン酸、2-アミノヘプタン酸、2-アミノイソ酪酸、3-アミノイソ酪酸、2-アミノピメリン酸、2,4-ジアミノ酪酸、デスモシン、2,2-ジアミノピメリン酸、2,3-ジアミノプロピオン酸、N-エチルグリシン、N-エチルアスパラギン、3-ヒドロキシプロリン、4-ヒドロキシプロリン、イソデスモシン、アロイソロイシン、N-メチルグリシンまたはサルコシン、N-メチルイソロイシン、6-N-メチルリジン、N-メチルバリン、ノルバリン、ノルロイシン、オルニチン及び他のものなど、枚挙にいとまがないが、それらは、参照することにより本願に援用される、米国特許商標庁審査ガイドライン63 Fed. Reg. 29620, 29622に記載されている。一部の好ましいL基としては、グリシン、アラニン、メチオニンまたはサルコシン残基が挙げられる。本発明の化合物としては、リンカー基（L）としてのグリシン残基がさらに好ましい。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0040

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0040】

本発明のある好ましい実施の形態では、ポリマーの重合度（n）は約28～約341であり、約5,000～60,000の総分子量を有するポリマーを提供し、重合度約114～約227、総分子量20,000～40,000を有するポリマーを提供することが好ましい。これは、ポリマー鎖における繰り返し単位の数を表しており、ポリマーの分子量によって決まる。本発明のある特に好ましい実施の形態では、nは約227である。