

【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 19 年 9 月 27 日 (2007.9.27)

【公表番号】特表 2007-514646 (P2007-514646A)

【公表日】平成 19 年 6 月 7 日 (2007.6.7)

【年通号数】公開・登録公報 2007-021

【出願番号】特願 2006-532511 (P2006-532511)

【国際特許分類】

C 07 D	498/18	(2006.01)
A 61 K	31/537	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 P	31/12	(2006.01)
A 61 P	31/04	(2006.01)
A 61 P	33/00	(2006.01)
A 61 P	37/06	(2006.01)
A 61 P	35/02	(2006.01)
A 61 P	17/02	(2006.01)
A 61 P	29/00	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	31/18	(2006.01)
A 61 P	33/04	(2006.01)
A 61 P	33/02	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 07 D	498/18	3 1 1
C 07 D	498/18	C S P
A 61 K	31/537	
A 61 P	43/00	1 0 5
A 61 P	35/00	
A 61 P	31/12	
A 61 P	31/04	
A 61 P	33/00	
A 61 P	37/06	
A 61 P	35/02	
A 61 P	17/02	
A 61 P	29/00	1 0 1
A 61 P	19/02	
A 61 P	25/00	
A 61 P	31/18	
A 61 P	33/04	
A 61 P	33/02	
A 61 K	39/395	C
A 61 K	39/395	L

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 8 月 7 日 (2007.8.7)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、ZがHである式4'で表される化合物。

R_1 及び R_2 がメチルであり、ZがHである式4'で表される化合物。

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、Zが $-SCH_3$ である式4'で表される化合物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0030

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0030】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m がそれぞれ1であり、 n が0であり、ZがHである上記化合物。

R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m が1であり、 n が0であり、ZがHである上記化合物。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0031

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0031】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m がそれぞれ1であり、 n が0であり、Zが $-SCH_3$ である上記化合物。

R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m が1であり、 n が0であり、Zが $-SCH_3$ である上記化合物。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0035

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0035】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれHであり； l 及び m がそれぞれ1であり； n が0であり；ZがHである式4の化合物。

R_1 及び R_2 がメチルであり； R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m が1であり； n が0であり；ZがHである式4の化合物。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

R_1 がメチルであり、 R_2 がHであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m がそれぞれ1であり、 n が0であり、Zが $-SCH_3$ である式4の化合物。

R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれHであり、 l 及び m が1であり、 n が0であり、Zが $-SCH_3$ である式4の化合物。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 0 4 5

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 4 5 】

R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり； l 及び m がそれぞれ 1 であり； n が 0 である上記方法。

式 (III) の化合物が式 (III - L) で表される上記方法。

【手続補正 7】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 0 6 6

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 0 6 6 】

式 (I) の化合物が式 (I - L) で表される式 $4_2'$ のメイタンシノイドを得るためのメイタンシノールのエステル化法。

R_1 が メチル であり、 R_2 が H である式 $4_2'$ のメイタンシノイドを得るためのメイタンシノールのエステル化法。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 1

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 1 】

式 $4'$ で表される化合物の好適な態様において、 R_1 は メチル であり、 R_2 は H であり、 Z は H である； R_1 及び R_2 はメチルであり、 Z は H である； R_1 は メチル であり、 R_2 は H であり、 Z は $-SCH_3$ である；又は R_1 及び R_2 はメチルであり、 Z は $-SCH_3$ である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 7

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 7 】

によって表される化合物である。式中、置換基は前述の定義の通りである。

特に好適なのは、 R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m がそれぞれ 1 であり、 n が 0 であり、 Z が H である上記いずれかの化合物； R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 であり、 Z が H である化合物； R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m がそれぞれ 1 であり、 n が 0 であり、 Z が $-SCH_3$ である化合物；並びに、 R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 であり、 Z が $-SCH_3$ である化合物である。さらに、L - アラニル立体異性体が本発明の複合体に最も有用なので好適である。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】 明細書

【補正対象項目名】 0 1 2 8

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【 0 1 2 8 】

式 4 の好適な態様は DM 3 及び DM 4 を含む。すなわち、 Z が H であり、 R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれ H であり、そして l 及び m

が 1 であり、 n が 0 である式 4 のメイトンシノイド (DM 3、化合物 4 a) ; Z が H であり、 R_1 及び R_2 がいずれもメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 である式 4 のメイトンシノイド (DM 4、化合物 4 b) ; R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m がそれぞれ 1 であり、 n が 0 であり、 Z が $-SCH_3$ である式 4 のメイトンシノイド ; 並びに、 R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 であり、 Z が $-SCH_3$ である式 4 のメイトンシノイドを含む。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 4 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 4 8】

好ましくは、式 (I) の化合物は式 (I - L) で表され、また好ましくは、 R_1 は メチル であり、 R_2 は H である。

更に好適な態様において、本発明は、式 4₂ :

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 6 5】

好ましくは、式 (I) で表される化合物は L 立体異性体である。

上記方法に関して、 R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m がそれぞれ 1 であり、 n が 0 である場合 ; 又は R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 である場合が好適である。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 8】

[式中、

Y_1 ' は、

$(CR_7R_8)_l(CR_9=CR_{10})_p(C-C)_qA_o(CR_5R_6)_mD_u(CR_{11}=CR_{12})_r$
 $(C-C)_sB_t(CR_3R_4)_nCR_1R_2S-$ を表し、式中、

R_1 及び R_2 は、それぞれ独立して、 CH_3 、 C_2H_5 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖アルキル又はアルケニル、3 ~ 10 個の炭素原子を有する分枝又は環状アルキル又はアルケニル、フェニル、置換フェニル又はヘテロサイクリック芳香族もしくはヘテロ環ラジカルであり、さらに R_2 は H であってもよく ;

A、B、及び D は、それぞれ独立して、3 ~ 10 個の炭素原子を有するシクロアルキル又はシクロアルケニル、単純又は置換アリール、又はヘテロサイクリック芳香族もしくはヘテロ環ラジカルであり ;

R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、及び R_{12} は、それぞれ独立して、H、 CH_3 、 C_2H_5 、1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖アルキル又はアルケニル、3 ~ 10 個の炭素原子を有する分枝又は環状アルキル又はアルケニル、フェニル、置換フェニル又はヘテロサイクリック芳香族もしくはヘテロ環ラジカルであり ; そして

l 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 及び u は、それぞれ独立して 0 又は 1 ~ 5 の整数であるが、ただし l 、 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、 s 、 t 及び u の少なくとも二つはいかな

るときも 0 でない] で表される。

【 手続補正 1 4 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 8 9

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 8 9 】

好ましくは、 R_1 は メチル で R_2 は H であるか、又は R_1 及び R_2 はメチルである。

なお更に好適な細胞結合剤複合体は、細胞結合剤に連結された少なくとも一つのメイタンシノイドを含み、該メイタンシノイドは、式 (II - L)、(II - D)、又は (II - D, L) :

【 手続補正 1 5 】

【 補正対象書類名 】 明細書

【 補正対象項目名 】 0 1 9 4

【 補正方法 】 変更

【 補正の内容 】

【 0 1 9 4 】

[式中、置換基は上記式 (II) で定義の通りである] で表されるメイタンシノイド - 細胞結合剤複合体である。

特に好適なのは、 R_1 が メチル であり、 R_2 が H であり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m がそれぞれ 1 であり、 n が 0 であるいずれかの上記化合物 ; 並びに R_1 及び R_2 がメチルであり、 R_5 、 R_6 、 R_7 及び R_8 がそれぞれ H であり、 l 及び m が 1 であり、 n が 0 であるいずれかの上記化合物である。