

【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 0 7 D	498/18	(2006.01)
A 6 1 K	31/537	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/06	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	17/02	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	19/02	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/18	(2006.01)
A 6 1 P	33/04	(2006.01)
A 6 1 P	33/02	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)

【F I】

C 0 7 D	498/18	3 1 1
C 0 7 D	498/18	C S P
A 6 1 K	31/537	
A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	33/00	
A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	17/02	
A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	33/04	
A 6 1 P	33/02	
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 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- $SC_3H_3$ 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、1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、1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、1及びmがそれぞれ1であり、nが0であり、Zが- $SC_3H_3$ 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、1及びmが1であり、nが0であり、Zが- $SC_3H_3$ 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；1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、1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、1及びmがそれぞれ1であり、nが0であり、Zが- $SC_3H_3$ 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、1及びmが1であり、nが0であり、Zが- $SC_3H_3$ 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<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり；1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<sub>2</sub>'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<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHである式4<sub>2</sub>'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<sub>1</sub>はメチルであり、R<sub>2</sub>はHであり、ZはHである；R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はメチルであり、ZはHである；R<sub>1</sub>はメチルであり、R<sub>2</sub>はHであり、Zは-SCH<sub>3</sub>である；又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>はメチルであり、Zは-SCH<sub>3</sub>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<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1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<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmが1であり、nが0であり、ZがHである化合物；R<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmがそれぞれ1であり、nが0であり、Zが-SCH<sub>3</sub>である化合物；並びに、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmが1であり、nが0であり、Zが-SCH<sub>3</sub>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DM3及びDM4を含む。すなわち、ZがHであり、R<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、そして1及びm

が1であり、nが0である式4のメイタンシノイド(DM3、化合物4a)；ZがHであり、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がいずれもメチルであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmが1であり、nが0である式4のメイタンシノイド(DM4、化合物4b)；R<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmがそれぞれ1であり、nが0であり、Zが-SC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>である式4のメイタンシノイド；並びに、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmが1であり、nが0であり、Zが-SC<sub>3</sub>H<sub>3</sub>である式4のメイタンシノイドを含む。

## 【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0148

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0148】

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<sub>1</sub>はメチルであり、R<sub>2</sub>はHである。

更に好適な態様において、本発明は、式4<sub>2</sub>：

## 【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0165

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0165】

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<sub>1</sub>がメチルであり、R<sub>2</sub>がHであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1及びmがそれぞれ1であり、nが0である場合；又はR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>がメチルであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>及びR<sub>8</sub>がそれぞれHであり、1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13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0188

【補正方法】変更

【補正の内容】

## 【0188】

[式中、

Y<sub>1</sub>は、

(C<sub>2</sub>R<sub>7</sub>R<sub>8</sub>)<sub>1</sub>(C<sub>2</sub>R<sub>9</sub>=C<sub>2</sub>R<sub>10</sub>)<sub>p</sub>(C<sub>2</sub>C)<sub>q</sub>A<sub>0</sub>(C<sub>2</sub>R<sub>5</sub>R<sub>6</sub>)<sub>m</sub>D<sub>u</sub>(C<sub>2</sub>R<sub>11</sub>=C<sub>2</sub>R<sub>12</sub>)<sub>r</sub>(C<sub>2</sub>C)<sub>s</sub>B<sub>t</sub>(C<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)<sub>n</sub>C<sub>2</sub>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>S-を表し、式中、

R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それぞれ独立して、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、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<sub>2</sub>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<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、及びR<sub>12</sub>は、それぞれ独立して、H、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、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

1、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1、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。