

【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27年7月9日(2015.7.9)

【公表番号】特表2014-515354(P2014-515354A)

【公表日】平成26年6月30日(2014.6.30)

【年通号数】公開・登録公報2014-034

【出願番号】特願2014-511580(P2014-511580)

【国際特許分類】

C 07 J 9/00 (2006.01)

A 61 K 31/704 (2006.01)

C 07 J 43/00 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 43/00 (2006.01)

A 61 K 47/42 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

【F I】

C 07 J 9/00 C S P

A 61 K 31/704

C 07 J 43/00

A 61 P 35/00

A 61 P 43/00 1 0 5

A 61 K 47/42

A 61 K 47/48

【手続補正書】

【提出日】平成27年5月18日(2015.5.18)

【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

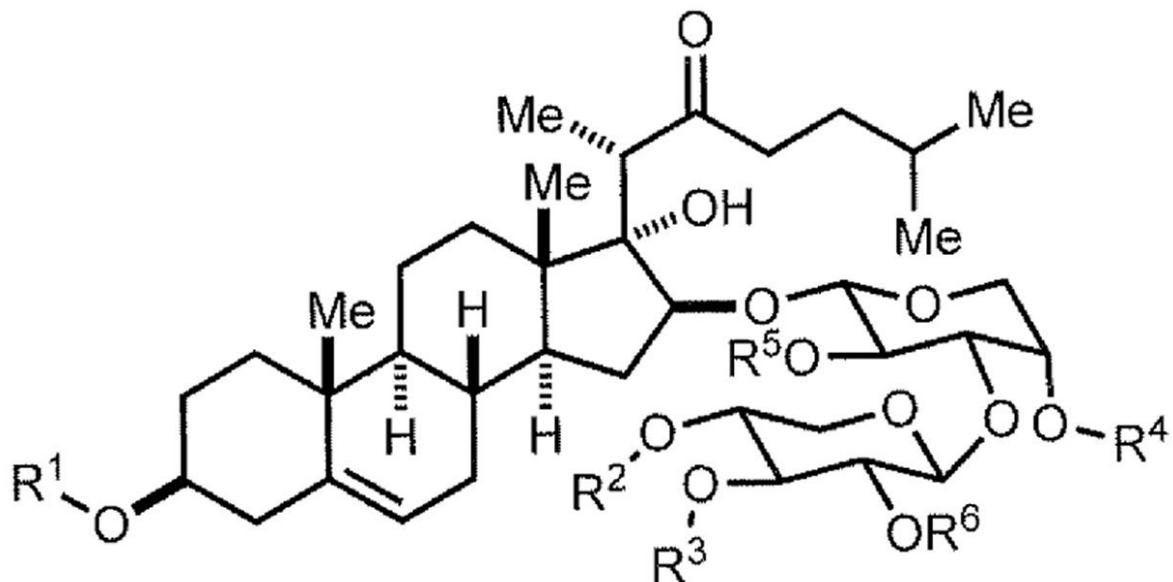
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】

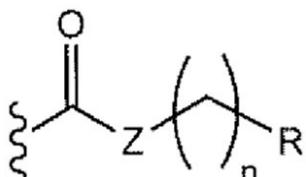


( I )

式中、

 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^6$  は、水素、トリアルキルシリルおよび

【化2】



からなる群から独立して選択され、

 $Z$  は、非存在か、または  $O$  および  $N R^{10}$  からなる群から選択され、 $n$  は、0 ~ 6 の整数であり、 $R$  は、置換若しくは無置換の、アルキル、アルケニル、アミノ、*alloc* で保護されたアミノ、*Fmoc* で保護されたアミノ、アリール、5 ~ 13員環のシクロアルキルまたはシクロアルケニル基、ならびに、N、O および S からなる群から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 員環のヘテロ芳香環基からなる群から選択され、 $R^4$  は、水素および  $C_1$  ~  $C_6$  アルキルからなる群から選択され、 $R^5$  は、水素およびアシルからなる群から選択され、および $R^{10}$  は、水素および  $C_1$  ~  $C_6$  アルキルからなる群から選択され、

ただし、

(a)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは水素ではない、(b)  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の各々が水素であり  $R^5$  がアセチルである場合、 $R^6$  は水素、*p**a**r**a* - メトキシベンゾイル、または 3 - フェニル - 2 - プロペノイルではない、(c)  $R^1$  が *t**e**r**t* - ブチルジメチルシリルである場合、 $R^5$  はアセチルではないか、または  $R^6$  は *p**a**r**a* - メトキシベンゾイルではない、(d)  $R^1$  が 4 - (*alloc* - アミノメチル) ベンジルアミノカルボニルである場合、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  および  $R^6$  の少なくとも 1 つは水素ではない、または(e)  $R^2$  または  $R^3$  が 4 - (*alloc* - アミノメチル) ベンジルアミノカルボニルである場合、 $R^5$  はアセチルではないか、または  $R^6$  は *p**a**r**a* - メトキシベンゾイルではない、

で表される化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項 2】

R<sup>4</sup> が水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R<sup>5</sup> がアセチルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R<sup>6</sup> が p a r a - メトキシベンゾイルまたは 3 - フェニルプロパノイルである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Z が O である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R がアルキルおよび 4 - ニトロフェニルからなる群から選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

n が 0 である、請求項 5 または 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

Z が NH である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R がアミノ基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記アミノ基が、 a l l o c - または F m o c - N 置換アミノ基である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

n が 6 である、請求項 9 または 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R が p a r a - アミノアルキルアリール基である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 13】

n が 1 である、請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

n が 1 であり、かつ R がフェニルである、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 15】

Z が非存在である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R がアミノ基である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

n が 2 である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

R が 1 - イミダゾリル基である、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 19】

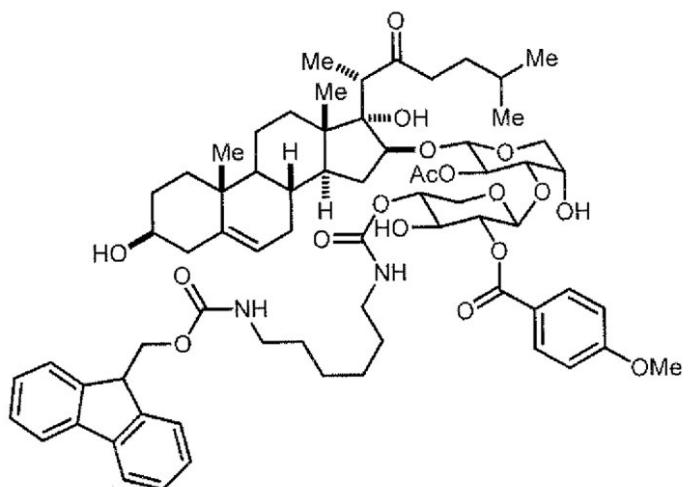
n が 0 である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 20】

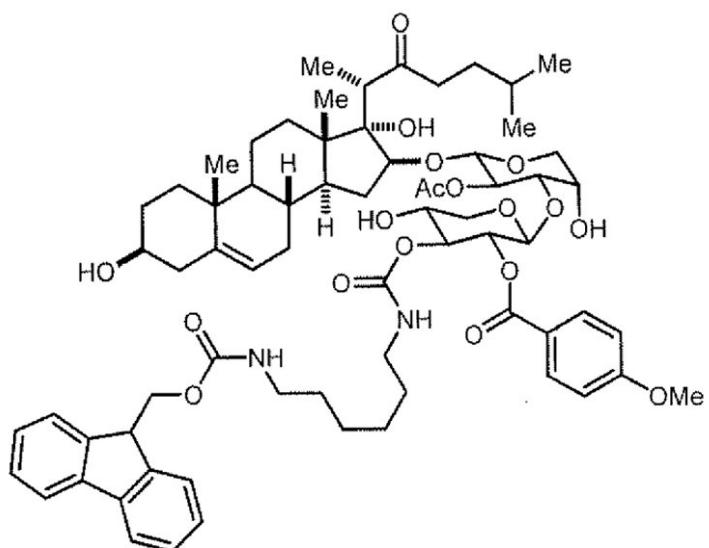
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> の少なくとも 1 つが、 t e r t - ブチルジメチルシリルである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

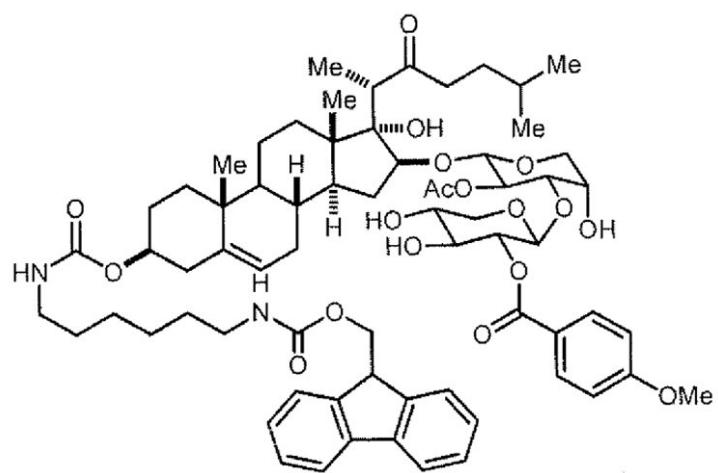
【化 3】

**100,**

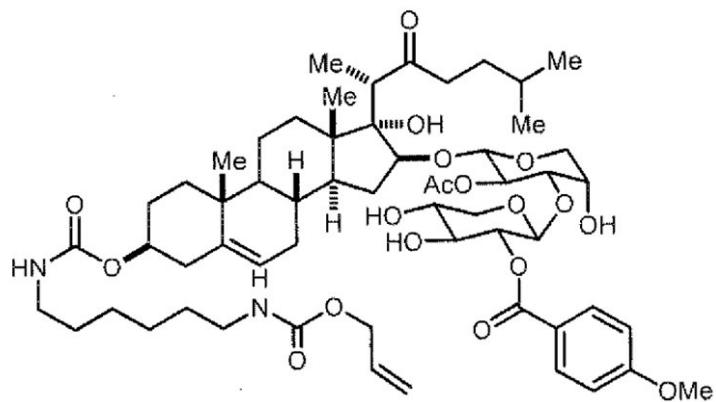
【化 4】



101,

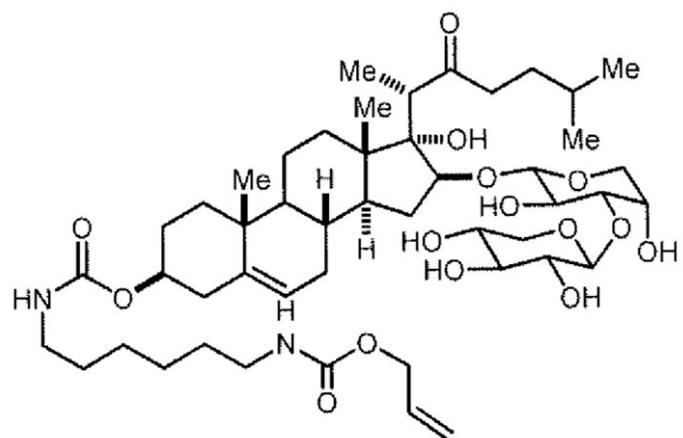
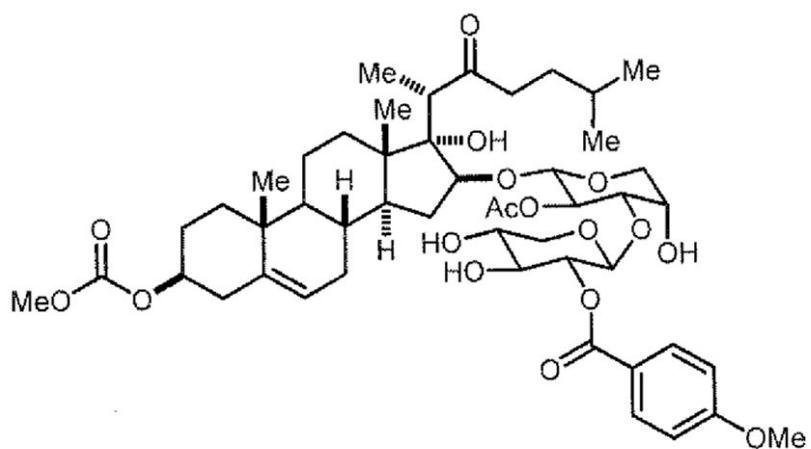
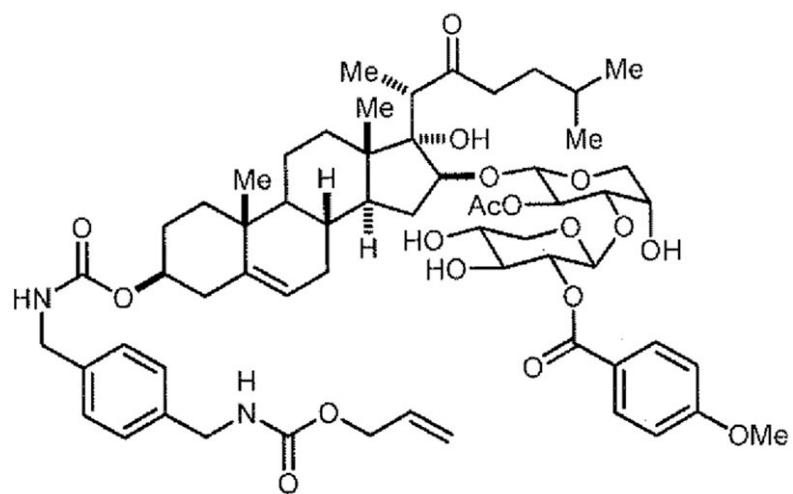


102,

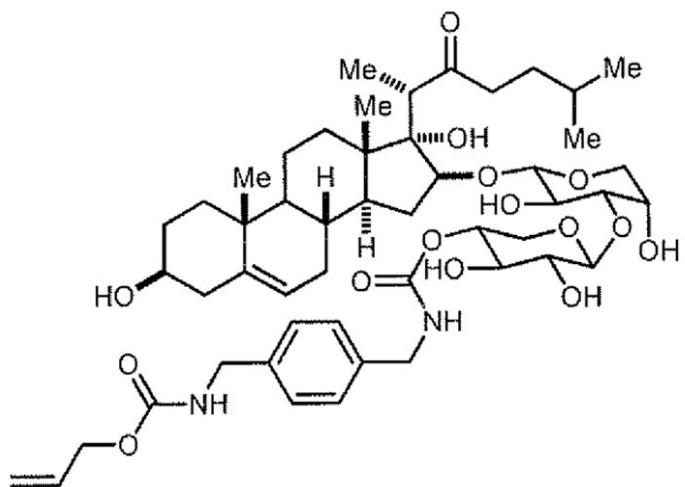
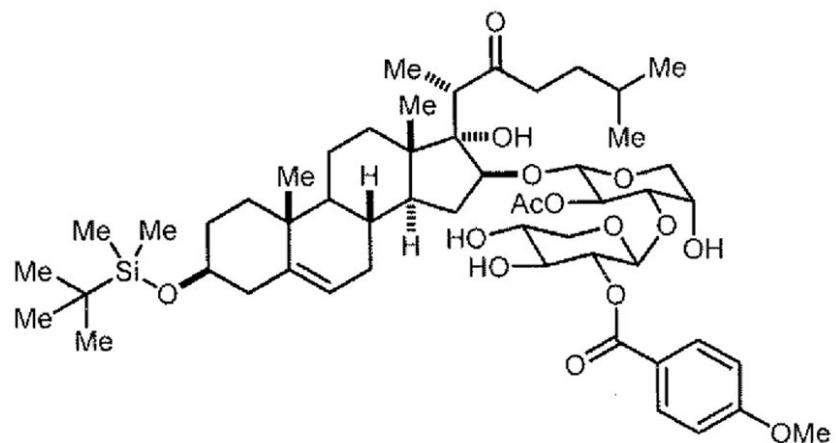
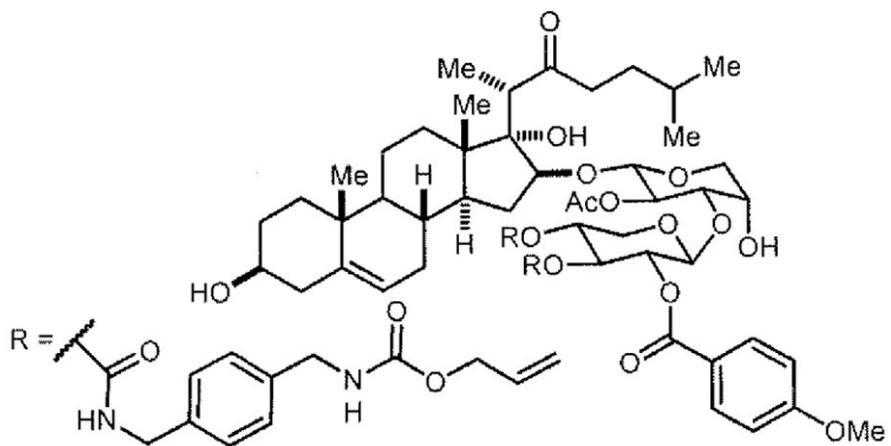


103,

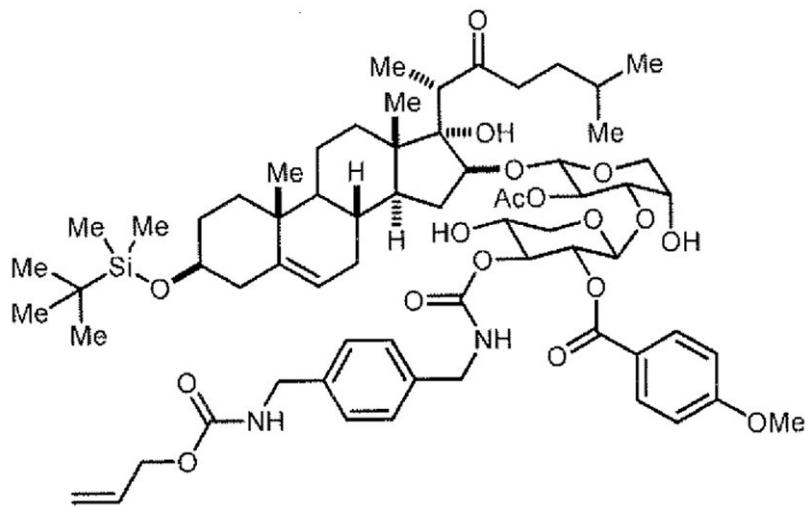
【化 5】

**104,****105,****106,**

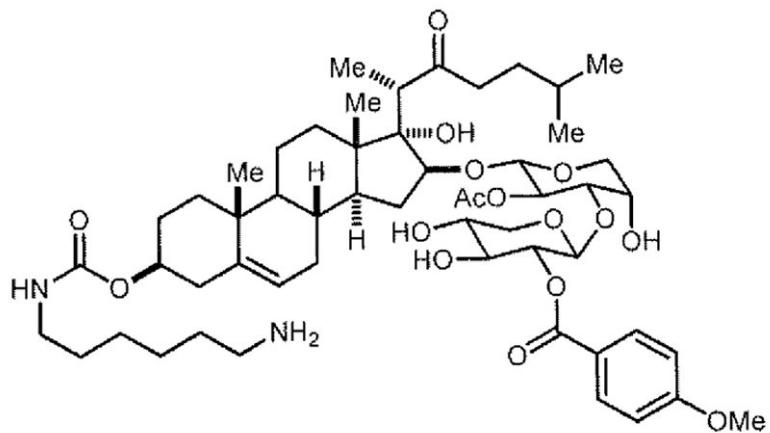
【化 6】

**107,****108,****109,**

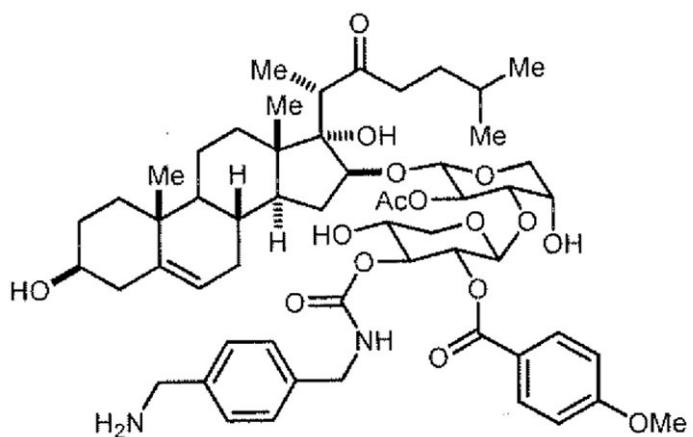
【化 7】



110,

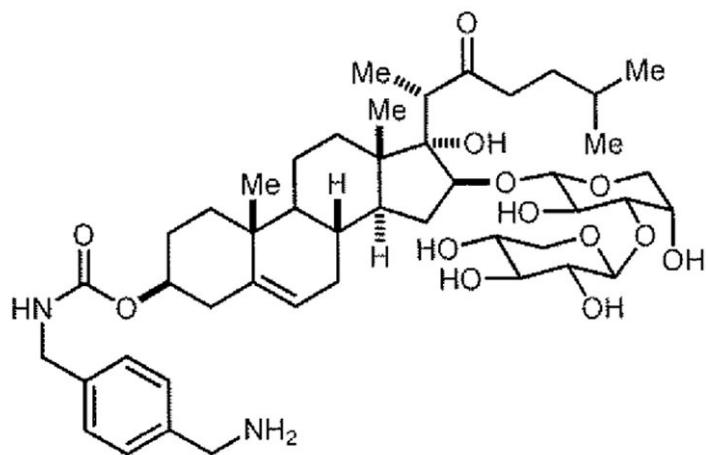


111,

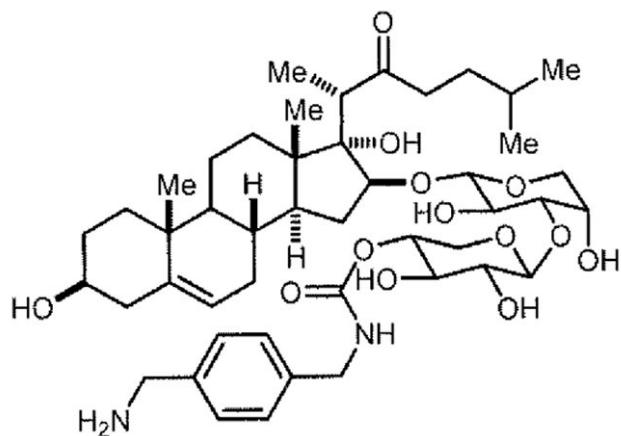


112,

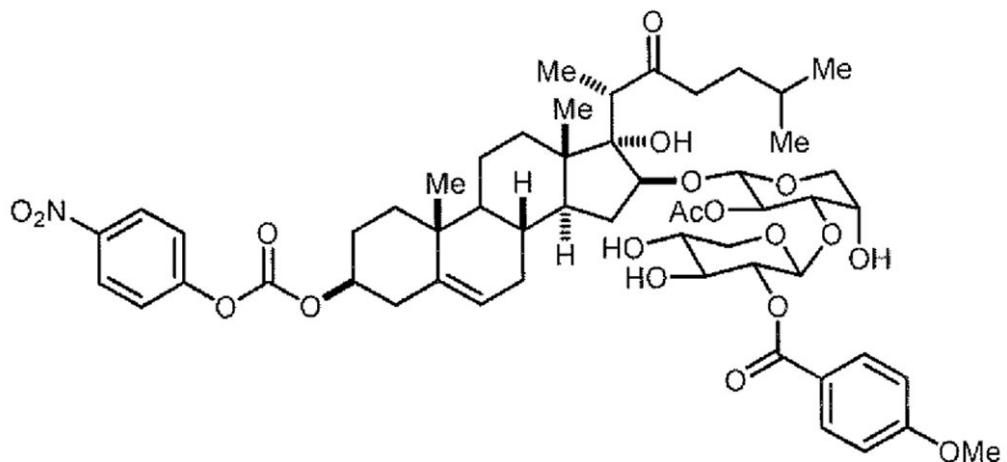
【化 8】



113,

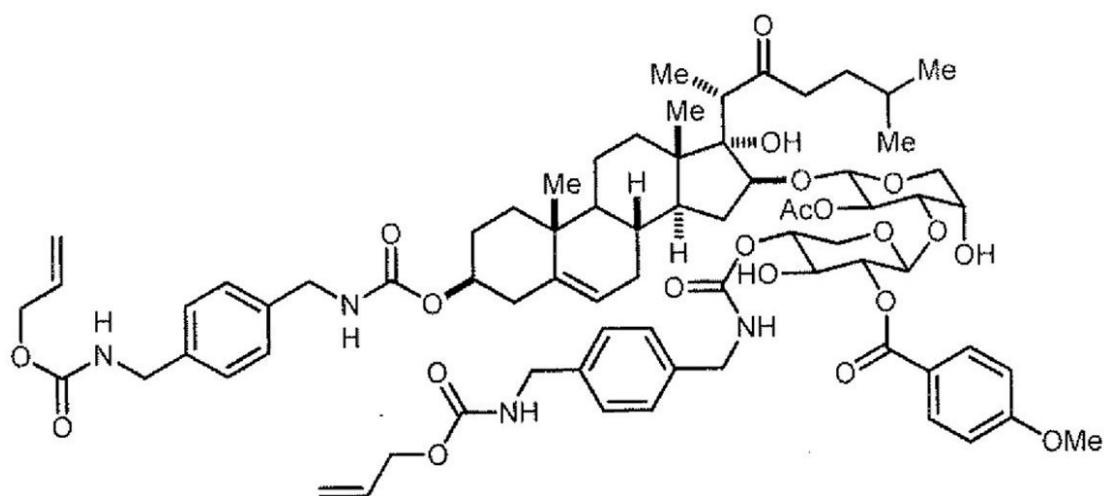


114,



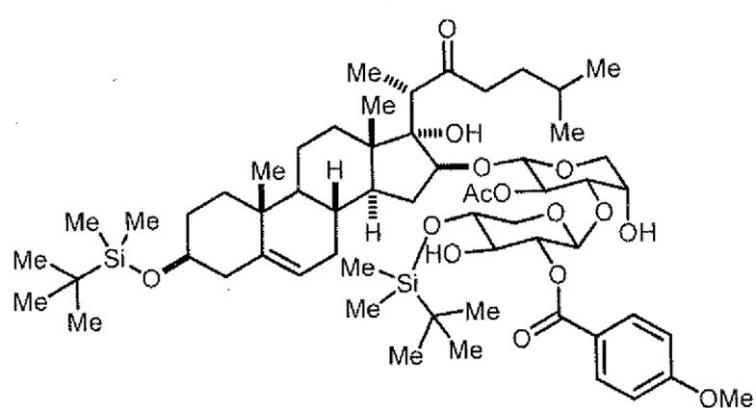
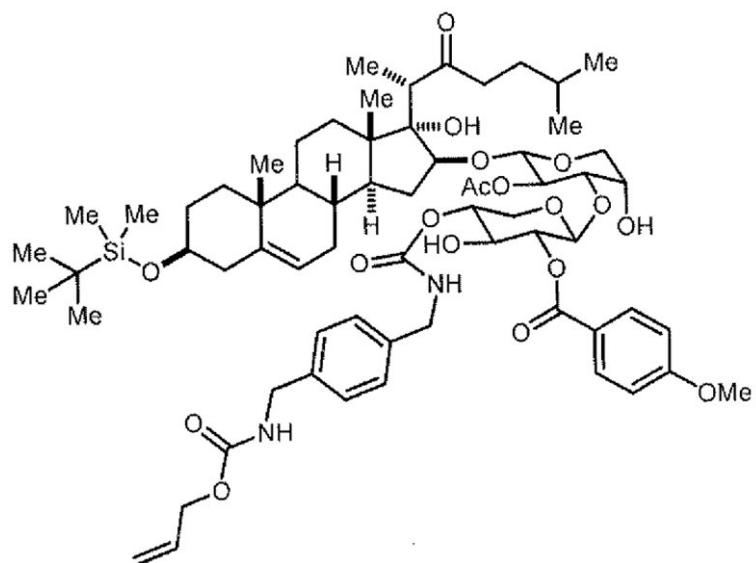
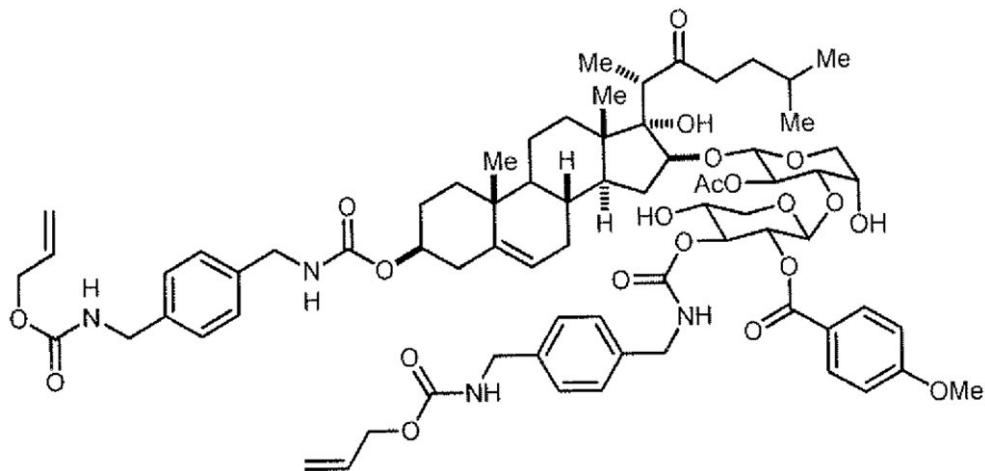
115,

【化 9】

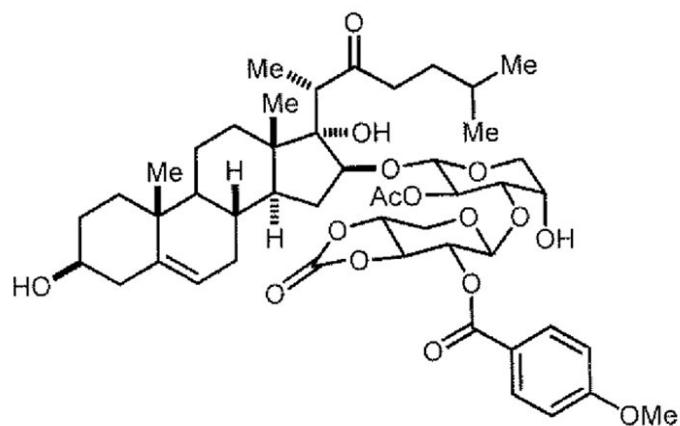


118,

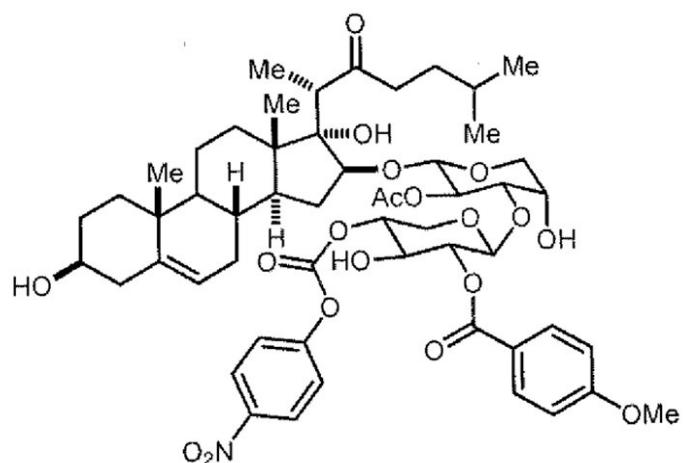
【化 10】



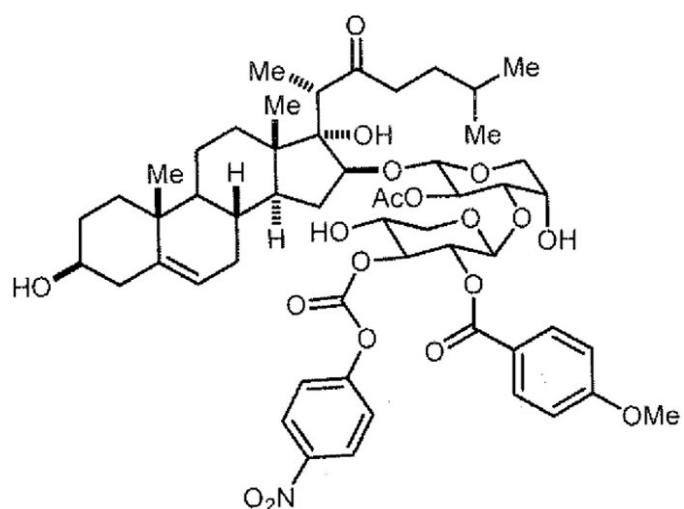
【化11】



122,

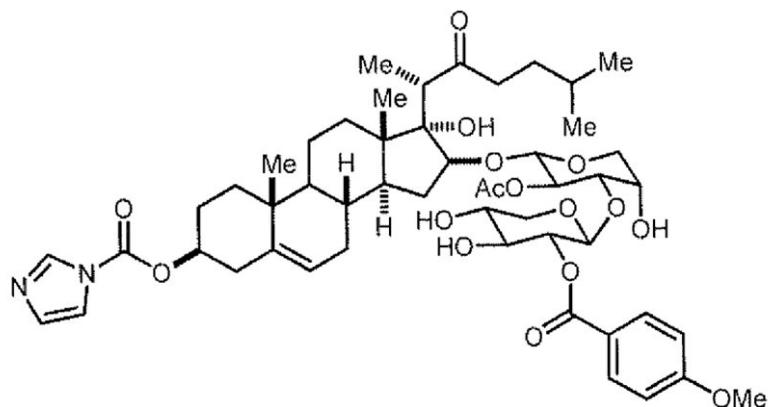


123,

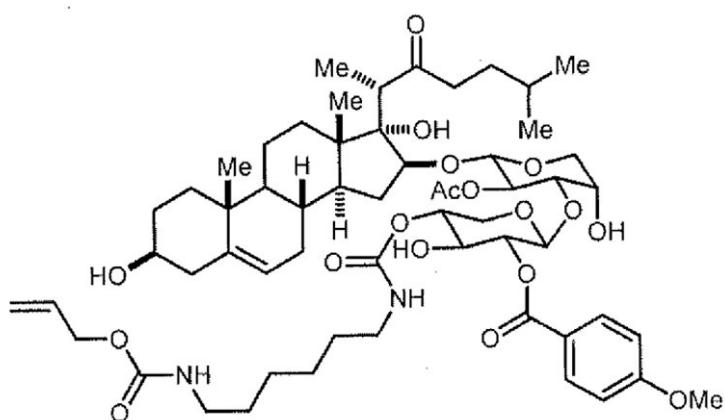


124,

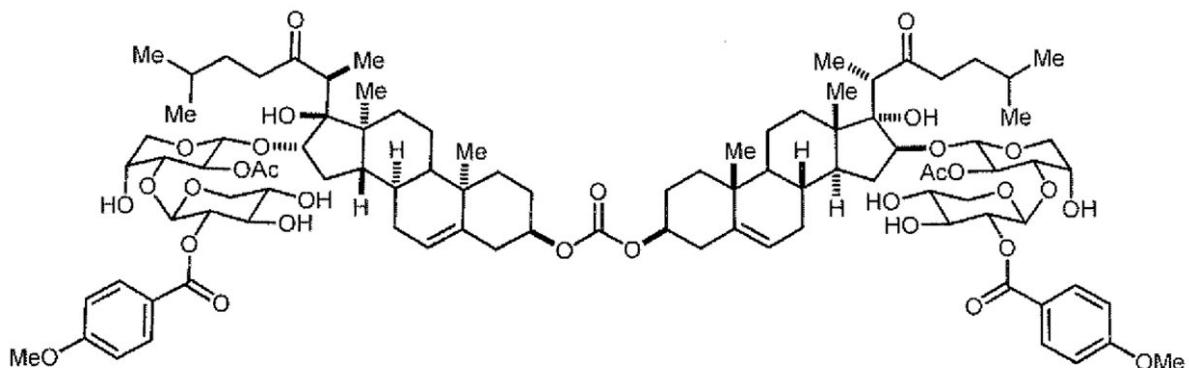
【化 1 2】



125.

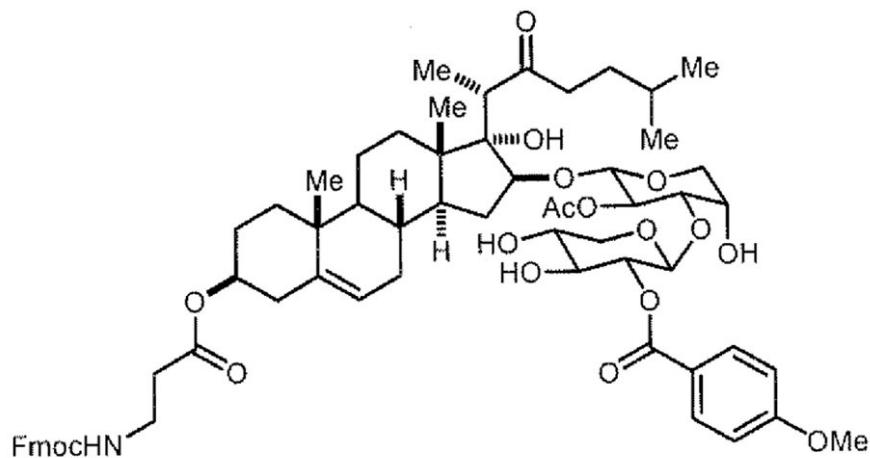


126,

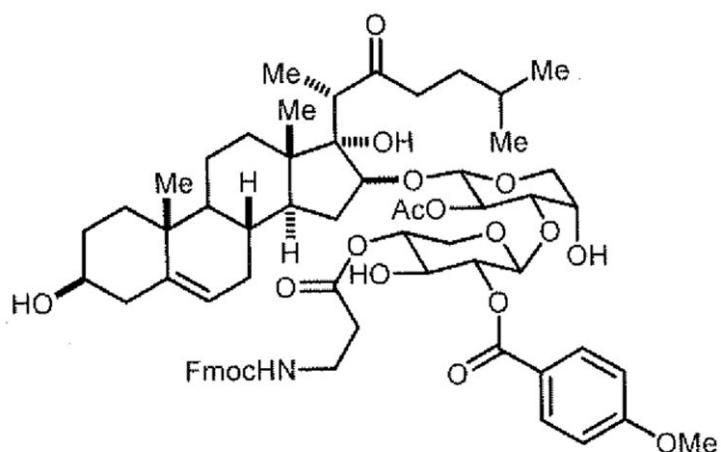


127,

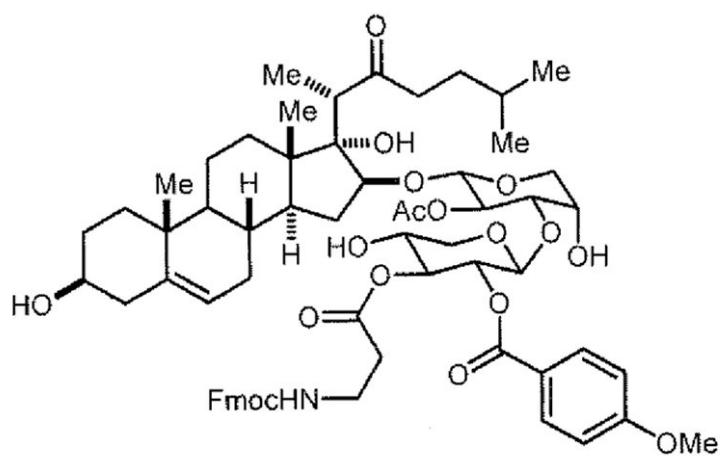
【化 1 3】



128,

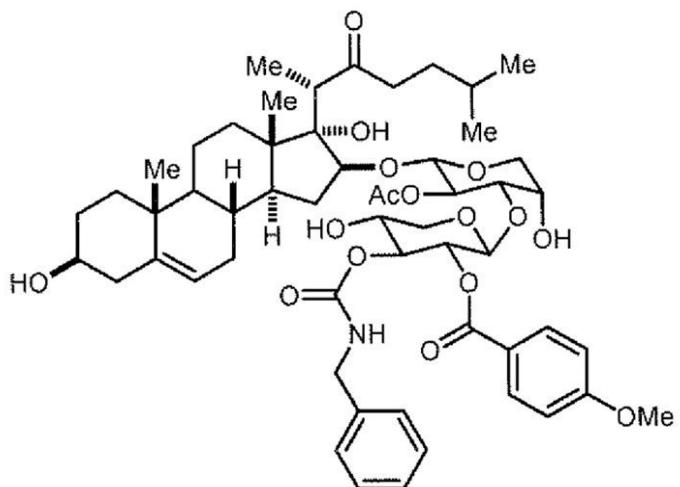


129,

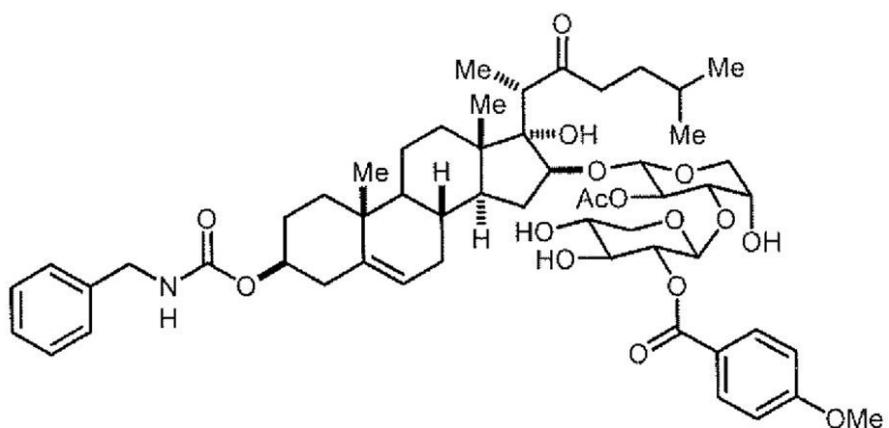


130,

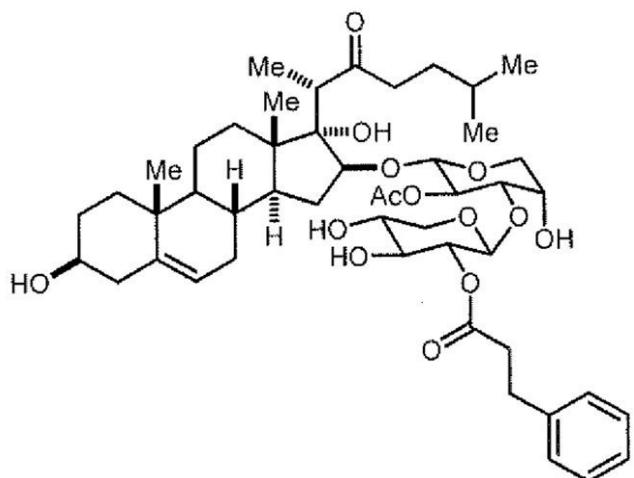
【化14】



131,



132,

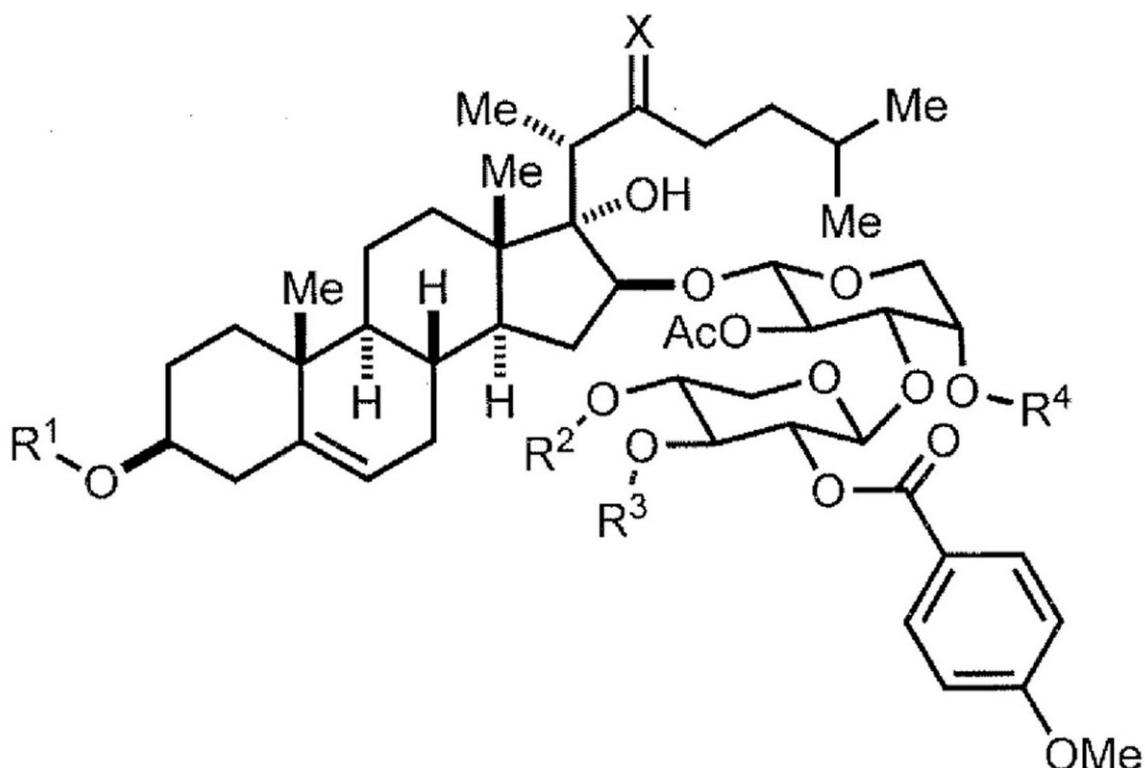


133.

およびそれらの医薬上許容し得る塩からなる群から選択される化合物。

【請求項 22】

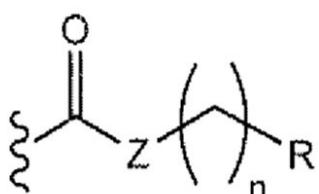
【化 15】



式中

X は、O および N OR<sup>2 0</sup> からなる群から選択され、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および R<sup>3</sup> は、水素、R<sup>2 0</sup>、トリアルキルシリルおよび

【化 16】



からなる群から独立して選択され、

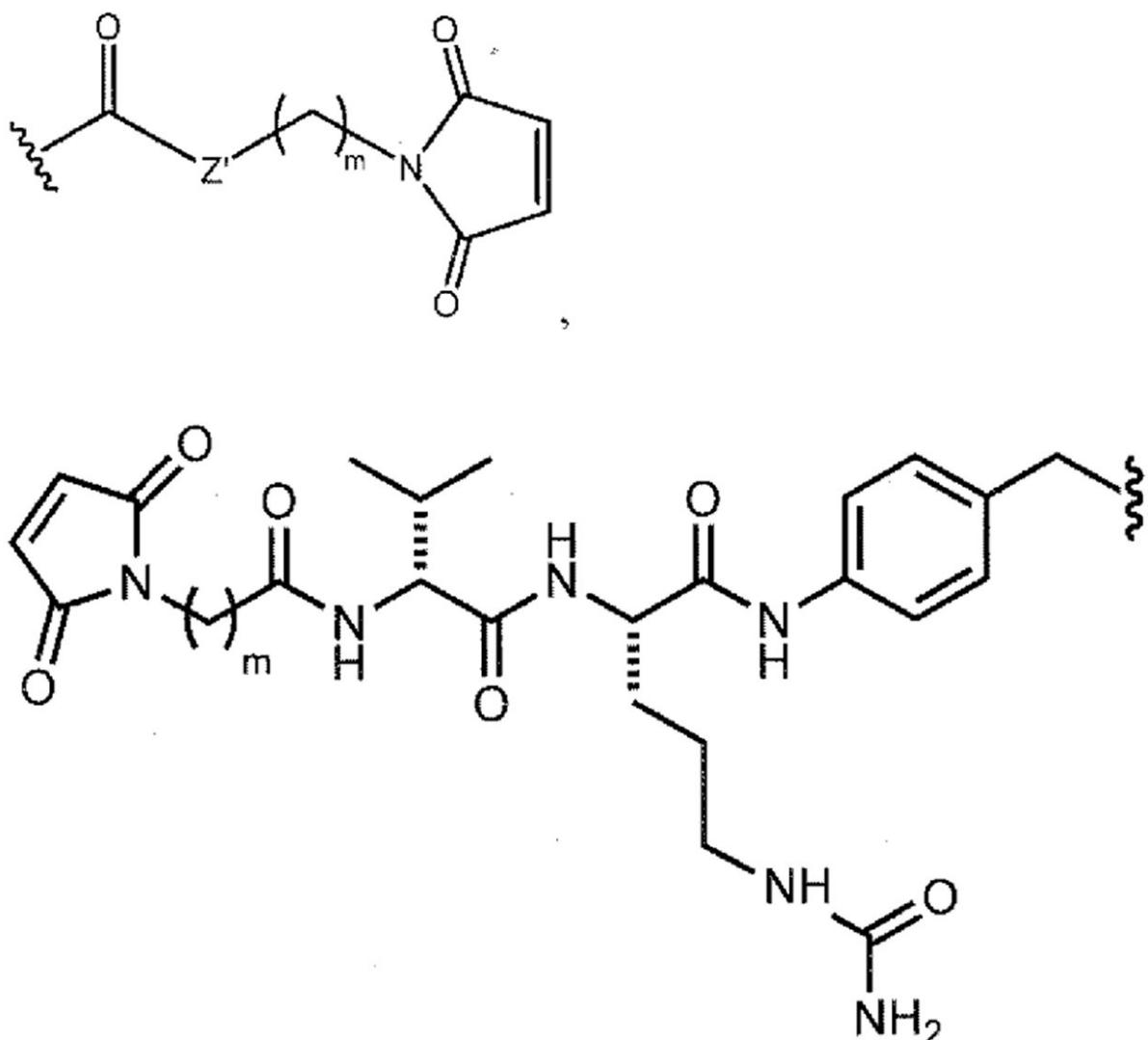
Z は、非存在か、またはO および NR<sup>1 0</sup> からなる群から選択され、

n は、0 ~ 6 の整数であり、

R は、置換若しくは無置換であり、アルキル、アルケニル、アミノ、allic で保護されたアミノ、Fmoc で保護されたアミノ、アリール、5 ~ 13員環のシクロアルキルまたはシクロアルケニル基、およびN、O およびS からなる群から独立して選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む5 ~ 10員環のヘテロ芳香環基からなる群から選択され、

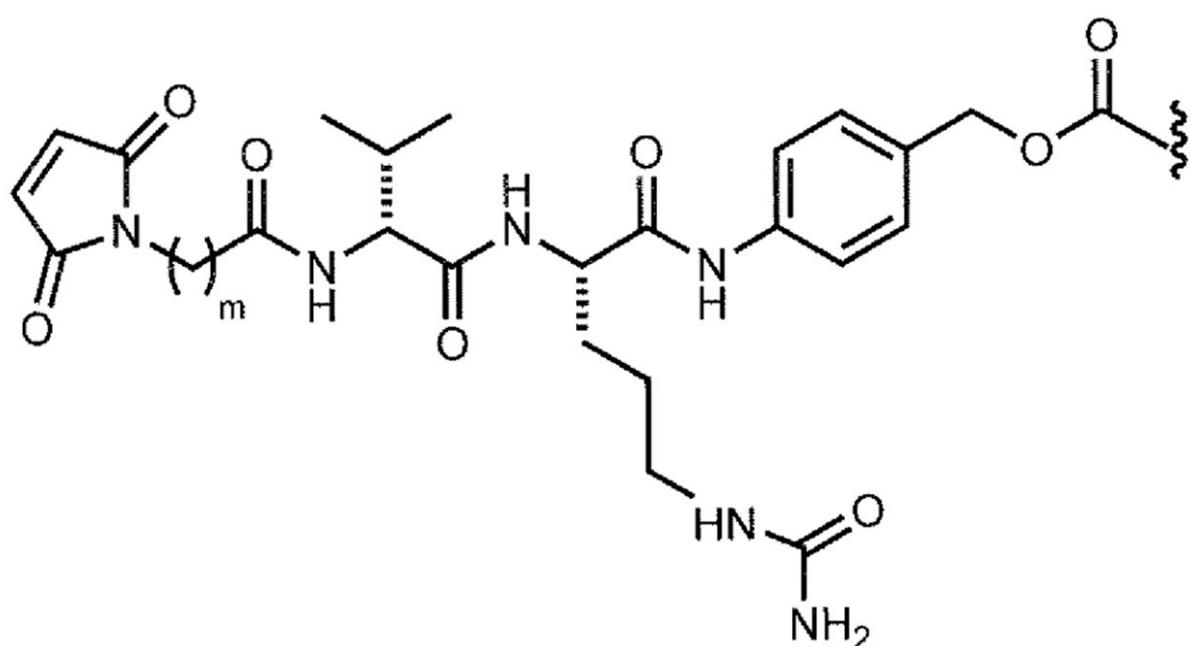
R<sup>4</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびR<sup>2 0</sup> からなる群から選択され、R<sup>1 0</sup> は、水素およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され、R<sup>2 0</sup> は、

【化17】



および

【化18】



からなる群から選択され、

$Z$  は、O および  $NR^{1\sim 0}$  からなる群から選択され、および

m は、1 ~ 6 の整数である、

ただし、X が O である場合  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  の 1 つだけが  $R^{2\sim 0}$  であり、X が  $NOR^{2\sim 0}$  である場合  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  のいずれもが  $R^{2\sim 0}$  ではない、で表される化合物、またはその医薬上許容し得る塩。

【請求項 23】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物と共有結合したモノクローナル抗体を含む抱合体。

【請求項 24】

前記モノクローナル抗体および前記化合物が、システインチオール - マレイミドマイケル付加反応生成物、バリン - シトルリン p - アミノベンジルリンカー、またはバリン - シトルリン p - アミノベンジルカルバメートリンカーを介して共有結合している、請求項 23 に記載の抱合体。

【請求項 25】

前記モノクローナル抗体が、癌細胞上に発現された抗原に特異的に結合する、請求項 23 または 24 に記載の抱合体。

【請求項 26】

前記癌細胞が P 21 を欠損している、請求項 25 に記載の抱合体。

【請求項 27】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の抱合体、および医薬上許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の抱合体の、哺乳動物細胞を殺傷するための医薬の製造のための使用。

【請求項 29】

前記哺乳動物細胞が癌細胞である、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

前記癌細胞が P 21 を欠損している、請求項 29 に記載の使用。

【請求項 31】

請求項 1 ~ 22 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 23 ~ 26 のいずれか一項に記載の抱合体の、それを必要とする対象において癌を処置するための医薬の製造のための使用。

【請求項 32】

前記癌の細胞が P 21 を欠損している、請求項 31 に記載の使用。