

【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】令和 1 年 9 月 26 日 (2019.9.26)

【公表番号】特表 2018-525405 (P2018-525405A)

【公表日】平成 30 年 9 月 6 日 (2018.9.6)

【年通号数】公開・登録公報 2018-034

【出願番号】特願 2018-509597 (P2018-509597)

【国際特許分類】

C 07 D 471/04 (2006.01)

A 61 K 31/551 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 P 35/02 (2006.01)

A 61 K 9/08 (2006.01)

A 61 K 47/02 (2006.01)

A 61 K 47/26 (2006.01)

【F I】

C 07 D 471/04 1 2 1

C 07 D 471/04 C S P

A 61 K 31/551

A 61 P 35/00

A 61 P 35/02

A 61 K 9/08

A 61 K 47/02

A 61 K 47/26

【手続補正書】

【提出日】令和 1 年 8 月 15 日 (2019.8.15)

【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

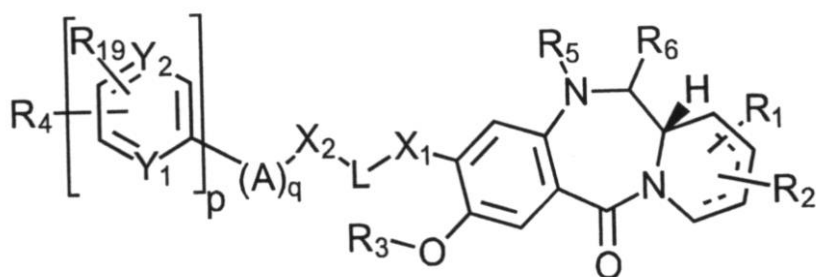
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)

又はその塩若しくは溶媒和物であって、
式中、

点線は、C 1 と C 2、C 2 と C 3、及び C 3 と C 4 の 1 つ又は 2 つ以上の間に二重結合が存在していてもよいことを示し；

R₁ は、R₇、=CH₂、=CH-(CH₂)_m-CH₃、=O、(CH₂)_m-OR₇、(CH₂)_m-CO₂R₇、(CH₂)_m-NR₇R₈、O-(CH₂)_n-NR₇R₈、NH-C(O)-R₇、O-(CH₂)_n-NH-C(O)-R₇、O-(CH₂)_n-C(O)-NH-R₇、(CH₂)_m-SO₂R₇、O-SO₂R₇、(CH₂)_m-C(O)R₇、及び (CH₂)_m-C(O)NR₇R₈ から選択され；

R₂ は、R₉、CH₂、=CH-(CH₂)_m-CH₃、=O、(CH₂)_r-OR₉、(CH₂)_r-CO₂R₉、(CH₂)_r-NR₉R₁₀、O-(CH₂)_s-NR₉R₁₀、NH-C(O)-R₉、O-(CH₂)_s-NH-C(O)-R₉、O-(CH₂)_s-C(O)-NH-R₉、(CH₂)_r-SO₂R₉、O-SO₂R₉、(CH₂)_r-COR₉、及び (CH₂)_r-C(O)NR₉R₁₀ から選択され；

R₃ は、H、C₁₋₁₂ アルキル、及び CH₂Ph から選択され；

R₄ は、OH、C₁₋₆ アルキル、OC₁₋₆ アルキル、(CH₂)_j-CO₂R₁₁、O-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂、(CH₂)_j-NR₁₁R₁₂、C(=O)-NH-(CH₂)_k-NR₁₁R₁₂、C(=O)-NH-R₂₄、及び C(=O)-NH-(CH₂)_k-C(=NH)NR₁₁R₁₂ から選択される最大 3 個の任意の置換基で置換されていてもよい、フェニル及び C₅₋₉ ヘテロアリール基から選択され；ただし、置換されていてもよい前記 C₅₋₉ ヘテロアリールは、インドリルではないことを条件とし；

R₁₉ は、H 及び (CH₂)_t-NR₂₀R₂₁ から選択され；

Y₁ は、N 又は CH であり；

Y₂ は、N 又は CH であり；Y₁ 及び Y₂ の少なくとも一方は、CH であり；

p は、0 又は 1 であり；

j、m、r、及び t は独立して、0 ~ 6 の整数から選択され；

k、n、及び s は独立して、1 ~ 6 の整数から選択され；

X₁ は、O、S、NR₁₃、CR₁₃R₁₄、CR₁₃R₁₄O、C(=O)、C(=O)NR₁₃、NR₁₃C(=O)、O-C(O)、及び C(O)-O から選択され；

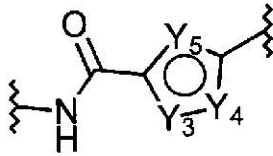
L は、アミノ酸、2 ~ 6 個のアミノ酸を有するペプチド鎖、1 つ又は 2 つ以上の炭素-炭素二重結合又は三重結合を含有し得る 1 ~ 12 個の炭素原子を含有するアルキレン鎖、パラホルムアルデヒド鎖-(OCH₂)₁₋₁₂-、及びポリエチレングリコール鎖-(OCH₂CH₂)₁₋₆- から選択され、これらの鎖は、O、S、及び / 若しくは NH 基、並びに / 又は C₅₋₉ ヘテロアリーレン、並びに / 又はフェニレンの 1 つ又は 2 つ以上により中断されていてもよく；

X₂ は、O、S、NR₁₅、CR₁₅R₁₆、CR₁₅R₁₆O、C(=O)、C(=O)NR₁₅、NR₁₅C(=O)、O-C(O)、及び C(O)-O から選択されるか、又は存在せず；

q は、0、1、2、3、4、5、及び 6 から選択され；

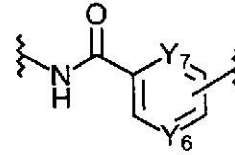
A は：

【化 2】



A1

及び



A2

から選択され、

各 A 1 基について、 Y_3 及び Y_4 の一方は独立して、N - R_{17} 、S、及び O から選択され； Y_3 及び Y_4 の他方は、CH であり； Y_5 は独立して、CH、N、S、及び COH から選択され；

各 A 2 基について、 Y_6 及び Y_7 の一方は独立して、N 及び CH から選択され； Y_6 及び Y_7 の他方は、CH であり；

R_7 及び R_9 は独立して、H、 C_{1-12} アルキル、 C_{5-9} ヘテロアリール、 C_{6-15} ヘテロアリールアルキル、フェニル、及び C_{7-12} アラルキル基から選択され；前記ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、フェニル、及びアラルキル基は、 C_{1-6} アルキル、OH、及び OC_{1-6} アルキルから選択される最大 3 個の任意の置換基で置換されていてもよく；

R_{24} は、OH、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_j - CO_2 R_{11}$ 、 $O - (CH_2)_k - NR_{11} R_{12}$ 、 $(CH_2)_j - NR_{11} R_{12}$ 、 $C(=O) - NH - (CH_2)_k - NR_{11} R_{12}$ 、及び $C(=O) - NH - (CH_2)_k - C(=NH) NR_{11} R_{12}$ から選択される最大 3 個の任意の置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

R_8 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{20} 、及び R_{21} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

(i) R_5 及び R_6 は一緒になって二重結合を形成するか；

(ii) R_5 は H であり、かつ R_6 は OH であるか；又は

(iii) R_5 は H であり、かつ R_6 は OC_{1-6} アルキルであるか

のいずれかであり；

ただし、p が 0 であり、かつ A が A 1 である場合；

(a) 少なくとも 1 つの A 1 基について、 Y_3 及び Y_4 の 1 つは、S 及び O から選択されるか；若しくは

(b) 少なくとも 1 つの A 1 基について、 Y_5 は、S であるか；又は

(c) R_4 は、ピロリル、イミダゾリル、置換されていてもよいピロリル、若しくは置換されていてもよいイミダゾリルではないこと

を条件とする、前記式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

R_{24} が、 $-C_6H_4 - (CH_2)_j - R_{18}$ であり、 R_{18} が、 $CO_2 R_{11}$ 及び $N R_{11} R_{12}$ から選択される、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 3】

R_1 が、 R_7 、 $O - (CH_2)_n - NH - C(O) - R_7$ 、及び $O - (CH_2)_n - C(O) - NH - R_7$ から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 4】

R_2 が、H である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 5】

R_3 が、メチル及びエチルから選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

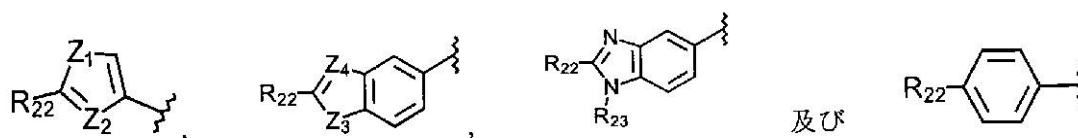
【請求項 6】

R_4 が、OH、 C_{1-6} アルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $(CH_2)_j - CO_2 R_{11}$ 、 $O - (CH_2)_k - NR_{11} R_{12}$ 、 $(CH_2)_j - NR_{11} R_{12}$ 、 $C(=O) - NH - (CH_2)_k - NR_{11} R_{12}$ 、 $C(=O) - NH - C_6H_4 - (CH_2)_j - R_{18}$ 、及び $C(=O) - NH - (CH_2)_k - C(=NH) NR_{11} R_{12}$ から選択される最大 3 個の任意の置換基で置換されていてもよい、フェニル、ピロリル、N - メチルピロリル、フラニル、チオフエニル、イミダゾリル、N - メチルイミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピリジル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、ベンズイミダゾリル、N - メチルベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、及びベンゾチアゾリルから選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 7】

R_4 が：

【化 3】



から選択され、

式中、 Z_1 は、NH、N - CH_3 、S、及び O から選択され；

Z_2 は、CH 及び N から選択され；

Z_3 は、S 及び O から選択され；

Z_4 は、CH 及び N から選択され；

R_{22} は、 $(CH_2)_j CO_2 R_{11}$ 、 $(CH_2)_j NR_{11} R_{12}$ 、及び $C(=O) - NH - C_6H_4 - (CH_2)_j - R_{18}$ から選択され；

R_{18} が、 $CO_2 R_{11}$ 及び $NR_{11} R_{12}$ から選択され；

j が、0 ~ 6 の整数から選択され；

R_{11} 及び R_{12} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

R_{23} は、H 及び C_{1-6} アルキルから選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

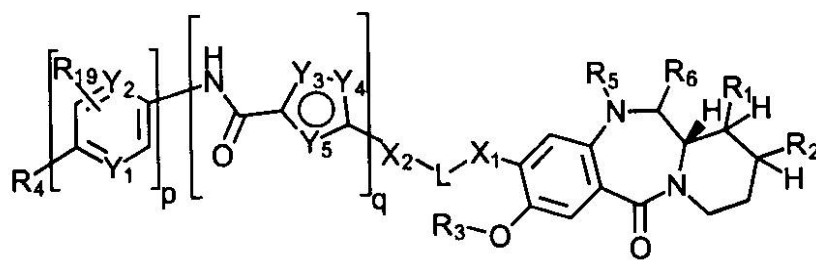
【請求項 8】

R_5 及び R_6 が、一緒になって二重結合を形成する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 9】

以下の構造：

【化 4】



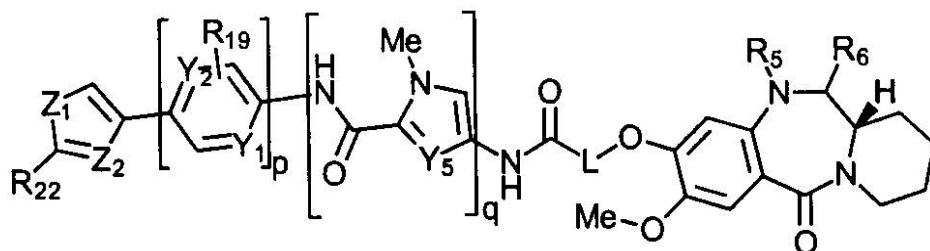
(XV)

を有する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の式 (I) の化合物 又はその塩 若しくは溶媒和物。

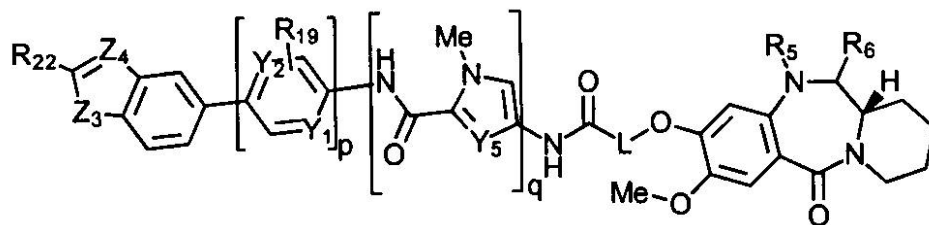
【請求項 10】

化合物が、以下の構造：

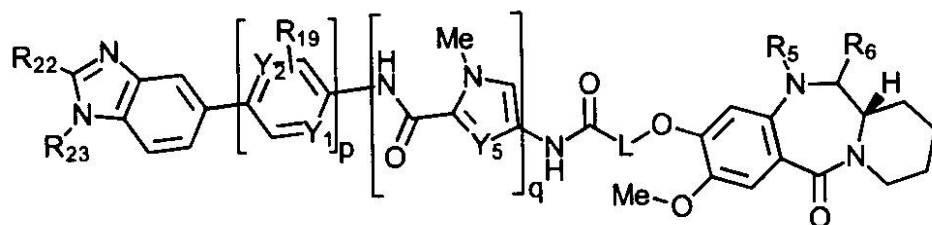
【化 5】



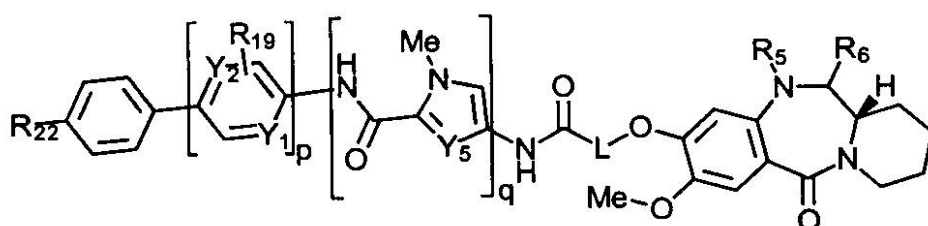
(XVI);



(XVII);



(XVIII); 及び



(XIX)

を有し、

式中、 q が、0、1、2、3、4、5、及び6から選択され；

p が、0 又は 1 であり；

L が、1 ~ 12 個の炭素原子を含有するアルキレン鎖であり；

Y₁ が、N 又は C H であり ;

Y_2 が、N 又は CH であり； Y_1 及び Y_2 の少なくとも一方が、CH であり；

Y₅ が、C H 及び N から選択され；

Z₁ が、O、S、NH、及び N - CH₃ から選択され；

Z₂ が、C H 及び N から選択され；

Z_3 が、 S 及び 0 から選択され；

Z₄ が、C H 及び N から選択され；

R₂₂ が、(CH₂)_jCO₂H、(CH₂)_jCO₂C₁₋₆ アルキル、(CH₂)_j
NR₁₁R₁₂、及びC(=O)-NH-C₆H₄-(CH₂)_j-R₁₈ から選択され
;

$R_{1,8}$ が、 $CO_2R_{1,1}$ 及び $NR_{1,1}R_{1,2}$ から選択され；

R_{19} が、H 及び $(CH_2)_t - NR_{20}R_{21}$ から選択され;

i 及び t が独立して、 $0 \sim 6$ の整数から選択され；

R_{1-1} 、 R_{1-2} 、及び R_{2-3} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され；

(i) R_5 及び R_6 が一緒になって二重結合を形成するか ;

(ii) R_5 が H であり、かつ R_6 が OH であるか；又は

(iii) R_5 が H であり、かつ R_6 が OC_{1-6} アルキルであるか

のいずれかであり；

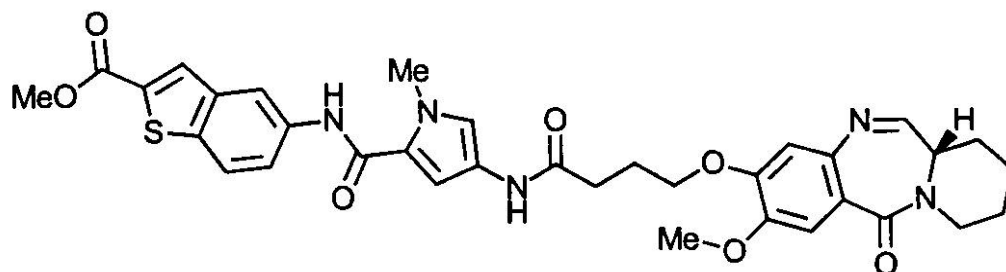
ただし、前記化合物が (XVI) であり、かつ p が 0 である場合、Z₁ が、O 及び S から選択されることを条件とする、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の式 (I) の化合物又はその

塩若しくは溶媒和物。

【請求項 11】

(a) メチル(S)-5-(4-(4-(2-メトキシ-12-オキソ-6a,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロベンゾ[e]ピリド-[1,2-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)オキシ)ブタンアミド)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキサミド)ベンゾ-[b]チオフェン-2-カルボキシレート(13)

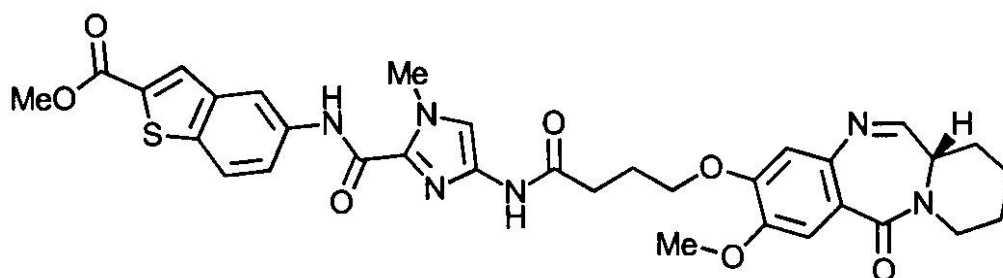
【化6】



(13)

(b) メチル(S)-5-(4-(4-(4-(2-メトキシ-12-オキソ-6a,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロベンゾ[e]ピリド-[1,2-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)オキシ)ブタンアミド)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)-ベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート(17)

【化7】



(17)

(c) メチル(S)-4-(4-(4-(4-(2-メトキシ-12-オキソ-6a,7,8,9,10,12-ヘキサヒドロベンゾ[e]-ピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン-3-イル)オキシ)ブタンアミド)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルボキサミド)フェニル)-1-メチル-1H-ピロール-2-カルボキシレート(20)

COC(=O)c1cc(Cc2ccc(NC(=O)c3nc(NC(=O)CCCOc4c5cc(OC)cc(OC)c5n4)cc6c3ncc6)cc2)c(C)c1

(d) メチル (S) - 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 1 2 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 2 - ヘキサヒドロベンゾ [e] - ピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタンアミド) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (2 4)

COC(=O)c1cc(Cc2ccc(NC(=O)c3cc(C)n(C)c3)cc2)cn(C)c1CCCCC1OC2=CC=C3C(=C2)OC(=O)N3C4CCCC[C@H]4N=C5C(=C3)OC(=O)N5

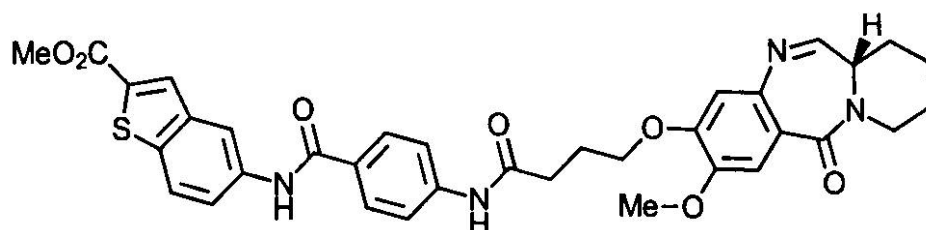
(e) メチル (S) - 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 1 2 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 1 0 , 1 2 - ヘキサヒドロベンゾ [e] - ピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタンアミド) - ベンズアミド) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (2 8)

CN1CCCC1C(=O)c2cc(OC)c(OCCCC(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)Nc4ccc(cc4)c5cc(C)nn5C(=O)O)c(C)c2

(28)

(f) メチル (S) - 5 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 12 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド - [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタンアミド) - ベンズアミド) ベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキシレート (30)

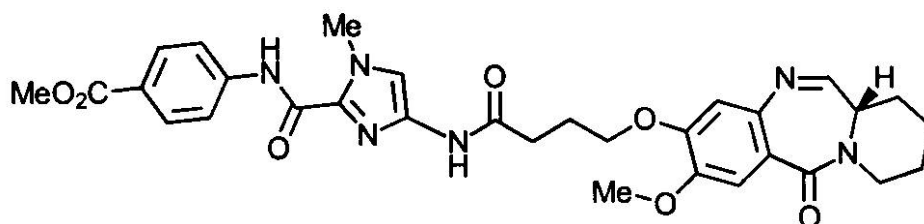
【化 1 1】



(30)

(g) メチル (S) - 4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 12 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド - [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタンアミド) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - カルボキサミド) - ベンゾエート (34)

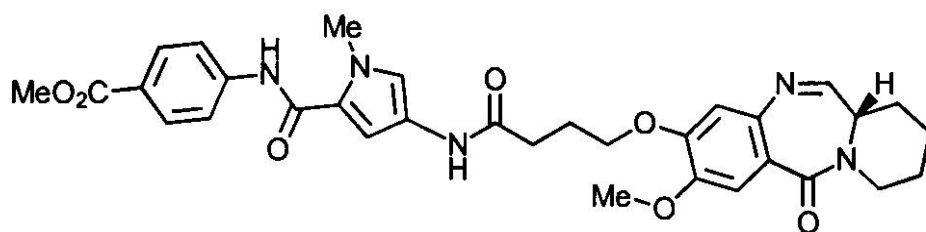
【化 1 2】



(34)

(h) メチル (S) - 4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 12 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド - [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタンアミド) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド) - ベンゾエート (38)

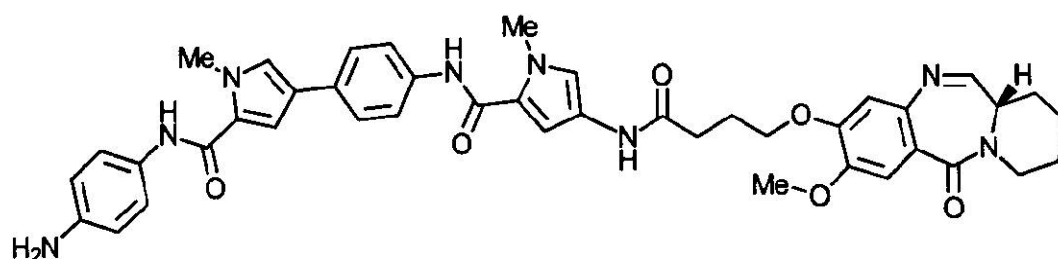
【化 1 3】



(38)

(i) (S) - N - (4 - アミノフェニル) - 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 12 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 12 - ヘキサヒドロ - ベンゾ [e] ピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ブタン - アミド) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (41)

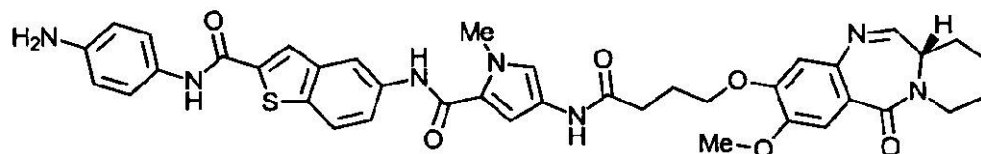
【化 1 4】



(41)

(j) (S) - N - (2 - ((4 - アミノフェニル) カルバモイル) ベンゾ [b] チオフェン - 5 - イル) - 4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 12 - オキソ - 6 a , 7 , 8 , 9 , 10 , 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド [1 , 2 - a] [1 , 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) - ブタンアミド) - 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド (47)

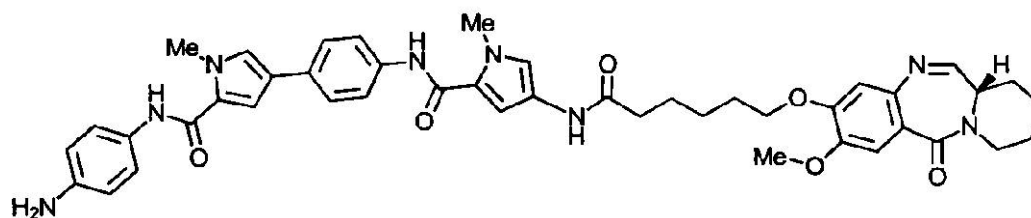
【化 1 5】



(47)

(k) (S) - N - (4 - アミノフェニル) - 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 1,2 - オキソ - 6a, 7, 8, 9, 10, 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド [1, 2 -] [1, 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ヘキサン - アミド) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド) フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド (62)

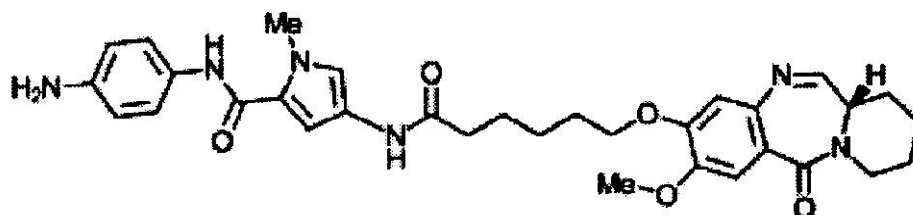
【化 1 6】



(62)

(l) (S) - N - (4 - アミノフェニル) - 4 - (6 - ((2 - メトキシ - 1,2 - オキソ - 6a, 7, 8, 9, 10, 12 - ヘキサヒドロベンゾ [e] ピリド [1, 2 - a] [1, 4] ジアゼピン - 3 - イル) オキシ) ヘキサン - アミド) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド (66)

【化 1 7】

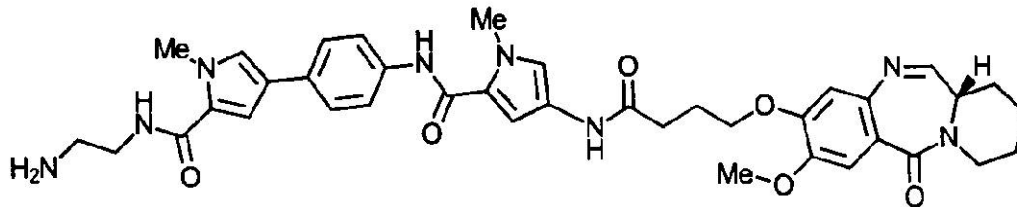


(66)

及び

(m) (S) - N - (2 - アミノエチル) - 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - メトキシ - 1,2 - オキソ - 6a, 7, 8, 9, 10, 12 - ヘキサヒドロ - ベンゾ[e]ピリド[1,2-a][1,4]ジアゼピン - 3 - イル)オキシ)ブタンアミド) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド)フェニル) - 1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド (68)

【化18】



(68)

から選択される、請求項1～10のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項12】

請求項1～11のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を含む、医薬。

【請求項13】

請求項1～11のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物を含む、増殖性疾患の治療剤。

【請求項14】

増殖性疾患が、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、頭頸部がん、白血病、肝臓がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、食道がん、口腔がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、直腸がん、腎がん、網膜芽細胞腫、肉腫、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、及び子宮がんから選択される、請求項13に記載の治療剤。

【請求項15】

請求項1～11のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤、担体、又は希釈剤とを含む医薬組成物。

【請求項16】

増殖性疾患の治療のための医薬の製造における、請求項1～11のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物の使用。

【請求項17】

標的化コンジュゲートを提供するために、標的化剤に直接的又は間接的に結合した、請求項1～11のいずれかに記載の式(I)の化合物又はその塩若しくは溶媒和物。