

【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21年1月8日(2009.1.8)

【公表番号】特表2008-519863(P2008-519863A)

【公表日】平成20年6月12日(2008.6.12)

【年通号数】公開・登録公報2008-023

【出願番号】特願2007-541461(P2007-541461)

【国際特許分類】

| | | |
|---------|---------|-----------|
| A 6 1 K | 39/395 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 45/00 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 207/08 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/40 | (2006.01) |
| C 0 7 D | 207/452 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 31/4015 | (2006.01) |
| A 6 1 K | 38/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 43/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 35/02 | (2006.01) |
| A 6 1 P | 37/02 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|---------|---------|-------|
| A 6 1 K | 39/395 | D |
| A 6 1 K | 39/395 | N |
| A 6 1 K | 45/00 | |
| C 0 7 D | 207/08 | |
| A 6 1 K | 31/40 | |
| C 0 7 D | 207/452 | |
| A 6 1 K | 31/4015 | |
| A 6 1 K | 37/02 | |
| A 6 1 P | 43/00 | 1 0 5 |
| A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P | 35/02 | |
| A 6 1 P | 37/02 | |

【手続補正書】

【提出日】平成20年11月12日(2008.11.12)

【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

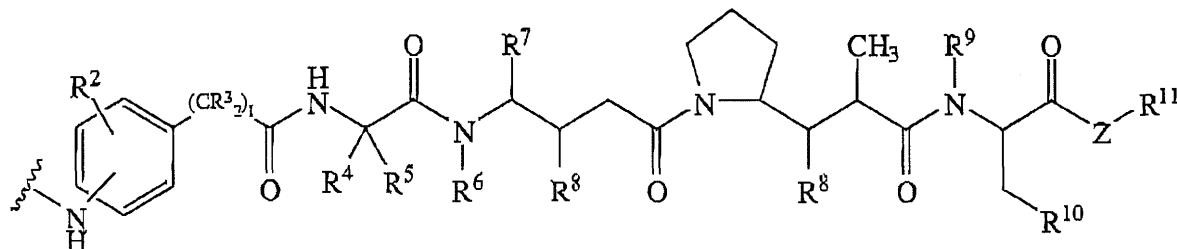
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式H-Dを有する薬物化合物であって、Hが水素でありかつ-Dが下記式Iの薬物単位である化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式中、波線がHとの結合を示し、各位置において独立に、

R²が、-H、-C₁-C₈アルキル、-O-(C₁-C₈アルキル)、-ハロゲン、-NO₂、-COOH、および-C(O)OR¹¹からなる群より選択され；

各R³が、-Hおよび-C₁-C₈アルキルから独立に選択され；

Iが、0~10の範囲の整数であり；

R⁴が、-H、-C₁-C₈アルキル、-C₃-C₈炭素環、-アリール、-C₁-C₈アルキル-アリール、-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈炭素環)、-C₃-C₈複素環、および-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈複素環)からなる群より選択され；

R⁵が、-Hおよび-メチルからなる群より選択され；またはR⁴およびR⁵が一緒になって化学式-(CR^aR^b)_n-を有し、ここで、R^aおよびR^bが、-H、-C₁-C₈アルキル、および-C₃-C₈炭素環からなる群より独立に選択され、nが2、3、4、5、および6からなる群より選択され、これらが結合する炭素原子とともに環を形成し；

R⁶が、-Hおよび-C₁-C₈アルキルからなる群より選択され；

R⁷が、-H、-C₁-C₈アルキル、-C₃-C₈炭素環、-アリール、-C₁-C₈アルキル-アリール、-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈炭素環)、-C₃-C₈複素環、および-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈複素環)からなる群より選択され；

各R⁸が、-H、-OH、-C₁-C₈アルキル、-C₃-C₈炭素環、-O-アルキル-(C₃-C₈炭素環)、および-O-(C₁-C₈アルキル)からなる群より独立に選択され；

R⁹が、-Hおよび-C₁-C₈アルキルからなる群より選択され；

R¹⁰が、アリールおよび-C₃-C₈複素環からなる群より選択され；

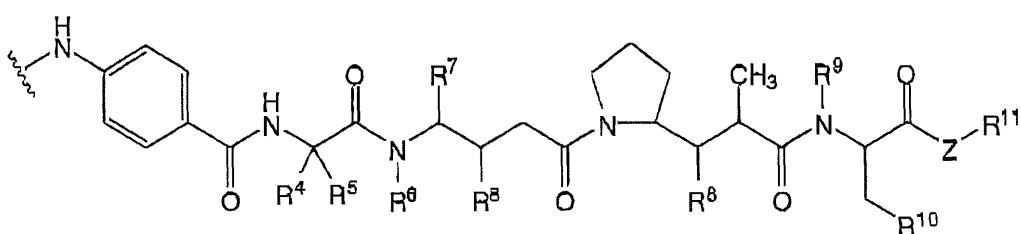
Zが、-O-、-S-、-NH-、および-NR¹²-から選択され、ここで、R¹²がC₁-C₈アルキル、アリールであり；ならびに

R¹¹が、-H、C₁-C₈アルキル、アリール、-C₃-C₈複素環、-(CH₂CH₂O)_r-H、-(CH₂CH₂O)_r-CH₃、および-(CH₂CH₂O)_r-CH₂CH₂C(O)OHからなる群より選択され；ここで、rが1~10の範囲の整数である。

【請求項2】

-Dが下記式を有する薬物単位である、請求項1記載の薬物化合物：

I



式中、各位置において独立に、

R⁴が、-H、-C₁-C₈アルキル、-C₃-C₈炭素環、-アリール、-C₁-C₈アルキル-アリール、-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈炭素環)、-C₃-C₈複素環、および-C₁-C₈アルキル-(C₃-C₈複素環)からなる群より選択され；

R⁵が、-Hおよび-メチルからなる群より選択され；またはR⁴およびR⁵が一緒になって化学式-(CR^aR^b)_n-を有し、ここで、R^aおよびR^bが、-H、-C₁-C₈アルキル、および-C₃-C₈炭素環からなる群より独立に選択され、nが2、3、4、5、および6からなる群より選択され、これ

らが結合する炭素原子とともに環を形成し；

R^6 が、-Hおよび $-C_1-C_8$ アルキルからなる群より選択され；

R^7 が、-H、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_3-C_8$ 炭素環、-アリール、 $-C_1-C_8$ アルキル-アリール、 $-C_1-C_8$ アルキル-(C_3-C_8 炭素環)、 $-C_3-C_8$ 複素環、および $-C_1-C_8$ アルキル-(C_3-C_8 複素環)からなる群より選択され；

各 R^8 が、-H、-OH、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-C_3-C_8$ 炭素環、-O-アルキル-(C_1-C_8 炭素環)、および-O-(C_1-C_8 アルキル)からなる群より独立に選択され；

R^9 が、-Hおよび $-C_1-C_8$ アルキルからなる群より選択され；

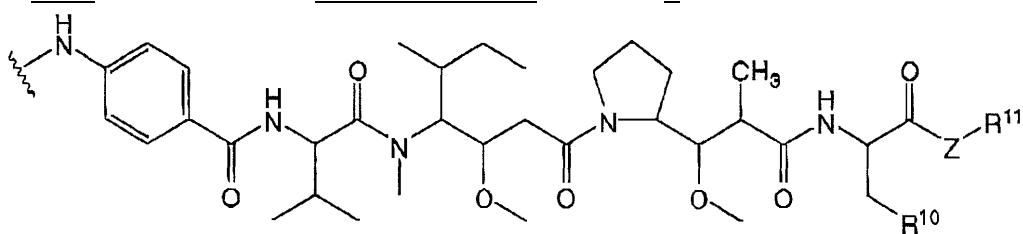
R^{10} が、-アリールおよび $-C_3-C_8$ 複素環からなる群より選択され；

Z が、-O-、-S-、-NH-、および-NR¹²-からなる群より選択され、ここで、 R^{12} が C_1-C_8 アルキルまたはアリールであり；ならびに

R^{11} が、-H、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 $-C_3-C_8$ 複素環、 $-(CH_2CH_2O)_r-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-C$ H₃、および $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2CH_2C(O)OH$ からなる群より選択され；ここで、rが1~10の範囲の整数である。

【請求項3】

-Dが下記式を有する薬物単位である、請求項2記載の薬物化合物：



式中、各位置において独立に、

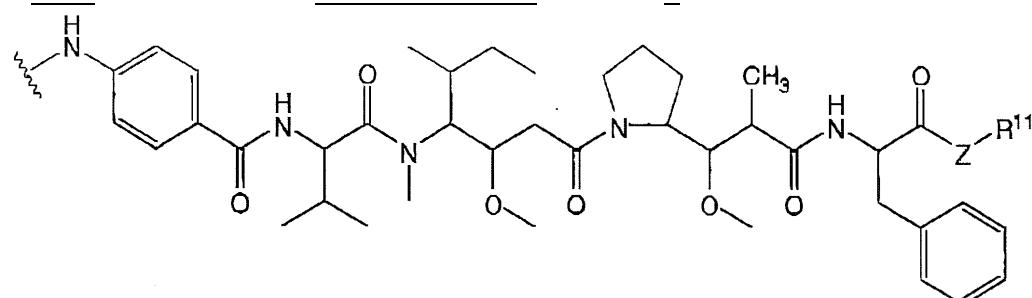
R^{10} が、-アリールおよび $-C_3-C_8$ 複素環からなる群より選択され；

Z が、-O-、-S-、-NH-、および-NR¹²-からなる群より選択され、ここで、 R^{12} が C_1-C_8 アルキルまたはアリールであり；ならびに

R^{11} が、-H、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 $-C_3-C_8$ 複素環、 $-(CH_2CH_2O)_r-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-C$ H₃、および $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2CH_2C(O)OH$ からなる群より選択され；ここで、rが1~10の範囲の整数である。

【請求項4】

-Dが下記式を有する薬物単位である、請求項3記載の薬物化合物：



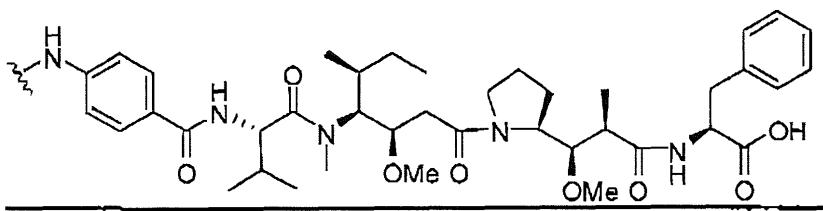
式中、

Z が、-O-、-S-、-NH-、および-NR¹²-からなる群より選択され、ここで、 R^{12} が C_1-C_8 アルキルまたはアリールであり；ならびに

R^{11} が、-H、 C_1-C_8 アルキル、アリール、 $-C_3-C_8$ 複素環、 $-(CH_2CH_2O)_r-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-C$ H₃、 $-(CH_2CH_2O)_r-CH_2CH_2C(O)OH$ からなる群より選択され；ここで、rが1~10の範囲の整数である。

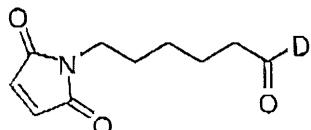
【請求項5】

-Dが下記式を有する薬物単位である、請求項4記載の薬物化合物：



【請求項 6】

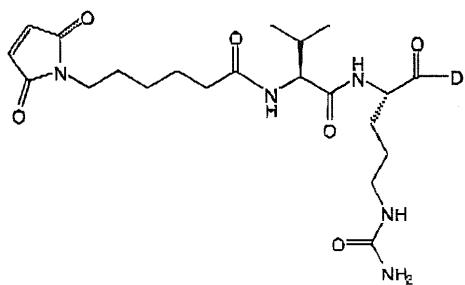
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



式中、Dが請求項5記載の薬物単位であり、波線がリンカー単位との結合を示す。

【請求項 7】

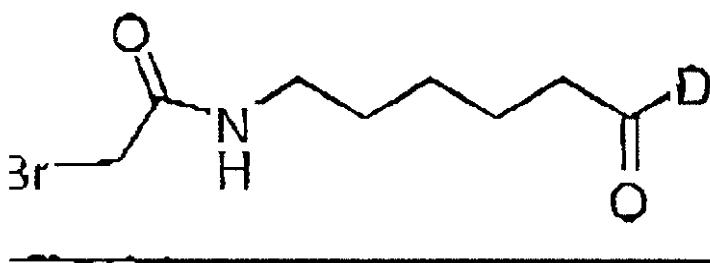
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



式中、Dが請求項5記載の薬物単位であり、波線がリンカー単位との結合を示す。

【請求項 8】

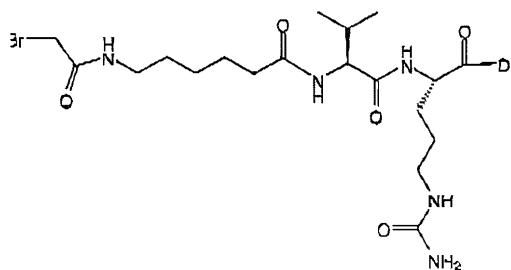
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



式中、Dが請求項5記載の薬物単位であり、波線がリンカー単位との結合を示す。

【請求項 9】

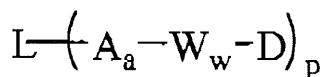
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



式中、Dが請求項5記載の薬物単位であり、波線がリンカー単位との結合を示す。

【請求項 10】

下記式Iaを有する共役化合物、またはその薬学的に許容される塩：



Ia

式中、

L-がリガンド単位であり；

-A_a-W_w-がリンカー単位(LU)であり、ここで：

-A-がストレッチャー単位であり、

aが0または1であり、

各-W-が独立して、アミノ酸単位であり、

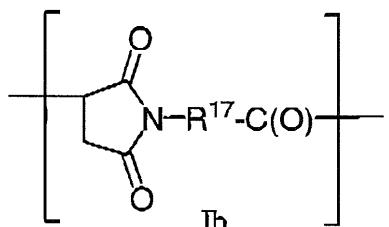
wが0から12までの範囲の整数であり、

pが1から約20までの範囲の整数であり；および

-Dが請求項1～5のいずれか一項記載の薬物単位であり、ここで、波線がリガンド単位またはリンカー単位との結合を示す。

【請求項11】

リンカー単位が下記一般式1bを有する、請求項10記載の共役化合物：



式中、

R¹⁷が、-C₁-C₁₀アルキレン-、-C₃-C₈カルボシクロ-、-O-(C₁-C₈アルキル)-、-アリーレン-、-C₁-C₁₀-アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C₁-C₁₀アルキレン-、-C₁-C₁₀アルキレン-(C₃-C₈カルボシクロ)-、-(C₃-C₈カルボシクロ)-C₁-C₁₀アルキレン-、-C₃-C₈ヘテロシクロ-、-C₁-C₁₀アルキレン-(C₃-C₈ヘテロシクロ)-、-(C₃-C₈ヘテロシクロ)-C₁-C₁₀アルキレン-、-(CH₂CH₂O)_r-、および-(CH₂CH₂O)_r-CH₂-からなる群より選択され；ならびにrが1～100の範囲の整数である。

【請求項12】

リガンド単位が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、二特異的抗体、またはそれらの機能的に活性な断片からなる群より選択される抗体である、請求項10記載の共役化合物。

【請求項13】

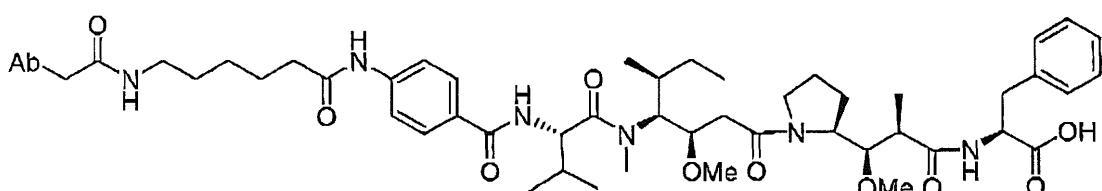
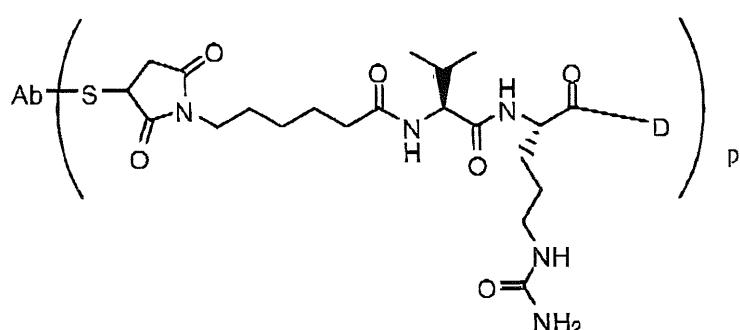
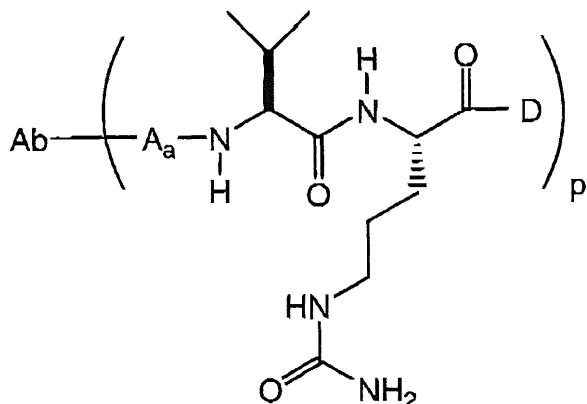
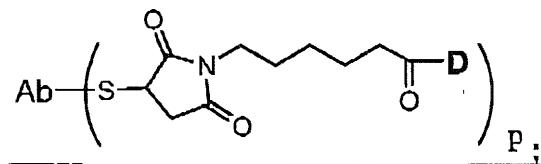
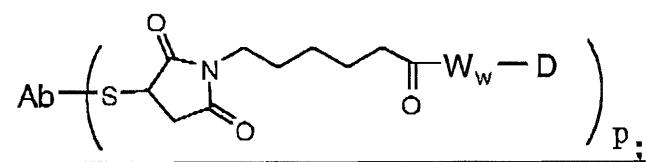
抗体が、該抗体のシステイン残基を通してリンカー単位に結合する、請求項12記載の共役化合物。

【請求項14】

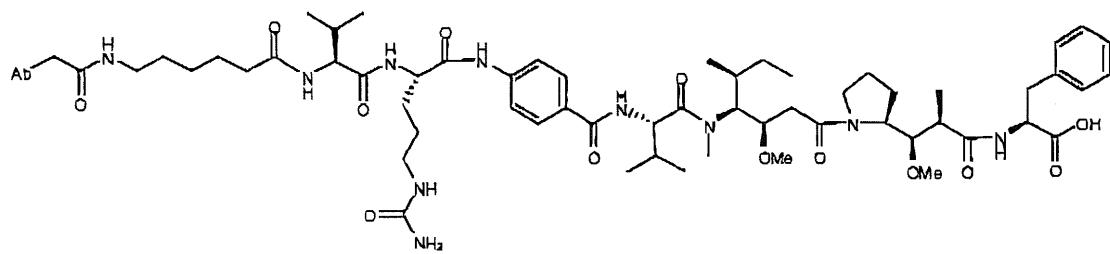
pが2～8である、請求項12記載の共役化合物。

【請求項15】

下記式を有する、請求項12記載の共役化合物：



または



式中、Ab が抗体である。

【請求項 1 6】

癌を治療するための医用製剤の製造における、請求項12記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 1 7】

請求項12記載の共役化合物および薬学的に許容される希釈剤、キャリア、または賦形剤を含む薬学的組成物。

【請求項18】

自己免疫疾患を治療するために有効である量の請求項12記載の共役化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を患者に投与する工程を含む、自己免疫疾患を治療するための医用製剤の製造における、請求項12記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。