

【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

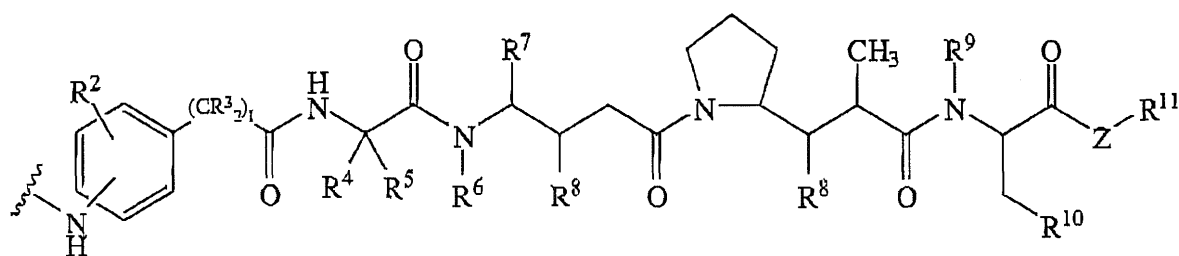
【補正方法】変更

【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、

$R^2$ が、 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-O-(C_1-C_8$ アルキル)、 $-ハロゲン$ 、 $-NO_2$ 、 $-COOH$ 、および $-C(OR^{11})$ からなる群より選択され；

各 $R^3$ が、 $-H$ および $-C_1-C_8$ アルキルから独立に選択され；

$l$ が、0～10の範囲の整数であり；

$R^4$ 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；

$R^5$ が、 $-H$ および $-メチル$ からなる群より選択され；または $R^4$ および $R^5$ 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、 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ アルキル、および $-C_3-C_8$ 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、 $-O-アルキル-(C_3-C_8$ 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；

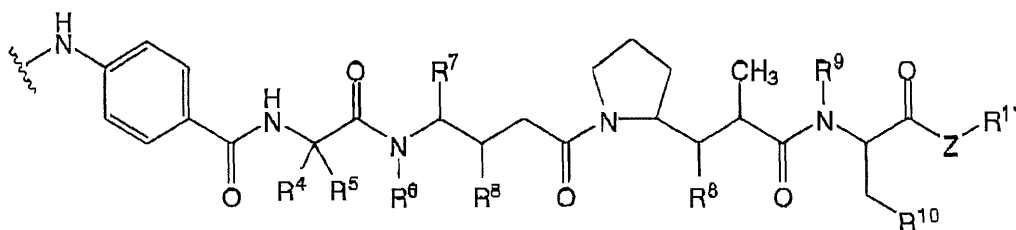
$Z$ が、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、および $-NR^{12}$ から選択され、ここで、 $R^{12}$ が $-C_1-C_8$ アルキル、 $-アリール$ であり；ならびに

$R^{11}$ が、 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ アルキル、 $-アリール$ 、 $-C_3-C_8$ 複素環、 $-(CH_2CH_2O)_r-H$ 、 $-(CH_2CH_2O)_r-C_3-C_8$ 炭素環、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、

$R^4$ 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；

$R^5$ が、 $-H$ および $-メチル$ からなる群より選択され；または $R^4$ および $R^5$ 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、 $-H$ 、 $-C_1-C_8$ アルキル、および $-C_3-C_8$ 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<sup>6</sup>が、-Hおよび-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルからなる群より選択され;

R<sup>7</sup>が、-H、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炭素環、-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル-アリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炭素環)、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環、および-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環)からなる群より選択され；

各R<sup>8</sup>が、-H、-OH、-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>炭素環、-O-アルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>炭素環)、および-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>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;

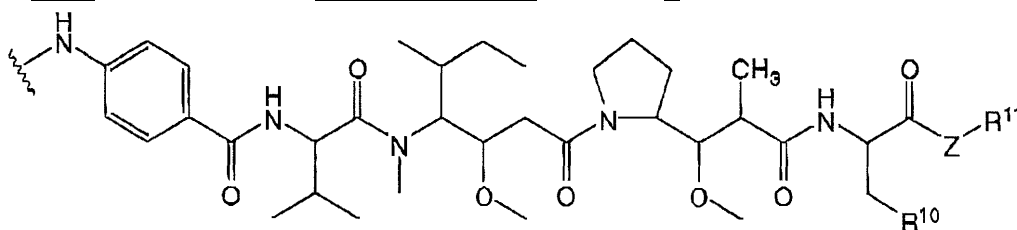
$R^{10}$  が、-アリールおよび-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環からなる群より選択され;

Zが、-O-、-S-、-NH-、および-NR<sup>12</sup>-からなる群より選択され、ここで、R<sup>12</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたはアリールであり；ならびに

R<sup>11</sup>が、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-C  
H<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(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、

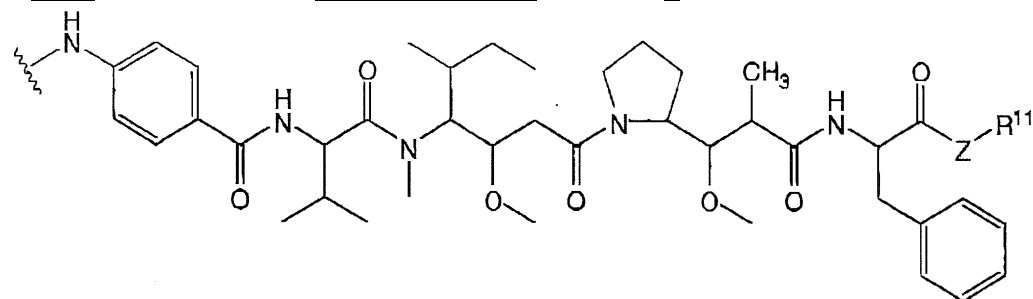
R<sup>10</sup>が、-アリールおよび-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環からなる群より選択され;

Zが、-O-、-S-、-NH-、および-NR<sup>12</sup>-からなる群より選択され、ここで、R<sup>12</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたはアリールであり；ならびに

R<sup>11</sup>が、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-C  
H<sub>3</sub>、および-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(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:



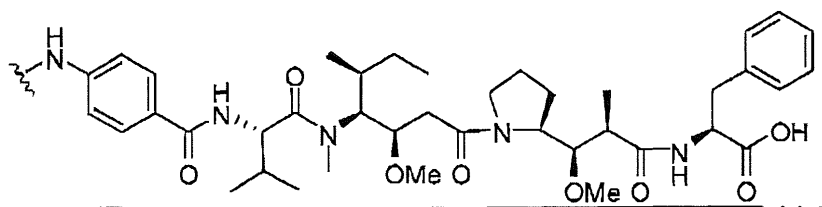
式中、

Zが、-O-、-S-、-NH-、および-NR<sup>12</sup>-からなる群より選択され、ここで、R<sup>12</sup>がC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルまたはアリールであり；ならびに

R<sup>11</sup>が、-H、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、アリール、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>複素環、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-H、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-C  
H<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(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。

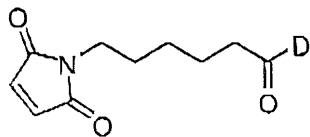
【請求項 5】

-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】

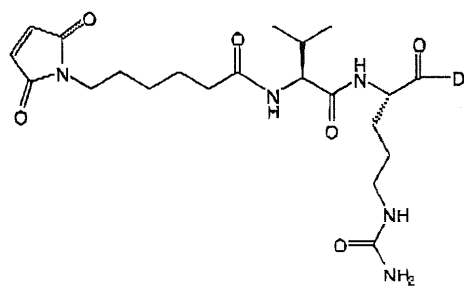
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



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】

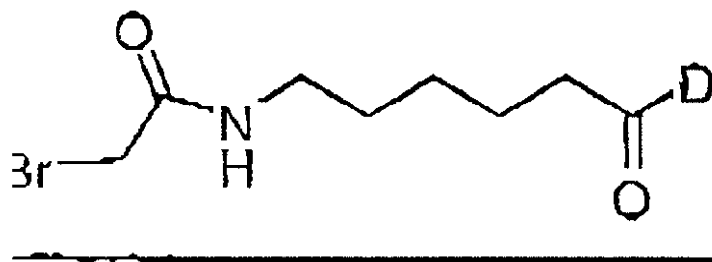
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



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】

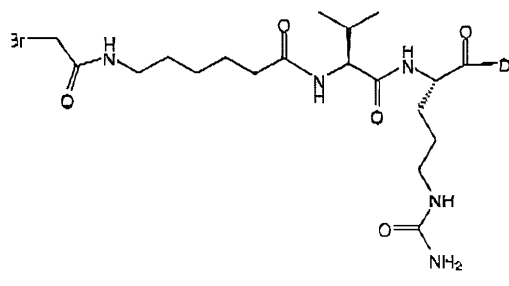
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



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】

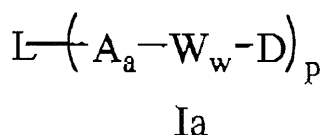
下記式を有する、リンカー薬物共役物：



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：



式中、

L- がリガンド単位であり；

-A<sub>a</sub>-W<sub>w</sub>- 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、

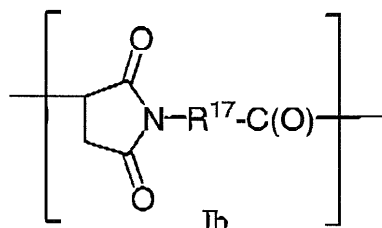
w が 0 から 12 までの範囲の整数であり、

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 1 1】

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、

R<sup>17</sup> が、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> カルボシクロ-、-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル)-、-アリーレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>- アルキレン-アリーレン-、-アリーレン-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> カルボシクロ)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> カルボシクロ)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-、-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロシクロ-、-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロシクロ)-、-(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ヘテロシクロ)-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> アルキレン-、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-、および-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>r</sub>-CH<sub>2</sub>- 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 1 2】

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 1 3】

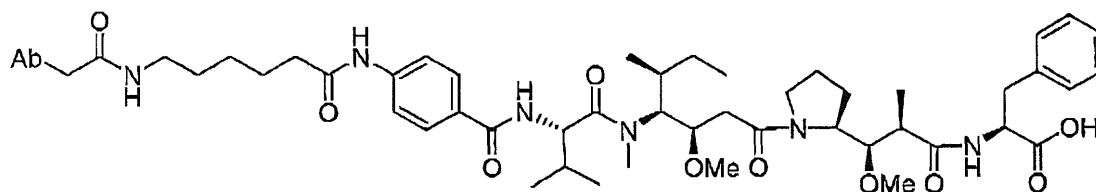
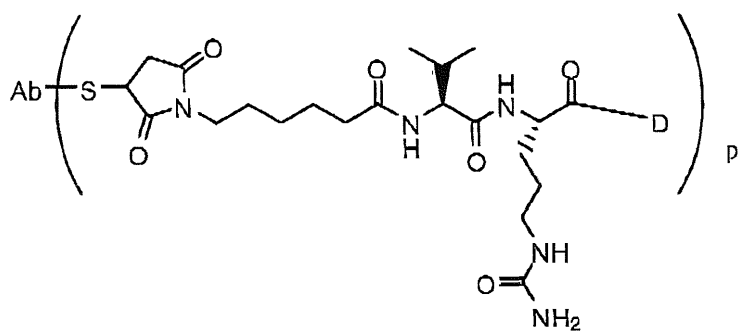
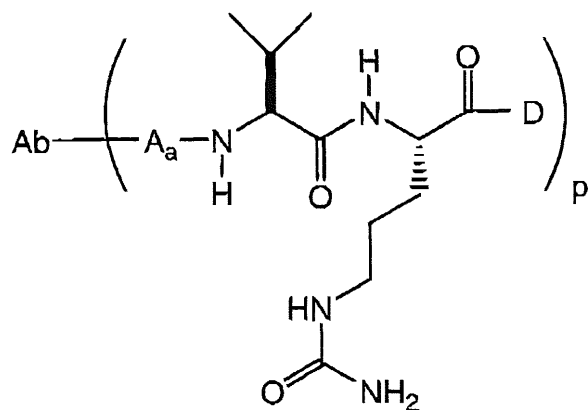
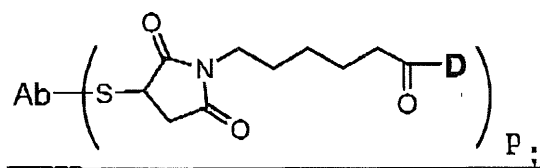
抗体が、該抗体のシステイン残基を通してリンカー単位に結合する、請求項 12 記載の共役化合物。

【請求項 1 4】

p が 2～8 である、請求項 12 記載の共役化合物。

【請求項 1 5】

下記式を有する、請求項 12 記載の共役化合物：

C[C@H](N)C(=O)NCCCCCCC(=O)NC(C)C(=O)N[C@@H](CCCN=C(N)C)C(=O)Nc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@H](C)[C@H](OC)C(=O)N2CC[C@H]2[C@H](OC)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C(=O)O

【請求項 16】

【請求項 17】

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。