

【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23年3月10日(2011.3.10)

【公表番号】特表2010-531363(P2010-531363A)

【公表日】平成22年9月24日(2010.9.24)

【年通号数】公開・登録公報2010-038

【出願番号】特願2010-515048(P2010-515048)

【国際特許分類】

| | | |
|--------|-------|-----------|
| C 07 K | 5/11 | (2006.01) |
| C 07 K | 7/06 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/48 | (2006.01) |
| A 61 K | 47/42 | (2006.01) |
| A 61 P | 35/00 | (2006.01) |
| A 61 P | 35/02 | (2006.01) |
| A 61 P | 31/04 | (2006.01) |
| A 61 P | 31/12 | (2006.01) |
| A 61 P | 31/10 | (2006.01) |
| A 61 P | 33/00 | (2006.01) |
| A 61 K | 49/00 | (2006.01) |
| A 61 K | 51/00 | (2006.01) |
| C 07 K | 7/02 | (2006.01) |

【F I】

| | | |
|--------|-------|-------|
| C 07 K | 5/11 | Z N A |
| C 07 K | 7/06 | |
| A 61 K | 47/48 | |
| A 61 K | 47/42 | |
| A 61 P | 35/00 | |
| A 61 P | 35/02 | |
| A 61 P | 31/04 | |
| A 61 P | 31/12 | |
| A 61 P | 31/10 | |
| A 61 P | 33/00 | |
| A 61 K | 49/00 | C |
| A 61 K | 49/02 | |
| C 07 K | 7/02 | |

【手続補正書】

【提出日】平成23年1月7日(2011.1.7)

【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】

下記式：

B - L - A

〔式中、Bは、標的細胞受容体に結合する1つ以上の受容体結合リガンドを表し、Lは、1つ以上の親水性スペーサーリンカーを含む多価リンカーであり、そしてAは、望ましく

は細胞に送達される、1つ以上の診断、治療又は画像化剤を表す)で示される化合物。

【請求項2】

薬剤Aのうちの少なくとも1つが、治療剤、診療剤又は画像化剤である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

薬剤Aのうちの少なくとも1つが、癌を治療するための治療剤である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

Aが、癌を治療するための複数の治療剤を表す、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

結合リガンドBが、葉酸受容体結合リガンドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

結合リガンドBが、葉酸である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、少なくとも1つのポリヒドロキシル基を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、少なくとも3つのポリヒドロキシル基を含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、主に、炭素、水素及び酸素から形成され、約3:1以下の炭素/酸素比を有する、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、主に、炭素、水素及び窒素から形成され、約3:1以下の炭素/窒素比を有する、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上のアスパラギン酸、1つ以上のグルタミン酸、1つ以上のアルギニン、若しくは1つ以上のベータアミノアラニン、又はそれらの組み合わせを含む、請求項8に記載の化合物。

【請求項12】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上のベータアミノアラニンを含む、請求項8に記載の化合物。

【請求項13】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上の二価1,4-ピペラジンを含み、1,4-ピペラジンの少なくとも一部が、結合リガンド(B)のうちの少なくとも1つと薬剤(A)のうちの少なくとも1つとを連結する原子の鎖に含まれている、請求項8に記載の化合物。

【請求項14】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、少なくとも1つのアルギニンを含む、請求項8に記載の化合物。

【請求項15】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上のトリアゾール結合ポリヒドロキシル基含有リンカーを含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上のアミド結合ポリヒドロキシル基含有リンカーを含む、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

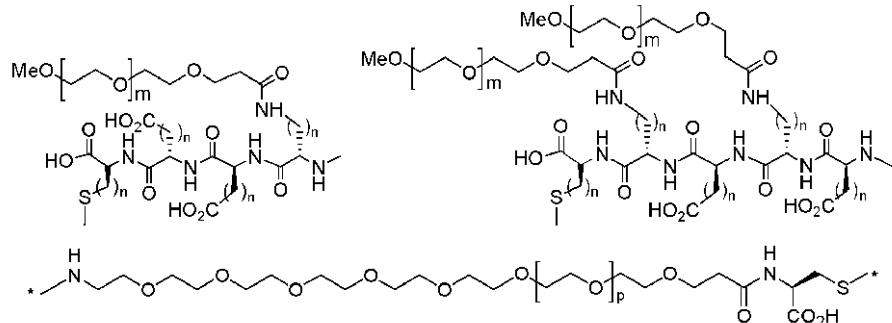
【請求項17】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、1つ以上のEDTA誘導体を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化1】



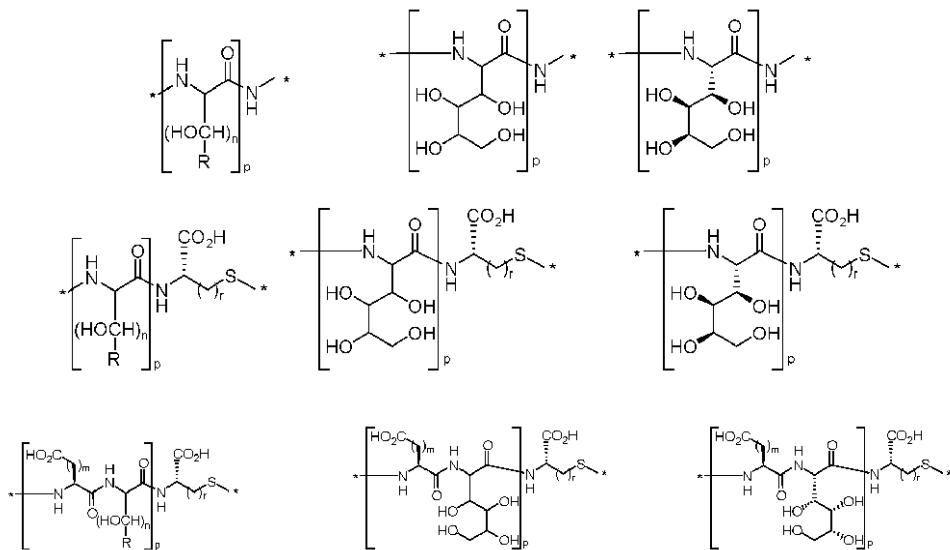
[式中、mは、それぞれの場合に1～約8から独立して選択される整数であり、pは、それぞれの場合に1～約10から選択される整数であり、そしてnは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数である]

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化2】



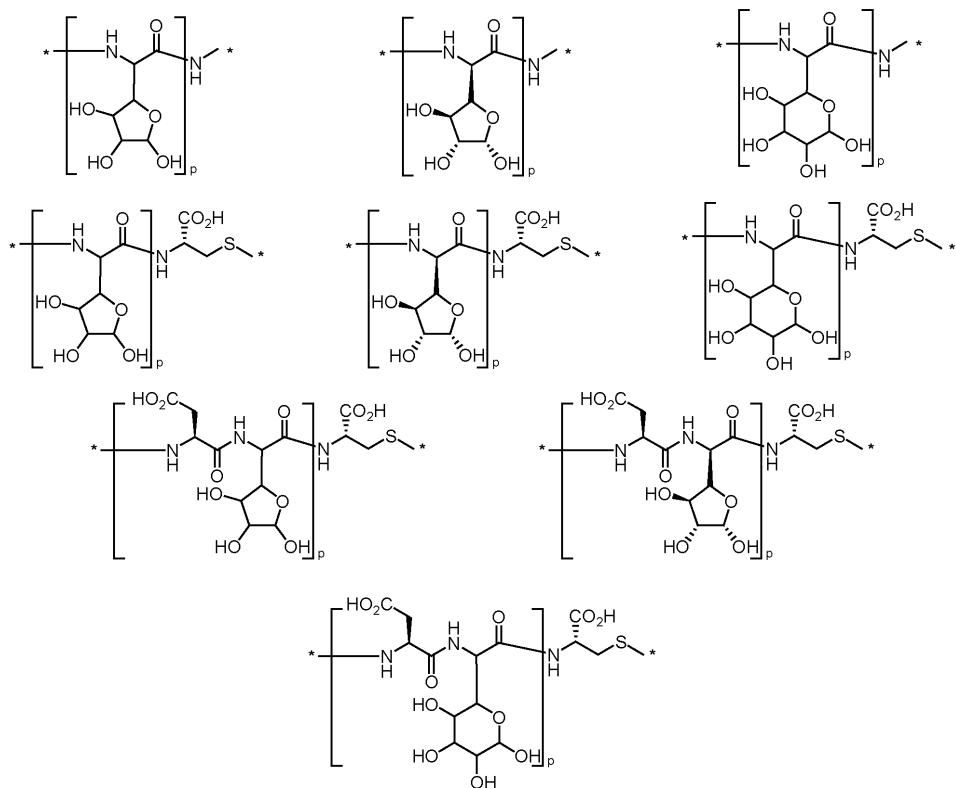
[式中、Rは、H、アルキル、シクロアルキル又はアリールアルキルであり、mは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数であり、nは、1～約5から選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、1～約3から選択される整数である]

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化3】



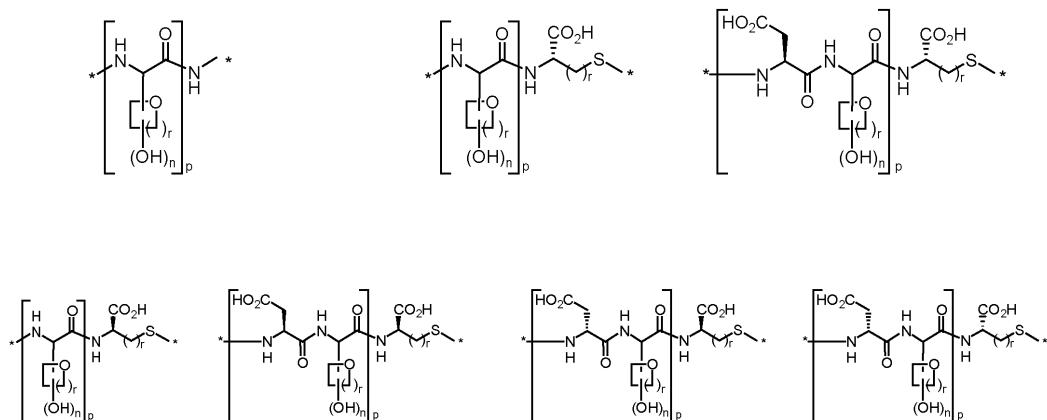
〔式中、pは1～約5から選択される整数である〕

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化4】



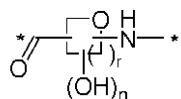
〔式中、nは、それぞれの場合に2～約5から独立して選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、それぞれの場合に1～約4から独立して選択される整数であり、ただし、nはr+1以下である〕

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化 5】



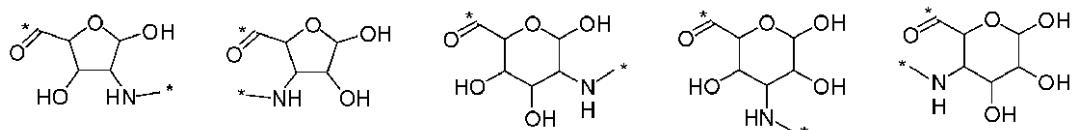
[式中、n 及び r は、それぞれ、1 ~ 約 3 から選択される整数であり、ただし、n は r 以下である]

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 3】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化 6】

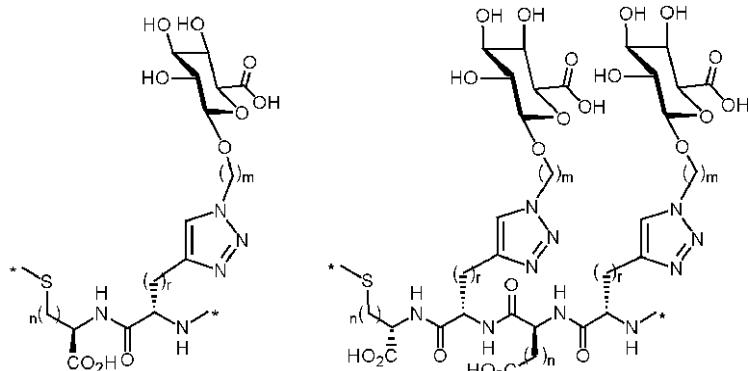


を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化 7】



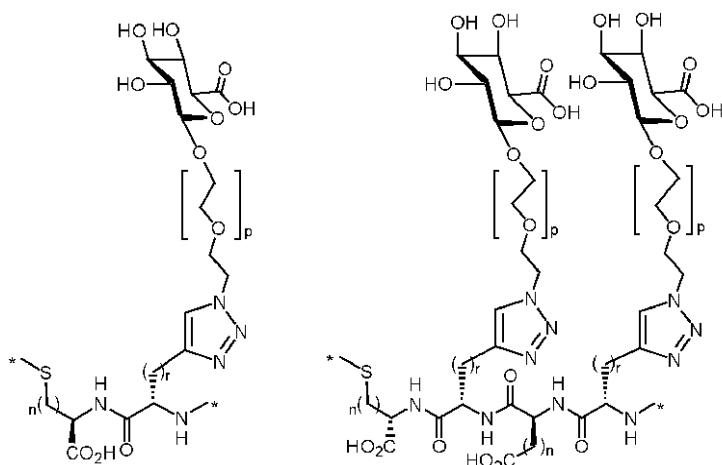
[式中、n、m 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ~ 約 5 から選択される]

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化 8】

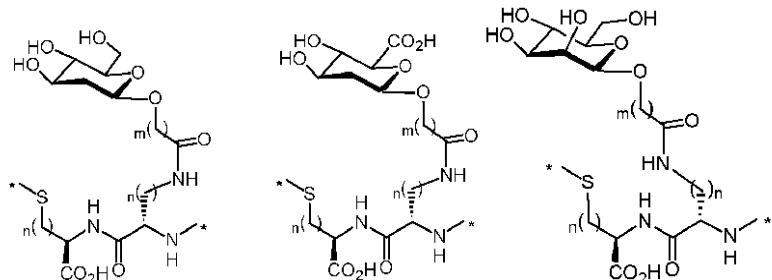


〔式中、n 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ~ 約 5 から選択され、そして p は、それぞれの場合に 1 ~ 約 4 から選択される整数である〕
を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化 9】



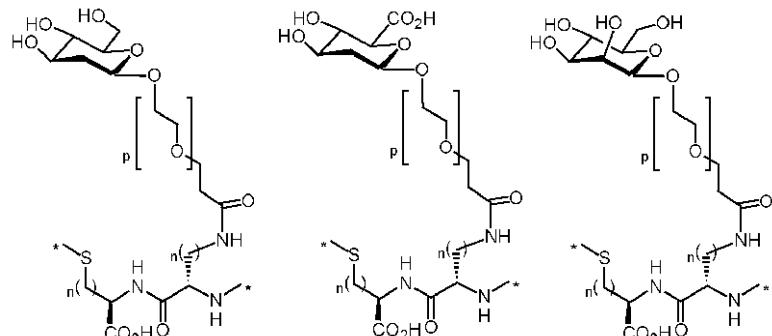
〔式中、n は、それぞれの場合に 1 ~ 約 3 から選択される整数であり、そして m は、1 ~ 約 2 から選択される整数である〕

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化 10】



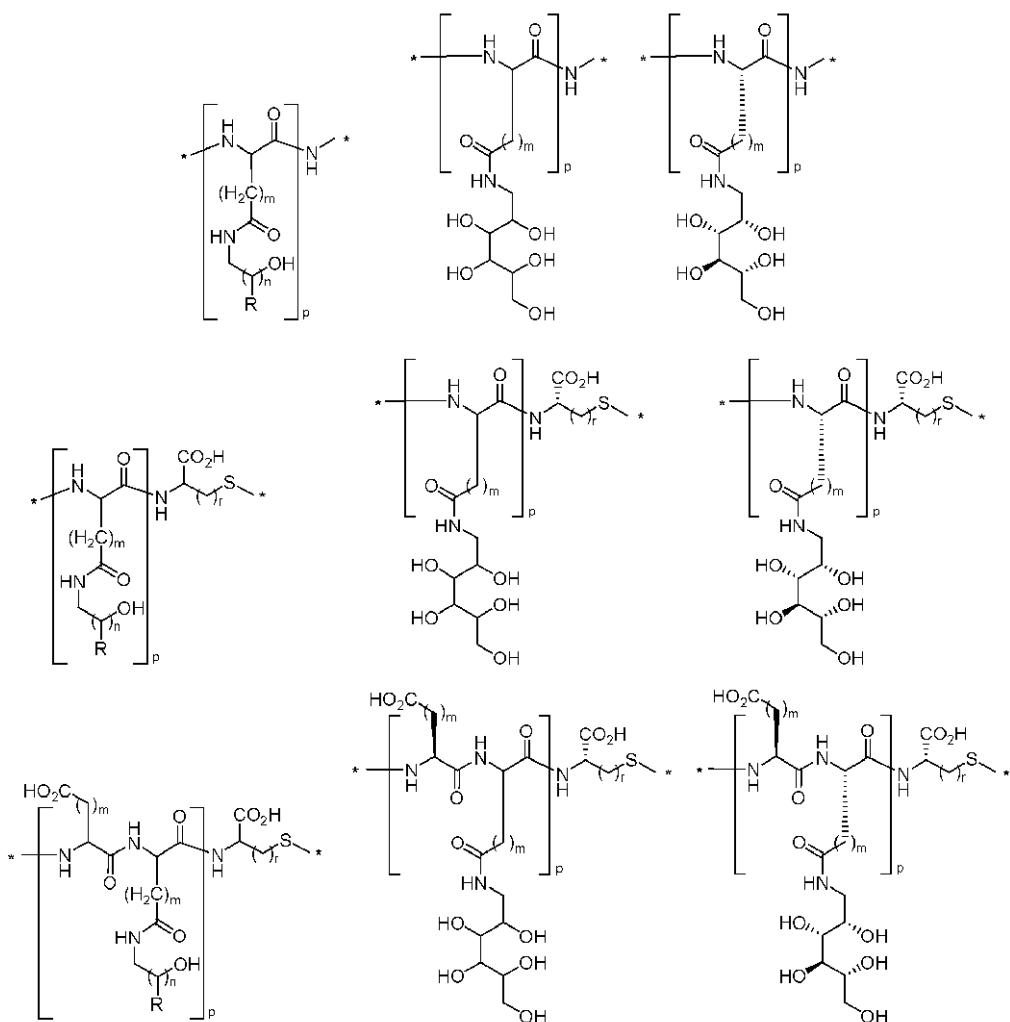
〔式中、n 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ~ 約 5 から選択され、そして p は、1 ~ 約 4 から選択される整数である〕

を含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも 1 つが、下記からなる群より選択される式：

【化11】



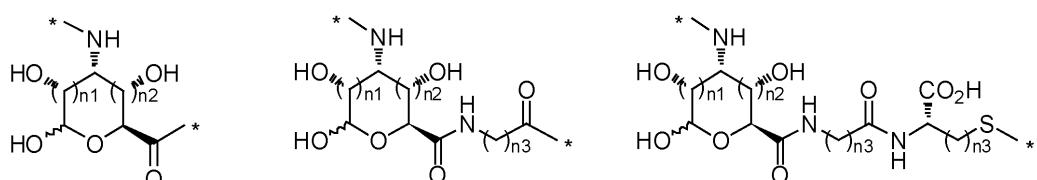
[式中、Rは、H、アルキル、シクロアルキル又はアリールアルキルであり、mは、それの場合に1～約3から独立して選択される整数であり、nは、それの場合に1～約6から独立して選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、1～約3から選択される整数である]

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項29】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化12】



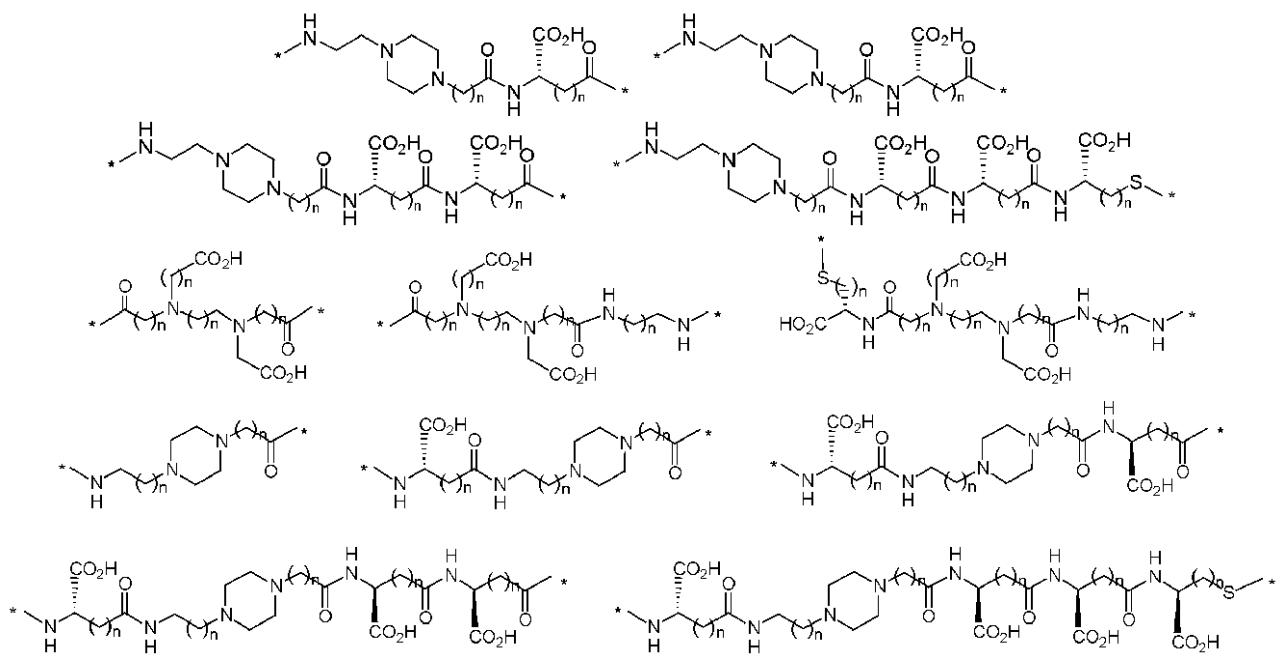
[式中、n1及びn2は、それぞれの場合に0～約3から独立して選択される整数であって、ただし、n1及びn2が同時に0とはならず、n3は、それの場合に0～約3から独立して選択される整数である]

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項30】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化13】

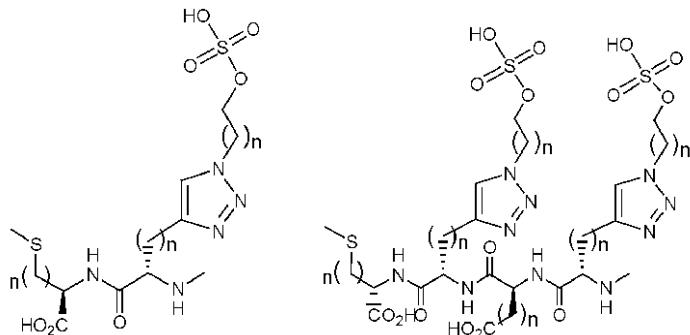


[式中、nは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数である]を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化14】



[式中、nは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数である]を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

リンカーLが、1つ以上の放出型リンカーを更に含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

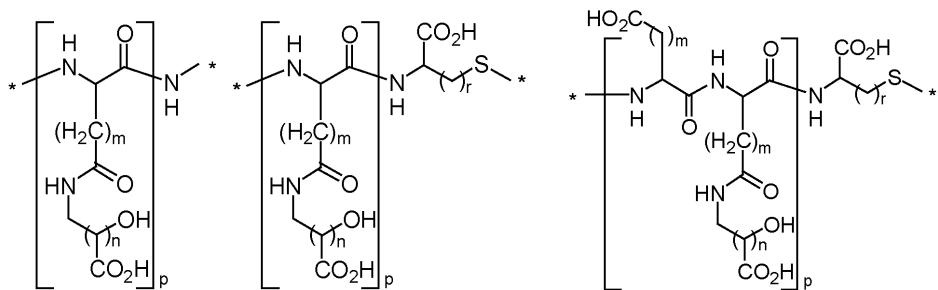
【請求項33】

リンカーLが、1つ以上の放出型ジスルフィドリンカーを更に含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項34】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化15】



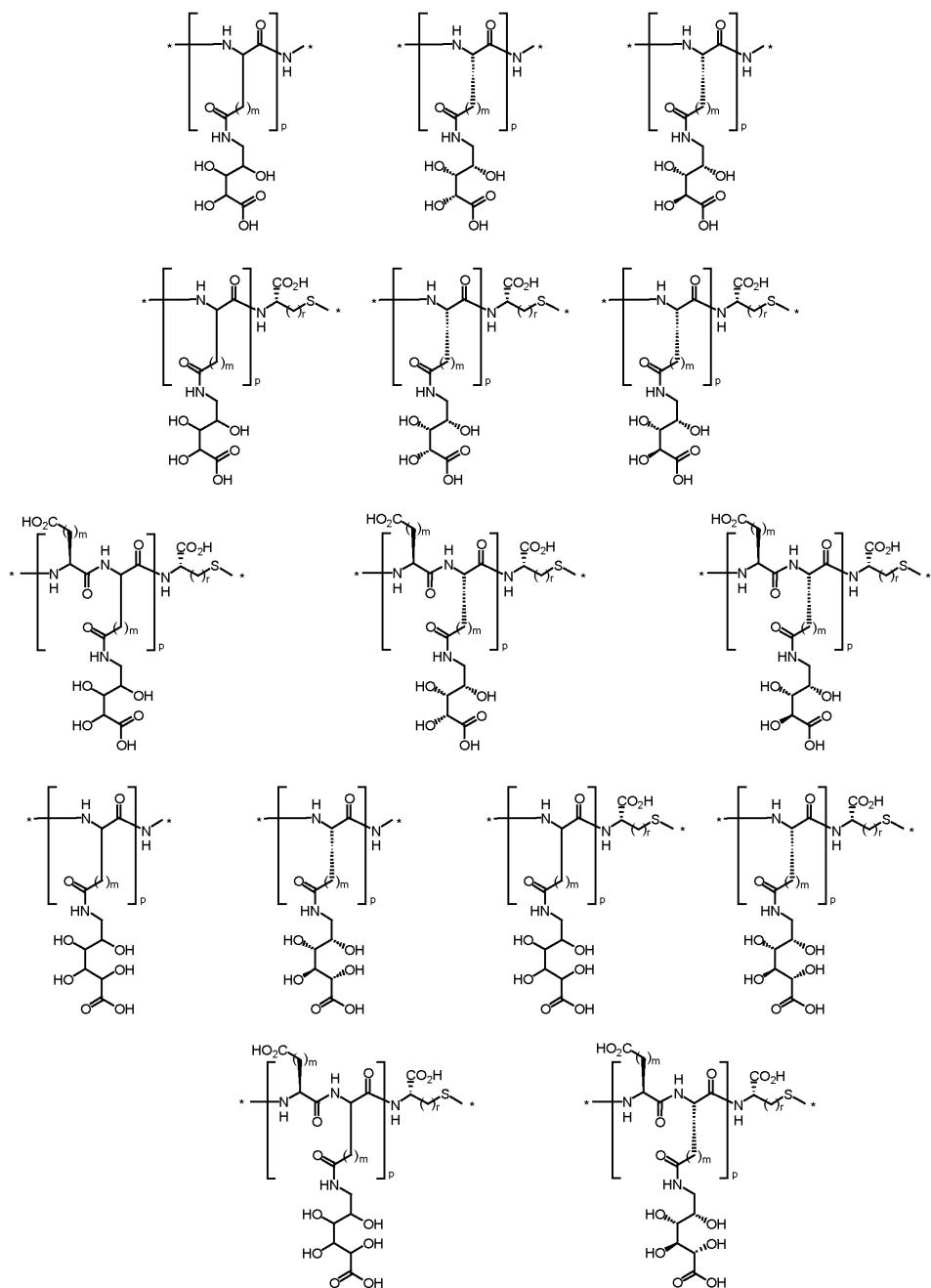
[式中、mは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数であり、nは、それぞれの場合に1～約6から独立して選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、1～約3から選択される整数である]

を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項35】

親水性スペーサーリンカーのうちの少なくとも1つが、下記からなる群より選択される式：

【化16】



[式中、mは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、1～約3から選択される整数である]を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項36】

治療有効量の請求項1～6のいずれか1項に記載の1つ以上の化合物、及び、場合によりその担体、希釈剤及び/又は賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項37】

疾患又は状態を画像化する、治療する、診断する、又はそれらの組み合わせを行うために、請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、又は請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物を含む医薬組成物を使用する方法であって、画像化、治療、診断、又はそれらの組み合わせが、少なくとも1つの受容体結合リガンドBに結合することができる受容体を発現又は過剰発現している細胞を標的にすることを含む方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】 0 3 0 2

【補正方法】 変更

【補正の内容】

【0 3 0 2】

ビンプラスチニルジスルフィド比較例。親水性スペーサーリンカーを欠いている E C 1 4 5 。 T H F 中のペプチジルフラグメント P t e - G l u - A s p - A r g - A s p - A s p - C y s - O H (配列番号1) (実施例13)を、チオスルホネート活性化ビンプラスチニルジスルフィドのいずれかにより処理し、アルゴン下、p H > 6 . 5 で 0 . 1 M N a H C O 3 に溶解すると、黄色の溶液を得た。凍結乾燥及び H P L C により、7 0 % の収率を得た；選択 1 H N M R (D 2 O) 8 . 6 7 (s , 1 H , F A H - 7) , 7 . 5 0 (b r s , 1 H , V L B H - 1 1 ') , 7 . 3 0 - 7 . 4 0 (b r s , 1 H , V L B H - 1 4) , 7 . 3 5 (d , 2 H , J = 7 . 8 H z , F A H - 1 2 & 1 6) , 7 . 2 5 (m , 1 H , V L B H - 1 3) , 7 . 0 5 (b r s , 1 H , V L B H - 1 2) , 6 . 5 1 (d , 2 H , J = 8 . 7 H z , F A H - 1 3 & 1 5) , 6 . 4 (s , 2 H , V L B H - 1 4 & 1 7) , 5 . 7 (m , 1 H , V L B オレフィン) , 5 . 6 5 (m , 1 H , V L B H - 7) , 5 . 5 (d , 1 H , V L B オレフィン) , 5 . 5 (m , 1 H , V L B H - 6) , 4 . 1 5 (m , 1 H , V L B H - 8) , 3 . 8 2 (s , 3 H , V L B C 1 8 ' - C O 2 C H 3) , 3 . 6 9 (s , 3 H , V L B C 1 6 - O C H 3) , 2 . 8 (s , 3 H , V L B N - C H 3) , 1 . 3 5 (b r s , 1 H , V L B H - 3) , 1 . 1 5 (m , 1 H , V L B H - 2) , 0 . 9 (t , 3 H , J = 7 H z , V L B H - 2 1) , 0 . 5 5 (t , 3 H , J = 6 . 9 H z , V L B H - 2 1) ; L C M S (E S I , m + H +) 1 9 1 8 。