

【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 0 7 K 5/11 (2006.01)

C 0 7 K 7/06 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/10 (2006.01)

A 6 1 P 33/00 (2006.01)

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

A 6 1 K 51/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/02 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/11 Z N A

C 0 7 K 7/06

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 47/42

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/10

A 6 1 P 33/00

A 6 1 K 49/00 C

A 6 1 K 49/02

C 0 7 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 つ以上の親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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】

親水性スパ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。

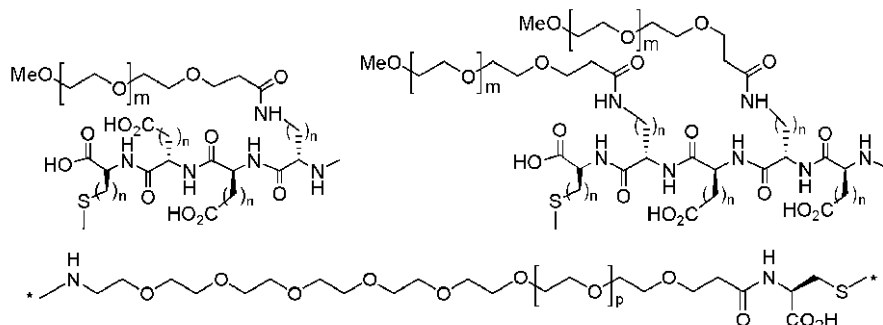
【請求項１７】

親水性スパ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】

親水性スパ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】



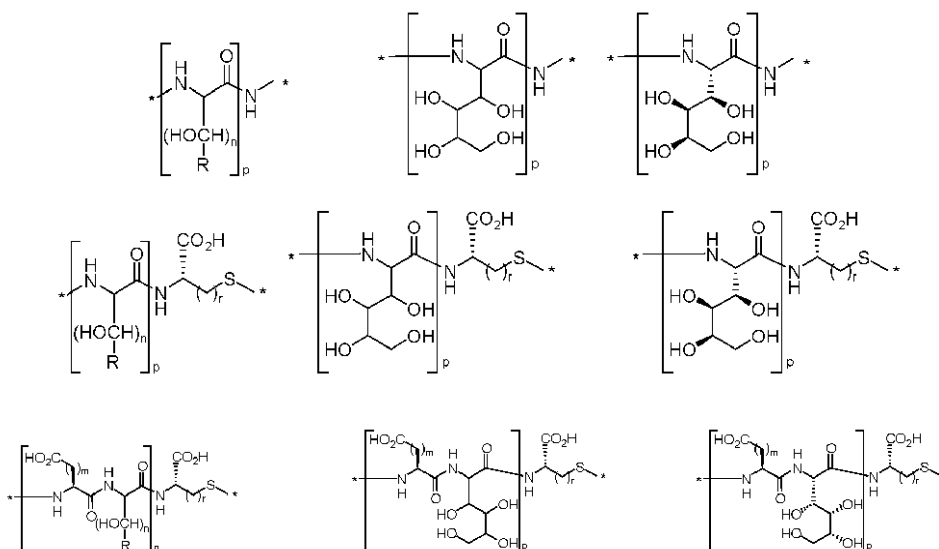
〔式中、 m は、それぞれの場合に１～約８から独立して選択される整数であり、 p は、それぞれの場合に１～約１０から選択される整数であり、そして n は、それぞれの場合に１～約３から独立して選択される整数である〕

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】

親水性スパ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】



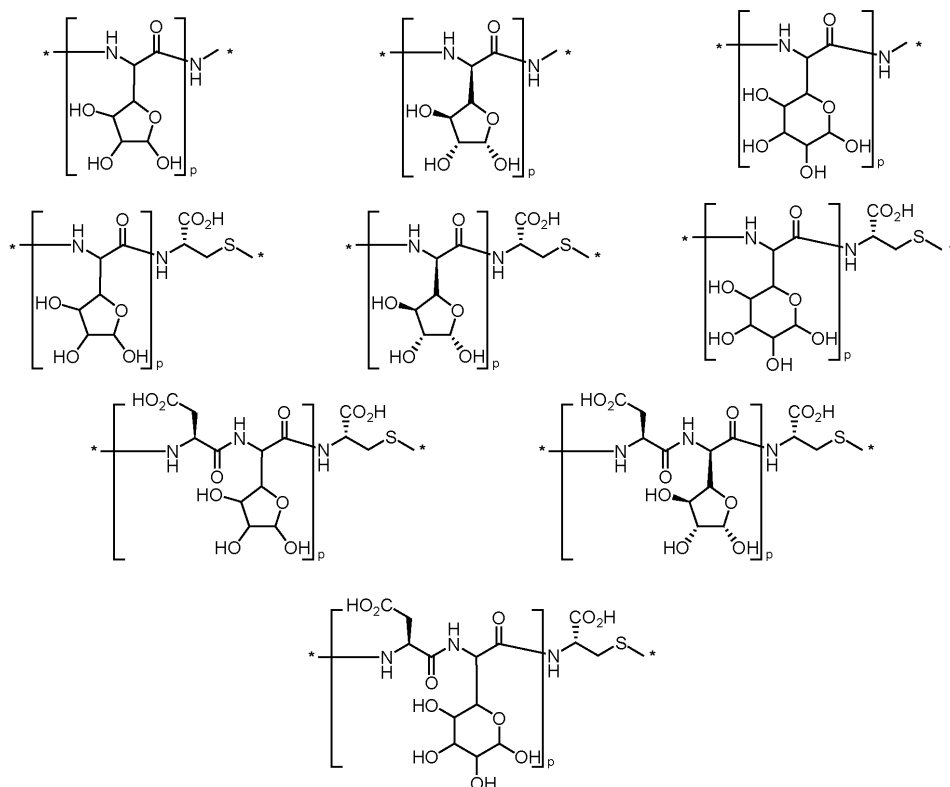
〔式中、 R は、 H 、アルキル、シクロアルキル又はアリールアルキルであり、 m は、それぞれの場合に１～約３から独立して選択される整数であり、 n は、１～約５から選択される整数であり、 p は、１～約５から選択される整数であり、そして r は、１～約３から選択される整数である〕

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】

親水性スパ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】



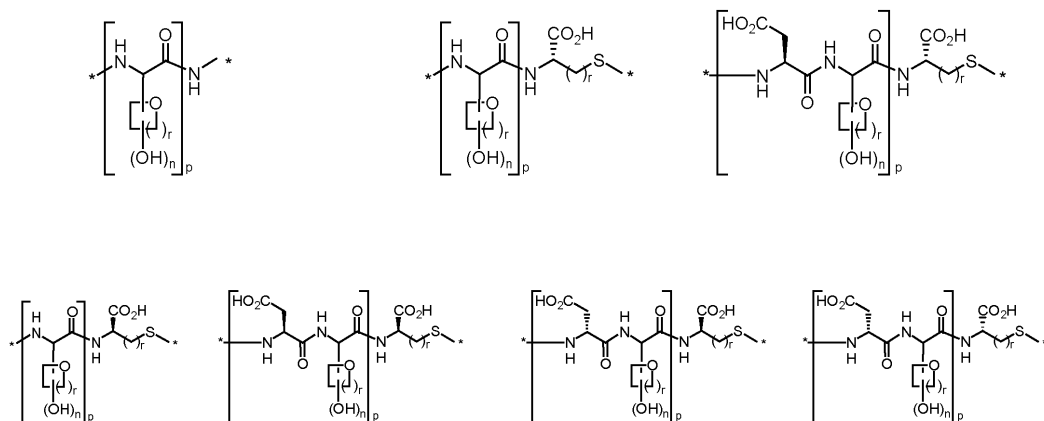
〔式中、 p は 1 ～ 約 5 から選択される整数である〕

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 2 1】

親水性スパ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】



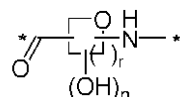
〔式中、 n は、それぞれの場合に 2 ～ 約 5 から独立して選択される整数であり、 p は、1 ～ 約 5 から選択される整数であり、そして r は、それぞれの場合に 1 ～ 約 4 から独立して選択される整数であり、ただし、 n は $r + 1$ 以下である〕

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 2 2】

親水性スパ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】



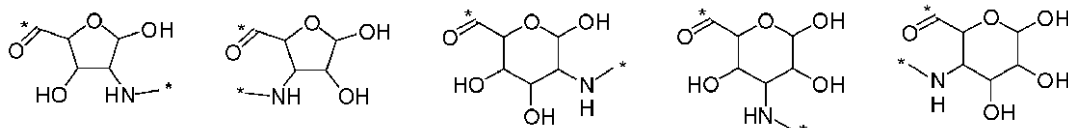
〔式中、 n 及び r は、それぞれ、1 ～ 約 3 から選択される整数であり、ただし、 n は r 以下である〕

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】

親水性スパ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】

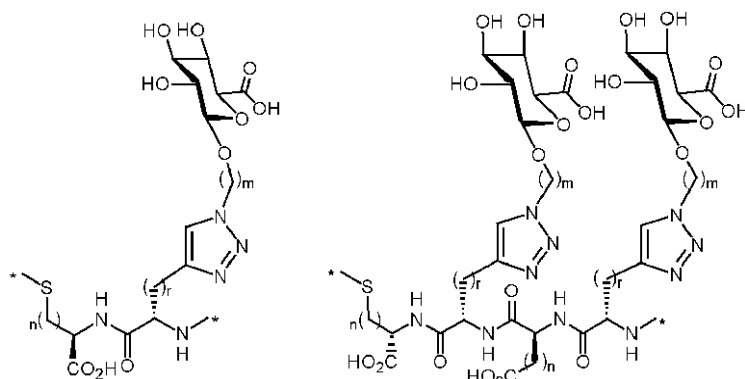


を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

親水性スパ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】



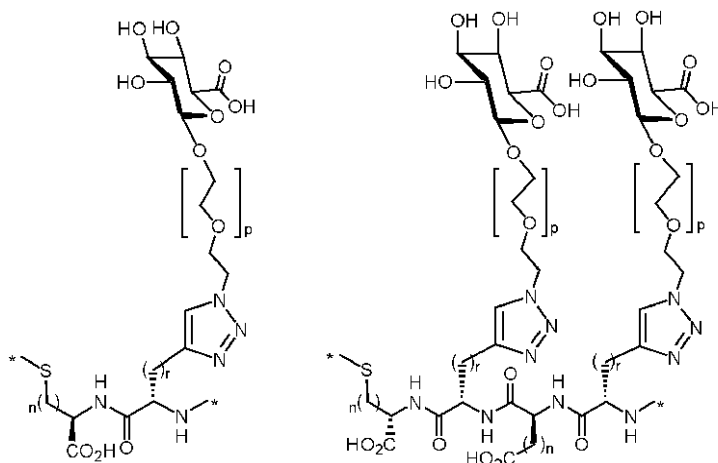
〔式中、 n 、 m 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ～ 約 5 から選択される〕

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】

親水性スパ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】

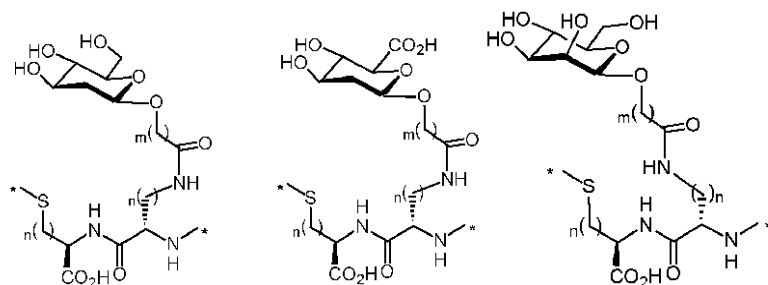


〔式中、 n 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ～ 約 5 から選択され、そして p は、それぞれの場合に 1 ～ 約 4 から選択される整数である〕
を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 26】

親水性スパ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】

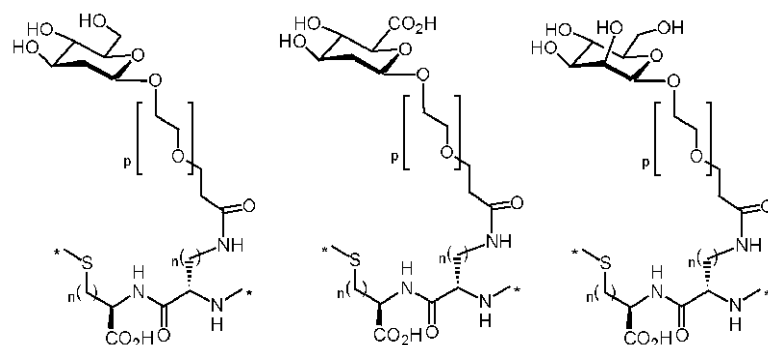


〔式中、 n は、それぞれの場合に 1 ～ 約 3 から選択される整数であり、そして m は、1 ～ 約 22 から選択される整数である〕
を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

親水性スパ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】

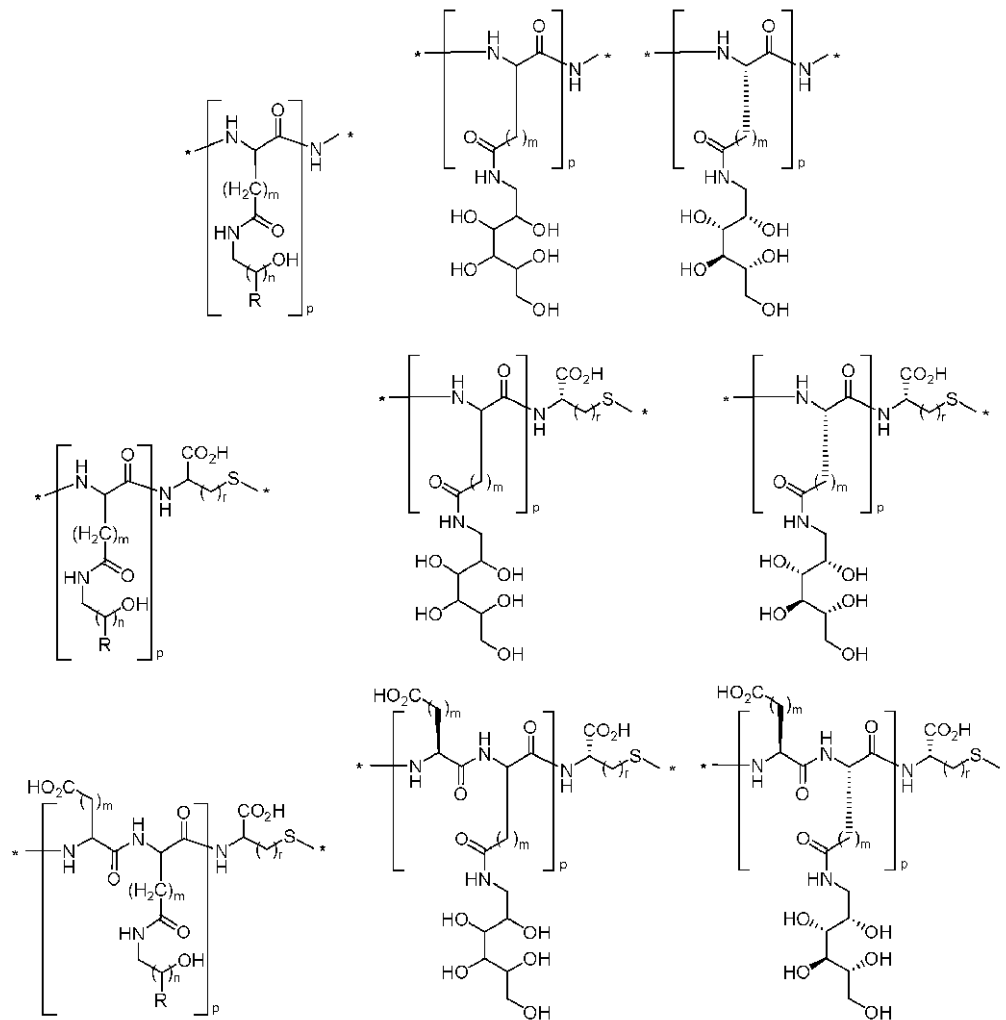


〔式中、 n 及び r は、整数であり、それぞれ独立して、それぞれの場合に 1 ～ 約 5 から選択され、そして p は、1 ～ 約 4 から選択される整数である〕
を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 28】

親水性スパ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 1】



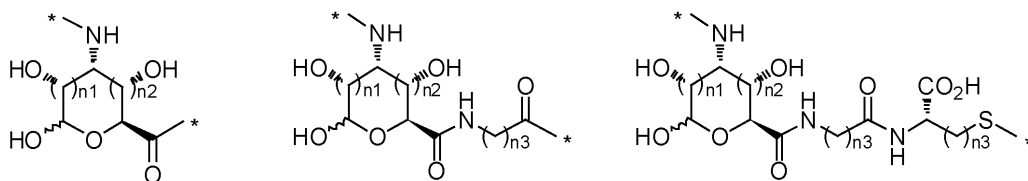
〔式中、Rは、H、アルキル、シクロアルキル又はアリールアルキルであり、mは、それぞれの場合に1～約3から独立して選択される整数であり、nは、それぞれの場合に1～約6から独立して選択される整数であり、pは、1～約5から選択される整数であり、そしてrは、1～約3から選択される整数である〕

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 2 9】

親水性スパ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 2】



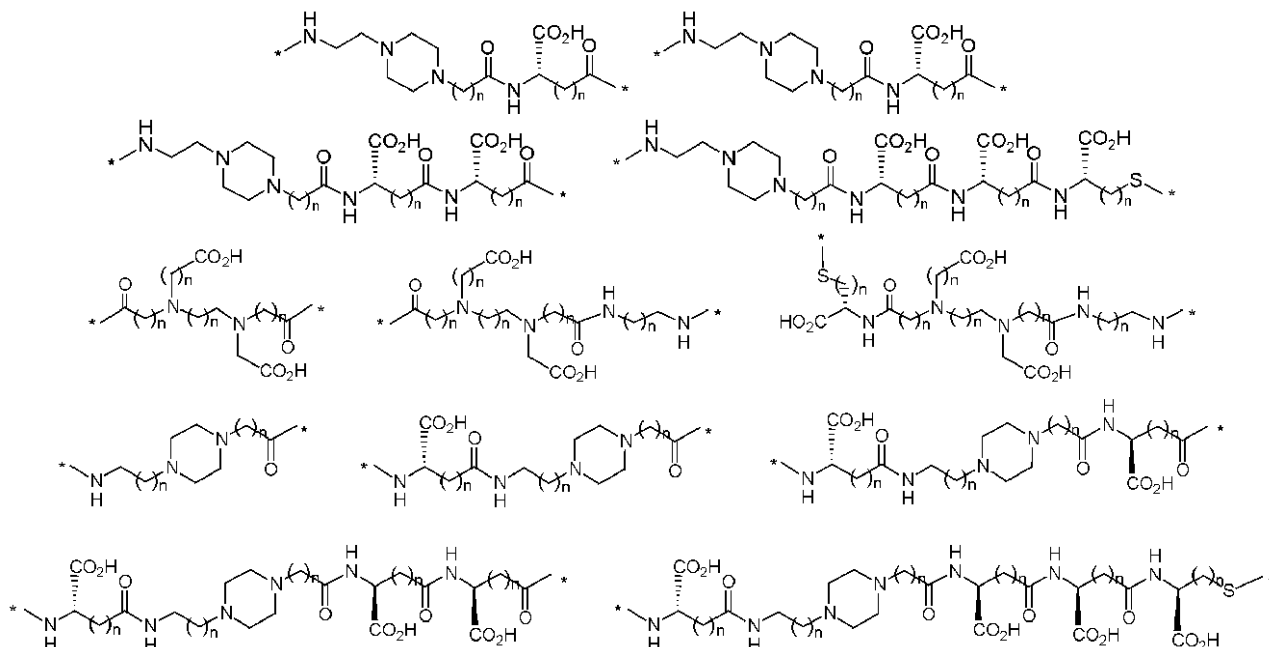
〔式中、n1及びn2は、それぞれの場合に0～約3から独立して選択される整数であって、ただし、n1及びn2が同時に0とはならず、n3は、それぞれの場合に0～約3から独立して選択される整数である〕

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 3 0】

親水性スパ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 3】

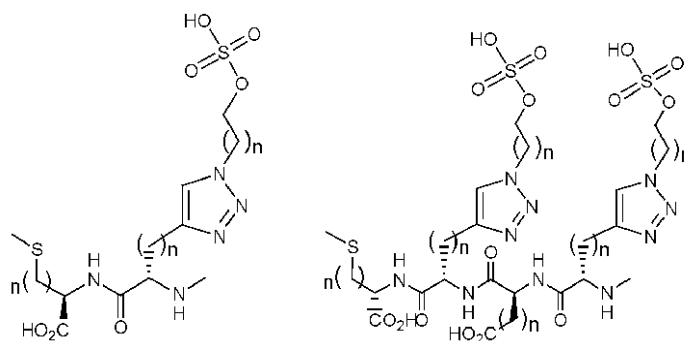


〔式中、 n は、それぞれの場合に 1 ～ 約 3 から独立して選択される整数である〕
を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 1】

親水性スパ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 4】



〔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 3 2】

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。

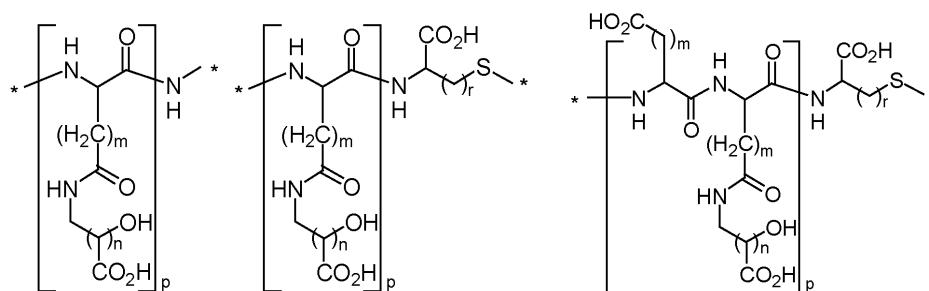
【請求項 3 3】

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 3 4】

親水性スパ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 5】



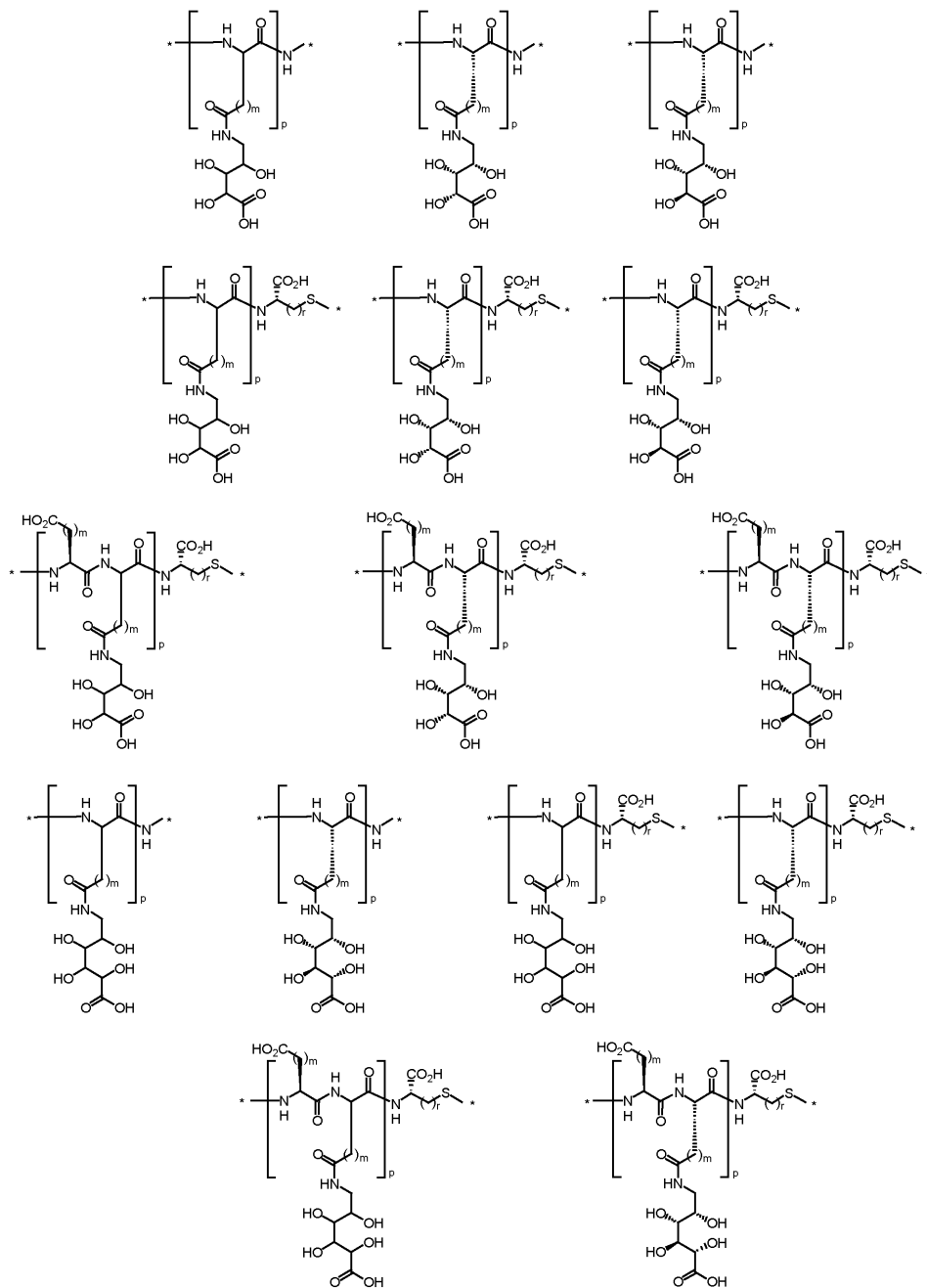
〔式中、 m は、それぞれの場合に 1 ～ 約 3 から独立して選択される整数であり、 n は、それぞれの場合に 1 ～ 約 6 から独立して選択される整数であり、 p は、1 ～ 約 5 から選択される整数であり、そして r は、1 ～ 約 3 から選択される整数である〕

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 3 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 1 6】



〔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 】

ピンブラスチン比較例。親水性スパーリンカーを欠いているEC145。THF中のペプチジルフラグメントPte-Glu-Asp-Arg-Asp-Asp-Cys-OH(配列番号1)(実施例13)を、チオスルホネート活性化ピンブラスチン又はピンブラスチンピリジニルジスルフィドのいずれかにより処理し、アルゴン下、 $\text{pH} > 6.5$ で0.1M NaHCO_3 に溶解すると、黄色の溶液を得た。凍結乾燥及びHPLCにより、70%の収率を得た；選択 ^1H NMR(D_2O) 8.67(s, 1H, FA H-7), 7.50(br s, 1H, VLB H-11'), 7.30-7.40(br s, 1H, VLB H-14), 7.35(d, 2H, $J = 7.8\text{ Hz}$, FA H-12 & 16), 7.25(m, 1H, VLB H-13), 7.05(br s, 1H, VLB H-12), 6.51(d, 2H, $J = 8.7\text{ Hz}$, FA H-13 & 15), 6.4(s, 2H, VLB H-14 & 17), 5.7(m, 1H, VLB オレフィン), 5.65(m, 1H, VLB H-7), 5.5(d, 1H, VLB オレフィン), 5.5(m, 1H, VLB H-6), 4.15(m, 1H, VLB H-8), 3.82(s, 3H, VLB C18'-CO₂CH₃), 3.69(s, 3H, VLB C16-OCH₃), 2.8(s, 3H, VLB N-CH₃), 1.35(br s, 1H, VLB H-3), 1.15(m, 1H, VLB H-2), 0.9(t, 3H, $J = 7\text{ Hz}$, VLB H-21), 0.55(t, 3H, $J = 6.9\text{ Hz}$, VLB H-21)；LCMS(ESI, $m + H^+$) 1918。