

【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2年9月24日(2020.9.24)

【公表番号】特表2019-524845(P2019-524845A)

【公表日】令和1年9月5日(2019.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2019-036

【出願番号】特願2019-509530(P2019-509530)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 K 47/68	(2017.01)
A 61 K 39/395	(2006.01)
C 07 D 519/00	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 3 7
C 07 D 487/04	C S P
A 61 P 35/00	
A 61 K 47/68	
A 61 K 39/395	T
A 61 K 39/395	E
C 07 D 519/00	3 1 1
A 61 K 31/5377	

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月17日(2020.8.17)

【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

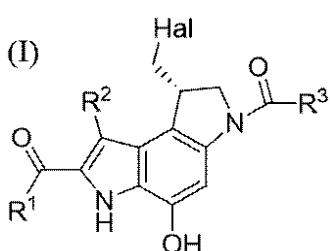
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

構造式(I)：

【化1】

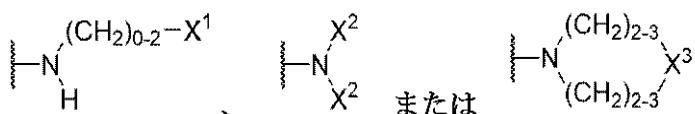


[式中：

Halは、ClまたはBrであり；

R<sup>1</sup>は

【化 2】

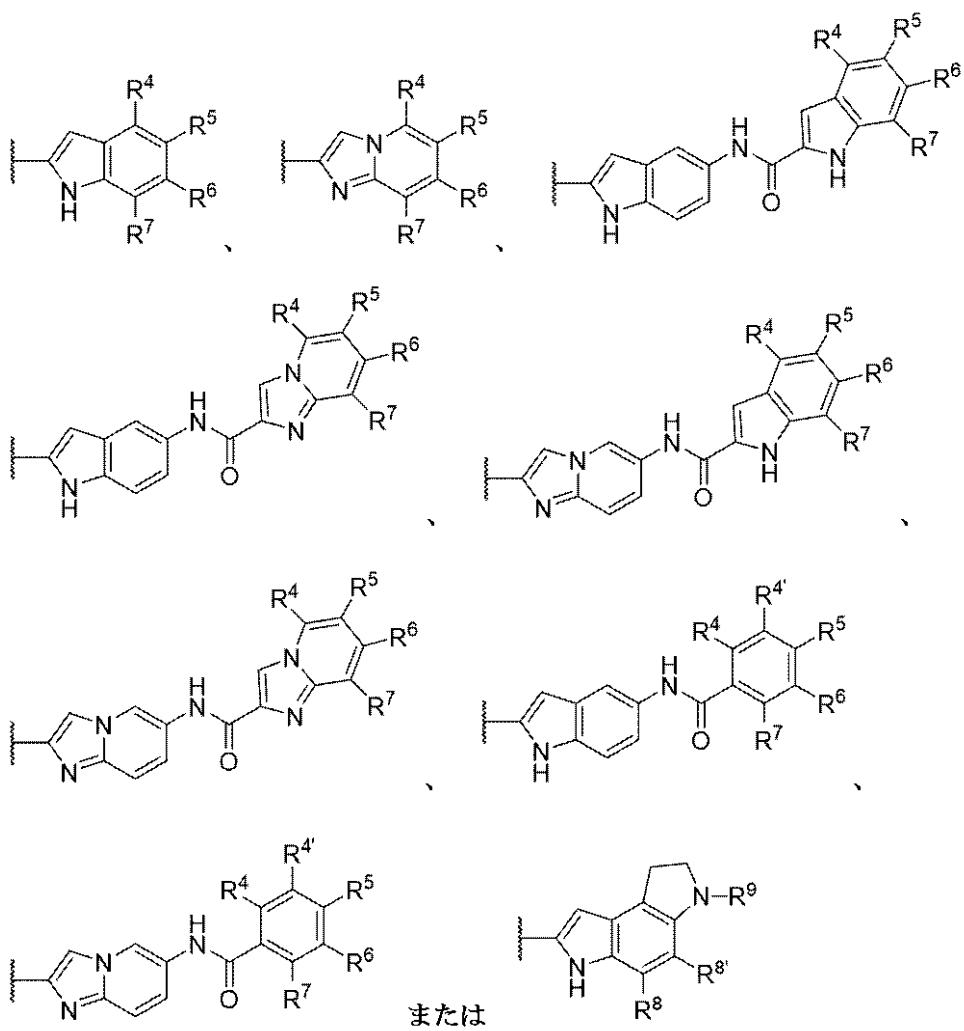


であり；

$R^2$  は、 $H$ 、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1 - C_3$  アルキル)、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_1 - C_3$  アルキル)、または $C(=O)N(C_1 - C_3$  アルキル)<sub>2</sub> であり；

R<sup>3</sup> は

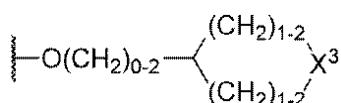
【化 3】



であり；

$R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、または $R^7$ は、独立して、H、OMe、OH、6員のアリール基、5員または6員のヘテロアリール基、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NH(C_2-C_4$ アルキル)、 $N(C_2-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(=O)X^1$ 、 $O(C_2-C_4$ アルキル)、 $O(CH_2)_0-2(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $O(CH_2)_0-2X^1$ 、または

【化 4】



であり；

ここで、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基は、置換されていないか、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、またはNH<sub>2</sub>で置換されていてもよく、アリールまたはヘテロアリール基は、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、またはCNで置換されてもよい；

ただし、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>のうち少なくとも1つはH以外の基であり；

R<sup>8</sup> および R<sup>8'</sup> は、独立して、H、OH、O(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、Cl、Br、F、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 NH<sub>2</sub>、またはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 OH であり；

R<sup>9</sup> は、H、C(=O)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、C(=O)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 O(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 NH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、または(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> - 4 N(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり；

X<sup>1</sup> は、各々独立して、6員のアリール、または5ないし6員のヘテロアリール基であって、置換されていないか、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、OH、O(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、またはCNで置換されており；

X<sup>2</sup> は、各々独立して、H、Me、またはC<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基であって、置換されていないか、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、またはNH<sub>2</sub>で置換されていてもよく；ならびに

X<sup>3</sup> は、各々独立して、O、NH、N(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル)、またはSである]で示される化合物またはその医薬的に許容される塩。

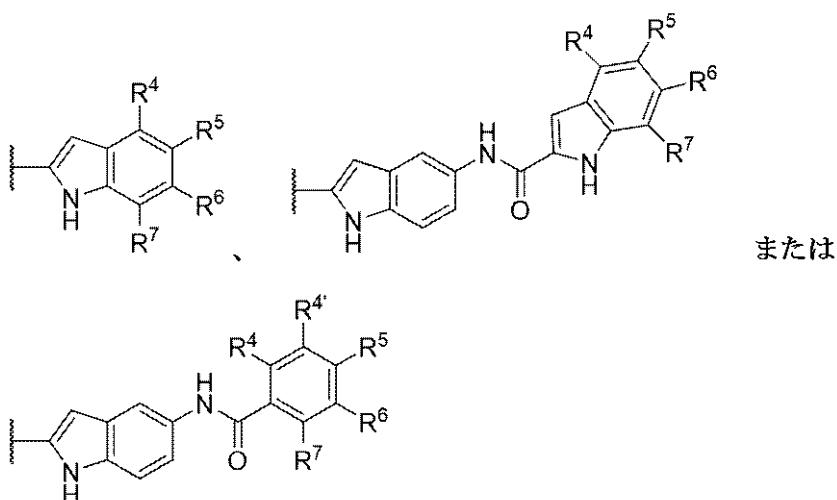
### 【請求項2】

R<sup>2</sup> がHであり、HalがClである、請求項1に記載の化合物。

### 【請求項3】

R<sup>3</sup> が

### 【化5】

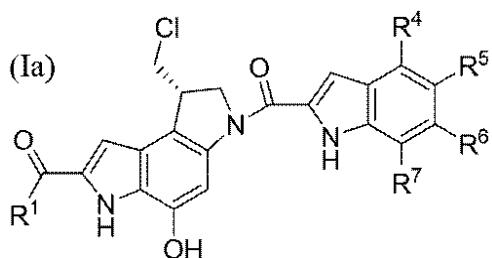


である、請求項1に記載の化合物。

### 【請求項4】

構造式(Ia)：

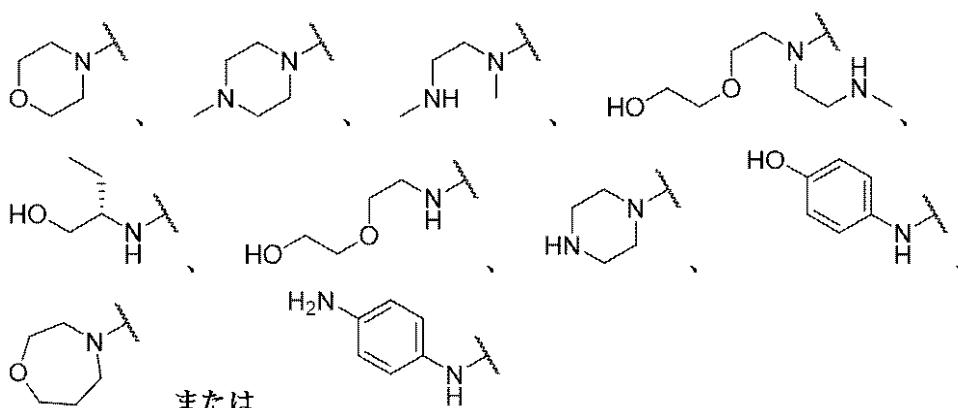
## 【化6】



で示される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項5】

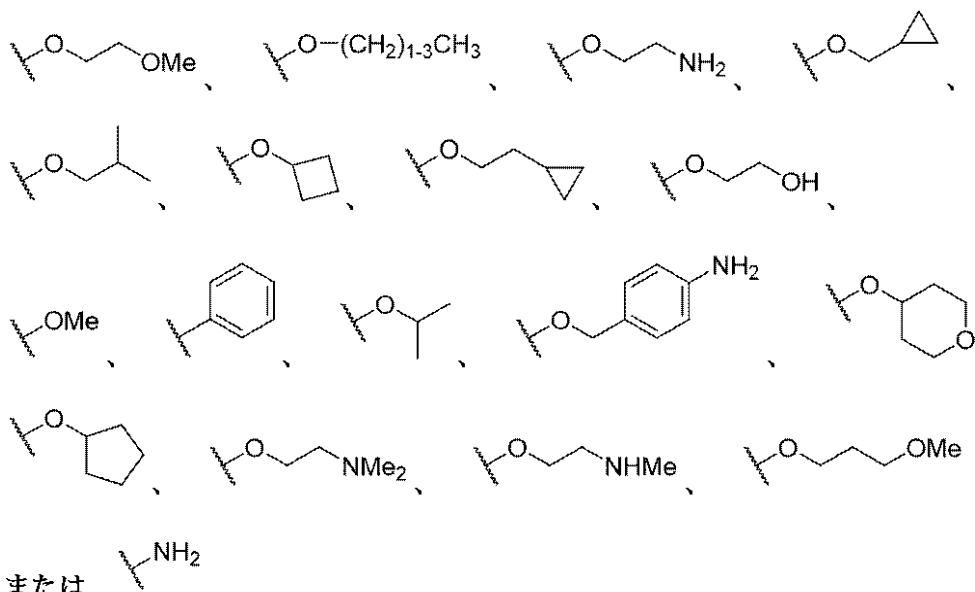
R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>が、各々、Hであり、R<sup>1</sup>が  
【化7】



であり；および

R<sup>5</sup>が

## 【化8】



である、請求項4に記載の化合物。

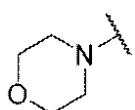
## 【請求項6】

R<sup>1</sup>が、その対応するR<sup>1</sup>Hの化合物にて、0.300未満のCLogP値を有する、基である、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項7】

R<sup>1</sup>が

## 【化9】

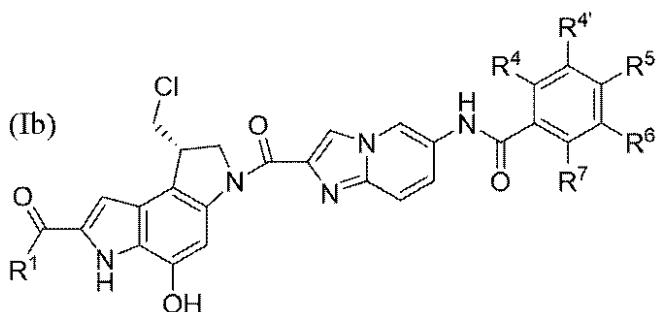


である、請求項4に記載の化合物。

## 【請求項8】

構造式(Ib)：

## 【化10】

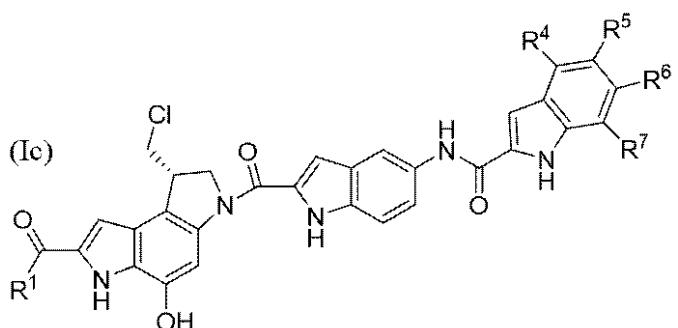


で示される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項9】

構造式(Ic)：

## 【化11】

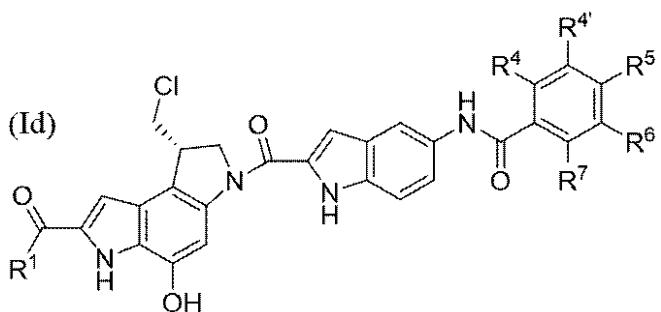


で示される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項10】

構造式(Id)：

## 【化12】

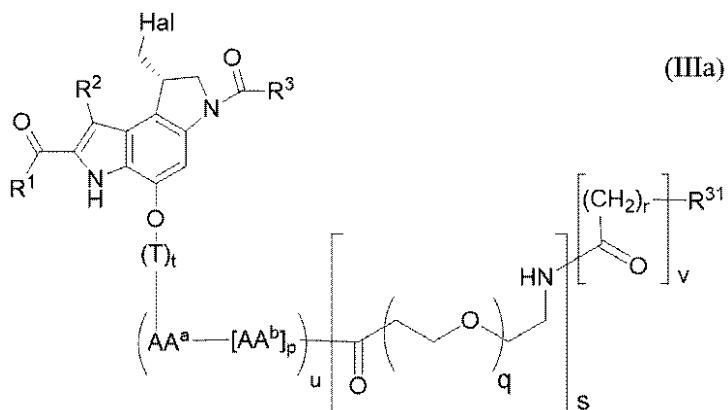


で示される、請求項1に記載の化合物。

## 【請求項11】

構造式(IIIa)：

## 【化13】



[式中：

Tは自己犠牲基であり；

tは0または1であり；

AA<sup>a</sup>および各AA<sup>b</sup>は、アラニン、-アラニン、-アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、-カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンからなる群より独立して選択され；

uは0または1であり；

pは1、2、3、または4であり；

qは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12（好ましくは、2、3、4、または8）であり；

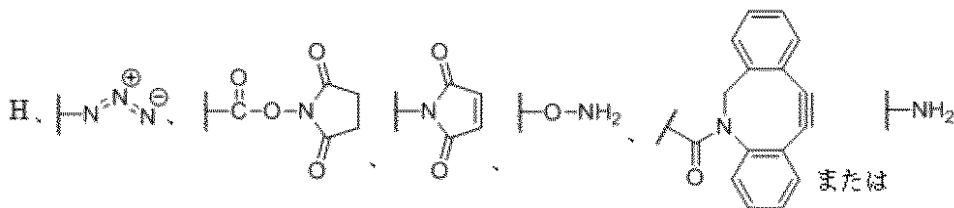
rは1、2、3、4、または5であり；

sは0または1であり；

vは0または1であり；

R<sup>31</sup>はH、

## 【化14】



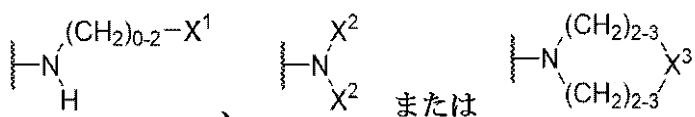
である：

ただし、sが1で、vが0の場合にのみ、R<sup>31</sup>はHと、そしてsが1で、R<sup>31</sup>がHである場合にのみ、vは0とすることができます；

Ha1はC1またはBrであり；

R<sup>1</sup>は

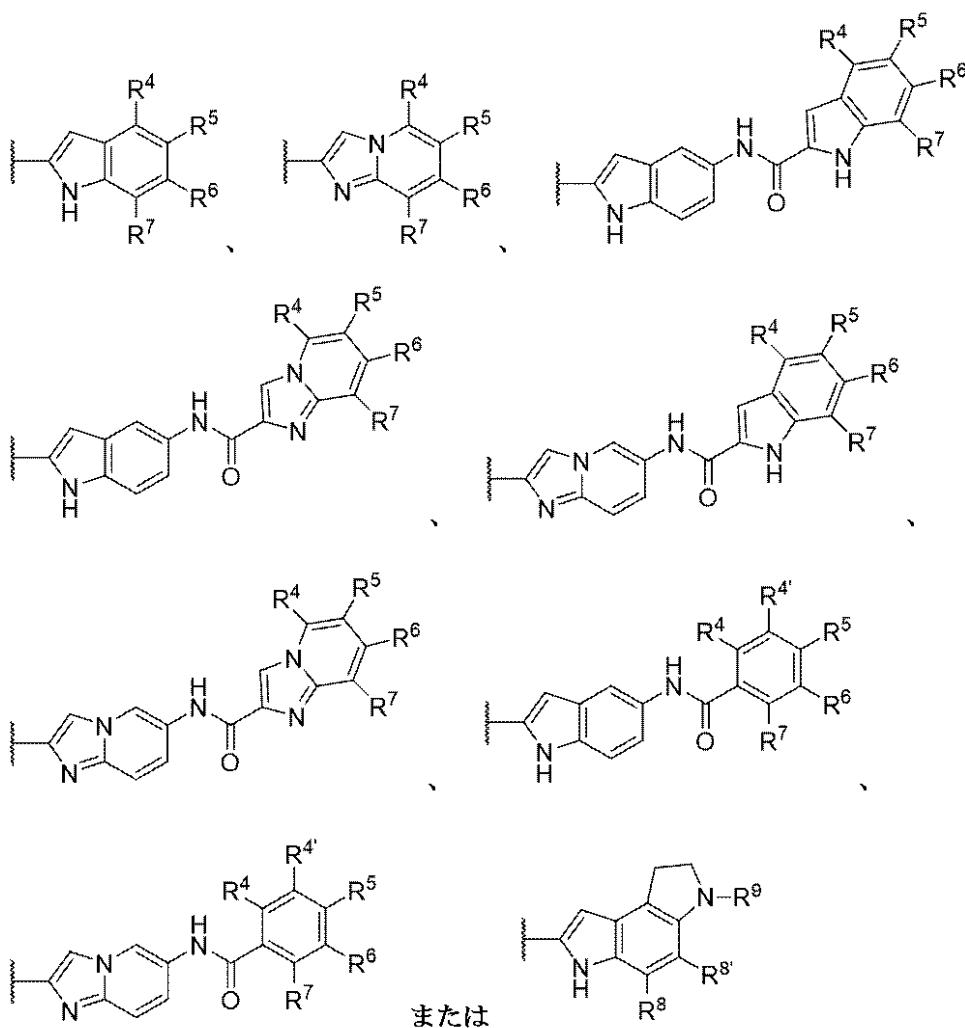
## 【化15】



であり；

R<sup>2</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、またはC(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり；

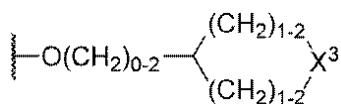
R<sup>3</sup> は  
【化16】



であり；

$R^4$ 、 $R^4'$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、または $R^7$ は、独立して、H、OMe、OH、6員のアリール基、5員または6員のヘテロアリール基、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NMe_2$ 、 $NH(C_2-C_4$ アルキル)、 $N(C_2-C_4$ アルキル) $_2$ 、 $NHC(=O)X^1$ 、 $O(C_2-C_4$ アルキル)、 $O(CH_2)_0-2(C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $O(CH_2)_0-2X^1$ 、または

【化 1 7】



であり；

ここで、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基は置換されていないか、または OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、または NH<sub>2</sub>で置換されていてもよく、アリールまたはヘテロアリール基は、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)、N(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、または CN で置換されていてもよい；

ただし、 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ のうち少なくとも1つはH以外の基であり：

R<sup>8</sup> および R<sup>8'</sup> は、独立して、H、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、Cl、Br、F、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、またはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OHであり；

$R^9$  は、H、C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、または(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり；

$X^1$  は、各々独立して、6員のアリール、または5ないし6員のヘテロアリール基であって、置換されていないか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、またはCNで置換されており；

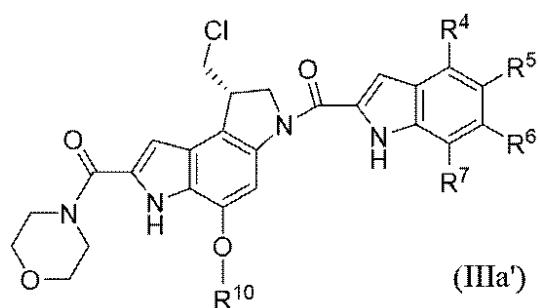
$X^2$  は、各々独立して、H、Me、またはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であって、置換されていないか、またはOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、またはNH<sub>2</sub>で置換されていてもよく；および

$X^3$  は、各々独立して、O、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、またはSである]で示されるセコ-CP-I-リンカ-化合物またはその医薬的に許容される塩。

### 【請求項12】

構造式(I-IIa')：

### 【化18】

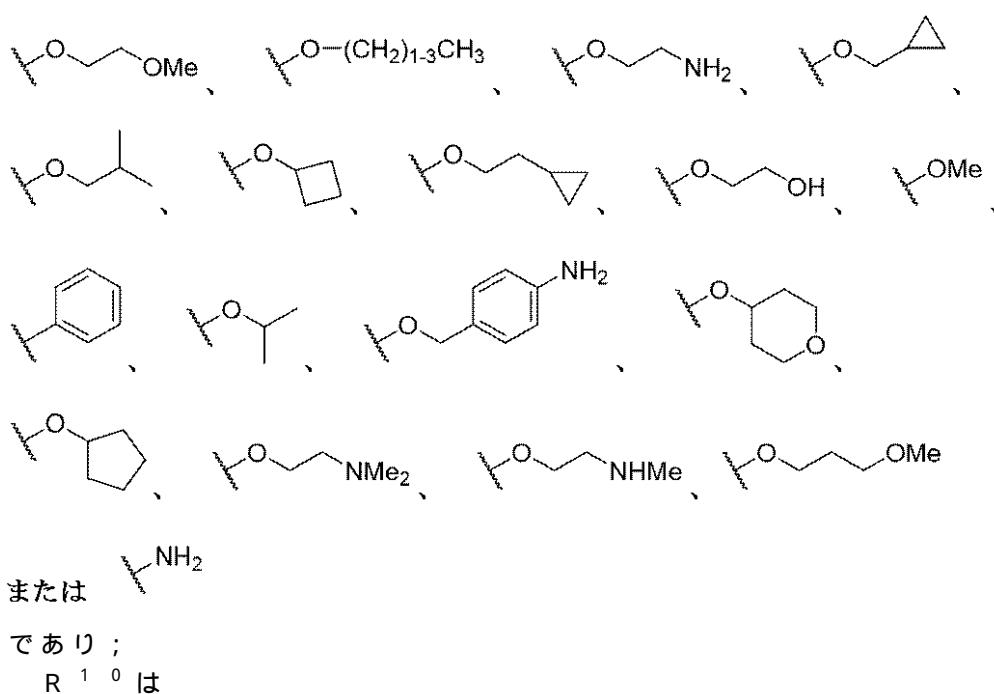


### 【式中：

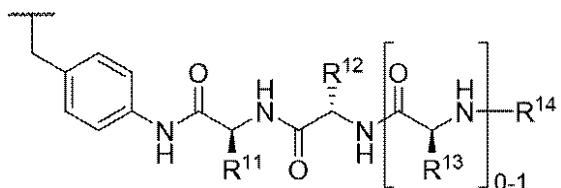
$R^4$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は、各々、Hであり；および

$R^5$ は、

### 【化19】



## 【化20】

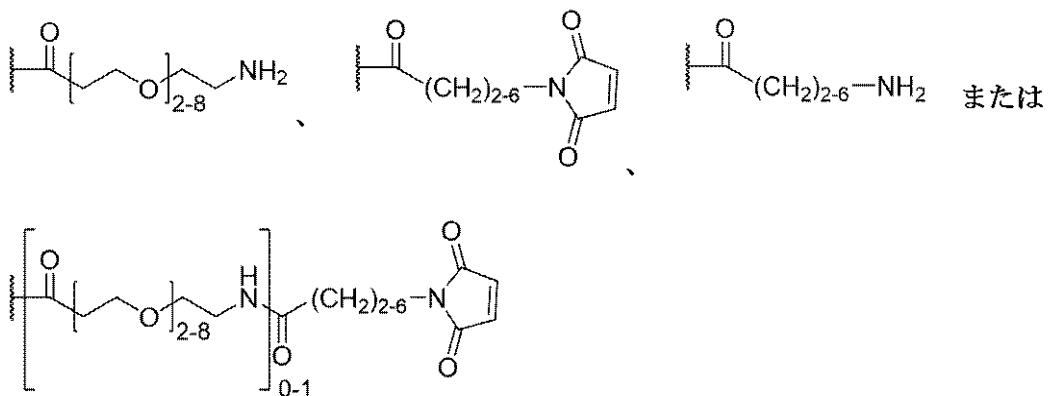


であり；

R<sup>1-1</sup>、R<sup>1-2</sup>、およびR<sup>1-3</sup>は、独立して、H、CH<sub>3</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、または(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=O)NH<sub>2</sub>であり；および

R<sup>1-4</sup>は

## 【化21】

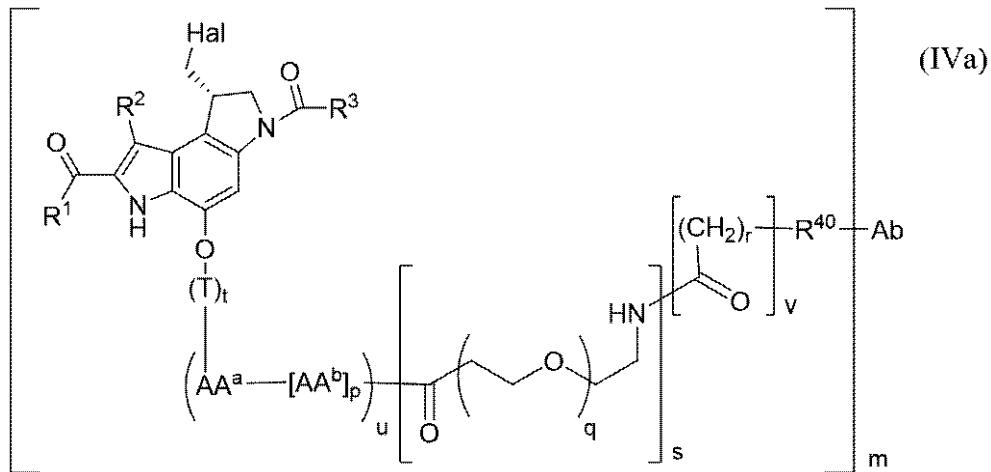


である、請求項1-1に記載のセコ-CP1-リンカ-化合物。

## 【請求項1-3】

構造式(IVa)：

## 【化22】

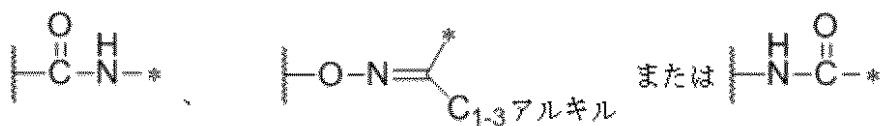
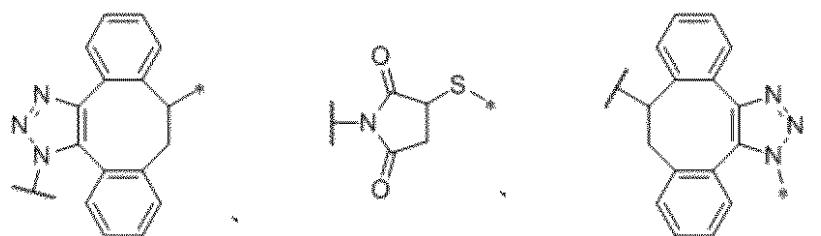


[式中

A b は抗体であり；

R<sup>4-0</sup> は、結合手、

## 【化23】



であり、ここで A<sub>b</sub> と結合する R<sup>4-0</sup> の原子価がオープンであるのは星印 (\*) で示され  
、(C<sub>1-3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>r</sub> と結合する R<sup>4-0</sup> の原子価がオープンであるのは波線

## 【化24】

(~~~~~)

で示され；

m は 1、2、3、または 4 であり；

v は 0 または 1 である：ただし、s が 1 で、R<sup>4-0</sup> が結合手の場合にのみ、v は 0 と、  
そして v が 0 で、s が 1 である場合にのみ、R<sup>4-0</sup> は結合手とすることができます；

T は自己犠牲基であり；

t は 0 または 1 であり；

A<sub>A-a</sub> および各 A<sub>A-b</sub> は、アラニン、D-アラニン、D-アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、D-カルボキシグルタミン酸、シトルリン、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、メチオニン、ノルロイシン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、セリン、スレオニン、トリプトファン、チロシン、およびバリンからなる群より独立して選択され；

u は 0 または 1 であり；

p は 1、2、3、または 4 であり；

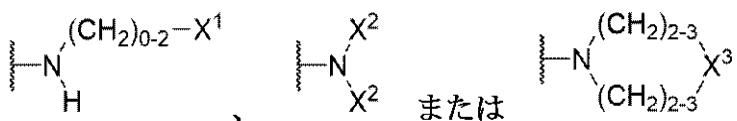
q は 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 (好ましくは、2  
、3、4、または 8) であり；

r は 1、2、3、4、または 5 であり；

s は 0 または 1 であり；

H<sub>a</sub> 1 は C<sub>1</sub> または B<sub>r</sub> であり；R<sup>1</sup> は

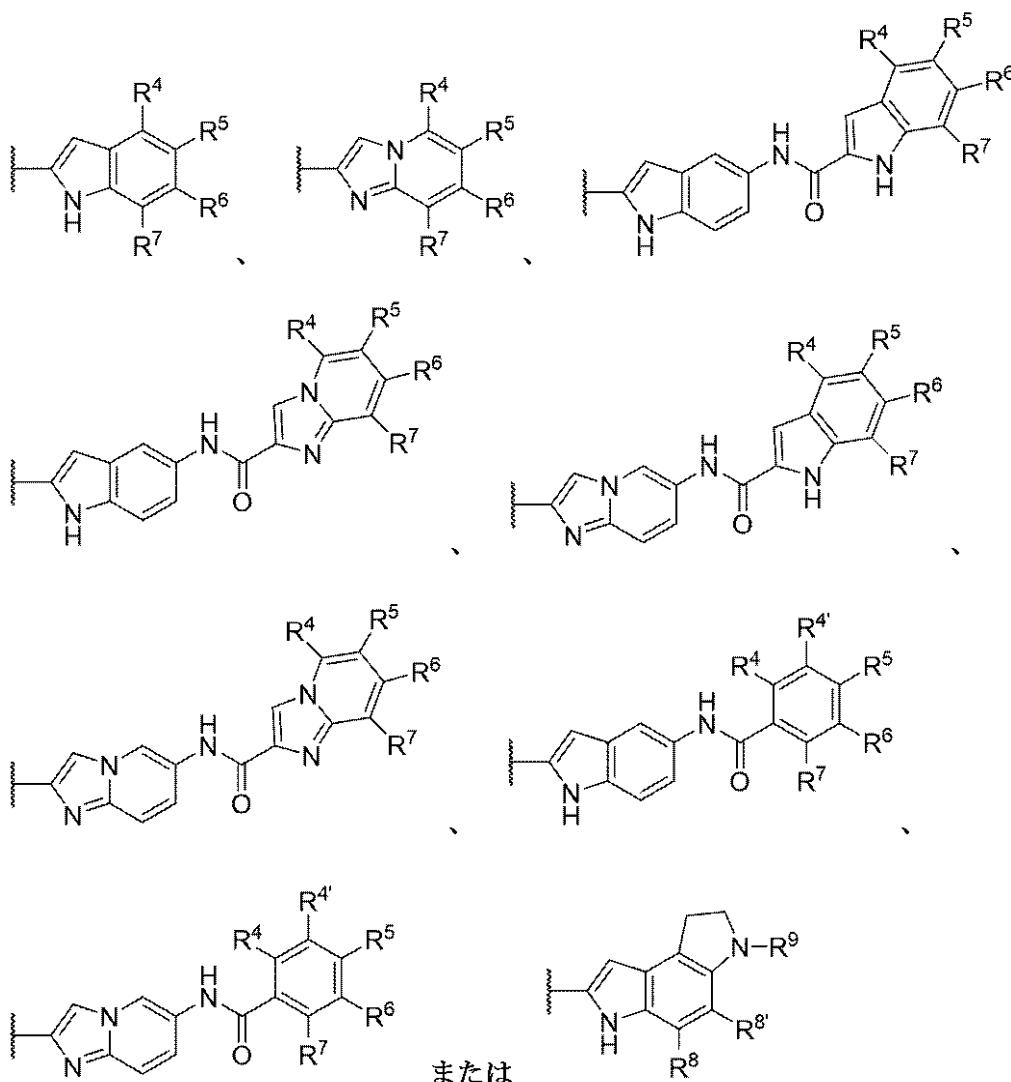
## 【化25】



であり；

R<sup>2</sup> は、H、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル)、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル)、または C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル)<sub>2</sub> であり；R<sup>3</sup> は

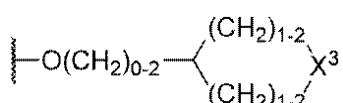
## 【化26】



であり；

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、またはR<sup>7</sup>は、独立して、H、OMe、OH、6員のアリール基、5員または6員のヘテロアリール基、NH<sub>2</sub>、NHMe、NMe<sub>2</sub>、NH(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、N(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、NHC(=O)X<sup>1</sup>、O(C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>X<sup>1</sup>、または

## 【化27】



であって、

ここでC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基は、置換されていなくても、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、またはNH<sub>2</sub>によって置換されてもよく、アリールまたはヘテロアリール基はC<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル、OH、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、またはCNで置換されてもよい；

ただし、R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、およびR<sup>7</sup>のうち少なくとも1つはH以外の基であり；

R<sup>8</sup>およびR<sup>8'</sup>は、独立して、H、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、Cl、Br、F、O(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH<sub>2</sub>、またはO(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OHであり；

$R^9$  は、H、C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、C(=O)NH<sub>2</sub>、C(=O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、C(=O)(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH<sub>2</sub>、(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、または(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>であり；

$X^1$  は、各々独立して、6員のアリールまたは5ないし6員のヘテロアリール基であって、置換されていないか、またはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、OH、O(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)<sub>2</sub>、F、Cl、Br、NO<sub>2</sub>、またはCNで置換されており；

$X^2$  は、各々独立して、H、Me、またはC<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキル基であって、置換されていないか、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、OH、またはNH<sub>2</sub>で置換されていてもよく；および

$X^3$  は、各々独立して、O、NH、N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル)、またはSである]で示される、抗体-薬物コンジュゲート、またはその医薬的に許容される塩。

#### 【請求項14】

がんを治療するための、請求項1に記載の化合物、またはその抗体とのコンジュゲートを含む医薬組成物。

#### 【請求項15】

化合物が抗体とコンジュゲートしている、請求項14に記載の医薬組成物。

#### 【請求項16】

がんが、肺がん、胃がん、卵巣がん、または結腸がんである、請求項14または15に記載の医薬組成物。