

【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 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 3 7

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 39/395 E

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 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

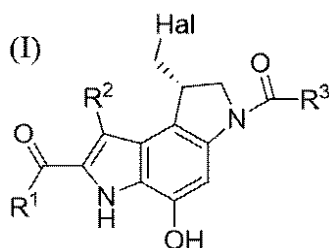
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造式 (I) :

【化 1】

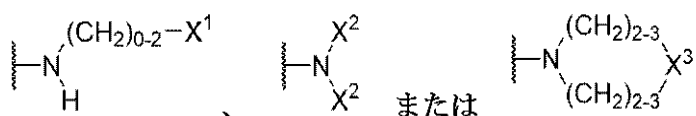


[ 式中 :

Hal は、Cl または Br であり ;

R<sup>1</sup> は

## 【化2】

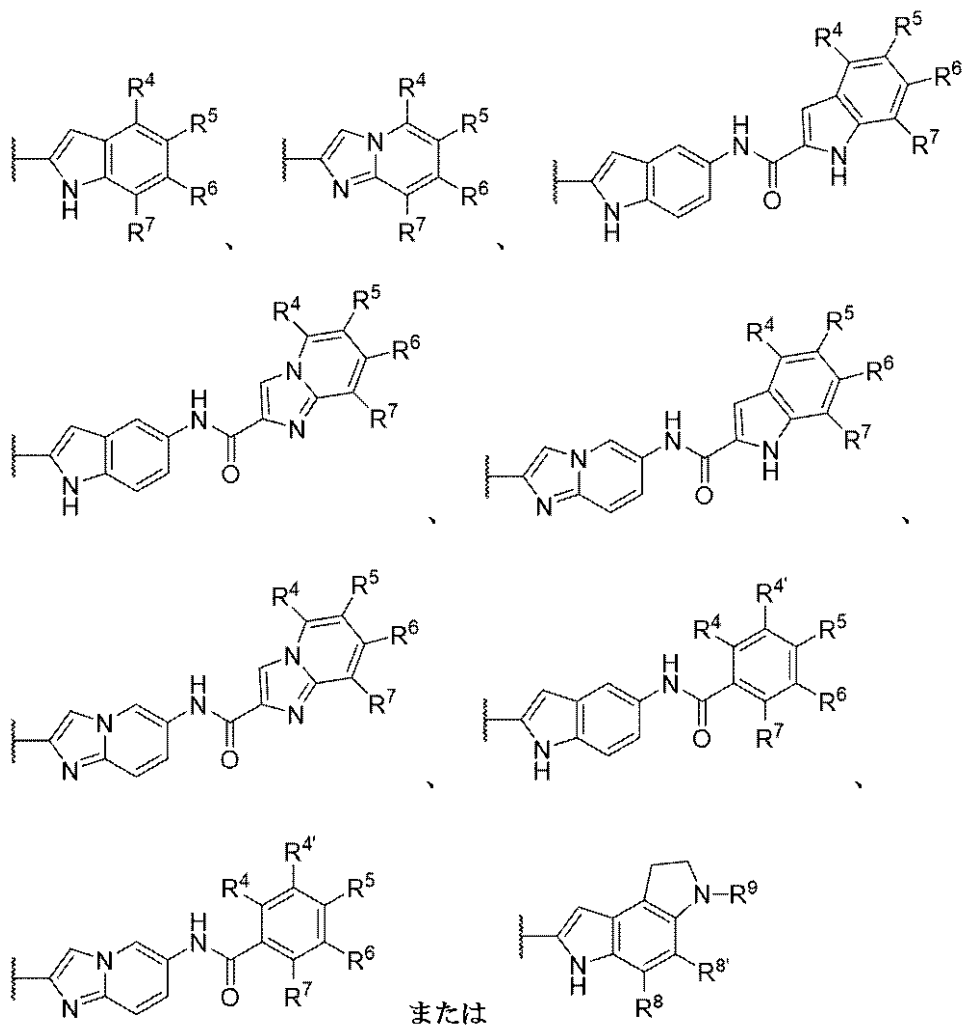


であり；

$R^2$  は、H、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $\text{CO}_2\text{H}$ 、 $\text{CO}_2$  ( $C_1 - C_3$  アルキル)、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $\text{C}(=\text{O})\text{N}(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$  であり；

$R^3$  は

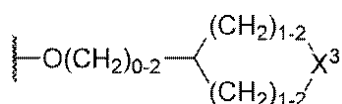
## 【化3】



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、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHMe}$ 、 $\text{NMe}_2$ 、 $\text{NH}(C_2 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{N}(C_2 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{X}^1$ 、 $\text{O}(C_2 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}\text{X}^1$ 、または

## 【化4】



であり；

ここで、 $C_2 - C_4$  アルキル基は、置換されていないか、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $OH$ 、または $NH_2$ 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、 $C_1 - C_2$  アルキル、 $OH$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_2 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 - C_2 \text{ アルキル})_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $NO_2$ 、または $CN$ で置換されてもよい；

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；

$R^8$  および  $R^{8'}$  は、独立して、 $H$ 、 $OH$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $F$ 、 $O(CH_2)_2 - 4 NH_2$ 、または $O(CH_2)_2 - 4 OH$ であり；

$R^9$  は、 $H$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $(CH_2)_2 - 4 OH$ 、 $(CH_2)_2 - 4 O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $(CH_2)_2 - 4 NH_2$ 、 $(CH_2)_2 - 4 NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または $(CH_2)_2 - 4 N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 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、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $OH$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $NO_2$ 、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 $C_2 - C_4$  アルキル基であって、置換されていないか、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $OH$ 、または $NH_2$ で置換されていてもよく；ならびに

$X^3$  は、各々独立して、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、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。

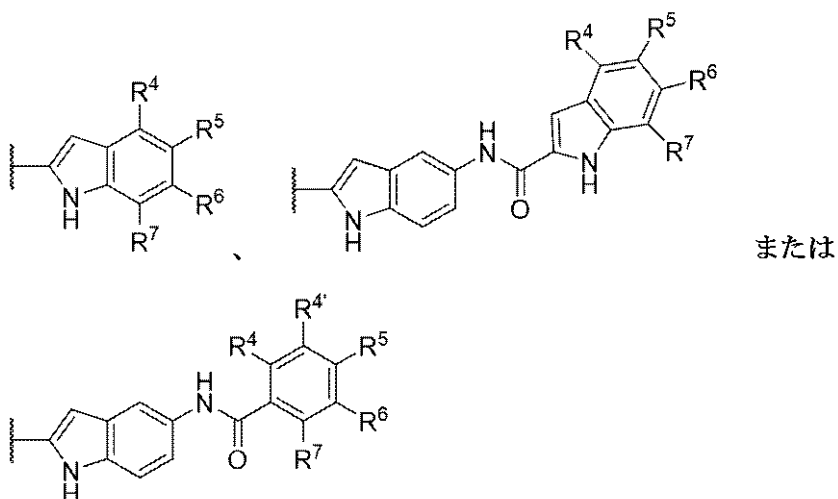
【請求項 2】

$R^2$  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】

$R^3$  が

【化 5】

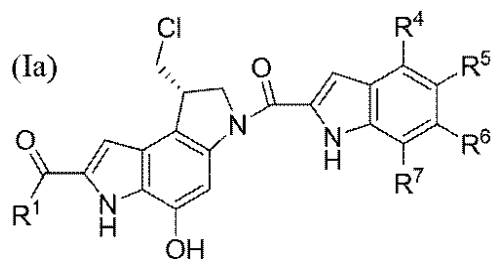


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造式 (I a) :

## 【化 6】

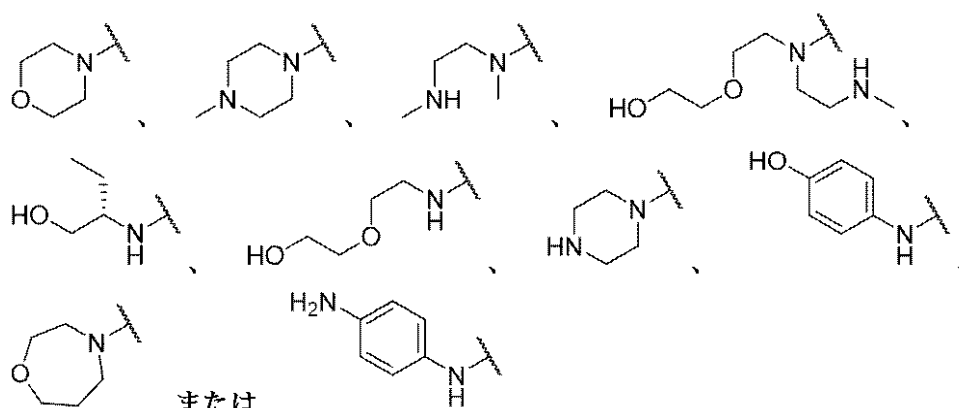


で示される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

$R^4$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  が、各々、H であり、 $R^1$  が

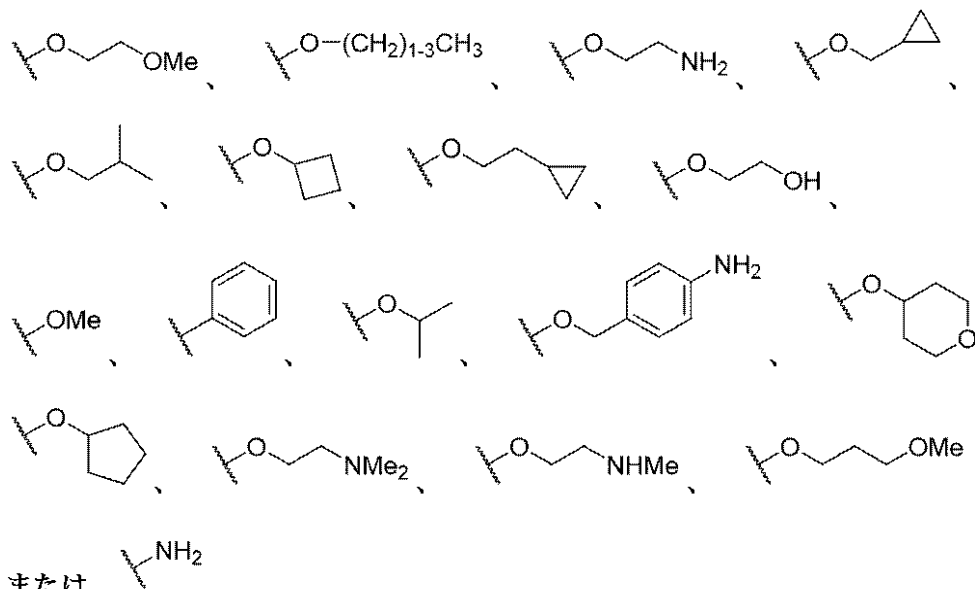
## 【化 7】



であり；および

$R^5$  が

## 【化 8】



である、請求項 4 に記載の化合物。

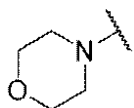
## 【請求項 6】

$R^1$  が、その対応する  $R^1$  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】

$R^1$  が

【化 9】

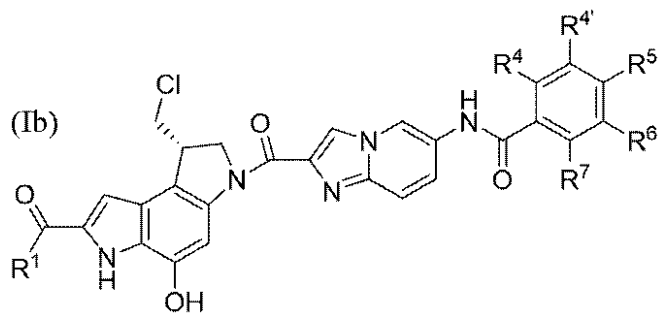


である、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 8】

構造式 (I b) :

【化 10】

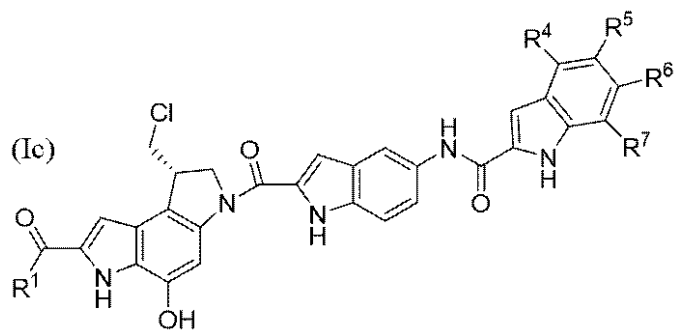


で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

構造式 (I c) :

【化 11】

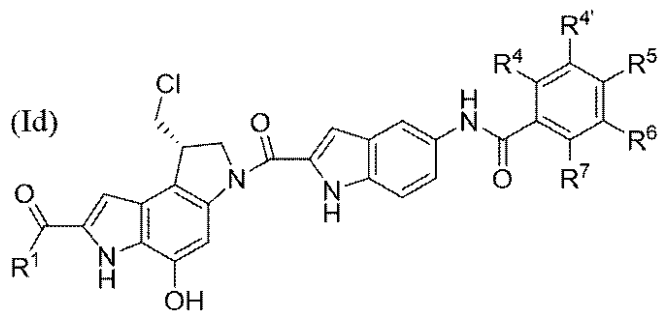


で示される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

構造式 (I d) :

【化 12】



で示される、請求項 1 に記載の化合物。

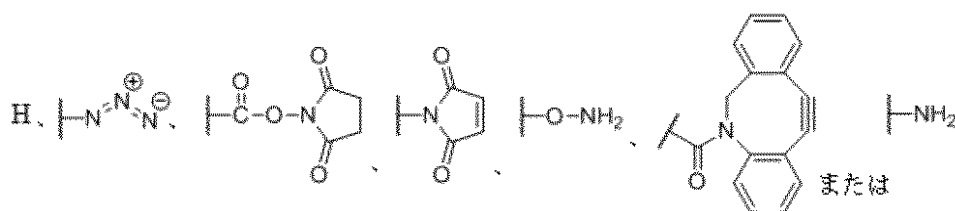
【請求項 11】

構造式 (I I I a) :

$$\text{Chemical structure (IIIa):}$$

$$\text{A complex molecule consisting of a substituted indole system linked via an ether group (O) to a polymer chain. The indole system has substituents R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, and a halogen (Hal) on the pyrrole ring, and a carbonyl group (C=O) attached to the nitrogen. The polymer chain is represented by brackets and subscripts, showing repeating units of AA<sup>a</sup> and AA<sup>b</sup>, a carbonyl group, and a polyether segment (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O). The chain ends with a terminal group (R<sup>31</sup>) and a subscript 'v'.$$

【化 1 4】

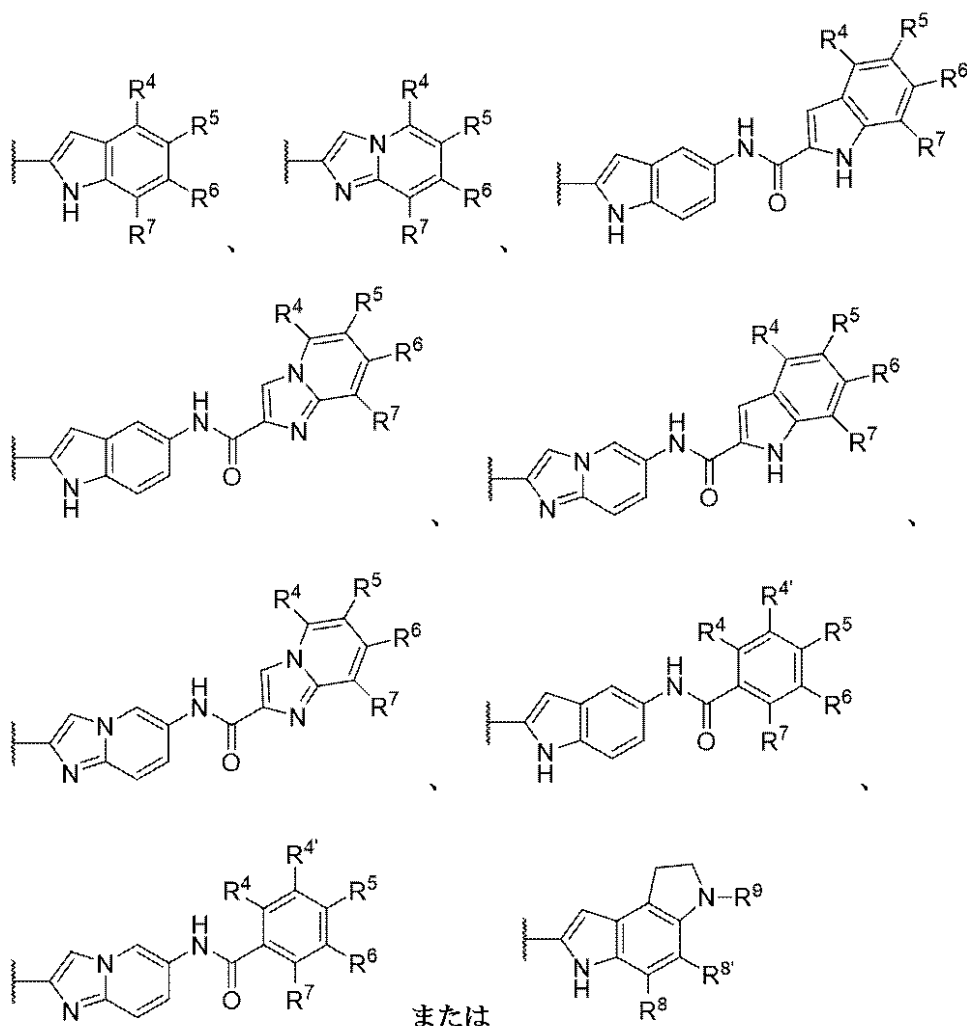


$R^1$  は

$$\begin{array}{c} \text{---N---(CH}_2\text{)}_{0-2}\text{---X}^1 \\ | \\ \text{H} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{---N---X}^2 \\ | \\ \text{X}^2 \end{array} \quad \text{または} \quad \begin{array}{c} \text{---N---(CH}_2\text{)}_{2-3} \\ | \quad \diagup \text{X}^3 \\ \text{(CH}_2\text{)}_{2-3} \end{array}$$

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；

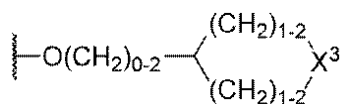
R<sup>3</sup> は  
【化 1 6】



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 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<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、 $H$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $(CH_2)_{2-4}OH$ 、 $(CH_2)_{2-4}O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $(CH_2)_{2-4}NH_2$ 、 $(CH_2)_{2-4}NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $(CH_2)_{2-4}N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$  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  $C_1 - C_3$  アルキル、 $OH$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $NO_2$ 、または  $CN$  で置換されており；

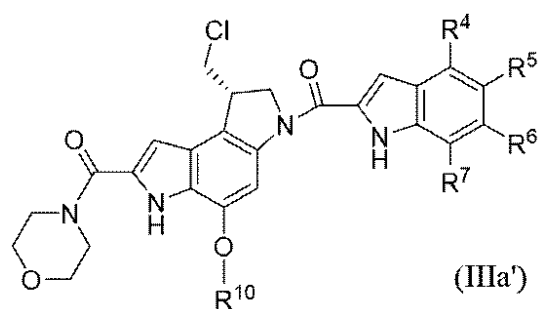
$X^2$  は、各々独立して、 $H$ 、 $Me$ 、または  $C_2 - C_4$  アルキル基であって、置換されていないか、または  $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $OH$ 、または  $NH_2$  で置換されていてもよく；および

$X^3$  は、各々独立して、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $S$  である ] で示されるセコ - C P I - リンカー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 (IIIa') :

【化 18】

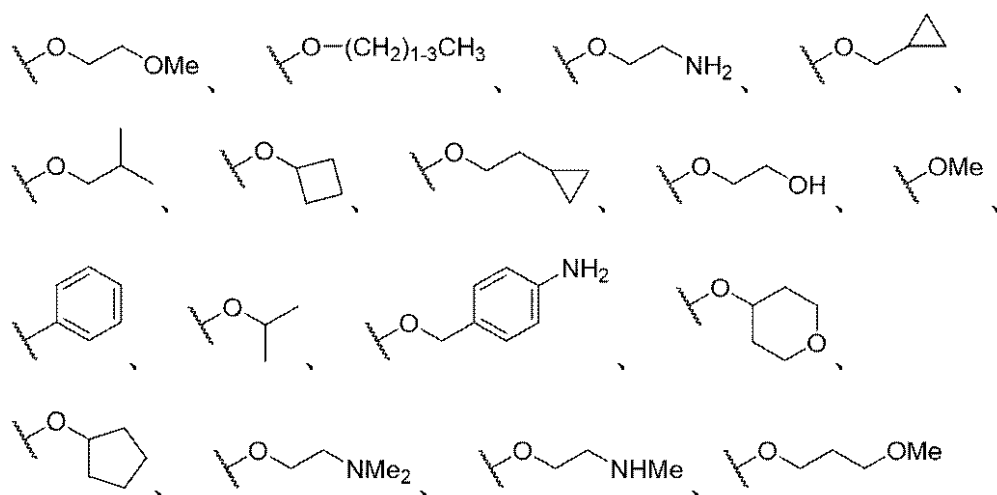


[ 式中 :

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

$R^5$  は、

【化 19】



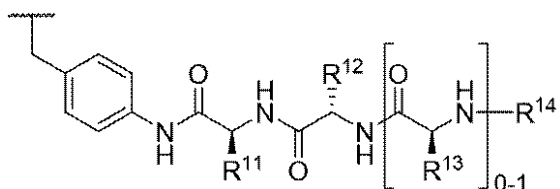
または  $\text{---}NH_2$

であり；

$R^{10}$  は



## 【化 2 0】

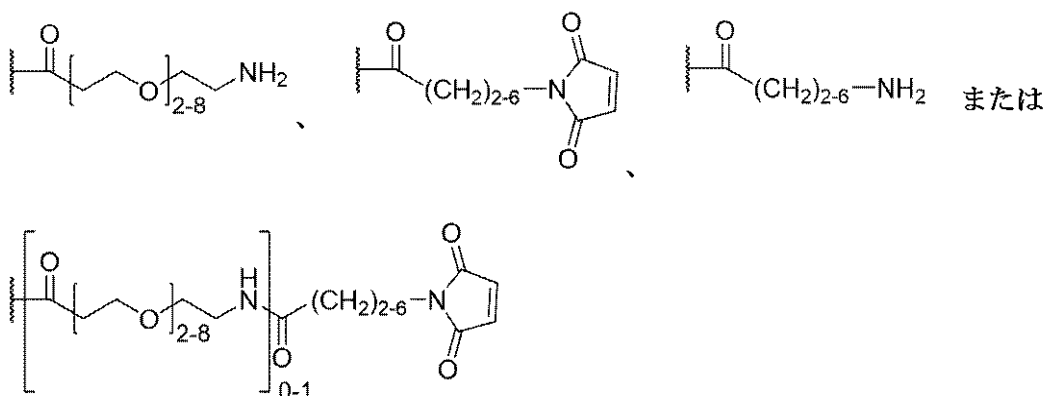


であり；

R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、およびR<sup>13</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>14</sup>は

## 【化 2 1】

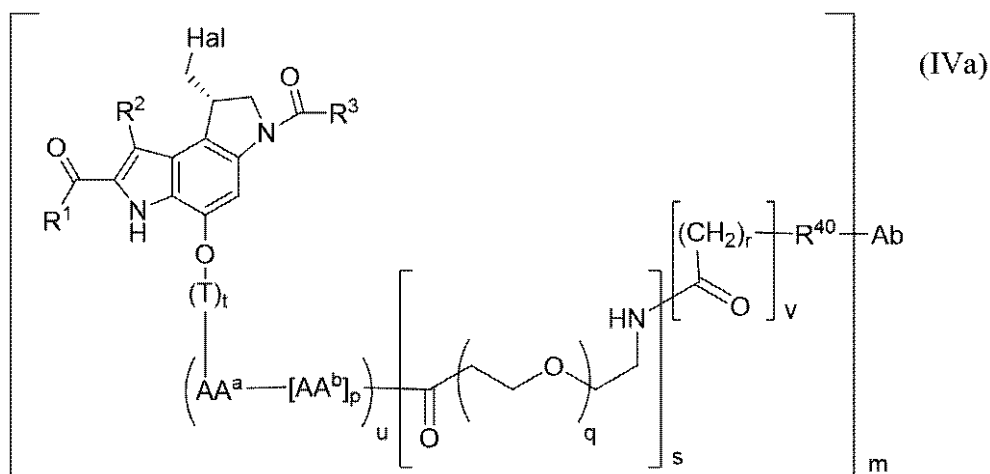


である、請求項 11 に記載のセコ - C P I - リンカー化合物。

## 【請求項 13】

構造式 (IVa)：

## 【化 2 2】

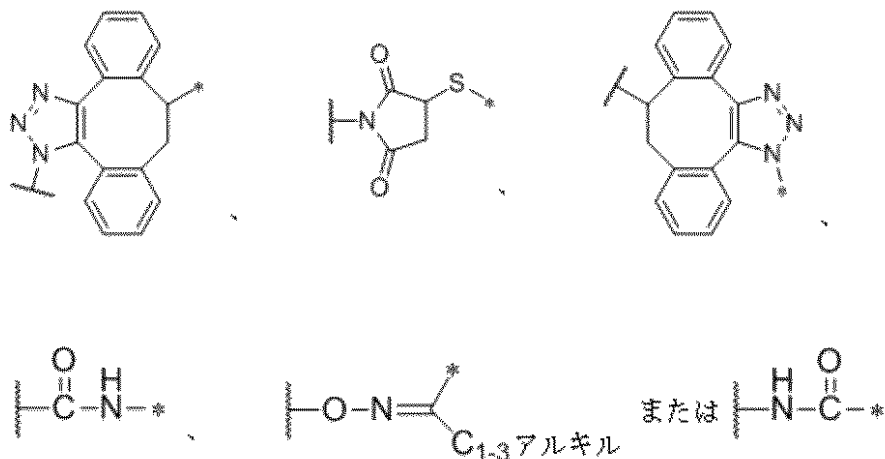


[ 式中

A b は抗体であり；

R<sup>40</sup> は、結合手、

## 【化 2 3】



であり、ここで A b と結合する R<sup>40</sup> の原子価がオープンであるのは星印 ( \* ) で示され、( CH<sub>2</sub> )<sub>r</sub> と結合する R<sup>40</sup> の原子価がオープンであるのは波線

## 【化 2 4】

(~~~~~)

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>40</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>40</sup> は結合手とすることができ；

T は自己犠牲基であり；

t は 0 または 1 であり；

A A<sup>a</sup> および各 A A<sup>b</sup> は、アラニン、 $\alpha$ -アラニン、 $\beta$ -アミノ酪酸、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、 $\gamma$ -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；

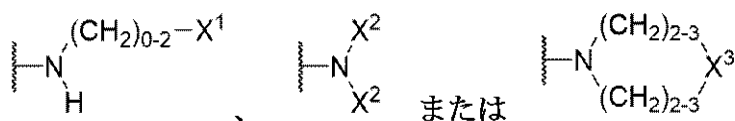
r は 1、2、3、4、または 5 であり；

s は 0 または 1 であり；

H a l は C l または B r であり；

R<sup>1</sup> は

## 【化 2 5】

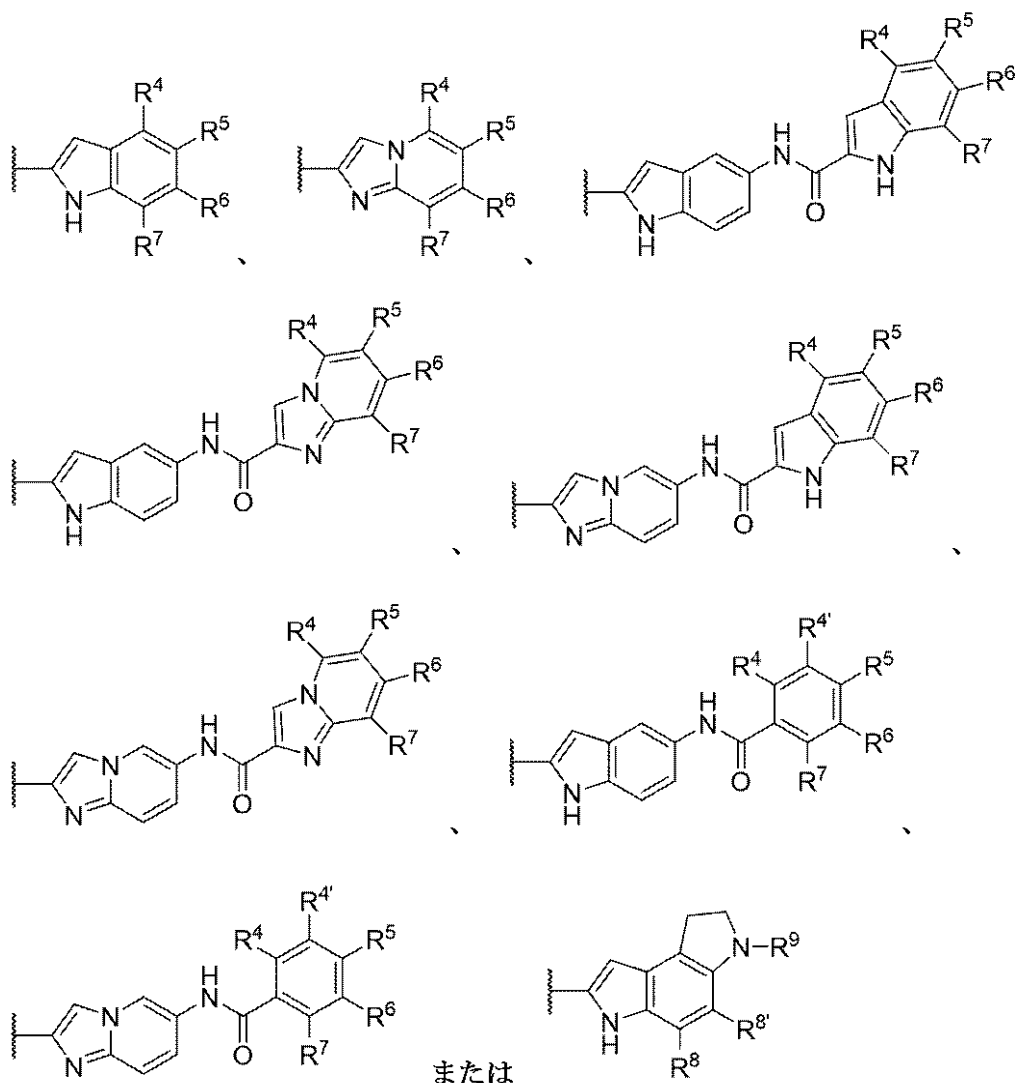


であり；

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

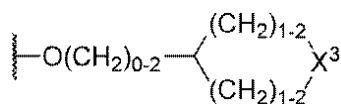
## 【化 2 6】



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 2 7】



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、 $H$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)NH_2$ 、 $C(=O)NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $C(=O)(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $(CH_2)_{2-4}OH$ 、 $(CH_2)_{2-4}O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $(CH_2)_{2-4}NH_2$ 、 $(CH_2)_{2-4}NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、または  $(CH_2)_{2-4}N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$  であり；

$X^1$  は、各々独立して、6 員のアリーールまたは 5 ないし 6 員のヘテロアリーール基であって、置換されていないか、または  $C_1 - C_3$  アルキル、 $OH$ 、 $O(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $NO_2$ 、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  $C_2 - C_4$  アルキル基であって、置換されていないか、 $OCH_2CH_2OH$ 、 $OCH_2CH_2NH_2$ 、 $NHCH_2CH_2OH$ 、 $NHCH_2CH_2NH_2$ 、 $OH$ 、または  $NH_2$  で置換されていてもよく；および

$X^3$  は、各々独立して、 $O$ 、 $NH$ 、 $N(C_1 - C_3 \text{ アルキル})$ 、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。