

【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 29 年 4 月 27 日 (2017.4.27)

【公表番号】特表 2016-516061 (P2016-516061A)

【公表日】平成 28 年 6 月 2 日 (2016.6.2)

【年通号数】公開・登録公報 2016-034

【出願番号】特願 2016-503078 (P2016-503078)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/28 Z N A

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成 29 年 3 月 10 日 (2017.3.10)

【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】

標的化剤抗体抱合体であって：

- a．抗体または抗体フラグメントではない、標的細胞に結合する標的化剤；および
- b．標的細胞に対して結合しない抗体または抗体フラグメント；および
- c．1 つ以上のリンカー

を含み、

ここで抗体または抗体フラグメントは 1 つ以上のリンカーによって標的化剤に連結され、ここで抗体または抗体フラグメントは細胞傷害性エフェクター細胞上の抗原を結合することを特徴とする標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2】

抗体又は抗体フラグメントは 1 つ以上の非天然アミノ酸を含む、ことを特徴とする請求項 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3】

標的化剤は、抗体または抗体フラグメントの 1 つ以上の非天然アミノ酸に対して 1 つ以上のリンカーによって部位特異的に連結される、ことを特徴とする請求項 2 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 4】

標的化剤抗体抱合体は式 I：X - L 1 - Y 又は式 I A：Y - L 1 - X であり、式中、：

- a．X は抗体または抗体フラグメントを含み；
- b．L 1 は 1 つの以上のリンカーを含み；及び

c . Y は標的化剤を含む

ことを特徴とする請求項 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 5】

抗体の少なくとも一部分は、ヒトの、ヒト化された、ヒトの操作された、または完全にヒトの抗体に基づくか又は由来する、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の抗体。

【請求項 6】

抗体はキメラ抗体であることを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 7】

標的化剤は標的細胞上の細胞表面タンパク質または細胞表面マーカを結合することを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 8】

細胞傷害性エフェクター細胞は、免疫応答を開始することが可能であることを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 9】

抗原は T 細胞受容体 (T C R) であることを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 10】

抗原は T 細胞共受容体を含むことを特徴とする、請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 11】

共受容体は C D 3 T 細胞共受容体である請求項 10 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 12】

細胞傷害性エフェクター細胞は造血細胞である、ことを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 13】

造血細胞は、マクロファージ、好中球、好酸球、ナチュラルキラー細胞、B 細胞、または T 細胞から選択される、ことを特徴とする請求項 12 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 14】

細胞傷害性エフェクター細胞は、細胞傷害性 T 細胞である、ことを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 15】

抗体または抗体フラグメントは抗 C D 3 F a b フラグメントを含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 16】

抗 C D 3 F a b フラグメントは U C H T 1 である、ことを特徴とする請求項 15 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 17】

抗体フラグメントは、配列番号： 1 および 2 から選択される配列によってコード化される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 18】

標的化剤は、細胞標的分子、ホルモンリガンド、タンパク質、ペプチド、ペプチド、D N A アプタマー、およびペプチド核酸から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 19】

標的化剤は、抗体または抗体フラグメントを含まない、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 20】

細胞表面タンパク質は、コレシストキニン B 受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、ソマトスタチン受容体 2、a v b 3 インテグリン、ガストリン放出ペプチド受容体、

ニューロキニン 1 受容体、メラノコルチン 1 受容体、ニューロテンシン受容体、ニューロペプチド Y 受容体および C 型レクチン様分子 1 から選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 1】

標的化剤は前立腺特異的膜抗原を結合する、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 2】

標的化剤は、オクトレオチド、オクトレオタート、ソマトスタチンアナログ、C D 3 8 N A D + グリコヒドロラーゼ阻害剤、ペントガストリン、ゴナドトロピン放出ホルモン、C C K B アンタゴニスト、c R G D、およびボンベシンから選択される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 3】

標的化剤は、2 - [3 - (1 , 3 - ジカルボキシプロピ) ウレイドル) ペンタン二酸 (D U P A) を含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 4】

標的化剤抗体抱合体は、腫瘍に浸透するのに十分小さい、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 5】

標的化剤は、配列番号：3 - 4 0 から選択される配列によってコード化される、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 6】

第 2 の標的化剤をさらに含むことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 7】

標的細胞は癌細胞であることを特徴とする請求項 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 8】

癌細胞は、前立腺癌に由来することを特徴とする請求項 2 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 2 9】

癌細胞は、上皮癌、乳癌、腎臓癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、脳癌、神経膠芽腫、膵臓癌、骨髄性白血病、子宮頸癌、甲状腺髄様癌、間質性卵巣癌、星細胞腫、子宮内膜癌、神経内分泌癌、胃腸すい管の腫瘍、非ホジキンリンパ腫、外分泌膵臓癌、ユーイング肉腫、皮膚癌に由来する、ことを特徴とする請求項 2 7 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 0】

X 及び / または Y はオキシムによって L 1 に結合される、ことを特徴とする請求項 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 1】

L 1 は、X と Y の間に約 1 0 乃至 1 0 0 オングストローム () の距離を提供する、ことを特徴とする請求項 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 2】

抗体または抗体フラグメントの 1 以上の非天然アミノ酸は、P アセチルフェニルアラニン (p A c F) を含む、ことを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 3】

抗体または抗体フラグメントの 1 以上の非天然アミノ酸は、セレノシステインを含む、ことを特徴とする請求項 2 又は 3 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 3 4】

請求項 1 乃至 3 3 の標的化剤抗体抱合体を含む、医薬組成物。

【請求項 3 5】

被験体の疾患または疾病を処置する製剤の製造における請求項 1 - 3 3 の標的化剤抗体抱合体または請求項 3 4 の医薬組成物の使用。

【請求項 36】

疾患または疾病は癌であることを特徴とする、請求項 35 に記載の使用。

【請求項 37】

癌は前立腺癌であることを特徴とする、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 38】

癌は、上皮癌、腎臓癌、肺癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、脳癌、神経膠芽腫、膵臓癌、骨髄性白血病、子宮頸癌、甲状腺髄様癌、乳癌、卵巣癌、星細胞腫、子宮内膜癌、神経内分泌癌、胃腸すい管の腫瘍、非ホジキンリンパ腫、外分泌膵臓癌、ユーイング肉腫、および皮膚癌から選択される、ことを特徴とする請求項 36 に記載の使用。

【請求項 39】

製剤はマイクロニードルデバイスを使用して投与可能である、ことを特徴とする請求項 35 に記載の使用。

【請求項 40】

標的化剤抗体抱合体であって、該標的化剤抗体抱合体は、

- a . 抗 C D 3 F a b ;
- b . 1 つ以上の D U P A 分子 ; 及び
- c . 1 つ以上のリンカー

を含み、

ここで抗体または抗体フラグメントは 1 つ以上のリンカーによって 1 つ以上の標的化剤に対して連結される、ことを特徴とする標的化剤抗体抱合体。

【請求項 41】

抗 C D 3 F a b は 1 つ以上の非天然アミノ酸を含む、ことを特徴とする請求項 41 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 42】

第 1 の非天然アミノ酸および第 2 の非天然アミノ酸は、抗 C D 3 F a b の天然アミノ酸を置換し、ここで天然アミノ酸は、抗 C D 3 F a b の重鎖のリジン 138 (L y s 138)、抗 C D 3 F a b の重鎖のアラニン 123 (A l A ¹ 23)、抗 C D 3 F a b の重鎖のスレオニン 109 (T h r 109)、及び抗 C D 3 F a b の重鎖のセリン 202 (S e r 202) から選択される、ことを特徴とする請求項 42 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 43】

第 1 の D U P A 分子および第 2 の D U P A 分子は、抗 C D 3 F a b の第 1 の非天然アミノ酸および第 2 の非天然アミノ酸に対して部位特異的に連結される、ことを特徴とする請求項 42 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 44】

標的化剤抗体抱合体は式 I : X - L 1 - Y 又は式 I A : Y - L 1 - X であり : 式中

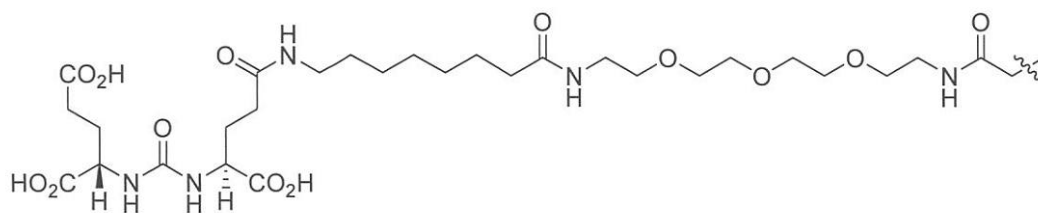
- a . X は抗 C D 3 F a b を含み ;
- b . L 1 は 1 つの以上のリンカーを含み ; および
- c . Y は 1 つ以上の D U P A 分子を含む

ことを特徴とする請求項 40 に記載の標的化剤抗体抱合体。

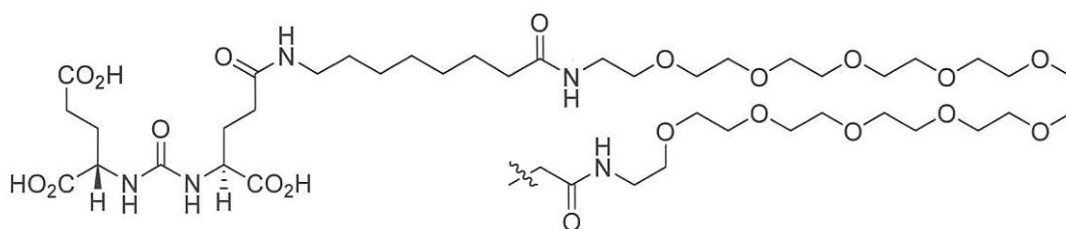
【請求項 45】

式 V、式 V I、式 V I I および式 V I I I の化合物 :

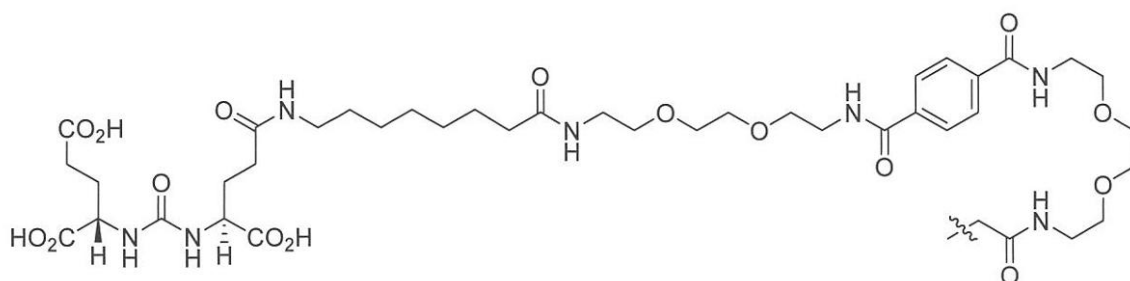
【化 1】



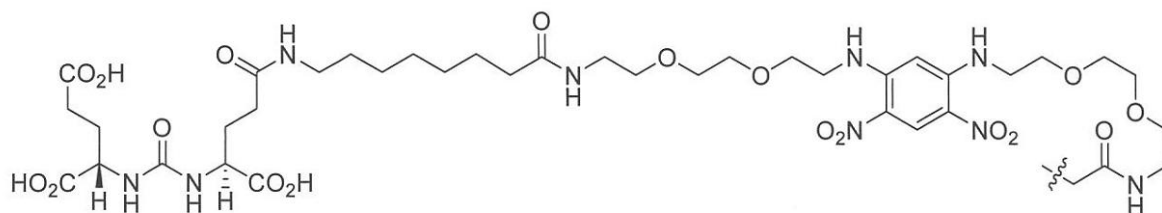
(式 V),



(式 VI)



(式 VII) 及び



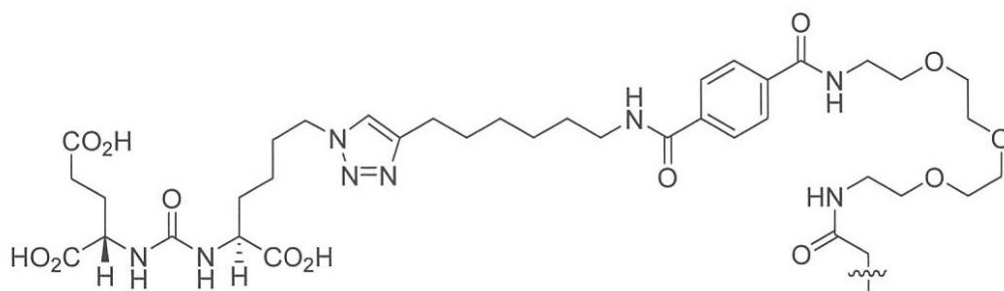
(式 VIII).

から選択される化合物を含む、ことを特徴とする請求項 4 1 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 4 6】

式 I X の化合物：

【化 2】



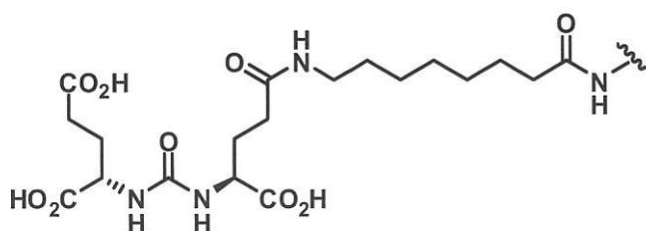
(式 IX).

を含む、ことを特徴とする請求項 4 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 4 7】

式 X の化合物：

【化 3】



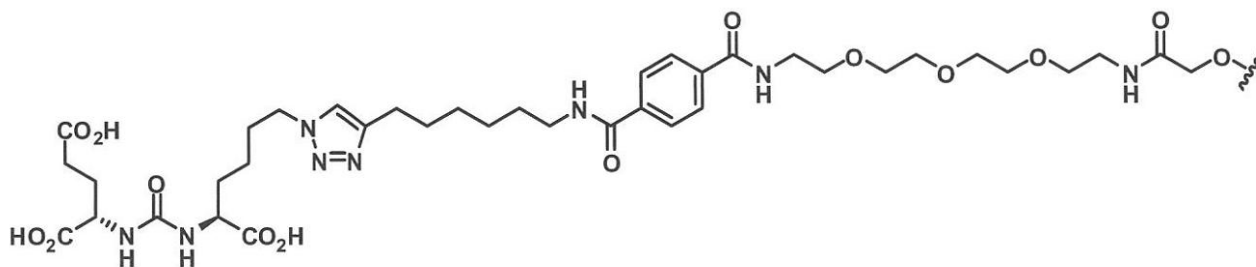
(式 X).

を含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 4 8】

式 X I の化合物：

【化 4】



(式 XI).

を含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

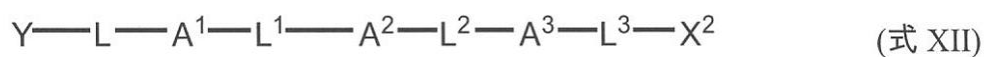
【請求項 4 9】

1 つ以上のリンカーは P - T r i A 由来のリンカーを含む、ことを特徴とする請求項 1 又は 4 に記載の標的化剤抗体抱合体。

【請求項 5 0】

式 X I I の化合物又はその立体異性体であって：

【化 5】

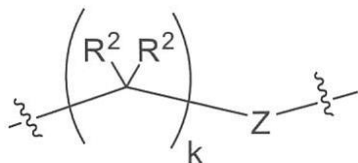


式中：

Y は前立腺特異的膜抗原 (PSMA) のリガンドであり ;

L は

【化 6】

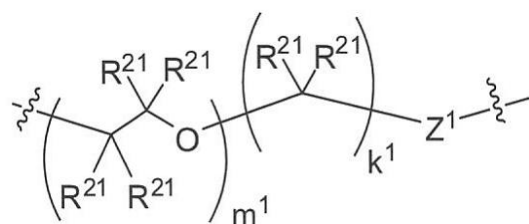


であり ;

A¹ は、アリール、5 乃至 6 員環ヘテロアリール、-C(O)-、-N(R¹)-、-O-、-C(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)-、-S(O)_{1,2}N(R¹)-、および -N(R¹)S(O)_{1,2}- からなる群から選択され ;

L¹ は

【化 7】

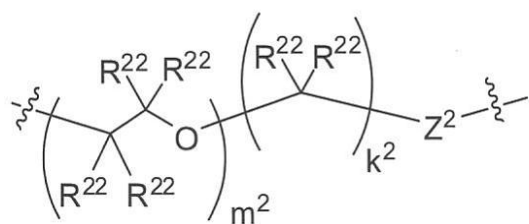


であり ;

A² は、単結合、-C(O)-、-N(R¹)-、-O-、-C(O)N(R¹)-、-N(R¹)C(O)-、-S(O)_{1,2}N(R¹)-、および -N(R¹)S(O)_{1,2}- からなる群から選択され ;

L² は

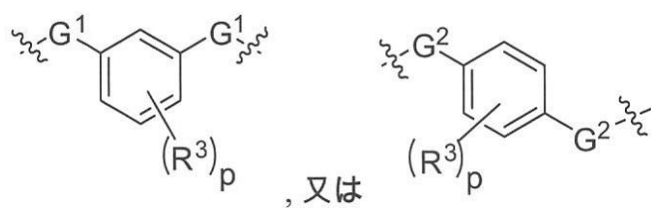
【化 8】



であり ;

A³ は単結合、

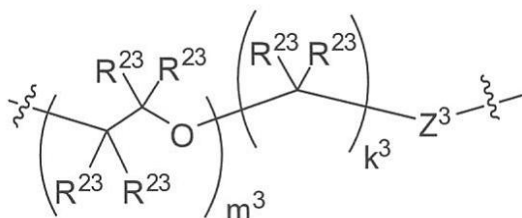
【化 9】



であり ;

L³ は

【化 1 0】



であり；

X^2 は、非天然アミノ酸と反応する官能基に結合されたリンカー、または修飾された非天然アミノ酸に結合されたリンカーであり、ここで、修飾された非天然アミノ酸は X の一部であり、ここで X は修飾された治療用ペプチド、タンパク質、または抗体であり；

各々の R^1 は、H、アルキル、又はハロアルキルから独立して選択され；

各々の R^2 、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} は、独立して、H、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから選択され；

各々の R^3 は、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキル、 $-NO_2$ 、および NR^1 から独立して選択され；

各々の G^1 及び G^2 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-S(O)_{1,2}N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)S(O)_{1,2}-$ から成る群から独立して選択され；

各々の Z 、 Z^1 、 Z^2 、および Z^3 は、単結合、 $-O-$ 、および $-N(R^1)-$ 、からなる群から独立して選択され；

k 、 k^1 、 k^2 、及び k^3 は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10からそれぞれ独立して選択され；

m^1 、 m^2 および m^3 は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び10からそれぞれ独立して選択され；および

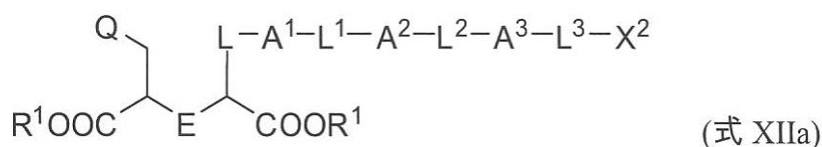
p は0、1、2、3、又は4である

ことを特徴とする化合物。

【請求項 5 1】

化合物は式 $XIIa$ であり；

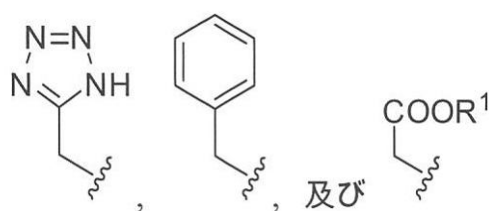
【化 1 1】



式中：

Q は

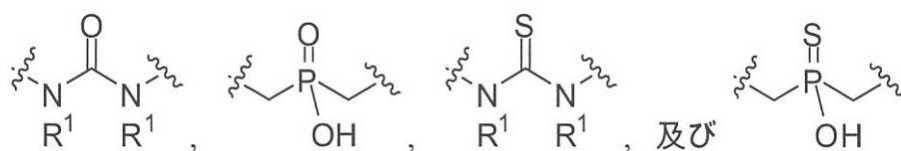
【化 1 2】



から成る群から選択され；および

E は

【化 1 3】



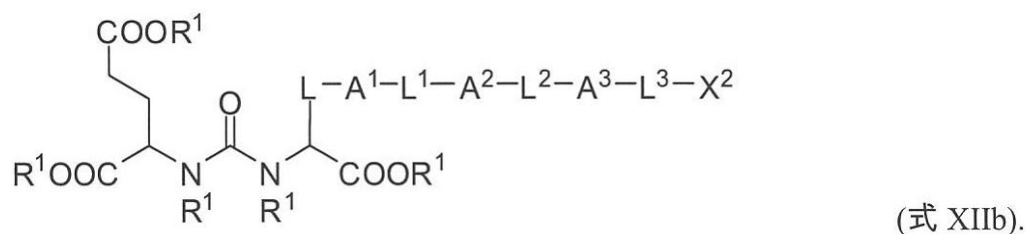
から成る群から選択される

ことを特徴とする請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

化合物は式 I I bであることを特徴とする請求項 5 1 に記載の化合物。

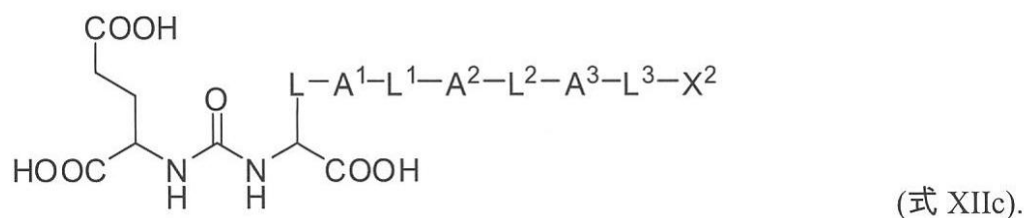
【化 1 4】



【請求項 5 3】

化合物は式 I I cであることを特徴とする請求項 5 2 に記載の化合物。

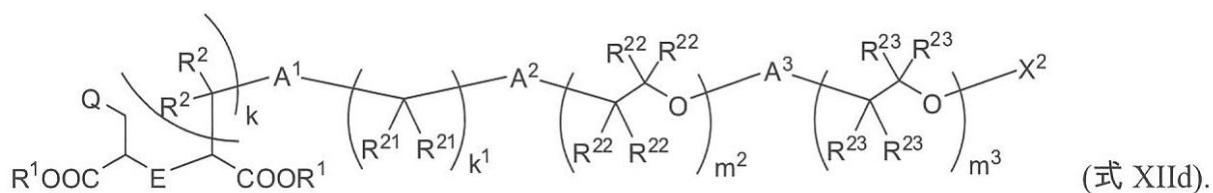
【化 1 5】



【請求項 5 4】

化合物は式 I I dであることを特徴とする請求項 5 1 に記載の化合物。

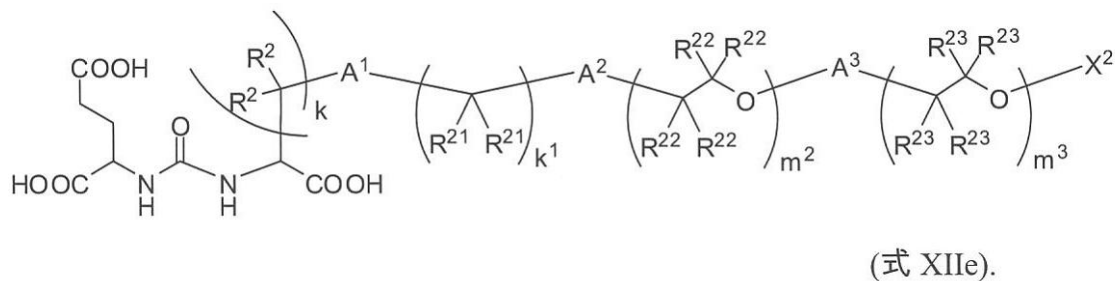
【化 1 6】



【請求項 5 5】

化合物は式 I I eであることを特徴とする請求項 5 4 に記載の化合物。

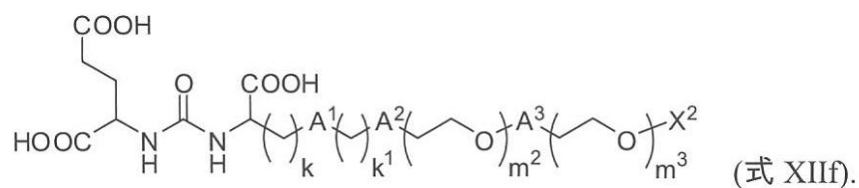
【化 1 7】



【請求項 56】

化合物は式 IIf であることを特徴とする請求項 55 に記載の化合物。

【化 18】



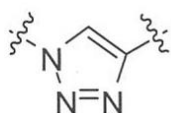
【請求項 57】

A^1 は $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$ であることを特徴とする請求項 50 乃至 56 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 58】

A^1 は

【化 19】

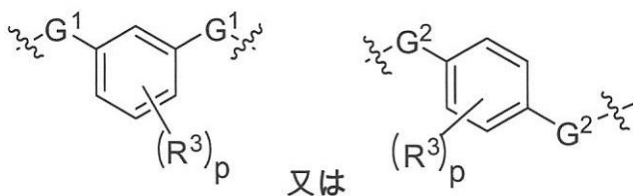


であることを特徴とする請求項 50 乃至 56 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 59】

A^3 は

【化 20】

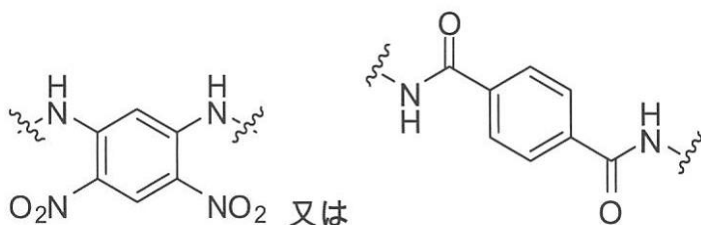


であることを特徴とする請求項 50 乃至 58 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 60】

A^3 は

【化 21】



であることを特徴とする請求項 59 に記載の化合物。

【請求項 61】

各々の R^2 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は、 H 、 F 、 CH_3 または CF_3 から独立して選択されることを特徴とする請求項 50 に記載の化合物。

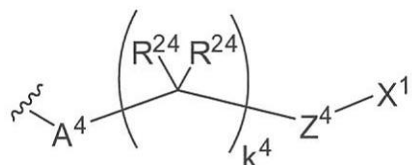
【請求項 62】

各々の R^2 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} は H であることを特徴とする請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 63】

X^2 は

【化 2 2】



であり；

式中：

A^4 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-S(O)_{1,2}N(R^1)-$ 、および $-N(R^1)S(O)_{1,2}-$ からなる群から選択され；

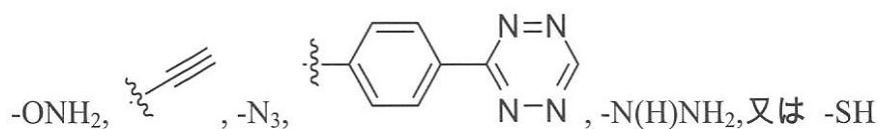
各々の $R^{2,4}$ は、H、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択され；

k^4 は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

Z^4 は、単結合、アリールおよび 5 乃至 6 員環ヘテロアリールから選択され；および

X^1 は、

【化 2 3】

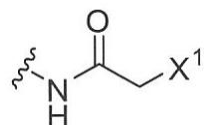


であることを特徴とする、化合物。

【請求項 6 4】

X^2 は

【化 2 4】

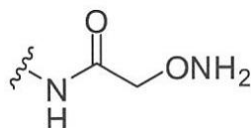


であることを特徴とする請求項 6 3 に記載の化合物。

【請求項 6 5】

X^2 は

【化 2 5】

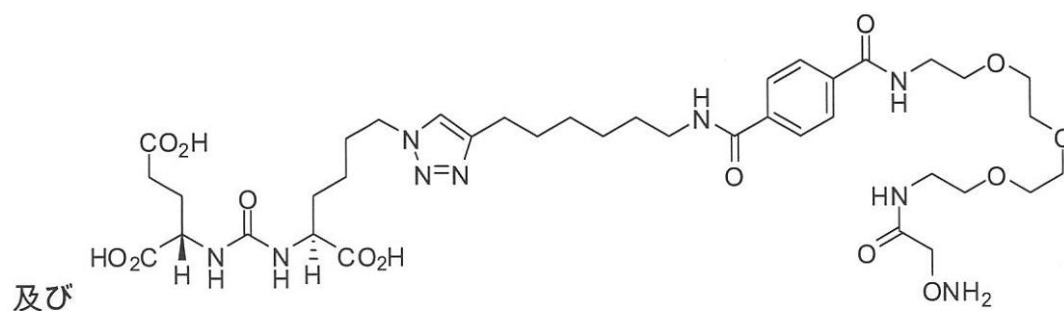
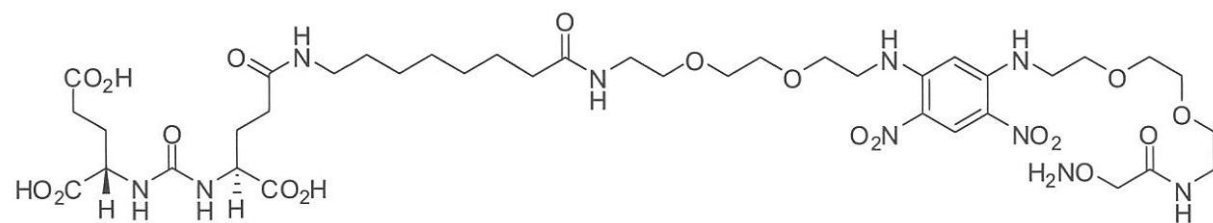
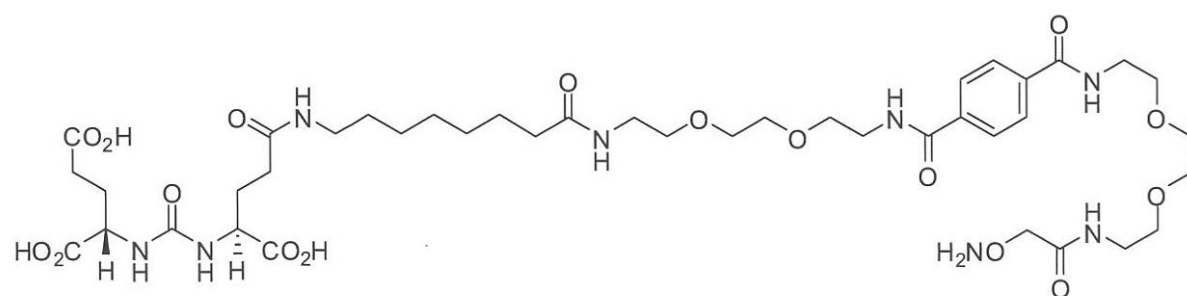
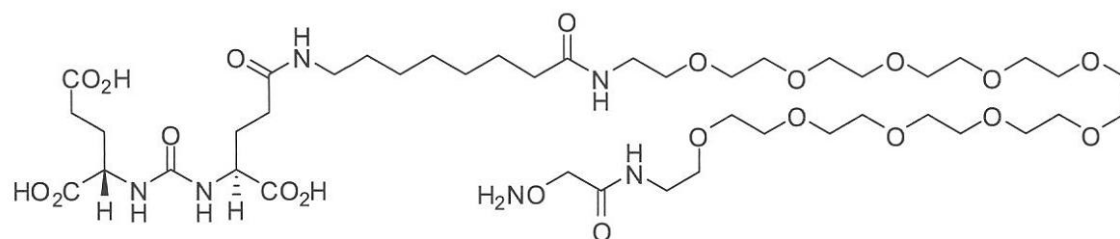
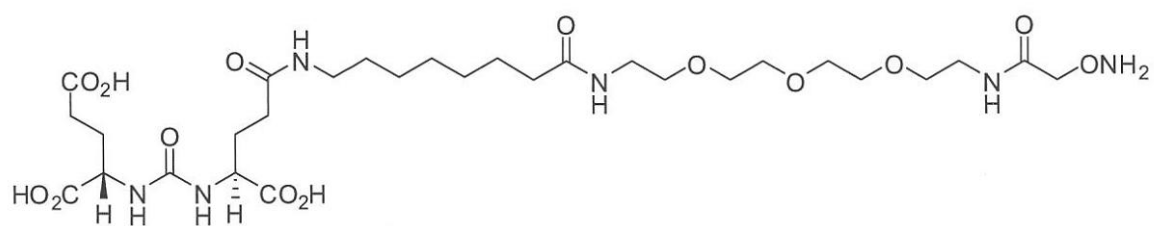


であることを特徴とする請求項 6 4 に記載の化合物。

【請求項 6 6】

化合物またはその立体異性体は

【化 2 6】

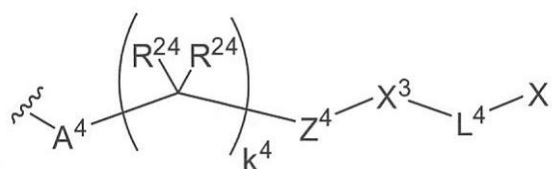


から選択される、ことを特徴とする請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 6 7】

X^2 は

【化 2 7】



であり、

式中：

A^4 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-N(R^1)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(O)N(R^1)-$ 、 $-N(R^1)C(O)-$ 、 $-S(O)_{1,2}N(R^1)-$ 、および $-N(R^1)S(O)_{1,2}-$ からなる群から選択され；

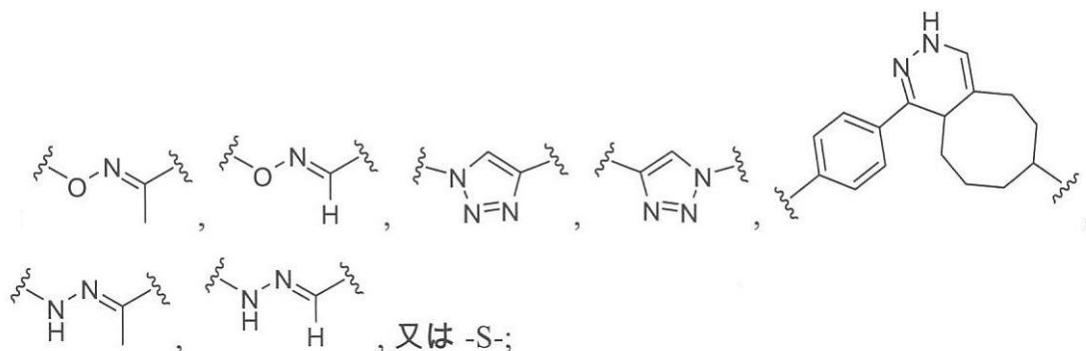
各々の $R^{2,4}$ は、H、ハロ、 $-OR^1$ 、 $-CN$ 、 $-SR^1$ 、アルキル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリールアルキル、またはヘテロアリールアルキルから独立して選択され；

k^4 は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 から選択され；

Z^4 は、単結合、アリールおよび 5 乃至 6 員環ヘテロアリールから選択され；および

X^3 は

【化 28】



から選択され；

X は修飾された治療用のペプチド、タンパク質または抗体であり；

L^4 は、修飾されたアミノ酸に直接付けられた単結合、または修飾されたアミノ酸に結合されたリンカーであり、ここで、修飾されたアミノ酸は X の一部であることを特徴とする請求項 50 乃至 62 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 68】

アミノ酸は非天然アミノ酸であることを特徴とする、請求項 50 乃至 67 の何れか 1 つに記載の化合物。

【請求項 69】

請求項 1 乃至 33 の標的化剤抗体抱合体または請求項 50 乃至 68 の化合物を含む組成物。

【請求項 70】

標的化剤抗体抱合体または化合物の純度が少なくとも 90%であることを特徴とする請求項 69 に記載の組成物。

【請求項 71】

被験体の前立腺癌を処置する製剤の製造における、請求項 1 乃至 33 の標的化剤抗体構築物または請求項 50 乃至 70 の化合物の使用。