

【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8月6日(2020.8.6)

【公開番号】特開2019-178158(P2019-178158A)

【公開日】令和1年10月17日(2019.10.17)

【年通号数】公開・登録公報2019-042

【出願番号】特願2019-117132(P2019-117132)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/59 (2017.01)

A 6 1 K 38/05 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 9/19 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

C 0 7 K 11/00 (2006.01)

C 0 7 K 16/32 (2006.01)

C 0 7 K 5/083 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/59

A 6 1 K 38/05

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 39/395 Y

A 6 1 K 9/19

A 6 1 P 15/00

C 0 7 K 11/00

C 0 7 K 16/32

C 0 7 K 5/083

【手続補正書】

【提出日】令和2年5月22日(2020.5.22)

【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

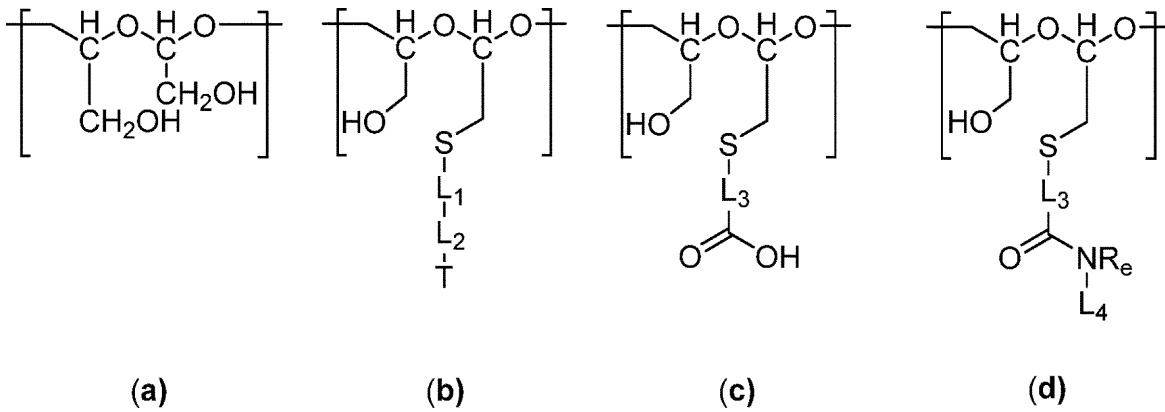
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

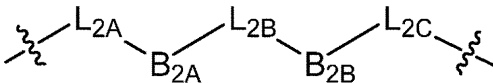
ブロック繰り返しブロックモノマー単位(a)および/または(b)および/または(c)および/または(d)を含む、式(1)の化合物：



(I)

L_1 はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L_2 は存在しないかまたは式：



のものであり得；

L_{2A} はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-NR_c-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L_{2B} および L_{2C} は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-NR_c-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

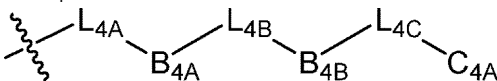
B_{2A} および B_{2B} は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

T は化学療法剤、微小管障害剤、DNA損傷剤およびRNA転写障害剤からなる群より選択される治療剤であり；

L_3 はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

R_e は水素、アルキルおよびヘテロアルキルより選択される置換基であり；

L_4 は式：



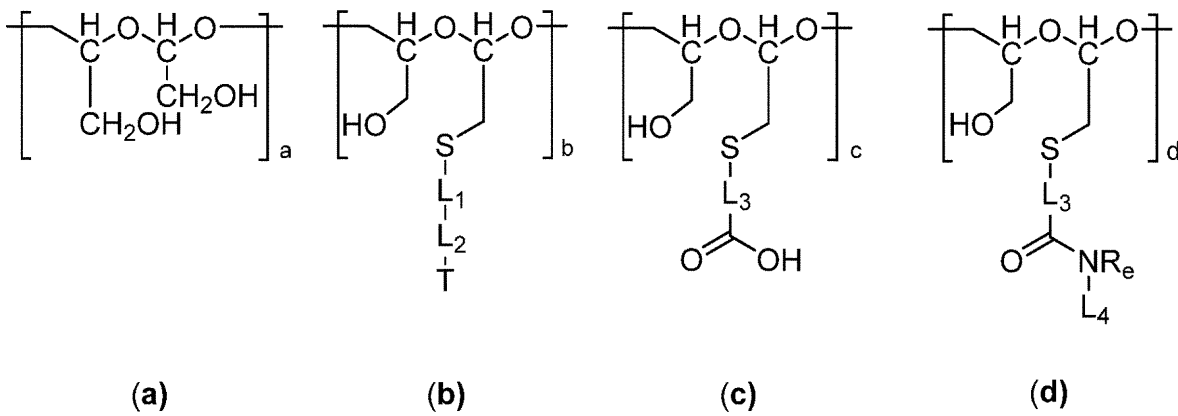
の基であり；

L_{4A} はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-NR_c-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

L_{4B} および L_{4C} は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-NR_c-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

B_{4A} および B_{4B} は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

C_{4A} は



式中、

「a」は各出現時に独立して1~1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1~372の整数であり；

「c」は存在しないか、または各出現時に独立して1~465の整数であり；

「d」は各出現時に独立して1~186の整数であり；かつ

モノマー単位(a)、(b)、(c)、および(d)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、(c)、および/または(d)に共有結合的に繋がっており、かつモノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されている、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

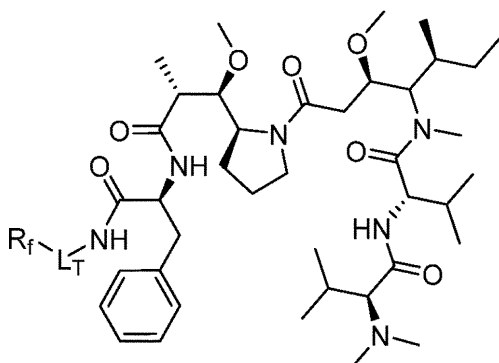
治療剤Tが化学療法剤である、請求項1または2記載の化合物。

【請求項4】

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツプリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、 β -アマンニチン、 γ -アマンニチン、 δ -アマンニチン、 ϵ -アマンニチン、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、請求項1または2記載の化合物。

【請求項5】

治療剤が、構造：

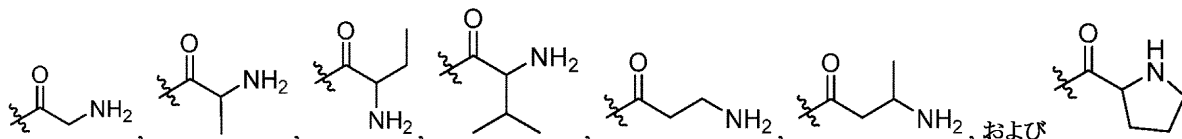


のアウリスタチン誘導体であり、

式中、

L_T は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり、「m」は0~6の整数であり；かつ

R_f は水素、 $-NH_2$ 、 $-C(O)-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、 $-C(O)-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



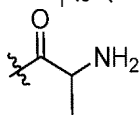
より選択され、かつ「p」は1~4の整数である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R_f が前記化合物へのアウリスタチン誘導体の結合点を含む、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R_f が、水素または



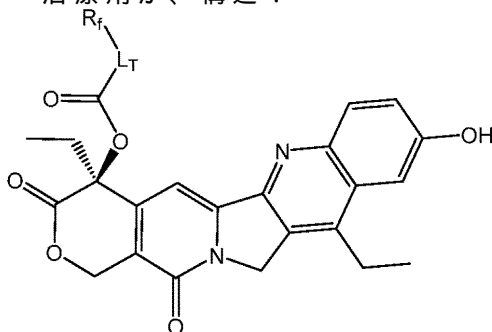
である、請求項5または6記載の化合物。

【請求項8】

治療剤が、カンプトテシンおよびその誘導体より選択されるキノリンアルカロイドである、請求項4記載の化合物。

【請求項9】

治療剤が、構造：

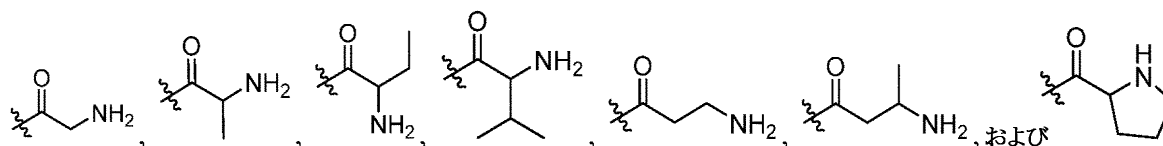


を有するカンプトテシン誘導体であり、

式中、

L_T は $-(CH_2)_m-$ 、 $-(OCH_2)_m-$ 、 $-(CH_2O)_m-$ 、 $-(OCH_2CH_2)_m-$ 、および $-(CH_2CH_2O)_m-$ より選択される連結部分であり；ここで「 m 」は0(すなわち、 L_T は結合である)~6の整数であり；かつ

R_f は水素、 $-NH_2$ 、 $-[C(R_c)(R_d)]_p-NH_2$ 、



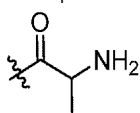
より選択され；ここで「 p 」は1~4の整数である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

R_f が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、請求項9記載の化合物。

【請求項11】

R_f が、水素または



である、請求項9または10記載の化合物。

【請求項12】

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項1~11のいずれか一項記載の化合物。

【請求項13】

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、ST EAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、

ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】

標的指向部分Aがトラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、請求項12記載の化合物。

【請求項15】

L_2 が存在しない、請求項1～14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

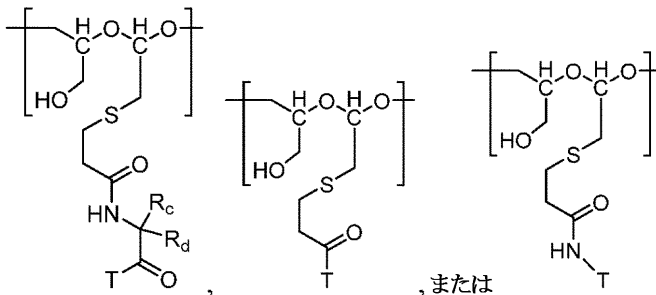
L_1 がアルキレンである、請求項1～15のいずれか一項記載の化合物。

【請求項17】

L_1 がメチレンまたはエチレンである、請求項16記載の化合物。

【請求項18】

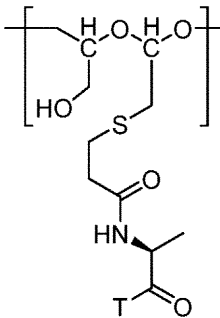
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項1～17のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

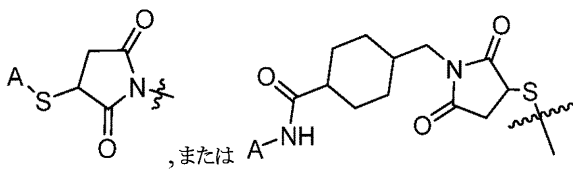
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

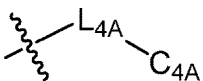
C_{4A} が、



である、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

L_4 が、構造：



を有する、請求項1～20のいずれか一項記載の化合物。

【請求項22】

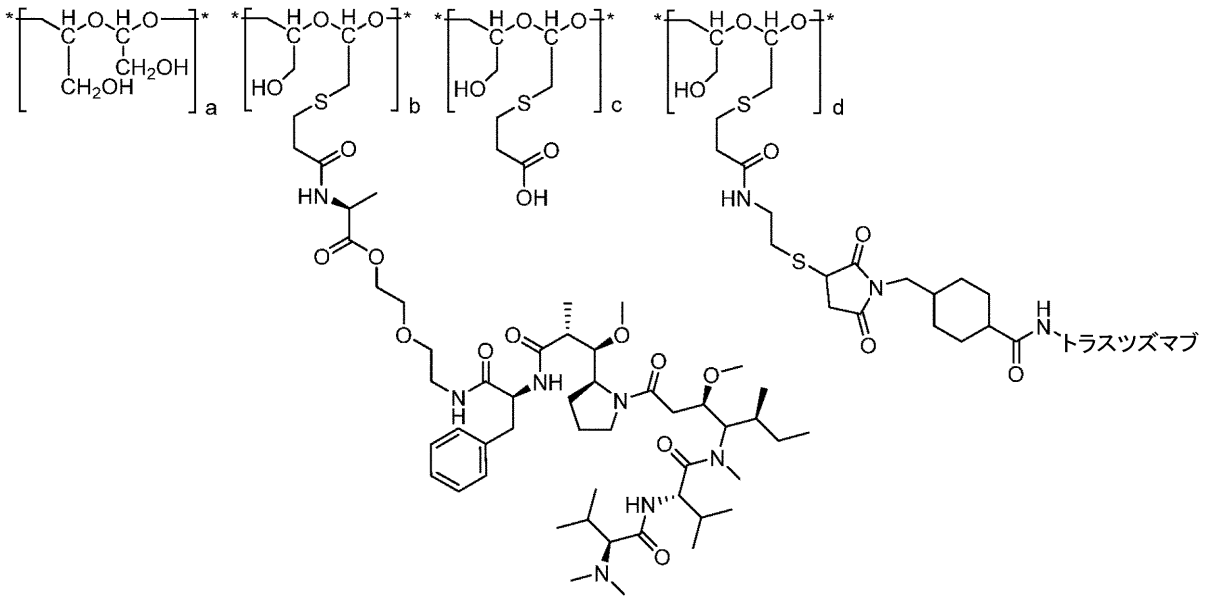
L_{4A} がアルキレンまたはヘテロアルキレンである、請求項1～21のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 3】

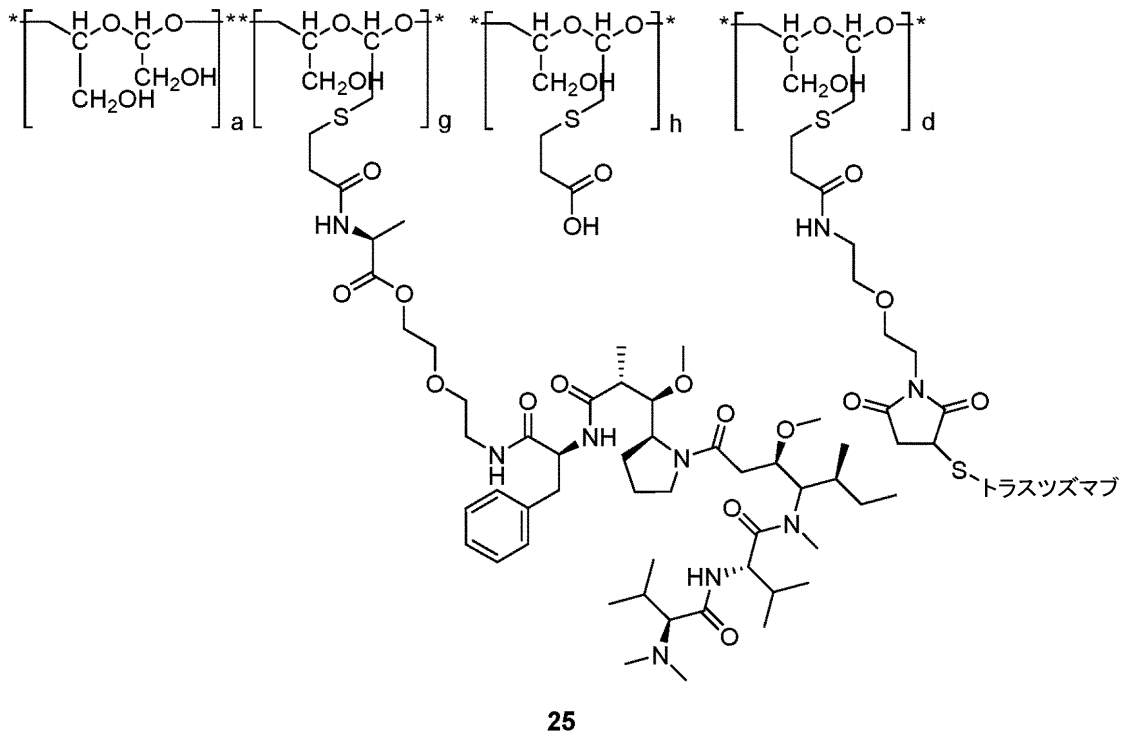
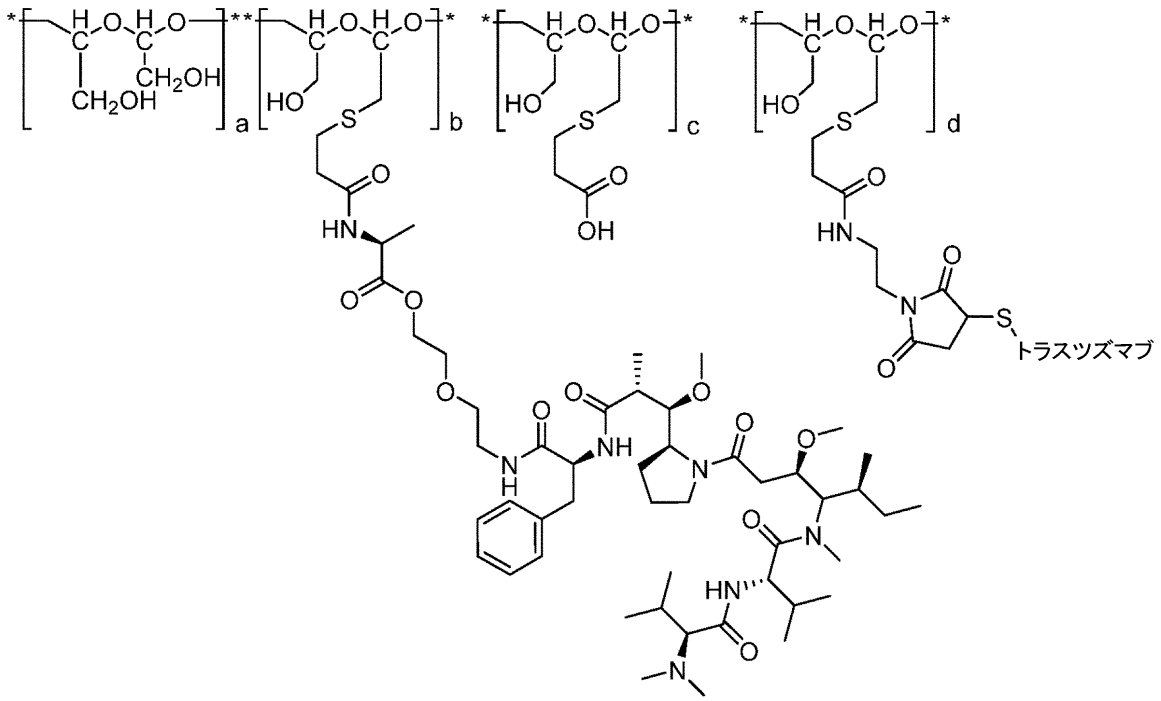
化合物中のT:Aのモル比が約5:1より大きい、請求項1~22のいずれか一項記載の化合物

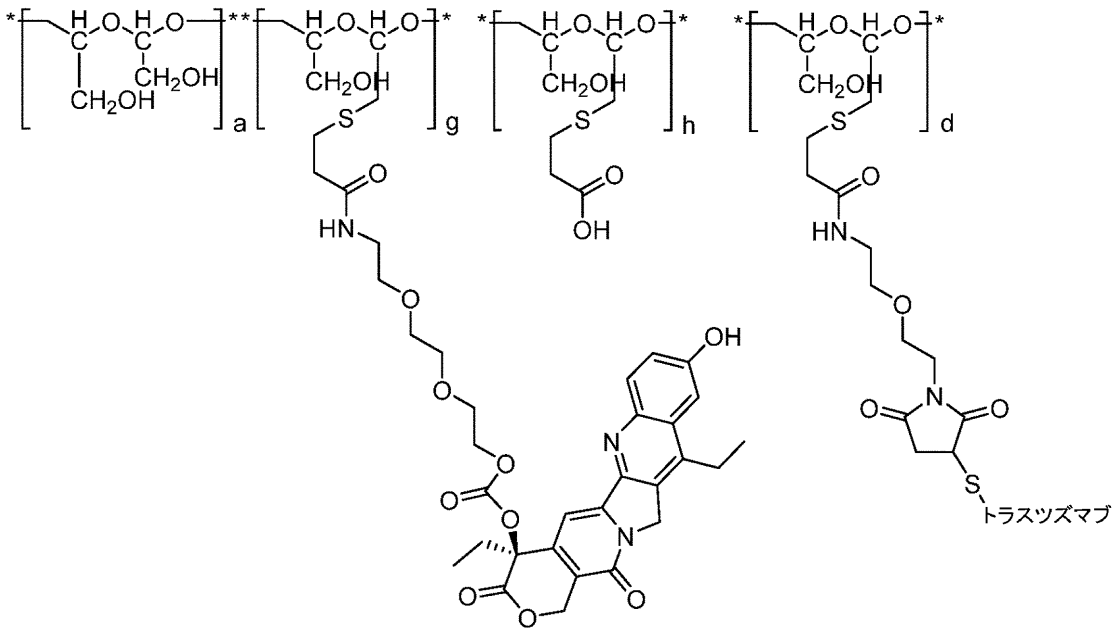
【請求項 2 4】

式(1)の化合物が化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30:



16



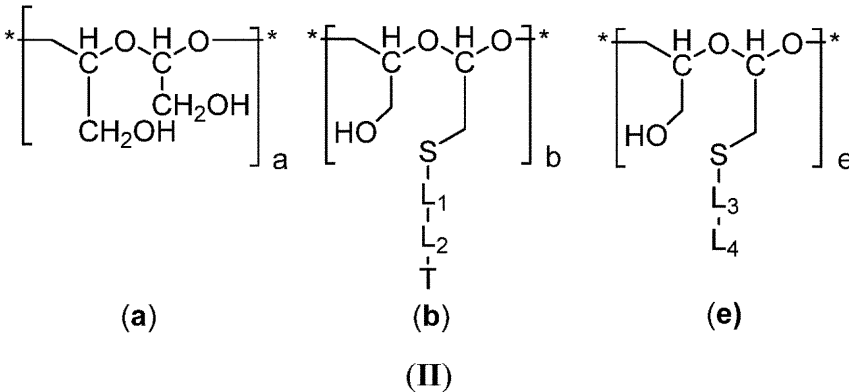


30

からなる群より選択される、請求項 1 記載の化合物。

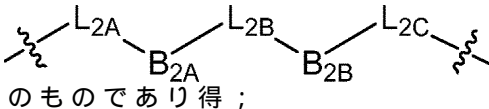
【請求項 25】

ブロック繰り返しモノマー単位(a)および/または(b)および/または(e)を含む、式(II)の化合物：



L_1 はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L_2 は存在しないかまたは式：



L_{2A} は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択される連結基であり；

L_{2B} および L_{2C} は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

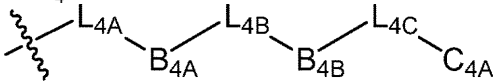
B_{2A} および B_{2B} は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

Tは化学療法剤、微小管阻害剤、DNA損傷剤およびRNA転写阻害剤からなる群より選択さ

れる治療剤であり；

L_3 はアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

L_4 は式：



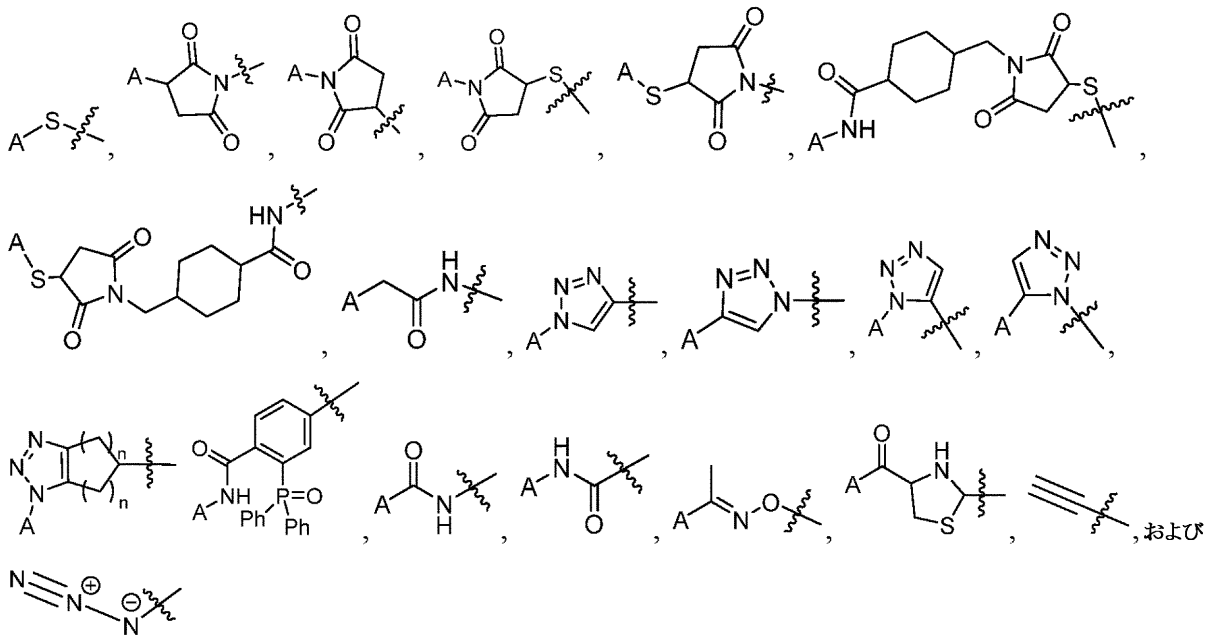
の基であり；

L_{4A} は、アルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

L_{4B} および L_{4C} は独立して、存在しないかまたはアルキレン、ヘテロアルキレン、シクロアルキレン、ヘテロシクリレン、アリーレン、ヘテロアリーレン、アミドアルキレン、アミドヘテロアルキレン、 $-C(O)-$ 、 $-N(R_C)-$ 、およびこれらの任意の組み合わせより選択されるリンカー基であり；

B_{4A} および B_{4B} は独立して、存在しないかまたは切断可能なリンカーであり；

C_{4A} は



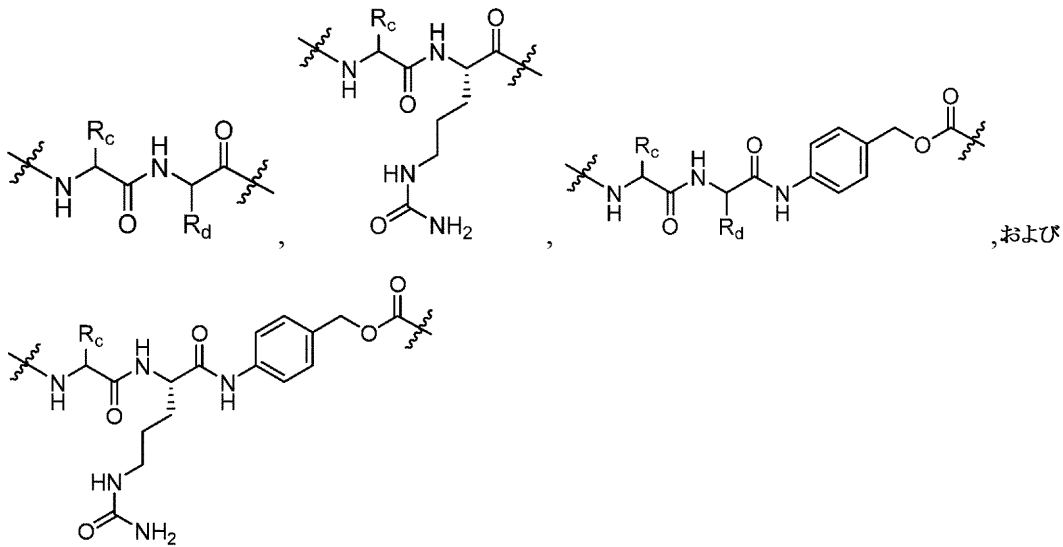
より選択される基であり；

Aは-Hであるか、または抗体、合成的に官能化された抗体、ペプチド、および標的指向リガンドからなる群より選択される標的指向部分であり；

「n」は各出現時に独立して0~5の範囲の整数であり；

R_C および R_D は各出現時に独立して、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクリルより選択され；

各切断可能なリンカー $-B_{2A}$ 、 B_{2B} 、 B_{4A} および B_{4B} は存在する場合には、 $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR_C-$ 、 $-N(R_C)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NR_CC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_C)-$ または $-N(R_C)C(=O)N(R_D)-$ 、 $-C(=O)N(R_C)C(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-N(R_C)SO_2-$ 、 $-SO_2N(R_C)-$ 、 $-N(R_C)SO_2N(R_D)-$ 、 $-C(=O)N(R_C)N(R_D)-$ 、 $-N(R_C)N(R_D)C(=O)-$ 、 $-N(R_C)N(R_D)C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)N(R_C)N(R_D)-$ 、 $-C(R_C)=N-NH-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-N=C(R_C)-$ 、 $-C(R_C)=N-O-$ 、 $-O-N=C(R_C)-$ 、



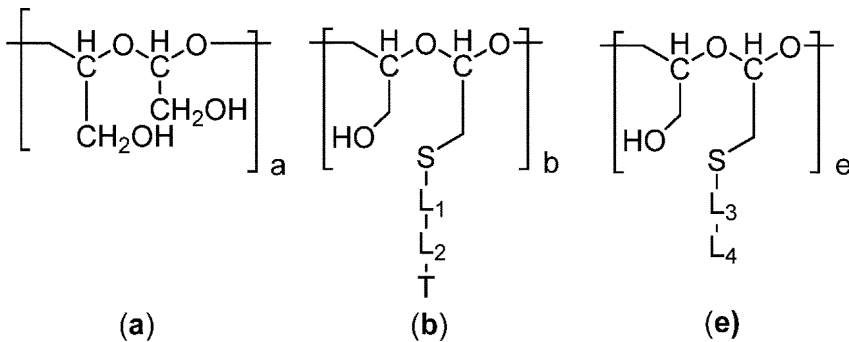
より独立して選択され；

ここで、各モノマーは任意のさらなるモノマーからは独立して置換されているが；

但し、式(II)の化合物は、1つまたは複数の治療剤と1つまたは複数の標的指向部分とを含有する。

【請求項26】

重合したモノマー(a)、(b)、および(e)のブロックを含み、



式中、

「a」は各出現時に独立して1~1860の整数であり；

「b」は各出現時に独立して1~372の整数であり；

「e」は各出現時に独立して1~186の整数であり；かつ

モノマー単位(a)、(b)、および(e)の各ブロックは、少なくとも1つのブロックモノマー単位(a)、(b)、および/または(e)に共有結合的に繋がっており；かつ

モノマー単位の各ブロックはモノマー単位の任意の他のブロックからは独立して置換されている、請求項25記載の化合物。

【請求項27】

治療剤Tが化学療法剤である、請求項25または26記載の化合物。

【請求項28】

治療剤Tが、アウリスタチン、メイタンシノイド、タキソール、アルカロイド、カリケアマイシン、デュオカルマイシン、ドキシソルピシン、CC-1065アナログ、メトトレキサート、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、ツプリシン、キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤、 α -アマニチン、 β -アマニチン、 γ -アマニチン、 δ -アマニチン、およびこれらの任意の誘導体からなる群より選択される1つである、請求項25または26記載の化合物。

【請求項29】

治療剤が、構造：

より選択され；ここで「p」は1～4の整数である、請求項31記載の化合物。

【請求項33】

R_f が前記化合物へのカンプトテシン誘導体の結合点を含む、請求項32記載の化合物。

【請求項34】

標的指向部分Aが、がん細胞において過剰発現した抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項25～33のいずれか一項記載の化合物。

【請求項35】

標的指向部分Aが、HER-2、EGFR、GPNMB、CD56、TACSTD2(TROP2)、CEACAM5、葉酸受容体-a、メソテリン、ENPP3、グアニリルシクラーゼC、SLC44A4、NaPi2b、CD70、ムチン1、STEAP1、ネクチン4、5T4、SLTRK6、SC-16、LIV-1、P-カドヘリン、PSMA、フィブロネクチンエクストラドメインB、エンドセリン受容体ETB、テネイシンc、コラーゲンIV、VEGFR2、ペリオスチン、CD30、CD79b、CD19、CD22、CD138、CD37、CD33、CD74、CD19およびCD98からなる群より選択される抗原に対して特異的な、抗体または合成的に官能化された抗体である、請求項34記載の化合物。

【請求項36】

標的指向部分が、トラスツズマブまたは合成的に官能化されたトラスツズマブである、請求項34記載の化合物。

【請求項37】

L_2 が存在しない、請求項25～36のいずれか一項記載の化合物。

【請求項38】

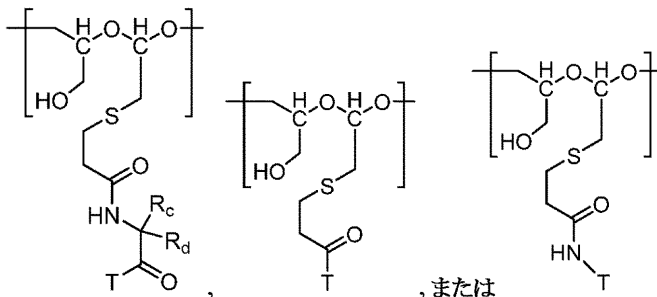
L_1 がアルキレンである、請求項25～36のいずれか一項記載の化合物。

【請求項39】

L_1 がメチレンまたはエチレンである、請求項25～36のいずれか一項記載の化合物。

【請求項40】

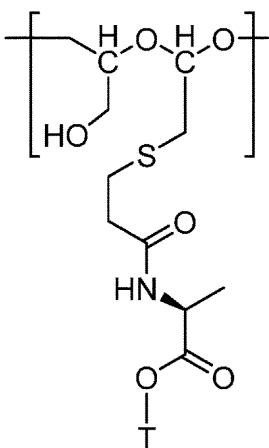
モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項25～39のいずれか一項記載の化合物。

【請求項41】

モノマー単位(b)が、構造：



を有する、請求項40記載の化合物。

【請求項42】

ポリマーが約10kDa～約250kDaの分子量を有する、請求項1～41のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項43】

請求項1～41のいずれか一項に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、薬学的組成物。

【請求項44】

滅菌水の添加時に再構成または溶解し得る凍結乾燥ケーキとして包装された、請求項43記載の薬学的組成物。

【請求項45】

注射による投与用に製剤化された、請求項43記載の薬学的組成物。

【請求項46】

がん細胞を抑制するための、請求項43記載の薬学的組成物。

【請求項47】

化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、請求項46記載の薬学的組成物。

【請求項48】

対象におけるがんを治療するかまたは抑制するための、請求項43記載の薬学的組成物。

【請求項49】

がんがHER2陽性がんである、請求項48記載の薬学的組成物。

【請求項50】

HER2陽性がんが、HER2が過剰発現されたものである、請求項49記載の薬学的組成物。

【請求項51】

がんが乳がんである、請求項48～50のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項52】

化合物16、化合物17、化合物25、および化合物30より選択される化合物を含む、請求項48～51のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項53】

標準的化学療法治療の一部として対象に投与されるように用いられる、請求項48～52のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項54】

約0.1mg/kg～約10mg/kgの式(I)または式(II)の化合物を含む、請求項48～53のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項55】

吸入、経口、直腸、経膈、非経口、局所、経皮、経肺、鼻腔内、頬側、眼内、髄腔内、皮下および静脈内からなる群より選択される投与経路によって投与されるように用いられる、請求項48～54のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項56】

対象が哺乳類である、請求項48～55のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項57】

哺乳類がヒトである、請求項56記載の薬学的組成物。