

【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30年6月14日 (2018.6.14)

【公表番号】特表2016-508136(P2016-508136A)

【公表日】平成28年3月17日 (2016.3.17)

【年通号数】公開・登録公報2016-016

【出願番号】特願2015-549842(P2015-549842)

【国際特許分類】

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

C 0 7 K 11/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 5/06 Z N A

C 0 7 K 16/30

C 0 7 K 11/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 15/00

A 6 1 K 47/48

C 1 2 P 21/08

【誤訳訂正書】

【提出日】平成30年5月1日 (2018.5.1)

【誤訳訂正 1】

【訂正対象書類名】特許請求の範囲

【訂正対象項目名】全文

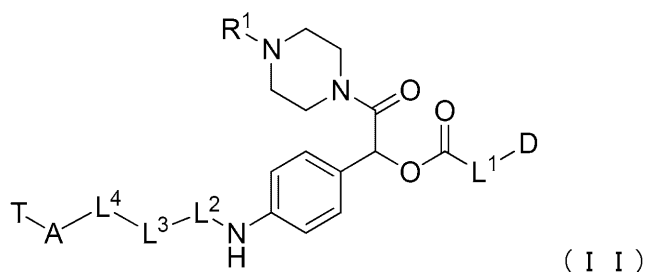
【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 式 (I I) :



[式中、

D は薬物部位であり；

T は標的化部位であり；

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルであり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

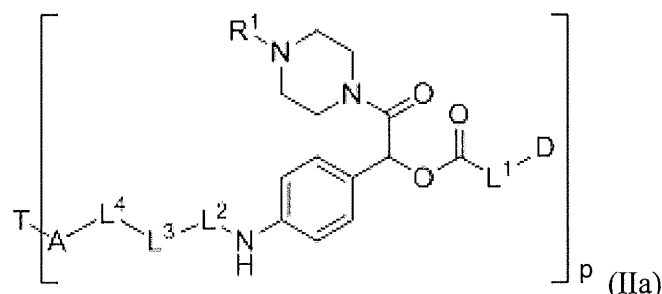
ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリinkerであり；

L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位である]；又は

(i i) 式 (I I a)：



[式中、

p は 1 から 20 であり、ここで、p は 1 から 4 であってもよく；

D は薬物部位であり；

T は標的化部位であり；

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルであり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリinkerであり；

L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位である]

の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項 2】

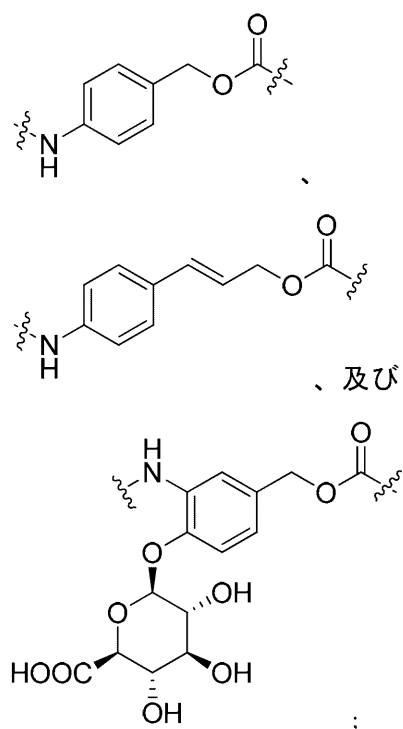
L¹ が：

(a) 結合であり；又は

(b) 第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり、ここで任意選択的に：

(i) L^1 がアミノベンジルオキシカルボニルリンカーであり；

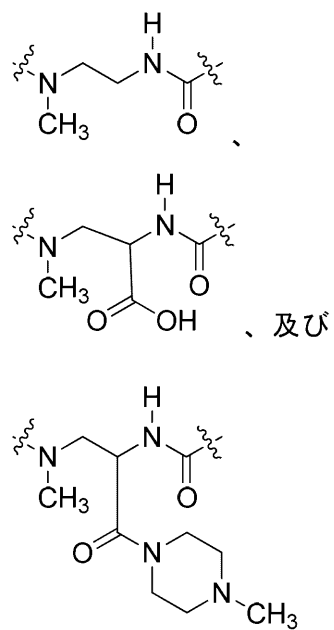
(i i) L^1 が、



からなる群より選択される；

又は

(i i i) L^1 が、

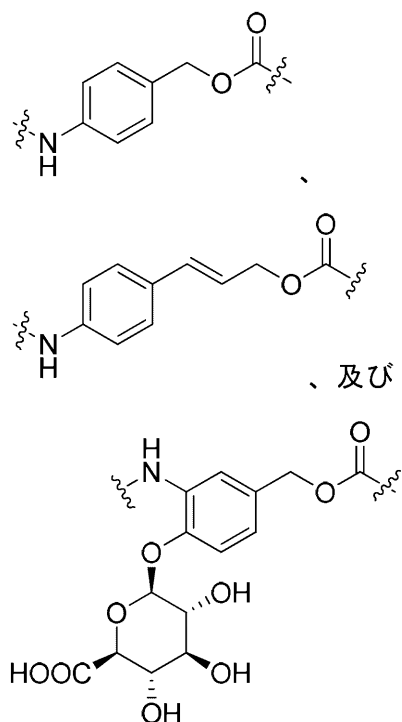


からなる群より選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

L^2 が：

- (a) 結合であり；又は
 (b) 第二の自壊性リンカーであり、ここで任意選択的に：
 (i) L^2 がアミノベンジルオキシカルボニルリンカーであり；又は
 (ii) L^2 が、



から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

L^3 が：

- (a) 1 から 10 のアミノ酸残基のペプチドリinkerであり、ここで、任意選択的に、 L^3 が、2 から 4 のアミノ酸残基のペプチドリinkerであり；及び / 又は
 (b) 少なくとも一のリシン又はアルギニン残基を含むペプチドリinkerであり；及び / 又は
 (c) リシン、D - リシン、シトルリン、アルギニン、プロリン、ヒスチジン、オルニチン及びグルタミンから選択されるアミノ酸残基を含むペプチドリinkerであり；及び / 又は
 (d) バリン、イソロイシン、フェニルアラニン、メチオニン、アスパラギン、プロリン、アラニン、ロイシン、トリプトファン及びチロシンから選択されるアミノ酸残基を含むペプチドリinkerであり；又は
 (e) バリン - シトルリン、プロリン - リシン、メチオニン - D - リシン、アスパラギン - D - リシン、イソロイシン - プロリン、フェニルアラニン - リシン、及びバリン - リシンから選択されるジペプチド単位であり、ここで、任意選択的に、 L^3 がバリン - シトルリンである、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

L^4 が：

- (a) 結合であり；又は
 (b) スペースであり、ここで、任意選択的に：

(i) スペーサーがポリアルキレングリコール、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、又はポリアミンであり；

(i i) L^4 が $L^{4a} - C(O)$ 、 $L^{4a} - C(O) - NH$ 、 $L^{4a} - S(O)_2$ 、又は $L^{4a} - S(O)_2 - NH$ であって、各 L^{4a} が独立してポリアルキレングリコール、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、又はポリアミンであり；

(i i i) L^4 が $L^{4a} - C(O)$ であって、 L^{4a} がポリアルキレングリコール、アルキレン、アルケニレン、アルキニレン、又はポリアミンであり；

(i v) L^4 が $L^{4a} - C(O)$ であって、 L^{4a} がポリアルキレングリコールであり；

(v) L^4 が $L^{4a} - C(O)$ であって、 L^{4a} がポリエチレングリコールであり；

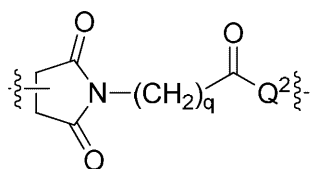
(v i) スペーサーが式 $-CH_2 - (CH_2 - O - CH_2)_m - CH_2 - C(O) -$ のものであって、 m が 0 から 30 の整数であり；又は

(v i i) L^4 が $L^{4a} - C(O)$ であって、 L^{4a} がアルキレンである、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

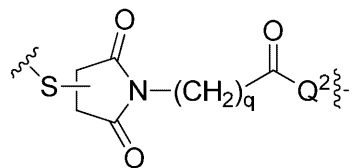
【請求項 6】

A が、

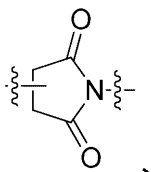
(i)



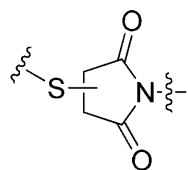
、



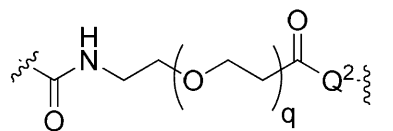
、



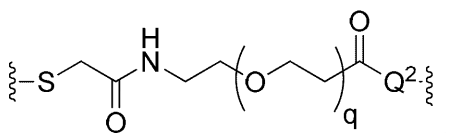
、



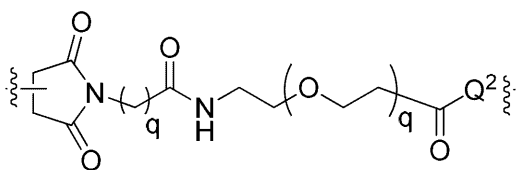
、



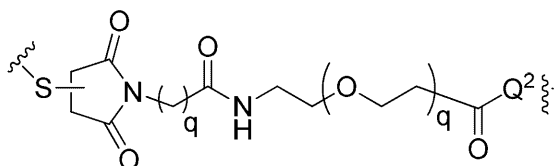
、



、

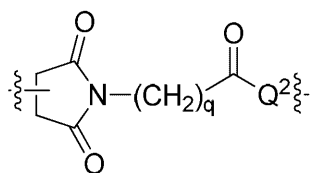


、及び

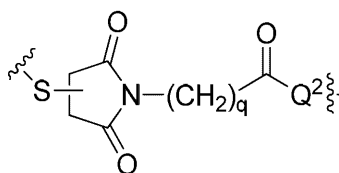


[式中、各 Q^2 はNH又はOであり、各 q は独立して1から10の整数である]
 からなる群；又は

(i i)

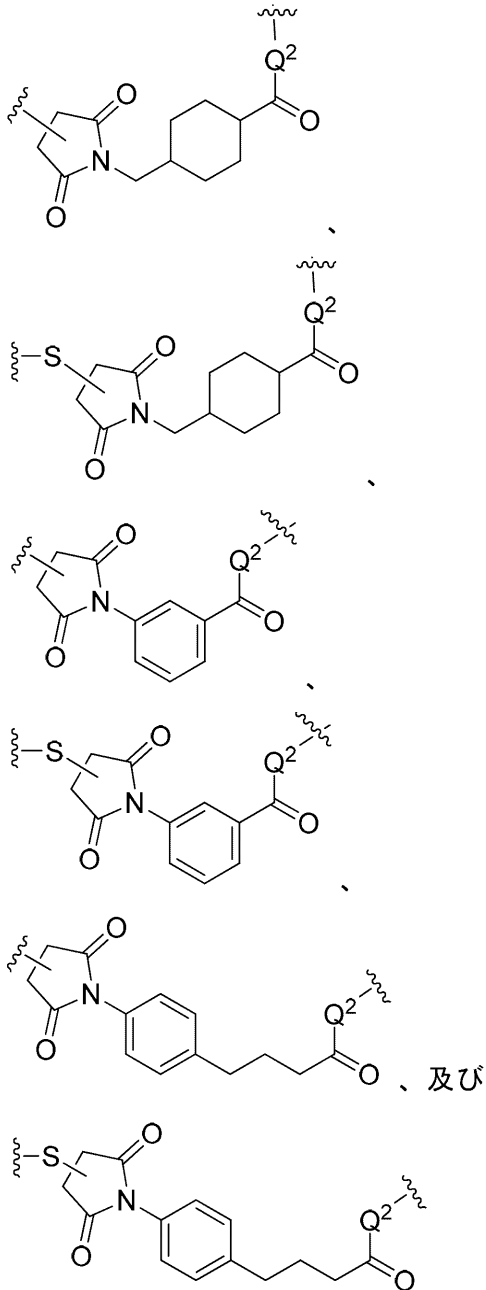


及び



[式中、各 Q^2 は独立してNH又はOであり、各 q は独立して1から10の整数であり、
 ここで、 q は2、3、4、又は5であってもよい] からなる群；又は

(i i i)



[式中、各 Q^2 は独立して NH 又は O である]

からなる群より選択される、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

T が抗体であり；ここで、任意選択的に T が：

(i) 配列番号 1 の三の C D R を含む重鎖可変領域と、配列番号 2 の三の C D R を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；

(i i) 配列番号 3 の三の C D R を含む重鎖可変領域と、配列番号 4 の三の C D R を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；

(i i i) 配列番号 1 のアミノ酸 1 - 1 1 8 を含む重鎖可変領域及び / 又は配列番号 2 のアミノ酸 1 - 1 1 3 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；

(i v) 配列番号 3 のアミノ酸 1 - 1 1 9 を含む重鎖可変領域及び / 又は配列番号 4 のアミノ酸 1 - 1 0 8 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；

(v) 配列番号 1 の重鎖アミノ酸配列と、配列番号 2 の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗体；又は

(v i) 配列番号 3 の重鎖アミノ酸配列と、配列番号 4 の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗

体；

である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

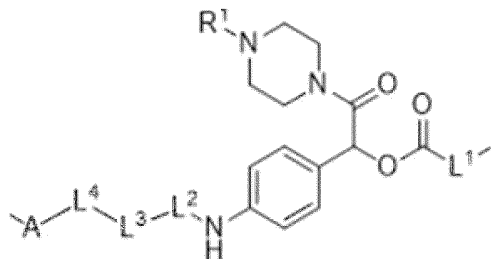
【請求項 8】

(a) 重鎖及び / 又は軽鎖の一又は複数のアミノ酸残基がシステイン残基で置き換えられており、ここで、任意選択的に：

(i) 重鎖の一又は複数のアミノ酸残基がシステイン残基で置き換えられており；及び / 又は

(ii) 抗体の Fc 領域の一又は複数のアミノ酸残基がシステイン残基で置き換えられており、ここで、任意選択的に、抗体の Fc 領域の一又は複数のアミノ酸残基が、EU 番号付けを使用の 157、169 及び / 又は 442 位にあり；及び / 又は

(b) D が、部位：



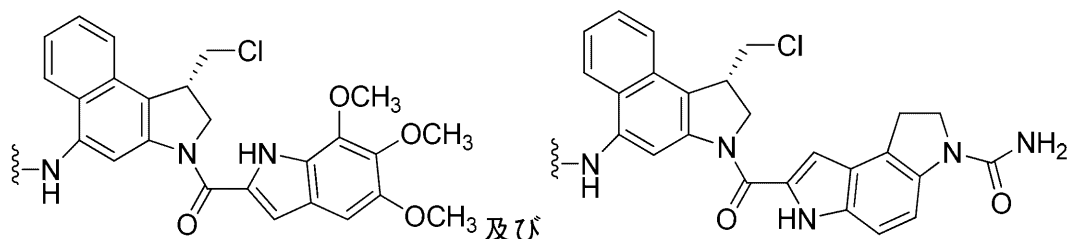
を介してシステイン残基を経由して T に結合している、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

D がアミノ含有薬物部位であって、該薬物がアミノ基を通じて L¹ 又は X に結合しており、ここで、任意選択的に：

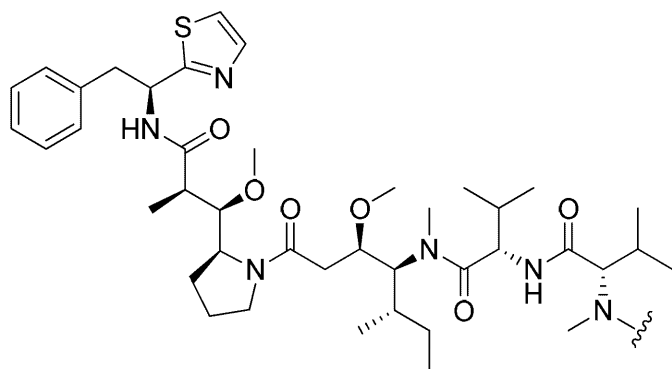
(i) D がデュオカルマイシン、ドラスタチン、ツブリシン、ドキシソルピシン (DOX)、パクリタキセル若しくはマイトマイシン C (MMC)、又はそのアミノ誘導体であり；又は、

(ii) D が、



からなる群より選択され；又は

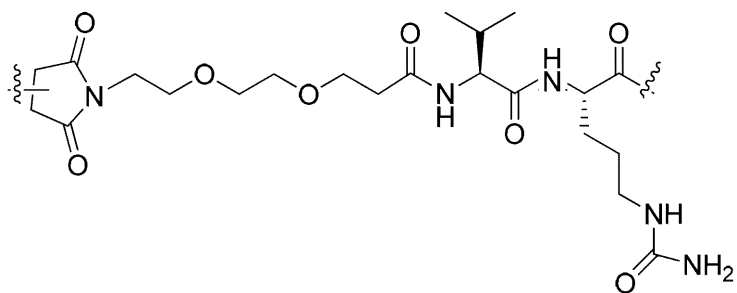
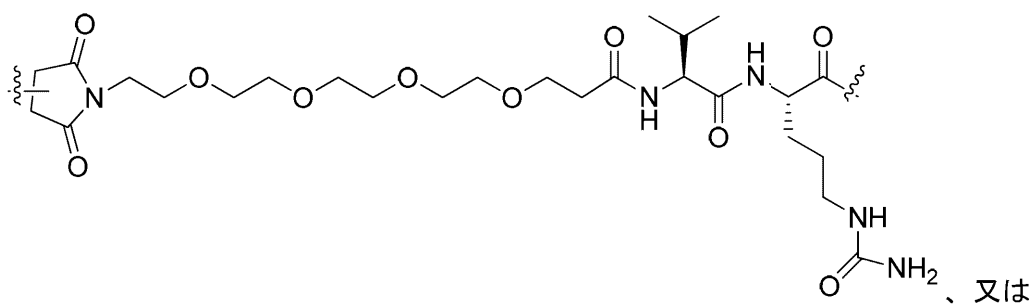
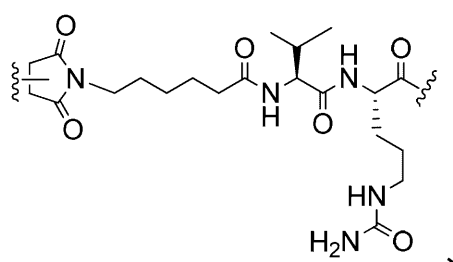
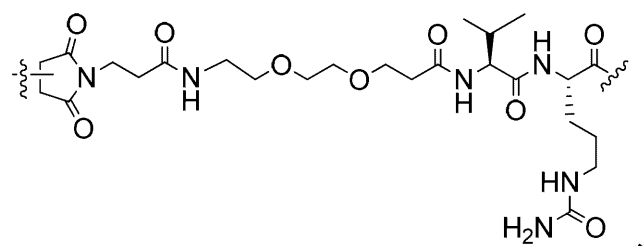
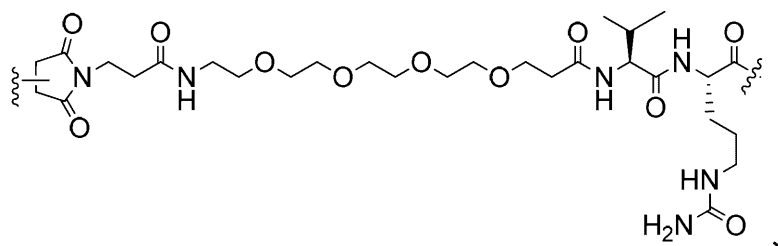
(iii) D が、



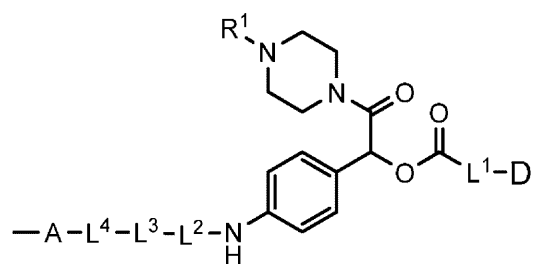
である、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

- A - L⁴ - L³ - L² - が、

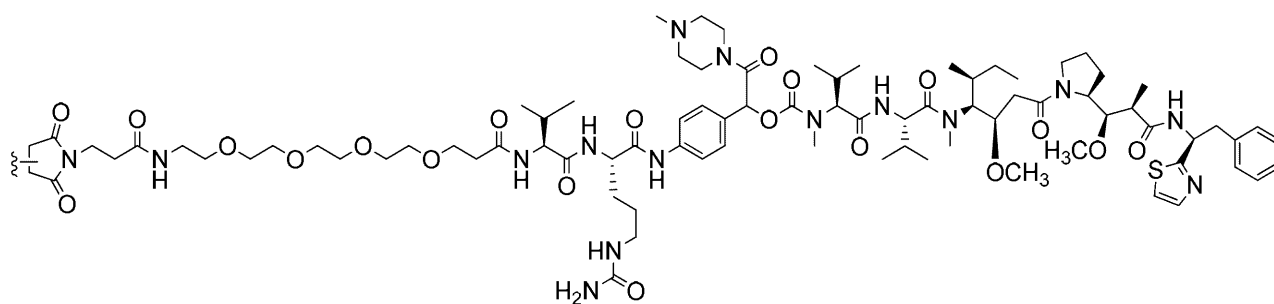


であり、ここで、任意選択的に、部位：

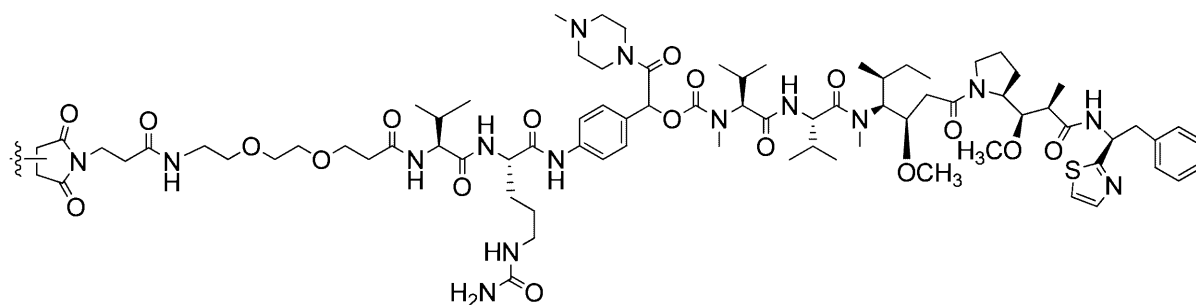


が：

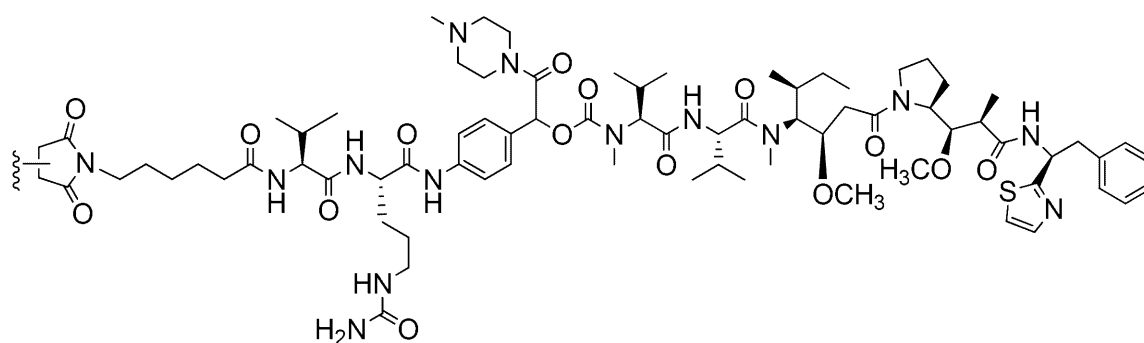
(i)



; 又は
(i i)



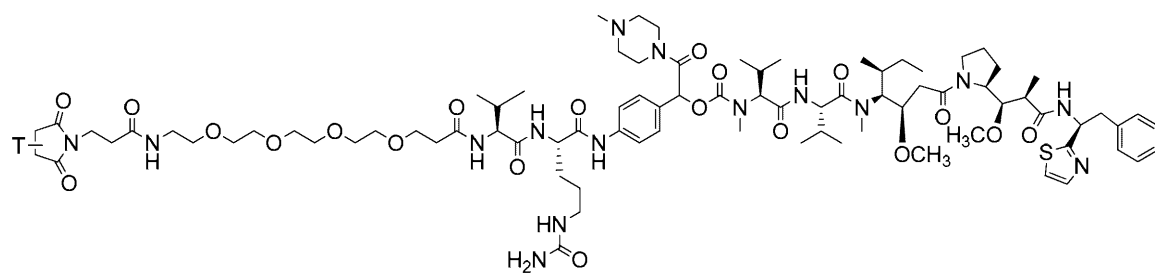
; 又は
(i i i)



である、請求項 1 から 9 の何れか一項に記載の化合物。

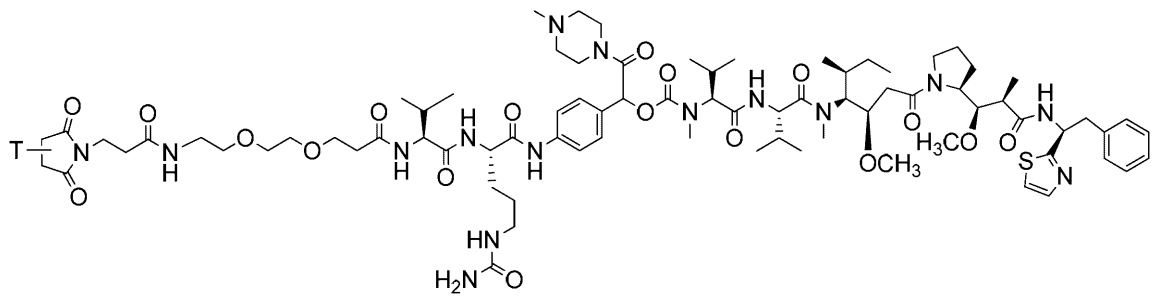
【請求項 11】

式 (I I I) :

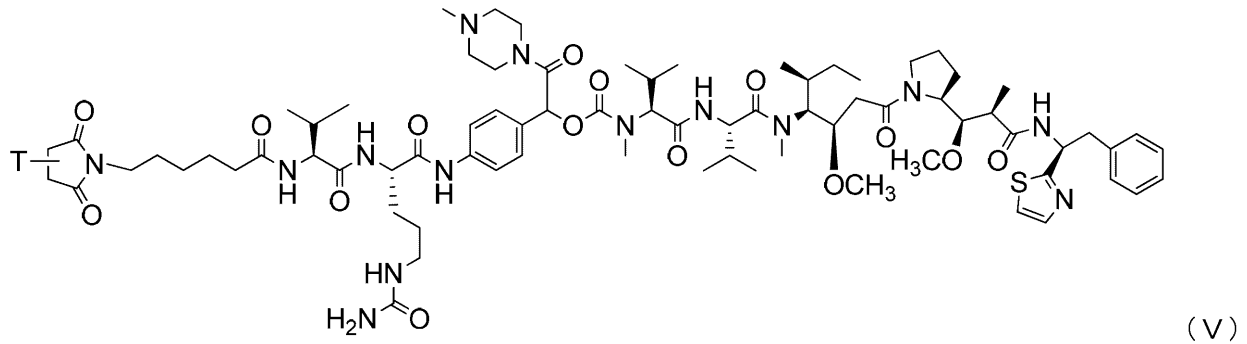


(I I I)

、式 (I V) :



、又は式 (V)

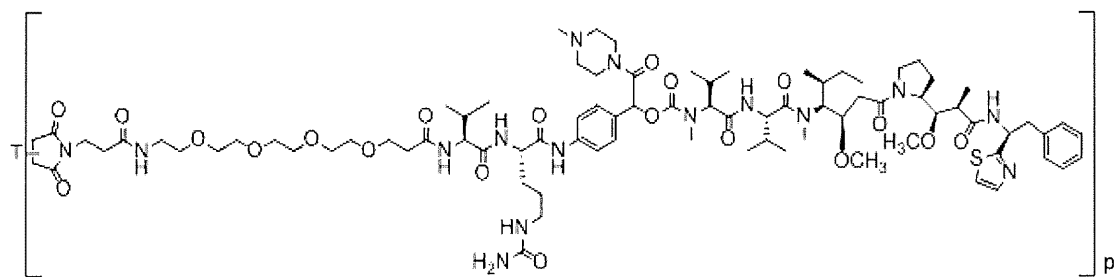


を有し、ここで、Tが：

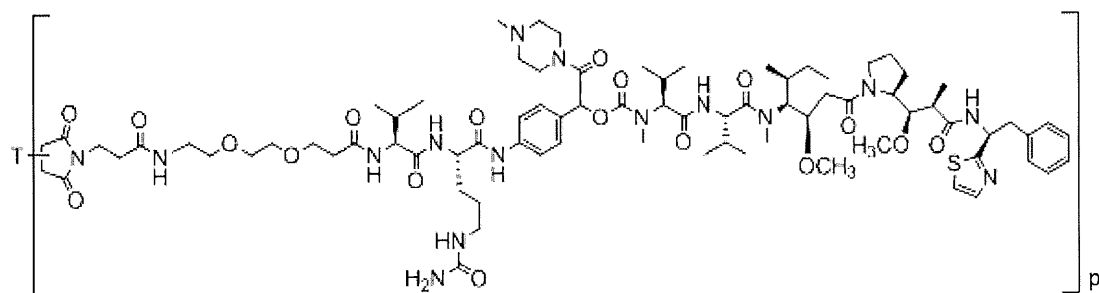
- (a) 配列番号1の重鎖アミノ酸配列と、配列番号2の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗体；
- (b) 配列番号3の重鎖アミノ酸配列と、配列番号4の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗体；
- (c) 配列番号1のアミノ酸1-118を含む重鎖可変領域及び配列番号2のアミノ酸1-113を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；又は
- (d) 配列番号3のアミノ酸1-119を含む重鎖可変領域及び配列番号4のアミノ酸1-108を含む軽鎖可変領域とを含む抗体；

であるか、又は

式 (IIIa)：

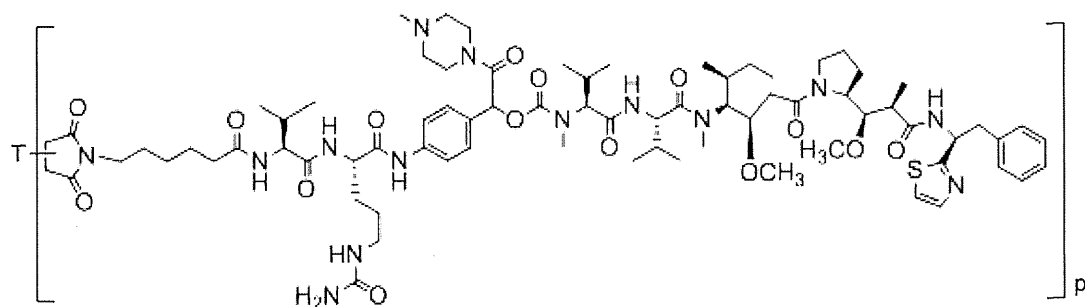


、式 (IVa)：



(IVa)

、又は式 (V a) :



(Va)

を有し、ここで、 p が 1 から 4 であり、 T が :

(a) 配列番号 1 の重鎖アミノ酸配列と、配列番号 2 の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗体

;

(b) 配列番号 3 の重鎖アミノ酸配列と、配列番号 4 の軽鎖アミノ酸配列とを含む抗体

;

(c) 配列番号 1 のアミノ酸 1 - 118 を含む重鎖可変領域及び配列番号 2 のアミノ酸 1 - 113 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体 ; 又は

(d) 配列番号 3 のアミノ酸 1 - 119 を含む重鎖可変領域及び配列番号 4 のアミノ酸 1 - 108 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体 ;

である、請求項 1 に記載の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項 12】

(a) 任意選択的に、細胞ががん細胞であり、任意選択的に、がん細胞が胃がん細胞、膵臓がん細胞、結腸直腸がん細胞、肺がん細胞、食道がん細胞、胆嚢がん細胞、頭頸部がん細胞、肝がん細胞、子宮内膜がん細胞、唾液腺がん細胞、リンパ腫細胞、乳がん細胞、子宮頸がん細胞、又は卵巣がん細胞である、細胞を死滅させる際に使用するため ; 又は

(b) 任意選択的に、がんが胃がん、膵臓がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、胆嚢がん、頭頸部がん、肝がん、子宮内膜がん、唾液腺がん、リンパ腫、乳がん、子宮頸がん、又は卵巣がんである、癌の治療において使用するための、

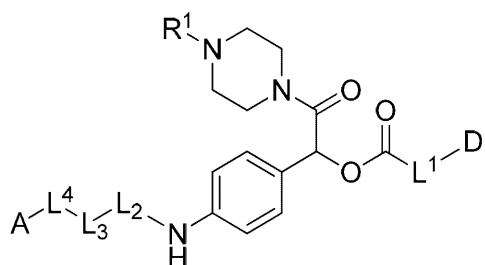
請求項 1 から 11 の何れか一項に記載の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体。

【請求項 13】

任意選択的に、がんの治療における使用説明書を更に含む、請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体を含むキット。

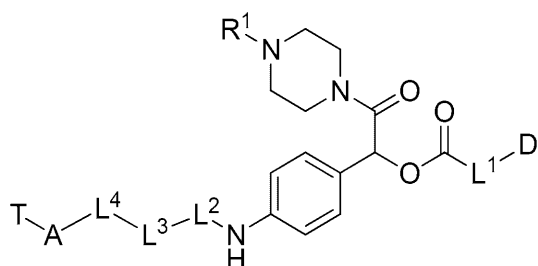
【請求項 14】

(i) 抗体を化合物 Z :



(化合物 Z)、

又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体と反応させることを含む、式 (I I) :



(I I)

[式中、

D は薬物部位であり；

T は抗体であり；

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルであり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリナーであり；

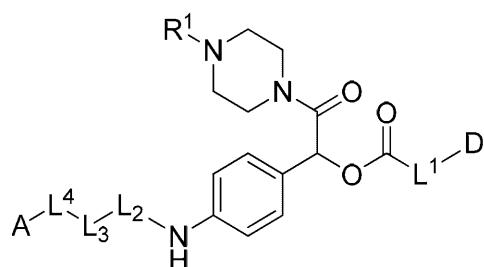
L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位である]

の化合物；

又は

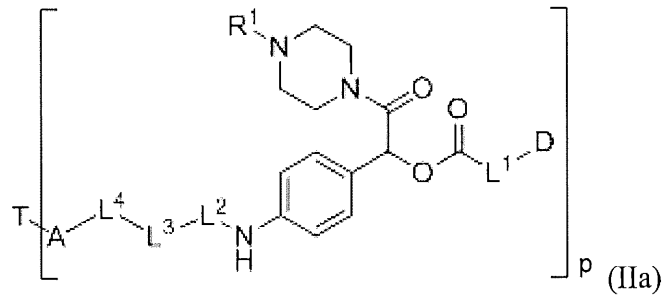
(i i) 抗体を化合物 Z :



(化合物 Z)

又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体と反応させることを含む；

任意選択的に、抗体が一又は複数のスルフヒドリル基を含む、式 (I I a) :



[式中、

p は 1 から 20 であり；

D は薬物部位であり；

T は抗体であり；

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルであり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであり；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリinkerであり；

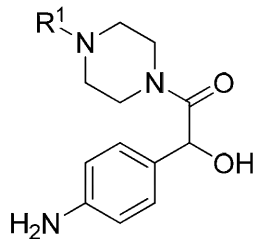
L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位である]

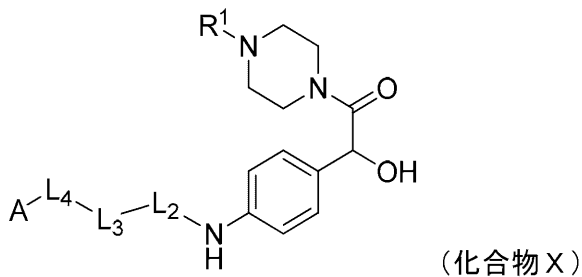
の化合物；

又は

(i i i) 化合物 W : A - L⁴ - L³ - L² と化合物 I :



とを反応させることを含む、化合物 X :



[式中、

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

L³ はペプチドリinkerであり；

L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

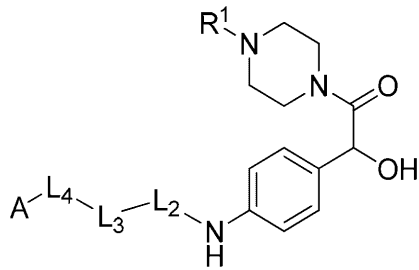
A はアシル単位であり；且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

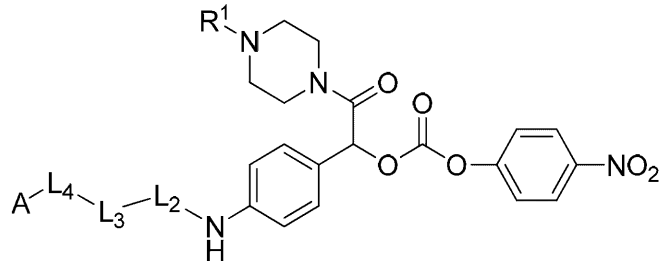
の化合物；

又は

(i v) 化合物 X :

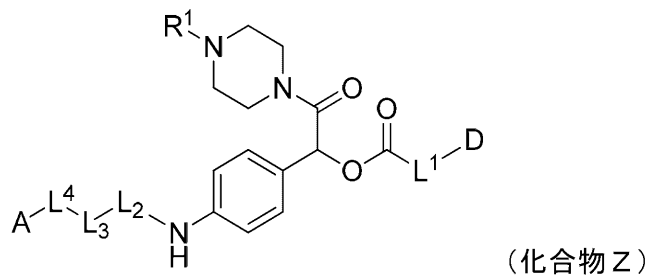


と p - ニトロフェニルクロロホルレートとを反応させて、化合物 Y :



を形成することと ;

化合物 Y を L^1 - D を含む化合物と反応させることを含む、化合物 Z :



[式中、

D は薬物部位であり ;

L^1 は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり ;

L^2 は結合又は第二の自壊性リンカーであって ;

ここで、 L^1 が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、 L^2 は結合であり ;

ここで、 L^2 が第二の自壊性リンカーである場合に、 L^1 は結合であり ;

L^3 はペプチドリナーであり ;

L^4 は結合又はスペーサーであり ; 且つ

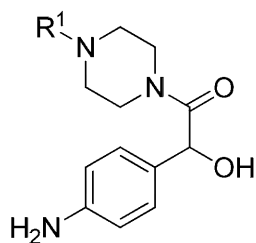
A はアシル単位であり ;

R^1 は水素、未置換若しくは置換 C_{1-3} アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

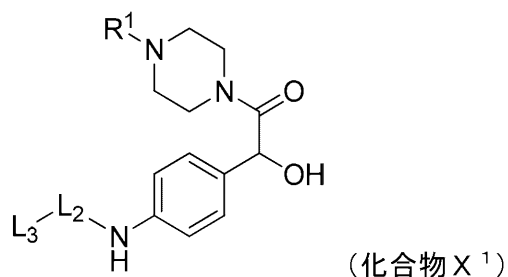
の化合物 ;

又は

(v) 化合物 W^1 : L^3 - L^2 と化合物 I :



とを反応させることを含む、化合物 X^1 :



[式中、

L^2 は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

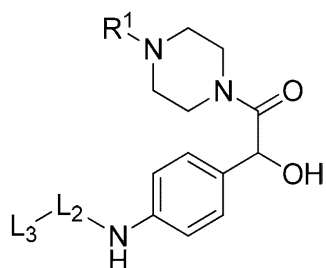
L^3 はペプチドリinkerであり；且つ

R^1 は水素、未置換若しくは置換 C_{1-3} アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

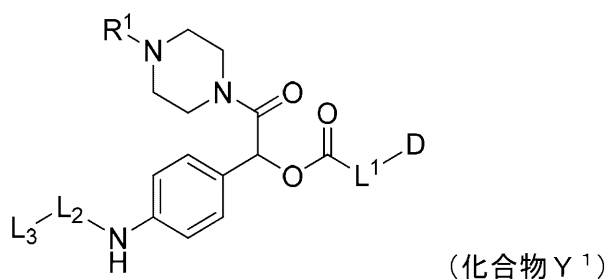
の化合物；

又は

(vi) 化合物 X^1 :



と L^1 - Dを含む化合物とを反応させることを含む、化合物 Y^1 :



[式中、

D は薬物部位であり；

L^1 は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L^2 は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、 L^1 が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、 L^2 は結合であり；

ここで、 L^2 が第二の自壊性リンカーである場合に、 L^1 は結合であり；

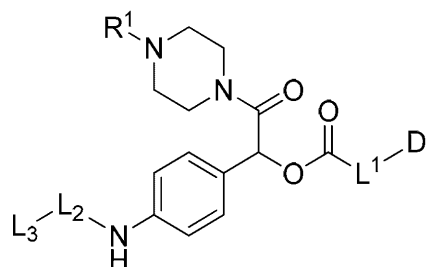
L^3 はペプチドリinkerであり；且つ

R^1 は水素、未置換若しくは置換 C_{1-3} アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

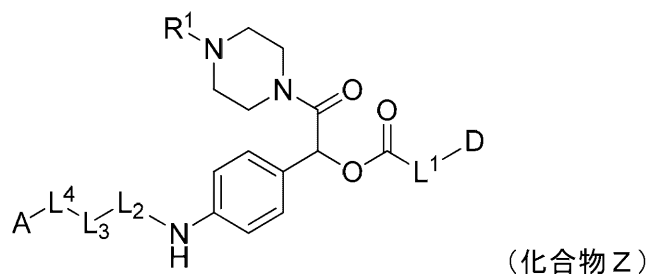
の化合物；

又は

(vii) 化合物 Y^1 :



と A - L⁴ を含む化合物とを反応させることを含む、化合物 Z :



[式中 :

D は薬物部位であり ;

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり ;

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって ;

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり ;

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり ;

L³ はペプチドリinkerであり ;

L⁴ は結合又はスペーサーであり ;

A はアシル単位であり ; 且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

の化合物

である化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体を作製するための方法。

【請求項 15】

化合物が請求項 14 (i) 又は (i i) に記載の方法により調製され、抗体が一又は複数のスルフヒドリル基を含む化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体。

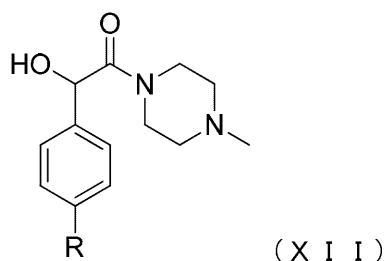
【請求項 16】

請求項 1 から 11 及び 15 の何れか一項に記載の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物。

【請求項 17】

式 :

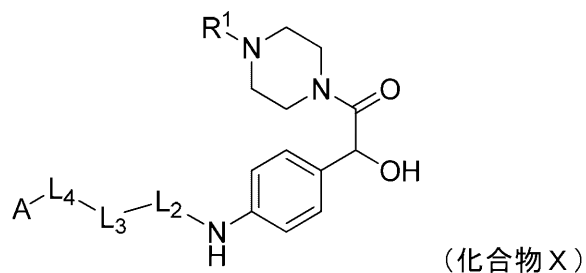
(i)



[式中、R は NO₂ 又は NH₂ である]

又は

(i i)



[式中：

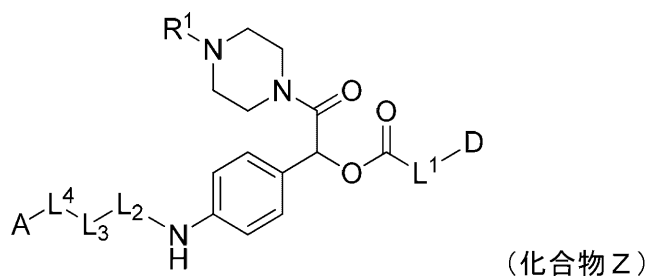
L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；L³ はペプチドリinkerであり；L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位であり；且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

又は

(i i i)



[式中：

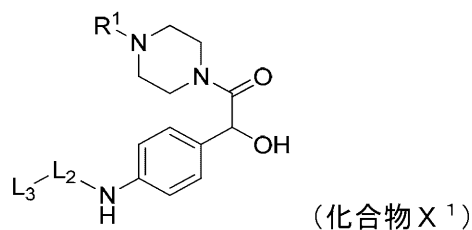
D は薬物部位であり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；L³ はペプチドリinkerであり；L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位であり；且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

又は

式：

[式中：

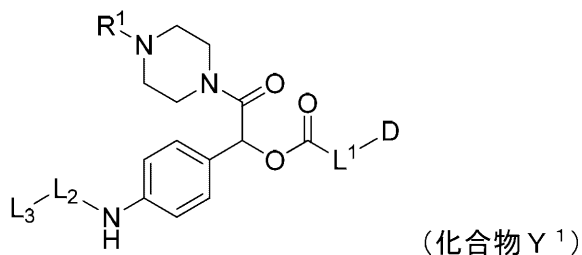
L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；L³ はペプチドリinkerであり；且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

又は

(iv)

式：



[式中：

D は薬物部位であり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリinkerであり；且つ

R¹ は水素、未置換若しくは置換 C₁ - ₃ アルキル、又は未置換若しくは置換ヘテロシクリルである]

の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体。

【誤訳訂正 2】

【訂正対象書類名】明細書

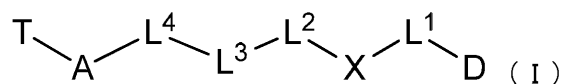
【訂正対象項目名】0010

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0010】

本開示は、式 (I)：



[式中：

D は薬物部位であり；

T は標的化部位であり；

X は親水性の自壊性リンカーであり；

L¹ は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L² は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹ が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L² は結合であり；

ここで、L² が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹ は結合であり；

L³ はペプチドリinkerであり；

L⁴ は結合又はスペーサーであり；且つ

A はアシル単位である]

の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体を提供する。

【誤訳訂正 3】

【訂正対象書類名】明細書

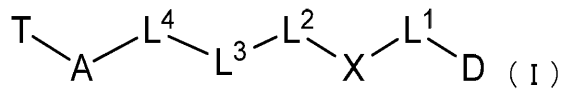
【訂正対象項目名】0081

【訂正方法】変更

【訂正の内容】

【0081】

本開示は、式（I）：



[式中：

Dは薬物部位であり；

Tは標的化部位であり；

Xは親水性の自壊性リンカーであり；

L¹は結合、第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーであり；

L²は結合又は第二の自壊性リンカーであって；

ここで、L¹が第二の自壊性リンカー又は環化自己脱離リンカーである場合に、L²は結合であり；

ここで、L²が第二の自壊性リンカーである場合に、L¹は結合であり；

L³はペプチドリリンカーであり；

L⁴は結合又はスペーサーであり；且つ

Aはアシル単位である]

の化合物又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体を提供する。