

【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 7 月 9 日 (2020.7.9)

【公表番号】特表 2019-523761 (P2019-523761A)

【公表日】令和 1 年 8 月 29 日 (2019.8.29)

【年通号数】公開・登録公報 2019-035

【出願番号】特願 2018-562186 (P2018-562186)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/00 (2006.01)

C 0 7 K 5/10 (2006.01)

C 0 7 K 5/08 (2006.01)

C 0 7 K 5/06 (2006.01)

C 0 7 K 19/00 (2006.01)

C 0 7 K 7/64 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/12 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/68

C 0 7 K 16/00

C 0 7 K 7/00

C 0 7 K 5/10

C 0 7 K 5/08

C 0 7 K 5/06

C 0 7 K 19/00

C 0 7 K 7/64

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 47/65

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 38/12

【手続補正書】

【提出日】令和 2 年 5 月 29 日 (2020.5.29)

【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

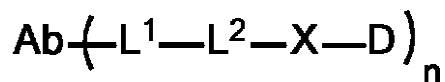
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する抗体薬物コンジュゲート (ADC)

【化 2 1】



(I)

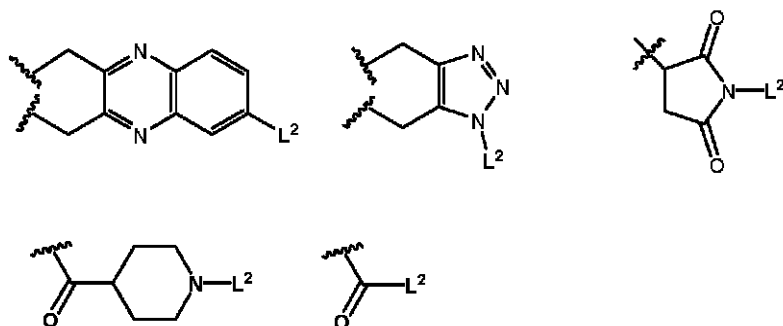
または薬学的に許容されるその塩

〔式中、

A b は、モノクローナル抗体であり、

L¹ - L² は、

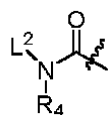
【化 2 2】



からなる群から選択されるリンカーであり、波線は、A b との結合点を示し、

L² - X は、

【化 2 3】



の構造を有し、R₄ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、または - (CH₂CH₂O)_m - であり、m は、1 ~ 24 の整数であり、波線は、D との結合点を示し、

L² は、単一アミノ酸、2 ~ 10 個のアミノ酸長を有するペプチド、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、- C(O)NH -、- NH C(O) -、PAB (p - アミノベンジル)、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、- R₆OC(O)NR₅ -、- R₈ - S - S - R₇、またはそれらの組合せからなる群から選択されるリンカーであり、R₅ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、またはそれらの組合せからなる群から選択され、R₆ は、アミノ酸、10 個までのアミノ酸からなるペプチド、C₁ ~ C₆ アルキル、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、- C(O)NH -、- NH C(O) -、PAB、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、R₇ は、C₂ ~ C₆ アルキレン、- (CH₂CH₂O)_m - からなる群から選択され、R₈ は、アミノ酸、10 個までのアミノ酸からなるペプチド、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキレン、置換 C₁ ~ C₆ アルキレン、- C(O)NH -、- C(O) - NH - CHR₉ - CR₁₀R₁₁ -、- NH C(O) - CHR₉ - CR₁₀R₁₁ -、- (CH₂CH₂O)_m -、PAB、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

R₉ は、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキレン、- (CH₂CH₂O)_m -、

- C (O) N H - 、 - N H C (O) - 、 - C (O) N H - (C H ₂) p - S O ₃ H 、 C (O) N H - (C H ₂) p - C O ₂ H 、 - N H C (O) - (C H ₂) p - S O ₃ H 、 - N H C (O) - (C H ₂) p - C O ₂ H 、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

- R₆ O C (O) N R₅ - は、R₅ または R₆ を介して L¹ と接続し、

- R₈ - S - S - R₇ - は、R₈ を介して L¹ と接続し、

D は、アマトキシチンから誘導された薬物部分の活性薬剤であり、アルファ - アマニチン、ベータ - アマニチン、ガンマ - アマニチン、およびイプシロン - アマニチンからなる群から選択され、

n は、1 ~ 10 の整数であり、

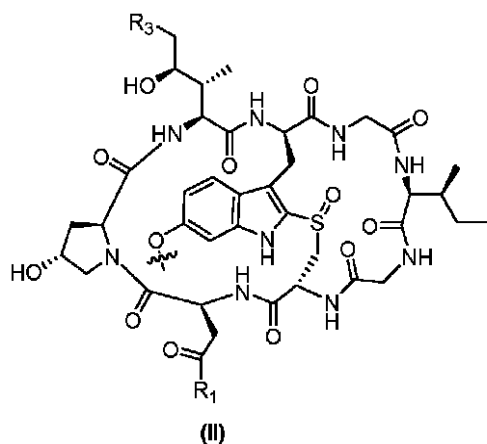
m は、1 ~ 24 の整数であり、

p は、1 ~ 6 の整数である] 。

【請求項 2】

D が、式 I I の構造

【化 2 4】



を有し、波線が、X との結合点を示し、

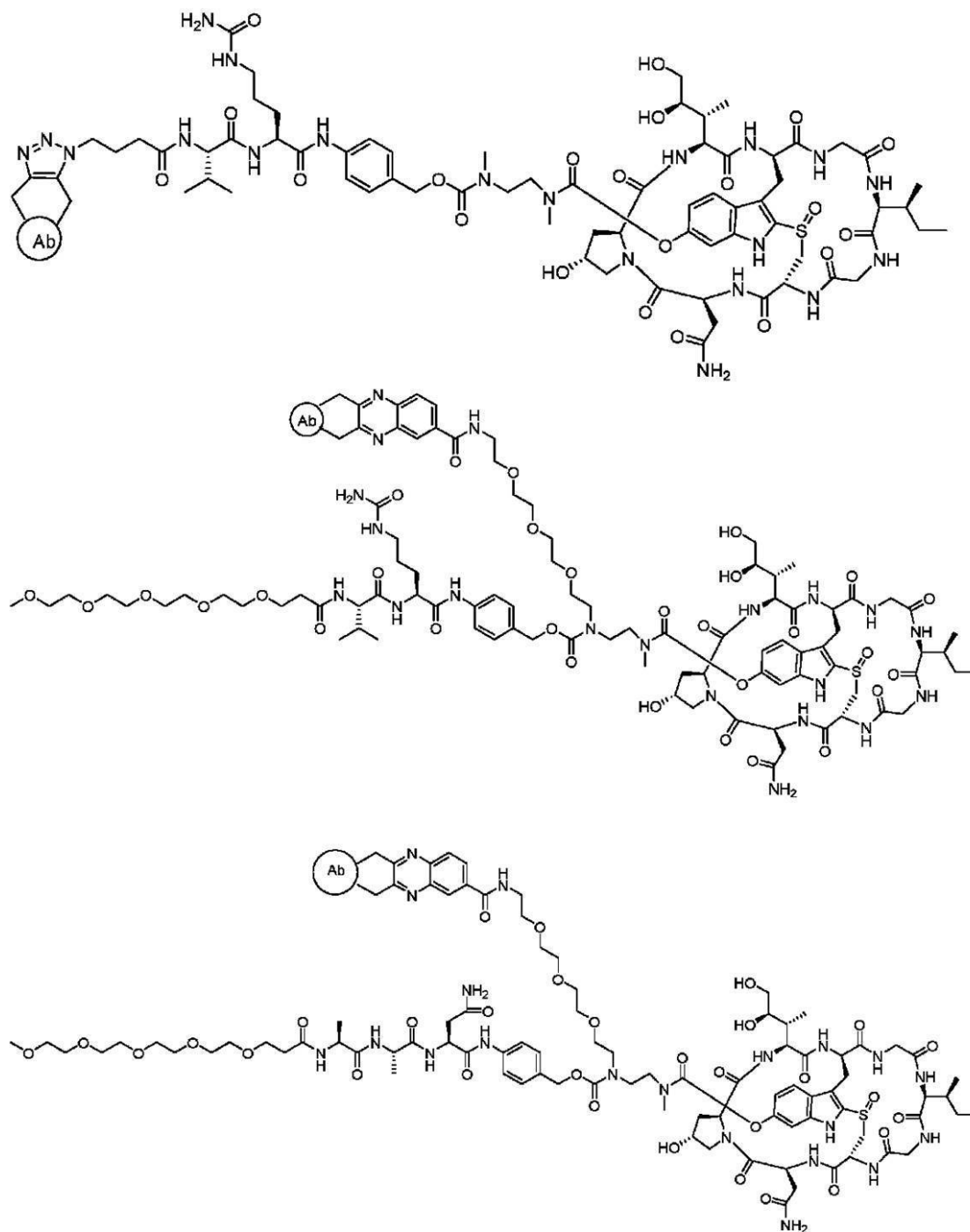
R₁ が、N H₂ または O R₂ であり、R₂ が、H、または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、

R₃ が、H または O H である、請求項 1 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

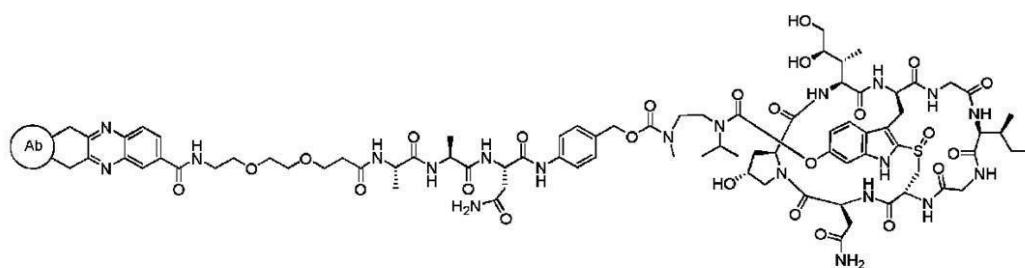
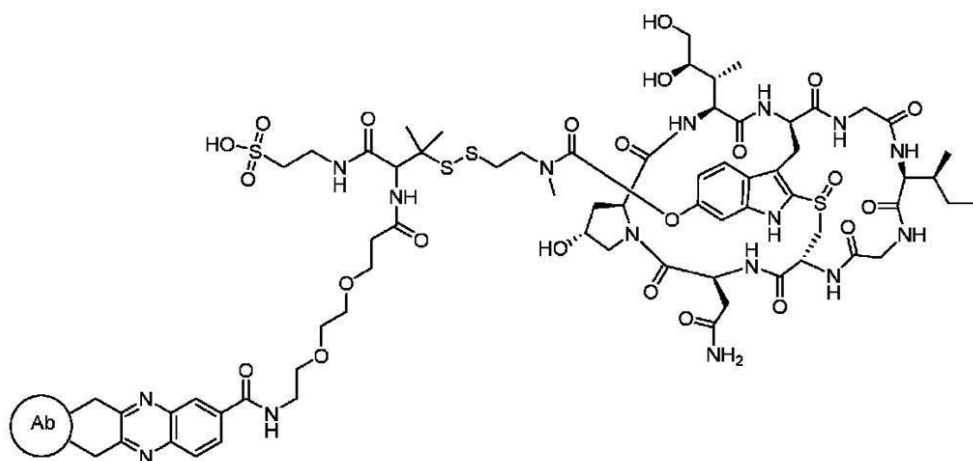
【請求項 3】

前記 A D C が、

【化 2 6】



【化 2 7】

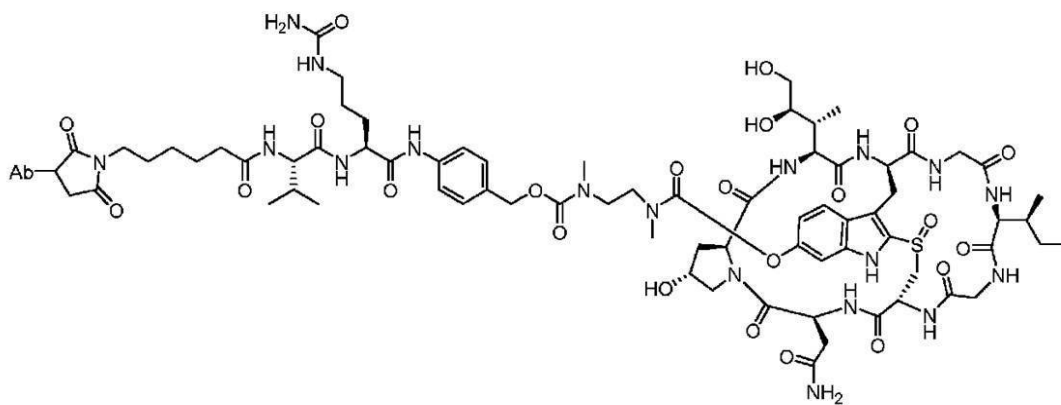


からなる群から選択される、請求項 1 に記載の A D C または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 4】

式

【化 2 8】

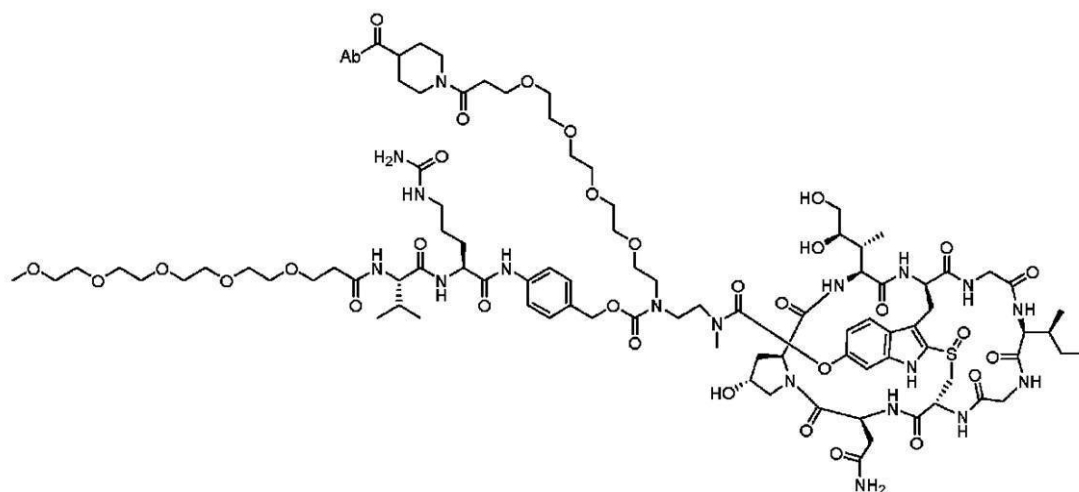


を有する A D C。

【請求項 5】

式

【化 2 9】

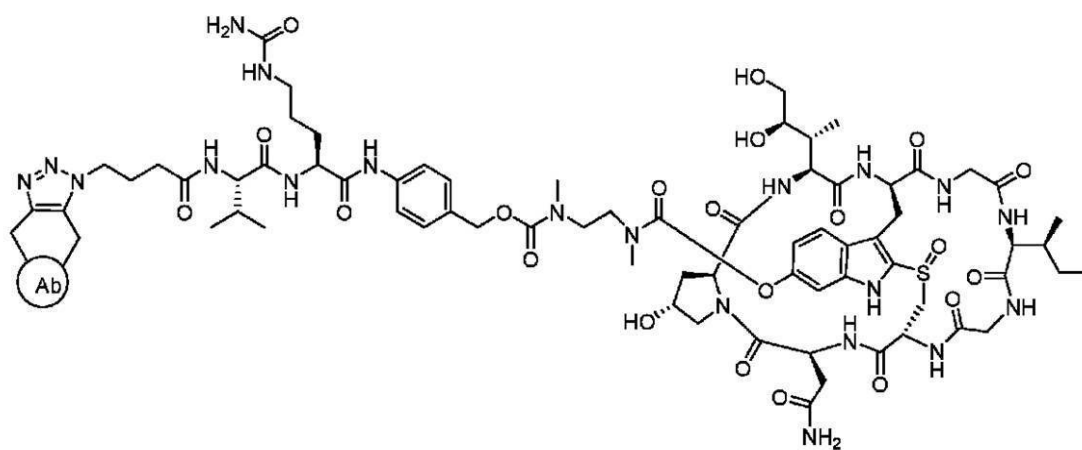


を有するADC。

【請求項 6】

式

【化 3 0】

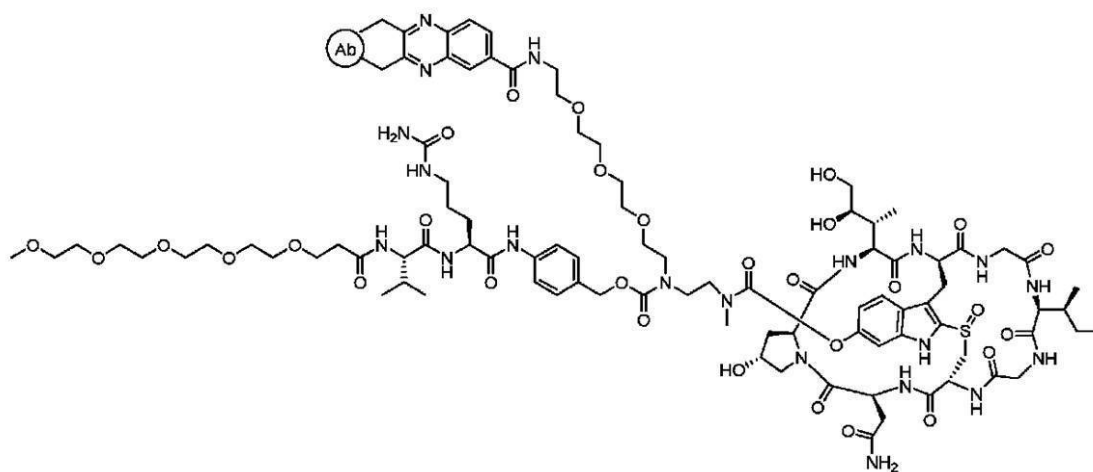


を有するADC。

【請求項 7】

式

【化 3 1】

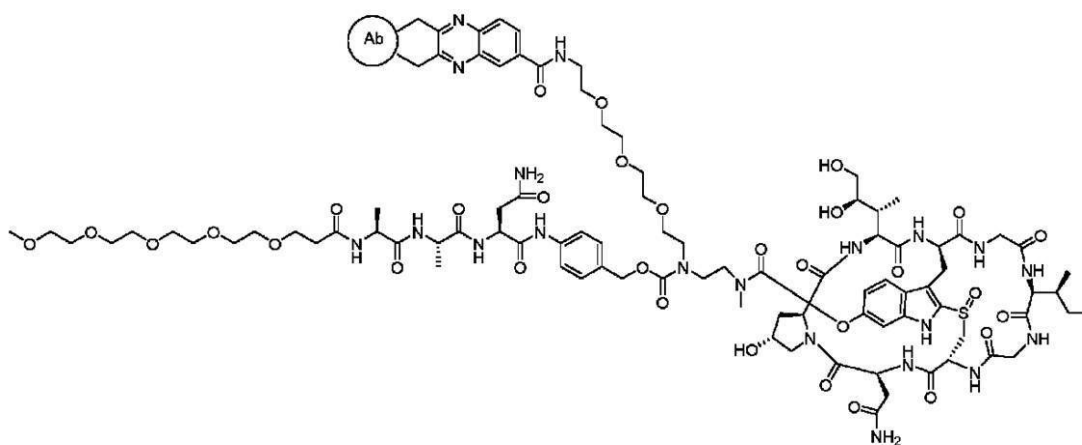


を有するADC。

【請求項 8】

式

【化 3 2】

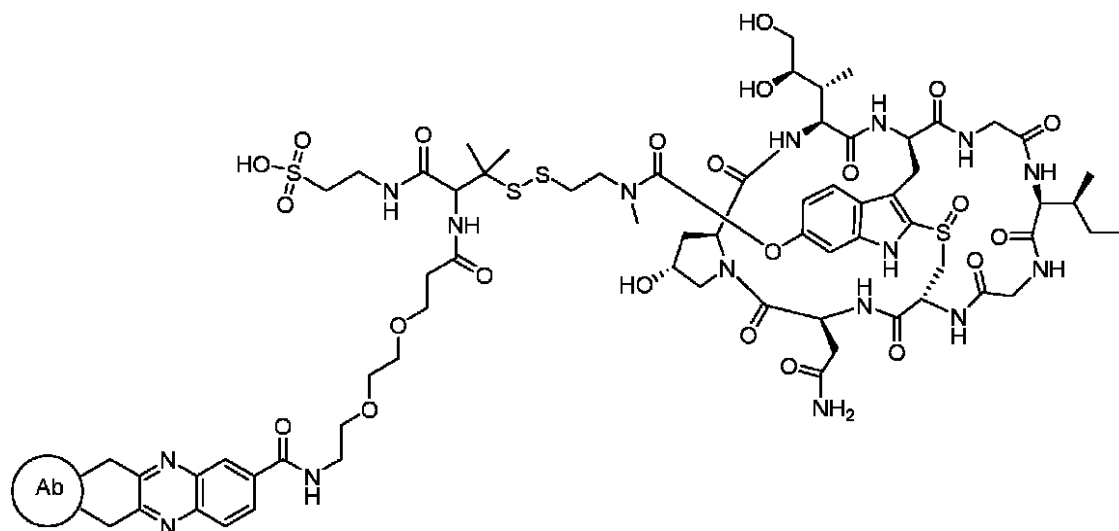


を有するADC。

【請求項 9】

式

【化 3 3】

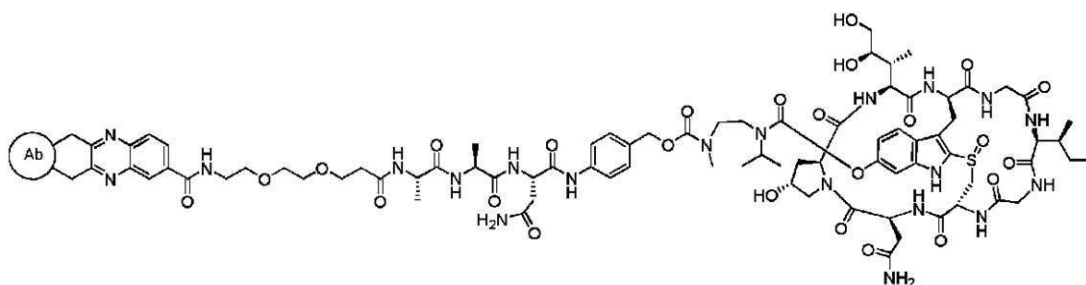


を有するADC。

【請求項 10】

式

【化 3 4】



を有するADC。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0070

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0070】

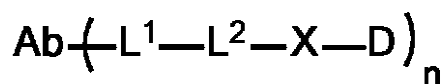
3 mg / kg または 1 mg / kg の c M e t / E G F R - 2 5 の単回投与では、H 1 9 7 5 異種移植において著しい腫瘍成長阻害はなかった（図 1 4）。3 mg / kg もしくは 1 mg / kg の c M e t / E G F R - 2 7 の単回投与、または 0 . 3 mg / kg の c M e t - 2 7 の単回投与では、H C C 8 2 7 異種移植において著しい腫瘍成長阻害はなかった（図 1 5）。研究中、著しい体重減少は観測されなかった（図 1 6）。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目 1）

式 I の構造を有する抗体薬物コンジュゲート（ADC）

【化 2 1】



(I)

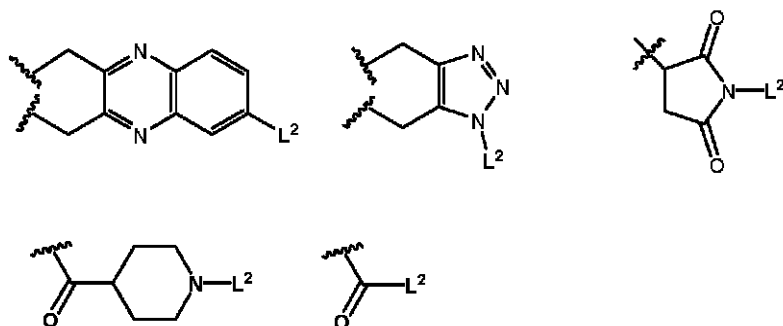
または薬学的に許容されるその塩

[式中、

A b は、モノクローナル抗体であり、

L¹ - L² は、

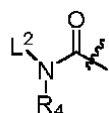
【化 2 2】



からなる群から選択されるリンカーであり、波線は、A b との結合点を示し、

L² - X は、

【化 2 3】



の構造を有し、R₄ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、または - (CH₂CH₂O)_m - であり、m は、1 ~ 24 の整数であり、波線は、D との結合点を示し、

L² は、単一アミノ酸、2 ~ 10 個のアミノ酸長を有するペプチド、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、- C(O)NH -、- NH C(O) -、PAB (p - アミノベンジル)、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、- R₆OC(O)NR₅ -、- R₈ - S - S - R₇、またはそれらの組合せからなる群から選択されるリンカーであり、R₅ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、またはそれらの組合せからなる群から選択され、R₆ は、アミノ酸、10 個までのアミノ酸からなるペプチド、C₁ ~ 6 アルキル、- (CH₂)_p -、- (CH₂CH₂O)_m -、- C(O)NH -、- NH C(O) -、PAB、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、R₇ は、C₂ ~ 6 アルキレン、- (CH₂CH₂O)_m - からなる群から選択され、R₈ は、アミノ酸、10 個までのアミノ酸からなるペプチド、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキレン、置換 C₁ ~ 6 アルキレン、- C(O)NH -、- C(O) - NH - CHR₉ - CR₁₀R₁₁ -、- NH C(O) - CHR₉ - CR₁₀R₁₁ -、- (CH₂CH₂O)_m -、PAB、Val - Cit - PAB、Val - Ala - PAB、Ala - Ala - Asn - PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

R₉ は、水素、C₁ ~ 6 アルキル、C₁ ~ 6 アルキレン、- (CH₂CH₂O)_m -、

- C (O) N H - 、 - N H C (O) - 、 - C (O) N H - (C H ₂) p - S O ₃ H 、 C (O) N H - (C H ₂) p - C O ₂ H 、 - N H C (O) - (C H ₂) p - S O ₃ H 、 - N H C (O) - (C H ₂) p - C O ₂ H 、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

R₁₀ および R₁₁ は、それぞれ独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキル、またはそれらの組合せからなる群から選択され、

- R₆ O C (O) N R₅ - は、R₅ または R₆ を介して L¹ と接続し、

- R₈ - S - S - R₇ - は、R₈ を介して L¹ と接続し、

D は、アマトキシチンから誘導された薬物部分の活性薬剤であり、アルファ - アマニチン、ベータ - アマニチン、ガンマ - アマニチン、およびイブシロン - アマニチンからなる群から選択され、

n は、1 ~ 10 の整数であり、

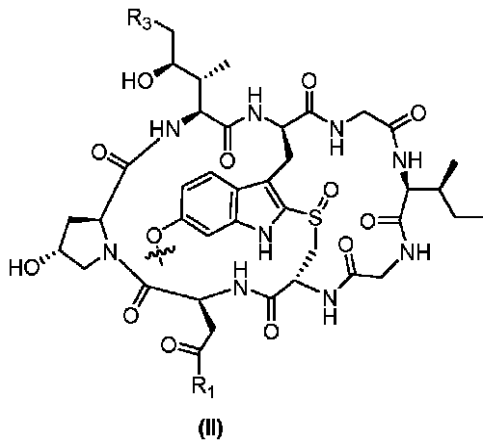
m は、1 ~ 24 の整数であり、

p は、1 ~ 6 の整数である】。

(項目 2)

D が、式 I I の構造

【化 2 4】



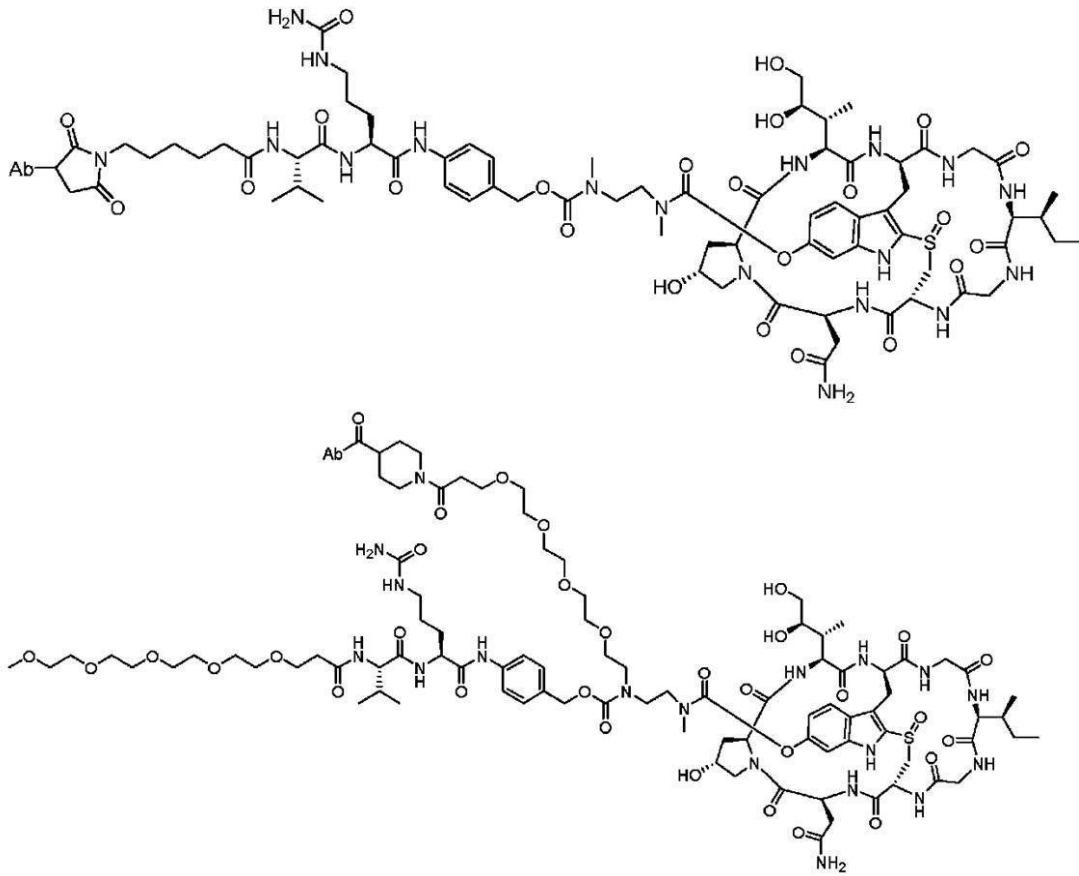
を有し、波線が、X との結合点を示し、

R₁ が、N H₂ または O R₂ であり、R₂ が、H、または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、R₃ が、H または O H である、項目 1 に記載の A D C。

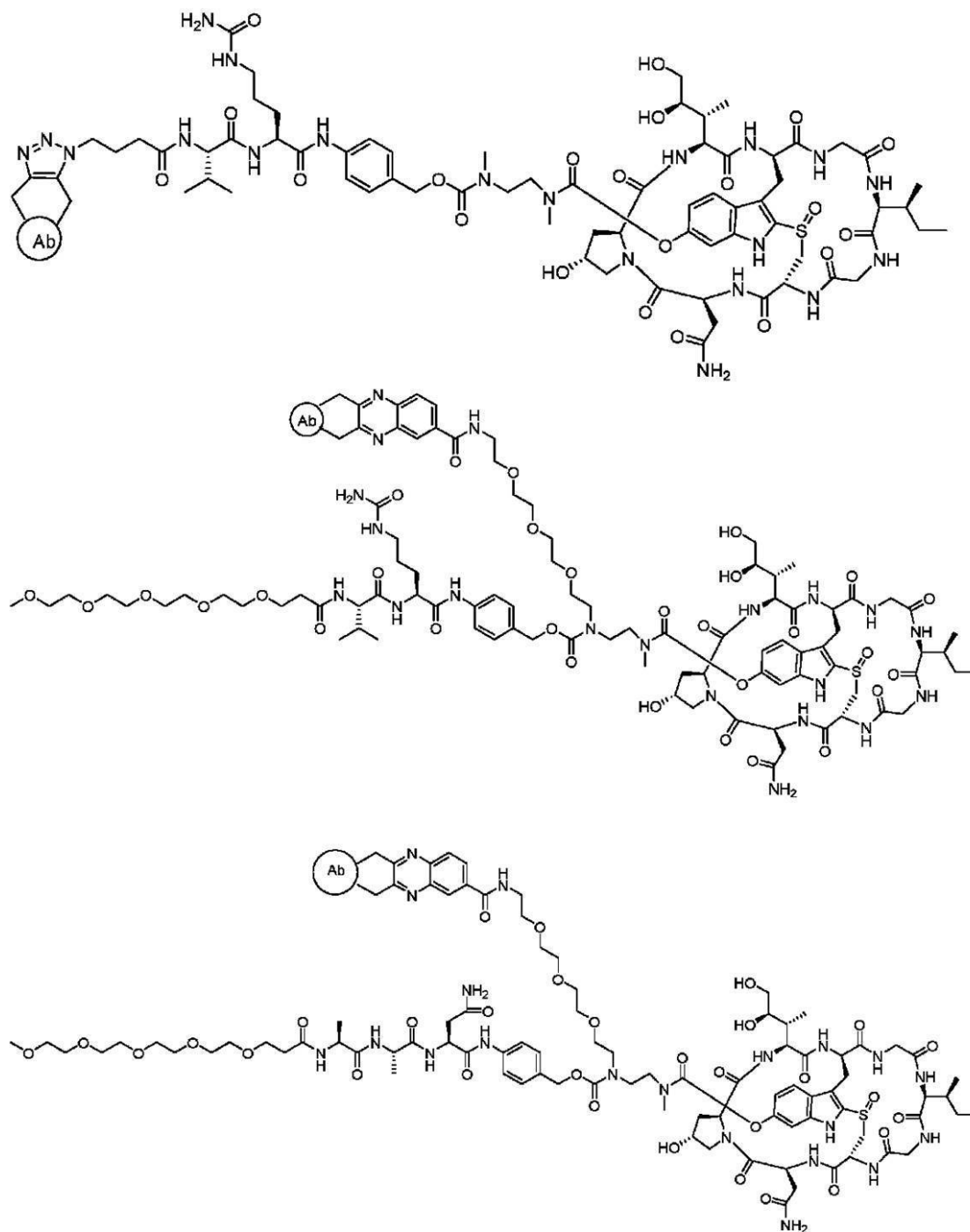
(項目 3)

前記 A D C が、

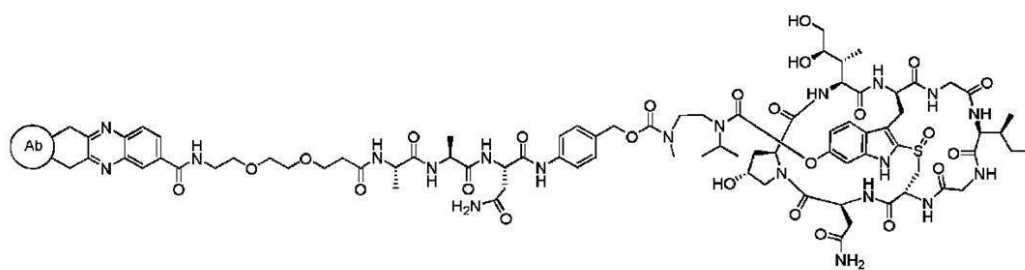
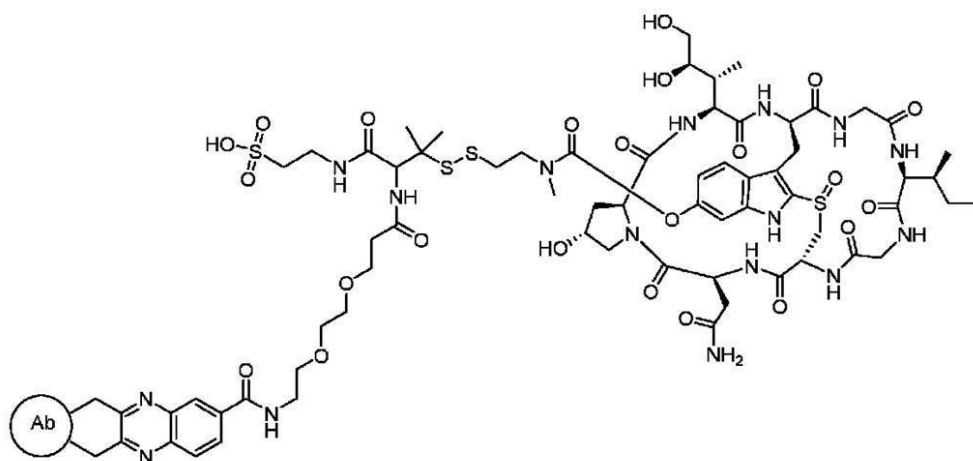
【化 2 5】



【化 2 6】



【化 2 7】

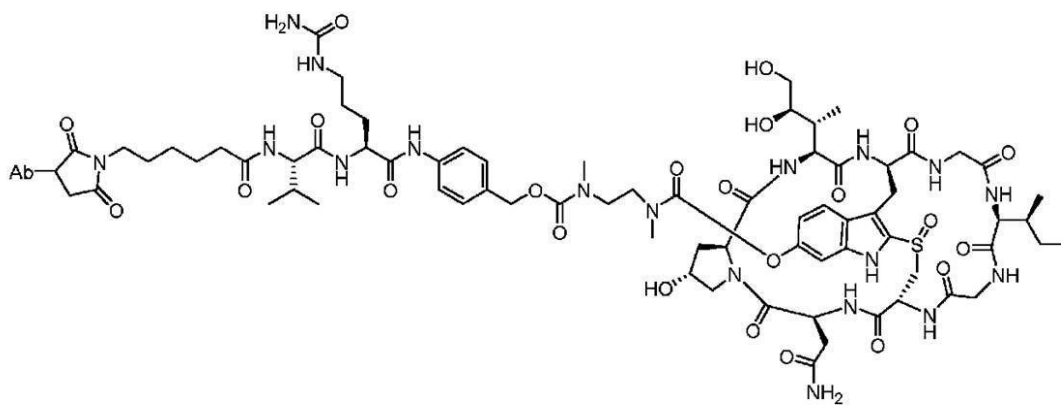


からなる群から選択される、項目 1 に記載の A D C。

(項目 4)

式

【化 2 8】

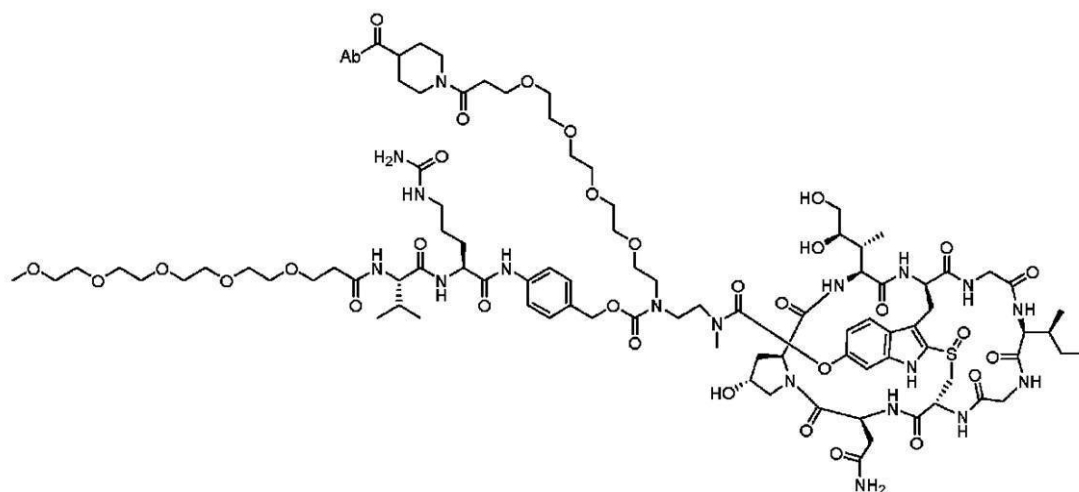


を有する A D C。

(項目 5)

式

【化 2 9】

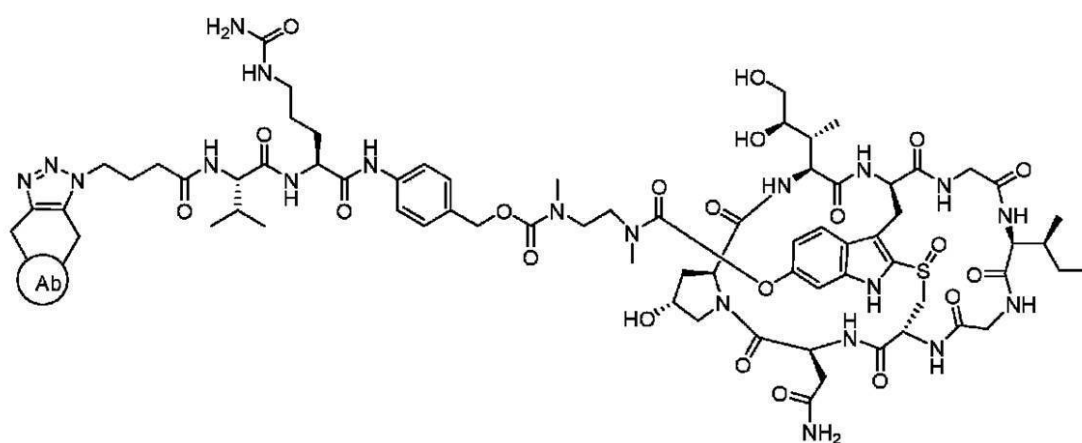


を有するADC。

(項目6)

式

【化 3 0】

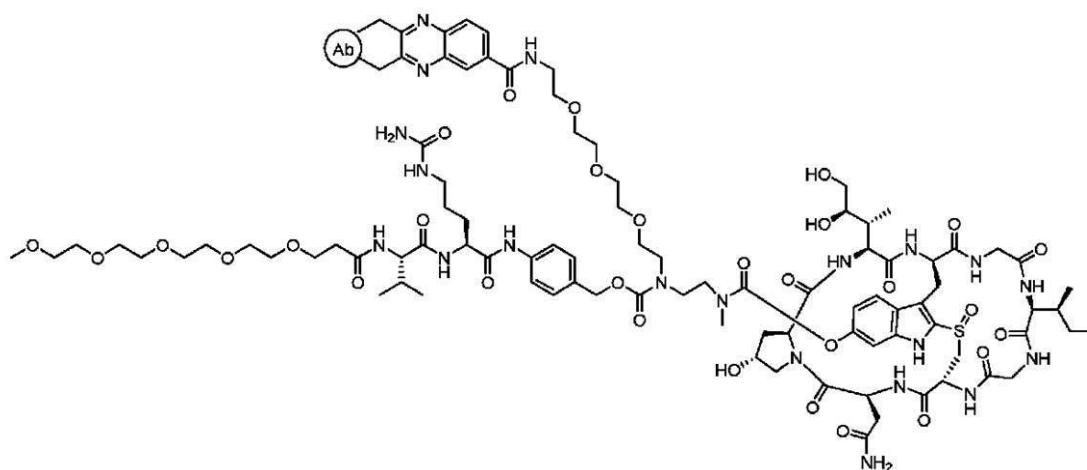


を有するADC。

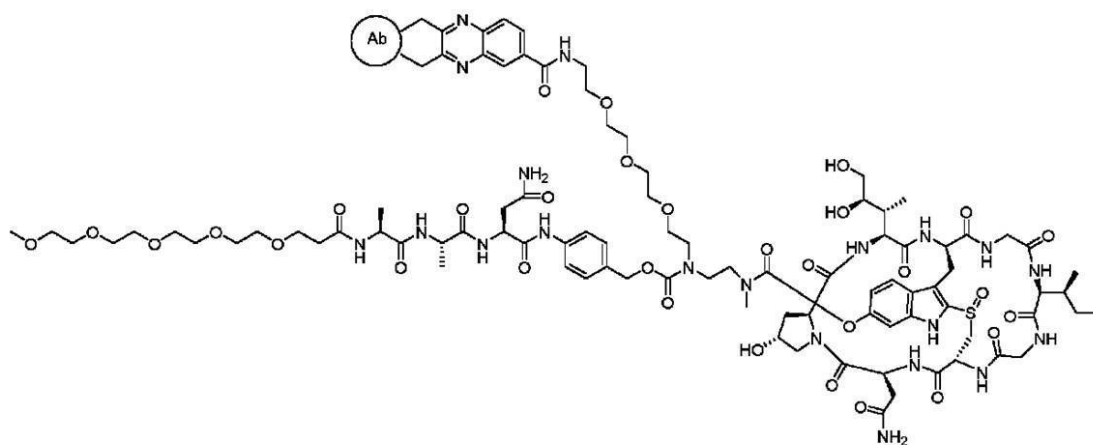
(項目7)

式

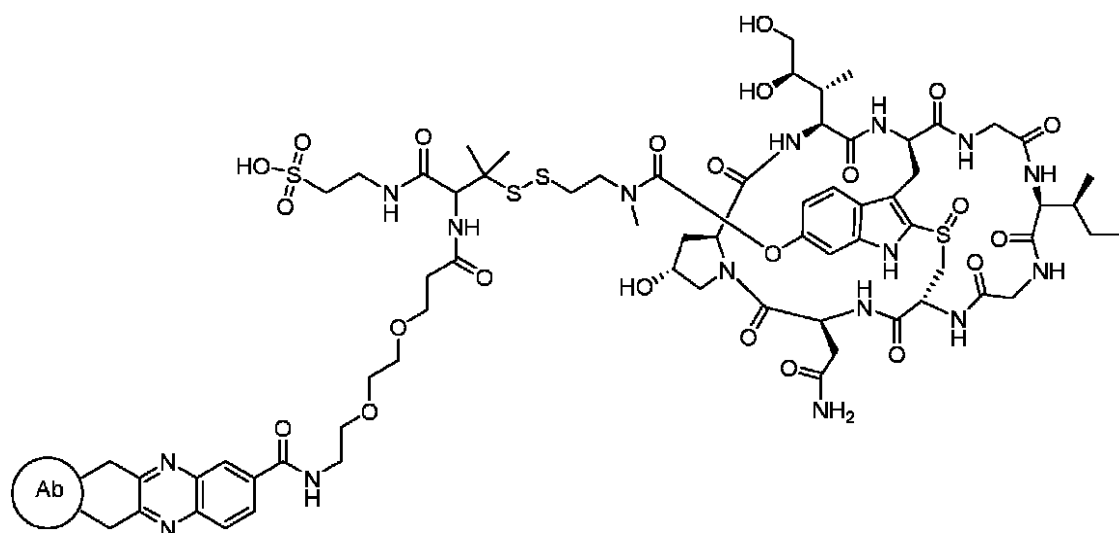
【化 3 1】

を有するADC。(項目 8)式

【化 3 2】

を有するADC。(項目 9)式

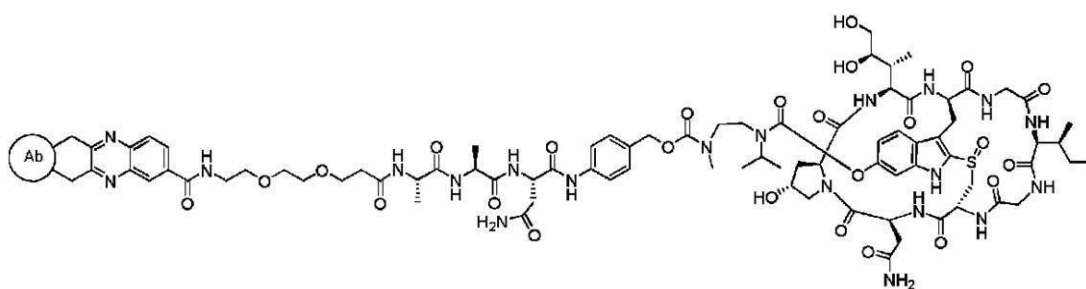
【化 3 3】

を有するADC。

(項目 1 0)

式

【化 3 4】

を有するADC。