

【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

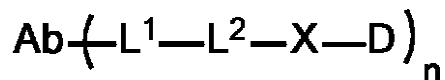
【補正の内容】

【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21】



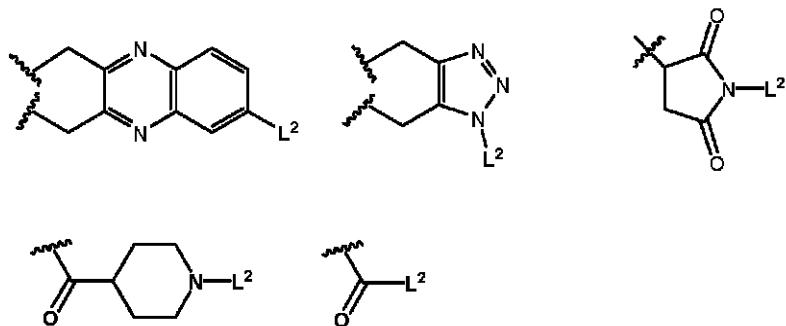
(I)

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、
 $\text{L}^1 - \text{L}^2$ は、

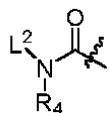
【化22】



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、

 $\text{L}^2 - \text{X}$ は、

【化23】

の構造を有し、 R_4 は、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、または $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 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、

L^2 は、単一アミノ酸、2 ~ 10 個のアミノ酸長を有するペプチド、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $- (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、PAB (p-アミノベンジル)、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Ala-Ala-Ala-Sn-PAB、 $-\text{R}_6\text{OC}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $-\text{R}_8-\text{S}-\text{S}-\text{R}_7$ 、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、 R_5 は、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、またはそれらの組合せからなる群から選択され、 R_6 は、アミノ酸、10個までのアミノ酸からなるペプチド、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、PAB、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Ala-Ala-Ala-Sn-PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、 R_7 は、 $\text{C}_{2 \sim 6}$ アルキレン、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ からなる群から選択され、 R_8 は、アミノ酸、10個までのアミノ酸からなるペプチド、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキレン、置換 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキレン、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CHR}_9-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{CHR}_9-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、PAB、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Ala-Ala-Ala-Sn-PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、 R_9 は、水素、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキル、 $\text{C}_{1 \sim 6}$ アルキレン、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、

- 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、

R ₁₀ および R ₁₁ は、それぞれ独立に、水素、C ₁ ~ ₆ 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、

- R ₆ O C (O) N R ₅ - は、R ₅ または R ₆ を介して L ¹ と接続し、

- R ₈ - S - S - R ₇ - は、R ₈ を介して L ¹ と接続し、

D は、アマトキシ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、

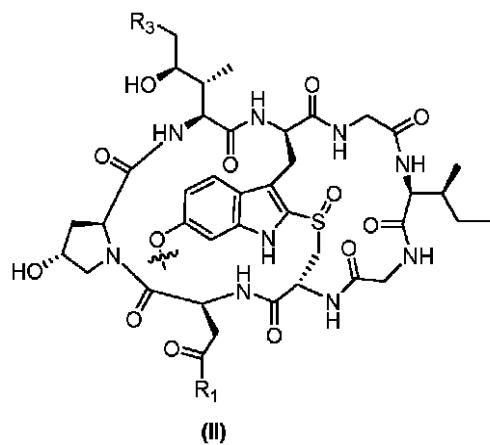
m は、1 ~ 24 の整数であり、

p は、1 ~ 6 の整数である]。

【請求項 2】

D が、式 I I の構造

【化 24】



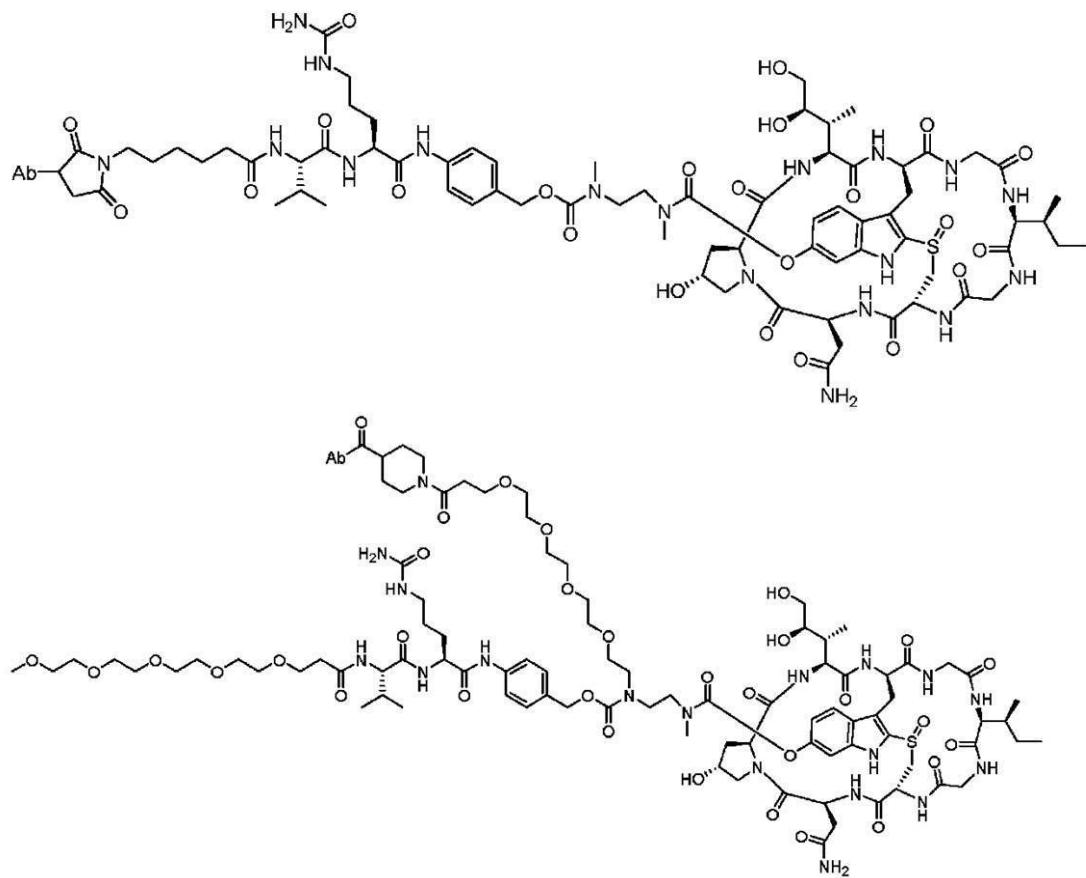
を有し、波線が、Xとの結合点を示し、

R ₁ が、N H ₂ または O R ₂ であり、R ₂ が、H、または C ₁ ~ C ₁₀ アルキルであり、R ₃ 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。

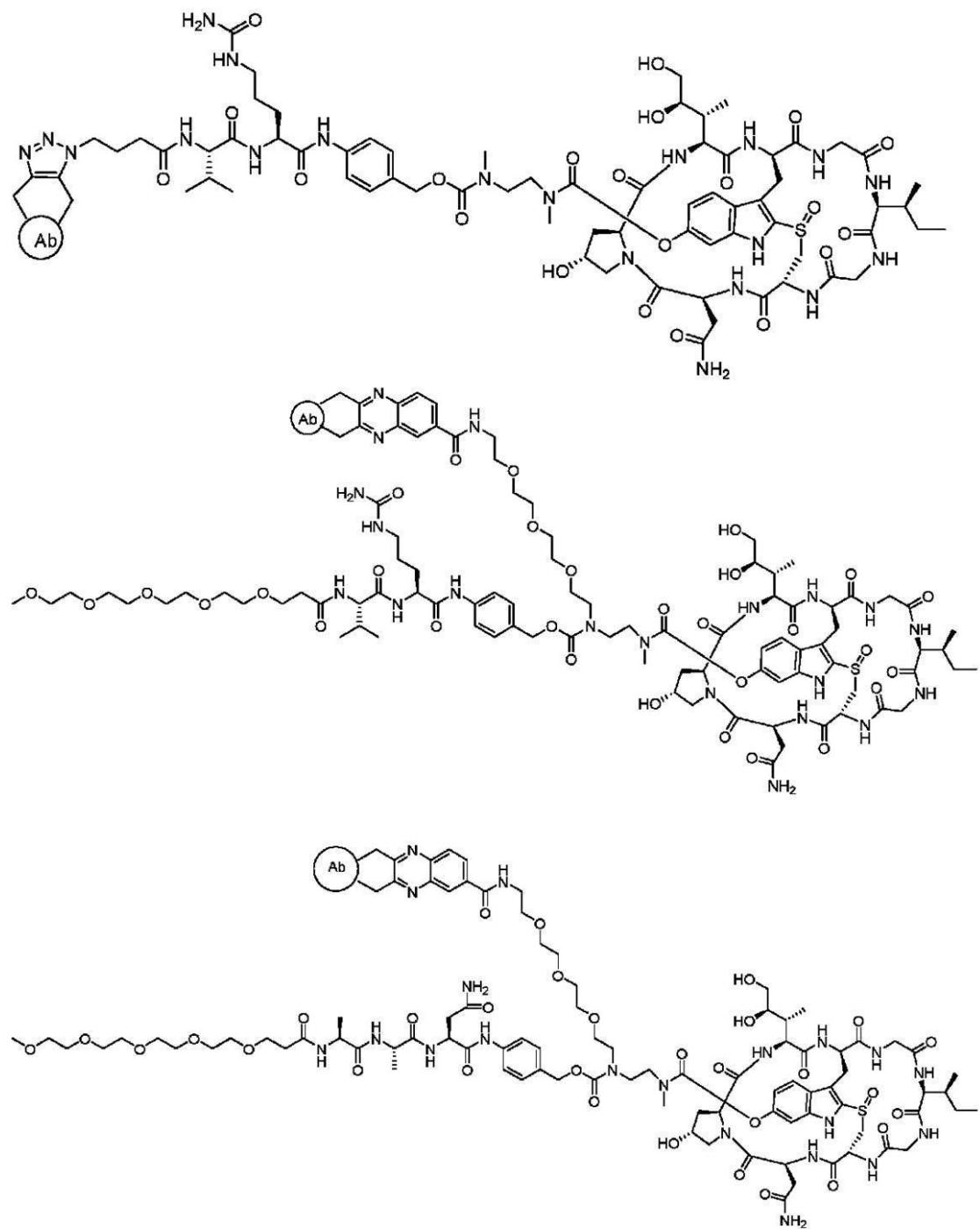
【請求項 3】

前記 A D C が、

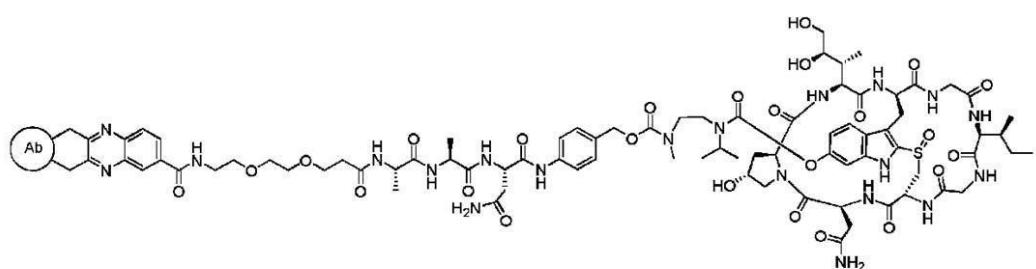
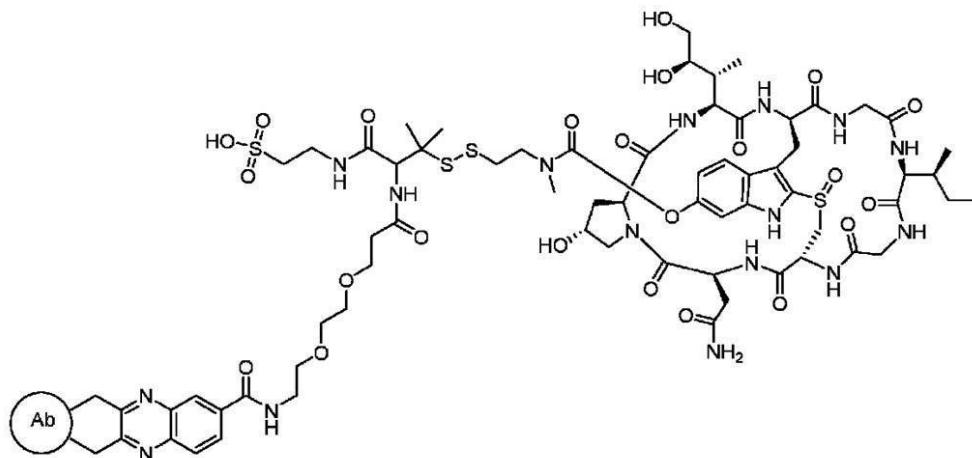
【化 2 5】



【化 2 6】



【化27】

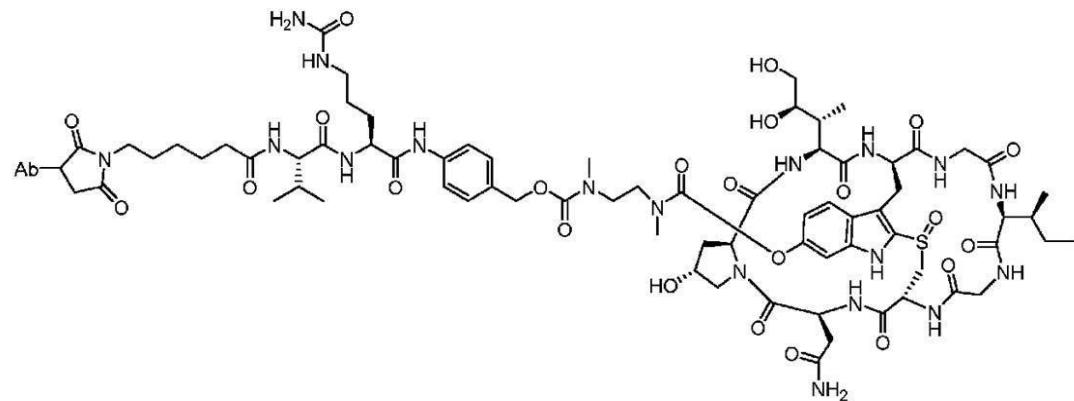


からなる群から選択される、請求項1に記載のADCまたは薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

式

【化28】

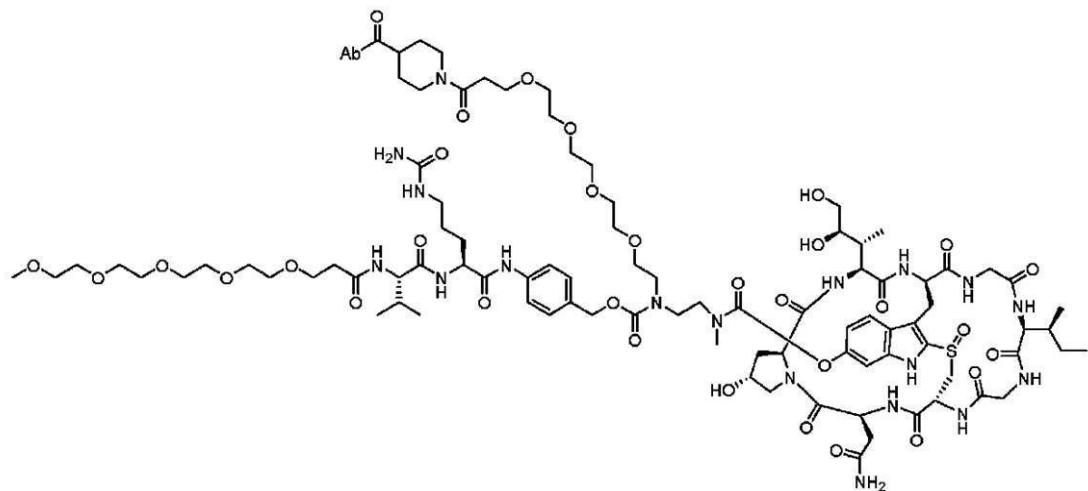


を有するADC。

【請求項5】

式

【化 2 9】

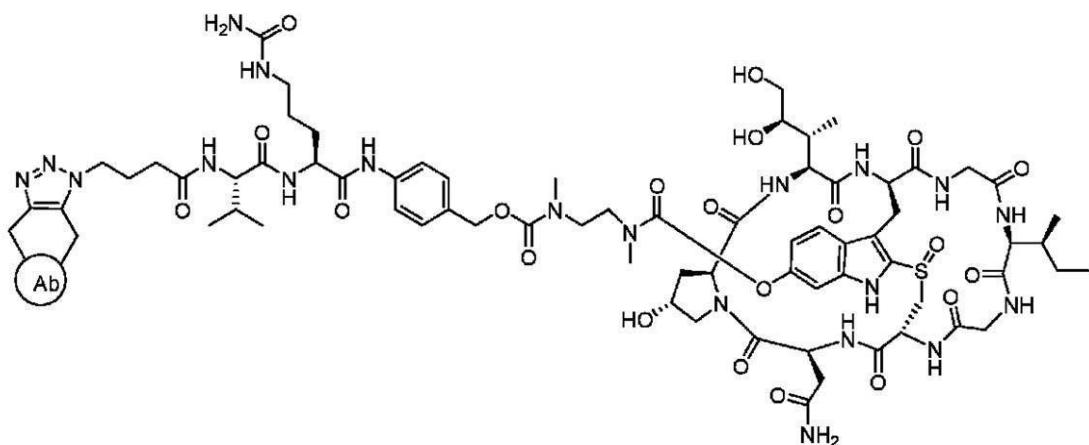


を有する A D C。

【請求項 6】

式

【化 3 0】

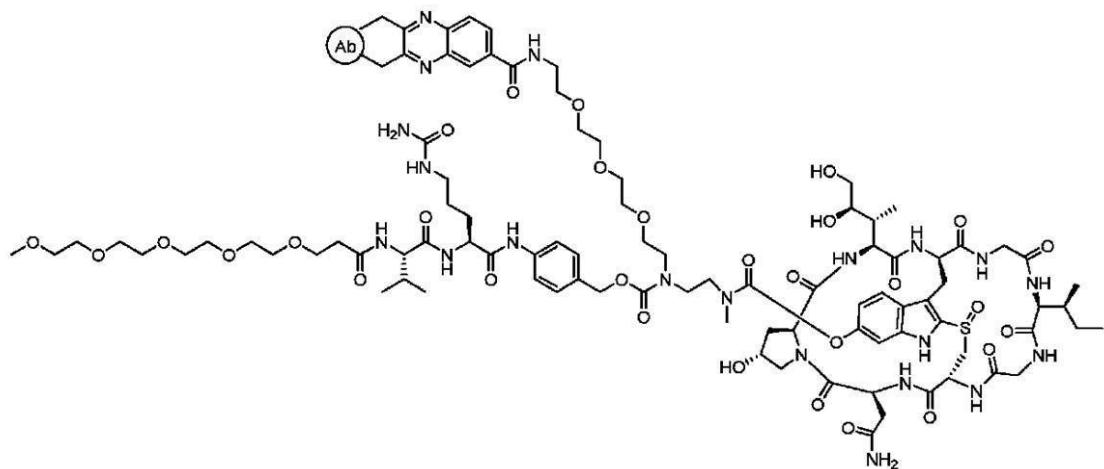


を有する A D C。

【請求項 7】

式

【化 3 1】

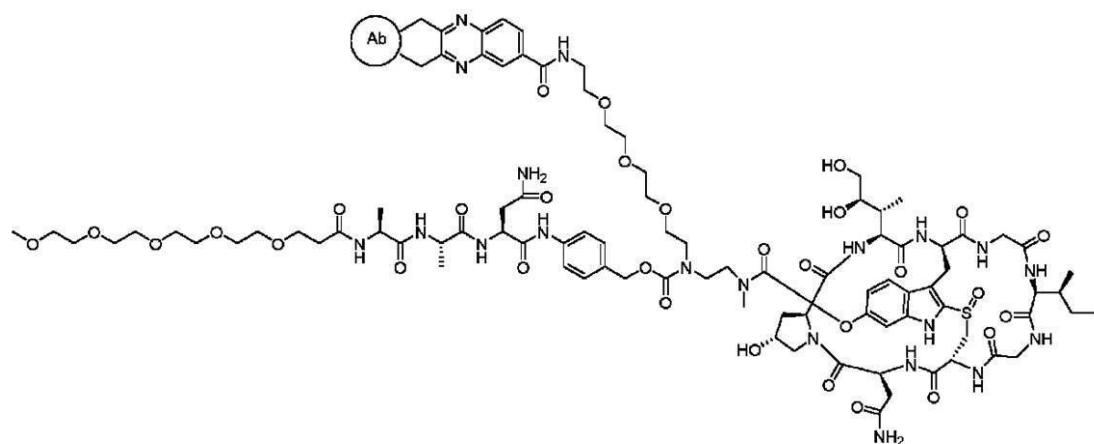


を有する A D C。

【請求項 8】

式

【化 3 2】

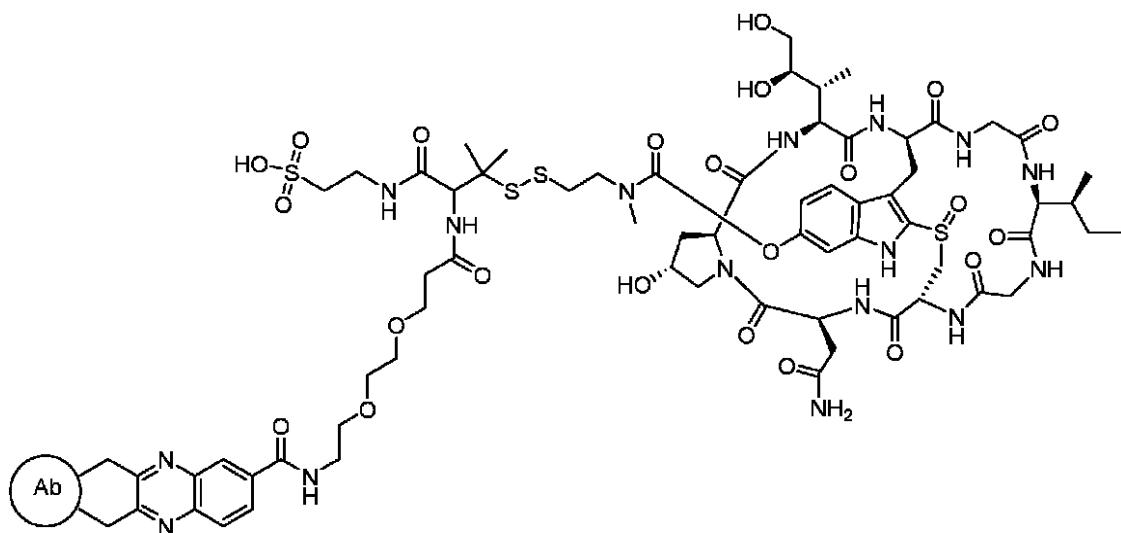


を有する A D C。

【請求項9】

式

【化 3 3】

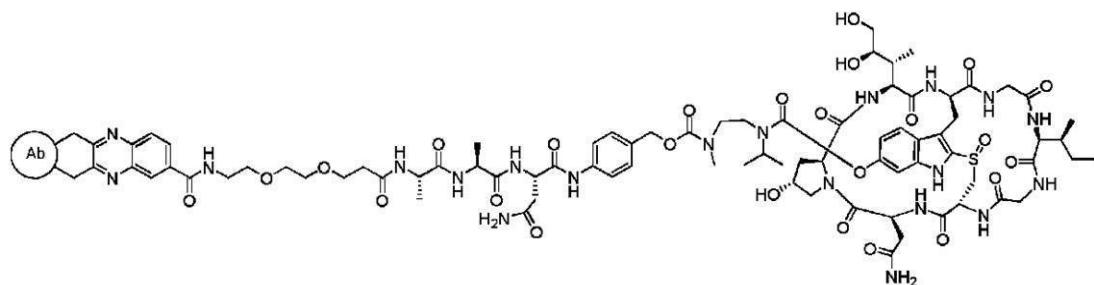


を有する A D C。

【請求項 1 0】

式

【化 3 4】



を有する A D C。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 7 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 7 0】

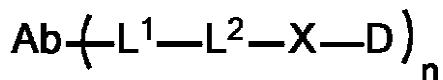
3 m g / k g または 1 m g / k g の c M e t / E G F R - 2 5 の単回投与では、H 1 9 7 5 異種移植において著しい腫瘍成長阻害はなかった（図 1 4）。3 m g / k g もしくは 1 m g / k g の c M e t / E G F R - 2 7 の単回投与、または 0 . 3 m g / k g の c M e t - 2 7 の単回投与では、H C C 8 2 7 異種移植において著しい腫瘍成長阻害はなかった（図 1 5）。研究中、著しい体重減少は観測されなかった（図 1 6）。

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 (A D C)

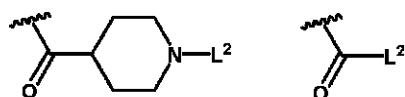
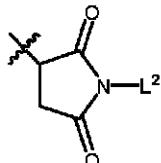
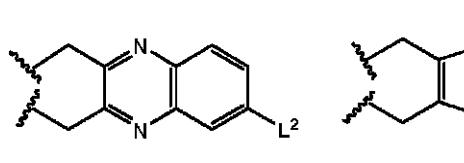
【化21】



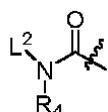
(I)

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、 $\text{L}^1 - \text{L}^2$ は、

【化22】

からなる群から選択されるリンカーであり、波線は、Abとの結合点を示し、 $\text{L}^2 - \text{X}$ は、

【化23】

の構造を有し、 R_4 は、水素、 C_{1-6} アルキル、または $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 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、 L^2 は、単一アミノ酸、2~10個のアミノ酸長を有するペプチド、 $-(\text{CH}_2)_p-$ 、 $- (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、 $- \text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $- \text{NHC}(\text{O})-$ 、PAB(p-アミ
ノベンジル)、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Ala-Ala-Al
sn-PAB、 $- \text{R}_6\text{OC}(\text{O})\text{NR}_5-$ 、 $- \text{R}_8-\text{S}-\text{S}-\text{R}_7$ 、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、 R_5 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{C
H}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、またはそれらの組合せからなる群から選択され
、 R_6 は、アミノ酸、10個までのアミノ酸からなるペプチド、 C_{1-6} アルキル、 $-(\text{C
H}_2)_p-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、 $- \text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $- \text{NHC}(\text{O})-$ 、PA
B、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、Ala-Ala-Al
sn-PAB、またはそれらの組合せからなる群から選択され、 R_7 は、 C_{2-6} アルキレン、 $-(\text{C
H}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ からなる群から選択され、 R_8 は、アミノ酸、10個までのアミノ
酸からなるペプチド、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン、置換 C_{1-6} アルキレン
、 $- \text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $- \text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CHR}_9-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $- \text{NHC}(\text{O})$
 $- \text{CHR}_9-\text{CR}_{10}\text{R}_{11}-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、PAB、Val-Cit-PAB、Val-Ala-PAB、またはそれらの組
合せからなる群から選択され、 R_9 は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキレン、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-$ 、

- C (O) NH - 、 - N H C (O) - 、 - C (O) NH - (C H ₂) p - S O ₃ H、 C (O) NH - (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、 R _{1,0} および R _{1,1} は、それぞれ独立に、水素、 C _{1 ~ 6} 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、

- R ₆ O C (O) N R ₅ - は、 R ₅ または R ₆ を介して L ¹ と接続し、

- R ₈ - S - S - R ₇ - は、 R ₈ を介して L ¹ と接続し、

D は、アマトキシ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、

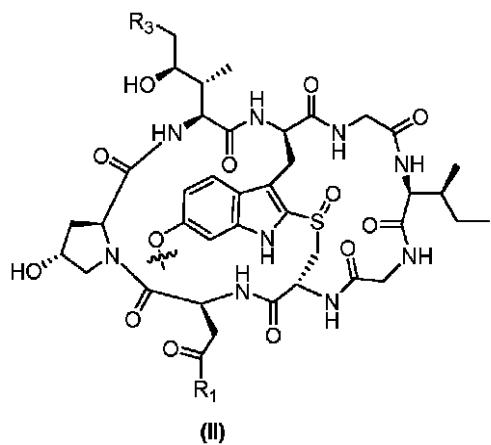
m は、 1 ~ 24 の整数であり、

p は、 1 ~ 6 の整数である] 。

(項目2)

D が、式IIの構造

【化24】



を有し、波線が、Xとの結合点を示し、

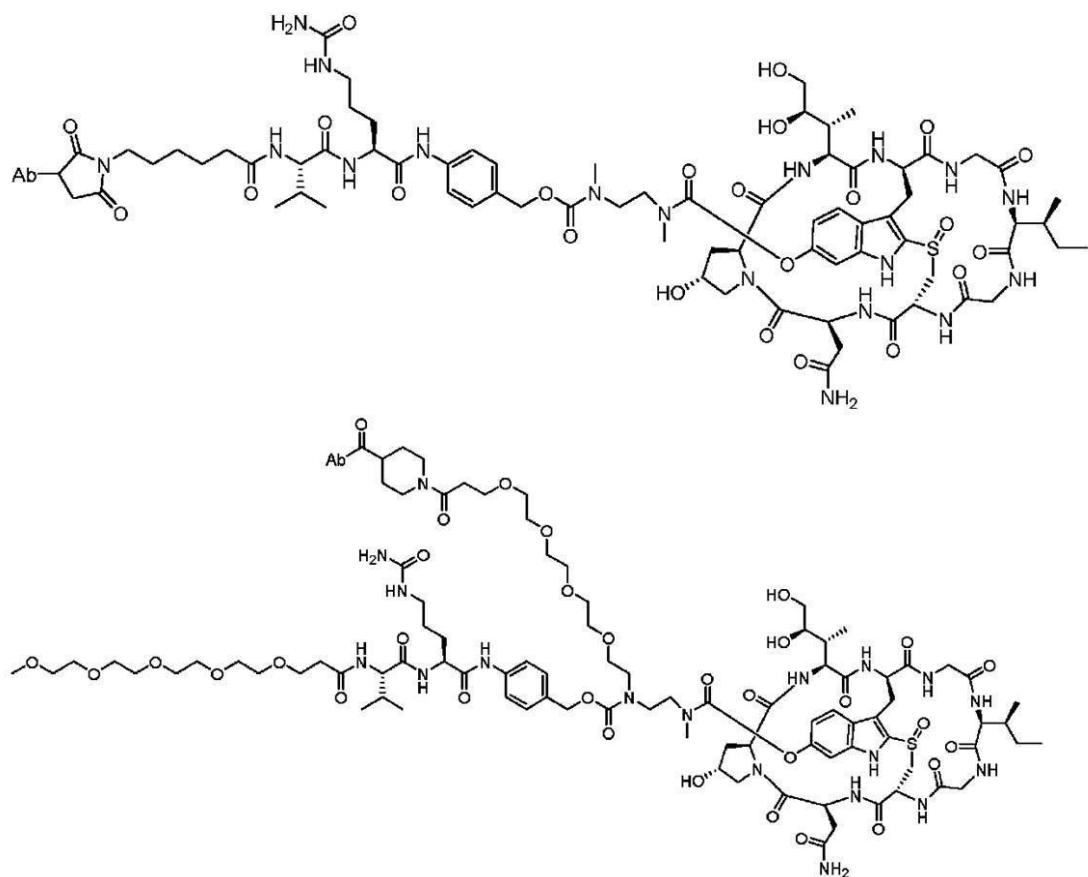
R ₁ が、N H ₂ または O R ₂ であり、R ₂ が、H、またはC _{1 ~ C 10} アルキルであり、

R ₃ が、H または O H である、項目1に記載のADC。

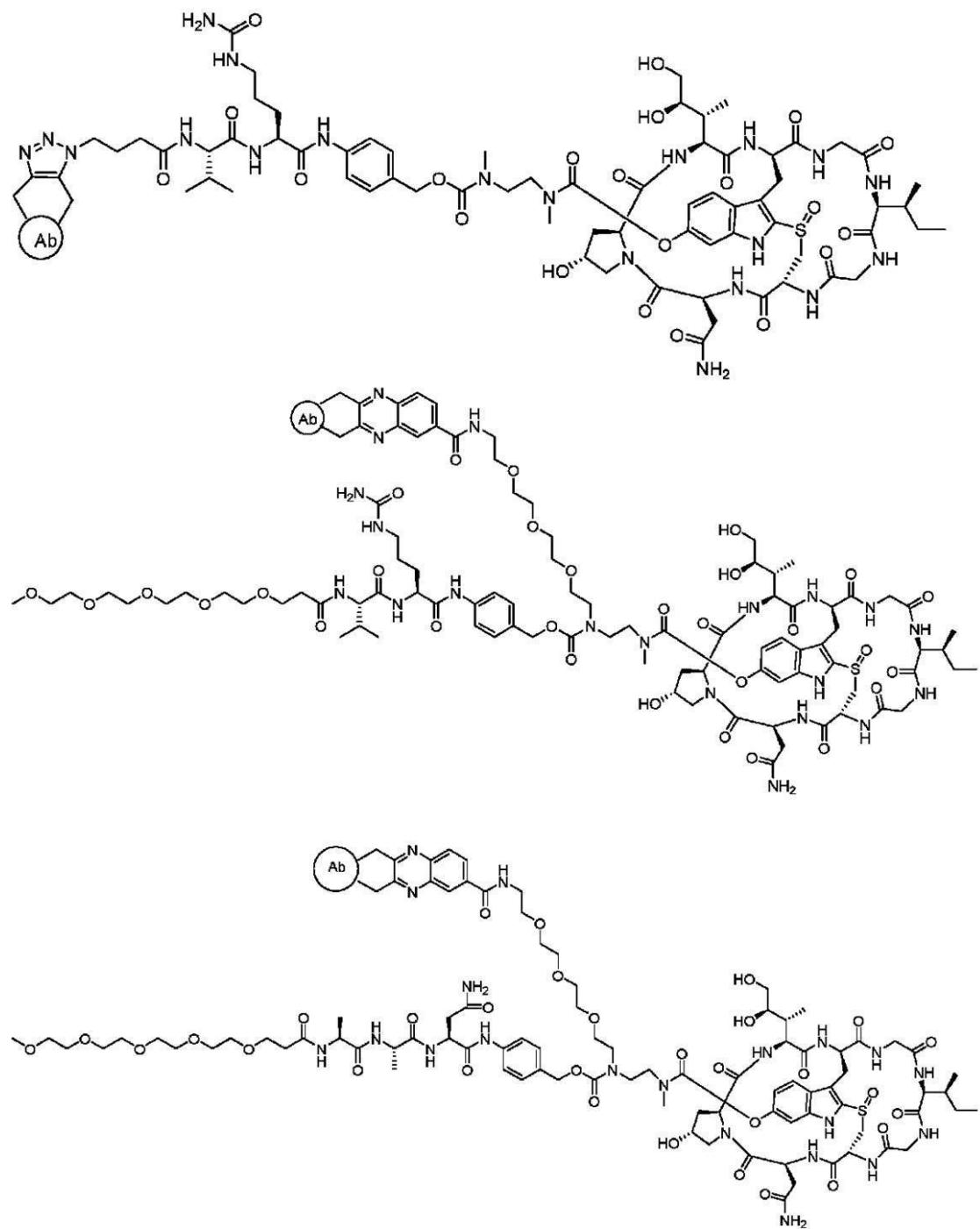
(項目3)

前記ADCが、

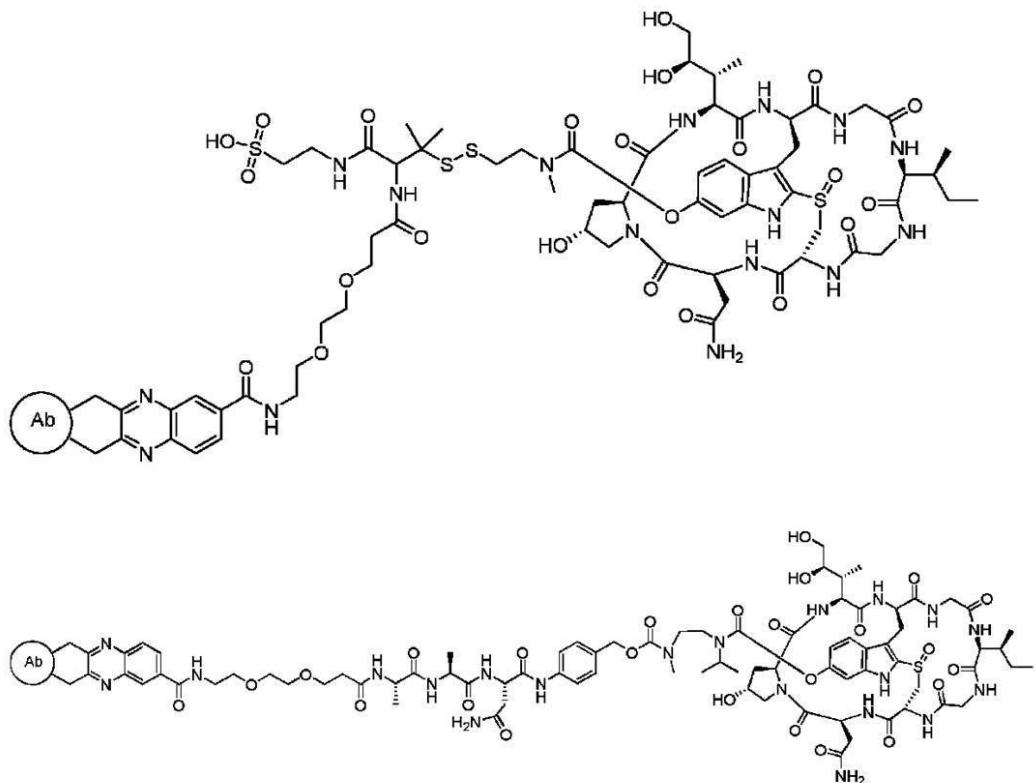
【化 2 5】



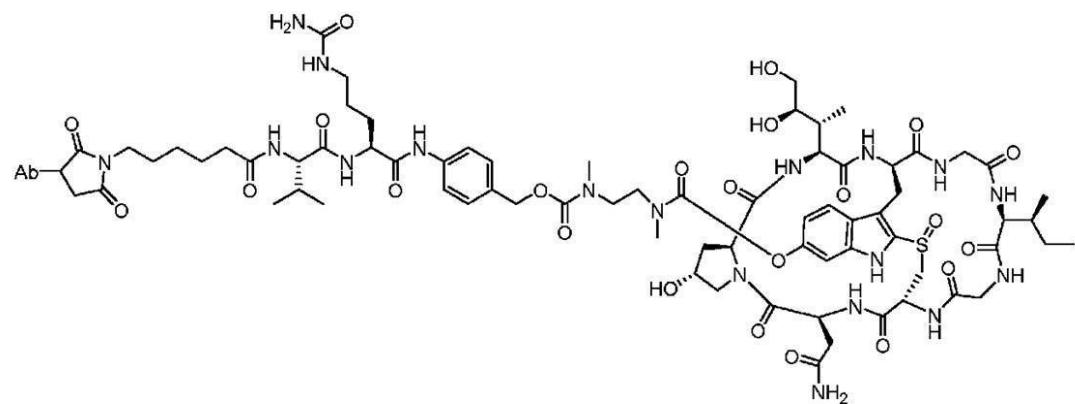
【化 2 6】



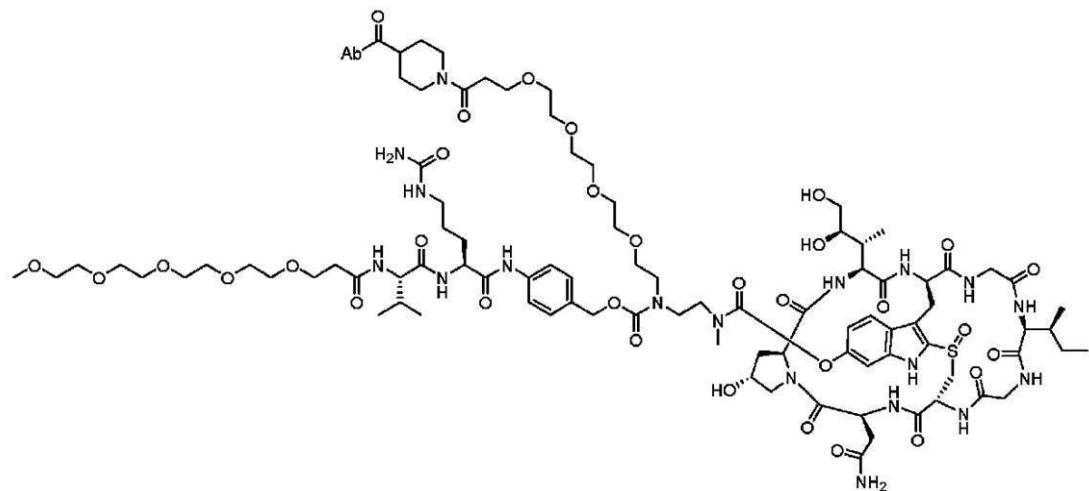
【化27】

からなる群から選択される、項目1に記載のADC。(項目4)式

【化28】

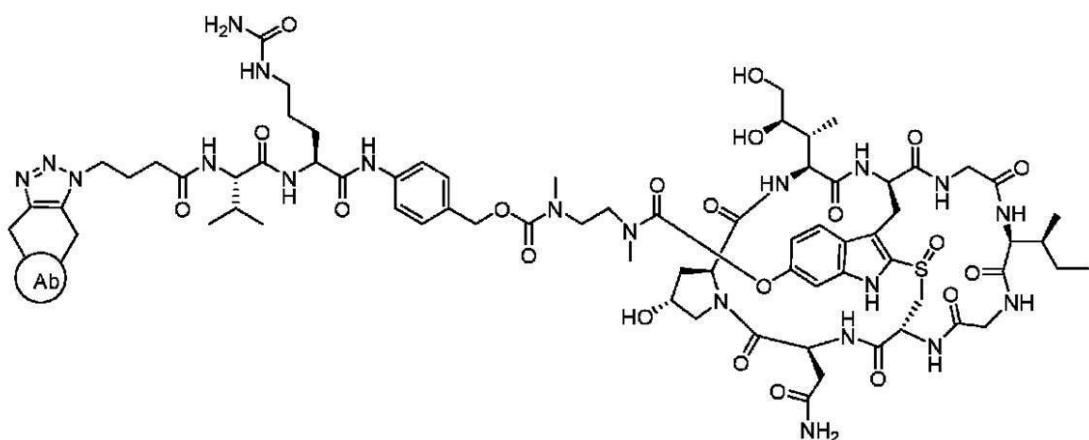
を有するADC。(項目5)式

【化 2 9】

を有する A D C。(項目 6)

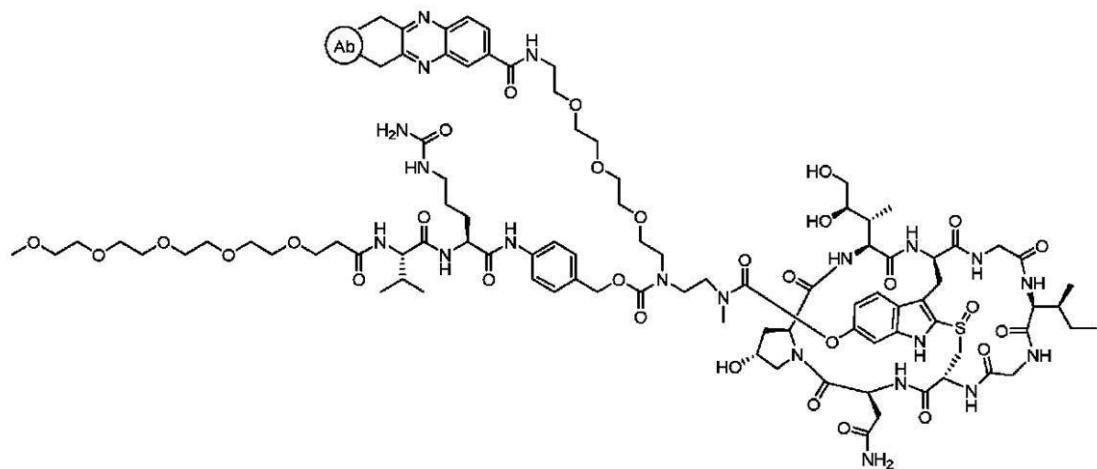
式

【化 3 0】

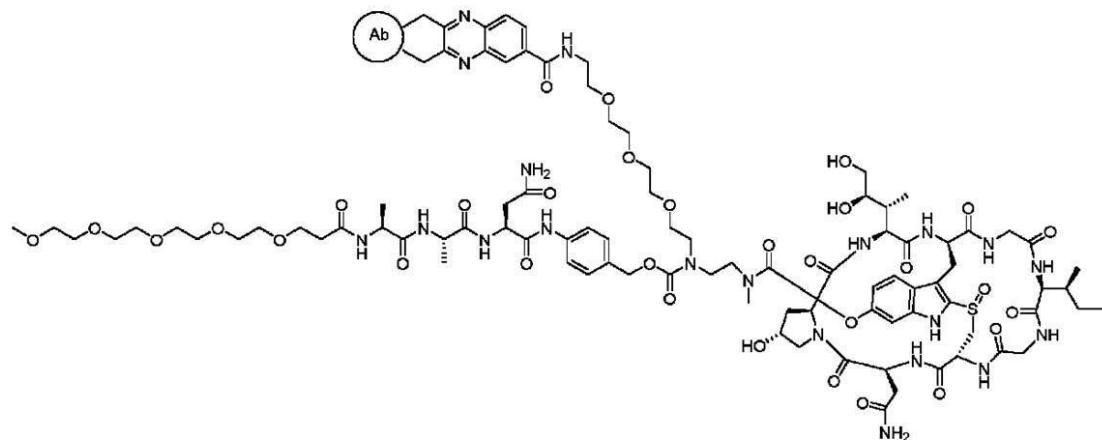
を有する A D C。(項目 7)

式

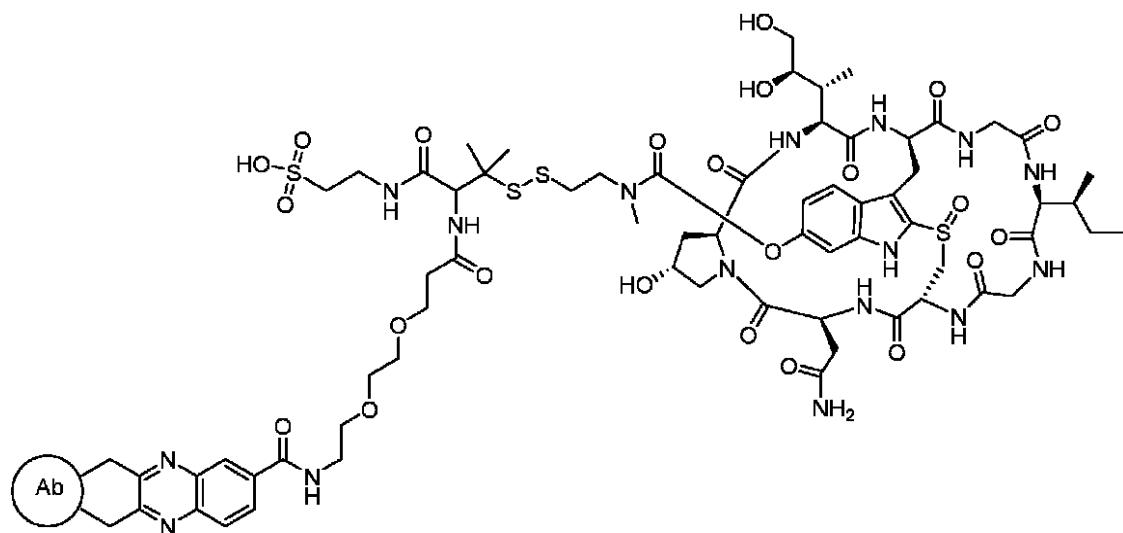
【化 3 1】

を有する A D C。(項目 8)式

【化 3 2】

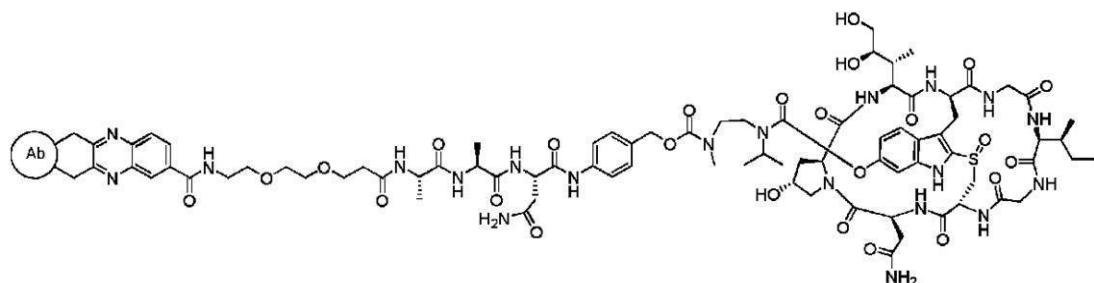
を有する A D C。(項目 9)式

【化 3 3】

を有する A D C。(項目 10)

式

【化 3 4】

を有する A D C。