

【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27年11月12日 (2015.11.12)

【公表番号】特表2014-523412(P2014-523412A)

【公表日】平成26年9月11日 (2014.9.11)

【年通号数】公開・登録公報2014-049

【出願番号】特願2014-514932(P2014-514932)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

C 0 7 K 5/083 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 31/475 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

C 0 7 K 17/08 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

C 0 7 K 5/083 Z N A

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 31/475

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 K 31/4745

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/496

C 0 7 K 17/08

【手続補正書】

【提出日】平成27年9月24日 (2015.9.24)

【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

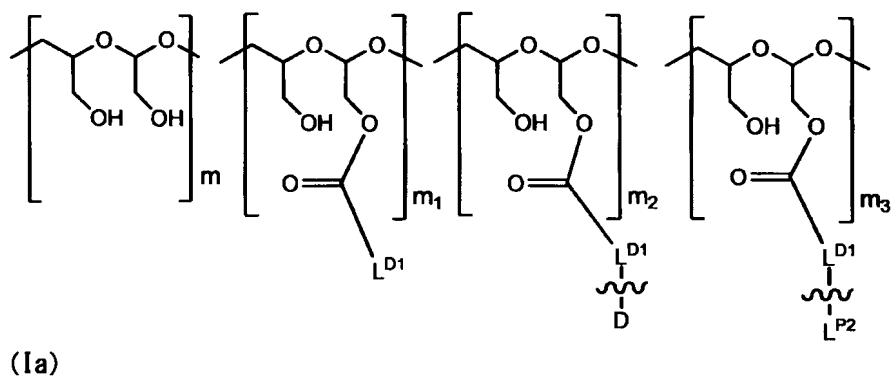
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

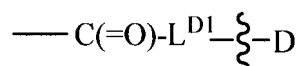
40 kDa超の分子量を有するタンパク質ベースの認識分子 (PBRM) と結合するために有効である式 (Ia)

【化 1】



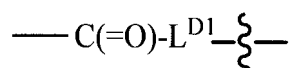
(式中、
Dの各存在は、独立して分子量 5 kDaを有する治療薬であり、
L^{D1}は、カルボニル含有の部分であり、

【化 2】



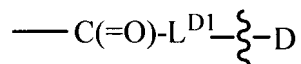
中の

【化 3】



の各存在は、独立して、生分解性結合を含む第一のリンカーであり、該結合が切断される場合、Dがその目的の治療効果のための活性型で放出され、
L^{D1}とDとの間の

【化 4】



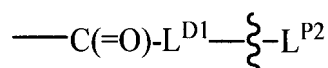
中の

【化 5】



は、DのL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、

【化 6】



の各存在は、独立して、PBRMと連結していない第二のリンカーであり、
 ここで L^{P2} は、PBRMの官能基と共有結合を形成していない官能基を含む部分であり、
 L^{D1} と L^{P2} との間の

【化 7】



は、 L^{P2} の L^{D1} への直接又は間接的結合を示し、そして、
前記第二のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；

m は、1～300の整数であり、

m_1 は、1～140の整数であり、

m_2 は、1～40の整数であり、

m_3 は、1～18の整数であり、そして

m 、 m_1 、 m_2 及び m_3 の合計が、15～約300の範囲である）

の高分子足場であって、2 kDa～40 kDaの範囲の分子量を有するポリ（1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル）（PHF）を含んでなる、高分子足場。

【請求項 2】

前記PHFが、6 kDa～20 kDaの範囲の分子量を有し、 m_2 が2～20の整数であり、 m_3 が1～9の整数であり、 m_1 が1～75の整数であり、 m 、 m_1 、 m_2 及び m_3 の合計が、約45～約150の範囲である、請求項 1 に記載の足場。

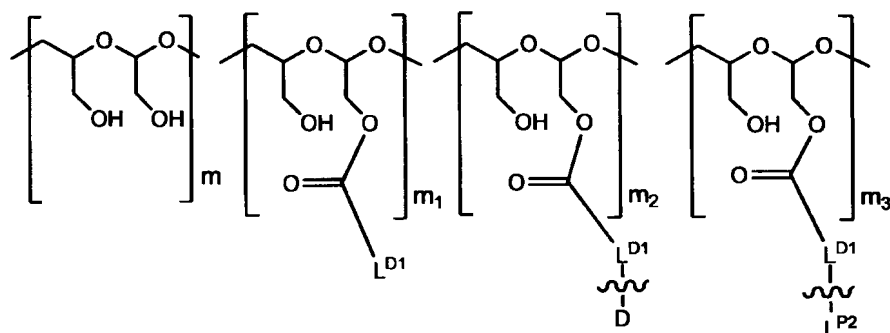
【請求項 3】

前記PHFが、8 kDa～15 kDaの範囲の分子量を有し、 m_2 が2～15の整数であり、 m_3 が1～7の整数であり、 m_1 が1～55の整数であり、 m 、 m_1 、 m_2 及び m_3 の合計が、約60～約110の範囲である、請求項 1 に記載の足場。

【請求項 4】

80 kDa未満の分子量を有するタンパク質ベースの認識分子（PBRM）と結合するために有効である式（1a）

【化 8】

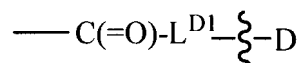


(1a)

(式中、

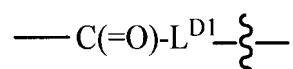
Dの各存在は、独立して分子量 5 kDaを有する治療薬であり、
L^{D1}は、カルボニル含有の部分であり、

【化 9】



中の

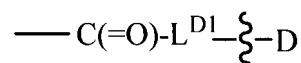
【化 10】



の各存在は、独立して、生分解性結合を含む第一のリンカーであり、該結合が切断される場合、Dがその目的の治療効果のための活性型で放出され、

L^{D1}とDとの間の

【化 11】



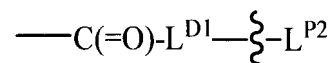
中の

【化 12】



は、DのL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、

【化 13】



の各存在は、独立して、PBRMと連結していない第二のリンカーであり、
ここでL^{P2}は、PBRMの官能基と共有結合を形成していない官能基を含む部分であり、
L^{D1}とL^{P2}との間の

【化 14】



は、L^{P2}のL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、そして

前記第二のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；

mは、1～1100の整数であり、

m_1 は、1～330の整数であり、

m_2 は、3～150の整数であり、

m_3 は、1～55の整数であり、そして

m 、 m_1 、 m_2 及び m_3 の合計が、150～約1100の範囲である)

の高分子足場であって、20 kDa～150 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル)(PHF)を含んでなる、高分子足場。

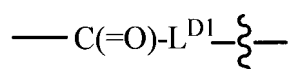
【請求項5】

前記 L^{P2} の官能基が、 $-SR^P$ 、 $-S-S-LG$ 、マレイミド、及びハロゲンから選択され、式中、 LG は脱離基であり、 R^P はH又は硫黄保護基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の足場。

【請求項6】

L^{D1} が、 $-X-(CH_2)_v-C(=O)-$ を含んでなり、 X は

【化15】



のカルボニル基に直接結合され、

式中、 X が、 CH_2 、 O 、又は NH であり、 v は1～6の整数である、請求項1～5のいずれか1項に記載の足場。

【請求項7】

L^{P2} は、生分解性結合を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の足場。

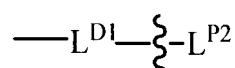
【請求項8】

Dの各存在が独立して、ピンカアルカロイド、アウリスタチン、チューブリシン、デュオカルマイシン、PI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤及びそれらの類似体から選択される、請求項1～7のいずれか1項に記載の足場。

【請求項9】

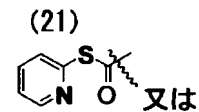
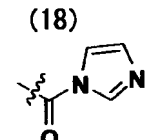
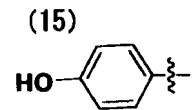
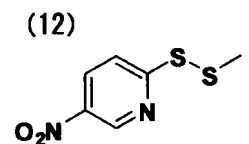
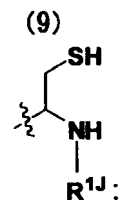
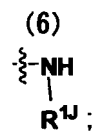
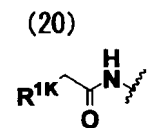
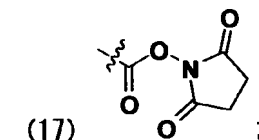
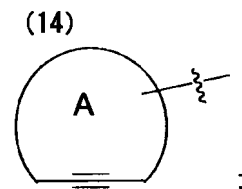
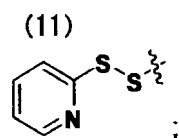
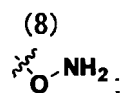
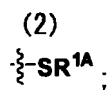
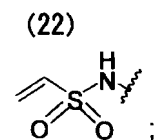
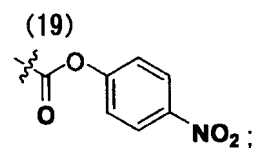
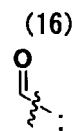
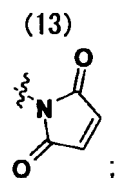
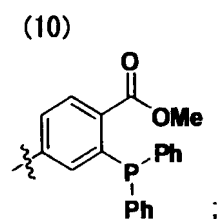
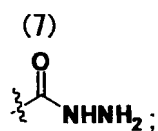
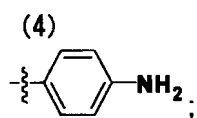
前記第二のリンカー中の

【化16】



が、末端基 W^P を含んでなり、各 W^P が独立して、

【化 17】

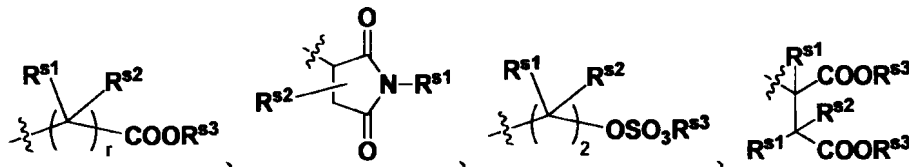


(式中、

R^{1K} は脱離基であり、環Aはシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、 R^{1J} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分であり、

R^{1A} は、

【化 1 8】

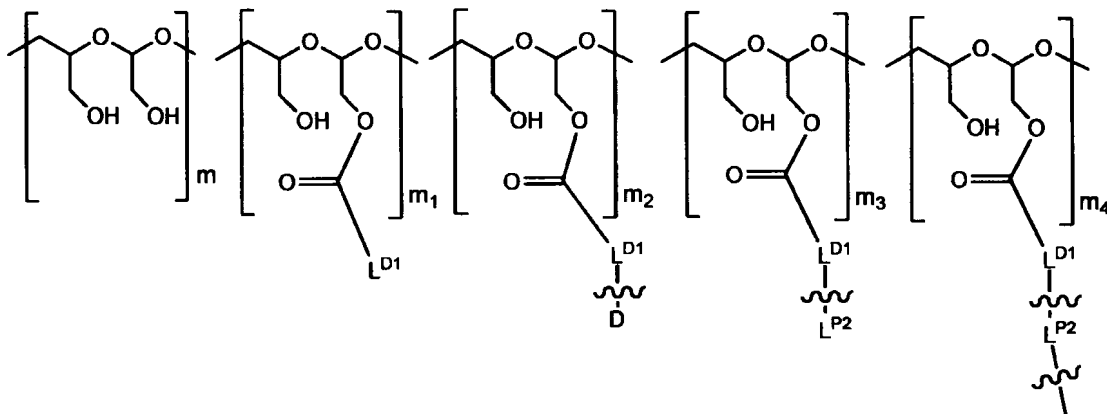


であり、式中 r が1又は2であり、 R^{s1} 、 R^{s2} 、及び R^{s3} の各々が水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分である）である、請求項1～8のいずれか1項に記載の足場。

【請求項 10】

抗体及び前記抗体と連結した1又は複数のD運搬高分子足場を含んでなるコンジュゲートであって、各高分子足場が、式(1c)

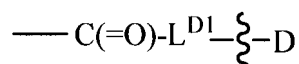
【化 1 9】



(1c)

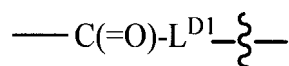
(式中、
前記抗体は、40 kDa超の分子量を有し、
Dの各存在は、独立して分子量 5 kDaを有する治療薬であり、
各D運搬高分子足場は、約2 kDa～約40 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル)(PHF)を含んでなり、
 L^{D1} は、カルボニル含有の部分であり、

【化 2 0】



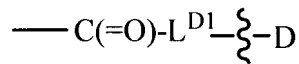
中の

【化 2 1】



の各存在は、独立して、生分解性結合を含む第一のリンカーであり、該結合が切断される場合、Dがその目的の治療効果のための活性型で放出され、
L^{D1}とDとの間の

【化 2 2】



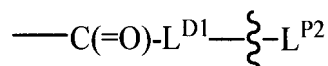
中の

【化 2 3】



は、DのL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、

【化 2 4】



の各存在は、独立して、前記抗体と連結していない第二のリンカーであり、
ここでL^{P2}は、前記抗体の官能基と共有結合を形成していない官能基を含む部分であり、
L^{D1}とL^{P2}との間の

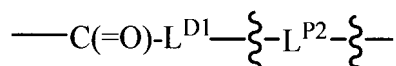
【化 2 5】



は、L^{P2}のL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、そして、

前記第二のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；

【化 2 6】



の各存在は、独立して、各D運搬高分子足場を前記抗体と連結する第三のリンカーであり、
ここで、L^{P2}へ結合された末端

【化 2 7】



が、L^{P2}の官能基と前記抗体の官能基との間の共有結合の形成時において、L^{P2}の前記抗体
への直接又は間接的結合を示し、そして

前記第三のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；

m が、1～300の整数であり、

m_1 が、1～140の整数であり、

m_2 が、1～40の整数であり、

m_3 が、0～18の整数であり、

m_4 が、1～10の整数であり、

m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 、及び m_4 の合計が、15～300の範囲であり、

但し、前記抗体に連結された L^{P2} の総数が10又はそれ以下である）

を有する、前記コンジュゲート。

【請求項 1 1】

前記 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 及び m_4 の合計が、45～150の範囲であり、 m_1 が1～75の整数であり、 m_2 が2～20の整数であり、 m_3 が1～9の整数であり、PHFが約6 kDa～20 kDaの範囲の分子量を有する、請求項 1 0 に記載のコンジュゲート。

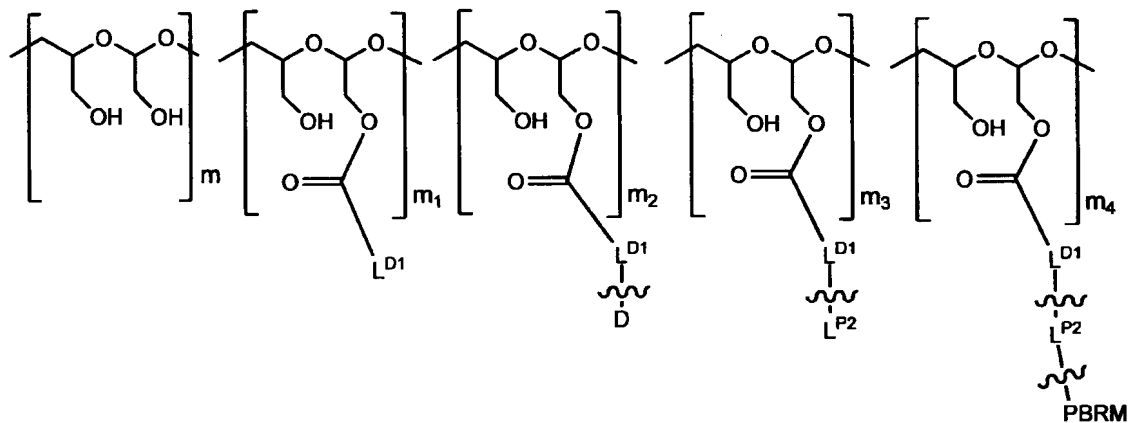
【請求項 1 2】

前記 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 及び m_4 の合計が、60～110の範囲であり、 m_1 が1～55の整数であり、 m_2 が2～15の整数であり、 m_3 が1～7の整数であり、PHFが約8 kDa～15 kDaの範囲の分子量を有する、請求項 1 0 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 3】

D運搬高分子足場と連結された抗体又は抗体断片を含んでなるコンジュゲートであって、式 (1b)

【化 2 8】



(Ib)

(式中、

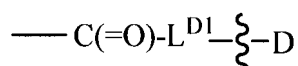
PBRMは、抗体又は抗体断片であり；

Dの各存在は、独立して分子量 5 kDaを有する治療薬であり、

D運搬高分子足場は、約20 kDa～約150 kDaの範囲の分子量を有するポリ(1-ヒドロキシメチルエチレンヒドロキシメチルホルマル) (PHF) を含んでなり、

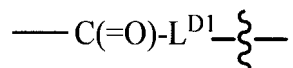
L^{D1} は、カルボニル含有の部分であり、

【化 2 9】



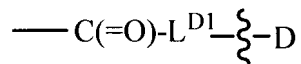
中の

【化 3 0】



の各存在は、独立して、生分解性結合を含む第一のリンカーであり、該結合が切断される場合、Dがその目的の治療効果のための活性型で放出され、
L^{D1}とDとの間の

【化 3 1】

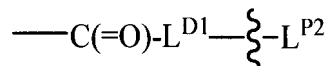


中の

【化 3 2】



は、DのL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、
 【化 3 3】

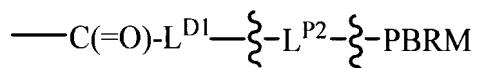


の各存在は、独立して、PBRMと連結していない第二のリンカーであり、
 ここでL^{P2}は、PBRMの官能基と共有結合を形成していない官能基を含む部分であり、
L^{D1}とL^{P2}との間の

【化 3 4】

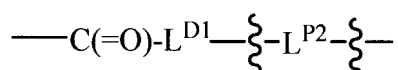


は、L^{P2}のL^{D1}への直接又は間接的結合を示し、そして、
前記第二のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；
 【化 3 5】



中の

【化 3 6】



の各存在は、独立して、前記D運搬高分子足場を前記PBRMと連結する第三のリンカーであり、

ここで、 L^{P2} へ結合された末端

【化 3 7】



は、 L^{P2} の官能基とPBRMの官能基との間の共有結合の形成時において L^{P2} のPBRMへの直接又は間接的結合を示し、そして

前記第三のリンカーの各存在は、前記第一のリンカーの各存在とは異なり；

m は、1～1100の整数であり、

m_1 は、1～330の整数であり、

m_2 は、3～150の整数であり、

m_3 は、0～55の整数であり、

m_4 は、1～30の整数であり、そして

m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 及び m_4 の合計が、150～1100の範囲である）

を有する、前記コンジュゲート。

【請求項 1 4】

前記PHFは40 kDa～150 kDaの範囲の分子量を有し、 m_1 は1～330の整数であり、 m_2 は4～150の整数であり、 m_3 は1～55の整数であり、 m_4 は1～30の整数であり、 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 及び m_4 の合計が、約300～約1100の範囲である、請求項 1 3 に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 5】

前記PHFは50 kDa～100 kDaの範囲の分子量を有し、 m_1 は1～220の整数であり、 m_2 は5～100の整数であり、 m_3 は1～40の整数であり、 m_4 は1～20の整数であり、 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 及び m_4 の合計が、約370～約740の範囲である、請求項 1 3 に記載のコンジュゲート。

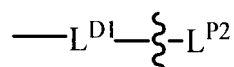
【請求項 1 6】

Dの各存在が独立して、ピンカアルカロイド、アウリスタチン、チューブリシン、デュオカルマイシン、PI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、KSP阻害剤及びそれらの類似体から選択される、請求項 1 0 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲート。

【請求項 1 7】

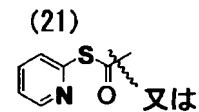
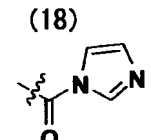
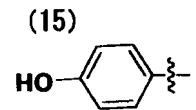
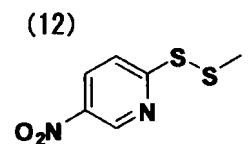
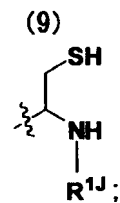
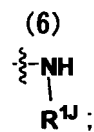
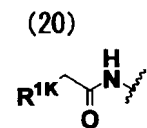
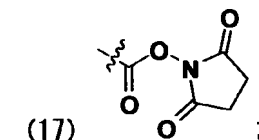
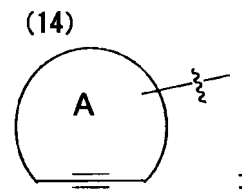
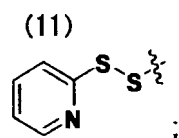
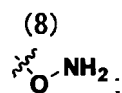
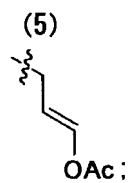
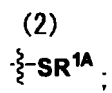
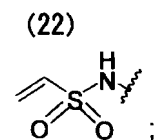
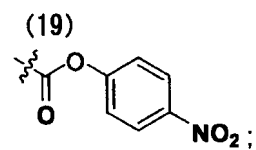
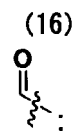
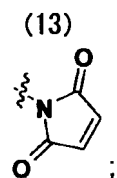
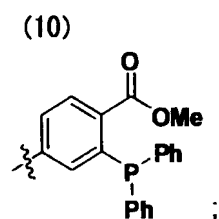
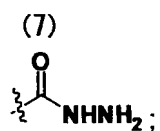
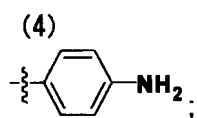
前記第二のリンカー中の

【化 3 8】



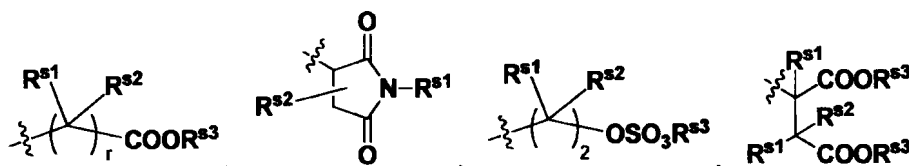
が、末端基 W^P を含んでなり、ここで、各 W^P が独立して、

【化 3 9】



(式中、 R^{1K} は脱離基であり、環Aはシクロアルキル又はヘテロシクロアルキルであり、 R^{1J} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分であり、 R^{1A} は、

【化 4 0】



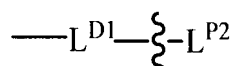
であり、式中 r が 1 又は 2 であり、 R^{s1} 、 R^{s2} 、及び R^{s3} の各々が水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分である）

である、請求項 10 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の コンジュゲート。

【請求項 18】

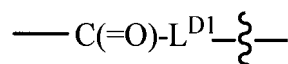
前記第三のリンカー中の

【化 4 1】



は、独立して、 $-X^P-M^{P1}-Y^P-M^{P2}-Z^P-M^{P3}-Q^P-M^{P4}-$ であり、 X^P は

【化 4 2】



のカルボニル基に直接結合され、

M^{P4} は 前記抗体 に直接結合され、

X^P は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^1)-$ である か、又は存在せず、

式中、 R^1 は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分、 $-C(=O)R^{1B}$ 、 $-C(=O)OR^{1B}$ 、又は $-SO_2R^{1B}$ である か、又は $-N(R^1)-$ はヘテロシクロアルキル部分であり、

式中 R^{1B} は水素、脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又はヘテロシクロアルキル部分であり

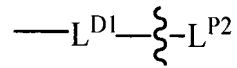
、 Y^P 、 Z^P 、及び Q^P の各々は独立して、存在しない か、又は $-S-S-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-NR^2C(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR^2-$ 、 $-NR^2C(=O)O-$ 、 $-NR^2C(=O)NR^3-$ 、 $-C(OR^2)O-$ 、 $-C(OR^2)S-$ 、 $-C(OR^2)NR^3-$ 、 $-C(SR^2)O-$ 、 $-C(SR^2)S-$ 、 $-C(SR^2)NR^3-$ 、 $-C(NR^2R^3)O-$ 、 $-C(NR^2R^3)S-$ 、 $-C(NR^2R^3)NR^4-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-SC(=O)S-$ 、 $-OC(=O)S-$ 、 $-SC(=O)O-$ 、 $-C(=S)S-$ 、 $-SC(=S)-$ 、 $-OC(=S)-$ 、 $-C(=S)O-$ 、 $-SC(=S)O-$ 、 $-OC(=S)S-$ 、 $-OC(=S)O-$ 、 $-SC(=S)S-$ 、 $-C(=NR^2)O-$ 、 $-C(=NR^2)S-$ 、 $-C(=NR^2)NR^3-$ 、 $-OC(=NR^2)-$ 、 $-SC(=NR^2)-$ 、 $-NR^3C(=NR^2)-$ 、 $-NR^2SO_2-$ 、 $-NR^2NR^3-$ 、 $-C(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=O)O-$ 、 $-C(=S)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=S)-$ 、 $-C(=NR^4)NR^2NR^3-$ 、 $-NR^2NR^3C(=NR^4)-$ 、 $-O(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)O-$ 、 $-C(=O)NR^2-(N=CR^3)-$ 、 $-(CR^3=N)-NR^2C(=O)-$ 、 $-SO_3-$ 、 $-NR^2SO_2NR^3-$ 、 $-SO_2NR^2-$ 、及びポリアミドから成る群から選択される生分解性リンカー部分であり、

式中、 R^2 、 R^3 、及び R^4 の各存在は独立して水素又は脂肪族、ヘテロ脂肪族、炭素環、又は複素環部分である、又は $-NR^2-$ 又は $-NR^2NR^3$ の各存在が、ヘテロシクロアルキル部分であり

、
 M^{P1} 、 M^{P2} 、 M^{P3} 、及び M^{P4} の各々は独立して、存在しない又はアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、炭素環部分、複素環部分、及びそれらの組合わせから成る群から選択される非生分解性リンカー部分であり、 M^{P1} 、 M^{P2} 、及び M^{P3} の各々は任意には1又は複数の-(C=O)-を含有するが、生分解性リンカー部分を含有せず、

但し、前記抗体に結合された各

【化43】

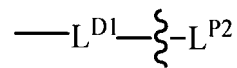


に関して、 X^P 、 Y^P 、 Z^P 、及び Q^P の少なくとも1つが存在しない、請求項10～17のいずれか1項に記載のコンジュゲート。

【請求項19】

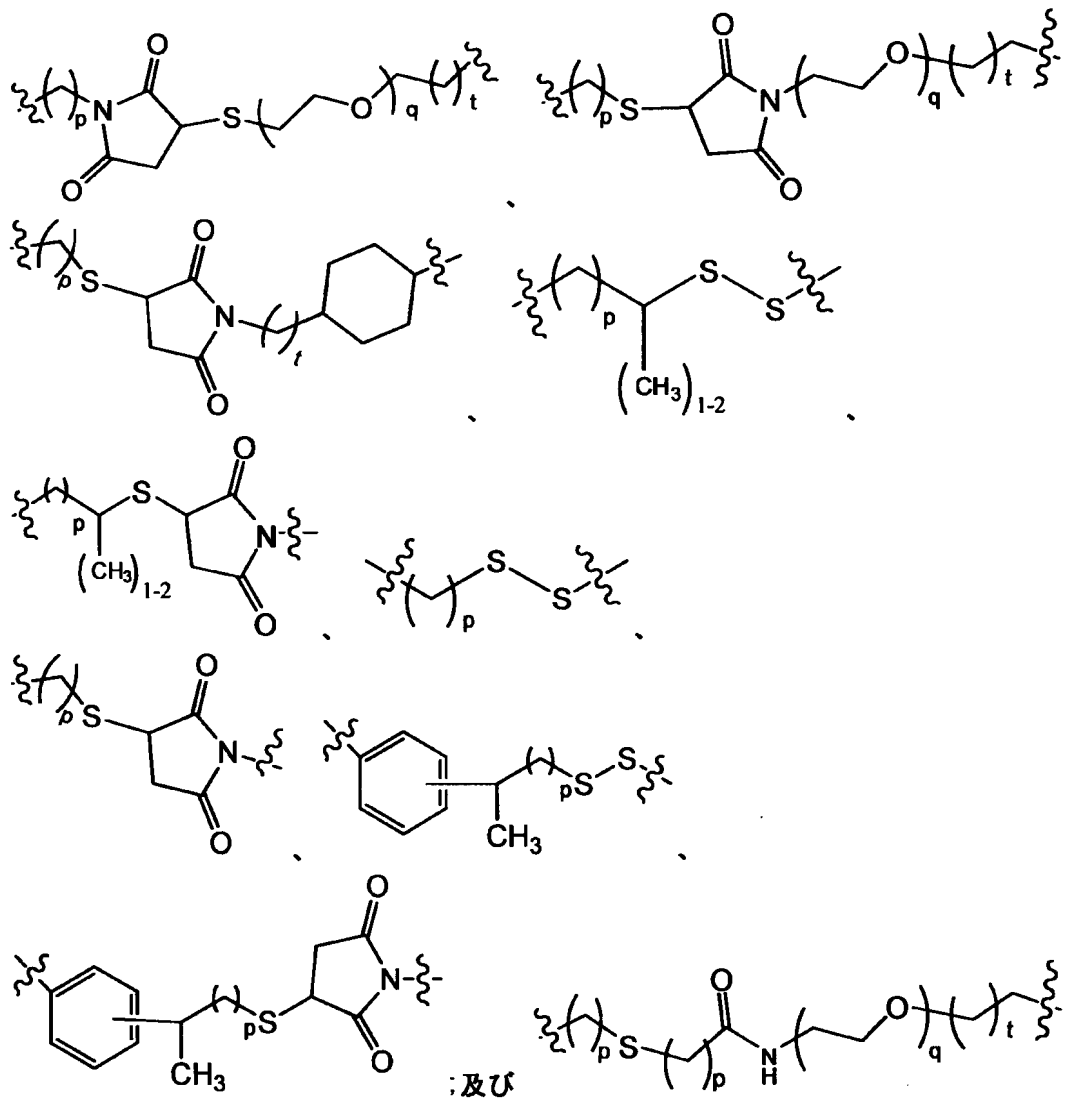
前記第三のリンカー中の各

【化44】



は、独立して、次の構造

【化 4 5】



の 1 つを 含む、

式中 q が 0 ~ 12 の整数であり、 p 及び t の各々が独立して整数 0 ~ 3 である、

請求項 18 に記載の コンジュゲート。

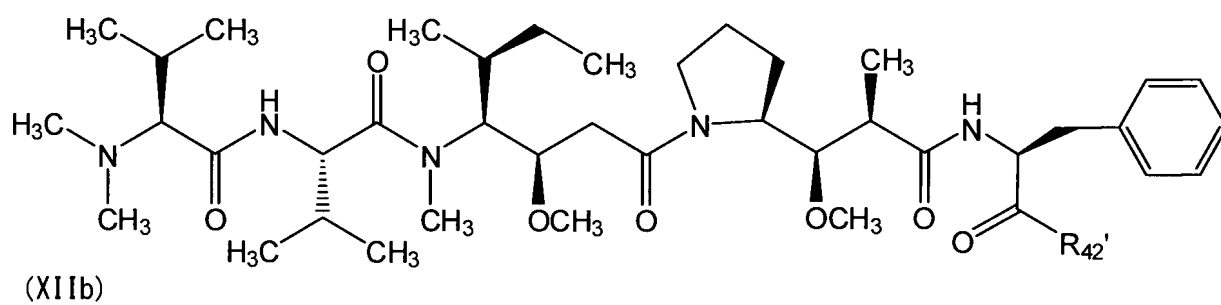
【請求項 20】

請求項 10 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の コンジュゲート 及び医薬的に許容される担体を含んでなる、医薬組成物。

【請求項 21】

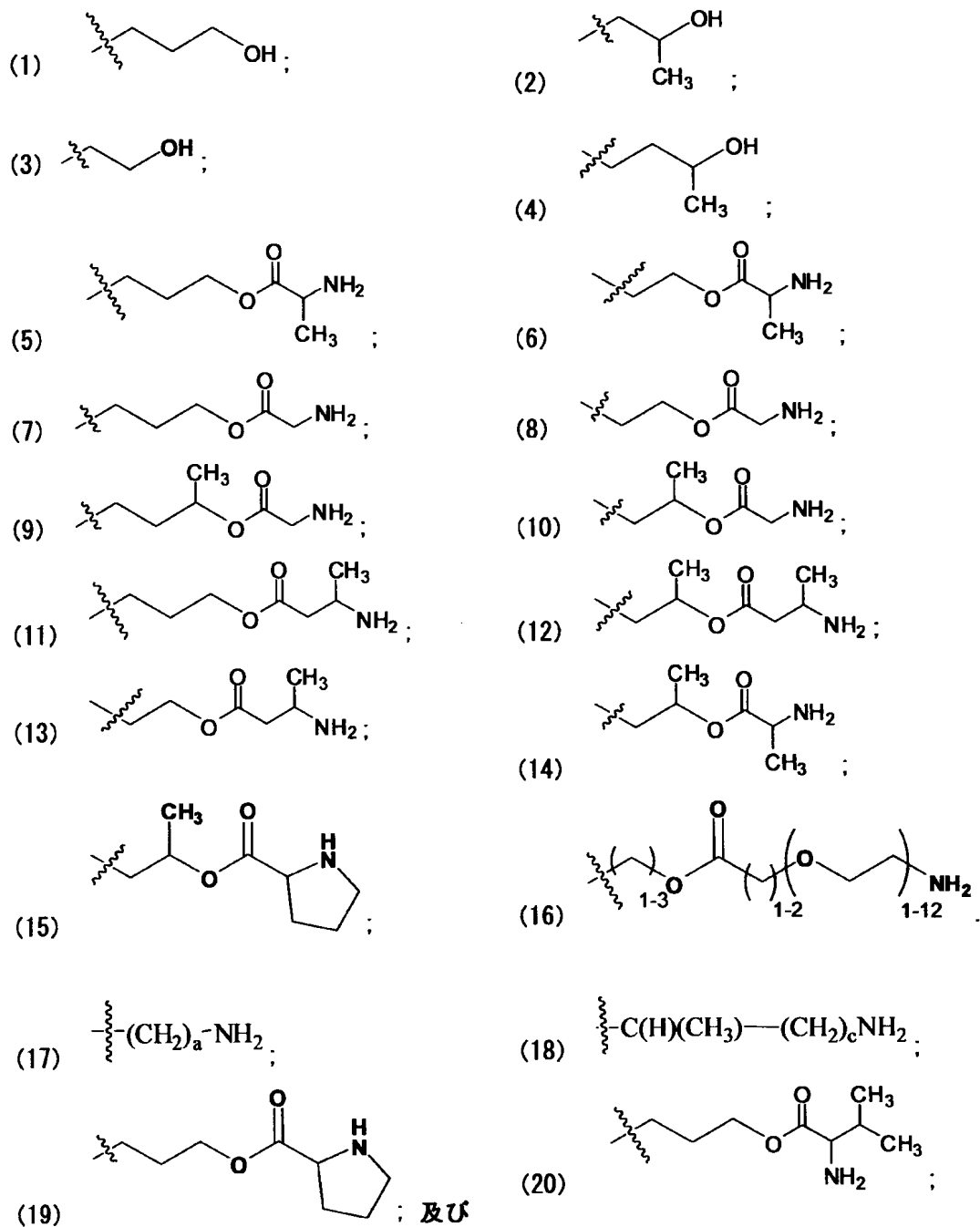
式 (XIIb)

【化 4 6】



(式中、
R₄₂が、-NH-R₄₀又は-O-R₄₂であり、
R₄₀及びR₄₂の各々は、

【化 4 7】



から成る群から独立して選択される、置換されたアルキルであり、

aは、1～6の整数であり、

cは、0～3の整数である)

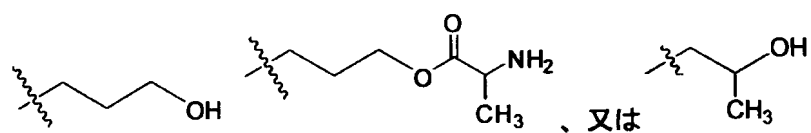
の化合物、又は医薬的に許容されるその塩。

【請求項 2 2】

R_{42} は、 $-NH-R_{40}$ であり、

R_{40} は、

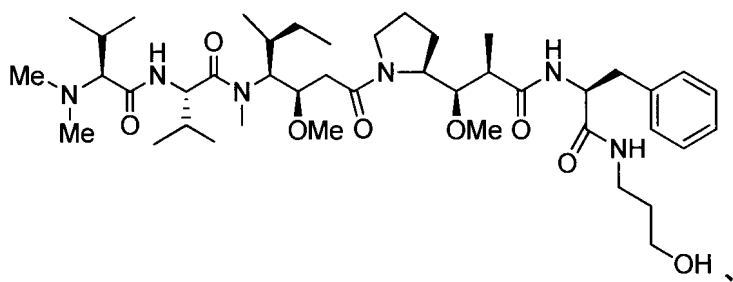
【化 4 8】



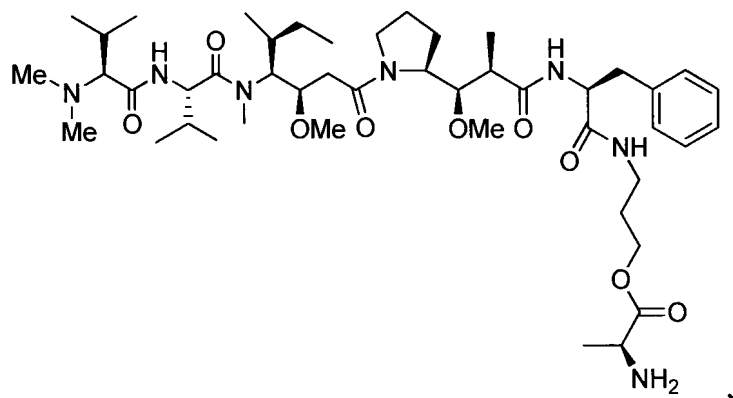
である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

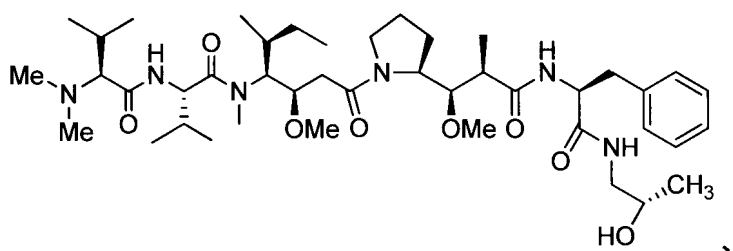
【化 4 9】



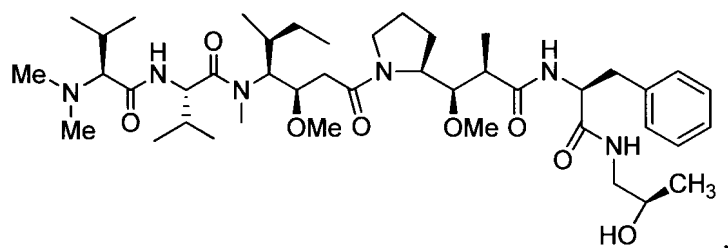
【化 5 0】



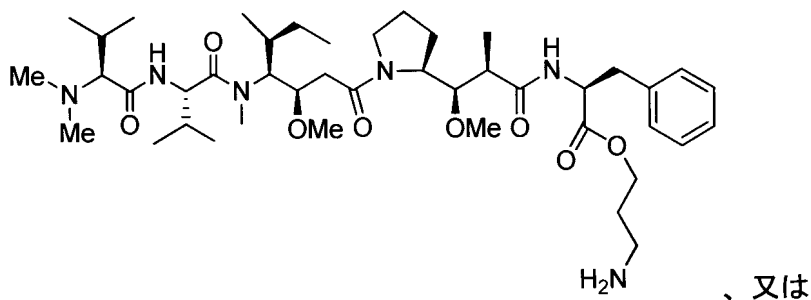
【化 5 1】



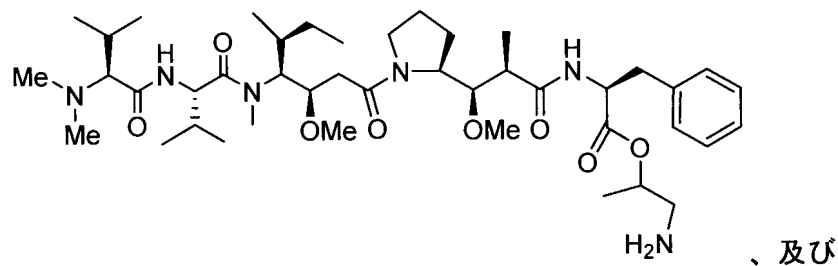
【化 5 2】



【化 5 3】



【化 5 4】



それらの医薬的に許容される塩、
から選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

治療を必要とする対象の癌の治療のための医薬の製造のための、請求項 1 0 ~ 1 9 のいずれか 1 項に記載のコンジュゲートの使用であって、前記癌が、肛門、星状細胞腫、白血病、リンパ腫、頭頸部、肝臓、精巣、頸部、肉腫、血管腫、食道、眼、喉頭、口腔 (mouth)、中皮腫、皮膚、骨髓腫、口腔 (oral)、直腸、咽喉、膀胱、乳房、子宮、卵巣、前立腺、肺、結腸、脾臓、腎臓、及び胃の癌から成る群から選択される、前記使用。