

【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8月30日(2018.8.30)

【公表番号】特表2017-529322(P2017-529322A)

【公表日】平成29年10月5日(2017.10.5)

【年通号数】公開・登録公報2017-038

【出願番号】特願2017-505548(P2017-505548)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/59 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

C 0 8 G 73/02 (2006.01)

C 0 7 K 16/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/59

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 39/395 C

C 0 8 G 73/02

C 0 7 K 16/00

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月19日(2018.7.19)

【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】

ポリオキサゾリンポリマー、前記ポリオキサゾリンポリマーに連結する認識部分、任意選択による精製部分、及び遊離可能な連結を介して前記ポリオキサゾリンポリマーに連結する複数の作用剤を含む、ポリマー複合体であって、前記ポリマー複合体は、下記の一般式

$R_1 - \{ [N(COX)CH_2CH_2]_n - [N(COR_2)CH_2 - CH_2]_m \}_a - R_2$

を有し、式中、

R_1 は、開始基であり、

R_2 は、非反応性ペンダント部分であり、

各繰り返し単位の X は、第1のペンダント部分であり、少なくとも1個の第1のペンダント部分が、作用剤又は精製部分を含み、前記ポリマー骨格に前記作用剤又は前記精製部分を連結し、

各繰り返し単位の Y は、第2のペンダント部分であり、前記第2のペンダント部分の各々が、任意選択的に前記作用剤又は前記精製部分を含み、前記ポリマー骨格に前記作用剤又は前記精製部分を連結し、

R_{20} は、前記認識部分を含み、前記ポリマー骨格に前記認識部分を連結する、認識作用剤連結部分であり、

a は、ランダムコポリマーを示す $r_a n$ 、又はブロックコポリマーを示す $b l o c k$ であり、

n は、 $0 \sim 1000$ の整数であり、

○及びmは各々、0～50から独立して選択される整数であるが、
但し、○及びmの両方が、各々0であることはなく、前記薬物対抗体の比率は、2以上
であることを条件とする、
ポリマー複合体。

【請求項2】

前記認識部分は、抗体である、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項3】

前記抗体は、前記ポリオキサゾリンポリマーへの前記抗体の部位特異的複合化のための結合残基を含む、請求項2に記載のポリマー複合体。

【請求項4】

前記結合残基は、非天然のものである、請求項3に記載のポリマー複合体。

【請求項5】

前記結合残基は、セレノシステイン残基又はシステイン残基である、請求項3に記載のポリマー複合体。

【請求項6】

前記認識部分及び前記ポリオキサゾリンポリマーは、1：1の比率で存在する、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項7】

前記抗体は、一本鎖のIgG、IgM、IgA、IgE、又はIgD抗体である、請求項2に記載のポリマー複合体。

【請求項8】

前記作用剤は、細胞毒性剤である、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項9】

n、o、及びmの合計は、少なくとも30であり、500以下である、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項10】

少なくとも1個の第1のペンドント部分又は第2のペンドント部分は、作用剤又は精製部分に連結しない、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項11】

R₂は独立して、各繰り返し単位について、非置換アルキル基、置換アルキル基、非置換アルケニル基、置換アルケニル基、非置換アラルキル基、置換アラルキル基、非置換ヘテロシクリアルキル基、又は置換ヘテロシクリアルキル基から選択される、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項12】

前記作用剤を含む前記第1のペンドント部分及び第2のペンドント部分の各々について、遊離可能なリンカーは、加水分解性部分を含む加水分解性リンカーであり、前記精製部分を含む前記第1のペンドント連結部分及び第2のペンドント連結部分の各々は、加水分解性部分を有しない、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項13】

前記加水分解性部分は、カルボン酸エステル、炭酸エステル、カルバメート、二硫化物、硫化物、及びアミドからなる群から選択される、請求項12に記載のポリマー複合体。

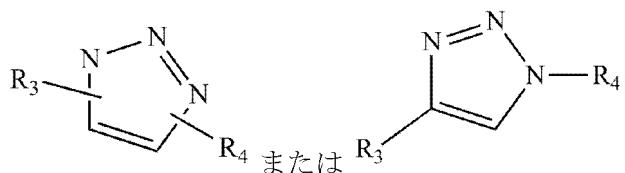
【請求項14】

前記作用剤を含む前記第1のペンドント部分及び第2のペンドント部分の各々における加水分解可能なリンカーは、加水分解性部分を含む生体安定加水分解性リンカーである、請求項12に記載のポリマー複合体。

【請求項15】

前記作用剤を含む前記第1のペンドント部分及び第2のペンドント部分の各々は、以下の構造：

【化1】



を有し、式中、

R₃ は、 - R₅ - 又は C(O) - R₅ - であり、 R₅ は、存在しないか、又は長さが 1 ~ 10 個の炭素の置換若しくは非置換アルキルであり、

R₄ は、 - R₆ - R₇ - R₈ であり、

R₆ は、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アラルキル、ポリマー又は U1 - (pol)_b - U2 - ([NR₁₆ - C(R₁₃)(R₁₄) - C(O)]_c) - NR₁₇ - Ar - (CH₂)_s であり、任意選択的に加水分解性部分を含み、

R₇ は、連結基であり、任意選択的に前記加水分解性部分又は前記加水分解性部分の一部を含み、

R₈ は、存在しないか、又は O、S、CR_c、若しくは NR_c であり、R_c は、H 又は置換若しくは非置換アルキルであり、

U1 は、任意選択による連結基を表し、

pol は、ポリマー部分を表し、

U2 は、任意の連結基を表し、

R₁₇、R₁₆、及び R₁₃ は各々独立して、H 又は置換若しくは非置換 C₁ - C₅ アルキルであり、

R₁₄ は、天然又は非天然アミノ酸上の側鎖基であり、

Ar は、アリール基を表し、

b は、1 ~ 15 の整数であり、

c は、1 ~ 10 の整数であり、

s は、0 ~ 4 の整数であるが、

但し、R₆ 又は R₇ のうちの少なくとも 1 つが、前記加水分解性部分を含むことを条件とする、

請求項 12 に記載のポリマー複合体。

【請求項 16】

R₆ は、U1 - (pol)_b - U2 - ([NR₁₆ - C(R₁₃)(R₁₄) - C(O)]_c) - NR₁₇ - Ar - (CH₂)_s であり、R₇ は、- O - C(O) - であり、R₈ は、存在しない、請求項 15 に記載のポリマー複合体。

【請求項 17】

U1 は、置換若しくは非置換 C₁ - C₁₀ アルキルであるか、又は存在せず、U2 は、- (CH₂)_t - C(O) - 、- C(O) - 、若しくは - NH - によって表されるか、又は存在せず、pol は、ポリエチレンゴリコールポリマーであり、Ar は、ベンゼンであり、t は、1 ~ 10 の整数である、請求項 16 に記載のポリマー複合体。

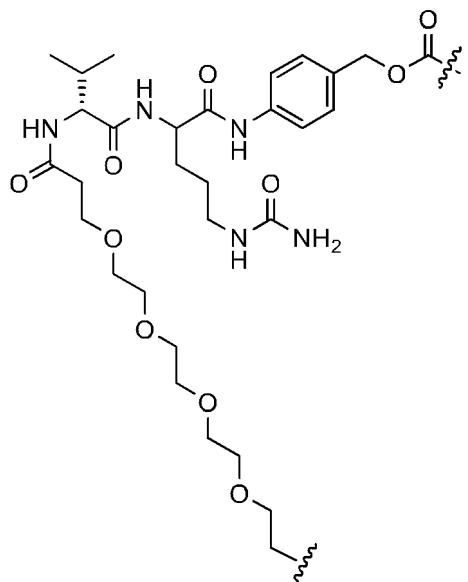
【請求項 18】

R₇ は、- R_a - O - C(O) - R_b - 、- R_a - O - C(O) - O - R_b - 、- R_a - O - C(O) - NH - R_b - 、- R_a - S - S - R_b - 、又は R_a - C(O) - NH - R_b - であり、R_a 及び R_b は各々独立して、存在しないか、又は置換若しくは非置換アルキルである、請求項 15 に記載のポリマー複合体。

【請求項 19】

R₄ は、少なくとも 1 個の加水分解性部分を含み、R₃ は、- (CH₂)₃ - 又は C(O) - (CH₂)₃ であり、R₄ は、

【化2】

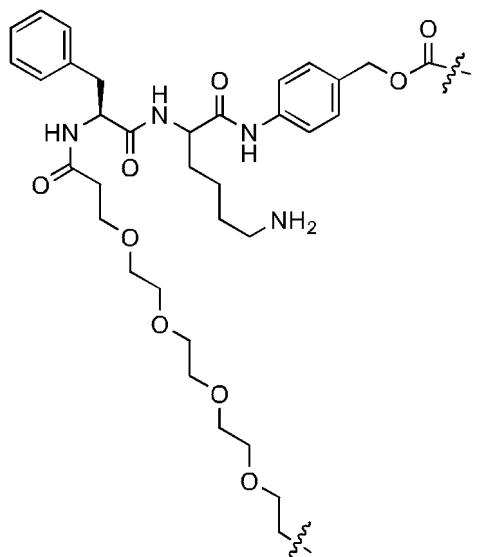


である、請求項15に記載のポリマー複合体。

【請求項20】

R_4 は、少なくとも1個の加水分解性部分を含み、 R_3 は、- $(CH_2)_3-$ 又は $C(O)-CH_2-$ であり、 R_4 は、

【化3】

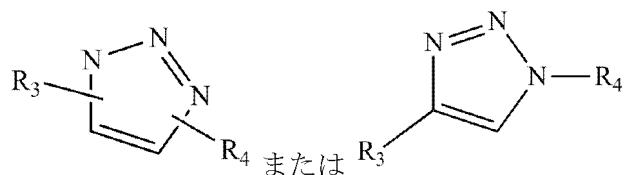


である、請求項15に記載のポリマー複合体。

【請求項21】

前記精製部分を含む前記第1のペンダント部分及び第2のペンダント部分の各々は、以下の構造：

【化4】



を有し、式中、

R_3 は、- R_5- 又は $C(O)-R_5-$ であり、 R_5 は、存在しないか、又は長さが1~10個の炭素の置換若しくは非置換アルキルであり、

R_4 は、 $-R_6-R_7-R_8$ であり、

R_6 は、置換若しくは非置換アルキル、置換若しくは非置換アラルキル、又はポリマーであり、

R_7 は、連結基であり、

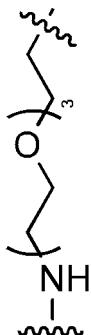
R_8 は、存在しないか、又は O、S、CR_c、若しくはNR_c であり、R_c は、H 又は置換若しくは非置換アルキルである、

請求項 15 に記載のポリマー複合体。

【請求項 22】

R_4 は、加水分解性部分を有さず、R₃ は、 $-(CH_2)_3-$ 又は $C(O)-(CH_2)$ ₃ であり、R₄ は、

【化 5】



である、請求項 21 に記載のポリマー複合体。

【請求項 23】

R₂₀ は、R₂₁-Z-R₂₂ であり、

式中、

R₂₁ は、-S-、-O-、又は-N-からなる群から選択され、

Z は、連結基であり、

R₂₂ は、前記認識部分を含む部分である、

請求項 1 に記載のポリマー複合体。

【請求項 24】

Z は、 $-(CH_2)_r-$ であり、r は、1 ~ 10 の整数である、請求項 23 に記載のポリマー複合体。

【請求項 25】

R₂₀ は、 $-R_{21}-(CH_2)_{r1}-R_{23}-R_{24}-(CH_2)_{r2}-R_{22}$ であり、

式中、

R₂₁ は、-S-、-O-、又は-N-からなる群から選択され、

R₂₂ は、前記認識部分を含む部分であり、

R₂₃ は、-C(O)-、又は-N-R₂₅- であり、

R₂₄ は、-O-、又は-N-R₂₆- であり、

R₂₅ 及び R₂₆ は各々独立して、H 又は置換若しくは非置換アルキル基であり、

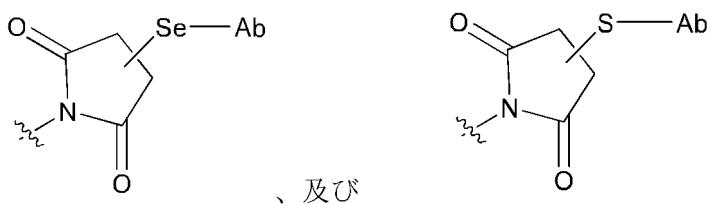
r₁ 及び r₂ は各々独立して、0 ~ 10 の整数である、

請求項 1 に記載のポリマー複合体。

【請求項 26】

R₂₂ は、-NH-C(O)-CH₂-S-Ab、-NH-C(O)-CH₂-Se-Ab、

【化6】



であり、Abは、及び抗体を表す、請求項25に記載のポリマー複合体。

【請求項27】

R_{20} は、 $-R_{21}-\left(CH_2\right)_{r_1}-R_{23}-R_{24}-\left(CH_2\right)_{r_2}-R_{27}-R_{28}-\left(CH_2\right)_{r_3}-R_{22}$ であり、

式中、

R_{21} は、-S-、-O-、又は-N-からなる群から選択され、

R_{22} は、前記認識部分を含む部分であり、

R_{23} は、-C(O)-、又は-N-R₂₅-であり、

R_{24} は、-O-、又は-N-R₂₆-であり、

R_{27} は、存在しないか、又はN-R₂₉若しくはC(O)-であり、

R_{28} は、存在しないか、又は-C(O)-若しくはN-R₃₀であり、

R_{25} 、 R_{26} 、 R_{29} 、及び R_{30} は各々独立して、H又は置換若しくは非置換アルキル基であり、

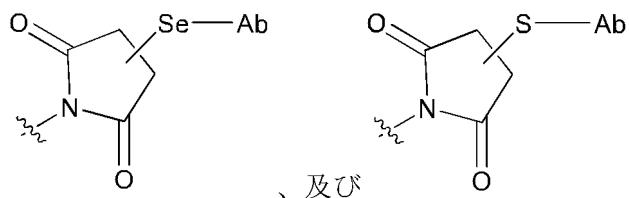
r_1 、 r_2 、及び r_3 は各々独立して、0~10の整数である、

請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項28】

R_{22} は、-S-Ab、-Se-Ab、

【化7】



であり、Abは、及び抗体を表す、請求項27に記載のポリマー複合体。

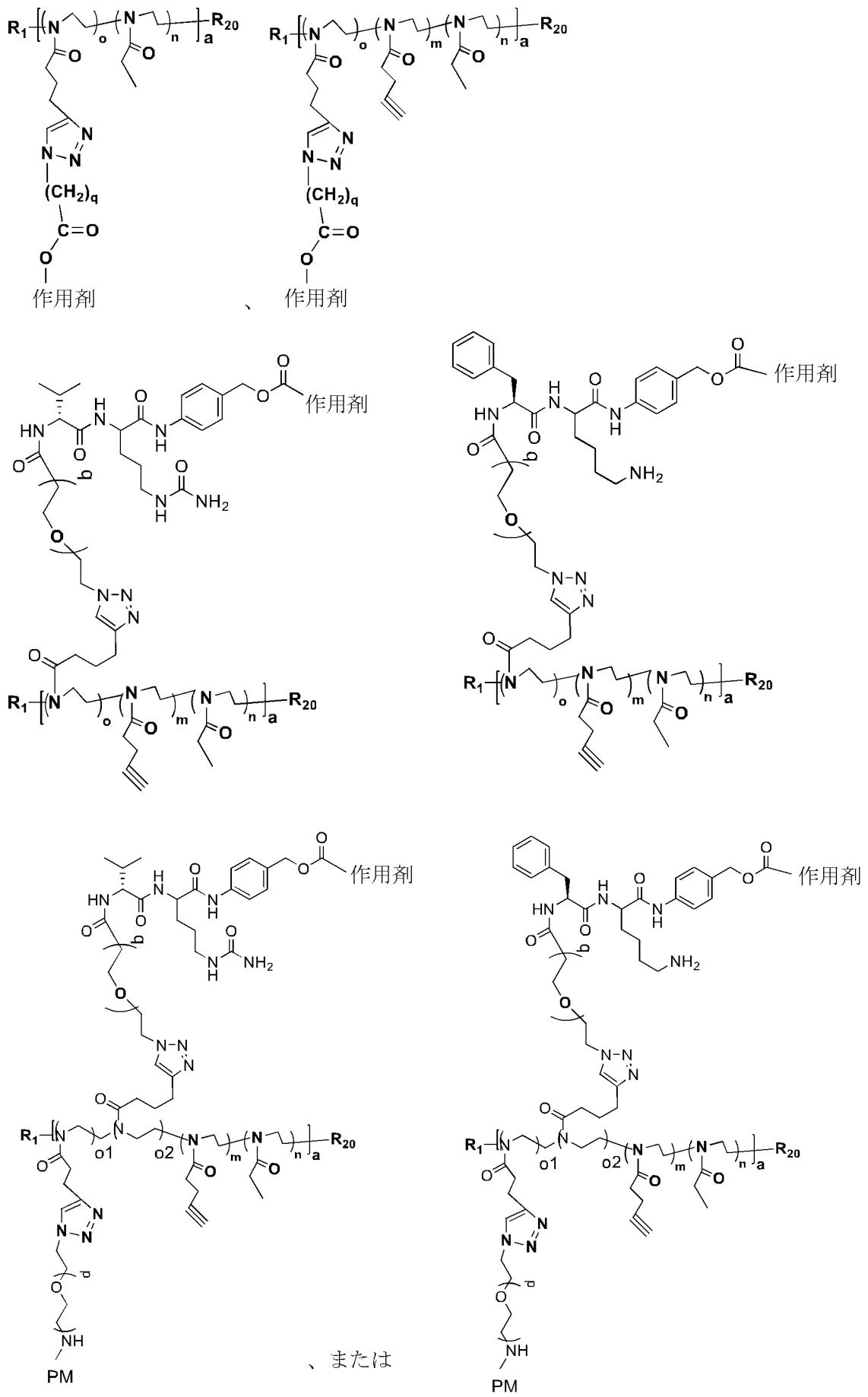
【請求項29】

$m=0$ である、請求項1に記載のポリマー複合体。

【請求項30】

以下の構造

【化 8】



を有し、式中、

q は、1 ~ 10 の整数であり、
 b 及び d は各々独立して、1 ~ 30 の整数であり、
 o 1 は、1 ~ 5 の整数であり、
 o 2 は、1 ~ 45 の整数であり、
 作用剤は、前記作用剤を表し、
 PM は、前記精製部分を表す、
 請求項 1 に記載のポリマー複合体。

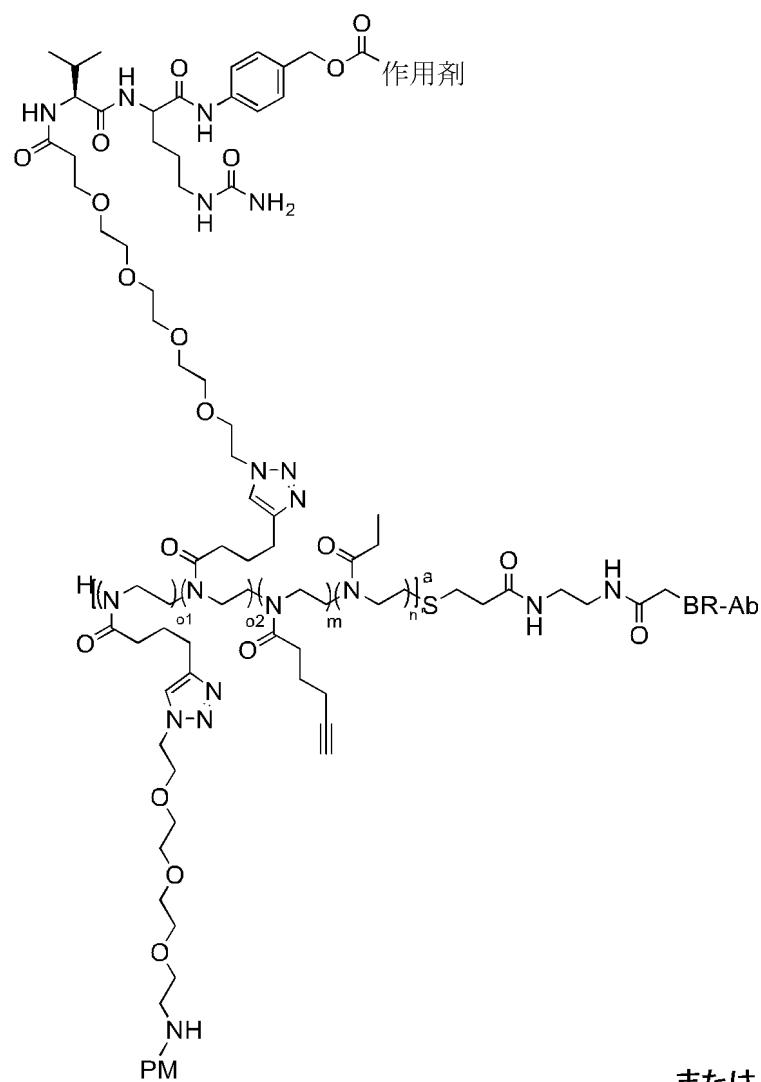
【請求項 31】

o は、1 ~ 20 の整数であり、m は、0 であるか、又は 1 ~ 50 の整数であり、n は、20 ~ 500 の整数である、請求項 1 に記載のポリマー複合体。

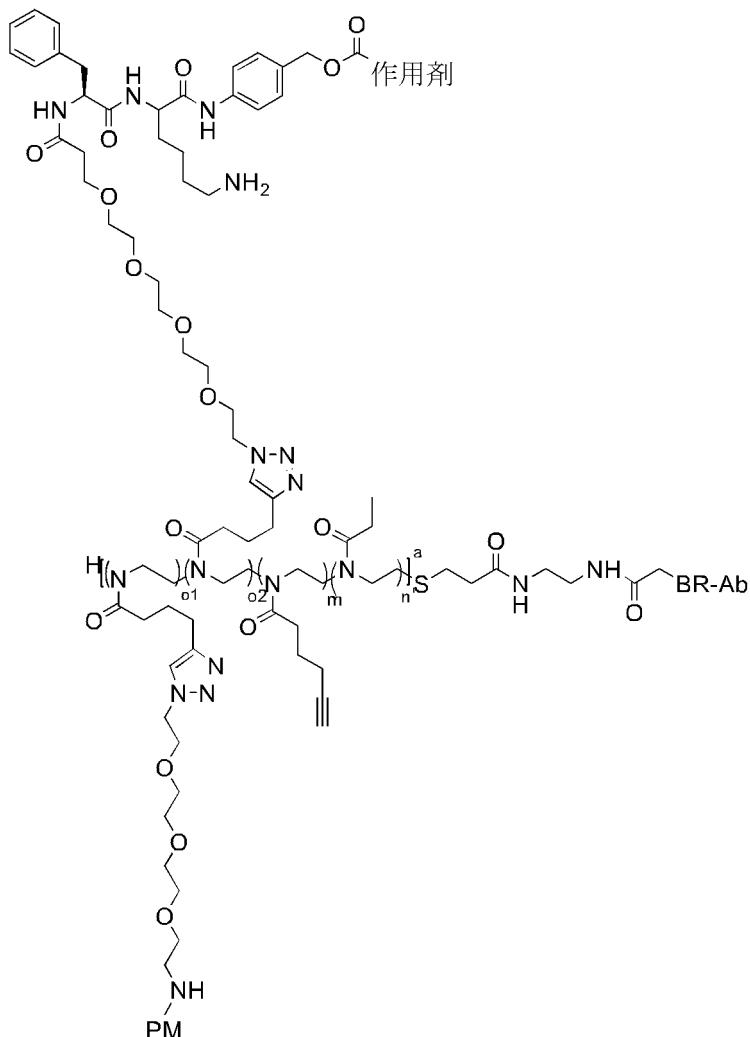
【請求項 32】

以下の構造の化合物であって、

【化 9】



または、



式中、

○ 1、○ 2、及び m の合計は、50 以下であり、

○ 1 は、1 ~ 5 の整数であり、

○ 2 は、1 ~ 45 の整数であり、

作用剤は、作用剤を表し、

A b は、前記抗体を表し、

B R は、前記抗体上の結合残基を表し、

P M は、前記精製部分を表す、

化合物。

【請求項 3 3】

前記抗体は、一本鎖の IgG、IgM、IgA、IgE、又は IgD 抗体である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

○ 1 は、2 以下であり、○ 2 は、10 以下であり、m は、10 以下であり、n は、50 以下である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

前記作用剤は、細胞毒性剤である、請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

複合体が、5 : 20 の薬物対抗体の比率を有する、請求項 1、30 又は 32 に記載の化合物。