

【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 4 年 8 月 24 日(2022.8.24)

【国際公開番号】WO2020/200880
【公表番号】特表 2022-528851(P2022-528851A)
【公表日】令和 4 年 6 月 16 日(2022.6.16)
【年通号数】公開公報(特許)2022-108
【出願番号】特願 2021-557758(P2021-557758)
【国際特許分類】

10

C 0 7 K 5/103(2006.01)
C 0 7 K 5/093(2006.01)
C 0 7 K 5/06(2006.01)
C 0 7 K 16/18(2006.01)
A 6 1 P 35/00(2006.01)
A 6 1 P 43/00(2006.01)
C 0 7 D 491/22(2006.01)
A 6 1 K 31/4745(2006.01)
A 6 1 K 47/60(2017.01)
A 6 1 K 47/68(2017.01)

20

【F I】

C 0 7 K 5/103 Z N A
C 0 7 K 5/093
C 0 7 K 5/06
C 0 7 K 16/18
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 0 7 D 491/22 C S P
A 6 1 K 31/4745
A 6 1 K 47/60
A 6 1 K 47/68
A 6 1 P 43/00 1 1 1

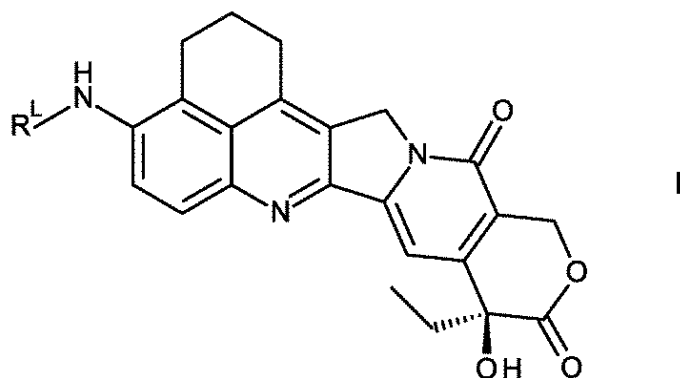
30

【手続補正書】
【提出日】令和 4 年 8 月 16 日(2022.8.16)
【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

式 I :

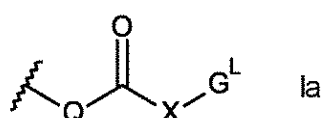
【化 1】



10

[式中、 R^L は、抗体又は抗体の抗原結合断片に接続されるリンカーであって、これは：
(i a) :

【化 2】

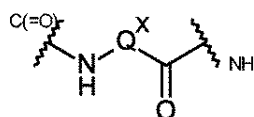


20

(式中、

Q は :

【化 3】

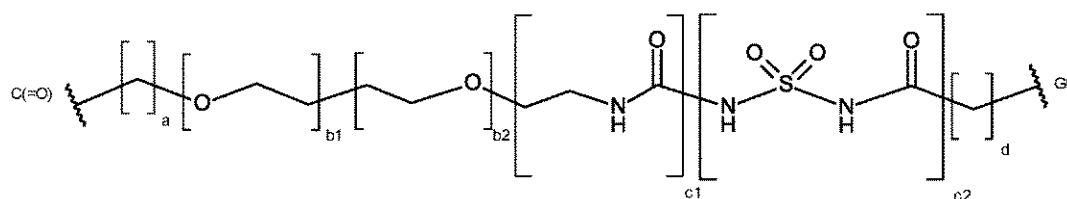


(式中、 Q^X は、Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペプチド残基であるようなものであり、上付きの標識 $C(=O)$ 及び NH は、原子が結合している基を示す) であり ;

X は :

30

【化 4】

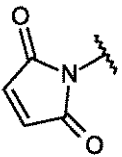
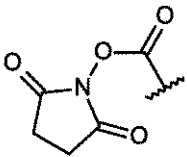
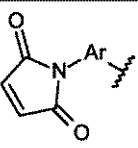
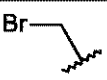
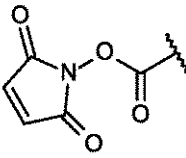

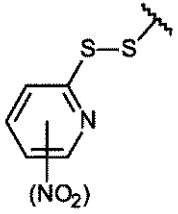

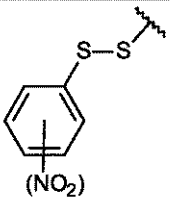
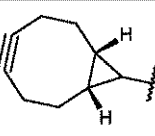
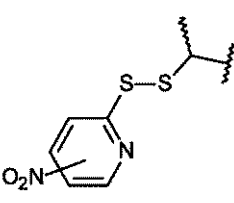
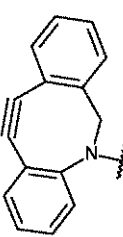


(式中、 $a = 0 \sim 5$ 、 $b_1 = 0 \sim 16$ 、 $b_2 = 0 \sim 16$ 、 $c_1 = 0$ 又は 1 、 $c_2 = 0$ 又は 1 、 $d = 0 \sim 5$ であり、ここで少なくとも b_1 又は $b_2 = 0$ 、少なくとも c_1 又は $c_2 = 0$ である) であり ;

G^L は、抗体又は抗体の抗原結合断片に接続されるリンカーであって、

50

【表 1】

(G ^{L1-1})		(G ^{L6})	
(G ^{L1-2})		(G ^{L7})	
(G ^{L2})		(G ^{L8})	
(G ^{L3-1})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L9})	
(G ^{L3-2})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L10})	
(G ^{L3-3})	 式中、NO ₂ 基は、任意選択である	(G ^{L11})	

10

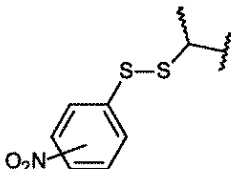
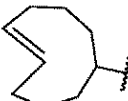
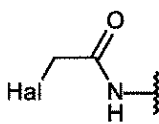
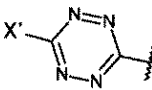
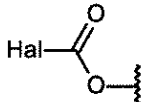
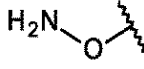
20

30

40

50

【表 2】

(G ^{L3-4})	 <p>式中、NO₂基は、任意選択である</p>	(G ^{L12})	
(G ^{L4})	 <p>式中、Hal=I, Br, Clである</p>	(G ^{L13})	
(G ^{L5})		(G ^{L14})	

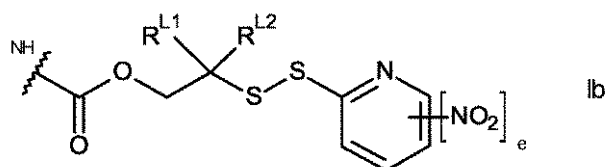
10

(式中、Ar は、C₅ ~ 6 アリーレン基を表し、X' は、C₁ ~ 4 アルキルを表す) から
選択される) ;

20

(i b) :

【化 5】



(式中、R^{L1} 及び R^{L2} は、H 及びメチルから独立して選択されるか、又はこれらが結合する炭素原子と一緒に、シクロプロピレン又はシクロブチレン基を形成し ;
e は 0 又は 1 である)

30

から選択される]

を有する化合物、又はその塩若しくは溶媒和物。

【請求項 2】

R^L が、式 I a のものであり、及び、Q が :

(a) P h e、L y s、V a l、A l a、C i t、L e u、I l e、A r g、及び T r p から
選択されるアミノ酸残基であるか ; 又は

40

(b)

N H - P h e - L y s - C = O、

N H - V a l - A l a - C = O、

N H - V a l - L y s - C = O、

N H - A l a - L y s - C = O、

N H - V a l - C i t - C = O、

N H - P h e - C i t - C = O、

N H - L e u - C i t - C = O、

N H - I l e - C i t - C = O、

N H - P h e - A r g - C = O、

N H - T r p - C i t - C = O、及び

N H - G l y - V a l - C = O から選択されるジペプチド残基であるか ; 又は

50

(c)

NH - Glu - Val - Ala - C = O、

NH - Glu - Val - Cit - C = O、

NH - Glu - Val - Ala - C = O、及び

NH - Glu - Val - Cit - C = Oから選択されるトリペプチド残基であるか；又は

(d)

NH - Gly - Gly - Phe - Gly C = O；及び

NH - Gly - Phe - Gly - Gly C = Oから選択されるテトラペプチド残基である

(式中、NH - は、残基の N - 末端を表し、- C = O は、残基の C - 末端を表す)

請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 3】

a が：

(a) 0 ~ 3 であるか；又は

(b) 0 若しくは 1 であるか；又は

(c) 0 であり、及び、

必要に応じて、b 1 が：

(a) 0 ~ 8 であるか；又は

(b) 0 であるか；又は

(c) 2 であるか；又は

(d) 3 であるか；又は

(e) 4 であるか；又は

(f) 5 であるか；又は

(g) 8 であり、及び、

必要に応じて、b 2 が：

(a) 0 ~ 8 であるか；又は

(b) 0 であるか；又は

(c) 2 であるか；又は

(d) 3 であるか；又は

(e) 4 であるか；又は

(f) 5 であるか；又は

(g) 8 である、

請求項 2 に記載の化合物。

20

30

【請求項 4】

(i) c 1 が：

(a) 0 であるか；又は

(b) 1 であり；

(i i) c 2 が：

(a) 0 であるか；又は

(b) 1 であり；

ここで、c 1 及び c 2 のうちの少なくとも 1 つが 0 であり、及び、

必要に応じて、d が：

(a) 0 ~ 3 であるか；又は

(b) 1 若しくは 2 であるか；又は

(c) 2 であるか；又は

(d) 5 である、

請求項 2 又は 3 に記載の化合物。

40

【請求項 5】

(a) a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c 1 が 1 であり、c 2 が 0 であり、d が 2 であり、b 2 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

50

(b) a が 1 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、d が 0 であり、b 1 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

(c) a が 0 であり、b 1 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、d が 1 であり、b 2 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 であるか；又は

(d) b 1 が 0 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 0 であり、a 及び d のうちの一方が 0 であり、a 及び d のうちの他方が 1 若しくは 5 であるか；又は

(e) a が 1 であり、b 2 が 0 であり、c 1 が 0 であり、c 2 が 1 であり、d が 2 であり、b 1 が 0、2、3、4、5、若しくは 8 である、

請求項 2 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

G^L が、G^L 1 - 1 及び G^L 1 - 2 から選択される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^L が、式 I b のものであり、且つ；

(a) R^L 1 及び R^L 2 はどちらも H であるか；又は

(b) R^L 1 は H であり、R^L 2 はメチルであるか；又は

(c) R^L 1 及び R^L 2 はどちらもメチルであるか；又は

(d) R^L 1 及び R^L 2 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロプロピレン基を形成するか；又は

(e) R^L 1 及び R^L 2 は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、シクロブチレン基を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

1 - (3 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) プロパンアミド) - N - ((S) - 1 - (((S) - 1 - (((S) - 9 - エチル - 9 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジオキソ - 2 , 3 , 9 , 10 , 13 , 15 - ヘキサヒドロ - 1 H , 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 3 , 6 , 9 , 12 , 15 , 18 , 21 , 24 - オクタオキサヘプタコサン - 27 - アミドである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

(S) - 2 - (2 - (2 - (2 - (2 - アジドエトキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) - N - ((S) - 1 - (((S) - 9 - エチル - 9 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジオキソ - 2 , 3 , 9 , 10 , 13 , 15 - ヘキサヒドロ - 1 H , 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 3 - メチルブタンアミド、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

N - ((S) - 1 - (((S) - 1 - (((S) - 9 - エチル - 9 - ヒドロキシ - 10 , 13 - ジオキソ - 2 , 3 , 9 , 10 , 13 , 15 - ヘキサヒドロ - 1 H , 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 4 - イル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 4 , 7 , 10 , 13 , 16 - ペンタオキサノナデカ - 18 - イナミド、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 11】

式 I V :

L - (D^L)_p (I V)

[式中、L は、リガンド単位であり、D^L は、式 I I I :

10

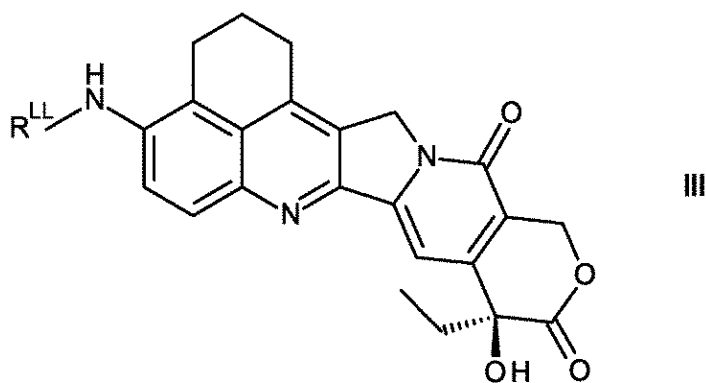
20

30

40

50

【化 6】

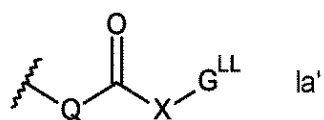


10

(式中、 R^{LL} は、

(ia') :

【化 7】



20

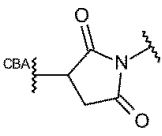
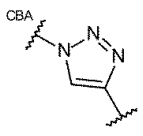
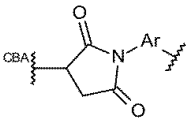
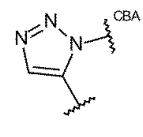
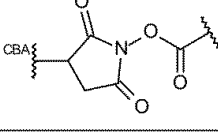
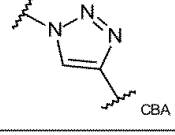
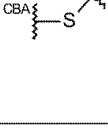
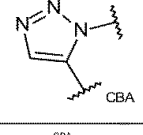
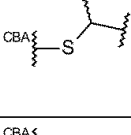
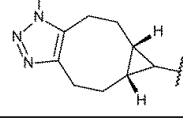
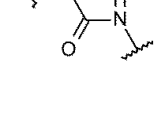
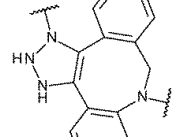
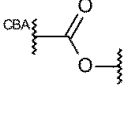
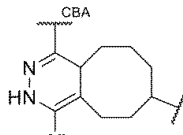
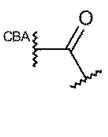
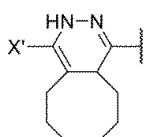
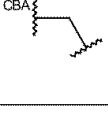
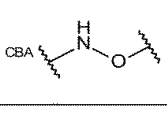
(式中、Q 及び X は、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項において定義されるとおりであり、 G^{LL} は、リガンド単位に接続されるリンカーであって、

30

40

50

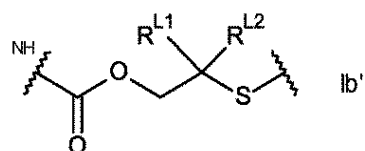
【表 3】

(G ^{LL1-1})		(G ^{LL8-1})	
(G ^{LL1-2})		(G ^{LL8-2})	
(G ^{LL2})		(G ^{LL9-1})	
(G ^{LL3-1})		(G ^{LL9-2})	
(G ^{LL3-2})		(G ^{LL10})	
(G ^{LL-4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

(式中、Arは、C₅～6アリーレン基を表し、X'は、C₁～4アルキルを表す)から
選択される)；及び

(ib')：

【化 8】



10

20

30

40

50

(式中、 R_{L1} 及び R_{L2} は、請求項 1 又は請求項 7 のいずれかにおいて定義されるとおりである) から選択される、前記リガンド単位に接続されるリンカーである) のものである薬物リンカー単位であり；

p は、1 ~ 20 の整数であり；及び

前記リガンド単位は、抗体又はその活性断片である]

の複合体、又はその薬学的に許容可能な塩若しくは溶媒和物。

【請求項 12】

G_{LL} が、 G_{LL1-1} 及び G_{LL1-2} から選択される、請求項 11 に記載の複合体。

【請求項 13】

Q が、ジペプチド残基であって、 $NH-Val-Ala-C=O$ であり、 a が 0 であり、 b_1 が 0 であり、 c_1 が 1 であり、 c_2 が 0 であり、 d が 2 であり、 b_2 が 8 であり、 G_{LL} が G_{LL1-1} であり、 $NH-$ は、残基の N - 末端を表し、 $-C=O$ は、残基の C - 末端を表す、ジペプチド残基である、請求項 11 に記載の複合体。

【請求項 14】

抗体 (Ab) に対する薬物 (D) の薬物積載量 (p) が、1 ~ 10 の整数である、請求項 11 ~ 13 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 15】

請求項 11 ~ 14 のいずれか一項に記載の複合体と、薬学的に許容可能な希釈剤、担体、又は賦形剤とを含む、医薬組成物。

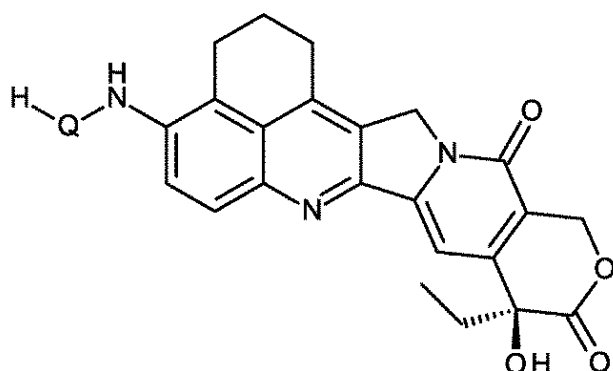
【請求項 16】

対象の癌の治療に用いるための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

式 VI :

【化 9】



VI

[Q は、請求項 1 又は 2 のいずれかにおいて定義されるとおりである] を有する化合物。