

【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】

C 07K 5/103(2006.01)

C 07K 5/093(2006.01)

C 07K 5/06(2006.01)

C 07K 16/18(2006.01)

A 61P 35/00(2006.01)

A 61P 43/00(2006.01)

C 07D 491/22(2006.01)

A 61K 31/4745(2006.01)

A 61K 47/60(2017.01)

A 61K 47/68(2017.01)

10

20

【F I】

C 07K 5/103 Z N A

C 07K 5/093

C 07K 5/06

C 07K 16/18

A 61P 35/00

A 61P 43/00 105

C 07D 491/22 C S P

A 61K 31/4745

A 61K 47/60

30

A 61K 47/68

A 61P 43/00 111

【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】

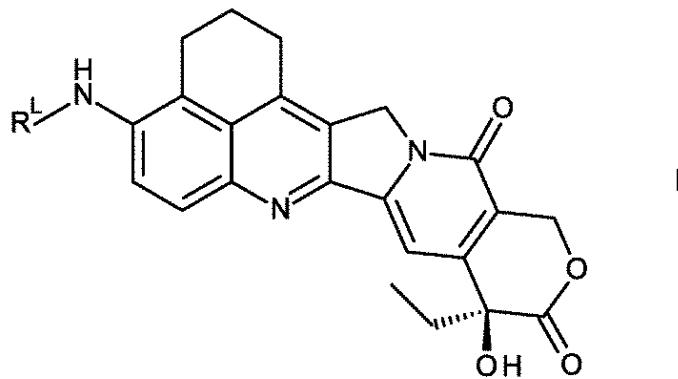
【請求項1】

式I:

40

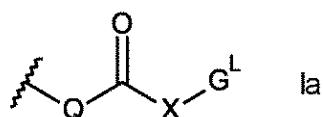
50

【化1】



[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】

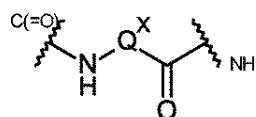


(式中、

20

 Q は：

【化3】

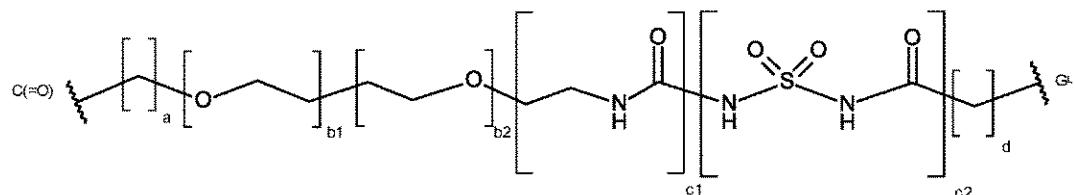


(式中、 Q^X は、 Q がアミノ酸残基、ジペプチド残基、トリペプチド残基、又はテトラペプチド残基であるようなものであり、上付きの標識 $C (= O)$ 及び NH は、原子が結合している基を示す)であり；

 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、

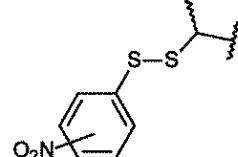
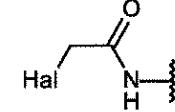
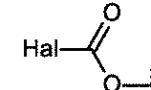
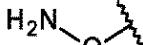
40

50

【表1】

(GL ¹⁻¹)		(GL ⁶)		10
(GL ¹⁻²)		(GL ⁷)		
(GL ²)		(GL ⁸)		
(GL ³⁻¹)		(GL ⁹)		20
(GL ³⁻²)		(GL ¹⁰)		
(GL ³⁻³)		(GL ¹¹)		30
				40
				50

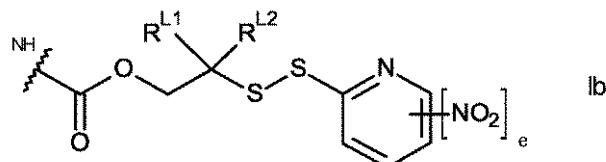
【表2】

(GL ³⁻⁴)		(GL ¹²)	
	式中、NO ₂ 基は、任意選択である		
(GL ⁴)		(GL ¹³)	
	式中、Hal=I, Br, Clである		
(GL ⁵)		(GL ¹⁴)	

(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);

(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になって、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)

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Iaのものであり、及び、Qが：

(a) Phe、Lys、Val、Ala、Cit、Leu、Ile、Arg、及びTrp
から選択されるアミノ酸残基であるか；又は

(b)

NH-Phe-Lys-C=O、

NH-Val-Ala-C=O、

NH-Val-Lys-C=O、

NH-Ala-Lys-C=O、

NH-Val-Cit-C=O、

NH-Phe-Cit-C=O、

NH-Leu-Cit-C=O、

NH-Ile-Cit-C=O、

NH-Phe-Arg-C=O、

NH-Trp-Cit-C=O、及び

NH-Gly-Val-C=Oから選択されるジペプチド残基であるか；又は

(c)

10

20

30

40

50

N H - G l u - V a l - A l a - C = O

N H - G l u - V a l - C i t - C = O

N H - G l u - V a l - A l a - C = O 及び

N H - G l u - V a l - C i t - C = O から選択されるトリペプチド残基であるか；又は

(d)

N H - G l y - G l y - P h e - G l y C = O ; 及び

N H - G l y - P h e - G l y - G l y C = O から選択されるテトラペプチド残基である

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

10

請求項 1 に記載の化合物。

【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 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 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。

【請求項 4】

(i) c 1 が：

(a) 0 であるか；又は

(b) 1 あり；

(i i) c 2 が：

(a) 0 であるか；又は

(b) 1 あり；

ここで、c 1 及び c 2 のうちの少なくとも 1 つが 0 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。

【請求項 5】

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

20

30

40

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になって、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になって、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 , 1 2 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 - 2 7 - 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 , 1 2 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 - メチルブタノアミド、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 , 1 2 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 - ペンタオキサンナデカ - 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 II :

10

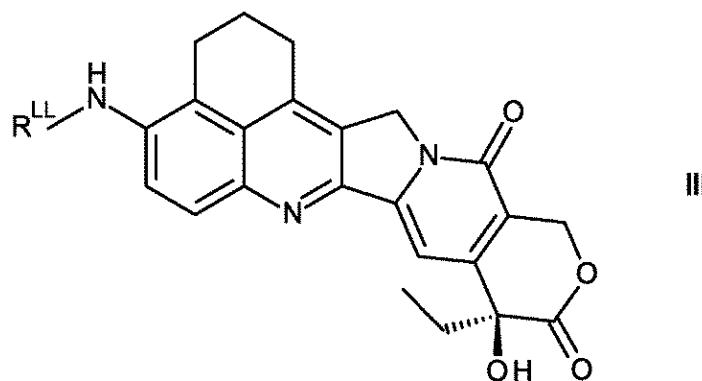
20

30

40

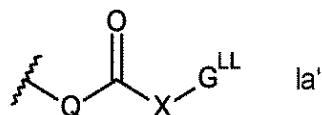
50

【化6】

(式中、R^{LL}は、

(i a') :

【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

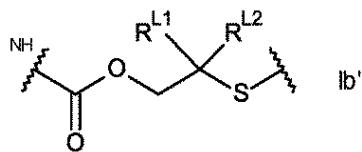
【表3】

(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 ^{LL4})		(G ^{LL11})	
(G ^{LL5})		(G ^{LL12})	
(G ^{LL6})		(G ^{LL13})	
(G ^{LL7})		(G ^{LL14})	

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

(i b') :

【化8】



10

20

30

40

50

(式中、 $R_L 1$ 及び $R_L 2$ は、請求項 1 又は請求項 2 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 1 2】

$G_L L$ が、 $G_L L 1 - 1$ 及び $G_L L 1 - 2$ から選択される、請求項 1 1 に記載の複合体。

【請求項 1 3】

Q が、ジペプチド残基であって、 $NH - V_{a1} - A_{1a} - C = O$ 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、 $G_L L$ が $G_L L 1 - 1$ 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 1 1 に記載の複合体。

【請求項 1 4】

抗体 (A_b) 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 1 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の複合体。

【請求項 1 5】

請求項 1 1 ~ 1 4 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。

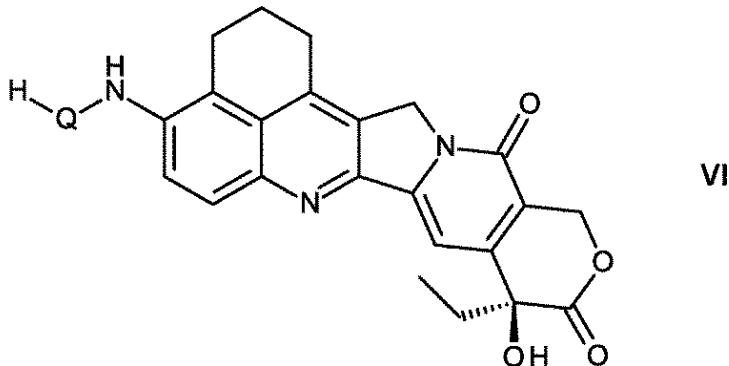
【請求項 1 6】

対象の癌の治療に用いるための、請求項 1 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 7】

式 VI :

【化 9】



[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。

10

20

30

40

50