

【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2月22日 (2018.2.22)

【公表番号】特表2017-502047(P2017-502047A)

【公表日】平成29年1月19日 (2017.1.19)

【年通号数】公開・登録公報2017-003

【出願番号】特願2016-542987(P2016-542987)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/50 (2017.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

C 0 7 K 16/30 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 39/395 E

A 6 1 K 39/395 T

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/04

C 0 7 K 16/30

【手続補正書】

【提出日】平成30年1月10日 (2018.1.10)

【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】

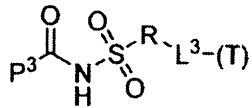
以下の構造 ( I ) :

[ ( P )<sub>o</sub> - ( L ) ]<sub>m</sub> - ( T ) ( I a )

〔式中、( P ) は生物活性化合物であり、( L ) はリンカーであり、( T ) は標的指向部分であり、m は 1 ~ 10 の整数であり、かつ o は 1 ~ 20 の整数である〕  
を有する結合体であって、

ここで、( P ) は、以下の構造 ( X X I ) :

【化 1】



(XXI)

〔式中、

R は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-\text{COR}^{27}-$ 、 $-\text{CSR}^{27}-$ 、 $-\text{OR}^{27}-$ 、及び $-\text{NHR}^{27}-$ からなる群より選択され、群中、各 $\text{R}^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、及び随意に置換されるヘテロアリールであり；

$\text{P}^3$  は、(P) または (P) の一部分であり；

$\text{L}^3$  は、(L) または (L) の一部分であり；かつ

(T) は、標的指向部分である〕

に示される (L) を通じて (T) と連結される、上記結合体。

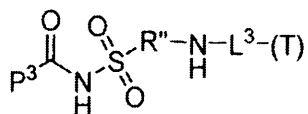
【請求項 2】

R が、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるシクロアルキル、または随意に置換されるアリールである、請求項 1 に記載の結合体。

【請求項 3】

式 (XXI) の  $(-\text{R}-)$  が、以下の構造 (XXVI)：

【化 2】

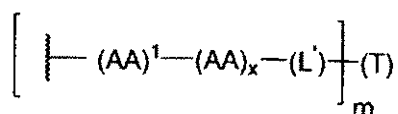


(XXVI)

〔式中、

$-\text{L}^3-(\text{T})$  は、以下の構造：

【化 3】



(III)

を有し、

$P^3$ は、( P )の残部であり；

$R'$ は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、 $-COR^{27}$ 、 $-CSR^{27}$ 、 $-OR^{27}$ 、及び $-NHR^{27}$ からなる群より選択され、群中、各 $R^{27}$ は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、または随意に置換されるヘテロアリールからなる群より選択され；

各AAは、独立して、アミノ酸であり；

xは、0～25の整数であり；

( L' )は、随意にリンカー( L )の残部であり；かつ

( T )は、前記標的指向部分であり、及び

ここで、 $R'$ と結合した $-NH-$ 基は、式( III )の( AA )<sup>1</sup>と、ジャンクシオンペプチド結合( JPB )を形成する

に示される(  $-R' - NH -$  )である、請求項1に記載の結合体。

【請求項4】

( AA )<sup>1</sup> - ( AA )<sub>x</sub>が、ひとまとめにして、JPBの酵素開裂を促進するアミノ酸配列を含む、請求項3に記載の結合体。

【請求項5】

Rが、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるシクロアルキル、または随意に置換されるアリールである、請求項3または4に記載の結合体。

【請求項6】

( AA )<sup>1</sup> - ( AA )<sub>x</sub>が、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペンタペプチドである、請求項3～5のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項7】

( AA )<sup>1</sup> - ( AA )<sub>x</sub>が、Val - Cit、Ala - Phe、Phe - Lys、Val - Ala、Val - Lys、Ala - Lys、Phe - Cit、Leu - Cit、Ile - Cit、Trp - Cit、Phe - Arg、Val - Lys( Ac )、Phe - Lys( Ac )、Me - Val - Cit、Gly - Val - Cit、Pro - Pro - Pro、D - Ala - Phe - Lys、( D ) - Val - Leu - Lys、Gly - Gly - Arg、Ala - Ala - Asn、Lys - Ser - Gly - Arg、Gly - Phe - Leu - Gly、Leu - Ser - Gly - Arg、Ala - Leu - Ala - Leu、Gly - Gly - Gly - Arg - Arg、Gly - Lys - Ala - Phe - Arg - Arg、及びホモGly - Arg - Ser - Arg - Glyからなる群より選択される、請求項3～5のいずれか1項に記載の結合体。

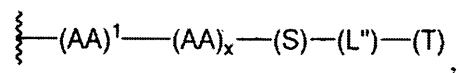
【請求項8】

( AA )<sup>1</sup> - ( AA )<sub>x</sub>が、Val - Cit、Phe - Lys、Val - Lys、Ala - Pro、D - Ala - Phe - Lys、及びD - Phe - Phe - Lysからなる群より選択される、請求項3～5のいずれか1項に記載の結合体。

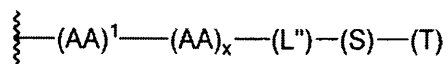
【請求項9】

( L' )が、ストレッチャー部分を含み、かつ ( AA )<sup>1</sup> - ( AA )<sub>x</sub> - ( L' ) - ( T )が構造( VII )または( VII I )；

【化 4】



(VII)



(VIII)

〔式中、L'' は随意にリンカー（L）の残部であり、（S）は、ストレッチャー部分である〕

の 1 つを有する、請求項 3 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の結合体。

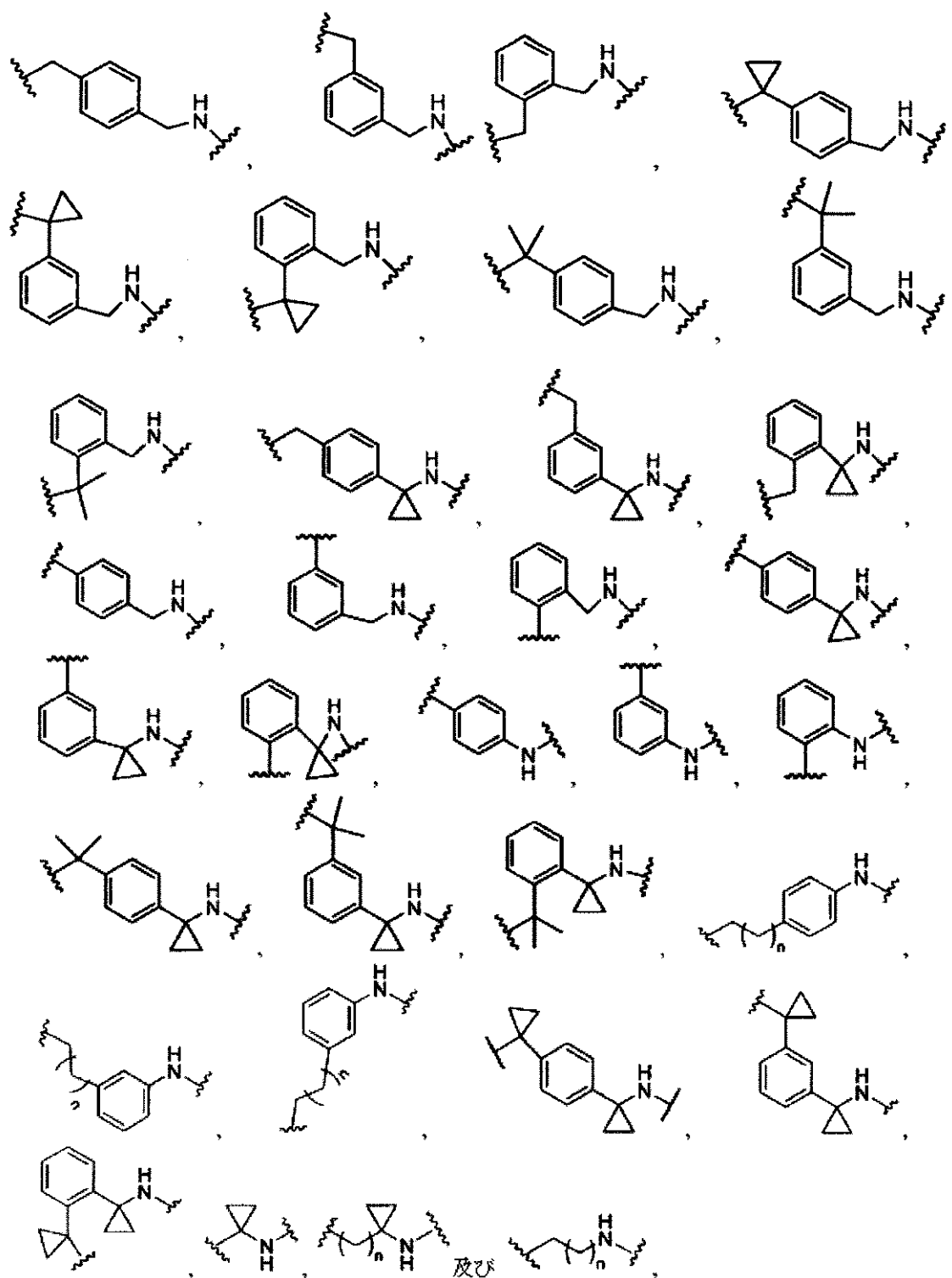
【請求項 10】

L' が、1 つまたは複数のアルキルオキシ単位をさらに含む、請求項 3 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の結合体。

【請求項 11】

R が、以下：

## 【化 5】



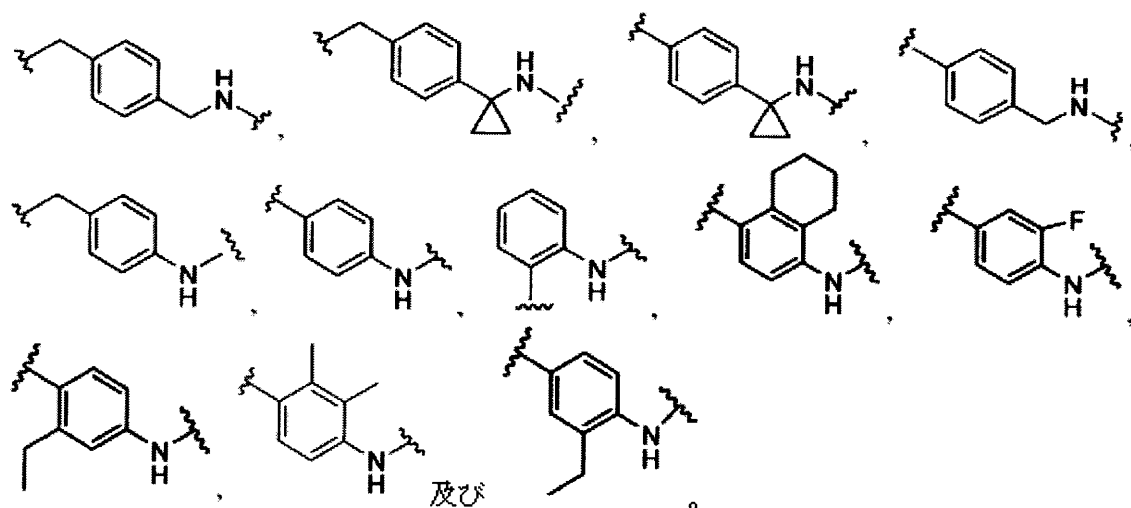
〔式中、各  $n$  は、独立して、0 ~ 10 の整数である〕

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 12】

R が、以下：

## 【化 6】

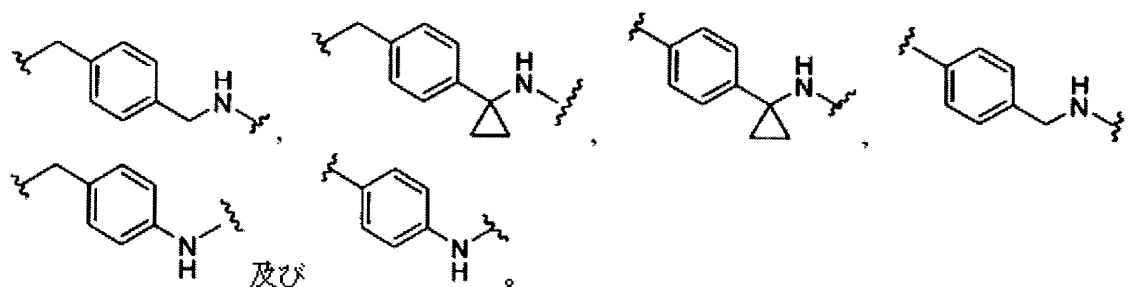


からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 13】

R が、以下：

## 【化 7】



からなる群より選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 14】

生物活性化合物が、細胞毒性化合物である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 15】

細胞毒性化合物が、微小管を破壊するペプチドトキシンである、請求項 14 に記載の結合体。

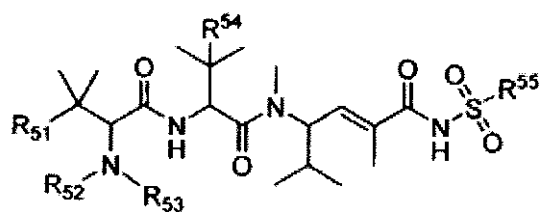
## 【請求項 16】

生物活性化合物が、ヘミASTEリンもしくはその類似体、アウリスタチンもしくはその類似体、またはツブリシンもしくはその類似体である、請求項 14 に記載の結合体。

## 【請求項 17】

(P) が、式 (XXV)

## 【化 8】



式 (XXV)

〔式中：〕

R<sup>51</sup>は、アリール、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、及びヘテロアリールから選択され、それぞれが、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アシルチオ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、アミノ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、及びチオから選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換され、ここで、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアミノ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシは、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルアリール、ヒドロキシル、及びチオから選択される1つの置換基でさらに随意に置換され；

R<sup>52</sup>及びR<sup>53</sup>は、それぞれ、独立してH及びC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され；

R<sup>54</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル及びチオからなる群より選択され；かつ

R<sup>55</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択され、それぞれが、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、アミノ、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アミノ-アリール、アミノ-C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及びチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される〕の化合物の一価ラジカルである、請求項3～10のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項18】

R<sup>55</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アリール、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>シクロアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルから選択され、それぞれが、1-アミノシクロプロピル、4-アミノフェニル、アミノ、アミノメチル、プロモ、tert-ブチル、カルボキサミド、カルボキシル、クロロ、シアノ、シクロペンチル、エチル、フルオロ、ヒドロキシ、イソプロピル、メトキシ、メチル、ニトロ、フェニル、ピリジン-3-イル、チオ、チオメチル、トリフルオロメトキシ、及びトリフルオロメチルから選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される、請求項17に記載の結合体。

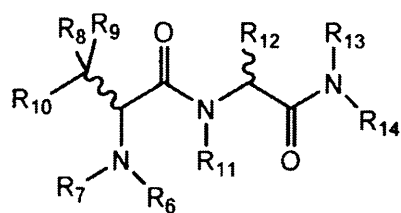
【請求項19】

R<sup>55</sup>が、アリール及びアリール-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択され、それぞれが、アミノ及びアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択される1つまたは複数の置換基で随意に置換される、請求項17に記載の結合体。

【請求項20】

(P)が、以下の構造(XIV)：

## 【化 9】



(XIV)

〔式中：〕

$R_6$  及び  $R_7$  は、独立して、H、及び直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分からなる群から選択され、この骨格は、1～10個の炭素原子を有し、炭素原子は、-OH、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CHO、-COSH、または-NO<sub>2</sub>で随意に置換され；または、 $R_7$  及び  $R_{10}$  は、縮合して環を形成し；

$R_8$  及び  $R_9$  は、独立して、H、 $R'$ 、Ar  $R'$  - からなる群から選択され；または、 $R_8$  及び  $R_9$  は一緒になって環を形成し、この環は、 $R'$  の定義内において、3員～7員の非芳香族環状骨格であり；

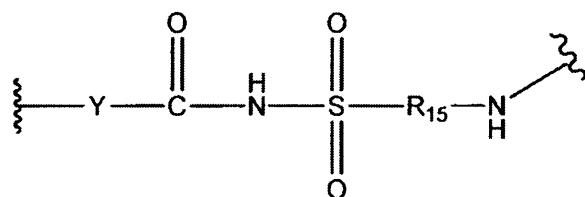
$R_{10}$  は、H、 $R'$ 、Ar  $R'$  -、及びAr からなる群より選択され；

$R_{11}$  は、H、 $R'$ 、及びAr  $R'$  - からなる群より選択され；

$R_{12}$  及び  $R_{13}$  は、独立して、H、 $R'$ 、及びAr  $R'$  - からなる群より選択され；

$R_{14}$  は、以下：

## 【化 10】



であり；

$R_{15}$  は、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、随意に置換されるヘテロアリール、-COR<sub>24</sub>-、-CSR<sub>24</sub>-、-OR<sub>24</sub>-、及び-NHR<sub>24</sub>- からなる群より選択され、各  $R_{24}$  は、独立して、随意に置換されるアルキル、随意に置換されるアルキルアミノ、随意に置換されるシクロアルキル、随意に置換されるアリール、随意に置換されるヘテロシクリル、または置換されるヘテロアリールであり；

$R'$  は、直鎖、分岐鎖、もしくは非芳香族環状骨格を有する飽和もしくは不飽和の部分であり、この骨格は、1～10個の炭素原子、0～4個の窒素原子、0～4個の酸素原子、及び0～4個の硫黄原子を有し、この炭素原子は、O、=S、OH、-OR<sub>16</sub>、-O<sub>2</sub>CR<sub>16</sub>、-SH、-SR<sub>16</sub>、-SOCR<sub>16</sub>、-NH<sub>2</sub>、-NHR<sub>16</sub>、-N(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-NR<sub>16</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>、-CHO、-COR<sub>16</sub>、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR<sub>16</sub>、-CON(R<sub>16</sub>)<sub>2</sub>、-COSH、-COSR<sub>16</sub>、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR<sub>16</sub>、または-SO<sub>2</sub>R<sub>16</sub>で随意に置換され、 $R_{16}$  は、直鎖、分岐鎖、もしくは環状の、炭素原子1～10個を有す

る飽和もしくは不飽和アルキル基であり；

Yは、直鎖の、飽和もしくは不飽和の、炭素原子1～6個を有するアルキル基であり、このアルキル基は、R'、Ar R' -、またはXで随意に置換され；かつ、

Xは、-OH、-OR'、=O、=S、-O<sub>2</sub>CR'、-SH、-SR'、-SO<sub>2</sub>CR'、-NH<sub>2</sub>、-NHR'、-N(R')<sub>2</sub>、-NHCOR'、-NRCOR'、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>R'、-CHO、-COR'、-CONH<sub>2</sub>、-CONHR'、-CON(R')<sub>2</sub>、-COSH、-COSR'、-NO<sub>2</sub>、-SO<sub>3</sub>H、-SOR'、及び-SO<sub>2</sub>R'からなる群より選択され；かつ、

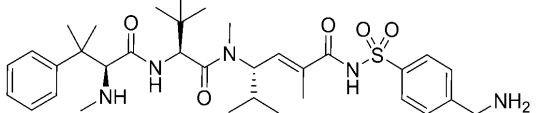
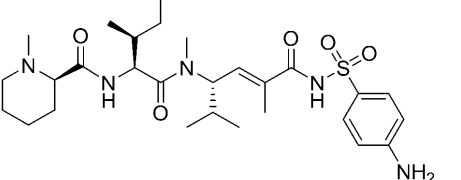
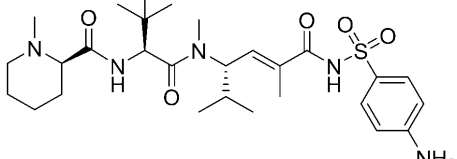
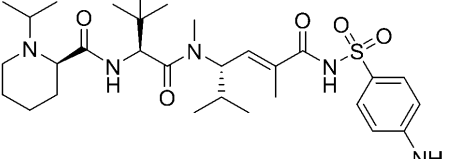
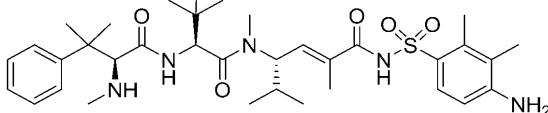
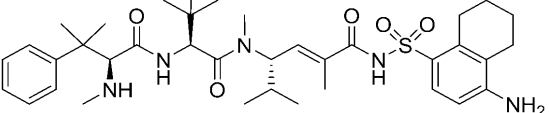
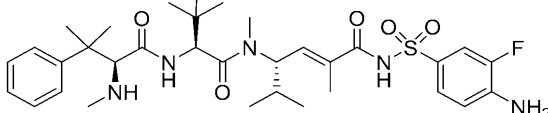
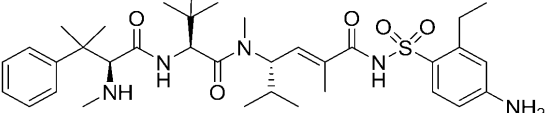
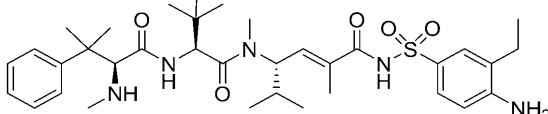
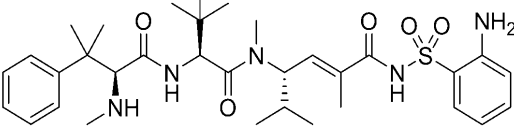
式(XIV)のR<sub>15</sub>と結合した-NH-基は、(AA)<sup>1</sup>とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成する]

を有する、請求項17に記載の結合体。

【請求項21】

(P)が、以下：

【化11】

 <p>化合物A-5</p>	 <p>化合物L-6</p>
 <p>化合物M-3</p>	 <p>化合物N-2</p>
 <p>化合物S-2</p>	 <p>化合物T-2</p>
 <p>化合物U-2</p>	 <p>化合物V-2</p>
 <p>化合物W-2</p>	<p>and</p>  <p>化合物DD-2</p>

から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項3～10のいずれか1項に記載の結合体。

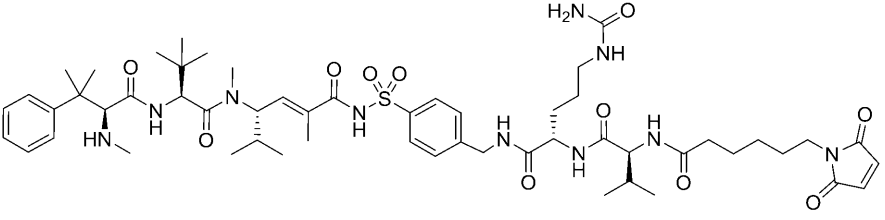
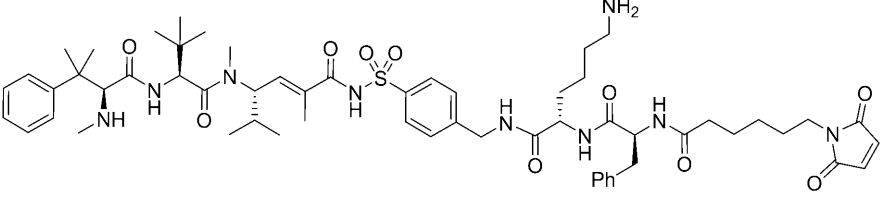
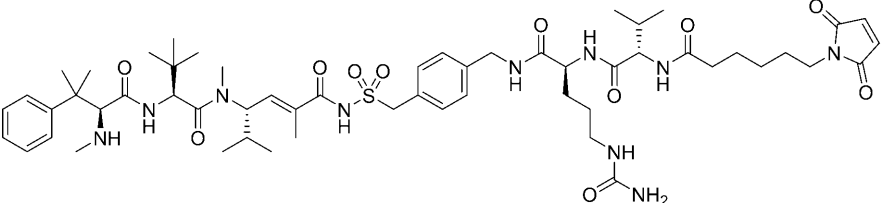
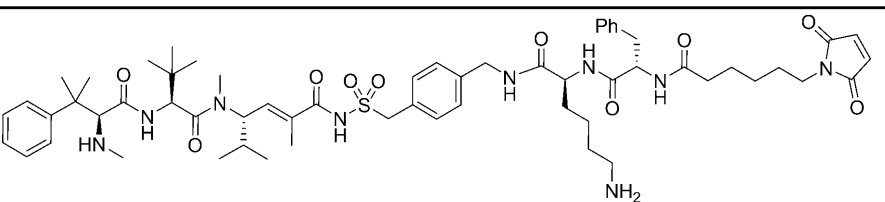
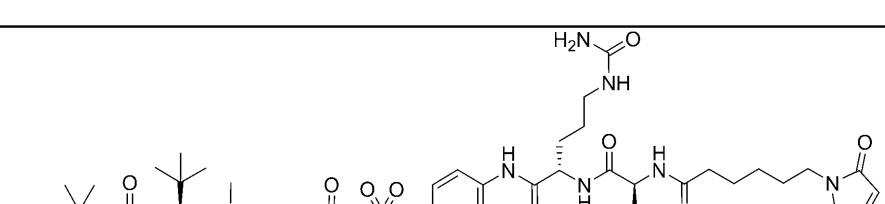
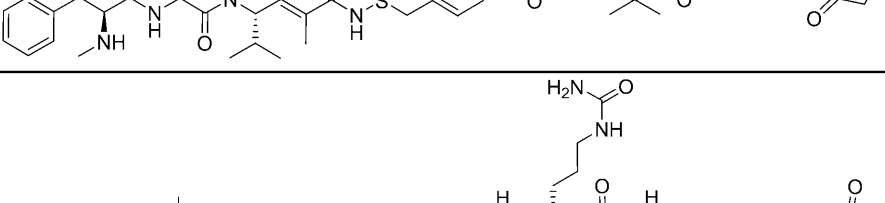
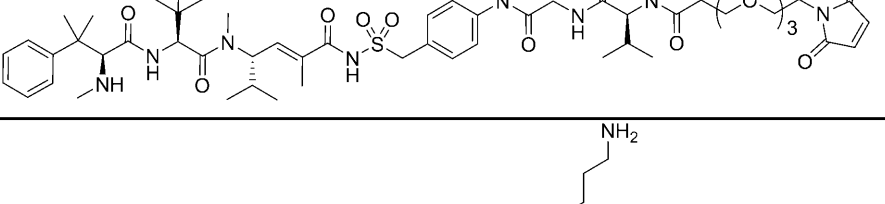
【請求項22】

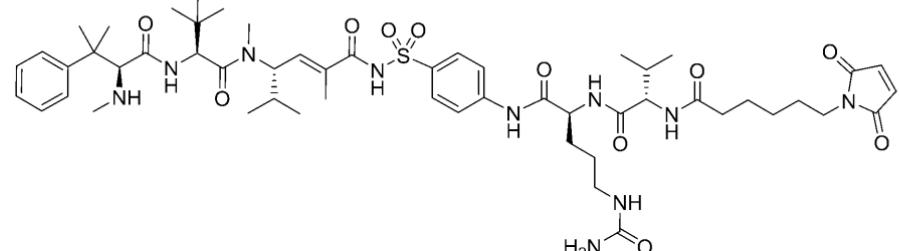
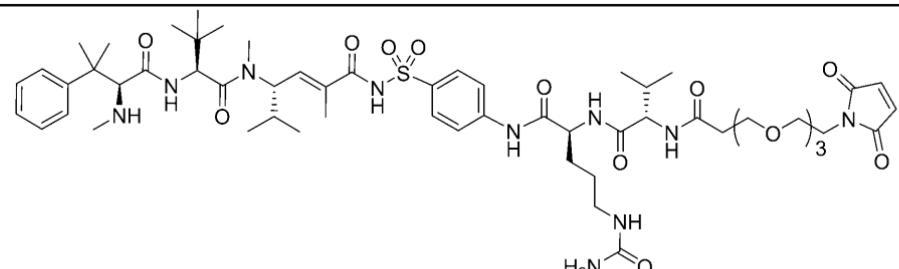
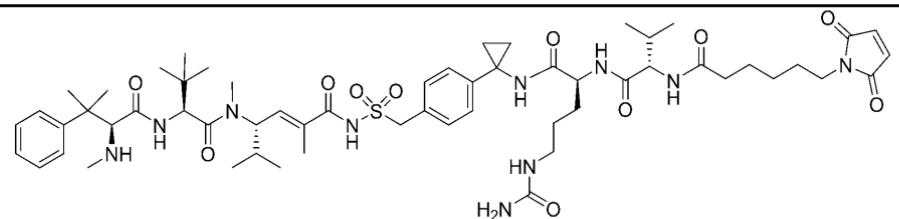
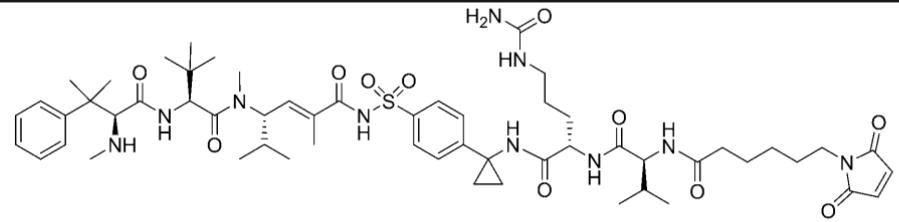
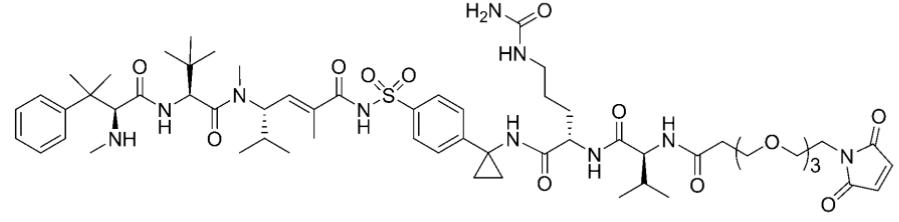
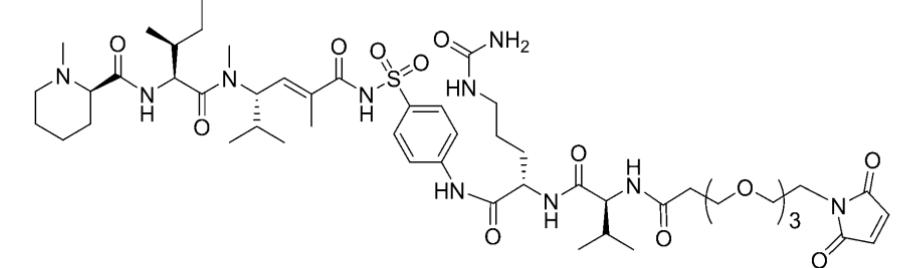
oが1である、請求項1～21のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項23】

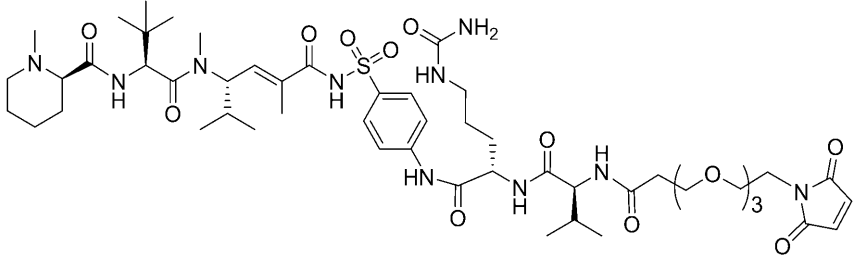
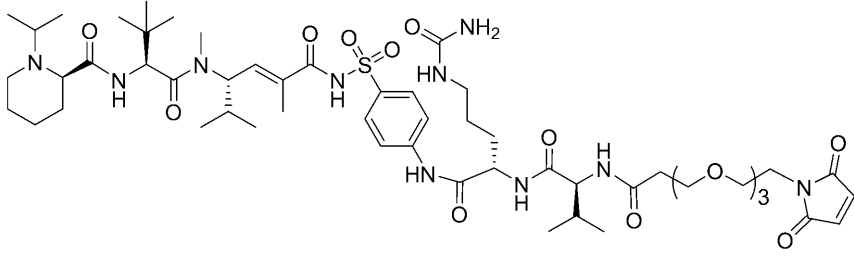
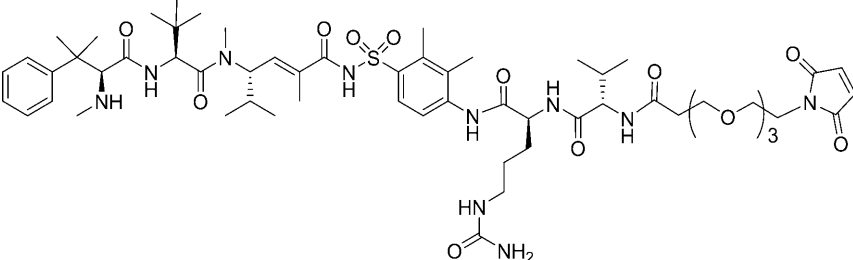
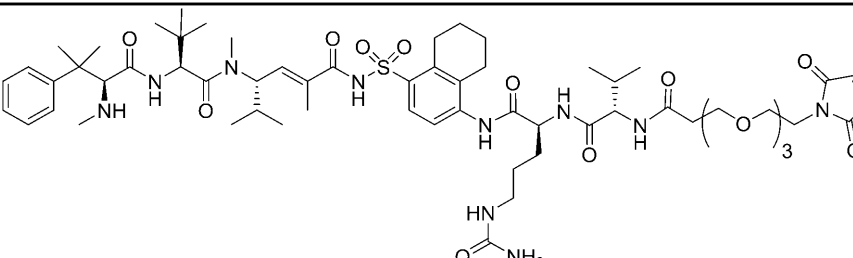
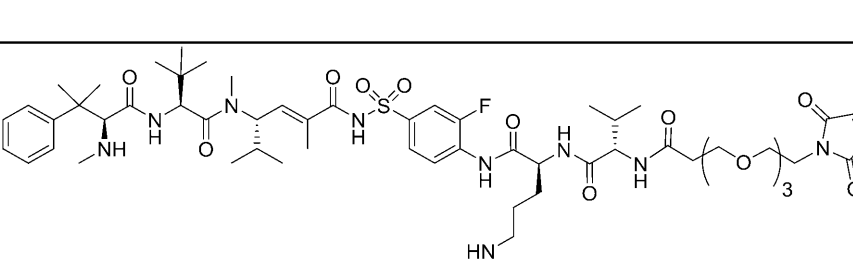
( P ) 。 - ( L ) - が、以下：

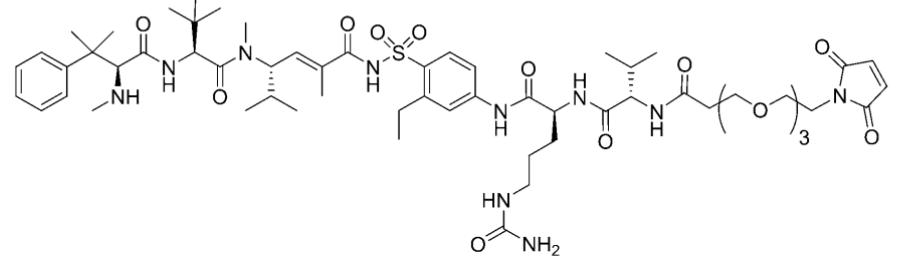
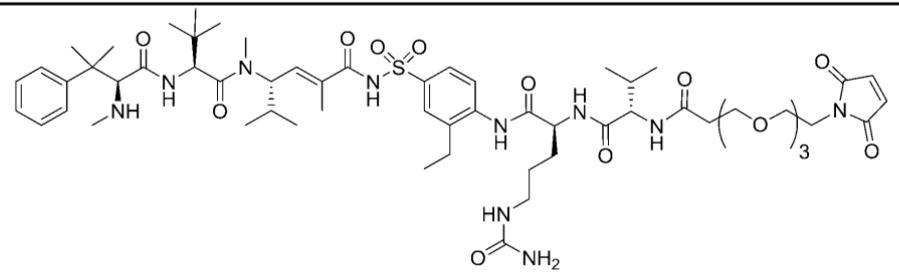
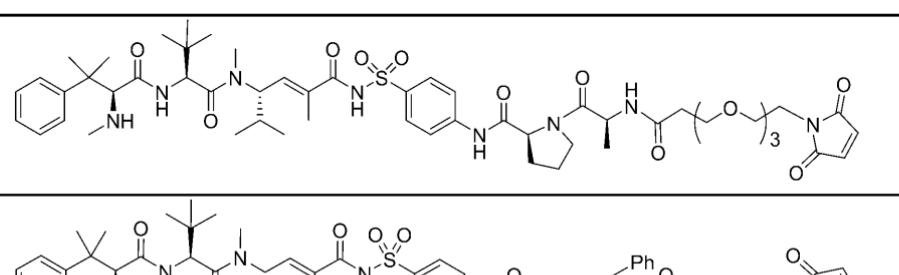
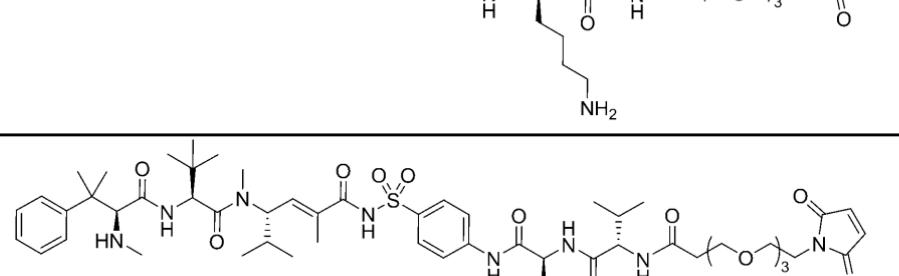
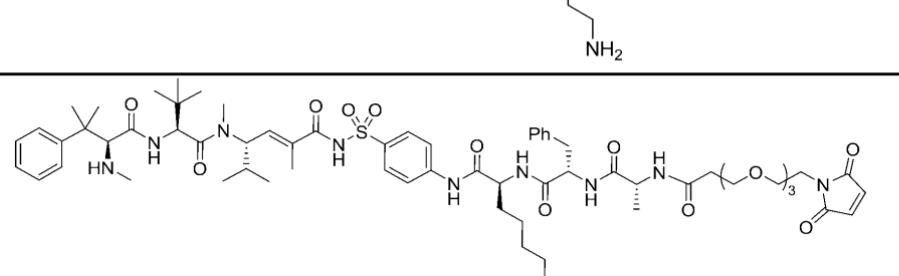
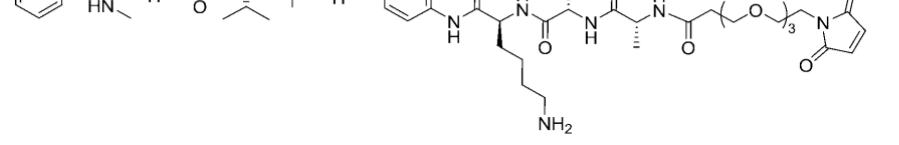
【化 1 2 - 1】

	化合物 A
	化合物 B
	化合物 C
	化合物 D
	化合物 E
	化合物 F
	化合物 G

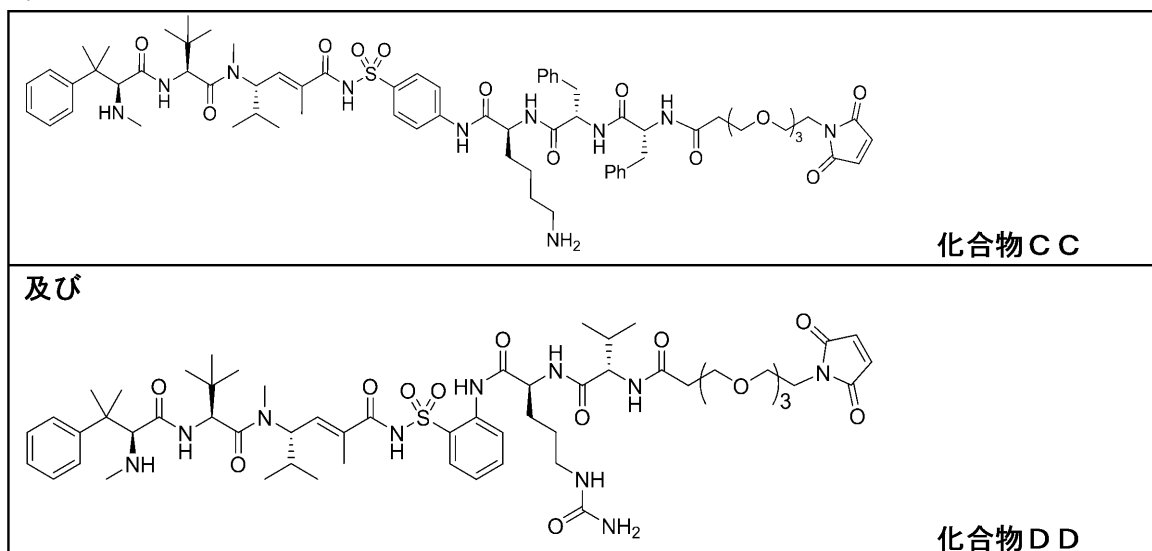
	化合物 H
	化合物 I
	化合物 J
	化合物 K
	化合物 K K
	化合物 L

## 【化 1 2 - 3】

	化合物M
	化合物N
	化合物S
	化合物T
	化合物U

	化合物 V
	化合物 W
	化合物 X
	化合物 Z
	化合物 A A
	化合物 B B

## 【化 1 2 - 5】



から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 2 4】

( T ) が抗体または抗体断片である、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の結合体。

## 【請求項 2 5】

抗体または抗体断片が、腫瘍細胞に存在する抗原と特異的に結合する、請求項 2 4 に記載の結合体。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の結合体、及び薬学上許容されるキャリア、希釈剤または賦形剤を含む医薬組成物。

## 【請求項 2 7】

哺乳類で癌を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の結合体の使用。