

【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) :

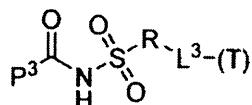
[(P)o - (L)]m - (T) (Ia)

[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(XXI) :

【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、-COR²⁷-、-CSR²⁷-、-OR²⁷-、及び-NHR²⁷-からなる群より選択され、群中、各R²⁷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；

P³は、(P)または(P)の一部分であり；

L³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。

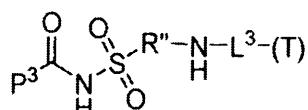
【請求項2】

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(-R-)が、以下の構造(XXVI)：

【化2】

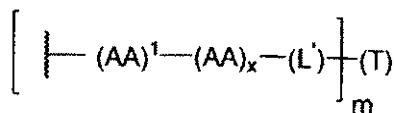


(XXVI)

〔式中、

-L³-(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、-COR²⁷-、-CSR²⁷-、-OR²⁷-、及び-NHR²⁷-からなる群より選択され、群中、各R²⁷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)¹と、ジャンクションペプチド結合(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)¹-(AA)_x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)¹-(AA)_xが、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド、またはペントペプチドである、請求項3～5のいずれか1項の記載の結合体。

【請求項7】

(AA)¹-(AA)_x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-Arge、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。

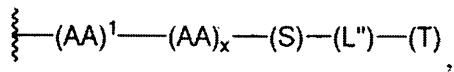
【請求項8】

(AA)¹-(AA)_x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。

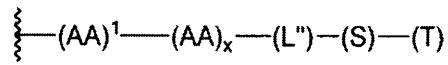
【請求項9】

(L')が、ストレッチャー部分を含み、かつ-(AA)¹-(AA)_x-(L')-(T)が構造(VII)または(VIII)：

【化4】



(VII)



(VIII)

〔式中、L'」は隨意にリンカー(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。

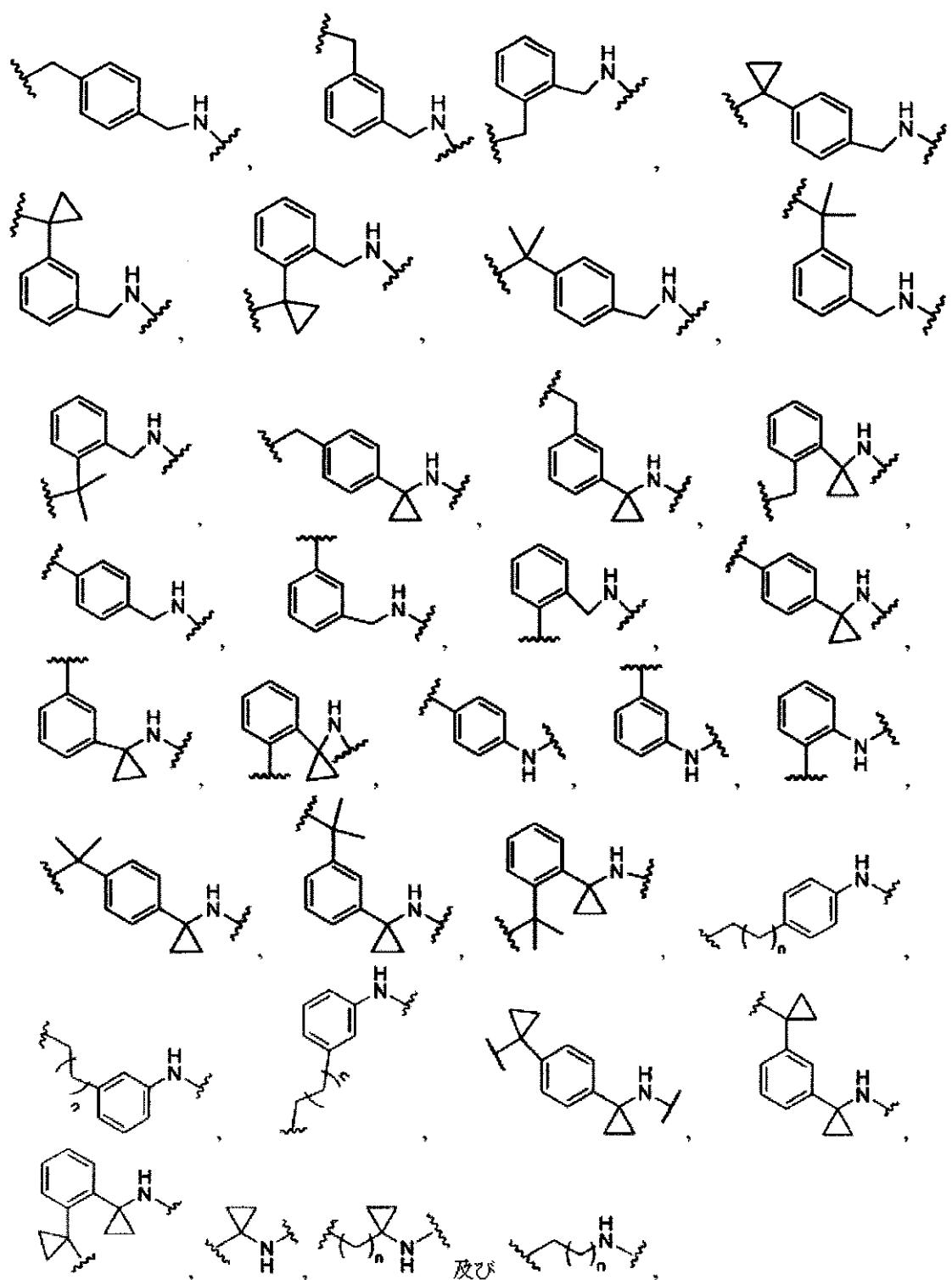
【請求項10】

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】

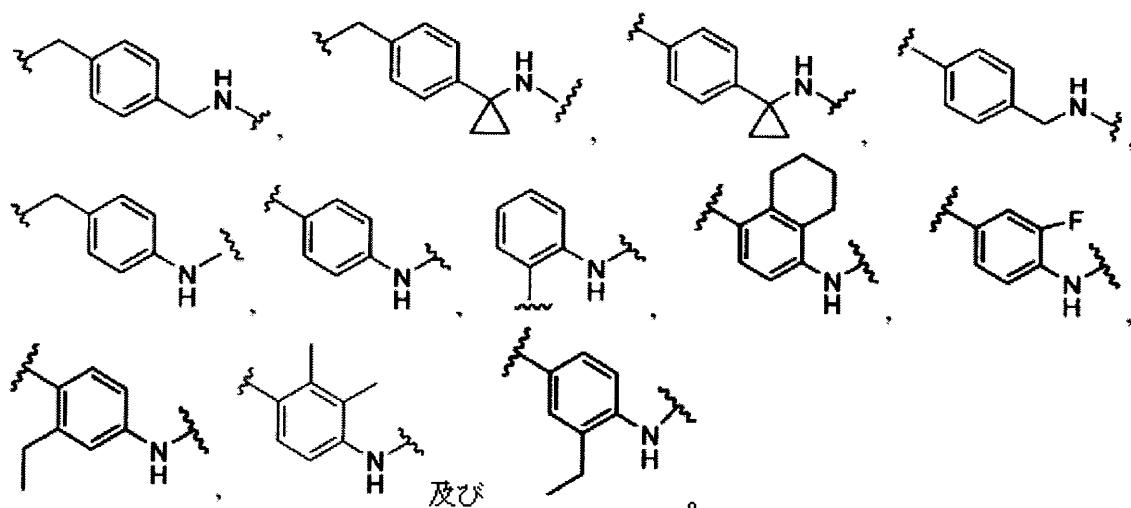
〔式中、各 n は、独立して、0 ~ 10 の整数である〕

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】

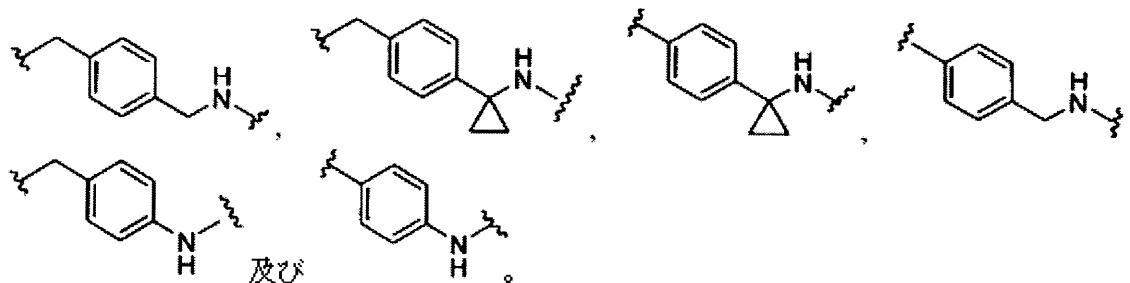


からなる群より選択される、請求項1～10のいずれか1項に記載の結合体。

【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。

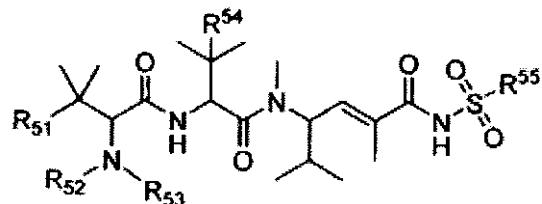
【請求項16】

生物活性化合物が、ヘミアステ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：

R⁵¹は、アリール、C₃ - C₇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、C₁ - C₄アシルチオ、C₂ - C₄アルケニル、C₁ - C₄アルキル、C₁ - C₄アルキ
ルアミノ、C₁ - C₄アルコキシ、アミノ、アミノ - C₁ - C₄アルキル、ハロ、C₁ - C₄ハ
ロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシ - C₁ - C₄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、C₂ - C₄アルケニル、C₁ - C₄アルキ
ルアミノ、及びC₁ - C₄アルコキシは、C₁ - C₄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；

R⁵²及びR⁵³は、それぞれ、独立してH及びC₁ - C₆アルキルから選択され；

R⁵⁴は、C₁ - C₆アルキル及びチオからなる群より選択され；かつ

R⁵⁵は、C₁ - C₆アルキル、アリール、アリール - C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇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、C₁ - C₆ア
ルコキシ、C₁ - C₆アルコキシカルボニル、C₁ - C₆アルキル、C₁ - C₆アルキルアミノ
、アミノ、アミノ - C₁ - C₆アルキル、アミノ - アリール、アミノ - C₃ - C₇シクロアル
キル、アリール、カルボキサミド、カルボキシル、C₃ - C₇シクロアルキル、シアノ、C
1 - C₆ハロアルキル、C₁ - C₆ハロアルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、チオ、及
びチオ - C₁ - C₆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】

R⁵⁵が、C₁ - C₆アルキル、アリール、アリール - C₁ - C₆アルキル、C₃ - C₇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
シクロプロビル、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、イソプロビル、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。

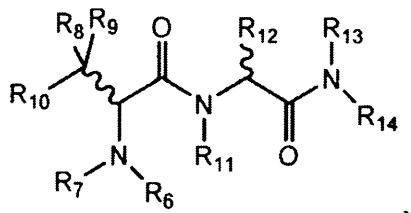
【請求項 19】

R⁵⁵が、アリール及びアリール - C₁ - C₆アルキルから選択され、それぞれが、アミノ
及びアミノ - C₁ - C₆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：

R₆及びR₇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、-CO₂H、-CH₂OH、-COSH、または-NO₂で隨意に置換され；または、R₇及びR₁₀は、縮合して環を形成し；

R₈及びR₉は、独立して、H、R'、ArR'-からなる群から選択され；または、R₈及びR₉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；

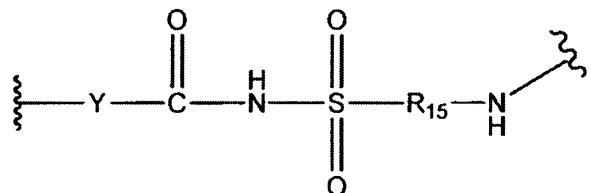
R₁₀は、H、R'、ArR'-、及びArからなる群より選択され；

R₁₁は、H、R'、及びArR'-からなる群より選択され；

R₁₂及びR₁₃は、独立して、H、R'、及びArR'-からなる群より選択され；

R₁₄は、以下：

【化10】



であり；

R₁₅は、隨意に置換されるアルキル、隨意に置換されるアルキルアミノ、隨意に置換されるシクロアルキル、隨意に置換されるアリール、隨意に置換されるヘテロシクリル、隨意に置換されるヘテロアリール、-COR₂₄-、-CSR₂₄-、-OR₂₄-、及び-NHR₂₄-からなる群より選択され、各R₂₄は、独立して、隨意に置換されるアルキル、隨意に置換されるアルキルアミノ、隨意に置換されるシクロアルキル、隨意に置換されるアリール、隨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、-OR₁₆、-O₂CR₁₆、-SH、-SR₁₆、-SOCR₁₆、-NH₂、-NHR₁₆、-N(R₁₆)₂、-NHCOR₁₆、-NRR₁₆COR₁₆、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO₂H、-CO₂CR₁₆、-CHO、-COR₁₆、-CONH₂、-CONHR₁₆、-CON(R₁₆)₂、-COSH、-COSR₁₆、-NO₂、-SO₃H、-SOR₁₆、または-SO₂R₁₆、で隨意に置換され、R₁₆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'、ArR'、またはXで随意に置換され；かつ、

Xは、-OH、-OR'、=O、=S、-O₂CR'、-SH、-SR'、-SOCR'、-NH₂、-NHR'、-N(R')₂、-NHCOR'、-NRCOR'、-I、-Br、-Cl、-F、-CN、-CO₂H、-CO₂R'、-CHO、-COR'、-CO-NH₂、-CONHR'、-CON(R')₂、-COSH、-COSR'、-NO₂、-SO₃H、-SOR'、及び-SO₂R'からなる群より選択され；かつ、

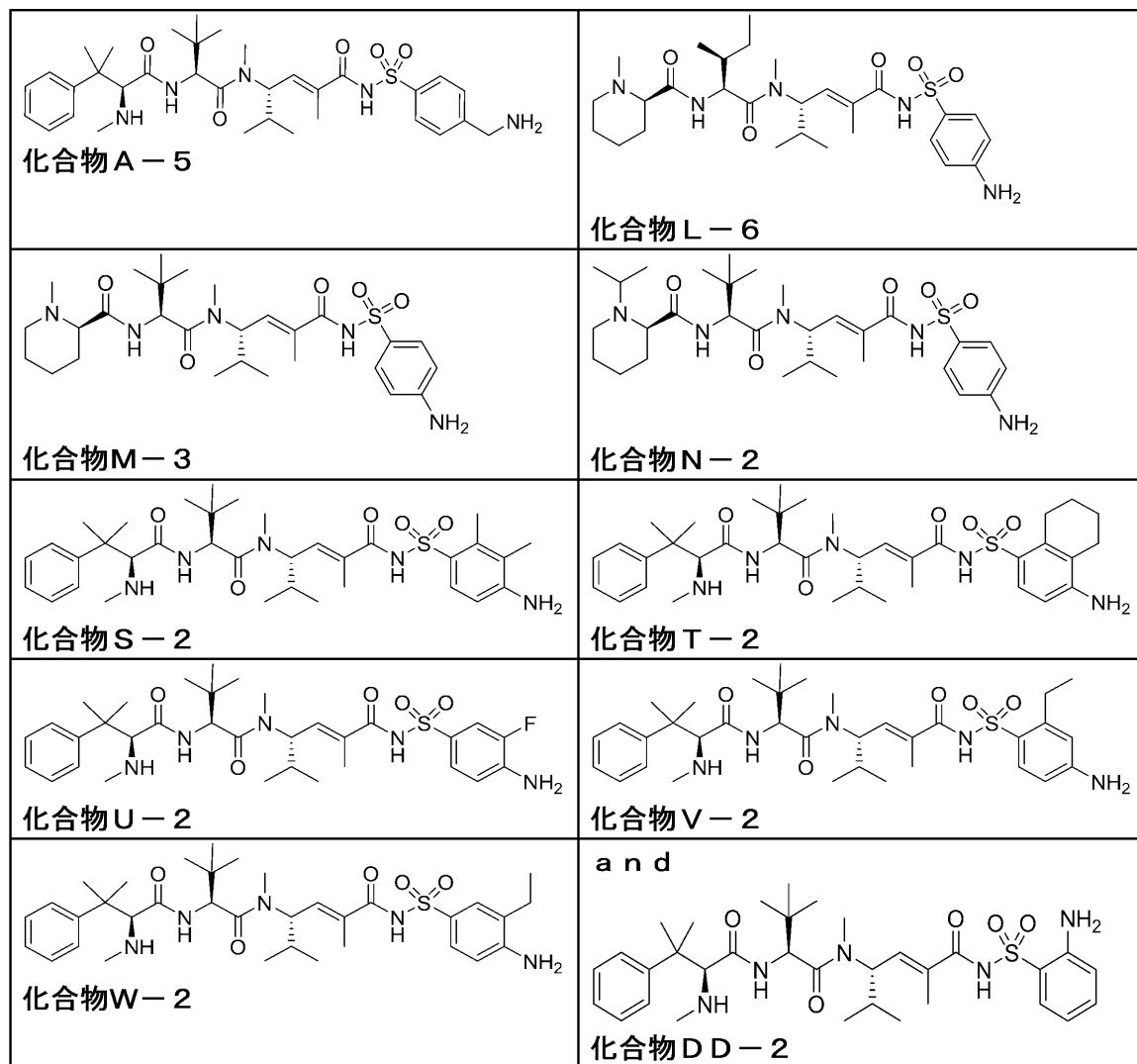
式(XIV)のR₁₅と結合した-NH-基は、(AA)¹とジャンクションペプチド結合(JPB)を形成する】

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】



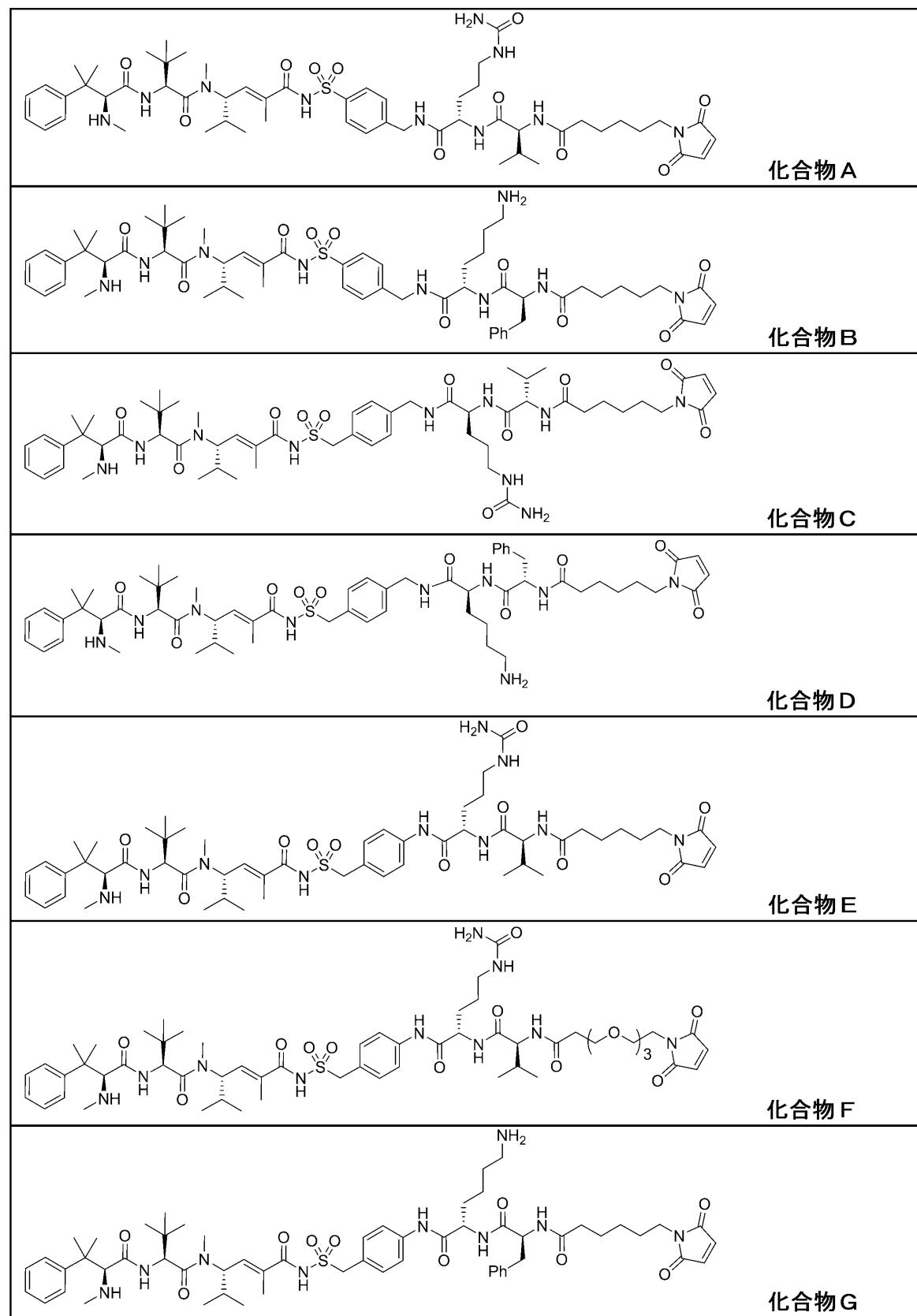
から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項3～10のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項22】

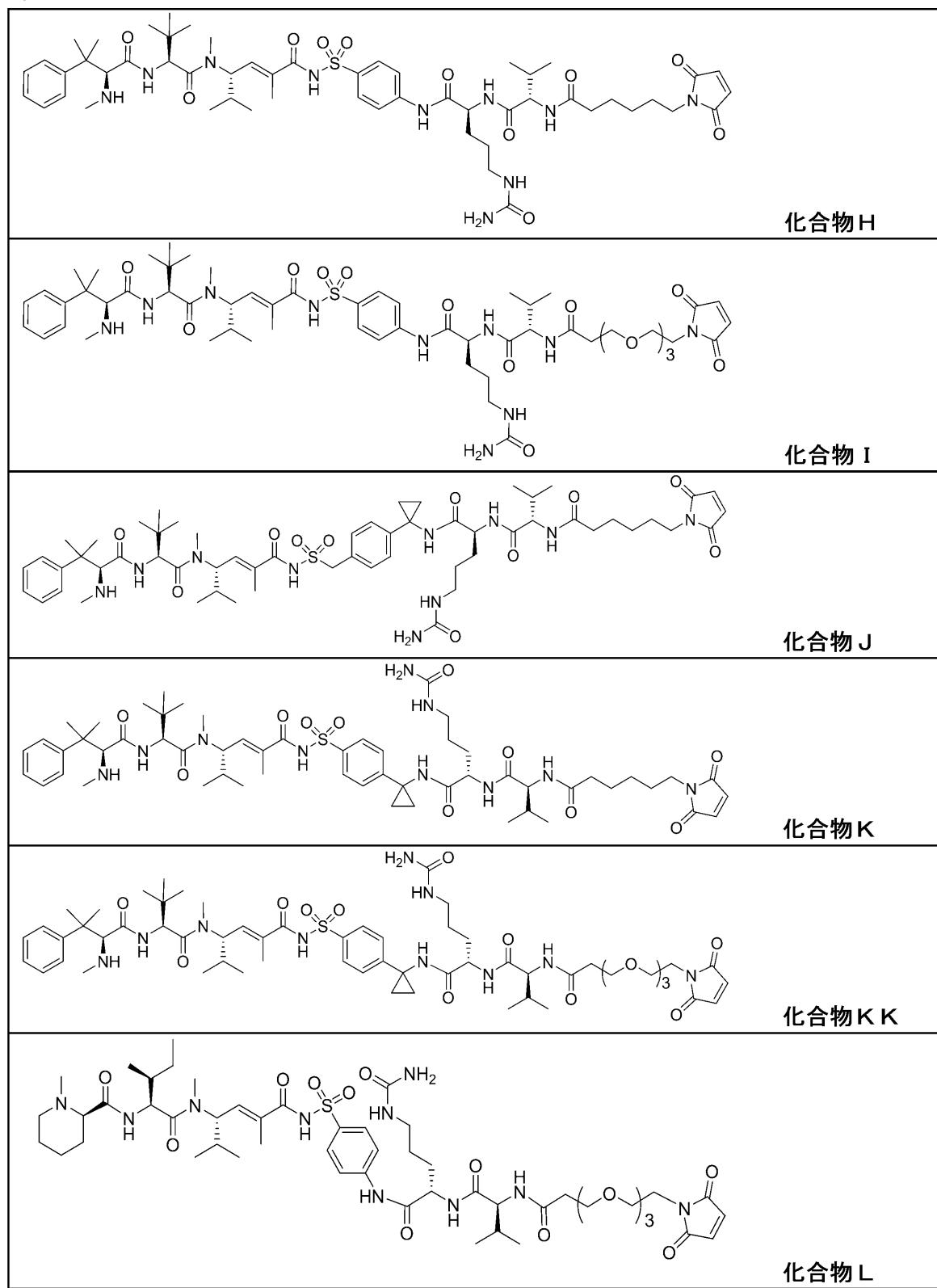
○が1である、請求項1～21のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項23】

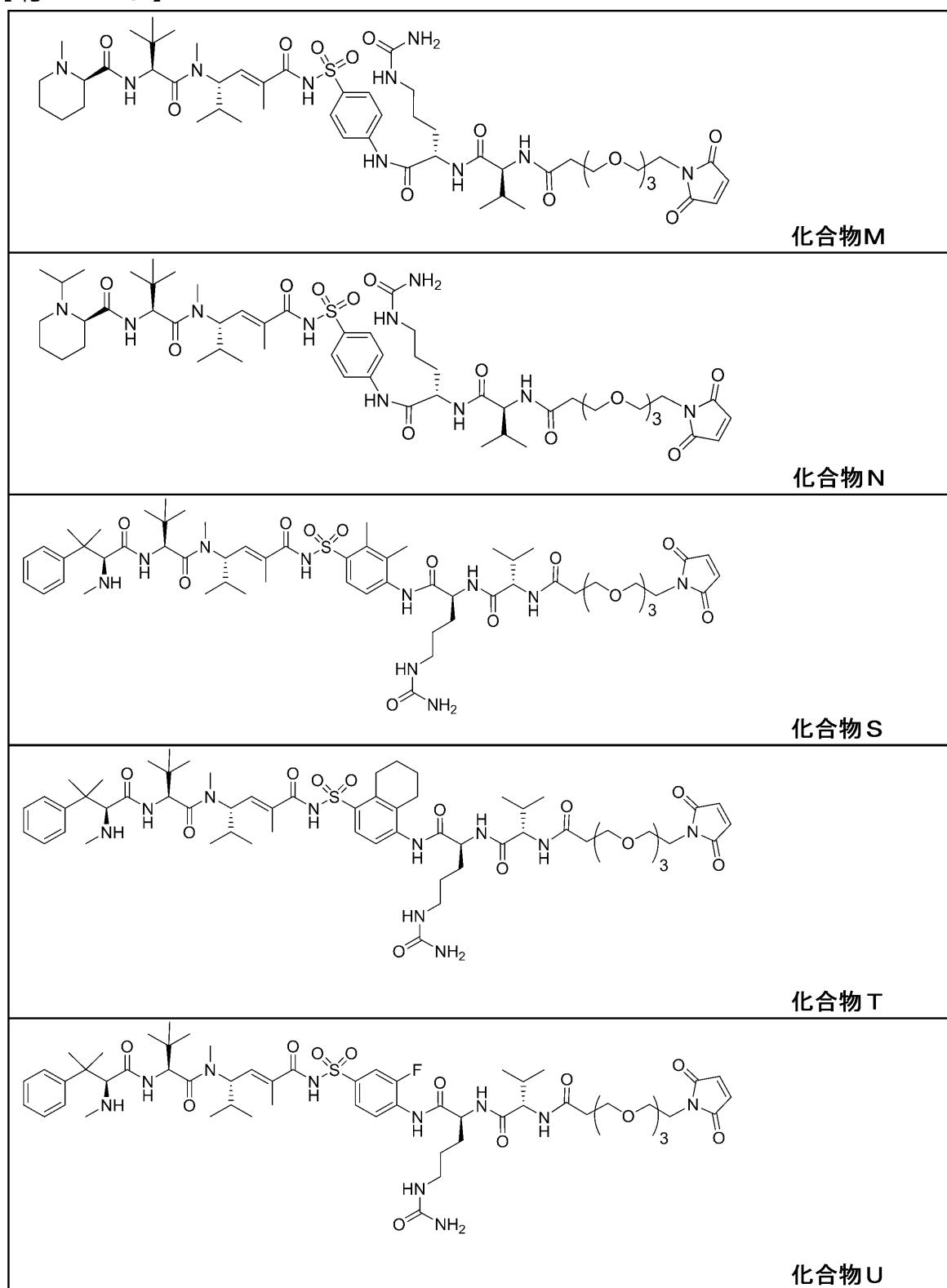
(P)。-(L)-が、以下：
【化12-1】



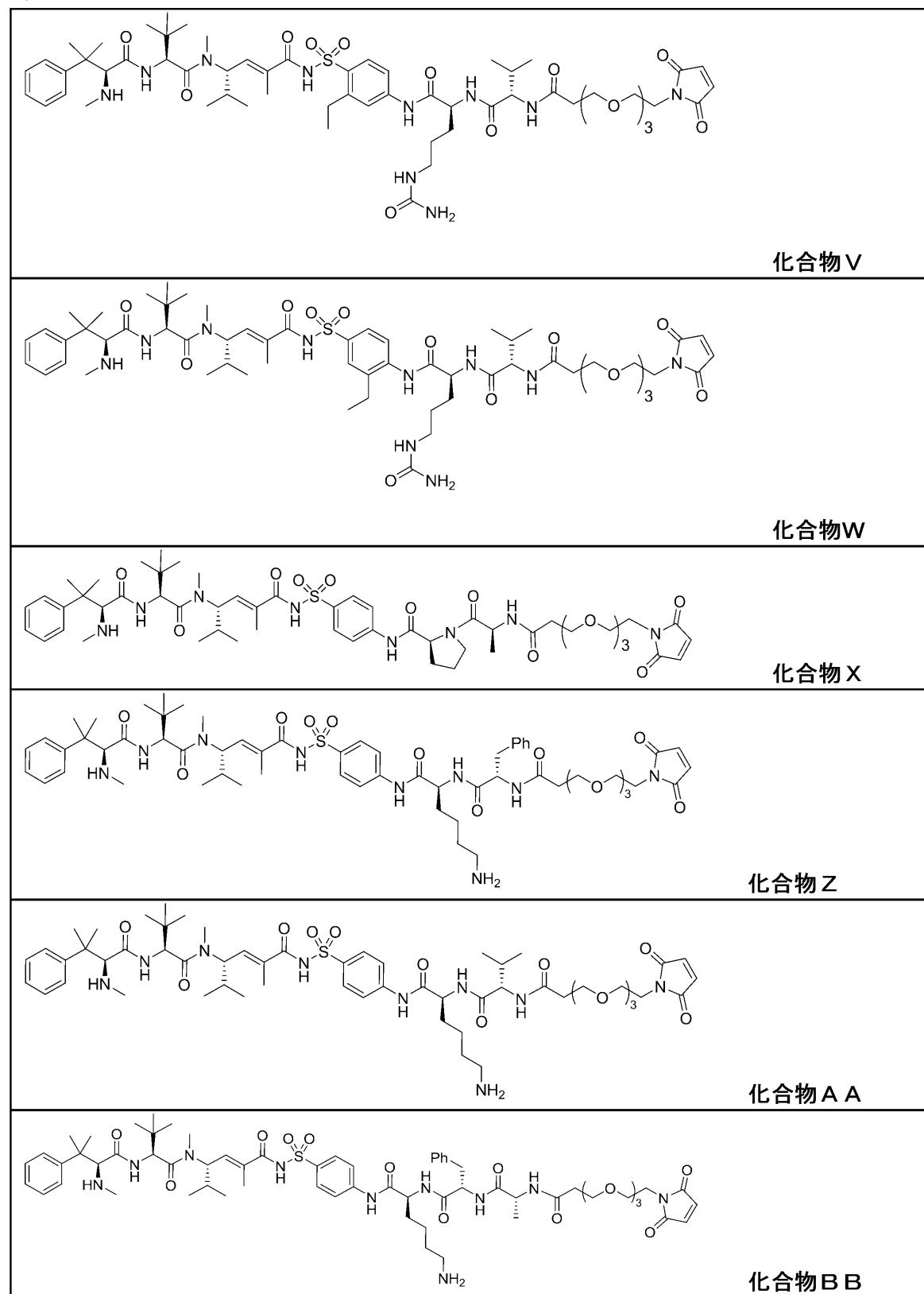
【化 1 2 - 2】



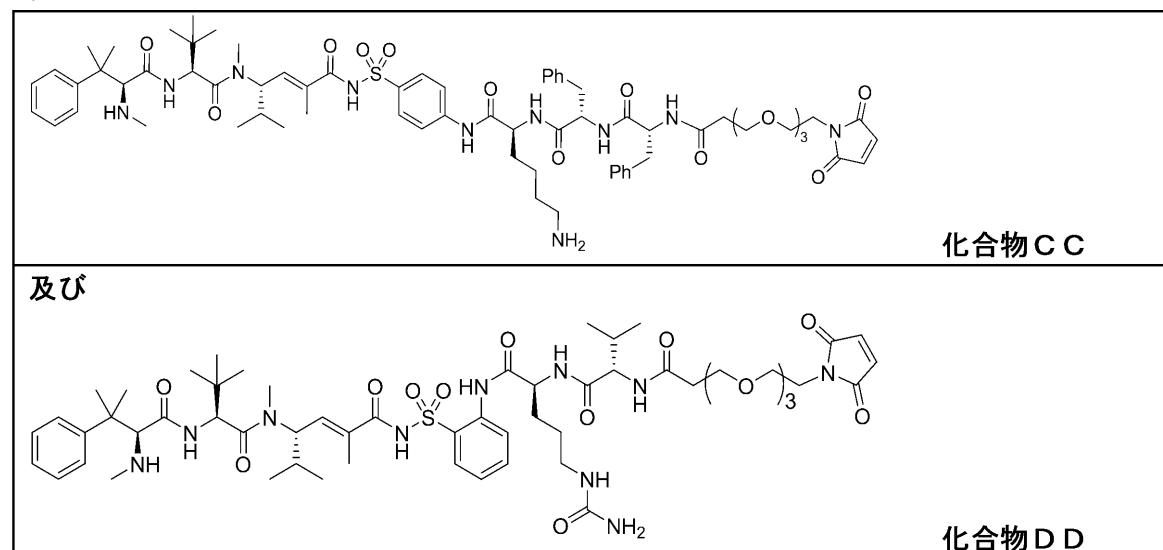
【化 1 2 - 3】



【化 1 2 - 4】



【化12-5】



から選択される化合物の一価ラジカルである、請求項1～13のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項24】

(T)が抗体または抗体断片である、請求項1～23のいずれか1項に記載の結合体。

【請求項25】

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24に記載の結合体。

【請求項26】

請求項1～25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27】

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1～25のいずれか1項に記載の結合体の使用。