

【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11月8日(2018.11.8)

【公表番号】特表2017-535526(P2017-535526A)

【公表日】平成29年11月30日(2017.11.30)

【年通号数】公開・登録公報2017-046

【出願番号】特願2017-517647(P2017-517647)

【国際特許分類】

C 07 K	1/113	(2006.01)
C 07 K	14/00	(2006.01)
C 07 K	7/00	(2006.01)
C 07 K	16/00	(2006.01)
A 61 K	38/02	(2006.01)
A 61 K	45/00	(2006.01)
A 61 K	38/05	(2006.01)
A 61 P	35/00	(2006.01)
A 61 K	39/395	(2006.01)
A 61 K	47/36	(2006.01)
A 61 K	47/42	(2017.01)
A 61 K	47/10	(2006.01)
A 61 K	47/62	(2017.01)
A 61 K	47/66	(2017.01)
A 61 K	47/68	(2017.01)
A 61 K	31/537	(2006.01)
A 61 K	31/4188	(2006.01)
A 61 K	31/5517	(2006.01)

【F I】

C 07 K	1/113	Z N A
C 07 K	14/00	
C 07 K	7/00	
C 07 K	16/00	
A 61 K	38/02	
A 61 K	45/00	
A 61 K	38/05	
A 61 P	35/00	
A 61 K	39/395	D
A 61 K	39/395	E
A 61 K	39/395	N
A 61 K	39/395	T
A 61 K	39/395	C
A 61 K	39/395	L
A 61 K	47/36	
A 61 K	47/42	
A 61 K	47/10	
A 61 K	47/62	
A 61 K	47/66	
A 61 K	47/68	
A 61 K	31/537	
A 61 K	31/4188	

A 6 1 K 31/5517

【手續補正書】

【提出日】平成30年9月27日(2018.9.27)

【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】

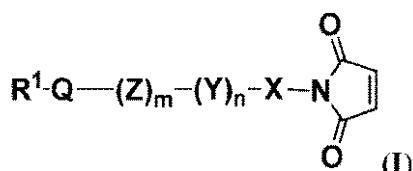
【特許請求の範囲】

【請求項1】

ペイロードにコンジュゲートしている抗体を調製する方法であって、

a) 式 (I) :

【化 1 】



「式中、

0 は、0 または 1 であり：

m は、0 または 1 である。

q は、0 または 1 から 12 の範囲内の整数、例えば、1 から 6、例えば、2 または 3 であります：

0は、結合またはコンジョゲーション構成要素からの残基であり：

X は、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン $C_{6 \sim 36}$ アリール ($= CR^2 = CH -$)_p、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン $C_{6 \sim 36}$ アリール - $CH_2 = CR^2 = CH -$ 、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン $5 \sim 36$ 員ヘテロアリール ($- CR = CH -$)_p、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン $5 \sim 36$ 員ヘテロアリール - $CH_2 CR^2 = CH -$ 、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン - $CR^2 = CH -$ 、 $C_{0 \sim 18}$ アルキレン - $CC -$ であり。

前記アリールまたはヘテロアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、-COOR³、-COR³、-CN、-CF₃、-NO₂、-SO₂、-SO₃、-NR⁴R⁵、-PO₄、および-(OCH₂CH₂)_q-OR³を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有し；

Yは、オキソであり；

Z は、飽和または不飽和分枝鎖または非分枝鎖 $C_{1 \sim 30}$ アルキレン鎖であって、1つ以上の炭素（例えば、1、2、3、4、5、6、7または8つ）が -O- またはNにより適宜独立して置き換えられていてもよく、該鎖が1つ以上（例えば、1、2、3または4つ）のオキソ置換基を適宜有していてもよく；

R^1 は、H、固体表面またはペイロード分子であり：

R^2 は、例えば、H、ハロゲン、ヒドロキシル、-C₁~₆アルキル、-C₁~₆アルコキシ、-COOR³、-COR³、-CN、-CF₃、-NO₂、-SO₂、-SO₃、-NR⁴R⁵、-PO₄、C₆~₁₀アリールC₀~₆アルキレン-、C₆~₁₀員ヘテロアリールC₀~₆アルキレン-から選択される置換基であり；

R^3 は、H または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^4 は、H または $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり；

R^5 は、H または $C_{1 \sim 6}$ アルキルである。]

で示される分子中のマレイミド実体と、少なくとも1つのチオール基を含む抗体分子とのマイケル付加反応を実施するステップ、

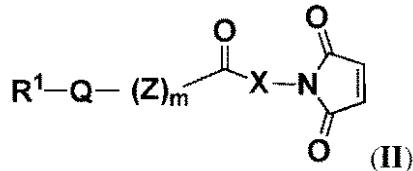
b) R^1 がペイロード分子または固体表面である場合、式(I)の化合物と、前記抗体との反応により形成された得られたチオ-スクシンイミド実体を加水分解するステップ、または

c) R^1 がHである場合、ペイロード、コンジュゲーション構成要素または固体表面とのコンジュゲーションを実施し、次いで式(I)の化合物と、前記抗体との反応により形成されたチオ-スクシンイミド実体を加水分解するステップを含む方法。

【請求項2】

式(I)中のnが1である式(II)：

【化2】



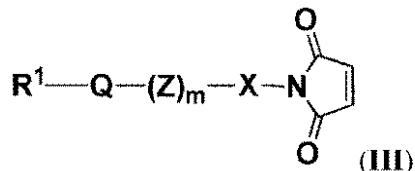
[式中、 R^1 、Q、Z、Xおよびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものである]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

式(I)中のnが0である式(III)：

【化3】



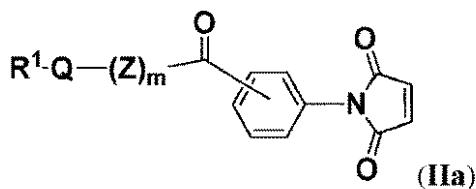
[式中、 R^1 、Q、Z、Xおよびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものである]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩である、請求項1に記載の方法。

【請求項4】

前記マレイミド分子が、式(IIa)：

【化4】



[式中、

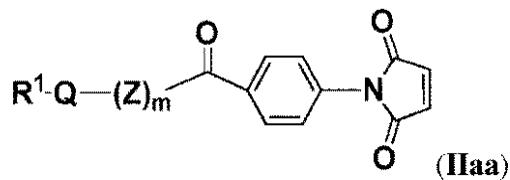
R^1 、Q、Zおよびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、- $COOR^3$ 、- COR^3 、- CN 、- CF_3 、- NO_2 、- SO_2 、- SO_3 、- NR^4R^5 、- PO_4 および- $(OCH_2CH_2)_qOR^3$ を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に存在する、請求項1または2に記載の方法。

【請求項5】

前記基 $R^1Q(Z)_mC(O)-$ が、式(IIa)：

【化5】



[式中、

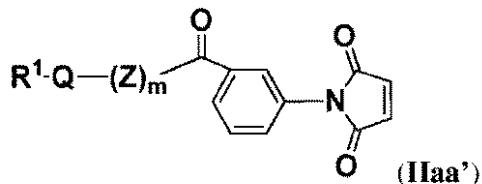
R^1 、 Q 、 Z および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C O O R^3$ 、 $-C O R^3$ 、 $-C N$ 、 $-C F_3$ 、 $-N O_2$ 、 $-S O_2$ 、 $-S O_3$ 、 $-N R^4 R^5$ 、 $-P O_4$ および $-(O C H_2 C H_2)_q-O R^3$ を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるパラ位で存在する、請求項4に記載の方法。

【請求項6】

基 $R^1-Q-(Z)_m-C(=O)-$ が、式(IIa'a')：

【化6】



[式中、

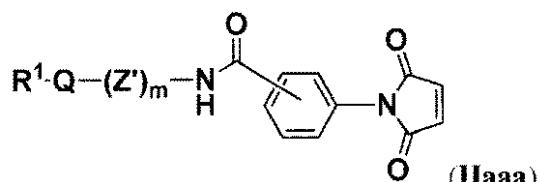
R^1 、 Q 、 Z および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C O O R^3$ 、 $-C O R^3$ 、 $-C N$ 、 $-C F_3$ 、 $-N O_2$ 、 $-S O_2$ 、 $-S O_3$ 、 $-N R^4 R^5$ 、 $-P O_4$ および $-(O C H_2 C H_2)_q-O R^3$ を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるメタ位で存在する、請求項4に記載の方法。

【請求項7】

前記マレイミド分子が、式(IIa'a'a)：

【化7】



[式中、

R^1 、 Q 、および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシリル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-C O O R^3$ 、 $-C O R^3$ 、 $-C N$ 、 $-C F_3$ 、 $-N O_2$ 、 $-S O_2$ 、 $-S O_3$ 、 $-N R^4 R^5$ 、 $-P O_4$ および $-(O C H_2 C H_2)_q-O R^3$ を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有し、

Z' は、飽和または不飽和分枝鎖または非分枝鎖 $C_{1\sim 2\sim 4}$ アルキレン鎖であって、1

つ以上の炭素が - O - または N により適宜独立して置き換えられていてもよく、該鎖が 1 つ以上のオキソ置換基を適宜有していてもよい】

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に存在する、請求項 1、2 または 4 のいずれか一項に記載の方法。

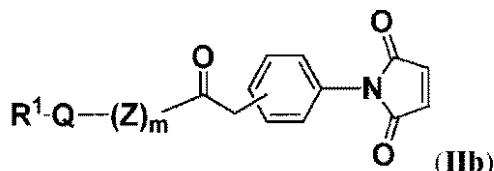
【請求項 8】

前記基 $R^1-Q-(Z)_m-C(=O)-$ が、メタまたはパラ位で存在する、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記マレイミド実体が、式 (IIb) :

【化 8】



[式中、

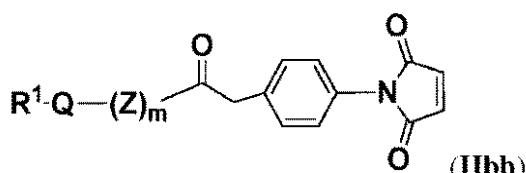
R^1 、Q、Z および m は、式 (I) の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、- $C(=O)R^3$ 、- $C(=O)OR^3$ 、- CN 、- CF_3 、- NO_2 、- SO_2 、- SO_3 、- NR^4R^5 、- PO_4 および - $(OCH_2CH_2)_q-O$ から独立して選択される 0、1、2、3 または 4 つの置換基を有する】

の分子または薬学的に許容可能なその塩中に存在する、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 10】

前記基 $R^1-Q-(Z)_m-C(=O)-$ が、式 (IIb b) :

【化 9】

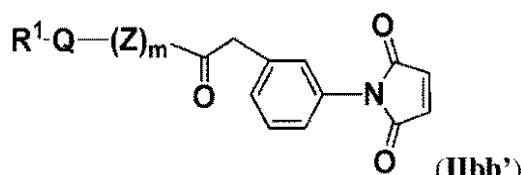


[式中、n、Q、Z、X、R¹ および m は、請求項 1 に前記に定義されるものである] の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるパラ位で存在する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記基 $R^1-Q-(Z)_m-C(=O)-$ が、式 (IIb b') :

【化 10】

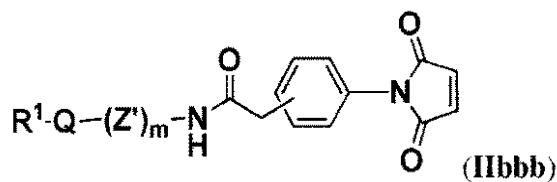


[式中、Q、Z、X、R¹ および m は、請求項 1 において前記に定義されるものである] の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるメタ位で存在する、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 12】

前記マレイミド実体が、式 (IIb b b) :

【化11】



[式中、

R^1 、 Q および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-COO$
 R^3 、 $-COR^3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、
 $-PO_4$ および $-(OCH_2CH_2)_q-OR^3$ を含む群から独立して選択される0、1
、2、3または4つの置換基を有し、

Z' は、飽和または不飽和分枝鎖または非分枝鎖 $C_{1\sim 24}$ アルキレン鎖であって、1
つ以上の炭素が $-O-$ または N により適宜独立して置き換えられていてもよく、該鎖が1
つ以上のオキソ置換基を適宜有していてもよい]

の分子中に存在する、請求項1、2または9のいずれか一項に記載の方法。

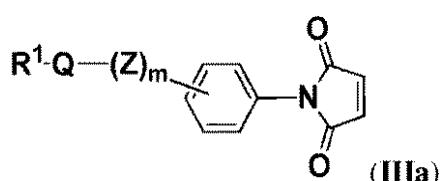
【請求項13】

前記基 $R^1Q(Z')_mNC(O)-$ が、前記フェニル環のメタまたはパラ位で存在す
る、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記マレイミド分子が、式(IIIAa)：

【化12】



[式中、

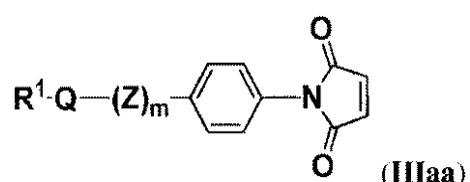
R^1 、 Q 、 Z' および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-COOR^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_3$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-PO_4$ および $-(OCH_2CH_2)_q-OR^3$ を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の分子または薬学的に許容可能なその塩中に存在する、請求項1または3に記載の方法。

【請求項15】

前記基 $R^1Q(Z)_m-$ が、式(IIIAa)：

【化13】



[式中、

R^1 、 Q 、 Z' および m は、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $-COOR^3$ 、 $-COR^3$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-SO_2$ 、 $-SO_3$ 、 $-NR^4R^5$

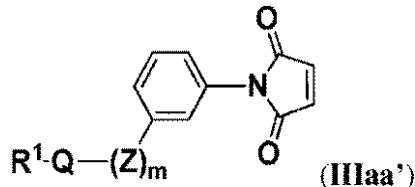
⁵、-PO₄および-(OCH₂CH₂)_q-OR³を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるパラ位で存在する、請求項1または3に記載の方法。

【請求項16】

前記基R¹Q(Z)_m-が、式(I I I a a')：

【化14】



[式中、

R¹、Q、Zおよびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシリル、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、-COOR³、-COR³、-CN、-CF₃、-NO₂、-SO₂、-SO₃、-NR⁴R

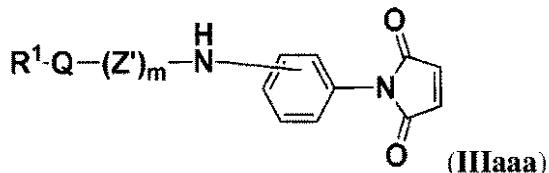
⁵、-PO₄および-(OCH₂CH₂)_q-OR³を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有する]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に示されるメタ位で存在する、請求項1または3に記載の方法。

【請求項17】

前記マレイミド分子が、式(I I I a a a)：

【化15】



[式中、

R¹、Q、およびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、前記フェニルは、ハロゲン、ヒドロキシリル、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシ、-COOR³、-COR³、-CN、-CF₃、-NO₂、-SO₂、-SO₃、-NR⁴R⁵、-PO₄および-(OCH₂CH₂)_q-OR³を含む群から独立して選択される0、1、2、3または4つの置換基を有し、

Z'は、飽和または不飽和分枝鎖または非分枝鎖C₁~₂~₄アルキレン鎖であって、1つ以上の炭素が-O-またはNにより適宜独立して置き換えられていてもよく、該鎖が1つ以上のオキソ置換基を適宜有していてもよい]

の化合物または薬学的に許容可能なその塩中に存在する、請求項1、2または13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

ZまたはZ'が、-C₁~₁~₂アルキレン-または-(CH₂CH₂O)₁~₈-を表す、請求項1~17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

R¹が、毒素、薬物分子(例えば、細胞毒性剤)、ポリマー、抗体またはその結合断片を含む群から選択される、請求項1~18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

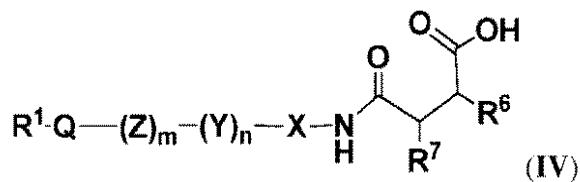
前記薬物分子が、アウリストチンを含む群から選択され、例えば、チューブリシン、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)、MMAE(モノメチルアウリストチンE)およびMM

A F (モノメチルアウリスタチンF)を含む群から選択される、請求項19に記載の方法。
。

【請求項 21】

式 (I V) :

【化 1 6 】



〔式中、

Q、R¹、Zおよびmは、式(I)の化合物について前記に定義されるものであり、R⁶は、Hまたはポリペプチド残基であり、R⁷は、Hまたはポリペプチド残基であり、R⁶またはR⁷の少なくとも一方は、ポリペプチド残基であり、他方は、Hである]の分子または薬学的に許容可能なその塩。