

【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7年3月14日(2025.3.14)

【国際公開番号】WO2022/204536
 【公表番号】特表2024-511088(P2024-511088A)
 【公表日】令和6年3月12日(2024.3.12)
 【年通号数】公開公報(特許)2024-046
 【出願番号】特願2023-558212(P2023-558212)

【国際特許分類】

10

C 0 7 K 1 6 / 3 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 3 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 4 7 / 5 4 (2 0 1 7 . 0 1)
 A 6 1 P 3 5 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 P 1 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 (2 0 0 6 . 0 1)
 A 6 1 K 3 1 / 5 5 (2 0 0 6 . 0 1)

【F I】

C 0 7 K 1 6 / 3 0 Z N A
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 7 / 0 2
 A 6 1 K 4 7 / 5 4
 A 6 1 P 3 5 / 0 4
 A 6 1 P 1 5 / 0 0
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5 T
 A 6 1 K 3 1 / 5 5

20

【手続補正書】

【提出日】令和7年3月6日(2025.3.6)

30

【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】

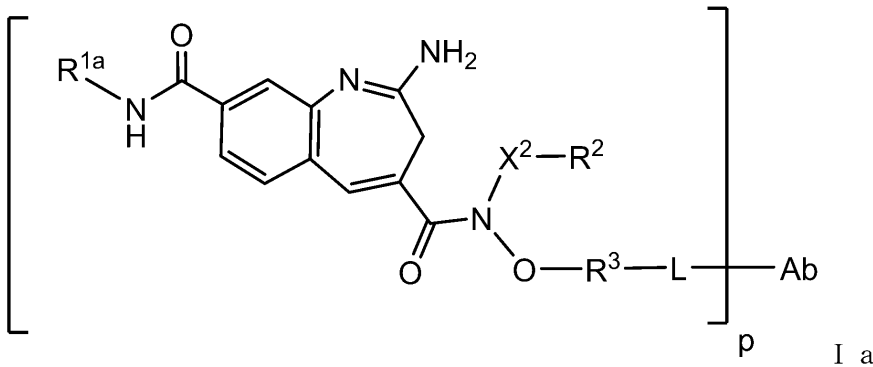
【特許請求の範囲】

【請求項1】

1つ以上の2 - アミノ - 4 - カルボキサミド - ベンゾアゼピン部分にリンカーによって共有結合された抗体を含み、式I a :

40

50



10

またはその薬学的に許容される塩を有し、

Abは、抗体であり、

pは、1～8の整数であり、

X²は、結合、C(=O)、C(=O)N(R⁵)、O、N(R⁵)、S、S(O)₂、及びS(O)₂N(R⁵)からなる群から選択され、

R^{1a}及びR²は、独立して、H、C₁～C₁₂アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₁₂カルボシクリル、C₆～C₂₀アリール、C₂～C₉ヘテロシクリル、及びC₁～C₂₀ヘテロアリールからなる群から選択されるか、またはR^{1a}及びR^{1b}は、5員または6員のヘテロシクリル環を形成し、

20

R³は、

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - C(=O) * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - C(=O)O - (C₃～C₁₂カルボシクリルジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - * ;

30

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - S(O)₂ - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - O - C(=O) - (C₂～C₉ヘテロシクリルジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - O - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₃～C₁₂カルボシクリルジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₆～C₂₀アルキルジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₆～C₂₀アリール) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₂～C₉ヘテロシクリルジイル) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - * ;

40

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - N(R⁵) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - * ;

- (C₁～C₁₂アルキルジイル) - (C₁～C₂₀ヘテロアリールジイル) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - * ;

- (C₃～C₁₂カルボシクリルジイル) - * ;

- (C₃～C₁₂カルボシクリルジイル) - (C₁～C₁₂アルキルジイル) - N(R⁵) - * ;

50

-) - * ;
 - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリルジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N (R⁵)
) - * ;
 - (C₃ ~ C₁₂ カルボシクリルジイル) - N R⁵ - C (= N R^{5 a}) - N (R⁵) - * ;
 - (C₆ ~ C₂₀ アリールジイル) - * ;
 - (C₆ ~ C₂₀ アリールジイル) - N (R⁵) - * ;
 - (C₆ ~ C₂₀ アリールジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N (R⁵) - * ;
 - (C₆ ~ C₂₀ アリールジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリルジイル) - * ;
 - (C₆ ~ C₂₀ アリールジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N (R⁵) - C (= N R^{5 a}) - N (R⁵) - * ;
 - (C₂ ~ C₂₀ ヘテロシクリルジイル) - * ;
 - (C₂ ~ C₉ ヘテロシクリルジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N (R⁵) - * ;
 - (C₂ ~ C₉ ヘテロシクリルジイル) - N (R⁵) - C (= N R^{5 a}) - N (R⁵) - * ;
 - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールジイル) - * ;
 - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N (R⁵) - * ;
 - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールジイル) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - O - * ;
 ; 及び
 - (C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールジイル) - N (R⁵) - C (= N R^{5 a}) - N (R⁵) - * からなる群から選択され、
 アスタリスク* は、リンカー L の結合部位を示し、
 または、R² 及び R³ は一緒になって、5員もしくは6員のヘテロシクリル環を形成し、
 R⁵ は、独立して、H、C₆ ~ C₂₀ アリール、C₃ ~ C₁₂ カルボシクリル、C₆ ~ C₂₀ アリールジイル、C₁ ~ C₁₂ アルキル、及び C₁ ~ C₁₂ アルキルジイルからなる群から選択されるか、または2つの R⁵ 基は一緒になって、5員もしくは6員のヘテロシクリル環を形成し、
 R^{5 a} は、C₆ ~ C₂₀ アリール及び C₁ ~ C₂₀ ヘテロアリールからなる群から選択され、
 L は、
 - C (= O) - P E G - ;
 - C (= O) - P E G - C (= O) N (R⁶) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C (= O) - G l u c - ;
 - C (= O) - P E G - O - ;
 - C (= O) - P E G - O - C (= O) - ;
 - C (= O) - P E G - C (= O) - ;
 - C (= O) - P E G - C (= O) - P E P - ;
 - C (= O) - P E G - N (R⁶) - ;
 - C (= O) - P E G - N (R⁶) - C (= O) - ;
 - C (= O) - P E G - N (R⁶) - P E G - C (= O) - P E P - ;
 - C (= O) - P E G - N⁺ (R⁶)₂ - P E G - C (= O) - P E P - ;
 - C (= O) - P E G - C (= O) - P E P - N (R⁶) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - ;
 - C (= O) - P E G - C (= O) - P E P - N (R⁶) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) N (R⁶) C (= O) - (C₂ ~ C₅ モノヘテロシクリルジイル) - ;

10

20

30

40

50

- C(=O) - PEG - SS - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - OC(=O) - ;
 - C(=O) - PEG - SS - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - ;
 - C(=O) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - PEP - ;
 - C(=O) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - PEP - N(R⁶) -
 (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - ;
 - C(=O) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - PEP - N(R⁶) -
 (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N(R⁵) - C(=O) ;
 - C(=O) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - PEP - N(R⁶) -
 (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - N(R⁶) C(=O) - (C₂ ~ C₅ モノヘテロシク
 リルジイル) - ;

10

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) - N(R⁶) - PEG - ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - C(=O) - N
 (R⁶) - (C₁ ~ C₁₂ アルキルジイル) - C(=O) - Gluc - ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - O - ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - O - C(=O)

- ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - C(=O) - ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - N(R⁵) - ;
 - スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - N(R⁵) - C
 (=O) - ;

20

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - C(=O) - P
 EP - ;

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) N(R⁶) - PEG - SS - (C₁ ~
 C₁₂ アルキルジイル) - OC(=O) - ;

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) - PEP - N(R⁶) - (C₁ ~ C₁
 2 アルキルジイル) - ;

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) - PEP - N(R⁶) - (C₁ ~ C₁
 2 アルキルジイル) N(R⁶) C(=O) - ; 及び

- スクシンイミジル - (CH₂)_m - C(=O) - PEP - N(R⁶) - (C₁ ~ C₁
 2 アルキルジイル) N(R⁶) C(=O) - (C₂ ~ C₅ モノヘテロシクリルジイル) -

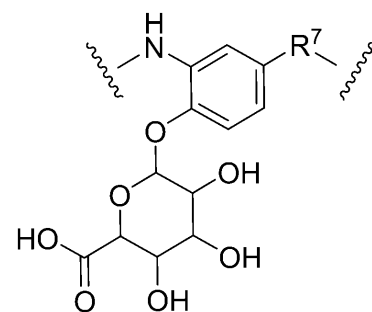
30

からなる群から選択され、

R⁶ は、独立して、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

PEG は、式： - (CH₂CH₂O)_n - (CH₂)_m - を有し、m は 1 ~ 5 の整数で
 あり、n は 2 ~ 50 の整数であり、

Gluc は、式：

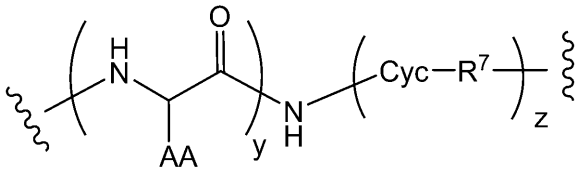


40

を有し、

PEP は、式：

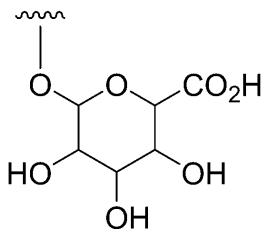
50



を有し、AAは、天然もしくは非天然アミノ酸側鎖から独立して選択されるか、またはAAのうちの一つ以上、及び隣接する窒素原子は5員環プロリンアミノ酸を形成し、波線は結合点を示しており、

10

Cycは、F、Cl、NO₂、-OH-、OCH₃及び構造：



20

を有するグルクロン酸から選択される一つ以上の基で任意選択で置換されている、C₆~C₂₀アリールジイル及びC₁~C₂₀ヘテロアリールジイルから選択され、

R⁷は、-CH(R⁸)O-、-CH₂-、-CH₂N(R⁸)-及び-CH(R⁸)O-C(=O)-からなる群から選択され、R⁸は、H、C₁~C₆アルキル、C(=O)-C₁~C₆アルキル及び-C(=O)N(R⁹)₂から選択され、R⁹は、独立して、H、C₁~C₁₂アルキル及び-(CH₂CH₂O)_n-(CH₂)_m-OHからなる群から選択され、mは1~5の整数であり、nは2~50の整数であり、または2つのR⁹基は一緒になって、5員もしくは6員のヘテロシクリル環を形成し、

30

yは2~12の整数であり、

zは0または1であり、

アルキル、アルキルジイル、アルケニル、アルケニルジイル、アルキニル、アルキニルジイル、アリール、アリールジイル、カルボシクリル、カルボシクリルジイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルジイル、ヘテロアリール及びヘテロアリールジイルは、独立してかつ任意選択で、F、Cl、Br、I、-CN、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH=CH₂、-C(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(OH)CH(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CH₂OH、-CH(OH)CH₂OH、-CH₂CH₂SO₂CH₃、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CH₂CHF₂、-CH(CH₃)CN、-C(CH₃)₂CN、-CH₂CN、-CH₂NH₂、-CH₂NHSO₂CH₃、-CH₂NHCH₃、-CH₂N(CH₃)₂、-CO₂H、-COCH₃、-CO₂CH₃、-CO₂C(CH₃)₃、-COCH(OH)CH₃、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-C(CH₃)₂CONH₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHCOCH₃、-N(CH₃)COCH₃、-NHS(O)₂CH₃、-N(CH₃)C(CH₃)₂CONH₂、-N(CH₃)CH₂CH₂S(O)₂CH₃、-NHC(=NH)H、-NHC(=NH)CH₃、-NHC(=NH)NH₂、-NHC(=O)NH₂、-NO₂、=O、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-O(

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ から独立して選択される1つ以上の基で置換される、免疫複合体。

【請求項2】

前記抗体は、PD-L1、HER2、CEA、またはTROP2に結合する抗原結合ドメインを有する、抗体コンストラクトである、請求項1に記載の免疫複合体。

【請求項3】

前記抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラベツズマブ及びサシツズマブからなる群から選択される、請求項2に記載の免疫複合体。

10

【請求項4】

R^{1a} は、任意選択で置換された $C_6 \sim C_{20}$ アリール、 $C_2 \sim C_9$ ヘテロシクリル及び $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアリールからなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項5】

R^{1a} は任意選択で置換された $C_6 \sim C_{20}$ アリールであり、 R^{1b} はHである、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項6】

R^3 は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_{12}$ アルキルジイル) $-OR^5$ 、 $-(C_1 \sim C_8$ アルキルジイル) $-N(R^5)CO_2R^5$ 、及び $-(C_1 \sim C_{12}$ アルキル) $-OC(O)N(R^5)_2$ からなる群から選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

20

【請求項7】

X^2 は結合であり、 R^2 は $C_1 \sim C_{12}$ アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項8】

R^3 は $-(C_1 \sim C_{12}$ アルキルジイル) $-N(R^5)-*$ である、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項9】

R^3 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$ である、請求項8に記載の免疫複合体。

30

【請求項10】

Lは $-\text{C}(=\text{O})-\text{PEG}-\text{C}(=\text{O})-$ である、請求項8に記載の免疫複合体。

【請求項11】

LはPEGを含む、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

【請求項12】

nは10であり、mは1である、請求項11に記載の免疫複合体。

【請求項13】

AA_1 及び AA_2 は、天然に存在するアミノ酸の側鎖から独立して選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の免疫複合体。

40

【請求項14】

AA_1 または AA_2 は、隣接する窒素原子とともに5員環プロリンアミノ酸を形成する、請求項13に記載の免疫複合体。

【請求項15】

AA_1 及び AA_2 は、H、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ からなる群から独立して選択される、請求項13に記載の免疫複合体。

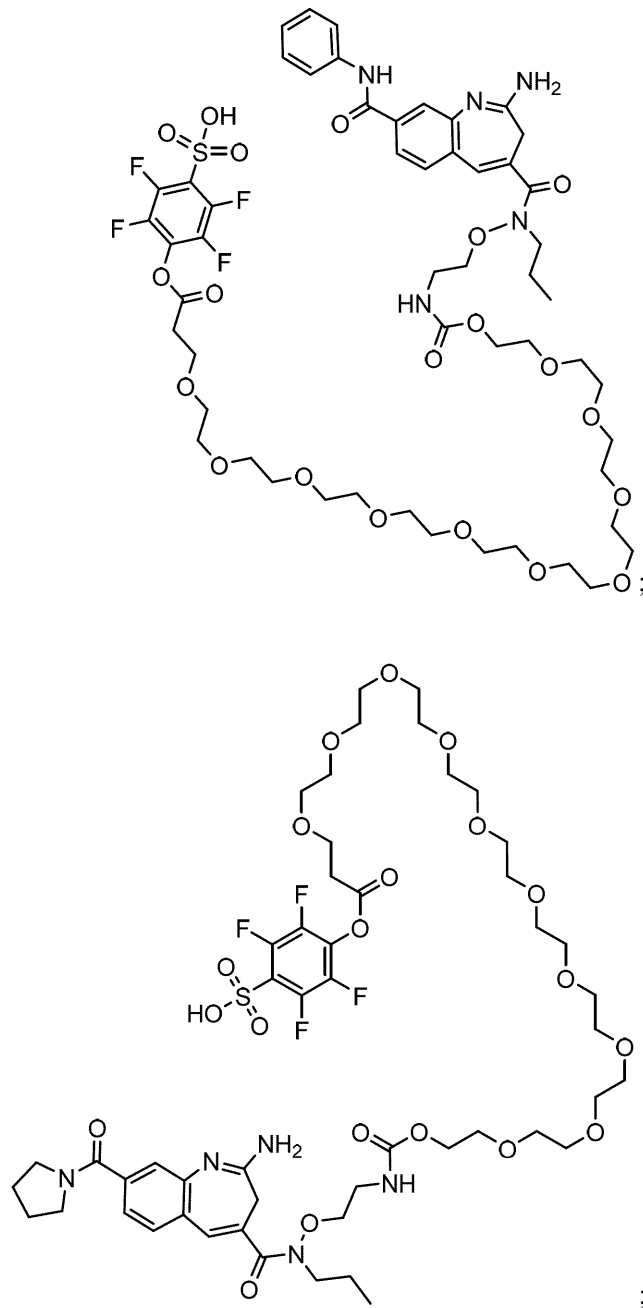
【請求項16】

AA_1 は $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ であり、 AA_2 は $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$

50

である、請求項 15 に記載の免疫複合体。

【請求項 17】



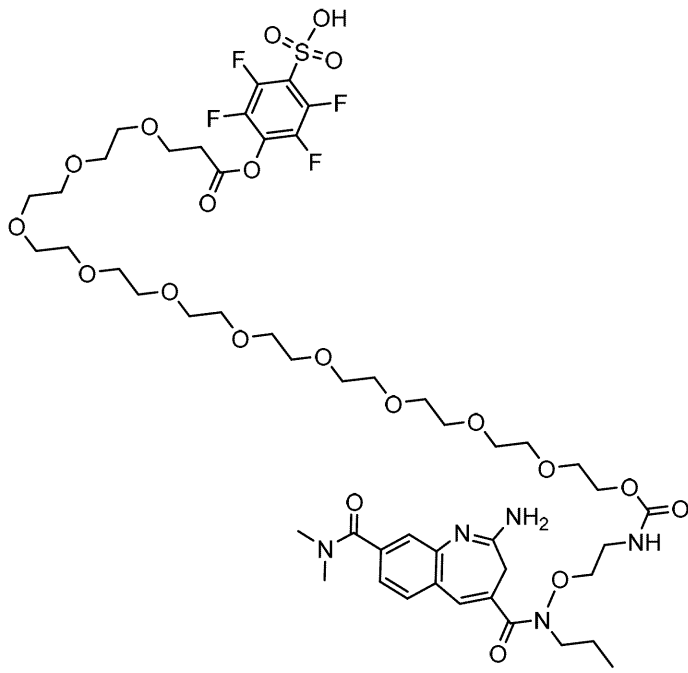
10

20

30

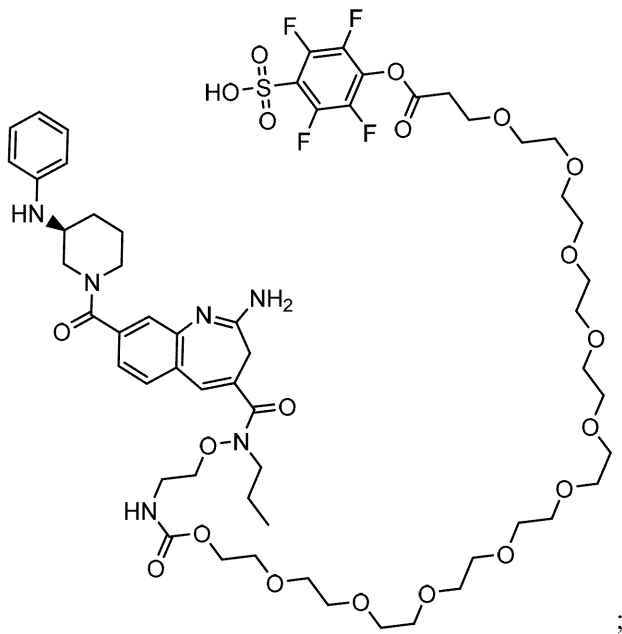
40

50



10

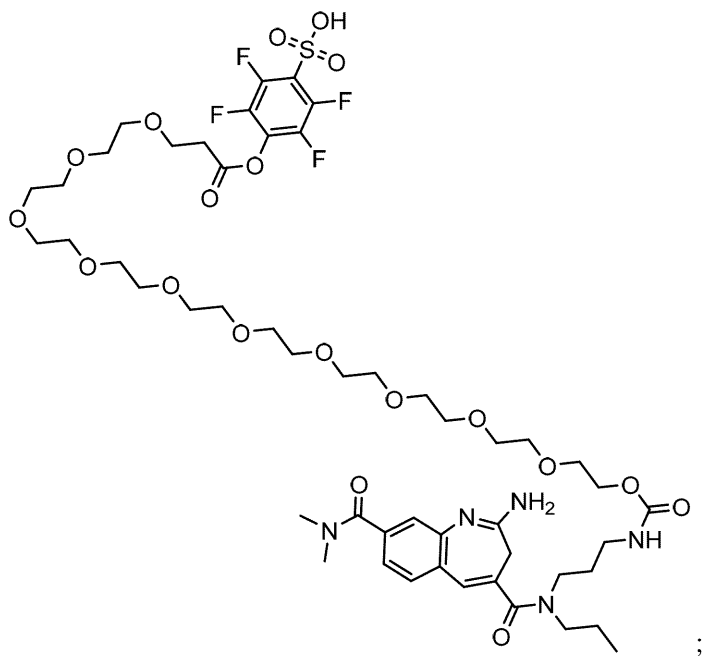
20



30

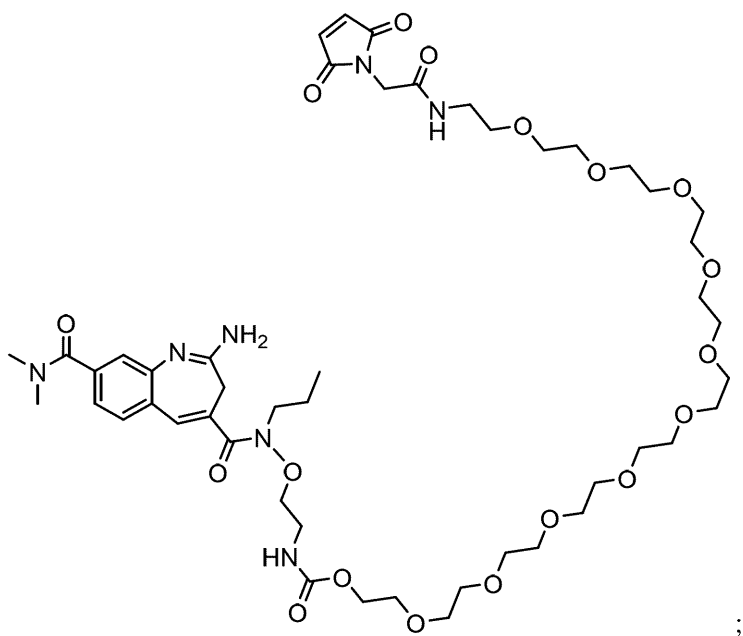
40

50



10

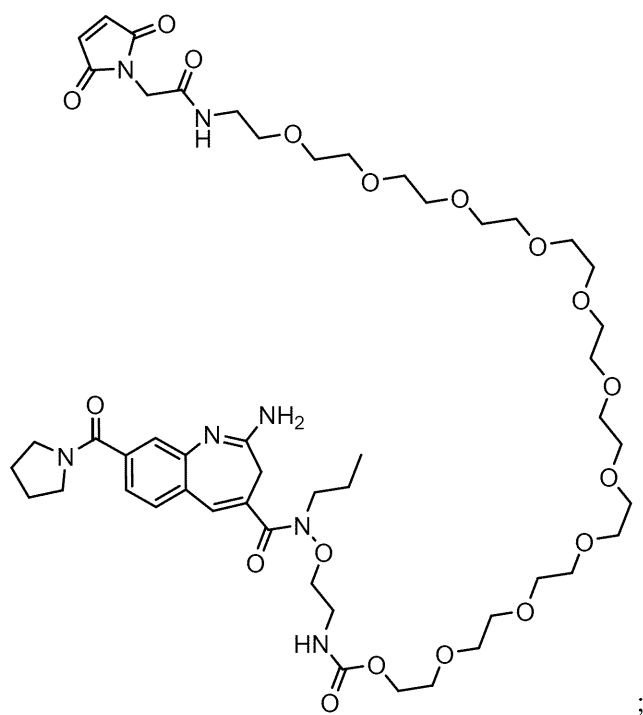
20



30

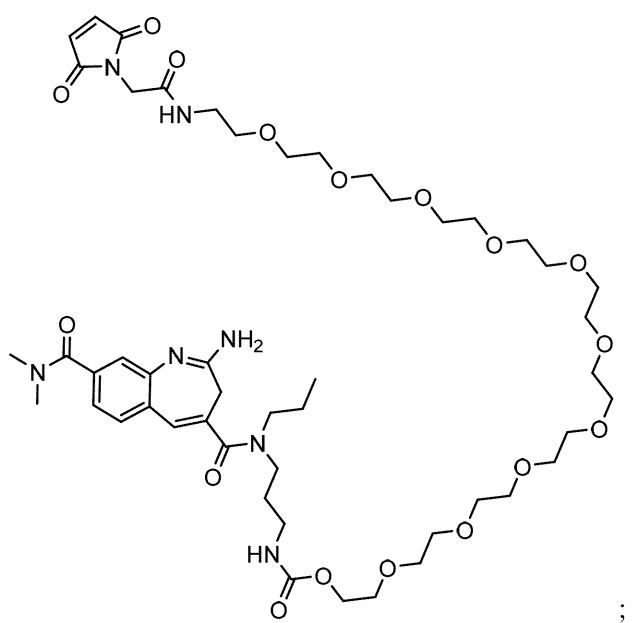
40

50



10

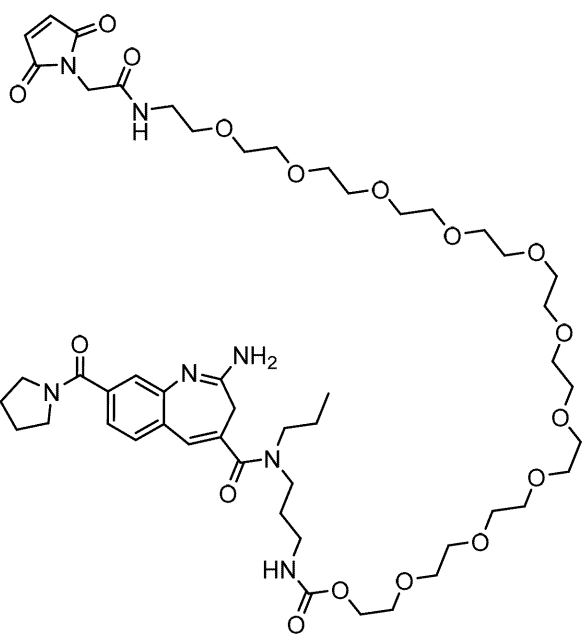
20



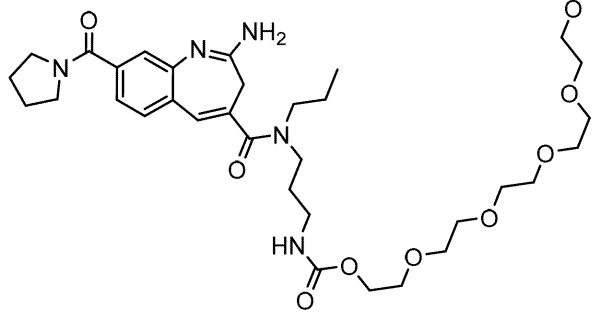
30

40

50

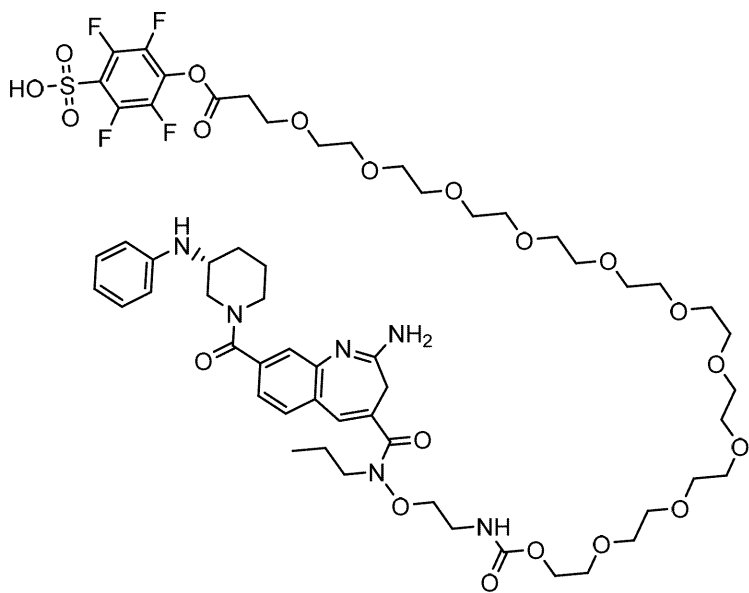


10



;

20

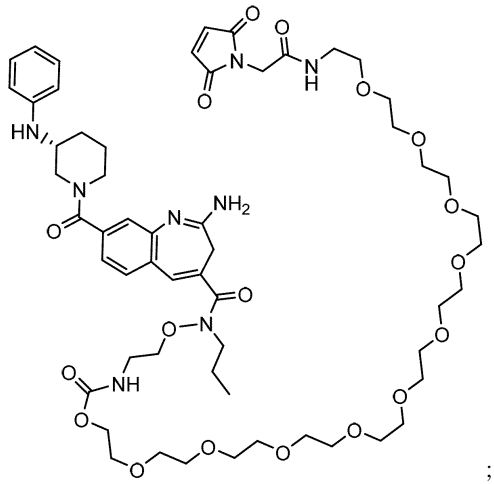


;

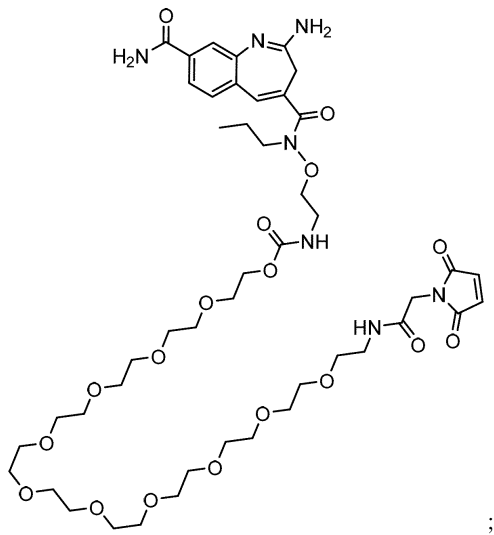
30

40

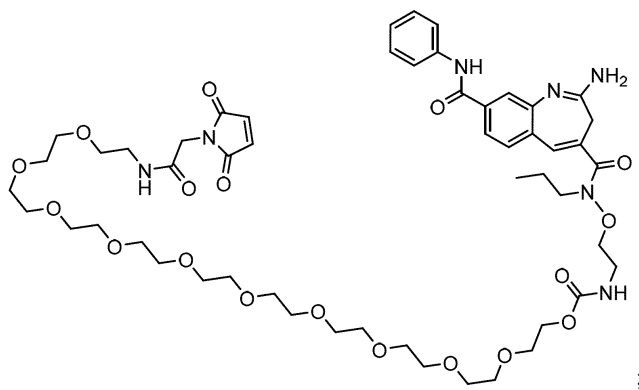
50



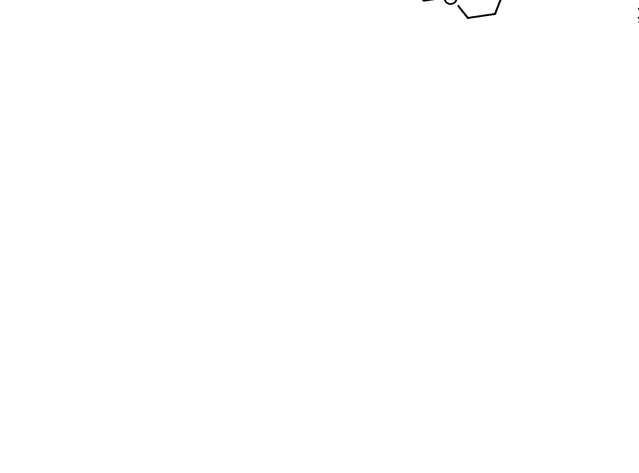
10



20

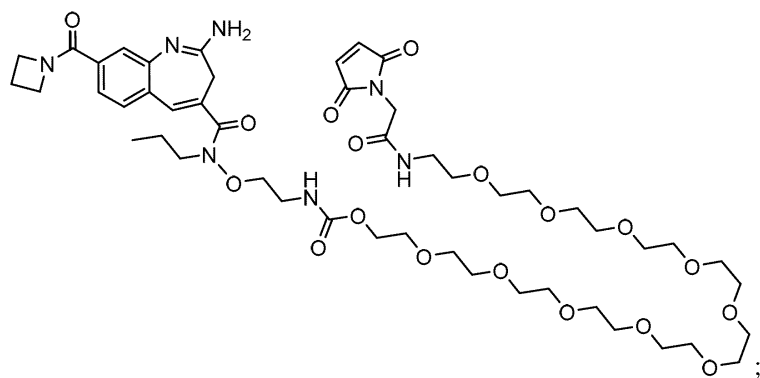


30

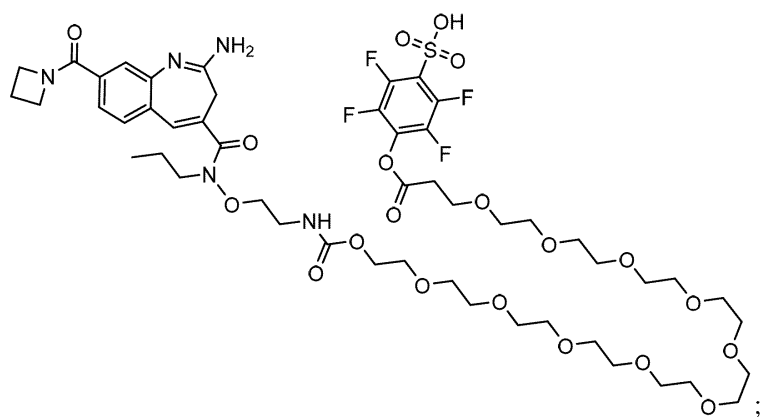


40

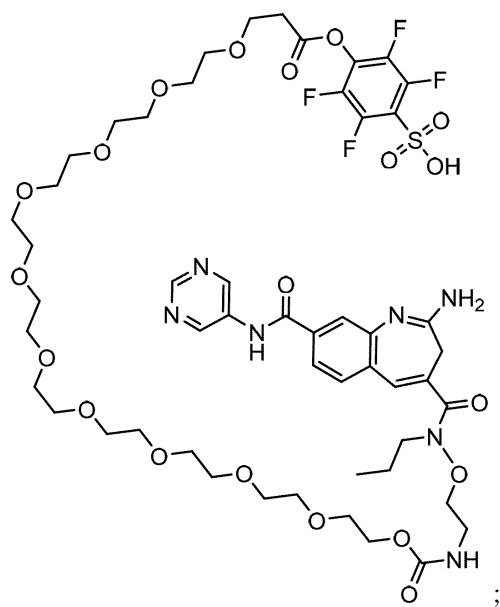
50



10



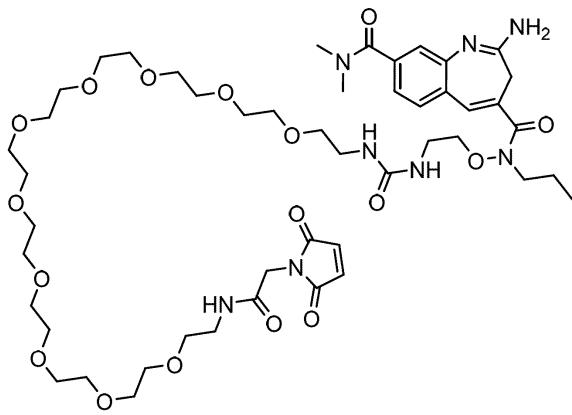
20



30

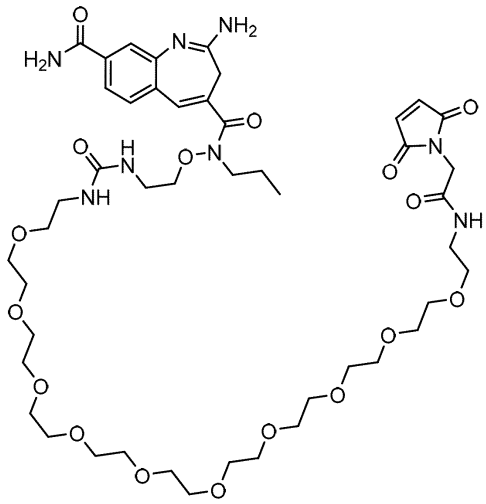
40

50



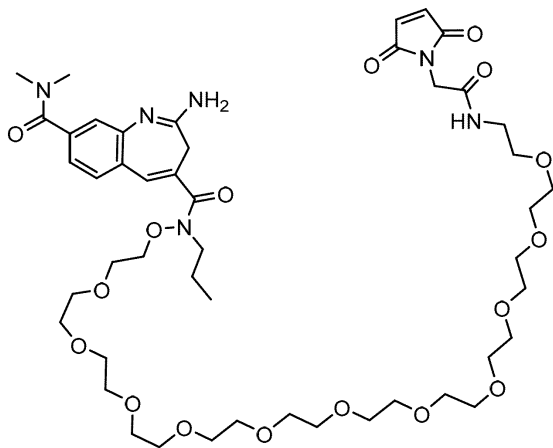
10

;



20

; 及び



30

40

から選択される 2 - アミノ - 4 - カルボキサミド - ベンゾアゼピンリンカー化合物。

【請求項 18】

抗体と、請求項 17 に記載の 2 - アミノ - 4 - カルボキサミド - ベンゾアゼピンリンカー化合物とのコンジュゲートによって調製される、免疫複合体。

【請求項 19】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の免疫複合体と、薬学的に許容される希釈剤、ビヒクル、担体または賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項 20】

治療上有効な量の請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の免疫複合体を含む、がんを治療

50

するための医薬であって、前記がんは、膀胱癌、尿路癌、尿路上皮癌、肺癌、非小細胞肺癌、メルケル細胞癌、結腸癌、結腸直腸癌、胃癌、及び乳癌から選択される、医薬。

【請求項 2 1】

前記がんは、T L R 7 及び / または T L R 8 アゴニズムによって誘発される炎症誘発性応答に感受性である、請求項 2 0 に記載の医薬。

【請求項 2 2】

前記がんは、トリプルネガティブ乳癌、転移性メルケル細胞癌、または胃食道接合部腺癌である、請求項 2 0 に記載の医薬。

【請求項 2 3】

請求項 1 7 に記載の 2 - アミノ - 4 - カルボキサミド - ベンゾアゼピンリンカー化合物が、抗体とコンジュゲートされる、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の式 I a の免疫複合体を調製する方法。

10

20

30

40

50