

【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12月27日(2018.12.27)

【公表番号】特表2018-502902(P2018-502902A)

【公表日】平成30年2月1日(2018.2.1)

【年通号数】公開・登録公報2018-004

【出願番号】特願2017-546038(P2017-546038)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/65 (2017.01)

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 33/574 (2006.01)

C 0 7 K 16/28 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 47/68 Z N A

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 47/65

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 39/395 L

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 33/574 D

C 0 7 K 16/28

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月16日(2018.11.16)

【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】

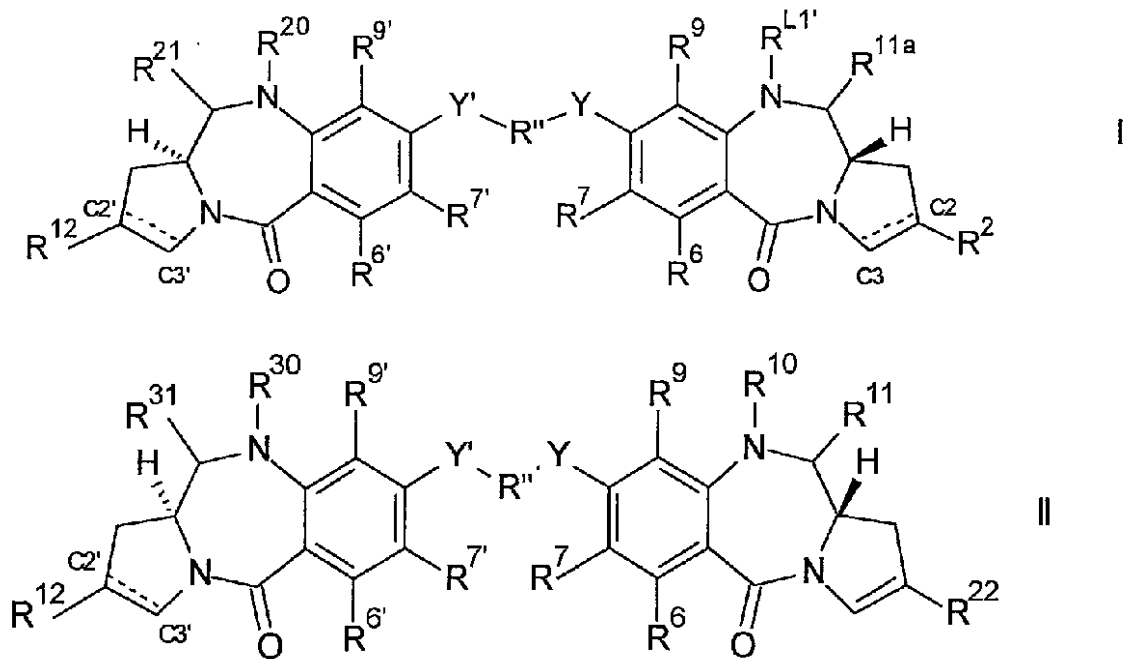
【特許請求の範囲】

【請求項1】

被験体の増殖性疾患を治療する方法における使用のための式 $L - (D^L)_p$ のコンジュゲートであって、前記疾患が $CD25 + ve$ 及び $CD25 - ve$ 細胞の両方を含む新生物の存在により特徴づけられ、

前記方法が式 $L - (D^L)_p$ のコンジュゲートを被験体に投与することを含み、ここで D^L は式 I 又は II であり、：

【化 1 0 5】



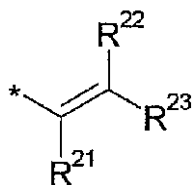
[上記式中、

L は CD25 に結合する抗体である抗体 (Ab) であり；

C2' と C3' との間には二重結合が存在する場合、R¹² は、(ia) ~ (if) からなる群より選択され、(ia) ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、C₁ - 7 アルキル、C₃ - 7 ヘテロシクリル及びビス - オキシ - C₁ - 3 アルキレンを含む群から選択される 1 以上の置換基で任意に置換されていてもよい C₅ - 10 アリール基；(ib) C₁ - 5 飽和脂肪族アルキル；(ic) C₃ - 6 飽和シクロアルキル；

(id)

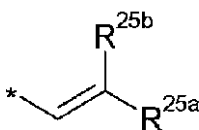
【化106】



(式中、 R^{21} 、 R^{22} 、及び R^{23} のそれぞれは、独立して、 H 、 C_{1-3} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル及びシクロプロピルから選択され、 R^{12} 基における炭素原子の総数は5以下である)；

(ie)

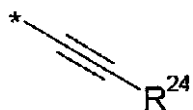
【化107】



(上式において、 R^{25a} 及び R^{25b} の一方は H であり、且つ、他方はフェニル(前記フェニルは、ハロ、メチル、メトキシから選択される基で任意に置換されていてもよい)；ピリジル；及びチオフェニルから選択される)；及び

(if)

【化108】

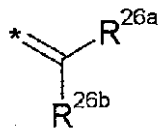


(上式において、 $R^{2,4}$ は、H； C_{1-3} 飽和アルキル； C_{2-3} アルケニル； C_{2-3} アルキニル；シクロプロピル；フェニル（前記フェニルはハロ、メチル、メトキシから選択される基で任意に置換されていてもよい）；ピリジル；及びチオフェニルから選択される）；

$C_{2'}$ と $C_{3'}$ との間に単結合が存在する場合、

$R^{1,2}$ は、

【化109】



であり（上式において、 $R^{2,6a}$ 及び $R^{2,6b}$ は、独立して、H、F、 C_{1-4} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニルから選択され、前記アルキル及びアルケニル基は、 C_{1-4} アルキルアミド及び C_{1-4} アルキルエステルから選択される基で任意に置換されていてもよく；又は $R^{2,6a}$ 及び $R^{2,6b}$ の一方がHである場合、他方はニトリル及び C_{1-4} アルキルエステルから選択される）；

R^6 及び R^9 は、独立して、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから選択され、ここで、R及びR'は、独立して、任意に置換されていてもよい C_{1-12} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル及び C_{5-20} アリール基から選択され；

R^7 は、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから選択され；

R^8 は C_{3-12} アルキレン基であり、前記鎖は1以上のヘテロ原子、例えばO、S、N、 $R^{N,2}$ （ここで、 $R^{N,2}$ は、H又は C_{1-4} アルキルである）、及び/又は芳香族環、例えばベンゼンもしくは又はピリジンで、中断されていてもよい；

Y及びY'はO、S又はNHから選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ はそれぞれ R^6 、 R^7 及び R^9 と同じ基から選択され；

[式I]中、

$R^{L,1'}$ は前記抗体 (Ab) と結合するためのリンカーであり；

$R^{1,1'a}$ は、OH、 OR^A から選択され（但し、 R^A は C_{1-4} アルキル、及び SO_zM であり、ここで、zは2又は3であり、且つ、Mは1価の医薬的に許容可能なカチオンである）；

$R^{2,0}$ 及び $R^{2,1}$ は、一緒になって、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、あるいは；

$R^{2,0}$ はH及び R^c から選択され、ここで、 R^c はキャッピング基であり；

$R^{2,1}$ はOH、 OR^A 及び SO_zM から選択されるかのいずれかであり；

C_2 と C_3 との間に二重結合が存在する場合、 R^2 は、(ia) ~ (if) からなる群より選択され、

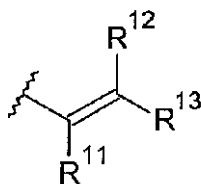
(i a) ハロ、ニトロ、シアノ、エーテル、カルボキシ、エステル、 C_{1-7} アルキル、 C_{3-7} ヘテロシクリル及びビス - オキシ - C_{1-3} アルキレンを含む群から選択される 1 以上の置換基で任意に置換されていてもよい C_{5-10} アリール基；

(i b) C_{1-5} 飽和脂肪族アルキル；

(i c) C_{3-6} 飽和シクロアルキル；

(i d)

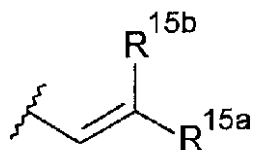
【化 1 1 0】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} のそれぞれは、独立して、 H 、 C_{1-3} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル及びシクロプロピルから選択され、ここで、前記 R^2 基の炭素原子の総数は 5 以下である) ；

(i e)

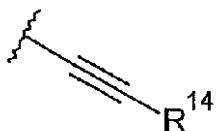
【化 1 1 1】



(式中、 R^{15a} 及び R^{15b} の一方は H であり、且つ、他方は、フェニル (前記フェニルは、ハロ、メチル、メトキシから選択される基で任意に置換されていてもよい) ；ピリジル；及びチオフェニルから選択される) ；及び

(i f)

【化 1 1 2】

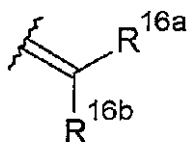


(式中、 R^{14} は、H ; C_{1-3} 飽和アルキル ; C_{2-3} アルケニル ; C_{2-3} アルキニル ; シクロプロピル ; フェニル (前記フェニルは、ハロ、メチル、メトキシから選択される基で任意に置換されていてもよい) ; ピリジル ; 及びチオフェニルから選択される)

C_2 と C_3 との間に単結合が存在する場合、

R^2 は、

【化 1 1 3】



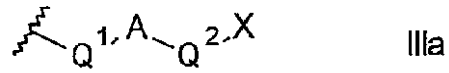
であり (式中、 R^{16a} 及び R^{16b} は、独立して、H、F、 C_{1-4} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニルから選択され、前記アルキル及びアルケニル基は、 C_{1-4} アルキルアミド及び C_{1-4} アルキルエステルから選択される基で任意に置換されていてもよく ; 又は、 R^{16a} 及び R^{16b} の一方が H である場合、他方はニトリル及び C_{1-4} アルキルエステルから選択される) ;

[式 I I] 中、

R^{22} は、式 I I I a、式 I I I b、又は式 I I I c である。

(a) 式 I I I a :

【化 1 1 4】



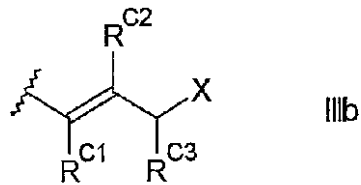
(式 III a 中、A は C₅ - 7 アリール基であり、及び (i) 又は (ii) のいずれかである。

(i) Q¹ は単結合であり、且つ、Q² は単結合及び - Z - (CH₂)_n - から選択され、ここで、Z は単結合、O、S 及び NH から選択され、且つ、n は 1 ~ 3 であり；又は

(ii) Q¹ は - CH = CH - であり、且つ、Q² は単結合である)；

(b) 式 III b：

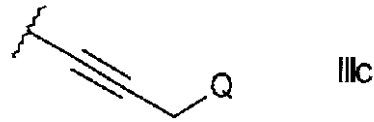
【化 1 1 5】



(式 III b 中、R^{C1}、R^{C2}、R^{C3} は、独立して H 及び未置換 C₁ - 2 アルキルから選択される)；

(c) 式 III c

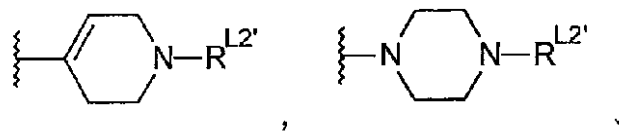
【化 1 1 6】



(式 IIIc 中、Q は、 $O - R^{L2'}$ 、 $S - R^{L2'}$ 及び $NR^N - R^{L2'}$ から選択され、且つ、 R^N は、H、メチル及びエチルから選択され、

X は、 $O - R^{L2'}$ 、 $S - R^{L2'}$ 、 $CO_2 - R^{L2'}$ 、 $CO - R^{L2'}$ 、 $NH - C(=O) - R^{L2'}$ 、 $NHNH - R^{L2'}$ 、 $CONHNH - R^{L2'}$ 、

【化 1 1 7】



$NR^N - R^{L2'}$ (式中、 R^N は、H 及び C_{1-4} アルキルを含む群から選択される) を含む群から選択され；

$R^{L2'}$ は前記抗体 (Ab) と結合するためのリンカーであり；

R^{10} 及び R^{11} は一緒になって、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、或いは；

R^{10} は H であり、且つ、 R^{11} は OH、 OR^A 及び SO_2M から選択されるかのいずれかであり；

R^{30} 及び R^{31} は一緒になって、それらが結合している窒素原子と炭素原子との間に二重結合を形成するか、或いは；

R^{30} は H であり、且つ、 R^{31} は OH、 OR^A 及び SO_2M から選択されるかのいずれかである。]

任意には、前記抗体 - 薬物コンジュゲート化合物が、前記新生物において前記 CD25 + ve 及び CD25 - ve 細胞の両方の細胞死を引き起こす、コンジュゲート。

【請求項 2】

R^7 が C_{1-4} アルキルオキシ基であり、

Y が O であり、且つ、 R^8 が C_{3-7} アルキレンであり、及び / 又は

R⁶ 及び R⁹ が H である、請求項 1 に記載の方法における使用のためのコンジュゲート

【請求項 3】

(A) C^{2'} と C^{3'} との間に二重結合が存在し、且つ、R^{1 2} は：

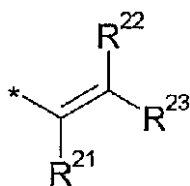
(i) メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビス - オキシ - メチレン、メチル - ピペラジニル、モルホリノ及びメチル - チオフェニルから選択される 1 から 3 の置換基を有してよい、C₅₋₇ アリール基；又は、

(ii) メチル、エチルもしくはプロピル；又は

(iii) シクロプロピル；又は、

(iv) 式：

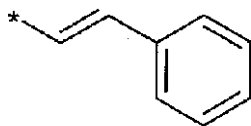
【化 118】



の基（式中、前記 R^{1 2} 基における炭素原子の総数が 4 以下である）；又は

(v) 式：

【化 119】



の基；又は

(vi) 式：

【化 1 2 0】

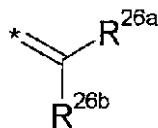


の基（式中、 R^{24} は、H 及びメチルから選択される）
であるか、あるいは、

(B) $C_{2'}$ と $C_{3'}$ との間に単結合が存在し、

R^2 は、

【化 1 2 1】



であり、且つ：

i. R^{26a} 及び R^{26b} は共に H であり；又は

ii. R^{26a} 及び R^{26b} は共にメチルであり；又は

iii. R^{26a} 及び R^{26b} の一方は H であり、且つ、他方は C_{1-4} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニルから選択され、前記アルキル及びアルケニル基は、任意に置換されている）

である、請求項 1 又は 2 に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

[式 I]

【請求項 4】

(A) C_2 と C_3 との間に二重結合が存在し、且つ、 R^2 は：

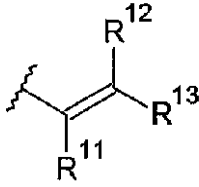
(i) メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、シアノ、ビス - オキシ - メチレン、メチル - ピペラジニル、モルホリノ及びメチル - チオフェニルから選択される 1 ~ 3 の置換基を有してよい、 C_{5-7} アリール基；又は、

(ii) メチル、エチルもしくはプロピル；又は、

(iii) シクロプロピル；又は、

(iv) 式：

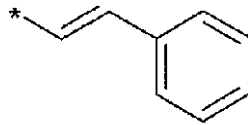
【化 1 2 2】



の基（ R^2 基における炭素原子の総数が 4 以下である）；又は、

(v) 式：

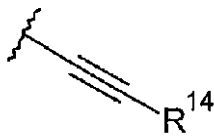
【化 1 2 3】



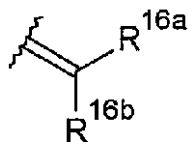
の基；又は、

(vi) 式：

【化 1 2 4】



(R^{14} は、H 及びメチルから選択される) の基 ;
 であるか、あるいは
(B) C2 と C3 との間に単結合が存在し、 R^2 は
【化 1 2 5】



であり、且つ、:

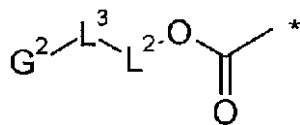
- i . R^{16a} 及び R^{16b} は共に H であり ; 又は
- ii . R^{16a} 及び R^{16b} は共にメチルであり ; 又は
- iii . R^{16a} 及び R^{16b} の一方は H であり、且つ、他方は C_{1-4} 飽和アルキル、 C_{2-3} アルケニルから選択され、前記アルキル及びアルケニル基は、任意に置換される ;

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 5】

R^{20} が R^c であり、ここで、 R^c が基 :

【化 1 2 6】



(式中、アスタリスクは N10 位への結合点を示し、 G^2 は末端基であり、 L^3 は共有結合又は切断可能なリンカー L^1 であり、 L^2 は共有結合であるか、又は $OC(=O)$ と一緒に自壊性リンカーを形成する)

である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

[式 I I]

【請求項 6】

(a) R^{22} は式 I I I a で表され、A はフェニルであり、 Q^1 は単結合であり、且

つ、 Q^2 は単結合であるか；又は

(b) R^{22} は式 I I I b で表され、且つ、 R^{C1} 、 R^{C2} 及び R^{C3} は全て H であり；且つ、

X は $NH - R^{L2'}$ である、

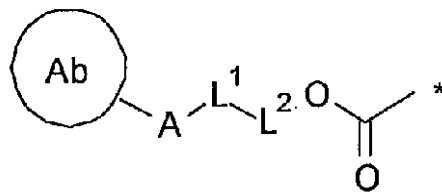
請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 7】

(A) $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 及び Y' は、 R^6 、 R^7 、 R^9 及び Y と同一であり、及び / 又は

(B) $L - R^{L1'}$ 、又は $L - R^{L2'}$ は基：

【化 1 2 7】



(ここで、アスタリスクは前記 P B D への結合点を示し、A b は前記抗体であり、 L^1 は切断可能なリンカーであり、A は L^1 と前記抗体とを連結する連結基であり、 L^2 は共有結合であるか、又は $OC(=O) -$ と一緒に自壊性リンカーを形成する) であり、

任意には、

(i) L^1 はジペプチドを含み、且つ、ジペプチド、 $-NH - X_1 - X_2 - CO -$ における基 $-X_1 - X_2 -$ は、

- P h e - L y s -、

- V a l - A l a -、

- V a l - L y s -、

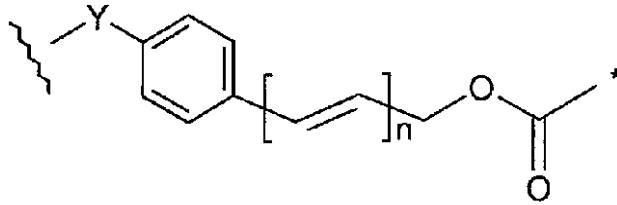
- A l a - L y s -、

- V a l - C i t -、

から選択され、又は

(ii) $C(=O)O$ 及び L^2 が一緒になって基：

【化 1 2 8】



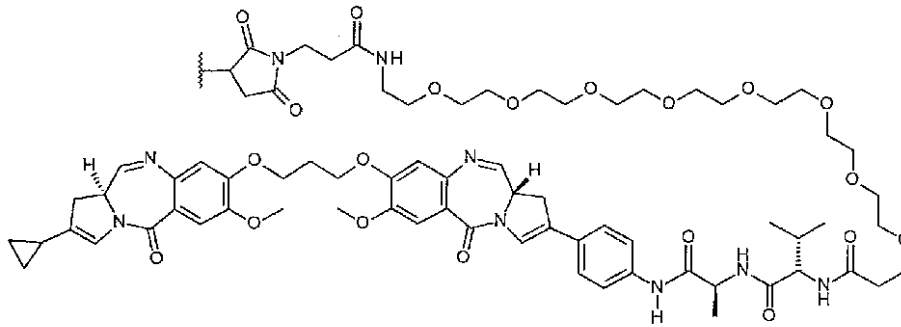
(アスタリスクは前記 P B D への結合点を示し、波線は前記リンカー L¹ への結合点を示し、Y は NH、O、C(=O)NH 又は C(=O)O であり、且つ、n は 0 ~ 3 である) を形成する、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 8】

D^L が、Conj A、Conj B、Conj C、Conj D、及び Conju E を含む群から選択される請求項 1 に記載の方法 における使用のためのコンジュゲート。

【化 1 2 9】

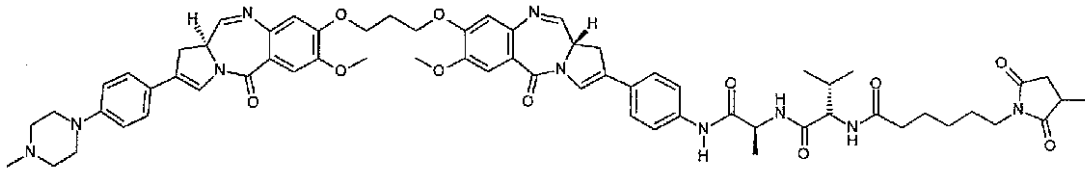
ConjA



ConjA

;

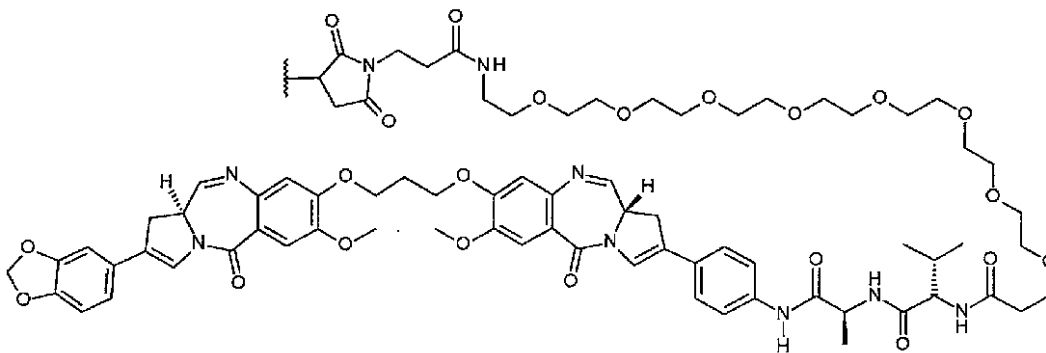
ConjB



ConjB

;

ConjC:

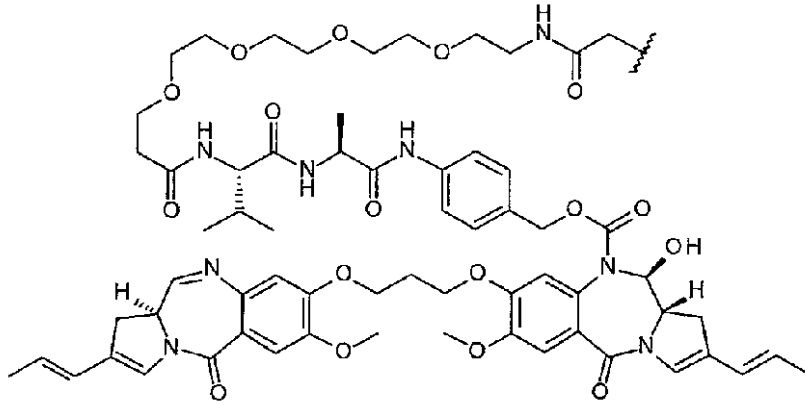


ConjC

;

【化 1 3 0】

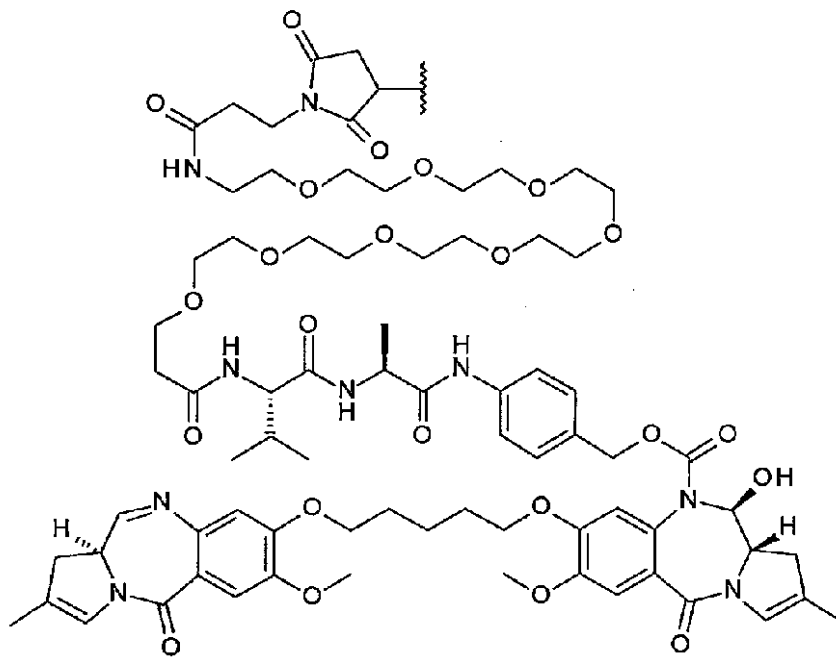
ConjD



ConjD

; and

ConjE:



ConjE

【請求項 9】

前記抗体は、

(A) SEQ ID NO. 3 のアミノ酸配列を有する V H C D R 1、SEQ ID NO. 4 のアミノ酸配列を有する V H C D R 2、及び SEQ ID NO. 5 のアミノ酸配列を有する V H C D R 3 を含む V H ドメイン、を含み、及び、任意には、SEQ ID NO. 6 のアミノ酸配列を有する V L C D R 1、SEQ ID NO. 7 のアミノ酸配列を有する V L C D R 2、及び SEQ ID NO. 8 のアミノ酸配列を有する V L C D R 3 を含む V L ドメインをさらに含み、及び / 又は

(B) SEQ ID NO. 1 に従う配列を有する V H ドメイン、を含み、及び任意には、SEQ ID NO. 2 に従う配列を有する V H ドメインをさらに含む、

請求項 1 ~ 8 においていずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 10】

薬物 (D) の抗体 (A b) に対する薬物負荷 (p) が 1 ~ 約 8 の整数であり、

薬物 (D) の抗体 (A b) に対する前記薬物負荷 (p) が 1、2、3、又は 4 であるか、又は

抗体 - 薬物コンジュゲート化合物の混合物中の抗体当たりの平均薬物負荷が約 2 ~ 約 5 である、

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 11】

C D 2 5 + v e 細胞の近傍の腫瘍性 C D 2 5 - v e 細胞に対する細胞傷害を引き起こす方法における使用のためのコンジュゲートであって、前記方法が請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の方法を実施することを含む、コンジュゲート。

【請求項 12】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載のコンジュゲートによる治療のための被験体を選択する方法における使用のためのコンジュゲートであって、前記方法は、C D 2 5 + v e 及び C D 2 5 - v e 細胞の両方を含む新生物の存在を同定するために前記被験体をスクリーニングすることを含む、

任意には、前記スクリーニングが、免疫組織化学によって C D 2 5 + v e 細胞を同定するコンパニオン診断によって行われる、コンジュゲート。

【請求項 13】

被験体における増殖性疾患を治療する方法における使用のためのコンジュゲートであって、前記方法が、

(i) C D 2 5 + v e 及び C D 2 5 - v e 細胞の両方を含む新生物の被験体における存在を同定すること；

(i i) 請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート化合物を被験体に投与すること；

を含み、

任意には、前記同定することが、免疫組織化学によって C D 2 5 + v e 細胞を同定するコンパニオン診断によって行われる、コンジュゲート。

【請求項 14】

前記 C D 2 5 + v e 及び C D 2 5 - v e 細胞の両方が腫瘍細胞であり、及び / 又は

前記増殖性疾患が、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫であり、

任意には、前記非ホジキンリンパ腫が、

末梢 T 細胞リンパ腫；皮膚 T 細胞リンパ腫；びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫；濾胞リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；慢性リンパ球性白血病；未分化大細胞リンパ腫；急性骨髄性白血病；フィラデルフィア染色体陽性 A L L (P h + A L L) 又はフィラデルフィア染色体陰性 A L L (P h - A L L) 等の急性リンパ芽球性白血病；

から選択される、

請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 15】

前記 CD25 + ve 細胞が腫瘍浸潤リンパ球であり、
任意には、前記新生物又は新生細胞は、非血液学的がんであるか、又は非血液学的がんにおいて存在する、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

【請求項 16】

前記新生物又は新生細胞は、
(i) 固形腫瘍であるか、又は固形腫瘍において存在する、
(i i) 悪性である、及び / 又は
(i i i) 転移性である、
請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法における使用のためのコンジュゲート。

专利名称(译)	吡咯并苯并二氮杂 - 抗体缀合物		
公开(公告)号	JP2018502902A5	公开(公告)日	2018-12-27
申请号	JP2017546038	申请日	2015-11-25
[标]申请(专利权)人(译)	免疫医疗公司		
申请(专利权)人(译)	MedImmune公司有限公司		
[标]发明人	ファンベルケルパトリシウスヘンリクスコルネリス ハワードフィリップウイルソン ハートリージョン		
发明人	ファンベルケル,パトリシウスヘンリクスコルネリス ハワード,フィリップウイルソン ハートリー,ジョン		
IPC分类号	A61K47/68 A61P35/00 A61P35/04 A61K47/65 C07D519/00 A61K39/395 G01N33/53 G01N33/574 C07K16/28		
CPC分类号	A61K31/5517 A61K47/6803 A61K47/6849 A61K47/6889 C07K16/2866 C07K2317/21 C07K2317/56 C07K2317/565 C07K2317/92		
FI分类号	A61K47/68.ZNA A61P35/00 A61P35/04 A61K47/65 C07D519/00.311 A61K39/395.L G01N33/53.Y G01N33/574.D C07K16/28		
F-TERM分类号	4C072/MM01 4C072/UU01 4C076/CC27 4C076/CC42 4C076/EE41 4C076/EE59 4C076/FF67 4C076/FF70 4C085/AA14 4C085/AA16 4C085/BB36 4C085/EE01 4H045/AA11 4H045/AA30 4H045/BA72 4H045/CA40 4H045/DA76 4H045/EA20 4H045/EA50 4H045/FA74		
代理人(译)	伊藤忠彦		
优先权	2014020910 2014-11-25 GB 2015013605 2015-07-31 GB		
其他公开文献	JP2018502902A		

摘要(译)

本公开涉及包含吡咯并苯并二氮杂 (PBD) 二聚体和抗CD25抗体的抗体 - 药物缀合物 (ADC) 在治疗以CD25 + ve细胞的存在为特征的病症中的用途。【选择图】无

