

【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6年8月6日(2024.8.6)

【国際公開番号】WO2022/191283
 【出願番号】特願2023-505632(P2023-505632)
 【国際特許分類】

C 0 7 K 7/08(2006.01)

C 0 7 K 14/00(2006.01)

C 0 7 K 16/00(2006.01)

A 6 1 K 47/68(2017.01)

A 6 1 K 39/395(2006.01)

C 0 7 C 247/12(2006.01)

10

【F I】

C 0 7 K 7/08 Z N A

C 0 7 K 14/00

C 0 7 K 16/00

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 39/395 M

C 0 7 C 247/12 C S P

20

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月26日(2024.7.26)

【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】

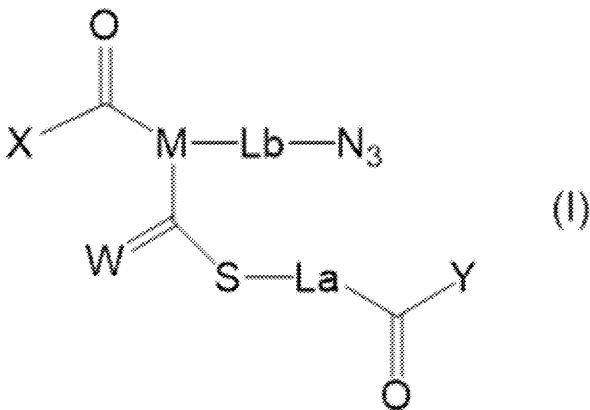
【特許請求の範囲】

【請求項1】

30

下記式(I)：

【化1】



40

〔式中、

Xは、脱離基を示し、

Yは、2個の重鎖および2個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位におけるCH₂ドメインに結合領域を有する親和性ペプチドを示し、

Mは、Mに隣接するC=O中の炭素原子とC=W中の炭素原子を、炭素原子数3~5個からなる主鎖部分で連結する3価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは

50

は環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

O は、酸素原子を示し、

S は、硫黄原子を示し、

W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

N₃ は、アジド基を示し、

L a は、結合、または 2 価の基を示し、

L b は、結合、または 2 価の基を示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

前記脱離基が以下から選ばれる、請求項 1 記載の化合物またはその塩：

(a) R - S (ここで、R は、水素原子、置換基を有していてもよい 1 価の炭化水素基、
もしくは置換基を有していてもよい 1 価の複素環基を示し、S は、硫黄原子を示す。) ;

(b) R - O (ここで、R は、水素原子、置換基を有していてもよい 1 価の炭化水素基、
もしくは置換基を有していてもよい 1 価の複素環基を示し、O は、酸素原子を示す。) ;

(c) R_A - (R_B -) N (ここで、R_A および R_B は、それぞれ独立して、水素原子、
置換基を有していてもよい 1 価の炭化水素基、もしくは置換基を有していてもよい 1 価の
複素環基を示し、N は、窒素原子を示す。) ; または

(d) ハロゲン原子。

【請求項 3】

前記 1 価の炭化水素基が、1 価の芳香族炭化水素基である、請求項 2 記載の化合物または
その塩。

【請求項 4】

前記 1 価の芳香族炭化水素基が、フェニル基である、請求項 3 記載の化合物またはその塩
。

【請求項 5】

前記イムノグロブリン単位がヒトイムノグロブリン単位である、請求項 1 ~ 4 のいずれ
か一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

前記イムノグロブリン単位がヒト IgG である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化
合物またはその塩。

【請求項 7】

M における炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分が、直鎖アルキレンである、請求項 1
~ 6 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

前記 L a が 2 価の基であり、

前記 2 価の基が、2 価の直鎖炭化水素基、2 価の環状炭化水素基、2 価の複素環基、- C
(= O) - 、- C (= S) - 、- N R_d - (ここで、R_d は、水素原子、もしくは置換基
を示す。) 、- O - 、- S - 、またはこれらの 2 以上の組み合わせからなる基から構成さ
れる、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

前記 L b が 2 価の基であり、

前記 2 価の基が、2 価の直鎖炭化水素基、2 価の環状炭化水素基、2 価の複素環基、- C
(= O) - 、- C (= S) - 、- N R_d - (ここで、R_d は、水素原子、もしくは置換基
を示す。) 、- O - 、- S - 、またはこれらの 2 以上の組み合わせからなる基から構成さ
れる、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

L a に隣接するカルボニル基が、親和性ペプチド中のリジン残基の側鎖中のアミノ基と
アミド結合を形成している、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

前記親和性ペプチドが、下記 (A) のアミノ酸配列を含む、請求項 1 ~ 10 のいずれか
一項記載の化合物またはその塩：

10

20

30

40

50

(A) (X₀₋₃)_a - C - X_{aa1} - X_{aa2} - X_{aa3} - X_{aa4} - X_{aa5} - X_{aa6} - I - I - W - C - (X₀₋₃)_b (配列番号1)

ここで、

(X₀₋₃)_aは、なし、または1~3個の連続する同一または異なる任意のアミノ酸残基(リジン残基およびシステイン残基以外)であり、

(X₀₋₃)_bは、なし、または1~3個の連続する同一または異なる任意のアミノ酸残基(リジン残基およびシステイン残基以外)であり、

X_{aa1}は、アラニン残基、グリシン残基、ロイシン残基、プロリン残基、アルギニン残基、バリン残基、アスパラギン残基、グルタミン酸残基、またはフェニルアラニン残基であり、

10

X_{aa2}は、チロシン残基、トリプトファン残基、ヒスチジン残基、またはフェニルアラニン残基であり、

X_{aa3}は、ヒスチジン残基、フェニルアラニン残基、チロシン残基、トリプトファン残基、アルギニン残基、またはグリシン残基であり、

X_{aa4}は、リジン残基であり、

X_{aa5}は、グリシン残基、セリン残基、アスパラギン残基、グルタミン残基、アスパラギン酸残基、グルタミン酸残基、フェニルアラニン残基、チロシン残基、トリプトファン残基、ヒスチジン残基、スレオニン残基、ロイシン残基、アラニン残基、バリン残基、イソロイシン残基、またはアルギニン残基であり、

X_{aa6}は、グルタミン残基、グルタミン酸残基、アスパラギン残基、アスパラギン酸残基、プロリン残基、グリシン残基、アルギニン残基、フェニルアラニン残基、またはヒスチジン残基である。

20

【請求項12】

前記(A)のアミノ酸配列を含む親和性ペプチドが、下記(1)のアミノ酸配列を含む、請求項1記載の化合物またはその塩：

(1) RGNCA YHKGQ I I W C T Y H (配列番号2)。

【請求項13】

前記親和性ペプチドが、下記(B)のアミノ酸配列を含む、請求項1~10のいずれか一項記載の化合物またはその塩：

(B) PNLNEEQRNARIRSI (配列番号3)。

30

【請求項14】

前記(B)のアミノ酸配列を含む親和性ペプチドが、下記(1)~(3)からなる群より選ばれるアミノ酸配列を含む、請求項13記載の化合物またはその塩：

(1) FNMQCQR RFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIKDDC (配列番号4)；

(2) FNMQCQR RFYEALHDPNLNEEQRNARIRSIKEEC (配列番号5；または

(3) MQCQR RFYEALHDPNLNEEQRNARIRSI(Orn)EEC (配列番号6)。

【請求項15】

40

前記親和性ペプチドにおけるN末端およびC末端アミノ酸残基が、保護されていてもよく、かつ

前記親和性ペプチドにおける2つのシステイン残基(C)の側鎖中の2つのチオール基が、ジスルフィド結合により、またはリンカーを介して連結されていてもよい、請求項1~14のいずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項16】

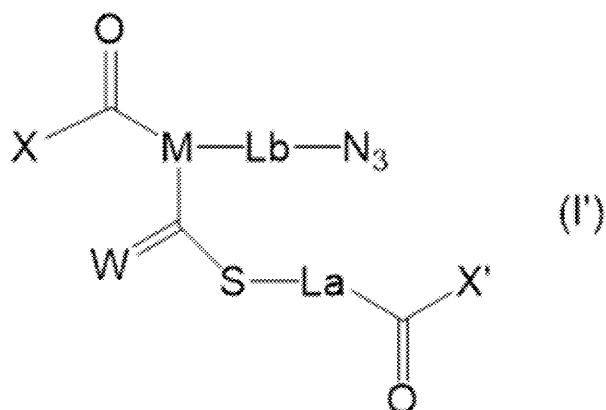
請求項1~15のいずれか一項記載の化合物またはその塩を含む、抗体誘導体化用試薬。

【請求項17】

下記式(I')：

50

【化 2】



10

〔式中、

X は、脱離基を示し、

X' は、脱離基 X よりも脱離する能力が高い脱離基を示し、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

O は、酸素原子を示し、

S は、硫黄原子を示し、

W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

N₃ は、アジド基を示し、

La は、結合、または 2 価の基を示し、

Lb は、結合、または 2 価の基を示す。〕で表される化合物またはその塩。

20

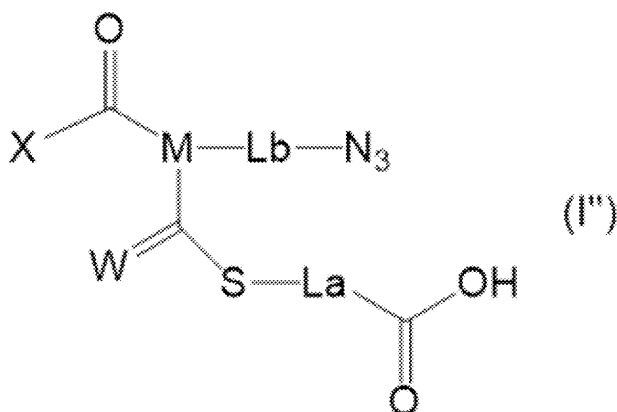
【請求項 18】

前記脱離基 X よりも脱離する能力が高い脱離基が、ペンタフルオロフェニルオキシ基、テトラフルオロフェニルオキシ基、パラニトロフェニルオキシ基、または N - スクシンイミジルオキシ基である、請求項 17 記載の化合物またはその塩。

【請求項 19】

下記式 (I') :

【化 3】



40

〔式中、

X は、脱離基を示し、

OH は、ヒドロキシ基を示し、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

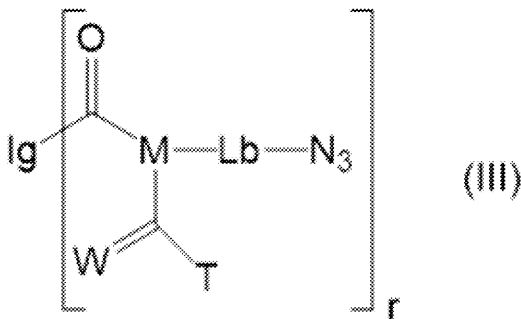
50

O は、酸素原子を示し、
 S は、硫黄原子を示し、
 W は、酸素原子または硫黄原子を示し、
 N₃ は、アジド基を示し、
 L a は、結合、または 2 価の基を示し、
 L b は、結合、または 2 価の基を示す。) で表される化合物またはその塩。

【請求項 2 0】

下記式 (I I I) :

【化 4】



10

〔式中、

20

I g は、2 個の重鎖および 2 個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位を示し、かつ、2 個の重鎖中のリジン残基の側鎖中のアミノ基を介して、I g に隣接するカルボニル基とアミド結合を形成しており、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

O は、酸素原子を示し、

T は、1 価の基を示し、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基であり、

W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

N₃ は、アジド基を示し、

30

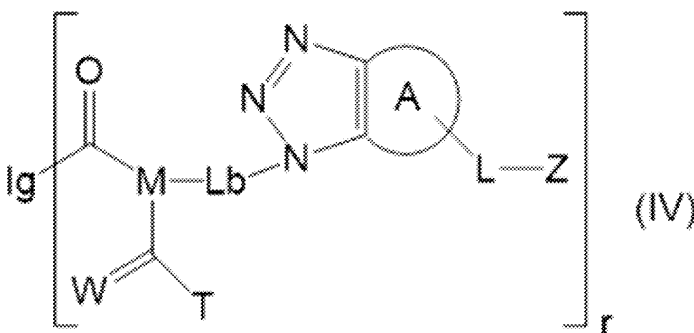
L b は、結合、または 2 価の基を示し、

2 個の重鎖あたりの前記アミド結合の平均比率 r は、1 . 0 ~ 3 . 0 である。) で表される構造単位を含む、アジド基導入抗体誘導体またはその塩。

【請求項 2 1】

下記式 (I V) :

【化 5】



40

〔式中、

I g は、2 個の重鎖および 2 個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位を示し、かつ、2 個の重鎖中のリジン残基の側鎖中のアミノ基を介して、I g に隣接するカルボニル基とアミド結合を形成しており、

50

Mは、Mに隣接するC = O中の炭素原子とC = W中の炭素原子を、炭素原子数3 ~ 5個からなる主鎖部分で連結する3価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

Oは、酸素原子を示し、

Tは、1価の基を示し、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基であり、

Wは、酸素原子または硫黄原子を示し、

Nは、窒素原子を示し、

L bは、結合、または2価の基を示し、

Zは、機能性物質を示し、

Lは、結合、または2価の基を示し、

環Aは、トリアゾール環と融合した環を示し、

2個の重鎖あたりの前記アミド結合の平均比率rは、1.0 ~ 3.0である。)で表される構造単位を含む、抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩。

【請求項22】

抗体がヒト抗体である、請求項20記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項21記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項23】

抗体がヒトIgGである、請求項20記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項21もしくは22記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項24】

Mにおける炭素原子数3 ~ 5個からなる主鎖部分が、直鎖アルキレンである、請求項20もしくは22記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項21 ~ 23のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項25】

前記リジン残基が、EU numberingに従うヒトIgG重鎖の246 / 248位、288 / 290位、および317位からなる群より選ばれる1以上の位置に存在する、請求項20もしくは22 ~ 24のいずれか一項記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項21 ~ 24のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項26】

前記リジン残基が、EU numberingに従うヒトIgG重鎖の246 / 248位のリジン残基に対する位置選択性を有する、請求項20もしくは22 ~ 24のいずれか一項記載のアジド基導入抗体誘導体、または請求項21 ~ 24のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項27】

前記リジン残基が、EU numberingに従うヒトIgG重鎖の288 / 290位のリジン残基に対する位置選択性を有する、請求項20もしくは22 ~ 24のいずれか一項記載のアジド基導入抗体誘導体、または請求項21 ~ 24のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項28】

前記平均比率rが、1.5 ~ 2.5である、請求項20もしくは22 ~ 27のいずれか一項記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項21 ~ 27のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項29】

前記リジン残基が、EU numberingに従うヒトIgG重鎖の246 / 248位、288 / 290位、および317位からなる群より選ばれる2つの位置に存在する、請求項25 ~ 28のいずれか一項記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、または請求項25 ~ 28のいずれか一項記載のコンジュゲートもしくはその塩。

【請求項30】

前記2つの位置が、246 / 248位、および288 / 290位である、請求項29記載のアジド基導入抗体誘導体もしくはその塩、またはコンジュゲートもしくはその塩。

10

20

30

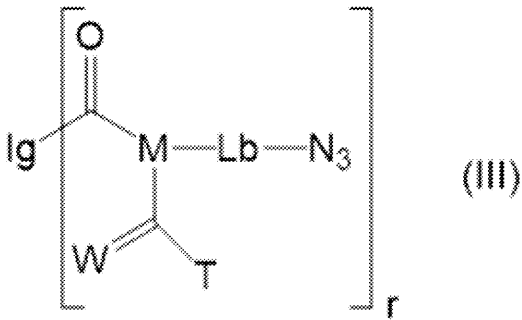
40

50

【請求項 3 1】

下記式 (III) :

【化 6】



10

〔式中、

I g は、2 個の重鎖および 2 個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位を示し、かつ、2 個の重鎖中のリジン残基の側鎖中のアミノ基を介して、I g に隣接するカルボニル基とアミド結合を形成しており、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくはは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

20

O は、酸素原子を示し、

T は、1 価の基を示し、置換されていてもよいヒドロキシアミノ基であり、

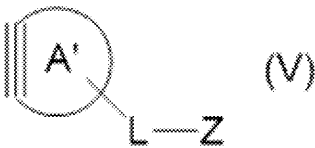
W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

N₃ は、アジド基を示し、

L b は、結合、または 2 価の基を示し、

2 個の重鎖あたりの前記アミド結合の平均比率 r は、1 . 0 ~ 3 . 0 である。〕で表される構造単位を含む、アジド基導入抗体誘導体またはその塩を、下記式 (V) :

【化 7】



30

〔式中、

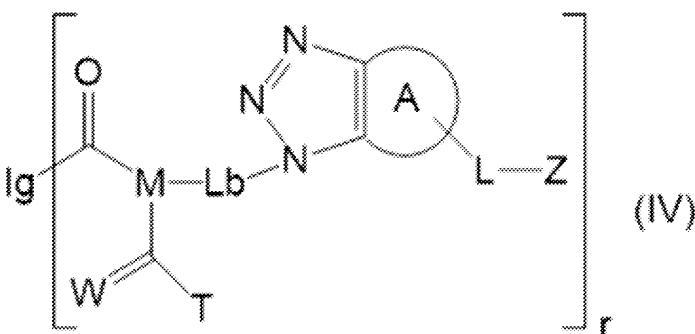
環 A' は、炭素原子間の三重結合を有する環を示し、

Z は、機能的物質を示し、

L は、結合、または 2 価の基を示す。〕で表される目的物質と反応させて、

下記式 (IV) :

【化 8】



40

〔式中、

50

環 A は、トリアゾール環に融合した環を示し、

N は、窒素原子を示し、

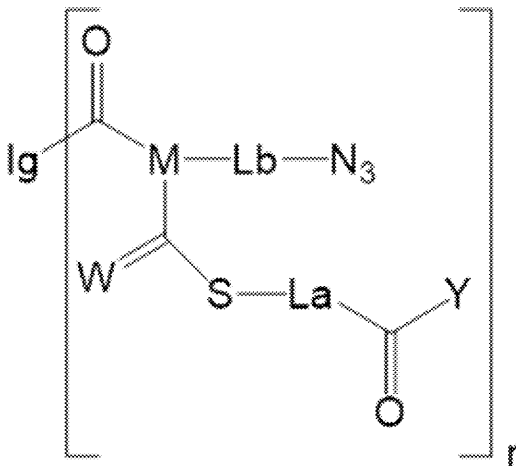
I g、M、O、T、W、L b、および r は、前記式 (I I I) のものと同じであり、

Z、および L は、前記式 (V) のものと同じである。]で表される構造単位を含む、抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩を生成することを含む、抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩の製造方法。

【請求項 3 2】

下記式 (I I) :

【化 9】



10

(II)

20

〔式中、

I g は、2 個の重鎖および 2 個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位を示し、かつ、2 個の重鎖中のリジン残基の側鎖中のアミノ基を介して、I g に隣接するカルボニル基とアミド結合を形成しており、

Y は、前記イムノグロブリン単位における C H 2 ドメインに結合領域を有する親和性ペプチドを示し、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

30

O は、酸素原子を示し、

S は、硫黄原子を示し、

W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

N₃ は、アジド基を示し、

L a は、結合、または 2 価の基を示し、

L b は、結合、または 2 価の基を示し、

2 個の重鎖あたりの前記アミド結合の平均比率 r は、1 . 0 ~ 3 . 0 である。]で表される構造単位を含む、抗体中間体またはその塩を、チオエステルの切断反応に供して、

40

請求項 3 1 記載の式 (I I I)

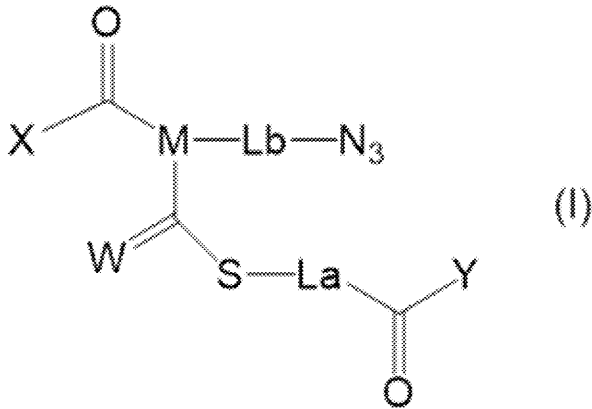
で表される構造単位を含む、抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩を生成することをさらに含む、請求項 3 1 記載の抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩の製造方法。

【請求項 3 3】

下記式 (I) :

50

【化 1 0】



10

〔式中、

X は、脱離基を示し、

Y は、2 個の重鎖および 2 個の軽鎖を含むイムノグロブリン単位における C H 2 ドメインに結合領域を有する親和性ペプチドを示し、

M は、M に隣接する C = O 中の炭素原子と C = W 中の炭素原子を、炭素原子数 3 ~ 5 個からなる主鎖部分で連結する 3 価の基を示し、前記主鎖部分が、直鎖アルキレン、もしくは環構成炭素原子、またはこれらの組合せを含む部分であり、

20

O は、酸素原子を示し、

S は、硫黄原子を示し、

W は、酸素原子または硫黄原子を示し、

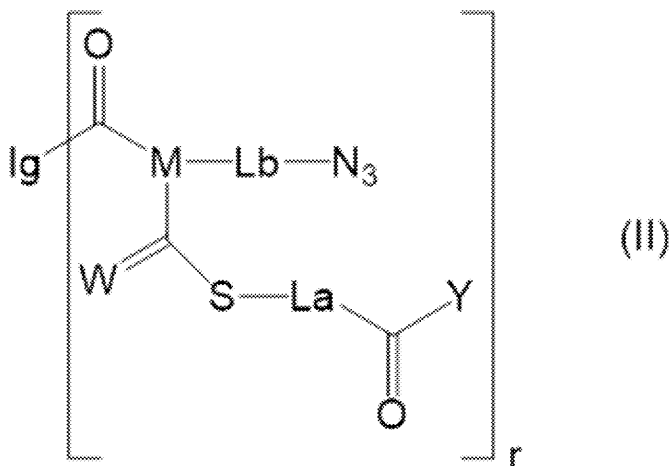
N₃ は、アジド基を示し、

L a は、結合、または 2 価の基を示し、

L b は、結合、または 2 価の基を示す。〕で表される化合物またはその塩を、前記イムノグロブリン単位を含む抗体と反応させて、

下記式 (I I) :

【化 1 1】



30

40

〔式中、

I g は、前記イムノグロブリン単位を示し、

Y、M、O、S、W、N₃、L a、および L b は、前記式 (I) のものと同じであり、2 個の重鎖あたりの前記アミド結合の平均比率 r は、1 . 0 ~ 3 . 0 である。〕で表される構造単位を含む、抗体中間体またはその塩を生成することにより、請求項 3 2 記載の式 (I I) で表される構造単位を含むアジド基導入抗体誘導体またはその塩を生成することをさらに含む、請求項 3 2 記載の抗体および機能性物質のコンジュゲートまたはその塩

50

の製造方法。

10

20

30

40

50