

【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4月26日 (2018.4.26)

【公表番号】特表2016-526564(P2016-526564A)

【公表日】平成28年9月5日 (2016.9.5)

【年通号数】公開・登録公報2016-053

【出願番号】特願2016-524767(P2016-524767)

【国際特許分類】

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/702 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 27/16 (2006.01)

A 6 1 P 11/02 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 K 31/7012 (2006.01)

A 6 1 K 31/7016 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/04 C S P C

A 6 1 K 39/09

A 6 1 K 31/702

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 27/16

A 6 1 P 11/02

A 6 1 P 19/02

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 31/7012

A 6 1 K 31/7016

【手続補正書】

【提出日】平成30年3月19日 (2018.3.19)

【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

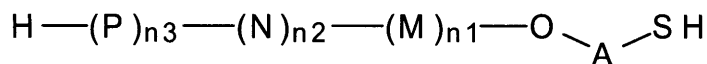
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 ( I ) :

## 【化 1】



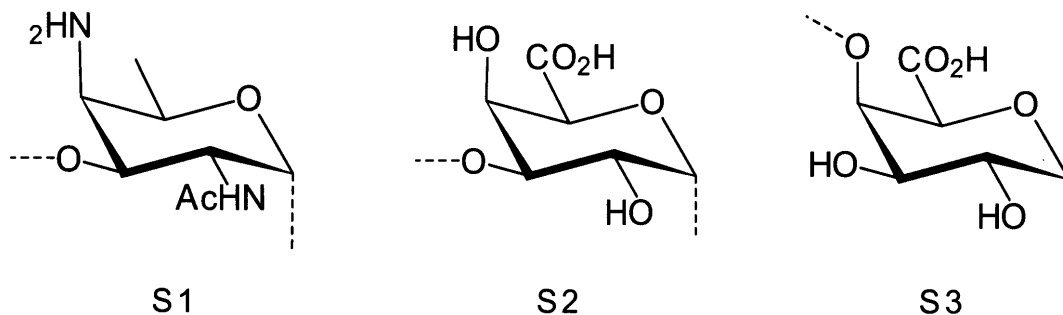
( I )

式中、A は  $(\text{CH}_2)_{o1}$  を表し；

$o1$  は、1, 2, 3, 4, 5 及び 6 から選択される整数を表し；

M、N、および P は、互いに独立して、次の糖断片の一つを表し：

## 【化 2】



ここで、前記糖断片 S1、S2、S3 は、O - グリコシド結合を介して、互いに連結され、および - O - A - SH 断片に連結され、各 S1、S2、および S3 は、前記一般式 (I) において多くて 1 回存在し、糖断片 S1 は、- O - A - SH および糖断片 S3 に同時に連結されることができず、糖断片 S3 は、- O - A - SH および糖断片 S2 に同時に連結されることができず、糖断片 S2 は、- O - A - SH および糖断片 S1 に同時に連結されることができず、並びに、

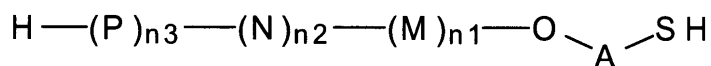
$n1$ 、 $n2$ 、および  $n3$  は、0 および 1 から選択される整数であり、ここで前記整数  $n1$ 、 $n2$ 、および  $n3$  の少なくとも一つは、1 である、

一般式 (I) のサッカライド、およびこれらのサッカライドの薬学的に許容できる塩。

## 【請求項 2】

前記一般式 (I) のサッカライドの合成であって、

## 【化 3】



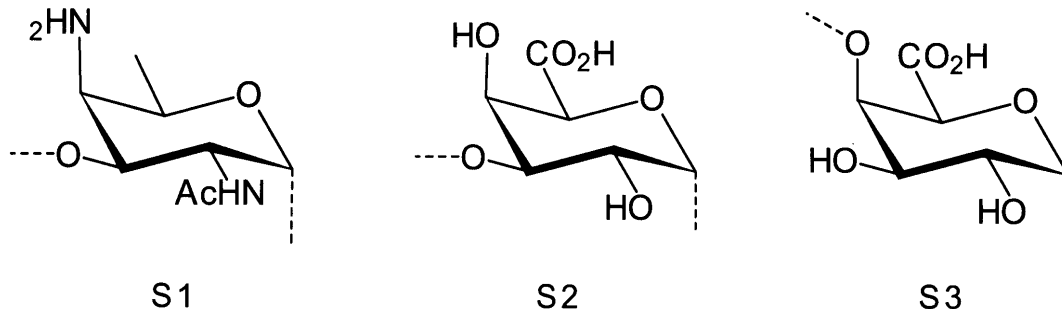
( I )

式中、A は  $(\text{CH}_2)_{o1}$  を表し；

$o1$  は、1, 2, 3, 4, 5 及び 6 から選択される整数を表し；

M、N、および P は、互いに独立して、次の糖断片の一つを表し：

## 【化 4】



ここで、前記糖断片 S1、S2、S3 は、O - グリコシド結合を介して互いに連結され

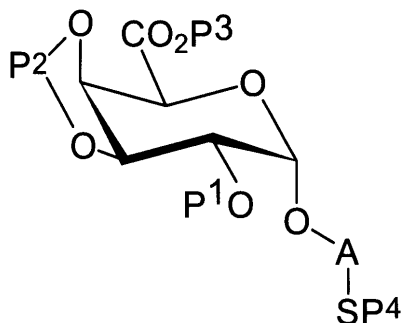
、および - O - A - S H 断片に連結され、各糖断片 S 1、S 2、および S 3 は、前記一般式 (I) において多くて 1 回存在し、糖断片 S 1 は、- O - A - S H および糖断片 S 3 に同時に連結されることができず、糖断片 S 3 は、- O - A - S H および糖断片 S 2 に同時に連結されることができず、糖断片 S 2 は、- O - A - S H および糖断片 S 1 に同時に連結されることができず、並びに、

n 1、n 2、および n 3 は、0 および 1 から選択される整数であり、ここで前記整数 n 1、n 2、および n 3 の少なくとも一つは、1 であり、

並びに次のステップ：

A 1) 一般式

【化 5】



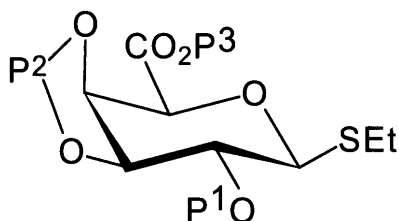
4

である化合物 4 を得るために、

ここで化合物 4 の式中、P<sup>1</sup> ~ P<sup>4</sup> は下述のように定義され、A は上述のように定義され、

式

【化 6】

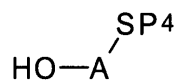


2

である化合物 2 を、

式

【化 7】



3

である化合物 3 と反応させること、

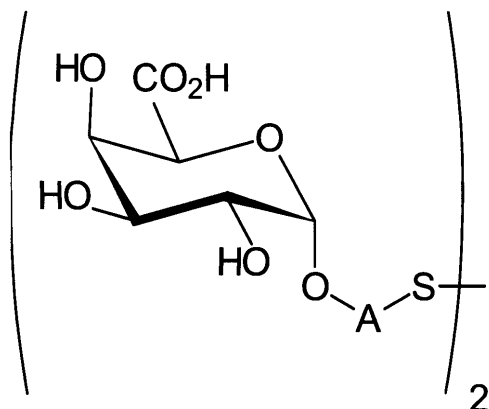
ここで、化合物 2 の式中、P<sup>1</sup> ~ P<sup>3</sup> は保護基を表し、

化合物 3 の式中、P<sup>4</sup> は保護基を表し、

および、

一般式

【化 8】

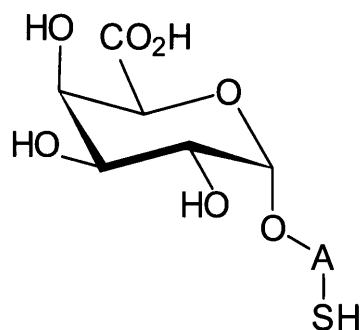


5

であるモノサッカライドジスルフィド 5 を提供するために、化合物 4 における保護基  $P^1$  ~  $P^4$  の除去を行うこと、

ここで、モノサッカライドジスルフィド 5 の式中、A は上述のように定義され、モノサッカライドジスルフィド 5 は、一般式

【化 9】



6 (H-S 2-O-A-S H)

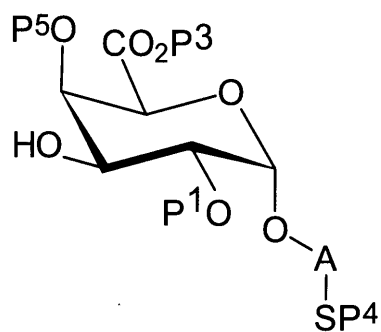
であるモノサッカライド 6 を提供するために還元剤を用いて更に処理され、

ここで、モノサッカライド 6 の式中、A は上述のように定義され；

または、

一般式

【化 10】



7

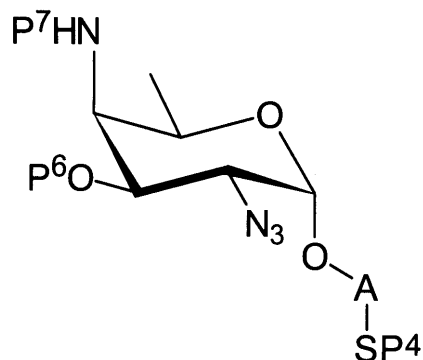
である化合物 7 を提供するために化合物 4 において選択的脱保護を行うこと、

化合物 7 の式中、 $P^5$  は保護基であり、 $P^1$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、および A は、上述のように定義され、

または

A 2) 一般式

【化 1 1】



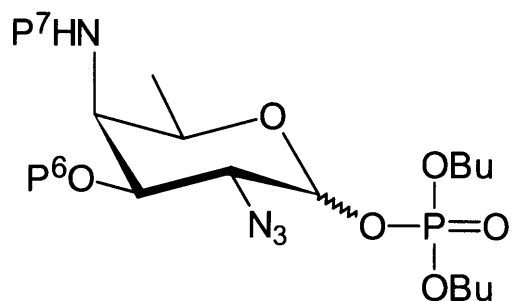
9

である化合物 9 を提供するために、

ここで、式中、 $P^6$ 、 $P^7$ 、および A は上述のように定義され、

一般式

【化 1 2】



8

である化合物 8 を、

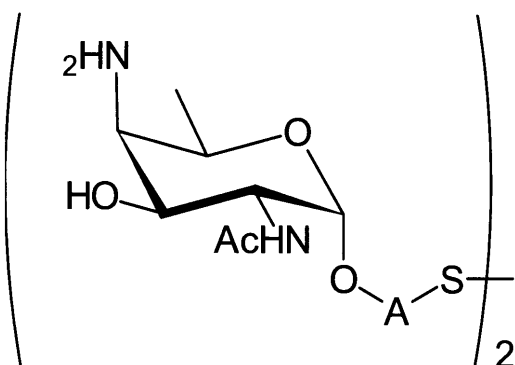
化合物 3 と反応させること、

ここで、化合物 8 の式中、 $P^6$  および  $P^7$  は保護基を表し、

および、

一般式

【化 1 3】

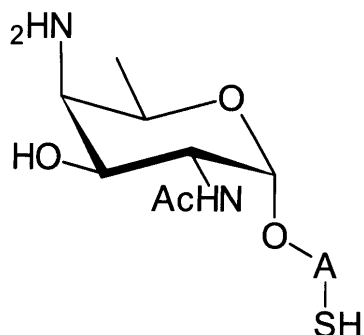


10

であるモノサッカライドジスルフィド 10 を提供するために、化合物 9 においてアジド基のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^4$ 、 $P^6$ 、および  $P^7$  の除去を行うこと、

ここで、モノサッカライドジスルフィド 10 の式中、A は上述のように定義され、モノサッカライドジスルフィド 10 は、一般式

【化 14】



### 11 (H-S1-O-A-SH)

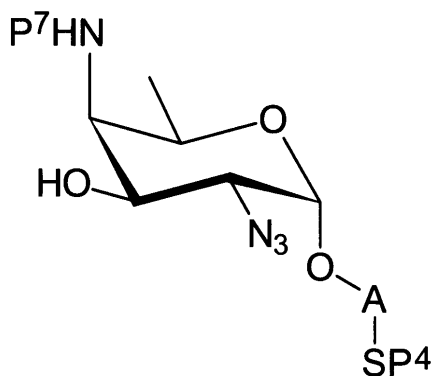
であるモノサッカライド 11 を提供するために還元剤を用いて更に処理され、

ここで、モノサッカライド 11 の式中、A は上述のように定義され；

または、

一般式

【化 15】



### 12

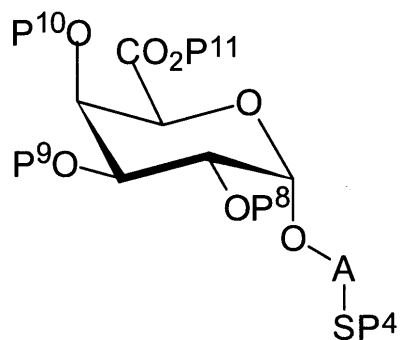
である化合物 12 を提供するために化合物 9 において選択的脱保護を行うこと、

化合物 12 の式中、 $P^4$ 、 $P^7$ 、および A は、上述のように定義され、

または

A 3 ) 一般式

【化 1 6】

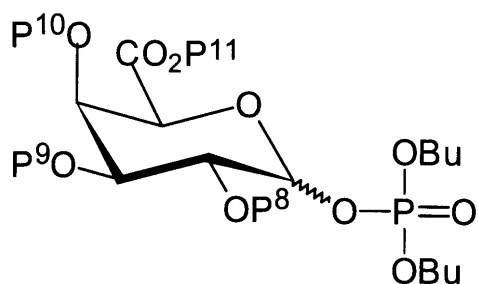


1 4

である化合物 1 4 を提供するために、

ここで、化合物 1 4 の式中、 $P^4$ 、 $P^8 \sim P^{11}$  は上述のように定義され、  
一般式

【化 1 7】



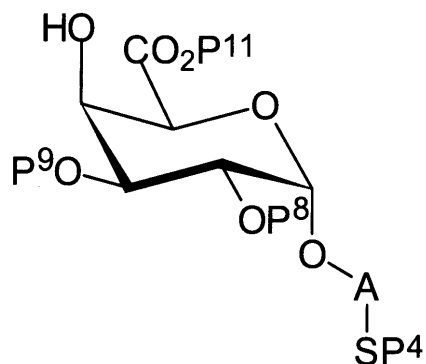
1 3

である化合物 1 3 を、化合物 3 と反応させること、

ここで、化合物 1 3 の式中、 $P^8 \sim P^{11}$  は保護基を表し、  
および、

一般式

【化 1 8】



1 5

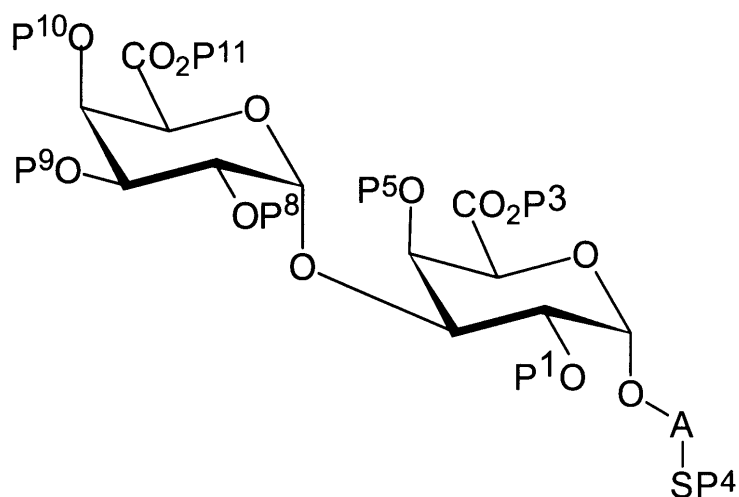
である化合物 1 5 を提供するために、化合物 1 4 の選択的脱保護を行うこと、

ここで、化合物 1 5 の式中、 $P^4$ 、 $P^8$ 、 $P^9$ 、 $P^{11}$  および A は上述のように定義され、  
および、

および、

B 1 ) 一般式

【化 19】



16

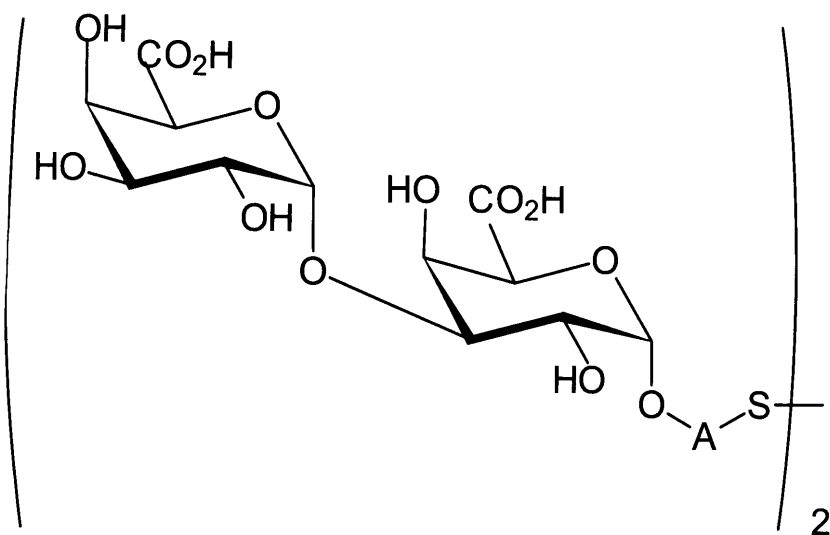
である化合物 16 を提供するために、化合物 7 を、化合物 13 と反応させること、

ここで、化合物 16 の式中、 $P^1$ 、 $P^3 \sim P^5$ 、 $P^8 \sim P^{11}$ 、および A は上述のように定義され；

および、

一般式

【化 20】



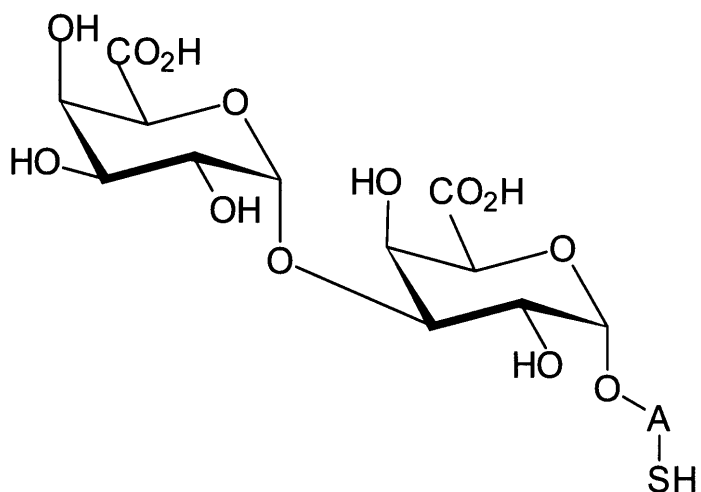
17

であるジサッカライドジスルフィド 17 を提供するために、化合物 16 における保護基  $P^1$ 、 $P^3 \sim P^5$ 、 $P^8 \sim P^{11}$  の除去を行うこと、

ここで、ジサッカライドジスルフィド 17 の式中、A は上述のように定義され、ジサッカライドジスルフィド 17 は、一般式



【化 2 1】



1 8 (H - S 3 - S 2 - O - A - S H)

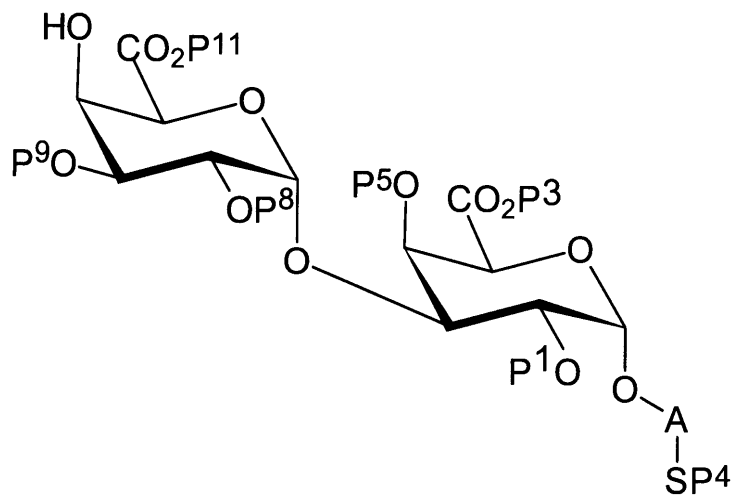
であるジサッカライド 1 8 を提供するために還元剤を用いて更に処理され、

ここで、ジサッカライド 1 8 の式中、A は上述のように定義され；

または、

一般式

【化 2 2】



1 9

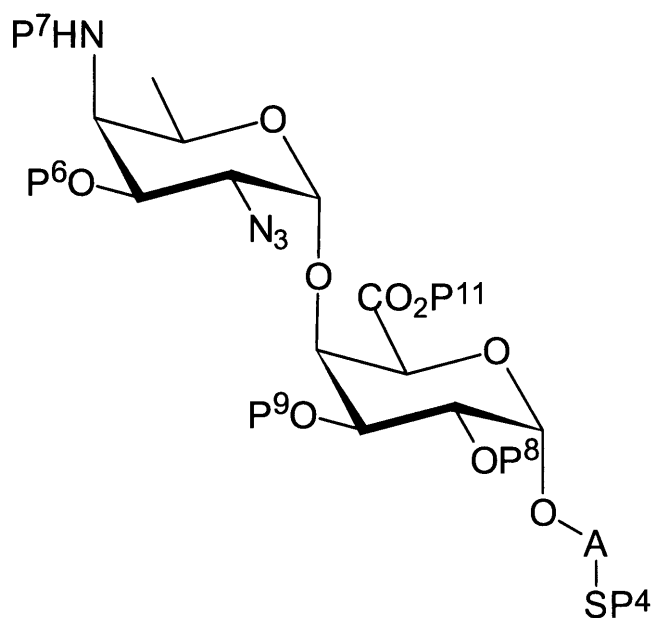
である化合物 1 9 を提供するために化合物 1 6 における保護基  $P^{10}$  の選択的除去を行うこと、

ここで、化合物 1 9 の式中、 $P^1$ 、 $P^3 \sim P^5$ 、 $P^8$ 、 $P^9$ 、 $P^{10}$  および A は、上述のように定義され、

または、

B 2 ) 一般式

【化 2 3】



2 0

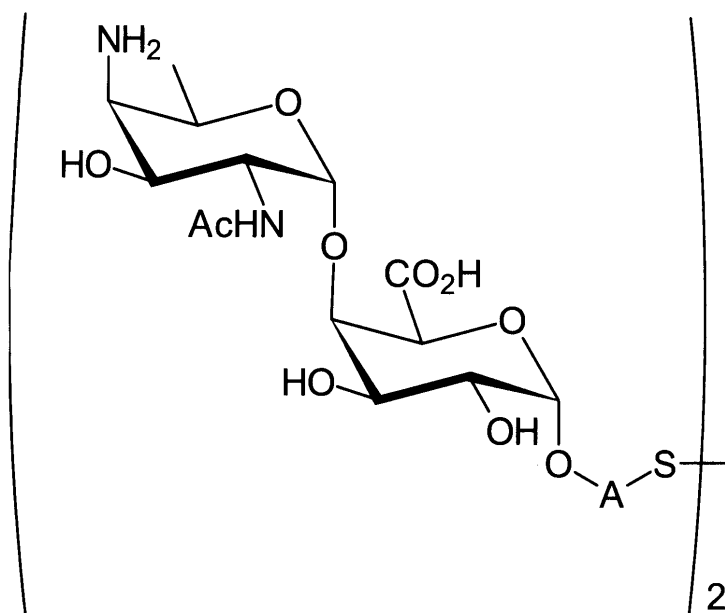
である化合物 2 0 を提供するために、化合物 1 5 を、化合物 8 と反応させること、

ここで、化合物 2 0 の式中、 $P^4$ 、 $P^6 \sim P^9$ 、 $P^{11}$ 、および A は上述のように定義され、

および、

一般式

【化 2 4】

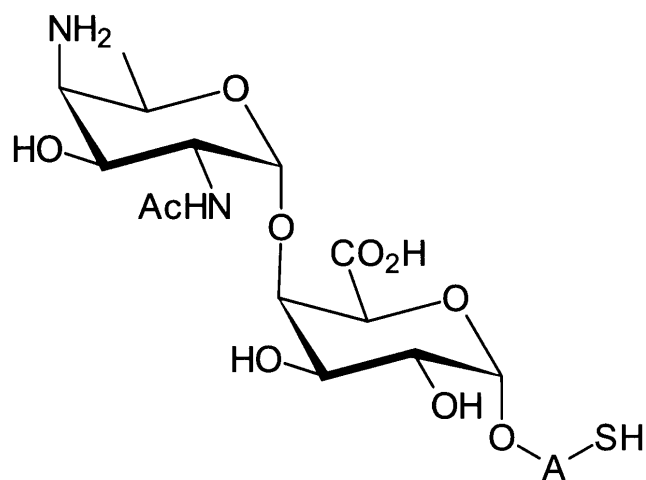


2 1

であるジサッカライドジスルフィド 2 1 を提供するために、化合物 2 0 においてアジド基のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^4$ 、 $P^6 \sim P^9$ 、 $P^{11}$  の除去を行うこと、

ここで、ジサッカライドジスルフィド 2 1 の式中、A は上述のように定義され、ジサッカライドジスルフィド 2 1 は、一般式

【化 2 5】



## 2 2 (H-S 1-S 3-O-A-S H)

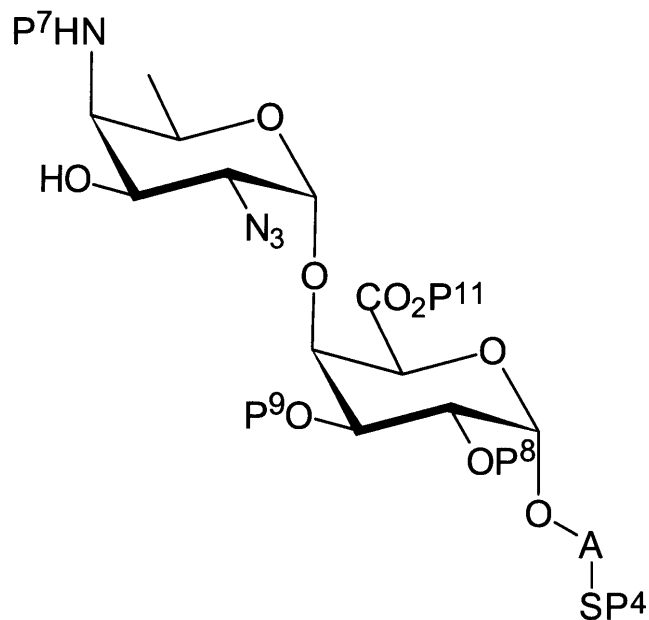
であるジサッカライド 2 2 を提供するために還元剤を用いて処理され、

ここで、ジサッカライド 2 2 の式中、A は上述のように定義され；

または、

一般式

【化 2 6】



## 2 3

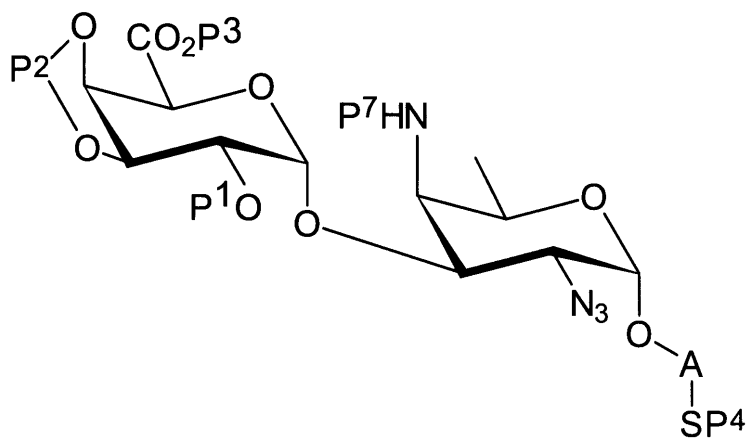
である化合物 2 3 を提供するために化合物 2 0 における保護基 P<sup>6</sup> の選択的除去を行うこと、

ここで、化合物 2 3 の式中、P<sup>4</sup>、P<sup>7</sup> ~ P<sup>9</sup>、P<sup>11</sup> および A は、上述のように定義され；

または、

B 3 ) 一般式

【化 2 7】

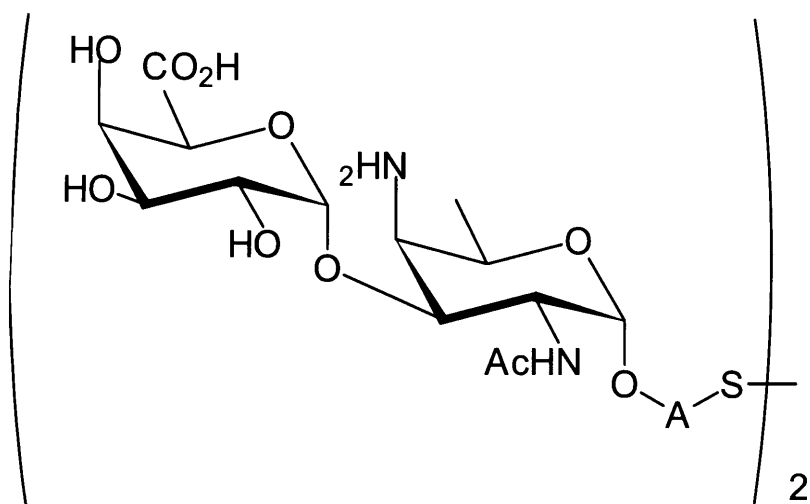


2 4

である化合物 2 4 を提供するために、化合物 1 2 を、化合物 2 と反応させること、  
 ここで、化合物 2 4 の式中、 $P^1 \sim P^4$ 、 $P^7$ 、および A は上述のように定義され、  
 および、

一般式

【化 2 8】

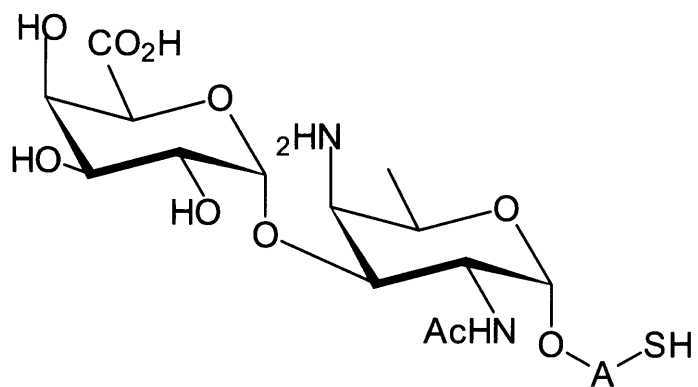


2 5

であるジサッカライドジスルフィド 2 5 を提供するために、化合物 2 4 においてアジド基  
 のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^1 \sim P^4$ 、および  $P^7$  の除去を行うこと、

ここで、ジサッカライドジスルフィド 2 5 の式中、A は上述のように定義され、ジサッ  
 カライドジスルフィド 2 5 は、一般式：

【化 2 9】



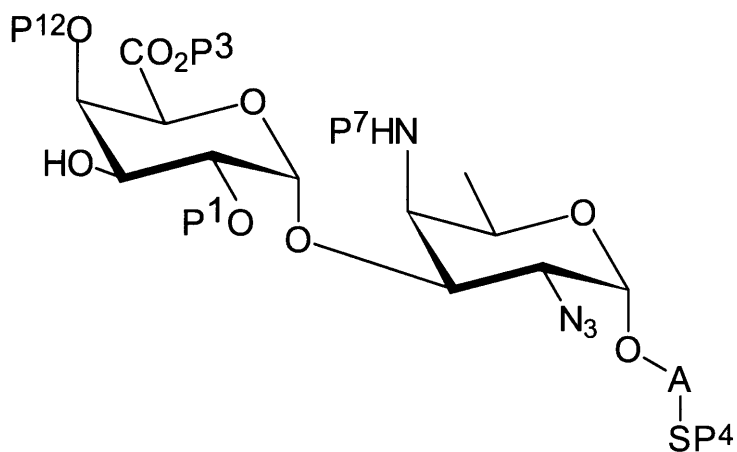
## 2 6 (H-S 2-S 1-O-A-S H)

であるジサッカライド 2 6 を提供するために還元剤を用いてさらに処理され、  
ここで、ジサッカライド 2 6 の式中、A は上述のように定義され；

または、

一般式：

【化 3 0】



## 2 7

である化合物 2 7 を提供するために化合物 2 4 における選択的脱保護を行うこと、

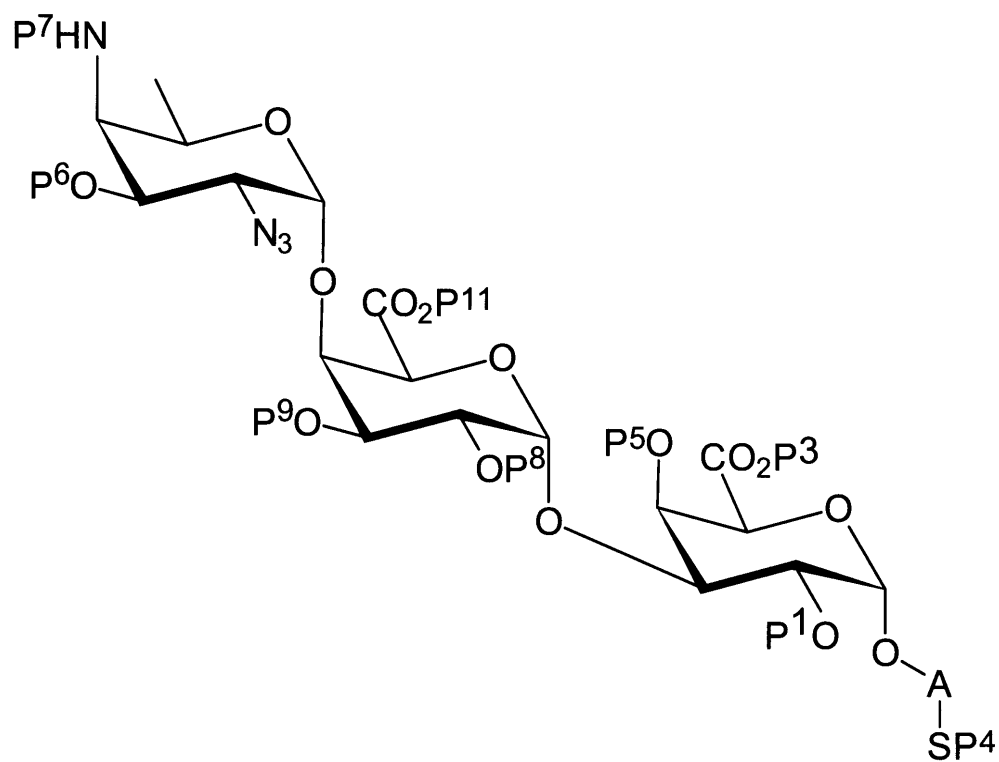
ここで、化合物 2 7 の式中、P<sup>1 2</sup> は保護基であり、P<sup>1</sup>、P<sup>3</sup>、P<sup>4</sup>、P<sup>7</sup> および A

は、上述のように定義され、

および、

C 1 ) 一般式：

【化 3 1】

**2 8**

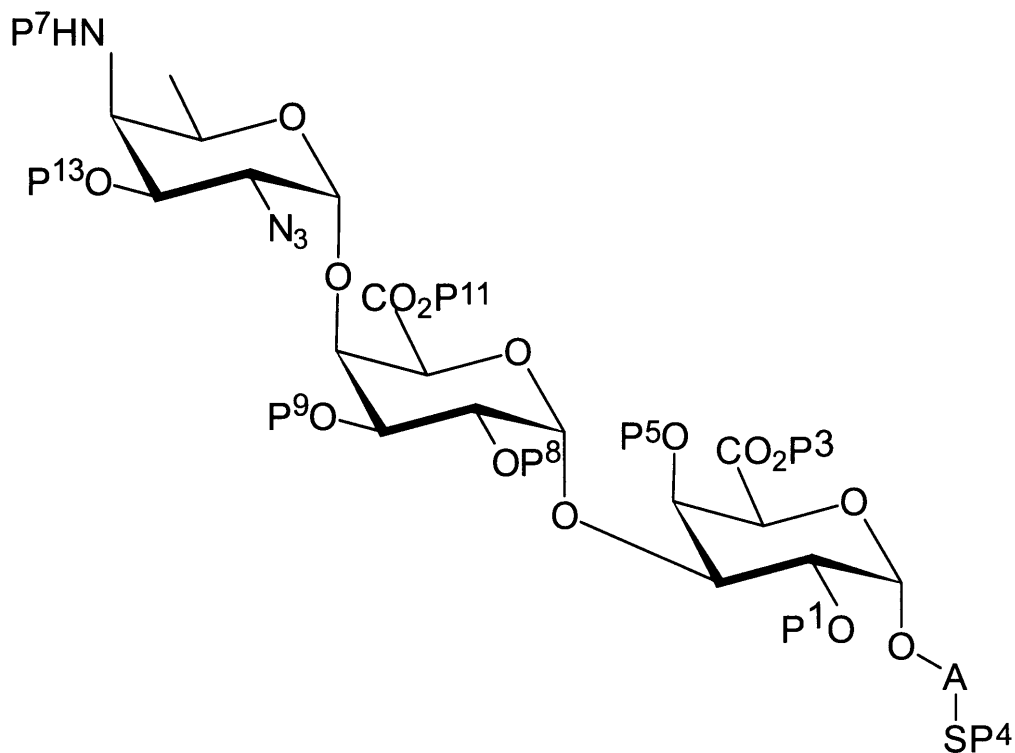
である化合物 2 8 を提供するために、化合物 1 9 を、化合物 8 と反応させること、

ここで、化合物 2 8 の式中、P<sup>1</sup>、P<sup>3</sup> ~ P<sup>9</sup>、P<sup>11</sup>、および A は上述のように定義され、

および、

ここで、次の化学式

【化 3 2】



## 2 9

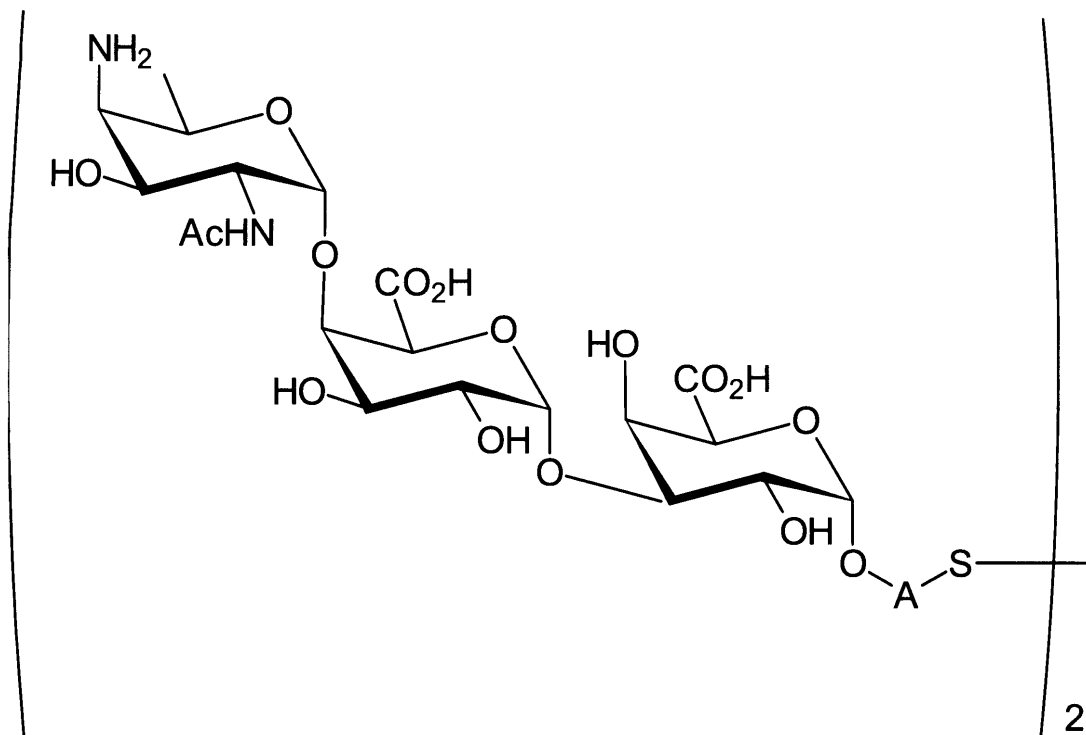
である化合物 2 9 を得るために、化合物 2 8 の式中、保護基  $P^6$  は、保護基  $P^{13}$  と置換され、

ここで、化合物 2 9 の式中、 $P^1$ 、 $P^3 \sim P^5$ 、 $P^7 \sim P^9$ 、 $P^{11}$ 、 $P^{13}$ 、および A は上述のように定義され；

および、

アジド基のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^1$ 、 $P^3 \sim P^5$ 、 $P^7 \sim P^9$ 、 $P^{11}$ 、 $P^{13}$  の切断による化合物 2 9 におけるトリサッカライドジスルフィド 3 0 への変換、ここで化合物 3 0 は、一般式：

【化 3 3】



3 0

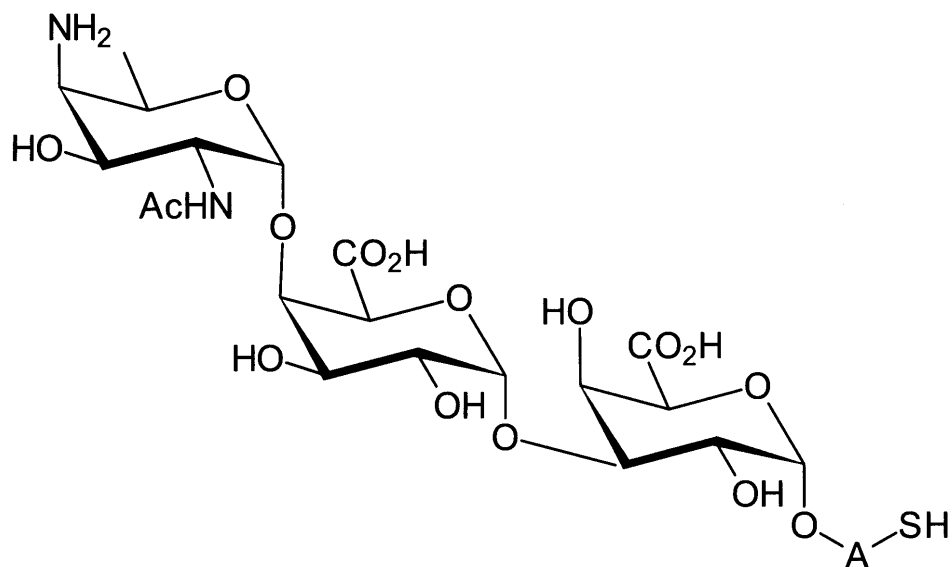
であり、

化合物 3 0 の式中、A は上述のように定義され；

および、

還元剤を用いて処理することによるトリサッカライドジスルフィド 3 0 のトリサッカライド 3 1 への変換、ここで、化合物 3 1 は一般式：

【化 3 4】



3 1 (H-S 1-S 3-S 2-O-A-SH)

であり、化合物 3 1 の式中、A は上述のように定義され、

または、

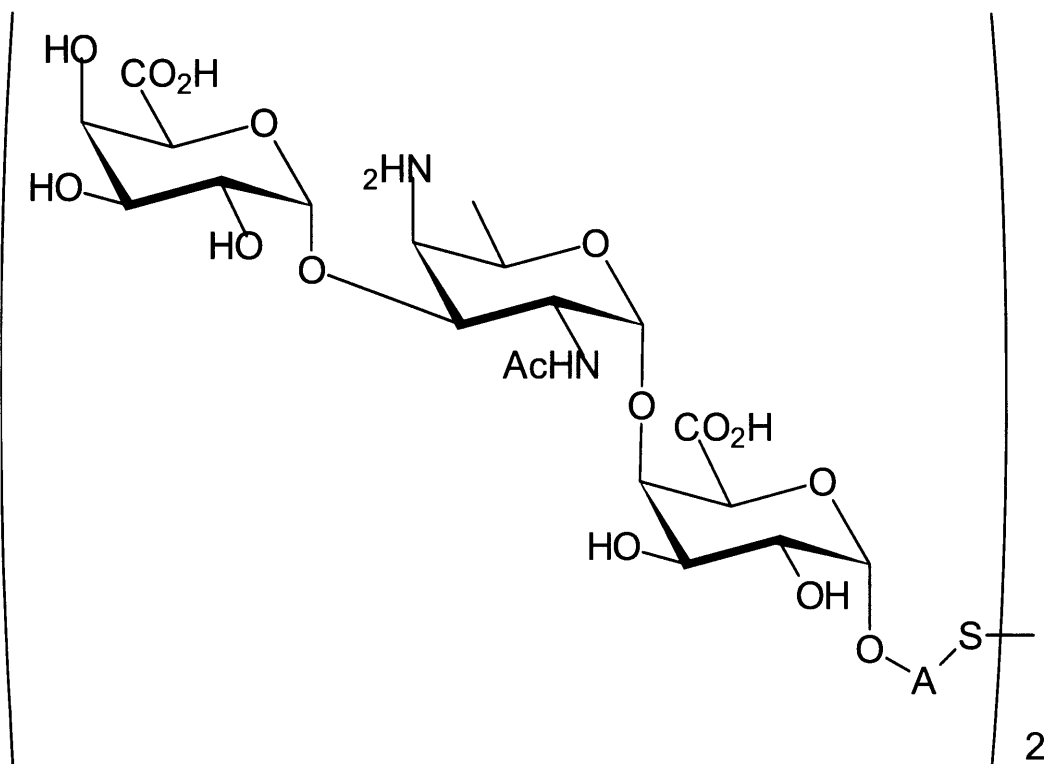
C 2 ) 一般式：



The diagram shows a branched oligosaccharide structure. It consists of three pyranose rings. The leftmost ring is substituted with a phosphate group (P2) at the 2-position and a carboxylate-linked phosphate group (CO2P3) at the 3-position. The 4-position of this ring is linked via an oxygen atom to the 6-position of a middle pyranose ring. The middle ring has an amino group (P7HN) at the 2-position and is substituted at the 3-position with a phosphate group (P1O). The 4-position of the middle ring is linked via an oxygen atom to the 6-position of a rightmost pyranose ring. The rightmost ring is substituted with a carboxylate-linked phosphate group (CO2P11) at the 3-position, a phosphate group (P9O) at the 2-position, and an amino acid residue (A-SP4) via an oxygen atom at the 4-position. The amino acid residue is shown as 'A' with 'SP4' below it.

である化合物 3 2 を提供するために、化合物 2 3 を、化合物 2 と反応させること、  
ここで、化合物 3 2 の式中、 $P^1 \sim P^4$ 、 $P^7 \sim P^9$ 、 $P^{11}$ 、および A は上述のよう  
に定義され、  
および、  
アジド基のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^1 \sim P^4$ 、 $P^7 \sim P^9$ 、 $P^{11}$  の  
切断による化合物 3 2 におけるトリサッカライドジスルフィド 3 3 への変換、ここで化合  
物 3 3 は、一般式：

【化 3 6】



3 3

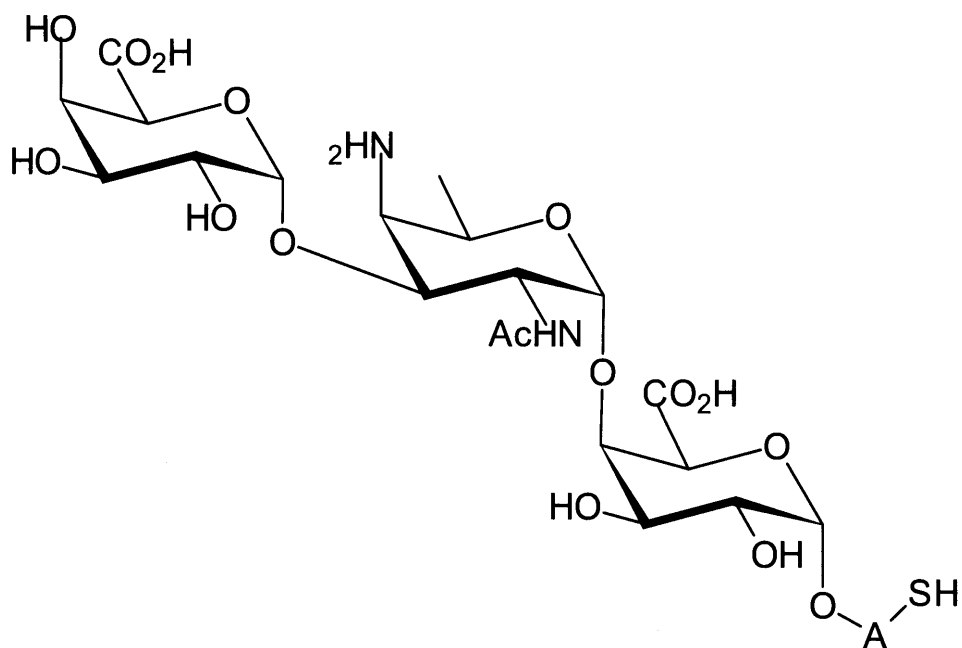
であり、

化合物 3 3 の式中、A は上述のように定義され；

および、

還元剤を用いて処理することによるトリサッカライドジスルフィド 3 3 のトリサッカライド 3 4 への変換、ここで、化合物 3 4 は一般式：

【化 3 7】



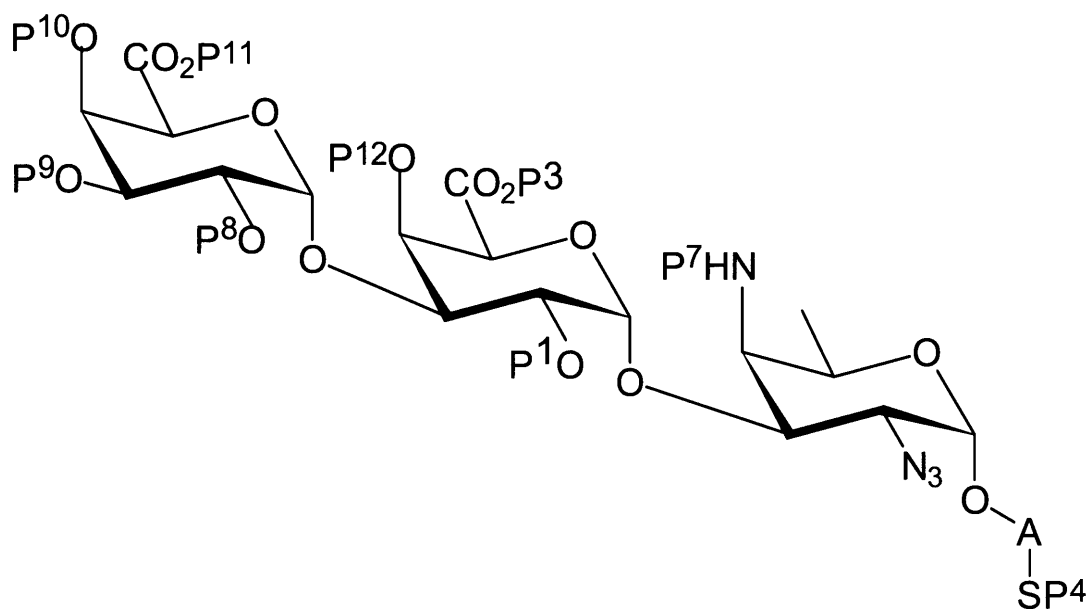
3 4 (H-S 2-S 1-S 3-O-A-SH)

であり、化合物 3 4 の式中、A は上述のように定義され；

または、

C 3 ) 一般式 :

【化 3 8】



### 3 5

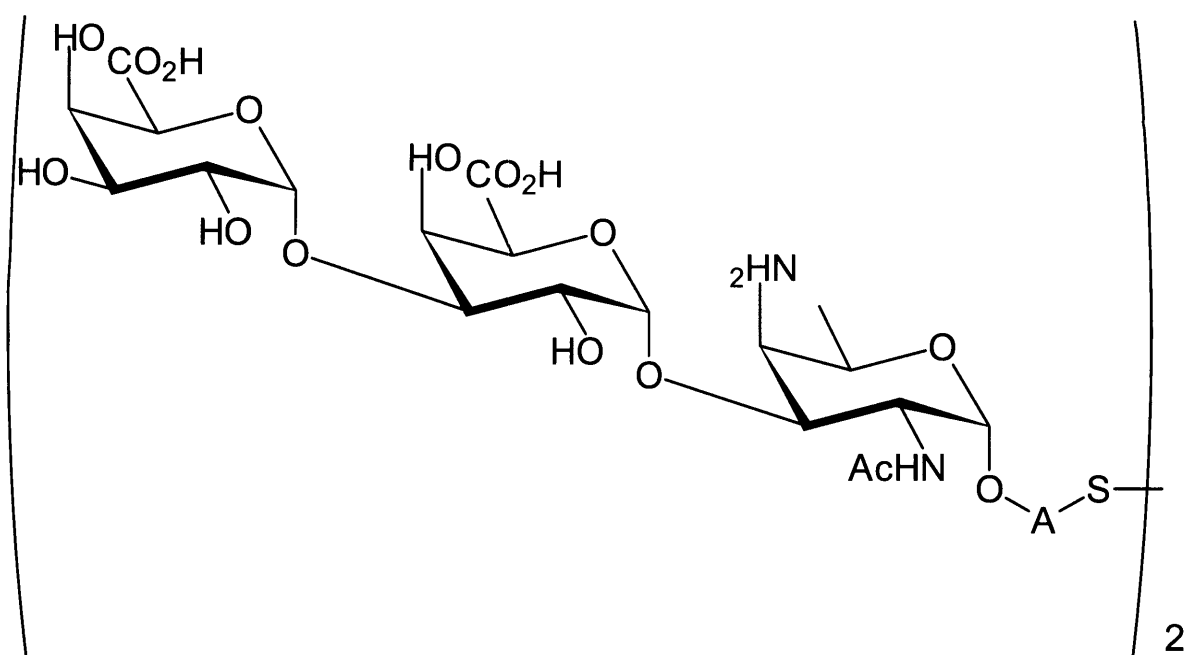
である化合物 3 5 を提供するために、化合物 2 7 を、化合物 1 3 と反応させること、

ここで、化合物 3 5 の式中、 $P^1$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^7 \sim P^{11}$ 、および A は上述のように定義され、

および、

アジド基のアセトアミド基への変換、および保護基  $P^1$ 、 $P^3$ 、 $P^4$ 、 $P^7 \sim P^{11}$  の切断による化合物 3 5 におけるトリサッカライドジスルフィド 3 6 への変換、ここで化合物 3 6 は、一般式 :

【化 3 9】

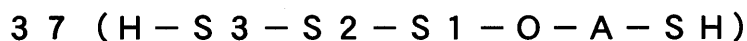
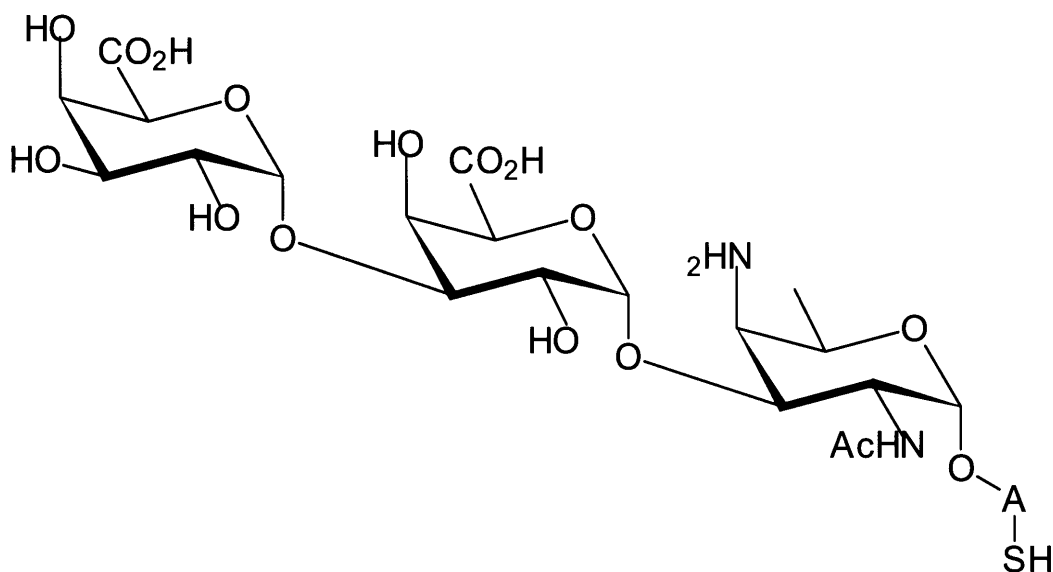


### 3 6

であり、

化合物 36 の式中、A は上述のように定義され；  
および、

還元剤を用いて処理することによるトリサッカライドジスルフィド 36 のトリサッカライド 37 への変換、ここで、化合物 37 は一般式：  
【化 40】



であり、化合物 37 の式中、A は上述のように定義される、合成。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の合成であって、ステップ D：

D) 一般式 (I) の化合物の塩を調製すること、または一般式 (I) の化合物の、もしくは一般式 (I) の化合物の塩の凍結乾燥体を調製すること、  
をさらに含む、合成。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の合成であって、化合物 2 および化合物 3、化合物 2 および化合物 12、並びに化合物 2 および化合物 23 との前記反応は、非極性溶媒、および極性非プロトン性溶媒の混合物中に DMTST および TTBPY が存在する溶液で行われる、合成。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の合成であって、化合物 29 を得るために、化合物 28 における保護基 P<sup>6</sup> の保護基 P<sup>13</sup> との置換は、二つのステップで行われ、第 1 に、溶媒中で、または溶媒の混合物中で化合物 28 をヒドラジン、またはヒドラジニウム塩と反応させることを含み、第 2 に、第 1 のステップ後に得られた生成物を、非極性溶媒中で BnOCH<sub>2</sub>SCy、DMTST、および TTBPY と処理することである、合成。

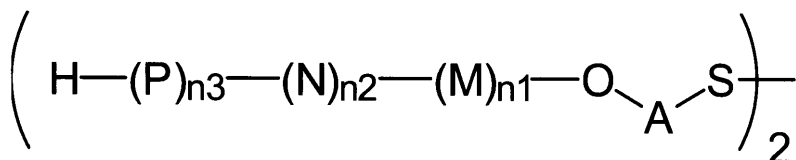
【請求項 6】

請求項 2 に記載の合成であって、前記保護基の切断は、第 1 に、極性非プロトン性溶媒および極性プロトン性溶媒の混合物中で塩基を用いて処理することにより塩基に不安定な保護基の切断；第 2 に、極性プロトン性溶媒および極性非プロトン性溶媒の混合物中でナトリウムおよびアンモニアに曝すことにより水素化に敏感な保護基の切断を含む、合成。

【請求項 7】

一般式 (II)：

【化 4 1】



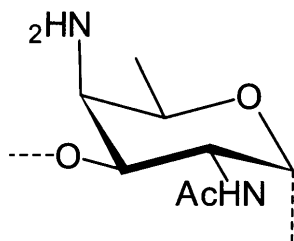
( I I )

式中、A は  $(\text{CH}_2)_{o1}$  を表し；

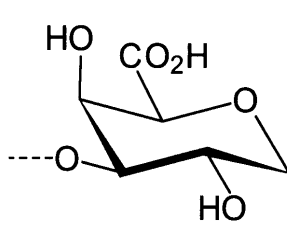
$o1$  は、1, 2, 3, 4, 5 及び 6 から選択される整数を表し；

M、N、および P は、互いに独立して次の断片を表し；

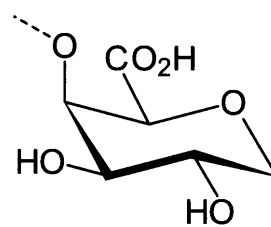
【化 4 2】



S1



S2



S3

ここで、前記糖断片 S 1、S 2、S 3 は、O - グリコシド結合を介して互いに連結され、および - O - A - S 断片に連結され、各糖断片 S 1、S 2、および S 3 は、前記断片 H - (P)<sub>n3</sub> - (N)<sub>n2</sub> - (M)<sub>n1</sub> - O - A - S において多くて 1 回存在し、糖断片 S 1 は、- O - A - S および糖断片 S 3 に同時に連結されることができず、糖断片 S 3 は、- O - A - S および糖断片 S 2 に同時に連結されることができず、糖断片 S 2 は、- O - A - S および糖断片 S 1 に同時に連結されることができず、並びに、

$n1$ 、 $n2$ 、および  $n3$  は、0 および 1 から選択される整数であり、ここで前記整数  $n1$ 、 $n2$ 、および  $n3$  の少なくとも一つは、1 である、

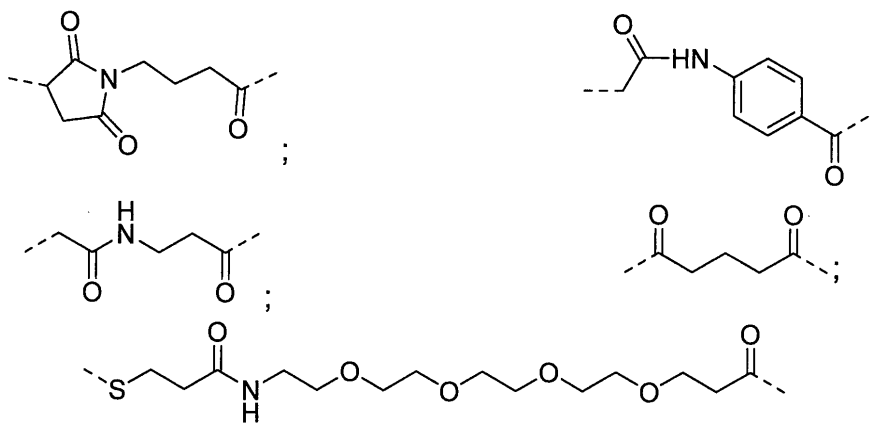
一般式 ( I I ) である中間体、およびこれらのサッカライドの薬学的に許容できる塩。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の一般式 ( I ) のサッカライドであって、

次のフラグメント

【化 4 3】



の 1 つを介して担体タンパク質にチオール基を介して共有結合的に結合されたサッカライドを含む複合糖質。

【請求項 9】

細菌と関連する疾患に対する免疫付与においてワクチンとしての使用のための請求項 8

に記載の複合糖質であって、

- 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc - (1 4) - - D  
 - GalAp - (1 3) - - D - GalAp  
 - 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc - (1 4) - - D  
 - GalAp  
 - D - GalAp - (1 3) - - D - GalAp  
 - D - GalAp  
 - 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc  
 - D - GalAp - (1 3) - - D - GalAp - (1 3) - - 2, 4, 6  
 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc  
 - D - GalAp - (1 3) - - 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D -  
 GalNAc  
 - D - GalAp - (1 3) - - 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D -  
 GalNAc - (1 4) - - D - GalAp

から選択されるサッカライド構造を細菌の莢膜ポリサッカライドにおいて含む、複合糖質。

【請求項 10】

前記細菌は、ストレプトコッカス ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 1 型である、請求項 9 に記載の 使用のための 複合糖質。

【請求項 11】

細菌と関連する前記疾患は、肺炎、髄膜炎、中耳炎、菌血症、並びに、慢性気管支炎、副鼻腔炎、関節炎および結膜炎の急激な悪化を含む、請求項 9 に記載の 使用のための 複合糖質。

【請求項 12】

少なくとも一つの薬学的に許容できる抗凍結剤、リオプロテクタント (lyoprotectant)、賦形剤および/または希釈剤と共に、請求項 8 に記載の複合糖質、および/または請求項 1 に記載のサッカライド、および/または請求項 7 に記載の中間体を含む医薬組成物。

【請求項 13】

ストレプトコッカス ニューモニエ (*Streptococcus pneumoniae*) 細菌と関連する疾患に対する免疫において使用するための請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

請求項 13 に記載の使用のための医薬組成物であって、

前記ストレプトコッカス ニューモニエ細菌は、ストレプトコッカス ニューモニエ 1 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 4 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 9 V 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 2 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 19 F 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 3 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 19 A 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 12 F 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 31 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 7 F 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 5 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 14 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 6 A 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 6 B 型、ストレプトコッカス ニューモニエ 18 C 型、およびストレプトコッカス ニューモニエ 23 F 型を含む、または、からなる群から選択される、使用のための 医薬組成物。

【請求項 15】

- 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc - (1 4) - - D  
 - GalAp - (1 3) - - D - GalAp  
 - 2, 4, 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - GalNAc - (1 4) - - D  
 - GalAp  
 - D - GalAp - (1 3) - - D - GalAp

- D - G a l A p  
 - 2 , 4 , 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - G a l N A c  
 - D - G a l A p - ( 1 3 ) - - D - G a l A p - ( 1 3 ) - - 2 , 4 , 6  
 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D - G a l N A c  
 - D - G a l A p - ( 1 3 ) - - 2 , 4 , 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D -  
 G a l N A c  
 - D - G a l A p - ( 1 3 ) - - 2 , 4 , 6 - トリデオキシ - 4 - アミノ - D -  
 G a l N A c - ( 1 4 ) - - D - G a l A p

から選択されるサッカライド構造を細菌の莢膜ポリサッカライドにおいて含む細菌によ  
 って引き起こされる疾患の診断のための免疫学的アッセイにおけるマーカーとして使用す  
 るための、請求項 1 に記載のサッカライド、および / または請求項 7 に記載の中間体。