

【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31年1月17日 (2019.1.17)

【公表番号】特表2018-503603(P2018-503603A)

【公表日】平成30年2月8日 (2018.2.8)

【年通号数】公開・登録公報2018-005

【出願番号】特願2017-528894(P2017-528894)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/46 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 47/68 (2017.01)

A 6 1 K 31/395 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

C 1 2 N 1/20 (2006.01)

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

【F I】

C 0 7 K 16/46 Z N A

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 R

A 6 1 K 47/68

A 6 1 K 31/395

A 6 1 P 31/04

C 1 2 N 1/20 A

C 1 2 N 15/00 A

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月3日 (2018.12.3)

【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】

以下の式、

$A b - (P M L - a b x)_p$ 、を有し、

式中、

A b が、抗壁テイコ酸 (W T A) 抗体であり、

P M L が、以下の式、

- S t r - P M - Y -

を有する、プロテアーゼ切断可能な非ペプチドリinkerであって、

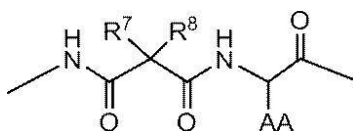
式中、S t r がストレッチャー単位であり、P M がペプチドミメティック単位であり、

Y がスペーサー単位であり、

a b x が、リファマイシン型抗生物質であり、

p が、1 ~ 8 の整数であり、

P M が、式、



を有し、式中、 R^7 及び R^8 が合わせて、 $C_3 - C_7$ シクロアルキル環を形成し、
 AA が、 H 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、
 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、 $-CHCH(C_6H_5)CH_3$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$ から選択されるアミノ酸側鎖である
 抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 2】

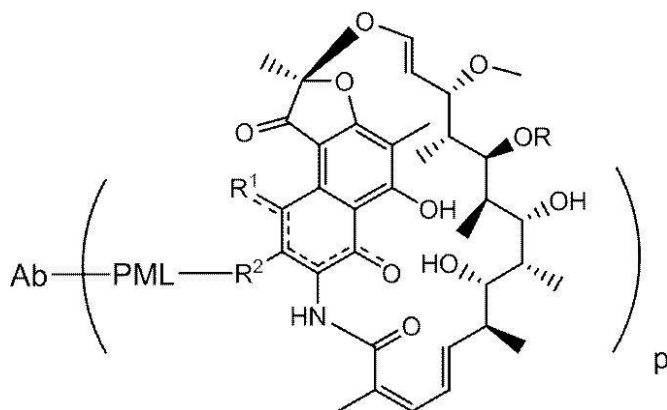
前記リファマイシン型抗生物質が、リファラジル型抗生物質である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 3】

前記リファマイシン型抗生物質が、前記プロテアーゼ切断可能な非ペプチドリinker に結合している第 4 級アミンを含む、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 4】

式 I を有し、



I

式中、

破線が、任意選択の結合を示し、

R が、 H 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、または $C(O)CH_3$ であり、

R^1 が OH であり、

R^2 が $CH=N$ - (ヘテロシクリル) であり、式中、前記ヘテロシクリルが、 $C(O)CH_3$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、 $C_1 - C_{12}$ ヘテロアリール、 $C_2 - C_{20}$ ヘテロシクリル、 $C_6 - C_{20}$ アリール、及び $C_3 - C_{12}$ カルボシクリルから独立して選択される 1 つ以上の基と任意に置換されるか、

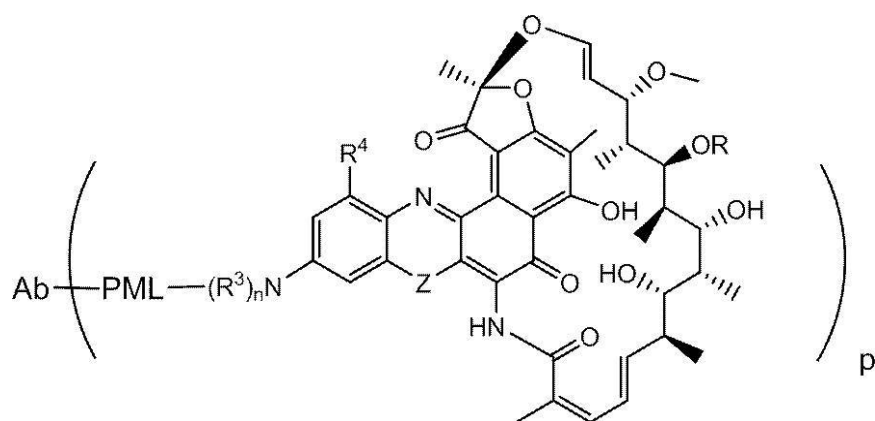
または、 R^1 及び R^2 が、5 または 6 員縮合ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、任意に、スピロまたは縮合 6 員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはカルボシクリル環を形成し、前記スピロまたは縮合 6 員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはカルボシクリル環が、任意に置換された H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、または OH であり、

PML が、 R^2 と結合している前記プロテアーゼ切断可能な非ペプチドリinker、または R^1 及び R^2 によって形成された前記縮合ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルであり、

Ab が、抗 WTA 抗体 である、請求項 1 に記載の 抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 5】

以下の式を有し、



式中、

R^3 が、独立して、H 及び $C_1 - C_{12}$ アルキルから選択され、

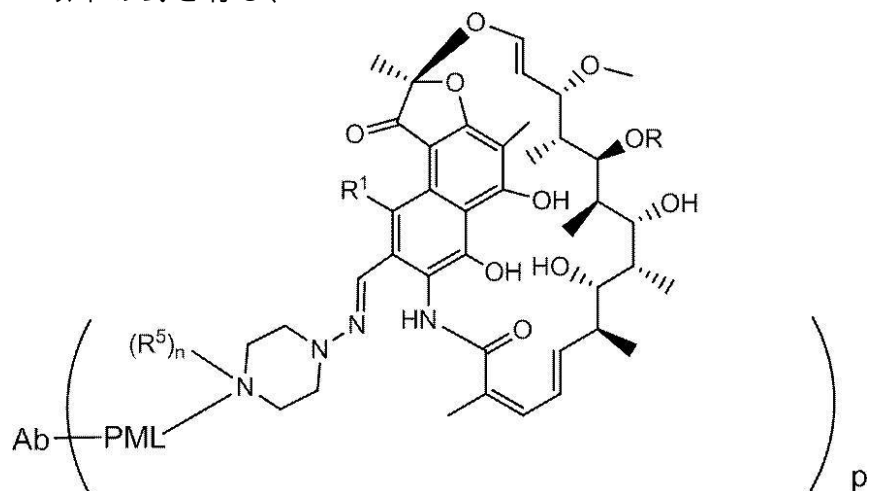
n が、1 または 2 であり、

R^4 が、H、F、Cl、Br、I、 $C_1 - C_{12}$ アルキル、及び OH から選択され、

Z が、NH、N($C_1 - C_{12}$ アルキル)、O、及び S から選択される、請求項 4 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 6】

以下の式を有し、



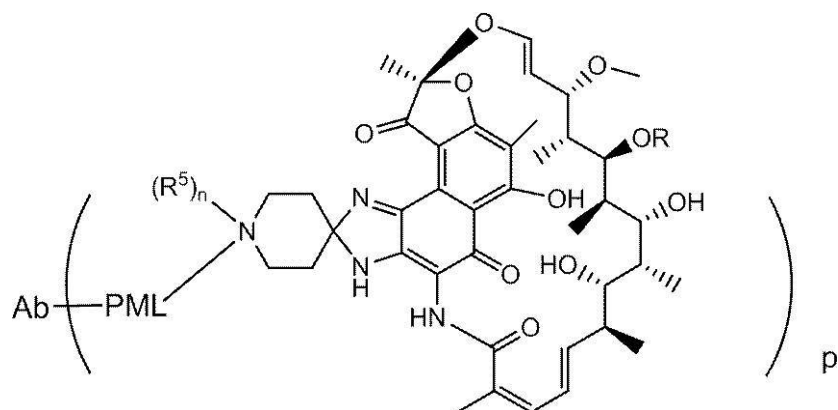
式中、

R^5 が、H 及び $C_1 - C_{12}$ アルキルから選択され、

n は、0 または 1 である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 7】

以下の式を有し、



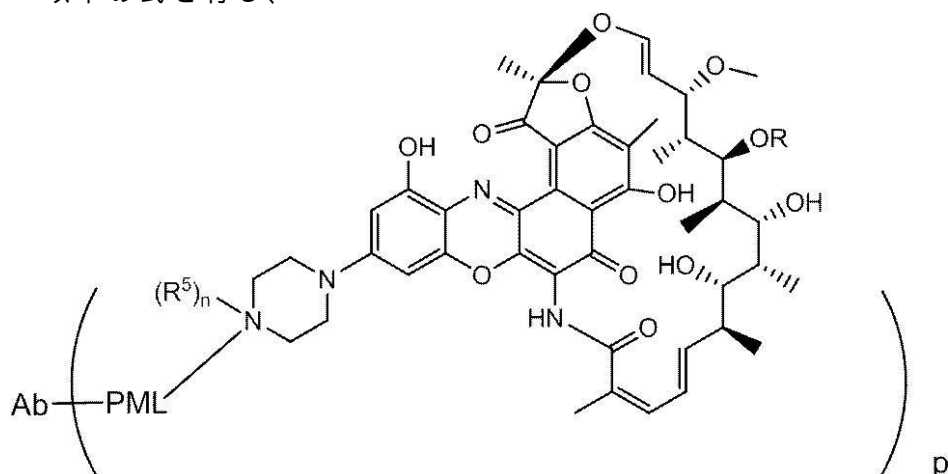
式中、

R^5 が、H 及び $C_1 - C_{12}$ アルキルから選択され、

n は、0 または 1 である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 8】

以下の式を有し、



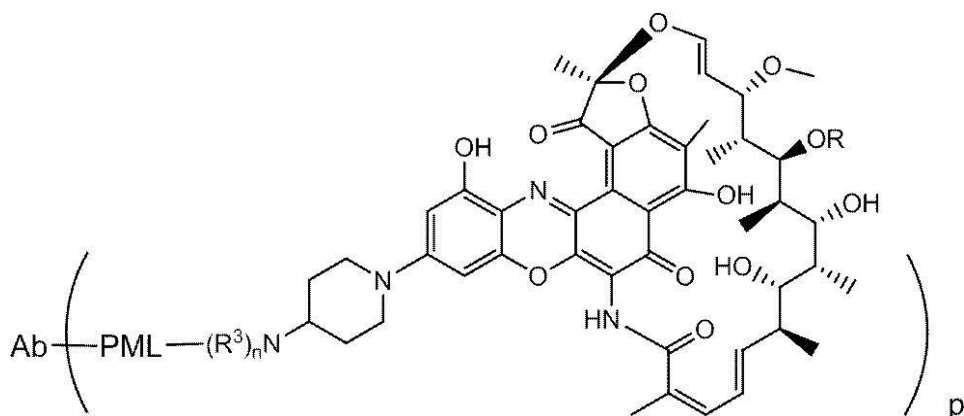
式中、

R^5 が、独立して、H 及び C_{1-12} アルキルから選択され、

n は、0 または 1 である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 9】

以下の式を有し、



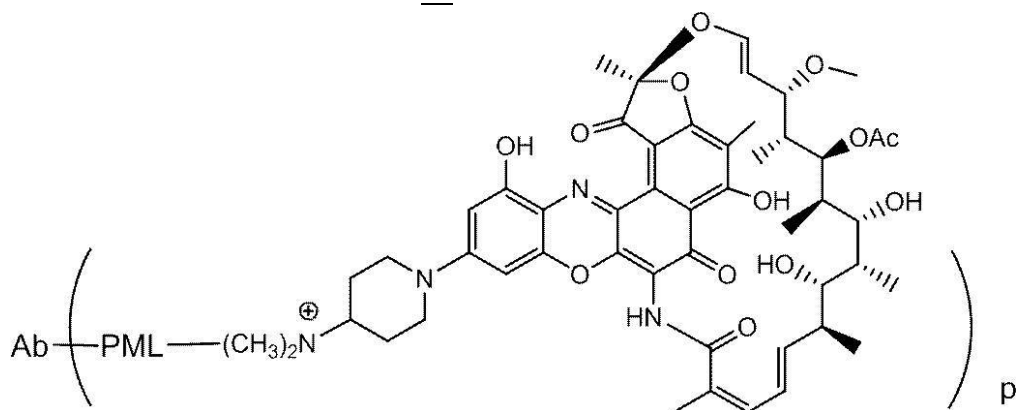
式中、

R^3 が、独立して、H 及び C_{1-12} アルキルから選択され、

n が、1 または 2 である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

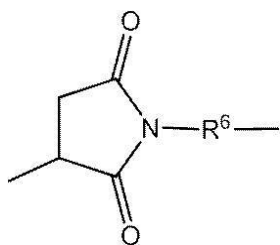
【請求項 10】

以下の式を有する、請求項 9 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。



【請求項 11】

Str が、以下の式を有し、



式中、 R^6 が、 $C_1 - C_{12}$ アルキレン、 $C_1 - C_{12}$ アルキレン - $C(=O)$ 、 $C_1 - C_{12}$ アルキレン - NH 、 $(CH_2CH_2O)_r$ 、 $(CH_2CH_2O)_r - C(=O)$ 、 $(CH_2CH_2O)_r - CH_2$ 、及び $C_1 - C_{12}$ アルキレン - $NHC(=O)CH_2CH$ (チオフェン - 3 - イル) からなる群から選択され、式中、 r が、1 ~ 10 の範囲内の整数である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 12】

R^6 が、 $(CH_2)_5$ である、請求項 11 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

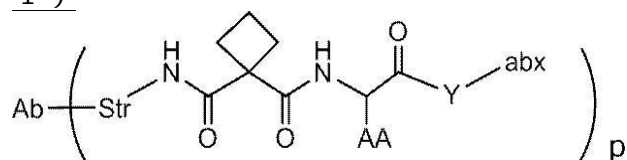
【請求項 13】

Y が、パラ - アミノベンジルまたはパラ - アミノベンジロキシカルボニルを含む、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

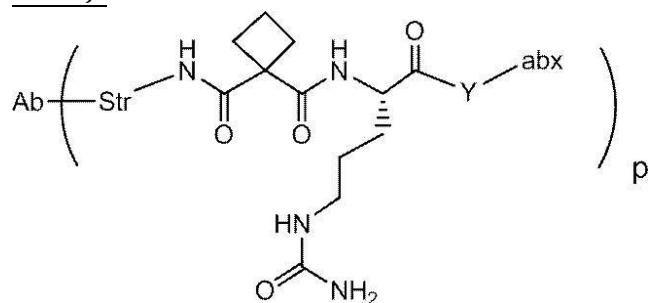
【請求項 14】

以下の式：

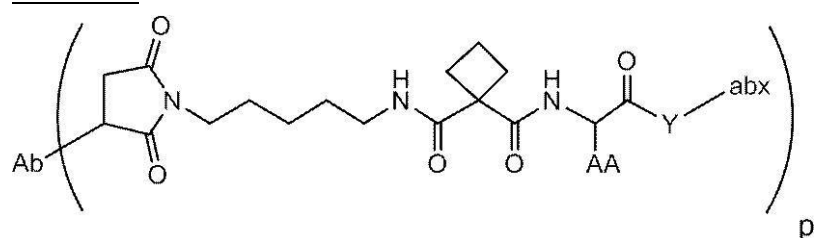
i)



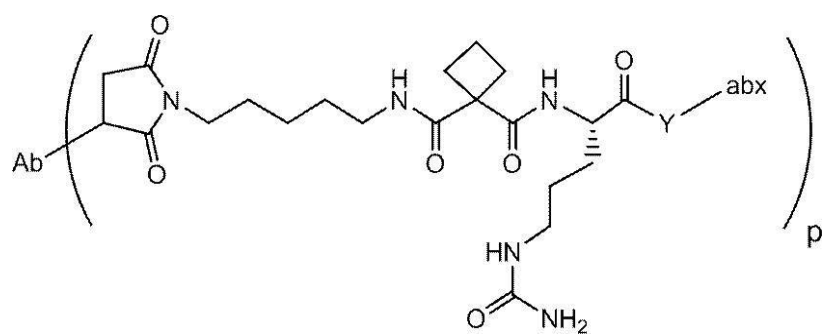
ii)



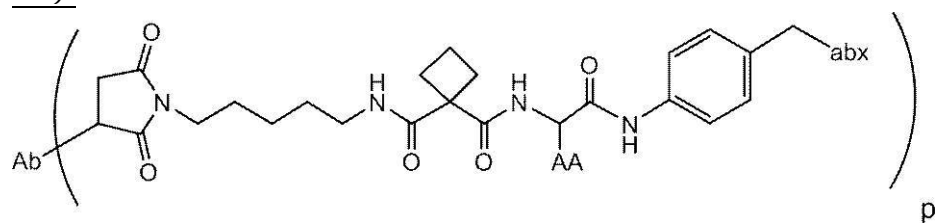
iii)



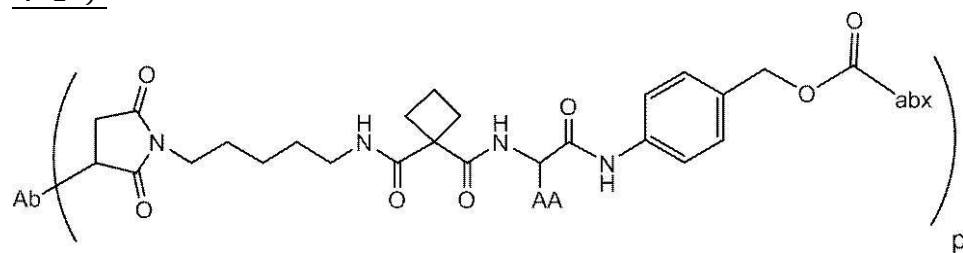
iv)



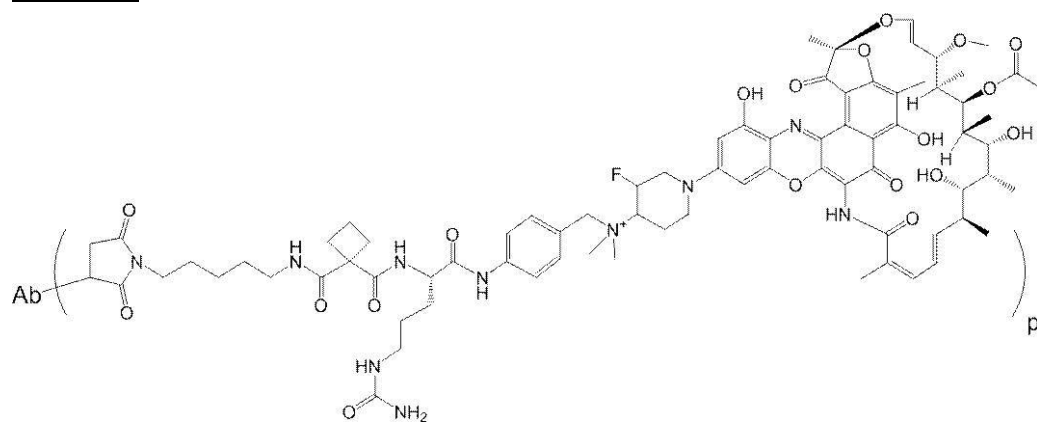
$\frac{i}{v)}$



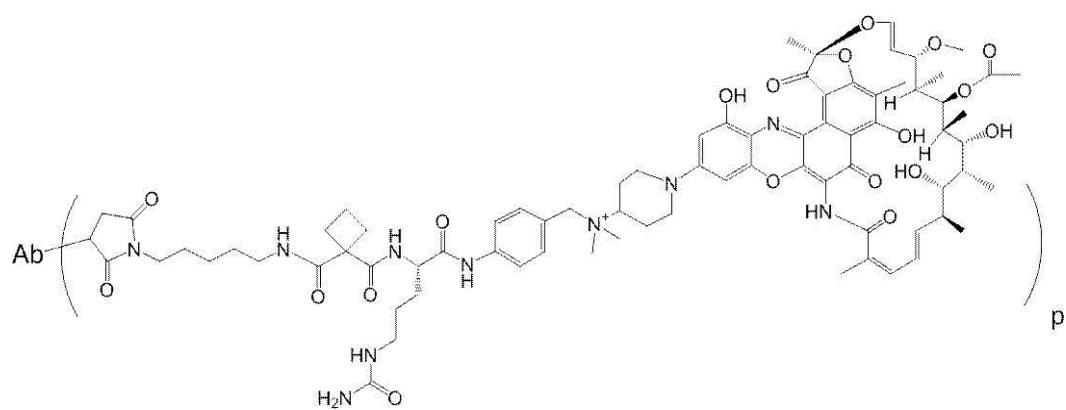
$\frac{i}{v\ i)}$



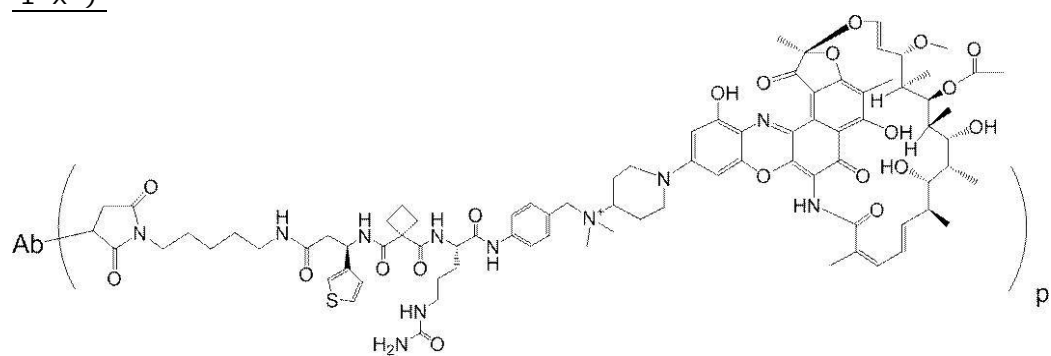
$\frac{i}{v\ i\ i)}$



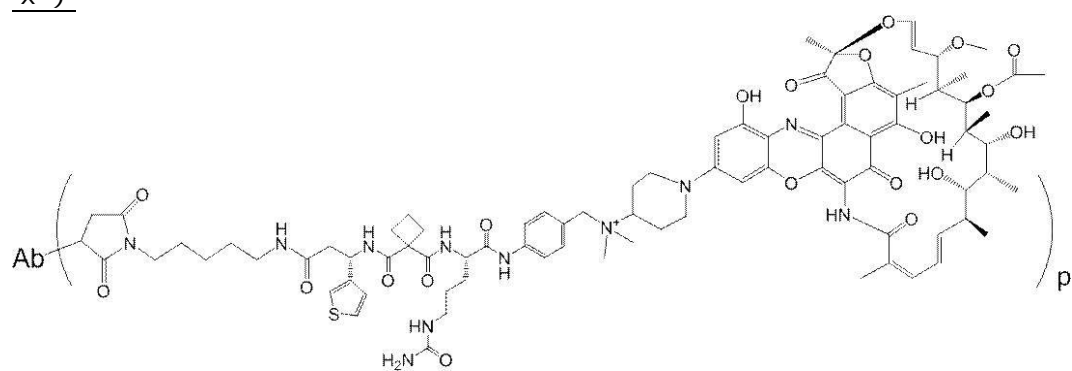
$\frac{i}{v\ i\ i\ i)}$



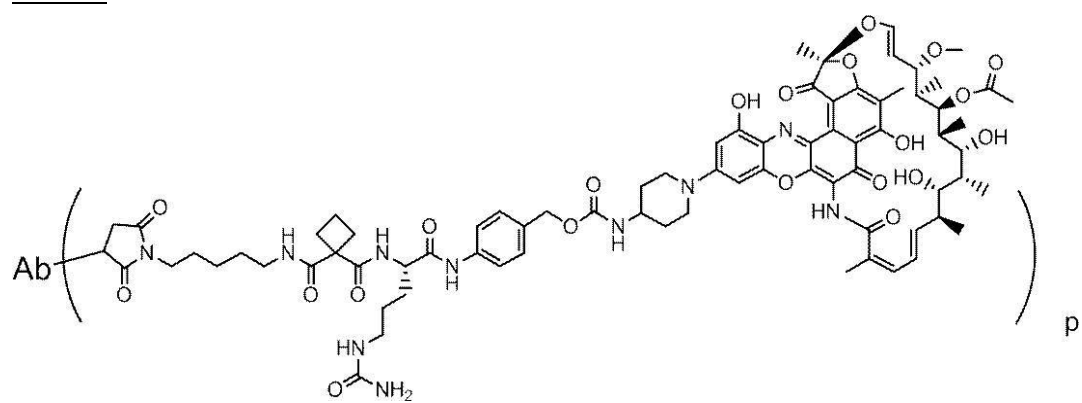
i
i x)



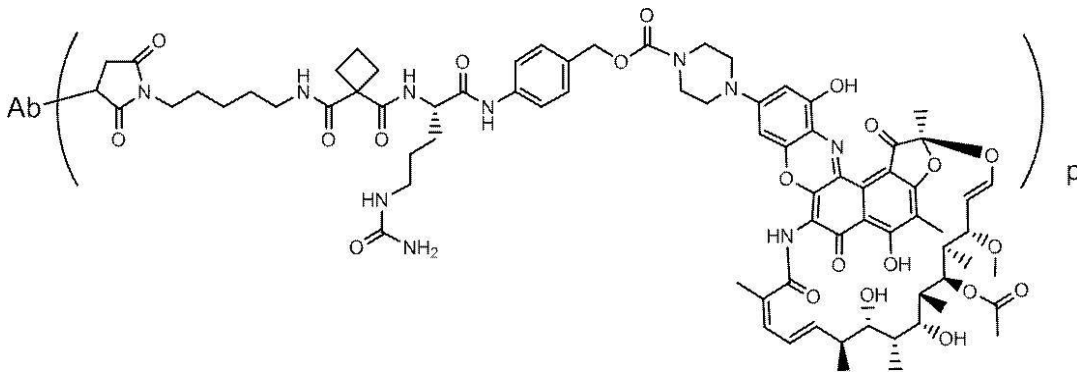
i
x)



i
x i)



i 及び
x i i)



から選択される、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 15】

前記抗体が、抗 W T A モノクローナル抗体である、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 16】

前記抗 W T A 抗体が、軽 (L) 鎖及び重 (H) 鎖を含み、前記 L 鎖が、K S S Q S I F R T S R N K N L L N (配列番号 99) の配列を含む C D R L 1、W A S T R K S (配列番号 100) の配列を含む C D R L 2、及び Q Q Y F S P P Y T (配列番号 101) の配列を含む C D R L 3 を含み、かつ前記 H 鎖が、S F W M H (配列番号 102) の配列を含む C D R H 1、F T N N E G T T T A Y A D S V R G (配列番号 103) の配列を含む C D R H 2、及び G E G G L D D (配列番号：118) の配列を含む C D R H 3 を含み、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 17】

前記抗 W T A 抗体が：

(a) 重鎖可変領域 (V H) を含み、前記 V H が、配列番号 156 を有するアミノ酸配列含み；かつ / または

(b) 軽鎖可変領域 (V L) を含み、前記 V L が、配列番号 119 を有するアミノ酸配列を含む

請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 18】

前記抗 W T A 抗体が、軽 (L) 鎖及び重 (H) 鎖を含み、前記 L 鎖が、R A S Q T I S G W L A (配列番号：33) の配列を含む C D R L 1、K A S T L E S (配列番号：34) の配列を含む C D R L 2、及び Q Q Y K S Y S F N (配列番号：35) の配列を含む C D R L 3 を含み、かつ前記 H 鎖が、S Y D I N (配列番号：36) の配列を含む C D R H 1、W M N A N S G N T G Y A Q K F Q G (配列番号：37) の配列を含む C D R H 2、及び S S I L V R G A L G R Y F D L (配列番号：38) の配列を含む C D R H 3 を含み、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 19】

前記抗 W T A 抗体が：

(a) 配列番号 112 を有するアミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (V H)；及び / または

(b) 配列番号 111 を有するアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (L H)

を含む、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 20】

前記抗 W T A 抗体が、軽 (L) 鎖及び重 (H) 鎖を含み、

(a) 前記 L 鎖が、R A S Q T I S G W L A (配列番号：39) の配列を含む C D R L 1、K A S T L E S (配列番号：40) の配列を含む C D R L 2、及び Q Q Y K S Y S F N (配列番号：41) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、S Y D I N (配列番号：42) の配列を含む C D R H 1、W M N A N S G N T G Y A Q K F Q G (配列番号：43) の配列を含む C D R H 2、及び S S I L V R G A L G R Y F D L (配列番号：44) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(b) 前記 L 鎖が、R A S Q F V S R T S L A (配列番号：45) の配列を含む C D R L 1、E T S S R A T (配列番号：46) の配列を含む C D R L 2、及び H K Y G S G P R T (配列番号：47) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、N Y D F I (配列番号：48) の配列を含む C D R H 1、W M N P N S Y N T G Y G Q K F Q G (配列番号：49) の配列を含む C D R H 2、及び A V R G Q L L S E Y (配列番号：50) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(c) 前記 L 鎖が、R A S Q S V S S S Y L A (配列番号：51) の配列を含む C D R L 1、D A S S R A T (配列番号：52) の配列を含む C D R L 2、及び Q K Y G S T P R P (配列番号：53) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、S Y D I N (配列番号：54) の配列を含む C D R H 1、W M N P N S G N T N Y A Q R F Q G (配列番号：55) の配列を含む C D R H 2、及び E R W S K D T G H Y Y Y Y G M D V (配列番号：56) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(d) 前記 L 鎖が、R A S L D I T N H L A (配列番号：57) の配列を含む C D R L 1、E A S I L Q S (配列番号：58) の配列を含む C D R L 2、及び E K C N S T P R T (配列番号：59) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、N Y D I N (配列番号：NO：60) の配列を含む C D R H 1、W M N P S S G R T G Y A P K F R G (配列番号：61) の配列を含む C D R H 2、及び G G G Y Y D S S G N Y H I S G L D V (配列番号：NO：62) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(e) 前記 L 鎖が、R A S Q S V G A I Y L A (配列番号：63) の配列を含む C D R L 1、G V S N R A T (配列番号：64) の配列を含む C D R L 2、及び Q L Y T S S R A L T (配列番号：65) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、A Y A M N (配列番号：66) の配列を含む C D R H 1、S I T K N S D S L Y Y A D S V K G (配列番号：67) の配列を含む C D R H 2、及び L A A R I M A T D Y (配列番号：68) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(f) 前記 L 鎖が、R A S Q G I R N G L G (配列番号：69) の配列を含む C D R L 1、P A S T L E S (配列番号：70) の配列を含む C D R L 2、及び L Q D H N Y P P T (配列番号：71) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、Y Y S M I (配列番号：72) の配列を含む C D R H 1、S I D S S S R Y L Y Y A D S V K G (配列番号：73) の配列を含む C D R H 2、及び D G D D I L S V Y R G S G R P F D Y (配列番号：74) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(g) 前記 L 鎖が、R A S Q G I R N G L G (配列番号：75) の配列を含む C D R L 1、P A S T L E S (配列番号：76) の配列を含む C D R L 2、及び L Q D H N Y P P S (配列番号：77) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、Y Y S M I (配列番号：78) の配列を含む C D R H 1、S I D S S S R Y R Y Y T D S V K G (配列番号：79) の配列を含む C D R H 2、及び D G D D I L S V Y Q G S G R P F D Y (配列番号：80) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(h) 前記 L 鎖が、R A S Q S V R T N V A (配列番号：81) の配列を含む C D R L 1、G A S T R A S (配列番号：82) の配列を含む C D R L 2、及び L Q Y N T W P R T (配列番号：83) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、T N D M S (配列番号：84) の配列を含む C D R H 1、T I I G I D D T T H Y A D S V R G (配列番号：85) の配列を含む C D R H 2、及び N S G I Y S F (配列番号：86) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(i) 前記 L 鎖が、R A S Q D I G S S L A (配列番号：87) の配列を含む C D R L 1、A T S T L Q S (配列番号：88) の配列を含む C D R L 2、及び Q Q L N N Y V H S (配列番号：89) の配列を含む C D R L 3 を含み；かつ前記 H 鎖が、D Y A M G (配列番号：90) の配列を含む C D R H 1、V V T G H S Y R T H Y A D S V K G (配列番号：91) の配列を含む C D R H 2、及び R I W S Y G D D S F D V (配列番号：92) の配列を含む C D R H 3 を含む；

(j) 前記 L 鎖が、R A S Q S I G D R L A (配列番号：93) の配列を含む C D R L 1、W A S N L E G (配列番号：94) の配列を含む C D R L 2、及び Q Q Y K S Q W

S (配列番号：95) の配列を含む CDR L3 を含み；かつ前記 H 鎖が、SYAMN (配列番号：96) の配列を含む CDR H1、YISSIETIYYADSVKG (配列番号：97) の配列を含む CDR H2、及び DRLVDVPLSSPNS (配列番号：98) の配列を含む CDR H3 を含む；または
(k) 前記 L 鎖が、RASQFTNHLYLN (配列番号：105) の配列を含む CDR L1、VASNLQS (配列番号：106) の配列を含む CDR L2、及び QQSYRTPTYT (配列番号：107) の配列を含む CDR L3 を含み；かつ前記 H 鎖が、SGYYN (配列番号：108) の配列を含む CDR H1、YILSGAHTDIKASLG (配列番号：109) の配列を含む CDR H2、及び SGVYSKYSLDV (配列番号：110) の配列を含む CDR H3 を含む
請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 21】

前記抗 WTA 抗体が、黄色ブドウ球菌と結合する、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 22】

前記抗体が、F(ab) または F(ab')₂ である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物。

【請求項 23】

請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物と、薬学的に許容される担体、流動促進剤、希釈剤、または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 24】

治療有効量の請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物を含む、患者における細菌感染症を治療するための医薬。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物を含む、宿主細胞を死滅させることなく、黄色ブドウ球菌に感染した患者の細胞内黄色ブドウ球菌を死滅させるための医薬。

【請求項 26】

リファマイシン型抗生物質を抗壁テイコ酸 (WTA) 抗体に結合させることを含む、請求項 1 に記載の抗体 - 抗生物質複合化合物を作製するためのプロセス。

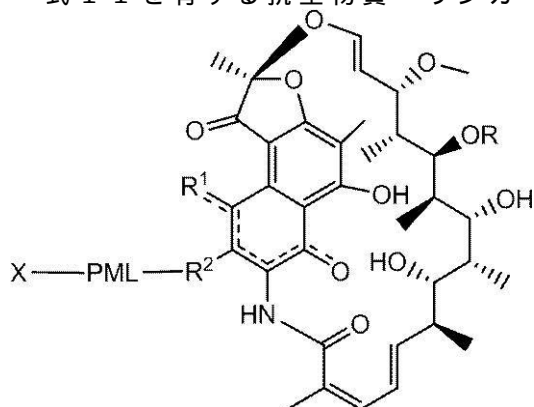
【請求項 27】

細菌感染症を治療するためのキットであって、

- a) 請求項 23 に記載の薬学的組成物と、
- b) 使用説明書と、を含む、キット。

【請求項 28】

式 II を有する抗生物質 - リンカー中間体であって、



II

式中、

破線が、任意選択の結合を示し、

R が、H、C₁ - C₁₂ アルキル、または C(O)CH₃ であり、

R^1 が OH であり、

R^2 が $CH=N-$ (ヘテロシクリル) であり、式中、前記ヘテロシクリルが、 $C(O)CH_3$ 、 $C_{1-C_{12}}$ アルキル、 $C_{1-C_{12}}$ ヘテロアリール、 $C_{2-C_{20}}$ ヘテロシクリル、 $C_{6-C_{20}}$ アリール、及び $C_{3-C_{12}}$ カルボシクリルから独立して選択される 1 つ以上の基と任意に置換されるか、

または、 R^1 及び R^2 が、5 または 6 員縮合ヘテロアリールまたはヘテロシクリルを形成し、任意に、スピロまたは縮合 6 員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはカルボシクリル環を形成し、前記スピロまたは縮合 6 員ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール、またはカルボシクリル環が、任意に置換された H、F、Cl、Br、I、 $C_{1-C_{12}}$ アルキル、または OH であり、

PM が、 R^2 、または R^1 及び R^2 によって形成される前記縮合ヘテロアリールもしくはヘテロシクリルと結合し、式、

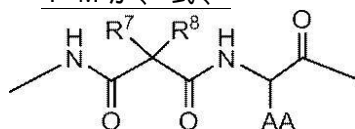
- Str - PM - Y -

を有し、

式中、Str がストレッチャー単位であり、PM がペプチドミメティック単位であり、Y がスペーサー単位である、プロテアーゼ切断可能な非ペプチドリナーであり、

X が、マレイミド、チオール、アミノ、臭化物、プロモアセトアミド、ヨードアセトアミド、p-トルエンスルホナート、ヨウ化物、ヒドロキシル、カルボキシル、ピリジルジスルフィド、及び N-ヒドロキシスクシンイミドから選択される反応性官能基であり、

PM が、式、



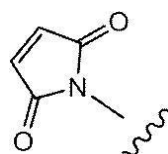
を有し、式中、 R^7 及び R^8 が合わせて、 C_3-C_7 シクロアルキル環を形成し、

AA が、H、 $-CH_3$ 、 $-CH_2(C_6H_5)$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH_2NHC(NH)NH_2$ 、 $-CHCH(CH_3)CH_3$ 、及び $-CH_2CH_2CH_2NHC(O)NH_2$ から選択されるアミノ酸側鎖である

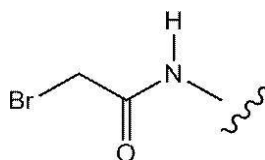
抗生物質 - リンカー 中間体。

【請求項 29】

X が、



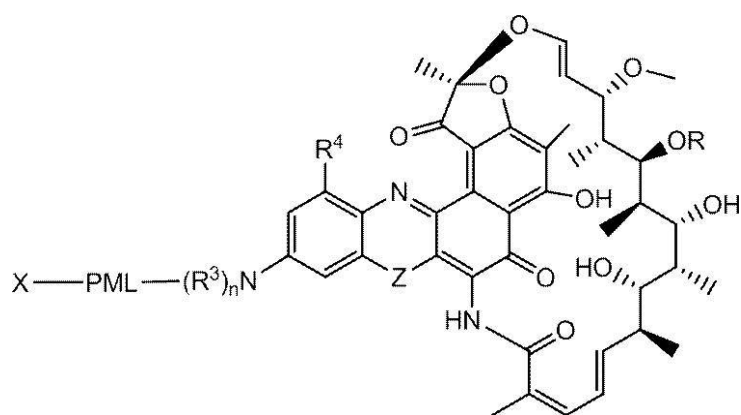
または



である、請求項 28 に記載の抗生物質 - リンカー 中間体。

【請求項 30】

以下の式を有し、



式中、

R^3 が、独立して、H 及び $C_{11} - C_{12}$ アルキルから選択され、

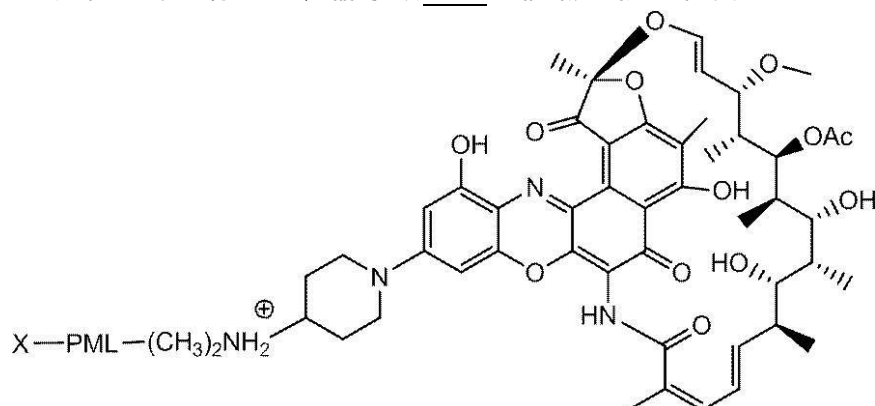
n が、1 または 2 であり、

R^4 が、H、F、Cl、Br、I、 $C_{11} - C_{12}$ アルキル、及び OH から選択され、

Z が、NH、N($C_{11} - C_{12}$ アルキル)、O、及び S から選択される、請求項 28 に記載の抗生物質 - リンカー中間体。

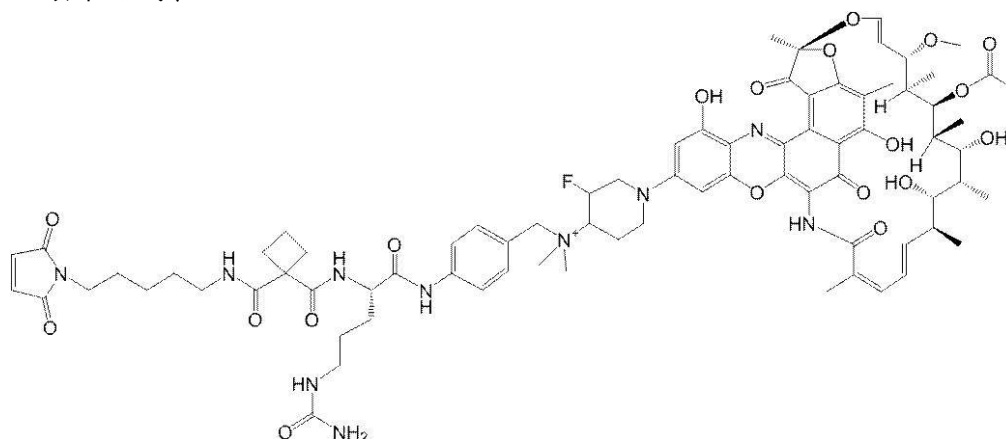
【請求項 31】

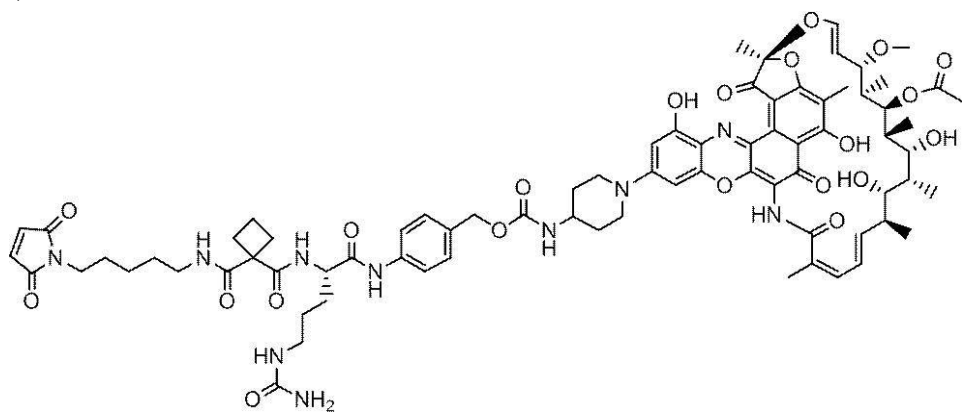
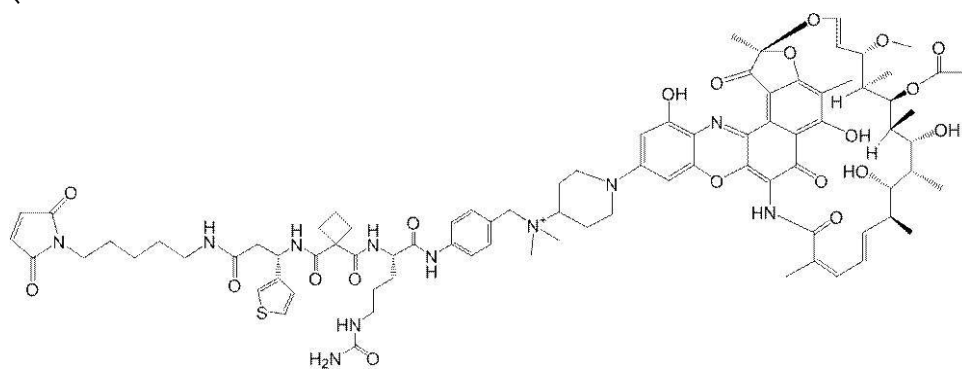
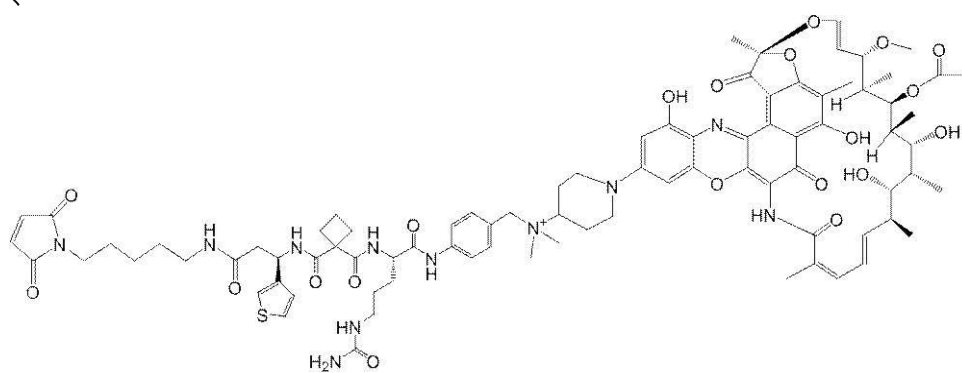
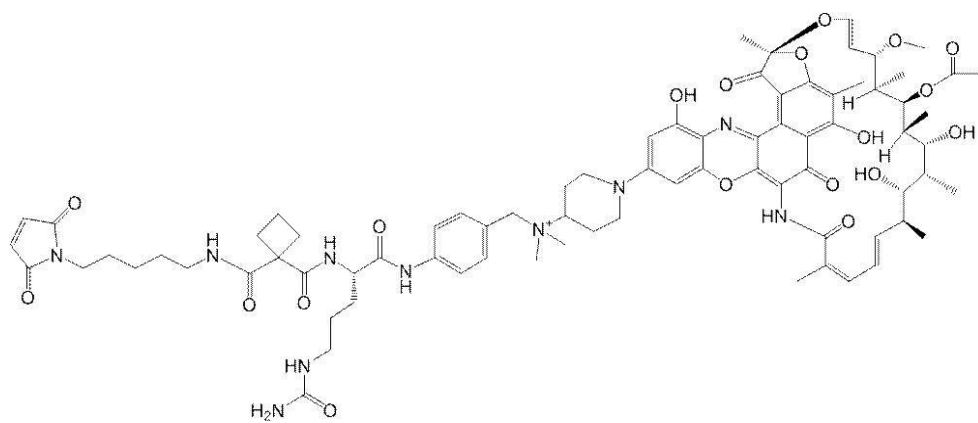
以下の式を有する、請求項 28 に記載の抗生物質 - リンカー中間体。



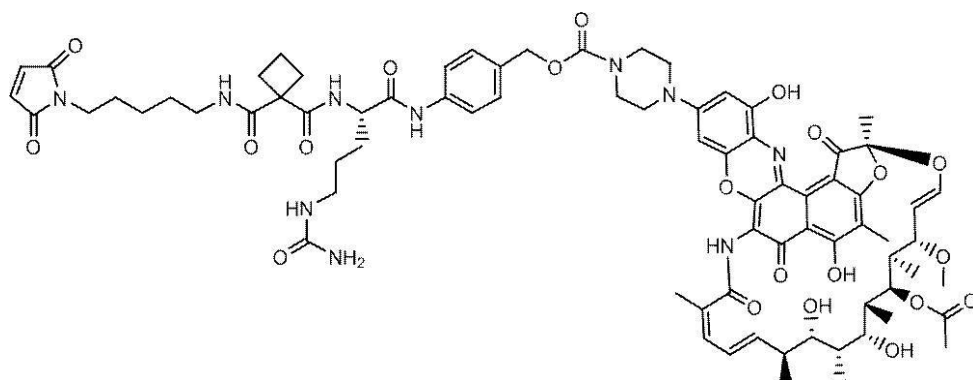
【請求項 32】

以下の式、





、及び



から選択される、請求項 2 8 に記載の抗生物質 - リンカー 中間体。

【請求項 3 3】

前記患者が、ブドウ球菌系細菌に感染する、請求項 2 4 に記載の医薬。

【請求項 3 4】

前記患者が、黄色ブドウ球菌に感染する、請求項 3 3 に記載の医薬。

【請求項 3 5】

約 5 0 m g / k g ~ 1 0 0 m g / k g の範囲内の用量の前記抗体 - 抗生物質複合化合物を含む、請求項 2 4 に記載の医薬。