

【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28年12月1日(2016.12.1)

【公表番号】特表2015-534996(P2015-534996A)

【公表日】平成27年12月7日(2015.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2015-076

【出願番号】特願2015-539541(P2015-539541)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/18	(2006.01)
C 1 2 N	15/09	(2006.01)
A 6 1 P	15/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/537	(2006.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/18	Z N A
C 1 2 N	15/00	A
A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/537	
A 6 1 K	37/02	
A 6 1 K	45/00	

【手続補正書】

【提出日】平成28年10月14日(2016.10.14)

【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】

抗体コンジュゲートを調製する方法であって、

修飾抗体をリンカーコンジュゲートと反応させるステップであって、前記リンカーコンジュゲートが、(ヘテロ)シクロアルキニル基及び1個又は複数の対象分子を含み、前記修飾抗体がG1cNAc-S(A)<sub>x</sub>置換基を含む抗体であり、G1cNAcがN-アセチルグルコサミンであり、S(A)<sub>x</sub>がx個の官能基Aを含む糖誘導体であり、Aがアジド基であり、xが1、2、3又は4であり、前記G1cNAc-S(A)<sub>x</sub>置換基が、前記G1cNAc-S(A)<sub>x</sub>置換基のN-アセチルグルコサミンのC1を介して抗体に結合し、前記G1cNAcが、フコシル化されてもよい、ステップを含む、方法。

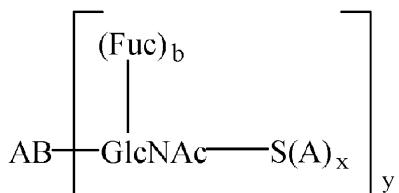
【請求項2】

(i)触媒の存在下で、コアN-アセチルグルコサミン(G1cNAc)置換基を含む

抗体を、式  $S(A)_x - P$  の化合物に接触させ、修飾抗体を得るステップであって、前記コア N - アセチルグルコサミン置換基が、フコシル化されてもよく、前記触媒がガラクトシルトランスフェラーゼの変異触媒ドメインを含み、 $S(A)_x$  が、 $x$  個の官能基 A を含む糖誘導体であり、A がアジド基であり、 $x$  が 1、2、3 又は 4 であり、P が、ウリジンニリン酸 ( UDP )、グアノシンニリン酸 ( GDP ) 及びシチジンニリン酸 ( CDP ) からなる群から選択されて、

前記修飾抗体が、 $G1cNAc - S(A)_x$  置換基の N - アセチルグルコサミンの C 1 を介して抗体に結合する前記  $G1cNAc - S(A)_x$  置換基を含む抗体と定義され、前記修飾抗体が、式 (4) :

【化 1】



4

(式中 :

$S(A)_x$  及び  $x$  が上で定義されている通りであり；AB が抗体を表し； $G1cNAc$  が N - アセチルグルコサミンであり；Fuc がフコースであり；b が 0 又は 1 であり；y が 1 ~ 20 である) による、ステップ；並びに

(i) 前記修飾抗体をリンカーコンジュゲートと反応させるステップであって、前記リンカーコンジュゲートが、(ヘテロ)シクロアルキニル基及び 1 個又は複数の対象分子を含むステップ

を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

触媒が、好ましくは GalT Y289L、GalT Y289N、GalT Y289I、GalT Y289F、GalT Y289M、GalT Y289V、GalT Y289G、GalT Y289I 及び GalT Y289A からなる群から選択される、(1,4) - ガラクトシルトランスフェラーゼの変異触媒ドメインを含む触媒である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記リンカーコンジュゲートが式 (11) 又は (11b) :

【化 2】



11

11b

(式中 :

L がリンカーであり；

D が対象分子であり；

r が 1 ~ 20 であり；

$R^1$  が、水素、ハロゲン、-OR<sup>5</sup>、-NO<sub>2</sub>、-CN、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub><sub>4</sub> アルキル基、C<sub>6</sub> ~ C<sub>2</sub><sub>4</sub> (ヘテロ)アリール基、C<sub>7</sub> ~ C<sub>2</sub><sub>4</sub> アルキル (ヘテロ)アリール基及び C<sub>7</sub> ~ C<sub>2</sub><sub>4</sub> (ヘテロ)アリールアルキル基からなる群から独立して選択さ

れ、アルキル基、(ヘテロ)アリール基、アルキル(ヘテロ)アリール基及び(ヘテロ)アリールアルキル基が、置換されてもよく、2個の置換基R<sup>1</sup>が共に結び付いて、アンヌレート化シクロアルキル又はアンヌレート化(ヘテロ)アレン置換基を形成してもよく、R<sup>5</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリール基、C<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル(ヘテロ)アリール基及びC<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリールアルキル基からなる群から独立して選択され；

XがC(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>、O、S又はN R<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>がR<sup>1</sup>又はL(D)<sub>r</sub>であり、L、D及びrは上で定義されている通りであり；

qが0又は1であるが、但し、qが0である場合は、XがN-L(D)<sub>r</sub>であることが条件であり；

aが0、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；

a'が0、1、2、3、4、5、6、7又は8であり；並びに

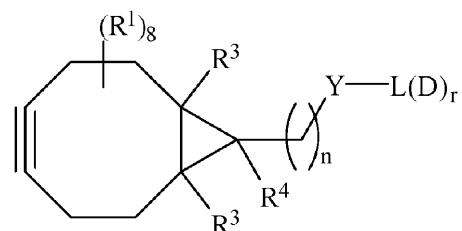
a+a' < 10である)を有する、

請求項1～3のいずれか一項に記載の方法。

【請求項5】

前記リンカーコンジュゲートが式(17)：

【化3】



17

(式中：

R<sup>1</sup>、L、D及びrが請求項4で定義されている通りであり；

YがO、S又はN R<sup>2</sup>であり、R<sup>2</sup>が請求項4で定義されている通りであり；

R<sup>3</sup>が、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリール基、C<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル(ヘテロ)アリール基及びC<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリールアルキル基からなる群から独立して選択され；

R<sup>4</sup>が、水素、Y-L(D)<sub>r</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Y-L(D)<sub>r</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル基、C<sub>6</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリール基、C<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>アルキル(ヘテロ)アリール基及びC<sub>7</sub>～C<sub>2～4</sub>(ヘテロ)アリールアルキル基からなる群から選択され、アルキル基が、O、N及びSからなる群から選択される1又は複数のヘテロ原子に割り込まれてもよく、アルキル基、(ヘテロ)アリール基、アルキル(ヘテロ)アリール基及び(ヘテロ)アリールアルキル基が、独立して置換されてもよく；並びに

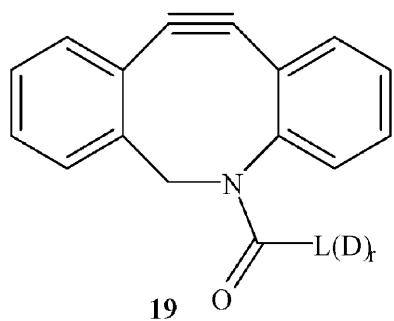
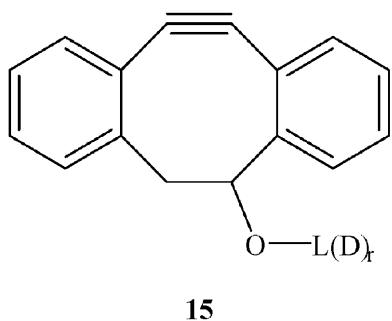
nが1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10である)を有する、

請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項6】

前記リンカーコンジュゲートが式(15)又は式(19)：

【化 4】

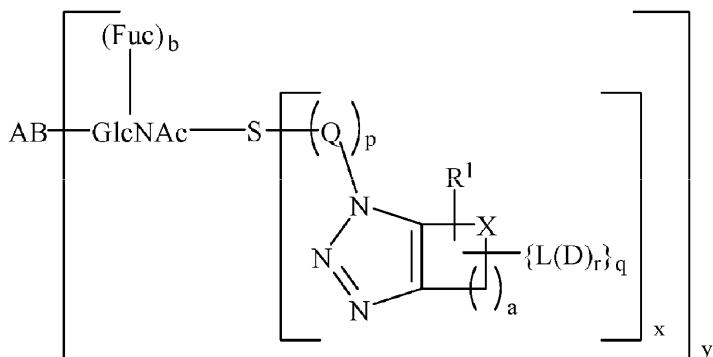


(式中、L、D及びrが請求項4で定義されている通りである)を有する、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

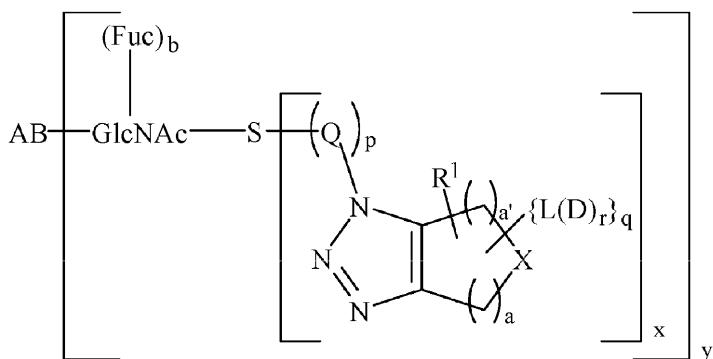
### 【請求項 7】

式 ( 2 0 ) 又は ( 2 0 b ) :

【化 5】



20



20b

(式中：

L、D、X、R<sup>1</sup>、a、a'、r及びqが、請求項4で定義されている通りであり。

$b$  が 0 又は 1 であり；

$p$  が 0 又は 1 であり；

8が -N(H)SC(=O)CH<sub>2</sub>- 又は -SC(H)CH<sub>2</sub>- である。

×が1 2 3又は4である。

×が1~30であり：

△ B が抗体で壊れ S

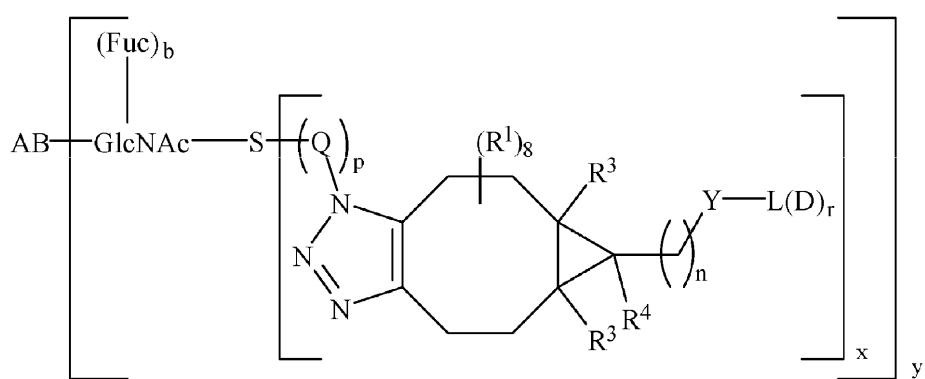
AB が抗体であり、G が糖又は糖鎖等体であり、G 1 と N A 1 が N - アセチルグルコサミンであり、Fuc がフコースである) による、抗体コンビュゲート

抗体コノシユリート。

## 【請求項 8】

式 ( 2 1 ) :

## 【化 6】



21

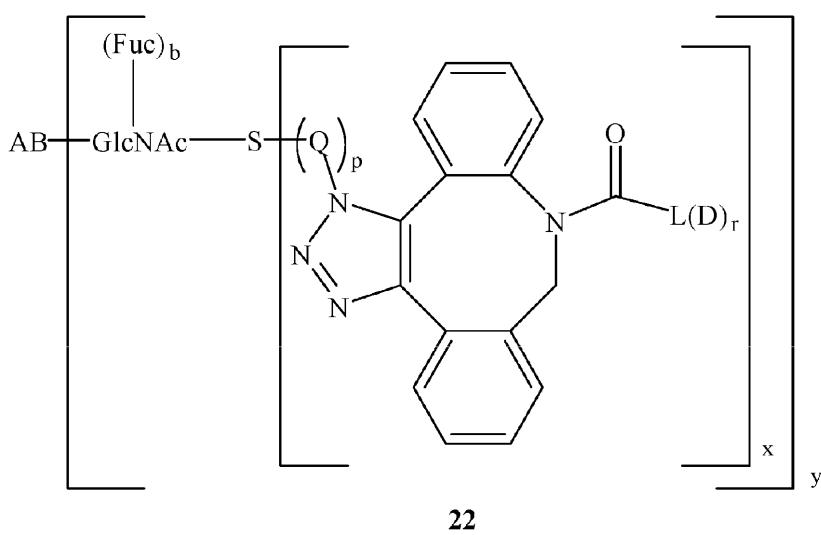
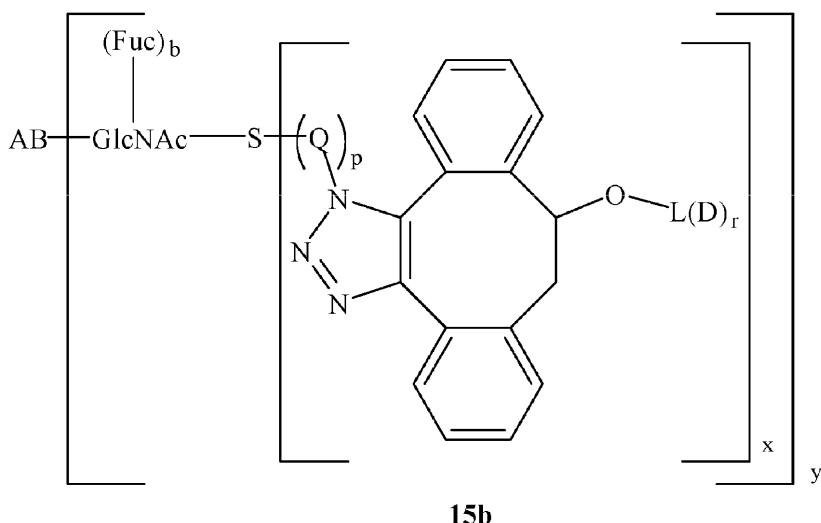
(式中、A B、L、D、S、Q、x、y、b、p、R<sup>1</sup>及びGlcNAcが、請求項7で定義されている通りであり、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Y、n及びrが請求項5で定義されている通りである)である。

請求項7に記載の抗体コンジュゲート。

## 【請求項 9】

式 ( 1 5 b ) 又は式 ( 2 2 ) :

## 【化7】



(式中、A B、L、D、S、x、y、b、p、r、Q及びG l c N A cが、請求項7で定義されている通りである)である、

請求項7に記載の抗体コンジュゲート。

## 【請求項10】

前記対象分子(D)が、生物学的に及び/又は薬学的に活性な物質、レポーター分子、アジド及び(ヘテロ)シクロアルキニル基からなる群から選択される、請求項7～9のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

## 【請求項11】

請求項1～6のいずれか一項に記載の方法により得られる、抗体コンジュゲート。

## 【請求項12】

医薬として使用するための、請求項7～11のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

## 【請求項13】

癌の処置に使用するための、請求項7～11のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

## 【請求項14】

乳癌の処置、より好ましくはH E R 2陽性乳癌に使用するための、請求項7～11のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

