

【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 G 1 c N A c - S (A)_x 置換基を含む抗体であり、G 1 c N A c が N - アセチルグルコサミンであり、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、前記 G 1 c N A c - S (A)_x 置換基が、前記 G 1 c N A c - 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し、前記 G 1 c N A c が、フコシル化されてもよい、ステップを含む、方法。

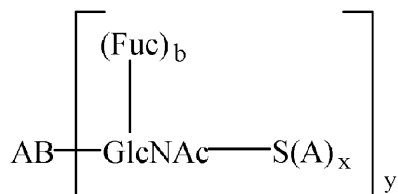
【請求項 2】

(i) 触媒の存在下で、コア N - アセチルグルコサミン (G 1 c N A c) 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、ウリジン二リン酸 (UDP)、グアノシン二リン酸 (GDP) 及びシチジン二リン酸 (CDP) からなる群から選択されて、

前記修飾抗体が、 $GlcNAc - S(A)_x$ 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 $GlcNAc - S(A)_x$ 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; GlcNAc 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

(ii) 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。

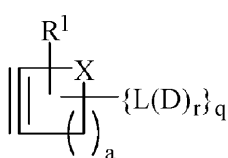
【請求項 3】

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。

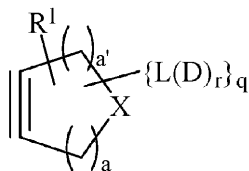
【請求項 4】

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、 $-OR^5$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{24}$ (ヘテロ) アリール基、 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル (ヘテロ) アリール基及び $C_7 \sim C_{24}$ (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^1 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)アレーン置換基を形成してもよく、 R^5 が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{24}$ (ヘテロ)アリール基、 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル(ヘテロ)アリール基及び $C_7 \sim C_{24}$ (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 $C(R^1)_2$ 、O、S 又は NR^2 であり、 R^2 が R^1 又は $L(D)_r$ 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 $N-L(D)_r$ 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

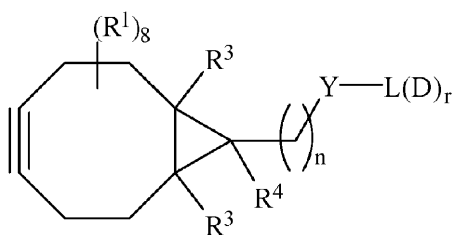
$a + a' < 10$ である)を有する、

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^1 、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 NR^2 であり、 R^2 が請求項 4で定義されている通りであり；

R^3 が、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{24}$ (ヘテロ)アリール基、 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル(ヘテロ)アリール基及び $C_7 \sim C_{24}$ (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^4 が、水素、 $Y-L(D)_r$ 、 $-(CH_2)_n-Y-L(D)_r$ 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル基、 $C_6 \sim C_{24}$ (ヘテロ)アリール基、 $C_7 \sim C_{24}$ アルキル(ヘテロ)アリール基及び $C_7 \sim C_{24}$ (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

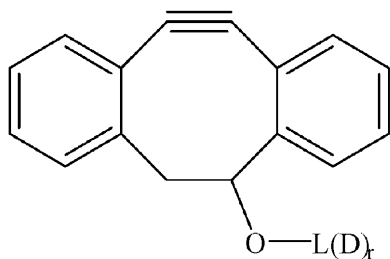
n が 1、2、3、4、5、6、7、8、9 又は 10 である)を有する、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

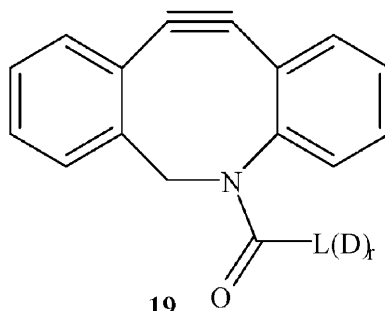
【請求項 6】

前記リンカーコンジュゲートが式(15)又は式(19)：

【化 4】



15



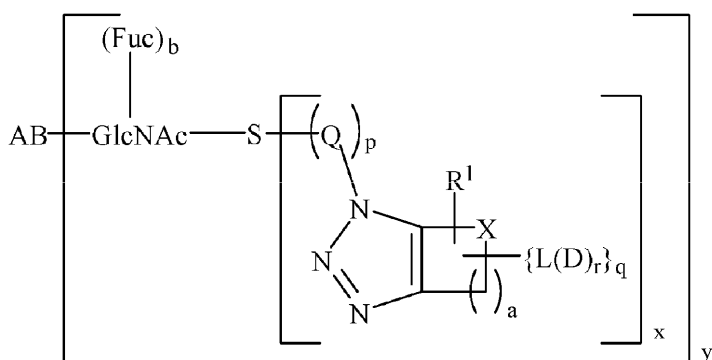
19

(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。

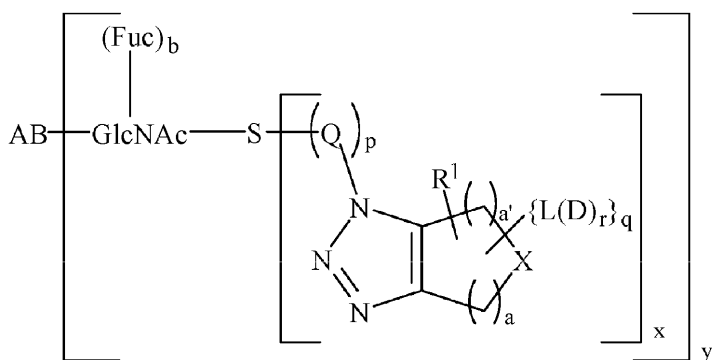
【請求項7】

式(20)又は(20b)：

【化 5】



20



20b

(式中：

L、D、X、 R^1 、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；

Qが $-N(H)C(O)CH_2-$ 又は $-CH_2-$ であり；

xが1、2、3又は4であり；

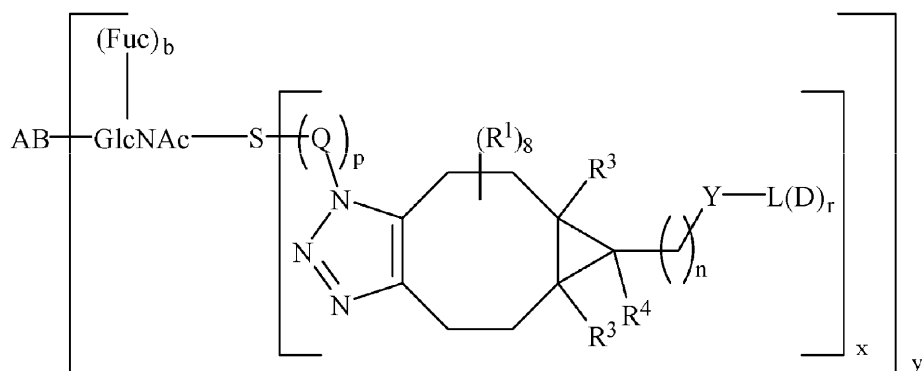
yが1～20であり；

ABが抗体であり、Sが糖又は糖誘導体であり、GlcNAc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、
抗体コンジュゲート。

【請求項 8】

式 (2 1) :

【化 6】



21

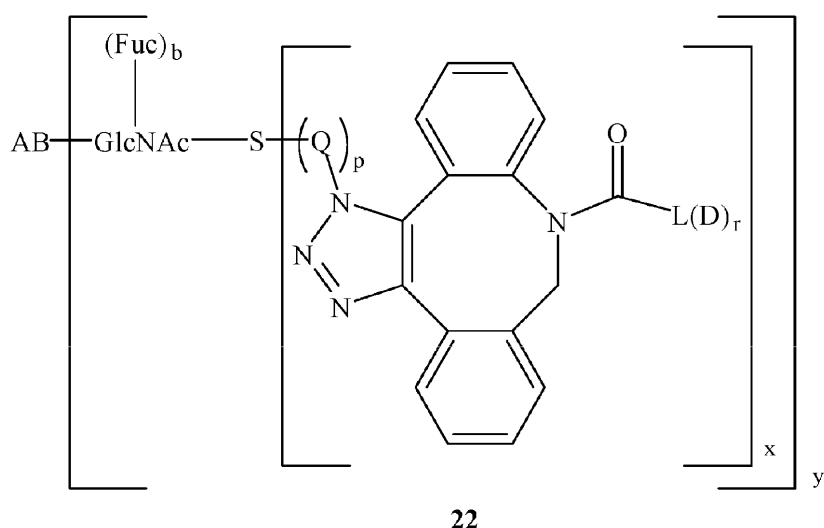
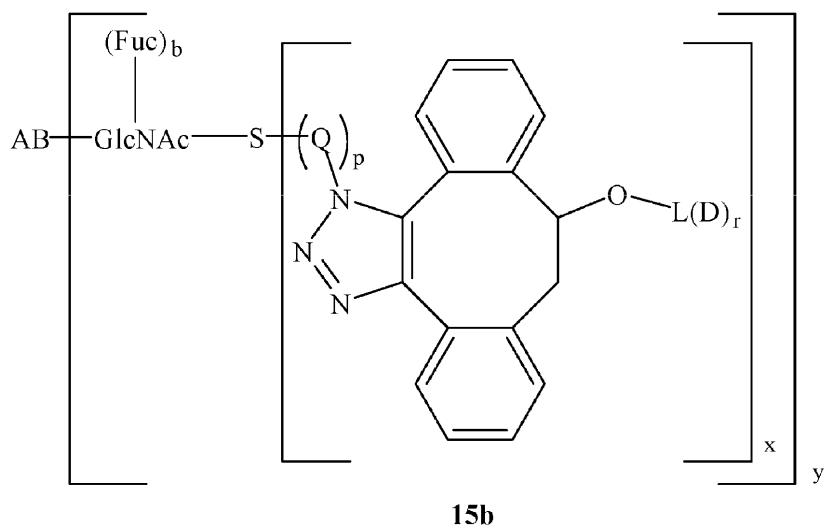
(式中、AB、L、D、S、Q、x、y、b、p、 R^1 及びGlcNAcが、請求項 7で定義されている通りであり、 R^3 、 R^4 、Y、n及びrが請求項 5で定義されている通りである)である、

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、AB、L、D、S、x、y、b、p、r、Q及びGlcNAc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HER2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。

