

【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21年6月25日(2009.6.25)

【公表番号】特表2008-540398(P2008-540398A)

【公表日】平成20年11月20日(2008.11.20)

【年通号数】公開・登録公報2008-046

【出願番号】特願2008-509538(P2008-509538)

【国際特許分類】

C 07 H 11/04 (2006.01)

A 61 K 47/48 (2006.01)

A 61 P 31/04 (2006.01)

A 61 K 39/095 (2006.01)

C 07 K 14/195 (2006.01)

【F I】

C 07 H 11/04 C S P

A 61 K 47/48

A 61 P 31/04

A 61 K 39/095

C 07 K 14/195

【手続補正書】

【提出日】平成21年5月7日(2009.5.7)

【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】

第一マンノース単位と第二マンノース単位とを含むオリゴ糖であって、第一マンノース単位は、C-1においてアルファ配置でスペーサー部分を含み、スペーサーは、タンパク質に複合することができ、第一マンノース単位は、第一単位のC-6を第二単位のC-1に連結する1,6-結合を介して第二マンノース単位に連結し、1,6-結合は、ホスホネートを含むオリゴ糖。

【請求項2】

1,6-結合が、アルファ配置においてである、請求項1に記載のオリゴ糖。

【請求項3】

第一マンノース単位は、2-デオキシ-2-アザ置換マンノース誘導体である、請求項1または2に記載のオリゴ糖。

【請求項4】

第二マンノース単位は、2-デオキシ-2-アザ置換マンノース誘導体である、請求項1~3のいずれかに記載のオリゴ糖。

【請求項5】

存在する各2-アザ置換基は、NH<sub>2</sub>、NHCおよびN<sub>3</sub>から選択される、請求項1~4のいずれかに記載のオリゴ糖。

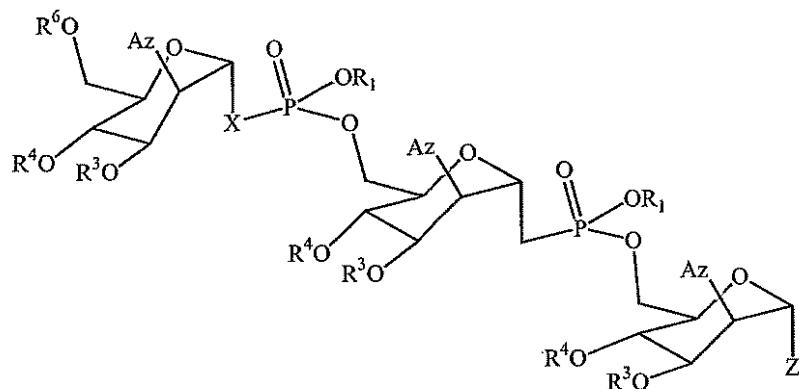
【請求項6】

第三マンノース単位が、リンを含む結合によって第二マンノース単位に連結され、結合は、第二マンノース単位のC-6を第三マンノース単位のC-1に連結する、請求項1~5のいずれかに記載のオリゴ糖。

## 【請求項 7】

オリゴ糖は、式：

【化 1】



(式中、各 A<sub>z</sub> は、 NH<sub>2</sub>、 NHAc および N<sub>3</sub> から独立して選択され； Z は、スペーサー部分であって、タンパク質に複合することができ、保護された形または保護されなくてもよく、あるいは、タンパク質に複合してよいスペーサー部分を示し； 各 R<sup>1</sup> は、独立して、 H、 または場合によっては置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、あるいは M (ここで M はカチオンを示す) であり； X は、 O または CH<sub>2</sub> であり； R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> は、それぞれ独立して、 H、 Ac、 Bn および他の保護基からなる群から選択され； および R<sup>6</sup> は、 H、 保護基、ホスフェート、または追加のサッカライド単位への結合を示す) である、請求項 6 記載のオリゴ糖。

## 【請求項 8】

さらに、アルファ - 配置において第一マンノース単位の C - 1 にあるスペーサー部分を介してオリゴ糖に複合するタンパク質を含み、タンパク質は、ジフェリアトキソイド、百日咳トキソイド、大腸菌 LT、大腸菌 ST、綠膿菌外毒素 ( r P A ) あるいは破傷風トキソイドから選択される不活性細菌毒素であり、またはタンパク質は CRM197 である、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載のオリゴ糖。

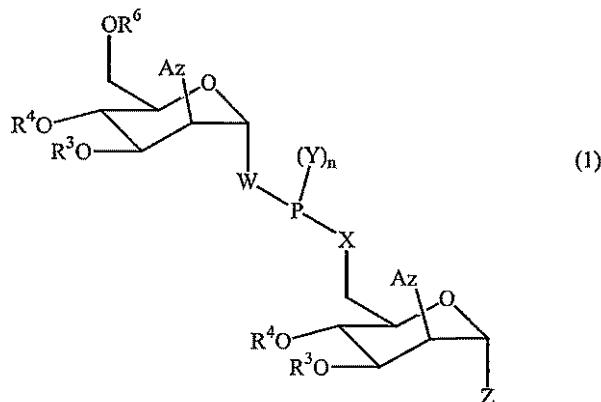
### 【請求項 9】

R<sup>3</sup> は、アシル基であり、R<sup>4</sup> はHである、請求項1～8のいずれかに記載のオリゴ糖。

【請求項10】

式：

【化2】



(式中、各  $A_z$  は、アザ置換基を示す)

$R^3$  および  $R^4$  は、それぞれ独立して、H または保護基を示す；

$R^6$  は、H、保護基、または他のサッカライド単位に結合するリンカーを示す；

W および X の 1 つは 0 であり、W および X のもう 1 つは C H<sub>2</sub> であり；

$n$  は 1 または 2 であり；

$Y_n$  は、  $n$  が 1 の場合、  $OR$  であり、  $n$  が 2 の場合、 1 個の  $Y$  は  $=O$  であり、 もう 1 つの  $Y$  は  $OR$

(ここで、  $R$  は  $H$ 、  $C_1 - C_6$  アルキル、  $C_6 - C_{12}$  アリールあるいは  $C_6 - C_{12}$  アリールアルキルであり、 または  $R$  は  $M$  であり、  $M$  がカチオンである) であり；

$Z$  は、  $OR'$ 、  $SR'$  または  $NR''_2$  (ここで、 各  $R'$  は、 独立して、  $H$ 、 場合によっては置換されたアルキル、 アシル、 アリール、 アリールアルキル、 ヘテロアルキル、 ヘテロアシル、 ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキル基である) であり； あるいは  $Z$  は、 他のサッカライド単位に、 またはタンパク質に複合するスペーサー部分に結合するリンカーを示す) を含む、 請求項 1 記載のオリゴ糖。

#### 【請求項 1 1】

$W$  は  $CH_2$  であり、  $X$  は  $O$  であり、  $Az$  は  $NHAc$  であり、  $n$  は 2 である、 請求項 1 0 に記載のオリゴ糖。

#### 【請求項 1 2】

$R$  は  $M$  であり、  $Z$  は  $-O-(CH_2)_n-NH-$  (式中、  $n$  は 2 ~ 6 である) を含む、 請求項 1 0 または 1 1 に記載のオリゴ糖。

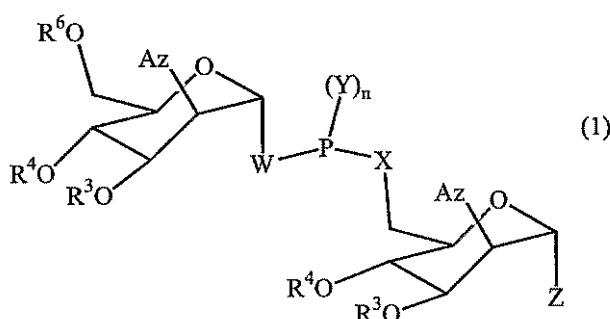
#### 【請求項 1 3】

オリゴ糖を製造する方法であって、 少なくとも 1 つのアザ置換マンノース単位を含む第一部を、 ホスホネートを含む 1, 6 - 結合を介して、 少なくとも 1 つのアザ置換マンノース単位を含む第二部分に結合するステップを含み、 第一部分は、 スペーサー部分を含み、 スペーサー部分を、 アルファ - 配置のマンノース単位の C - 1 に結合させる方法。

#### 【請求項 1 4】

結合  $N$  - 置換マンノース単位は、 式 (1) :

#### 【化 3】



(式中、 各  $Az$  は、 アザ置換基を示し；

$R^3$  および  $R^4$  は、 それぞれ独立して、  $H$  または保護基を示し；

$R^6$  は、  $H$ 、 保護基、 または別のサッカライド単位に結合されたリンカーを示し；

$W$  および  $X$  の 1 つは  $O$  であり、  $W$  および  $X$  のもう 1 つは  $CH_2$  であり；

$n$  は 1 または 2 であり；

$Y_n$  は、  $n$  が 1 の場合、  $OR$  であり、  $n$  が 2 の場合、 1 個の  $Y$  は  $=O$  であり、 もう 1 つの  $Y$  は  $OR$

(ここで、  $R$  は  $H$ 、  $C_1 - C_6$  アルキル、  $C_6 - C_{12}$  アリールあるいは  $C_6 - C_{12}$  アリールアルキルであり、 または  $R$  は  $M$  であり、  $M$  が 1 個のカチオンである) であり；

$Z$  は、 タンパク質に複合され得る部分を示し、 これは保護体であってよい) を含む、 請求項 1 3 に記載の方法。

#### 【請求項 1 5】

さらに、 式 (1) 中の  $OR^6$  の酸素と追加のサッカライドとの間に結合を形成することにより、 第二マンノース単位を追加のサッカライドに結合させることを含む、 請求項 1 4 に記載の方法。

#### 【請求項 1 6】

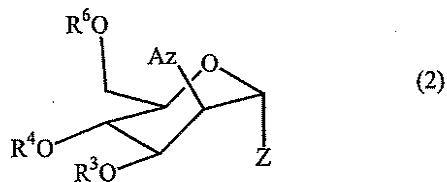
追加のサッカライドは、 1, 6 - アルファ - 結合を介して、 第二マンノース単位に結合さ

れている、請求項1\_5に記載の方法。

【請求項1\_7】

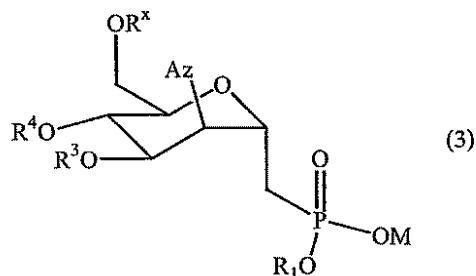
アルファ - 結合されたマンノース単位のオリゴ糖の合成方法であって、式(2)：

【化4】



(式中、R<sup>6</sup>は、C1 - C6アシルまたはHであり、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、AzおよびZは請求項1\_0で規定するとおりである)を含むマンノース単位を、式(3)

【化5】

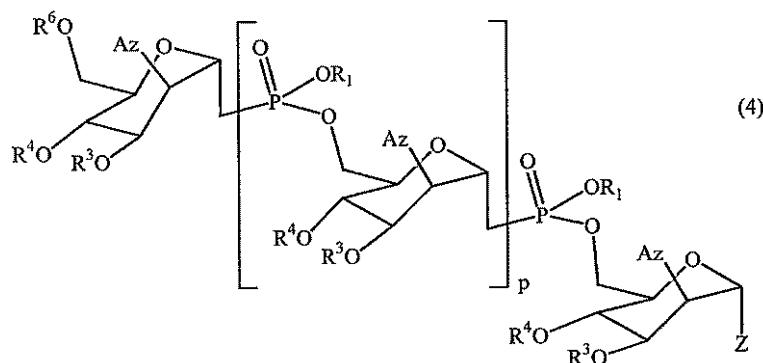


(式中、R<sup>x</sup>は、C1 - C6アシル基を示し、Mは、Hまたはカチオンを示す)の延長モノマーとミツノブ反応条件下で化合させ、1, 6 - アルファ結合によって連結される2 - アザ置換マンノース単位を少なくとも2個含むオリゴ糖を得るステップを含む方法。

【請求項1\_8】

ミツノブ反応条件を長時間保ち、これによって、式(4)

【化6】



(式中、pは1 ~ 20の整数である)のオリゴ糖を得る、請求項1\_7に記載の方法。

【請求項1\_9】

さらに、オリゴ糖をタンパク質に複合するステップを含み、タンパク質は、ジフェリアトキソイド、百日咳トキソイド、大腸菌LT、大腸菌ST、緑膿菌外毒素(rPA)または破傷風トキソイドから選択される不活性細菌毒素である、請求項1\_8に記載の方法。

【請求項2\_0】

請求項1\_9に記載の方法によって製造される免疫原性化合物。

【請求項2\_1】

請求項1 ~ 1\_2のいずれかに記載のオリゴ糖であって、有効量の髄膜炎A型ワクチン成分を対象に投与することによって免疫原性応答を与えるステップを含む方法において使用するためのオリゴ糖。

【請求項2\_2】

請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の少なくとも 1 種のオリゴ糖と、少なくとも 1 種の医薬的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 23】

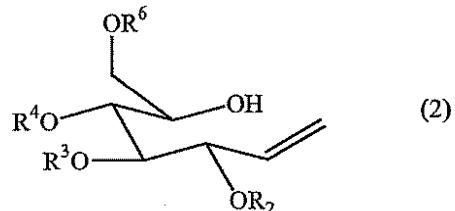
請求項 1 ~ 12 のいずれかの化合物を少なくとも 1 種含む免疫原性組成物。

【請求項 24】

免疫原性オリゴ糖の製造に有用なマンノース誘導体を製造する方法であって、

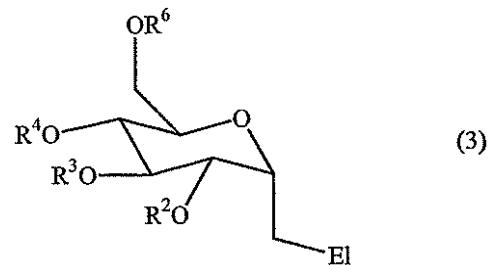
式 (2) :

【化 7】



の化合物を求電子物質で環化し、式 (3) :

【化 8】



(ここで、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> および R<sup>6</sup> は、それぞれ独立して H または保護基であり、El は、求電子物質から誘導される残基を示す) を形成するステップを含む方法。

【請求項 25】

さらに、El をリン基で置き換えるステップを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

さらに、式 (2) または式 (3) 中の OR<sup>2</sup> をアジドで置き換えるステップを含む、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

2 - アジド - 2 - デオキシ - D - マンノピラノースを製造する改良方法であって、1, 3, 4, 6 - テトラ - O - アシルグルコピラノース誘導体の 2 位でトリフレートを形成するステップと、トリフレートをアジド求核剤で置き換えるステップとを含み、改良として、生成物の単離および精製の間、粗反応混合物の湿気への暴露を最小限にすることを含む方法。

【請求項 28】

髄膜炎 A 型に対する保護抗体を誘発し得る免疫原性組成物であって、安定化されたリン含有結合を介して互いに共有結合する少なくとも 2 個のサッカライド単位を有するオリゴ糖を含む組成物。

【請求項 29】

安定化されたリン含有結合はホスホネートである、請求項 28 に記載の組成物。

【請求項 30】

ホスホネート結合は、ミツノブ反応によって形成された 1, 6 - 結合を含む、請求項 29 に記載の組成物。

【請求項 31】

少なくとも 2 種の髄膜炎菌性免疫型に特異的である少なくとも 2 種の異なるオリゴ糖を含

む、請求項2 9または3 0記載の組成物。

【請求項3 2】

さらに、肺炎球菌抗原を含む、請求項2 8～3 1のいずれかに記載の組成物。

【請求項3 3】

さらに、髄膜炎血清型A、B、C、W135およびYの少なくとも1種に由来する抗原(单数または複数)を含む、請求項3 2に記載の組成物。

【請求項3 4】

抗原は、髄膜炎血清型C、W135またはYから誘導される、請求項3 3記載の組成物。

【請求項3 5】

少なくとも1つのマンノース単位は、そのアノマー中心にアルファ-結合スペーサー部分を含む、請求項3 3または3 4に記載の組成物。