

【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】令和1年11月21日(2019.11.21)

【公表番号】特表2018-531287(P2018-531287A)

【公表日】平成30年10月25日(2018.10.25)

【年通号数】公開・登録公報2018-041

【出願番号】特願2018-537732(P2018-537732)

【国際特許分類】

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/4188 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/00 (2006.01)

A 6 1 K 47/66 (2017.01)

A 6 1 K 31/7028 (2006.01)

C 1 2 N 15/115 (2010.01)

【F I】

C 0 7 H 15/04 C S P E

A 6 1 K 31/4188

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 31/00

A 6 1 K 47/66

A 6 1 K 31/7028

C 1 2 N 15/115 Z N A Z

【手続補正書】

【提出日】令和1年10月4日(2019.10.4)

【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

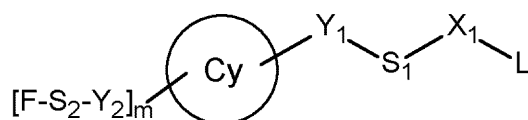
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩：

【化1】



(I)

(式中：

Lは、核酸アプタマー又はビオチンから選択された結合部分を表し；

S<sub>1</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-基から選択されたスペーサーを表し、ここで該-CH<sub>2</sub>-基の1～5個は、-O-、-C(O)NH-、-NHC(O)-及びフェニルから選択された1以上の基により、任意に置換されてよく；

aは、1～35から選択された整数を表し；

bは、0～5から選択された整数を表し；

cは、1～20から選択された整数を表し；

dは、1～20から選択された整数を表し；

S<sub>2</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-基から選択されたスペーサーを表し、ここで該-CH<sub>2</sub>-基の1～3個は、-N(H)-、-C(O)NH-及び-NHC(O)-から選択された1以上の基により任意に置換されてよく；

eは、1～15から選択された整数を表し；

fは、1～10から選択された整数を表し；

gは、1～20から選択された整数を表し；

hは、1～5から選択された整数を表し；

X<sub>1</sub>は、-O-又は-NH-を表し、Lが核酸アプタマーを表す場合、X<sub>1</sub>は-O-を表し、及びLがピオチンを表す場合、X<sub>1</sub>は-NH-を表し；

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は独立して、結合、-O-、-S-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-OC(O)-、-C(O)O-、-SC(O)-、-C(O)S-、-NHSO<sub>2</sub>-、-SO<sub>2</sub>NH-又は-NHC(O)NH-基を表し；

Fは、ヒト抗-ガラクトシル抗体に結合することが可能である糖質分子を表し；

mは、1～5から選択された整数を表し；並びに

Cyは、フェニル、ビフェニル、トリフェニル又は二環式の複素芳香環環系を表し、Cyがビフェニル又はトリフェニルを表す場合、該-Y<sub>1</sub>-S<sub>1</sub>-X<sub>1</sub>-L基は、該フェニル環のいずれかの上に存在してよく、かつ一つ又は複数の該[F-S<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-基は、該フェニル環のいずれかの上に存在してよい。)

#### 【請求項2】

前記S<sub>1</sub>が、

前記-CH<sub>2</sub>-基の1～4個が、-C(O)NH-及び-NHC(O)-から選択された1以上の基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>- (例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-など)；又は

該-CH<sub>2</sub>-基の1～5個が、-O-、-C(O)NH-、-NHC(O)-及びフェニルから選択された1以上の基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- (例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-O-フェニル-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-O-フェニル-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-など)；から選択されたスペーサーを表すか；又は

前記S<sub>1</sub>が、

該-CH<sub>2</sub>-基の2又は4個が、-C(O)NH-により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>- (例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-など)；又は

該-CH<sub>2</sub>-基の5個が、-O-、-C(O)NH-、-NHC(O)-及びフェニルから選択された1以上の基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>- (例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-O-フェニル-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-O-フェニル-CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-など)；から選択されたスペーサーを表す、請求項1記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

#### 【請求項3】

前記aが、1～30；又は、2～30；又は、2、4、6、9、18もしくは30；又は、6、18もしくは30から選択された整数を表す、請求項1もしくは2記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

#### 【請求項4】

前記bが、0～3；又は、0もしくは3；又は、3から選択された整数を表す、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

#### 【請求項5】

前記cが、1～15；又は、1～12；又は、4～12；又は、4もしくは12；又は、12から選択

された整数を表す、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項6】

前記dが、1～15；又は、2～13；又は、2、5もしくは13；又は、13から選択された整数を表す、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項7】

前記Y<sub>1</sub>が、結合、-C(O)NH-もしくは-O-を表すか；又は、Y<sub>1</sub>が、-C(O)NH-を表す、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項8】

前記S<sub>2</sub>が、

前記-CH<sub>2</sub>-基の1又は2個が、-N(H)-、-C(O)NH-及び-NHC(O)-から選択された1又は2の基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-CONH-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-など）；又は

該-CH<sub>2</sub>-基の1～3個が、1～3の-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-など）：から選択されたスペーサーを表すか；又は

前記S<sub>2</sub>が、

該-CH<sub>2</sub>-基の1又は2個が、1又は2の-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-など）；又は

該-CH<sub>2</sub>-基の1～3個が、1～3の-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-（例えば、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>12</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-もしくは-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-NHCO-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NHCO-CH<sub>2</sub>-など）：から選択されたスペーサーを表す、請求項1～7のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項9】

前記eが、1～10；又は、3～10；又は、3、5、9もしくは10；又は、5もしくは9から選択された整数を表す、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項10】

前記fが、1～8；又は、2～8；又は、4～8；又は、4もしくは8から選択された整数を表す、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項11】

前記gが、1～15；又は、4～12；又は、4もしくは12；又は、4から選択された整数を表す、請求項1～10のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項12】

前記hが、1～4；又は、4から選択された整数を表す、請求項1～11のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項13】

前記Y<sub>2</sub>が、結合、-O-もしくは-NHC(O)-を表すか；又は、Y<sub>2</sub>が、結合もしくは-O-を表すか；又は、Y<sub>2</sub>が、-O-を表す、請求項1～12のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項14】

前記mが、1～4；又は、3もしくは4；又は、1～3；又は、2もしくは3；又は、1もしくは2；又は、1から選択された整数を表す、請求項1～13のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項15】

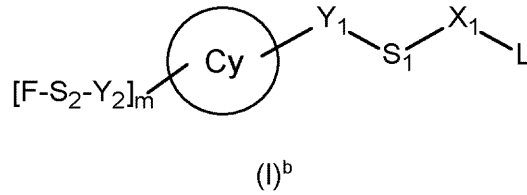
前記Cyが、フェニル、ピフェニル、トリフェニルもしくはキノリニルを表すか；又は、該Cyが、フェニル、ピフェニルもしくはトリフェニルを表す、請求項1～14のいずれか一

項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 16】

式(1)<sup>b</sup>の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩：

【化 2】



(式中：

Lは、核酸アプタマー又はビオチンから選択された結合部分を表し；

S<sub>1</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>c</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>d</sub>-基から選択されたスペーサーを表し、ここで該-CH<sub>2</sub>-基の1～5個は、-O-、-C(O)NH-、-NHC(O)-及びフェニルから選択された1以上の基により、任意に置換されてよく；

aは、2～30から選択された整数を表し；

bは、0～3から選択された整数を表し；

cは、4～12から選択された整数を表し；

dは、2～13から選択された整数を表し；

S<sub>2</sub>は、-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>-又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O)<sub>g</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>h</sub>-基から選択されたスペーサーを表し、ここで該-CH<sub>2</sub>-基の1～3個は、-N(H)-、-C(O)NH-及び-NHC(O)-から選択された1以上の基により任意に置換されてよく；

eは、3～10から選択された整数を表し；

fは、4～8から選択された整数を表し；

gは、4～12から選択された整数を表し；

hは、1～4から選択された整数を表し；

X<sub>1</sub>は、-O-又は-NH-を表し、Lが核酸アプタマーを表す場合、X<sub>1</sub>は-O-を表し、及びLがビオチンを表す場合、X<sub>1</sub>は-NH-を表し；

Y<sub>1</sub>及びY<sub>2</sub>は独立して、結合、-O-、-C(O)NH-又は-NHC(O)-基を表し；

Fは、ヒト抗- -ガラクトシル抗体に結合することが可能である糖質分子を表し；

mは、1～4から選択された整数を表し；並びに

Cyは、フェニル、ビフェニル、トリフェニル又はキノリニルを表し、Cyがビフェニル又はトリフェニルを表す場合、該-Y<sub>1</sub>-S<sub>1</sub>-X<sub>1</sub>-L基は、該フェニル環のいずれかの上に存在してよく、かつ一つ又は複数の該[F-S<sub>2</sub>-Y<sub>2</sub>]<sub>m</sub>-基は、該フェニル環のいずれかの上に存在してよい。)

【請求項 17】

前記Fが、ガラクトシル- -1,3-ガラクトシル- -1,4-N-アセチルグルコサミン、 1-3ガラクトビオース、 1-3- 1-4-ガラクトトリオース又はガリリペンタサッカリドから選択される、請求項1～16のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 18】

実施例1～62のいずれか一つから選択される、請求項1もしくは請求項16記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 19】

前記Lが、核酸アプタマーから選択された治療標的結合部分を表す、請求項1～17のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

【請求項 20】

前記核酸アプタマーが、EGFR核酸アプタマー；又は、配列番号:1の核酸アプタマーである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 2 1】

前記核酸アプタマーが、A群溶血性連鎖球菌(GAS)核酸アプタマー；又は、配列番号:2の核酸アプタマーである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 2 2】

前記核酸アプタマーが、プロテインA(SpA)のような黄色ブドウ球菌に結合するように構成された核酸アプタマー；又は、配列番号:3の核酸アプタマーである、請求項19記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

実施例22～47のいずれか一つから選択される、請求項19～22のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

## 【請求項 2 4】

請求項19～23のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 2 5】

療法における使用のための、請求項19～23のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

## 【請求項 2 6】

癌又は感染物質により媒介された疾患の治療における使用のための、請求項19～23のいずれか一項記載の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩。

## 【請求項 2 7】

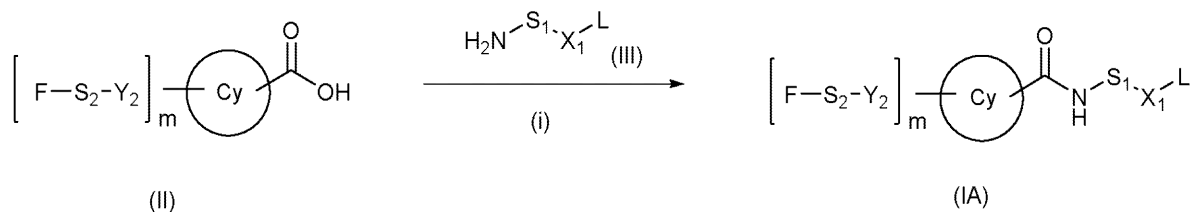
癌又は感染物質により媒介された疾患の治療における使用のための医薬品の製造における、請求項19～23のいずれか一項記載の式(I)の化合物又はそれらの医薬として許容し得る塩の使用。

## 【請求項 2 8】

請求項1記載の式(I)の化合物の製造方法であって：

(a) 式(II)の化合物を、式(III)の化合物と反応させることにより、 $Y_1$ が-CONH-を表す式(I)の化合物(すなわち、式(IA)の化合物)を調製する工程：

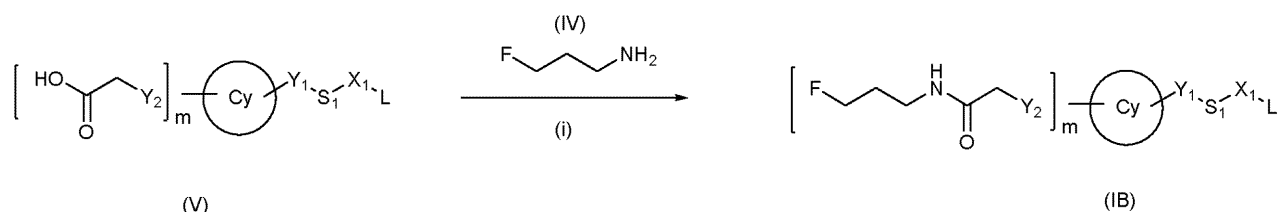
## 【化 3】



(ここで、 $S_2$ 、 $Y_2$ 、 $m$ 、 $Cy$ 、 $S_1$ 、 $X_1$ 、 $L$ 及び $F$ は、請求項1に定義されたものである)；又は、

(b) 式(IV)の化合物を、式(V)の化合物と反応させることにより、 $S_2$ が $-(CH_2)_3-NHCO-CH_2-$ を表し、且つ $Y_2$ が $-O-$ を表す式(I)の化合物(すなわち、式(IB)の化合物)を調製する工程：

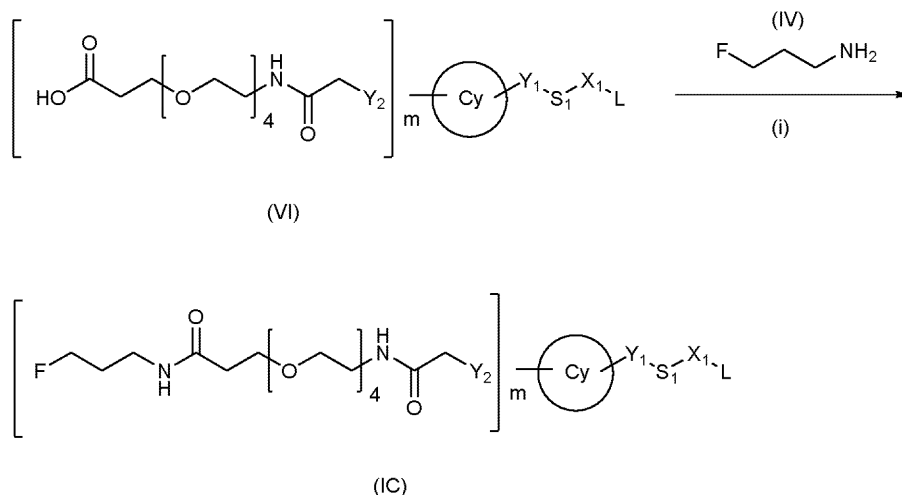
## 【化 4】



(ここで、 $Y_2$ 、 $m$ 、 $Cy$ 、 $Y_1$ 、 $S_1$ 、 $X_1$ 、 $L$ 及び $F$ は、請求項1に定義されたものである)；又は、

(c) 式(IV)の化合物を、式(VI)の化合物と反応させることにより、 $S_2$ が $-(CH_2)_3-NHCO-(CH_2)_2-(OCH_2CH_2)_4-NHCO-CH_2-$ を表し、且つ $Y_2$ が $-O-$ を表す式(I)の化合物(すなわち、式(IC)の化合物)を調製する工程：

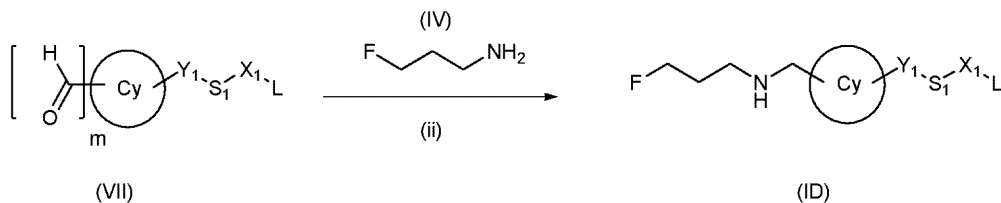
【化 5】



(ここで、 $Y_2$ 、 $m$ 、 $Cy$ 、 $Y_1$ 、 $S_1$ 、 $X_1$ 、 $L$ 及び $F$ は、請求項 1 に定義されたものである)；又は、

(d) 式(IV)の化合物を、式(VII)の化合物と反応させることにより、 $S_2$ が $(CH_2)_3-NH-CH_2-$ を表し、且つ $Y_2$ が結合を表す式(I)の化合物(すなわち、式(ID)の化合物)を調製する工程：

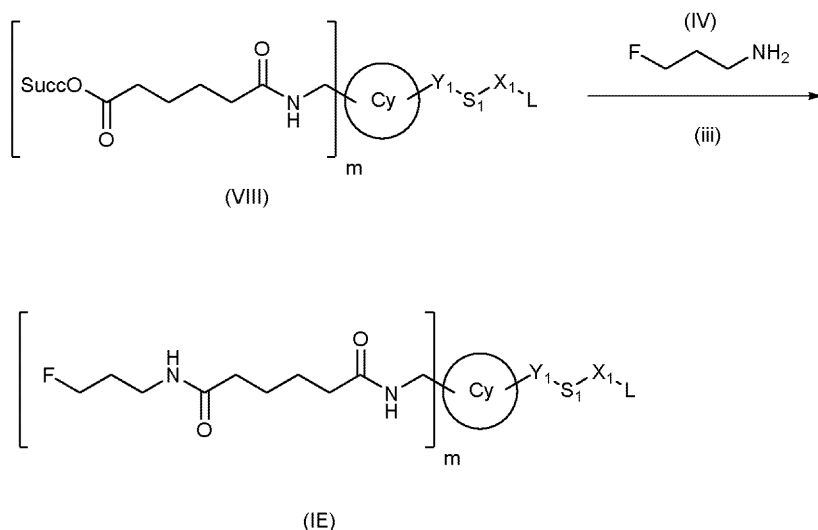
【化 6】



(ここで、 $m$ 、 $Cy$ 、 $Y_1$ 、 $S_1$ 、 $X_1$ 、 $L$ 及び $F$ は、請求項 1 に定義されたものである)；又は、

(e) 式(IV)の化合物を、式(VIII)の化合物と反応させることにより、 $S_2$ が $-(CH_2)_3-NHCO-(CH_2)_4-CONH-CH_2-$ を表し、且つ $Y_2$ が結合を表す式(I)の化合物(すなわち、式(IE)の化合物)を調製する工程：

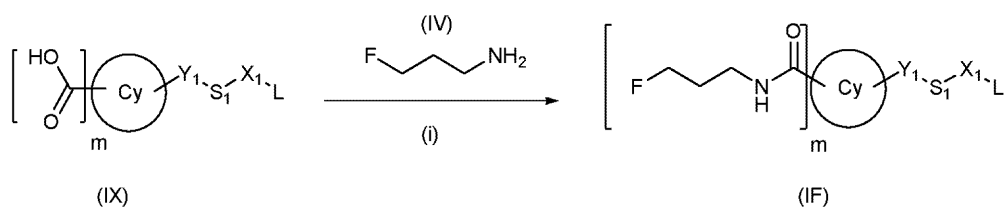
## 【化 7】



(ここで、 $m$ 、 $\text{Cy}$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{S}_1$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{L}$ 及び $\text{F}$ は、請求項 1 に定義されたものであり、並びに $\text{Succ}$ はスクシンイミドを表す)；又は、

(f) 式(IV)の化合物を、式(IX)の化合物と反応させることにより、 $\text{S}_2$ が $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCO}-$ を表し、且つ $\text{Y}_2$ が結合を表す式(I)の化合物(すなわち、式(1F)の化合物)を調製する工程：

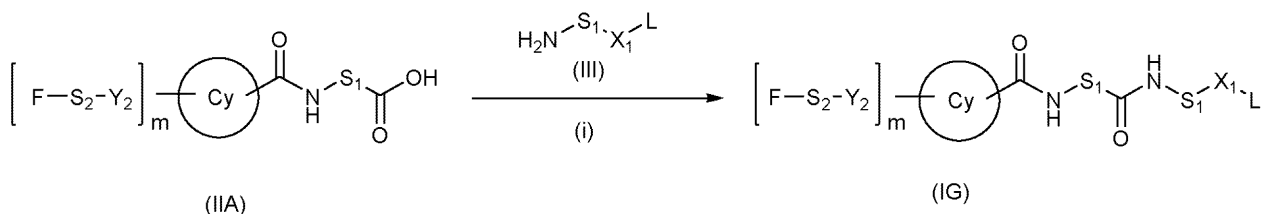
## 【化 8】



(ここで、 $m$ 、 $\text{Cy}$ 、 $\text{Y}_1$ 、 $\text{S}_1$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{L}$ 及び $\text{F}$ は、請求項 1 に定義されたものである)；又は、

(g) 式(IIA)の化合物を、式(III)の化合物と反応させることにより、 $\text{Y}_1$ が $-\text{CONH}-$ を表し、且つ $\text{S}_1$ が $-\text{CONH}-$ 基を含む式(I)の化合物(すなわち、式(1G)の化合物)を調製する工程：

## 【化 9】



(ここで、 $\text{F}$ 、 $\text{S}_2$ 、 $\text{Y}_2$ 、 $m$ 、 $\text{Cy}$ 、 $\text{S}_1$ 、 $\text{X}_1$ 、 $\text{L}$ 及び $\text{F}$ は、請求項 1 に定義されたものである)；

(h) 式(I)の化合物の保護された誘導体の脱保護；並びに / 又は

(i) 式(I)の化合物又はそれらの保護された誘導体を、更なる式(I)の化合物又はそれらの保護された誘導体へ、相互変換する工程：を含む、前記方法。

## 【請求項 29】

請求項28記載の式(II)、(IIA)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)の化合物、又は本明細書に記載の式(X)もしくは(XI)の化合物。