

【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3年4月30日(2021.4.30)

【公表番号】特表2020-516613(P2020-516613A)

【公表日】令和2年6月11日(2020.6.11)

【年通号数】公開・登録公報2020-023

【出願番号】特願2019-554924(P2019-554924)

【国際特許分類】

C 0 7 K	16/46	(2006.01)
A 6 1 K	47/55	(2017.01)
A 6 1 K	47/56	(2017.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	31/04	(2006.01)
A 6 1 P	31/00	(2006.01)
A 6 1 P	31/12	(2006.01)
C 0 7 K	16/28	(2006.01)
C 1 2 P	21/08	(2006.01)
C 1 2 N	15/13	(2006.01)

【F I】

C 0 7 K	16/46	
A 6 1 K	47/55	Z N A
A 6 1 K	47/56	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	39/395	E
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	39/395	D
A 6 1 K	39/395	N
C 0 7 K	16/28	
C 1 2 P	21/08	
C 1 2 N	15/13	

【手続補正書】

【提出日】令和3年3月16日(2021.3.16)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 3 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 3 2 6】

図11は、リツキシマブ及びそのFab断片と比較した、Raji細胞への-ガラクトシルIgM抗体の用量関連性化合物駆動型動員を示す。

本件出願は、以下の態様の発明を提供する。

(態様1)

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にリンカーを介して連結された抗体又はその抗原結合性断片を含むイムノコンジュゲートであって、該リンカーが、ヒト抗- -ガラクトシル抗体に結合することが可能である1つ以上の糖質エピトープを提示することが可能である少なくとも1つのフェニル環を含むことを特徴とする、前記イムノコンジュゲート。

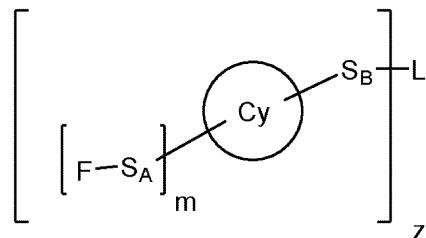
(態様2)

前記リンカーが、フェニル、ビフェニル、もしくはトリフェニル基;又はビフェニル基を含む、態様1記載のイムノコンジュゲート。

(態様3)

式(A)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である、態様1又は態様2記載のイムノコンジュゲート:

(化1)



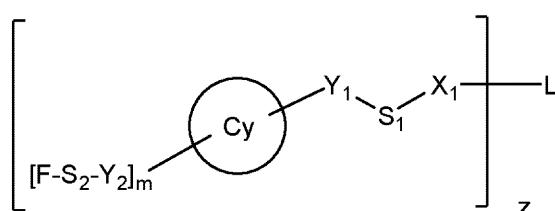
(A)

(式中、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であり;Cyは、フェニル、ビフェニル、又はトリフェニルであり;S_A及びS_Bは、F及びLの最適な距離のために選択されたスペーサーを示し;mは、1~5から選択された整数を表し;zは、1~10から選択された整数を表し;かつLは、抗体又はその抗原結合性断片である)。

(態様4)

式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩である、態様1~3のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート:

(化2)



(I)

(式中、

Lは、抗体又はその抗原結合性断片から選択された結合部位を表し;
S₁は、-CH₂-基のうちの1~10個が、-O-、-S-、=N(H)-、-C(=O)-、-C(O)NH-、-NHC(O)-、シクロヘキシル、又はピロリジン-2,5-ジオンから選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_a-又は-(CH₂)_b-(CH₂-CH₂-O)_c-(CH₂)_d-基から選択されたスペーサーを表し;

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;

S₂は、-CH₂-基のうちの1~3個が、-N(H)-、-C(O)NH-、及び-NHC(O)-から選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_e-又は-(CH₂)_f-(CH₂-CH₂-O)_g-(CH₂)_h-基から選択されたスペーサーを表し;

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；

zは、1～30から選択された整数を表し；

X₁は、抗体又は抗原結合性断片付着部位を表し；

Y₁及びY₂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-、-NHSO₂-、-SO₂NH-、又は-NHC(O)NH-基を表し；

Fは、ヒト抗-β-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；かつ

Cyは、フェニル、ビフェニル、トリフェニルを表し、Cyが、ビフェニル又はトリフェニルを表す場合、該-Y₁-S₁-X₁-L基は、該フェニル環のうちのいずれの上に存在してもよく、かつ1つ又は複数の該[F-S₂-Y₂]_m-基は、該フェニル環のうちのいずれの上に存在してもよい)。

(態様5)

S₁が：

-CH₂-基のうちの1～5個(例えば、2、3、又は5個)が、-S-、=N(H)-、-C(=O)-、-NHC(O)-、シクロヘキシル、又はピロリジン-2,5-ジオンから選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_a-(例えば、-(CH₂)₂-NHCO-シクロヘキシル-CH₂-3-ピロリジン-2,5-ジオン-、-(CH₂)₂-NHCO-シクロヘキシル-CH₂-3-ピロリジン-2,5-ジオン-S-(CH₂)₃-C(=N)H-、もしくは-(CH₂)₂-NHCO-(CH₂)₃-COなど)；又は

-CH₂-基のうちの1～5個(例えば、2個)が、-NHC(O)-もしくはピロリジン-2,5-ジオンから選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_b-(CH₂-CH₂-O)_c-(CH₂)_d-(例えば、-(CH₂)₂-NHCO-(CH₂CH₂O)₄-(CH₂)₂-3-ピロリジン-2,5-ジオン-など)

から選択されたスペーサーを表す、態様4記載のイムノコンジュゲート。

(態様6)

X₁が、-S-又は-N(H)-を表す、態様4又は5記載のイムノコンジュゲート。

(態様7)

aが、1～30；又は2～30；又は2、4、6、9、11、18、もしくは30；又は6～30；又は6、11、18、もしくは30；又は5～15；又は6～11；又は6、7、もしくは11；又は6；又は7；又は11から選択された整数を表す、態様4～6のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様8)

bが、0～3；又は0もしくは3；又は1～3；又は2もしくは3；又は3から選択された整数を表す、態様4～7のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様9)

cが、1～15；又は1～12；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、態様4～8のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様10)

dが、1～15；又は2～13；又は2、5、もしくは13；又は13；又は3から選択された整数を表す、態様4～9のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様11)

Y₁が、結合、-C(O)NH-、もしくは-O-；又は-C(O)NH-を表す、態様4～10のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様12)

S₂が：

-CH₂-基のうちの1個又は2個が、-N(H)-、-C(O)NH-、及び-NHC(O)-から選択された1個又は2個の基で任意に置換されている、-(CH₂)_e-(例えば、-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₃-NHCO-(CH₂)₄-CONH-CH₂-、-(CH₂)₃-NH-CH₂-、もしくは-(CH₂)₃-NHCO-(CH₂)₃-NHCO-CH₂-など)；又は

-CH₂-基のうちの1～3個が、1～3個の-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH₂)_f

- (CH₂ - CH₂ - O)_g - (CH₂)_h - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - 、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₁₂ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - 、 もしくは - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - など)

から選択されたスペーサーを表すか；

又はS₂が：

-CH₂- 基のうちの1個又は2個が、 -C(O)NH- 又は -NHC(O)- 基により任意に置換されている
、 - (CH₂)_e - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - 、 - (CH₂)₃ - NHCO - 、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂)₄ - CONH - CH₂ - 、 もしくは - (CH₂)₃ - NH - CH₂ - など)、 又は -CH₂- 基のうちの1個又は2個が、 -C(O)NH- 又は -NHC(O)- 基により任意に置換されている、 - (CH₂)_f - (CH₂ - CH₂ - O)_g - (CH₂)_h - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂)₂ - (OCH₂CH₂)₄ - NHCO - CH₂ - 、 もしくは - (CH₂)₄ - NHCO - (CH₂)₂ - (OCH₂CH₂)₄ - NHCO - CH₂ - など)

から選択されたスペーサーを表すか；

又はS₂が：

-CH₂- 基のうちの1個又は2個が、 1個又は2個の -NHC(O)- 基により任意に置換されている
、 - (CH₂)_e - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - 、 もしくは - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - など)
; 又は

-CH₂- 基のうちの1～3個が、 1～3個の -NHC(O)- 基により任意に置換されている、 - (CH₂)_f - (CH₂ - CH₂ - O)_g - (CH₂)_h - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - 、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₁₂ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - 、 もしくは - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - など)

から選択されたスペーサーを表すか；

又はS₂が：

-CH₂- 基のうちの1個又は2個が、 -N(H)- 、 -C(O)NH- 、 及び -NHC(O)- から選択された1個又は2個の基で任意に置換されている、 - (CH₂)_e - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - など)； 又は

-CH₂- 基のうちの1～3個が、 1～3個の -NHC(O)- 基により任意に置換されている、 - (CH₂)_f - (CH₂ - CH₂ - O)_g - (CH₂)_h - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - など) から選択されたスペーサーを表すか；

又はS₂が：

-CH₂- 基のうちの1個又は2個、 例えば、 1個が、 -N(H)- 、 -C(O)NH- 、 及び -NHC(O)- から選択される1個又は2個、 例えば、 1個の基により任意に置換されている、 - (CH₂)_e - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - など)

から選択されたスペーサーを表すか；

又はS₂が：

-CH₂- 基のうちの1個が、 -NHC(O)- 基により任意に置換されている、 - (CH₂)_e - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - CH₂ - など)； 又は

-CH₂- 基のうちの2個が、 -NHC(O)- 基により任意に置換されている、 - (CH₂)_f - (CH₂ - CH₂ - O)_g - (CH₂)_h - (例えば、 - (CH₂)₃ - NHCO - (CH₂CH₂O)₄ - (CH₂)₂ - NHCO - CH₂ - など)

から選択されたスペーサーを表す、 態様4～11のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

（態様13）

eが、 1～10； 又は3～10； 又は3、 5、 9、 もしくは10； 又は5～9； 又は5もしくは9； 又は4～10； 又は4、 5、 もしくは10； 又は5から選択された整数を表す、 態様4～12のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

（態様14）

fが、 1～8； 又は2～8； 又は2～6； 又は4～8； 又は4もしくは8； 又は4から選択された整数を表す、 態様4～13のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

（態様15）

gが、 1～15； 又は4～12； 又は4もしくは12； 又は1～5； 又は1～4； 又は4から選択された整数を表す、 態様4～14のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

（態様16）

hが、1～4; 又は4から選択された整数を表す、態様4～15のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様17)

Y₂が、結合、-O-、もしくは-NHC(O)-; 又は結合もしくは-O-; 又は-O-を表す、態様4～16のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様18)

mが、1～4; 又は1～3; 1もしくは3; 又は2もしくは3; 又は1もしくは2; 又は1; 又は2; 又は3; 又は4から選択された整数を表す、態様4～17のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様19)

zが、2～20; 又は2; 又は4.9; 又は5; 又は7; 又は8; 又は10; 又は11; 又は14; 又は15; 又は17; 又は20から選択された整数を表す、態様4～18のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

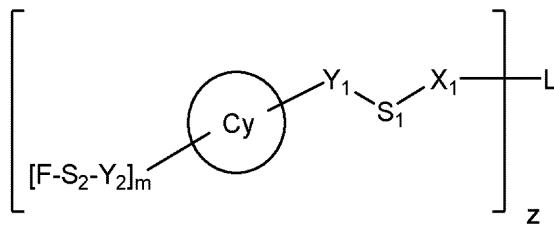
(態様20)

Cyが、フェニルもしくはビフェニル; 又はビフェニルもしくはトリフェニル; 又はフェニルもしくはトリフェニル; 又はビフェニルを表す、態様4～19のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様21)

式(I)^aの化合物又はその医薬として許容し得る塩:

(化3)



(I)^a

(式中、

Lは、抗体又はその抗原結合性断片から選択された結合部位を表し;

S₁は:

-CH₂-基のうちの2個、3個、もしくは5個が、-S-、=N(H)-、-C(=O)-、-NHC(O)-、シクロヘキシリル、又はピロリジン-2,5-ジオンから選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_a-; 又は

-CH₂-基のうちの2個が、-NHC(O)-もしくはピロリジン-2,5-ジオンから選択される1つ以上の基により任意に置換されてよい、-(CH₂)_b-(CH₂-CH₂-O)_c-(CH₂)_d-から選択されたスペーサーを表し;

aは、6、7、又は11から選択された整数を表し;

bは、3から選択された整数を表し;

cは、4から選択された整数を表し;

dは、3から選択された整数を表し;

S₂は:

-CH₂-基のうちの1個が、-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH₂)_e-; 又は

-CH₂-基のうちの2個が、-NHC(O)-基により任意に置換されている、-(CH₂)_f-(CH₂-CH₂-O)_g-(CH₂)_h-

から選択されたスペーサーを表し;

eは、5から選択された整数を表し;

fは、4から選択された整数を表し;

gは、4から選択された整数を表し;

hは、4から選択された整数を表し;

zは、2～20から選択された整数を表し；

X₁は、-S-又は-N(H)-を表し；

Y₁は、-C(O)NH-を表し；

Y₂は、-O-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又は3から選択された整数を表し；かつ

Cyは、ビフェニルを表し、該-Y₁-S₁-X₁-L基は、該フェニル環のうちのどちらの上に存在してもよく、かつ1つ又は複数の該[F-S₂-Y₂]_m-基は、該フェニル環のうちのどちらの上に存在してもよい)。

(態様 22)

前記抗体が、ポリクローナル抗体である、態様1～21のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 23)

前記抗体が、ヒト化抗体、ヒト抗体、マウス抗体、又はキメラ抗体である、態様1～22のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 24)

前記その抗原結合性断片が、抗原結合性断片(Fab)又は単鎖可変断片(scFv)である、態様1～23のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 25)

前記断片が、Fab、Fab 、F(ab)2、F(ab)2、及びscFvからなる群から選択される、態様24記載のイムノコンジュゲート。

(態様 26)

前記抗体又はその抗原結合性断片が、EGFR抗体又はその断片、例えば、セツキシマブ、セツキシマブFab、又はニモツズマブ、特に、配列番号:1～4に対して少なくとも80%の配列同一性を有するEGFR抗体又はその断片から選択される、態様1～25のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 27)

前記抗体又はその抗原結合性断片が、CD20抗体又はその断片、例えば、リツキシマブ又はリツキシマブFabから選択される、態様1～25のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 28)

前記抗体又はその抗原結合性断片が、病原体特異抗体又はその断片から選択される、態様1～25のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 29)

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、又はガリリペントサッカリドから選択される、態様1～28のいずれか1項記載のイムノコンジュゲート。

(態様 30)

実施例1～26のいずれか1つから選択される、態様1又は21記載の化合物、又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 31)

態様1～30のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩を含む医薬組成物。

(態様 32)

1つ以上のさらなる治療薬剤をさらに含む、態様31記載の医薬組成物。

(態様 33)

療法における使用のための、態様1～30のいずれか1項記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態様 34)

がんの治療における使用のための、態様26記載の化合物又はその医薬として許容し得る

鹽。

(懇 樣 3 5)

がん、例えば血液がん、特に白血病及びリンパ腫の治療における使用のための、態様27記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(懇 樣 3 6)

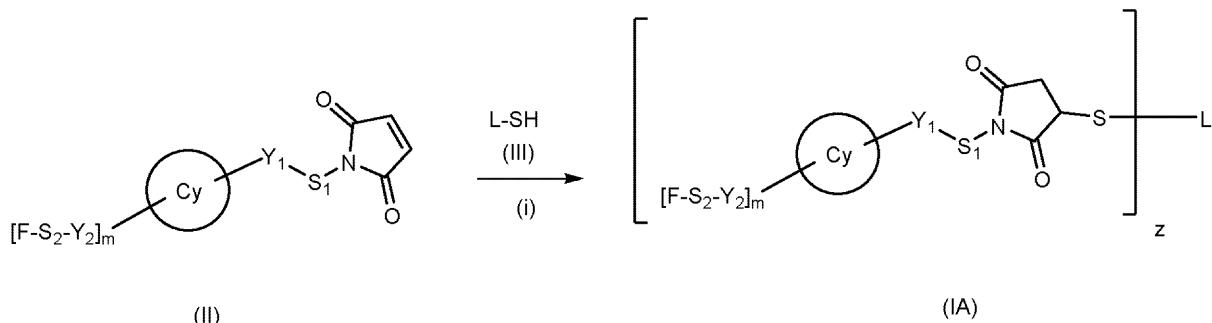
細菌感染症の治療における使用のための、態様28記載の化合物又はその医薬として許容し得る塩。

(態 樣 3 7)

態様4記載の式(1)の化合物を調製するためのプロセスであって:

(a) 前記抗体又は抗原結合性断片が、少なくとも1個の反応性チオール基を有する式(III)の化合物を、S₁が、ピロリジン-2,5-ジオンで終端している式(II)の化合物と反応させることにより、X₁が、-S-を表す式(IA)の化合物を調製すること:

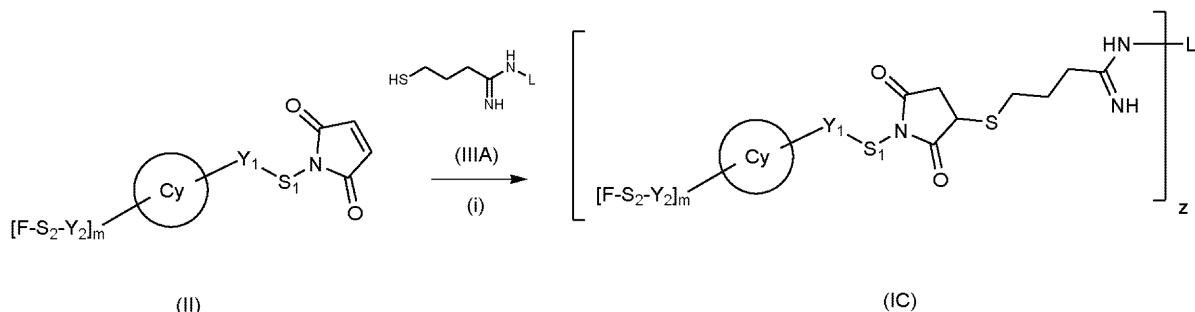
(化 4)



(式中、 F 、 S_2 、 Y_2 、 m 、 Cy 、 Y_1 、及び S_1 は、様式4に定義されたものである): 又は

(b) 前記抗体又は抗原結合性断片が、少なくとも1個の反応性チオール基を有する式(111A)の化合物を、 S_1 が、ピロリジン-2,5-ジオンで終端している式(11)の化合物と反応させることにより、 X_1 が、 $-NH_2$ を表し、かつ S_1 が、 $-S-CH_2-CH_2-CH_2-C(=NH)-$ を含む式(1C)の化合物を調製すること：

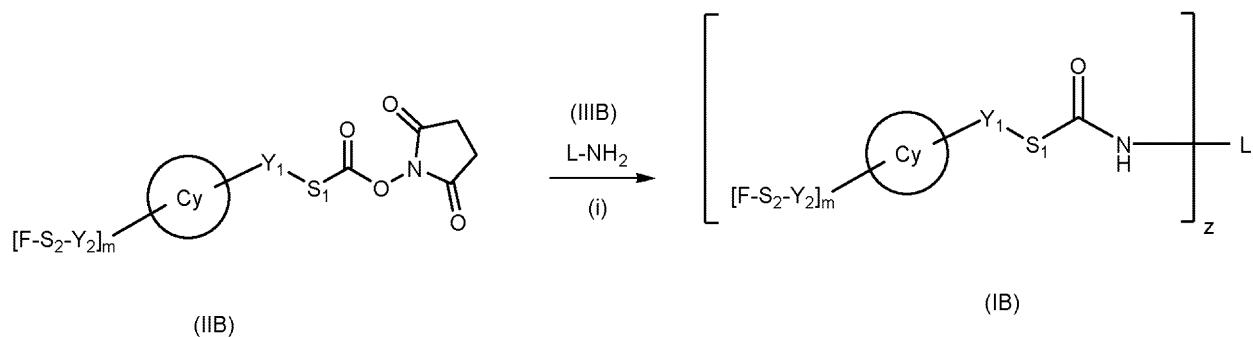
(化 5)



(式中、 F 、 S_2 、 Y_2 、 m 、 Cy 、 Y_1 、 S_1 、及び L は、様式4に定義されたものである);又は

(c) S_1 が、N-ヒドロキシコハク酸イミド基で終端している式(IIB)の化合物を、前記抗体又は抗原結合性断片が、少なくとも1個の反応性アミノ基を有する式(IIIB)の化合物と反応させることにより、 X_1 が、 $-NH_2$ を表す式(1B)の化合物を調製すること：

(化 6)



(IIIB)

(IB)

(式中、F、 S_2 、 Y_2 、m、Cy、 Y_1 、 S_1 、及びLは、態様4に定義されたものである);及び/又は
(d)式(I)の化合物又はその保護された誘導体の、さらなる式(I)の化合物又はその保護

された誘導体への相互変換

を含む、前記プロセス。

(態様38)

態様37に記載の式(II)又は式(IIIB)の化合物、又は明細書に記載の式(V)、(VA)、(IX)、
もしくは(XI)の化合物。