

【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23年3月31日(2011.3.31)

【公表番号】特表2010-518082(P2010-518082A)

【公表日】平成22年5月27日(2010.5.27)

【年通号数】公開・登録公報2010-021

【出願番号】特願2009-549102(P2009-549102)

【国際特許分類】

A 6 1 K 39/385 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 K 47/48 (2006.01)

A 6 1 K 9/127 (2006.01)

A 6 1 P 31/22 (2006.01)

A 6 1 K 31/52 (2006.01)

A 6 1 K 47/42 (2006.01)

A 6 1 K 39/085 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2006.01)

A 6 1 K 47/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 39/385

A 6 1 P 31/04

A 6 1 K 47/48

A 6 1 K 9/127

A 6 1 P 31/22

A 6 1 K 31/52

A 6 1 K 47/42

A 6 1 K 39/085

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 47/04

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成23年2月7日(2011.2.7)

【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

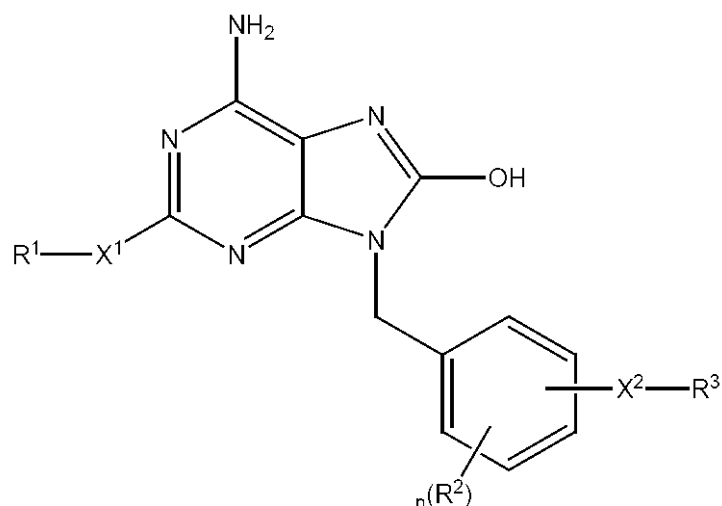
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

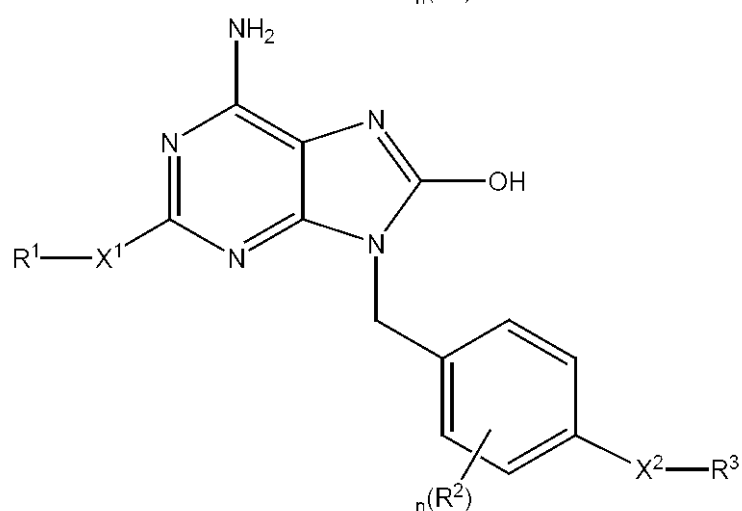
【請求項 1】

組成物であって、式 A または式 B：

【化 1】



式 A



式 B

(式中、

 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

R^c は、水素、 $C1-C10$ アルキルもしくは置換 $C1-C10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒に、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アルキレン、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C3-C6$ シクロアルキル、 $C1-6$ アルコキシ $C1-6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、 $C1-C10$ アルキル、置換 $C1-C10$ アルキル、 $C6-C10$ アリール、置換 $C6-C10$ アリール、 $C5-C9$ 複素環、および置換 $C5-C9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アルキレン、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C3-C6$ シクロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ $C1-C6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、置換 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、置換 $C1-C6$ アルコキシ、 $-C(O)-C1-C6$ アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-C1-C6$ アルキル、 $-C(O)-C6-C10$ アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-C6-C10$ アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)OC1-C6$ アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)OC1-C6$ アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アル

キレン、C 1 - C 6 アルコキシ、C 3 - C 6 シクロアルキル、C 1 - 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 8 シクロアルキル、C 1 - C 6 アルコキシ、ハロ C 1 - C 6 アルキル、C 3 - C 8 シクロアルキル C 1 - C 6 アルキル、C 1 - C 6 アルカノイル、ヒドロキシ C 1 - C 6 アルキル、アリール、アリール C 1 - C 6 アルキル、Het、Het C 1 - C 6 アルキルまたは C 1 - C 6 アルコキシカルボニルであり；

X² は、結合または連結基であり；n は、0、1、2、3 または 4 であり；

R³ は、2 つの C 1 4 - C 2 2 カルボン酸を含むリン脂質であり、各々が、1 部位、2 部位、3 部位または 4 部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを、該カルボン酸炭素鎖の位置において各々有する）

の化合物またはその製薬上許容される塩（水和物を含む）を含む、組成物。

【請求項 2】

前記リン脂質のカルボン酸が同じであるかまたは異なっている、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記リン脂質の各カルボン酸が独立して C 8 - C 9 において不飽和部位を有する C 1 7 カルボン酸である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記リン脂質の各カルボン酸が独立して C 9 - C 1 0 において不飽和部位を有する C 1 8 カルボン酸である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記リン脂質がジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記リン脂質のリン酸の酸素がリンカーに連結されている、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 7】

X¹ が、O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 8】

R¹ が C 1 - 6 アルコキシで置換された C 1 - C 1 0 アルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 9】

n が 0 であり、X² がカルボニルである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

X¹ が O であり、R¹ が - (CH₂)₂ - OCH₃ であり、R³ がジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（DOPE）であり、n が 0 であり、そして X² がカルボニルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組成物。

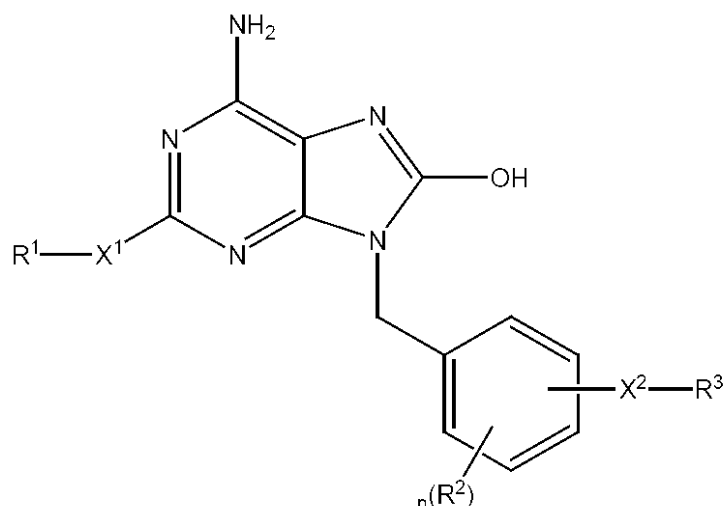
【請求項 11】

リポソームを含む、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

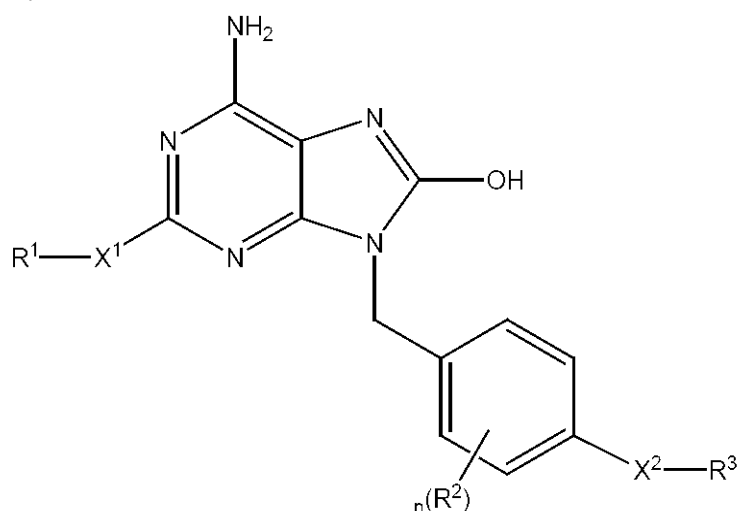
医薬の調製のための式 A または式 B の化合物の使用であって、該医薬が、哺乳類動物に該医薬を投与することによって改善され得るかまたは妨げられ得る状態に罹患しているかまたは感受性である哺乳類動物を処置するための医薬であり、該式 A または式 B の化合物が、以下の構造：

【化 2】



式 A

【化 3】



式 B

(式中、

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

R^c は、水素、 $C1-C10$ アルキルもしくは置換 $C1-C10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アルキレン、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C3-C6$ シクロアルキル、 $C1-6$ アルコキシ $C1-6$ アルコキシ $C1-6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、 $C1-C10$ アルキル、置換 $C1-C10$ アルキル、 $C6-C10$ アリール、置換 $C6-C10$ アリール、 $C5-C9$ 複素環、および置換 $C5-C9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アルキレン、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C3-C6$ シクロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ $C1-C6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、 $-OH$ 、 $C1-C6$ アルキル、置換 $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、置換 $C1-C6$ アルコキシ、 $-C(O)-C1-C6$ アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-C1-C6$ アルキル、 $-C(O)-C6-C10$ アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-C6-C10$ アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)OC1-C6$ アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)OC1-C$

6 アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C1-C10$ アルキル、ヒドロキシ $C1-C10$ アルキレン、 $C1-C6$ アルコキシ、 $C3-C6$ シクロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ $C1-6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、 $C1-C6$ アルキル、 $C3-C8$ シクロアルキル、 $C1-C6$ アルコキシ、ハロ $C1-C6$ アルキル、 $C3-C8$ シクロアルキル $C1-C6$ アルキル、 $C1-C6$ アルカノイル、ヒドロキシ $C1-C6$ アルキル、アリール、アリール $C1-C6$ アルキル、Het、Het $C1-C6$ アルキルまたは $C1-C6$ アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり； n は、0、1、2、3または4であり；

R^3 は、2つの $C14-C22$ カルボン酸を含むリン脂質であり、各々が、1部位、2部位、3部位または4部位の不飽和、エポキシ化、水酸化またはそれらの組み合わせを、該カルボン酸炭素鎖の位置において各々有する)を有する、使用。

【請求項13】

前記リン脂質のカルボン酸が、同じであるかまたは異なっている、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

前記リン脂質の各カルボン酸が独立して $C8-C9$ において不飽和部位を有する $C17$ カルボン酸である、請求項12に記載の使用。

【請求項15】

前記リン脂質の各カルボン酸が独立して $C9-C10$ において不飽和部位を有する $C18$ カルボン酸である、請求項12に記載の使用。

【請求項16】

前記リン脂質がジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)である、請求項12に記載の使用。

【請求項17】

前記リン脂質のリン酸の酸素がリンカーに連結されている、請求項12～16のいずれか一項に記載の使用。

【請求項18】

X^1 が、Oである、請求項12～17のいずれか一項に記載の使用。

【請求項19】

R^1 が $C1-6$ アルコキシで置換された $C1-C10$ アルキルである、請求項12～18のいずれか一項に記載の使用。

【請求項20】

X^2 がカルボニルである、請求項12～19のいずれか一項に記載の使用。

【請求項21】

X^1 がOであり、 R^1 が $-(CH_2)_2-OCH_3$ であり、 R^3 がジオレオイルホスファチジルエタノールアミン(DOPE)であり、 n が0であり、そして X^2 がカルボニルである、請求項12～20のいずれか一項に記載の使用。

【請求項22】

前記哺乳類動物が、ヒトである、請求項12～21のいずれか一項に記載の使用。

【請求項23】

前記状態が、炎症である、請求項12～22のいずれか一項に記載の使用。

【請求項24】

前記状態が、癌である、請求項12～23のいずれか一項に記載の使用。

【請求項25】

前記医薬がワクチンであり、そして前記化合物がアジュバントである、請求項12～24のいずれか一項に記載の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

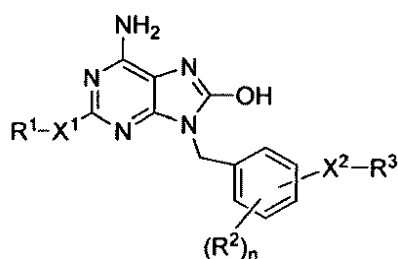
【0008】

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

哺乳類においてグラム陽性菌感染を予防または抑制する方法であって、該哺乳類に、有効量の、グラム陽性菌の細菌抗原および一定量の式(IA)：

【化9】



(IA)

(式中、

X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは置換 $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、Het、Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり； $n = 1, 2, 3$ または 4 であり；

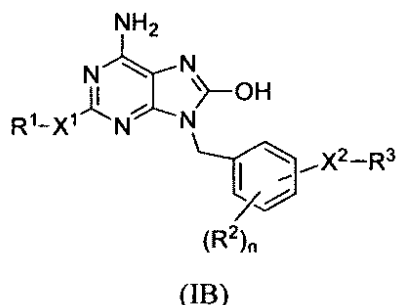
R^3 は、異種ペプチド、異種タンパク質、異種脂質、ポリスチレンビーズなどのビーズ、異種核酸分子またはデンドリマーを含む高分子である）

を有する化合物またはその製薬上許容される塩、例えば、水和物を含む組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 2)

哺乳類においてグラム陽性菌感染を予防または抑制する方法であって、該哺乳類に、有効量の、式 (IB)：

【化 10】



(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは置換 $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、Het、Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり； $n = 1, 2, 3$ または 4 であり；

R^3 は、該グラム陽性菌、該グラム陽性菌の単離された抗原性タンパク質もしくはペプ

チドまたは該グラム陽性菌の単離された多糖である)

を有する化合物またはその製薬上許容される塩、例えば、水和物を投与する工程を含み、
ここで該グラム陽性菌がバチルス属でもリステリア属でもない、方法。

(項目3)

X¹ が、硫黄原子である、項目1または2に記載の方法。

(項目4)

X¹ が、酸素原子である、項目1または2に記載の方法。

(項目5)

X¹ が、-NR^c-であり、ここで、R^c は、水素、C₁~6アルキルまたは置換C₁~
6アルキルであり；アルキル置換基は、C₃~6シクロアルキル、ヒドロキシ、C₁~6
アルコキシ、アミノ、シアノまたはアリールである、項目1または2に記載の方法。

(項目6)

X¹ が、-NH-である、項目5に記載の方法。

(項目7)

R¹ および R^c が一緒になって、複素環式環または置換複素環式環を形成する、項目1か
ら6のいずれか一項に記載の方法。

(項目8)

R¹ および R^c が一緒になって、置換または非置換モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ
またはピペラジノ環を形成する、項目7に記載の方法。

(項目9)

R¹ が、水素、C₁~4アルキルまたは置換C₁~4アルキルである、項目1から6のい
ずれか一項に記載の方法。

(項目10)

R¹ が、水素、CH₃-、CH₃-CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、ヒドロキシC₁~
4アルキレンまたはC₁~4アルコキシC₁~4アルキレンである、項目9に記載の方法
。

(項目11)

R¹ が、水素、CH₃-、CH₃-CH₂-、CH₃-O-CH₂CH₂-またはCH₃-
CH₂-O-CH₂CH₂-である、項目10に記載の方法。

(項目12)

R² が、水素、ハロゲンまたはC₁~4アルキルである、項目1から11のいずれか一項
に記載の方法。

(項目13)

R² が、水素、クロロ、ブロモ、CH₃-またはCH₃-CH₂-である、項目12に記
載の方法。

(項目14)

前記アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基が、ヒドロキシ、C₁~6アルキル
、ヒドロキシC₁~6アルキレン、C₁~6アルコキシ、C₁~6アルコキシC₁~6アル
キレン、C₃~6シクロアルキル、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールである、
項目1から13のいずれか一項に記載の方法。

(項目15)

X² が、結合または最大約24個の原子を有する鎖であり；ここで、該原子は、炭素、窒
素、硫黄、非過氧化物酸素およびリンからなる群から選択される、項目1から14のい
ずれか一項に記載の方法。

(項目16)

X² が、結合または約4~約12個の原子を有する鎖である、項目15に記載の方法。

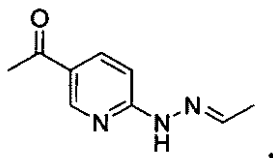
(項目17)

X² が、結合または約6~約9個の原子を有する鎖である、項目15に記載の方法。

(項目18)

X² が、

【化 1 1】



である、項目 1 5 に記載の方法。

(項目 1 9)

前記高分子が、リン脂質、リボソームまたはデンドリマーである、項目 1 または 3 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 0)

前記異種ペプチドが、2 ~ 約 2 0 0 個のアミノ酸残基を有する、項目 1 または 3 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 1)

前記ペプチドが、2 ~ 約 2 0 0 個のアミノ酸残基を有する、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 2)

前記異種ペプチドが、1 0 ~ 約 2 0 0 個のアミノ酸残基を有する、項目 1 または 3 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 3)

前記ペプチドが、1 0 ~ 約 2 0 0 個のアミノ酸残基を有する、項目 2 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記高分子が、炭水化物を含む、項目 1 または 3 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記核酸分子が、DNA、RNA または PNA を含む、項目 1 または 3 から 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 6)

前記グラム陽性菌が黄色ブドウ球菌である、項目 1 から 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 7)

前記哺乳類が、ヒトである、項目 1 から 2 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 8)

前記哺乳類が、グラム陽性菌感染の危険のある、項目 1 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 2 9)

前記哺乳類が、免疫無防備状態にある、項目 1 から 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 0)

前記哺乳類が、投与後約 6 日までに、投与に対する有効な免疫応答を有する、項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 1)

前記組成物が、死滅したグラム陽性菌の調製物を含む、項目 1 または 3 から 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記量が、投与後約 6 日まで感染を予防するために有効である、項目 1 から 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 3)

死滅したグラム陽性菌の調製物を投与する工程をさらに含む、項目 2 または 3 から 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

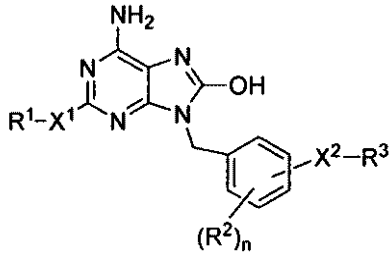
(項目 3 4)

前記組成物が、グラム陽性菌の孢子を含む、項目 1、3 から 2 5 または 2 7 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

黄色ブドウ球菌細菌の細菌抗原と、一定量の式 (I A) :

【化 1 2】



(IA)

(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは置換 $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 Het 、 Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり； $n = 1, 2, 3$ または 4 であり；

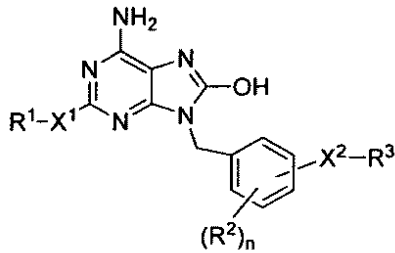
R^3 は、異種ペプチド、異種タンパク質、異種脂質、ポリスチレンビーズなどのビーズ、異種核酸分子またはデンドリマーを含む高分子である；

を有する化合物またはその製薬上許容される塩、例えば、水和物を含む組成物を含む、ワクチン。

(項目 36)

式 (IB) :

【化 13】



(IB)

(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは置換 $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

R^1 は、水素、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^a R^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；ここで、該アルキル、アリールまたは複素環式基上の置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、アミノ、シアノ、ハロゲンまたはアリールであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、Het、Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり； $n = 1, 2, 3$ または 4 であり；

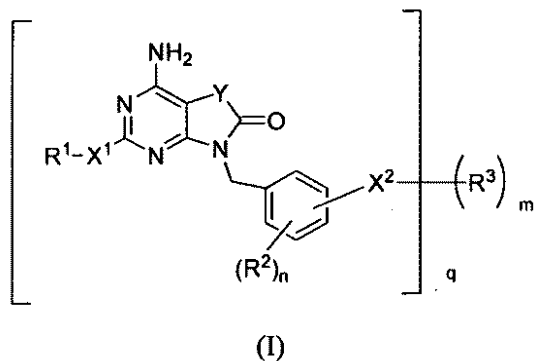
R^3 は、黄色ブドウ球菌、黄色ブドウ球菌の単離された抗原性タンパク質もしくはペプチドまたは黄色ブドウ球菌の単離された多糖である)

を有する化合物またはその製薬上許容される塩、例えば、水和物を含む、ワクチン。

(項目 37)

式 (I)

【化 1 4】



(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

Y は、 S または NH であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレンまたはシアノであり；

R^1 は、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^a R^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；

ここで、各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 Het 、 Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり；

R^3 は、高分子であり；

n は、1、2、3 または 4 であり；

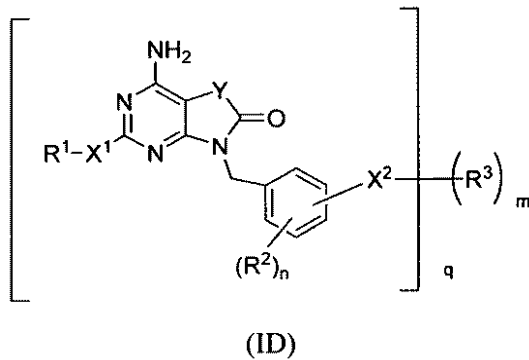
m は、1 であり；

q は > 2 である) の化合物またはその製薬上許容される塩。

(項目 38)

式 (ID)

【化 15】



(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

Y は、 S または NH であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレンまたはシアノであり；

R^1 は、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^a R^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；

ここで、各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 Het 、 Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり；

R^3 は高分子であり；

n は、1、2、3 または 4 であり；

m は、1 であり；

q は、1、2、3 または最大約 1,000、約 10,000 またはそれ以上、例えば、約 10^5 、約 10^6 またはそれ以上である) の化合物またはその製薬上許容される塩であって、 R^3 が、B 型肝炎ウイルス以外の DNA ウイルス、SIV、C 型肝炎ウイルスもしくはコロナウイルス以外の RNA ウイルス、ナノ粒子、ポリスチレンビーズ以外のビーズまたはパチルス属、リステリア属、野兔病菌またはサルモネラ属以外の細菌であるか、または X^2 と連結している脂質を含むリボソームである化合物またはその製薬上許容される塩。

(項目 39)

前記ウイルスが、レンチウイルスまたはヘルペスウイルスである、項目 38 に記載の化合物。

(項目 40)

R^3 が、シリカビーズである、項目 37 または 38 に記載の化合物。

(項目 4 1)

R^3 が、ナノ粒子である、項目 3 7 に記載の化合物。

(項目 4 2)

前記ナノ粒子が、シリカ、ポリアクリレート、ポリ - ラクチド - c o - グリコリド、ポリグルタミン酸またはポリリジンを含む、項目 3 8 または 4 1 に記載の化合物。

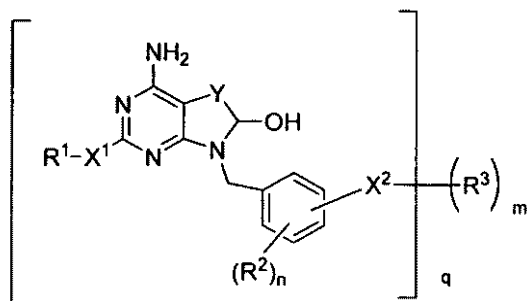
(項目 4 3)

前記ナノ粒子が、高分子ミセルまたは炭素ナノチューブである、項目 3 8 または 4 1 に記載の化合物。

(項目 4 4)

喘息を予防、治療または抑制する方法であって、有効量の式 (I) :

【化 1 6】



(I)

(式中、 X^1 は、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^c-$ であり；

Y は、 S または NH であり；

ここで、 R^c は、水素、 $C_1 \sim 10$ アルキルもしくは $C_3 \sim 6$ シクロアルキルによって置換された $C_1 \sim 10$ アルキルであるか、または R^c および R^1 は、窒素原子と一緒にあって、複素環式環もしくは置換複素環式環を形成してもよく、ここで、置換基は、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim 6$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキレンまたはシアノであり；

R^1 は、($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリールまたは置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_5 \sim 9$ 複素環、置換 $C_5 \sim 9$ 複素環であり；

各 R^2 は、独立に、水素、 $-OH$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、置換 ($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルカノイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール (アロイル)、置換 $-C(O)-$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、 $-C(O)OH$ (カルボキシル)、 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル (アルコキシカルボニル)、置換 $-C(O)O$ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ (カルバモイル)、置換 $-C(O)NR^aR^b$ 、ハロ、ニトロまたはシアノであり；

各 R^a および R^b は、独立に、水素、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_3 \sim C_8$) シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルカノイル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 Het 、 Het ($C_1 \sim C_6$) アルキルまたは ($C_1 \sim C_6$) アルコキシカルボニルであり；

X^2 は、結合または連結基であり；

R^3 は、高分子であり；

n は、1、2、3 または 4 であり；

m は、1、2、3 またはそれ以上、例えば、5、10、15 またはそれ以上であり；

q は、1、2、3 または最大約 1,000、約 10,000 またはそれ以上、例えば、約 10^5 、約 10^6 またはそれ以上である) の化合物またはその医薬上許容される塩を、

それを必要とする哺乳類に投与する工程を含む、方法。

本発明は、安定な共有結合によって高分子と連結している合成ＴＬＲアゴニストの結合体およびそれらの結合体を有する組成物ならびに結合体を使用する方法を提供する。結合体は、合成ＴＬＲアゴニスト、例えば、ＴＬＲ７またはＴＬＲ９アゴニストと直接連結している、またはリンカーを介してＴＬＲアゴニストと連結している、例えば、アミノ基、カルボキシ基もしくはスクシニアミド基を介して連結している高分子を含み得る。例えば、本発明の結合体は、高分子、例えば、ペプチド、ポリペプチド、例えば、抗体またはその抗原結合断片、脂質、ポリエチレングリコールなどのポリマー、ポリスチレンビーズなどのビーズまたはデンドリマーと共有結合によって結合している合成ＴＬＲアゴニスト（ファルマコフォア）を含む。本発明の結合体は、哺乳類、例えば、ヒトの免疫系を活性化するのに有用である、広域性スペクトルの、持続性の、非毒性合成免疫刺激薬である。特に、本発明の結合体は、免疫応答を最適化し、一方で、結合体化していないＴＬＲアゴニストと関連する望ましくない全身性副作用を制限する。

【手続補正３】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図６

【補正方法】変更

【補正の内容】

【 図 6 】

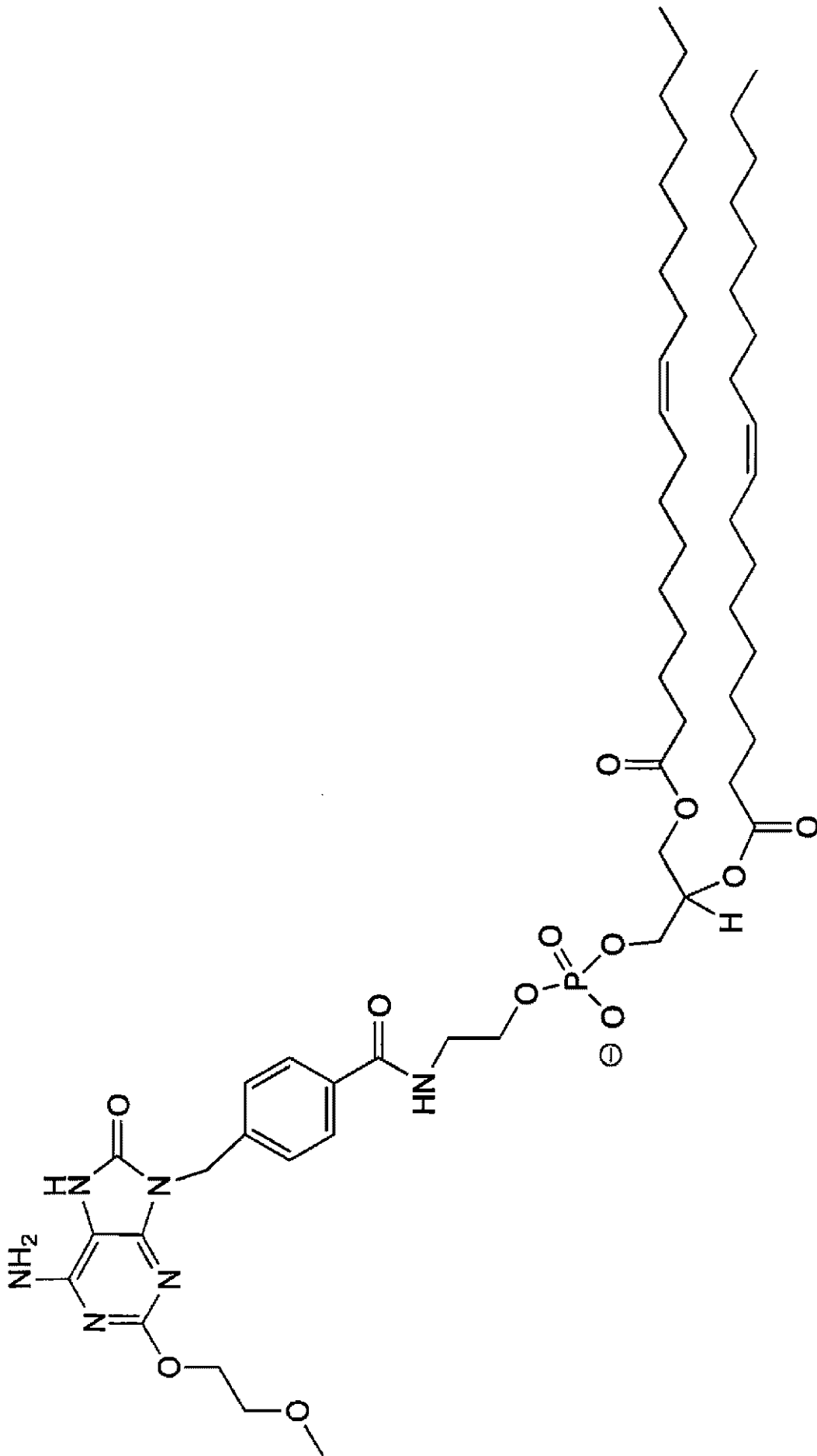


FIG. 6

【手続補正 4】

【補正対象書類名】図面

【補正対象項目名】図 2 6

【補正方法】変更

【補正の内容】

【図 2 6】

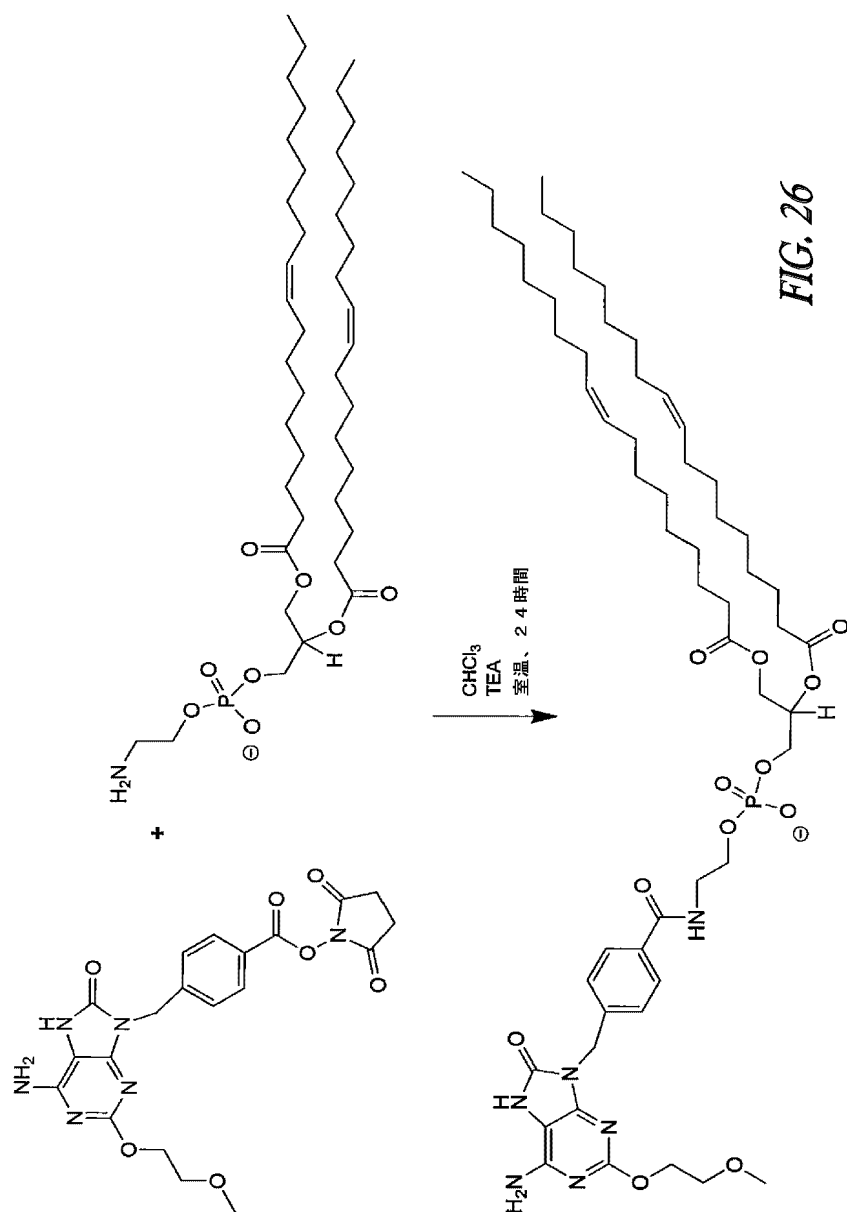


FIG. 26