

【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12月23日(2021.12.23)

【公表番号】特表2021-503005(P2021-503005A)

【公表日】令和3年2月4日(2021.2.4)

【年通号数】公開・登録公報2021-005

【出願番号】特願2020-544380(P2020-544380)

【国際特許分類】

C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 K 5/10 (2006.01)
 C 0 7 K 7/06 (2006.01)
 C 0 7 K 16/00 (2006.01)
 A 6 1 P 37/04 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
 C 0 8 G 69/00 (2006.01)
 C 0 8 G 64/00 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 471/04 1 0 5 E
 C 0 7 D 471/04 C S P
 C 0 7 K 5/10 Z N A
 C 0 7 K 7/06
 C 0 7 K 16/00
 A 6 1 P 37/04
 A 6 1 P 43/00 1 0 5
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 K 47/54
 A 6 1 K 39/395 C
 A 6 1 K 39/395 L
 A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 8 G 69/00
 C 0 8 G 64/00

【手続補正書】

【提出日】令和3年11月12日(2021.11.12)

【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)：

$F - [W - L^3 - L^2 - L^1 - D]_x \quad (I)$

[式中、

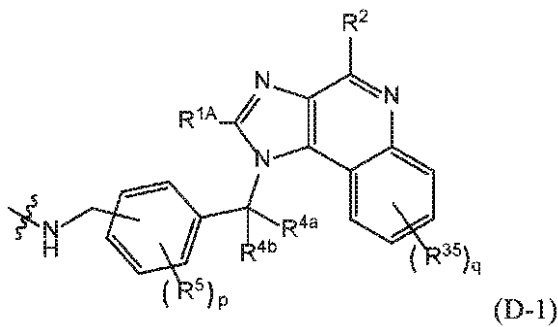
Dは、TLR7/8アゴニスト部分であり、
 L^1 は、自己脱離性リンカーであり、
 L^2 は、切断可能なリンカーであり、
 L^3 は、コンジュゲーションリンカーであり、
Wは、O、Sまたは NR^{10} であり、
 R^{10} は、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、
xは、1~500の整数であり、
Fは、コンジュゲーション部分であり、
TLR7/8アゴニスト部分は、1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン誘導体である
]

の化合物。

【請求項2】

Dが、式(D-1)：

【化102】



[式中、

R^{1A} は、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ ヒドロキシアルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、

R^2 は、 NHR^{2a} であり、 R^{2a} は、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

R^{35} はそれぞれ、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、Hまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

R^5 はそれぞれ、独立して、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

pおよびqは、独立して、0、1、2、3または4であり、

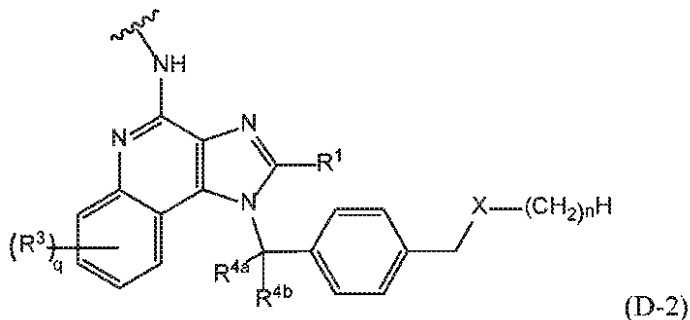
波線は、式(I)中のDの結合点を表す]

を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Dが式(D-2)：

【化103】



[式中、

nは、4~21の整数であり、

Xは、-NH-または-NH(C=O)-であり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7$ アルキレン) $-NH_2$ または $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

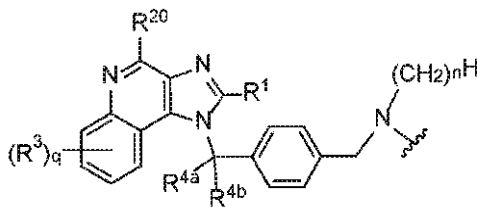
波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

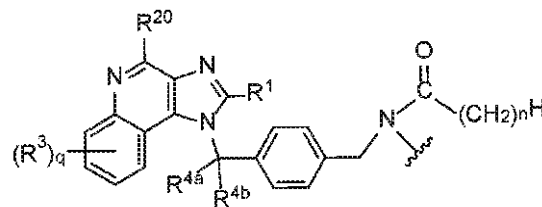
【請求項 4】

D が式 (D-2a) または (D-2b) :

【化 104】



(D-2a)



(D-2b)

[式中、

n は、4 ~ 21 の整数であり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^{20} は、 NHR^{20a} であり、 R^{20a} は、H、OH、 NH_2 またはメチルであり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7$ アルキレン) $-NH_2$ または $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

X が $-NH-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 4 ~ 15 の整数である、請求項 3 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

n が、4、5、6 または 7 である、請求項 3 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

X が、 $-NH(C=O)-$ である、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 9】

n が、11、12、13 または 14 である、請求項 3、4 または 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^1 が、 $C_3 \sim C_6$ アルキルである、請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 が n -ブチルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 が $-(CH_2)_p OR^{1a}$ である、請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

。

【請求項 13】

R^1 が、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ である、請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R^1 が、 $-(CH_2)_p R^{1c}$ である、請求項 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

q が 0 である、請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

q が 1 であり、 R^3 が $C_1 \sim C_8$ アルキルである、請求項 3 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

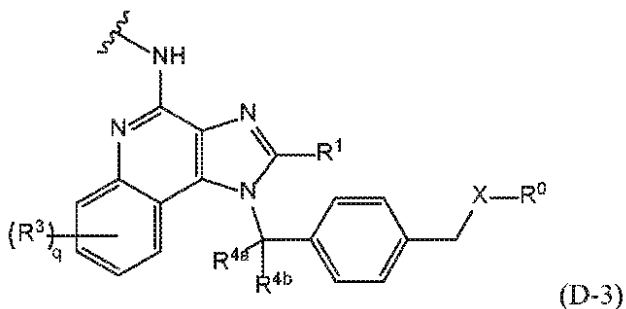
【請求項 17】

R^{4a} および R^{4b} がそれぞれ、H である、請求項 3 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

D が式 (D-3) :

【化 105】



[式中、

R^0 は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_4 \sim C_{21}$ ヒドロカルビルであり、

X は、 $-NH-$ または $-NH(C=O)-$ であり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7$ アルキレン) $-NH_2$ または $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

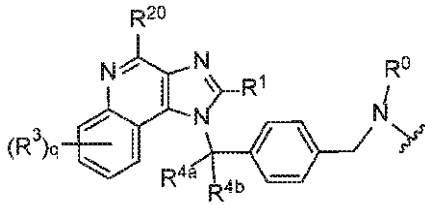
波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

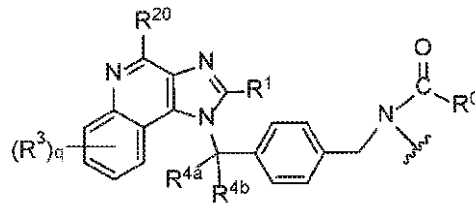
【請求項 19】

D が、式 (D-3 a) または (D-3 b) :

【化106】



(D-3a)



(D-3b)

[式中、

R^0 は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_4 \sim C_{21}$ ヒドロカルビルであり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^{20} は、 NHR^{20a} であり、 R^{20a} は、H、OH、 NH_2 またはメチルであり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7 \text{ アルキレン}) - NH_2$ または $-CH_2 - \text{フェニレン} - CH_2 NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 20】

X が、 $-NH(C=O)-$ である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 21】

X が、 $-NH-$ である、請求項 18 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^0 が、1 ~ 2 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_4 \sim C_{14}$ ヒドロカルビルである、請求項 18 から 21 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

R^0 が、分岐状 $C_4 \sim C_{14}$ アルキル、 $-(CH_2)_z (C(CH_3)_2) R^A$ または $-(CH_2)_m R^A$ であり、 m が、0、1、2 または 3 であり、 z が、1 または 2 であり、 R^A が、独立して、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキレンおよびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 18 から 22 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 24】

R^0 が、分岐状 $C_4 \sim C_{14}$ アルキルである、請求項 18 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 25】

R^0 が、 $-(CH_2)_m R^A$ である、請求項 18 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

m が 2 である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 27】

m が 1 である、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 28】

R^0 が、 $-(CH_2)_z (C(CH_3)_2) R^A$ である、請求項 18 から 23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 29】

z が 1 である、請求項 28 に記載の化合物。

【請求項 30】

R^A が、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである、請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 31】

R^A が、独立して、メチル、メチレンおよびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 3 つの基によって必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^A が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、請求項 25 から 29 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R^A が、独立して、メチルおよびメチレンからなる群から選択される 1 ~ 3 つの基によって必要に応じて置換されているシクロプロピルである、請求項 32 に記載の化合物。

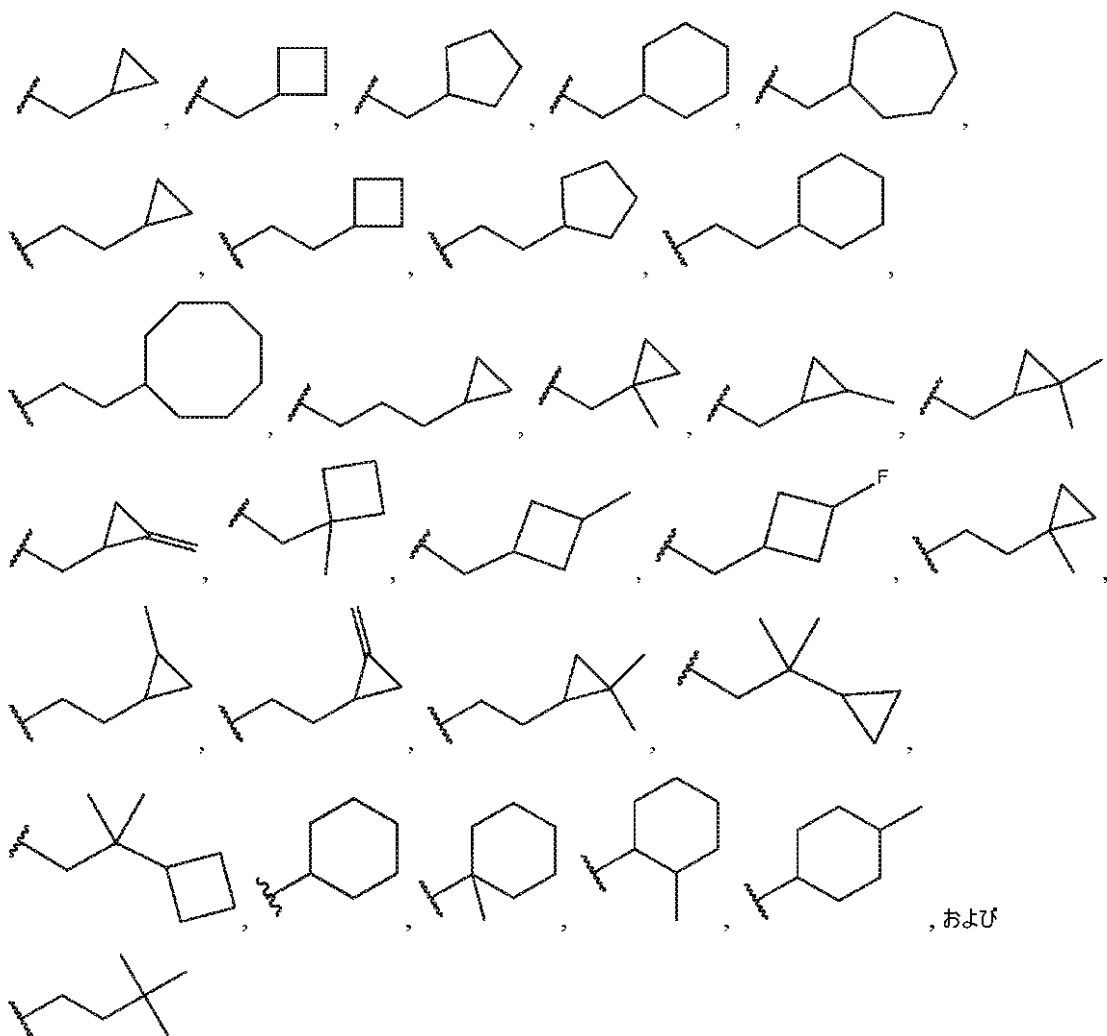
【請求項 34】

m が 0 であり、 R^A が、独立して、メチルおよびメチレンからなる群から選択される 1 ~ 3 つの基によって必要に応じて置換されているシクロヘキシルである、請求項 25 に記載の化合物。

【請求項 35】

R^0 が、

【化 107】



からなる群から選択される、請求項 18 または 19 に記載の化合物。

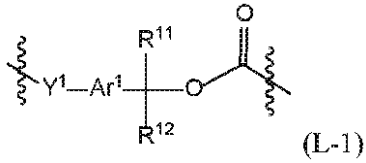
【請求項 36】

D が、表 1 ~ 3 に列挙された化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 37】

L¹ が、式 (L-1) :

【化 110】



[式中、Y¹ は、S、O または NH であり、Ar¹ は、必要に応じて置換されているアリーレンであり、R¹¹ および R¹² は、独立して、H または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₈ アルキルである]

を有する、請求項 1 から 36 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 38】

Ar¹ が、必要に応じて置換されている 1,4-フェニレンまたは必要に応じて置換されている 1,2-フェニレンである、請求項 37 に記載の化合物。

【請求項 39】

R¹¹ および R¹² がそれぞれ、H である、請求項 37 または 38 に記載の化合物。

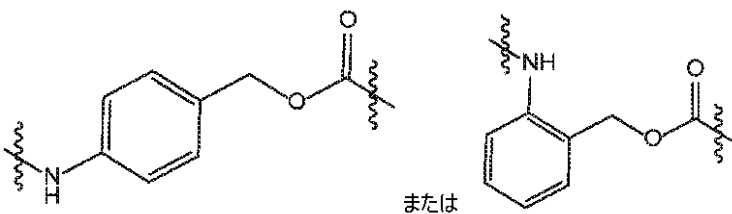
【請求項 40】

Y¹ が NH である、請求項 37 から 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 41】

L¹ が、

【化 111】



である、請求項 40 に記載の化合物。

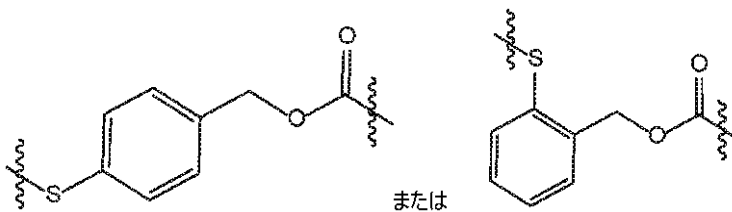
【請求項 42】

Y¹ が S である、請求項 37 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 43】

L¹ が、

【化 112】

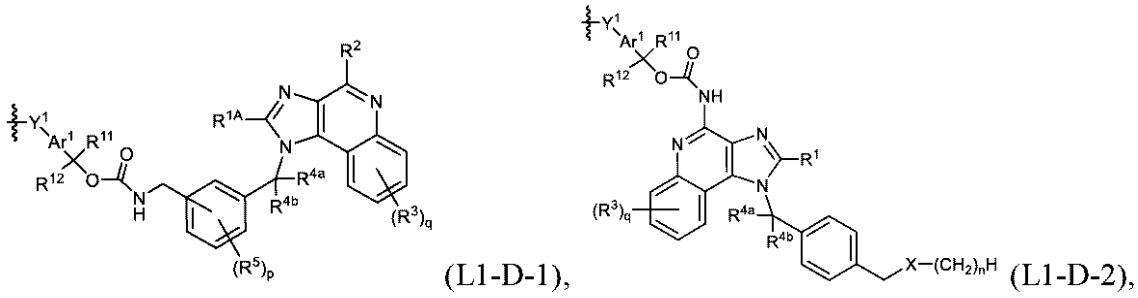


である、請求項 42 に記載の化合物。

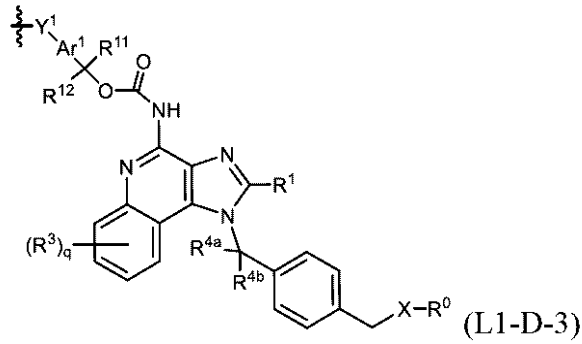
【請求項 44】

L¹ - D が、

【化 1 4 2】



または

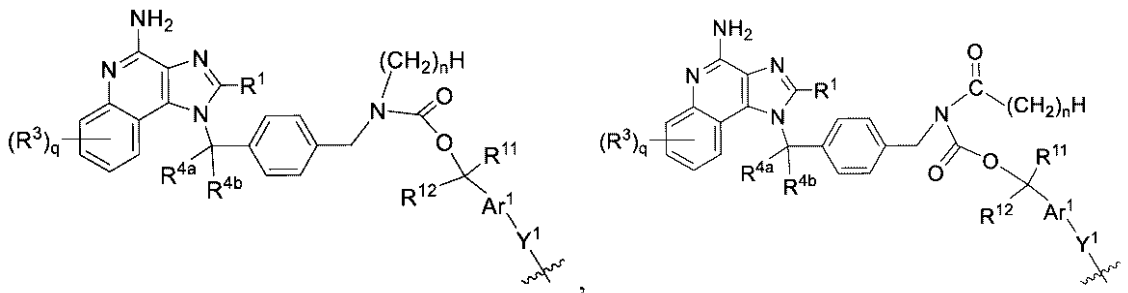


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

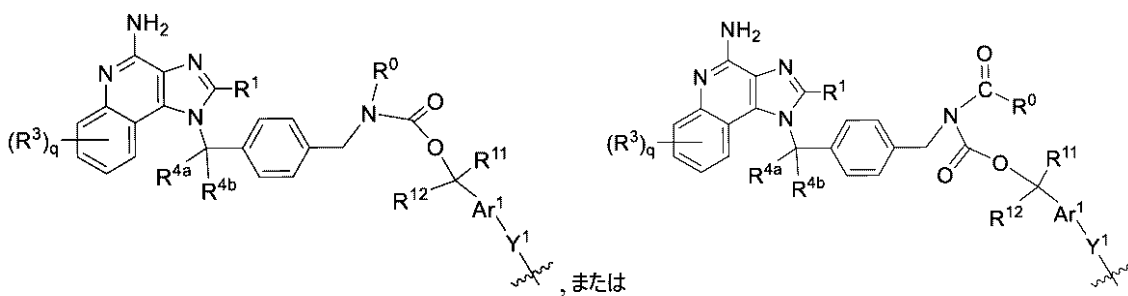
L¹ - D が、

【化 1 4 3】



(L1-D-2a)

(L1-D-2b)



(L1-D-3a)

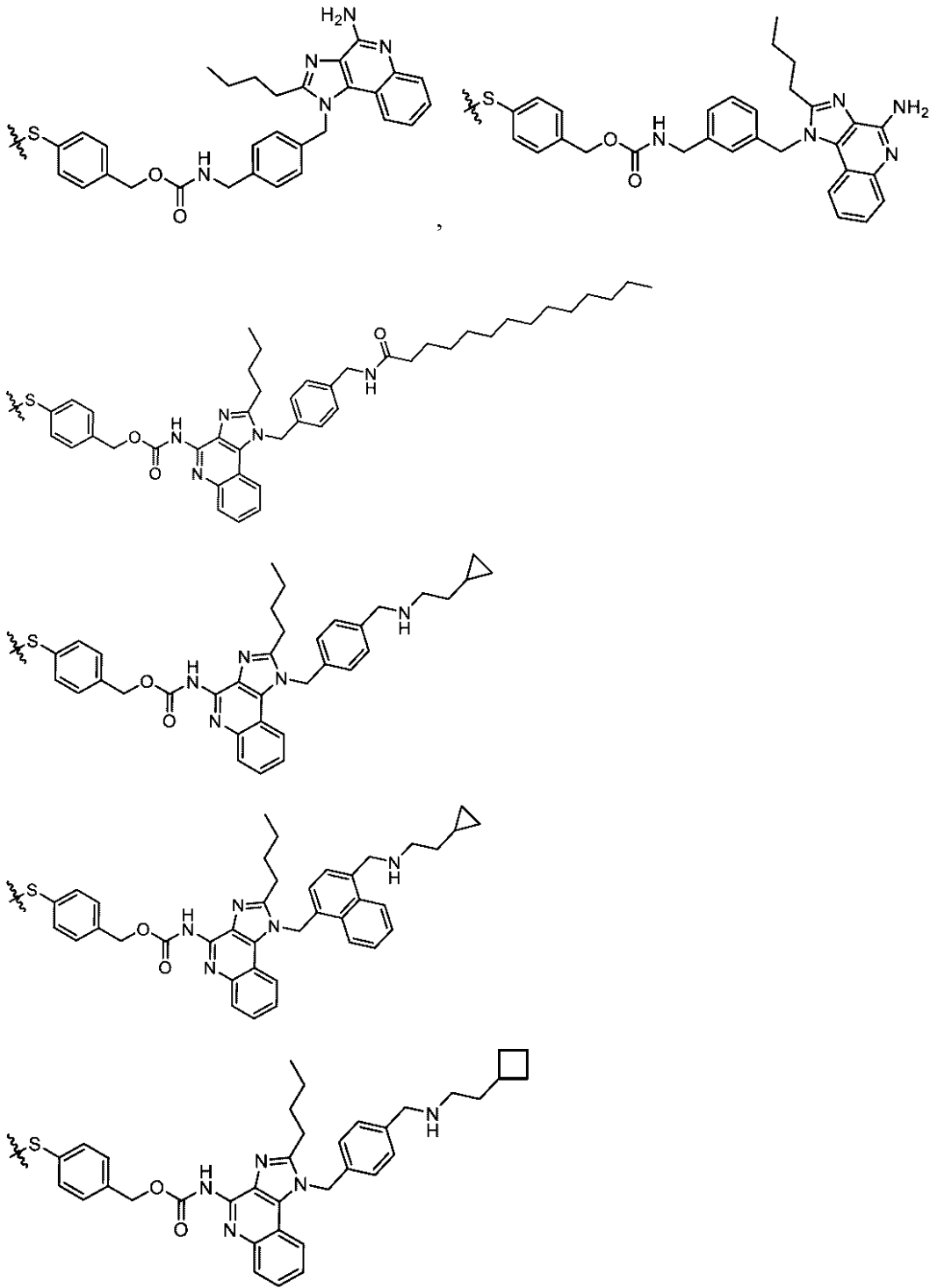
(L1-D-3b)

である、請求項 1 に記載の化合物。

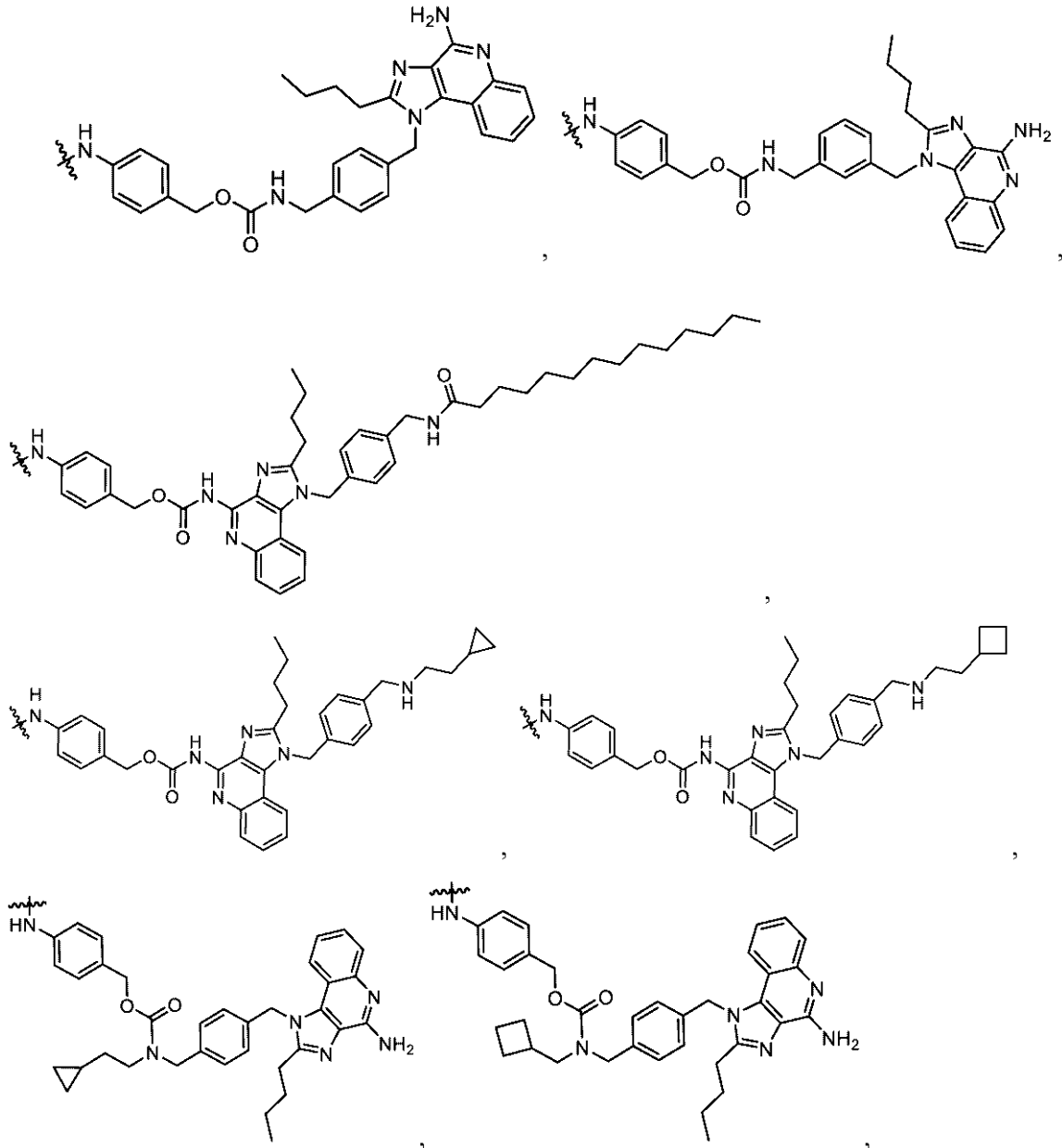
【請求項 4 6】

L¹ - D が、

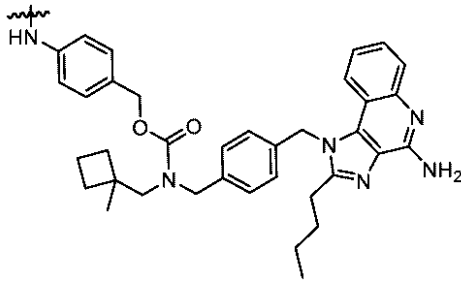
【化 1 4 4】



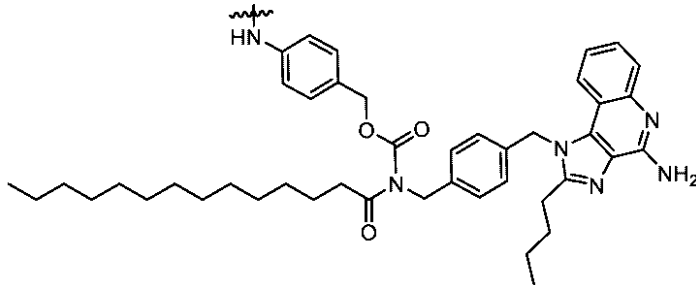
【化 1 4 5】



【化 1 4 6】



, または

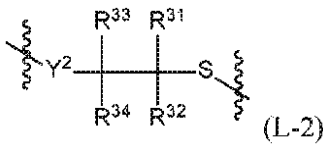


である、請求項 1、4 4 または 4 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 7】

L^2 が、式 (L-2) :

【化 1 1 8】

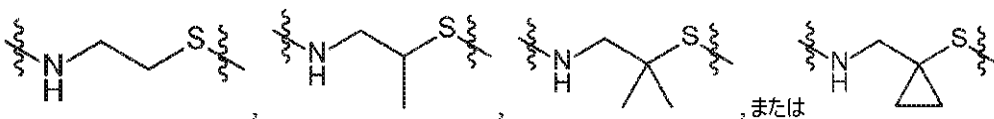


[式中、 Y^2 は、 NR^{30} 、O または S であり、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキルまたは $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである] を有する、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 8】

L^2 が、

【化 1 1 9】



, または

である、請求項 4 7 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

L^2 が、ペプチドリinkerである、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

L^2 が、腫瘍微小環境において細胞により発現される、1つまたは複数のエンドソームまたはリソソームペプチダーゼまたはプロテアーゼ、あるいは1つまたは複数の細胞周囲ペプチダーゼまたはプロテアーゼによって切断可能なペプチドリinkerである、請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

L^2 が、エンドソームカテプシンまたは細胞周囲プロテアーゼによって切断可能なペプチドリinkerである、請求項 5 0 に記載の化合物。

【請求項 5 2】

前記エンドソームカテプシンまたは細胞周囲プロテアーゼが、カテプシン B、ウロキナ

ーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA)、膜型セリンプロテアーゼ 1 (マトリプターゼ)、マトリプターゼ - 2 およびレグマインからなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

カテプシン B によって切断可能な前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列 $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4$ を含み、ここで

AA_1 が、存在しないか、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシン、バリンまたはグリシンであり、

AA_2 が、存在しないか、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシンまたはバリンであり、

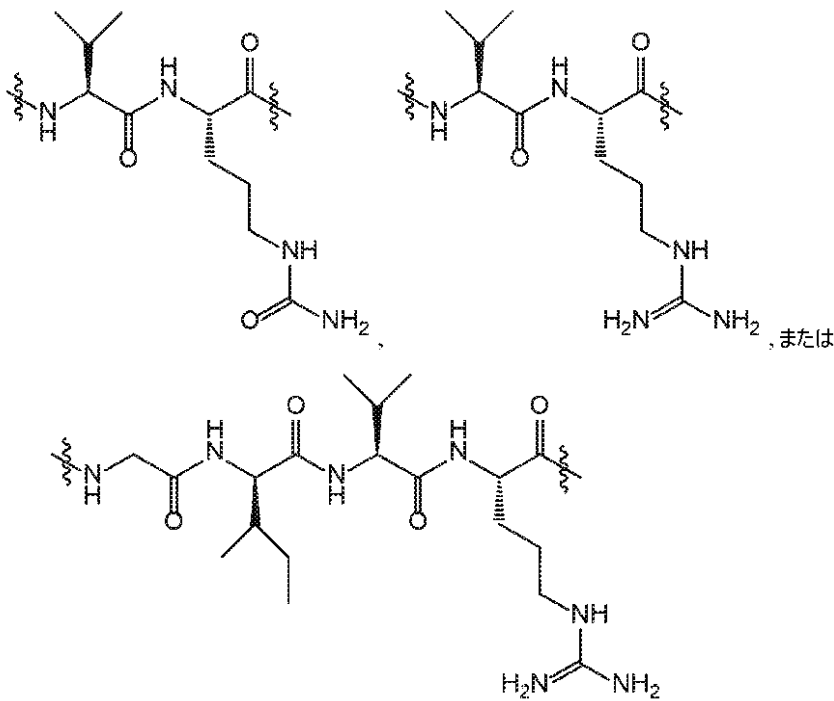
AA_3 が、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシンまたはバリンであり、

AA_4 が、アルギニン、セリン、アラニン、 β -アラニン、ロイシン、オルニチンまたはシトルリンである、請求項 5 2 に記載の化合物。

【請求項 5 4】

L^2 が、

【化 1 2 0】



である、請求項 5 3 に記載の化合物。

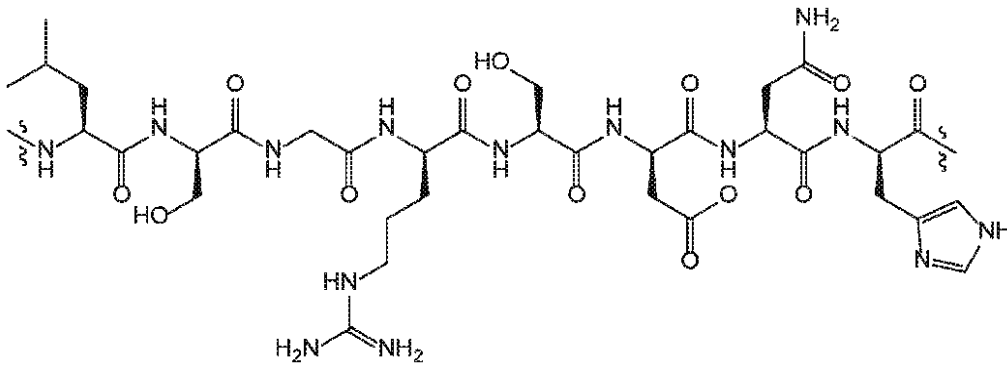
【請求項 5 5】

L^2 が、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子 (uPA)、膜型セリンプロテアーゼ 1 (マトリプターゼ)、マトリプターゼ - 2 および / またはレグマインによって切断可能なペプチドリンカーである、請求項 5 2 に記載の化合物。

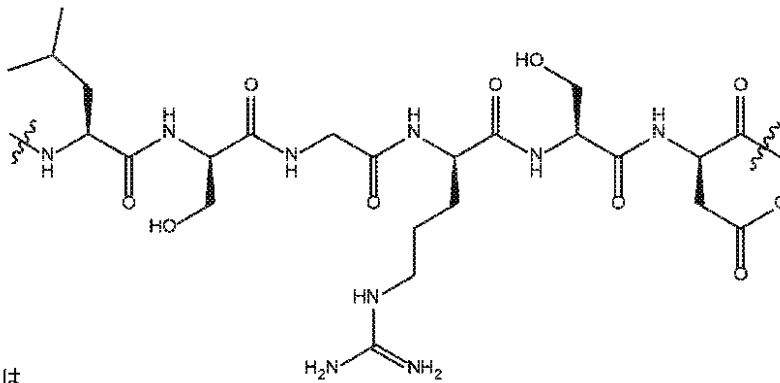
【請求項 5 6】

L^2 が、

【化 1 2 1】



【化 1 2 2】



または

である、請求項 5 5 に記載の化合物。

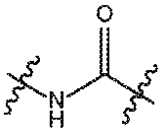
【請求項 5 7】

L^3 が、 $-L^{3a}-Y^3-L^{3b}-$ であり、 Y^3 、 L^{3a} および L^{3b} が、独立して、必要に応じたスペーサー断片である、請求項 1 から 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

Y^3 が、

【化 1 2 3】

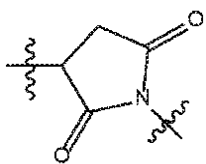


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 5 9】

Y^3 が、

【化 1 2 4】

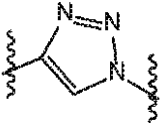


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 6 0】

Y^3 が、

【化 1 2 5】

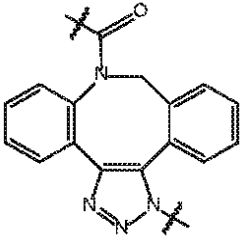


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 6 1】

Y³ が、

【化 1 2 6】



である、請求項 5 7 に記載の化合物。

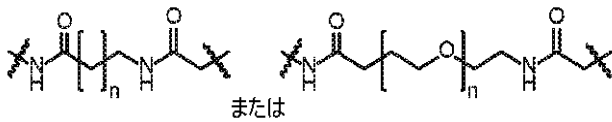
【請求項 6 2】

L^{3 a} が存在しない、請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 3】

L^{3 a} が、

【化 1 2 7】

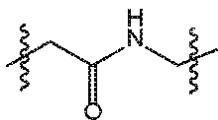


である、請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 4】

L^{3 a} が、

【化 1 2 8】

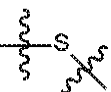


である、請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 5】

L^{3 a} が、

【化 1 2 9】

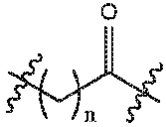


である、請求項 5 7 から 6 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 6】

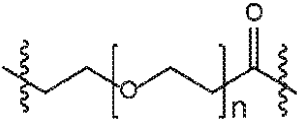
L^{3 b} が、式：

【化 1 3 0】



のアシルスペーサー断片、または式：

【化 1 3 1】



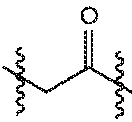
[式中、nは、0～200である]

のPEG-アシルスペーサー断片である、請求項5 7から6 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6 7】

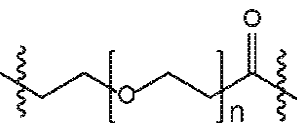
L^{3b}が、式：

【化 1 3 2】



のアシルスペーサー断片または式：

【化 1 3 3】



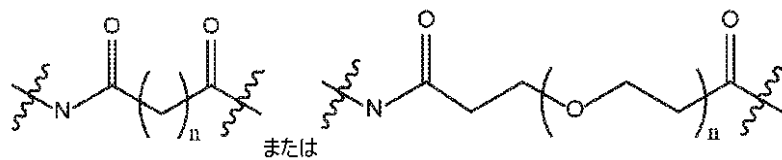
[式中、nは、0～200である]

のPEG-アシルスペーサー断片である、請求項6 6に記載の化合物。

【請求項 6 8】

L³が、

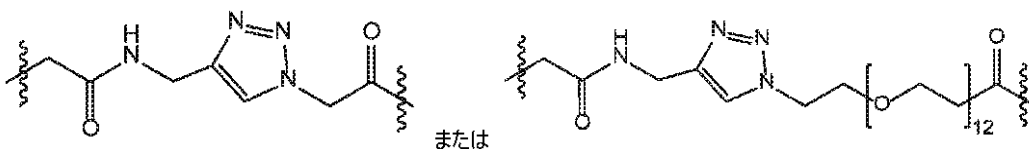
【化 1 3 4】

である、請求項5 7に記載の化合物。

【請求項 6 9】

L³が、

【化 1 3 5】

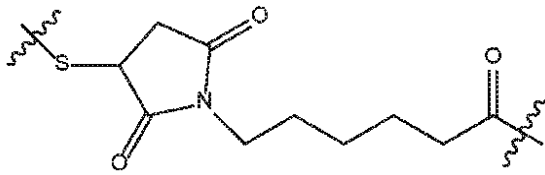


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 7 0】

L³ が、

【化 1 3 6】

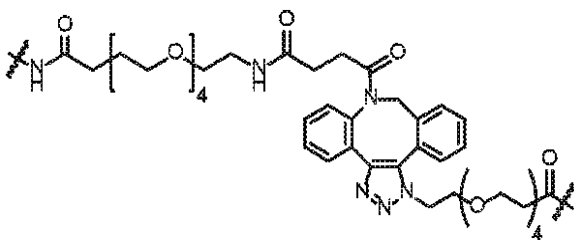


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 7 1】

L³ が、

【化 1 3 7】

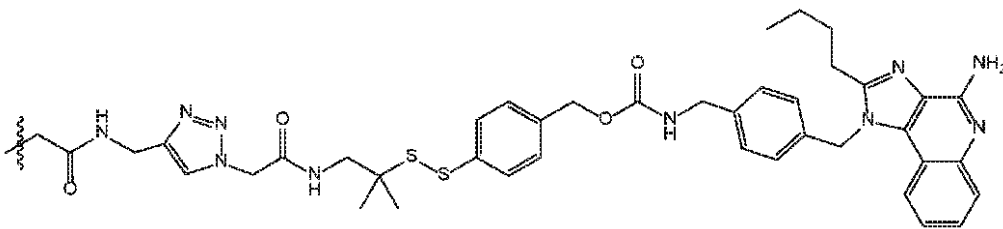


である、請求項 5 7 に記載の化合物。

【請求項 7 2】

- L³ - L² - L¹ - D 部分が、

【化 1 3 8】

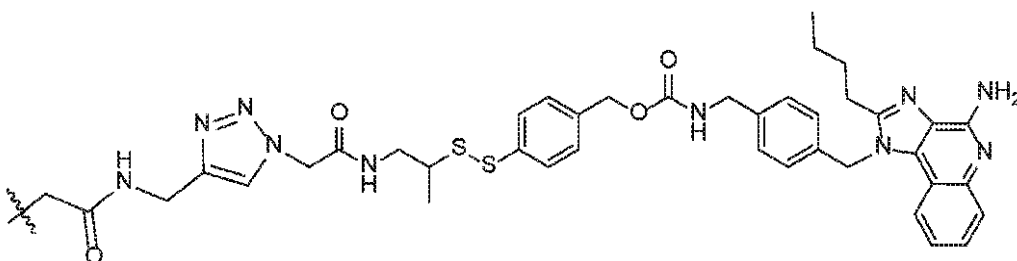


である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 3】

- L³ - L² - L¹ - D 部分が、

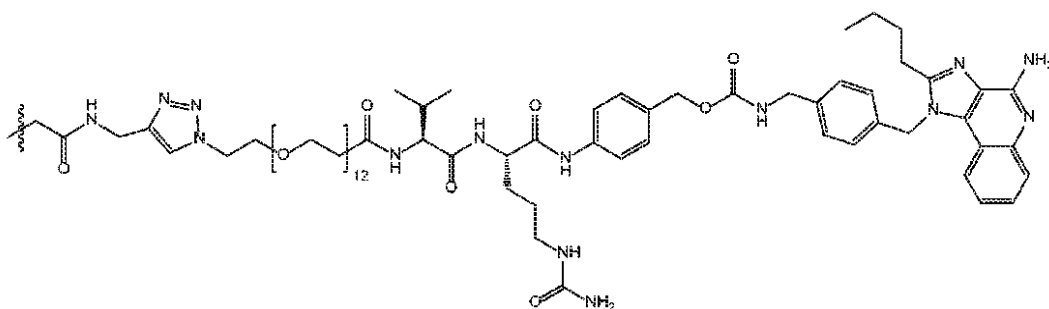
【化 1 3 9】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 4】

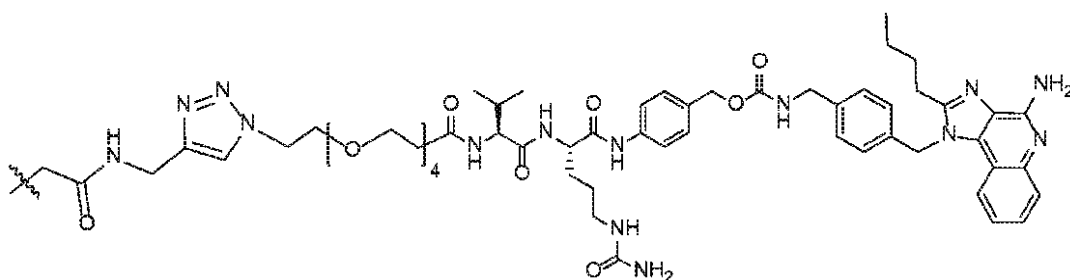
- L³ - L² - L¹ - D 部分が、
【化 1 4 0】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 5】

- L³ - L² - L¹ - D 部分が、
【化 1 4 1】



である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7 6】

F が、腫瘍標的剤である、請求項 1 から 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7 7】

前記腫瘍標的剤が、腫瘍細胞表面抗原、腫瘍微小環境細胞外基質の特有の構造要素または腫瘍血管の特有の構造要素に優先的に結合する、抗体または結合性リガンドである、請求項 7 6 に記載の化合物。

【請求項 7 8】

F が、腫瘍微小環境への優先的な分布および / または腫瘍微小環境での保持をもたらすよう設計されている物理特性または表面の化学修飾を有する、請求項 7 6 または 7 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7 9】

F が、IgG 1、2 もしくは 4 のクラスの抗体、またはそれらの誘導体もしくは断片である、請求項 7 6 から 7 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 0】

F が、二価一特異的抗体、二価二特異的抗体、または単鎖可変断片 (ScFv)、タンデム二価 scFv、ダイアボディ、タンデム三価 scFv、トリアボディおよび二特異的タンデム二価 scFv からなる群から選択される Fc 領域を含まない誘導体であり、式 (I) 中の x が、1 ~ 10 の間の整数である、請求項 7 9 に記載の化合物。

【請求項 8 1】

F が、前記式 (I) の化合物の局所保持を容易にする薬剤である、請求項 1 から 7 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8 2】

F が、リポソーム、ウイルス様粒子、ナノ粒子、マイクロ粒子、マクロ分子もしくは超分子、 dendrimer、またはポリペプチドである、請求項 8 1 に記載の化合物。

【請求項 8 3】

F が、約 1 0 0 , 0 0 0 ~ 約 7 0 0 , 0 0 0 ダルトンの分子量を有する、スクロースおよびエピクロロヒドリンの分岐状コポリマーである、請求項 8 1 または 8 2 に記載の化合物。

【請求項 8 4】

前記分子量が、約 3 0 0 , 0 0 0 ~ 約 5 0 0 , 0 0 0 ダルトンである、請求項 8 3 に記載の化合物。

【請求項 8 5】

式 (I) 中、W が 0 であり、x が 3 ~ 5 0 0 の整数である、請求項 8 3 または 8 4 に記載の化合物。

【請求項 8 6】

x が、約 3 0 ~ 1 5 0 の整数である、請求項 8 5 に記載の化合物。

【請求項 8 7】

(i) 請求項 1 から 8 6 のいずれか一項に記載の化合物、および (i i) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 8 8】

前記化合物が、哺乳動物の白血球によるサイトカイン産生を刺激することができる、医薬組成物であって、以下：

ヒト末梢血単核細胞による I F N の産生を刺激すること

ヒト単球による I L - 6 および T N F の産生を刺激すること、および

マウス脾臓細胞による I L - 1 2 p 4 0 および I L - 6 の一方または両方の産生を刺激すること

からなる群のうちの 1 つまたは複数を含む、請求項 8 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 9】

免疫応答を刺激することを必要とする哺乳動物対象における、免疫応答を刺激するための請求項 8 7 または 8 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 0】

抗原特異的抗体および / または抗原特異的 T 細胞応答を誘発することを必要とする哺乳動物対象における、抗原特異的抗体および / または抗原特異的 T 細胞応答を誘発するための請求項 8 7 または 8 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 1】

がんを処置することを必要とする哺乳動物対象における、がんを処置するための請求項 8 7 または 8 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 9 2】

式 (A) の化合物：



を、式 (B) の化合物：



[式中、y は、1 ~ 5 0 0 の整数であり、W、L²、L¹ および D は、請求項 1 に定義されている通りであり、F は、粒子をベースとするコンジュゲーション部分であり、L^{3a} および L^{3b} は、必要に応じたスペーサー断片であり、Y^{3a} および Y^{3b} は、互いに反応して、スペーサー断片 Y³ を形成する前駆体部分であり、L^{3a}、Y³ および L^{3b} は、一緒になって、L³ を形成する] と反応させて、

前記式 (I) の化合物を形成するステップを含む、請求項 1 に記載の化合物を調製する方法。

【請求項 9 3】

Y^{3a} が、アルキン基であり、Y^{3b} が、アジド基であり、Y³ が、1, 4 - [1, 2, 3] トリアゾリレン部分である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 4】

L^{3a} が、アミドスペーサー断片であり、L^{3b} が、アシルスペーサー断片または P E

G - アシルスペーサー断片である、請求項 9 2 に記載の方法。

【請求項 9 5】

式 (C) の化合物：

$F - [W']_x$ (C)

を、式 (D) の化合物：

$L^3 - L^2 - L^1 - D$ (D)

[式中、 x は、1 ~ 50 の整数であり、 L^3 、 L^2 、 L^1 および D は、前記式 (I) の化合物に関して定義されている通りであり、 F は、抗体をベースとするコンジュゲーション部分であり、 W' は、N、O、S、 N_3 またはアルキンである]と反応させて、

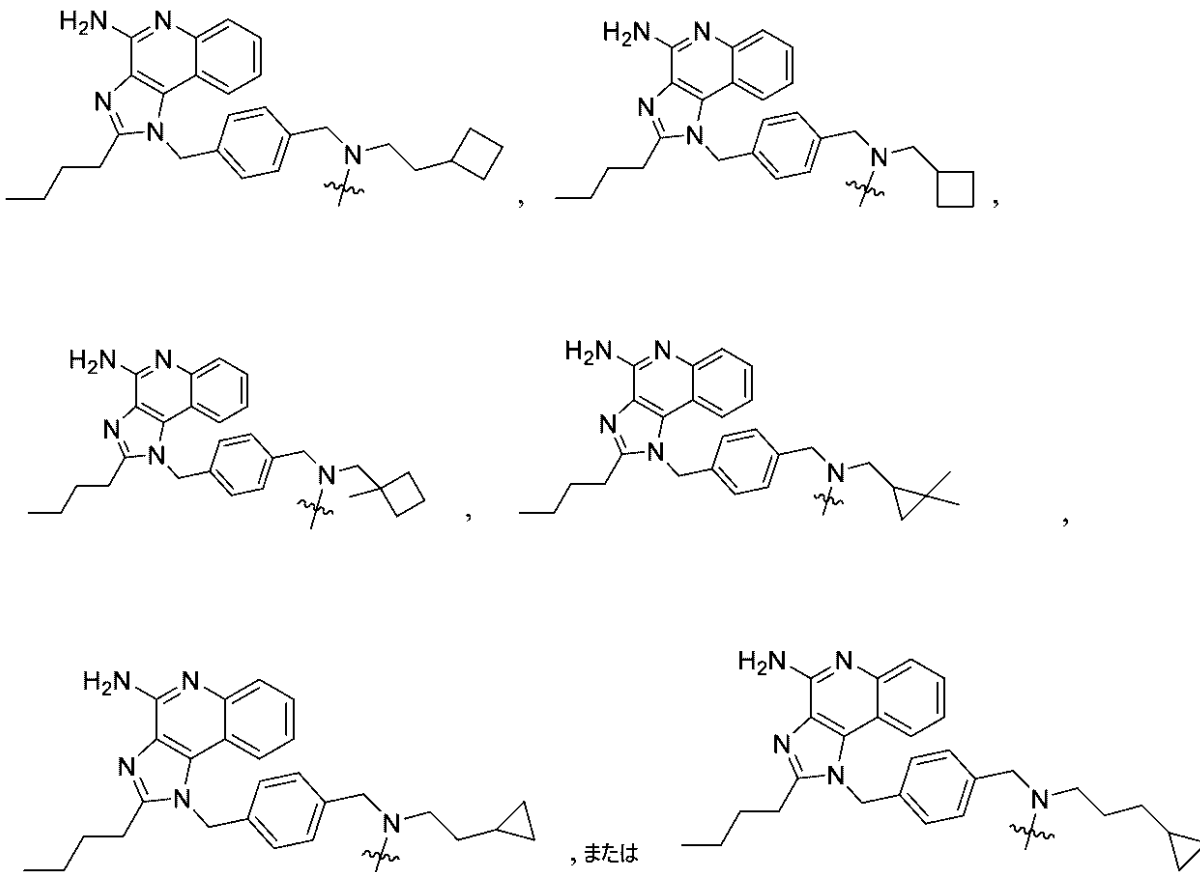
前記式 (I) の化合物を形成するステップ

を含む、請求項 1 に記載の化合物を調製する方法。

【請求項 9 6】

D が、

【化 1 4 7】

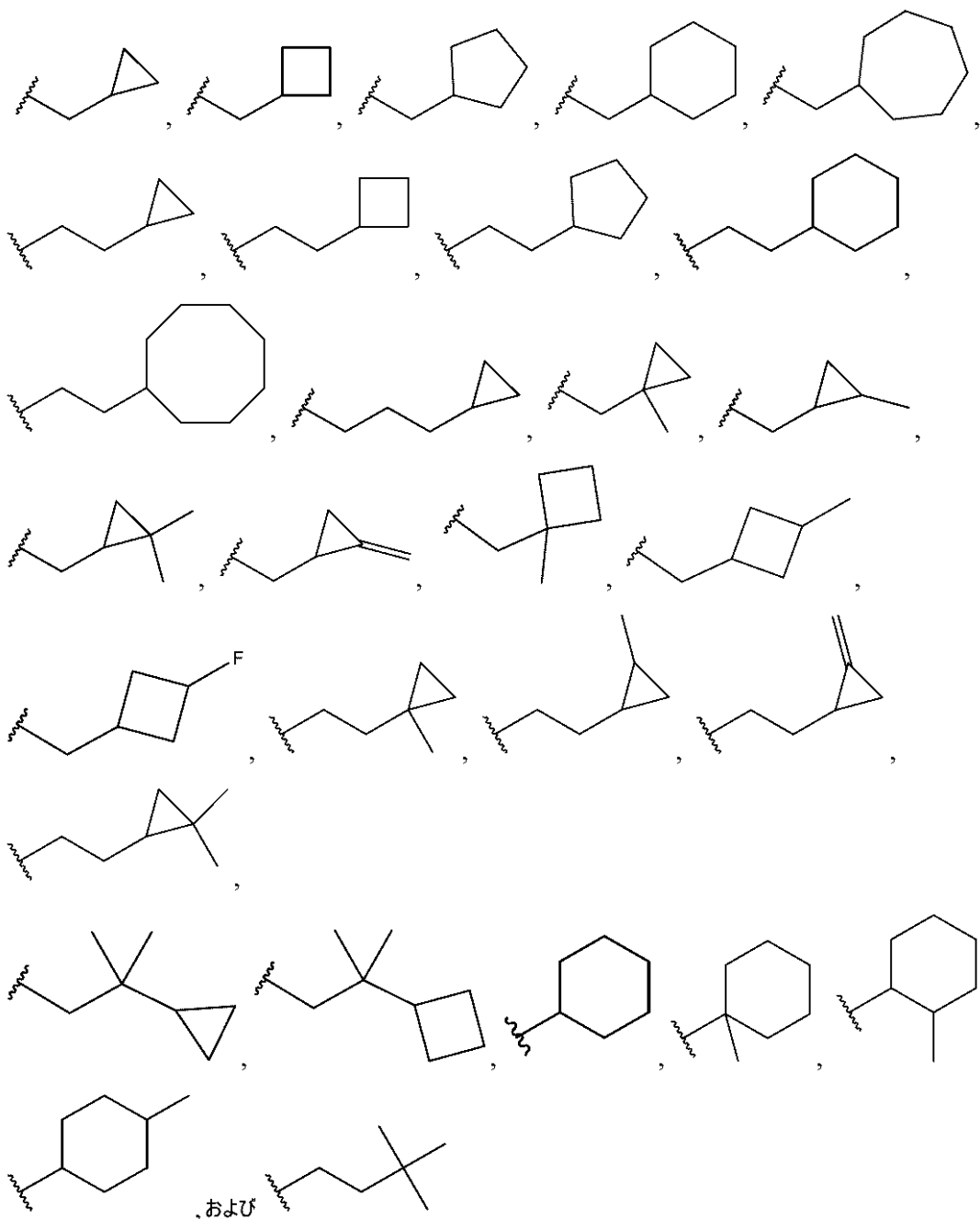


である、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 9 7】

R⁰ が、

【化 1 4 8】



からなる群から選択される、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 9 8】

D が、式 (D - 2 a) を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 9 9】

D が、式 (D - 2 b) を有する、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 1 0 0】

D が、式 (D - 3 b) を有する、請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 1 0 1】

D が、式 (D - 3 a) を有する、請求項 1 9 に記載の化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 9 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0494】

前述の発明は、理解を明確にすることを目的とするため、例示および実施例によっていくらか詳細に記載されているが、上記の教示に照らし合わせて、ある種の変更および修正がなされることが当業者に明白であろう。したがって、以下の合成実施例および生物学的実施例は、本開示の範囲を限定するものと解釈されるべきではなく、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲によって正確に記述される。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)：



[式中、

Dは、TLR7/8アゴニスト部分であり、

L¹は、結合または自己脱離性リンカーであり、

L²は、切断可能なリンカーであり、

L³は、コンジュゲーションリンカーであり、

Wは、O、SまたはNR¹⁰であり、

R¹⁰は、HまたはC₁~C₈アルキルであり、

xは、1~500の整数であり、

Fは、コンジュゲーション部分であり、

TLR7/8アゴニスト部分は、1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン誘導体である

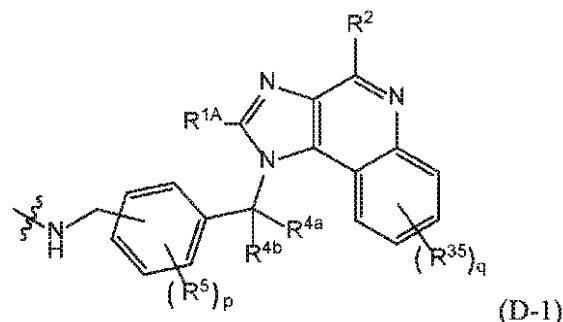
]

の化合物。

(項目2)

Dが、式(D-1)：

【化102】



[式中、

R^{1A}は、C₁~C₈アルキル、C₁~C₈ヒドロキシアルキルまたはC₃~C₈シクロアルキルであり、

R²は、NHR^{2a}であり、R^{2a}は、HまたはC₁~C₈アルキルであり、

R³⁵はそれぞれ、独立して、ハロゲンまたはC₁~C₈アルキルであり、

R^{4a}およびR^{4b}は、独立して、HまたはC₁~C₈アルキルであり、

R⁵はそれぞれ、独立して、ハロゲンまたはC₁~C₈アルキルであり、

pおよびqは、独立して、0、1、2、3または4であり、

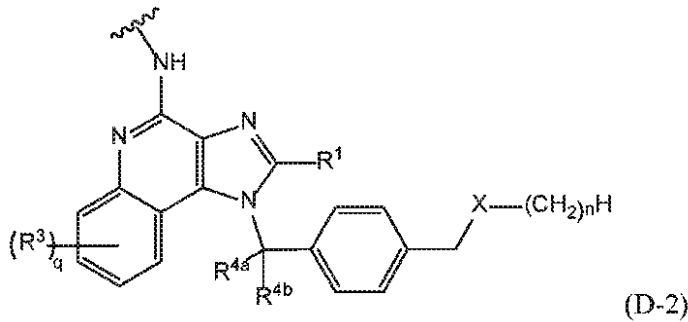
波線は、式(I)中のDの結合点を表す]

を有する、項目1に記載化合物。

(項目3)

Dが式(D-2)：

【化103】



[式中、

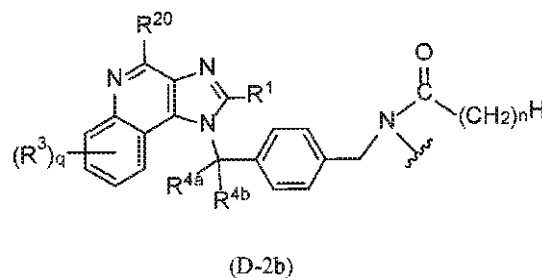
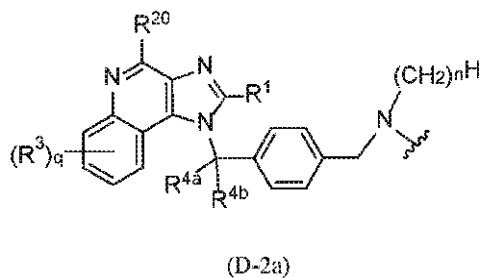
n は、4 ~ 21 の整数であり、X は、- NH - または - NH (C = O) - であり、R¹ は、C₃ ~ C₆ アルキル、- (CH₂)_p OR^{1a}、- (CH₂)_p NHR^{1b} または - (CH₂)_p R^{1c} であり、R^{1a} および R^{1b} は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキルであり、R^{1c} は、C₃ ~ C₄ シクロアルキルであり、p は、1 または 2 であり、R³ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、C₁ ~ C₈ アルキル、- (C₁ ~ C₇ アルキレン) - NH₂ または - CH₂ - フェニレン - CH₂ NH₂ であり、q は、0、1、2、3 または 4 であり、R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または C₁ ~ C₈ アルキルであり、波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、項目 1 に記載化合物。

(項目 4)

D が式 (D - 2 a) または (D - 2 b) :

【化104】



[式中、

n は、4 ~ 21 の整数であり、R¹ は、C₃ ~ C₆ アルキル、- (CH₂)_p OR^{1a}、- (CH₂)_p NHR^{1b} または - (CH₂)_p R^{1c} であり、R^{1a} および R^{1b} は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキルであり、R^{1c} は、C₃ ~ C₄ シクロアルキルであり、p は、1 または 2 であり、R²⁰ は、NHR^{20a} であり、R^{20a} は、H、OH、NH₂ またはメチルであり、R³ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、C₁ ~ C₈ アルキル、- (C₁ ~ C₇ アルキレン) - NH₂ または - CH₂ - フェニレン - CH₂ NH₂ であり、q は、0、1、2、3 または 4 であり、R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または C₁ ~ C₈ アルキルであり、波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

X が - NH - である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 6)

n が 4 ~ 15 の整数である、項目 3 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

n が、4、5、6 または 7 である、項目 3 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

X が、-NH(C=O)- である、項目 3 に記載の化合物。

(項目 9)

n が、11、12、13 または 14 である、項目 4 または 8 に記載の化合物。

(項目 10)

R¹ が、C₃ ~ C₆ アルキルである、項目 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 11)

R¹ が n - ブチルである、項目 10 に記載の化合物。

(項目 12)

R¹ が -(CH₂)_pOR^{1a} である、項目 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 13)

R¹ が、-(CH₂)_pNHR^{1b} である、項目 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

R¹ が、-(CH₂)_pR^{1c} である、項目 3 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

q が 0 である、項目 3 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 16)

q が 1 であり、R³ が C₁ ~ C₈ アルキルである、項目 3 から 14 のいずれか一項に記載の化合物。

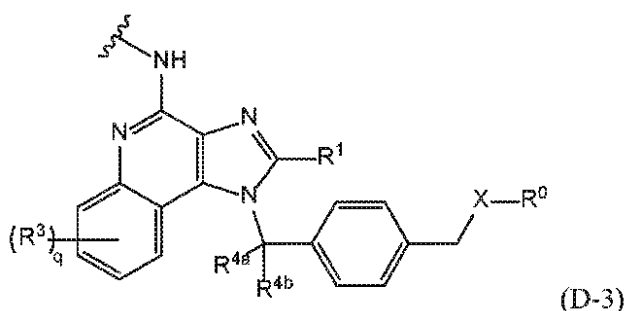
(項目 17)

R^{4a} および R^{4b} がそれぞれ、H である、項目 3 から 16 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 18)

D が式 (D-3) :

【化 105】



[式中、

R⁰ は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている C₄ ~ C₂₁ ヒドロカルビルであり、

X は、-NH- または -NH(C=O)- であり、

R¹ は、C₃ ~ C₆ アルキル、-(CH₂)_pOR^{1a}、-(CH₂)_pNHR^{1b} または -(CH₂)_pR^{1c} であり、R^{1a} および R^{1b} は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキルであり、R^{1c} は、C₃ ~ C₄ シクロアルキルであり、p は、1 または 2 であり、

R³ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、C₁ ~ C₈ アルキル、-(C₁ ~ C₇ アルキレン)-NH₂ または -CH₂-フェニレン-CH₂NH₂ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

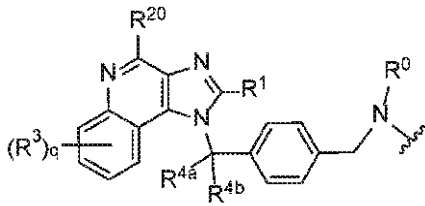
R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または C₁ ~ C₈ アルキルであり、

波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]
を有する、項目 1 に記載化合物。

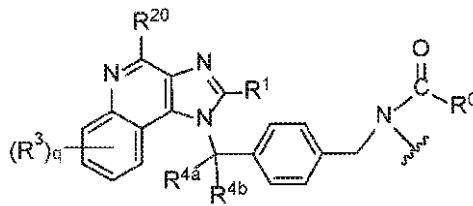
(項目 1 9)

D が、式 (D - 3 a) または (D - 3 b) :

【化 1 0 6】



(D-3a)



(D-3b)

[式中、

R⁰ は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている C₄ ~ C₂₁ ヒドロカルビルであり、

R¹ は、C₃ ~ C₆ アルキル、- (CH₂)_p OR^{1a}、- (CH₂)_p NHR^{1b} または - (CH₂)_p R^{1c} であり、R^{1a} および R^{1b} は、独立して、C₁ ~ C₃ アルキルであり、R^{1c} は、C₃ ~ C₄ シクロアルキルであり、p は、1 または 2 であり、

R²⁰ は、NHR^{20a} であり、R^{20a} は、H、OH、NH₂ またはメチルであり、

R³ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、C₁ ~ C₈ アルキル、- (C₁ ~ C₇ アルキレン) - NH₂ または - CH₂ - フェニレン - CH₂ NH₂ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または C₁ ~ C₈ アルキルであり、

波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 2 0)

X が、- NH (C = O) - である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 1)

X が、- NH - である、項目 1 8 に記載の化合物。

(項目 2 2)

R⁰ が、1 ~ 2 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている C₄ ~ C₁₄ ヒドロカルビルである、項目 1 8 から 2 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 3)

R⁰ が、分岐状 C₄ ~ C₁₄ アルキル、- (CH₂)_z (C (CH₃)₂) R^A または - (CH₂)_m R^A であり、m が、0、1、2 または 3 であり、z が、1 または 2 であり、R^A が、独立して、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₄ アルキレンおよびハロゲンからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている C₃ ~ C₈ シクロアルキルである、項目 1 8 から 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 4)

R⁰ が、分岐状 C₄ ~ C₁₄ アルキルである、項目 1 8 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R⁰ が、- (CH₂)_m R^A である、項目 1 8 から 2 3 のいずれか一項に記載の化合物

。

(項目 2 6)

m が 2 である、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目 2 7)

m が 1 である、項目 2 5 に記載の化合物。

(項目28)

R^0 が、 $-(CH_2)_z(C(CH_3)_2)R^A$ である、項目18から23のいずれか一項に記載の化合物。

(項目29)

z が1である、項目28に記載の化合物。

(項目30)

R^A が、シクロプロピル、シクロブチルまたはシクロペンチルである、項目25から29のいずれか一項に記載の化合物。

(項目31)

R^A が、独立して、メチル、メチレンおよびハロゲンからなる群から選択される1~3つの基によって必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、項目25から29のいずれか一項に記載の化合物。

(項目32)

R^A が、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである、項目25から29のいずれか一項に記載の化合物。

(項目33)

R^A が、独立して、メチルおよびメチレンからなる群から選択される1~3つの基によって必要に応じて置換されているシクロプロピルである、項目32に記載の化合物。

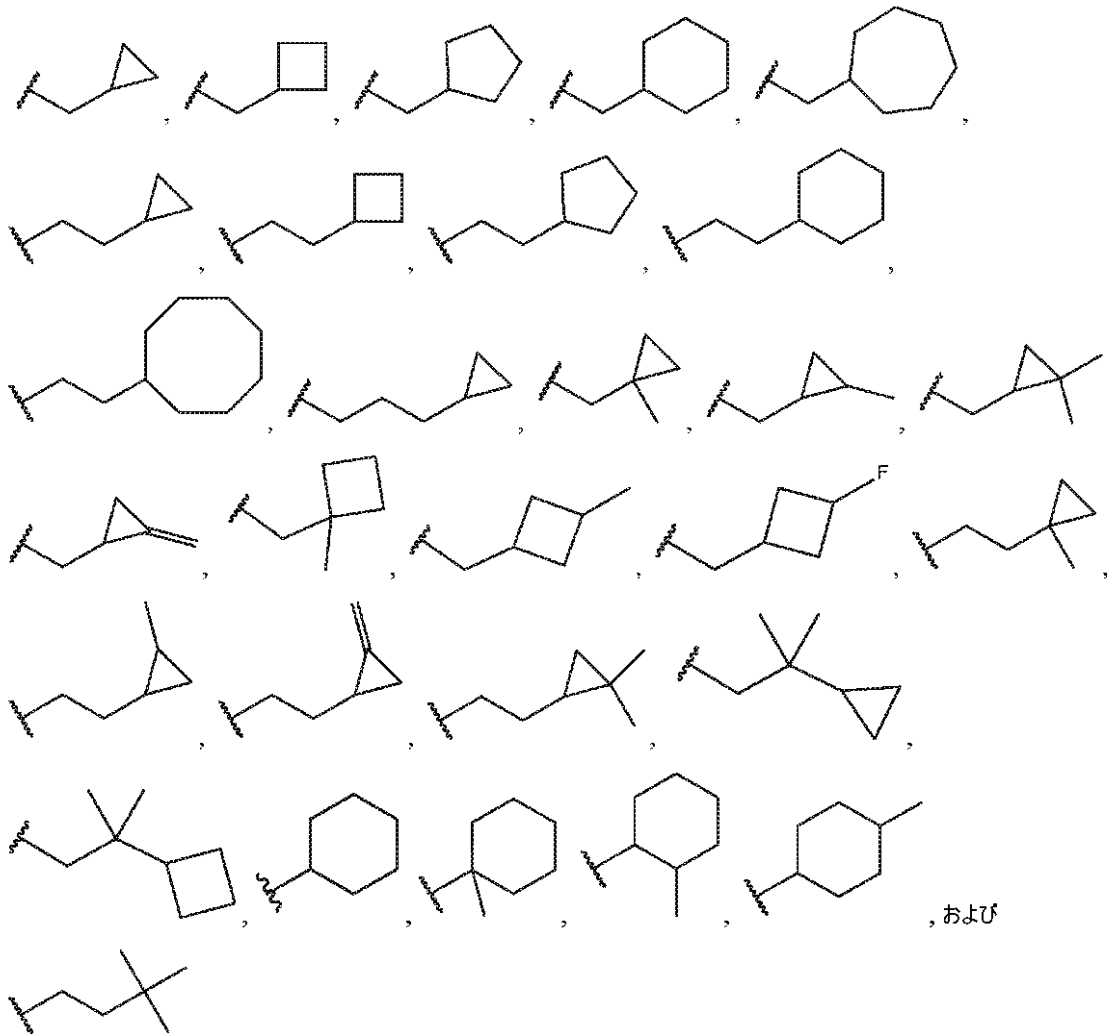
(項目34)

m が0であり、 R^A が、独立して、メチルおよびメチレンからなる群から選択される1~3つの基によって必要に応じて置換されているシクロヘキシルである、項目25に記載の化合物。

(項目35)

R^0 が、

【化 1 0 7】

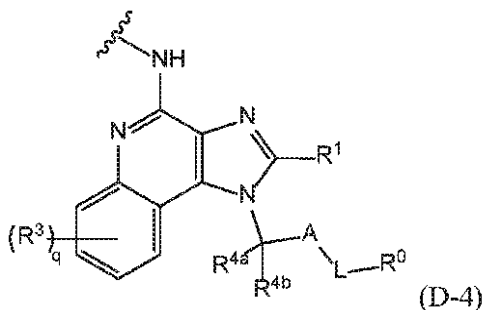


からなる群から選択される、項目 1 8 または 1 9 に記載の化合物。

(項目 3 6)

D が式 (D - 4) :

【化 1 0 8】



[式中、

R^0 は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_4 \sim C_{21}$ ヒドロカルビルであり、

L は、 X または $-CH_2-X-$ であり、

X は、 $-NH-$ または $-NH(C=O)-$ であり、

A は、独立して、ハロゲン、および 1 ~ 8 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換

されている $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリーレンであるか、または独立して、ハロゲン、および 1 ~ 8 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている 5 ~ 14 員のヘテロアリーレンであり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7$ アルキレン) $-NH_2$ または $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

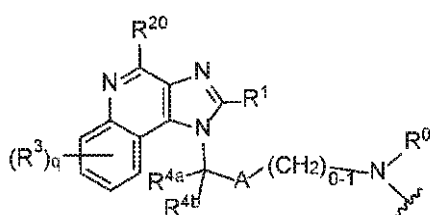
波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、項目 1 に記載化合物。

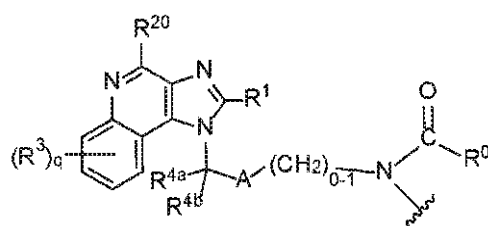
(項目 37)

D が、式 (D-4a) または (D-4b) :

【化 109】



(D-4a)



(D-4b)

[式中、

R^0 は、1 ~ 4 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_4 \sim C_{21}$ ヒドロカルビルであり、

A は、独立して、ハロゲン、および 1 ~ 8 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{14}$ アリーレンであるか、または独立して、ハロゲン、および 1 ~ 8 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている 5 ~ 14 員のヘテロアリーレンであり、

R^1 は、 $C_3 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_p OR^{1a}$ 、 $-(CH_2)_p NHR^{1b}$ または $-(CH_2)_p R^{1c}$ であり、 R^{1a} および R^{1b} は、独立して、 $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、 R^{1c} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルであり、 p は、1 または 2 であり、

R^{20} は、 NHR^{20a} であり、 R^{20a} は、H、OH、 NH_2 またはメチルであり、

R^3 はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $-(C_1 \sim C_7$ アルキレン) $-NH_2$ または $-CH_2-$ フェニレン $-CH_2NH_2$ であり、

q は、0、1、2、3 または 4 であり、

R^{4a} および R^{4b} は、独立して、H または $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、

波線は、式 (I) 中の D の結合点を表す]

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 38)

A が、独立して、ハロゲン、および 1 ~ 8 個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_8$ アルキルからなる群から選択される 1 ~ 4 つの基によって必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリーレンである、項目 36 または 37 に記載の化合物

。

(項目39)

Aが、独立して、ハロゲン、および1～8個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されているC₁～C₈アルキルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されているフェニレンである、項目36から38のいずれか一項に記載の化合物。

(項目40)

Aが、独立して、ハロゲン、および1～8個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されているC₁～C₈アルキルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されている1,4-フェニレンである、項目36から39のいずれか一項に記載の化合物。

(項目41)

Aが、独立して、F、Cl、CF₃およびメチルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されている1,4-フェニレンである、項目36から40のいずれか一項に記載の化合物。

(項目42)

Aが、2,6-ジメチル-1,4-フェニレン；2,3-ジメチル-1,4-フェニレン；2,6-ジフルオロ-1,4-フェニレン；2,3-ジフルオロ-1,4-フェニレン；2,6-ジクロロ-1,4-フェニレン；2,3,5,6-テトラメチル-1,4-フェニレン；または2,3,5,6-テトラフルオロ-1,4-フェニレンである、項目41に記載の化合物。

(項目43)

Aが、独立して、ハロゲン、および1～8個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されているC₁～C₈アルキルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されている1,3-フェニレンである、項目36から39のいずれか一項に記載の化合物。

(項目44)

Aが、独立して、ハロゲン、および1～8個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されているC₁～C₈アルキルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されている5～10員のヘテロアリーレンである、項目36または37に記載の化合物。

(項目45)

Aが、独立して、ハロゲン、および1～8個のハロゲン原子によって必要に応じて置換されているC₁～C₈アルキルからなる群から選択される1～4つの基によって必要に応じて置換されているナフチレンである、項目36から38のいずれか一項に記載の化合物。

(項目46)

Aが、1,4-ナフチレン、1,3-ナフチレン、2,6-ナフチレンまたは2,7-ナフチレンである、項目45に記載の化合物。

(項目47)

Aが、1,4-ナフチレンである、項目46に記載の化合物。

(項目48)

Aが、4,7-ベンゾ[b]チオフェンである、項目36、37または44のいずれか一項に記載の化合物。

(項目49)

Aが、2,5-1H-ベンゾ[d]イミダゾールである、項目36、37または44のいずれか一項に記載の化合物。

(項目50)

Lが、-CH₂-X-である、項目36、または38から49のいずれか一項に記載の化合物。

(項目51)

L が X である、項目 3 6、または 3 8 から 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 2)

X が - NH - である、項目 5 0 または 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 3)

X が - NH (C = O) - である、項目 5 0 または 5 1 に記載の化合物。

(項目 5 4)

R⁰ が、(シクロプロピル)メチル、2 - (シクロプロピル)エチル、2 - (シクロブチル)エチル、2 - (シクロペンチル)エチルまたは 2 - (シクロヘキシル)エチルである、項目 3 6 から 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。

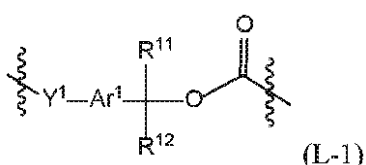
(項目 5 5)

D が、表 1 ~ 3 に列挙された化合物から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5 6)

L¹ が、式 (L - 1) :

【化 1 1 0】



[式中、Y¹ は、S、O または NH であり、Ar¹ は、必要に応じて置換されているアリーレンであり、R¹¹ および R¹² は、独立して、H または必要に応じて置換されている C₁ ~ C₈ アルキルである]

を有する、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5 7)

Ar¹ が、必要に応じて置換されている 1, 4 - フェニレンまたは必要に応じて置換されている 1, 2 - フェニレンである、項目 5 6 に記載の化合物。

(項目 5 8)

R¹¹ および R¹² がそれぞれ、H である、項目 5 6 または 5 7 に記載の化合物。

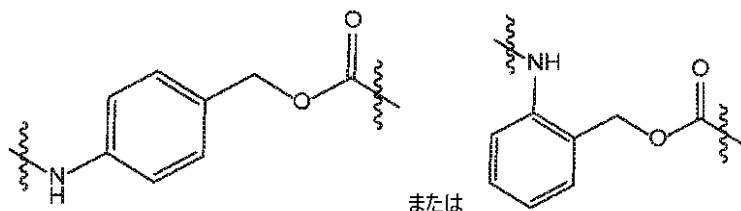
(項目 5 9)

Y¹ が NH である、項目 5 6 から 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 0)

L¹ が、

【化 1 1 1】



である、項目 5 9 に記載の化合物。

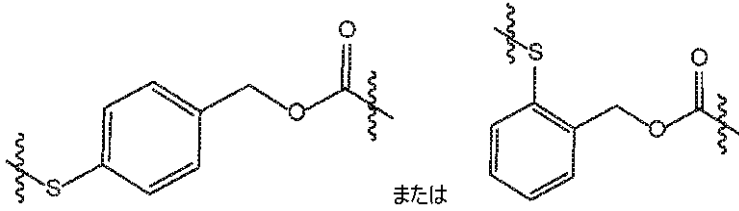
(項目 6 1)

Y¹ が S である、項目 5 6 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 2)

L¹ が、

【化 1 1 2】



である、項目 6 1 に記載の化合物。

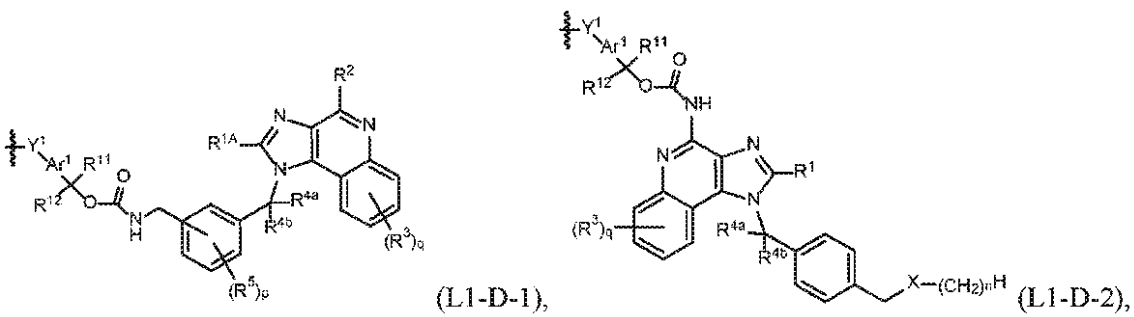
(項目 6 3)

L^1 が、結合である、項目 1 から 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

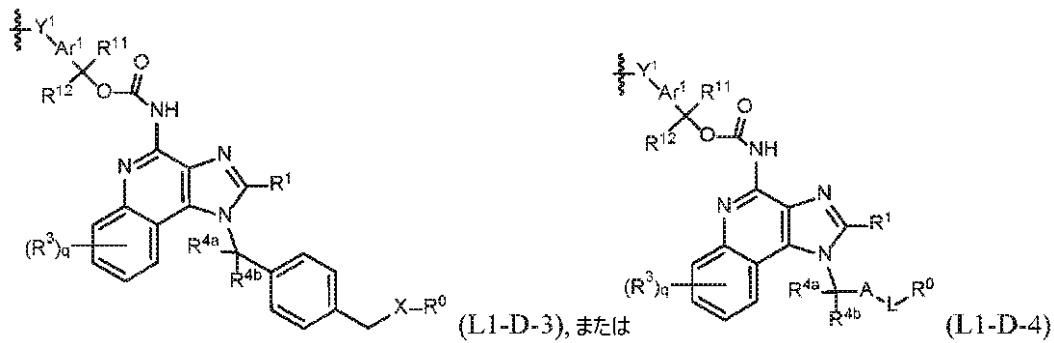
(項目 6 4)

$L^1 - D$ が、

【化 1 1 3】



【化 1 1 4】

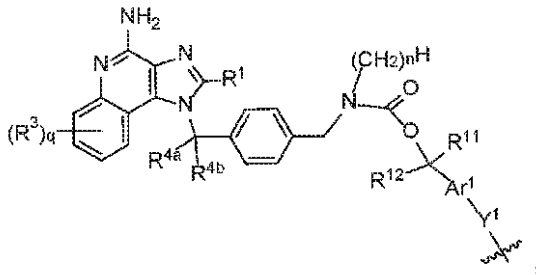


である、項目 1 に記載の化合物。

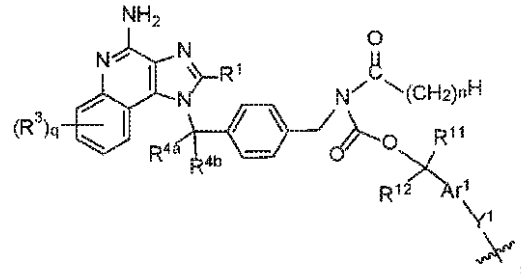
(項目 6 5)

$L^1 - D$ が、

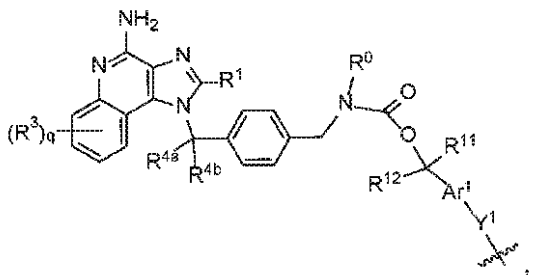
【化 1 1 5】



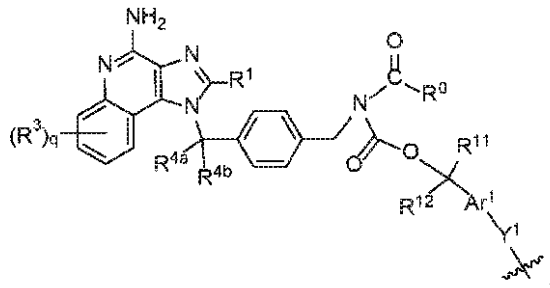
(L1-D-2a)



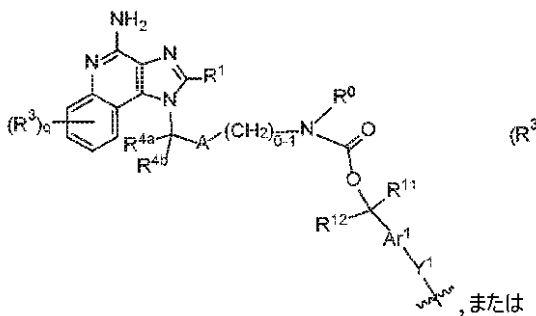
(L1-D-2b)



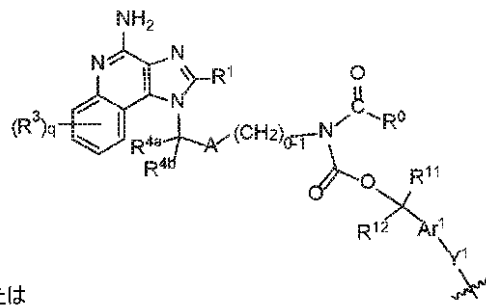
(L1-D-3a)



(L1-D-3b)



(L1-D-4a)



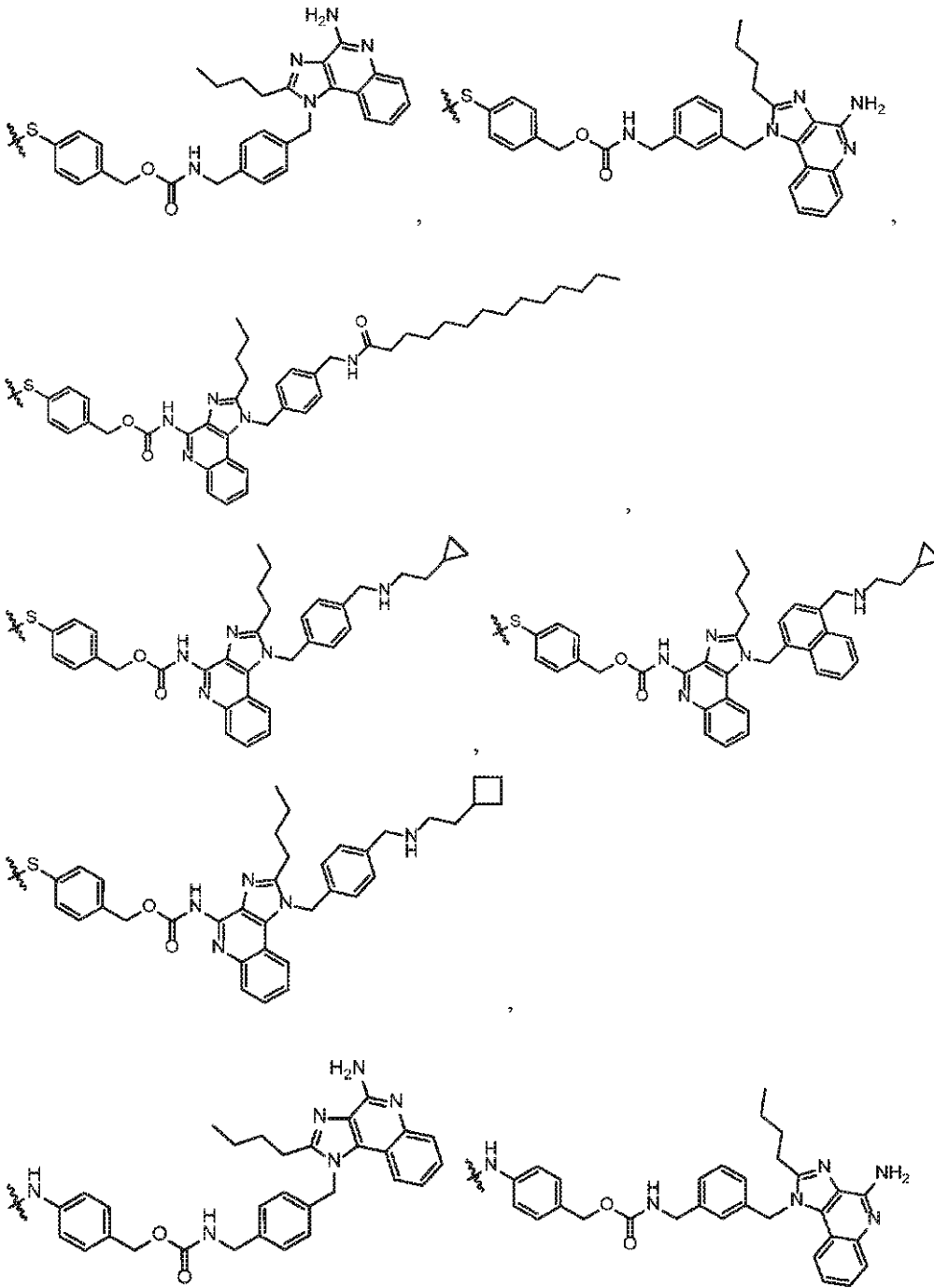
(L1-D-4b)

である、項目 1 に記載の化合物。

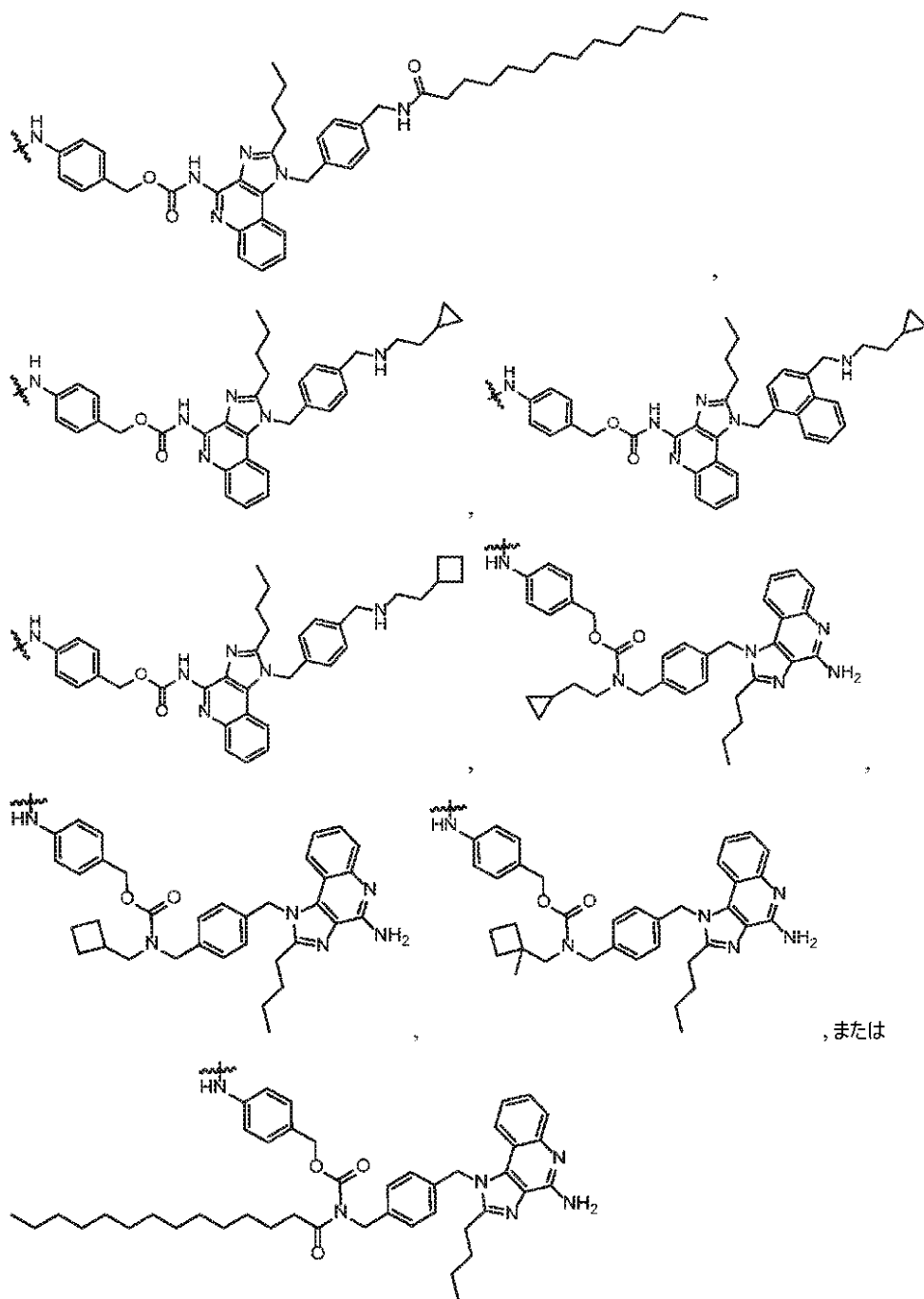
(項目 6 6)

L¹ - D が、

【化 1 1 6】



【化 1 1 7】

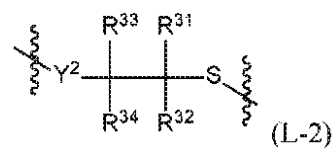


である、項目 1、6 4 または 6 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6 7)

L^2 が、式 (L - 2) :

【化 1 1 8】

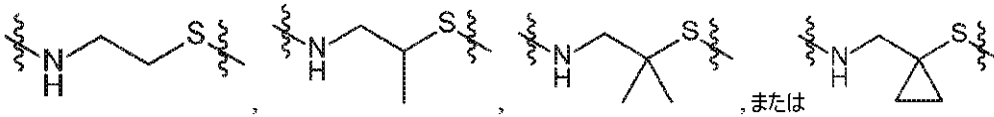


[式中、 Y^2 は、 NR^{30} 、O または S であり、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} および R^{34} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_8$ アルキル または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである]
を有する、項目 1 から 6 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目68)

L^2 が、

【化119】



である、項目67に記載の化合物。

(項目69)

L^2 が、ペプチドリンカーである、項目1から66のいずれか一項に記載の化合物。

(項目70)

L^2 が、腫瘍微小環境において細胞により発現される、1つまたは複数のエンドソームまたはリソソームペプチダーゼまたはプロテアーゼ、あるいは1つまたは複数の細胞周囲ペプチダーゼまたはプロテアーゼによって切断可能なペプチドリンカーである、項目69に記載の化合物。

(項目71)

L^2 が、エンドソームカテプシンまたは細胞周囲プロテアーゼによって切断可能なペプチドリンカーである、項目70に記載の化合物。

(項目72)

前記エンドソームカテプシンまたは細胞周囲プロテアーゼが、カテプシンB、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子(uPA)、膜型セリンプロテアーゼ1(マトリプターゼ)、マトリプターゼ-2およびレグメインからなる群から選択される、項目71に記載の化合物。

(項目73)

カテプシンBによって切断可能な前記ペプチドリンカーが、アミノ酸配列 $AA_1 - AA_2 - AA_3 - AA_4$ を含み、ここで

AA_1 が、存在しないか、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシン、バリンまたはグリシンであり、

AA_2 が、存在しないか、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシンまたはバリンであり、

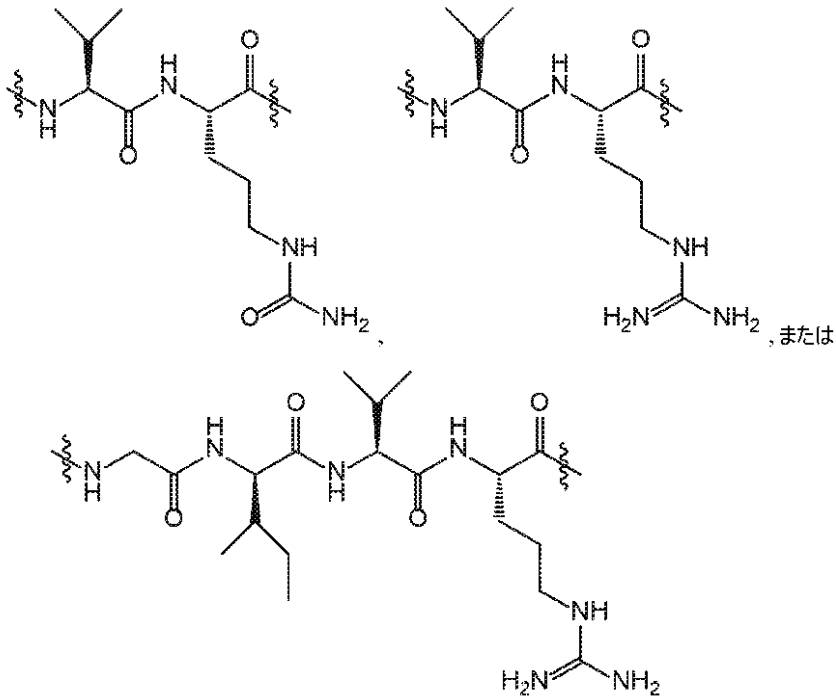
AA_3 が、アラニン、 β -アラニン、イソロイシン、ロイシンまたはバリンであり、

AA_4 が、アルギニン、セリン、アラニン、 β -アラニン、ロイシン、オルニチンまたはシトルリンである、項目72に記載の化合物。

(項目74)

L^2 が、

【化 1 2 0】



である、項目 7 3 に記載の化合物。

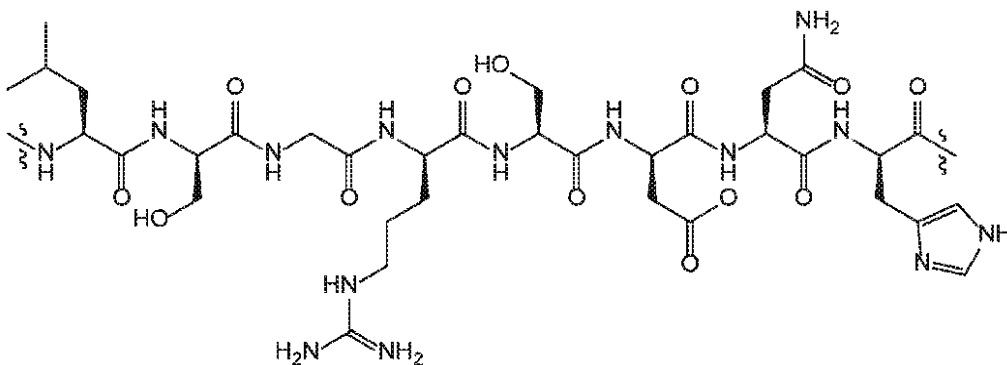
(項目 7 5)

L^2 が、ウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子 (uPA)、膜型セリンプロテアーゼ 1 (マトリプターゼ)、マトリプターゼ - 2 および / またはレグマインによって切断可能なペプチドリンカーである、項目 7 2 に記載の化合物。

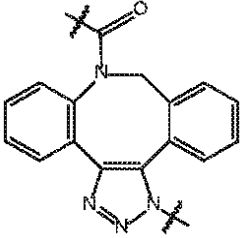
(項目 7 6)

L^2 が、

【化 1 2 1】



【化 1 2 6】



である、項目 7 7 に記載の化合物。

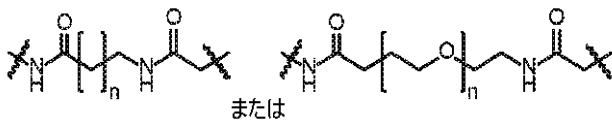
(項目 8 2)

L^{3a} が存在しない、項目 7 7 から 8 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 3)

L^{3a} が、

【化 1 2 7】

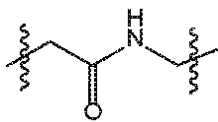


である、項目 7 7 から 8 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 4)

L^{3a} が、

【化 1 2 8】

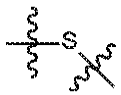


である、項目 7 7 から 8 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 5)

L^{3a} が、

【化 1 2 9】

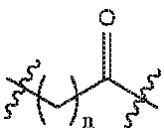


である、項目 7 7 から 8 1 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8 6)

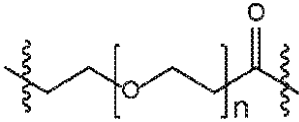
L^{3b} が、式：

【化 1 3 0】



のアシルスペーサー断片、または式：

【化 1 3 1】



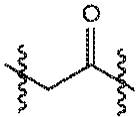
[式中、n は、0 ~ 200 である]

の PEG - アシルスペーサー断片である、項目 77 から 85 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 87)

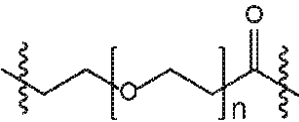
L^{3b} が、式：

【化 1 3 2】



のアシルスペーサー断片または式：

【化 1 3 3】



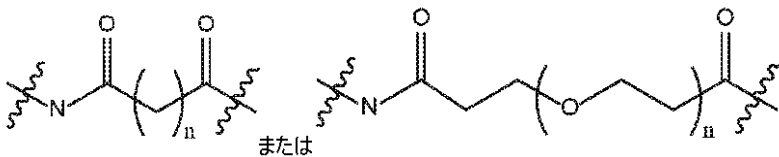
[式中、n は、0 ~ 200 である]

の PEG - アシルスペーサー断片である、項目 86 に記載の化合物。

(項目 88)

L³ が、

【化 1 3 4】

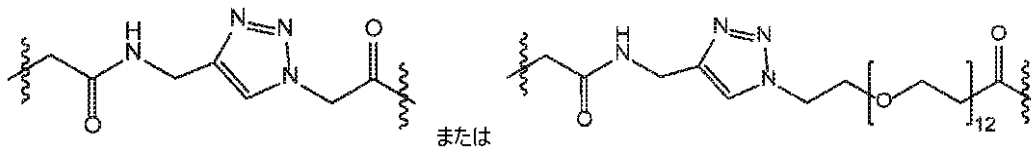


である、項目 77 に記載の化合物。

(項目 89)

L³ が、

【化 1 3 5】

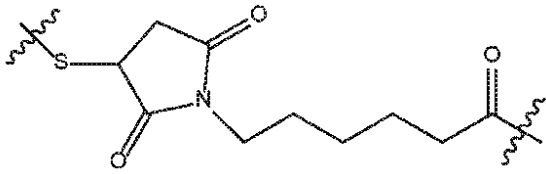


である、項目 77 に記載の化合物。

(項目 90)

L³ が、

【化 1 3 6】

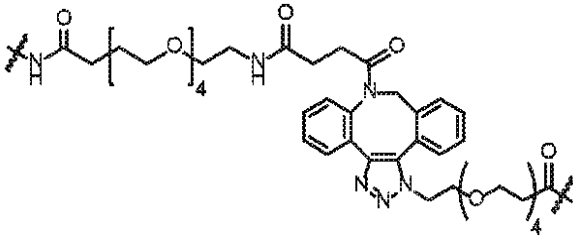


である、項目 7 7 に記載の化合物。

(項目 9 1)

L^3 が、

【化 1 3 7】

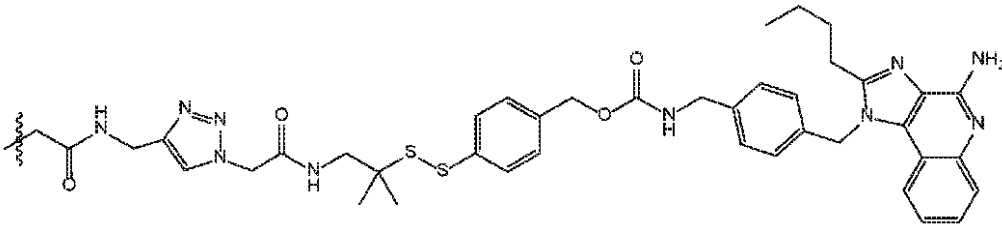


である、項目 7 7 に記載の化合物。

(項目 9 2)

- L^3 - L^2 - L^1 - D 部分が、

【化 1 3 8】

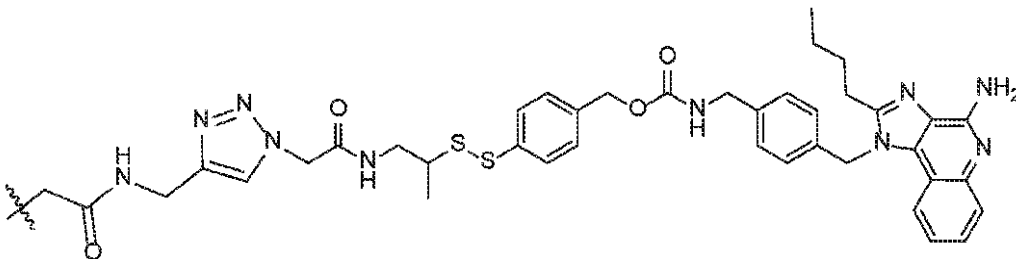


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 3)

- L^3 - L^2 - L^1 - D 部分が、

【化 1 3 9】

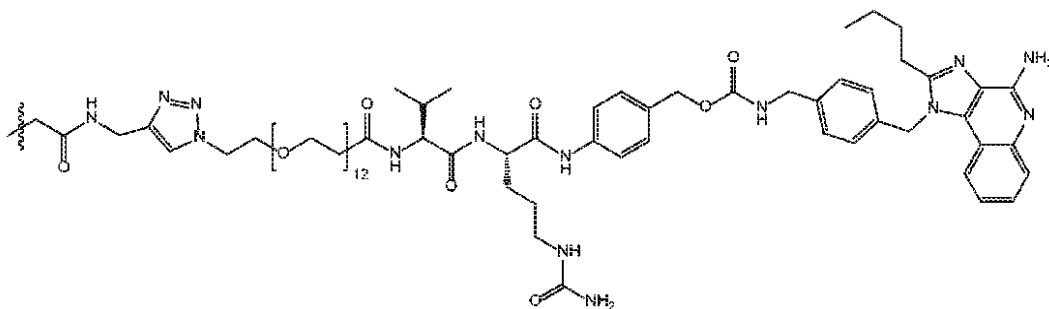


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 4)

- L^3 - L^2 - L^1 - D 部分が、

【化 1 4 0】

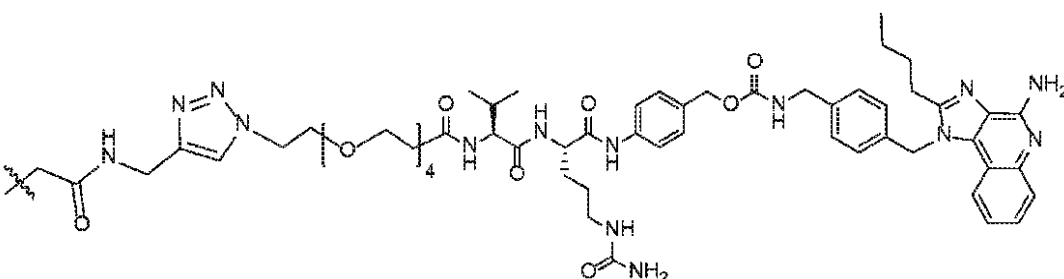


である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 5)

- L³ - L² - L¹ - D 部分が、

【化 1 4 1】



である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 9 6)

F が、腫瘍標的剤である、項目 1 から 9 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 9 7)

前記腫瘍標的剤が、腫瘍細胞表面抗原、腫瘍微小環境細胞外基質の特有の構造要素または腫瘍血管の特有の構造要素に優先的に結合する、抗体または結合性リガンドである、項目 9 6 に記載の化合物。

(項目 9 8)

F が、腫瘍微小環境への優先的な分布および / または腫瘍微小環境での保持をもたらすよう設計されている物理特性または表面の化学修飾を有する、項目 9 6 または 9 7 のいずれかに記載の化合物。

(項目 9 9)

F が、I g G 1、2 もしくは 4 のクラスの抗体、またはそれらの誘導体もしくは断片である、項目 9 6 から 9 8 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 0 0)

F が、二価一特異的抗体、二価二特異的抗体、または単鎖可変断片 (S c F v)、タンデム二価 s c F v、ダイアボディ、タンデム三価 s c F v、トリアボディおよび二特異的タンデム二価 s c F v からなる群から選択される F c 領域を含まない誘導体であり、式 (I) 中の x が、1 ~ 1 0 の間の整数である、項目 9 9 に記載の化合物。

(項目 1 0 1)

F が、前記式 (I) の化合物の局所保持を容易にする薬剤である、項目 1 から 9 5 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 1 0 2)

F が、リポソーム、ウイルス様粒子、ナノ粒子、マイクロ粒子、マクロ分子もしくは超分子、 dendrimer、またはポリペプチドである、項目 1 0 1 に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

F が、約 100,000 ~ 約 700,000 ダルトンの分子量を有する、スクロースおよびエピクロロヒドリンの分岐状コポリマーである、項目 101 または 102 に記載の化合物。

(項目 104)

前記分子量が、約 300,000 ~ 約 500,000 ダルトンである、項目 103 に記載の化合物。

(項目 105)

式 (I) 中、W が 0 であり、x が 3 ~ 500 の整数である、項目 103 または 104 に記載の化合物。

(項目 106)

x が、約 30 ~ 150 の整数である、項目 105 に記載の化合物。

(項目 107)

(i) 項目 1 から 106 のいずれか一項に記載の化合物、および (ii) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

(項目 108)

前記化合物が、哺乳動物の白血球によるサイトカイン産生を刺激することができる、医薬組成物であって、以下：

ヒト末梢血単核細胞による IFN の産生を刺激すること

ヒト単球による IL-6 および TNF の産生を刺激すること、および

マウス脾臓細胞による IL-12 p40 および IL-6 の一方または両方の産生を刺激すること

からなる群のうちの 1 つまたは複数を含む、項目 107 に記載の医薬組成物。

(項目 109)

免疫応答を刺激することを必要とする哺乳動物対象における、免疫応答を刺激する方法であって、前記哺乳動物対象に、前記哺乳動物対象において免疫応答を刺激するのに十分な量の項目 107 または 108 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 110)

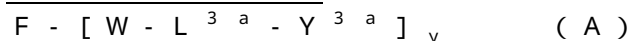
抗原特異的抗体または抗原特異的 T 細胞応答を誘発することを必要とする哺乳動物対象における、抗原特異的抗体または抗原特異的 T 細胞応答を誘発する方法であって、前記哺乳動物対象に、前記哺乳動物対象において抗原特異的抗体応答および / または抗原特異的 T 細胞応答を誘発するのに十分な量の項目 107 または 108 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 111)

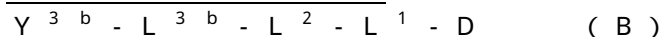
がんを処置することを必要とする哺乳動物対象における、がんを処置する方法であって、前記哺乳動物対象に、前記哺乳動物対象においてがんを処置するのに十分な量で、項目 107 または 108 に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

(項目 112)

式 (A) の化合物：



を、式 (B) の化合物：



[式中、y は、1 ~ 500 の整数であり、W、L²、L¹ および D は、項目 1 に定義されている通りであり、F は、粒子をベースとするコンジュゲーション部分であり、L^{3a} および L^{3b} は、必要に応じたスペーサー断片であり、Y^{3a} および Y^{3b} は、互いに反応して、スペーサー断片 Y³ を形成する前駆体部分であり、L^{3a}、Y³ および L^{3b} は、一緒になって、L³ を形成する]と反応させて、

前記式 (I) の化合物を形成するステップを含む、項目 1 に記載の化合物を調製する方法。

(項目 113)

Y^{3a} が、アルキン基であり、Y^{3b} が、アジド基であり、Y³ が、1,4-[1,2

、 3] トリアゾリレン部分である、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 4)

L^{3 a} が、アミドスペーサー断片であり、L^{3 b} が、アシルスペーサー断片または P E G - アシルスペーサー断片である、項目 1 1 2 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

式 (C) の化合物 :

F - [W ']_x (C)

を、式 (D) の化合物 :

L³ - L² - L¹ - D (D)

[式中、x は、1 ~ 5 0 の整数であり、L³、L²、L¹ および D は、前記式 (I) の化合物に関して定義されている通りであり、F は、抗体をベースとするコンジュゲーション部分であり、W ' は、N、O、S、N₃ またはアルキンである] と反応させて、

前記式 (I) の化合物を形成するステップ

を含む、項目 1 に記載の化合物を調製する方法。

(項目 1 1 6)

式 (I - a) :

F - [W - L³ - L² - L¹ - D]_x (I - a)

[式中、

D は、T L R 7 / 8 アゴニスト部分であり、

L¹ は、自己脱離性リンカーであり、

L² は、切断可能なリンカーであり、

L³ は、コンジュゲーションリンカーであり、

W は、O、S または N R^{1 0} であり、

R^{1 0} は、H または C₁ ~ C₈ アルキルであり、

x は、1 ~ 5 0 0 の整数であり、

F は、コンジュゲーション部分であり、

前記 T L R 7 / 8 アゴニスト部分は、1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] キノリン誘導体である]

の化合物。