

【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 10 月 14 日 (2021.10.14)

【公表番号】特表 2020-532565 (P2020-532565A)

【公表日】令和 2 年 11 月 12 日 (2020.11.12)

【年通号数】公開・登録公報 2020-046

【出願番号】特願 2020-513526 (P2020-513526)

【国際特許分類】

C 07 D 207/46 (2006.01)

A 61 K 47/54 (2017.01)

A 61 K 38/00 (2006.01)

A 61 K 38/20 (2006.01)

A 61 P 35/00 (2006.01)

A 61 K 35/17 (2015.01)

【F I】

C 07 D 207/46 C S P

A 61 K 47/54

A 61 K 38/00

A 61 K 38/20

A 61 P 35/00

A 61 K 35/17 Z

【手続補正書】

【提出日】令和 3 年 9 月 2 日 (2021.9.2)

【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

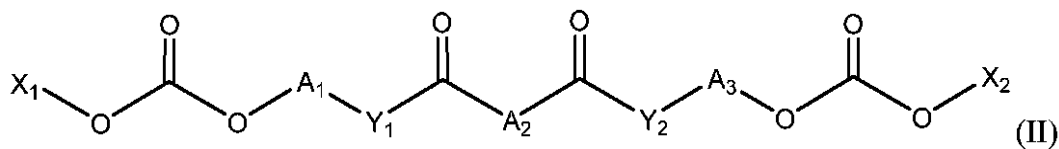
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I) :

【化 25】



[式中、

X_1 および X_2 は、トリフレート、トシル、および N - ヒドロキシスクシンイミドからそれぞれ独立に選択され、

A_1 および A_3 は、両方とも、 $-(CH_2)_2-$ であり、

A_2 は、 $-(CR^1R^2)_m-$ であり、

Y_1 および Y_2 は、 NR^3 、O、および S からそれぞれ独立に選択され、

R^1 および R^2 は、出現する毎に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{2 \sim 12}$ ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および / または $C_{1 \sim 6}$ アルコキシルで必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 12}$ アリール；ならびに 1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および / または $C_{1 \sim 6}$ アルコキシルで必要に応じて

て置換されている $C_{4 \sim 12}$ ヘテロアリールから独立に選択され、

R^3 は、水素、 $C_{1 \sim 12}$ アルキル、 $C_{2 \sim 12}$ アルケニル、 $C_{3 \sim 12}$ シクロアルキル、 $C_{2 \sim 12}$ ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および/または $C_{1 \sim 6}$ アルコキシルで必要に応じて置換されている $C_{6 \sim 12}$ アリール；ならびに1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、および/または $C_{1 \sim 6}$ アルコキシルで必要に応じて置換されている $C_{4 \sim 12}$ ヘテロアリールから選択され、

n は、出現する毎に、 $1 \sim 12$ から独立に選択される整数であり、

m は、 $0 \sim 12$ から選択される整数である]

を有する化合物。

【請求項 2】

対称である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X_1 および X_2 が、両方とも N - ヒドロキシスクシンイミドである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

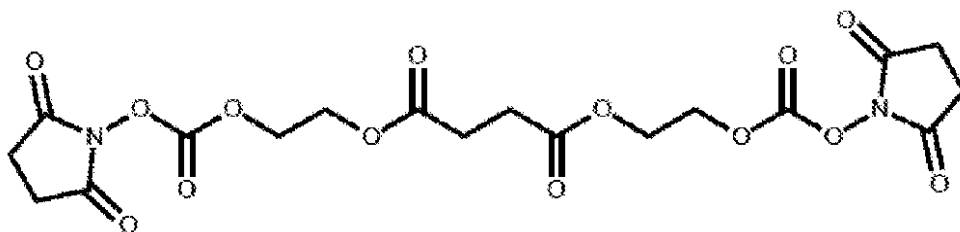
A_2 が、 $-(CH_2)_2-$ である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

Y_1 および Y_2 が、両方とも O である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

【化 2 6】



である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

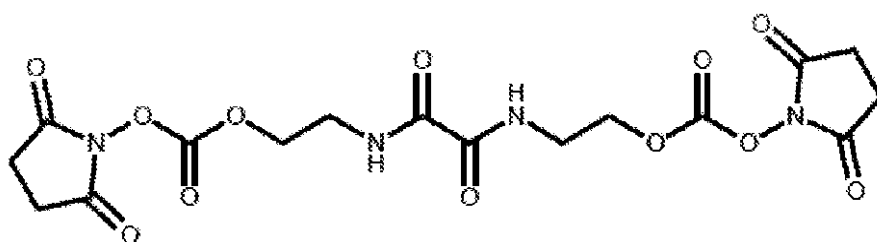
A_2 が、結合である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y_1 および Y_2 が、両方とも NH である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

【化 2 7】



である、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

それぞれの薬剤が分解可能リンカーを介して別の薬剤に可逆的に連結されている複数の薬剤を含む組成物を調製するための方法であって、前記方法は、架橋反応の間に X_1 および/または X_2 が除去されるように、前記複数の薬剤を請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物と反応させることを含む、方法。

【請求項 11】

前記薬剤が、治療用タンパク質単量体、必要に応じてサイトカイン、好ましくはＩＬ - １５分子、および必要に応じて免疫グロブリンＦｃまたは抗体分子にカップリングされたＩＬ - １５受容体アルファの細胞外ドメインを含み、好ましくは、前記薬剤は、ＩＬ - １５と、Ｆｃに融合された可溶性ＩＬ - １５受容体アルファドメインとを含む、請求項１０に記載の方法。

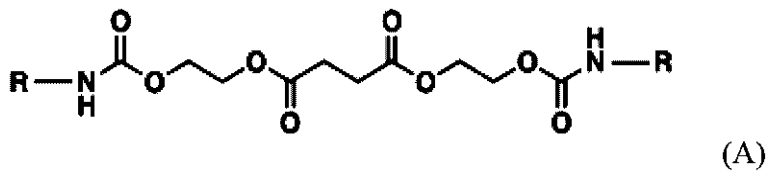
【請求項１２】

それぞれの薬剤が分解可能リンカーを介して別の薬剤にまたは官能基に可逆的に連結されている複数の薬剤を含む組成物であって、前記組成物は、請求項１０または１１に記載の方法を使用して調製される、組成物。

【請求項１３】

式（Ａ）

【化２８】

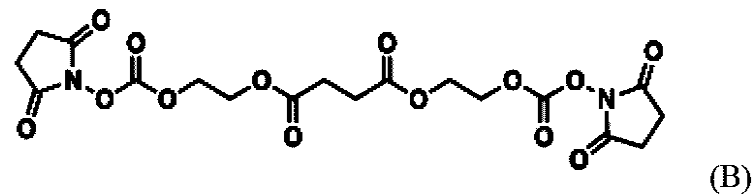


[式中、それぞれの R はタンパク質単量体である]
を含む組成物。

【請求項１４】

前記組成物が、（ R - NH₂ で表される ）アミノ基を有する前記タンパク質単量体を式（Ｂ）：

【化２９】



のリンカーと架橋することによって調製される、請求項１３に記載の組成物。

【請求項１５】

前記タンパク質単量体が、治療用タンパク質単量体、必要に応じてサイトカインを含む、請求項１３または１４に記載の組成物。

【請求項１６】

前記サイトカインが、ＩＬ - １５分子と、必要に応じて免疫グロブリンＦｃまたは抗体分子にカップリングされたＩＬ - １５受容体アルファの細胞ドメインとを含み、好ましくは、前記タンパク質単量体は、ＩＬ - １５と、Ｆｃに融合された可溶性ＩＬ - １５受容体アルファドメインとを含む、請求項１５に記載の組成物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】００２２

【補正方法】変更

【補正の内容】

【００２２】

別の態様では、本開示は、本明細書で開示するようなリンカーによって形成される粒子、例えばナノ粒子、例えば、タンパク質を含むナノ粒子（例えば、タンパク質ナノゲル）を提供する。ナノ粒子および作製方法は、参照により全体として本明細書に組み込まれる、２０１７年６月１３日に提出されたＰＣＴ国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１７／０３７２４９号において、例えば５７～７９頁に開示されている。ある特定の実施形態では、本明細書で開示するリンカーは、例えば、例えばそれぞれ参照により全体として本明細書に組

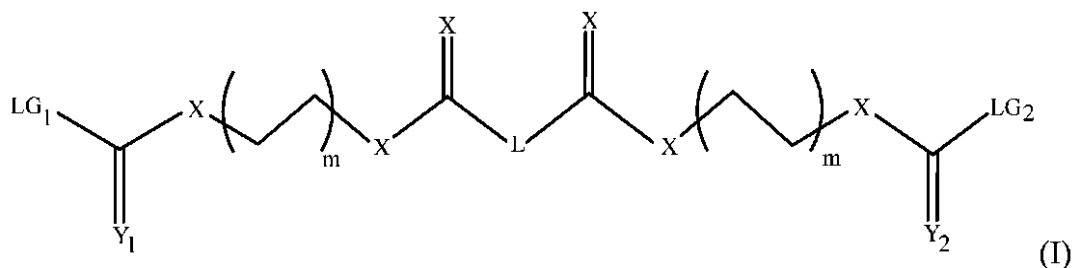
み込まれる米国公開第2017/0080104号、米国特許第9,603,944号、米国公開第2014/0081012号、およびPCT出願第PCT/US2017/037249号において開示されているような細胞療法に、バックバック技術と結び付けて使用することができる。

特定の実施形態では、例えば、以下が提供される：

(項目1)

式(I)：

【化20】



[式中、

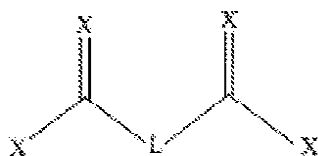
LG_1 および LG_2 は、それぞれ、トリフレート、トシル、Cl、N-ヒドロキシスクシンイミド、およびイミダゾリドから独立に選択される脱離基であり、

V_1 および V_2 は、OおよびSからそれぞれ独立に選択され、

Xは、出現する毎に、O、S、およびNから独立に選択され、

Lは、

【化21】



が生分解性であるような連結であり、

mは、出現する毎に、1～6から選択される整数、好ましくは、2である]
を有する化合物。

(項目2)

対称である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

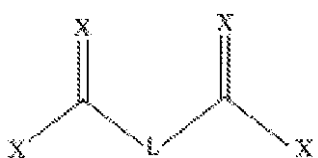
LG_1 および LG_2 が、タンパク質、薬物、ポリマー、および/または粒子上の官能基と反応可能である、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

LG_1 および LG_2 が、両方ともイミダゾリドまたはN-ヒドロキシスクシンイミドである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目5)

【化22】



が加水分解可能である、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

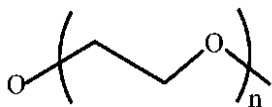
(項目 6)

L が、

(a) - (CH₂)_n - [式中、n は、0 ~ 5 から選択される整数である]、

(b)

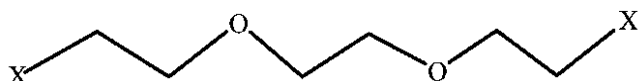
【化 2 3】



[式中、n は、0 ~ 5 から選択される整数である]、または

(c)

【化 2 4】

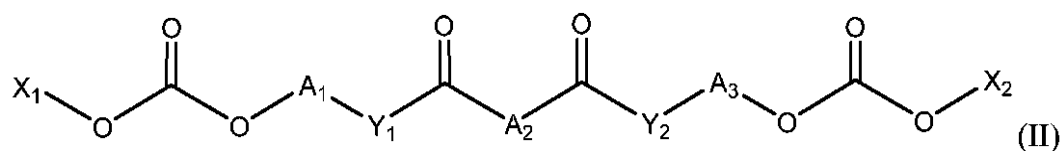


[式中、X は、出現する毎に、O、S、および N から独立に選択される] から選択される、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 7)

式 (I I) :

【化 2 5】



[式中、

X₁ および X₂ は、トリフレート、トシル、Cl、N - ヒドロキシスクシンイミド、およびイミダゾリドからそれぞれ独立に選択され、A₁ および A₃ は、それぞれ独立に、- (C R¹ R²)_n - であり、A₂ は、- (C R¹ R²)_m - であり、Y₁ および Y₂ は、N R³、O、および S からそれぞれ独立に選択され、R¹ および R² は、出現する毎に、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C₁ ~ 12 アルキル、C₂ ~ 12 アルケニル、C₃ ~ 12 シクロアルキル、C₂ ~ 12 ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルキル、および / または C₁ ~ 6 アルコキシルで必要に応じて置換されている C₆ ~ 12 アリール；ならびに1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルキル、および / または C₁ ~ 6 アルコキシルで必要に応じて置換されている C₄ ~ 12 ヘテロアリールから独立に選択され、R³ は、水素、C₁ ~ 12 アルキル、C₂ ~ 12 アルケニル、C₃ ~ 12 シクロアルキル、C₂ ~ 12 ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルキル、および / または C₁ ~ 6 アルコキシルで必要に応じて置換されている C₆ ~ 12 アリール；ならびに1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C₁ ~ 6 アルキル、および / または C₁ ~ 6 アルコキシルで必要に応じて置換されている C₄ ~ 12 ヘテロアリールから選択され、

n は、出現する毎に、1 ~ 12 から独立に選択される整数であり、

m は、0 ~ 12 から選択される整数である]

を有する化合物。

(項目 8)

対称である、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

X₁ および X₂ が、それぞれ、タンパク質、薬物、および / または粒子と反応可能な脱離基である、項目 7 または 8 に記載の化合物。

(項目 10)

X₁ および X₂ が、両方ともイミダゾリドまたは N - ヒドロキシスクシンイミドである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

R¹ および R² が、両方とも水素である、項目 7 または 8 に記載の化合物。

(項目 12)

A₁ および A₃ が、両方とも - (C H₂)₂ - である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

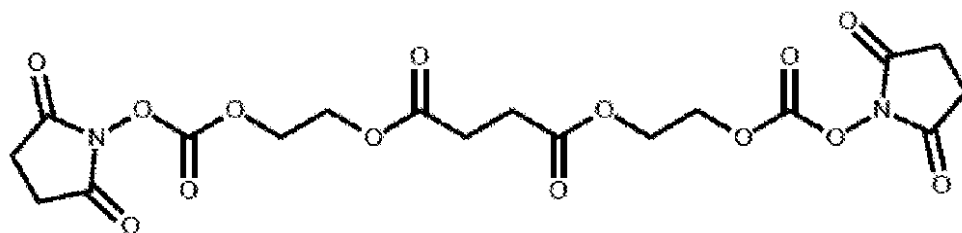
A₂ が、- (C H₂)₂ - である、項目 7、8、10、および 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 14)

Y₁ および Y₂ が、両方とも O である、項目 7 から 13 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 15)

【化 26】



である、項目 14 に記載の化合物。

(項目 16)

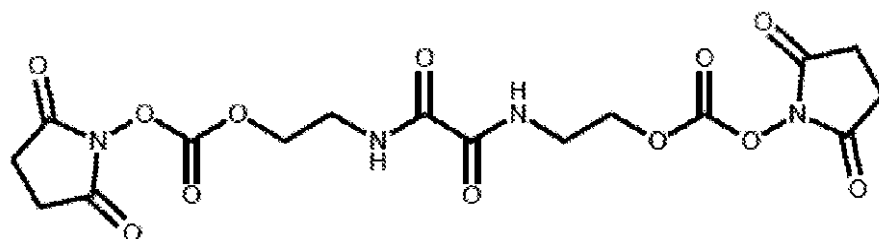
A₂ が、結合である、項目 7、8、10、および 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 17)

Y₁ および Y₂ が、両方とも NH である、項目 16 に記載の化合物。

(項目 18)

【化 27】



である、項目 17 に記載の化合物。