

て置換されている C_{4-12} ヘテロアリールから独立に選択され、

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

【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】

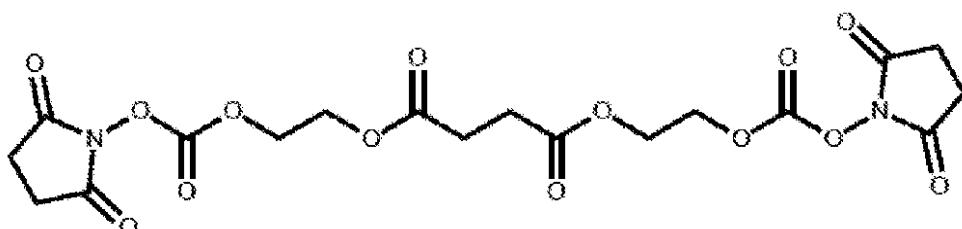
A_2 が、 $-(CH_2)_2-$ である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【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26】



である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

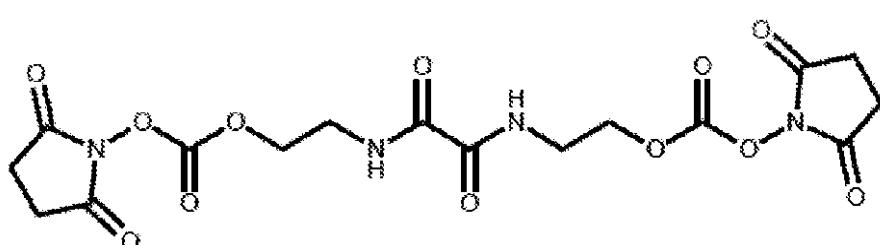
A_2 が、結合である、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【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27】



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。

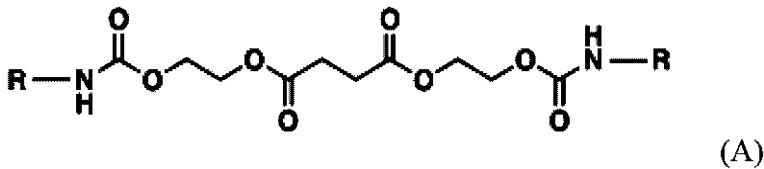
【請求項12】

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】



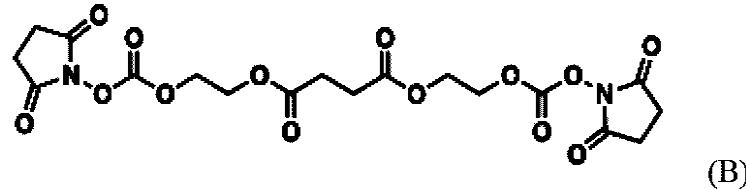
[式中、それぞれのRはタンパク質単量体である]

を含む組成物。

【請求項14】

前記組成物が、(R-NH₂で表される)アミン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日に出願された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

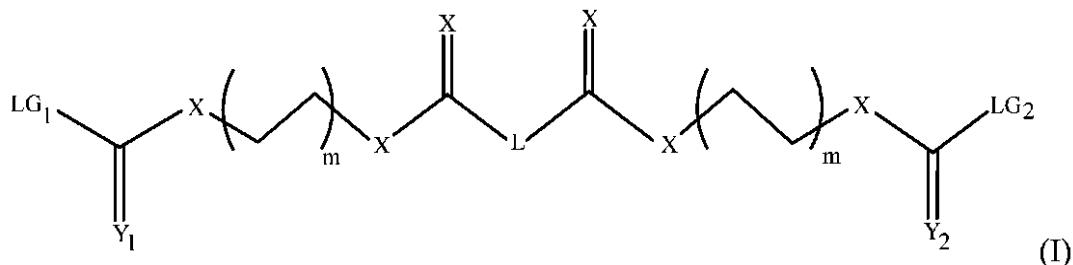
み込まれる米国公開第2017/0080104号、米国特許第9,603,944号、米国公開第2014/0081012号、およびPCT出願第PCT/US2017/037249号において開示されているような細胞療法に、バックパック技術と結び付けて使用することができる。

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、

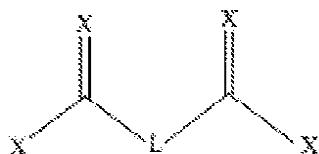
LG₁ および LG₂ は、それぞれ、トリフレート、トシリル、C1、N-ヒドロキシスクシンイミド、およびイミダゾリドから独立に選択される脱離基であり、

Y₁ および Y₂ 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)

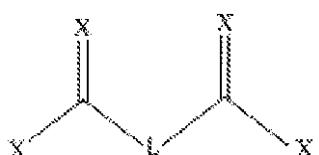
LG₁ および LG₂ が、タンパク質、薬物、ポリマー、および/または粒子上の官能基と反応可能である、項目1または2に記載の化合物。

(項目4)

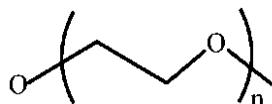
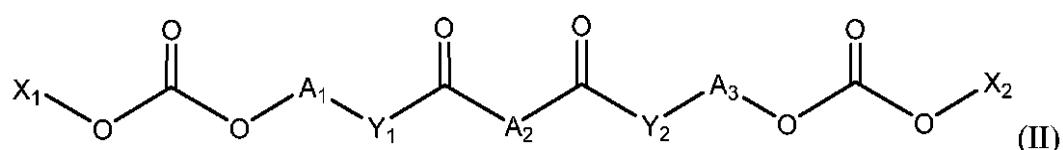
LG₁ および LG₂ が、両方ともイミダゾリドまたはN-ヒドロキシスクシンイミドである、前記項目のいずれか一項に記載の化合物。

(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23】[式中、nは、0~5から選択される整数である]、または(c)【化24】[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25】[式中、X₁およびX₂は、トリフレート、トシリル、C1、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、- (CR¹R²)_n - であり、A₂は、- (CR¹R²)_m - であり、Y₁およびY₂は、NR³、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、C_{1~12}アルキル、C_{2~12}アルケニル、C_{3~12}シクロアルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C_{1~6}アルキル、および/またはC_{1~6}アルコキシルで必要に応じて置換されているC_{6~12}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_{1~6}アルキル、および/またはC_{1~6}アルコキシルで必要に応じて置換されているC_{4~12}ヘテロアリールから独立に選択され、R³は、水素、C_{1~12}アルキル、C_{2~12}アルケニル、C_{3~12}シクロアルキル、C_{2~12}ヘテロシクリル；1つまたは複数のハロ、ヒドロキシル、C_{1~6}アルキル、および/またはC_{1~6}アルコキシルで必要に応じて置換されているC_{6~12}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_{1~6}アルキル、および/またはC_{1~6}アルコキシルで必要に応じて置換されているC_{4~12}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 - (C₂H₂)₂ - である、項目 11 に記載の化合物。

(項目 13)

A₂ が、- (C₂H₂)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。

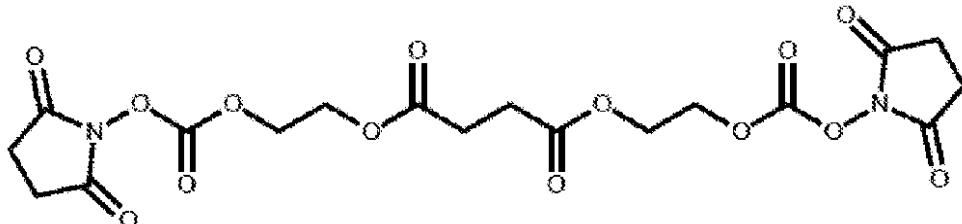
(項目 14)

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)

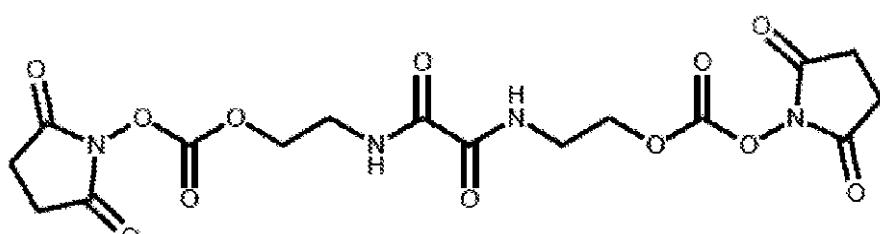
A₂ が、結合である、項目 7、8、10、および 12 のいずれか一項に記載の化合物。

(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。