(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-548375
(P2022-548375A)
(43)公表日　令和4年11月18日(2022.11.18)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/54*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｐ	*37/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/58*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/58		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*3/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10		４Ｃ０８７
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全188頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-517763(P2022-517763)
(86)(22)出願日　令和2年9月18日(2020.9.18)
(85)翻訳文提出日　令和4年5月17日(2022.5.17)
(86)国際出願番号　PCT/IB2020/058693
(87)国際公開番号　WO2021/053589
(87)国際公開日　令和3年3月25日(2021.3.25)
(31)優先権主張番号　62/903,609
(32)優先日　令和1年9月20日(2019.9.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/062,858
(32)優先日　令和2年8月7日(2020.8.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　516251749
アノキオン・ソシエテ・アノニム
ＡＮＯＫＩＯＮ　ＳＡ
スイス連邦 ツェーハー－１０２４ エキュブラン シュマン ドゥ ラ ダン ドッシュ １ア ウペエフエル イノヴァシオン パルク
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　コントス，シュテファン
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗原特異的免疫寛容を誘導するための化合物

(57)【要約】
開示されるのは、抗原、ポリマーリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含む、対象における抗原特異的免疫寛容を誘導するための化合物であり、ここで、ポリマーリンカーはジチオエステルおよびジチオベンゾエートの各々を欠く終端ユニットを含み、終端ユニットは、溶解したとき化合物の安定性を改善させるものである。

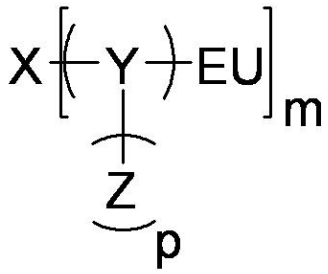
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗原特異的寛容原性対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物であって、
寛容が望まれる抗原であって、
対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる寛容が望まれる抗原；
ポリマーリンカーであって、
第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第一アクリリルユニットおよび第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第二アクリリルユニットを含むコポリマーを含み、
第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされ、
ポリマーリンカーがジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原に結合し、
ジチオエステルおよびジチオベンゾエート(ＤＴＢ)の各々を欠く終端ユニットを含み、終端ユニットが溶解されたとき、化合物の安定性を改善するポリマーリンカー；および
肝臓ターゲティング部分であって、
第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される、肝臓ターゲティング部分
を含む、化合物。
【請求項２】
化合物が連鎖移動剤(ＣＴＡ)のレムナントであるジチオエステル部分を含む化合物に比して、改善された安定性を有する、請求項１の化合物。
【請求項３】
終端ユニットがイソブチロニトリルである、請求項１の化合物。
【請求項４】
ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルが、各々、対象への化合物の投与により開裂されかつポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原を遊離するように配置される、請求項１の化合物。
【請求項５】
終端ユニットがトリチオ炭酸エステルおよびキサントゲン酸エステルの１以上を欠く、請求項１の化合物。
【請求項６】
２３℃～２７℃の温度で、１ｍｇ／ｍＬの化合物濃度で１０ｍＭ　酢酸ナトリウムおよび２７４ｍＭ　ソルビトールに溶解したとき、化合物の２８日間にわたる分解が５.０％未満である、請求項１の化合物。
【請求項７】
終端ユニットがポリマーリンカーの炭素に結合した炭素原子を含み、それによりポリマーリンカーと終端ユニットの間の炭素－炭素結合を提供する、請求項１の化合物。
【請求項８】
アゾ化合物とポリマーリンカーのアゾ化合物と、ジチオエステル、ジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含むポリマーリンカーの前駆体の間の反応の実施により終端ユニットが提供される、請求項１の化合物。
【請求項９】
アゾ化合物がアゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)である、請求項８の化合物。
【請求項１０】
終端ユニットがイソブチロニトリルである、請求項１～９の何れかの化合物。
【請求項１１】
終端ユニットがＳ原子またはアリール基の１以上を欠く、請求項１～９の何れかの化合物。

【請求項１２】
アゾ化合物と化合物の前駆体の間の反応により、化合物に終端ユニットが提供される、請求項１～９の何れかの化合物。
【請求項１３】
アゾ化合物がアゾビスアルキルニトリルである、請求項１２の化合物。
【請求項１４】
アゾ化合物がアゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)である、請求項１３の化合物。
【請求項１５】
化合物の前駆体がジチオエステルを含む、請求項１２の化合物。
【請求項１６】
第一アクリリルユニットが第一エチルアセトアミド官能基を含み、第二アクリリルユニットが第二エチルアセトアミド官能基を含む、請求項１～９の何れかの化合物。
【請求項１７】
肝臓ターゲティング部分が第一エチルアセトアミド官能基を介してポリマーリンカーに結合され、肝臓ターゲティング部分が第一アクリリルユニットに直接または脂肪族基、ポリエーテルもしくはポリアミノ基を含む接続基を介して接続される、請求項１６の化合物。
【請求項１８】
第二エチルアセトアミド官能基が脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールに接続され、スペーサーとして作用する、請求項１７の化合物。
【請求項１９】
請求項１～１８の何れかの化合物を含む、組成物。
【請求項２０】
組成物が薬学的に許容される担体を含む、請求項１９の組成物。
【請求項２１】
抗原に対する寛容の誘導に使用するための、請求項１～１８の何れかの化合物の使用。
【請求項２２】
対象が望まれない免疫応答を生じることができる抗原に対する寛容を誘導する方法であって、対象に請求項１～１８の何れかの化合物を投与することを含む、方法。
【請求項２３】
化合物が対象が抗原に曝される前、対象が抗原に曝された後または両者で投与される、請求項２２の方法。
【請求項２４】
抗原に対する寛容を誘導するまたは望まれない免疫応答を処置するための医薬の製造における、請求項１～１８の何れかの化合物の使用。
【請求項２５】
対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物であって、抗原、ポリマーポリマー部分を含むリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含み；
ここで、リンカーはジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して抗原に結合し；
ここで、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルが、各々、対象への化合物の投与により開裂されかつポリマーリンカーから抗原を遊離するように配置され；
ここで、ポリマーリンカーがジチオエステルおよびジチオベンゾエート(ＤＴＢ)の各々を欠く終端ユニットを含みかつ終端ユニットが溶解されたとき、化合物の安定性を改善するものである、
化合物。
【請求項２６】
ポリマー部分がコポリマーであり、第一反復ユニットおよび第二反復ユニットを含む、請求項２５記載の化合物。
【請求項２７】

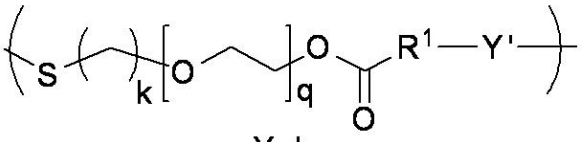
肝臓ターゲティング部分が第一ユニットに直接または接続基を介して接続される、請求項２６の化合物。
【請求項２８】
第一ユニットが第一Ｃ－アミドまたは第一Ｃ－カルボキシ官能基を含み、接続基が脂肪族基、ポリエーテルまたはポリアミノ基である、請求項２７の化合物。
【請求項２９】
第一反復ユニットが第一アクリリルユニットであり、第二反復ユニットが第二アクリリルユニットである、請求項２６～２８の何れかの化合物。
【請求項３０】
式１
【化１】



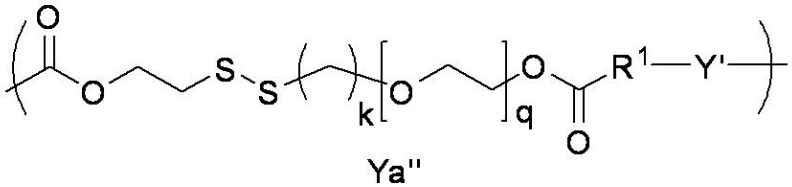
式1

〔式中、
mは約１～１００の整数であり；
Xは抗原を含み；
Yは次のものからなる群から選択される式を有するリンカー部分であり；

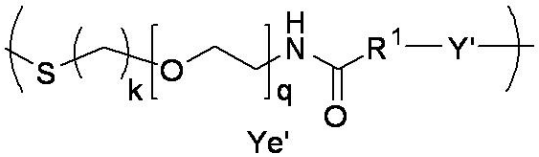
【化２】



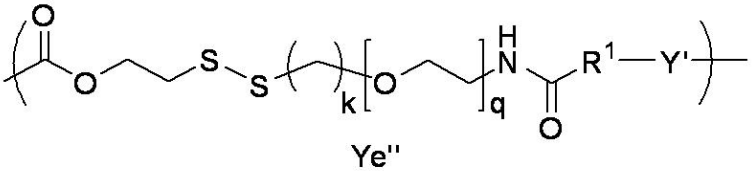
Ya'



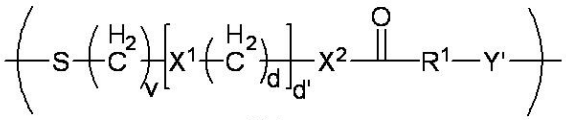
Ya''



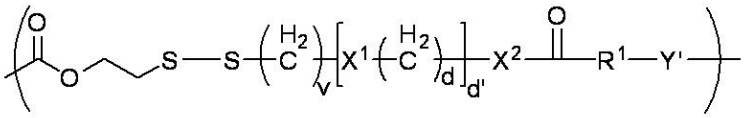
Ye'



Ye''



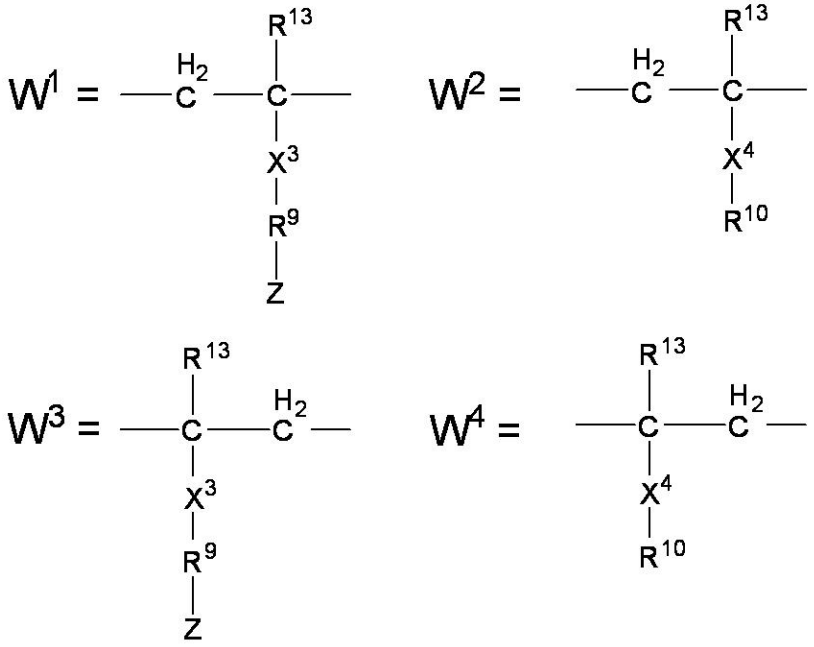
Yz'



Yz''

ここで、
ｑは０～１００の整数であり；
ｋは０～１０の整数であり；
R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CH_3)－、－(CH_2)$_2$－CH(CH_3)－および－CH(CH_3)－からなる群から選択され；
X^1およびX^2は独立して直接結合、－NR^6－および－Ｏ－から選択され；
ｖは０～１０の整数であり；
ｄは０～５の整数であり；
ｄ’は０～５０の整数であり；
R^6はＨまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｙ’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示し；

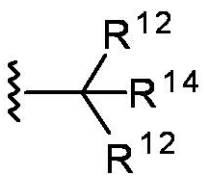
【化３】



ここで、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数はｐとして示され、ｐは少なくとも約１の整数であり；
ＹにおけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示され、ｒは少なくとも約１の整数であり；
ｐおよびｒの合計は１００～２００の範囲であり；
X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され；
X^4は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨであり；
R^9は直接結合または－[((ＣＨ$_2$)$_h$Ｘ^5)$_t$－((ＣＨ$_2$)$_{h'}$Ｘ^6)$_{t'}$]－であり；
ここで、X^5およびX^6は直接結合、－ＣＮＲ$^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択され；
ここで、各$R^{6'}$は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
R^{10}は存在しないかまたはＨであるかもしくは－[((ＣＨ$_2$)$_{h''}$Ｘ^7)$_{t''}$－((ＣＨ$_2$)$_{h'''}$Ｘ^8)$_{t'''}$]－Ｈであり；
ここで、X^7およびX^8は直接結合、－ＣＮＲ$^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択され；
各$R^{6''}$は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
ｔ、ｔ’、ｈ、ｈ’、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいまたは少なくとも０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０または２０の整数であり；
各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
ＥＵは終端ユニットであり、ここで、ＥＵはリンカーの炭素に結合する炭素原子を含み、それによりリンカーと終端ユニットの間の炭素－炭素結合を形成する；および
Ｚは肝臓ターゲティング部分である。〕
を含む、抗原特異的寛容原性化合物。

【請求項３１】
ＥＵが：

【化４】



〔式中、R^{14}がｓ場合により置換されているC_{1-11}アルキル；－ＣＮ；場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2；場合により置換されているヘテロシクリル；場合により置換されているアリール；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されているアラルキル；場合により置換されているヘテロアラルキル；Ｃ－カルボキシ(－Ｃ(Ｏ)ＯＲ)(ここで、Ｒが－Ｈ、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルである)；場合により置換されているＣ－アミド(－Ｃ(Ｏ)NR_AR_B)(ここで、R_AおよびR_Bが独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである)；場合により置換されているスクシンイミジルエステル；場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン；アルキルシランから選択され；
ここで、各R^{12}が独立して水素、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノまたは－ＯＨで場合により置換されているC_{1-10}アルキルまたは各R^{12}が一体となって場合により置換されているC_{3-6}シクロアルキルである。〕
により表される、請求項３０の化合物。

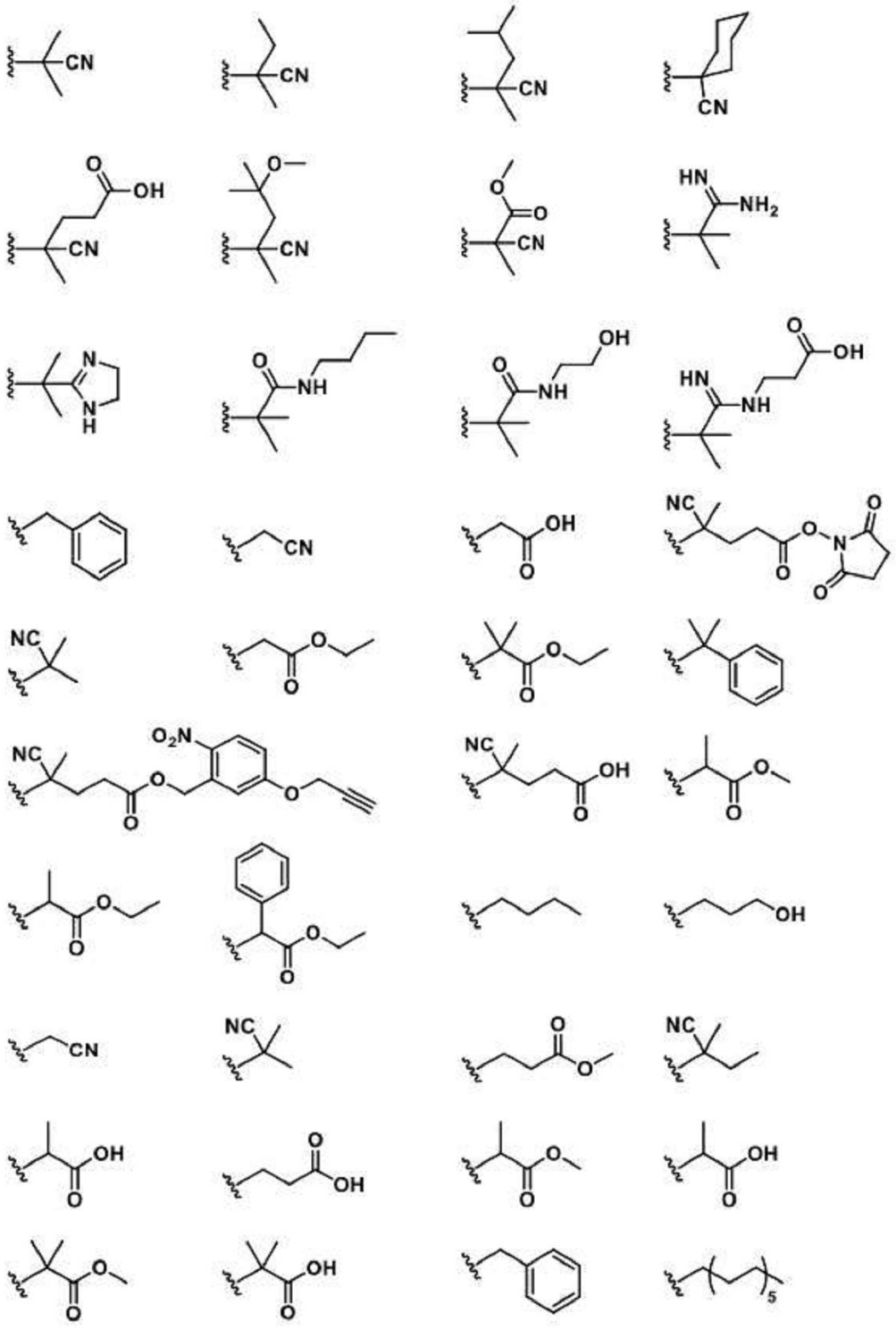
【請求項３２】

R^{14}の各任意の置換がC_{1-3}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(ここで、Ｒが－Ｈ、C_{1-6}アルキルまたはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)である)から選択される、請求項３０の化合物。

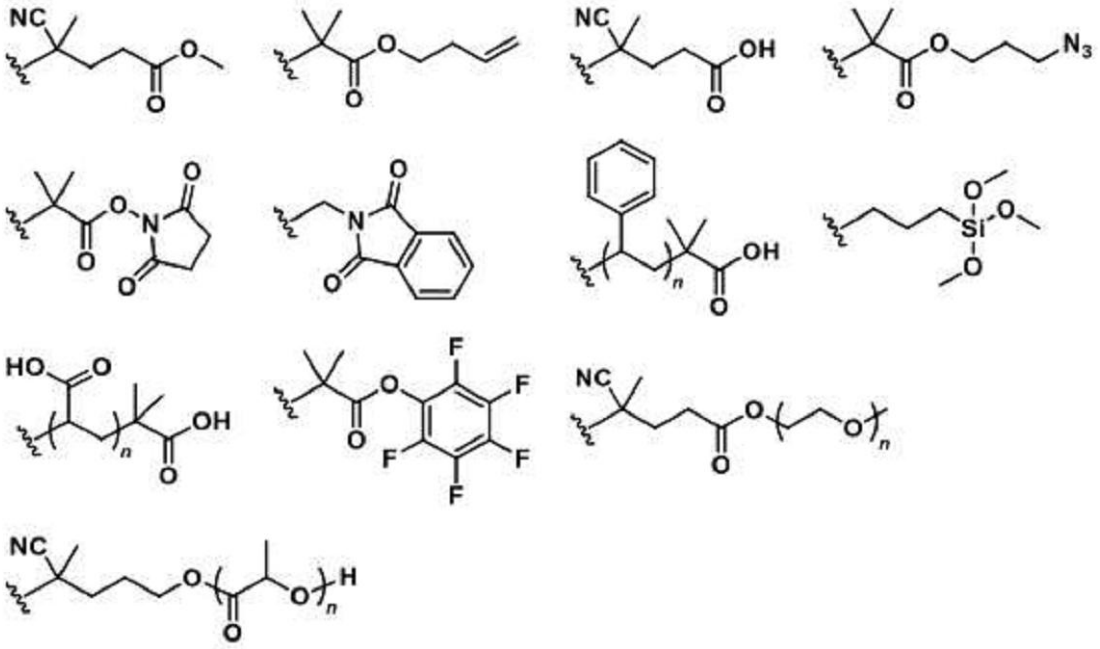
【請求項３３】

ＥＵが次のものからなる群から選択される、請求項１の化合物。

【化５】



【化６】



【請求項３４】
ｐ対ｒ比が約１：１である、請求項３０～３３の何れかの化合物。
【請求項３５】
ｐ対ｒ比が約４：１である、請求項３０～３３の何れかの化合物。
【請求項３６】
ＹがＹａ’であり：
ｋが２であり；
R^1が－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－；
X^3が－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、ｈが２であり、X^5が－Ｏ－であり、ｔが２であり、ｔ’が０であり、その結果、X^3およびR^9が一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－である、
請求項３０～３３の何れかの化合物。
【請求項３７】
ＹがＹｅ’であり：
ｑが０であり；
ｋが２であり；
R^1が－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－；
X^3およびR^9が一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり(ＣＨ$_2$)$_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－であり；
ｔが１であり；
Ｚがガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンの１以上である、
請求項３０～３３の何れかの化合物。
【請求項３８】
ｑが０である、請求項３６または３７の化合物。
【請求項３９】
ｑが３である、請求項３６または３７の化合物。
【請求項４０】
２３℃～２７℃の温度で、１ｍｇ／ｍＬの化合物濃度で１０ｍＭ　酢酸ナトリウムおよび２７４ｍＭ　ソルビトールに溶解したとき、化合物の２８日の期間にわたる分解が２．０

％未満である、請求項１～３９の何れかの化合物。
【請求項４１】
肝臓ターゲティング部分がガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンおよび／またはＮ－アセチルグルコサミンである、請求項１～４０の何れかの化合物。
【請求項４２】
ＺがそのＣ１、Ｃ２またはＣ６でＹに結合する、請求項４１の化合物。
【請求項４３】
ＺがＮ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンである、請求項４２の化合物。
【請求項４４】
抗原が完全長抗原の寛容原性部分である、請求項１～４３の何れかの化合物。
【請求項４５】
抗原が食物抗原を含む、請求項１～４４の何れかの化合物。
【請求項４６】
食物抗原がコンアラキン(Ara h 1)、アレルゲンII(Ara h 2)、ラッカセイ属凝集素、コングルチン(Ara h 6)、３１kda主要アレルゲン／疾患抵抗性タンパク質ホモログ(Mal d 2)、脂質輸送タンパク質前駆体(Mal d 3)、主要アレルゲンMal d 1.03D(Mal d 1)、ａ－ラクトアルブミン(ＡＬＡ)、ラクトトランスフェリン、アクチニジン(Act c 1、Act d 1)、フィトシスタチン、ソーマチン様タンパク質(Act d 2)、キウェリン(Act d 5)、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリンおよびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン(Sin a 1)、１１Ｓグロブリン(Sin a 2)、脂質輸送タンパク質(Sin a 3)、プロフィリン(Sin a 4)、プロフィリン(Api g 4)、高分子量糖タンパク質(Api g 5)、Pen a 1アレルゲン(Pen a 1)、アレルゲンPen m 2(Pen m 2)、トロポミオシン即時アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、主要イチゴアレルギーFra a 1-E(Fra a 1)、プロフィリン(Mus xp 1)、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される、請求項４５の化合物。
【請求項４７】
食物抗原が高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される、請求項４５の化合物。
【請求項４８】
食物抗原がセリアック病と関連する、請求項４５の化合物。
【請求項４９】
抗原が自己免疫性疾患と関連する、請求項１～４８の何れかの化合物。
【請求項５０】
自己免疫性疾患がＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症、セリアック病および抗好中球細胞質抗体関連脈管炎からなる群から選択される、請求項４９の化合物。
【請求項５１】
抗原が自己抗原を含む、請求項１～５０の何れかの化合物。
【請求項５２】
自己抗原がミエリン塩基性タンパク質、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質およびプロテオリピドタンパク質、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される、請求項５１の化合物。
【請求項５３】
自己抗原がインスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルタミン酸デカルボ

キシラーゼ－６５(ＧＡＤ－６５)、ＧＡＤ－６７、インスリノーマ関連タンパク質２(ＩＡ－２)およびインスリノーマ関連タンパク質２１３(ＩＡ－２１３)、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２(ＳＯＸ－１３)、カルボキシペプチダーゼＨ、イモージェン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニン－Ａ、ＨＳＰ－６０、カボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝細胞癌－腸膵臓／膵臓関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア細胞繊維性酸性タンパク質、再生遺伝子II、膵臓十二指腸ホメオボックス１、筋緊張性異栄養症キナーゼ、島細胞特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴプロテインＧ共役受容体１～５、骨髄ペルオキシダーゼ(ＭＰＯ)、プロテイナーゼ－３／骨髄芽細胞(ＰＲ３)および該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される、請求項５１の化合物。

【請求項５４】

抗原が治療剤を含む、請求項１～５３の何れかの化合物。

【請求項５５】

治療剤がアブシキシマブ、アダリムマブ、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、Ａｌグルコシダーゼアルファ、第VIII因子、第IX因子、インフリキシマブ、Ｌ－アスパラギナーゼ、ラロニダーゼ、ナタリズマブ、オクトレオチド、フェニルアラニンアンモニア－リアーゼ(ＰＡＬ)、ラスブリカーゼ(ウリカーゼ)、遺伝子療法ベクターまたはＡＡＶ、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される、請求項５４の化合物。

【請求項５６】

抗原が移植抗原を含む、請求項１～５５の何れかの化合物。

【請求項５７】

移植抗原がＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスIIハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらの提示する抗原との複合体およびマイナー血液型抗原RhCE、Kell、Kidd、DuffyおよびＳｓからなる群から選択される、請求項５６の化合物。

【請求項５８】

抗原またはその寛容原性部分がデスモグレイン－３、－１および／または－４である、請求項１～５７の何れかの化合物。

【請求項５９】

抗原またはその寛容原性部分が尋常性天疱瘡と関連する、請求項１～５８の何れかの化合物。

【請求項６０】

請求項１～５９の何れかの化合物を含む、組成物。

【請求項６１】

抗原に対する寛容の誘導に使用するための、請求項１～５９の何れかの化合物の使用。

【請求項６２】

対象が望まれない免疫応答を生じることができる抗原に対する寛容を誘導する方法であって、対象に請求項１～６１の何れかの化合物を投与することを含む、方法。

【請求項６３】

化合物が対象が抗原に曝される前、対象が抗原に曝された後または両者で投与される、請求項６２の方法。

【請求項６４】

抗原に対する寛容を誘導するための医薬の製造のための、請求項１～６３の何れかの化合物の使用。

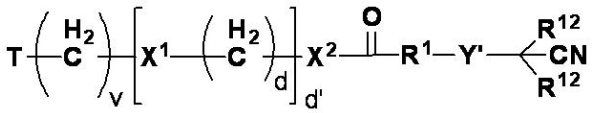
【請求項６５】

抗原が移植レシピエントが望まれない免疫応答を生じる外来移植抗原、その寛容原性部分またはその模倣体を含む、請求項１～６４の何れかの化合物。

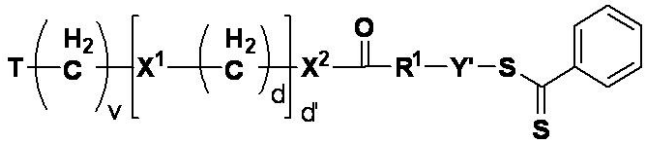
【請求項６６】

抗原が患者に望まれない免疫応答を生じさせる外来食物、動物、植物または環境抗原、その何れかの寛容原性部分またはその何れかの模倣体を含む、請求項１～６６の何れかの

化合物または組成物。
【請求項６７】
抗原が患者が望まれない免疫応答が生じる外来治療剤、その寛容原性部分またはその模倣体を含む、請求項１～６６の何れかの化合物または組成物。
【請求項６８】
抗原が自己抗原、その寛容原性部分またはその模倣体であって、その内因性バージョンに患者に望まれない免疫応答を生じさせるものまたはその寛容原性部分を含む、請求項１～の何れかのの化合物または組成物。
【請求項６９】
抗原が移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患、過敏症および／またはアレルギーの原因である循環タンパク質またはペプチドまたは抗体に特異的に結合する抗体、抗体フラグメントまたはリガンドを含む、請求項１～６８の何れかのの化合物または組成物。
【請求項７０】
請求項１～６９の何れかの化合物を含む、機能が類似する天然タンパク質の産生が欠乏している対象における治療タンパク質に対する寛容を誘導するための薬学的に許容される組成物。
【請求項７１】
抗原に対する望まれない免疫応答の処置のための請求項１～７０の何れかの化合物または組成物の使用。
【請求項７２】
望まれない免疫応答がＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、パーキンソン病、グッドパスチャー病、セリアック病または重症筋無力症と関連する、請求項７１の使用。
【請求項７３】
抗原に対する望まれない免疫応答の処置に使用するための医薬の製造のための、請求項１～７２の何れかの化合物または組成物。
【請求項７４】
抗原特異的寛容原性化合物を製造する方法であって、
可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)を使用するポリマーリンカーのポリマー部分の製造；
連鎖移動剤レムナントの終端ユニットを有するポリマー部分からの転移；および
抗原のポリマーリンカーへのコンジュゲート
を含む、方法。
【請求項７５】
次の構造：
【化７】

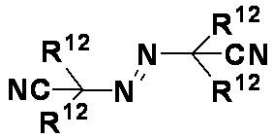


を有する化合物の製造方法であって、
次の構造：
【化８】

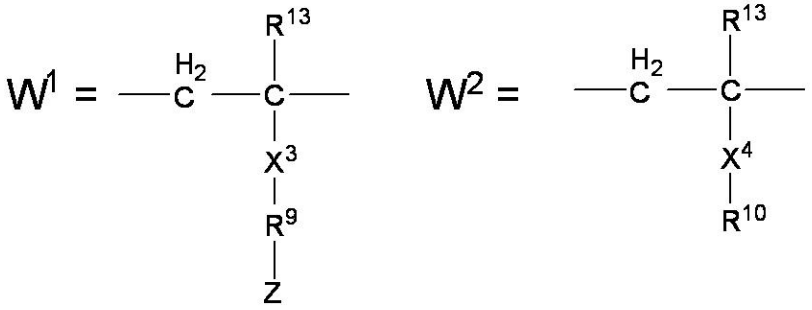


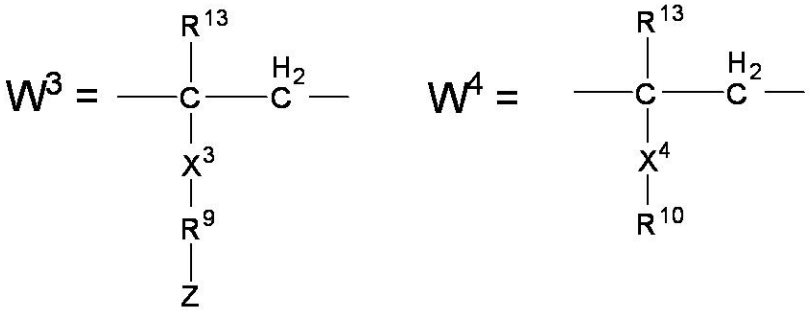
のジチオベンゾエート含有化合物を提供し；

次の構造：
【化９】



の終端ユニットを提供し；
終端ユニット試薬とジチオベンゾエート含有化合物を混合して化合物を形成させることを含み；
式中、Ｔが、存在するとき、ＰＤＳまたはカルボン酸であり；
X^1およびX^2が独立して直接結合、－NR^6－および－Ｏ－から選択され；
R^6がＨまたは場合によりハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで置換されているC_{1-6}アルキルであり；
ｖが０～１０の整数であり；
ｄが０～５の整数であり；
ｄ’が０～５０の整数であり；
ここで、各R^{12}が独立して水素または場合により置換されているアルキルであり；
R_1が－CH_2－、－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ３)(ＣＮ)－、－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ３)(ＣＨ３)－、－$(CH_2)_2$－ＣＨ(ＣＨ３)－および－ＣＨ(ＣＨ３)－からなる群から選択され
Ｙ’がW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマーであるとき、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示し
【化１０】





ここで、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’がｐとして示され、ｐが少なくとも約１の整数であり；
ここで、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数がｒとして示され、ｒが少なくとも約１の整数であり；
X^3が－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され；
X^4が－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨであり；
R^9が直接結合または－[$((CH_2)_hX^5)_t$－$((CH_2)_hX^6)_t$]－であり；
ここで、X^5およびX^6が直接結合、－ＣＮＲ$^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択され；
各$R^{6'}$が独立してＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合に

より置換されているＣ１－６アルキル；
Ｒ１０が存在しないかまたは－[((ＣＨ２)ｈ”Ｘ７)ｔ”－((ＣＨ２)ｈ’”Ｘ８)ｔ’”]－Ｈであり；
Ｘ７およびＸ８が直接結合、－ＣＮＲ６”－および－Ｏ－から独立して選択され；
各Ｒ６”が独立してＨまたはハロゲン、Ｃ１－３アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているＣ１－６アルキルであり；
ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’が各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であり；
ｔ”、ｔ’”、ｈ”およびｈ’”が各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であり；
各Ｒ１３が独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－Ｃ１－６アルキルであり；
Ｚが肝臓ターゲティング部分を含むものである、
方法。
【請求項７６】
抗原特異的寛容原性化合物を製造する方法であって、
肝臓ターゲティング部分を第一アクリリルモノマーにカップリングさせ；
少なくとも第一アクリリルモノマーおよび第二アクリリルモノマーの可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)を使用してポリマーリンカーのポリマー部分を製造し、ポリマー部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第一アクリリルユニットおよび第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第二アクリリルユニットを含むコポリマーを含むものであり；
連鎖移動剤レムナントを終端ユニットを有するポリマー部分から転移させ、終端ユニットが溶解されたとき、化合物の安定性を改善するものであり；
抗原をポリマーリンカーにコンジュゲートさせることを含み、ここで、寛容が望まれる抗原が、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できるものである、
方法。
【請求項７７】
終端ユニットが、ビス－アゾ化合物を使用する反応によりポリマー部分に加える、請求項７６の方法。
【請求項７８】
第二アクリリルモノマーが脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールに結合する、請求項７６または７７の方法。
【請求項７９】
対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物であって、抗原、ポリマーポリマー部分を含むリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含み；
ここで、リンカーはジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して抗原に結合し；
ここで、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルが、各々、対象への化合物の投与により開裂されかつポリマーリンカーから抗原を遊離するように配置され；
ポリマーリンカーが溶解されたとき、化合物の安定性を改善する終端ユニットを含み；
終端ユニットが－Ｈ、ジチオエステル、ジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルでない、
化合物。
【請求項８０】
抗原が、配列番号５４、５５、５６、５７、６０または６１の全てまたは免疫原性フラグメントを含む、請求項１～４８の何れかの化合物。
【請求項８１】
抗原が、配列番号２１、２７、２８、３０、３２、４３、４４または４６の全てまたは

免疫原性フラグメントを含む、請求項１～４４または４９～５２の何れかの化合物。
【請求項８２】
抗原が、配列番号１～配列番号１９の全てまたは免疫原性フラグメントを含む、請求項１～４４、４９～５１または５３の何れかの化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は２０２０年８月７日出願の米国仮出願６３／０６２,８５８および２０１９年９月２０日出願の米国仮出願６２／９０３,６０９に対する優先権の利益を主張し、その各々の開示を、全体として引用により本明細書に包含させる。
【０００２】
配列表の言及
ＥＦＳ－Ｗｅｂを介してASCIIテキストファイルとして提出した配列表を、35 U.S.C. § 1.52(e)に従い引用によりここに取り込む。配列表についてのASCIIテキストファイルの名称はANOK037WO_ST25.TXTであり、ASCIIテキストファイルの作成日は２０２０年９月１６日であり、そしてASCIIテキストファイルのサイズは１０４KBである。
【０００３】
分野
ここに開示するいくつかの実施態様は、一般に目的の特異的抗原に対する免疫寛容の誘導に使用するための化合物および薬学的に許容されるその塩などを含む組成物、そのような組成物を産生する方法および抗原特異的寛容の誘導のためのその方法／使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
背景
肝臓は多様な寛容原性過程に関与する。例えば、腸から血液に吸収される無害な非自己抗原または肝臓代謝活性に起因する新たに形成された抗原に対する免疫寛容の獲得に役割を有する。このような無害な抗原は健常個体で免疫応答の誘導ができない。それぞれＣＤ４＋およびＣＤ８＋　Ｔ細胞に対する抗原特異的免疫寛容および交叉寛容誘導は肝細胞および肝臓類洞内皮細胞(ＬＳＥＣ)を含む肝臓における種々の細胞型に起因し得る。肝細胞は肝臓実質を構成する優勢な細胞型であり、それぞれＣＤ８＋およびＣＤ４＋　Ｔ細胞にシグナルするためにＭＨＣ－ＩおよびＭＨＣ－II上に抗原を処理し、提示できる。ＬＳＥＣはＭＨＣ－ＩおよびＭＨＣ－II上の可溶性抗原を効率的に血流から循環リンパ球に除去、処理および提示し、概してＣＤ４＋制御Ｔ細胞またはアネルギー性ＣＤ８＋　Ｔ細胞の誘導をもたらす。
【発明の概要】
【０００５】
概要
ここに開示するいくつかの実施態様は、寛容原性分子(例えば、寛容原性構築物、寛容原性化合物など)および／または患者における免疫寛容を誘導する方法における寛容原性分子の使用に関する。ある実施態様において、寛容原性分子は安定性の驚くほどの改善を示す。ある実施態様において、寛容原性分子は１以上の抗原(例えば、体における免疫応答および／または望まれない免疫応答を誘導する物質)を含む。いくつかの実施態様において、抗原は完全長タンパク質(例えば、天然抗原)、そのフラグメント(例えば、免疫原性部分)、そのミモトープなどである(特定のタイプ、例えば、フラグメントと特に断らない限り、集合的に、簡潔さのために、抗原という)。いくつかの実施態様において、ここに開示する寛容原性分子は免疫寛容が望まれる抗原に対する免疫寛容の誘導のために配置される。いくつかの実施態様において、寛容原性分子は免疫寛容が望まれる抗原を含む。いくつかの実施態様において、寛容原性分子は１以上のターゲティング部分(例えば、肝臓ターゲティング部分)を含む。いくつかの実施態様において、ターゲティング部分およ

び抗原は互いに連結基を介して結合する。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は寛容が望まれる抗原に共有結合する(例えば、連結基を介して)。

【０００６】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、構築物は寛容が望まれる抗原、ポリマー部分を含むリンカー、１以上の肝臓ターゲティング部分およびポリマー部分に結合した終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットはジチオエステル官能基(例えば、ジチオベンゾエート(ＤＴＢ)基)を欠く。いくつかの実施態様において、抗原は構築物内で、リンカーの一端(例えば、末端)に結合(例えば、共有結合)し、終端ユニットはリンカーの他端(例えば、末端)に結合(例えば、共有結合)する。いくつかの実施態様において、ターゲティング剤はリンカーのポリマー部分(例えば、リンカーのポリマー部分の一部に沿って結合するおよび／または装飾する)。いくつかの実施態様において、リンカーのポリマー部分は可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)を介して形成され得る。これらのＲＡＦＴ反応は連鎖移動剤(ＣＴＡ)を産生するおよび／またはそれであるＲＡＦＴ試薬を使用して、実施する。いくつかの実施態様において、官能化ジチオエステルはＣＴＡフラグメント(例えば、ＤＴＢなど)であり、反応(例えば、重合化)完了後、構築物内のエンドキャッピング基を形成する(ＣＴＡレムナントとして)。驚くべきことに、全構築物自体の小さな特性であるが、終端ユニット(ジチオエステルではない)を使用する構築物からのＣＴＡレムナント(例えば、ジチオエステル部分)の転移が、構築物全体を安定化し、構築物に、例えば、医薬組成物での使用に、特に有利な性質を与えることが、本発明により判明した。

【０００７】

例えば、いくつかの実施態様において、リンカーを挟む終端ユニットおよび抗原を有する構築物はエンドキャッピング基(例えば、ＣＴＡのジチオエステルレムナント)を有する分子より、(例えば、緩衝化溶液または患者に構築物を送達するためのいくつかのその他の媒体に)保存中、良好な安定性を示す。いくつかの実施態様において、リンカーの末端基が抗原およびジチオエステルを欠く終端ユニット(例えば、ＤＴＢを欠く終端ユニット)であるとき、構築物の安定性は増大される。いくつかの実施態様において、緩衝化溶液に保存されたとき、５日、１４日および／または２８日の期間にわたり、リンカーを挟む終端ユニットおよび抗原を有する構築物の分解は約０.１％、０.５％、１.０％、２.０％、２.５％、５％未満であるかまたはそれであるかまたは前記値に及ぶおよび／または含む範囲以下である。いくつかの実施態様において、構築物の分解はＨＰＬＣによる主ピークの面積の減少または他の慣用手段により測定できる。いくつかの実施態様において、５日、１４日および／または２８日の期間にわたり、リンカーを挟む終端ユニットおよび抗原を有する構築物はジチオエステルエンドキャッピング基(例えば、ＤＴＢ)を有する構築物に比して５％、１０％、１５％または２０％(または前記値に及ぶおよび／または含む範囲)改善した安定性(例えば、ＨＰＬＣによる主ピークの面積の減少などにより測定して)を有する。

【０００８】

いくつかの実施態様において、リンカーのポリマー部分は種々の反復ユニットで構成される。いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーのポリマー部分の長さに沿ったある反復ユニットは肝臓ターゲティング部分に結合し得る。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は１以上のガラクトシル化部分、グリコシル化部分またはこれらの組み合わせを含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は複数の１タイプの肝臓ターゲティング部分または１を超えるタイプの複数の肝臓ターゲティング部分(例えば、２、３、４またはそれ以上のタイプの異なる肝臓ターゲティング剤の混合物)を含み得る。例えば、いくつかの実施態様において、構築物が１タイプの肝臓ターゲティング部分(例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン)を含むとき、リンカーのポリマー部分に沿った反復ユニット上に複数のユニットの肝臓ターゲティング部分が分配され得る(例えば、無作為に、塊でまたは勾配として)。いくつかの実施態様において、構築物が１を超えるタイプの肝臓ターゲティング部分(例えば、２以上の

ガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンおよび／またはＮ－アセチルグルコサミンターゲティング剤)を含むとき、これらの異なる肝臓ターゲティング部分も、リンカーのポリマー部分に沿った反復ユニット上に分配され得る(例えば、無作為に、塊でまたは勾配として)。

【０００９】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーのポリマー部分はコポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)を含み得る。本明細書の他の箇所に開示するとおり、例えば、ポリマーは１を超えるタイプの反復ユニットを含み得る。例えば、いくつかの実施態様において、コポリマーは異なる肝臓ターゲティング部分(例えば、１を超えるタイプの肝臓ターゲティング部分)に結合する種々の反復ユニットおよび／または肝臓ターゲティング剤に結合する反復ユニットの混合物および肝臓ターゲティング剤を欠くその他スペーシング反復ユニットを含む。説明のために、いくつかの実施態様において、ポリマー部分アクリリルベースのポリマー(例えば、アクリル酸ベースのユニットまたはその誘導体、アクリルアミドベースのユニットまたはその誘導体などまたは前記の組み合わせ)を含むおよび／またはそれである可能性がある。いくつかの実施態様において、アクリリル部分は１以上のアクリリルユニット(例えば、アクリル酸、アクリルアミド、メタクリル酸、メタクリルアミド、前記の何れかの誘導体または類似のアクリリル構造を含むアクリリル誘導体)を含む。ある実施態様において、アクリリルユニットの一部は肝臓ターゲティング部分(例えば、ペンダント側基として肝臓ターゲティング剤を有する)に結合(例えば、共有結合)し、その他アクリリルユニットは肝臓ターゲティング剤を欠き得る(およびまたはそれに結合しない可能性がある)。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は１タイプまたは複数のタイプのものであり得る。ある実施態様において、肝臓ターゲティング部分を欠くアクリリル基は肝臓ターゲティング部分間の距離を変えることができる、ポリマー鎖に沿ったスペーシングユニット(例えば、スペーサー)として役立つ。

【００１０】

いくつかの実施態様において、コポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)は１以上の第一アクリリルユニットおよび第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは肝臓ターゲティング剤に結合でき、一方、第二アクリリルユニットは肝臓ターゲティング部分を欠く。いくつかの実施態様において、重合化中に、第二アクリリル部分に対して高い比率で第一アクリリル部分を使用することにより、さらなる密度および／または量のペンダントターゲティング剤がリンカーのポリマー部分(および構築物)内に提供される。ある実施態様において、アクリリルユニットはメタクリリルユニットである。いくつかの実施態様において、ポリマー部分は第一メタクリル酸ユニットおよび第二メタクリル酸ユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一エチルアセトアミド官能基は肝臓ターゲティング部分に接続される(例えば、直接または接続基を介して結合する共有結合)(例えば、肝臓ターゲティング反復ユニットを提供するため)。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基は脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールにコンジュゲート(例えば、接続または共有結合)される(例えば、スペーシングユニットを提供するため)。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲート(例えば、共有結合)される。いくつかの実施態様において、第一メタクリル酸ユニットは第一エチルアセトアミド官能基(例えば、接続基などの側鎖)を含み、第二メタクリル酸ユニットは第二エチルアセトアミド官能基を含む。いくつかの実施態様において、エチルアセトアミド基は肝臓ターゲティング部分および／またはスペーシング基(例えば、脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコール)をリンカーのポリマー部分に結合させる。いくつかの実施態様において、１を超えるスペーシング基および／または１を超える肝臓ターゲティング部分を、リンカーのポリマー部分内に、重合化中に第三、第四、第五(またはさらなる)メタクリル酸ユニットを重合することにより加え得る。いくつかの実施態

様において、肝臓ターゲティング部分は１以上のタイプのガラクトシル化部分、１以上のタイプのグリコシル化部分またはそれらの混合物を含む。

【００１１】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に示すとおり、リンカーは一端で抗原が隣接する。いくつかの実施態様において、リンカーは分解可能な結合(例えば、生分解結合および／または標的細胞に入った時分解する結合)を介して寛容が望まれる抗原に結合される。いくつかの実施態様において、分解可能な結合はジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルである。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは各々、対象への組成物投与後開裂し、リンカーから寛容が望まれる抗原を遊離するように、配置される。ある実施態様において、抗原はその元の形態(例えば、構築物内で官能化される前の形態)で遊離される。ある実施態様において、抗原はその活性(例えば、免疫寛容を誘導できる)形態で遊離される。ある実施態様において、抗原は標的部位で遊離される。

【００１２】

いくつかの実施態様は、抗原特異的寛容原性化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は対象における抗原特異的免疫寛容の誘導に有用である。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原、ポリマーリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは第一Ｃ－アミドまたは Ｃ－カルボキシ官能基を含む第一アクリリルユニットおよび第二Ｃ－アミドまたは Ｃ－カルボキシ官能基を含む第二アクリリルユニットを含むコポリマーを含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたは Ｃ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル)を介して寛容が望まれる抗原に結合(例えば、コンジュゲート)される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオエステルおよびジチオベンゾエート(ＤＴＢ)の各々を欠く終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットは溶解されたとき、化合物の安定性を改善する。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたは Ｃ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される。

【００１３】

いくつかの実施態様において、化合物は連鎖移動剤(ＣＴＡ)のレムナントであるジチオエステル部分を含む化合物に比して、改善された安定性を有する。

【００１４】

いくつかの実施態様において、終端ユニットはイソブチロニトリルである。

【００１５】

いくつかの実施態様において、分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル)は対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原を遊離するよう配置される。

【００１６】

いくつかの実施態様において、終端ユニットはトリチオ炭酸エステルおよびキサントゲン酸エステルの１以上を欠く。

【００１７】

いくつかの実施態様において、２３℃～２７℃の温度で、１ｍｇ／ｍＬの化合物濃度で１０ｍＭ　酢酸ナトリウムおよび２７４ｍＭ　ソルビトールに溶解したとき、化合物は２８日の期間にわたり５.０％未満しか分解しない。

【００１８】

いくつかの実施態様において、終端ユニットはポリマーリンカーの炭素に結合した炭素原子を含み、それによりポリマーリンカーと終端ユニットの間の炭素－炭素結合を提供す

る。
【００１９】
いくつかの実施態様において、アゾ化合物とポリマーリンカーのアゾ化合物と、ジチオエステル、ジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含むポリマーリンカーの前駆体の間の反応の実施により終端ユニットが提供される。いくつかの実施態様において、アゾ化合物はアゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)である。
【００２０】
いくつかの実施態様において、終端ユニットはＳ原子またはアリール基の１以上を欠く。
【００２１】
いくつかの実施態様において、アゾ化合物と化合物の前駆体の間の反応により、化合物に終端ユニットが提供される。いくつかの実施態様において、アゾ化合物はアゾビスアルキルニトリルである。
【００２２】
いくつかの実施態様において、アゾ化合物はアゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)である。
【００２３】
いくつかの実施態様において、化合物の前駆体はジチオエステルを含む。
【００２４】
いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一エチルアセトアミド官能基を含み、第二アクリリルユニットは第二エチルアセトアミド官能基を含む。
【００２５】
いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一エチルアセトアミド官能基を介してポリマーリンカーに結合される。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一アクリリルユニットに直接または脂肪族基、ポリエーテルもしくはポリアミノ基を含む接続基を介して接続される。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基は脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールに接続され、スペーサーとして働く。
【００２６】
いくつかの実施態様は、化合物を含む組成物に関する。いくつかの実施態様において、組成物は薬学的に許容される担体を含む。
【００２７】
いくつかの実施態様は、抗原に対する寛容の誘導に使用するためのここに開示する化合物の使用に関する。
【００２８】
いくつかの実施態様は、対象が望まれない免疫応答を生じることができる抗原に対する寛容を誘導する方法に関する。いくつかの実施態様において、方法は対象にここに開示する化合物を投与することを含む。いくつかの実施態様において、化合物は対象が抗原に曝される前、対象が抗原に曝された後または両者で投与される。
【００２９】
いくつかの実施態様は、抗原に対する寛容を誘導するまたは望まれない免疫応答を処置するための医薬の製造におけるここに開示する化合物の使用に関する。
【００３０】
いくつかの実施態様は、抗原、ポリマーポリマー部分を含むリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含む(または本質的にそれからなる)、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のためのここに開示する化合物に関する。いくつかの実施態様において、リンカーは分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル)を介して抗原に結合される。いくつかの実施態様において、分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル)は対象への化合物の投与により開裂され

、ポリマーリンカーから抗原を遊離するように、配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオエステルおよびジチオベンゾエート(ＤＴＢ)の各々を欠く終端ユニットを含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、終端ユニットは溶解されたとき、化合物の安定性を改善する。

【００３１】

いくつかの実施態様において、ポリマー部分およびコポリマー部分は、第一反復ユニットおよび第二反復ユニットを含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一ユニットに直接または接続基を介して接続される。いくつかの実施態様において、第一ユニットは第一Ｃ－アミドまたは第一Ｃ－カルボキシ官能基および接続基を含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、接続基は脂肪族基、ポリエーテルまたはポリアミノ基である。

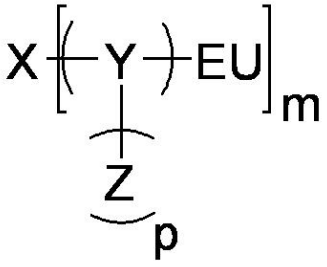
【００３２】

いくつかの実施態様において、第一反復ユニットは第一アクリリルユニットであり、第二反復ユニットは第二アクリリルユニットである。

【００３３】

いくつかの実施態様は、抗原特異的寛容原性化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は式１

【化１】

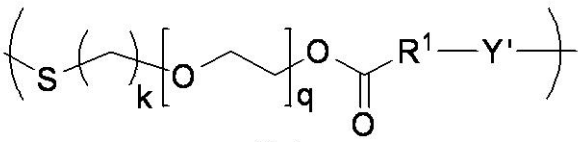


式１

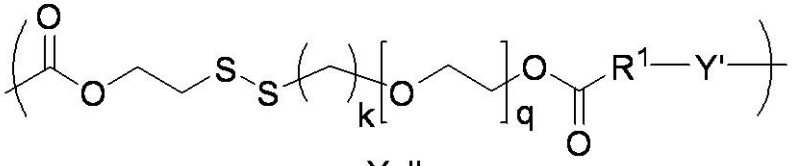
を含む(または本質的にそれからなる)。

いくつかの実施態様において、ｍは約１～１００の整数である。いくつかの実施態様において、Ｘは抗原を含む。いくつかの実施態様において、Ｙはリンカー部分である。いくつかの実施態様において、Ｙは

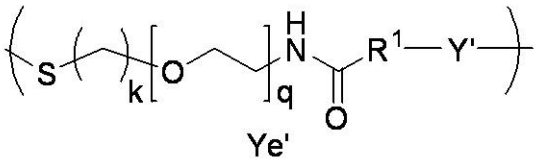
【化２】



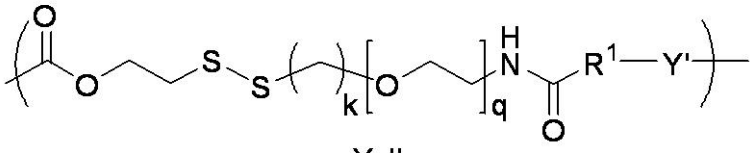
Ya'



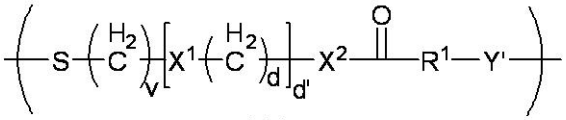
Ya''



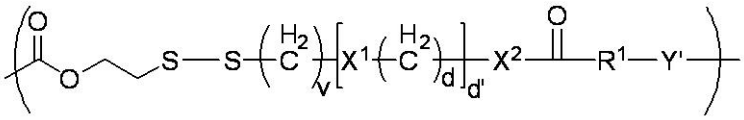
Ye'



Ye''



Yz'

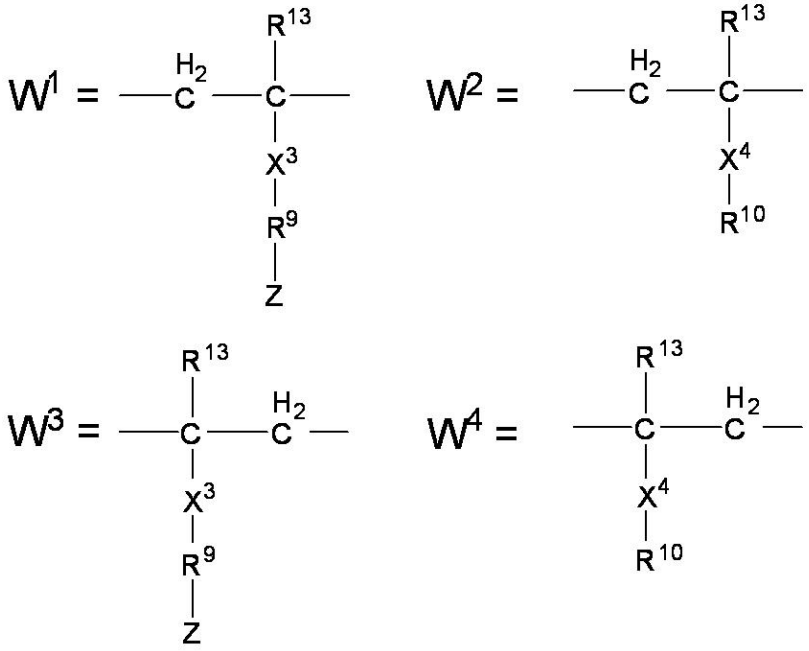


Yz''

からなる群から選択される式を有するリンカー部分である。

いくつかの実施態様において、ｑは０～１００の整数である。いくつかの実施態様において、ｋは０～１０の整数である。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－$(CH_2)_2$－C(CH$_3$)(CN)－、－$(CH_2)_2$－C(CH$_3$)(CH$_3$)－、－$(CH_2)_2$－CH(CH$_3$)－および－CH(CH$_3$)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は直接結合、－NR^6－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、ｖは０～１０の整数である。いくつかの実施態様において、ｄは０～５の整数である。いくつかの実施態様において、ｄ’は０～５０の整数である。いくつかの実施態様において、R^6はＨまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｙ’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4は下記のとおりである。

【化３】

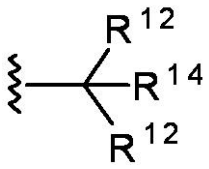


いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数はｐとして示される。いくつかの実施態様において、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示される。いくつかの実施態様において、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は１００～２００の範囲である。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択される。いくつかの実施態様において、X^4は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨである。いくつかの実施態様において、R^9は直接結合(例えば、X^3とＺの間の結合)または－[$((CH_2)_h X^5)_t$－$((CH_2)_h X^6)_t$]－である。いくつかの実施態様において、X^5およびX^6は直接結合、－ＣＮ$R^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6'}$は独立してＨまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R^{10}は存在しないか、Ｈまたは－[$((CH_2)_h X^7)_t$－$((CH_2)_{h'} X^8)_{t'}$]－Ｈである。いくつかの実施態様において、ｗｈｅｒｅ、X^7およびX^8は直接結合、－ＣＮ$R^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6''}$は独立してＨまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈ、ｈ’、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいかまたは少なくとも０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０または２０の整数である。いくつかの実施態様において、各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ＥＵは終端ユニットである。いくつかの実施態様において、ＥＵはリンカーの炭素に結合する炭素原子を含み、それによりリンカーと終端ユニットの間の炭素－炭素結合を形成する。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【００３４】

いくつかの実施態様において、ＥＵは

【化４】



により表される。

いくつかの実施態様において、R^{14}は、場合により置換されているC_{1-11}アルキル；－ＣＮ；場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2；場合により置換されているヘテロシクリル；場合により置換されているアリール；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されているアラルキル；場合により置換されているヘテロアラルキル；Ｃ－カルボキシ(－Ｃ(Ｏ)ＯＲ)(ここで、Ｒは－Ｈ、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルである)；場合により置換されているＣ－アミド(－Ｃ(Ｏ)ＮＲ$_A$Ｒ$_B$)(ここで、R_AおよびR_Bは独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである)；場合により置換されているスクシンイミジルエステル；場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン；アルキルシランから選択される。いくつかの実施態様において、各R^{12}は独立して水素、場合により置換されているC_{1-10}アルキルであるかまたは各R^{12}は一体となって場合により置換されているC_{3-6}シクロアルキルを提供する。

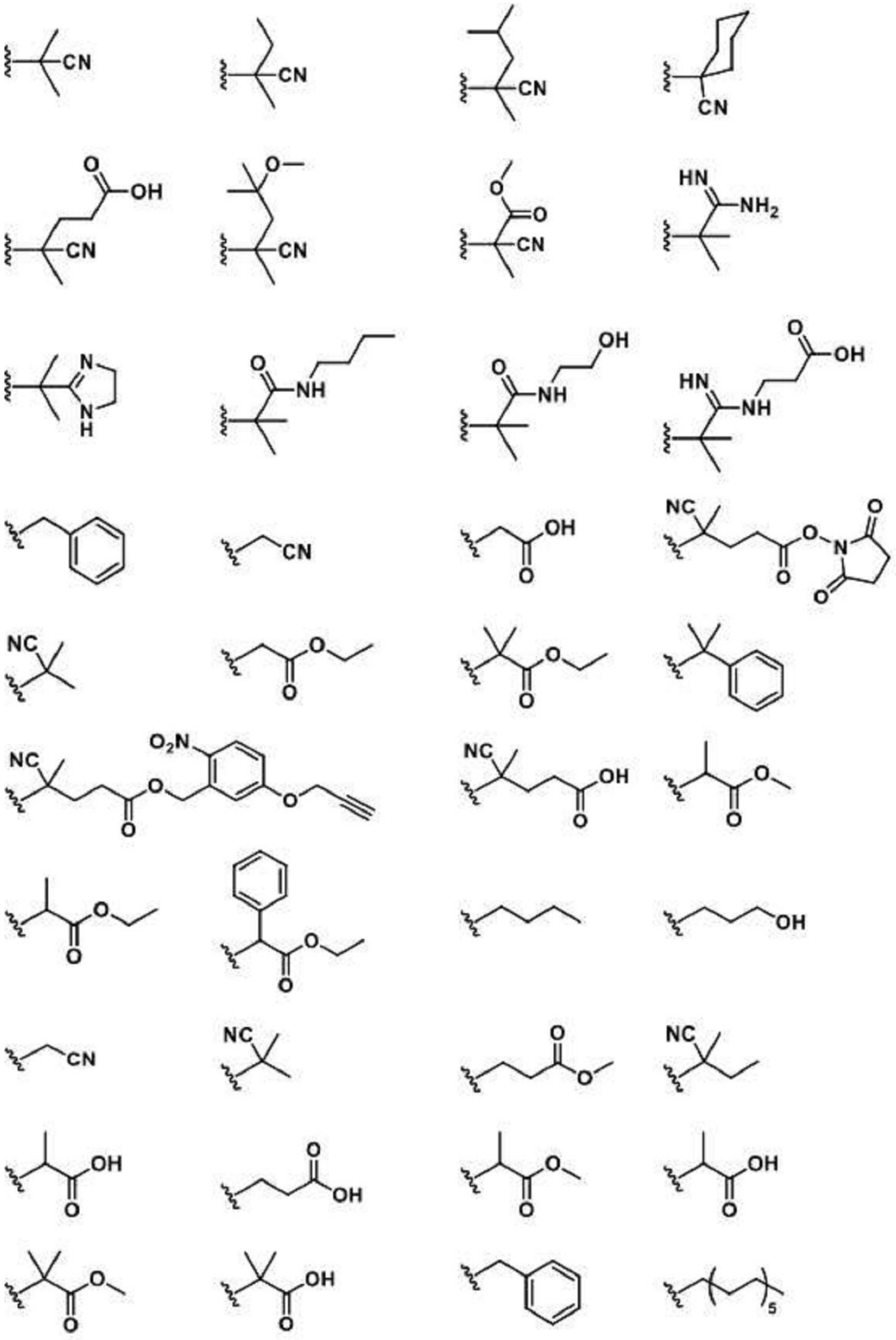
【００３５】

いくつかの実施態様において、R^{14}またはR^{12}のそれぞれが場合により置換されている置換基はC_{1-3}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(ここで、Ｒは－Ｈ、C_{1-6}アルキルまたはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)である)からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、R^{14}またはR^{12}の各場合による置換はハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノまたは－ＯＨからなる群から選択される。

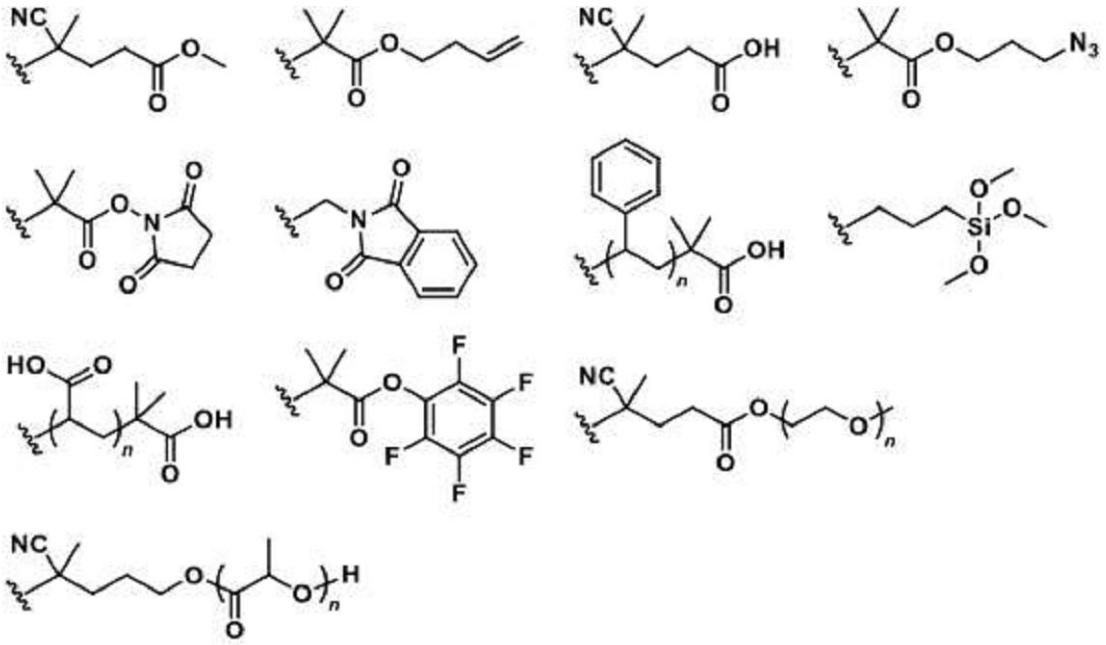
【００３６】

いくつかの実施態様において、ＥＵは

【化５】


CN
CN
CN
CN
O
OH
CN
O
CN
O
O
CN
HN
NH2
N
N
H
O
NH
O
NH
OH
O
OH
HN
NH
CN
OH
O
NC
O
O
N
O
O
NC
O
O
O
O
NC
O2N
O
O
O
NC
OH
O
O
O
O
O
OH
CN
NC
O
O
NC
OH
O
O
OH
O
OH
O

【化６】



からなる群から選択される。

【００３７】

いくつかの実施態様において、ｐ対ｒ比は約１：１である。いくつかの実施態様において、ｐ対ｒ比は約４：１である。

【００３８】

いくつかの実施態様において、ＹはＹａ’である。いくつかの実施態様において、ｋは２である。いくつかの実施態様において、R^1は－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－である。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、ｈは２であり、X^5は－Ｏ－であり、ｔは２であり、ｔ’は０であり、その結果、X^3およびR^9は一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｑは３である。

【００３９】

いくつかの実施態様において、ＹはＹｅ’である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｋは２である。いくつかの実施態様において、R^1は－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－である。いくつかの実施態様において、X^3およびR^9は一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり(ＣＨ$_2$)$_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－である。いくつかの実施態様において、ｔは１である。いくつかの実施態様において、Ｚはガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンの１以上である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｑは３である。

【００４０】

いくつかの実施態様において、２３℃～２７℃の温度で、１ｍｇ／ｍＬの化合物濃度で１０ｍＭ　酢酸ナトリウムおよび２７４ｍＭ　ソルビトールに溶解したとき、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物は２８日の期間にわたり分解が２.０％未満である。

【００４１】

いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンおよび／またはＮ－アセチルグルコサミンである。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分(例えば、Ｚ)はリンカー(例えば、Ｙ)にそのＣ１、Ｃ２またはＣ６で結合する。いくつかの実施態様において、ＺはＮ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンである

。

【００４２】

いくつかの実施態様において、抗原は完全長抗原の寛容原性部分である。いくつかの実施態様において、抗原は完全長抗原のフラグメントである。いくつかの実施態様において、抗原は天然抗原の模倣体(例えば、ミメトープ)である。

【００４３】

いくつかの実施態様において、抗原は、食物抗原を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、食物抗原はコンアラキン(Ara h 1)、アレルゲンII(Ara h 2)、ラッカセイ属凝集素、コングルチン(Ara h 6)、３１kda主要アレルゲン／疾患抵抗性タンパク質ホモログ(Mal d 2)、脂質輸送タンパク質前駆体(Mal d 3)、主要アレルゲンMal d 1.03D(Mal d 1)、ａ－ラクトアルブミン(ＡＬＡ)、ラクトトランスフェリン、アクチニジン(Act c 1、Act d 1)、フィトシスタチン、ソーマチン様タンパク質(Act d 2)、キウェリン(Act d 5)、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリンおよびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン(Sin a 1)、１１Ｓグロブリン(Sin a 2)、脂質輸送タンパク質(Sin a 3)、プロフィリン(Sin a 4)、プロフィリン(Api g 4)、高分子量糖タンパク質(Api g 5)、Pen a 1アレルゲン(Pen a 1)、アレルゲンPen m 2(Pen m 2)、トロポミオシン即時アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、主要イチゴアレルギーFra a 1-E(Fra a 1)、プロフィリン(Mus xp 1)、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、食物抗原は高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、食物抗原はセリアック病と関連する。

【００４４】

いくつかの実施態様において、抗原は自己免疫性疾患と関連する。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患はＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症およびセリアック病からなる群から選択される。

【００４５】

いくつかの実施態様において、抗原は自己抗原を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)いくつかの実施態様において、自己抗原はミエリン塩基性タンパク質、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質およびプロテオリピドタンパク質、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。いくつかの実施態様において、自己抗原はインスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ－６５(ＧＡＤ－６５)、ＧＡＤ－６７、インスリノーマ関連タンパク質２(ＩＡ－２)およびインスリノーマ関連タンパク質２１３(ＩＡ－２１３)、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２(ＳＯＸ－１３)、カルボキシペプチダーゼＨ、イモージェン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニン－Ａ、ＨＳＰ－６０、カルボペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝細胞癌－腸膵臓／膵臓関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア細胞繊維性酸性タンパク質、再生遺伝子II、膵臓十二指腸ホメオボックス１、筋緊張性異栄養症キナーゼ、島細胞特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴプロテインＧ共役受容体１～５および該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。

【００４６】

いくつかの実施態様において、抗原は、治療剤を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、治療剤はアブシキシマブ、アダリムマブ、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、Ａｌグルコシダーゼアルファ、第VIII因子、第IX因子、インフリキシマブ、Ｌ－

アスパラギナーゼ、ラロニダーゼ、ナタリズマブ、オクトレオチド、フェニルアラニンアンモニア－リアーゼ(ＰＡＬ)、ラスブリカーゼ(ウリカーゼ)、遺伝子療法ベクターまたはＡＡＶ、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。

【００４７】

いくつかの実施態様において、抗原はハチ毒(例えば、メリチン)ではない。

【００４８】

いくつかの実施態様において、抗原は移植抗原を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、移植抗原はＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスIIハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらの提示する抗原との複合体およびマイナー血液型抗原RhCE、Kell、Kidd、DuffyおよびＳｓからなる群から選択される。

【００４９】

いくつかの実施態様において、抗原またはその寛容原性部分はデスモグレイン－３、－１および／または－４(または前記の何れかの一部)である。

【００５０】

いくつかの実施態様において、抗原またはその寛容原性部分は尋常性天疱瘡と関連する。

【００５１】

いくつかの実施態様は、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物を含む組成物に関する。

【００５２】

いくつかの実施態様は、抗原に対する寛容の誘導に使用するための上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物の使用に関する。

【００５３】

いくつかの実施態様は、対象が望まれない免疫応答を生じることができる抗原に対する寛容を誘導する方法に関する。いくつかの実施態様において、方法は、対象に、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物を投与することを含む(またはそれからなるまたは本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、化合物は対象が抗原に曝される前、対象が抗原に曝された後または両者で投与される。

【００５４】

いくつかの実施態様は、抗原に対する寛容を誘導するための医薬の製造のための上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物の使用に関する。

【００５５】

いくつかの実施態様は、抗原が、移植レシピエントの望まない免疫応答を生じる外来移植抗原、その寛容原性部分またはその模倣体を含む、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００５６】

いくつかの実施態様は、抗原が、患者に望まれない免疫応答を生じさせる外来食物、動物、植物または環境抗原、その何れかの寛容原性部分またはその何れかの模倣体を含む、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００５７】

いくつかの実施態様は、抗原が患者に望まれない免疫応答を生じさせる外来治療剤、その寛容原性部分またはその模倣体を含む、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００５８】

いくつかの実施態様は、抗原が自己抗原、その寛容原性部分またはその模倣体であって、その内因性バージョンに患者に望まれない免疫応答を生じさせるものまたはその寛容原性部分を含む、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００５９】

いくつかの実施態様は、抗原が移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患、過敏症および／またはアレルギーに原因的に関わる循環タンパク質またはペプチドまたは抗体に特異的に結合する抗体、抗体フラグメントまたはリガンドを含む、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００６０】

いくつかの実施態様は、上に、または本明細書の他の箇所に開示する化合物を含む、機能が類似する天然タンパク質の産生が欠乏している対象における治療タンパク質に対する寛容を誘導するための薬学的に許容される組成物に関する。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、薬学的に許容される担体を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物薬学的に許容される添加物を含む。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などの１以上を含む。いくつかの実施態様において、化合物は、薬学的に許容される塩として提供される。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、細胞または組織への化合物の取り込みを促進する化合物を含む。例えば、限定しないが、ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)は、対象の細胞または組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一般に使用される担体である。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は希釈剤を含む。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、注射、経口経口摂取または吸入により投与される化合物の溶解のための液体を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、限定しないが、ヒト血液のｐＨおよび等張性を模倣するリン酸緩衝化食塩水(ＰＢＳ)などの、緩衝化水溶液を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、他の緩衝液を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。

【００６１】

いくつかの実施態様において、組成物(例えば、薬学的に許容される組成物)は、酢酸ナトリウム緩衝液、ＰＢＳまたはＨＥＰＥＳ緩衝液から選択される緩衝液を含む(および／またはそれからなるおよび／または本質的にそれからなる)。ＨＥＰＥＳ(４－(２－ヒドロキシエチル)－１－ピペラジンエタンスルホン酸)は、双性イオン性スルホン酸緩衝剤である。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は２７４ｍＭ　ソルビトールを含む１０ｍＭ　酢酸ナトリウム(約５～５.５のｐＨ)を含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、組成物は１ｍｇ／ｍＬのペプチド濃度(例えば、抗原濃度または構築物濃度)を含む。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物はＨＥＰＥＳ緩衝化食塩水(ｐＨ８.０４)を含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物はＰＢＳ溶液(ｐＨ７.２)を含む(または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は１ｍｇ／ｍＬ濃度の構築物または構築物の抗原を含む。いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は１０ｍＭ　還元型グルタチオンを含む。

【００６２】

いくつかの実施態様は、抗原に対する望まれない免疫応答の処置に使用するための、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。いくつかの実施態様において、望まれない免疫応答はＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、パーキンソン病、グッドパスチャー病、セリアック病または重症筋無力症と関連する。

【００６３】

いくつかの実施態様は、抗原に対する望まれない免疫応答の処置に使用するための医薬の製造のための上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物に関する。

【００６４】

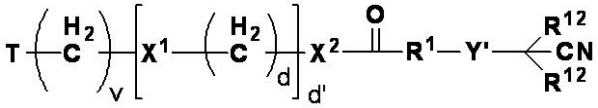
いくつかの実施態様は、上に、または本明細書の他の箇所に開示する抗原特異的寛容原

性化合物を製造する方法に関する。いくつかの実施態様において、方法は、可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)を使用してポリマーリンカーのポリマー部分を製造することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、連鎖移動剤レムナントの終端ユニットを有するポリマー部分からの転移を含む。いくつかの実施態様において、方法は、抗原のポリマーリンカーへのコンジュゲートを含む。

【００６５】

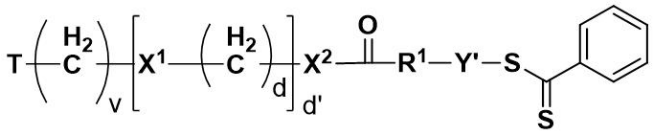
いくつかの実施態様は、次の構造を有する化合物を製造する方法に関する。

【化７】



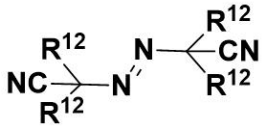
いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するジチオベンゾエート含有化合物の提供を含む。

【化８】



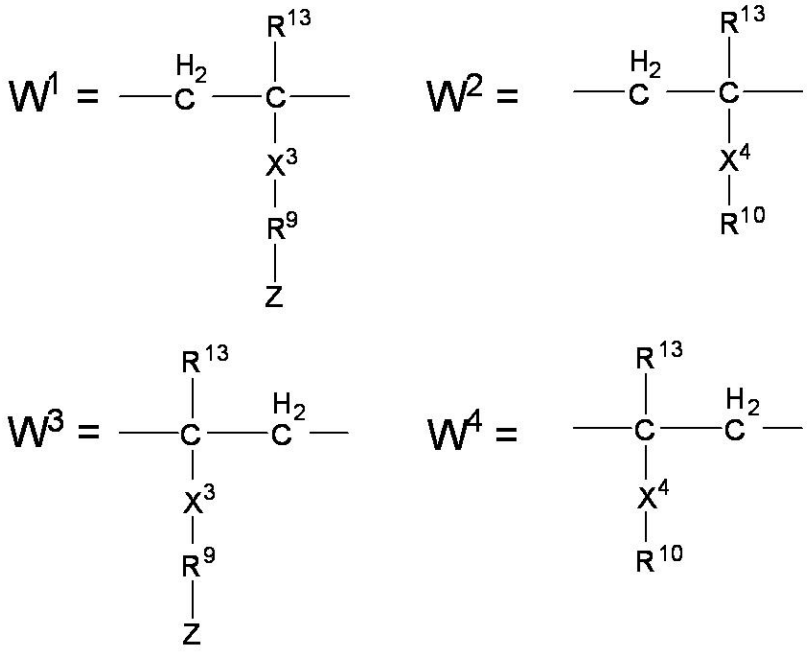
いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有する終端ユニットの提供を含む。

【化９】



いくつかの実施態様において、方法は、終端ユニット試薬とジチオベンゾエート含有化合物を混合して、化合物を形成することを含む。いくつかの実施態様において、Ｔは、存在するとき、ＰＤＳまたはカルボン酸である。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は直接結合、－ＮＲ^6－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、R^6はＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｖは０～１０の整数である。いくつかの実施態様において、ｄは０～５の整数である。いくつかの実施態様において、ｄ’は０～５０の整数である。いくつかの実施態様において、各R^{12}は独立して水素または場合により置換されているアルキルである。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(ＣＮ)－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CH_3)－、－(CH_2)$_2$－CH(CH_3)－および－CH(CH_3)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｙ’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4は下記のとおりである。

【化１０】



いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’はｐとして示され、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示され、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択される。いくつかの実施態様において、X^4は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨである。いくつかの実施態様において、R^9は直接結合または－[((ＣＨ$_2$)$_h$$X^5$)$_t$－((ＣＨ$_2$)$_h$’$X^6$)$_t$’]－である。いくつかの実施態様において、$X^5$および$X^6$は直接結合、－ＣＮＲ^6’－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各R^6’は独立してＨまたはハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、R^{10}は存在しないかまたは－[((ＣＨ$_2$)$_h$”X^7)$_t$”－((ＣＨ$_2$)$_h$'”X^8)$_t$'”]－Ｈである。いくつかの実施態様において、X^7およびX^8は直接結合、－ＣＮＲ^6”－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各R^6”は独立してＨまたは－ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数である。いくつかの実施態様において、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数である。いくつかの実施態様において、各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、各R^{13}は場合により－ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルまたはＣ－カルボキシで置換されていてよい。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【００６６】

いくつかの実施態様は、抗原特異的寛容原性化合物を製造する方法に関する。いくつかの実施態様において、方法は、肝臓ターゲティング部分を第一アクリリルモノマーにカップリングすることを含む。いくつかの実施態様において、方法は、可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)を使用して少なくとも第一アクリリルモノマーおよび第二アクリリルモノマーのポリマーリンカーのポリマー部分を製造することを含み、ポリマー部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第一アクリリルユニットおよび第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む第二アクリリルユニットを含むコポリマーを含む。いくつかの実施態様において、方法は、連鎖移動剤レムナントの終端ユニットを有するポ

リマー部分からの転移を含み、ここで、終端ユニットは溶解されたとき、化合物の安定性を改善する。いくつかの実施態様において、方法は、抗原のポリマーリンカーへのコンジュゲートを含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、終端ユニットは、ビス－アゾ化合物を使用する反応によりポリマー部分に加える。いくつかの実施態様において、第二アクリリルモノマーは脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールに結合する。

【００６７】

いくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は抗原、ポリマーポリマー部分を含むリンカーおよび肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、リンカーは、分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルなどの生分解性結合)を介して抗原に結合する。いくつかの実施態様において、分解可能な結合(例えば、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル)は対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから抗原を遊離するように、配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは溶解されたとき、化合物の安定性を改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットは－Ｈ、ジチオエステル、ジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルではない。

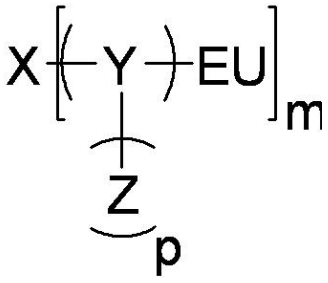
【００６８】

いくつかの実施態様において、上に、または本明細書の他の箇所に開示する抗原は、配列番号５４、５５、５６、５７、６０または６１の全てまたは免疫原性フラグメントを含む。いくつかの実施態様において、抗原は、配列番号２１、２７、２８、３０、３２、４３、４４または４６の全てまたは免疫原性フラグメントを含む。いくつかの実施態様において、抗原は、配列番号１～配列番号１９の全てまたは免疫原性フラグメントを含む。抗原がセリアック病と関連するいくつかの実施態様において、抗原は配列番号５４、５５、５８、６０または６１の何れかの配列を有する抗原を含む、それからなるまたは本質的にそれからなる。抗原が多発性硬化症と関連するいくつかの実施態様において、抗原は配列番号２７、２８、３０、３２、４３、４４または４６の何れかの配列を有する抗原を含む(それからなるまたは本質的にそれからなる)。抗原がＩ型糖尿病と関連するいくつかの実施態様において、抗原は、配列番号１～１９の１以上の配列を有する抗原を含む、それからなるまたは本質的にそれからなる。抗原がＩ型糖尿病と関連するいくつかの実施態様において、寛容原性組成物で使用する抗原は、インスリンの免疫原性フラグメント(または複数フラグメント)(例えば、配列番号１の１以上の免疫原性フラグメント)を含む。

【００６９】

いくつかの実施態様において、構築物(例えば、寛容原性分子)を構造で示し得る。いくつかの実施態様において、構築物を式１により示す。

【化１１】



式１

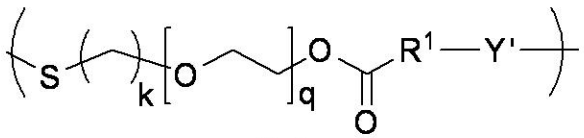
いくつかの実施態様において、Ｘは、抗原の模倣体、その１以上のフラグメントまたは１以上のその寛容原性部分を含む抗原を含む(それからなるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、Ｙは、リンカーを示す(それを含む、それから

なるおよび／または本質的にそれからなる)。いくつかの実施態様において、ＥＵは終端ユニット(例えば、末端ユニット)を示す。終端ユニットは、リンカーのポリマー部分のための転移される基であり得る。いくつかの実施態様において、終端ユニットは重合化完了後提供され、リンカーのポリマー部分(例えば、アクリリルポリマー)の末端を提供する。いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニットはジチオエステル(例えば、ＤＴＢ)を欠く。いくつかの実施態様において、Ｚは１以上の肝臓ターゲティング部分を示す。いくつかの実施態様において、ｍは約１～１００の整数である。

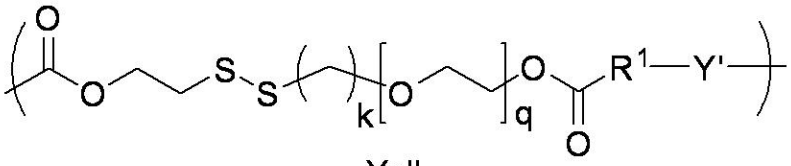
【００７０】

いくつかの実施態様において、Ｙは

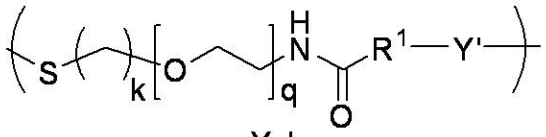
【化１２】



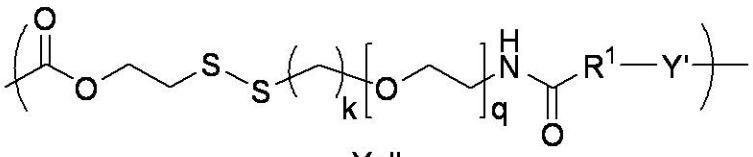
Ya'



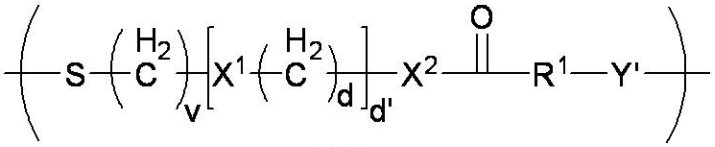
Ya''



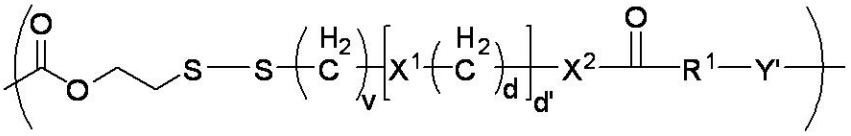
Ye'



Ye''



Yz'



Yz''

からなる群から選択される式を有するリンカー部分のものである。

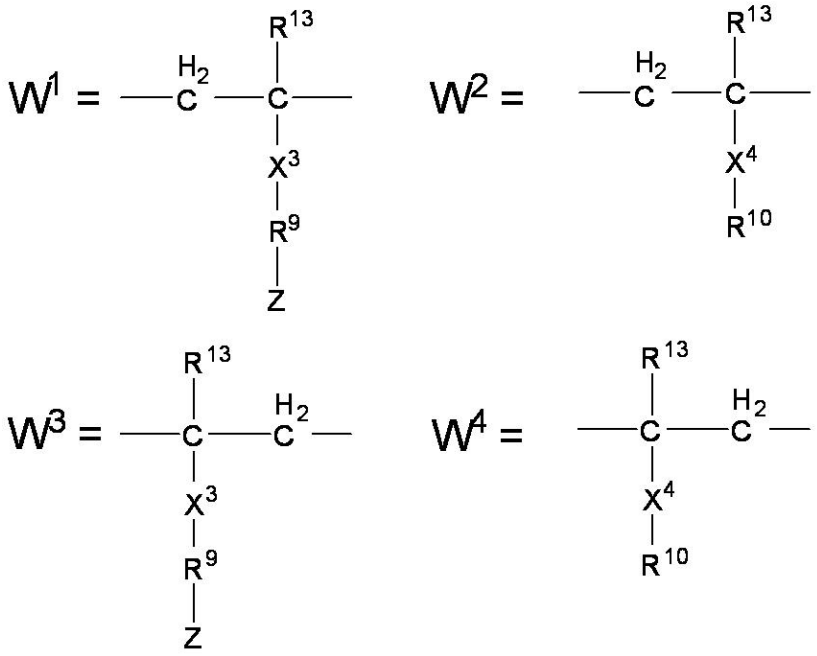
いくつかの実施態様において、ｑは約１～約１００の整数である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｑは約０～約１００の整数である。いくつかの実施態様において、ｋは約１～約２０の整数である。いくつかの実施態様において、ｋは０である。いくつかの実施態様において、ｋは約０～約２０の整数である。いくつかの実施態様において、R_1は場合により置換されているアルキレンである。い

くつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CH_3)－、－(CH_2)$_2$－CH(CH_3)－および－CH(CH_3)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は直接結合、－NR^6－および－O－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は－NR^6－および－O－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は同一であり、一方、他の実施態様において、X^1およびX^2は異なる。いくつかの実施態様において、R^6はHまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。ある実施態様において、R^6はハロゲン、C_{1-3}アルキルまたはC－カルボキシで場合により置換されている。いくつかの実施態様において、R^6はHまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルおよび／もしくはC－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、q、k、v、dおよびd’の各々は独立して約0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、40、44、50、75、100、150を超えるかまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間または値を含む範囲である。ある実施態様において、R^1、X^1およびX^2(例えば、これら構造のメチル基もしくはメチレン基または他の基の1以上)は場合により置換されていてよい。ある実施態様において、R^1、X^1およびX^2はC_{1-6}アルキルまたはハロゲンで場合により置換されていてよい。いくつかの実施態様において、YはYa’(またはYa」)であり、kは2であり、qは0であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYa’(またはYa」)であり、kは2であり、qは3であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYe’(またはYe」)であり、kは2であり、qは0であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYe’(またはYe」)であり、kは2であり、qは3であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYz’(またはYz”)であり、vは2であり、X^1およびX^2は－O－であり、dは2であり、d’は3であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYz’(またはYz”)であり、vは2であり、X^1およびX^2は－NR^6－であり、R^6はHであり、dは2であり、d’は3であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。いくつかの実施態様において、YはYz’(またはYz”)であり、vは2であり、X^2は－NR^6－であり、R^6はHであり、d’は0であり、R^1は－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－である。

【００７１】

いくつかの実施態様において、Y’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示す。

【化１３】



いくつかの実施態様において、１を超えるタイプのW^{1}および／または１を超えるタイプのW^{2}を１個のＹ’で使用できる。いくつかの実施態様において、１を超えるタイプのW^{3}および／または１を超えるタイプのW^{4}を１個のＹ’で使用できる。いくつかの実施態様において、Ｙ’はW^{1}またはW^{3}ユニットのポリマーである(例えば、W^{2}またはW^{4}ユニットを欠く)。いくつかの実施態様において、Ｙ’がW^{1}および／またはW^{2}ユニットのポリマー(例えば、W^{3}および／またはW^{4}ユニットを欠く)であるとき、抗原はリンカーのα末端に結合し得る。いくつかの実施態様において、Ｙ’がW^{3}および／またはW^{4}ユニットのポリマー(例えば、W^{1}および／またはW^{2}ユニットを欠く)であるとき、抗原はリンカーのω末端に結合し得る。

【００７２】

いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^{1}またはW^{3}の反復ユニット数(またはＹ’)はｐとして示され、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ(またはＹ’)におけるW^{2}またはW^{4}の反復ユニット数はｒとして示され、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１００と等しいかまたはそれより大きい。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１５０と等しいかまたはそれより大きい。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１７０と等しいかまたはそれより大きい。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約２００と等しいかまたはそれより大きい。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約２５０と等しいかまたはそれより大きい。ある実施態様において、ｐは約０、１、５０、８５、１００、１５０、１６５、２００、２２５、２５０、３００、４００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、ｒは約０、１、５０、８５、１００、１５０、１６５、２００、２２５、２５０、３００、４００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、Ｙ’はW^{1}、W^{2}、W^{3}またはW^{4}のホモポリマーである。ある実施態様において、ｐは０である。ある実施態様において、ｒは０である。ある実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１、５０、７５、８０、８５、１００、１５０、１６５、１７０、２００、２２５、２５０、３００、４００、６００、８００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【００７３】

W^{1}またはW^{3}に関して、いくつかの実施態様において、X^{3}は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－また

は－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択される。いくつかの実施態様において、Ｒ^{9}は直接結合または－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h}$Ｘ^{5})$_{t}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'}$Ｘ^{6})$_{t'}$]－である。いくつかの実施態様において、Ｘ^{5}およびＸ^{6}は直接結合、－ＣＮＲ$^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各Ｒ$^{6'}$(例えば、Ｘ^{5}またはＸ^{6}における)は、存在するとき、独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルから選択される。いくつかの実施態様において、Ｒ$^{6'}$が場合により置換されているとき、Ｒ$^{6'}$はハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルおよび／またはＣ－カルボキシで場合により置換されていてよい。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、Ｘ^{3}は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、Ｒ^{9}は－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－(例えば、Ｘ^{5}は結合であり、ｈは２であり、ｔは１であるとき)、－((ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｏ))$_{t}$－(Ｘ^{5}は－Ｏ－であり、ｈは２であるとき)または－((ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｏ))$_{2}$－(Ｘ^{5}は－Ｏ－であり、ｈは２であり、ｔは２であるとき)である。いくつかの実施態様において、ｔは１～５の整数(例えば、１、２、３、４または５)である。いくつかの実施態様において、ｈは１～５の整数(例えば、１、２、３、４または５)である。いくつかの実施態様において、ｔ’およびｈ’の各々は独立して０～５の整数(例えば、０、１、２、３、４または５)である。

【００７４】

Ｗ^{2}またはＷ^{4}に関して、いくつかの実施態様において、Ｘ^{4}は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{10}は存在しない。例えば、いくつかの実施態様において、Ｗ^{2}またはＷ^{4}のあるユニットにおいてＸ^{4}が－Ｃ(Ｏ)－ＯＨであるとき、Ｒ^{10}は存在しない。いくつかの実施態様において、Ｒ^{10}は－Ｈ、脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{10}は場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、置換されているとき、Ｒ^{10}は－ＯＨ、ハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルおよび／またはＣ－カルボキシの１以上で置換される。いくつかの実施態様において、Ｒ^{10}は－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h''}$Ｘ^{7})$_{t''}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'''}$Ｘ^{8})$_{t'''}$]－Ｈである。いくつかの実施態様において、Ｘ^{7}およびＸ^{8}は直接結合、－ＮＲ$^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各Ｒ$^{6''}$は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｒ$^{6''}$が場合により置換されているとき、ハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルおよび／またはＣ－カルボキシで場合により置換されていてよい。いくつかの実施態様において、ｔ’’、ｔ’’’、ｈ’’およびｈ’’’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、Ｘ^{4}は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、Ｒ^{10}は－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－ＯＨ(例えば、Ｘ^{7}は－Ｏ－であり、ｈ’’は２であり、ｔ’’は１であり、ｔ’’’は０であるとき)、－((ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｏ))$_{t''}$－Ｈ(Ｘ^{7}は－Ｏ－であり、ｈ’’は２であり、ｔ’’’は０であるであるとき)。いくつかの実施態様において、ｔ’’は１～５の整数(例えば、１、２、３、４または５)である。いくつかの実施態様において、ｈ’’は１～５の整数(例えば、１、２、３、４または５)である。いくつかの実施態様において、ｔ’’’およびｈ’’’の各々は独立して０～５の整数(例えば、０、１、２、３、４または５)である。

【００７５】

ある実施態様において、Ｒ^{9}および／またはＲ^{10}(例えば、これら構造のメチル基もしくはメチレン基または他の基の１以上)は場合により置換されていてよい。ある実施態様において、Ｒ^{9}および／またはＲ^{10}はＣ$_{1-6}$アルキル、ハロゲン、－ＯＨ、アミノまたはＣ－カルボキシで場合により置換されていてよい。

【００７６】

いくつかの実施態様において、各Ｒ^{13}(例えば、Ｗ^{1}、Ｗ^{2}、Ｗ^{3}またはＷ^{4}の何れか

における)は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{13}はメチルである。いくつかの実施態様において、Ｒ^{13}が場合により置換されているとき、ハロゲン、－ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキルおよび／またはＣ－カルボキシで場合により置換されていてよい。

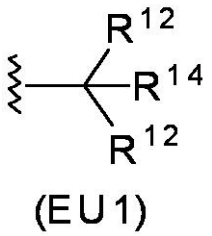
【００７７】

いくつかの実施態様において、ＥＵは炭素－炭素結合を介してＹに結合する。例えば、ＥＵはＹの炭素原子と結合する炭素原子を含む。いくつかの実施態様において、ＥＵの炭素(例えば、Ｙの炭素に結合したまたはＹ結合炭素)は、結合に利用可能な他の３か所を有する。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素の各他の位置(例えば、結合価位置)は－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-11}$アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ$_2$、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、場合により置換されているＣ－カルボキシ(Ｒは－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(ここで、Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して－ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から独立して選択される置換基に占拠されるかまたは炭素の２か所は一体となって場合により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキルまたは場合により置換されているヘテロシクリル(３～１０環員を有する)を提供する。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素の位置は－ＣＮに占拠される。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素の位置はポリマー(または部分的ポリマー)ユニット、本明細書の他の箇所に開示するとおりに占拠される。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素置換基の場合により存在する置換基は、ＥＵ基に存在するとき、独立してＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(ここで、Ｒは－Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)である)(例えば、等しいまたは少なくとも約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０の反復ユニット数を有するまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である))、スクシンイミジルエステル、２－ニトロ－５－(プロプ－２－イン－１－イルオキシ)ベンジル４－シアノペンタノエート、アジド(Ｎ$_3$)、Ｃ$_{1-3}$アルキルアジド、Ｃ$_{1-3}$アルキルシラン(例えば、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリプロピルシラン)、ポリエチレングリコール(ＰＥＧ)(例えば、等しいまたは少なくとも約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０の反復ユニット数を有するまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である)および／または前記の組み合わせから選択される。例えば、存在するとき、Ｙ結合ＥＵ炭素はＣ－カルボキシで置換されたＣ$_{1-11}$アルキルを含んでよく、ここで、ＲはＨである。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素置換基は場合により存在する置換基を欠いてよい、１個の場合により存在する置換基で場合により置換されていてよいまたは複数の(２、３またはそれ以上の)場合により存在する置換基で場合により置換されていてよい。

【００７８】

いくつかの実施態様において、ＥＵを(ＥＵ１)により示す。

【化１４】



(EU1)

ここで、

【化１５】

はＹへの結合を示し(構築物のＹ部分の炭素を介する)、各R^{12}および／またはR^{14}は独立して－Ｈ、場合により置換されているC_{1-11}アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ(C_{1-3}アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、－Ｈ、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(R_AおよびR_Bが、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、アルキルシラン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から選択される。ある実施態様において、R^{14}は－Ｈ、場合により置換されているC_{1-11}アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ(C_{1-3}アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、－Ｈ、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(R_AおよびR_Bが、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、アルキルシラン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から選択され；各R^{12}は独立して水素、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)、Ｃ－アミド(R_AおよびR_Bが独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)から選択されるかまたは各R^{12}は一体となって場合により置換されているC_{3-10}シクロアルキルを提供する。ある実施態様において、R^{14}は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、ポリマー(または部分的ポリマー)終端ユニットの炭素である。

【００７９】

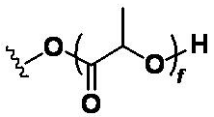
いくつかの実施態様において、R^{14}は場合により置換されているC_{1-11}アルキル；－ＣＮ；場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2；場合により置換されているヘ

テロシクリル；場合により置換されているアリール；場合により置換されているヘテロアリール；場合により置換されているアラルキル；場合により置換されているヘテロアラルキル；Ｃ－カルボキシ(－Ｃ(Ｏ)ＯＲ)(ここで、Ｒは－Ｈ、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキル、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルである)；場合により置換されているＣ－アミド(－Ｃ(Ｏ)ＮＨＲ)(ここで、$Ｒ_{A}$および$Ｒ_{B}$は独立して－Ｈまたは場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキルである)；場合により置換されているスクシンイミジルエステル；場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン；アルキルシランから選択される。いくつかの実施態様において、$Ｒ^{14}$の各場合により存在する置換基は$Ｃ_{1-3}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(ここで、Ｒは－Ｈ、$Ｃ_{1-6}$アルキルまたはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)である)から選択される。いくつかの実施態様において、各$Ｒ^{12}$は独立して水素、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノまたは－ＯＨで場合により置換されている$Ｃ_{1-10}$アルキルであるかまたは各$Ｒ^{12}$は一体となってハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノまたは－ＯＨの１以上で場合により置換されている$Ｃ_{3-6}$シクロアルキルを提供する。いくつかの実施態様において、ＥＵは場合により置換されているポリスチリルユニットまたは場合により置換されているポリアクリル酸である。

【００８０】

ある実施態様において、場合により存在する置換基は、ＥＵ基に存在するとき(例えば、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{12}$または$Ｒ^{14}$の何れか)、独立して$Ｃ_{1-3}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈ、$Ｃ_{1-6}$アルキルまたはＰＥＧであるとき)、スクシンイミジルエステル、２－ニトロ－５－(プロプ－２－イン－１－イルオキシ)ベンジル４－シアノペンタノエート、アジド($Ｎ_{3}$)、$Ｃ_{1-3}$アルキルアジド、$Ｃ_{1-3}$アルキルシラン、ＰＥＧおよび／または前記の組み合わせから選択される。ある実施態様において、$Ｒ^{14}$は、次のもので場合により置換されていてよい。

【化１６】



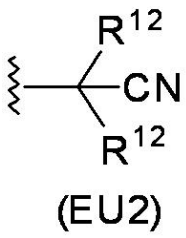
【００８１】

可変基の「各場合」が「独立して」種々の構造の一つである(例えば、「各$Ｒ^{12}$は独立して水素または場合により置換されているアルキル」)と示されるかまたは類似の用語が使用されるとき、これらの可変基は、同じ英数字で標識されていても(例えば、可変基「$Ｒ^{12}$」が２個のとき)、同じでも異なってもよい。例えば、各$Ｒ^{12}$が独立して水素または場合により置換されているアルキルであるとき、$Ｒ^{12}$の両者はＨであっても、あるいは、一方の$Ｒ^{12}$が－Ｈであり、他方の$Ｒ^{12}$が場合により置換されていてよいアルキルであってもよい。いくつかの実施態様において、$Ｒ^{12}$の両者は－Ｈである。いくつかの実施態様において、一方の$Ｒ^{12}$は－Ｈであり、他方は場合により置換されているアルキルである。いくつかの実施態様において、各$Ｒ^{12}$は場合により置換されているアルキルであり、場合により置換されているアルキルは同じである。いくつかの実施態様において、各$Ｒ^{12}$は場合により置換されているアルキルであり、場合により置換されているアルキルｓは異なる。ある実施態様において、$Ｒ^{12}$の両者は一体となって場合により置換されているシクロアルキル(例えば、$Ｃ_{3-10}$シクロアルキル)を提供する。ある実施態様において、各$Ｒ^{12}$は独立して場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキルである。

【００８２】

いくつかの実施態様において、ＥＵを(ＥＵ２)により示す。

【化１７】



(EU2)

ここで、

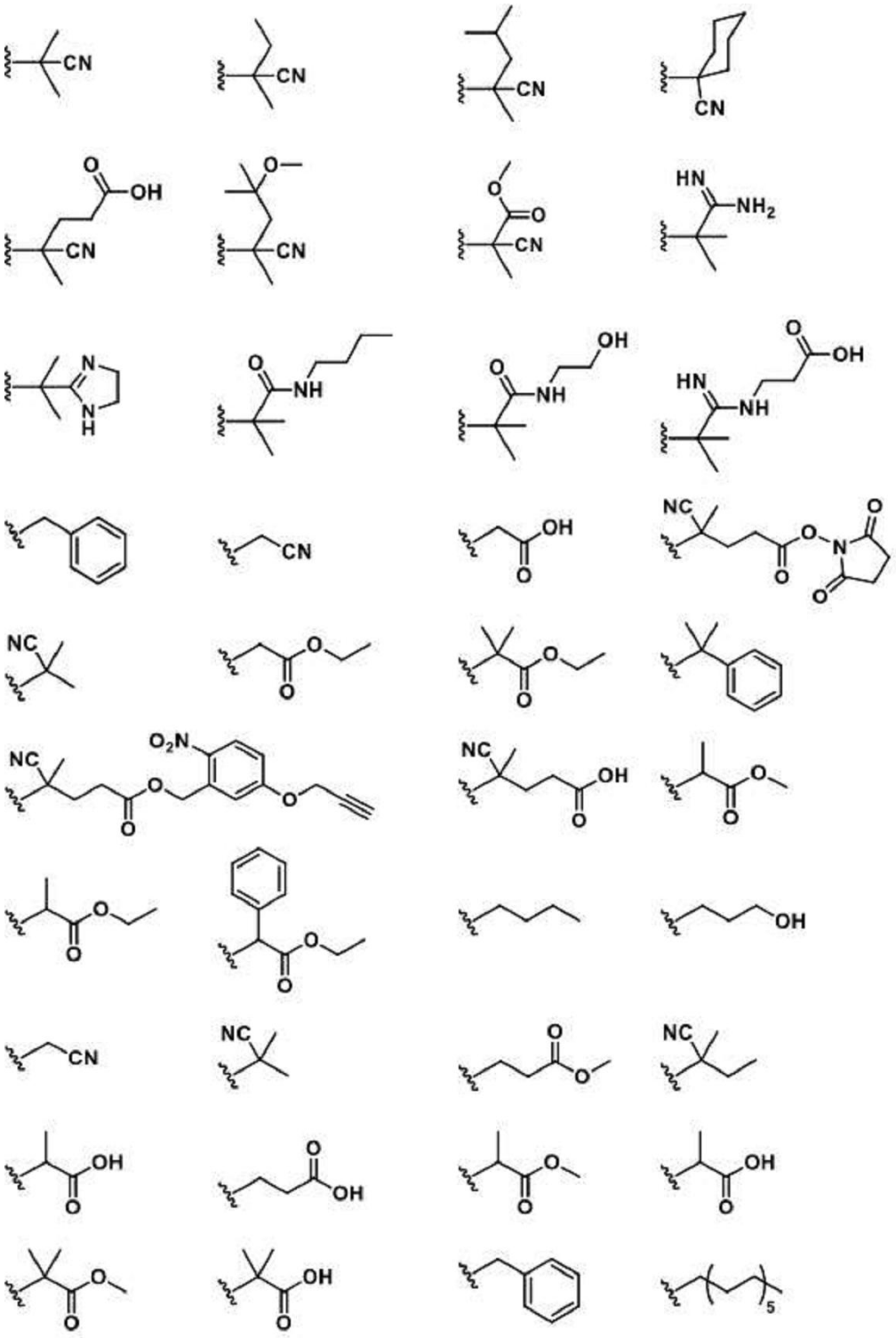
【化１８】

はＹへの結合を示し(構築物のＹ部分の炭素を介する)、各Ｒ^{12}は独立して－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-11}$アルキル、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ$_2$、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、場合により置換されているＣ－カルボキシ(Ｒは－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(ここで、Ｒ$_A$およびＲ$_B$は独立して－ＨまたはＣ$_{1-6}$アルキルである)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から選択されまたは炭素の２か所は一体となって場合により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキルまたは場合により置換されているヘテロシクリル(３～１０環員を有する)を提供する。いくつかの実施態様において、Ｒ^{12}は独立して水素、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)、Ｃ－アミド(Ｒ$_A$およびＲ$_B$が独立して－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)であるかまたは各Ｒ^{12}は一体となって場合により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキルを提供する。いくつかの実施態様において、各Ｒ^{12}は独立して水素、場合により置換されているアルキル(例えば、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノ、－ＯＨなどの１以上で場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル)であるかまたは各Ｒ^{12}は一体となって場合により置換されているシクロアルキルを提供する。

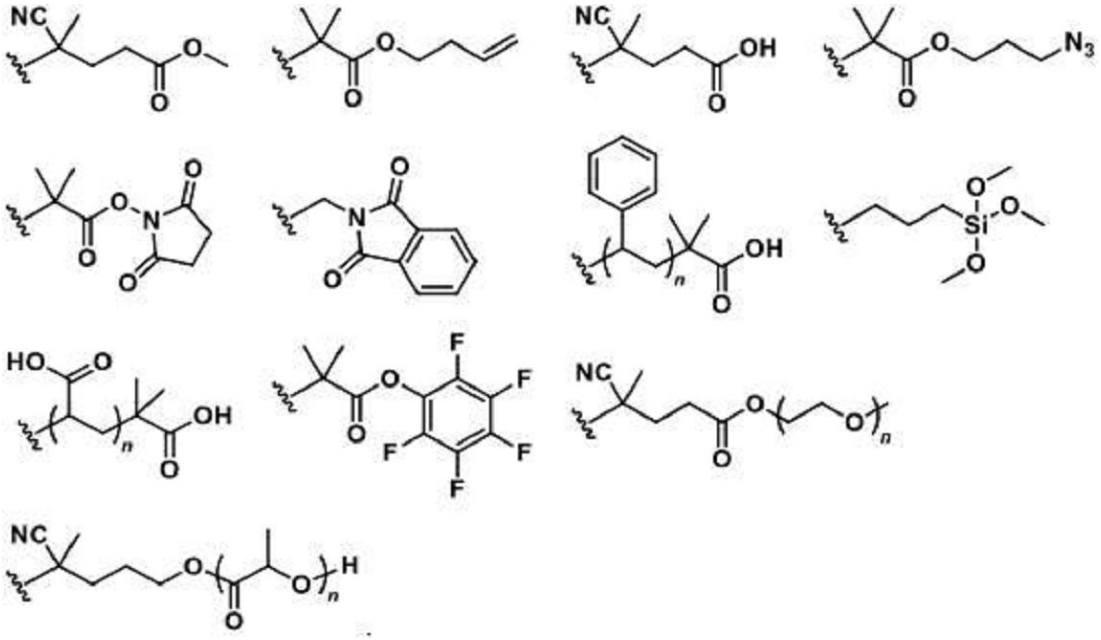
【００８３】

いくつかの実施態様において、ＥＵは次のものからなる群から選択される。

【化１９】



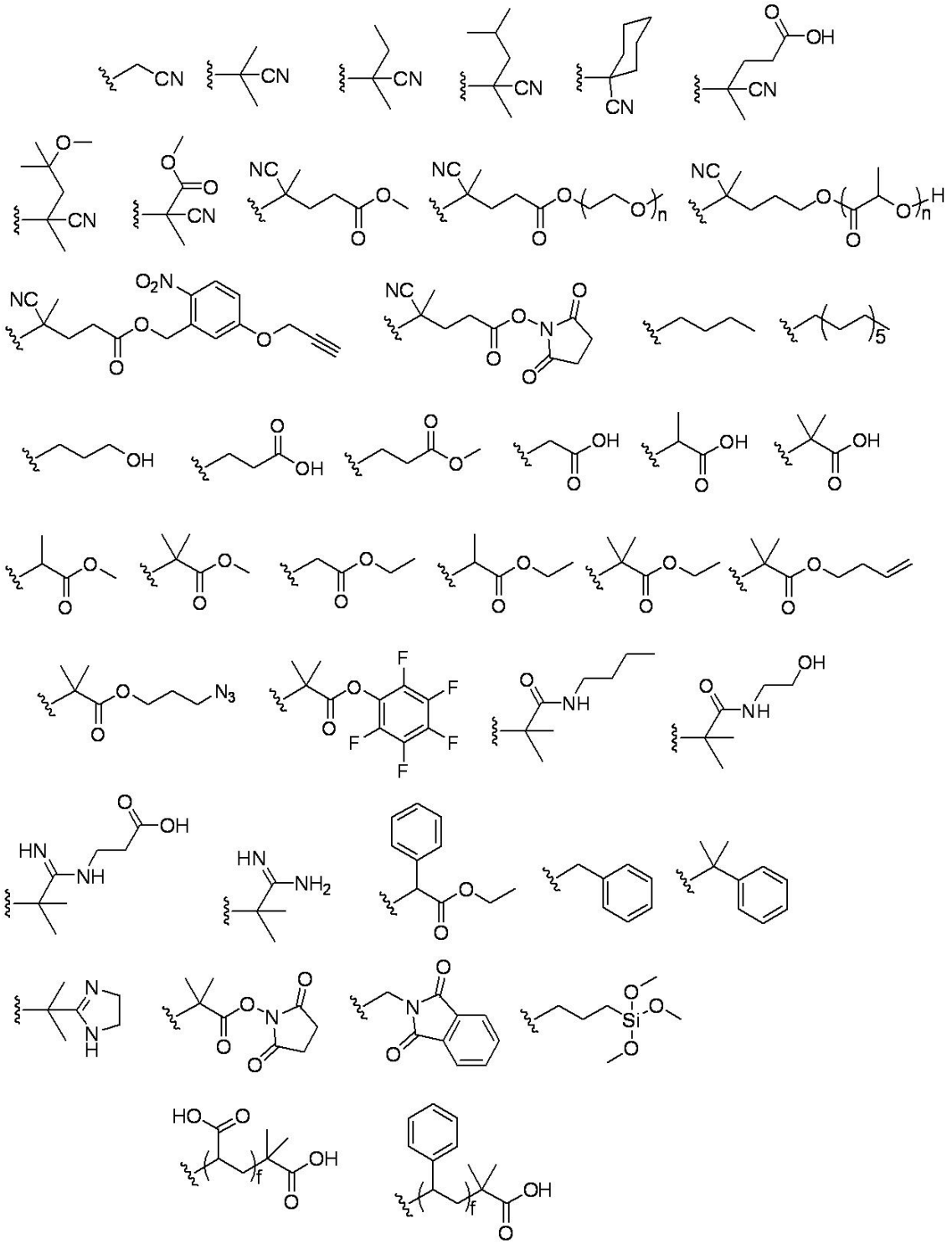
【化２０】



【００８４】

いくつかの実施態様において、ＥＵは次のものからなる群から選択される。

【化２１】

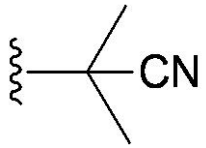


いくつかの実施態様において、ｆは、存在するとき、約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【００８５】

いくつかの実施態様において、各Ｒ^{12}は－ＣＨ$_3$であり、ＥＵは次の基である。

【化２２】



【００８６】
いくつかの実施態様において、Ｚはガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンおよび／またはＮ－アセチルグルコサミンの１以上を含む。いくつかの実施態様において、ＺはそのＣ１、Ｃ２またはＣ６でＹに結合する。
【００８７】
いくつかの実施態様において、ｐ対ｒ比は約１：１である。いくつかの実施態様において、ｐ対ｒ比は約４：１である。
【００８８】
いくつかの実施態様において、ＹはＹａ’であり；ｋは２であり；R^1は－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－である。いくつかの実施態様において、X^3およびR^9は一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－$(CH_2)_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－である。いくつかの実施態様において、ｔは１である。いくつかの実施態様において、Ｚはガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンの１以上である。いくつかの実施態様において、ＺはＮ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンである。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｑは３である。
【００８９】
いくつかの実施態様において、ＹはＹｅ’である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｋは２である。いくつかの実施態様において、R^1は－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－である。いくつかの実施態様において、X^3およびR^9は一体となって－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり$(CH_2)_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－である。いくつかの実施態様において、ｔは１である。いくつかの実施態様において、Ｚはガラクトース、グルコース、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンの１以上である。いくつかの実施態様において、ＺはＮ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンである。
【００９０】
いくつかの実施態様は、抗原、ポリマー部分を含むリンカーおよびターゲティング部分(例えば、肝臓ターゲティング部分)を含む、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、リンカーは、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して抗原に結合する。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂されるように配置される。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、ポリマーリンカーから抗原を遊離するよう配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットは溶液中の化合物の安定性を改善する。
【００９１】
いくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、化合物はポリマーリンカー(例えば、ポリマー部分を含むリンカー)を含む。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはコポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーなど)を含み、ここで、コポリマーは第一アクリリルユニッ

トおよび第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分に結合される。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々対象への化合物の投与後開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するよう配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットは溶液中の化合物の安定性を改善する。いくつかの実施態様において、化合物は肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を介して第一アクリリルユニットに接続される。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットはアルキル基、ポリエーテル、ポリアミノ基、前記の組み合わせなどを介して肝臓ターゲティング部分に共有結合される。

【００９２】

いくつかの実施態様において、ここに開示する終端ユニットは、アゾ化合物(例えば、官能化ジアジン官能基を担持する化合物)とジチオエステルの反応生成物であり得る。いくつかの実施態様において、終端ユニットは、硫黄(Ｓ)原子またはアリール基の１以上を欠く。いくつかの実施態様において、終端ユニットはジチオエステルを欠く。

【００９３】

いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はガラクトシル化またはグリコシル化部分を含む。

【００９４】

いくつかの実施態様において、寛容原性構築物はＮ－ヒドロキシスクシンアミジルリンカー、マラエミドリンカー、ビニルスルホンリンカー、ピリジルジ－チオール－ポリ(エチレングリコール)リンカー、ピリジルジ－チオールリンカー、ｎ－ニトロフェニルカーボネートリンカー、ＮＨＳ－エステルリンカーおよびニトロフェノキシポリ(エチレングリコール)エステルリンカーを使用して製造される。

【００９５】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は対象における望まれない免疫応答を誘導する。

【００９６】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は自己免疫性疾患と関連する。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患はＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、グッドパスチャー病、パーキンソン病、重症筋無力症およびセリアック病からなる群から選択される。

【００９７】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は自己抗原を含む。いくつかの実施態様において、自己抗原はミエリン塩基性タンパク質、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質およびプロテオリピドタンパク質、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。いくつかの実施態様において、自己抗原はインスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ－６５(ＧＡＤ－６５)、ＧＡＤ－６７、インスリノーマ関連タンパク質２(ＩＡ－２)およびインスリノーマ関連タンパク質２１３(ＩＡ－２１３)、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２(ＳＯＸ－１３)、カルボキシペプチダーゼＨ、イモージェン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニン－Ａ、ＨＳＰ－６０、カボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝細胞癌－腸膵臓／膵臓関連タンパク質、Ｓ１００β、グリ

ア細胞繊維性酸性タンパク質、再生遺伝子II、膵臓十二指腸ホメオボックス１、筋緊張性異栄養症キナーゼ、島細胞特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質、ＳＳＴプロテインＧ共役受容体１～５および該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。

【００９８】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は食物抗原を含む。いくつかの実施態様において、食物抗原はコンアラキン(Ara h 1)、アレルゲンII(Ara h 2)、ラッカセイ属凝集素、コングルチン(Ara h 6)、３１kda主要アレルゲン／疾患抵抗性タンパク質ホモログ(Mal d 2)、脂質輸送タンパク質前駆体(Mal d 3)、主要アレルゲンMal d 1.03D(Mal d 1)、ａ－ラクトアルブミン(ＡＬＡ)、ラクトトランスフェリン、アクチニジン(Act c 1、Act d 1)、フィトシスタチン、ソーマチン様タンパク質(Act d 2)、キウェリン(Act d 5)、オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリンおよびリゾチーム、リベチン、アポビチリン、ボスベチン、２Ｓアルブミン(Sin a 1)、１１Ｓグロブリン(Sin a 2)、脂質輸送タンパク質(Sin a 3)、プロフィリン(Sin a 4)、プロフィリン(Api g 4)、高分子量糖タンパク質(Api g 5)、Pen a 1アレルゲン(Pen a 1)、アレルゲンPen m 2(Pen m 2)、トロポミオシン即時アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、主要イチゴアレルギーFra a 1-E(Fra a 1)、プロフィリン(Mus xp 1)、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、食物抗原は高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン、アベニン、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、食物抗原はセリアック病と関連する。

【００９９】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は治療剤を含む。いくつかの実施態様において、治療剤はアブシキシマブ、アダリムマブ、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、Ａｌグルコシダーゼアルファ、第VIII因子、第IX因子、インフリキシマブ、Ｌ－アスパラギナーゼ、ラロニダーゼ、ナタリズマブ、オクトレオチド、フェニルアラニンアンモニア－リアーゼ(ＰＡＬ)、ラスブリカーゼ(ウリカーゼ)、遺伝子療法ベクターまたはＡＡＶ、該抗原の何れかの一部および該抗原の何れかの模倣体から選択される。

【０１００】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は移植抗原を含む。いくつかの実施態様において、移植抗原はＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスIIハプロタイプタンパク質のサブユニットおよびそれらの提示する抗原との複合体およびマイナー血液型抗原RhCE、Kell、Kidd、DuffyおよびＳｓからなる群から選択される。

【０１０１】

いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分はデスモグレイン－３、－１および／または－４である。

【０１０２】

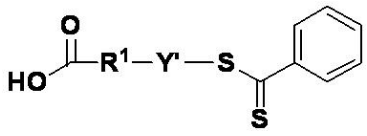
いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分は尋常性天疱瘡と関連する。

【０１０３】

ここに開示するいくつかの実施態様は、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物を含む組成物に関する。ここに開示するいくつかの実施態様は、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物(例えば、構築物)の使用に関する。いくつかの実施態様において、使用は、Ｘおよび／または抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分に対する寛容の誘導のためである。

【０１０４】
ここに開示するいくつかの実施態様は、対象が望まれない免疫応答を生じることができる抗原に対する寛容を誘導する方法であって、対象に上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物を投与することを含む、方法に関する。いくつかの実施態様において、化合物は対象が抗原に曝される前、対象が抗原に曝された後または両者で投与される。
【０１０５】
ここに開示するいくつかの実施態様は、抗原に対する寛容を誘導するための医薬の製造のための上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物の使用に関する。いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分移植レシピエントが望まれない免疫応答を生じる外来移植抗原、その寛容原性部分またはその模倣体を含む。
【０１０６】
いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分(例えば、Ｘ)が患者に望まれない免疫応答を生じさせる外来食物、動物、植物または環境抗原、その何れかの寛容原性部分またはその何れかの模倣体を含む。
【０１０７】
いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分(例えば、Ｘ)は、患者が望まれない免疫応答が生じる外来治療剤、その寛容原性部分またはその模倣体を含む。
【０１０８】
いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分(例えば、Ｘ)は、自己抗原、その寛容原性部分またはその模倣体であって、その内因性バージョンに患者に望まれない免疫応答を生じさせるものまたはその寛容原性部分を含む。
【０１０９】
いくつかの実施態様において、抗原、その模倣体、そのフラグメントまたはその寛容原性部分(例えば、Ｘ)は、移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患、過敏症および／またはアレルギーに原因的に関わる循環タンパク質またはペプチドまたは抗体に特異的に結合する抗体、抗体フラグメントまたはリガンドを含む。
【０１１０】
ここに開示するいくつかの実施態様は、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物を含む、機能が類似する天然タンパク質の産生が欠乏している対象における治療タンパク質に対する寛容を誘導するための薬学的に許容される組成物に関する。
【０１１１】
ここに開示するいくつかの実施態様は、抗原に対する望まれない免疫応答を処置するための、上にまたは本明細書の他の箇所に開示する化合物または組成物の使用に関する。いくつかの実施態様において、望まれない免疫応答はＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、視神経脊髄炎、パーキンソン病、グッドパスチャー病、セリアック病または重症筋無力症と関連する。
【０１１２】
ここに開示するいくつかの実施態様は、抗原に対する望まれない免疫応答の処置に使用するための医薬の製造に関する。
【０１１３】
ここに開示するいくつかの実施態様は、次の構造を有する化合物を製造する方法に関する。

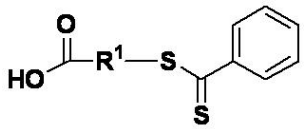
【化２３】



式(2e)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するＲＡＦＴ試薬の提供を含む。

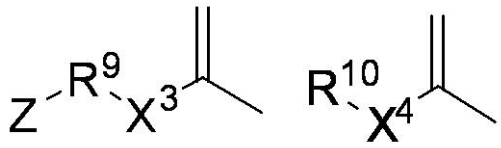
【化２４】



RAFT式(1g)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有する１以上のアクリリルモノマーを提供する方法を含む。

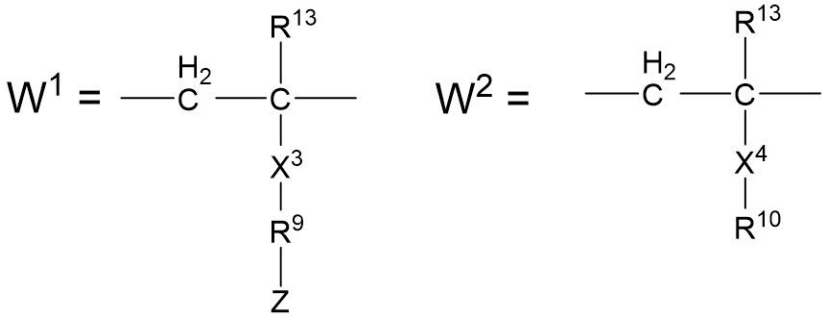
【化２５】



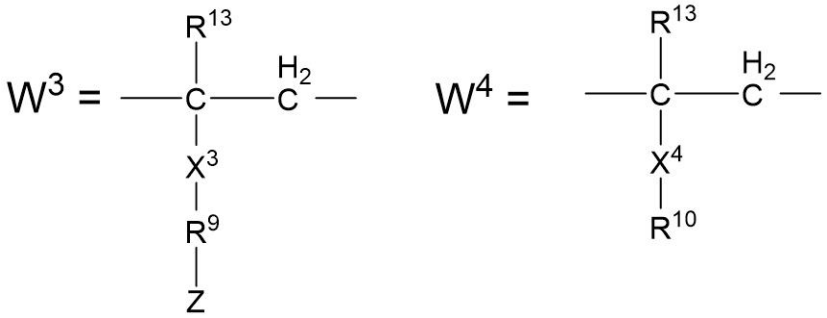
(MZ1) (M1)

いくつかの実施態様において、方法は、ＲＡＦＴ試薬と１以上のアクリリルモノマーを混合して、化合物を形成することを含む。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－$(CH_2)_2$－$C(CH_3)(CN)$－、－$(CH_2)_2$－$C(CH_3)(CH_3)$－、－$(CH_2)_2$－$CH(CH_3)$－および－$CH(CH_3)$－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、X^3は－$C(O)$－ＮＨ－または－$C(O)O$－から選択される。いくつかの実施態様において、X^4は－$C(O)$－ＮＨ－、－$C(O)O$－または－$C(O)$－ＯＨである。いくつかの実施態様において、R^9は本明細書の他の箇所に定義するとおりである。いくつかの実施態様において、R^9は直接結合または－$[((CH_2)_hX^5)_t$－$((CH_2)_{h'}X^6)_{t'}]$－である。いくつかの実施態様において、X^5およびX^6は直接結合、－ＣＮ$R^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6'}$は独立してＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R^{10}は存在しないかまたは－$[((CH_2)_{h''}X^7)_{t''}$－$((CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}]$－Ｈである。いくつかの実施態様において、$X^7$および$X^8$は直接結合、－ＣＮ$R^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6''}$は独立してＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーである。いくつかの実施態様において、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示す。

【化２６】



【化２７】

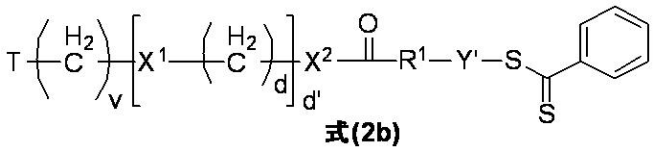


いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’はｐとして示され、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示され、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１７０より大きい。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【０１１４】

ここに開示するいくつかの実施態様は、次の構造を有する化合物を製造する方法に関する。

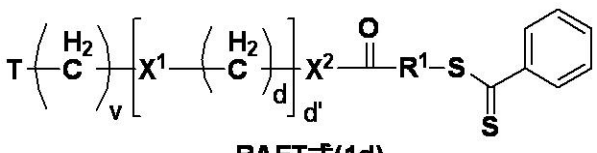
【化２８】



式(2b)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するＲＡＦＴ試薬の提供を含む。

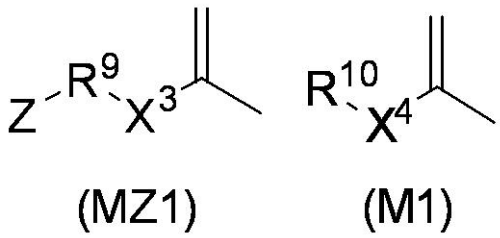
【化２９】



RAFT式(1d)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造の１以上のアクリリルモノマーを提供することを含む。

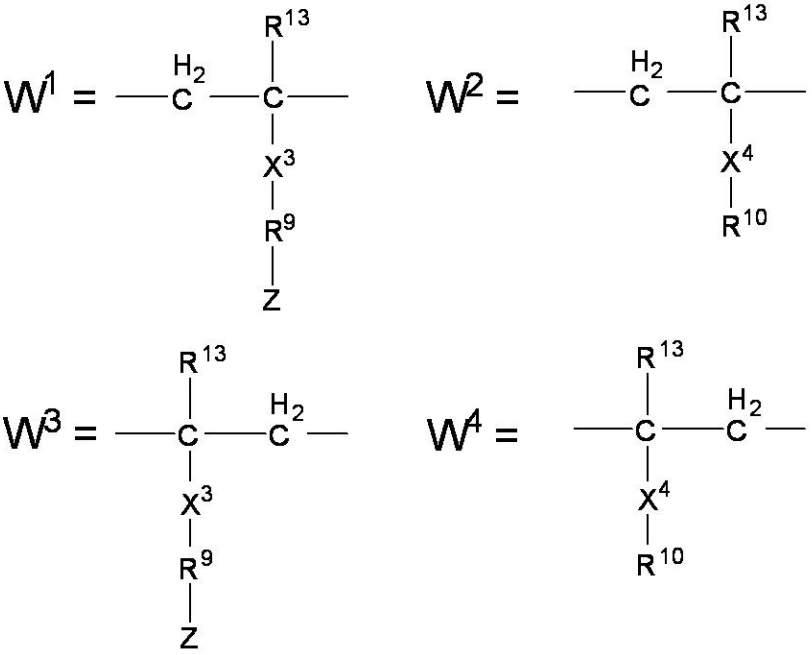
【化３０】



(MZ1) (M1)

いくつかの実施態様において、方法は、ＲＡＦＴ試薬と１以上のアクリリルモノマーを混合して、化合物を形成することを含む。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、Ｔはピリジルジスルフィド(ＰＤＳ)またはカルボン酸である。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は直接結合、－ＮＲ^6－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、ｖ、ｄおよびｄ’は、独立して０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０または４４を超えるまたはそれに等しい整数である。いくつかの実施態様において、R^6はＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－、－$(CH_2)_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_3$)－、－$(CH_2)_2$－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－および－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｙ’がW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマーであるとき、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示す。

【化３１】

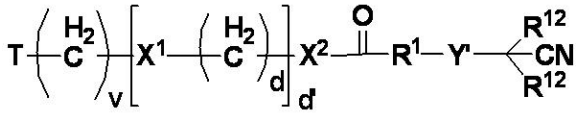


いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’はｐとして示され、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示され、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１７０より大きい。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【０１１５】

ここに開示するいくつかの実施態様は、次の構造を有する化合物を製造する方法に関する。

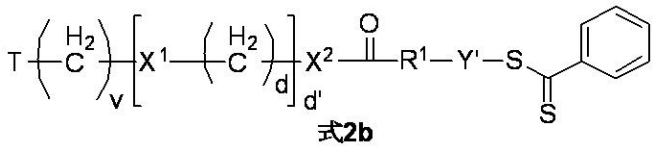
【化３２】



式(4d)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するジチオベンゾエート含有化合物の提供を含む。

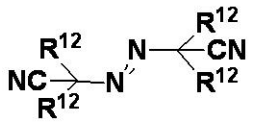
【化３３】



式2b

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、方法は、式(２ｂ)(またはＲ^{2}またはＤＴＢを含む他の化合物)の構造を次の構造に曝すことにより、終端ユニットを提供することを含む。

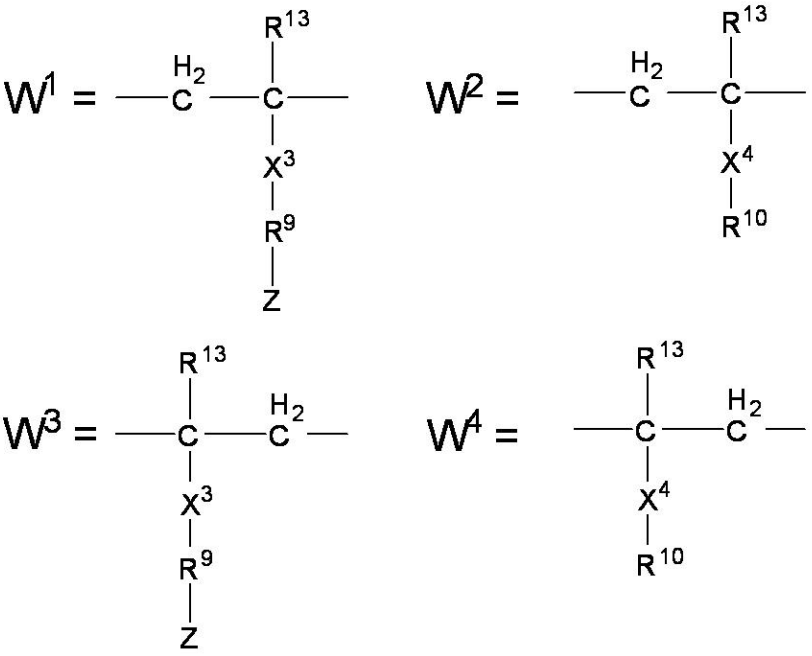
【化３４】



式(3b)

いくつかの実施態様において、方法は、終端ユニット試薬とジチオベンゾエート含有化合物を混合して、式(４ｄ)の構造を形成することを含む。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、Ｔは、存在するとき、ＰＤＳまたはカルボン酸である。いくつかの実施態様において、Ｘ^{1}およびＸ^{2}は直接結合、－ＮＲ^{6}－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、Ｒ^{6}はＨまたはハロゲン、Ｃ$_{1-3}$アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、ｖ、ｄおよびｄ’は、存在するとき、独立して０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数である。いくつかの実施態様において、各Ｒ^{12}は独立して水素または場合により置換されているアルキルである。いくつかの実施態様において、Ｒ$_{1}$は－ＣＨ$_{2}$－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｃ(ＣＨ$_{3}$)(ＣＮ)－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｃ(ＣＨ$_{3}$)(ＣＨ$_{3}$)－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－ＣＨ(ＣＨ$_{3}$)－および－ＣＨ(ＣＨ$_{3}$)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｙ’がＷ^{1}およびＷ^{2}またはＷ^{3}およびＷ^{4}のランダムコポリマーであるとき、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーである。いくつかの実施態様において、Ｗ^{1}、Ｗ^{2}、Ｗ^{3}およびＷ^{4}を下に示す。

【化３５】

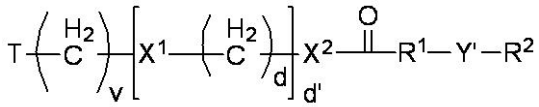


いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’はｐとして示される。いくつかの実施態様において、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示される。いくつかの実施態様において、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１７０より大きい。いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択される。いくつかの実施態様において、X^4は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨである。いくつかの実施態様において、R^9は直接結合または－[((ＣＨ２)ｈＸ５)ｔ－((ＣＨ２)ｈ’Ｘ６)ｔ’]－である。いくつかの実施態様において、X^5およびX^6は直接結合、－ＣＮＲ６’－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6'}$は独立してＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R^{10}は存在しないかまたは－[((ＣＨ２)ｈ”Ｘ７)ｔ”－((ＣＨ２)ｈ'”Ｘ８)ｔ'”]－Ｈである。いくつかの実施態様において、X^7およびX^8は直接結合、－ＣＮＲ６”－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、各$R^{6''}$は独立してＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈ、ｈ’、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数(または前記値の何れかの間および／または数値を含む範囲)である。いくつかの実施態様において、R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【０１１６】

ここに開示するいくつかの実施態様は、次の構造を有する化合物を製造する方法に関する。

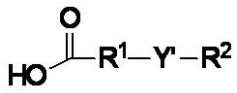
【化３６】



式2a

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に定義するとおりである。いくつかの実施態様において、R^2は末端キャッピング基(例えば、ＣＴＡレムナント)である。いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するカルボン酸終端化合物の提供を含む。

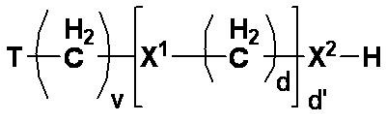
【化３７】



式(2f)

いくつかの実施態様において、方法は、次の構造を有するＰＤＳ官能化剤の提供を含む。

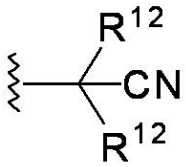
【化３８】



式(5a)

いくつかの実施態様において、方法は、カルボン酸終端化合物とＰＤＳ官能化剤を混合し、化合物を形成することを含む。いくつかの実施態様において、方法は、カルボン酸終端化合物とＰＤＳ官能化剤をカップリング条件で混合して、化合物を形成することを含む。いくつかの実施態様において、R^2はＥＵに置き換わる。いくつかの実施態様において、ＥＵを次の構造により示す。

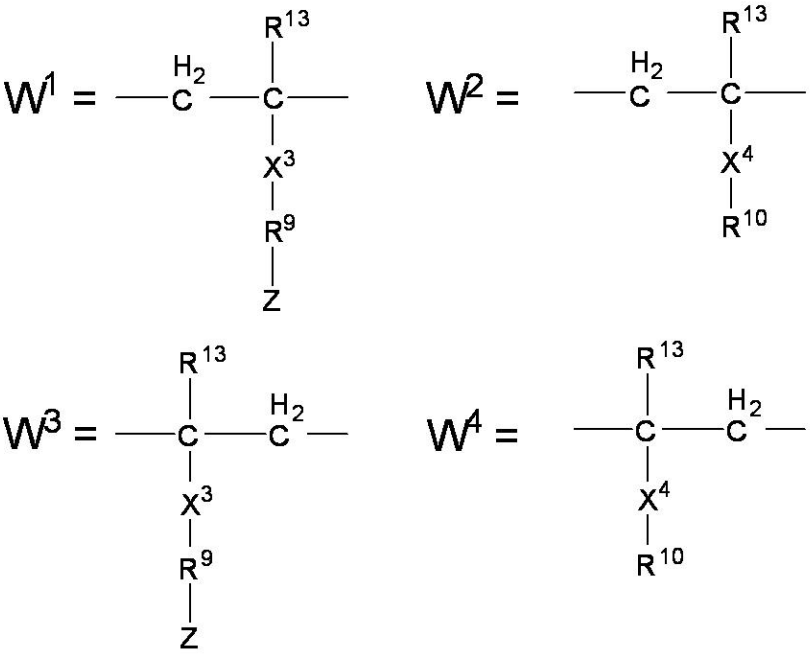
【化３９】



(EU2)

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、ＴはＰＤＳである。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は直接結合、－ＮＲ^6－および－Ｏ－から独立して選択される。いくつかの実施態様において、ｖ、ｄおよびｄ’は、独立して０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０または４４を超えるまたはそれに等しい整数である。いくつかの実施態様において、R^6はＨまたはハロゲン、C_{1-3}アルキルもしくはＣ－カルボキシで場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－、－(CH_2)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_3$)－、－(CH_2)$_2$－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－および－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－からなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｙ’はW^1およびW^2のランダムコポリマー、勾配、ブロックコポリマーであり、ここで、W^1およびW^2は下記のとおりである。

【化４０】



いくつかの実施態様において、ＹにおけるW^1またはW^3の反復ユニット数’はｐとして示される。いくつかの実施態様において、ｐは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、Ｙ’におけるW^2またはW^4の反復ユニット数はｒとして示される。いくつかの実施態様において、ｒは少なくとも約１の整数である。いくつかの実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１７０より大きい。いくつかの実施態様において、各R^{12}は独立して水素または場合により置換されているアルキルである。いくつかの実施態様において、各R^{13}は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。

【０１１７】

ここに開示するいくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、化合物はジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオエステル、ジチオカルバメート、トリチオ炭酸エステルおよびキサントゲン酸エステルなどのチオカルボニルチオ化合物を含まないポリマーリンカー(例えば、可逆性連鎖移動処理を介する重合化を媒介する)を含む。いくつかの実施態様において、リンカーはコポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)を含む。いくつかの実施態様において、コポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)は、第一アクリリルユニットおよび第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲート(例えば、結合)する。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分にコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するように配置

される。いくつかの実施態様において、化合物は肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオエステルを含むリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオ安息香酸エステル含有、トリチオ炭酸エステル含有またはキサントゲン酸エステル含有エンドキャッピング基を含むリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオエステル含有、ジチオ安息香酸エステル含有、トリチオ炭酸エステル含有またはキサントゲン酸エステル含有エンドキャッピング基を含むポリマーリンカーを含むポリマーリンカーを含むポリマーリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を少なくとも２０％改善する終端ユニットを含む。

【０１１８】

ここに開示するいくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原を含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、抗原は、ミエリン塩基性タンパク質の寛容原性部分、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質の寛容原性部分および／またはプロテオリピドタンパク質の寛容原性部分の１以上を含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオエステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、リンカーはコポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)を含む。いくつかの実施態様において、コポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)は、第一アクリリルユニットおよび第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分に結合される。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するように配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオ安息香酸エステル含有、トリチオ炭酸エステル含有またはキサントゲン酸エステル含有エンドキャッピング基を含むリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を少なくとも２０％改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、化合物は肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はＮ－アセチルガラクトサミンを含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される。

【０１１９】

ここに開示するいくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原を含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、抗原はヒトプロインスリンの寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオエステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含まないポ

リマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、リンカーはコポリマーを含む。いくつかの実施態様において、コポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)は、第一アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニット。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分に結合される。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するように配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオ安息香酸エステル含有、トリチオ炭酸エステル含有またはキサントゲン酸エステル含有エンドキャッピング基を含むリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を少なくとも２０％改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、化合物は肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はＮ－アセチルガラクトサミンを含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される。

【０１２０】

ここに開示するいくつかの実施態様は、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物に関する。いくつかの実施態様において、化合物は寛容が望まれる抗原を含む。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、抗原は脱アミド化アルファ－グリアジンの寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオエステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、化合物はジチオ安息香酸エステル、トリチオ炭酸エステルまたはキサントゲン酸エステルを含まないポリマーリンカーを含む。いくつかの実施態様において、リンカーはコポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物)を含む。いくつかの実施態様において、コポリマーは第一アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、コポリマーは第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーは、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分に結合される。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂され、ポリマーリンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するように配置される。いくつかの実施態様において、ポリマーリンカーはジチオ安息香酸エステル含有、トリチオ炭酸エステル含有またはキサントゲン酸エステル含有エンドキャッピング基を含むリンカーに比して溶液中の化合物の安定性を少なくとも２０％改善する終端ユニットを含む。いくつかの実施態様において、化合物は肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はＮ－アセチルガラクトサミンを含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は第一Ｃ－アミドまたはＣ－カルボキシ官能基およびポリエーテルを介して第一アクリリルユニットに接続される。

【図面の簡単な説明】

【０１２１】
【図１】ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを提供する。ゲルは、抗原の肝臓ターゲティング部分を含むポリマーリンカーへのコンジュゲーションの成功を示す。コンジュゲーションは、リンカー部分(チオール－コンジュゲート構築物を提供)にミラエル２－チオピリジン基の移動により生ずる。ジスルフィドはポリマーリンカーのスルフィドと抗原のスルフィドの間で形成される。抗原はリンカーのα末端に結合する。
【０１２２】
【図２】別のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを提供する。ゲルは、肝臓ターゲティング部分を含むリンカーへの別の異なる抗原のコンジュゲーションを示す。コンジュゲーションは、リンカー部分にミラエル２－チオピリジン基の移動により生ずる。ジスルフィドはリンカーのスルフィドおよび抗原のスルフィドから形成される。抗原はリンカーのα末端に結合する。
【０１２３】
【図３】別のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを提供する。ゲルは、肝臓ターゲティング部分を含むリンカーへの別の異なる抗原のコンジュゲーションを示す。コンジュゲーションは、ポリマーリンカー(アミン－コンジュゲート構築物を提供)にミラエルＮ－ヒドロキシスクシンイミド基の移動により生ずる。ジスルファニルエチルエステルユニットがもたらされる。抗原はリンカーのα末端に結合する。
【０１２４】
【図４】別のＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを提供する。ゲルは、肝臓ターゲティング部分を含むリンカーへの別の異なる抗原のコンジュゲーションを示す。コンジュゲーションは、ポリマーリンカー(アミン－コンジュゲート構築物を提供)にミラエルＮ－ヒドロキシスクシンイミド基の移動により生ずる。ジスルファニルエチルエステルユニットがもたらされる。抗原はリンカーのα末端に結合する。
【０１２５】
【図５】ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを提供する。ゲルは肝臓ターゲティング部分を含むリンカーの抗原へのコンジュゲーションを示す。コンジュゲーションは、リンカー部分にミラエル２－チオピリジン基の移動により生ずる。ジスルフィドはリンカーのスルフィドと抗原のスルフィドの間で形成される。抗原はリンカーのω末端に結合する。
【０１２６】
【図６】脾臓における抗原負荷後のＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞(総生存ＣＤ３＋　ＣＤ８＋　Ｔ細胞のパーセンテージとして)の結果を示す。食塩水で処置したマウスは、ＯＶＡ０１抗原に特異的な炎症性免疫応答の維持の指標である、脾臓におけるＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の高い発生率を示した。ＤＴＢ含有ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１またはジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１で処置したマウスは、試験した全用量で、脾臓におけるＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の有意な減少を示した。
【０１２７】
【図７】終端ユニットを含む化合物対ジチオエステル(例えば、ジチオ安息香酸エステル)エンドキャッピング基を含む化合物の安定性試験データを示す。分析試験を、図７に示すとおり、０日、７日、１４日および２８日の時点で別々のサンプルバイアルで実施した。ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)コンジュゲートは、同じ条件下で、ジチオエステル含有コンジュゲートより高い安定性を有した。
【０１２８】
【図８】マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎(ＥＡＥ)モデルを使用する免疫寛容結果を示す。これらのデータは、寛容原性組成物の非限定的例としてのｐＧａｌ－ＭＯＧ３０－６０が、ＭＯＧに対する免疫寛容を効果的に誘導し、中枢神経系および関連多発性硬化症総体症状(ＥＡＥ疾患)の自己免疫性病理を予防したことを示す。
【０１２９】
【図９】マウスモデルおよびＰ３１(１型糖尿病の自己抗原であるクロモグラニン－Ａの

ミメトープ)を使用する免疫寛容結果を示す。記載するとおり、ｐＧａｌ－ｐ３１は、ｐ３１単独投与と比較しておよび食塩水投与と比較して、１型糖尿病の誘導に対する長期保護を誘導した。このマウスモデルにおいて、１型糖尿病に対する保護は、疾患を駆動する自己抗原に対する有効な免疫寛容誘導の指標である。

【０１３０】

【図１０】ヒトプロインスリン由来アジュバント化寛容原性ペプチドでの後続の抗原負荷に対する寛容の誘導の測定による、トランスジェニックマウスを使用する免疫寛容結果を示す。両イムノアッセイの結果はｐＧａｌ－プロインスリンペプチド(ここに開示する構築物)の投与により誘導されたプロインスリンペプチド特異的Ｔ細胞炎症性応答の強度の顕著かつ統計的に有意な減少を示し、故に効果的にインスリンに対する免疫寛容誘導を示す。

【発明を実施するための形態】

【０１３１】

詳細な記載

種々の抗原に対する免疫反応は、罹病および死亡の重要な原因であり得る。免疫反応は個体で生じ、個体の健康および幸福に有害に影響し、個体が受けている処置の有効性を減少させ、個体に天然に生ずるまたは存在する内因性分子への反応をもたらし得る。広範な免疫抑制があるタイプの免疫応答に取り組むため、あるシナリオで利用されるが、これらは感染および病気に対する一般的な感受性に至り得る。故に、ここに記載するもののようなより個別対応されたアプローチが、抗原特異的免疫応答が標的化され得る点で有利である。ここに開示するいくつかの実施態様は、特異的抗原に対する免疫寛容の獲得における、肝臓およびその種々のタイプの細胞の役割を利用する。例えば、いくつかの実施態様において、特異的抗原、その免疫原性フラグメントおよび／またはその模倣体(特定のタイプ、例えば、フラグメントとして、特に断らない限り、集合的に、抗原)は、肝臓(または肝臓内のまたは肝臓と関連した特異的細胞)を標的とするよう連結または結合され、それにより特異的抗原、その免疫原性フラグメントおよび／またはその模倣体が処理され、免疫系がその抗原(または抗原の一部または複数の抗原)に対する免疫応答を低減、軽減または他の方法で排除するよう再調整されることを可能とする。例えば、いくつかの実施態様において、ここに提供する組成物は、スカベンジャー受容体(例えば、アシアロ糖タンパク質受容体(ＡＳＧＰＲ)など)を有する肝臓、特に肝細胞、ＬＳＥＣ、クッパー細胞および／または星細胞または他の細胞への送達(および取り込み)のために標的化される。

【０１３２】

ここに開示するいくつかの実施態様は、肝細胞がここに開示する組成物などの合成構築物を使用して、例えば、細胞外抗原の交差提示により、抗原特異的ＣＤ８＋　Ｔ細胞の免疫学的寛容を活性化するよう操作され得ることを示す。「非プロフェッショナル抗原提示細胞」であることを考えると、肝細胞は、恒常性生理学的条件下、抗原に対する炎症性Ｔ細胞応答を促進する共刺激分子を発現し、故に、寛容原性Ｔ細胞応答を誘導するための抗原提示について有望な細胞候補であると、以前に報告されたことはない。肝細胞は、肝臓全体の８０％までを占め、循環Ｔリンパ球と直接接触する。肝細胞は免疫学的共刺激分子を発現しない。その理由のため、肝細胞が血液伝播性抗原の交差提示により末梢免疫寛容導入に寄与するか試験した。ここで証明されかついくつかの実施態様によるのは、肝細胞は、Ｔ細胞への抗原提示および交差提示により末梢免疫寛容導入に寄与するようにインサイチュ(例えば、ここに開示する実施態様による構築物での肝細胞のターゲティングを介して)で操作され得る。

【０１３３】

炎症の場合に循環リンパ球のみが浸出し、実質に接近する他の臓器と異なり、肝臓微小血管系構造は基底膜を全く欠く特異な有窓内皮を有し、循環ＣＤ８＋　Ｔリンパ球と肝細胞を含む肝臓ＭＨＣ－Ｉ＋実質細胞の直接の物理的接触を可能とする。肝細胞は、他の肝臓細胞、特にＬＳＥＣに比して、インビトロで低交差提示能を有する。それにも関わらず、遺伝子組換えおよび／またはウイルスベクター形質導入により得た直接抗原発現、後続

のインビトロおよびインビボでの肝細胞におけるＭＨＣ－Ｉ依存性抗原提示は、Ｔ細胞のクローン除去に至るＣＤ２８共刺激の欠如のため、主に抗原特異的ＣＤ８＋　Ｔリンパ球の最適以下の活性化により、免疫寛容をもたらし得る。ＣＤ４＋ＣＤ２５＋ＦｏｘＰ３＋Ｔｒｅｇ細胞の誘導も、レンチウイルス介在肝細胞依存性抗原提示により生じ、肝細胞がＣＤ４＋　Ｔ細胞と相互作用する低レベルのＭＨＣ－IIを発現するため、肝細胞駆動寛容原性機構における他の抗原提示細胞(ＡＰＣ)の関与の可能性を示す。

【０１３４】

肝細胞は肝臓の他の細胞成分を凌駕し、血液の成分と密接に接触する。ここに開示するいくつかの実施態様において、肝細胞を使用して、細胞外抗原取り込みおよび交差提示の機構を介するＣＤ８＋　Ｔ細胞末梢寛容を確立する。他の実施態様において、ここに開示する構築物および組成物を、単独でまたは抗原交差提示と共に、他の機構を介する寛容の誘導に使用する。肝細胞は、アシアロ糖タンパク質受容体(ＡＳＧＰＲ)を含むレクチン受容体(数ある中で)を含む。アポトーシス過程は、糖タンパク質を脱シアリル化して、ＡＳＧＰＲに結合する末端Ｎ－アセチルガラクトサミン残基を露出させるノイラミニダーゼを活性化する。アポトーシスデブリの末梢寛容原性から、肝細胞が外因性抗原のコレクション(例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミニル化抗原)に関与するか否かおよびこれら抗原の処理および提示が寛容原性であることを決定するために、試験を設計した(そしてここに記載する)。ここに記載されるのは、マウスモデルにおける本開示の構築物の抗原提示および免疫寛容能のインビトロおよびインビボ結果である。ここでの試験はマウスモデルを含むが、ある実施態様は、ヒトを含む他の哺乳動物における免疫寛容導入に関する。特定の機構に拘束されないが、結果は、いくつかの実施態様において、肝細胞依存性抗原交差提示(とりわけここに開示する構築物の投与後の肝臓常在免疫細胞により誘導される機構[制御Ｔ細胞の誘導を含む]および関連方法)を、より一般にＴ細胞欠失および／またはアネルギーを介する免疫寛容を誘導する方法に使用できる。ある実施態様において、肝細胞は、寛容原性予防または治療介入のための標的細胞として有用である。

【０１３５】

一般に、ここに提供する組成物は、目的の抗原(例えば、大型分子の抗原性フラグメントまたはある実施態様において、複数の抗原／そのフラグメントを含む、免疫寛容が望まれるもの)、ターゲティング部分(例えば、肝臓もしくは肝臓内の細胞型または他の標的臓器もしくは細胞、例えば、リンパ節および／または脾臓により特異的に標的とされ、認識される分子)、リンカーおよび終端ユニットを含む。ある実施態様において、これらの抗原の模倣体が抗原または抗原フラグメントの代わりに使用され得る。下にさらに詳述するとおり、リンカーは実施態様に依存して変わり得るが、いくつかの実施態様において、インビボで抗原(またはその抗原性フラグメントまたはその模倣体)をその天然または実質的に天然の形態(例えば、リンカーにコンジュゲートされる前の形態)で遊離するよう、有利に設計および／または配置される。ある実施態様において、分子の抗原性部分は、分解可能な結合を介してリンカーに結合する。故に、いくつかの実施態様において、目的の抗原は肝臓(または他の標的部位)でその中でまたはその近辺で遊離され、免疫系が天然抗原(または抗原性そのフラグメントまたはその模倣体)を自己として認識し、その抗原に対する免疫応答を低減または除去することを可能とする方法で、処理され、免疫系に提示される。

【０１３６】

いくつかの実施態様において、抗原は、移植レシピエントが望まれない免疫応答を生ずる外来移植抗原(例えば、移植片拒絶)、患者が望まない免疫(例えば、アレルギー性または過敏症)応答を生ずる外来食物、動物、植物もしくは環境抗原、患者が望まれない免疫応答(例えば、過敏症および／または治療活性低減)を生ずる治療剤、患者が望まれない免疫応答(例えば、自己免疫性疾患)を生ずる自己抗原またはその寛容原性部分(例えば、フラグメントまたはエピトープ)を含むが、これらに限定されない内因性(例えば、自己抗原)または外因性(例えば、外来抗原)であり、これら組成物は、抗原に対する寛容化の誘導に有用である。あるいは、ガラクトシル化または他の肝臓ターゲティング部分を、循環タ

ンパク質またはペプチドまたは抗体に特異的に結合する抗体、抗体フラグメントまたはリガンドにコンジュゲートでき、これら循環タンパク質またはペプチドまたは抗体は移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患および／またはアレルギーに原因的に関わり(上記のとおりである)、これら組成物は循環タンパク質、ペプチドまたは抗体の除去に有用である。従って、本発明の組成物は、実施態様に依存して、望まれない免疫応答、例えば、移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患および／またはアレルギーの処置に使用できる。また提供されるのは、治療有効量の本発明の組成物または構築物を含む、医薬組成物である。ある実施態様において、構築物および／または組成物は、少なくとも１個の薬学的に許容される添加物と混合される。他の態様において、本発明は、移植片拒絶、治療剤に対する応答、自己免疫性疾患またはアレルギーなどの望まれない免疫応答を処置する方法を提供する。ある実施態様において、リンカー(結合したターゲティング剤共有を有するリンカーを含む)および／または寛容原性分子を製造する方法が提供される。

【０１３７】

ここでさらに詳細に記載されるとおり、いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティングは、寛容化およびクリアランスの２つの可能性のある寛容誘導機構を促進する。寛容化は、アポトーシス細胞を除去し、タンパク質を免疫系により「自己」として認識させるプロセシングにおける肝臓の役割ならびに免疫寛容のための末梢タンパク質のサンプリングにおける肝臓の役割を利用する。クリアランスは、毒素、ポリペプチドなどの迅速な除去および破壊による血液浄化における肝臓の役割を利用する。

【０１３８】

従って、本発明の組成物(および関連方法)は、実施態様(例えばおよび抗原)に依存して、望まれない免疫応答、例えば、移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患および／またはアレルギーの処置に使用され得る。また提供されるのは、少なくとも１個の薬学的に許容される添加物と混合された治療有効量の本発明の組成物を含む、医薬組成物である。他の態様において、本発明は、移植片拒絶、治療剤に対する応答、自己免疫性疾患またはアレルギーなどの望まれない免疫応答を処置する方法を提供する。

【０１３９】

特に定義しない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、本主題が属する分野における当業者により一般に理解されるのと同じ意味を有する。ここでの主題の記載に使用する用語は特定の実施態様の説明のみを目的とし、主題を限定する意図はない。

【０１４０】

ここで使用する用語「約」は、近似を示すその平易かつ通常の意味を有する。例えば、本主題の化合物または薬剤の量、用量、時間、温度、有効性、安定性などの、測定可能な値をいうとき、特定の量の±２０％、±１０％、±５％、±１％、±０.５％または±０.１％の変動を含むことを意味する。また含まれるのは、本開示の範囲の、終点を含むあらゆる値である。

【０１４１】

ここで使用する「抗原」は、その平易かつ通常の意味を有し、Ｔ細胞受容体、主要組織適合遺伝子複合体クラスＩおよびII、Ｂ細胞受容体または抗体などの自然または適応免疫応答の受容体の標的として働くあらゆる物質をいう。ある実施態様において、抗原は体内に端を発し得る(例えば、「自己」、「自身」または「内因性」)。さらなる実施態様において、抗原は、例えば、吸入、経口摂取、注射または移植、経皮などにより挿入している、体外に端を発し得る(「非自己」、「外来」または「外因性」)。ある実施態様において、外因性抗原は、体内で生化学的に修飾され得る。外来抗原は、食物抗原、動物抗原、植物抗原、環境抗原、治療剤および同種移植における抗原提示を含むが、これらに限定されない。

【０１４２】

ここで使用する用語「保存的変化」は、その平易かつ通常の意味を有し、一般に活性を変えることなくアミノ酸配列になし得る変化をいう。これらの変化は、「保存的置換」ま

たは変異と称される；すなわち、特定のサイズまたは特徴を有するアミノ酸群に属するアミノ酸が、他のアミノ酸に置換され得る。あるアミノ酸配列の置換は、該アミノ酸が属するクラスの他のメンバーから選択され得る。例えば、非極性(疎水性)アミノ酸はアラニン、ロイシン、イソロイシン、バリン、プロリン、フェニルアラニン、トリプトファン、メチオニンおよびチロシンを含む。極性中性アミノ酸はグリシン、セリン、スレオニン、システイン、チロシン、アスパラギンおよびグルタミンを含む。正荷電(塩基性)アミノ酸はアルギニン、リシンおよびヒスチジンを含む。負荷電(酸性)アミノ酸はアスパラギン酸およびグルタミン酸を含む。このような置換は、ポリアクリルアミドゲル電気泳動または等電点により決定して、見掛けの分子量に実質的に影響しないと予測される。保存的置換は、配列の光学異性体の他の光学異性体、特に配列の１以上の残基のＤ－アミノ酸のＬ－アミノ酸への置換も含む。さらに、配列中の全アミノ酸は、Ｄ－からＬ－異性体置換を受け得る。保存的置換の例は、正荷電を維持するためのＬｙｓ対ＡｒｇおよびＶｉｃの逆；負荷電を維持するためのＧｌｕ対ＡｓｐおよびＶｉｃの逆；遊離－ＯＨが維持されるようなＳｅｒ対Ｔｈｒ；および遊離－NH_2を維持するＧｌｎ対Ａｓｎを含むが、これらに限定されない。所望の化学反応性を有するアミノ酸を、化学誘導体化の必要性があるならば、化学コンジュゲーション反応のための反応性部位を付与するために導入される場合が、さらに他のタイプの保存的置換を構成する。このようなアミノ酸は、Ｃｙｓ(スルフヒドリル基を導入するため)、Ｌｙｓ(１級アミンを導入するため)、ＡｓｐおよびＧｌｕ(カルボン酸基を導入するため)またはケトン、アジド、アルキン、アルケンおよびテトラジン側鎖を含む特定化非標準アミノ酸を含むが、これらに限定されない。保存的置換または遊離－NH_2または－ＳＨ担持アミノ酸の付加は、式１のリンカーおよびガラクトシル化部分との化学コンジュゲーションに特に有利であり得る。さらに、ポリペプチド配列または対応する核酸配列の点変異、欠失および挿入を、ポリペプチドまたは核酸フラグメントの機能の喪失なくなし得るときがある。置換は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０またはそれ以上の残基を含み得る(挙げた数値の間のあらゆる数の置換を含む)。本発明で有用なバリアントは、アミノ酸配列に２００(例えば、挙げた数値の間のあらゆる数を含む、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、５５、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、９５、１００、１１０、１２０、１３０、１４０、１５０、１６０、１７０、１８０、１９０または２００)まで総数の変化を示し得る(例えば、交換、挿入、欠失、Ｎ末端短縮化および／またはＣ末端短縮化)。いくつかの実施態様において、変化の数は２００より大きい。さらに、いくつかの実施態様において、バリアントは、対照(例えば、非修飾または天然配列)とある程度の機能的等価を示すポリペプチド配列または対応する核酸配列を含む。いくつかの実施態様において、バリアントは、非修飾または天然対照配列に約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９７％、約９８％、約９９％機能的等価を示す(および挙げた数字の間のあらゆる程度の機能的等価)。ここに記載するアミノ酸残基は、標準ポリペプチド命名法、J. Biol. Chem., (1969), 243, 3552-3559を遵守した一文字アミノ酸識別子または三文字略語を用いる。全アミノ酸残基配列は、アミノ末端からカルボキシ末端の通常の方向で、左から右方向への式によりここで示す。

【０１４３】

ここで使用する用語「有効量」または「治療有効量」は、その平易かつ通常の意味を有し、当分野で周知のとおり、対象の状態(例えば、１以上の症状)の改善、状態の進行の遅延または低減、障害の発症の予防または遅延および／または臨床的パラメータ、疾患または病気の変化などを含む、例えば、障害、疾患または病気を有する対象に対する有益な効果であり得る、調節効果を与える列挙した化合物の量をいう。例えば、有効量は、対象における状態を少なくとも５％、例えば、少なくとも１０％、少なくとも１５％、少なくとも２０％、少なくとも２５％、少なくとも３０％、少なくとも３５％、少なくとも４０％、少なくとも４５％、少なくとも５０％、少なくとも５５％、少なくとも６０％、少なくとも６５％、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも８５

％、少なくとも９０％、少なくとも９５％または少なくとも１００％改善する組成物、化合物または薬剤の量をいい得る。ある実施態様において、この量は、処置する対象および疾患状態、対象の体重および年齢、疾患状態の重症度、選択した特定の本発明の組成物、従う投薬レジメン、投与のタイミング、投与方法などにより変わり、その全ては当業者により容易に決定され得る。

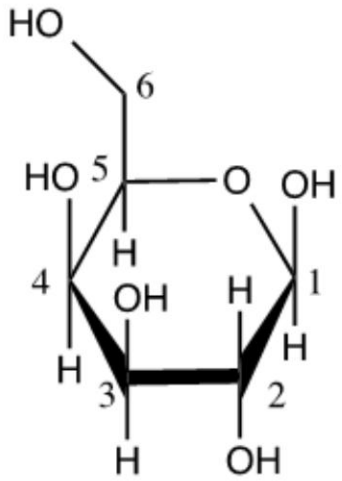
【０１４４】

ここで使用する用語「エピトープ」は、抗原決定基としても知られ、その平易かつ通常の意味であり、抗体、Ｂ細胞、主要組織適合遺伝子複合体分子またはＴ細胞などの免疫系により認識される巨大分子(例えばタンパク質)のセグメントをいう。エピトープは、例えば、抗体またはＢ細胞により認識され、抗体またはその抗原結合フラグメントに結合できる巨大分子の一部またはセグメントを含み得る。この状況で、用語「結合」は、特に特異的結合に関する。本発明のいくつかの実施態様の状況において、用語「エピトープ」が免疫系により認識されるタンパク質またはポリタンパク質のセグメントをいうことが好ましい。いくつかの実施態様において、ここに開示する構築物で使用する「抗原」は、１以上のエピトープを含み得る。１を超えるエピトープを含むある実施態様において、さらなるエピトープ同一または異なる抗原に由来し得る。

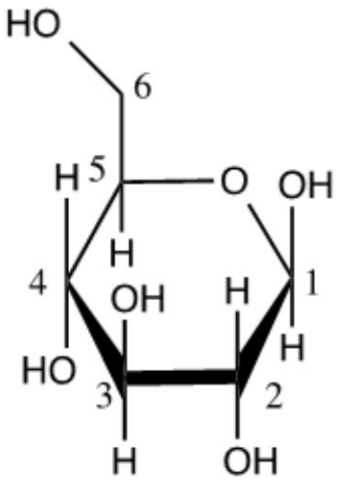
【０１４５】

ここで使用する用語ガラクトースは、Ｄ－およびＬ－異性体を有する開放鎖形態および環状形態両方で存在する単糖をいう。ある実施態様において、環状形態の１以上、すなわちアルファおよび／またはベータアノマーが使用される。アルファ形態において、Ｃ１アルコール基はアクシャル配位であり、一方ベータ形態において、Ｃ１アルコール基はエクアトリアル配位である。特に、「ガラクトース」は環状６員ピラノース、より具体的にＤ－異性体およびさらにより具体的にベータ－Ｄ形態(β－Ｄ－ガラクトピラノース)をいい、その正式名称は、(２Ｒ,３Ｒ,４Ｓ,５Ｒ,６Ｒ)－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２,３,４,５－テトラオールである。グルコースはガラクトースのエピマーであり、正式名称は(２Ｒ,３Ｒ,４Ｓ,５Ｓ,６Ｒ)－６－(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２,３,４,５－テトラオールである。ガラクトースおよびグルコースの構造およびナンバリングを、立体化学図の２つの非限定的例と共に示す。ここで使用する用語「グルコース」は、Ｄ－およびＬ－異性体を有する、開放鎖形態および環状形態両者で存在する単糖をいう。ある実施態様において、環状形態の１以上が使用され、すなわちアルファおよび／またはベータアノマー。アルファ形態において、Ｃ１アルコール基はアクシャル配位であり、一方ベータ形態において、Ｃ１アルコール基はエクアトリアル配位である。ガラクトースおよびグルコースの構造およびナンバリングを、立体化学図の２つの非限定的例と共に示す。

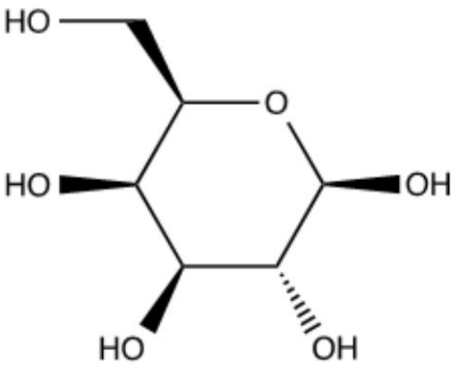
【化４１】



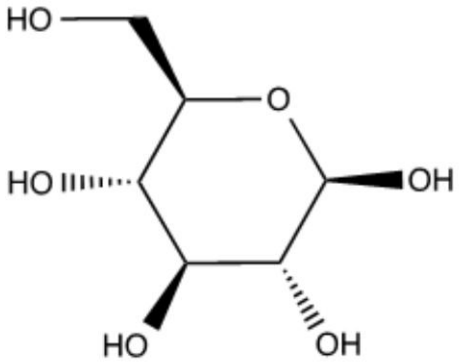
β－Ｄ－ガラクトース



β－Ｄ－グルコース



β－Ｄ－ガラクトース



β－Ｄ－グルコース

【０１４６】

ここで使用する用語「ガラクトシル化部分」は、特定のタイプの肝臓ターゲティング部分をいう。ガラクトシル化部分は、ガラクトース、ガラクトサミンおよび／またはＮ－アセチルガラクトサミン残基を含むが、これらに限定されない。「グリコシル化部分」は他の特定のタイプの肝臓ターゲティング部分をいい、グルコース、グルコサミンおよび／またはＮ－アセチルグルコサミンを含むが、これらに限定されない。ある実施態様において、ガラクトシル化またはグリコシル化部分の利用可能なヒドロキシル基の何れか(例えば、炭素１、２、３、４、５または６の何れかに結合したＯＨ)を、リンカーへの官能化のための結合点として使用し得る。

【０１４７】

ここで使用する用語「肝臓ターゲティング部分」は、薬剤(例えば、免疫寛容誘導構築物、ポリペプチドなど)を肝臓に向ける能力を有する部分をいう。肝臓は、肝細胞、類洞上皮性細胞、クッパー細胞、星細胞および／または樹状細胞を含むが、これらに限定されない種々の細胞型を含む。概して、肝臓ターゲティング部分は、これら細胞の１以上にポリペプチドを向ける。各肝臓細胞表面に、肝臓ターゲティング部分を認識し、特異的に結合する受容体が提示される。肝臓ターゲティングは、ガラクトシル化またはグリコシル化部分への抗原またはリガンドの化学コンジュゲーション、下側のガラクトシルまたはグルコシル部分に曝すための抗原またはリガンドの脱シアリル化または内因性抗体の抗原またはリガンドへの特異的結合により達成でき、ここで、抗原またはリガンドは、ガラクトシ

ル化またはグリコシル化部分にコンジュゲートされた、下側のガラクトシルまたはグルコシル部分を露出するために脱シアリル化される。天然に存在する脱シアリル化タンパク質は、本発明のある実施態様の範囲内に含まれない。

【０１４８】

種々の置換基について提供される「数値」および「範囲」は、言及される範囲内の全ての整数を包含することを意図する。例えば、ｎが約１～１００、特に約８～９０およびより特に約４０～８０エチレングリコール基を含む混合物を表す整数として定義されるとき、概して混合物はｎ±約１０％(または１～約２５の小さな整数についてｈ、±３)として特定される整数を含み、ｎは、約１～１００(例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２２、２５、３０、３４、３５、３７、４０、４１、４５、５０、５４、５５、５９、６０、６５、７０、７５、８０、８２、８３、８５、８８、９０、９５、９９、１００、１０５または１１０または範囲の終点を含む列記したもののあらゆる間)を含み得て、本開示の混合物は、１～４、２～４、２～６、３～８、７～１３、６～１４、１８～２３、２６～３０、４２～５０、４６～５７、６０～７８、８５～９０、９０～１１０および１０７～１１３エチレングリコール基などの範囲を含むと解釈されるべきである。組み合わせた用語「約」および「±１０％」または「±３」は、使用するときは、同等な範囲を開示し、具体的支持を提供すると解釈されるべきである。

【０１４９】

ここで使用する用語「任意の」または「所望により」は、その後に記載されている事象または状況が起きても起きなくてもよく、本記載は、該事象または状況が生じる場合および生じない場合を含むことを意味する。

【０１５０】

特定の標的に特異的に結合するペプチドは、その標的の「リガンド」として称される。

【０１５１】

ここで使用する「ポリペプチド」は、翻訳後修飾(例えば、リン酸化またはグリコシル化)および／またはさらなるポリペプチドとの複合体化および／または核酸および／または炭水化物または他の分子との多サブユニット複合体の合成にかかわらず、アミノ酸残基の鎖をいう用語である。プロテオグリカンは、それ故に、ここではポリペプチドとも称する。長ポリペプチド(約５０を超えるアミノ酸を有する)は、「タンパク質」と称する。短ポリペプチド(約５０未満のアミノ酸を有する)は、「ペプチド」と称する。サイズ、アミノ酸組成物および３次構造に依存して、あるポリペプチドは、「抗原結合分子」、「抗体」、「抗体フラグメント」または「リガンド」として称され得る。ポリペプチドは多数の方法で産生され得て、その多くは当分野で周知である。例えば、ポリペプチドは、抽出(例えば、単離細胞から」)、ポリペプチドをコードする組み換え核酸の発現または化学合成により得られ得る。ポリペプチドは、例えば、組み換え技術およびコードされたポリペプチドの発現のために宿主細胞に導入された(例えば、形質転換またはトランスフェクションにより)ポリペプチドをコードする発現ベクターにより産生され得る。

【０１５２】

用語「精製」は、ここでポリペプチドについて使用するとき、化学合成され、実質的に他のポリペプチドで汚染されていないまたは天然に付随する大部分の他の細胞成分(例えば、他の細胞タンパク質、ポリヌクレオチドまたは細胞成分)から分離または単離されているポリペプチドをいう。精製ポリペプチドの例は、乾燥重量で、天然に付随するタンパク質および天然に存在する有機分子が少なくとも７０％ないものをいう。精製ポリペプチドの製造物は、それゆえに、例えば、乾燥重量で、少なくとも７０％、少なくとも７５％、少なくとも８０％、少なくとも９０％または少なくとも９９％ポリペプチドである。ポリペプチドは、精製またはマーキング(例えば、親和性マトリクスへの捕捉、顕微鏡下での可視化)を促進するタグ配列(例えば、ポリヒスチジンタグ、ｍｙｃタグ、ＦＬＡＧ(登録商標)タグまたは他の親和性タグ)も含むように操作され得る。故に、ポリペプチドを含む精製組成物は、特に断らない限り、精製ポリペプチドをいう。用語「単離」は、本発明

のポリペプチドまたは核酸がその天然環境にないことを示す。本発明の単離生成物は、故に、培養上清、部分的富化物、異種源からの産生物、ベクターへのクローン化物または担体中の製造物などに含まれ得る。

【０１５３】

用語「コポリマー」は、２以上のモノマーの重合化をいう。コポリマーは、ランダムコポリマー、勾配コポリマー、ブロックコポリマーまたは前記の混合物であり得る。

【０１５４】

用語「ランダムコポリマー」は、混合された２以上のモノマーの同時の重合化の生成物をいう。ある実施態様において、「ランダムコポリマー」は、ポリマー鎖のどこかの部位にあるモノマーユニットがある確率が、その位置における近隣ユニットの性質に無関係であるとき、統計的にランダムコポリマーである(ベルヌーイ分布)。ある実施態様において、「ランダムコポリマー」は統計的にランダムではない。例えば、種々のモノマーが種々の反応性を有するとき、ポリマー鎖に沿ったモノマー分布は統計的にランダムではなく、むしろ、ある勾配またはブロック特徴を有し得る。Ｙ’として同定される可変基がランダムコポリマーを表すとき、鎖は、W^1およびW^2基の２～約４００まで(またはそれ以上、本明細書の他の箇所に開示するとおりである)のあらゆる配列、例えば－W^1－W^2－W^1－W^2－；－W^2－W^1－W^2－W^1－；－W^1－W^1－W^1－W^2－；－W^1－W^1－W^2－W^2－；－W^1－W^2－W^2－W^1－；－W^1－W^2－W^1－W^2－W^2－W^1－W^2－W^1－；－W^1－W^1－W^2－W^2－W^1－W^2－W^2－W^1－；およびW^2－W^2－W^1－W^2－W^1－W^1－W^1－W^2－W^2－W^1－W^2－W^2－W^1など無限に含み得て、ここで、種々のW^1基およびW^1およびW^2基自体に結合するＺは同一でも異なってもよい。Ｙ’として同定される可変基がランダムコポリマーを表すとき、鎖は、W^3およびW^4基の２～約４００まで(またはそれ以上、本明細書の他の箇所に開示するとおりである)のあらゆる配列、例えば－W^1－W^4－W^3－W^4－；－W^4－W^3－W^4－W^3－；－W^3－W^3－W^3－W^4－；－W^3－W^3－W^4－W^4－；－W^3－W^4－W^4－W^3－；－W^3－W^4－W^3－W^4－W^4－W^3－W^4－W^3－；－W^3－W^3－W^4－W^4－W^3－W^4－W^4－W^3－；およびW^4－W^4－W^3－W^4－W^3－W^3－W^3－W^4－W^4－W^3－W^4－W^4－W^3など無限に含み得て、ここで、種々のW^3基およびW^3およびW^4基自体に結合するＺは同一でも異なってもよい。

【０１５５】

用語「配列同一性」は、ポリペプチド(または核酸)配列比較に関連して使用する。この表現は、特に他の各対照ポリペプチドまたは各対照ポリヌクレオチドへの配列同一性のパーセンテージ、例えば少なくとも８０％、少なくとも８１％、少なくとも８２％、少なくとも８３％、少なくとも８４％、少なくとも８５％、少なくとも８６％、少なくとも８７％、少なくとも８８％、少なくとも８９％、少なくとも９０％、少なくとも９１％、少なくとも９２％、少なくとも９３％、少なくとも９４％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％をいう。特に、問題のポリペプチドおよび対照ポリペプチドは、２０、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００またはそれ以上のアミノ酸の連続ストレッチまたは対照ポリペプチドの全長にわたり、示す配列同一性を示す。さらに、配列がヌクレオチドまたはアミノ酸配列を「含む」と記載されているとき、そのような言及は、特に断らない限り、配列が記載された配列を「含む」、それ「からなる」またはそれ「から本質的になる」ことも含む。

【０１５６】

「特異的結合」は、この用語が生物学的分野で一般に使用されるとおり、非標的組織に比して比較的高い親和性で標的に結合する分子をいい、一般に静電気的相互作用、ファンデルワールス相互作用、水素結合などなどの複数の非共有結合的相互作用を含む。特異的結合相互作用は、抗体－抗原結合、酵素－基質結合およびあるタンパク質－受容体相互作用を特徴づけるが、このような分子は、時に特異的標的以外の組織に結合するが、そのような非標的結合が重要ではない限り、高親和性結合対は、なお特異的結合の定義の範囲に

入る。

【０１５７】

ここで使用する「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される添加物」は、任意かつ全ての溶媒、分散媒体、コーティング、抗細菌および抗真菌剤、等張および吸収遅延剤などを含む。薬学的活性物質のためのこのような媒体および薬剤の使用は、当分野で周知である。慣用の媒体または薬剤が活性成分と不適合でない限り、治療組成物におけるその使用は意図される。補助的活性成分も、組成物に組み込み得る。

【０１５８】

用語「薬学的に許容される塩」は、投与する生物に顕著な刺激を起こさず、化合物の生物学的活性および性質を消失させない化合物の塩をいう。ある実施態様において、塩は、化合物の酸付加塩である。医薬塩は、化合物とハロゲン化水素酸(例えば、塩酸または臭化水素酸)、硫酸、硝酸およびリン酸(例えば２,３－ジヒドロキシプロピルジハイドロゲンホスフェート)などの無機酸の反応により得られ得る。医薬塩は、化合物と、脂肪族または芳香族カルボン酸またはスルホン酸、例えばギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、２－オキソペンタン二酸またはナフタレンスルホン酸などの有機酸の反応によっても得られ得る。医薬塩はまた化合物と、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩もしくはリチウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムまたはマグネシウム塩、炭酸塩、重炭酸塩、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、C_1－C_7アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミンなどの有機塩基の塩およびアルギニンおよびリシンなどのアミノ酸との塩などの塩を形成するための塩基と反応させることによっても得られ得る。例えば、式(Ｉ)の化合物について、窒素ベースの基(例えば、NH_2)のプロトン化により塩が形成されるとき、窒素ベースの基は正荷電を持ち得て(例えば、$-NH_2$は$-NH_3^+$となり得る)、正荷電は負荷電カウンターイオン(例えばCl^-)により平衡となり得ることを、当業者は理解する。ここに開示する化合物を１以上の薬学的に許容される担体、希釈剤または添加物と共に提供し得ることを当業者は理解する。

【０１５９】

用語「生理学的に許容される」または「薬学的に許容される」は、化合物の生物学的活性および性質を消失させず、組成物の送達が意図される動物に明らかな損傷または傷害も引き起こさない、担体、希釈剤または添加物を規定する。

【０１６０】

ここで使用する「担体」は、細胞または組織への化合物の取り込みを促進する化合物をいう。例えば、限定しないが、ジメチルスルホキシド(ＤＭＳＯ)は、対象の細胞または組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一般に使用される担体である。

【０１６１】

ここで使用する「希釈剤」は、明らかな薬理学的活性を欠くが、薬学的に望まれ得る医薬組成物中の成分をいう。例えば、希釈剤は、製造および／または投与には質量が小さすぎる強力な化合物の嵩を増加させるために使用し得る。注射、経口摂取または吸入により投与される化合物の溶解のための液体でもあり得る。当分野での希釈剤の一般的形態は、限定しないが、ヒト血液のｐＨおよび等張性を模倣するリン酸緩衝化食塩水などの緩衝化水溶液である。他の緩衝液を希釈剤として使用し得る。

【０１６２】

ここで使用する「添加物」は、組成物に、限定しないが、嵩、粘度、安定性、結合能、潤滑、崩壊能などを提供するために、医薬組成物に添加される本質的に不活性物質をいう。例えば、抗酸化剤および金属キレート剤などの安定化剤は添加物である。いくつかの実施態様において、医薬組成物は、抗酸化剤および／または金属キレート剤を含む。「希釈剤」は、添加物の１タイプである。

【０１６３】

ここで使用する用語「患者」または「対象」はヒト患者を含むが、ここに開示する主題の本体は、哺乳動物を含む全脊椎動物について有効であり、これらは用語「対象」および「患者」に含まれることが意図される。適当な対象は一般に哺乳動物対象である。ここに記載する主題は、研究ならびに獣医学的および医学的応用に有用である。ここで使用する用語「哺乳動物」は、ヒト、非ヒト霊長類、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ネコ、イヌ、ウサギ、齧歯類(例えば、ラットまたはマウス)、サルなどを含むが、これらに限定されない。ヒト対象は、新生児、幼児、若年、成人および高齢対象を含む。

【０１６４】

ここで使用する用語「処置」または「処置する」は、その簡単かつ通常の意味を有し、例えば、対象の状態(例えば、１以上の症状)の改善、状態の進行の遅延または低減および／または臨床的パラメータ、疾患または病気の変化、病気の治癒などを含む、障害、疾患または病気を有する対象に、有益な効果であり得る調節効果を与えるあらゆるタイプの作用をいう。ある実施態様において、処置は、疾患または障害の予防または保護、すなわち、臨床症状が進展しないようにする；疾患または障害の阻止、すなわち、臨床症状の進展の停止または抑制；および／または疾患または障害の改善、すなわち、臨床症状の退行を引き起こす１以上を含み得る。ある実施態様において、対象の処置は、例えば(ｉ)疾患状態またはそれに付随する症状の重症度の低減または改善；(ii)疾患に付随する症状または免疫応答の期間の短縮；(iii)疾患またはそれに付随する症状の進行に対する保護；(iv)疾患またはそれに付随する症状の退行；(ｖ)疾患に付随する症状の進展または発症に対する保護；(vi)疾患に付随する症状の再発に対する保護；(vii)対象の入院の減少；(viii)入院の長さの短縮；(ix)疾患を有する対象の生存延長；(ｘ)疾患に付随する症状の数の減少；(xi)他の治療の予防または治療効果の増強、改善、補充、補完または増大を含む、効果の１個、２個、３個、４個またはそれ以上を達成する。投与は、限定しないが、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、肝臓内、腹腔内、罹患組織および／または局所への送達を含む、多様な経路により得る。

【０１６５】

ここで使用する用語「操作可能に連結」は、その通常の意味を有する。ある実施態様において、例として、２個の基が操作可能に連結するとき、これら基は、連結基の１以上がその天然の反応性または活性を実質的に失うことなく提供されるように、結合される。ある実施態様において、ここに開示する抗原は、連結剤およびターゲティング剤に操作可能に連結される。

【０１６６】

ここで使用する用語「望まれない免疫応答」は、望ましくない状況をもたらす、対象の免疫系による反応をいう。免疫系の反応は、このような反応が疾患または障害の予防、軽減または治癒ではなく、障害または疾患の誘導または悪化を引き起こす、増強するまたは増悪させるかまたは他の点で関連するならば、望まれない。概して、免疫系の反応は、不適切な標的に対するならば、疾患を引き起こす、増強するまたは増悪させる。例えば、望まれない免疫応答は、移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患およびアレルギーまたは過敏症を含むが、これらに限定されない。

【０１６７】

用語「バリアント」は、由来するタンパク質(または核酸鎖)に比して、その長さ、配列または構造の１以上の変化により異なる、タンパク質(または核酸)をいう。タンパク質バリアントが由来するポリペプチドは、親ポリペプチドまたはポリヌクレオチドとしても知られる。用語「バリアント」は、親分子の「フラグメント」または「誘導体」を含む。概して、「フラグメント」は親分子より長さまたはサイズが小さく、一方「誘導体」は、親分子に比して、配列または構造に１以上の差異を示す。また含まれるのは、翻訳後修飾タンパク質(例えばグリコシル化、リン酸化、ユビキチン化、パルミトイル化またはタンパク質分解開裂タンパク質)を含むが、これらに限定されない修飾分子およびメチル化ＤＮＡなどの修飾核酸である。また、ＲＮＡ－ＤＮＡハイブリッドなどの、しかし、これに限定されない異なる分子の混合物は、用語「バリアント」に包含される。天然に存在するお

よび人為的に構築したバリアントは、ここで使用する用語「バリアント」に含まれると解釈される。さらに、本発明で有用なバリアントは、バリアントが親分子の少なくとも１個の生物学的活性(例えば、機能的に活性)である限り、親分子のホモログ、オルソログまたはパラログまたは人為的に構築したバリアントに由来し得る。バリアントは、由来する親ポリペプチドに対するある程度の配列同一性により特徴づけられ得る。より厳密に、本発明の状況におけるタンパク質バリアントは、その親ポリペプチドと少なくとも８０％配列同一性を示し得る。好ましくはタンパク質バリアントの配列同一性は、２０、３０、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００またはそれ以上のアミノ酸の連続ストレッチにわたる。上記のとおり、いくつかの実施態様において、バリアントは、非修飾または天然対照配列に約８０％、約８５％、約９０％、約９５％、約９７％、約９８％、約９９％機能的等価を示す(および挙げた数字の間のあらゆる程度の機能的等価)。

【０１６８】

基が「場合により置換されている」と記載されるとき、その基は、置換されていなくても、示される置換基の１以上で置換されていてもよい。同様に、基が「非置換または置換」(または「置換または非置換」)として記載されるとき、置換されるならば、置換基は、示される置換基の１以上から選択され得る。置換基が示されていないならば、「場合により置換されている」または「置換」基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、シクロアルキル(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、ヘテロシクリル(アルキル)、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、Ｏ－カルバミル、Ｎ－カルバミル、Ｃ－アミド、Ｎ－アミド、Ｓ－スルホンアミド、Ｎ－スルホンアミド、Ｃ－カルボキシ、Ｏ－カルボキシ、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、スクシンイミジルエステル、イソインドリン－１,３－ジオン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミン基、二置換アミン基、一置換アミン(アルキル)、二置換アミン(アルキル)、ジアミノ－基、ジエーテル－、ポリアミノ－およびポリエーテル－から個々におよび独立して選択される１以上の基で置換され得る。

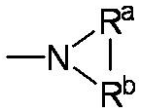
【０１６９】

ここで使用する「C_{a-b}」(ここで、「ａ」および「ｂ」は整数である)は、基における炭素原子数をいう。示される基は、「ａ」から「ｂ」(両端を含む)炭素原子を含み得る。故に、例えば、「C_{1-4}アルキル」基は、１～４個の炭素を有する全アルキル基、すなわち、CH_3－、CH_3CH_2－、$CH_3CH_2CH_2$－、$(CH_3)_2CH$－、$CH_3CH_2CH_2CH_2$－、$CH_3CH_2CH(CH_3)$－および$(CH_3)_3C$－をいう。「ａ」および「ｂ」が指定されていないならば、その定義で最も広い範囲が仮定される。疑いを避けるため、「C_{a-b}」がヘテロ原子を有する構造をいうとき、ヘテロ原子は、「ａ」～「ｂ」の間で提供され得る。例えば、C_{1-4}ヘテロアルキル基は、１～４個の炭素を有する全ヘテロアルキル基、すなわち、CH_3O－、CH_3CH_2O－、CH_3OCH_2－、$CH_3OCH_2CH_2$－、$CH_3OCH_2CH_2CH_2$－などをいう。同様に、「C_{a-b}」がアルケニルまたはアルキニル基の構造をいうとき、二重結合または三重結合は、「ａ」～「ｂ」炭素の何れかの間にあり得る。

【０１７０】

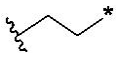
２個の「Ｒ」基が「一体となって」と記載されているとき、Ｒ基およびそれらが結合する原子は、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロ環を形成し得る。例えば、限定しないが、NR^aR^b基のR^aおよびR^bが「一体となって」と示されるとき、互いに共有結合して、環

【化４２】

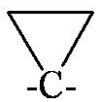


を形成することを意味する。

【０１７１】
用語「アミノ」および「アミン」は、NR_3、NH_3、NHR_2およびNH_2R(ここで、Ｒは本明細書の他の箇所に記載されるとおりであり得る)などの窒素含有基をいう。故に、ここで使用する「アミノ」は、１級アミン、２級アミンまたは３級アミンをいい得る。
【０１７２】
ここで使用する用語「アルキル」は、完全飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル部分は分岐鎖でも直鎖でもよい。分岐アルキル基の例は、イソ－プロピル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルなどを含むが、これらに限定されない。直鎖アルキル基の例は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチルなどを含むが、これらに限定されない。アルキル基は１～３０個の炭素原子を有し得る(本明細書に示されるとき、「１～３０」などの数値範囲は、その範囲の各整数をいう；例えば、「１～３０個の炭素原子」は、アルキル基が１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個など、３０個の炭素原子(３０を含む)からなり得ることを意味するが、本定義はまた数値範囲が指定されない用語「アルキル」の存在もカバーする)。アルキル基は、１～１２個の炭素原子を有する中サイズアルキルでもあり得る。アルキル基は、１～６個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。アルキル基は置換または非置換であり得る。単なる例として、「C_1－C_5アルキル」は、アルキル鎖に１～５個の炭素原子がある、すなわち、アルキル鎖はメチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル(分岐および直鎖)などから選択されること、典型的アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、３級ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含むが、決して限定されない。
【０１７３】
ここで使用する用語「アルキレン」は、二価完全飽和直鎖脂肪族炭化水素基をいう。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレンおよびオクチレンを含むが、これらに限定されない。アルキレン基は、～～～～、続いていくつかの炭素原子、続いて「＊」により表され得る。例えば、
【化４３】



はエチレンを表す。アルキレン基は１～３０個の炭素原子を有し得る(本明細書に示されるとき、「１～３０」などの数値範囲は、その範囲の各整数をいう；例えば、「１～３０個の炭素原子」は、アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子など３０個の炭素原子(３０を含む)からなり得ることを意味するが、本定義はまた数値範囲が指定されない用語「アルキレン」の存在もカバーする)。アルキレン基は、１～１２個の炭素原子を有する中サイズアルキルでもあり得る。アルキレン基は１～４個の炭素原子を有する低級アルキルでもあり得る。アルキレン基は置換または非置換であり得る。例えば、低級アルキレン基は、１以上の水素の低級アルキレン基による置き換えおよび／または同じ炭素の両水素のC_{3-6}単環式シクロアルキル基(例えば、
【化４４】



)での置換により置換され得る。
【０１７４】
ここで使用する用語「アルケニル」は、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニルなどを含むが、これらに限定されない炭素二重結合を含む２～２０個の炭素原子の一価直鎖または分岐鎖ラジカルをいう。アルケ

ニル基は非置換または置換であり得る。

【０１７５】

ここで使用する用語「アルキニル」は、１－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニルなどを含むが、これらに限定されない炭素三重結合を含む２～２０個の炭素原子の一価直鎖または分岐鎖ラジカルをいう。アルキニル基は非置換または置換であり得る。

【０１７６】

ここで使用する「シクロアルキル」は、完全飽和(二重または三重結合が無い)単または多環状(例えば二環式)炭化水素環系をいう。２以上の環からなるとき、これら環は、縮合、架橋またはスピロ様式で互いに結合され得る。ここで使用する用語「縮合」は、２個の原子および共通の１個の結合を有する２個の環をいう。ここで使用する用語「架橋シクロアルキル」は、シクロアルキルが非隣接原子を接続する１以上の原子の結合を含む化合物をいう。ここで使用する用語「スピロ」は、共通の１個の原子を有し、２個の環が架橋により連結されていない２個の環をいう。シクロアルキル基は、環に３～３０個の原子、環に３～２０個の原子、環に３～１０個の原子、環に３～８個の原子または環に３～６個の原子を含み得る。シクロアルキル基は非置換または置換であり得る。モノ－シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含むが、決して限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ－１Ｈ－フェナレニルおよびテトラデカヒドロアントラセニルであり；架橋シクロアルキル基の例は、ビシクロ[１.１.１]ペンチル、アダマンタニルおよびであり；そしてスピロシクロアルキル基の例は、スピロ[３.３]ヘプタンおよびスピロ[４.５]デカンを含む。

【０１７７】

ここで使用する「シクロアルケニル」は、少なくとも１個の環に１以上の二重結合を含む単または多環状(例えば二環式)炭化水素環系をいう；しかし、１個を超えて存在するならば、二重結合は、環全部に完全非局在化パイ電子系を形成できない(そうでなければ、この基は、ここに定義する「アリール」である)。シクロアルケニル基は、環に３～１０個の原子、環に３～８個の原子または環に３～６個の原子を含み得る。２以上の環からなるとき、これら環は、縮合、架橋またはスピロ様式で互いに結合され得る。シクロアルケニル基は非置換または置換であり得る。

【０１７８】

ここで使用する「アリール」は、全環をとおして完全非局在化パイ電子系を有する炭素環式(全炭素)単環式または多環式(例えば二環式)芳香環系(２個の炭素環式環が化学結合を共有するとき、縮合環系を含む)をいう。アリール基の炭素原子数は、変わり得る。例えば、アリール基はC_6－C_{14}アリール基、C_6－C_{10}アリール基またはC_6アリール基であり得る。アリール基の例は、ベンゼン、ナフタレンおよびアズレンを含むが、これらに限定されない。アリール基は置換または非置換であり得る。

【０１７９】

ここで使用する「ヘテロアリール」は、１以上のヘテロ原子(例えば、１、２または３ヘテロ原子)、すなわち、窒素、酸素および硫黄を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素を含む、単環式または多環式(例えば二環式)芳香環系(完全非局在化パイ電子系の環系)をいう。ヘテロアリール基の環における原子数は、変わり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環に４～１４個の原子、環に５～１０個の原子または環に５～６個の原子、例えば、９個の炭素原子および１個のヘテロ原子；８個の炭素原子および２個のヘテロ原子；７個の炭素原子および３個のヘテロ原子；８個の炭素原子および１個のヘテロ原子；７個の炭素原子および２個のヘテロ原子；６個の炭素原子および３個のヘテロ原子；５個の炭素原子および４個のヘテロ原子；５個の炭素原子および１個のヘテロ原子；４個の炭素原子および２個のヘテロ原子；３個の炭素原子および３個のヘテロ原子；４個の炭素原子および１個のヘテロ原子；３個の炭素原子および２個のヘテロ原子；または２個の炭素原子および３個のヘテロ原子を含み得る。さらに、用語「ヘテロアリール」は、少なくとも２個のアリール環および少なくとも１個のヘテロアリール環または少なくとも２個の

ヘテロアリール環などの２個の環が少なくとも１個の化学結合を共有する縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例は、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、１,２,３－オキサジアゾール、１,２,４－オキサジアゾール、チアゾール、１,２,３－チアジアゾール、１,２,４－チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソキサゾール、ベンゾイソキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンおよびトリアジンを含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。

【０１８０】

ここで使用する「ヘテロシクリル」または「ヘテロ脂環式」は、炭素原子が１～５ヘテロ原子と共に環系を構成する、３員、４員、５員、６員、７員、８員、９員、１０員、１８員単環式、二環式および三環式環系をいう。ヘテロ環は、所望により、いずれにしても、完全非局在化パイ電子系が環全部に生じない方法で、置換された、１以上の不飽和結合を含み得る。ヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素を含むが、これらに限定されない炭素以外の元素である。ヘテロ環は、さらにラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミドおよび環状カルバメートなどのオキソ系およびチオ系を含む定義を作るように、１以上のカルボニルまたはチオカルボニル官能基を含む。２以上の環からなるとき、これら環は、縮合、架橋またはスピロ様式で一緒に結合され得る。ここで使用する用語「縮合」は、２個の原子および共通の１個の結合を有する２個の環をいう。ここで使用する用語「架橋ヘテロシクリル」または「架橋ヘテロ脂環式」は、ヘテロシクリルまたはヘテロ脂環式が非隣接原子を接続する１以上の原子の結合を含む、化合物をいう。ここで使用する用語「スピロ」は、共通の１個の原子を有し、２個の環が架橋により連結されていない２個の環をいう。ヘテロシクリルおよびヘテロ脂環式基は、環に３～３０個の原子、環に３～２０個の原子、環に３～１０個の原子、環に３～８個の原子または環に３～６個の原子。例えば、５個の炭素原子および１個のヘテロ原子；４個の炭素原子および２個のヘテロ原子；３個の炭素原子および３個のヘテロ原子；４個の炭素原子および１個のヘテロ原子；３個の炭素原子および２個のヘテロ原子；２個の炭素原子および３個のヘテロ原子；１個の炭素原子および４個のヘテロ原子；３個の炭素原子および１個のヘテロ原子；または２個の炭素原子および１個のヘテロ原子を含み得る。さらに、ヘテロ脂環式におけるあらゆる窒素は、４級化され得る。ヘテロシクリルまたはヘテロ脂環式基は非置換または置換であり得る。このような「ヘテロシクリル」または「ヘテロ脂環式」基の例は、１,３－ジオキシン、１,３－ジオキサン、１,４－ジオキサン、１,２－ジオキソラン、１,３－ジオキソラン、１,４－ジオキソラン、１,３－オキサチアン、１,４－オキサチイン、１,３－オキサチオラン、１,３－ジチオール、１,３－ジチオラン、１,４－オキサチアン、テトラヒドロ－１,４－チアジン、２Ｈ－１,２－オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ－１,３,５－トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンＮ－オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、ピロリドン、ピロリジオン、４－ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、２－オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、４Ｈ－ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホンおよびそれらのベンゾ縮合アナログ(例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリンおよび／または３,４－メチレンジオキシフェニル)を含むが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル基の例は、２－アザスピロ[３.３]ヘプタン、２－オキサスピロ[３.３]ヘプタン、２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン、２,６－ジアザスピロ[３.３]ヘプタン、２－オキサスピロ[３.４]オクタンおよび２－アザスピロ[３.４]オクタンを含む。

【０１８１】
ここで使用する「アラルキル」および「アリール(アルキル)」は、置換基として、低級アルキレン基を介して結合したアリール基をいう。アラルキルの低級アルキレンおよびアリール基は置換または非置換であり得る。例は、ベンジル、２－フェニルアルキル、３－フェニルアルキルおよびナフチルアルキルを含むが、これらに限定されない。
【０１８２】
ここで使用する「ヘテロアラルキル」および「ヘテロアリール(アルキル)」は、置換基として、低級アルキレン基を介して結合した、ヘテロアリール基をいう。ヘテロアラルキルの低級アルキレンおよびヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。例は、２－チエニルアルキル、３－チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキルおよびイミダゾリルアルキルおよびそれらのベンゾ縮合アナログを含むが、これらに限定されない。
【０１８３】
「ヘテロ脂環式(アルキル)」および「ヘテロシクリル(アルキル)」は、置換基として、低級アルキレン基を介して結合した、ヘテロ環式またはヘテロ脂環式基をいう。(ヘテロ脂環式)アルキルの低級アルキレンおよびヘテロシクリルは置換または非置換であり得る。例は、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル(メチル)、ピペリジン－４－イル(エチル)、ピペリジン－４－イル(プロピル)、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン－４－イル(メチル)および１,３－チアジアン－４－イル(メチル)を含むが、これらに限定されない。
【０１８４】
ここで使用する用語「ヒドロキシ」は、－ＯＨ基をいう。
【０１８５】
ここで使用する「アルコキシ」は、式－ＯＲ(式中、Ｒはここに定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)である)をいう。アルコキシの非限定的一覧は、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、１－メチルエトキシ(イソプロポキシ)、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、フェノキシおよびベンズオキシである。アルコキシは置換または非置換であり得る。
【０１８６】
ここで使用する「アシル」は、置換基として、カルボニル基を介して結合した水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)およびヘテロシクリル(アルキル)をいう。例は、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイルおよびアクリルを含む。アシルは置換または非置換であり得る。
【０１８７】
「シアノ」基は、「－ＣＮ」基をいう。
【０１８８】
ここで使用する用語「ハロゲン原子」または「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などの、元素周期表７族の放射安定な原子のいずれかを意味する。
【０１８９】
「チオカルボニル」基は、「－Ｃ(Ｓ)Ｒ」基(式中、ＲはＯ－カルボキシについて定義したのと同じであり得る)をいう。チオカルボニルは置換または非置換であり得る。
【０１９０】
「Ｏ－カルバミル」基は、「－ＯＣ(Ｏ)Ｎ(R_AR_B)」基(式中、R_AおよびR_Bは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｏ－カルバミルは置換または非置換であり得る。ここに定義するR_AおよびR_B(または別の構造について本明細書の他の箇所で)は、本明細書の他の箇所に示すとおり、「一体

となって」よい。

【０１９１】

「Ｎ－カルバミル」基は、「ＲＯＣ(Ｏ)Ｎ(ＲＡ)－」基(式中、ＲおよびＲＡは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｎ－カルバミルは置換または非置換であり得る。

【０１９２】

「Ｃ－アミド」基は、「－Ｃ(Ｏ)Ｎ(ＲＡＲＢ)」基(式中、ＲＡおよびＲＢは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｃ－アミドは置換または非置換であり得る。

【０１９３】

「Ｎ－アミド」基は、「ＲＣ(Ｏ)Ｎ(ＲＡ)－」基(式中、ＲおよびＲＡは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｎ－アミドは置換または非置換であり得る。

【０１９４】

「Ｓ－スルホンアミド」基は、「－ＳＯ２Ｎ(ＲＡＲＢ)」基(式中、ＲＡおよびＲＢは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｓ－スルホンアミドは置換または非置換であり得る。

【０１９５】

「Ｎ－スルホンアミド」基は、「ＲＳＯ２Ｎ(ＲＡ)－」基(式中、ＲおよびＲＡは独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｎ－スルホンアミドは置換または非置換であり得る。

【０１９６】

「Ｏ－カルボキシ」基は、「ＲＣ(Ｏ)Ｏ－」基(式中、Ｒは、ここに定義する水素、アルキル(例えば、Ｃａ－ｂアルキル)、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。Ｏ－カルボキシは置換または非置換であり得る。

【０１９７】

用語「エステル」および「Ｃ－カルボキシ」は、「－Ｃ(Ｏ)ＯＲ」基(式中、ＲはＯ－カルボキシについて定義したのと同じであり得る)をいう。エステルおよびＣ－カルボキシは置換または非置換であり得る。

【０１９８】

「ニトロ」基は、「－ＮＯ２」基をいう。

【０１９９】

「スルフェニル」基は、「－ＳＲ」基(式中、Ｒは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。スルフェニルは置換または非置換であり得る。

【０２００】

「スルフィニル」基は、「－Ｓ(Ｏ)－Ｒ」基(式中、Ｒはスルフェニルに関して定義したのと同じであり得る)をいう。スルフィニルは置換または非置換であり得る。

【０２０１】

「スルホニル」基は、「$ＳＯ_2Ｒ$」基(式中、Ｒはスルフェニルに関して定義したのと同じであり得る)をいう。スルホニルは置換または非置換であり得る。

【０２０２】

ここで使用する「ハロアルキル」は、水素原子の１以上がハロゲンで置換されたアルキル基(例えば、モノ－ハロアルキル、ジ－ハロアルキル、トリ－ハロアルキルおよびポリハロアルキル)をいう。このような基は、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、１－クロロ－２－フルオロメチル、２－フルオロイソブチルおよびペンタフルオロエチルを含むが、これらに限定されない。ハロアルキルは置換または非置換であり得る。

【０２０３】

ここで使用する「ハロアルコキシ」は、水素原子の１以上がハロゲンで置換されたアルコキシ基(例えば、モノ－ハロアルコキシ、ジ－ハロアルコキシおよびトリ－ハロアルコキシ)をいう。このような基は、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、１－クロロ－２－フルオロメトキシおよび２－フルオロイソブトキシを含むが、これらに限定されない。ハロアルコキシは置換または非置換であり得る。

【０２０４】

「一置換アミン」基は、「$－ＮＨＲ_A$」基(式中、$Ｒ_A$は、ここに定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。$Ｒ_A$は置換または非置換であり得る。「一置換アミン」は、「$－ＮＲ_AＲ_B$」として示すことができ、ここで、$Ｒ_A$または$Ｒ_B$の一方は－Ｈである(アミンにおけるとおり、$Ｒ_A$および$Ｒ_B$両方は－Ｈである)。一置換アミン基は、例えば、モノ－アルキルアミン基、モノ$－Ｃ_1－Ｃ_6$アルキルアミン基、モノ－アリールアミン基、モノ$－Ｃ_6－Ｃ_{10}$アリールアミン基などを含む。一置換アミン基の例は、－ＮＨ(メチル)、－ＮＨ(フェニル)などを含むが、これらに限定されない。

【０２０５】

「二置換アミン」基は、「$－ＮＲ_AＲ_B$」基(式中、$Ｒ_A$および$Ｒ_B$は、独立してここに定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)をいう。$Ｒ_A$および$Ｒ_B$は、独立して置換または非置換であり得る。二置換アミン基は、例えば、ジ－アルキルアミン基、ジ$－Ｃ_1－Ｃ_6$アルキルアミン基、ジ－アリールアミン基、ジ$－Ｃ_6－Ｃ_{10}$アリールアミン基などを含み得る。二置換アミン基の例は、$－Ｎ(メチル)_2$、－Ｎ(フェニル)(メチル)、－Ｎ(エチル)(メチル)などを含むが、これらに限定されない。

【０２０６】

ここで使用する「一置換アミン(アルキル)」基は、置換基として、低級アルキレン基を介して結合した、ここに提供される一置換アミンをいう。一置換アミン(アルキル)は置換または非置換であり得る。一置換アミン(アルキル)基は、例えば、モノ－アルキルアミン(アルキル)基、モノ$－Ｃ_1－Ｃ_6$アルキルアミン($Ｃ_1－Ｃ_6$アルキル)基、モノ－アリールアミン(アルキル基)、モノ$－Ｃ_6－Ｃ_{10}$アリールアミン($Ｃ_1－Ｃ_6$アルキル)基などを含み得る。一置換アミン(アルキル)基の例は、$－ＣＨ_2ＮＨ$(メチル)、$－ＣＨ_2ＮＨ$(フェニル)、$－ＣＨ_2ＣＨ_2ＮＨ$(メチル)、$－ＣＨ_2ＣＨ_2ＮＨ$(フェニル)などを含むが、これらに限定されない。

【０２０７】

ここで使用する「二置換アミン(アルキル)」基は、置換基として、低級アルキレン基を

介して結合した、ここに提供する二置換アミンをいう。二置換アミン(アルキル)は置換または非置換であり得る。二置換アミン(アルキル)基は、例えば、ジアルキルアミン(アルキル)基、ジ－C_1－C_6アルキルアミン(C_1－C_6アルキル)基、ジ－アリールアミン(アルキル)基、ジ－C_6－C_{10}アリールアミン(C_1－C_6アルキル)基などを含み得る。二置換アミン(アルキル)基の例は、－CH_2N(メチル)$_2$、－CH_2N(フェニル)(メチル)、－NCH_2(エチル)(メチル)、－CH_2CH_2N(メチル)$_2$、－CH_2CH_2N(フェニル)(メチル)、－NCH_2CH_2(エチル)(メチル)などを含むが、これらに限定されない。

【０２０８】

置換基の数が特定されていないとき(例えばハロアルキル)、１以上の置換基が存在し得る。例えば、「ハロアルキル」は、１以上の同一または異なるハロゲンを含み得る。他の例として、「C_1－C_3アルコキシフェニル」は、１個、２個または３個の原子を含む１以上の同一または異なるアルコキシ基を含み得る。

【０２０９】

ここで使用するラジカルは、ラジカルを含む種が、他の種と共有結合できるように単一、不対電子を有する種をいう。故に、この状況で、ラジカルは必ずしも遊離ラジカルではない。むしろ、ラジカルは、大型分の特定部分を示す。用語「ラジカル」は用語「基」と相互交換可能に使用される。

【０２１０】

ここで使用する用語「ジアミノ－」は、「－$NR_A(R_B)N(R_C)$－」基(式中、R_BおよびR_Cは、独立して、ここに定義する水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得るおよびR_Aは２個のアミノ基を接続し、(R_BおよびR_Cと独立して)、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得る)を意味する。例えば、R_Aは、－$(CH_2)_{x'}$－(ここで、x'は１、２、３、４、５、６、１０、１５、２０に満たないまたは等しい整数であるまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である)であり得る。R_A、R_BおよびR_Cは、独立して置換または非置換であり得る。

【０２１１】

ここで使用する用語「エーテル」は、「－R_B－O－R_A」基(式中、R_Aは、ここに定義する水素、場合により置換されているC_{1-6}アルキルであり得る、R_Bはここに定義する直接結合または場合により置換されているC_{1-6}アルキルである)を意味する。R_AおよびR_Bは、ここに定義するとおり、独立してさらに置換または非置換であり得る。

【０２１２】

ここで使用する用語「ジエーテル－」は、「－O－R_D－O－R_E」基(式中、R_DおよびR_Eは独立してここに定義するアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)またはヘテロシクリル(アルキル)であり得て、R_Dは２個のO基を接続する)を意味する。R_Eは－Hでもよい。いくつかの実施態様において、R_Dは－$(CH_2)_{x''}$－(式中、x''は１、２、３、４、５、６、１０、１５、２０に満たないまたは等しい整数であるまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である)を意味する。R_DおよびR_Eは、所望により置換または非置換であり得る。

【０２１３】

ここで使用する用語「ポリアミノ」は、反復－$N(R_B)$アルキル－基を意味する。例えば、用語ポリアミノは、－$N(R_B)$アルキル－$N(R_B)$アルキル－$N(R_B)$アルキル－$N(R_B)$アルキル－を含み得る。ある実施態様において、ポリアミノのアルキルは、本明細書の他の箇所に開示するとおりである。この例では４反復ユニットしかないが、用語「ポリアミノ」は１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０反復ユニット(ここで、R_Bおよびアルキルは本明細書の他の箇所に定義するとおりである)からなり得る。ここに

記載するとおり、ポリアミノは、介在アルキル基(ここで、アルキルは本明細書の他の箇所に定義するとおりである)を有するアミン基を含む。いくつかの実施態様において、ポリアミノのアルキル(例えば、Ｎ原子と離れる)は、１、２、３、４またはそれ以上のメチレンユニット(例えば、－ＣＨ$_2$－)を有する。ポリアミノは、アミン基またはポリアミノは末端基であるアルキルとしてまたはポリアミノが２個の原子を架橋－Ｎ(Ｒ$_C$)－として終結し得る。例えば、メチレンジアミノ(－ＮＨＣＨ$_2$ＮＨ－)、エチレンジアミノ(－ＮＨ(ＣＨ$_2$)$_2$ＮＨ－)などの何れかは、ポリアミノ基と考えられる。いくつかの実施態様において、ポリアミノは、場合により置換されている－Ｎ(Ｒ$_C$)－で終結する。例えば、ポリアミノは、－Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルなどで置換される－Ｎ(Ｒ$_C$)－で終結し得る。

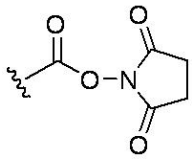
【０２１４】

ここで使用する用語「ポリエーテル」は、反復－Ｏアルキル－基(例えば、－Ｏ－Ｒ$_D$－Ｏ－であって、ここで、Ｒ$_D$はアルキル本明細書の他の箇所に開示するとおりである)を意味する。例えば、用語ポリエーテルは、－Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキルを含み得る。ポリエーテルは、介在アルキル基(ここで、アルキルは本明細書の他の箇所に定義するとおりである)を有する－Ｏ－(エーテル)を含む１０反復ユニットを有し得る。ポリエーテルは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれ以上の反復ユニットを有し得る。いくつかの実施態様において、エーテルのアルキル(例えば、２個の－Ｏ－原子を分ける)は、１、２、３、４またはそれ以上のメチレンユニット(例えば、－ＣＨ$_2$－)を有する。ポリエーテルは、ヒドロキシ基でまたはポリエーテルが末端基であるアルキルとしてまたはポリエーテルが２個の原子を架橋する－Ｏ－で終結し得る。ポリエーテルは、－Ｏ－で終結し得る。いくつかの実施態様において、ポリエーテルは、場合により置換されている－Ｏ－で終結し得る。例えば、ポリエーテルは、－Ｈ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルなどで置換されている－Ｏ－で終結し得る。

【０２１５】

ここで使用する用語スクシンイミジルエステルは、次の構造をいう。

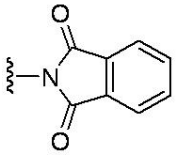
【化４５】



【０２１６】

ここで使用する用語イソインドリン－１,３－ジオンは、次の構造をいう。

【化４６】



【０２１７】

整数の範囲が示されるとき、範囲は、範囲内に入るあらゆる数値および範囲の終端を規定する数値を含む。例えば、「１～２０の整数」が使用されるとき、該範囲に開示される整数は、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０など、２０および２０を含む。用語「１～１００の整数」が使用されるとき、開示される整数は、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、５０、５１、５２、５３など、１００および１００を含む。

【０２１８】

肝臓ターゲティングのための組成物

本発明のいくつかの実施態様は、免疫寛容のための化合物、組成物(例えば、医薬組成物)または構築物に関する。ある実施態様において、化合物、組成物または構築物はポリマーであるおよび／またはポリマー領域を含む。ある実施態様において、免疫寛容は、こ

こに提供する開示に基づき、多様な抗原に対して誘導され得る。例えば、抗原は、移植レシピエントが望まれない免疫応答を生ずる外来移植抗原(例えば、移植片拒絶)、患者が望まない免疫(例えば、アレルギー性または過敏症)応答を生ずる外来食物、動物、植物もしくは環境抗原、患者が望まれない免疫応答(例えば、過敏症および／または治療活性低減)を生ずる治療剤、患者が望まれない免疫応答(例えば、自己免疫性疾患)を生ずる自己抗原またはこのようなタイプの抗原の何れかの寛容原性部分(例えば、フラグメントまたはエピトープ)を含むが、これらに限定されない、内因性(例えば、自己抗原)または外因性(例えば、外来抗原)であり得る。

【０２１９】

いくつかの実施態様において、ここに開示するとおり、対象における抗原特異的免疫寛容の誘導のための化合物(例えば、構築物)が提供される。いくつかの実施態様において、化合物は抗原を含む、リンカー、ターゲティング部分(例えば、肝臓ターゲティング部分)および終端ユニット。いくつかの実施態様において、抗原は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、完全長および／または天然抗原、寛容原性抗原の一部および／または抗原の模倣体であり得る。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、対象に単独で提示されたとき、対象における望まれない免疫応答を誘導できる。いくつかの実施態様において、リンカーは１以上のポリマー部分を含む。ある実施態様において、リンカー(および／またはそのポリマー部分)は、リビング可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)重合化により製造される。本明細書の他の箇所に開示するとおり、ＲＡＦＴ重合化は、リンカーのポリマー部分を提供するために、ＲＡＦＴ重合化に適するあらゆるモノマーの重合に使用され得る(アクリル酸(メタクリル酸を含む)、アクリルアミド(メタクリルアミドを含むが、これに限定されない)などを含むが、これらに限定されない)。ある実施態様において、リンカーは、アクリリルポリマー部分を含む。ある実施態様において、リンカーのアクリリル部分はα末端およびω末端を含む。ある実施態様において、アクリリルポリマー部分のω末端(リンカーのω側)は、リンカーの活性末端であり、分裂およびポリマー鎖伸長が生ずる(または完全重合化が起こる)。ある実施態様において、アクリリルポリマー部分のα末端(リンカーのα側)は、ＲＡＦＴポリマー鎖の遠位または逆末端(ω側の逆)であり、伸張しているポリマー鎖が残る不活性末端である。本明細書の他の箇所に開示するとおり、ＲＡＦＴ反応は、ＲＡＦＴ　ＣＴＡフラグメントを生ずるＲＡＦＴ試薬を使用して、実施される。ある実施態様において、重合化後、アクリリルポリマーのα末端(「アルファ」末端)は、ＲＡＦＴ試薬のレジデントを含み、ω末端(「ガンマ」末端)は、ＣＴＡレムナントを含む。いくつかの実施態様において、アクリリルポリマーのα末端でのＲＡＦＴ試薬のレジデントは、さらなる官能化および／または修飾のための反応性基を含む(例えば、重合化後)。他の実施態様において、アクリリルポリマーのα末端でのＲＡＦＴ試薬のレジデントは、さらなる官能化のための反応性基を含まない(およびその代わり終端ユニットである)。ある実施態様において、α末端またはω末端の一方は、寛容原性構築物の終端ユニットに結合できおよび／またはそれであり得る。ある実施態様において、α末端またはω末端何れかを抗原に結合し得る。例えば、ある実施態様において、抗原を、α末端でリンカーに結合する(およびω末端は終端ユニットに結合される)。他の実施態様において、抗原を、ω末端でリンカーに結合する(およびα末端は終端ユニットに結合できおよび／またはそれであり得る)。いくつかの実施態様において、リンカーは、開裂可能な結合を介して抗原に結合する。ある実施態様において、開裂可能な結合は、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルユニットである。いくつかの実施態様において、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルは、各々、対象への化合物の投与により開裂され、リンカーから抗原を遊離するように配置される。いくつかの実施態様において、ジスルフィドは、ジスルフィド結合を提供するためのチオール反応性リンカーおよび抗原の硫黄へのリンカー結合の硫黄を使用して形成される。いくつかの実施態様において、ジスルファニルエチルエステルは、アミン反応性リンカーを使用して形成される。いくつかの実施態様において、抗原のアミンは、リンカーのジスルファニルエチルエステル前駆体(例えば、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミドエステルまたは他の脱離基を

有する前駆体)と反応して、ジスルファニルエチルエステルを提供する。

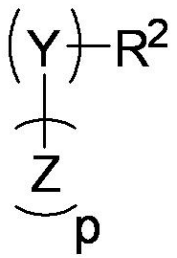
【０２２０】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーはコポリマーを含む。いくつかの実施態様において、コポリマー(例えば、ランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーまたは前記の混合物)は、１以上のアクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、リンカーは複数のアクリリルユニット(例えば、２、３、４またはそれ以上のタイプの反復ユニット)を含む。ある実施態様において、リンカーは少なくとも第一アクリリルユニットおよび第二アクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットは第一エチルアセトアミド官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットは第二エチルアセトアミド官能基を含む。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールにコンジュゲートされる。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基は、脂肪族基、アルコールまたは脂肪族アルコールに接続(例えば、結合またはコンジュゲート)される。いくつかの実施態様において、第二エチルアセトアミド官能基はスペーサーとして作用する。いくつかの実施態様において、リンカーは、対象への化合物の投与により開裂され、リンカーから寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分を遊離するジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステル配置を介して、寛容が望まれる抗原またはその寛容原性部分に結合される。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分はガラクトシル化またはグリコシル化部分を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は、第一エチルアセトアミド官能基を介してリンカーに結合される。いくつかの実施態様において、第一エチルアセトアミド官能基は、アミノ、ポリアミノ、エーテル、ポリエーテルまたは脂肪族基を介して肝臓ターゲティング部分に接続(例えば、接続基を介する共有結合)される。いくつかの実施態様において、ポリアミノまたはポリエーテルは、２～１０反復ユニットまたはそれ以上(例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０またはそれ以上)を有する。いくつかの実施態様において、ポリエーテルは、プロピレングリコール反復ユニット(例えば、－(ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ)－)を含む。いくつかの実施態様において、ポリエーテルは、エチレングリコール反復ユニット(例えば、－(ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ)－)を含む。いくつかの実施態様において、肝臓ターゲティング部分は、鎖基(例えば、接続基)を介して第一エチルアセトアミド官能基に接続され得る。

【０２２１】

本明細書の他の箇所に開示するとおり、ここに開示する寛容原性化合物は、可逆的付加開裂連鎖移動反応(ＲＡＦＴ)重合化を使用して製造され得る。ある実施態様において、ここに開示する寛容原性化合物の中間体を構造で記載し得る。ある実施態様において、ここに開示する寛容原性化合物の中間体を式(Ａ)として構造で記載し得る。

【化４７】



式(Ａ)

〔式中、Ｙはリンカー部分を含み、Ｚはターゲティング剤(例えば、肝臓ターゲティング剤)を含み、Ｒ^{2}は末端キャッピング基(例えば、ＣＴＡレムナント)であり、ｐは２～２５０の整数であり(または本明細書の他の箇所に開示するとおりである)、左の開括弧「(

」はＹの反応性部位の位置を示し、右の閉括弧「)」はＹとＲ^{2}の結合の位置を示し、上部、開括弧「へ」はＹとＺユニットの結合の位置を示す(Ｙに沿って「ｐ」Ｚユニットある)。〕いくつかの実施態様において、Ｙの反応性部位は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、チオール反応性またはアミン反応性である。

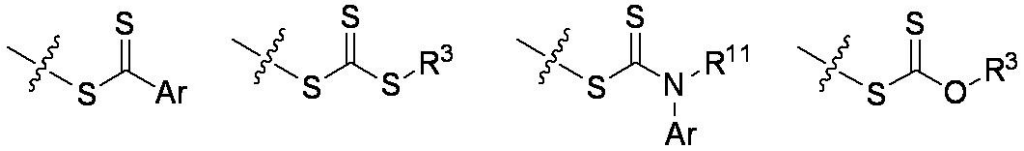
【０２２２】

いくつかの実施態様において、ここに開示するとおり、ＲＡＦＴ連鎖移動剤の一部は、ＲＡＦＴレムナントとして重合化後リンカー中間体に残る。いくつかの実施態様において、ＲＡＦＴレムナントは、リンカー(および／またはリンカーのポリマー部分)のω末端(またはω側)に残る。例えば、ある実施態様において、Ｒ^{2}は、Ｙの製造に使用したＲＡＦＴ連鎖移動剤のＲＡＦＴレムナントである。例えば、Ｒ^{2}は、ＲＡＦＴリビング重合化の連鎖移動剤(ＣＴＡ)のレムナントであり得る。

【０２２３】

ある実施態様において、Ｒ^{2}は官能基Ｉ～IV：

【化４８】

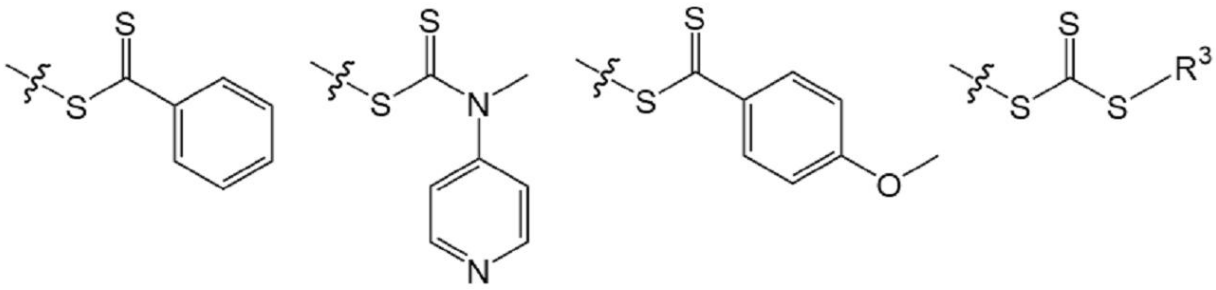


Ⅰ　Ⅱ　Ⅲ　IV

〔式中、Ａｒは置換または非置換芳香族基であり、Ｒ^{3}は、何れの炭素含有直鎖またはヘテロ環式部分である。〕

の何れかである。ある実施態様において、Ｒ^{3}は、場合により置換されているアルキル、場合により置換されているシクロアルキル、場合により置換されているアリールまたは場合により置換されているヘテロアリールである。ある実施態様において、Ａｒ、Ｒ^{3}またはＲ^{11}の何れかは場合により置換されている。ある実施態様において、Ａｒ、Ｒ^{3}またはＲ^{11}の何れかは場合により置換されているアルキル、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリールで場合により置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{11}は水素または場合により置換されているアルキルである。ある実施態様において、Ｒ^{2}は官能基：

【化４９】



〔式中、Ｒ^{3}は上に定義したとおりである。〕

の一つである。

【０２２４】

驚くべきことに、本明細書の他の箇所に開示するとおり、重合化後ＣＴＡレムナント(例えば、Ｒ^{2})の転移(本明細書の他の箇所に開示するとおり異なる基で)は、より安定な寛容原性構築物をもたらすことが判明した。いくつかの実施態様において、改善された寛容原性構築物を提供するために、ＣＴＡレムナント(例えば、Ｒ^{2})は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニットにより転移される。他の実施態様において、ＣＴＡレムナントは、反応性部位を有する末端基(例えば、反応性末端ユニット)により転移される

。ある実施態様において、反応性末端ユニットは、抗原をリンカーに結合するためにさらに官能化され得る。ある実施態様において、反応性末端ユニットは終端ユニットである。ある実施態様において、反応性部位を有する末端基が抗原のために官能化されるとき、ＲＡＦＴ試薬のレジデント(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)は、終端ユニットを提供する(およびＲＡＦＴレムナントは、抗原を結合する末端基により転移される)。

【０２２５】

いくつかの実施態様において、ＣＴＡレムナント(例えば、R^2)の転移に使用する基は、アゾ－化合物(例えば、ビス－アゾ化合物)との反応の生成物である。いくつかの実施態様において、ＣＴＡレムナント(本明細書の他の箇所に開示するとおりジチオエステルを含み得る)と異なり、ＣＴＡレムナントの転移に使用する終端ユニットまたは反応性末端ユニットは、終端ユニット(または末端基)をリンカーのアクリリル部分のω末端に接続する炭素原子(例えば、メチル(例えば、CH_3)、メチレン(－CH_2)、メチン(ＣＨ)または４級炭素(Ｃ)の炭素原子)を含む。例えば、いくつかの実施態様において、終端ユニットまたは反応性末端ユニットは、炭素－炭素結合を介してリンカーのω末端に結合される。例えば、終端ユニットまたは反応性末端ユニットの炭素は、リンカーの炭素に結合される。

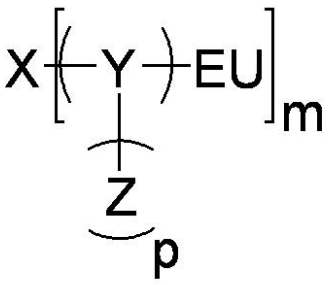
【０２２６】

いくつかの実施態様において、ＣＴＡレムナントと異なり、終端ユニットおよび／または反応性末端ユニットは、リンカーの炭素に結合する硫黄(例えば、ジチオエステルの)を欠く。いくつかの実施態様において、終端ユニットおよび／または反応性末端ユニットは－Ｈではない。いくつかの実施態様において、エンドキャッピング基は、シアノ基を含む。他の実施態様において、エンドキャッピング基は、シアノ基を欠く。ある実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、エンドキャッピング基および／または末端基は、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノまたは－ＯＨの１以上で場合により置換されている１以上のアルキル基を含む。いくつかの実施態様において、エンドキャッピング基および／または末端基は、シクロアルキル基を含む。いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、反応性末端ユニットは抗原で官能化され得る反応性部分を含む。他の実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニットは抗原と反応しない終端部分を含む。

【０２２７】

ある実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、寛容原性化合物(例えば、寛容原性構築物)は、リンカーを介して構築物のターゲティング剤に連結する、抗原を含む(例えば、完全長抗原、抗原の抗原性フラグメント、抗原の模倣体など)。いくつかの実施態様において、寛容原性化合物は、式(Ａ)の中間体を使用して製造される。本明細書の他の箇所に開示するとおり、本発明のある態様は、構築物および／または組成物に関し、それは、式(１)：

【化５０】



式(１)

〔式中、Ｘは抗原を含み(例えば、完全長抗原、その１以上の寛容原性部分、その模倣体など)、Ｙはリンカー部分を含み、Ｚは肝臓ターゲティング剤を含み、ＥＵは終端ユニットを含む(これらの各可変基は、本明細書の他の箇所にさらに詳述される)。〕

の構造を有する化合物により表され得る。ある実施態様において、ｐは２～２５０の整数である(または本明細書の他の箇所に開示するとおりである)、ｍは１～１００の整数である、左の開括弧「(」はＸとＹの間の結合の位置を示し、右の閉括弧「)」はＹとＥＵの間の結合の位置を示し、上部、開括弧「へ」はＹおよびＺユニットの結合の位置を示す(Ｙに沿って「ｐ」Ｚユニットがある)。ある実施態様において、複数のＺユニット(例えば、「ｐ」Ｚユニット)は、Ｙリンカーのポリマー部分に沿って結合され得る。例えば、Ｙリンカーが１以上の反復ユニットを有するポリマー部分を有するとき、これら反復ユニットの一部または全てはペンダントＺ基を含み得る。

【０２２８】

示すとおり、各Ｚは、Ｙリンカー部分からのペンダントである部分であり得る(例えば、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーのアクリリルポリマー部分の長さに沿って)。複数のＺ基が存在するとき、合わせてペンダントＺ基は、Ｙの長さに沿ってまたは瓶洗いブラシ構造を有する。ある実施態様において、式(１)は、Ｘ－[Ｙ(－Ｚ)$_p$－ＥＵ]$_m$として記載され得る。示すとおり、各抗原は、ｍユニットの－Ｙ(－Ｚ)$_p$－ＥＵを有し得る。いくつかの実施態様において、ｍは約１、２、３、４、５、１０、２５、５０、７５、１００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。

【０２２９】

連結基

下に(および本明細書の他の箇所に)さらに詳述するとおり)、いくつかの実施態様において、リンカー部分は、抗原(それに対する寛容が望まれるまたは免疫原性そのフラグメント)を、肝臓(または特異的肝臓細胞サブタイプ)を標的とするために配置された部分に結合するのに使用される。いくつかの実施態様において、リンカーは、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニット(ＥＵ)にも結合する。いくつかの実施態様において、抗原は、抗原がインビボでリンカーから遊離されることを可能にする方法で、リンカー(または複数リンカー)と結合する。いくつかの実施態様において、リンカー(または複数リンカー)は、実質的にその天然の形態(またはリンカーにコンジュゲートしていたときの形態であるが、抗原はフラグメント、組み換え抗原などであり得るため、必ずしも天然で見られる形態ではないで抗原を放出するよう配置される)。いくつかの実施態様において、リンカー(または複数リンカー)は、抗原を実質的にその活性形態(例えば、免疫応答を誘導する形態)および／または活性形態で遊離するよう配置される。いくつかの実施態様において、構築物のリンカーおよび抗原性部分は、分解可能な結合および／または標的部位で開裂される結合(例えば、ジスルフィド結合の還元、ジスルファニルエチルエステルの切断などにより)により結合される。

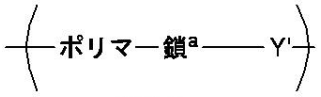
【０２３０】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーはポリマー部分を含む(例えば、リンカーはポリマーリンカーである)。下におよび本明細書の他の箇所に示すとおり、Ｙのポリマー部分は、ポリマー部分(例えば、ポリマー鎖部分)を装飾するペンダント肝臓ターゲティング部分に結合され得る。ある実施態様において、ポリマー部分は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、Ｙ’を含む、それから本質的になるまたはそれからなる。ある実施態様において、Ｙは、本明細書の他の箇所に開示するとおり、Ｙ’を含む、それから本質的になるまたはそれからなる。いくつかの実施態様において、ポリマー部分は、アクリリルベースのポリマー部分(例えば、アクリル酸ベースのユニットまたはその誘導体、アクリルアミドベースのユニットまたはその誘導体、それらのコポリマーなど)を含む。いくつかの実施態様において、アクリリル部分は、ペンダント肝臓ターゲティング剤を含む、１以上のアクリリルユニット(例えば、アクリル酸、アクリルアミド、メタクリル酸、メタクリルアミド、これら何れかの誘導体または類似のアクリリル構造を含むアクリリル誘導体)を含む。いくつかの実施態様において、アクリル酸、アクリルアミド、メタクリル酸、メタクリルアミド、これら何れかの誘導体または類似のアクリリル構造を含むアクリリル誘導体は場合により置換されていてよい。

【０２３１】
いくつかの実施態様において、リンカーは親水性部分および／または領域を含む。いくつかの実施態様において、リンカーは複数の親水性領域を含む。いくつかの実施態様において、アクリリル部分は親水性である。いくつかの実施態様において、親水性部分は、アクリリル部分から離され得る(それにも関わらずアクリリル部分は親水性であり得る)。いくつかの実施態様において、親水性部分は－(CH_2CH_2O)$_s$－を有する１以上の領域の長さを含む。いくつかの実施態様において、ｓは約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、４４、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。例えば、ｓは、１～４４、１～１５０などの整数であり得る。ある実施態様において、親水性部分は１以上のポリエチレングリコール(ＰＥＧ)領域を含む。いくつかの実施態様において、ＰＥＧは場合により置換されている。ある実施態様において、ＰＥＧは、ｇ／molでのＰＥＧの重量平均分子量(M_W)をｇ／molでのＰＥＧの数平均分子量(M_N)で除すことにより(例えば、M_W／M_N)測定して、多分散性を有し得る。ある実施態様において、ＰＥＧ鎖は、等しいまたは少なくとも約５０、２００、３００、５００、１０００、２０００、５０００、１００００または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の数平均または重量平均分子量(ｇ／mol)のである。いくつかの実施態様において、親水性部分はアクリリル部分から離されたポリマー鎖を含む。いくつかの実施態様において、親水性部分はアクリリル部分内に散在するポリマー鎖を含む。いくつかの実施態様において、ポリマー鎖は場合により置換されている。ある実施態様において、ポリマー鎖は、－ＯＨ、－$SO(OH)_2$、場合により置換されているポリエーテル、場合により置換されているポリアミノなどのペンダント親水性基を含む。

【０２３２】
ある実施態様において、リンカーは、式(ＡＩ)

【化５１】



式(AI)

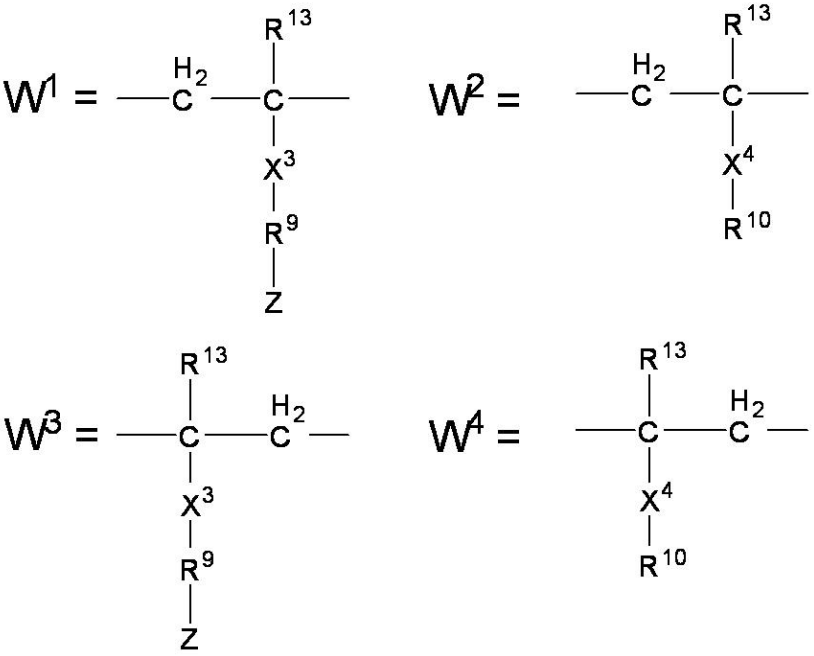
〔式中、左の開括弧「(」はＸとＹの間の結合の位置を示し、右の閉括弧「)」はＹとＥＵの間の結合の位置を示し、Ｙ’は、ホモポリマーを含み得るポリマー部分(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)であるかまたは２以上の異なるタイプの反復ユニットのランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマー(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)であり、ここで、少なくとも１タイプの反復ユニットはペンダントターゲティング基を含む(または複数の異なるタイプのペンダントターゲティング基が提供される)。〕
により構造的に示され得る。ある実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、Ｚは、ターゲティング部分を含む。ある実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、Ｚは肝臓ターゲティング部分を含む。ある実施態様において、ターゲティング部分(例えば、Ｚ)は、ガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、グルコース、グルコサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン、ガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、グルコース、グルコサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン受容体ターゲティング部分および／またはガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、グルコース、グルコサミン、Ｎ－アセチルグルコサミンの何れかに結合する受容体と親和性を示す部分(またはこれらの何れかの組み合わせ)の１以上を含む。ある実施態様において、ターゲティング部分(例えば、Ｚ)は、ガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、グルコース、グルコサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン(またはこれらの何れかの組み合わせ)の何れかの受容体に親和性を示す部分を含む。ある実施態様において、ガラクトース、ガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン、グルコース、グルコサミン、Ｎ－アセチルグルコサミン(またはこれらの何れかの組み合

わせ)の何れかの受容体に親和性を示す部分を含むターゲティング部分は、ガラクトシル化またはグリコシル化部分である必要はない。

【０２３３】

ある実施態様において、Ｙ’はＷ^{1}およびＷ^{2}またはＷ^{3}およびＷ^{4}のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、Ｗ^{1}、Ｗ^{2}、Ｗ^{3}およびＷ^{4}を下に示す。

【化５２】



〔式中、Ｚはターゲティング部分(例えば、ガラクトース、ガラクトース受容体ターゲティング部分、グルコース、グルコース受容体ターゲティング部分、ガラクトサミン、ガラクトサミン受容体ターゲティング部分、グルコサミン、グルコサミン受容体ターゲティング部分、Ｎ－アセチルガラクトサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミン受容体ターゲティング部分、Ｎ－アセチルグルコサミンおよび／またはＮ－アセチルガラクトサミン受容体ターゲティング部分の１以上を含むが、これらに限定されない)であり；各Ｒ^{13}(例えば、Ｗ^{1}、Ｗ^{2}、Ｗ^{3}またはＷ^{4}の何れかにおける)は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；Ｘ^{3}は(または各Ｘ^{3}は独立して)直接結合、－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－であり；Ｒ^{9}は直接結合または－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h}$Ｘ^{5})$_{t}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'}$Ｘ^{6})$_{t'}$]－であり；Ｘ^{4}は(または各Ｘ^{4}は独立して)直接結合、－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－であり；そしてＲ^{10}は－Ｈまたは－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h''}$Ｘ^{7})$_{t''}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'''}$Ｘ^{8})$_{t'''}$]－Ｒ$^{6''}$である。〕いくつかの実施態様において、Ｘ^{5}およびＸ^{6}は直接結合、－ＮＲ$^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各Ｒ$^{6'}$(例えば、Ｘ^{5}またはＸ^{6}における)は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、Ｘ^{7}およびＸ^{8}は直接結合、－ＮＲ$^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各Ｒ$^{6''}$は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、Ｒ^{9}は接続基である(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)。いくつかの実施態様において、Ｒ^{9}またはＲ^{10}の構造は、ｔ、ｔ’、ｈ、ｈ’、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”の何れか一つが定義されているとき、それに応じて更新され得る

。例えば、R^9は、－[(CH$_2$)$_2$O]$_2$－(式中、hは２であり、X５は－O－であり、tは２であり、t’は０である)として表し得る。あるいは、R^9は、－CH$_2$－CH$_2$－O－CH$_2$－CH$_2$－O－(式中、hは２であり、X５は－O－であり、tは２であり、t’は０である)として表し得る。同様に、R^{10}は、－[(CH$_2$)$_2$O]－H(式中、h”は２であり、X^7は－O－であり、t”は１であり、t'”は０であり、$R^{6”}$は－Hである)で表し得る。あるいは、R^{10}は、－CH$_2$－CH$_2$－OH(式中、h”は２であり、X^7は－O－であり、t”は１であり、t'”は０であり、$R^{6”}$は－Hである)で表し得る。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は場合により置換されている。いくつかの実施態様において、R^{10}は場合により置換されているC$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、置換されているとき、R^{10}は－OH、ハロゲン、C$_{1-3}$アルキルおよび／またはC－カルボキシの１以上で置換される。いくつかの実施態様において、W^1、W^2、W^3およびW^4の任意の置換は場合により置換されていてよい。いくつかの実施態様において、W^1、W^2、W^3およびW^4の任意の置換(例えば、W^1、W^2、W^3およびW^4内の何らかの可変基の)は、存在するとき、独立してC$_{1-3}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンおよび／またはこれらの組み合わせから選択され得る。

【０２３４】

いくつかの実施態様において、X^3は－C(O)－NH－であり、R^9は－(CH$_2$)$_2$－または－(CH$_2$)$_2$－(O－CH$_2$－CH$_2$)$_t$－である。ある実施態様において、tは等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。ある実施態様において、tは等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、tは１～５の整数(例えば、１、２、３、４または５)である。ある実施態様において、X^3およびR^9は、一体となって、直接結合、場合により置換されている－C(O)－NH－(CH$_2$)$_2$－(エチルアセトアミド基または「EtAcN」)または場合により置換されている－C(O)－NH－(CH$_2$)$_2$－(O－CH$_2$－CH$_2$)$_t$－(ペグ化エチルアセトアミド基または「Et－PEG$_t$－AcN」)であり、tは１～５の整数である。

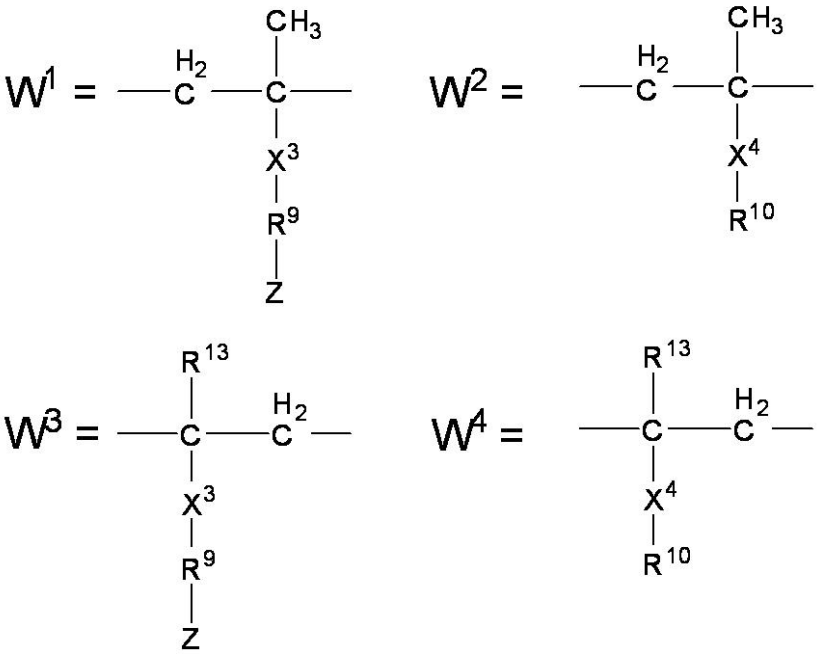
【０２３５】

いくつかの実施態様において、X^4は直接結合、－C(O)－NH－、－C(O)O－である(または１を超えるタイプのW^2またはW^4が存在するときこれらの組み合わせである)。ある実施態様において、X^4およびR^{10}は、一体となって、W^2またはW^4のあるユニットにおける－C(O)－NH$_2$または－C(O)－OHである。いくつかの実施態様において、R^{10}は－[((CH$_2$)$_{h”}$$X^7$)$_{t”}$－((CH$_2$)$_{h'”}$$X^8$)$_{t'”}$]－$R^{6”}$。ある実施態様において、$X^8$および$R^{6”}$は、一体となって、重合化後官能化され得る(例えば、肝臓ターゲティング部分で)反応性基(例えば、－NH$_2$、－C(O)OH、－OH、マレイン無水物など)を提供する。ある実施態様において、各$R^{6”}$は独立してHまたは場合により置換されている－C$_{1-6}$アルキルである。

【０２３６】

ある実施態様において、Y’はW^1およびW^2またはW^3およびW^4のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーであり、ここで、W^1、W^2、W^3およびW^4を下に示す。

【化５３】



いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、Ｚは肝臓ターゲティング部分(例えば、ガラクトサミン、グルコサミン、Ｎ－アセチルガラクトサミンまたはＮ－アセチルグルコサミンまたはその受容体ターゲティング部分および／またはその受容体に親和性を示す部分の１以上を含むが、これらに限定されないガラクトースおよび／またはグルコースおよび／またはガラクトースおよび／またはグルコース受容体ターゲティング部分)であり、X^3は直接結合、－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－から選択され、R^9は直接結合または－[((ＣＨ$_2$)$_h$$X^5$)$_t$－((ＣＨ$_2$)$_{h'}$$X^6$)$_{t'}$]－である。いくつかの実施態様において、$X^5$および$X^6$は直接結合、－ＣＮＲ$^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各$R^{6'}$(例えば、X^5またはX^6における)は独立してＨまたは場合により置換されている－Ｃ$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、R^9は－(ＣＨ$_2$)$_2$－または－(ＣＨ$_2$)$_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－である。いくつかの実施態様において、ｔは１～５の整数である。ある実施態様において、X^3およびR^9は一体となって直接結合、場合により置換されている－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－(ＣＨ$_2$)$_2$－(エチルアセトアミド基または「ＥｔＡｃＮ」)または場合により置換されている－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－(ＣＨ$_2$)$_2$－(Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$)$_t$－(ペグ化エチルアセトアミド基または「Ｅｔ－ＰＥＧ$_t$－ＡｃＮ」)であり、ｔは１～５の整数である。ある実施態様において、ｔは等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。ある実施態様において、ｔは等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、１０、２０の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。

【０２３７】

いくつかの実施態様において、X^4は直接結合、－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－または－Ｃ(Ｏ)Ｏ－である。いくつかの実施態様において、R^{10}は－Ｈまたは－[((ＣＨ$_2$)$_{h''}$$X^7$)$_{t''}$－((ＣＨ$_2$)$_{h'''}$$X^8$)$_{t'''}$]－$R^{6''}$である。ある実施態様において、$X^4$および$R^{10}$は、$W^2$のあるユニットにおける－Ｃ(Ｏ)－ＯＨを提供する。いくつかの実施態様において、X^7およびX^8は直接結合、－ＮＲ$^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態

様において、X^8および$R^{6''}$は、一体となって、重合化後官能化され得る(例えば、肝臓ターゲティング部分で)反応性基(例えば、－NH_2、－C(O)OH、－OH、マレイン無水物など)を提供する。ある実施態様において、各$R^{6''}$は独立してHまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。ある実施態様において、各$R^{6''}$は独立してHまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、t''、t'''、h''およびh'''は各々独立して、等しいまたは少なくとも約0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。

【0238】

ある実施態様において、R^9またはR^{10}は、独立して場合により置換されているアルキル、場合により置換されているポリエーテルまたは場合により置換されているポリアミノである。ある実施態様において、R^{10}は場合により置換されているC_fアルキル、場合により置換されているC_fアルキルOH_gまたは場合により置換されている－(C_fアルキル$(OH)_g$－O)$_e$－H(式中、fはアルキル基の炭素数を表し、0～10の整数であり、gはアルキル基のヒドロキシル基数を表し、0～10の整数であり、eはアルキル／エーテル反復ユニット数を表し、0～10の整数である)である。ある実施態様において、e、fおよびgは独立して等しいまたは少なくとも約0、1、2、3、4、5、10の整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、R^{10}は2－ヒドロキシエチル(例えば、－CH_2CH_2OH)である。ある実施態様において、R^{10}は場合により置換されている2－ヒドロキシエチルである。ある実施態様において、R^{10}は場合により置換されているポリエーテルである。

【0239】

ある実施態様において、Y'は－$W^1{}_p$－$W^2{}_r$－として表され、ここで、－$W^1{}_p$－$W^2{}_r$－は、p反復ユニットのW^1およびr反復ユニットのW^2を有するW^1およびW^2モノマーのブロックコポリマー、勾配コポリマーまたはランダムコポリマーを表す。ある実施態様において、pは約0、1、50、85、100、150、165、200、225、250、300、400と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。例えば、pは、1～150、50～100、50～150などの範囲であり得る。ある実施態様において、rは約0、1、50、85、100、150、165、200、225、250、300、400と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。例えば、rは、0～150、50～100、50～150などの範囲であり得る。ある実施態様において、Y'はW^1またはW^2のホモポリマーである。ある実施態様において、pは0である。ある実施態様において、rは0である。ある実施態様において、pおよびrの合計は約1、50、75、80、85、100、150、165、170、200、225、250、300、400、600、800と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。例えば、pおよびrユニット数は1～150、50～250、100～300などの範囲であり得る。他の例として、pおよびrユニット数は、等しいまたは少なくとも100、150、200などの範囲であり得る。

【0240】

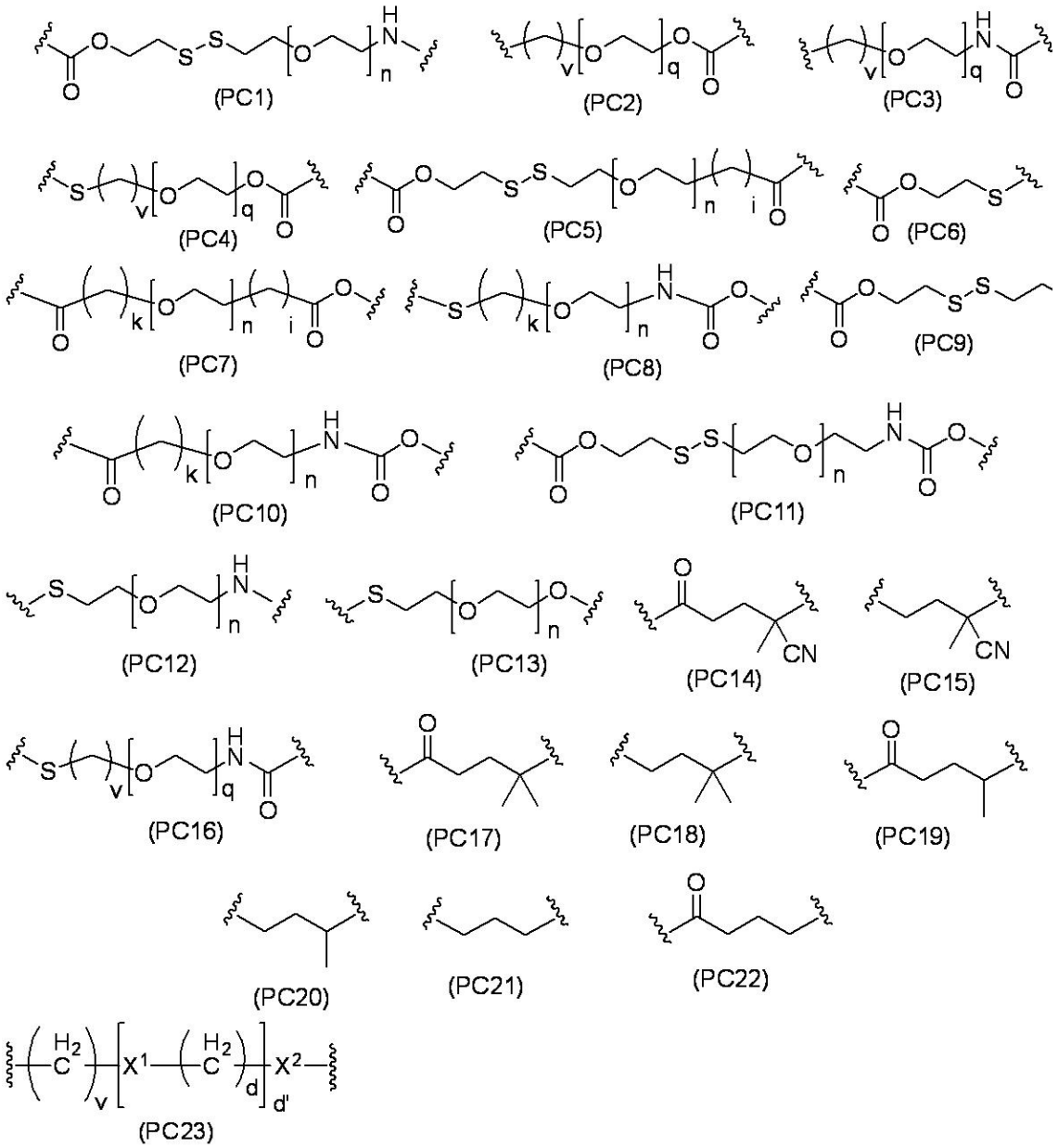
ある実施態様において、Y'は－$W^3{}_p$－$W^4{}_r$－として表され、ここで、－$W^3{}_p$－$W^4{}_r$－はp反復ユニットのW^3およびr反復ユニットのW^4を有するW^3およびW^4モノマーのブロックコポリマー、勾配コポリマーまたはランダムコポリマーとして表わされる。ある実施態様において、pは約0、1、50、85、100、150、165、200、225、250、300、400と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または及ぶ範囲である。例えば、pは、1～150、50～100、

５０～１５０などの範囲であり得る。ある実施態様において、ｒは約０、１、５０、８５、１００、１５０、１６５、２００、２２５、２５０、３００、４００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。例えば、ｒは、０～１５０、５０～１００、５０～１５０などの範囲であり得る。ある実施態様において、Ｙ’はW^3またはW^4のホモポリマーである。ある実施態様において、ｐは０である。ある実施態様において、ｒは０である。ある実施態様において、ｐおよびｒの合計は約１、５０、７５、８０、８５、１００、１５０、１６５、１７０、２００、２２５、２５０、３００、４００、６００、８００と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。例えば、ｐおよびｒユニット数は１～１５０、５０～２５０、１００～３００などの範囲であり得る。他の例として、ｐおよびｒユニット数は、等しいまたは少なくとも１００、１５０、２００などの範囲であり得る

【０２４１】

ある実施態様において、ポリマー鎖^{a}は存在するかまたは所望により存在しない。ある実施態様において、ポリマー鎖^{a}は場合により置換されている。ある実施態様においては、存在するとき、ポリマー鎖^{a}は親水性ポリマーを含み得る。ある実施態様においては、存在するとき、ポリマー鎖^{a}は１以上の場合により置換されている－$(CH_2CH_2O)_s$－、場合により置換されている－$(CH_2)_u$－または場合により置換されているアルキレンを含み得る。いくつかの実施態様において、ｕは約１、５、１０、２０未満またはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、ポリマー鎖^{a}は、次の構造またはその一部の１以上を含むかまたはそれからなる。例えば、ある実施態様において、ポリマー鎖^{a}はこれら構造セグメント

【化５４】



〔式中、可変基(例えば、ｉ、ｋ、ｎ、ｑ、ｖ、ｄ、ｄ’、X^1およびX^2)は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

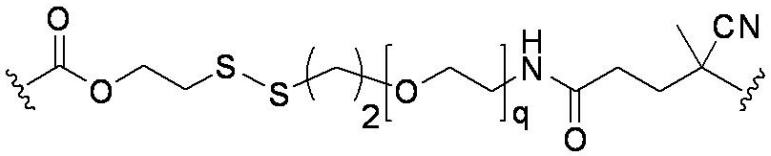
の１以上を含む。いくつかの実施態様において、ｉ、ｋ、ｎ、ｑ、ｖ、ｄおよびｄ’は各々独立して約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、４４、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｉは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｋは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／またはを含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｎは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｖは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／

または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｄは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｄ’は約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０より大きいまたはそれである整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、X^1およびX^2は－ＮＲ^6－(例えば、－ＮＨ－)および－Ｏ－(式中、R^6はＨまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである)から独立して選択される。

【０２４２】

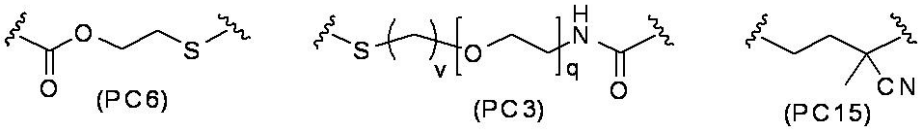
説明のために、上記構造セグメントの１以上を含むポリマー鎖^{a}の実施態様は、ポリマー鎖^{a}が下記構造

【化５５】



を含むとき、ポリマー鎖^{a}構造が、次の

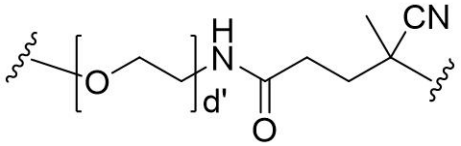
【化５６】



〔式中、ｖは２である。〕

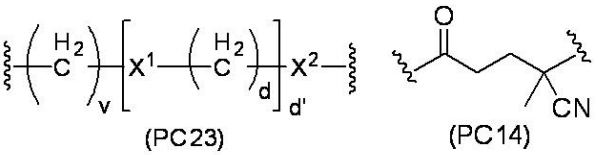
何れかまたは次の全てを含むとして記載され得るものである。さらに説明するために、上記構造セグメントの１以上を含むポリマー鎖^{a}の実施態様は、ポリマー鎖^{a}が下記構造

【化５７】



を含むとき、ポリマー鎖^{a}構造が、次の何れかまたは次の

【化５８】



〔式中、ｖは０であり、ｄは２であり、X^1は－Ｏ－であり、X^2はＮＲである。〕

全てを含むとして記載され得るものである。ある実施態様において、式(ＡＩ)は、次の組み合わせの何れかを含む：(ＰＣ６)、(ＰＣ３)および(ＰＣ１５)；(ＰＣ３)および(ＰＣ１５)；(ＰＣ６)、(ＰＣ４)および(ＰＣ１５)；(ＰＣ４)および(ＰＣ１５)；(ＰＣ１３)および(ＰＣ１４)；(ＰＣ２３)および(ＰＣ１４)；または(ＰＣ１)～(ＰＣ２３)の何れかのその他の組み合わせ。

【０２４３】

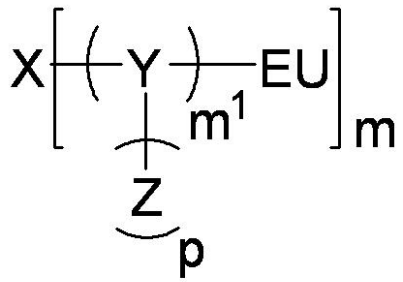
いくつかの実施態様において、ｎは約１～約１００(またはｎは０である)の整数であり、ｑは約１～約１００(またはｑは０である)の整数であり、ｋは約１～約２０(またはｋは０である)の整数であり、ｉは約０～約２０の整数であり、ｖは約１～約２０(またはｖ

は０である)の整数である。いくつかの実施態様において、ｎは約０、１、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｎは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｉは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｋは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｖは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値を含の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｋは２である。いくつかの実施態様において、ｖは２である。いくつかの実施態様において、ｎは４である。いくつかの実施態様において、ｎは４３または４４である。いくつかの実施態様において、ｑは３である。ある実施態様について構造、値または値の範囲を有するとして開示されるここで使用する可変基は、可変基が他の実施態様において使用されているとき、これら値も有し得る(可変基がその他の実施態様について定義されていなくても)。いくつかの実施態様において、ｎまたはｑはＰＥＧ鎖における反復ユニットの数を示す。ある実施態様において、ＰＥＧ鎖はある程度の多分散性を有し得る。ある実施態様において、ｎおよびｑは多数の反復ユニットを示さず、その代わり、独立して等しいまたは少なくとも約５０、２００、３００、５００、１０００、２０００、５０００、１００００または前記値の間および／または値を含む範囲であるM_N(ｇ／ｍｏｌ)またはM_W(ｇ／ｍｏｌ)を有するＰＥＧポリマー鎖の存在を示す。ある実施態様において、ｋ、ｉおよびｖは、各々独立して場合により置換されているアルキレンを含み得る。

【０２４４】

ある実施態様において、化合物は次の配置を含み、ここで、可変基(例えば、Ｘ、Ｙ、Ｚ、ＥＵ、ｍ、ｐなど)は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。

【化５９】

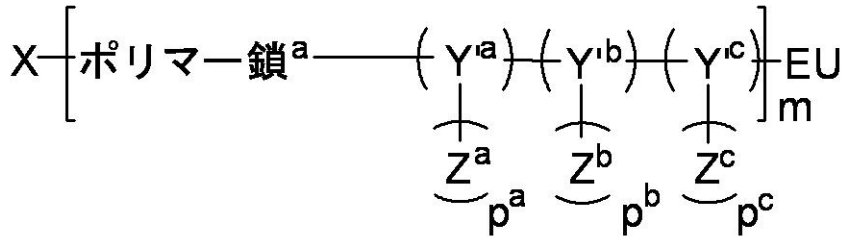


式(１’)

式(１’)において、Ｙは、例えば、m^1ボックスカーを有する「ボックスカー」モチーフを含み得る。ボックスカーモチーフの２つの実施態様を下に示し、m^1は各場合３に等しい。ある実施態様において、示すとおり、ボックスカー配置は、単一ポリマー鎖^a(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)および異なるＹ’部分(式(Ｐ１)に示すとおり)を含み得る。ある実施態様において、ボックスカー配置は、別々のＹ’セグメント(式(Ｐ２)参照)に沿って、１を超えるポリマー鎖^{a}部分(異なるかまたは同じである)を含み得る。１を超えるポリマー鎖^{a}が提供されるとき(例えば、ポリマー鎖^{a1}、ポリマー鎖^{a2}、

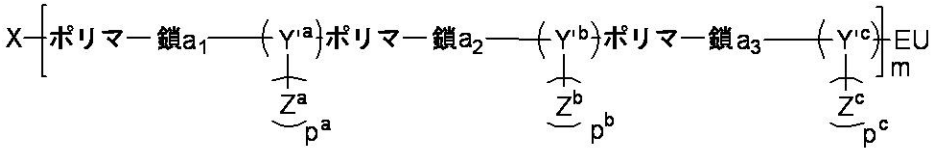
ポリマー鎖^{a3})、各々は、独立して上記ポリマー鎖^{a}として定義され得る(および各場合同じでも異なってもよい)。

【化６０】



式(Ｐ１)

【化６１】



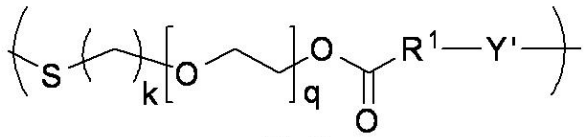
式(Ｐ２)

ある実施態様において、上に示すとおり、Ｙ’^{a}、Ｙ’^{b}およびＹ’^{c}は、独立して、同じでも異なってもよいポリマーまたはコポリマー部分(例えば、Ｙ’として本明細書の他の箇所に開示するアクリリル部分)を含み、Ｚ^{a}、Ｚ^{b}およびＺ^{c}は、独立して、同じでも異なってもよいターゲティング部分を含み、ｐ^{a}、ｐ^{b}およびｐ^{c}は、それぞれ存在するＺ^{a}、Ｚ^{b}およびＺ^{c}反復ユニットの数を示す。各異なるＹ’部分(例えば、Ｙ^{a}’、Ｙ’^{b}およびＹ’^{c})は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、種々のＷ^{1}構造、Ｗ^{2}構造、Ｗ^{3}構造、Ｗ^{4}構造またはそれらの混合物を含み得る。ある実施態様において、ｍ^{1}は約１、２、３、４、５、１０と等しいかまたはそれより大きい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、Ｙ’部分(例えば、Ｙ^{a}’、Ｙ’^{b}および／またはＹ’^{c})が肝臓ターゲティング部分を欠くとき、ｐ(例えば、ｐ^{a}、ｐ^{b}および／またはｐ^{c})はその部分で０であり得る。ある実施態様において、Ｙ’部分(例えば、Ｙ’^{a}、Ｙ’^{b}および／またはＹ’^{c})がスペーサーを欠くとき、ｒ(例えば、ｒ^{a}、ｒ^{b}および／またはｒ^{c}、示していない)はその部分で０であり得る。

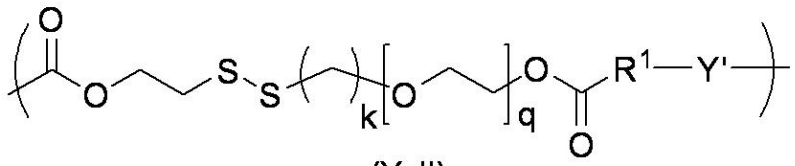
【０２４５】

いくつかの実施態様において、－[Ｙ(Ｚ)$_{p}$]－は、次の式の１以上の何れかにより表される基である(例えば、(Ｙａ’)～(Ｙｚ”))。

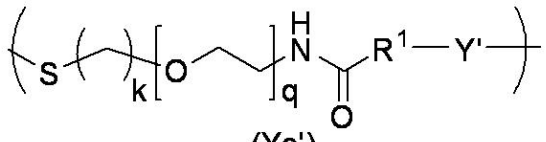
【化６２】



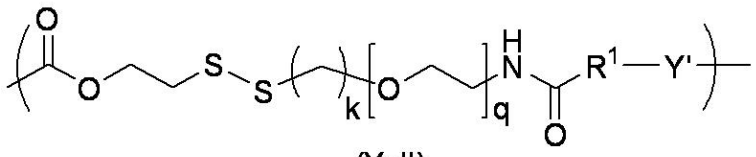
(Ya')



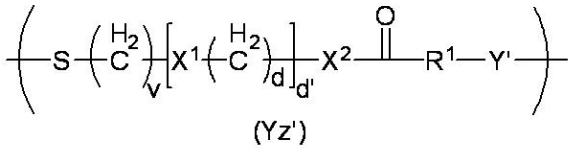
(Ya'')



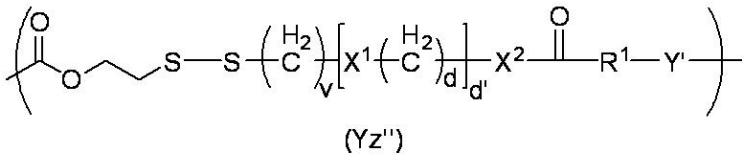
(Ye')



(Ye'')



(Yz')



(Yz'')

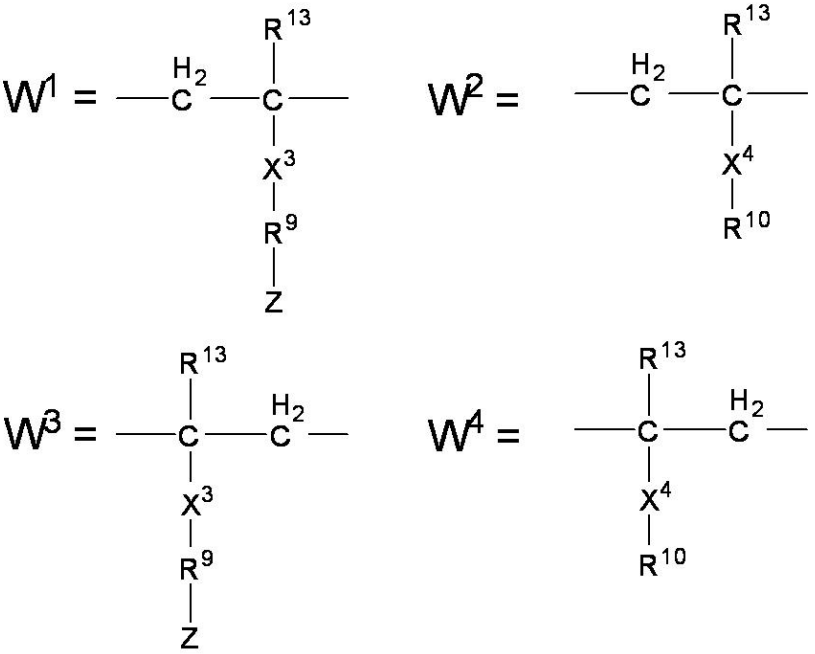
〔式中、可変基(例えば、Ｙ’、Ｒ1、ｖ、ｄ、ｄ’、Ｘ1、Ｘ２、ｋおよびｑ)は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｋは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、ｑは０である。いくつかの実施態様において、ｑは３である。いくつかの実施態様において、ｋは２である。いくつかの実施態様において、ｖは２である。いくつかの実施態様において、Ｒ１は－ＣＨ２－、－(ＣＨ２)２－Ｃ(ＣＨ３)(ＣＮ)－、－(ＣＨ２)２－Ｃ(ＣＨ３)(ＣＨ３)－、－(ＣＨ２)２－ＣＨ(ＣＨ３)－または－ＣＨ(ＣＨ３)－である。いくつかの実施態様において、Ｘ１およびＸ２は－ＮＲ６－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、ｖ、ｄおよびｄ’は独立して約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０を超えるかまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、各Ｒ６はＨまたは場合により置換されているＣ１－６アルキルである。ある実施態様において、Ｙ’はｐ反復ユニットのＷ1およびｒ反復ユニットのＷ２を有するＷ１およびＷ２のコポリマーである。ある実施態様において、Ｙ’はｐ

反復ユニットのW^{3}およびr反復ユニットのW^{4}を有するW^{3}およびW^{4}のコポリマーである。いくつかの実施態様において、YはYa'である。いくつかの実施態様において、YはYe'である。いくつかの実施態様において、YはYz'である。いくつかの実施態様において、式(AI)は、式(Ya')～(Yz")の何れかとして表し得る。

【0246】

ある実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、Y'はW^{1}およびW^{2}またはW^{3}およびW^{4}を含み(またはそれからなるまたは本質的にそれからなる)、ここで、W^1、W^2、W^{3}およびW^{4}は下に示すとおりおよび本明細書の他の箇所に記載するとおりである。

【化63】



〔式中、可変基本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕いくつかの実施態様において、Zはターゲティング部分(例えば、ガラクトース、ガラクトース受容体ターゲティング部分、グルコース、グルコース受容体ターゲティング部分、ガラクトサミン、ガラクトサミン受容体ターゲティング部分、グルコサミンおよび／またはグルコサミン受容体ターゲティング部分、N－アセチルガラクトサミン、N－アセチルガラクトサミン受容体ターゲティング部分、N－アセチルグルコサミンおよび／またはN－アセチルガラクトサミン受容体ターゲティング部分を含むその受容体に親和性を示す部分の何れか1以上を含むが、これらに限定されない)であり；各R^{13}(例えば、W^1、W^2、W^{3}またはW^{4}の何れかにおける)は独立してH、メチルまたは場合により置換されている－C$_{1-6}$アルキルであり；X^{3}は(または各X^{3}は独立して)直接結合、－C(O)－NH－または－C(O)O－であり；R^{9}は直接結合または－[((CH$_2$)$_h$X^5)$_t$－((CH$_2$)$_{h'}$X^6)$_{t'}$]－であり；X^{4}は(または各X^{4}は独立して)直接結合、－C(O)－NH－または－C(O)O－であり；R^{10}は－Hまたは－[((CH$_2$)$_{h"}$X^7)$_{t"}$－((CH$_2$)$_{h'"}$X^8)$_{t'"}$]－R$^{6"}$である。いくつかの実施態様において、X^{5}およびX^{6}は直接結合、－NR$^{6'}$－および－O－から独立して選択される。ある実施態様において、各R$^{6'}$(例えば、X^{5}またはX^{6}における)は独立してHまたは場合により置換されている－C$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、t、t'、hおよびh'は各々独立して、等しいまたは少なくとも約0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20の整数であるかまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である。いくつかの実施態様において、X^{7}およびX^{8}は直接結合、－NR$^{6"}$－および－O－から独立して選択される。ある実施態様において、各R$^{6"}$は独立してHまたは場合により置換されている－C$_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施態様において、t"、t'"、h"およびh'"は各々独立して、等しいまたは少なくと

も約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、W^1、W^2、W^3およびW^4の任意の置換(例えば、W^1、W^2、W^3およびW^4内の何らかの可変基の)は、存在するとき、独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンおよび／またはこれらの組み合わせから選択され得る。いくつかの実施態様において、何れかの可変基のＹ’の任意の置換は、存在するとき、独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンおよび／またはこれらの組み合わせから選択され得る。

【０２４７】

いくつかの実施態様において、Ｚは、ガラクトースおよび／またはグルコース受容体ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、各R^{13}(例えば、W^1、W^2、W^3またはW^4の何れかにおける)は独立してＨ、メチルまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、R^{13}の任意の置換は、存在するとき、独立してC_{1-3}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲンおよび／またはこれらの組み合わせから選択され得る。いくつかの実施態様において、各R^{13}はメチルである。いくつかの実施態様において、R^9は直接結合または－[$(CH_2)_h X^5)_t$－$(CH_2)_{h'}X^6)_{t'}$]－である。いくつかの実施態様において、X^5およびX^6は直接結合、－ＣＮ$R^{6'}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各$R^{6'}$(例えば、X^5またはX^6における)は独立してＨまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ、ｔ’、ｈおよびｈ’は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、X^3は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－であり、R^9は－$(CH_2)_2$－または－$(CH_2)_2$－(Ｏ－CH_2－$CH_2)_t$－である。いくつかの実施態様において、ｔは１～５の整数である。いくつかの実施態様において、X^4は－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－、－Ｃ(Ｏ)Ｏ－または－Ｃ(Ｏ)－ＯＨである。ある実施態様において、W^2またはW^4のあるユニットにおいてX^4が－Ｃ(Ｏ)－ＯＨであるときおよびR^{10}は存在しない。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は－[$(CH_2)_{h''}X^7)_{t''}$－$(CH_2)_{h'''}X^8)_{t'''}$]－$R^{6''}$。いくつかの実施態様において、X^7およびX^8は直接結合、－ＮＲ$^{6''}$－および－Ｏ－から独立して選択される。ある実施態様において、各$R^{6''}$は独立してＨまたは場合により置換されている－C_{1-6}アルキルである。いくつかの実施態様において、ｔ”、ｔ'”、ｈ”およびｈ'”は各々独立して、等しいまたは少なくとも約０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、２０の整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【０２４８】

ある実施態様において、X^3およびR^9は一体となって直接結合、－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－$(CH_2)_2$－または－Ｃ(Ｏ)－ＮＨ－$(CH_2)_2$－(Ｏ－CH_2－$CH_2)_t$－(式中、ｔは１～５の整数である)を形成する。いくつかの実施態様において、ｐは２～２５０の整数である。いくつかの実施態様において、X^4は直接結合であり、R^{10}は脂肪族基、アルコール、脂肪族アミン含有基または脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、R^{10}は脂肪族基、アミン、ポリアミノ、アルコール、ポリエーテルまたは脂肪族アルコールである。いくつかの実施態様において、ｒは０～２５０の整数である。いくつかの実施態様において、R^{10}はC_fアルキルまたはC_fアルキルOH_g(式中、ｆはアルキル基の炭素数を表し、０～１０の整数でありおよびｇはアルキル基に存在するヒドロキシル基の数を表し、０～１０の整数である)である。ある実施態様において、X^4は－Ｃ(Ｏ)

ＮＨ－であり、Ｒ^{10}は２であり－ヒドロキシエチルである。

【０２４９】

ある態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、－Ｗ^{1}$_{p}$－Ｗ^{2}$_{r}$－および／または－Ｗ^{3}$_{p}$－Ｗ^{4}$_{r}$－は、それぞれＷ^{1}およびＷ^{2}反復ユニットまたはＷ^{3}およびＷ^{4}反復ユニットのブロックコポリマー、勾配コポリマーまたはランダムコポリマーを表す。いくつかの実施態様において、Ｙ’は、異なるＷ^{1}またはＷ^{3}構造により表される異なるアクリリルユニットを含み得る。例えば、Ｗ^{1}に関して、ある実施態様において、Ｙ’は、異なるが、いずれもＷ^{1}の構造により構造的に表され得る第一アクリリルユニットおよび第二アクリリルユニットを含む。例として、いくつかの実施態様において、第一アクリリルユニットはＷ^{1}を含み、ここで、Ｘ^{3}は－Ｃ(Ｏ)Ｏ－であり、Ｒ^{9}は－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h}$Ｘ^{5})$_{t}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'}$Ｘ^{6})$_{t'}$]－であり、ここで、ｈは３であり、Ｘ^{5}は－Ｏ－であり、ｔは２であり、ｈ’は３であり、Ｘ^{6}は－Ｏ－であり、ｔ’は１であり、Ｚは第一ガラクトシル化部分である。いくつかの実施態様において、第二アクリリルユニットはＷ^{1}を含み、ここで、Ｘ^{3}は－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－であり、Ｒ^{9}は－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h}$Ｘ^{5})$_{t}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'}$Ｘ^{6})$_{t'}$]－であり、ここで、ｈは２であり、Ｘ^{5}は－Ｏ－であり、ｔは４であり、ｈ’は１であり、Ｘ^{6}は－Ｏ－であり、ｔ’は１であり、Ｚは第一と異なるかまたは同一である第二ガラクトシル化部分である。いくつかの実施態様において、第三アクリリルユニットはＷ^{1}で表され得てかつ含み得て、ここで、Ｘ^{3}は－Ｃ(Ｏ)ＮＨ－であり、Ｒ^{9}は－[((ＣＨ$_{2}$)$_{h}$Ｘ^{5})$_{t}$－((ＣＨ$_{2}$)$_{h'}$Ｘ^{6})$_{t'}$]－であり、ここで、ｈは２であり、Ｘ^{5}は－Ｏ－であり、ｔは２であり、ｈ’は１であり、ｔ’は１であり、Ｚは第一および／または第二と異なるかまたは同一である第三グリコシル化部分である。いくつかの実施態様において、第四アクリリルユニットはＷ^{2}(例えば、スペーサー)により表され得る。いくつかの実施態様において、複数のタイプのアクリリルスペーサー(第五アクリリルユニット、第六アクリリルユニットなど)が使用され得る。いくつかの実施態様において、同様に、Ｙ’は、Ｗ^{2}またはＷ^{4}により表される異なるアクリリルユニットを含み得る(例えば、それぞれ第一Ｗ^{2}またはＷ^{4}アクリリルユニットおよび第二Ｗ^{2}またはＷ^{4}アクリリルユニット)。

【０２５０】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に示すとおり、ターゲティング部分はリンカーの一部を装飾する１以上のペンダント肝臓ターゲティング部分を含む。いくつかの実施態様において、リンカーの一部は、鎖に沿って無作為に、勾配でおよび／または塊で結合したペンダントターゲティング剤を有するポリマー鎖である。ある実施態様において、ポリマー鎖は、アクリリル部分(例えば、アクリリルポリマーおよび／またはアクリリルコポリマー)を含む。いくつかの実施態様において、アクリリル部分はペンダント肝臓ターゲティング剤を含むアクリリルユニットを含む。いくつかの実施態様において、アクリリル部分さらには、ペンダント肝臓ターゲティング剤を含まないアクリリルユニットを含む。

【０２５１】

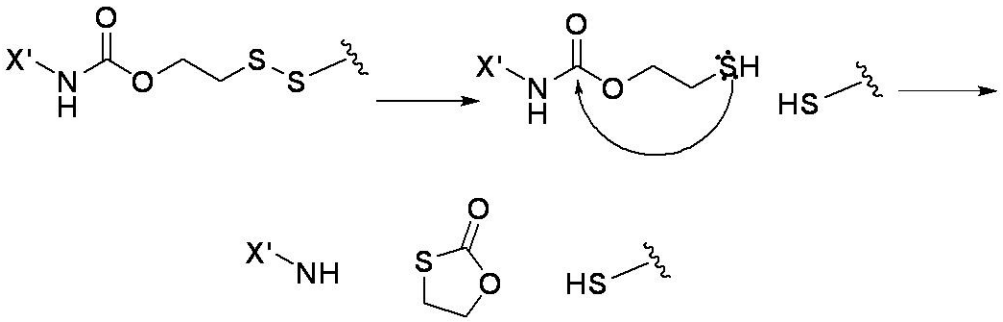
ある実施態様において、寛容原性構築物は、次の少なくとも１個が関与する１以上の反応に由来する：Ｎ－ヒドロキシスクシンアミジル(ＮＨＳ)リンカー、ＮＨＳエステルリンカー、ＰＥＧリンカー、マレイミドリンカー、ビニルスルホンリンカー、ピリジルジ－チオール－ポリ(エチレングリコール)リンカー、ピリジルジ－チオールリンカー、ｎ－ニトロフェニルカーボネートリンカーまたはニトロフェノキシポリ(エチレングリコール)エステルリンカー。リンカーは、それに結合した１以上のガラクトースおよび／またはグルコース部分および／またはガラクトースおよび／またはグルコース受容体ターゲティング部分を有し得る。ある実施態様において、Ｙは、１以上のガラクトースおよび／またはグルコース部分および／またはガラクトースおよび／またはグルコース受容体ターゲティング部分が結合する抗体、抗体フラグメント、ペプチドまたはジスルファニルエチルエステルを含む。

【０２５２】

ジ－チオール含有リンカーおよびジスルファニルエチルカルバメート含有リンカー(抗

原の遊離アミンを含むときの命名であり、そうでなければ、抗原(例えば、Ｘ)の遊離アミンを含まない「ジスルファニルエチルエステル」と命名)は、細胞に入ったら(または標的領域で)開裂され、その元の形態で抗原を遊離する能力を有するため、本構築物で有利である。例えば下記のとおり(Ｘ’は抗原の残存部分を示し、ジスルファニルエチルエステルが抗原の一部であるとき)。

【化６４】



【０２５３】

ターゲティング

いくつかの実施態様により、ここに開示する組成物のターゲティング(例えば、肝臓に)は、肝臓細胞(または肝臓細胞のサブタイプ)の受容体に結合する１以上のタイプの部分により達成される。いくつかの実施態様において、ターゲティング剤(例えば、肝臓ターゲティング部分)はリンカーに操作可能に連結される。いくつかの実施態様において、ガラクトース受容体に結合するターゲティング剤が使用される。いくつかの実施態様において、ガラクトシル化部分(例えば、ガラクトース、ガラクトサミンおよびＮ－アセチルガラクトサミン)が使用される。いくつかの実施態様において、このような部分は、糖の炭素分子の何れかでリンカーとコンジュゲートできる。いくつかの実施態様において、ガラクトシル化部分のコンジュゲーションはＣ１位、Ｃ２位またはＣ６位である。いくつかの実施態様において、グルコース受容体に結合するターゲティング剤が使用される。いくつかの実施態様において、グリコシル化部分(例えば、グルコース、グルコサミンおよびＮ－アセチルグルコサミン)が使用される。いくつかの実施態様において、グリコシル化部分はグルコース受容体ターゲティング部分であり得る。いくつかの実施態様において、このような部分は、糖の炭素分子の何れかでリンカーとコンジュゲートできる。いくつかの実施態様において、グリコシル化部分のコンジュゲーションはＣ１位、Ｃ２位またはＣ６位である。グルコース受容体およびガラクトース受容体ターゲティング部分の組み合わせも、実施態様に依存して使用され得る。いくつかの実施態様において、複数のターゲティング剤が使用されるとき、グルコース受容体ベースの(例えば、ターゲティング)部分対ガラクトース受容体ベースの(例えば、ターゲティング)部分の特定の比が使用され、例えば、約５００：１、約２５０：１、約１００：１、約５０：１、約２５：１、約１０：１、約５：１、約２：１、約１：１、約１：２、約１：５、約１：１０、約１：２５、約１：５０、約１：１００、約１：２５０、約１：５００および終点を含むこれら列記した値の間の任意の比である。さらなる実施態様において、このような肝臓ターゲティングが望まれるポリペプチドは、ターゲティングを促進するため脱シアリル化され得る。実施態様に依存して、ガラクトシル化またはグリコシル化部分(またはガラクトース受容体ターゲティング部分および／またはグルコース受容体ターゲティング部分)は抗原に化学的コンジュゲートまたは組み換え融合されてよく、一方脱シアリル化は抗原ポリペプチド上のガラクトース様部分を露出する。

【０２５４】

いくつかの実施態様において、W^1対W^2またはW^3対W^4の種々の比が使用される。Ｙ’反復ユニットのある実施態様において、大部分がW^1を含む。ある実施態様において、W^1対W^2の比約５０：１、約２５：１、約１０：１、約５：１、約４：１、約２：１

、約１：１、約１：２、約１：４、約１：５、約１：１０、約１：２５、約１：５０に等しいかまたはそれより大きいおよび終点を含むこれら列記した値の間の任意の比である。Ｙ’反復ユニットのある実施態様において、大部分がW^2反復ユニットを含む。ある実施態様において、W^3対W^4の比約５０：１、約２５：１、約１０：１、約５：１、約４：１、約２：１、約１：１、約１：２、約１：４、約１：５、約１：１０、約１：２５、約１：５０に等しいかまたはそれより大きいおよび終点を含むこれら列記した値の間の任意の比である。ある実施態様において、ｐ対ｒ比は(W^1およびW^2またはW^3およびW^4について)約５０：１、約２５：１、約１０：１、約５：１、約４：１、約２：１、約１：１、約１：２、約１：４、約１：５、約１：１０、約１：２５、約１：５０に等しいかまたはそれより大きいおよび終点を含むこれら列記した値の間の任意の比であるである。ある実施態様において、W^1のホモポリマーは、W^2部分がなく提供される。ある実施態様において、W^3のホモポリマーは、W^4部分がなく提供される。

【０２５５】

抗原

いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は対象における望まれない免疫応答を誘導できる物質である。式(１)の化合物または組成物または本発明の化合物、組成物または方法の何れかでＸとして用いる抗原はタンパク質またはペプチドであり得て、例えば、抗原は、完全または部分的治療剤、完全長移植タンパク質またはそのペプチド、完全長自己抗原またはそのペプチド、完全長アレルゲンまたはそのペプチドおよび／または核酸または上記抗原の模倣体であり得る。複数フラグメントの組み合わせも、実施態様に依存して使用され得る。例えば、Ｐとして同定される長いペプチドが抗原性領域Ａ、Ｂ、ＣおよびＤを有するならば、ここに開示するＰに対する寛容を誘導するための組成物は、Ａ、Ｂ、ＣおよびＤのあらゆる組み合わせおよびＡ、Ｂ、ＣおよびＤの何れかの反復を含み得る。カテゴリーまたは何らかの特定の疾患もしくは反応の関連での何らかの特定の抗原の一覧は、他のカテゴリーまたは他の疾患もしくは反応との関連の一部と考えられるその抗原を除外しない。

【０２５６】

いくつかの実施態様において、抗原は、タンパク質、ペプチド、抗体および抗体様分子(抗体フラグメントならびに抗体および抗体フラグメント融合タンパク質との融合タンパク質を含む)および遺伝子療法ベクターである１以上の治療剤を含む。これらは、ヒト、非ヒト(例えばマウス)および非天然(例えば、操作)タンパク質、抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ウイルスおよびウイルス様粒子およびフィブロネクチン、ＤＡＲＰｉｎ、ノッチンなどの非抗体結合足場を含む。いくつかの実施態様において、移植レシピエントが望まれない免疫応答が生じるヒト同種移植抗原が使用される。いくつかの実施態様において、抗原は、望まない自己免疫性応答を引き起こす１以上の自己抗原を含む。自己抗原は、自己免疫性疾患患者の内因性期限であるが、いくつかの実施態様により、本開示の組成物で用いるポリペプチドは、実施態様に依存して、外因性に合成される(起源から精製および濃縮するのとは逆に)。

【０２５７】

いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、患者が望まれない免疫応答を経験する食物、動物、植物および環境抗原などの１以上の外来抗原を含む。治療タンパク質は、その外因性起源により外来抗原と考えられるが、本明細書の記載を明確化する目的で、このような治療剤は別の群として記載する。同様に、植物または動物抗原は食べられ、食物抗原と考えられ得て、環境抗原は植物に由来し得る。しかしながら、それらは、外来抗原とみなす。単純さの利益のために、当業者が本発明の組成物で用いられ得る抗原を、特に、詳細な記載および実施例に鑑みて認識できるため、このような重複数可能性のある群を異なって記載し、定義する試みはしない。

【０２５８】

いくつかの実施態様において、Ｘはインスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルテン、グリアジン、ミエリン塩基性タンパク質、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク

質およびプロテオリピドタンパク質、デスモグレイン－３、デスモグレイン－１、アルファ－シヌクレイン、アセチルコリン受容体、第VIII因子、第IX因子、アスパラギナーゼ、ウリカーゼ、アデノ随伴ウイルス(ＡＡＶ)および前記の何れかのフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、抗原Ｘは完全長タンパク質ではない。例えば、ある実施態様において、抗原は完全長グリアジン、インスリンまたはプロインスリンではない。いくつかの実施態様において、抗原は完全長ミエリン塩基性タンパク質ではなく、完全長ミエリン希突起膠細胞タンパク質ではなくまたは完全長プロテオリピドタンパク質ではない。いくつかの実施態様において、抗原Ｘはタンパク質のフラグメントではない。下にさらに詳述するとおり、寛容が望まれ得る多様な抗原が存在する。これらは、対象が抗原に曝されたときに有害免疫応答をもたらす外因性抗原を含み得るが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、有害免疫応答は、抗原の、例えば、経口、経鼻またはその他の粘膜経路を介する経口摂取の結果であり得る。これらの経路は、例えば、食物抗原で当てはまる。ある実施態様において、抗原は、例えば、対象が罹患している疾患または状態を処置するための治療組成物の投与で対象に意図的に投与され得る。なおさらなる実施態様において、抗原は対象により産生される、例えば、自己免疫性抗原であり得る。例えば、いくつかの実施態様において、Ｘは、移植レシピエントが望まれない免疫応答を生ずる外来移植抗原またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、Ｘは、患者が望まれない免疫応答が生じる外来食物、動物、植物または環境抗原またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、Ｘは、患者が望まれない免疫応答が生じる外来治療剤またはその寛容原性部分を含む。いくつかの実施態様において、Ｘは、その内因性バージョンに対して患者が望まれない免疫応答が生じる合成自己抗原またはその寛容原性部分を含む。

【０２５９】

上記のさらなる詳細として、いくつかの実施態様において、Ｘが食物抗原である化合物が提供される。あるこのような実施態様において、Ｘは、コンアラキン(Ara h 1)、アレルゲンII(Ara h 2)、ラッカセイ属凝集素、コングルチン(Ara h 6)、ａ－ラクトアルブミン(ＡＬＡ)、ラクトトランスフェリン、Pen a 1アレルゲン(Pen a 1)、アレルゲンPen m 2(Pen m 2)、トロポミオシン即時アイソフォーム、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、オメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン(seclain)およびアベニンの１以上である。これらの抗原のフラグメントおよび／またはこれらの抗原のミモトープも、いくつかの実施態様において使用される。いくつかの実施態様において、Ｘはグルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジン、オメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリン(seclain)およびアベニンおよびそのフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｘはグルテン、高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－グリアジン、ガンマ－グリアジンおよびオメガ－グリアジンおよびそのフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｘはグルテンまたはそのフラグメントである。いくつかの実施態様において、Ｘはグリアジンまたはそのフラグメントである。

【０２６０】

いくつかの実施態様において、Ｘが治療剤である化合物が提供される。いくつかの実施態様において、Ｘは第VII因子、第IX因子、アスパラギナーゼおよびウリカーゼ、アデノ随伴ウイルス(ＡＡＶ)およびそれら何れかのフラグメントからなる群から選択される。いくつかの実施態様において、Ｘは第VII因子および第IX因子からなる群から選択される治療剤およびそのフラグメントである。いくつかの実施態様において、Ｘは第VIII因子からなる群から選択される治療剤またはそのフラグメントである。いくつかの実施態様において、Ｘが治療剤であるとき、化合物は、血友病の治療剤に対して進展する免疫応答の処置、予防、低減またはその他改善に使用され得る。本明細書に記載するとおり、上記抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施態様において使用され得る。

【０２６１】

いくつかの実施態様において、Ｘはアスパラギナーゼまたはそのフラグメントを含む。いくつかの実施態様において、Ｘは、ウリカーゼまたはそのフラグメントを含む。いくつかのこのような実施態様において、化合物は、抗新生物剤に対して進展する免疫応答の処置、予防、低減またはその他改善に使用され得る本明細書に記載するとおり、上記抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施態様において使用され得る。

【０２６２】

いくつかの実施態様において、Ｘは自己免疫性疾患と関連する。例えば、いくつかの実施態様において、関連自己免疫性疾患はＩ型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、白斑症、ブドウ膜炎、尋常性天疱瘡、セリアック病、重症筋無力症および視神経脊髄炎の１以上である。

【０２６３】

いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患はＩ型糖尿病であり、Ｘは、インスリンまたはそのフラグメントを含む。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患はＩ型糖尿病であり、Ｘは、プロインスリンまたはそのフラグメントを含む。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患はＩ型糖尿病であり、Ｘは、プレプロインスリンまたはそのフラグメントを含む。本明細書に記載するとおり、上記抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施態様において使用され得る。いくつかの実施態様において、これらの抗原の組み合わせを寛容原性化合物に組み込むことができ、これは、インスリン経路に沿った複数の点での自己抗原に対する免疫応答の低減を助け得る。

【０２６４】

いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患は多発性硬化症であり、Ｘは、ミエリン塩基性タンパク質またはそのフラグメントを含む。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患は多発性硬化症であり、Ｘは、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質またはそのフラグメントを含む。いくつかの実施態様において、自己免疫性疾患は多発性硬化症であり、Ｘは、プロテオリピドタンパク質またはそのフラグメントを含む。本明細書に記載するとおり、上記抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施態様において使用され得る。いくつかの実施態様において、これらの抗原の組み合わせ(例えば、ＭＯＧ、ＭＢＰおよび／またはＰＬＰの抗原またはフラグメントの混合物)を寛容原性化合物に組み込むことができ、これは、ミエリン形成またはミエリン修復を制御する酵素経路沿った複数の点での自己抗原に対する免疫応答の低減を助け得る。

【０２６５】

本明細書に記載するとおり、上記(またはその他ここで開示する)自己抗原のあらゆる抗原性部分のミモトープは、いくつかの実施態様において使用され得る。

【０２６６】

いくつかの実施態様において、薬学的に許容される組成物は、Ｘが食物抗原、治療剤、自己抗原またはそのフラグメントである化合物、リンカーＹおよび肝臓ターゲティング部分Ｚからなるまたはそれらから本質的になる。いくつかの実施態様において、ガラクトシル化部分(例えば、ガラクトース、ガラクトサミンおよびＮ－アセチルガラクトサミン)はターゲティング部分Ｚ(例えば、肝臓ターゲティング部分)として使用される。いくつかの実施態様において、グリコシル化部分(例えば、グルコース、グルコサミンおよびＮ－アセチルグルコサミン)はターゲティング部分Ｚ(例えば、肝臓ターゲティング部分)として使用される。

【０２６７】

寛容原性抗原は完全タンパク質、完全タンパク質の一部、ペプチドなどであり得て、リンカーおよび／または抗原結合部分への結合のために誘導体化でき(上記のとおりである)、バリアントであり得ておよび／または特に配列同一性を維持する保存的置換を含み得ておよび／または脱シアリル化され得る。

【０２６８】

抗原が治療タンパク質、ペプチド、抗体または抗体様分子である実施態様において、特異的抗原は、アバタセプト、アブシキシマブ、アダリムマブ、アデノシンデアミナーゼ、

Ａｄｏ－トラスツズマブ　エムタンシン、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、アルグルセラーゼ、Ａｌグルコシダーゼアルファ、α－１－プロテイナーゼ阻害剤、アナキンラ、アニストレプラーゼ(アニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化因子複合体)、抗トロンビンIII、抗胸腺細胞グロブリン、アルテプラーゼ、ベバシズマブ、ビバリルジン、ボツリヌストキシンＡ型、ボツリヌストキシンＢ型、Ｃ１－エステラーゼ阻害剤、カナキヌマブ、カルボキシペプチダーゼＧ２(グルカルピダーゼおよびVoraxaze)、セルトリズマブペゴール、セツキシマブ、コラゲナーゼ、マムシ類免疫Ｆａｂ、ダルベポエチン－α、デノスマブ、ジゴキシン免疫Ｆａｂ、ドルナーゼアルファ、エクリズマブ、エタネルセプト、第VIIａ因子、第VIII因子、第IX因子、第XI因子、第XIII因子、フィブリノゲン、フィルグラスチム、ガルスルファーゼ、ゴリムマブ、酢酸ヒストレリン、ヒアルロニダーゼ、イデュルスルファーゼ、イミグルセラーゼ、インフリキシマブ、インスリン[組み換えヒトインスリン(「ｒＨｕインスリン」)およびウシインスリンを含む]、インターフェロン－α２ａ、インターフェロン－α２ｂ、インターフェロン－β１ａ、インターフェロン－β１ｂ、インターフェロン－γ１ｂ、イピリムマブ、Ｌ－アルギナーゼ、Ｌ－アスパラギナーゼ、Ｌ－メチオナーゼ、ラクターゼ、ラロニダーゼ、レピルジン／ヒルジン、メカセルミン、メカセルミンリンファビン酸、メトキシナタリズマブ、オクトレオチド、オファツムマブ、オプレルベキン、膵臓アミラーゼ、膵臓リパーゼ、パパイン、ペグ－アスパラギナーゼ、ペグ－ドキソルビシンＨＣｌ、ペグ－エポエチン－β、ペグフィルグラスチム、ペグ－インターフェロン－α２ａ、ペグ－インターフェロン－α２ｂ、ペグロティカーゼ、ペグビソマント、フェニルアラニンアンモニア－リアーゼ(ＰＡＬ)、タンパク質Ｃ、ラスブリカーゼ(ウリカーゼ)、サクロシダーゼ、サケカルシトニン、サルグラモスチム、ストレプトキナーゼ、テネクテプラーゼ、テリパラチド、トシリズマブ(ナタリズマブ)、トラスツズマブ、１型アルファ－インターフェロン、ウステキヌマブ、ｖＷ因子から選択され得る。治療タンパク質は、天然源から得ても(例えば、濃縮および精製)、例えば、組み換えにより合成してもよく、概してＩｇＧモノクローナルまたはフラグメントまたは融合体である抗体治療剤を含む。

【０２６９】

特定の治療タンパク質、ペプチド、抗体または抗体様分子は、アブシキシマブ、アダリムマブ、アガルシダーゼアルファ、アガルシダーゼベータ、アルデスロイキン、Ａｌグルコシダーゼアルファ、第VIII因子、第IX因子、インフリキシマブ、インスリン(ｒＨｕインスリンを含む)、Ｌ－アスパラギナーゼ、ラロニダーゼ、ナタリズマブ、オクトレオチド、フェニルアラニンアンモニア－リアーゼ(ＰＡＬ)またはラスブリカーゼ(ウリカーゼ)および一般に種々の形態のＩｇＧモノクローナル抗体を含むが、これらに限定されない。

【０２７０】

ある実施態様は、止血剤(例えば、第VIII因子および第IX因子)、インスリン(ｒＨｕインスリンを含む)および治療分子ウリカーゼ、ＰＡＬおよびアスパラギナーゼ(非ヒト起源であり得る)を用いる。

【０２７１】

いくつかの実施態様において、治療剤は、例えば、遺伝子療法ベクターの使用により送達される。あるこのような実施態様において、免疫応答は、このようなベクターおよび／またはそのカーゴ(例えば、治療剤)の一部に対して生じ得る。故に、いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、アデノウイルスおよびアデノ随伴ウイルス(および対応するバリアント－１、－２、－５、－６、－８、－９および／または他のパルボウイルス)、レンチウイルスおよびレトロウイルスを含むが、これらに限定されない遺伝子療法ベクターを含む。

【０２７２】

血液学および移植における望まれない免疫応答は、自己免疫性再生不良性貧血、移植片拒絶(一般に)および移植片対宿主病(骨髄移植片拒絶)を含む。寛容原性抗原がヒト同種移植抗原である実施態様において、特異的配列は、種々のＭＨＣクラスＩおよびＭＨＣクラスIIハプロタイプタンパク質のサブユニットおよび存在するペプチド抗原との関連複合体

(例えば、組織交差適合において同定されるドナー／レシピエント差異)ならびにRhCE、Kell、Kidd、DuffyおよびＳｓを含むマイナー血液型抗原の一アミノ酸多型から選択され得る。このような組成物は、あるドナー／レシピエント対について個別に製造され得る。

【０２７３】

１型糖尿病(例えば、１型真性糖尿病)において、抗原は、インスリン、プロインスリン、プレプロインスリン、グルタミン酸デカルボキシラーゼ－６５(ＧＡＤ－６５またはグルタミン酸デカルボキシラーゼ２)、ＧＡＤ－６７、グルコース－６ホスファターゼ２(ＩＧＲＰまたは島細胞特異的グルコース６ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質)、インスリノーマ関連タンパク質２(ＩＡ－２)およびインスリノーマ関連タンパク質２β(ＩＡ－２β)を含むが、これらに限定されない；他の抗原は、ＩＣＡ６９、ＩＣＡ１２(ＳＯＸ－１３)、カルボキシペプチダーゼＨ、イモージェン３８、ＧＬＩＭＡ３８、クロモグラニン－Ａ、ＨＳＰ－６０、カルボキシペプチダーゼＥ、ペリフェリン、グルコーストランスポーター２、肝細胞癌－腸－膵臓／膵臓関連タンパク質、Ｓ１００β、グリア細胞繊維性酸性タンパク質、再生遺伝子II、膵臓十二指腸ホメオボックス１、筋緊張性異栄養症キナーゼ、島細胞特異的グルコース－６－ホスファターゼ触媒サブユニット関連タンパク質およびＳＳＴプロテインＧ共役受容体１～５またはこのような抗原の何れかの免疫原性フラグメントまたは部分を含む。インスリンは、自己抗原および治療タンパク質抗原の両者として特徴づけられ得る抗原の例であることは留意すべきである。例えば、ｒＨｕインスリンおよびウシインスリンは治療タンパク質抗原(望まない免疫攻撃の対象である)であり、一方内因性ヒトインスリンは自己抗原(望まない免疫攻撃の対象)である。内因性ヒトインスリンが医薬組成物で用いるためには利用可能ではないため、組み換え形態が本発明の組成物のある実施態様において用いられる。

【０２７４】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むヒトインスリンは、次の配列を有する(UNIPROT P01308):

MALWMRLLPLLALLALWGPDPAAAFVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRR
EAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN(配列番号１)。

【０２７５】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＧＡＤ－６５は、次の配列を有する(UNIPROT Q05329):

MASPGSGFWSFGSEDGSGDSENPGTARAWCQVAQKFTGGIGNKLCALLYGDAEKPA
ESGGSQPPRAAARKAACACDQKPCSCSKVDVNYAFLHATDLLPACDGERPTLAFLQ
DVMNILLQYVVKSFDRSTKVIDFHYPNELLQEYNWELADQPQNLEEILMHCQTTLK
YAIKTGHPRYFNQLSTGLDMVGLAADWLTSTANTNMFTYEIAPVFVLLEYVTLKKM
REIIGWPGGSGDGIFSPGGAISNMYAMMIARFKMFPEVKEKGMAALPRLIAFTSEHS
HFSLKKGAAALGIGTDSVILIKCDERGKMIPSDLERRILEAKQKGFVPFLVSATAGTT
VYGAFDPLLAVADICKKYKIWMHVDAAWGGGLLMSRKHKWKLSGVERANSVTWNP
HKMMGVPLQCSALLVREEGLMQNCNQMHASYLFQQDKHYDLSYDTGDKALQCGR
HVDVFKLWLMWRAKGTTGFEAHVDKCLELAEYLYNIIKNREGYEMVFDGKPQHTN
VCFWYIPPSLRTLEDNEERMSRLSKVAPVIKARMMEYGTTMVSYQPLGDKVNFFRM
VISNPAATHQDIDFLIEEIERLGQDL(配列番号２)。

【０２７６】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＩＧＲＰは、次の配列を有する(UNIPROT QN9QR9):

MDFLHRNGVLIIQHLQKDYRAYYTFLNFMSNVGDPRNIFFIYFPLCFQFNQTVGTKM
IWVAVIGDWLNLIFKWILFGHRPYWWVQETQIYPNHSSPCLEQFPTTCETGPGSPS
GHAMGASCVWYVMVTAALSHTVCGMDKFSITLHRLTWSFLWSVFWLIQISVCISRV
FIATHFPHQVILGVIGGMLVAEAFEHTPGIQTASLGTYLKTNLFLFLFAVGFYLLLRV

LNIDLLWSVPIAKKWCANPDWIHIDTTPFAGLVRNLGVLFGLGFAINSEMFLLSCRG
GNNYTLSFRLLCALTSLTILQLYHFLQIPTHEEHLFYVLSFCKSASIPLTVVAFIPYSV
HMLMKQSGKKSQ(配列番号３)。

【０２７７】

いくつかの実施態様において、本発明の寛容原性組成物に有用な外因性に得られた形態を含むヒトプロインスリンは、次の配列を有する：

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLA
LEGSLQKRGIVEQCCTSICSLYQLENYCN(配列番号４)。

【０２７８】

実施態様に依存して、１型糖尿病の処置のための本発明の寛容原性組成物で有用なペプチド／エピトープは、寛容原性組成物において個々にまたは寛容原性組成物のカクテルで一緒に、次の配列のいくつかまたはすべてを含む：

【０２７９】

ヒトプロインスリン１－７０：

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLA
LEGSLQKRGIVEQ(配列番号５)；

【０２８０】

ヒトプロインスリン９－７０：

SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQVGQVELGGGPGAGSLQPLALEGSLQKR
GIVEQ(配列番号６)；

【０２８１】

ヒトプロインスリン９－３８：

SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ(配列番号７)；

【０２８２】

ヒトプロインスリン１－３８：

FVNQHLCGSHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAEDLQ(配列番号８)；

【０２８３】

ヒトプロインスリン９－２３：

SHLVEALYLVCGERG(配列番号９)；

【０２８４】

ヒトプロインスリン４５－７１(Ｃ１３－Ａ６)：

GGGPGAGSLQPLALEGSLQKRGIVEQC(配列番号１０)；

【０２８５】

ヒトプロインスリンＣ２４－Ａ１：

LALEGSLQKRG(配列番号１１)；

【０２８６】

ヒトプロインスリンＣ１９－Ａ３：

GSLQPLALEGSLQKRGIV(配列番号１２)；

【０２８７】

ヒトプロインスリンＣ１３－３２：

GGGPGAGSLQPLALEGSLQK(配列番号１３)；

【０２８８】

ヒトプロインスリンＢ９－Ｃ４：

SHLVEALYLVCGERGFFYTPKTRREAED(配列番号１４)；

【０２８９】

ヒトプロインスリンＣ２２－Ａ５：

QPLALEGSLQKRGIVEQ(配列番号１５)；

【０２９０】

ヒトＩＡ－２　７１８－７８２：

AYQAEPNTCATAQGEGNIKKNRHPDFLPYDHARIKLKVESSPSRSDYINASPIIEHDP

RMPAYIA(配列番号１６)；
【０２９１】
ヒトＩＡ－２　７８５－８１９：
GPLSHTIADFWQMVWESGCTVIVMLTPLVEDGVKQ(配列番号１７)；
【０２９２】
ヒトＩＡ－２　８２８－８８３：
GASLYHVYEVNLVSEHIWCEDFLVRSFYLKNVQTQETRTLTQFHFLSWPAEGTPAS(配列番号１８)；
【０２９３】
ヒトＩＡ－２　９４３－９７９：
EHVRDQRPGLVRSKDQFEFALTAVAEEVNAILKALPQCG(配列番号１９)。
【０２９４】
橋本甲状腺炎およびグレーブス病を含む甲状腺の自己免疫性疾患において、主抗原は、サイログロブリン(ＴＧ)、甲状腺ペルオキシダーゼ(ＴＰＯ)および甲状腺刺激ホルモン受容体(ＴＳＨＲ)を含むが、これらに限定されない；他の抗原は、ナトリウムヨウ素共輸送体(ＮＩＳ)およびメガリンを含む。甲状腺関連眼障害および皮膚障害において、ＴＳＨＲを含む甲状腺自己抗原に加えて、抗原はインシュリン様増殖因子１受容体である。副甲状腺機能低下症において、主抗原はカルシウム感受性受容体である。
【０２９５】
アジソン病において、主抗原は、２１－ヒドロキシラーゼ、１７α－ヒドロキシラーゼおよびP450側鎖切断酵素(P450scc)を含むが、これらに限定されない；他の抗原はＡＣＴＨ受容体、P450c21およびP450c17を含む。
【０２９６】
早発卵巣不全において、主抗原は、ＦＳＨ受容体およびα－エノラーゼを含むが、これらに限定されない。
【０２９７】
自己免疫性下垂体炎または下垂体自己免疫性疾患において、主抗原は、下垂体特異的タンパク質因子(ＰＧＳＦ)１ａおよび２を含むが、これらに限定されない；他の抗原は２型ヨードサイロニン脱ヨード酵素である。
【０２９８】
多発性硬化症において、主抗原は、ミエリン塩基性タンパク質(「ＭＢＰ」)、ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質(「ＭＯＧ」)およびミエリンプロテオリピドタンパク質(「ＰＬＰ」)を含むが、これらに限定されない。
【０２９９】
本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＭＢＰは、次の配列を有する(UNIPROT P02686):
MGNHAGKRELNAEKASTNSETNRGESEKKRNLGELSRTTSEDNEVFGEADANQNNGTSSQDTAVTDSKRTADPKNAWQDAHPADPGSRPHLIRLFSRDAPGREDNTFKDRPSESDELQTIQEDSAATSESLDVMASQKRPSQRHGSKYLATASTMDHARHGFLPRHRDTGILDSIGRFFGGDRGAPKRGSGKDSHHPARTAHYGSLPQKSHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRASDYKSAHKGFKGVDAQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR(配列番号２０)。
【０３００】
本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＭＯＧは、次の配列を有する(UNIPROT Q16653):
MASLSRPSLPSCLCSFLLLLLLQVSSSYAGQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKDQDGDQAPEYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIRNVRFSDEGGFTCFFRDHSYQEEAAMELKVEDPFYWVSPGVLVLLAVLPVLLLQITVGLIFLCLQYRLRGKLRAEIENLHRTFDPHFLRVPCWKITLFVIVPVLGPLVALIICYNWLHRRLAGQFLEELRNPF(配列番号２１)。

【０３０１】
本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＰＬＰは、次の配列を有する(UNIPROT P60201):
MGLLECCARCLVGAPFASLVATGLCFFGVALFCGCGHEALTGTEKLIETYFSKNYQDYEYLINVIHAFQYVIYGTASFFFLYGALLLAEGFYTTGAVRQIFGDYKTTICGKGLSATVTGGQKGRGSRGQHQAHSLERVCHCLGKWLGHPDKFVGITYALTVVWLLVFACSAVPVYIYFNTWTTCQSIAFPSKTSASIGSLCADARMYGVLPWNAFPGKVCGSNLLSICKTAEFQMTFHLFIAAFVGAAATLVSLLTFMIAATYNFAVLKLMGRGTKF(配列番号２２)。
【０３０２】
多発性硬化症の処置のための本発明の組成物に有用なペプチド／エピトープは、ここに開示する寛容原性組成物に個々にまたは寛容原性組成物の組み合わせ(例えば、カクテル)で一緒に、次の配列の一部または全てを含む：
【０３０３】
MBP 13-32: KYLATASTMDHARHGFLPRH(配列番号２３)；
【０３０４】
MBP 83-99: ENPWHFFKNIVTPRTP(配列番号２４)；
【０３０５】
MBP 111-129: LSRFSWGAEGQRPGFGYGG(配列番号２５)；
【０３０６】
MBP 146-170: AQGTLSKIFKLGGRDSRSGSPMARR(配列番号２６)；
【０３０７】
MOG 1-20: GQFRVIGPRHPIRALVGDEV(配列番号２７)；
【０３０８】
MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRWHLYRNGK(配列番号２８)；および
【０３０９】
PLP 139-154: HCLGKWLGHPDKFVGI(配列番号２９)
【０３１０】
MOG 30-60: KNATGMEVGWYRSPFSRVVHLYRNGKDQDAE(配列番号３０)
【０３１１】
MBP 83-99: ENPVVHFFKNIVTPRTP(配列番号３１)
【０３１２】
MOG 35-55: MEVGWYRPPFSRVVHLYRNGK(配列番号３２)
【０３１３】
MBP 82-98: DENPVVHFFKNIVTPRT(配列番号３３)
【０３１４】
MBP 82-99: DENPVVHFFKNIVTPRTP(配列番号３４)
【０３１５】
MBP 82-106: DENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(配列番号３５)
【０３１６】
MBP 87-106: VHFFKNIVTPRTPPPSQGKG(配列番号３６)
【０３１７】
MBP 131-155: ASDYKSAHKGLKGVDAQGTLSKIFK(配列番号３７)
【０３１８】
PLP 41-58: GTEKLIETYFSKNYQDYE(配列番号３８)
【０３１９】
PLP 89-106: GFYTTGAVRQIFGDYKTT(配列番号３９)
【０３２０】
PLP 95-116: AVRQIFGDYKTTICGKGLSATV(配列番号４０)
【０３２１】

PLP 178-197: NTWTTCQSIAFPSKTSASIG(配列番号４１)
【０３２２】
PLP 190-209: SKTSASIGSLCADARMYGVL(配列番号４２)
【０３２３】
MOG 11-30: PIRALVGDEVELPCRISPGK(配列番号４３)
【０３２４】
MOG 21-40: ELPCRISPGKNATGMEVGWY(配列番号４４)
【０３２５】
MOG 64-86: EYRGRTELLKDAIGEGKVTLRIR(配列番号４５)
【０３２６】
MOG 1-62:
GQFRVIGPRHPIRALVGDEVELPCRISPGKNATGMEVGWYRPPFSRVVHLYRNGKD
QDGDQA(配列番号４６)
【０３２７】
MBP 76-136:
SHGRTQDENPVVHFFKNIVTPRTPPPSQGKGRGLSLSRFSWGAEGQRPGFGYGGRAS
DYKSCG(配列番号４７)
【０３２８】
関節リウマチにおいて、主抗原は、コラーゲンII、免疫グロブリン結合タンパク質、免疫グロブリンＧの結晶性フラグメント、二本鎖ＤＮＡならびにフィブリン／フィブリノゲン、ビメンチン、コラーゲンＩおよびアルファ－エノラーゼを含む関節リウマチ病理に関与する天然およびシトルリン化形態のタンパク質を含むが、これらに限定されない。
【０３２９】
自己免疫性胃炎において、主抗原はＨ＋,Ｋ＋－ＡＴＰａｓｅである。
【０３３０】
悪性貧血において、主抗原は内因性因子である。
【０３３１】
セリアック病において、主抗原は、組織トランスグルタミナーゼならびにアルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、グルテニン、ホルデイン、セカリンおよびアベニンなどの天然および脱アミド化形態のグルテンまたはグルテン様タンパク質を含むが、これらに限定されない。例えば、セリアック病の主抗原がアルファグリアジンであるとき、アルファグリアジンは、組織グルタミナーゼ変換アルファグリアジンのグルタミンからグルタミン酸への脱アミド化を介して、体内でより免疫原性となることを当業者は認識する。故に、アルファグリアジンはもともと外来食物抗原であるが、体内で修飾されてより免疫原性となったとき、実施態様に依存して、自己抗原として特徴づけられ得る。
【０３３２】
白斑症において、主抗原はチロシナーゼおよびチロシナーゼ関連タンパク質１および２である。
【０３３３】
本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含む、Ｔ細胞１により認識される黒色腫抗原１であるMART1、Melan-Aは、次の配列を有する(UNIPROT Q16655):
MPREDAHFIYGYPKKGHGHSYTTAEEAAGIGILTVILGVLLLIGCWYCRRRNGYRAL
MDKSLHVGTQCALTRRCPQEGFDHRDSKVSLQEKNCEPVVPNAPPAYEKLSAEQSP
PPYSP(配列番号４８)。
【０３３４】
本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むチロシナーゼは、次の配列を有する(UNIPROT P14679):
MLLAVLYCLLWSFQTSAGHFPRACVSSKNLMEKECCPPWSGDRSPCGQLSGRGSCQ
NILLSNAPLGPQFPFTGVDDRESWPSVFYNRTCQCSGNFMGFNCGNCKFGFWGPNC
TERRLLVRRNIFDLSAPEKDKFFAYLTLAKHTISSDYVIPIGTYGQMKNGSTPMFNDI

NIYDLFVWMHYYVSMDALLGGSEIWRDIDFAHEAPAFLPWHRLFLLRWEQEIQKLT
GDENFTIPYWDWRDAEKCDICTDEYMGGQHPTNPNLLSPASFFSSWQIVCSRLEEY
NSHQSLCNGTPEGPLRRNPGNHDKSRTPRLPSSADVEFCLSLTQYESGSMDKAANFS
FRNTLEGFASPLTGIADASQSSMHNALHIYMNGTMSQVQGSANDPIFLLHHAFVDSI
FEQWLRRHRPLQEVYPEANAPIGHNRESYMVPFIPLYRNGDFFISSKDLGYDYSYLQ
DSDPDSFQDYIKSYLEQASRIWSWLLGAAMVGAVLTALLAGLVSLLCRHKRKQLPEE
KQPLLMEKEDYHSLYQSHL(配列番号４９)。

【０３３５】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むメラニン形成細胞タンパク質PMEL、gp100は、次の配列を有する(UNIPROT P40967):

MDLVLKRCLLHLAVIGALLAVGATKVPRNQDWLGVSRQLRTKAWNRQLYPEWTEA
QRLDCWRGGQVSLKVSNDGPTLIGANASFSIALNFPGSQKVLPDGQVIWVNNTIING
SQVWGGQPVYPQETDDACIFPDGGPCPSGSWSQKRSFVYVWKTWGQYWQVLGGP
VSGLSIGTGRAMLGTHTMEVTVYHRRGSRSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLR
ALDGGNKHFLRNQPLTFALQLHDPSGYLAEADLSYTWDFGDSSGTLISRALVVTHTY
LEPGPVTAQVVLQAAIPLTSCGSSPVPGTTDGHRPTAEAPNTTAGQVPTTEVVGTTP
GQAPTAEPSGTTSVQVPTTEVISTAPVQMPTAESTGMTPEKVPVSEVMGTTLAEMS
TPEATGMTPAEVSIVVLSGTTAAQVTTTEWVETTARELPIPEPEGPDASSIMSTESIT
GSLGPLLDGTATLRLVKRQVPLDCVLYRYGSFSVTLDIVQGIESAEILQAVPSGEGDA
FELTVSCQGGLPKEACMEISSPGCQPPAQRLCQPVLPSPACQLVLHQILKGGSGTYC
LNVSLADTNSLAVVSTQLIMPGQEAGLGQVPLIVGILLVLMAVVLASLIYRRRLMKQ
DFSVPQLPHSSSHWLRLPRIFCSCPIGENSPLLSGQQV(配列番号５０)。

【０３３６】

重症筋無力症において、主抗原はアセチルコリン受容体である。他の重症筋無力症抗原は、MuSK(筋肉特異的キナーゼ)およびLRP4(リポタンパク質受容体関連タンパク質４)を含み得る。

【０３３７】

尋常性天疱瘡およびバリアントにおいて、主抗原は、デスモグレイン３、１および４を含むが、これらに限定されない；他の抗原は、ペンファキシン、デスモコリン、プラコグロビン、ペリプラキン、デスモプラキンおよびアセチルコリン受容体を含む。

【０３３８】

類天疱瘡において、主抗原はBP180およびBP230を含む；他の抗原は、プレクチンおよびラミニン５を含む。

【０３３９】

ジューリング疱疹状皮膚炎において、主抗原は、筋内膜および組織トランスグルタミナーゼを含むが、これらに限定されない。

【０３４０】

後天性表皮水疱症において、主抗原はコラーゲンVIIである。

【０３４１】

全身性硬化症において、主抗原は、マトリクスメタロプロテイナーゼ１および３、コラーゲン特異的分子シャペロンヒートショックタンパク質４７、フィブリリン－１およびＰＤＧＦ受容体を含むが、これらに限定されない；他の抗原は、Scl-70、U1 RNP、Ｔｈ／Ｔｏ、Ｋｕ、Ｊｏ１、NAG-2、セントロメアタンパク質、トポイソメラーゼＩ、核小体タンパク質、ＲＮＡポリメラーゼＩ、IIおよびIII、ＰＭ－Ｓｌｃ、フィブリラリンおよびＢ２３を含む。

【０３４２】

混合型結合組織疾患において、主抗原はU1snRNPである。

【０３４３】

シェーグレン症候群において、主抗原は、核抗原ＳＳ－ＡおよびＳＳ－Ｂを含むが、これらに限定されない；他の抗原は、フォドリン、ポリ(ＡＤＰ－リボース)ポリメラーゼお

よびトポイソメラーゼ、ムスカリン受容体およびＦｃ－ガンマ受容体IIIｂを含む。

【０３４４】

全身性エリテマトーデスにおいて、主抗原は、「スミス抗原」、ＳＳ－Ａ、高移動性グループボックス１(HMGB1)、ヌクレオソーム、ヒストンタンパク質および二本鎖ＤＮＡ(疾患過程でそれに対する自己抗体が作られる)を含む核タンパク質を含む。

【０３４５】

グッドパスチャー症候群において、主抗原は、コラーゲンIVを含む糸球体基底膜タンパク質を含むが、これらに限定されない。

【０３４６】

リウマチ性心臓疾患において、主抗原は心臓ミオシンである。

【０３４７】

多腺性自己免疫疾患症候群１型において、抗原は芳香族Ｌ－アミノ酸デカルボキシラーゼ、ヒスチジンデカルボキシラーゼ、システインスルフィン酸デカルボキシラーゼ、トリプトファンヒドロキシラーゼ、チロシンヒドロキシラーゼ、フェニルアラニンヒドロキシラーゼ、肝臓P450シトクロムP4501A2および２Ａ６、SOX-9、SOX-10、カルシウム感受性受容体タンパク質および１型インターフェロン類インターフェロンアルファ、ベータおよびオメガを含む。

【０３４８】

視神経脊髄炎において、主抗原はアクアポリン－４(AQP4)である。

【０３４９】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むアクアポリン－４は、次の配列を有する(UNIPROT P55087):

MSDRPTARRWGKCGPLCTRENIMVAFKGVWTQAFWKAVTAEFLAMLIFVLLSLGST
INWGGTEKPLPVDMVLISLCFGLSIATMVQCFGHISGGHINPAVTVAMVCTRKISIAK
SVFYIAAQCLGAIIGAGILYLVTPPSVVGGLGVTMVHGNLTAGHGLLVELIITFQLVF
TIFASCDSKRTDVTGSIALAIGFSVAIGHLFAINYTGASMNPARSFGPAVIMGNWENH
WIYWVGPIIGAVLAGGLYEYVFCPDVEFKRRFKEAFSKAAQQTKGSYMEVEDNRSQ
VETDDLILKPGVVHVIDVDRGEEKKGKDQSGEVLSSV(配列番号５１)。

【０３５０】

ブドウ膜炎において、主抗原は、網膜Ｓ－抗原または「Ｓ－アレスチン」および光受容体間レチノイド結合タンパク質(IRBP)またはレチノール結合タンパク質３を含む。

【０３５１】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むＳ－アレスチンは、次の配列を有する(UNIPROT P10523):

MAASGKTSKSEPNHVIFKKISRDKSVTIYLGNRDYIDHVSQVQPVDGVVLVDPDLVK
GKKVYVTLTCAFRYGQEDIDVIGLTFRRDLYFSRVQVYPPVGAASTPTKLQESLLKKL
GSNTYPFLLTFPDYLPCSVMLQPAPQDSGKSCGVDFEVKAFATDSTDAEEDKIPKKS
SVRLLIRKVQHAPLEMGPQPRAEAAWQFFMSDKPLHLAVSLNKEIYFHGEPIPVTVT
VTNNTEKTVKKIKAFVEQVANVVLYSSDYYVKPVAMEEAQEKVPPNSTLTKTLTLLP
LLANNRERRGIALDGKIKHEDTNLASSTIIKEGIDRTVLGILVSYQIKVKLTVSGFLGE
LTSSEVATEVPFRLMHPQPEDPAKESYQDANLVFEEFARHNLKDAGEAEEGKRDKN
DVDE(配列番号５２)。

【０３５２】

本発明の組成物に有用な外因性に得られた形態を含むIRBPは、次の配列を有する(UNIPROT P10745):

MMREWVLLMSVLLCGLAGPTHLFQPSLVLDMAKVLLDNYCFPENLLGMQEAIQQA
IKSHEILSISDPQTLASVLTAGVQSSLNDPRLVISYEPSTPEPPPQVPALTSLSEEELL
AWLQRGLRHEVLEGNVGYLRVDSVPGQEVLSMMGEFLVAHVWGNLMGTSALVLDL
RHCTGGQVSGIPYIISYLHPGNTILHVDTIYNRPSNTTTEIWTLPQVLGERYGADKDV
VVLTSSQTRGVAEDIAHILKQMRRAIVVGERTGGGALDLRKLRIGESDFFFTVPVSRS

LGPLGGGSQTWEGSGVLPCVGTPAEQALEKALAILTLRSALPGVVHCLQEVLKDYYT
LVDRVPTLLQHLASMDFSTVVSEEDLVTKLNAGLQAASEDPRLLVRAIGPTETPSWP
APDAAAEDSPGVAPELPEDEAIRQALVDSVFQVSVLPGNVGYLRFDSFADASVLGVL
APYVLRQVWEPLQDTEHLIMDLRHNPGGPSSAVPLLLSYFQGPEAGPVHLFTTYDR
RTNITQEHFSHMELPGPRYSTQRGVYLLTSHRTATAAEEFAFLMQSLGWATLVGEIT
AGNLLHTRTVPLLDTPEGSLALTVPVLTFIDNHGEAWLGGGVVPDAIVLAEEALDKA
QEVLEFHQSLGALVEGTGHLLEAHYARPEVVGQTSALLRAKLAQGAYRTAVDLESLA
SQLTADLQEVSGDHRLLVFHSPGELVVEEAPPPPPAVPSPEELTYLIEALFKTEVLPG
QLGYLRFDAMAELETVKAVGPQLVRLVWQQLVDTAALVIDLRYNPGSYSTAIPLLCS
YFFEAEPRQHLYSVFDRATSKVTEVWTLPQVAGQRYGSHKDLYILMSHTSGSAAEAF
AHTMQDLQRATVIGEPTAGGALSVGIYQVGSSPLYASMPTQMAMSATTGKAWDLA
GVEPDITVPMSEALSIAQDIVALRAKVPTVLQTAGKLVADNYASAELGAKMATKLSG
LQSRYSRVTSEVALAEILGADLQMLSGDPHLKAAHIPENAKDRIPGIVPMQIPSPEVF
EELIKFSFHTNVLEDNIGYLRFDMFGDGELLTQVSRLLVEHIWKKIMHTDAMIIDMR
FNIGGPTSSIPILCSYFFDEGPPVLLDKIYSRPDDSVSELWTHAQVVGERYGSKKSMV
ILTSSVTAGTAEEFTYIMKRLGRALVIGEVTSGGCQPPQTYHVDDTNLYLTIPTARSV
GASDGSSWEGVGVTPHVVVPAEEALARAKEMLQHNQLRVKRSPGLQDHL(配列番号
５３)。

【０３５３】

寛容原性抗原が、食物抗原などの望まれない免疫応答が生じ得る外来抗原である実施態様において、特異的抗原は、次のものを含むが、これらに限定されない。

【０３５４】

ピーナツ由来：コンアラキン(Ara h 1)、アレルゲンII(Ara h 2)、ラッカセイ属凝集素、コングルチン(Ara h 6)；

【０３５５】

コンアラキンは、例えば、UNIPROT Q6PSU6として同定される配列を有する

【０３５６】

リンゴ由来：３１kda主要アレルゲン／疾患抵抗性タンパク質ホモログ(Mal d 2)、脂質輸送タンパク質前駆体(Mal d 3)、主要アレルゲンMal d 1.03D(Mal d 1)；

【０３５７】

ミルク由来：α－ラクトアルブミン(ＡＬＡ)、ラクトトランスフェリン；キウィ由来：アクチニジン(Act c 1、Act d 1)、フィトシスタチン、ソーマチン様タンパク質(Act d 2)、キウェリン(Act d 5)；

【０３５８】

卵白由来：オボムコイド、オボアルブミン、オボトランスフェリンおよびリゾチーム；

【０３５９】

卵黄由来：リベチン、アポビチリンおよびボスベチン；

【０３６０】

マスタード由来：２Ｓアルブミン(Sin a 1)、１１Ｓグロブリン(Sin a 2)、脂質輸送タンパク質(Sin a 3)、プロフィリン(Sin a 4)；

【０３６１】

セロリ由来：プロフィリン(Api g 4)、高分子量糖タンパク質(Api g 5)；

【０３６２】

エビ由来：Pen a 1アレルゲン(Pen a 1)、アレルゲンPen m 2(Pen m 2)、トロポミオシン即時アイソフォーム；

【０３６３】

小麦および／または他の穀物由来：高分子量グルテニン、低分子量グルテニン、アルファ－、ガンマ－およびオメガ－グリアジン、ホルデイン、セカリンおよび／またはアベニン；

【０３６４】

セリアック病の処置のための本発明の組成物に有用なペプチド／エピトープは、式(１)の組成物において個々にまたは式(１)の組成物のカクテルで一緒に、次の配列のいくつかまたはすべてを含む：

【０３６５】

HLA-DQ-2.5関連、アルファ－グリアジン「３３量体」天然:
LQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF(配列番号５４)

【０３６６】

HLA-DQ-2.5関連、アルファ－グリアジン「３３量体」脱アミド化:
LQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF(配列番号５５)

【０３６７】

HLA-DQ-8関連、アルファ－グリアジン:
QQYPSGQGSFQPSQQNPQ(配列番号５６)

【０３６８】

HLA-DQ-8関連、オメガ－グリアジン(小麦、Ｕ５ＵＡ４６):
QPFPQPEQPFPW(配列番号５７)

【０３６９】

アルファ－グリアジン「１５量体」フラグメント:
ELQPFPQPELPYPQP(配列番号５８)

【０３７０】

グリアジンリンカー:
GCRGGGPQPQPFPSQQPY(配列番号５９)

【０３７１】

グリアジン拡張型：
GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPQLPYPQPQLPYPQPQLPYPQPQPF(配列番号６０)

【０３７２】

グリアジン脱アミド化拡張型:
GCGPQPQPFPSQQPYLQLQPFPQPELPYPQPELPYPQPELPYPQPQPF(配列番号６１)

【０３７３】

イチゴ由来：主要イチゴアレルギーFra a 1-E(Fra a 1)；および

【０３７４】

バナナ由来：プロフィリン(Mus xp 1)。

【０３７５】

抗原が動物、植物および環境抗原などに対する望まれない免疫応答が生ずる外来抗原である実施態様において、特異的抗原は、次のタンパク質またはそれ由来のペプチドを含む、例えば、ネコ、マウス、イヌ、ウマ、ハチ、埃、木およびアキノキリンソウであり得る。

【０３７６】

雑草(ブタクサアレルゲンamb a 1、2、3、5および6ならびにAmb t 5；アオゲイトウ Che a 2および５；および他の雑草アレルゲンPar j 1、2および3およびPar o 1)；

【０３７７】

芝(主要アレルゲンCyn d 1、7および12；Dac g 1、2および5；Hol l 1.01203；Lol p 1、2、3、5および11；Mer a 1；Pha a 1；Poa p 1および5を含む)；

【０３７８】

ブタクサおよび他の雑草からの花粉(ナガバギシギシ、アカザ、アオゲイトウ、植物ａｉｎ、ヒメスイバおよびヤマヨモギを含む)、芝(Bermuda、Johnson、Kentucky、Orchard、Sweet SpringおよびTimothy芝を含む)および木(キササゲ、ニレ、ヒッコリー、オリーブ、ピーカン、セイヨウカジカエデおよびウォールナッツを含む)；

【０３７９】

ダスト(Der p 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、18、20、21および23などのヤケヒョウヒダニ種由来；Der f 1、2、3、6、7、10、11、13、14、15、16、18、22および24などのコナヒョウヒダニ種由来；Blo t 1、2、3、4、5、6、10、11、12、13、19および21などのネッタイタマニクダニ種由来の主要アレルゲン；またシワチリダニ由来のアレルゲンEur m 2、ケナガコナダニ由来のTyr p 13およびアレルゲンBla g 1、2および4;ゴキブリ由来のPer a 1、3および7を含む)；

【０３８０】

ペット(ネコ、イヌ、齧歯類および家畜を含む；主要ネコアレルゲンはFel d 1～8、ネコＩｇＡ、BLa g 2およびネコアルブミンを含む；主要イヌアレルゲンはCan f 1～6およびイヌアルブミンを含む)；

【０３８１】

主要アレルゲンApi m 1～12を含むハチ刺傷；および

【０３８２】

アスペルギルス属およびペニシリウム属ならびに種アルテルナリア・アルテルナータ、ダビディエラ・タシアナおよびトリコフィトン・ルブルム由来のアレルゲンを含む真菌。

【０３８３】

パーキンソン病において、主抗原はアルファシヌクレインである。本発明の寛容原性組成物に有用な外因性に得られた形態を含むアルファシヌクレインは、次の配列を有する(UNIPROT P37840):

MDVFMKGLSKAKEGVVAAAEKTKQGVAEAAGKTKEGVLYVGSKTKEGVVHGVATVAEKTKEQVTNVGGAVVTGVTAVAQKTVEGAGSIAAATGFVKKDQLGKNEEGAPQEGILEDMPVDPDNEAYEMPSEEGYQDYEPEA(配列番号６２)。

【０３８４】

いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原はウイルス抗原、例えばアデノ随伴ウイルスベクター(ＡＡＶ)などの治療ウイルスベクター由来のウイルス抗原である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質１(配列番号６３)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質２(配列番号６４)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型２カプシドタンパク質３(配列番号６５)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質１(配列番号６６)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質２(配列番号６７)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原ＡＡＶ血清型９カプシドタンパク質３(配列番号６８)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。

【０３８５】

抗好中球細胞質抗体関連脈管炎(ANCA-V)において、主抗原は、骨髄ペルオキシダーゼ(ＭＰＯ)およびプロテイナーゼ－３／骨髄芽細胞(ＰＲ３)を含むが、これらに限定されない。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、骨髄芽細胞(配列番号６９)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。

。いくつかの実施態様において、寛容が望まれる抗原は、骨髄ペルオキシダーゼ(配列番号７０)由来の免疫原性フラグメントを含むまたは当該タンパク質である。

。

【０３８６】

抗原は完全タンパク質、完全タンパク質の一部、ペプチドなどであり得で、リンカーおよび／またはガラクトシル化部分および／またはグリコシル化部分への結合のために誘導体化され得て(上記のとおりである)、バリアントであり得ておよび／または特に配列同一性を維持する保存的置換を含み得ておよび／または脱シアリル化され得る。

【０３８７】
終端ユニット
本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、抗原は、リンカーの一端に結合(例えば、共有結合)し、終端ユニットはリンカーの他端に結合(例えば、共有結合)する。いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニットは、リンカーに炭素－炭素結合を介して結合する。例えば、終端ユニットはリンカーお炭素に結合した炭素を含む。いくつかの実施態様において、終端ユニットの炭素(例えば、リンカーの炭素に結合した)は、他の置換基への結合に利用できるさらに３結合価(例えば、位置)を有する。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の他の結合価(例えば、位置)の何れか１以上は－Ｈ、場合により置換されている$Ｃ_{1-11}$アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)$ＮＨ_2$、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ($Ｃ_{1-3}$アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、場合により置換されているＣ－カルボキシ(Ｒは－Ｈ、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキル、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド($Ｒ_A$および$Ｒ_B$が独立して－Ｈまたは場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$アルキルであるとき)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から独立して選択される置換基に占拠されるかまたは炭素の２か所は一体となって場合により置換されている$Ｃ_{3-10}$シクロアルキルまたは場合により置換されているヘテロシクリル(３～１０環員を有する)を提供する。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の位置は－ＣＮに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニットの位置はポリマー(または部分的ポリマー)ユニットに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の置換基の任意の置換(例えば、Ｙ結合ＥＵ炭素の置換基の任意の置換)は、存在するとき、は、独立して$Ｃ_{1-3}$アルキル、$Ｃ_{1-6}$アルコキシ、$Ｃ_{1-6}$アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(ここで、Ｒは－Ｈ、$Ｃ_{1-6}$アルキルまたはポリエチレングリコール(ＰＥＧ)である)(例えば、等しいまたは少なくとも約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０の反復ユニット数を有するまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である))、スクシンイミジルエステル、２－ニトロ－５－(プロプ－２－イン－１－イルオキシ)ベンジル４－シアノペンタノエート、アジド($Ｎ_3$)、$Ｃ_{1-3}$アルキルアジド、$Ｃ_{1-3}$アルキルシラン(例えば、トリメチルシラン、トリエチルシラン、トリプロピルシラン)、ポリエチレングリコール(ＰＥＧ)(例えば、等しいまたは少なくとも約１、２、３、４、５、１０、１５、２０、３０、４０、５０、７５、１００、１５０の反復ユニット数を有するまたは前記値を含むおよび／または及ぶ範囲である)および／または前記の組み合わせから選択される。例えば、存在するとき、リンカー結合(例えば、Ｙ結合ｅｄ)終端ユニット(例えば、ＥＵ)炭素はＣ－カルボキシで置換された$Ｃ_{1-11}$アルキルを含んでよく、ここで、ＲはＨである。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素置換基は場合により存在する置換基を欠いてよい、１個の場合により存在する置換基で場合により置換されていてよいまたは複数の(２、３またはそれ以上の)場合により存在する置換基で場合により置換されていてよい。

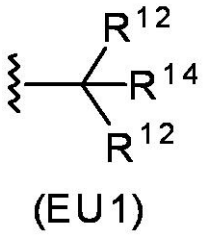
【０３８８】
いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の位置は－ＣＮに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端基ユニットの１か所以上は非置換$Ｃ_{1-6}$アルキルに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上は非置換$Ｃ_{1-11}$アルキルに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上は－ＯＨ、$－ＯＣＨ_3$、Ｃ－カルボキシの１以上で置換された$Ｃ_{1-6}$アルキル(Ｒが－Ｈ、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$

アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニル、スクシンイミジルエステル、２－ニトロ－５－(プロプ－２－イン－１－イルオキシであるとき)ベンジル４－シアノペンタノエートまたはＰＥＧ)またはＣ－アミド(R_AおよびR_Bが独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)に占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はＣ－カルボキシ(Ｒが－Ｈ、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、場合により置換されているC_{1-6}アルキレニルまたは１以上のハロゲンで場合により置換されているフェニルであるとき)に占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はＣ－アミド(R_AおよびR_Bが独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)に占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はＣ－アミド(R_AおよびR_Bが独立して－Ｈ、アジドで場合により置換されているC_{1-6}アルキルまたはC_{1-6}アルキレニル)に占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上は－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2(C_{1-6}アルキルで場合により置換されている)に占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上は場合により置換されているフェニルに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上は場合により置換されているヘテロシクリルに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はスクシンイミジルエステルに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はイソインドリン－１,３－ジオンに占拠される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の１か所以上はアルキルシランに占拠される。いくつかの実施態様において、任意の置換は、存在するとき、本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、任意の置換は、存在するとき、独立してハロゲン、－ＯＨ、－N_3、Ｃ－カルボキシ(ＲはＨでありまたはC_{1-3}アルキルであるとき)から選択される。いくつかの実施態様において、リンカー結合終端ユニット炭素の２か所は－Ｈおよびメチルからなる群から選択される基に占拠される。

【０３８９】

いくつかの実施態様において、リンカーと終端ユニットの間の炭素－炭素結合は、式(１)を使用して記載され得る。例えば、ＥＵは炭素－炭素結合を介してＹに結合する。いくつかの実施態様において、Ｙ結合ＥＵ炭素の他の位置の何れか１以上はR^{12}およびR^{14}から独立して選択される置換基に占拠される。いくつかの実施態様において、ＥＵを(ＥＵ１)

【化６５】



(EU1)

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

により示す。例えば、ある実施態様において、

【化６６】

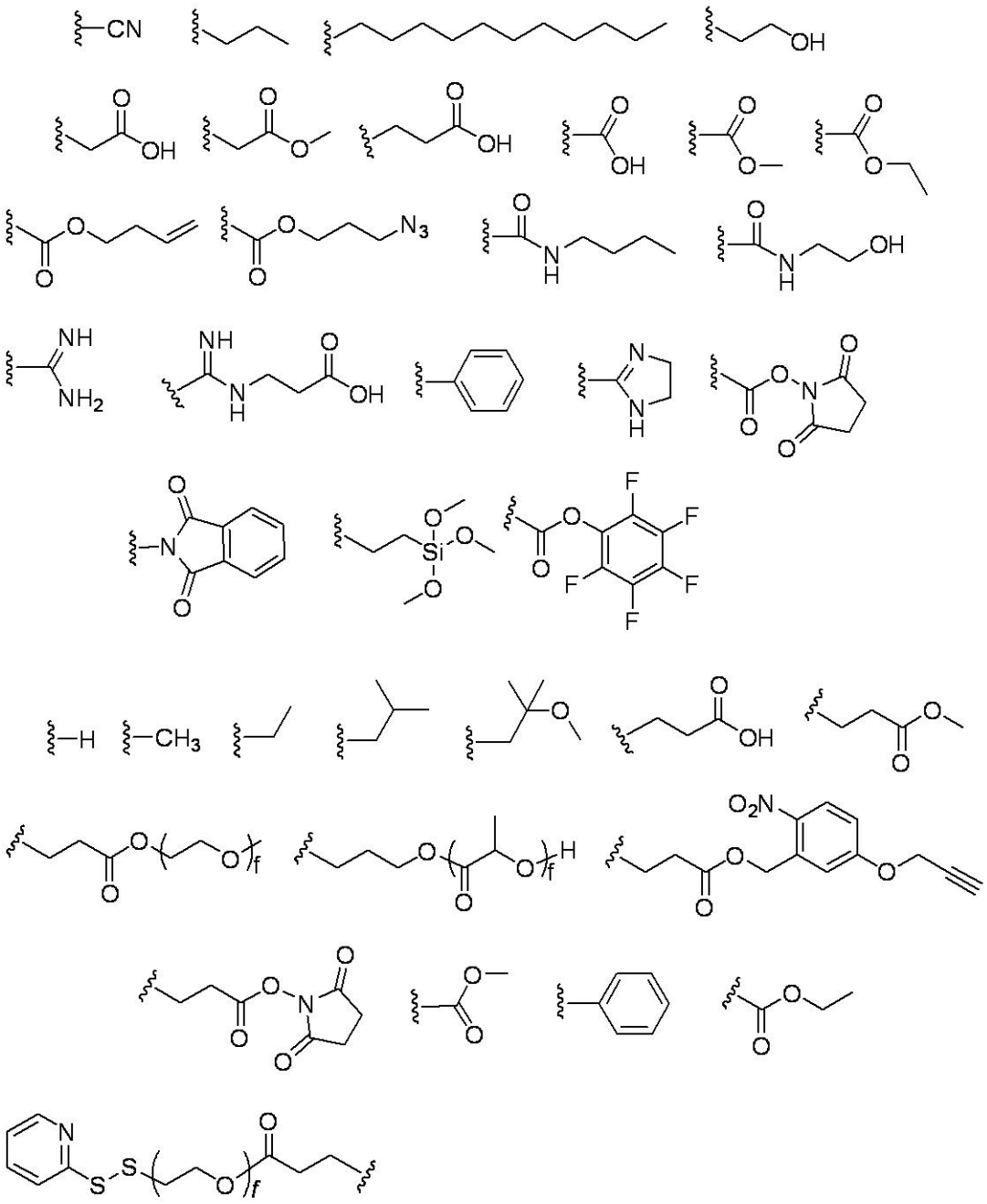
はＹへの結合を示し(構築物のＹ部分の炭素を介する)；R^{14}は場合により置換されているC_{1-11}アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)NH_2、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリール、場合により置

換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒは－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(Ｒ$_A$およびＲ$_B$が独立して－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、アルキルシラン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から選択され；各Ｒ^{12}は独立して水素、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)、Ｃ－アミド(Ｒ$_A$およびＲ$_B$が独立して－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)であるかまたは各Ｒ^{12}は一体となって場合により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキルを提供する。ある実施態様において、任意の置換は、ＥＵ基に存在するとき、置換基(例えば、Ｒ^{12}、Ｒ^{12}またはＲ^{14}の何れか)は、独立してＣ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$アルキレニル、ヒドロキシル、アミノ、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはＰＥＧであるとき)、スクシンイミジルエステル、２－ニトロ－５－(プロプ－２－イン－１－イルオキシ)ベンジル４－シアノペンタノエート、－Ｎ$_3$、Ｃ$_{1-3}$アルキルアジド、Ｃ$_{1-3}$アルキルシラン、ＰＥＧおよび／または前記の組み合わせから選択される。いくつかの実施態様において、Ｒ^{12}および／または各Ｒ^{14}は独立して－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-11}$アルキル、－ＣＮ、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ$_2$、場合により置換されている－Ｃ(＝ＮＨ)ＮＨ(Ｃ$_{1-3}$アルキル)、場合により置換されているイミダゾリン、場合により置換されているヘテロシクリル、場合により置換されているアリール、場合により置換されているヘテロアリール、場合により置換されているアラルキル、場合により置換されているヘテロアラルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、－Ｈ、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキレニルまたは場合により置換されているフェニルであるとき)、場合により置換されているＣ－アミド(Ｒ$_A$およびＲ$_B$が、本明細書の他の箇所に定義されているとおり、独立して－Ｈまたは場合により置換されているＣ$_{1-6}$アルキルであるとき)、場合により置換されているスクシンイミジルエステル、場合により置換されているイソインドリン－１,３－ジオン、アルキルシラン、場合により置換されているポリスチリルユニット、場合により置換されているポリアクリル酸から選択される。

【０３９０】

いくつかの実施態様において、Ｒ^{12}またはＲ^{14}の何れかの例(ＥＵの)は、独立して、次のものから選択され得る。

【化６７】

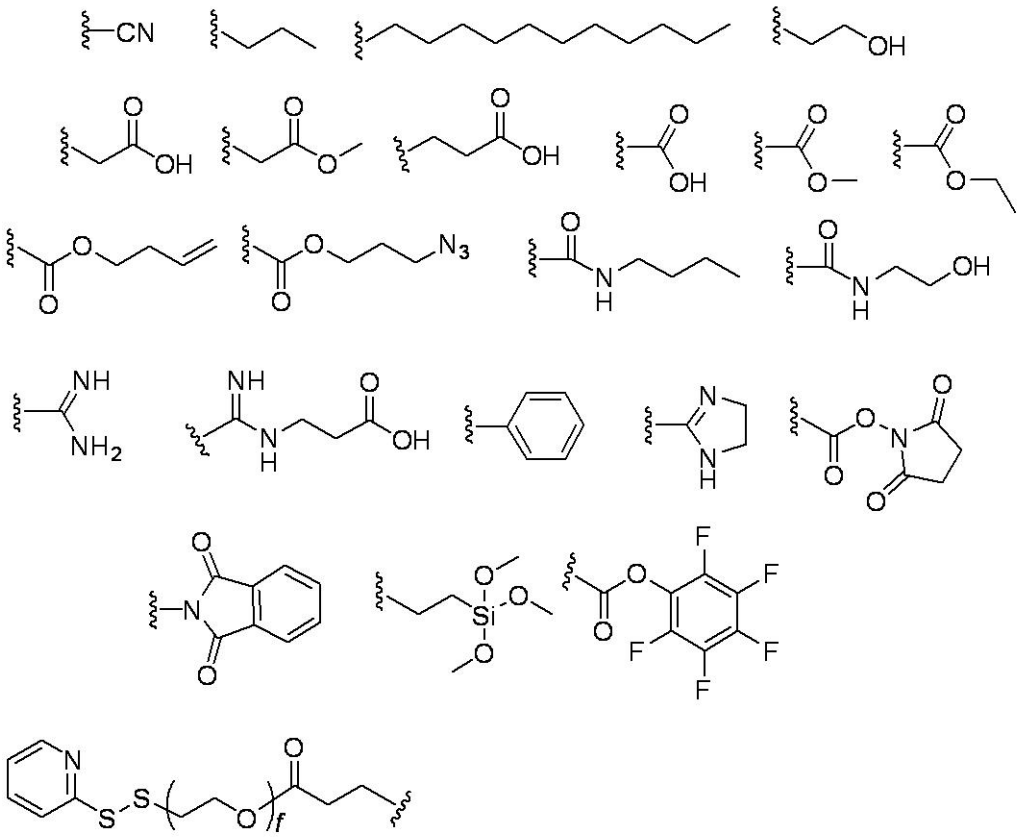


いくつかの実施態様において、ｆは、存在するとき、約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【０３９１】

いくつかの実施態様において、各Ｒ^{14}は次のものからなる群から選択される。

【化６８】

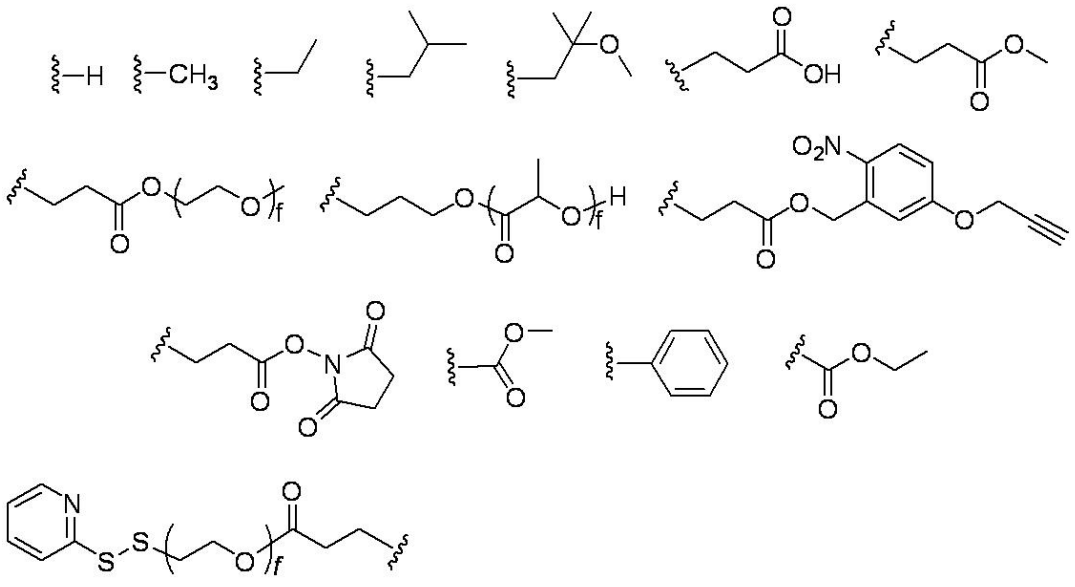


いくつかの実施態様において、ｆは、存在するとき、約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【０３９２】

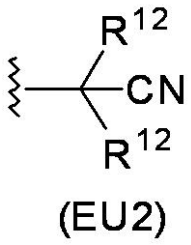
いくつかの実施態様において、各Ｒ^{12}は独立して次のものからなる群から選択される

【化６９】



いくつかの実施態様において、ｆは、存在するとき、約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるか

または前記値の間および／または値を含む範囲である。
【０３９３】
いくつかの実施態様において、ＥＵを(ＥＵ２)
【化７０】

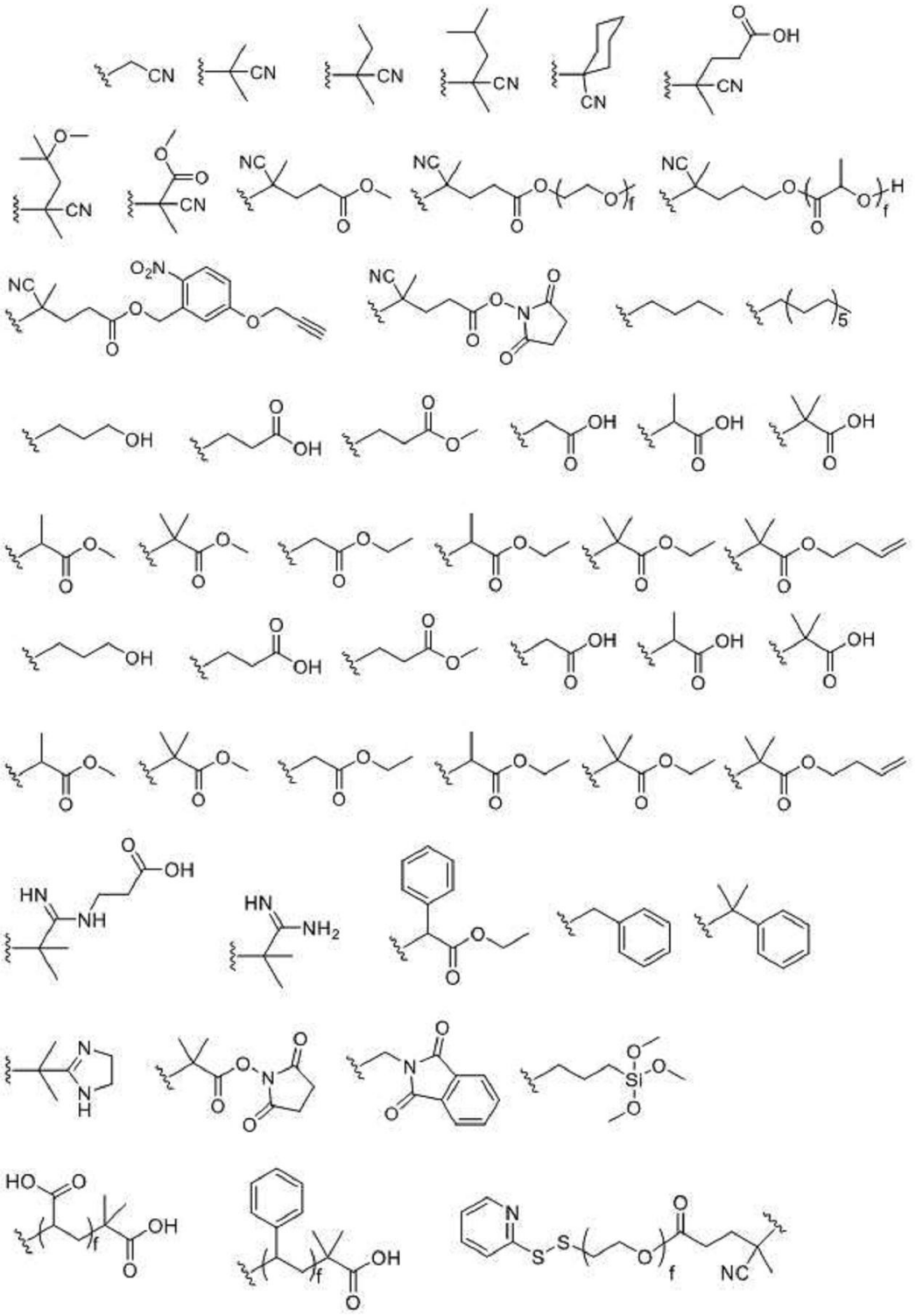


(EU2)

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕
により示す。例えば、ある実施態様において、
【化７１】

はＹへの結合を示し(構築物のＹ部分の炭素を介する)、各R^{12}は独立して水素、場合により置換されているC_{1-6}アルキル、Ｃ－カルボキシ(Ｒが－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)、Ｃ－アミド(R_AおよびR_Bが独立して－Ｈまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルであるとき)または各R^{12}は一体となって場合により置換されているC_{3-10}シクロアルキルを提供するである。いくつかの実施態様において、各R^{12}は独立して水素、場合により置換されているアルキル(例えば、ハロゲン、Ｃ－カルボキシ、－アミノ、－ＯＨなどの１以上で場合により置換されているC_{1-6}アルキル)または各R^{12}は一体となって場合により置換されているシクロアルキルを提供するである。
【０３９４】
いくつかの実施態様において、ＥＵは次のものからなる群から選択される。

【化７２】

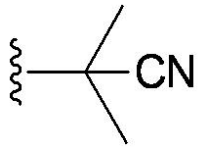


いくつかの実施態様において、ｆは、存在するとき、約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【０３９５】

ある実施態様において、Ｒ^{14}は－ＣＮおよび各Ｒ^{12}は－ＣＨ$_3$であり、ＥＵは次の基である。

【化７３】



【０３９６】

いくつかの実施態様において、終端ユニット(例えば、ＥＵ)はジチオエステル(例えば、－Ｓ－Ｃ(＝Ｓ)－)を欠く。ある実施態様において、終端ユニット(例えば、ＥＵ)はジチオ安息香酸エステルではなく、終端ユニット(例えば、ＥＵ)はトリチオ炭酸エステルではなく、終端ユニット(例えば、ＥＵ)はキサントゲン酸エステルではない。ある実施態様において、R^2(例えば、ＲＡＦＴレムナント)は－Ｈにより置き換えられる。いくつかの実施態様において、終端ユニットは－Ｈではない。

【０３９７】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、終端ユニットを使用して、ＣＴＡレムナントを転移させる。いくつかの実施態様において、構築物の等しいまたは少なくとも５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または９９.９％(または前記値に及ぶおよび／または含む範囲)は、終端ユニット(例えば、ＥＵ)を含む。いくつかの実施態様において、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、１％または０.１％未満またはそれに等しい(または前記値に及ぶおよび／または含む範囲)のＣＴＡレムナントは、転移後(例えば、終端ユニットによる)構築物上に残る。

【０３９８】

いくつかの実施態様は、ＣＴＡレムナントが完全に除去されている、実質的に除去されているまたは一部除去されている構築物を含む組成物(例えば、医薬組成物)に関する。いくつかの実施態様は、ＣＴＡレムナントが終端ユニットにより転移されている構築物を含む組成物(例えば、医薬組成物)に関する。いくつかの実施態様において、組成物は、等しいまたは少なくとも５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または９９.９％(または前記値の間および／または値を含む範囲)のＣＴＡレムナントが構築物から除去されている化合物を含む。いくつかの実施態様において、組成物における構築物の等しいまたは少なくとも５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または９９.９％(または前記値の間および／または値を含む範囲)は、終端ユニット(例えば、ＥＵ)を含む。いくつかの実施態様において、組成物における構築物の等しいまたは少なくとも５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または９９.９％(または前記値の間および／または値を含む範囲)はＣＴＡレムナントを欠く。いくつかの実施態様において、３０％、２５％、２０％、１５％、１０％、５％、１％または０.１％未満またはそれに等しい(または前記値の間および／または値を含む範囲)のＣＴＡレムナントは、ＣＴＡレムナント転移後(例えば、終端ユニットによる)組成物の構築物に残る。いくつかの実施態様において、ＣＴＡレムナントの等しいまたは少なくとも５０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９９％または９９.９％(または前記値の間および／または値を含む範囲)は、組成物の構築物から除去される。

【０３９９】

寛容を誘導する方法

またここに提供されるのは、単独で(例えば、本発明の組成物を用いずに)投与したとき、有害免疫応答をもたらす抗原に対する寛容を誘導する方法である。いくつかの実施態様において、ここに提供する組成物は、抗原に対する免疫応答の処置、予防、低減またはその他の改変に使用される。いくつかの実施態様において、免疫応答は、現在進行形で起こっているかまたは起こり、一方ある実施態様において、組成物の処置および使用は予防的である。例えば、ある実施態様において、投与(例えば、対象への)は、抗原への暴露前、後または前および後に実施される。いくつかの実施態様において、暴露前の投与は、予防効果に役立ち、それはいくつかの実施態様において免疫応答を本質的に回避するかまたは

相当低減する。組成物の投与は、静脈内、注入、点滴、筋肉内、経口、経皮、皮内または他の投与経路を含むが、これらに限定されない多様な方法を介し得る。いくつかの実施態様において、組成物は、例えば、全身性または局所経路(例えば、静脈内、動脈内、局所、筋肉内、皮下など)により治療有効量で送達される。投与は、毎年、毎月、毎日、毎週、１日数回または必要時ベースで(例えば、暴露が予測される前)より低頻度またはそれに等しい時点で実施できる。

【０４００】

ある実施態様において、抗原への暴露による望まない効果の処置または予防のための式(１)の組成物の使用が提供される。ある実施態様において、方法は、１以上の抗原、その寛容原性部分、そのフラグメントまたはその模倣体を含む式(１)の化合物の１以上の投与を含む。ここに開示する組成物は、例えば経口、ＩＶ、ＩＭまたは他の適当な経路によるなどと組み合わせた対象への投与に適する。ここに開示する組成物の使用は、いくつかの実施態様において、予想外に目的の抗原に対する有害免疫応答の低減、除去または改善をもたらす。

【０４０１】

いくつかの実施態様において、投与する組成物の量は、目的の抗原に特異的なＴ細胞のクローン除去および／またはアネルギーの誘導をもたらすのに十分な量である。いくつかの実施態様において、組成物は、主に肝細胞および／またはＬＳＥＣを標的とするよう配置される。いくつかの実施態様において、組成物は、制御Ｔ細胞のある集団または亜集団の拡大を誘導するよう配置される。例えば、いくつかの実施態様において、ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$ＦＯＸＰ３$^{+}$制御Ｔ細胞が誘導される。

【０４０２】

ある実施態様において、抗原に対する望まれない免疫応答の処置の方法は、そのような処置を必要とする哺乳動物(例えば、患者または対象)に、ここに開示する式(１)の化合物を含む組成物の有効量を投与することにより達成される。あるこのような方法において、組成物は、抗原部分Ｘに特異的に結合する循環タンパク質またはペプチドまたは抗体のクリアランスのために投与され、その循環タンパク質またはペプチドまたは抗体は、移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患、過敏症および／またはアレルギーに原因的に関わる。組成物は、投与血約１２～４８時間の時点で測定して、患者の血液中の移植片拒絶、治療剤に対する免疫応答、自己免疫性疾患、過敏症および／またはアレルギーに原因的に関わる抗体の濃度を少なくとも５０％ｗ／ｗ減少させる量有効で投与され得る。組成物は、抗原部分(例えば、Ｘ)に関して患者の寛容化のために投与され得る。

【０４０３】

ここに記載する医薬組成物は、ヒト患者にそれ自体でまたは組み合わせ治療におけるような他の活性成分ともしくは担体、希釈剤、添加物またはこれらの組み合わせと混合された医薬組成物で投与され得る。適切な製剤は、選択した投与経路に依存する。ここに記載する化合物の製剤および投与のための技術は、当業者に知られる。

【０４０４】

ここに開示する医薬組成物は、それ自体既知の方法で、例えば、通常の混合、溶解、造粒、糖衣製造、研和、乳化、封入、捕捉または打錠過程により、製造され得る。さらに、活性成分は、その意図する目的の達成のために有効な量で含まれる。ここに開示する医薬組み合わせで使用される化合物の多くは、薬学的に適合性のカウンターイオンとの塩として提供され得る。

【０４０５】

経口、直腸、肺、局所、エアロゾル、注射、点滴ならびに筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、髄腔内、直接脳室内、腹腔内、鼻腔内および眼内注射を含む非経腸送達を含むが、これらに限定されない化合物、塩および／または組成物を投与する複数の技術が存在する。いくつかの実施態様において、式(１)の化合物またはその薬学的に許容される塩は静脈内投与され得る。

【０４０６】

組成物は、所望により、活性成分の単位剤形を１以上含み得るディスペンサーデバイスに存在し得る。ディスペンサーデバイスは、投与の指示が添付されていてよい。ディスペンサーはまた医薬の製造、使用または販売に関する政府規制当局により承認された形態の容器に付随する注意書きも添付されていてよく、その注意書きは、ヒトまたは動物投与のためのその薬物の形態の当局による承認を反映する。このような注意書きは、例えば、米国食品医薬品局により承認された、処方薬のためのラベルまたは承認製品添付文書であり得る。適合性医薬担体中に製剤化されたここに記載する化合物および／または塩を含み得る組成物も製造でき、適切な容器に入れられ、適応症の処置についてラベルされる。

【０４０７】

いくつかの実施態様において、組成物(例えば、薬学的に許容される組成物)は単位用量として提供される。いくつかの実施態様において、処置する方法は、患者または対象に単位用量を投与することを含む。いくつかの実施態様において、単位用量は、対象の体重あたり１μｇ／ｋｇ～１０ｍｇ／ｋｇの寛容原性構築物(例えば、ターゲティング部分、リンカーおよび寛容が望まれる抗原を含むここに開示する組成物)を含む。いくつかの実施態様において、単一用量での投与あたり体重あたりの寛容原性構築物は、約１０μｇ／ｋｇ、約５０μｇ／ｋｇ、約７５μｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．２ｍｇ／ｋｇ、約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．７５ｍｇ／ｋｇ、約１．０ｍｇ／ｋｇ、約１．５ｍｇ／ｋｇ、約２．０ｍｇ／ｋｇ、約２．５ｍｇ／ｋｇ、約４．０ｍｇ／ｋｇ、約５．０ｍｇ／ｋｇ、１０．０ｍｇ／ｋｇに等しいかまたはそれ未満であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、投与すべき寛容原性構築物の量は、体重kgあたり１０ｍｇ、５ｍｇ、２ｍｇ、１ｍｇ、０．５ｍｇ、０．１ｍｇ、０．０５ｍｇ、０．０１ｍｇ、０．００５ｍｇ、０．００１ｍｇまたは０．０００５ｍｇ未満またはそれに等しい単位用量である。いくつかの実施態様において、対象がここに開示する実施態様による組成物を少なくとも１回を受ける、投薬レジメンが提供される。いくつかの実施態様において、対象は、ここに開示する実施態様による組成物を少なくとも２回、少なくとも３回、少なくとも４回、少なくとも５回またはそれ以上を受ける。いくつかの実施態様において、先の用量より低いまたはそれに等しい濃度の後続用量が提供される。例えば、２回目を受けるとき、１回目の濃度が０．５ｍｇ／ｋｇであるならば、２回目は約０．２５ｍｇ／ｋｇで提供される。さらなる実施態様において、用量は、時間が経っても一定に維持される。下の免疫応答(または潜在的免疫応答)の重度に依存して、用量を所望により時間と共に増加させる。

【０４０８】

製造方法

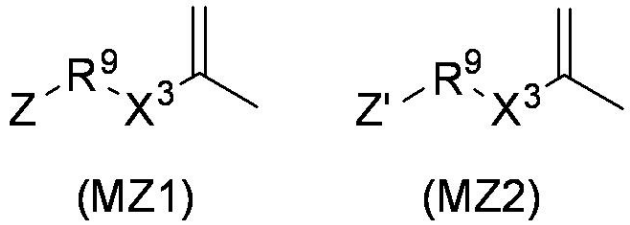
ある実施態様は、寛容原性化合物(例えば、式(１)の化合物および／または(１’))および／またはその合成に使用する何れかの中間体および／または前駆体化合物を製造する方法に関する。ある実施態様において、１以上のモノマー(例えば、アクリル酸)を重合させて、ブロックコポリマー、勾配コポリマー、ランダムコポリマーまたはそれらの混合物を提供する(例えば、W^1およびW^2の)。ある実施態様において、単一モノマー(例えば、W^1またはW^3)を使用して、ホモポリマーを製造する。ある実施態様において、構築物(例えば、[Ｙ(－Ｚ)$_p$]$_m$－ＥＵ)のリンカーおよびターゲティング部分を合成し、ジスルフィド結合またはジスルファニルエチルエステルを介して抗原(例えば、Ｘ)に結合させる。ある実施態様において、構築物のリンカーおよびターゲティング部分(例えば、[Ｙ(－Ｚ)$_p$]$_m$－ＥＵ)を合成し、アミドまたはエステルカップリングを介して抗原(例えば、Ｘ)に結合させる(例えば、リンカーからのアミンまたはアルコールおよび抗原からのカルボン酸を使用するまたは抗原からのアミンまたはアルコールおよびリンカーからのカルボン酸を使用する)。ある実施態様において、抗原(例えば、Ｘ)を、アルキン含有置換基で官能化し、Ｙのペンダントアジド結合を介して、構築物(例えば、[Ｙ(－Ｚ)$_p$]$_m$－ＥＵ)のリンカーの一部およびターゲティング部分に結合させる。ある実施態様において、抗原(例えば、Ｘ)を反応性基で官能化し、W^1および／またはW^2ポリマーまたはコポリマーをＸの反応性基から伸長させる。ある実施態様において、W^1およびW^2の種々の重合度が提供される。ある実施態様において、重合度(例えば、W^1および／またはW^2ユニット

の数)は正確に少なくとも約１０、３０、５０、１００、１５０、２００、２５０、３００であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、重合度は、ここに開示する構築物の寛容原性効果を予想外に増加させる。

【０４０９】

いくつかの実施態様において、アクリリル含有モノマーが製造される。ある実施態様において、アクリリル含有モノマーは、肝臓ターゲティング剤で官能化されたものである(例えば、下記参照)。

【化７４】



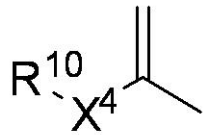
(MZ1)　　(MZ2)

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕。ある実施態様において、アクリリル含有モノマーは、ターゲティング剤の前駆体(例えば、保護された肝臓ターゲティング部分)を含む。前駆体をＺ’として上に示す。ある実施態様において、Ｚ’は保護された肝臓ターゲティング部分であり得る(例えば実施例における化合物８に示すＯＡｃ保護された糖)。ある実施態様において、X^3およびR^9は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。

【０４１０】

ある実施態様において、アクリリルモノマーは、ターゲティング剤(例えば、肝臓ターゲティング剤)で官能化されていないものである。肝臓ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマーの実施態様を下に示し、ここで、X^4およびR^{10}は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。

【化７５】

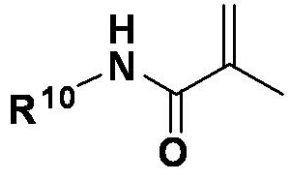


(M1)

【０４１１】

ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマーは次のとおりである(R^{10}が本明細書の他の箇所に開示するとおりであるとき)。

【化７６】



(M2)

ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤で官能化されていない１以上のアクリリルモノマーは、１以上の肝臓ターゲティング剤で官能化されたアクリリルモノマー(および／または肝臓ターゲティング剤前駆体で官能化されたアクリリル)と共重合される。ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマーは肝臓ターゲティング剤で官能化されたアクリリルモノマーのスペーサーとして作用する。

ある実施態様において、スペーサーの利用は、肝臓ターゲティング効力を増加または減少させ得る。いくつかの実施態様において、構築物の肝臓ターゲティング効力は、スペーサーアクリリルユニットと非スペーサーアクリリルユニットを変えることにより、調節される。いくつかの実施態様において、構築物の肝臓ターゲティング効力は、ターゲティング(例えば、肝臓ターゲティング)アクリリルユニットのスペーシングを変えることにより、調節される。ある実施態様において、１以上の肝臓ターゲティング剤で官能化されたアクリリルモノマーは、ガラクトシル化および／またはグルコシル化されたアクリリルモノマーを含み得る。

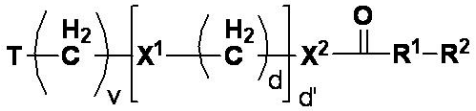
【０４１２】

ある実施態様において、アクリリルモノマーは、可逆的付加開裂連鎖移動(ＲＡＦＴ)重合化における可逆的付加開裂連鎖移動剤(例えば、ＲＡＦＴ試薬)を使用して、重合化される。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬はピリジルジスルフィド(ＰＤＳ)で終結される。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬はカルボン酸で終結される。いくつかの実施態様において、重合化をイニシエーターの存在下で実施する。

【０４１３】

ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬を異なる末端基で終結させる。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬はＲＡＦＴ式(１)

【化７７】



RAFT式(1)

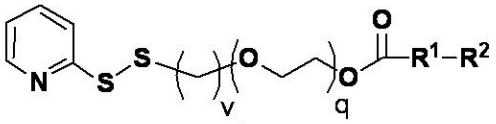
〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

により示される構造である。いくつかの実施態様において、Ｔは末端基(例えば、ＰＤＳ、マレイミド、ビニルスルホン、ヨードアセチル、ＮＨＳエステルまたはカルボン酸またはバイオコンジュゲーションに反応性の何れかの基)であり、R^2は官能基Ｉ～IVの何れかであり、X^1およびX^2は－ＮＲ^6－、－ＮＲ^{6}Ｈ、－Ｏ－および－ＯＨから独立して選択され、R^1およびｖは本明細書の他の箇所に開示するとおりである。例えば、いくつかの実施態様において、R_1は－ＣＨ$_2$－、－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＮ)－、－(ＣＨ$_2$)$_2$－Ｃ(ＣＨ$_3$)(ＣＨ$_3$)－、－(ＣＨ$_2$)$_2$－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－または－ＣＨ(ＣＨ$_3$)－である。例えば、本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、ｖは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、ｄおよびｄ’は独立して約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０を超えるかまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、R^6はＨまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。X^2が－ＯＨであるとき、X^1およびＴは存在せず、ｖ、ｄおよびｄ’の各々は０である。いくつかの実施態様において、抗原がポリマー部分のω側に結合するとき、ＴはＥＵとして定義され得る(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)。いくつかの実施態様において、抗原がポリマー部分のω側に結合するとき、ＥＵ(本明細書の他の箇所に開示するとおりである)はＲＡＦＴ試薬により提供され得る。

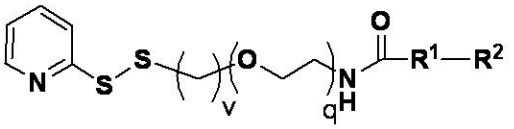
【０４１４】

ある実施態様において、ＲＡＦＴ式(１)試薬(例えば、ＲＡＦＴ試薬)は、次の構造の一つとして表し得る。

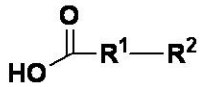
【化７８】



RAFT式(1a)



RAFT式(1b)



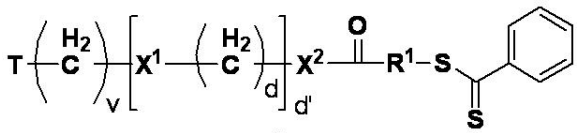
RAFT式(1c)

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。例えば、本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、ｖは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CH_3)－、－(CH_2)$_2$－CH(CH_3)－または－CH(CH_3)－である。

【０４１５】

ある実施態様において、式(１)のＲＡＦＴ試薬は、ＲＡＦＴ式(１ｄ)により表される構造である(R^2はＤＴＢであるとき)。

【化７９】



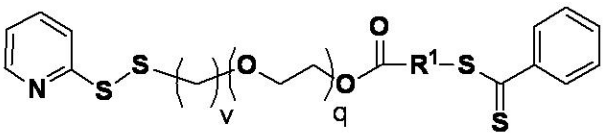
RAFT式(1d)

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、例えば、Ｔは末端基であるかまたは存在せず(例えば、ＰＤＳ、マレイミド、ビニルスルホン、ヨードアセチル、ＮＨＳエステルまたはカルボン酸)、X^1およびX^2は－NR^6－、－NR^6Ｈ、－Ｏ－および－ＯＨから独立して選択され、R^1およびｖは本明細書の他の箇所に開示するとおりである。例えば、いくつかの実施態様において、R_1は－CH_2－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CN)－、－(CH_2)$_2$－C(CH_3)(CH_3)－、－(CH_2)$_2$－CH(CH_3)－または－CH(CH_3)－である。例えば、本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、ｖは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、ｖは０であり、ｄ’は０でありおよびX^2はＯＨ、Ｔは存在しない。ある実施態様において、ｄおよびｄ’は独立して約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０を超えるかまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。ある実施態様において、R^6はＨまたは場合により置換されているC_{1-6}アルキルである。X^2が－ＯＨであるとき、X^1およびＴは存在せず、ｖ、ｄおよびｄ’の各々は０である。

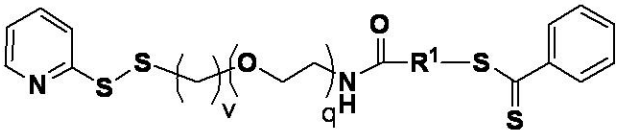
【０４１６】

ある実施態様において、ＲＡＦＴ式(１)試薬は、次の構造の一つとして表し得る。

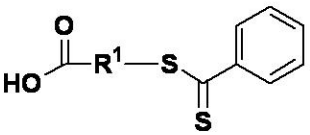
【化８０】



RAFT式(1e)



RAFT式(1f)



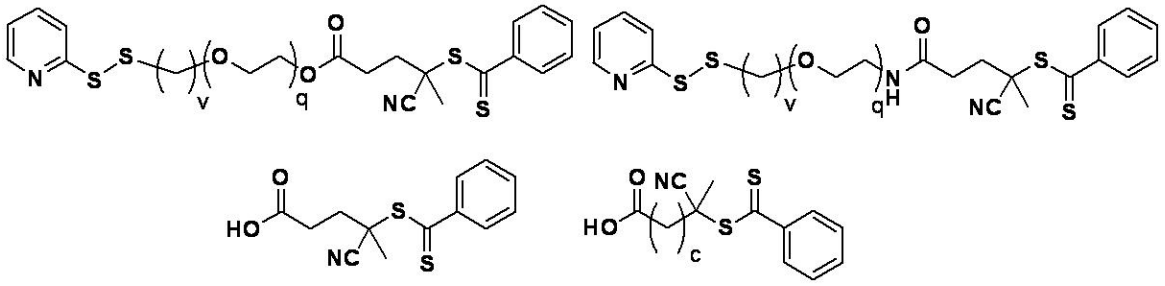
RAFT式(1g)

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。ある実施態様において、ｑ、ｖおよびＲ^{1}は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。例えば、本明細書の他の箇所に開示するとおり、いくつかの実施態様において、ｑは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。いくつかの実施態様において、Ｒ$_{1}$は－ＣＨ$_{2}$－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｃ(ＣＨ$_{3}$)(ＣＮ)－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－Ｃ(ＣＨ$_{3}$)(ＣＨ$_{3}$)－、－(ＣＨ$_{2}$)$_{2}$－ＣＨ(ＣＨ$_{3}$)－または－ＣＨ(ＣＨ$_{3}$)－である。

【０４１７】

ある実施態様において、ＲＡＦＴ式(１)構造は、次の一つとして表し得る(ｑおよびｖは本明細書の他の箇所に開示するとおりであるとき)。

【化８１】

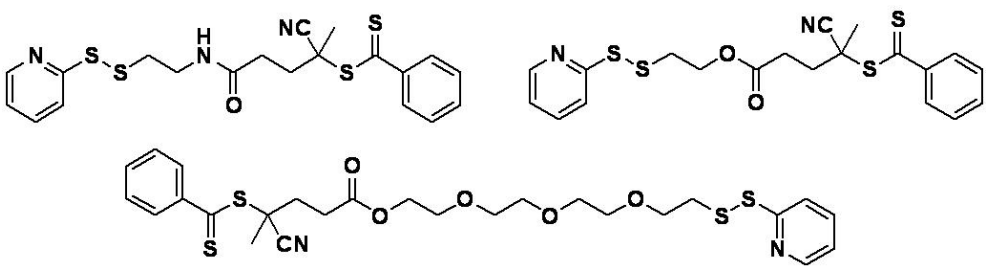


いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、ｃは約０、１、２、３、４、５、１０、１５、２０、４０、５０、７５、１００、１５０より大きいまたはそれに等しい整数であるかまたは前記の間および／または値を含む範囲である。

【０４１８】

ある実施態様において、ＲＡＦＴ式(１)構造は、次の一つとして表し得る。

【化８２】



【０４１９】
いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、抗原は、構築物のωに結合する。いくつかの実施態様において、抗原が構築物のωに結合するとき、終端ユニットはＲＡＦＴ試薬の一部として提供され得る。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬はＲＡＦＴ式(１ｈ)

【化８３】



RAFT式(1h)

〔式中、ＥＵは本明細書の他の箇所に定義するとおりである。〕
により表される構造である。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬(例えば、式(１ａ)のＲＡＦＴ試薬)は、ＲＡＦＴ式(１ｉ)：

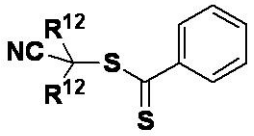
【化８４】



RAFT式(1i)

〔式中、各可変基は本明細書の他の箇所に定義するとおりである。〕
により表される構造である。ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬(例えば、式(１ｈ)のＲＡＦＴ試薬)は、ＲＡＦＴ式(１ｊ)(Ｒ^{2}はＤＴＢであるとき)

【化８５】



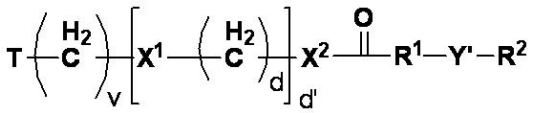
式(1j)

により表される構造である。

【０４２０】
ある実施態様において、１以上の異なる肝臓ターゲティング剤で官能化されている１以上のアクリリルモノマーを、ＲＡＦＴ試薬と混合して、アクリリルモノマーをポリマーに重合させる。例えば、Ｎ－アセチルガラクトサミン官能化モノマーをＮ－アセチルグルコサミン官能化モノマーおよびＲＡＦＴ試薬と混合する。ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤で官能化されているアクリリルモノマー(または１以上の異なる肝臓ターゲティング剤で官能化されている異なるタイプのモノマー)を、本明細書の他の箇所に開示するとおり、肝臓ターゲティング剤で官能化されていない１以上のアクリリルモノマーおよびＲＡＦＴ試薬と混合して、肝臓ターゲティングユニットおよびスペーサーユニットのコポリマーを形成する。ある実施態様において、ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマー(または肝臓ターゲティング剤で官能化されていない１以上の異なるタイプのモノマー)をＲＡＦＴ試薬と混合して、ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマーをポリマーに重合する。ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤で官能化されていないアクリリルモノマーを、重合化後、例えば、反応性肝臓ターゲティング剤と反応させることにより、官能化し得る(例えば、化合物４参照)。ある実施態様において、肝臓ターゲティング剤が重合化後加えられるとき、反応性肝臓ターゲティング剤を、ポリマー鎖を官能化した後除去できる１以上の保護基で保護し得る。

【０４２１】
ある実施態様において、アクリリルモノマーおよびＲＡＦＴ試薬(例えば、ＲＡＦＴ式１)は下記ポリマーを形成する(式(２ａ)として)。

【化８６】

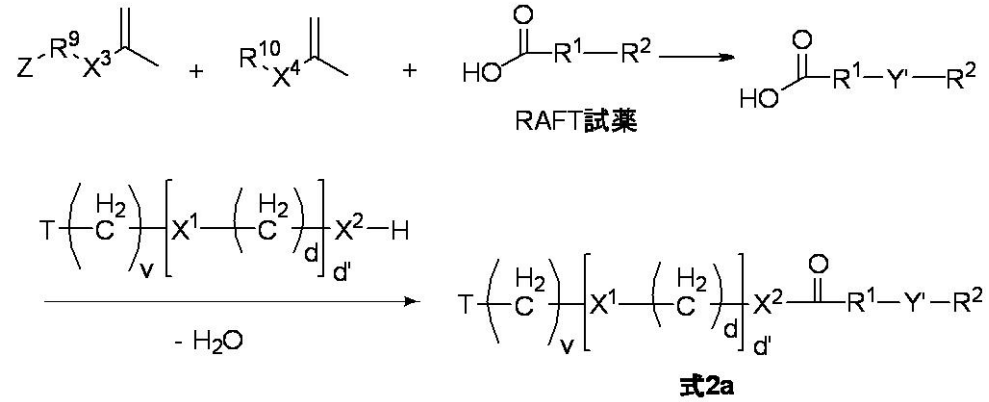


式(2a)

〔式中、Ｔ、ｖ、ｄ、ｄ’、X^1、X^2、R^1およびＹ’は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕ある実施態様において、例えば、Ｙ’は、本明細書の他の箇所に開示するとおり、W^1およびW^2のランダムコポリマー、勾配コポリマーまたはブロックコポリマーである。１以上のアクリリルベースのモノマーとＲＡＦＴ試薬の反応を示す実施態様のスキームを下に示す。ある実施態様において、R^2終端ポリマーのカルボン酸を、次のスキームに示すとおり、例えば、官能化剤でさらに官能化して、さらなる官能化ポリマーを提供し得る。

【化８７】

スキーム：

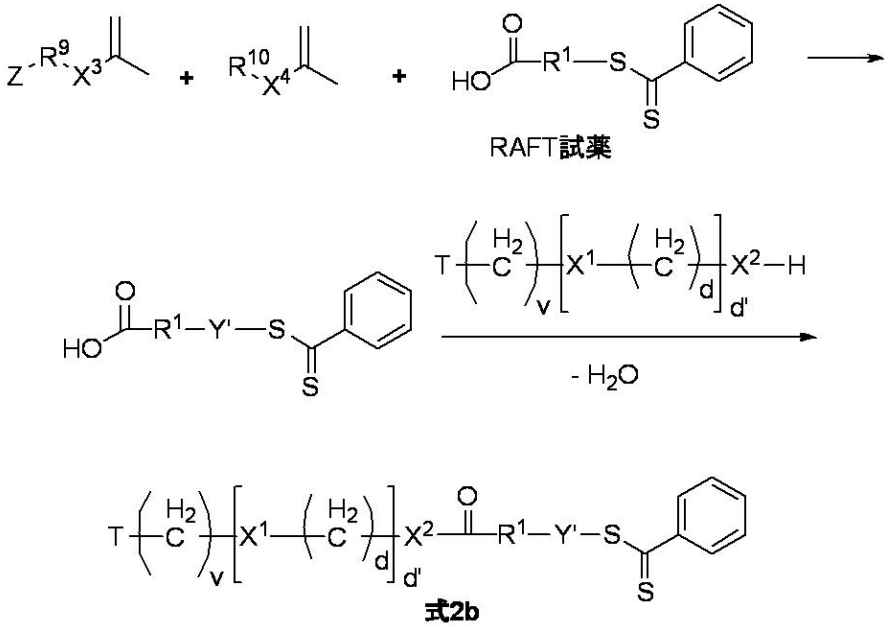


式2a

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕ある実施態様において、ＤＴＢ終端ポリマーのカルボン酸を、次のスキームに示すとおり、例えば、官能化剤でさらに官能化して、さらなる官能化ポリマーを提供し得る

【化８８】

スキーム：



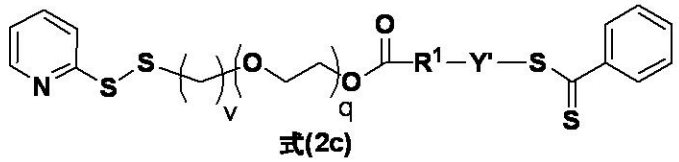
式2b

〔式中、Ｔ、ｖ、ｄ、ｄ’、X^1、X^2、R^1およびＹ’は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕本明細書の他の箇所に示すとおり、ある実施態様において、ＲＡＦＴ試薬を、ＰＤＳまたはそれとは別にカルボン酸で終結させ得る(例えば、Ｔとして)。１以上のアクリリルベースのモノマーとカルボキシラート終端ＲＡＦＴ試薬の反応を示す実施態様の反応スキームを上に示す。上記スキームでまた注目されるのは、カルボキシラートが重合化後活性化基(例えば、ＰＤＳ、マレイミド、ビニルスルホン、ＮＨＳエステルまたはヨードアセチルの代わりに提供され得る)で終結され得ることである。

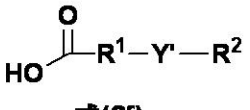
【０４２２】

ある実施態様において、１以上のアクリリルモノマーとＲＡＦＴ試薬の反応は、次のポリマー構造を提供する(式(２ｃ)～(２ｆ))。

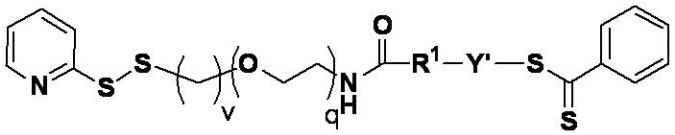
【化８９】



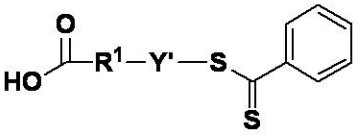
式(2c)



式(2f)



式(2d)



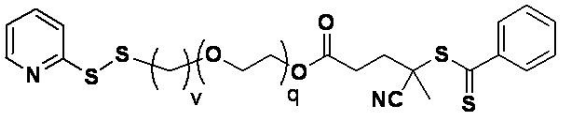
式(2e)

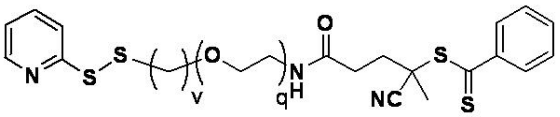
〔式中、ｖ、ｑ、R^1、R^2およびＹ’は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

【０４２３】

ある実施態様において、次の構造をＲＡＦＴ試薬として使用し得る。

【化９０】



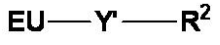


〔式中、ｑおよびｖは本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

【０４２４】

いくつかの実施態様において、ω末端抗原構築物が提供されるとき、アクリリルモノマーおよびＲＡＦＴ試薬(例えば、ＲＡＦＴ式(１ａ))は下記ポリマーを形成する。

【化９１】



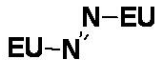
式(2g)

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

【０４２５】

ある実施態様において、R^2(例えば、ジチオベンゾエート基(ＤＴＢ)など)を、下記(式(３))：

【化９２】



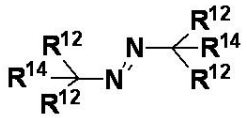
式(3)

〔式中、ＥＵは、本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

に示すアゾ含有化合物を使用してＥＵと交換できる。ある実施態様において、R^2(例え

ば、ジチオベンゾエート基(ＤＴＢ)など)を、下記：

【化９３】

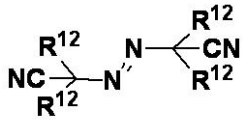


式(3a)

〔式中、Ｒ^{14}およびＲ^{12}は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

のアゾ含有化合物(式(３ａ))を使用して、終端ユニットと交換できる。いくつかの実施態様において、式(３)は式(３ａ)により表される。いくつかの実施態様において、Ｒ^{2}は終端ユニットで転移されて、α末端抗原構築物を提供する。他の実施態様において、ω末端抗原構築物を製造する場合、Ｒ^{2}を、機能的ユニット(例えば、反応性末端ユニット)を有する基で転移させ得る。機能的ユニットを、抗原の付加によりさらに官能化して、寛容原性構築物を提供し得る(例えば、抗原がポリマーのω側に提供されるとき)。いくつかの実施態様において、Ｒ^{2}基(例えば、ジチオベンゾエート基(ＤＴＢ))を、求核試薬、アルキルボラン、アルキルシラン、加熱および他のラジカル源などの種々の終端ユニットとの反応を介して、交換し得る。ある実施態様において、終端ユニットは、下記アゾニトリルの反応生成物である。

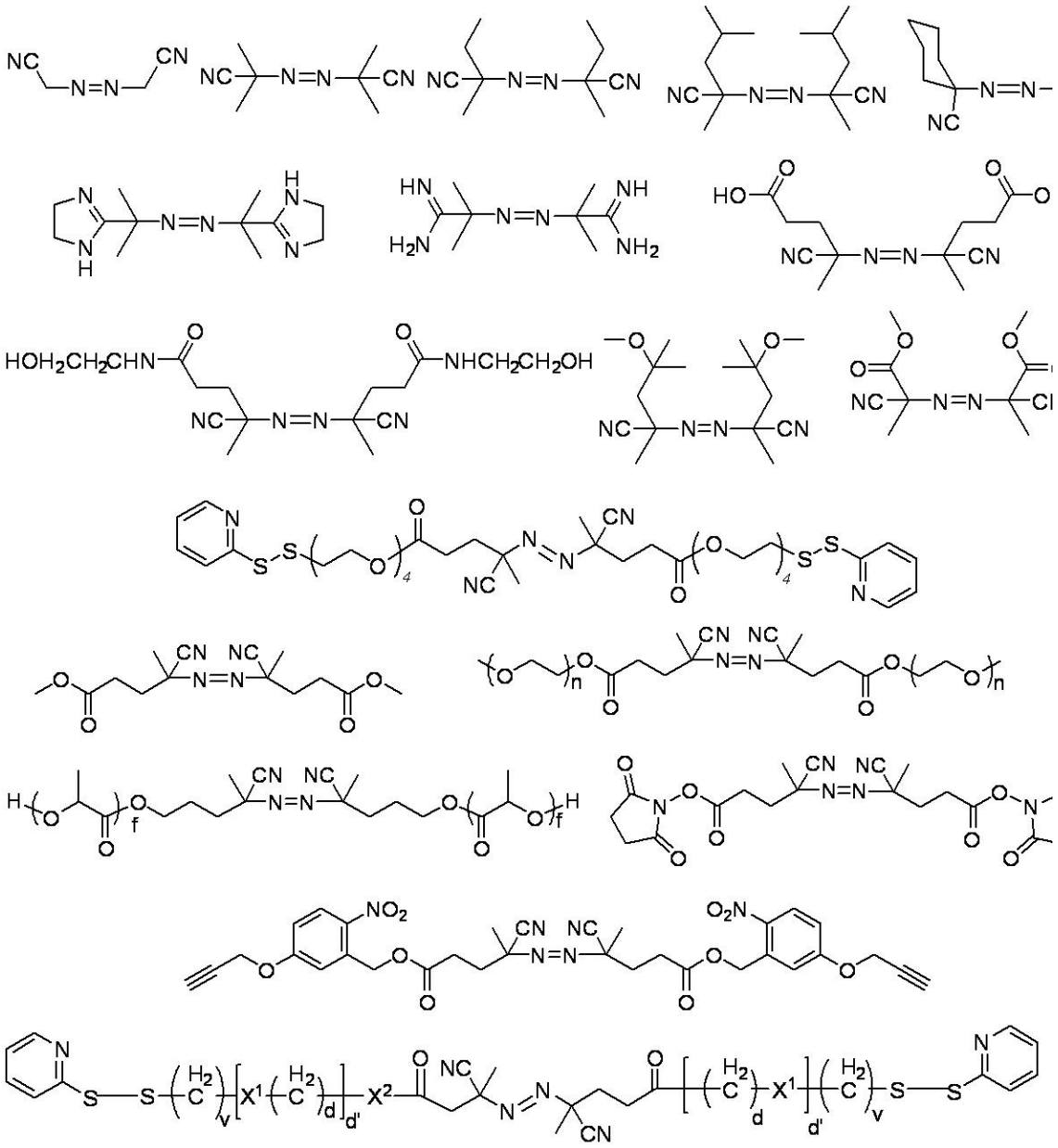
【化９４】



式(3b)

いくつかの実施態様において、アゾ含有化合物(例えば、式(３)または式(３ａ)または(３ｂ)の)を、次のものからなる群から選択される構造により表し得る。

【化９５】

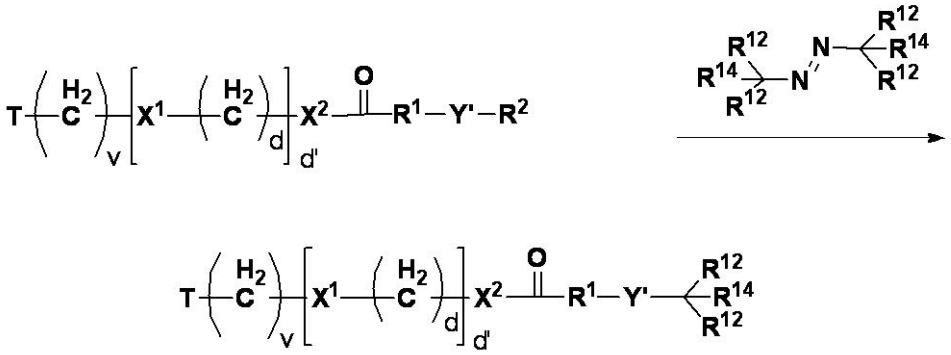


〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕いくつかの実施態様において、ｆ、ｖ、ｄ、ｄ’は、存在するとき、独立して約０、１、２、３、４、５、１０、２０、４０、５０、１００、１５０、２００を超えるまたはそれに等しい整数であるかまたは前記値の間および／または値を含む範囲である。

【０４２６】

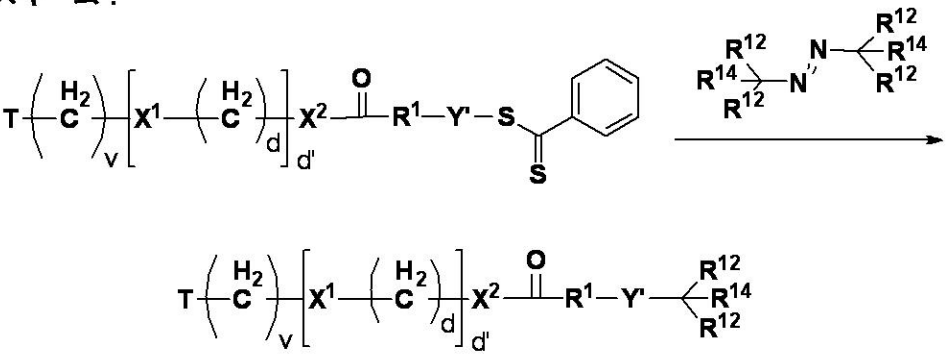
ある実施態様において、例えば、上記構造の一つ(例えば、式(３))との反応を介するＲ^{2}基(チオエステルおよび／またはアリール基(例えば、ＤＴＢ－基)などを有する)の交換は、安定性改善を含むが、これに限定されないポリマーの性質の予想外の改善に至る。α末端抗原構築物の提供に使用できる反応スキームの例を下に示す。

【化９６】
スキーム：



R²転移スキーム

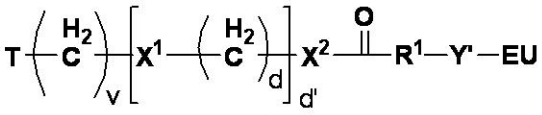
【化９７】
スキーム：



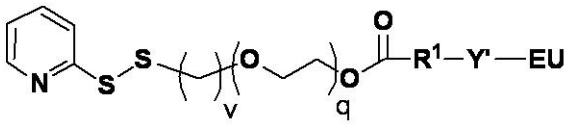
DTB転移スキーム

いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。これらの合成を使用して、例えば、次の構造を提供できる。

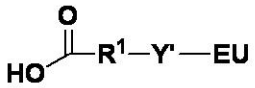
【化９８】



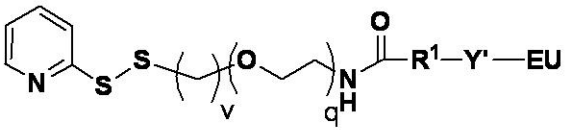
式(4)



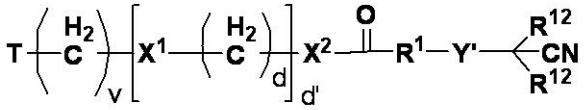
式(4a)



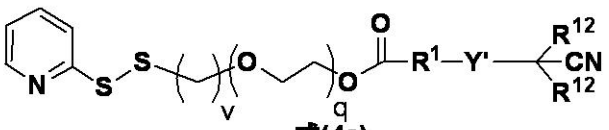
式(4b)



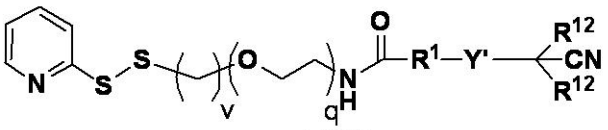
式(4c)



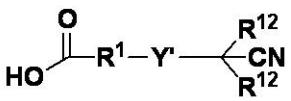
式(4d)



式(4e)



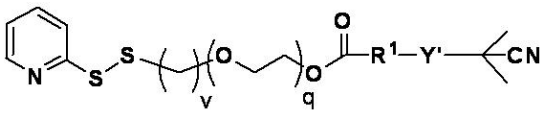
式(4f)

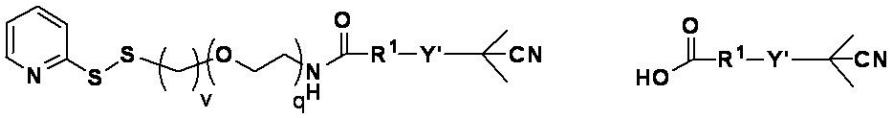


式(4g)

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕ある実施態様において、アゾビスアルキルニトリルはイソブチロニトリル(ＩＢＮ)であり、各^{12}はメチルである。ある実施態様において、ＤＴＢ終端ポリマーを、ここに提供するとおり、アゾビスイソブチロニトリル(ＡＩＢＮ)または他のＩＢ供与基と反応させて、ＩＢＮ終端ポリマーを提供する。

【化９９】

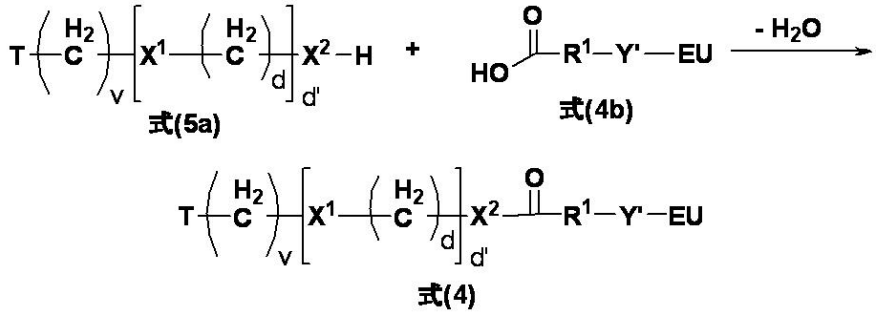




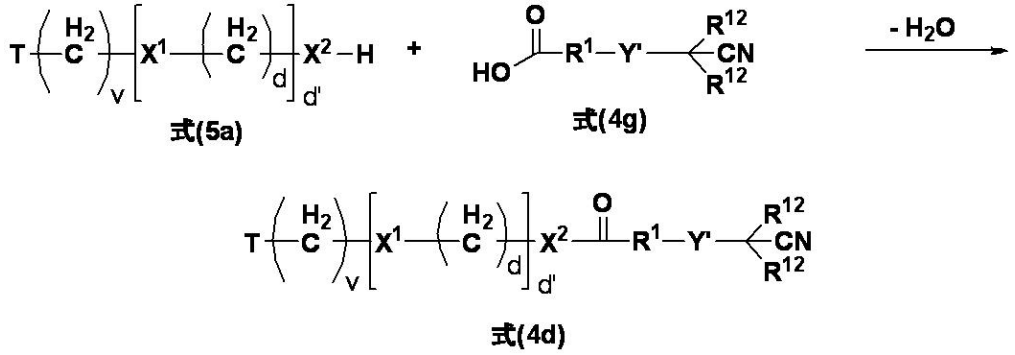
【０４２７】

ある実施態様において、カルボン酸終端ポリマー(下記スキームに示す)を、例えば、ＰＤＳ試薬でさらに官能化して、さらなる官能化ポリマーを提供し得る。

【化１００】
スキーム：

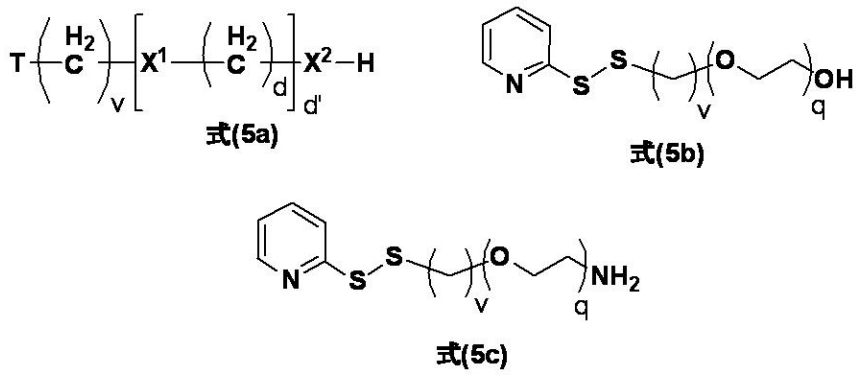


【化１０１】
スキーム：



いくつかの実施態様において、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。いくつかの実施態様において、Ｔがカルボン酸基を提供するとき、次のＰＤＳ官能化試薬が使用され得る。

【化１０２】

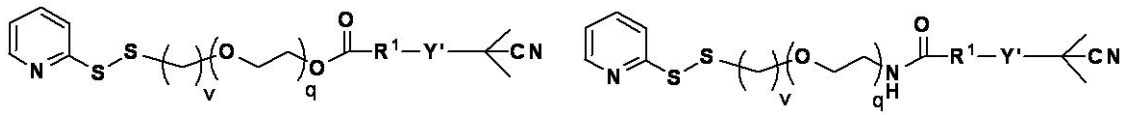


〔可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

【０４２８】

ある実施態様において、次の構造がこの反応により提供され得る。

【化１０３】



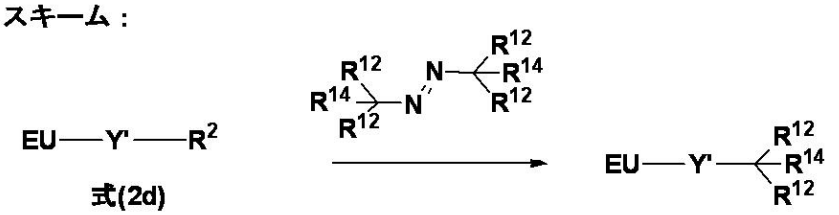
〔式中、ｑおよびｖは本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

【０４２９】

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、R^2は官能基を有する基で転移され得る。この官能基をさらに抗原と反応させて、ω末端抗原構築物を提供し得る。ω末端抗原構築物を提供するために使用され得る反応スキームの例を下に示し、ここで、R^{12}またはR^{14}は反応性基を含む(および抗原構築物前駆体が提供される)：

【化１０４】

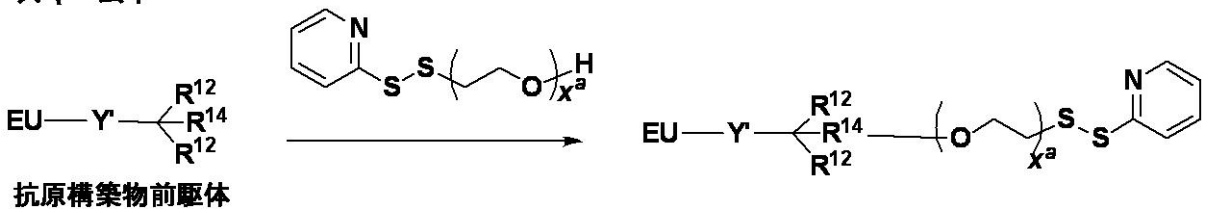
スキーム：



〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕。いくつかの実施態様において、抗原構築物前駆体をＰＤＳ含有エンティティまたはジスルファニルエチルエステルの前駆体で官能化し得る。ＰＤＳ含有エンティティおよび／またはジスルファニルエチルエステルの前駆体を反応させて、ω末端抗原構築物を提供し得る(次の反応スキームが示すとおり)：

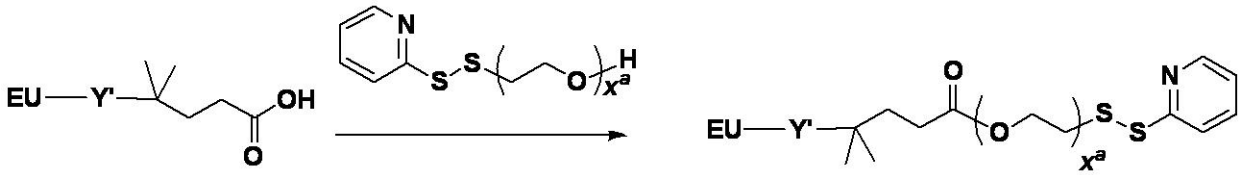
【化１０５】

スキーム：



〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりであり、x^aは０であり、１、２、３、４、５、１０、１５、２０または４４である。〕いくつかの実施態様において、抗原構築物前駆体は次の構造によって表され、ＰＤＳ含有エンティティは次のとおり形成される。

【化１０６】



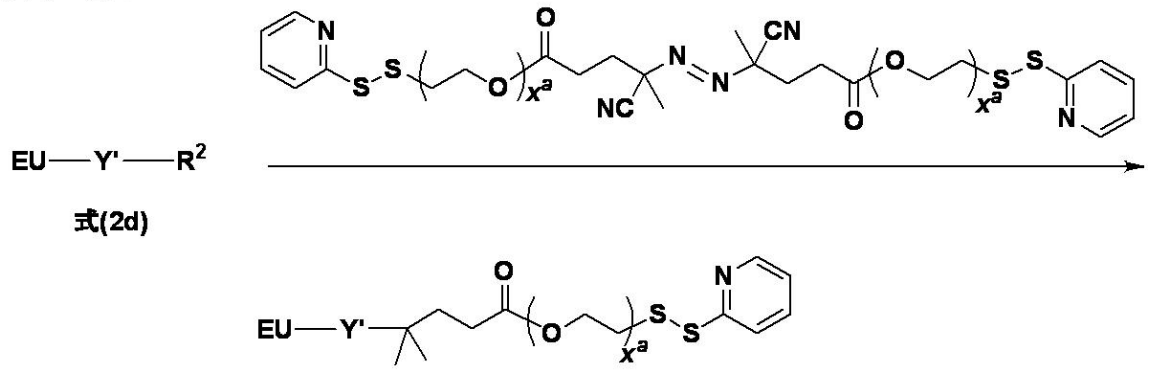
抗原構築物前駆体

〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に開示するとおりである。〕

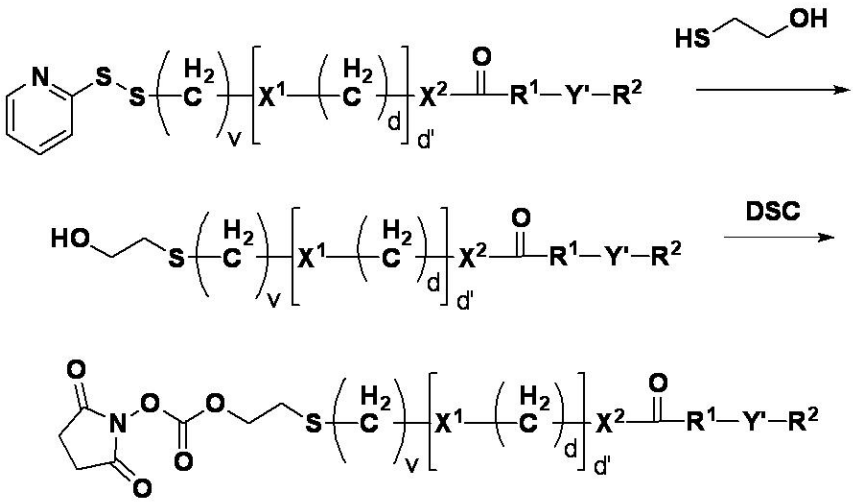
【０４３０】

いくつかの実施態様において、抗原構築物前駆体は、次の合成スキームにより示されるとおり、ＰＤＳ含有エンティティを含む。

【化１０７】
スキーム：



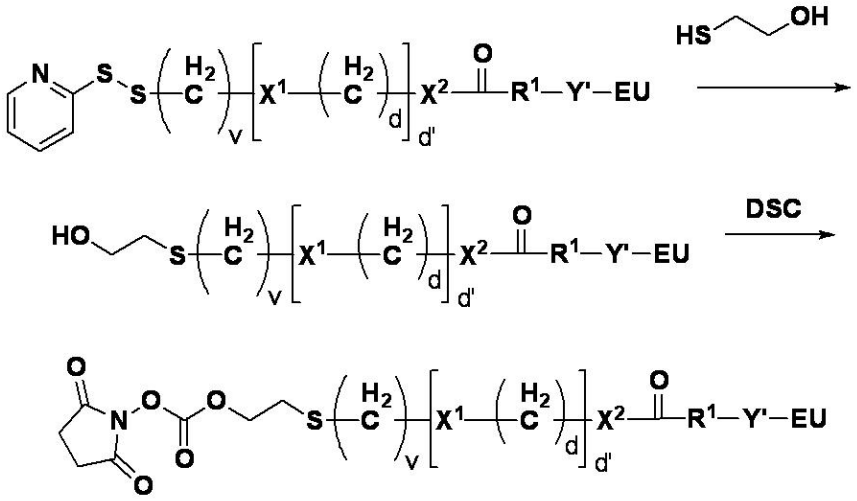
【０４３１】
いくつかの実施態様において、ＰＤＳ基(チオピリジンを含む)を有する実施態様において、チオピリジンを、チオール官能基を有する抗原により転移させて、構築物(例えば、式(１)の)を提供し得る。いくつかの実施態様において、ＰＤＳ基を有する実施態様において、チオピリジンをメルカプトＣ$_2$－Ｃ$_6$アルカノール(例えば、２－メルカプトエタノール)で転移させて、アミド官能化前駆体(例えば、抗原のアミンを介して抗原と結合し得るリンカー)を供し得る。次に示す(２－メルカプトエタノールを使用)および(例えば、ＴがＰＤＳである式２)。
【化１０８】
スキーム：



〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に記載するとおりである。〕いくつかの実施態様において、ＮＨＳエステルを、Ｎ,Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート(ＤＳＣ)を使用して加える。いくつかの実施態様において、ＮＨＳエステルを、抗原と混合して転移させて、式(１)の構造を提供する。いくつかの実施態様において、次の工程の１以上が実施され得る(２－メルカプトエタノールを使用)および(例えば、ＴがＰＤＳである)。

【化１０９】

スキーム：



〔式中、可変基は本明細書の他の箇所に記載するとおりである。〕いくつかの実施態様において、ＮＨＳエステルを、抗原と混合して転移させて、式(１)の構造を提供する。

【０４３２】

いくつかの実施態様において、重合度の増加(または変更)は、ここに開示する構築物の寛容原性効果を予想外に増加させる。いくつかの実施態様において、重合度の増加は、Ｔ細胞アネルギーの誘導および標的細胞への結合を増加させる。いくつかの実施態様において、ここに開示する構築物の１以上の性質は、寛容原性効果、Ｔ細胞アネルギーの誘導、標的細胞への結合および／または他の性質を予想外に増加させる。

【０４３３】

いくつかの実施態様において、抗原を完全長リンカーとコンジュゲートする(例えば、リンカー、終端ユニットおよびターゲティング剤を含む)。いくつかの実施態様において、リンカーはチオール反応性リンカーである。いくつかの実施態様において、チオール反応性リンカーは抗原のチオールと反応して、ジスルフィド結合(例えば、抗原とリンカーの間)を提供する反応性ジスルフィドを含む。いくつかの実施態様において、リンカーはアミン反応性リンカーである。いくつかの実施態様において、アミン反応性リンカーは抗原のアミンと反応して、リンカーへのコンジュゲーションを提供する官能基を含む。いくつかの実施態様において、アミン反応性リンカーは抗原のアミンにより転移されて、結合抗原とリンカーの間の結合(例えば、アミド結合、カルバメート、カルボアミドなど)を提供するＮ－ヒドロキシスクシンイミドを含む。いくつかの実施態様において、アミン反応性リンカーとアミン含有抗原の間の連結は、ジスルファニルエチルエステル結合を提供する。

【０４３４】

安定性改善

いくつかの実施態様において、本明細書の他の箇所に開示するとおり、リンカーへの炭素結合を有する(および／またはジチオエステルを欠く)終端ユニットを含む構築物は、ジチオエステル含有構築物(またはトリチオ炭酸エステルおよびキサントゲン酸エステルを含むもの)に対して、驚くべきことに安定性を増加させる。いくつかの実施態様において、ジチオエステル基を欠く終端ユニットを使用しておよび／またはジチオエステル終結リンカーとアゾ－化合物(例えば、ビス－アゾ化合物)の間の反応の反応生成物であるおよび／またはそれを使用して製造された構築物を使用して、安定性が改善される。いくつかの実施態様において、得られた反応生成物の安定性は、(ジチオエステル含有構築物に比して)約２％、５％、約１０％、約１５％、約２０％または約２５％増強される。

【０４３５】

例えば、約１０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約１％を超えない。あるいは、約１０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステル基を含むインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約２％である。約２０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約１％を超えない。あるいは、約２０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステルを含むインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約６％である。約２８日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約２％を超えない。あるいは、約２８日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステルを含むインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０ｎｍでの面積の減少が約１０％である。いくつかの実施態様において、緩衝化溶液は、１ｍｇ／ｍＬの化合物濃度で２７４ｍＭ　ソルビトールを含む１０ｍＭ　酢酸ナトリウム(約５～５.５のｐＨ)を含む。ある実施態様において、温度は２３～２７℃である。

【０４３６】

いくつかの実施態様において、このような安定性の増加は、抗原特異的免疫寛容の誘導に関して、ここに開示する組成物の機能的改善をもたらす(例えば、有効性増加)。例えば、いくつかの実施態様において分解される構築物が少ないため、単位用量あたりより多くの抗原が患者に送達される。いくつかの実施態様において、安定性の改善は、インビボでの組成物の寿命を改善させる。いくつかの実施態様において、安定性の改善は、抗原に対する寛容のより迅速な、より効率的な、より強固なまたは他に改善された誘導を可能とする。

【０４３７】

いくつかの実施態様において、ここに開示する構築物(例えば、ジチオエステルを欠くもの)は、種々の条件下で安定性の改善を示す(例えば、保存中、加速分解条件など)。いくつかの実施態様において、６０℃の温度でのＰＢＳ溶液(ｐＨ７.２)中、還元条件(１０ｍＭ　還元型グルタチオン)の１ｍｇ／ｍＬ濃度のここに開示する構築物約４８時間、１週間、１か月、２か月、６か月、９か月、１２か月を超えるまたはそれに等しい期間または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の後、１０％未満の分解を示す(例えば、ＨＰＬＣにおける生成物ピーク面積喪失など)。いくつかの実施態様において、６０℃の温度でＨＥＰＥＳ緩衝化食塩水(ｐＨ８.０４)の溶解中、還元条件(１０ｍＭ　還元型グルタチオン)の１ｍｇ／ｍＬ濃度のここに開示する構築物は、約４８時間、１週間、１か月、２か月、６か月、９か月、１２か月を超えるまたはそれに等しい期間または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の後、１０％未満の分解を示す。いくつかの実施態様において、室温でＰＢＳ溶液(ｐＨ７.２)中の１ｍｇ／ｍＬ濃度のここに開示する構築物は、約４８時間、１週間、１か月、２か月、６か月、９か月、１２か月を超えるまたはそれに等しい期間または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の後、１０％未満の分解を示す。いくつかの実施態様において、ＨＥＰＥＳ緩衝化食塩水(ｐＨ８.０４)の溶液中の１ｍｇ／ｍＬ濃度のここに開示する構築物は、約４８時間、１週間、１か月、２か月、６か月、９か月、１２か月を超えるまたはそれに等しい期間または前記値の間および／または値を含む範囲の後、１０％未満の分解を示す。いくつかの実施態様において、１０ｍＭ　酢酸ナトリウム、２７４ｍＭ　ソルビトールの溶液中の１ｍｇ／ｍＬ濃度のここに開示する構築物は、約４８時間、１週間、１か月、２か月、６か月、９か月、１２か月を超えるまたはそれに等しい期間または前記値の間および／または値を含む範囲の後、１０％未満の分解を示す。

【０４３８】

いくつかの実施態様において、ジチオエステル不含実施態様の安定性(ジチオエステルを含む化合物に対する)は、一定期間にわたり、等しいまたは少なくとも約１.０％、２.５％、５％、１０％、１５％、２０％または前記値の間および／または値を含む範囲で改

善される。いくつかの実施態様において、ジチオエステル不含実施態様は遅い速度で分解し、例えば、その安定性は、５日、１０日、１４日、２０日、１５日、２８日またはそれより長期間にわたり、約０.１％、０.５％、１.０％、２.０％、２.５％、５％未満またはそれに等しく減少する。いくつかの実施態様において、安定性試験を、実施例１１に提供する条件を使用して、実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、等しいまたは少なくとも約７日、１４日、２８日または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の期間にわたり実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、酢酸ナトリウム緩衝液を含む溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、ソルビトールを含む溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、ｐＨ約５の水溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を約２３～２７℃の温度で実施し得る。ある実施態様において、試験を、１mg／mLのペプチド濃度で１０mM　酢酸ナトリウムおよび２７４mM　ソルビトールの溶液(ｐＨ約５)を使用して実施する。ある実施態様において、試験を、１４日または２８日の期間、２３～２７℃で実施する。いくつかの実施態様において、１４日または２８日の期間、ジチオエステル不含実施態様の安定性(ジチオエステルを含む化合物に対する)は、等しいまたは少なくとも約１.０％、２.５％、５％、１０％、１５％、２０％または前記値の間および／または値を含む範囲で改善される。いくつかの実施態様において、ペプチド濃度は、抗原濃度(例えば、構築物を抑制(reduced-off)したとき)または構築物濃度をいい得る。

【０４３９】

下にさらに詳述する種々の試験は、ここに開示する組成物および方法がここでのいくつかの実施態様にわたり、抗原特異的免疫寛容の誘導に有用であるとのさらなる証拠を示す。

【実施例】

【０４４０】

さらなる実施態様を、特許請求の範囲の限定を決して意図しない、次の実施例でさらに詳述する。方法および材料は、ここに開示する化合物を製造し得る非限定的実施態様を表す。

【０４４１】

材料および器具類

業者および器具類の例をここに開示する。特に断らない限り試薬はSigma-Aldrichから購入した。塩化メチレン(試薬グレード)、２－プロパノール(ＡＣＳグレード)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(試薬グレード)はFisher Scientificから得た。アセトン(試薬グレード)はＢＤＨから得た。メタノール(試薬グレード)はEMD Milliporeから得た。塩化メチレン(無水)はAcros Organicsから得た。ピリジンはＶＷＲから得た。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(ＨＰＬＣグレード)および酢酸エチル(ＨＰＬＣグレード)はHoneywellから得た。Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(無水)はMilliporeから得た。Ｄ－ガラクトサミンＨＣｌはCarbosynthから得た。塩化メタクリロイルはＢＴＣから得た。酢酸無水物、４－ジメチルアミノピリジン、ジグリコールアミン、ジチオジピリジン、ＮａＯＭｅ(ＭｅＯＨ中３０％wt／wt)、チオ酢酸カリウム、トリエチルアミン、テトラエチレングリコールおよび臭化リチウム(無水)はAlpha Aesarから得た。１,２－ＤＣＥ、モレキュラー・シーブ、Amberlite IR120(Ｈ＋)樹脂、Ｄ－グルコサミンＨＣｌ、Ｎ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、エタノールアミン、４－エチルベンゼン－１－スルホニルクロライド、炭酸カリウム、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(ＴＭＳＯＴｆ)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ、再結晶、９９％純度)、４,４’－アゾビス(４－シアノ吉草酸)(ＡＣＶＡ、９８.０％純度)、炭酸Ｎ,Ｎ’－ジスクシンイミジル、２－メルカプトエタノール、クロロギ酸４－ニトロフェニル、ＢＣＮ－ＮＨＳおよびヒトインスリンタンパク質はSigma Aldrichから得た。４－シアノ－４－(チオベンゾイルチオ)ペンタン酸はStrem Chemicalから得た。１１－アジド－３,６,９－トリオキサウンデカノール、ＮＨＳ－ＤＴＰ(ＳＰＤＰ)およびＳ－ＤＢ共ア

ミンはBroadPharmから得た。ＤＩＢＯ－ＯＨはＡｓｔａＴｅｃｈ、Ｉｎｃから得た。ＨＳ－ＰＥＧ２Ｋ－ＮＨ$_2$　ＨＣｌはJenchemから得た。２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エタノールはSynnovator, Inc.から得た。オボアルブミンタンパク質(EndoGrade)Worthington Biochemical Corporationから得た。特に断らない限り、全試薬は、直接、さらに精製することなく使用した。全反応を、特に断らない限り、窒素雰囲気下で実施した。

【０４４２】

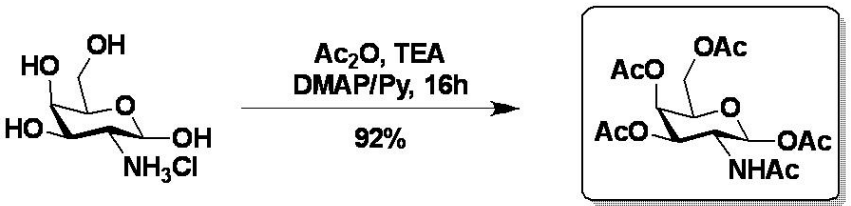
器具類　^{1}Ｈ－および^{13}Ｃ－ＮＭＲスペクトルを、３９９.８５ＭＨｚに励磁したVarian 400スペクトロメーターまたは４９９.９ＭＨｚに励磁したVarian 500スペクトロメーターを使用して得た。全ＮＭＲスペクトルを２５℃で分析し、残存溶媒ピークに対して評価した。ゲル浸透クロマトグラフィー(ＧＰＣ)を、５０℃に維持したShimadzu RID20A示差屈折率検出器を備えたShimadzu Prominence i-Series Plus装置で実施した。ＧＰＣ固定相は、５０℃に維持したスチレン－ジビニルベンゼン樹脂を充填した単一Shodex KD-804サイズ排除カラムであった。ＧＰＣ移動相は、２５ｍＭ臭化リチウム(Alpha Aesar)を含むＨＰＬＣグレードＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(Honeywell)であり、流速１.０ｍＬ／分であった。液体クロマトグラフィー－マススペクトロメトリー(ＬＣ－ＭＳ)を、Phenomenex Luna C-8　３μ　３０×２.０ｍｍカラムを備えたWaters単一四重極ＴＯＦスペクトロメーターで実施した。ＬＣ－ＭＳ移動相は、０.１％ギ酸を含む水－アセトニトリル勾配であり、流速０.７ｍＬ／分であった。カチオン交換クロマトグラフィー(ＣＥＸ)およびサイズ排除クロマトグラフィー(ＳＥＣ)を、AEKTA pure 25 Lクロマトグラフィー系で実施した。ＣＥＸについて、固定相は、単一GE Healthcare 1.0mL HiTrap Sp High Performanceカラムであった。ＣＥＸ移動相は、２０ｍＭ酢酸ナトリウム、ｐＨ４.２であり、１.０Ｍ　ＮａＣｌを含む０～１００％の２０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ４.２の勾配で、流速１.０ｍＬ／分であった。ＳＥＣについて、固定相は単一GE Healthcare HiLoad 16/600 Superdex 200 pg(１６ｍｍ×６００ｍｍ)カラムであった。ＳＥＣ移動相は、１.０Ｍ　ＰＢＳ緩衝液(ｐＨ７.４)で、流速１.０ｍＬ／分であった。ＳＤＳポリアクリルアミドゲル電気泳動(ＰＡＧＥ)をBolt 12%Bis-Trisタンパク質ゲル(Invitrogen、１.０ｍｍ×１２ウェル)(２３分、１８０Ｖ、20X Bolt MES SDS PAGEランニング緩衝液、ｐＨ７.０)で実施した。ゲルをCoomassie SimplyBlue SafeStain(Life Technologies)で染色した。マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型マススペクトロメトリー(MALDI-TOF-MS)スペクトルを、リニアポジティブモードでApplied Biosystems Voyager-DE Pro装置で得た。全ＭＡＬＤＩサンプルを、２,５－ジヒドロキシ安息香酸(ＤＨＢ)マトリクスで分析した。サイズ排除クロマトグラフィー(ＳＥＣ)を、GE Healthcare life sciences AEKTA pure 25 Ｌ系で、移動相としてＰＢＳおよびGE HiLoad 16/600 Superdex 200分取グレードカラムを使用して実施した。

【０４４３】

実施例１：モノマーの化学合成

以下は、ここに開示するある実施態様の製造のための種々のモノマーの合成法の例を提供する。

【化１１０】



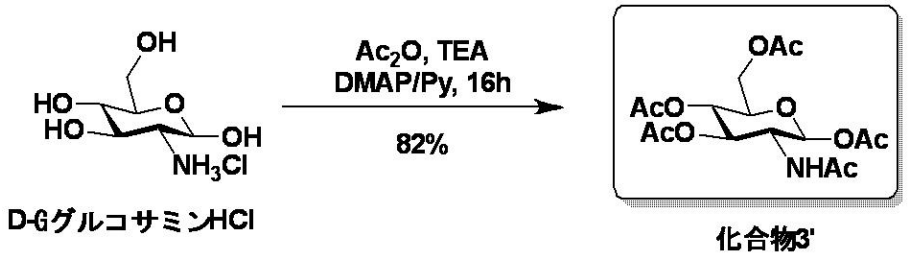
D-ガラクトサミンHCl　　化合物3

【０４４４】

ガラクトサミンペンタアセテート(３)　Ｄ－ガラクトサミンＨＣｌ(６.７３ｇ、３１.２ｍｍｏｌ)をピリジン(３０ｍＬ)および酢酸無水物(２２ｍＬ、０.２３ｍｏｌ)に懸濁した。フラスコを氷浴中で０℃に冷却し、ＤＭＡＰおよびトリエチルアミンを混合物に加えた。フラスコ内を、N_2雰囲気下室温に温めた。１６時間撹拌後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、その時点でさらなる固体が見られた。固体生成物３を焼結ガラスフィルターでの濾過により集め、高度真空下に置いた(１１.２３ｇ、９２％)。この物質はＮＭＲによると十分に純粋であり、次工程で直接使用した。

【０４４５】

【化１１１】

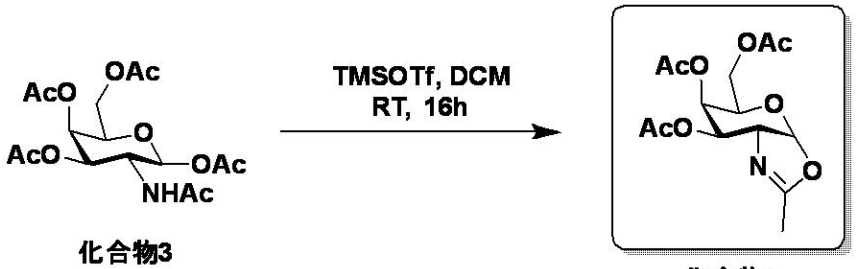


D-Gグルコサミン HCl　　化合物3'

グルコサミンペンタアセテート(３’)　Ｄ－グルコサミンＨＣｌ(２０ｇ、９２.７ｍｍｏｌ)をピリジン(１２５ｍＬ)に懸濁した。酢酸無水物(１２３ｍＬ、１.３ｍｏｌ)、続いて触媒量のＤＭＡＰおよびトリエチルアミン(１３ｍＬ、９３ｍｍｏｌ、１当量)を加えた。反応混合物は、極く小さい白色固体沈殿と共に薄黄色に変わった。撹拌を、N_2雰囲気下、室温で続けた。ＴＬＣ分析により反応の完了が示され、混合物をガラスフィルターでろ過して、一部白色固体を除去した(おそらく塩)。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和$NaHCO_3$および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質を沸騰無水ＥｔＯＨ(３５０ｍＬ)に溶解し、室温に冷却し、１６時間冷凍庫に入れた。白色固体をブフナー漏斗で集め、冷ＥｔＯＨで洗浄した。母液を濃縮し、再結晶し、高度真空で乾燥させた(２９.２ｍｇ、８２％)。

【０４４６】

【化１１２】



化合物3　　化合物4

トリアセチルＤ－ガラクトースオキサゾリン(４)　ガラクトサミンペンタアセテイト３(２１.８６ｇ、５６ｍｍｏｌ)を、撹拌子を備えたフラスコで、N_2雰囲気下、無水ジクロロメタン(４０ｍＬ)に溶解した。１２.２ｍＬ(１.２当量、６７ｍｍｏｌ)のＴＭＳＯＴｆを反応混合物に加え、撹拌を１６時間、室温で続けた。ＴＬＣ分析により反応の完了を確認した(７０％ＥｔＯＡｃ：Ｈｅｘ)。反応溶液を飽和$NaHCO_3$水溶液／氷混合物に注加し、続いて３０分間撹拌することにより反応停止させた。次いで反応混合物を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出した。併合した有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、粗製油状物(１８.４ｇ)として４を得た。化合物４を、さらに精製することなく次工程で使用した。

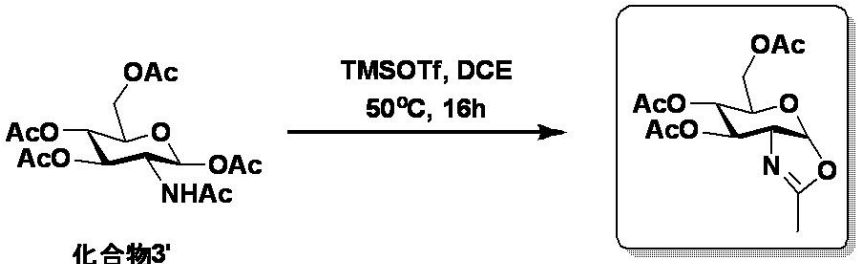
【０４４７】

あるいは、次の方法を使用して、４(例えば、２－メチル－(３,４,６－トリ－Ｏ－アセチル－１,２－ジデオキシ－α－Ｄ－ガラクトピラノ)[１,２－ｄ]－１,３－オキサゾリン)

を得た。Ｄ－ガラクトサミンペンタアセテート１５(２.０ｇ、５.１５ｍｍｏｌ)をジクロロエタン(ＤＣＥ)(２０ｍＬ)に溶解した。次いで、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(ＴＭＳＯＴｆ)(１ｍＬ、５.５３ｍｍｏｌ)を加え、混合物を５０℃で９時間、撹拌した。次いで、混合物を熱源から離し、７時間撹拌した。トリエチルアミン(２ｍＬ)を、室温で混合物に加えた。次いで、混合物を$NaHCO_3$飽和溶液で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。次いで、有機相を濾過し、溶媒を回転蒸発により除去し、残留物をシリカゲルに載せた。生成物をＥｔＯＡｃ(１００)を用いるカラムシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、黄色粘性固体(収率：６４％)として１６を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 5.97 (d, J=6.9 Hz, 1H, H-4); 5.45 (t, J=3.0 Hz, 1H, H-5); 4.92 (dd, J=7.6 Hz, 3.4 Hz, 1H, H-4); 4.26 (td, J=6.7 Hz, 2.8 Hz, 1H); 4.25-4.13 (m, 1H, H-3); 3.99 (s, 1H);2.13 (s, 3H);2.07 (s, 6H);2.05 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, DMSO-d6): δ (ppm), 170.0; 169.55; 168.11; 165.21; 100.9; 70.66; 68.2; 65.02, 63.00, 61.8, 20.5, 20.44, 20.42, 13.91. MS m/z: [M + H]+ 330.12

【０４４８】

【化１１３】



化合物3'　　化合物4'

トリアセチルＤ－グルコースオキサゾリン(４’)　グルコサミンペンタアセテート３’(１９.６４ｇ、５０.４４ｍｍｏｌ)を無水ジクロロエタン(５００ｍＬ)に、N_2雰囲気下溶解した。１７.０ｇの活性化ＡＷ－３００モレキュラー・シーブを加え、溶液を撹拌しながら５０℃に加熱した。ＴＭＳＯＴｆ(１.１当量、５５.５ｍｍｏｌ、１０ｍＬ)を反応混合物にゆっくり加え、加熱および撹拌を１６時間で続けた。ＴＬＣ分析により反応の完了が示され、混合物を氷冷飽和$NaHCO_3$に注加することにより反応停止させた。反応混合物をガラスフリットで濾過し、濾液の層を分離した。水層をＤＣＭで２回抽出し、併合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮して、黄色油状物(１６.０９ｇ)として粗製４’を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲは、５：１比の生成物４’および出発物質３’を示した。この物質をさらに精製することなく直接次工程で使用した。

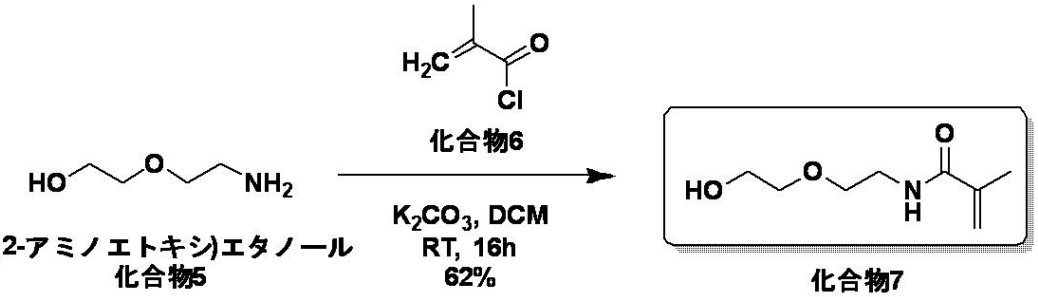
【０４４９】

また、次の方法を使用して、４’(例えば、２－メチル－(３,４,６－トリ－Ｏ－アセチル－１,２－ジデオキシ－α－Ｄ－グルコピラノ)[１,２－ｄ]－１,３－オキサゾリン)を得た。Ｄ－グルコサミンペンタアセテート(１０ｇ、２５.６ｍｍｏｌ)をジクロロエタン(ＤＣＥ)(１５０ｍＬ)に溶解した。次いで、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート(ＴＭＳＯＴｆ)(５.５ｍＬ、３０ｍｍｏｌ)を加え、混合物を５０℃で１時間、撹拌した。次いで、混合物を熱源から離し、１６時間撹拌した。トリエチルアミン(４ｍＬ)を、室温で混合物に加えた。次いで、混合物を１０分間撹拌し、次いで溶媒を回転蒸発により除去した。粗製物質をシリカゲルに負荷し、フラッシュクロマトグラフィー、ＥｔＯＡｃ(１００)で精製して、桃色油状物(収率：６１％)として１４を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 5.86 (d, J=7.4 Hz, 1H, H-4); 5.22 (t, J=2.1 Hz, 1H, H-5); 4.87 (d, J=9.3 Hz, 1H, H-4); 4.12-4.05 (m, 3H, H-2, H-6, H-6’); 3.54-3.57 (m, 1H, H-3);2.06 (s, 3H);2.03 (s, 6H);2.01 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 170.41; 169.55; 169.18; 166.34; 99.27; 70.04; 68.17; 67.43, 64.98, 63.12, 20.55, 20.34, 20.42, 13.91. MS m/z:

[M + H]+ 330.12

【０４５０】

【化１１４】



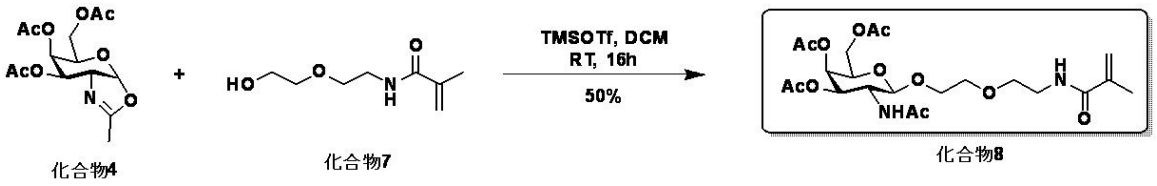
Ｎ－(２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル)メタクリルアミド(７)　２－(２－アミノエトキシ)エタノール５(５.０ｇ、４７.６ｍｍｏｌ)を２００ｍＬの無水ジクロロメタンに溶解し、３０ｇのK_2CO_3(２１７ｍｍｏｌ)を加えた。懸濁液を０℃で３０分間撹拌し、続いて塩化メタクリロイル６(５.６ｍＬ、５７.１ｍｍｏｌ)を滴下した。室温で１６時間撹拌後、反応混合物をセライトパッドで濾過して炭酸カリウムを除去し、濾液を３０℃未満で濃縮して、粗製油状物を得た。精製を、溶離剤として０～５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭを使用するシリカゲルパッドで実施した。生成物含有フラクションを合わせ、３０℃未満で減圧下蒸発させて、薄黄色油状物７(５.０８ｇ、６２％)を得た。化合物７を、使用前、窒素下、－２０℃で保存した。

【０４５１】

また、次の方法も化合物７を提供するために実施した。ＤＣＭ中の５　２－(２－アミノエトキシエタノール)(２４ｍＬ、２４０ｍｍｏｌ)および炭酸カリウム(１５ｇ)の２００ｍＬの氷冷溶液に、塩化メタクリロイル６(２４ｍＬ、２５０ｍｍｏｌ)のＤＣＭ(５０ｍＬ)溶液をゆっくり加えた。反応物を室温にし、さらに４時間撹拌した。４時間後、反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を回転蒸発により除去した。粗製生成物をシリカゲルに負荷し、フラッシュクロマトグラフィー、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)：ヘキサン(９０：１０)で精製して、無色油状物(収率：７２％)として７を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 6.53 (s, 1H); 5.66 (m, 1H); 5.29 (m, 1H); 3.71 (s, 2H); 3.56 (m, 4H); 3.48 (m, 2H); 1.91 (m, 3H). ^{13}C-NMR: (75 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 169.34; 141.72; 120.37; 72.43; 69.82; 61.63; 39.81; 18.86. MS m/z: [M + H]+ 174.11

【０４５２】

【化１１５】



(２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル)メタクリロイル２－アセトアミド－３,４,６－Ｏ－アセチルＤ－ガラクトシド(８)　ドナー４(１５.１ｇ、４６.１ｍｍｏｌ)およびアクセプター７(１２.５ｇ、７２.２ｍｍｏｌ、１.５当量)を合わせ、３０分間高減圧下に置き、続いてN_2雰囲気下、無水ＤＣＭ(１８０ｍＬ)に可溶化した。熱乾燥ＡＷ－３００モレキュラー・シーブ(１５.０ｇ)を加え、混合物を室温で３０分、撹拌した。次いで、フラスコを０℃に冷却し、ＴＭＳＯＴｆ(６.３ｍＬ、３４.６ｍｍｏｌ、０.７５当量)を１０分間かけて反応混合物にゆっくり加えた。反応物を１６時間撹拌し、室温に温めた。ＴＬＣ分析(６０％アセトン：ヘキサン)により極少量のドナーの残存が示され、反応物をセライトパッドで濾過した。得られた濾液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水および塩水で抽出し、無水Na_2S

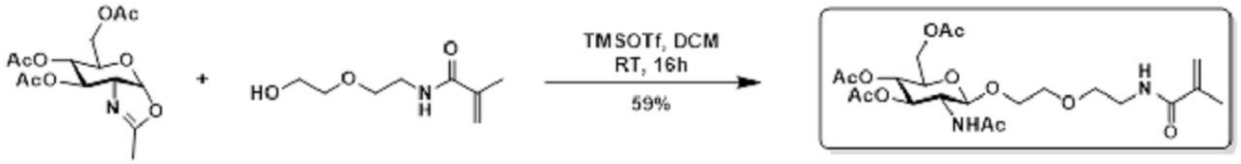
O_4で乾燥させた。粗製物を０～１００％アセトン：ヘキサン勾配を使用して、１２０ｇシリカフラッシュカートリッジで精製した。あまり純粋でないフラクションを合わせ、濃縮し、再精製した。純粋生成物含有フラクションを合わせ、減圧下で蒸発させて、ａｎ灰白色泡状物(１１.４４ｇ、５０％)として８を得た。

【０４５３】

また、次の方法も、８(例えば、２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチルメタクリルアミド－２－アセトアミド－３,４,６－トリ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－α－Ｄ－ガラクトピラノシド)の製造に使用した。フラスコに化合物４(２.０ｇ、６.０mmol)、２－(２－アミノエトキシエタノール)メタクリルアミド７(１.１ｇ、６.６mmol)、４Åモレキュラー・シーブ(２.５ｇ)およびＤＣＥ(２０mL)を入れた。溶液を３０分間撹拌した。ＴＭＳＯＴｆ(４６４μL、２.６mmol)を加え、混合物を室温で１９時間撹拌し、次いでＴＭＳＯＴｆ(４６４μL、２.６mmol)を再び加え、反応物をさらに８時間撹拌した。次いでトリエチルアミンを反応物に加え、反応物をさらに１０分間撹拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、粗生成物をシリカゲルに負荷し、カラムクロマトグラフィー、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ(８０：２０)で精製して、粘性固体(収率：４３％)として８を得た。^{1}H-NMR: (500 MHz, CD3OD): δ (ppm), 5.72 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.0, 10.5 Hz, 1H), 4.17-3.69 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s×2, 6H). MS m/z: [M + H]+ 503.22

【０４５４】

【化１１６】



化合物4'　　化合物7　　化合物8'

(２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチル)メタクリロイル２－アセトアミド－３,４,６－Ｏ－アセチルＤ－グルコシド(８’)　化合物４’(１３.３３ｇ、４０.５mmol)およびアクセプター７(８.２ｇ、４７.３mmol、１.２当量)を合わせ、高真空下、１時間乾燥させた。出発物質を、窒素重層下無水ＤＣＭ(１２５mL)に可溶化し、フラスコ内を、熱乾燥ＡＷ－３００モレキュラー・シーブ(１５ｇ)と３０分間撹拌した。次いで、反応混合物を氷浴で０℃に冷却し、ＴＭＳＯＴｆ(５.５mL、０.７５当量)を１５分間かけて滴下した。４時間および室温への平衡化後、大量の出発物質がＴＬＣで観察された。さらに１.０mLのＴＭＳＯＴｆ(０.１４当量)を加えた。ＴＬＣ分析(５０％アセトン：ヘキサン)により１６時間、室温で撹拌後、反応は完了した。混合物をセライトパッドで濾過した、濾液飽和$NaHCO_3$および塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製油状物を、０～１００％アセトン：ヘキサン勾配を使用して、１２０ｇ　ＨＰシリカゲルカラムで精製した。ＴＬＣによりあまり純粋でないフラクションを合わせ、濃縮し、次いで再精製した。ＴＬＣにより純粋生成物を含む全フラクションを合わせ、減圧下蒸発させて、油状物(１２.２ｇ、５９％)として生成物８’を得た。

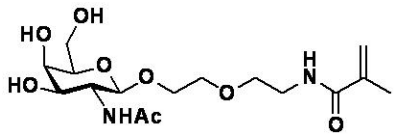
【０４５５】

また、次の方法も、８’(例えば、２－(２－ヒドロキシエトキシ)エチルメタクリルアミド－２－アセトアミド－３,４,６－トリ－Ｏ－アセチル－２－デオキシ－α－Ｄ－グルコピラノシド)の製造に使用した。フラスコに化合物４’(２.０ｇ、６.０mmol)、７(１.１ｇ、６.６mmol)、４Åモレキュラー・シーブ(２.５ｇ)およびＤＣＥ(２０mL)を入れた。溶液を３０分間撹拌した。ＴＭＳＯＴｆ(４６４μL、２.６mmol)を加え、混合物を室温で１９時間撹拌し、次いでＴＭＳＯＴｆ(４６４μL、２.６mmol)を再び加え、反応物をさらに８時間撹拌した。次いでトリエチルアミンを反応物に加え、反応物をさらに１時

間撹拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、粗生成物をシリカゲルに負荷し、カラムクロマトグラフィー、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ(８０：２０)で精製して、粘性固体(収率：５１％)として８’を得た。^{1}H-NMR: (500 MHz, CD3OD): δ (ppm), 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 10.5, 10.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 5.0, 10.5 Hz, 1H), 4.17-3.69 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.89 (s×2, 6H). MS m/z: [M + H]+ 503.31

【０４５６】

【化１１７】



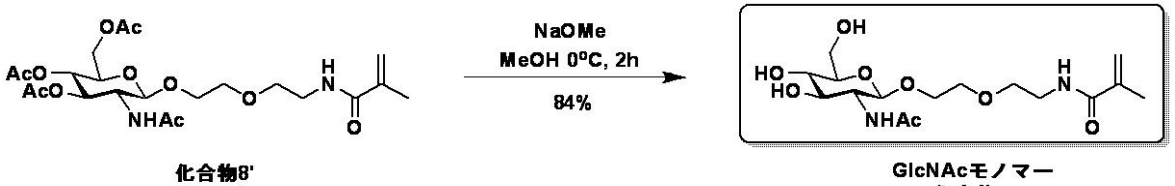
ＧａｌＮＡｃモノマー(９)　０℃でＮ$_2$下、無水ＭｅＯＨ(１６０ｍL)中の化合物８(１４.１３ｇ、２８.２mmol)の溶液に、ＮａＯＭｅ(ＭｅＯＨ中４.５Ｍ、６.８mL)の溶液を加えた。反応物を室温に温め、ＴＬＣ(１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)でモニターした。２時間後、反応は完了し、Amberlite IR-120(H+)樹脂で中和した。反応混合物を濾過し、樹脂をＭｅＯＨで洗浄し、併合した濾液を蒸発させて、黄色シロップ状物を得た。粗製油状物をフラッシュクロマトグラフィー(０～２５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ)での精製により、薄黄色シロップ状物としてＧａｌＮＡｃモノマー９(９.３ｇ、９０％)を得た。ＧａｌＮＡｃモノマー９を、－２０℃で窒素重層下、４０％wt／wt濃度でＤＭＦ中保存した。^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 5.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 10H), 3.45 (J = 10.1 Hz, J = 6.5 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 73.6; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81;23.5; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.19

【０４５７】

また、次の方法を使用して、９(例えば、２－(２－エトキシ)エチルメタクリルアミド２－アセトアミド－２－デオキシ－β－Ｄ－ガラクトピラノシド)を得た。化合物８(２.０ｇ、３.９８mmol)を１０mLのＭｅＯＨに溶解し、室温で撹拌した。ナトリウムメトキシド(４mmol)を反応物に加え、反応物を室温で撹拌した。６時間後、溶液をAmberlite IR120で中和し、次いで濾過した。溶媒を回転蒸発により除去し、シリカゲルに負荷した。生成物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ(８３：１７)を使用するカラムクロマトグラフィーにより精製して、透明固体(収率：７８％)として９を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 5.69 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.90-3.63 (m, 10H), 3.45 (J = 10.1 Hz, J = 6.5 Hz), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, D_2O): δ (ppm), 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 73.6; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81;23.5; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.19

【０４５８】

【化１１８】



化合物8'　　GlcNAcモノマー 化合物9'

ＧｌｃＮＡｃモノマー(９’)　０℃でN_2下、無水ＭｅＯＨ(１６０mL)中の化合物８’(１２.２ｇ、２４.３mmol)の溶液に、ＮａＯＭｅ(ＭｅＯＨ中４.５Ｍ、６.５mL)の溶液を加えた。反応物を室温に温め、ＴＬＣ(２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ)でモニターした。２時間後、反応は完了し、Amberlite IR-120(H+)樹脂で中和した。樹脂を濾過により除去し、ＭｅＯＨで洗浄し、併合した濾液を蒸発させ、フラッシュクロマトグラフィー(０～２５％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ)で精製して、薄黄色シロップ状物(７.５ｇ、８４％)としてＧｌｃＮＡｃモノマー９’を得た。ＧｌｃＮＡｃモノマー９’を、－２０℃で窒素雰囲気下、５８％wt／wt濃度でＤＭＦ中保存した。^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.83-3.66 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.18

【０４５９】

また、次の方法を使用して、９’(例えば、２－(２－エトキシ)エチルメタクリルアミド２－アセトアミド－２－デオキシ－β－Ｄ－グルコピラノシド)を得た。化合物８’　(２.０ｇ、３.９８mmol)を１０mLのＭｅＯＨに溶解し、室温で撹拌した。ナトリウムメトキシド(４mmol)を反応物に加え、反応物を室温で撹拌した。６時間後、溶液をAmberlite IR120で中和し、次いで濾過した。溶媒を回転蒸発により除去し、シリカゲルに負荷した。生成物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ(８３：１７)を使用するカラムクロマトグラフィーで精製して、透明固体として９’を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, D_2O): δ (ppm), 5.7 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.44 (d, J = 8.5Hz, 1H), 3.83-3.66 (m, 5H), 3.60-3.36 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, D_2O): δ (ppm), 176.2; 169.34; 141.72; 120.37; 103.0; 76.5; 72.43; 72.5; 69.82; 69.3; 61.63; 62.4; 53.9; 39.81; 18.86; 11.0. MS m/z: [M + H]+ 377.18

【０４６０】

【化１１９】



エタノールアミン　　塩化メタクリロイル化合物6　　化合物11

Ｎ－(２－ヒドロキシエチル)メタクリルアミド(ＨＥＭＡ)(１１)　７０mLのメタノール中のエタノールアミン(５.０ｇ、８２mmol)の氷冷溶液に、N_2重層下、ＴＨＦ(７５mL)中の塩化メタクリロイル(９.４ｇ、９０mmol、１.１当量)をゆっくり加えた。水酸化カリウム(１.０Ｍ、水性)を加えて、反応の間ｐＨを８～９に維持した。混合物を４時間かけて室温に温めた。ｐＨを１.０Ｍ塩酸で５.０に調節し、生成物を暗所で最小体積まで濃縮した。粗製物質をＥｔＯＡｃで希釈し、相を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。併合した有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、室温で濃縮した。精製を、アセトン：ヘキサン(０～６０％)の勾配を使用する１２０ｇシリカゲルカラムで実施した。純粋生成物含有フラクションを合わせ、暗所で濃縮して、薄黄色油状物１１(４.０ｇ、３９％)を得た。化合物１１を、ＤＭＦで７２％wt／wtに希釈し、－２０℃で窒素下に保存した。^{1}H-NMR (499.9 MHz, $CDCl_3$, 25℃, ppm): δ = 6.87 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.4 (dt, J = 5.3, 5.1 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$-d_6, 25℃, ppm): δ = 166.5, 139.2, 120.1, 61.2, 42.3, 18.4. MS m/z: [M + H]+ 130.08

【０４６１】

また、次の方法を化合物１１(Ｎ－(２－ヒドロキシエチル)メタクリルアミド)の製造に

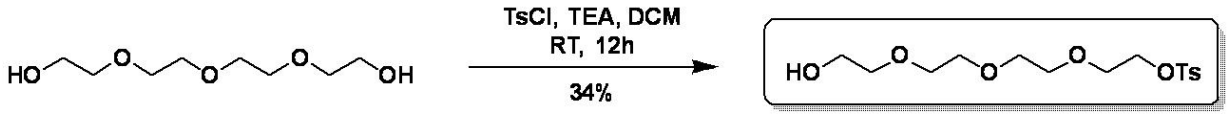
使用した。ＤＣＭ中のエタノールアミン(１２mL)および炭酸カリウム(１５ｇ)の２００mLの氷冷溶液に、塩化メタクリロイル(６)(９mL)のＤＣＭ(５０mL)溶液をゆっくり加えた。反応物を室温にし、さらに４時間撹拌した。４時間後反応混合物をセライトで濾過し、溶媒を回転蒸発により除去した。粗生成物をシリカゲルに負荷し、フラッシュクロマトグラフィー、酢酸エチル(ＥｔＯＡｃ)：ヘキサン(９０：１０)で精製して、無色油状物(収率：７５％)として１１を得た。^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): 6.87 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.66 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.4 (dt, J = 5.3, 5.1 Hz, H2), 1.96 (s, H3). ^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 166.5, 139.2, 120.1, 61.2, 42.3, 18.4. MS m/z: [M + H]+ 130.08

【０４６２】

実施例２：ＲＡＦＴ試薬合成

以下は、あるＲＡＦＴ試薬の合成法の例を提供する。

【化１２０】



テトラエチレングリコール
化合物12

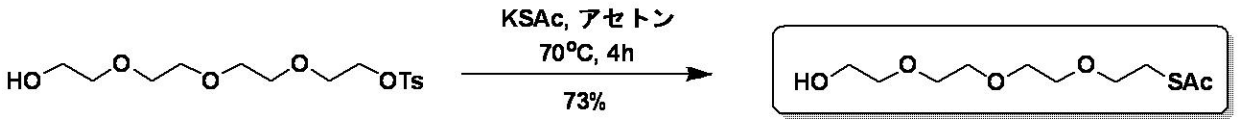
化合物14

【０４６３】

テトラ(エチレングリコール)モノｐ－トルエンスルホネート(１４)　CH_2Cl_2(４００mL)中のテトラエチレングリコール１２(２６.６ｇ、１３７mmol)溶液に、２９.０mLのトリエチルアミンを加えた。反応物を０℃に冷却し、４－メチルベンゼン－１－スルホニルクロライド(２４.８ｇ、１３０mmol、０.９５当量)を加えた。反応物を室温に温め、さらに１２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物質を、シリカゲルカラム、溶離剤０～６０％アセトン：ヘキサン系で精製した。純粋生成物１４を、明黄色油状物(１６.３ｇ、３４％)として取得した。

【０４６４】

【化１２１】



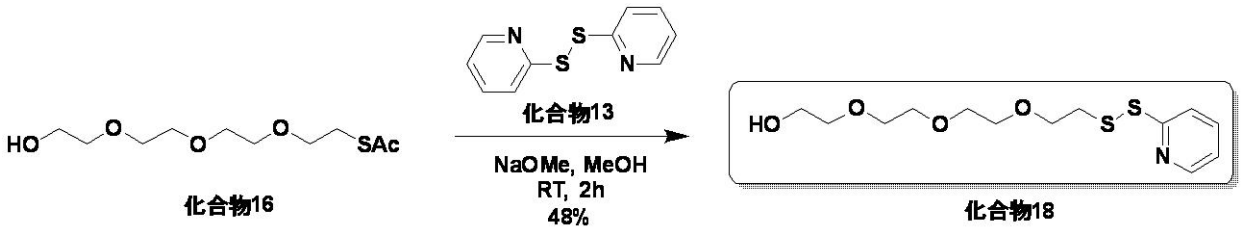
化合物14

化合物16

テトラ(エチレングリコール)モノチオアセテート(１６)　６８０mLのアセトン中のチオ酢酸カリウム(１０.７ｇ、９３.６mmol、２当量)の懸濁液に、モノｐ－トルエンスルホネート１４(１６.３ｇ、４６.８mmol)の１００mLのアセトンの溶液を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、次いで窒素流および凝縮器下、６８℃で４時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、セライトパッドで濾過した。濾液を最小体積まで濃縮し、ＥｔＯＡｃ(３００mL)で希釈し、飽和$NaHCO_3$、塩水で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下蒸発させた。粗製物質をアセトン：ヘキサン勾配(０～３５％)を使用する１２０ｇシリカゲルカートリッジでの精製により、褐色シロップ状物(８.６５ｇ、７３％)として所望の生成物１６を得た。

【０４６５】

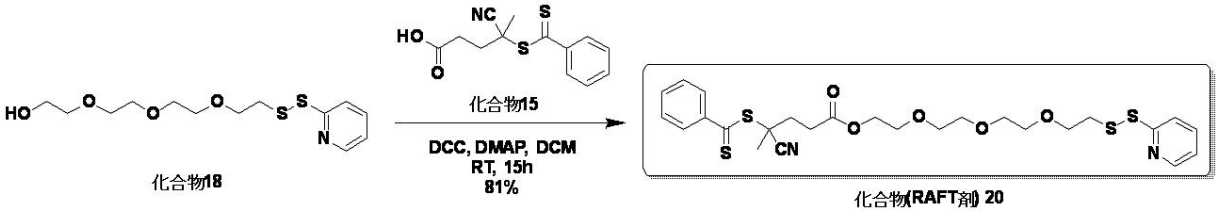
【化１２２】



２－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(１８)　窒素雰囲気下、ナトリウムメトキシド(１００mLの０.５Mメタノール溶液)を、撹拌中のモノチオアセテート１６のメタノール溶液(５.２ｇ、２０.６mmol)および２,２－ジチオジピリジン(５.４４ｇ、２４.７mmol、１.２当量)にゆっくり加えた。２時間後、反応物を濃縮し、１２０ｇ　ＨＰシリカフラッシュカラムに負荷し、アセトン：ヘキサンの勾配(０～５０％)で溶出して、暗黄色油状物(３.１５ｇ、４８％)として所望の生成物１８を得た。

【０４６６】

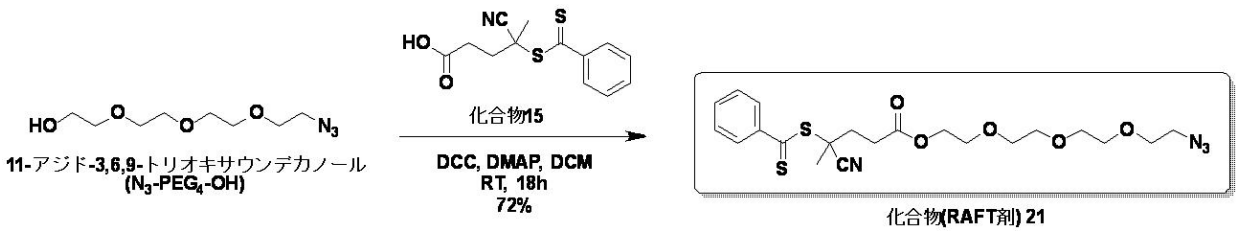
【化１２３】



チオール反応性μＲＡＦＴ剤(２０)　ジスルフィド化合物１８(３５５mg、１.１１mmol)および４－シアノ－４－(チオベンゾイルチオ)ペンタン酸１９(３４５mg、１.２４mmol、１.１当量)を無水ＤＣＭ(７.０mL)に溶解し、桃色溶液を得た。５.０mol％の４－ジメチルアミノピリジン(ＤＭＡＰ)を溶液に加え、フラスコを０℃に冷却し、３０分間撹拌した。５.０mLのＤＣＭ中のＮ,Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド(ＤＣＣ、２３０mg、１.１mmol、１当量)をゆっくり加えた。反応物を５時間撹拌し、室温に平衡化させた。ＴＬＣでは反応は完了したが、後処理前、１６時間撹拌した。桃色懸濁液をセライトパッドで濾過し、濾液濃縮した。精製を、０～４０％アセトン：ヘキサン勾配を使用する２５ｇ　ＨＰシリカゲルフラッシュカラムで実施した。純粋生成物含有フラクションを合わせ、濃縮して、桃色油状物としてＲＡＦＴ剤２０(０.５３ｇ、８１％)を得た。ＲＡＦＴ剤２０を、重合化での直接使用のため、ＤＭＦで１００mg／mLに希釈した。^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 1.60 (br. S, 2H), 1.93 (s, 3H, メチル), 2.99 (t, 2H, メチレン), 3.66 (m, 12H, PEGメチレン), 4.27 (t, 2H, メチレン), 7.08 (t, 1H, 芳香族), 7.39 (t, 2H, 芳香族), 7.57 (t, 1H, 芳香族), 7.65 (t, 1H, 芳香族), 7.77 (d, 1H, 芳香族), 7.90 (d, 2H, 芳香族), 8.45 (d, 1H, 芳香族)

【０４６７】

【化１２４】



アルキン反応性μＲＡＦＴ剤(２１)　４－シアノ－４－(フェニルカルボノチオイルチオ)ペンタン酸(５０５.１mg、１.８１mmol)および４－ジメチルアミノピリジン(１６.４m

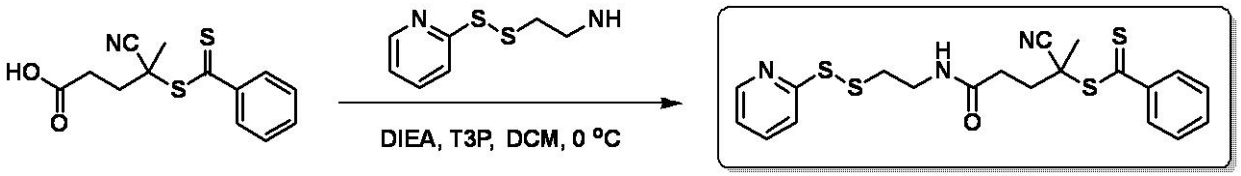
g、０.１３mmol)に、無水ジクロロメタン(７.０mL)を乾燥窒素雰囲気下、撹拌しながら加え、赤色溶液を得た。フラスコに、無水ジクロロメタン(７.０mL)中の１１－アジド－３,６,９－トリオキサウンデカノール(３５８.４mg、１.６４mmol)の溶液を加えた。混合物を２０分間、乾燥N_2ガス下で、水／氷浴で冷却した。気密シリンジを使用して、無水ジクロロメタン(７.０mL)中のジシクロヘキシルカルボジイミド(３７４mg、１.８１mmol)の溶液を１５分間かけて、反応混合物にゆっくり加えた。沈殿がゆっくり形成されるのが観察され、反応混合物が暗桃色に変わった。混合物を水／氷浴に３時間維持し、次いで１８時間かけて環境温度とした。次いで、反応混合物をセライトパッドで濾過し、セライトから赤色が全て無くなったとき、パッドをジクロロメタン(３×１５.０mL)で濯いだ。溶液を２０℃で減圧下、１.０mLまで濃縮し、アセトン：ヘキサンの勾配(０～４０%)を使用してシリカゲルカラム(１２.０g)でクロマトグラフした。ＴＬＣ(ヘキサン：アセトン２：１　ｖ／ｖ)は、R_f＝０.３０の主要生成物を示した。生成物R_f＝０.３０を含むフラクションを貯留し、赤色油状物まで濃縮した。次いで、サンプルを減圧下で３０時間乾燥させて、暗赤色油状物(５６３.０mg、７２%)を得た。次いで、最終生成物を２℃で、遮光容器で保存した。^{1}H-NMR (499.9 MHz, $CDCl_3$, 25℃, ppm): δ = 1.93 (s, 3H, C<u>H</u>3-C-(CN)-S); 3.37 (t, 2H, CH2-C<u>H</u>2-C(O)-O); 3.6-3.75 (m, 16H, -C(O)-O-[CH2-CH2-O]3-CH2-CH2-N3); 4.26 (t, 2H, -C<u>H</u>2-(CH3)-CN); 7.39 (m, 2H); 7.56 (m, 1H); 7.90 (m, 2H)

【０４６８】

また、次の方法を使用して、２１(N$_3$ＴＥＧ－ＲＡＦＴ)を得た。アジド－テトラエチレングリコール１１(２１９mg、１.０mmol)、ＤＭＡＰ(１２mg、０.１mmol)およびＲＡＦＴ剤１５(２７９.０mg、１.０mmol)を１０mLのＤＣＭに加え、氷上で３０分間撹拌した。ＤＣＭ中のＤＣＣ(２０６mg、１.０mmol)の溶液を反応混合物に滴下した。反応混合物を室温にし、さらに3時間撹拌した。反応物を濾過し、溶媒を回転蒸発により除去した。生成物をシリカゲルに負荷し、ＥｔＯＡＣを使用するカラムクロマトグラフィーで分離して、桃色液体として２１を得た(収率：２３%)。^{1}H-NMR: (400 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 7.76(m, 2H), 7.43 (m,1H), 7.28 (m, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.51 (m, 12H), 3.23(m, 2H), 2.75-2.45 (m, 4H), 1.79 (s, 3H). ^{13}C-NMR: (125 MHz, $CDCl_3$-d_6): δ (ppm), 221.2; 171.34; 144.72; 135.37; 129.0; 126.5; 119.6; 68.43; 65.5; 44.82; 31.3;29.64;24.5; 12.4. MS m/z: [M + H]+ 481.17

【０４６９】

【化１２５】



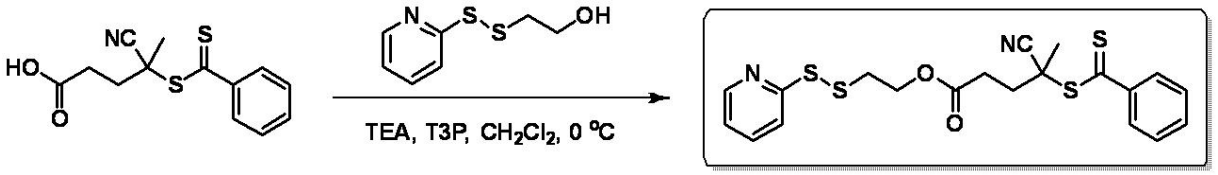
化合物22

ピリジルジスルフィドペンタンアミドＲＡＦＴ試薬(２２)：アルゴン下、４－シアノ－４－ジチオベンゾイルペンタン酸(０.６９２０g、２.４７mmol)に、シリンジを使用して乾燥CH_2Cl_2(１０mL)を加え、赤色固体が溶解するまで、１０分間撹拌した。溶液を氷浴で5分間冷却し、次いでＤＩＥＡ(1.2mL、６.９mmol)を加えた。溶液をアルゴン下、さらに１０分間撹拌した。次いで、溶液に、Ｔ３Ｐ(1.6mL、２.５mmol)をシリンジを使用して約5分間かけてゆっくり加えた。溶液を氷浴中で、１５分間した。セプタムを除き、２－(２－ピリジルチオ)システアミン塩酸塩(０.５０４１g、２.２７mmol)を加えた。セプタムを元に戻し、混合物をアルゴン下撹拌した。混合物を氷が融けるにつれて環境温度とした。４時間後、溶液を３０%減圧下で濃縮し、酢酸イソプロピル(６０mL)で希釈した。次いで、溶液を水(５０mL)、１M塩酸(５０mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(５０mL)および水(５０mL)で抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで

乾燥させた。固体を濾別し、溶液を減圧下濃縮して、赤色油状物を得た。油状物をＴＬＣモニタリングしながら、シリカゲル(１２ｇ)およびヘキサン／酢酸エチル勾配０～４５％ｖ／ｖを使用するカラムクロマトグラフィーで精製した。生成物含有フラクションを貯留し、濃縮して赤色油状物を得て、次いで、減圧下乾燥させて、透明暗赤色油状物を得た。

【０４７０】

【化１２６】



化合物23

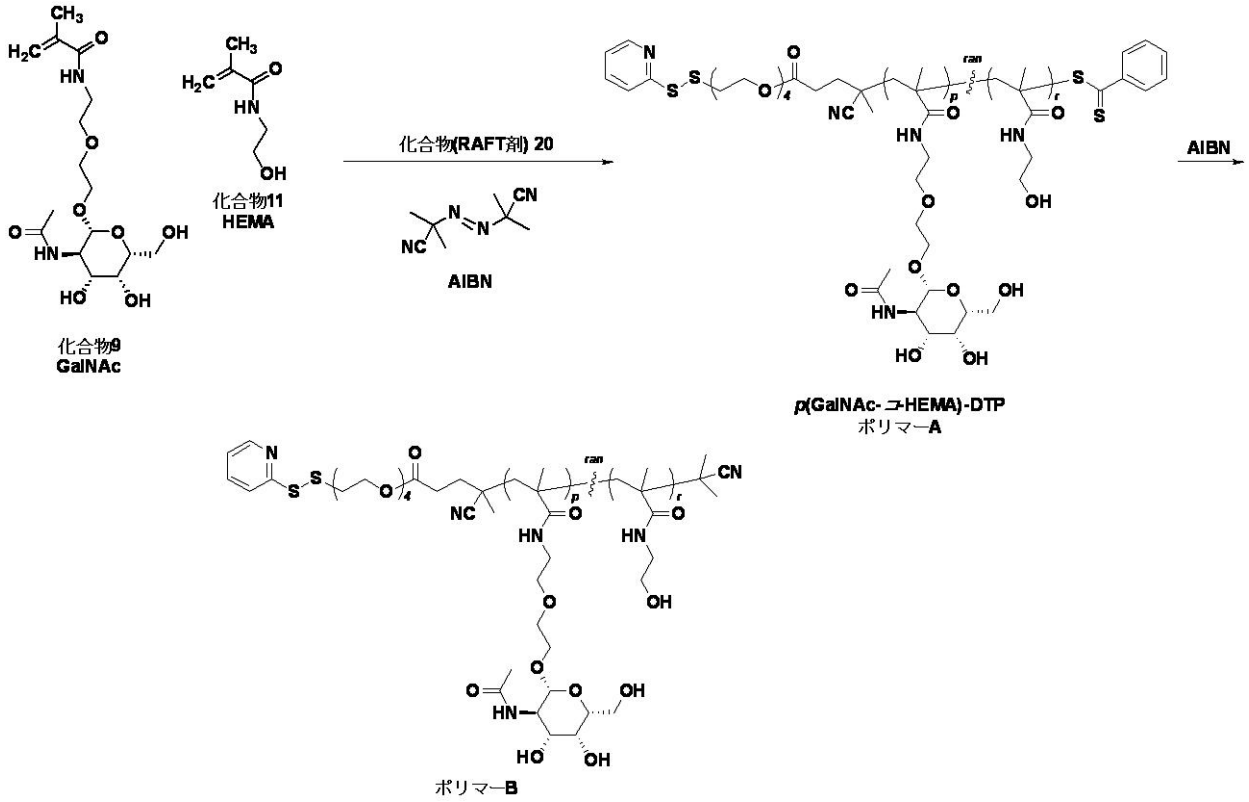
ピリジルジスルフィドペンタノエートＲＡＦＴ試薬(２３)　アルゴン下、４－シアノ－４－ジチオベンゾイルペンタン酸(０.５０７０ｇ、１.８１ｍｍｏｌ)に、シリンジを使用して乾燥CH_2Cl_2(５ｍＬ)を加え、赤色固体が溶解するまで、１０分間撹拌した。溶液を氷浴で５分間冷却し、次いでＴＥＡ(０.６ｍＬ、４.３１ｍｍｏｌ)を加えた。溶液をアルゴン下で、さらに５分撹拌した。次いで、溶液に、Ｔ３Ｐ(１.０５ｍＬ、１.８１ｍｍｏｌ)をシリンジを使用して、５分間かけてゆっくり加えた。溶液を氷浴中で２０分間撹拌した。０.６ｍＬ　無水CH_2Cl_2中の２－(２－ピリジル)ジスルファネイルエタノール(０.３０８ｇ、１.６４ｍｍｏｌの溶液を５分間かけて、反応混合物にゆっくり加えた。さらに１.０ｍＬの無水CH_2Cl_2を次いで加え、混合物を氷が融けるにつれて環境温度とした。１６時間撹拌後、溶液を減圧下濃縮し、酢酸イソプロピル(３０ｍＬ)に溶解した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウム(２５ｍＬ)および２回１０％ｗ／ｖ塩化ナトリウム(２５ｍＬおよび２０ｍＬ)で抽出した。有機層を集め、無水炭酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶液減圧下濃縮して、赤色油状物を得た。

【０４７１】

実施例３：ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳポリマー合成

次は、あるチオール終端Ｙ(Ｚ)－ＥＵユニット(例えば、ジスルフィド終結ポリマー)の合成法の例を提供する。

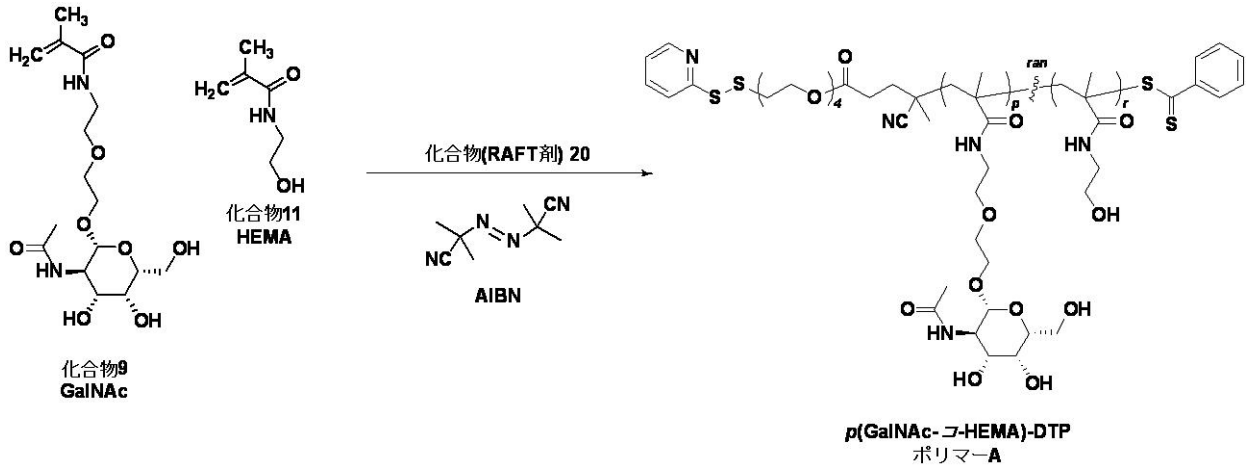
【化１２７】



【０４７２】

ポリマーＡの合成

【化１２８】



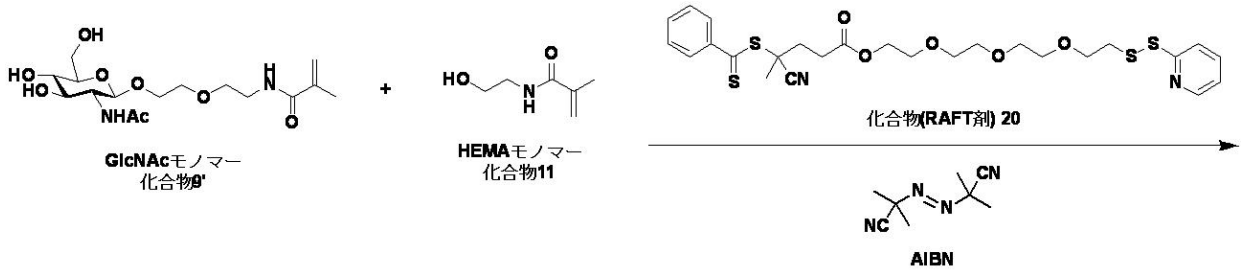
ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＡ)　標的分子量２１.０kDa、標的重合度１００モノマーおよび標的ＧａｌＮＡｃ：ＨＥＭＡモノマー組成３０：７０のポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳの典型的合成例は次のとおりである：ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１０mL一首シュレンクフラスコを超高純度アルゴン(グレード５)でパージし、氷浴に入れ、磁気撹拌子、化合物９(３００mg、０.８０mmol、固体)、化合物１１(２４０mg、１.８６mmol、２４０μLニートオイルとして添加)、化合物２０(１５.４mg、３０μmol　５４.５３mg／mLの原液２８３μLとして添加)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１.０９mg、６.６μmol、４.０４mg／mLの原液２７０μLとして添加)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(８２７μL)を入れた。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、溶液に、２時間、氷上で、超高純度(グレード５)アルゴンを導入した。導入後、溶液を、５

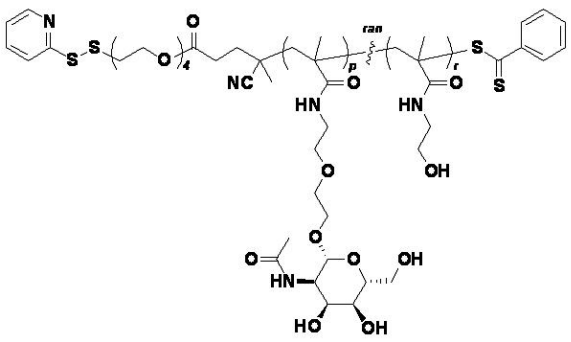
回、液体窒素上の凍結－ポンプ－融解サイクルに付し、各サイクルは、３分間凍結工程、１５分間ポンプ工程および２分間融解工程からなった。次いで、溶液を超高純度(グレード５)アルゴンで重層し、予熱した油浴で、６８℃で１８時間、８００rpmで撹拌した。ＲＡＦＴ重合化を、フラスコを氷浴に浸漬することにより停止させ、溶液を空気に曝し、溶液を、氷上で、５００rpmで１５分撹拌した。次いで、粗製ポリマー溶液を４５mL無水酢酸エチルに、室温で滴下により沈殿させ、得られた沈殿を、４３００Gで１０分の遠心によりペレット化した。次いで、上清をデカントし、新鮮無水酢酸エチルに置き換え、ペレットをボルテックス処理により再懸濁し、遠心により再ペレット化し、上清を再びデカントし、得られたペレットを提供し、それを高真空下、室温で２時間乾燥させて、桃色粉末を得た。乾燥粗製ポリマーを８.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(３.５kDa MWCO)に入れ、５００体積のMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を４日凍結乾燥により乾燥させ、薄片状明桃色固体(２２２.７mg、４０.１%)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを得た。GPC: M_n = 22.2kDa, M_w = 24.7kDa, M_p = 21.9kDa, D = 1.11. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４７３】

ポリマーＡ’の合成

【化１２９】





ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(上に示す)の製造に使用したのに類似する方法を、ポリ(ＧｌｃＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳの製造に使用した。上記方法により製造したチオール反応性ポリマーのある実施態様を表１に示す。構造および分子量を、それぞれＮＭＲおよびＧＰＣにより確認した。

【表１】

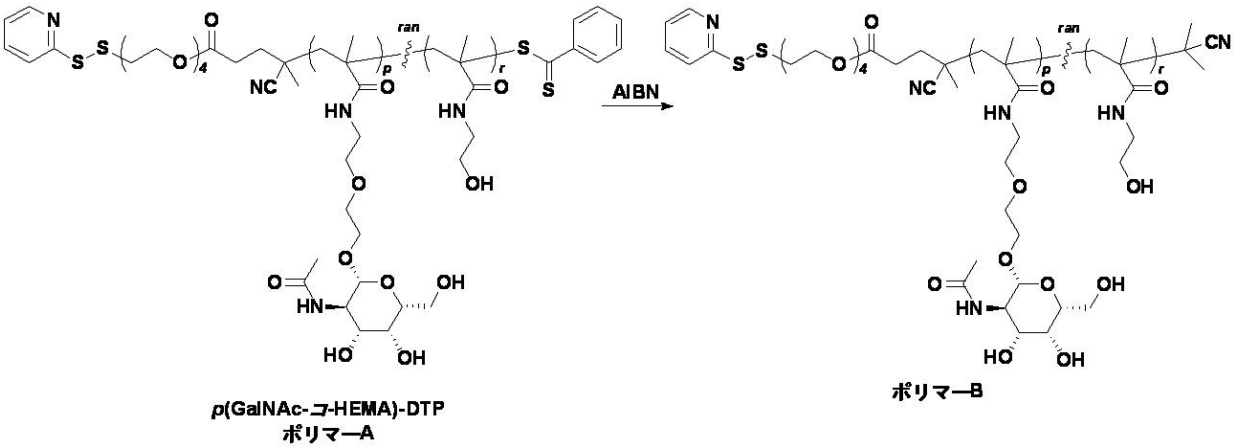
表１．種々のモノマー比を使用して、実施例３に開示する製造法を使用して製造したチオール反応性ポリマー

ポリマー	糖：ＨＥＭＡ比	M_n	ＰＤＩ
ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	４：１	１４.９	１.１０
ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	３：７	２１.９	１.１１
ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	１：４	１３.２	１.１０
ポリ(ＧｌｃＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	４：１	２１.５	１.０９
ポリ(ＧｌｃＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	１：１	１９.３	１.１１
ポリ(ＧｌｃＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ	１：４	１４.５	１.１２

【０４７４】

ポリマーＢの合成

【化１３０】



ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＢ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した５００mL一首シュレンクフラスコを高純度アルゴン(グレード６)でパージし、磁気撹拌子を入れ、ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ中間体(１９.４kDa、４０.０ｇ、２.０６１９mmol、１.０当量、固体)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(１７.０ｇ、１０３.０９mmol、５０当量、固体)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(３３３mL、無水)。添加の順番はＡＩＢＮ、ｐＧａｌ、ＤＭＦであった。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、懸濁液を７００rpmアルゴンを通気しながら、氷浴で７００rpmで撹拌した。通気後、溶液を次の方法により脱気した。フラスコ内７００rpmで撹拌し、３分間、高度真空に曝した。次いで、真空装置を切り、容器内をアルゴンで再充填する。この手順を１０回繰り返す。最終ポンプサイクル後、脱気溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、７５℃で２時間、７００rpmで撹拌する。次の方法により反応停止させる。フラスコを油浴から外し、すぐに氷浴に浸漬し、７００rpmで１０分間氷上で撹拌した。次いで、セプタムおよびシュレンクバルブをフラスコから外し、反応溶液を氷上で７００rpmでさらに１５分撹拌した。次いで、溶液を室温

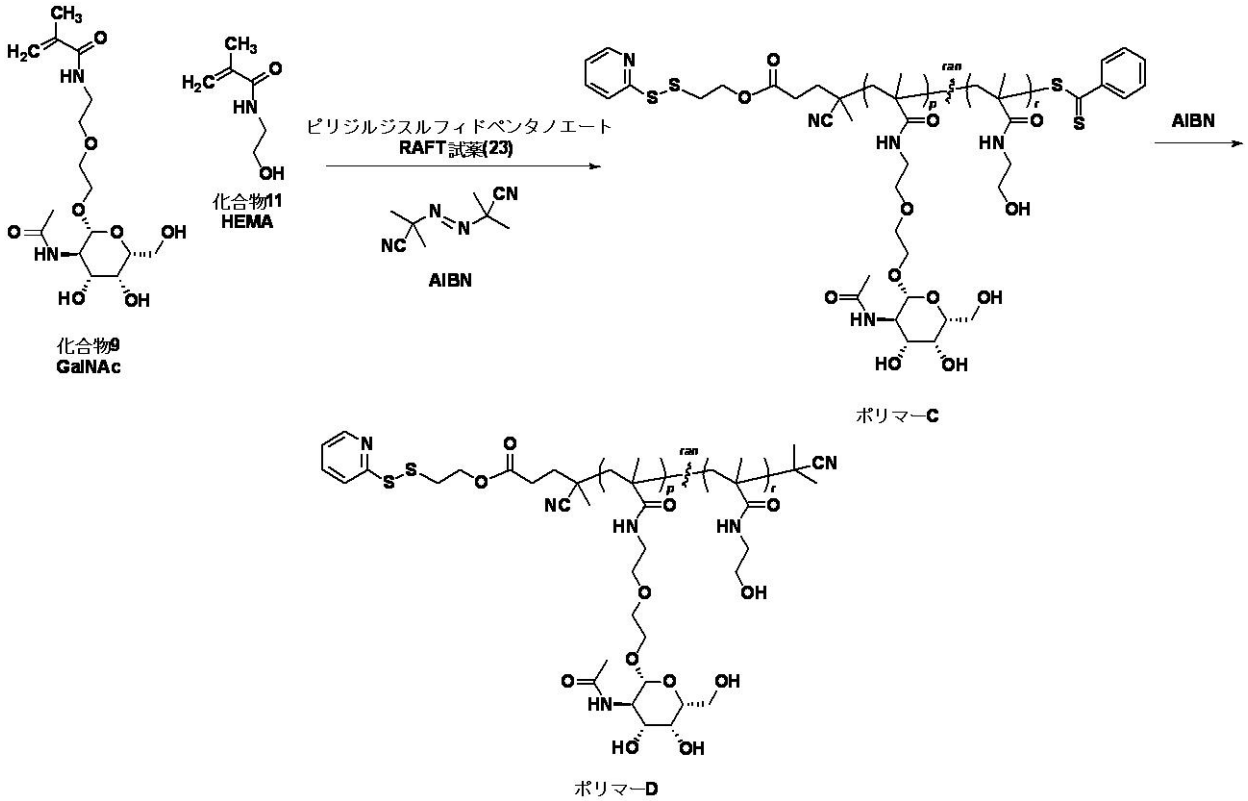
で２０００mL　ＥｔＯＡｃに沈殿させた。得られた沈殿を使い捨てポリエチレンフリット漏斗(４０ミクロン、２０００mL容量)で濾過し、ＥｔＯＡｃで４回洗浄し、単離し、減圧下乾燥した。乾燥沈殿を７５０mL　Milli-Q水に再溶解し、１個のSlide-a-Lyzer透析カセット(２５０mL容量、１０.０kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、１６体積のMilli-Q水に対して４８時間透析し、その間、ｔ＝４時間、１２時間、２４時間および３６時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥で乾燥させて、薄片状灰白色固体(３５.８ｇ、８９.５％)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ最終生成物を得た。GPC: M_n = 16.5kDa, M_w = 19.2kDa, M_p = 19.5kDa, D = 1.17. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.2 - 8.6 (m, 4H, 末端基芳香族)。ポリマーＢのＤＴＢ含量を逆相ＨＰＬＣを使用して測定した(ＵＶディテクターを使用して５００nmで)。ポリマーＢの５個の異なるロットについて、ＤＴＢ除去後のジチオエステル含量は５.１％、４.５％、４.８％、３.８％および６.４％であった。除去前、ポリマーＡのＤＴＢ含量は７０％～８０％であった。

【０４７５】

実施例４：ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステルおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステルポリマー合成

次の実施例は、次のスキームに示すとおり、ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステル(ポリマーＣ)およびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステル(ポリマーＤ)の合成の実施態様を記載する。

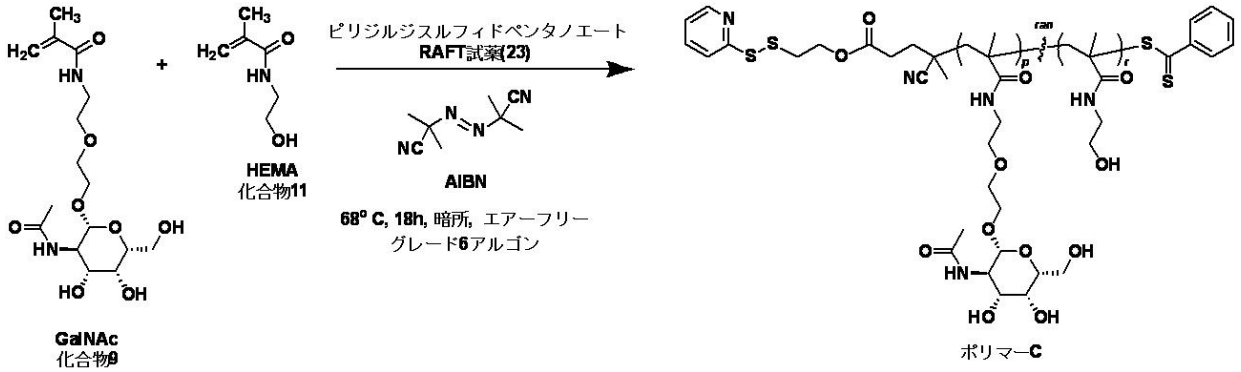
【化１３１】



【０４７６】

ポリマーＣの合成

【化１３２】

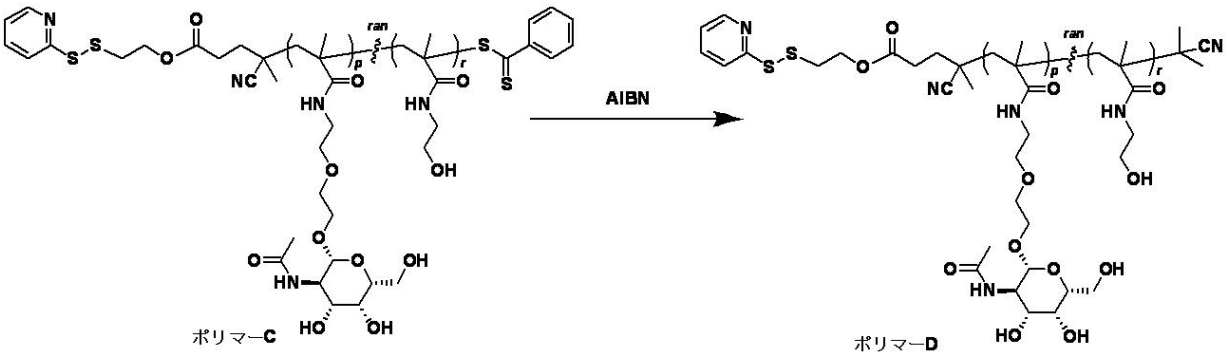


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステル(ポリマーＣ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１０ｍＬ一首シュレンクフラスコをアルゴン(グレード６)でパージし、氷浴に入れ、磁気撹拌子を入れ、化合物９(４００ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ、固体)、化合物１１(１０６ｍｇ、０.８２ｍｍｏｌ、１０６μＬニートオイルとして添加)、ピリジルジスルフィドペンタノエートＲＡＦＴ試薬２３(１３.６ｍｇ、３０.４μｍｏｌ　３２.４９ｍｇ／ｍＬの原液４１８μＬとして添加)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１.５０ｍｇ、９.１μｍｏｌ、４.０ｍｇ／ｍＬの原液３７４μＬとして添加)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(６６２μＬ)。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、溶液に、氷上、アルゴンを２時間通気した。通気後、溶液を、５回、液体窒素上の凍結－ポンプ－融解サイクルに付し、各サイクルは、３分間凍結工程、１５分間ポンプ工程および２分間融解工程からなった。次いで、溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、６８℃で１８時間、８００ｒｐｍで撹拌した。ＲＡＦＴ重合化を、フラスコを氷浴に浸漬することにより停止させ、溶液を空気に曝し、溶液を、氷上で、５００ｒｐｍで１５分撹拌した。次いで、粗製ポリマー溶液を４５ｍＬ　無水酢酸エチルに、室温で滴下により沈殿させ、得られた沈殿を、４３００Ｇで１０分の遠心によりペレット化した。次いで、上清をデカントし、新鮮無水酢酸エチルに置き換え、ペレットをボルテックス処理により再懸濁し、遠心により再ペレット化し、上清を再びデカントし、得られたペレットを提供し、それを高真空下、室温で２時間乾燥させて、桃色粉末を得た。乾燥粗製ポリマーを８.０ｍＬ　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(３.５ｋＤａ　ＭＷＣＯ)に入れ、５００体積のMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により４日間乾燥させて、薄片状明桃色固体(概して、２７２.９ｍｇ)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステルを得た。GPC: M_n = 21.8kDa, M_w = 24.2kDa, M_p = 22.3kDa, D = 1.11. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４７７】

ポリマーＤの合成

【化１３３】



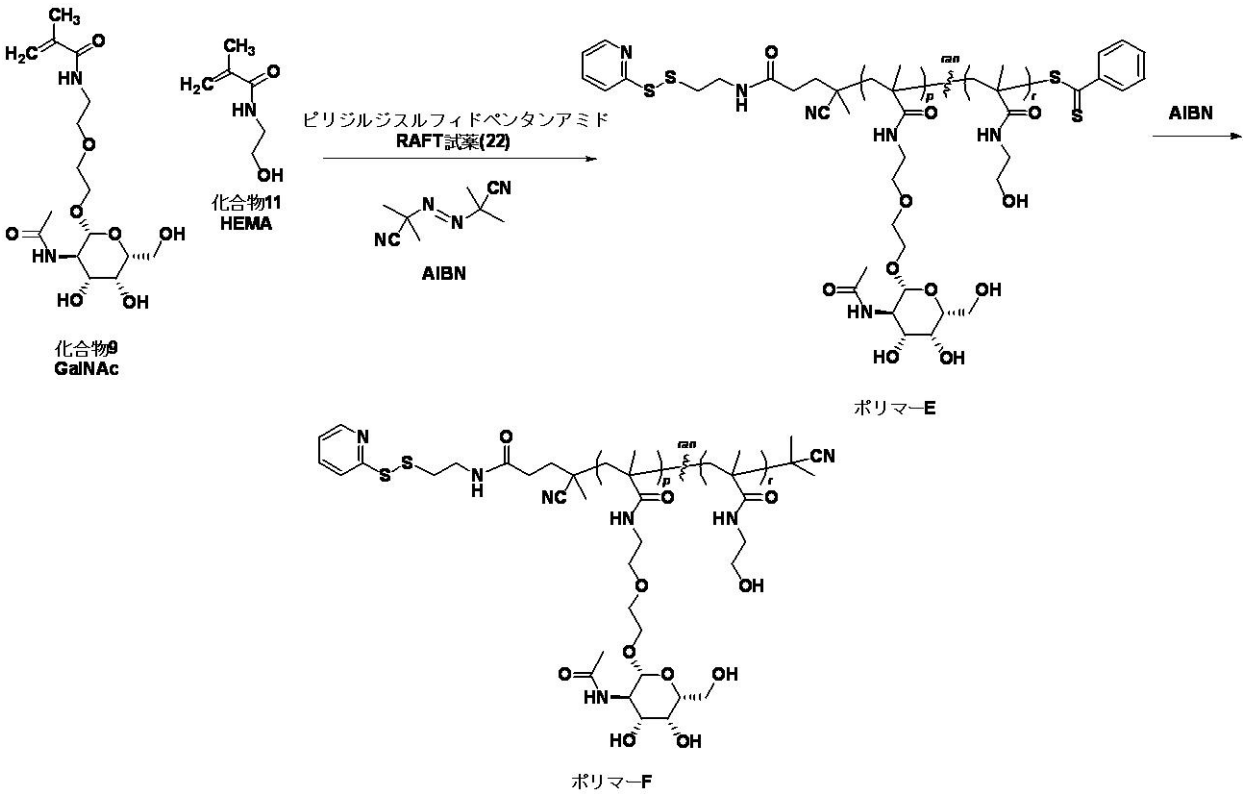
ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステル(ポリマーＤ)　ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルエステルは、実施例３に類似する条件を使用して合成できると考えられる。これは予想例である。

【０４７８】

実施例５：ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドポリマー合成

次は、次のスキームに示すとおり、ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミド(ポリマーＥ)およびジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミド(ポリマーＦ)の合成の実施態様を記載する。

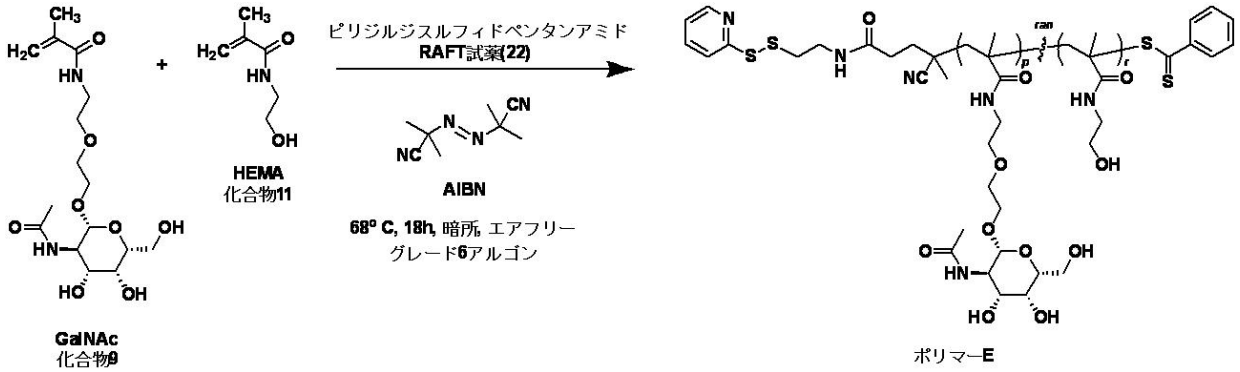
【化１３４】



【０４７９】

ポリマーＥの合成

【化１３５】

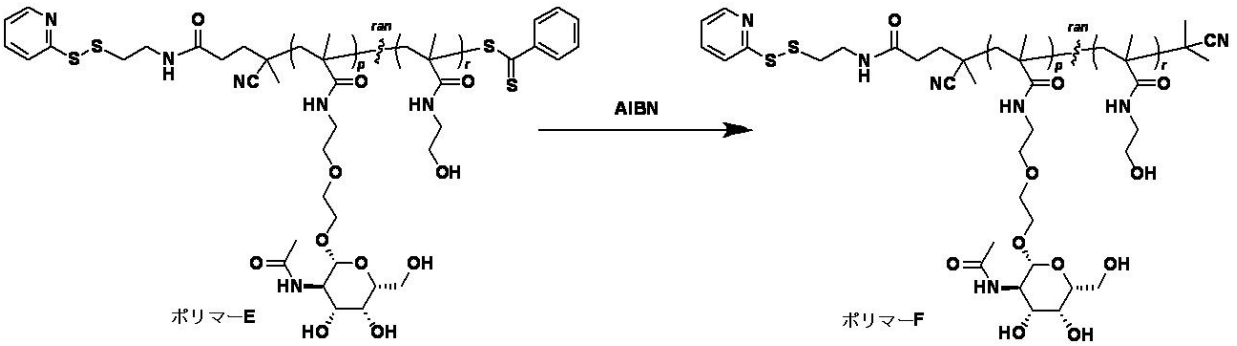


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミド(ポリマーＥ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１０ｍＬ一首シュレンクフラスコをアルゴン(グレード６)でパージし、氷浴に入れ、磁気撹拌子を入れ、化合物９(４００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、固体)、化合物１１(１０６ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１０６μＬニートオイルとして添加)、ピリジルジスルフィドペンタンアミドＲＡＦＴ試薬(２２)(１３．６ｍｇ、３０．４μｍｏｌ　３５．３１ｍｇ／ｍＬの原液３８４μＬとして添加)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１．５０ｍｇ、９．１μｍｏｌ、４．０ｍｇ／ｍＬの原液３７４μＬとして添加)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(６９６μＬ)を入れた。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、溶液に、氷上、アルゴンを２時間通気した。通気後、溶液を、５回、液体窒素上の凍結－ポンプ－融解サイクルに付し、各サイクルは、３分間凍結工程、１５分間ポンプ工程および２分間融解工程からなった。次いで、溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、６８℃で１８時間、８００ｒｐｍで撹拌した。ＲＡＦＴ重合化を、フラスコを氷浴に浸漬することにより停止させ、溶液を空気に曝し、溶液を、氷上で、５００ｒｐｍで１５分撹拌した。次いで、粗製ポリマー溶液を４５ｍＬ　無水酢酸エチルに、室温で滴下により沈殿させ、得られた沈殿を、４３００Ｇで１０分の遠心によりペレット化した。次いで、上清をデカントし、新鮮無水酢酸エチルに置き換え、ペレットをボルテックス処理により再懸濁し、遠心により再ペレット化し、上清を再びデカントし、得られたペレットを提供し、それを高真空下、室温で２時間乾燥させて、桃色粉末を得た。乾燥粗製ポリマーを８．０ｍＬ　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(３．５kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、５００体積のMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により４日間乾燥させて、薄片状明桃色固体(概して、２６７．３ｍｇ)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドまたはエチルエステルを得た。GPC: M_n = 21.3kDa, M_w = 24.0kDa, M_p = 22.1kDa, D = 1.12. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４８０】

ポリマーＦの合成

【化１３６】



ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミド(ポリマーＦ)　ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドは、実施例３に類似する条件を使用して合成できると考えられる。これは予測実施例である。

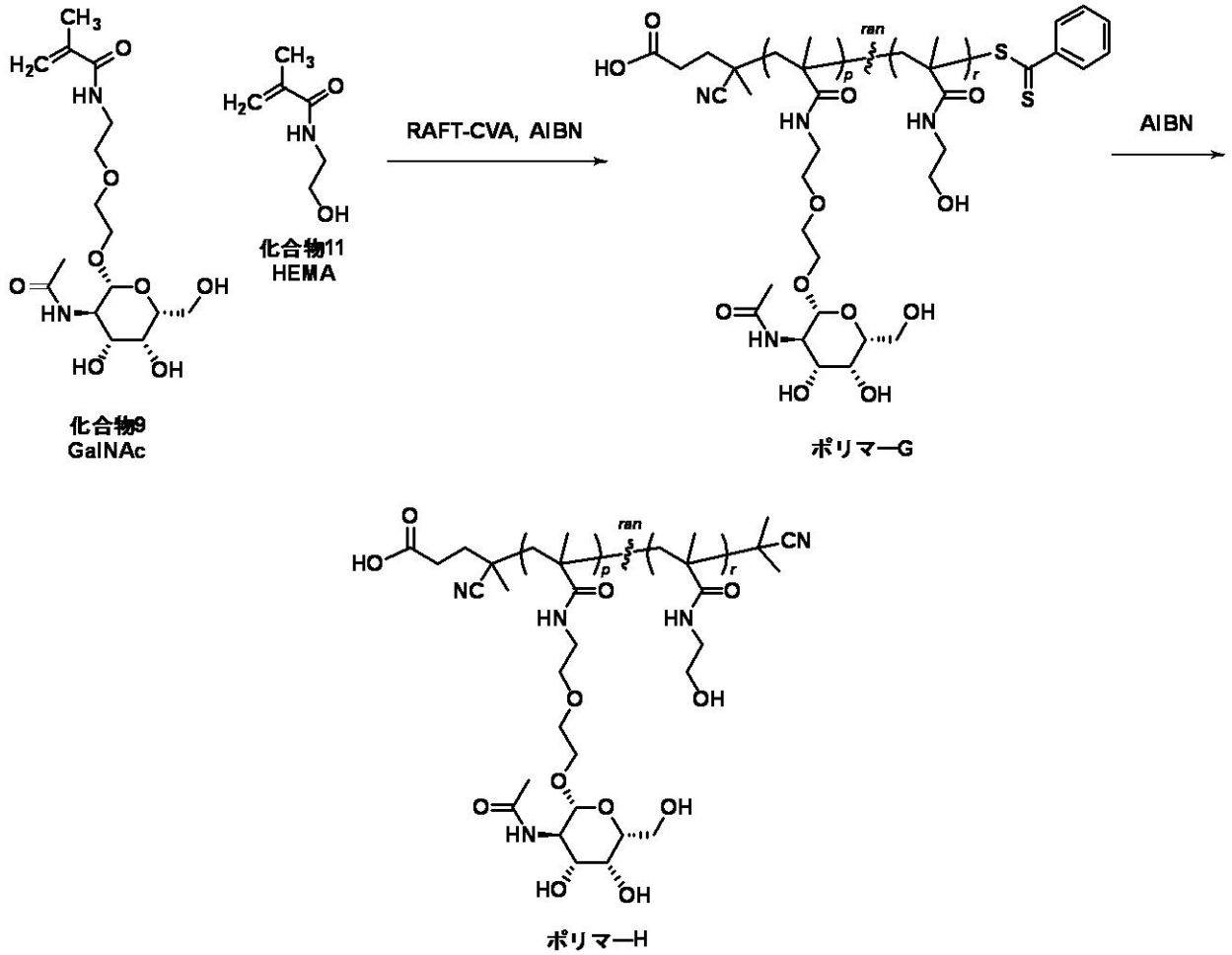
【０４８１】

実施例６：ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ、ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドポリマーの別合成例

以下は、次のスキームに示すとおり、カルボン酸終端ポリマー、カルボン酸終端ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリマーならびにそこからのポリマーＢ、ＤおよびＦを提供する合成方法を記載する。カルボン酸終端ポリマーおよびカルボン酸終端ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリマーは、それぞれポリマーＧおよびポリマーＨである。

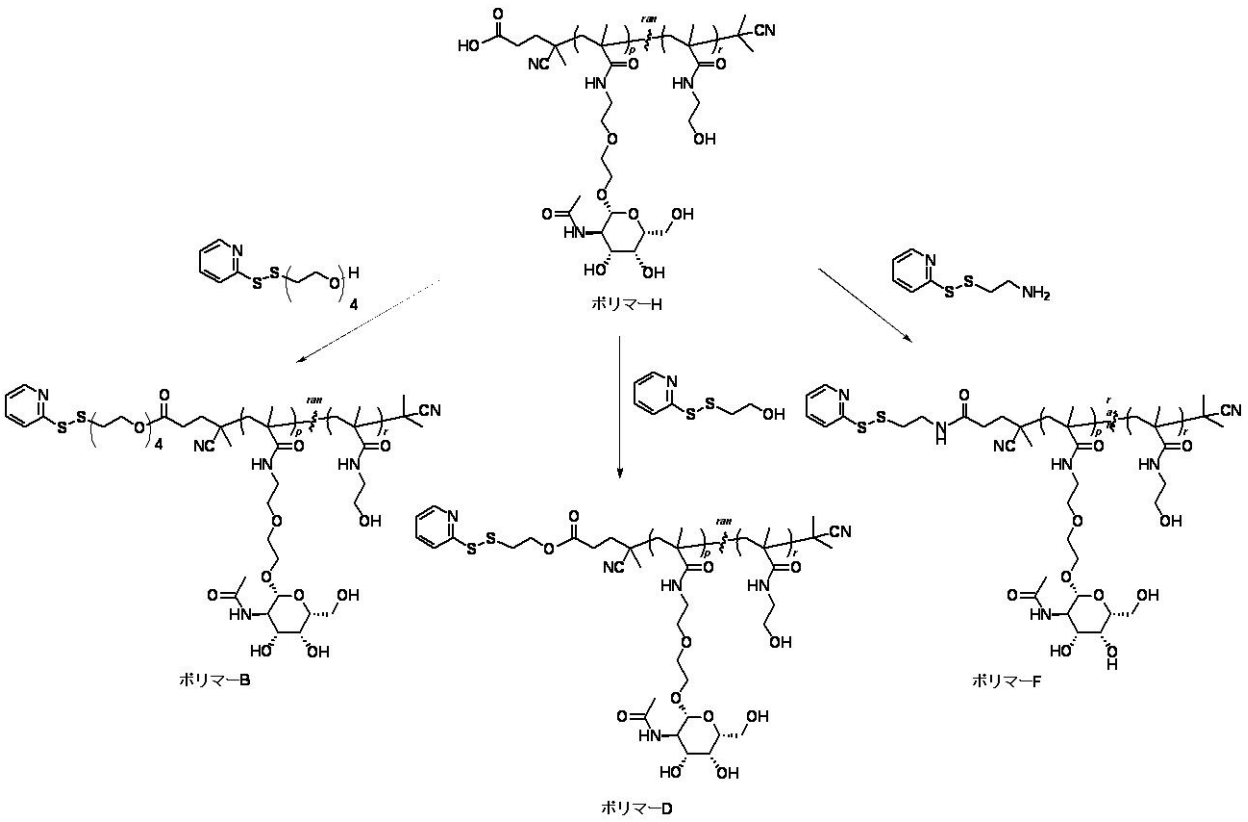
【０４８２】

【化１３７】



上記のとおり、次は、ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリマー、例えば、ポリマーＢ、ポリマーＤおよびポリマーＦの製造のための合成スキームの実施態様を示す。示すとおり、ある実施態様において、これらのポリマーを、ポリマーＨを出発物質として使用して、製造できる。

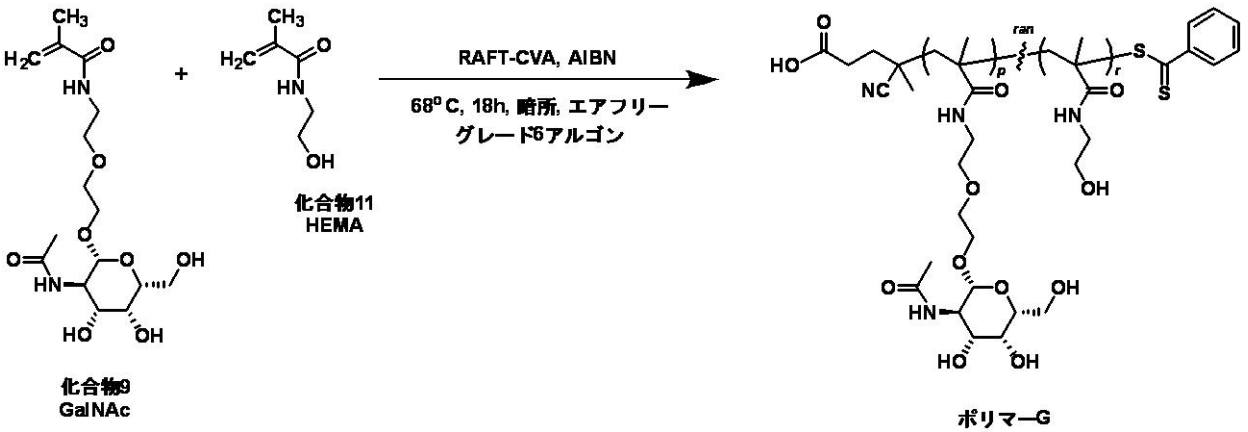
【化１３８】



【０４８３】

ポリマーＧの合成

【化１３９】



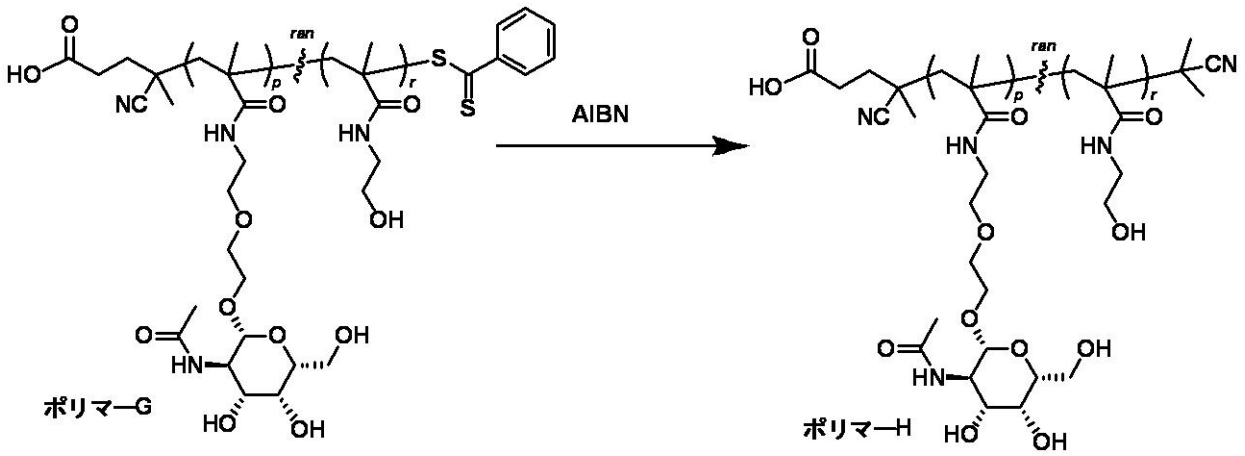
ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(ポリマーＧ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１０ｍＬ一首シュレンクフラスコをアルゴン(グレード６)でパージし、氷浴に入れ、磁気撹拌子を入れ、化合物９(１０００ｍｇ、２.６６ｍｍｏｌ、固体)、化合物１１(２９１ｍｇ、２.２６ｍｍｏｌ、２９２μＬニートオイルとして添加)、４－シアノ－４－(フェニルカルボノチオイルチオ)ペンタン酸ＲＡＦＴ試薬(ＲＡＦＴ－ＣＶＡ)(１８.５６ｍｇ、６６.４μｍｏｌ　４８.１０ｍｇ／ｍＬの原液３８６μＬとして添加)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(５.４５ｍｇ、３３.２μｍｏｌ、４.０ｍｇ／ｍＬの原液１.４ｍＬとして添加)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(１.９ｍＬ)を入れた。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、溶液に、氷上、アルゴンを２時間通気した。通気後、溶液を、５回、液体窒素上の凍結－ポンプ－融解サイクルに付し、各サイクルは、３分間凍結工程、１５分間ポンプ工程および２分間融解工程からなった。次いで、溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、６８℃で１８時間、８００ｒ

pmで撹拌した。ＲＡＦＴ重合化を、フラスコを氷浴に浸漬することにより停止させ、溶液を空気に曝し、溶液を、氷上で、５００rpmで１５分撹拌した。次いで、粗製ポリマー溶液を４５mL 無水酢酸エチルに、室温で滴下により沈殿させ、得られた沈殿を、４３００Gで１０分の遠心によりペレット化した。次いで、上清をデカントし、新鮮無水酢酸エチルに置き換え、ペレットをボルテックス処理により再懸濁し、遠心により再ペレット化し、上清を再びデカントし、得られたペレットを得て、それを高真空下、室温で２時間乾燥させて、桃色粉末を得た。乾燥粗製ポリマーを８.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(３.５kDa ＭＷＣＯ)に入れ、５００体積のMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を４日凍結乾燥により乾燥させ、薄片状明桃色固体(概して、７０２.６mg)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡを得た。GPC: M_n = 19.4kDa, M_w = 21.4kDa, M_p = 23.7kDa, D = 1.10. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25 ℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４８４】

ポリマーＨの合成

【化１４０】

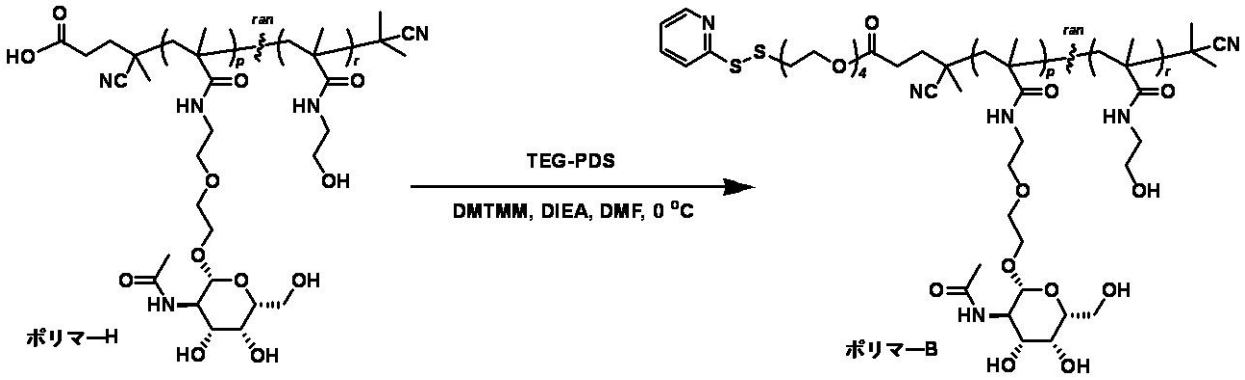


【０４８５】

ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(ポリマーＨ)を、実施例３のものに類似する条件を使用して、合成した。

ポリマーＢの合成

【化１４１】



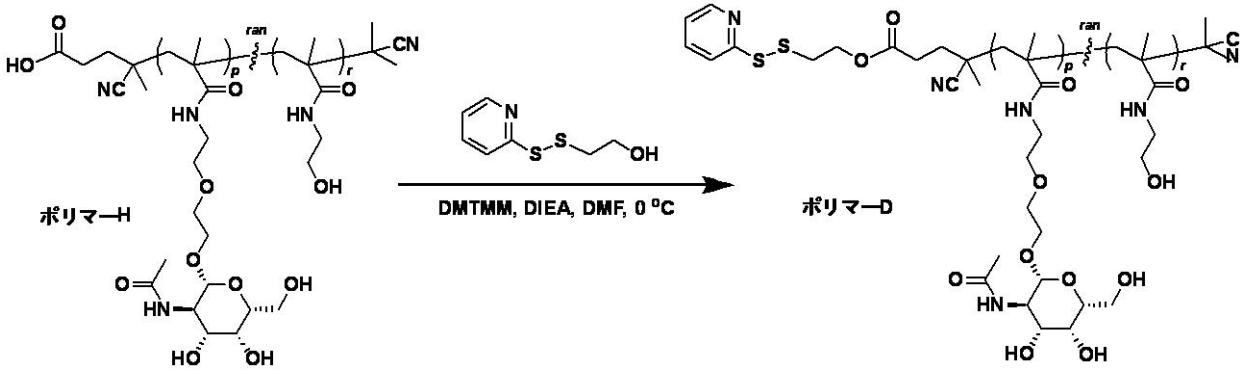
ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＢ) ＤＭＦ(１.０mL)中のジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(２６mg、１.３μmol)の溶液に、０℃で２

－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(ＴＥＧ－ＰＤＳ、１００mg、０.３mmol)、４－(４,６－ジメトキシ－１,３,５－トリアジン－２－イル)－４－メチル－モルホリニウムクロライド(ＤＭＴＭＭ、５mg、５４.３μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１００μL、０.６mmol)を加える。反応物を、１５時間撹拌しながら室温に温める。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離する。固体を２.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(１０kDa ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝８時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥させて、固体としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを得る。これは予測実施例である。

【０４８６】

ポリマーＤの合成

【化１４２】

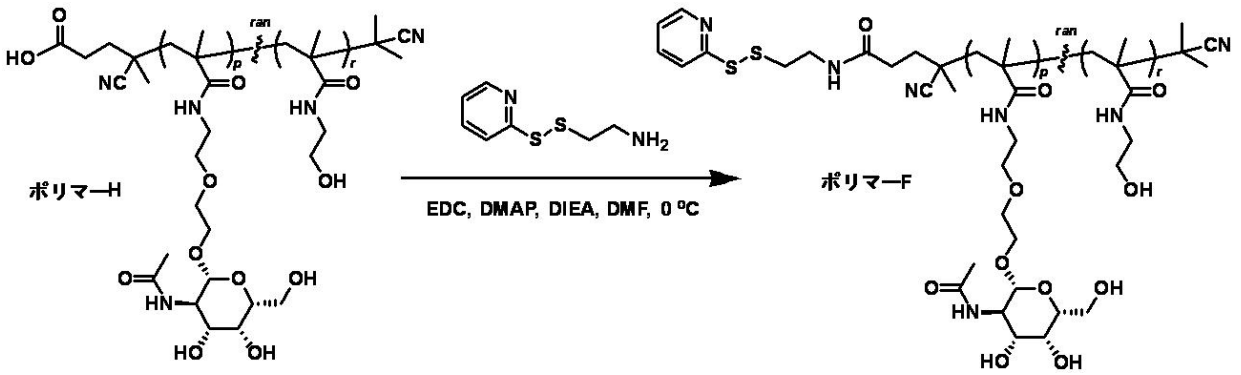


ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＤ) ＤＭＦ(１.０mL)中のジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリーポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(２６mg、１.３μmol)の溶液に、０℃で２－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(ＴＥＧ－ＰＤＳ、１００mg、０.３mmol)、４－(４,６－ジメトキシ－１,３,５－トリアジン－２－イル)－４－メチル－モルホリニウムクロライド(ＤＭＴＭＭ、１５mg、５４.３μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１００μL、０.６mmol)を加える。反応物を、１５時間撹拌しながら室温に温める。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離する。固体を２.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(１０kDa ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝８時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥させて、固体としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを得る。これは予測実施例である。

【０４８７】

ポリマーＦの合成

【化１４３】



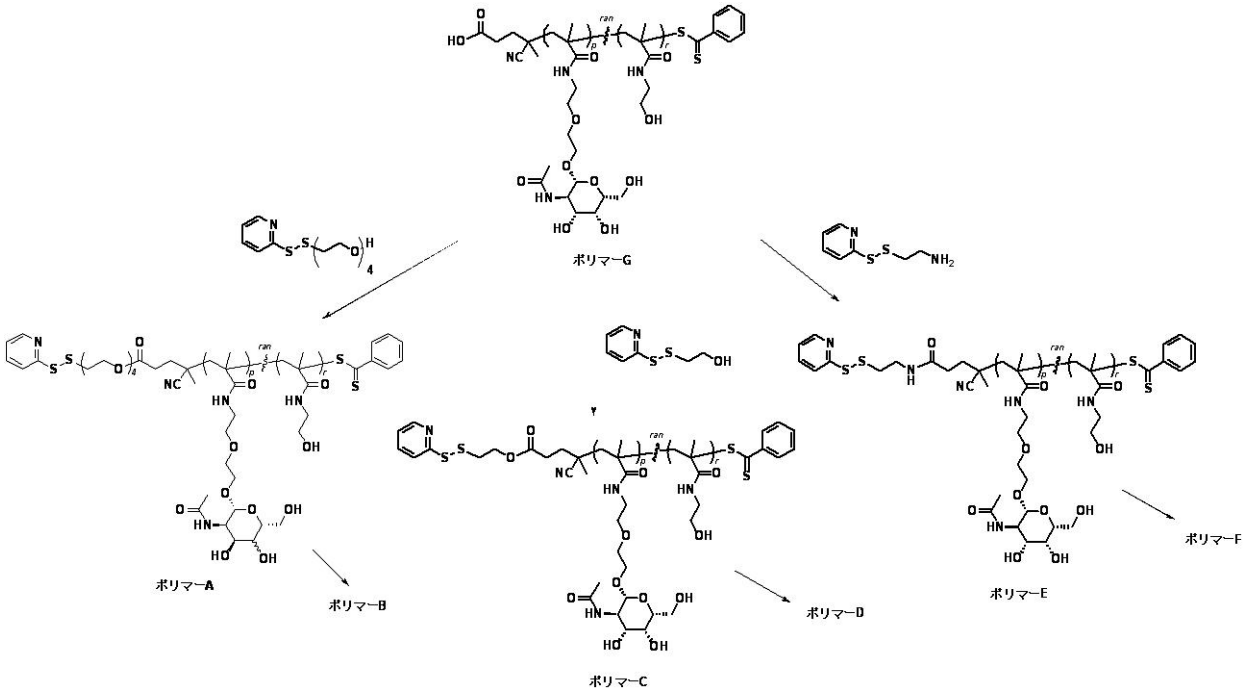
ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エチルアミド(ポリマーＦ)　ＤＭＦ(４.０mL)中のジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(３００mg、１５.９μmol)の溶液を、室温で５時間撹拌する。この溶液に、２－(２－ピリジニルジチオ)エチルアミン塩酸塩(エチルアミン－ＰＤＳ、１０.６mg、４７.６μmol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１３.８μL、７.９μmol)を加える。上記混合物を０℃に冷却し、ＥＤＣ(７.６mg、３９.６μmol)およびＤＭＡＰ(０.５mg、４.１μmol)を加える。反応物を、１５時間撹拌しながら室温に温める。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離する。固体を２.０mL　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(７kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥で乾燥して、固体としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エチルアミドを得る。これは予測実施例である。

【０４８８】

実施例７：ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)_ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ、ジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢフリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳエチルアミドポリマーのさらなる合成方法

次は、次のスキームに示すとおり、ＤＴＢ含有ポリマー(例えば、ポリマーＡ、ポリマーＣおよびポリマーＥ)およびジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリマー(例えば、ポリマーＢ、ポリマーＤおよびポリマーＦ)を製造するためのカルボン酸終結ポリマーを使用する合成方法の実施態様を示す。

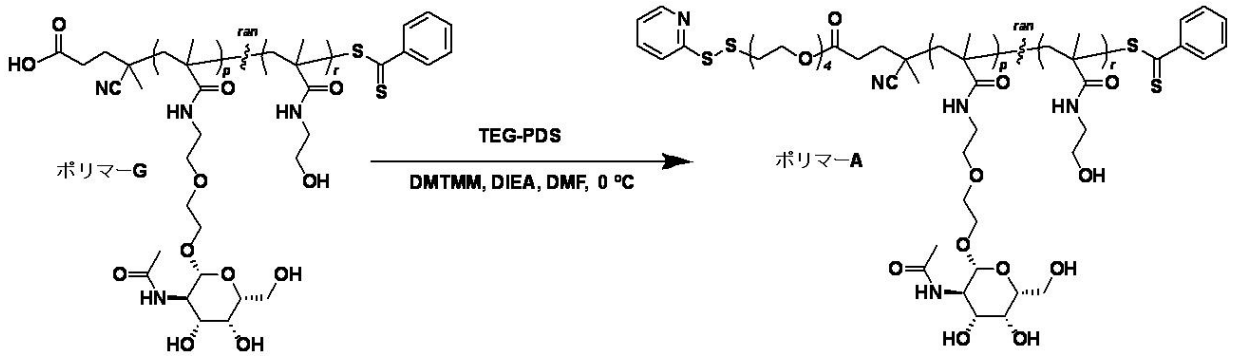
【化１４４】



【０４８９】

ポリマーＡの合成

【化１４５】

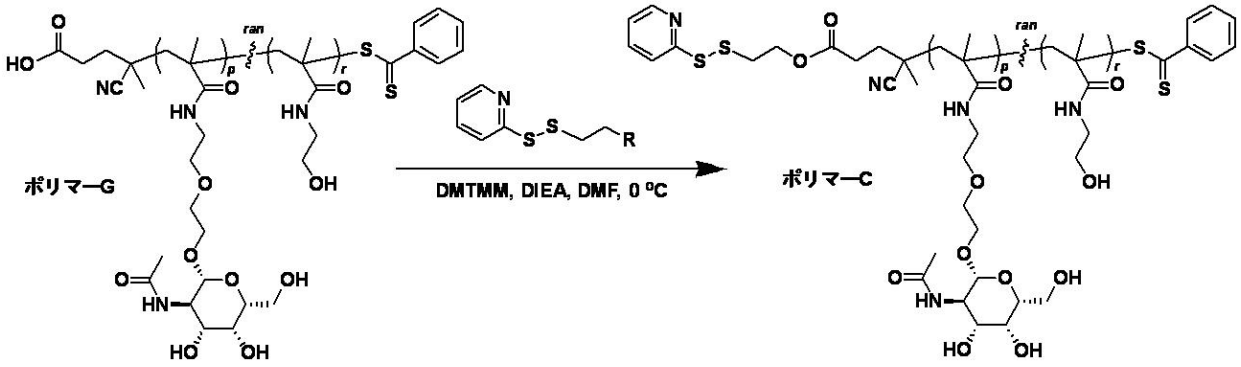


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＡ)　ＤＭＦ(１.０mL)中のポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(２６mg、１.３μmol)溶液に、０℃で、２－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(ＴＥＧ－ＰＤＳ、１００mg、０.３mmol)、４－(４,６－ジメトキシ－１,３,５－トリアジン－２－イル)－４－メチル－モルホリニウムクロライド(ＤＭＴＭＭ、１５mg、５４.３μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１００μL、０.６mmol)を加えた。反応物を１５時間撹拌しながら、室温に温めた。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させた。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離した。固体を２.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(１０kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝８時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥して、桃色固体(１０mg、３３％)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを得た。

【０４９０】

ポリマーＣの合成

【化１４６】

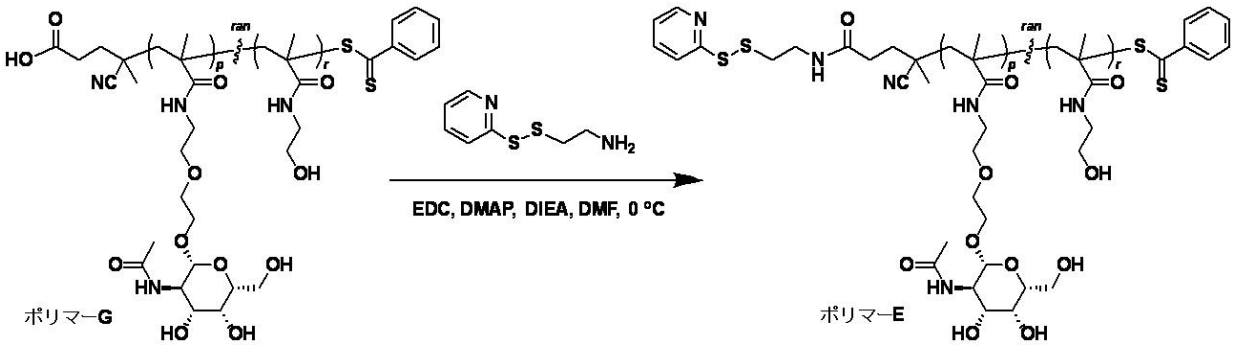


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(ポリマーＣ)　ＤＭＦ(１.０mL)中のポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(２６mg、１.３μmol)の溶液に、０℃で、２－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(ＴＥＧ－ＰＤＳ、１００mg、０.３mmol)、４－(４,６－ジメトキシ－１,３,５－トリアジン－２－イル)－４－メチル－モルホリニウムクロライド(ＤＭＴＭＭ、１５mg、５４.３μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１００μL、０.６mmol)を加える。反応物を、１５時間撹拌しながら室温に温める。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離する。固体を２.０mL　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(１０kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのＭilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝８時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥させて、固体としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを得る。これは予測実施例である。所望により、ポリマーＤを、上記のとおりポリマーＣから合成できる。

【０４９１】

ポリマーＥの合成

【化１４７】



ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エチルアミド(ポリマーＥ)　ＤＭＦ(４.０mL)中のポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＣＶＡ(３００mg、１５.９μmol)の溶液を室温で５時間、撹拌した。この溶液に、２－(２－ピリジニルジチオ)エチルアミン塩酸塩(エチルアミン－ＰＤＳ、１０.６mg、４７.６μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(ＤＩＥＡ、１３.８μL、７.９μmol)を加えた。上記混合物を０℃に冷却し、ＥＤＣ(７.６mg、３９.６μmol)およびＤＭＡＰ(０.５mg、４.１μmol)を加えた。反応物を１５時間撹拌しながら、室温に温めた。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させた。沈殿および溶媒混合物をを、上清を注意深く除去しながら、２０００Ｇで３０分間遠心分離した。固体を２.０mL　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(７kDa　ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝２０時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥して、桃色固体(１７８mg、５８％)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭ

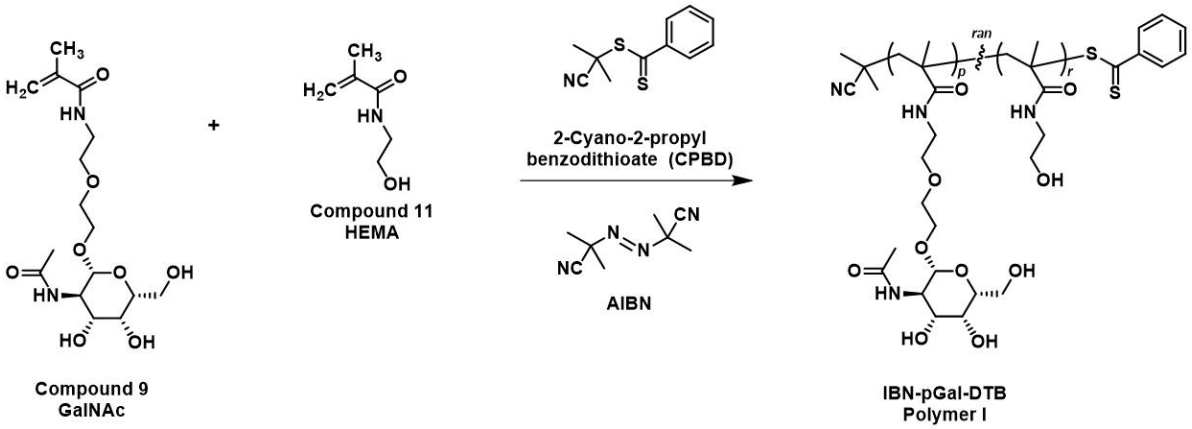
Ａ)－エチルアミドを得た。所望により、ポリマーＦは、本明細書の他の箇所に記載するとおり、ポリマーＥから合成できる。

【０４９２】

実施例８：ＤＴＢフリーポリマーのさらなる合成方法

ポリマーＩの合成

【化１４８】

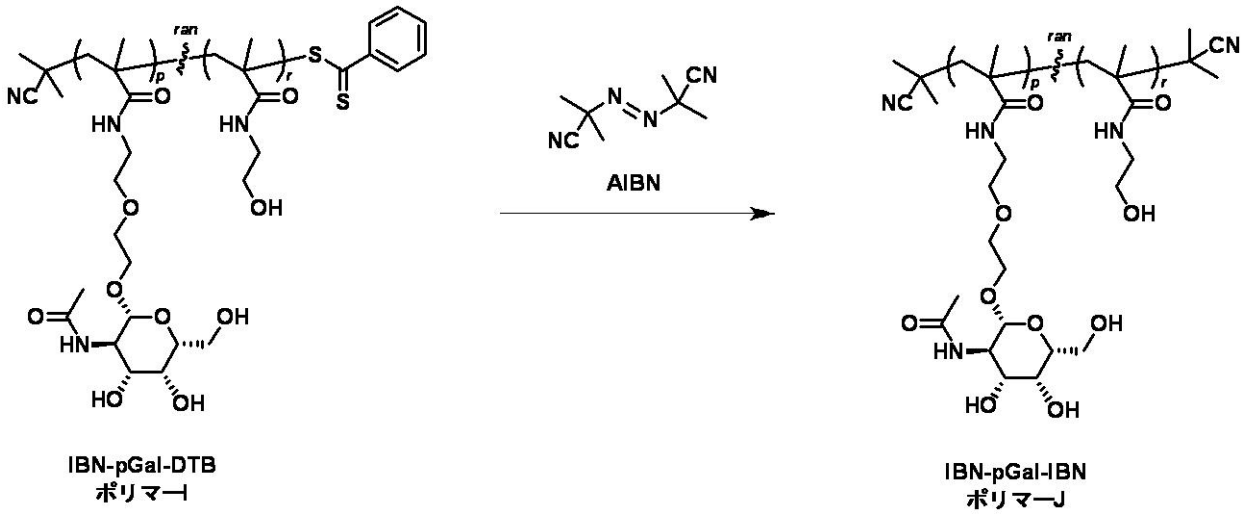


ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＤＴＢ(ポリマーＩ) 標的分子量２０.０kDa、標的重合度約８０モノマーおよび標的ＧａｌＮＡｃ：ＨＥＭＡモノマー比５０：５０のＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＤＴＢの典型的合成例は次のとおりである：ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１００mL一首シュレンクフラスコを超高純度アルゴン(グレード６)でパージし、氷浴に入れ、磁気撹拌子を入れ、化合物９(１５.０ｇ、３９.９mmol、固体)、化合物１１(５.１ｇ、３９.９mmol、５.０mLニートオイルとして添加)、２－シアノ－２－プロピルベンゾジチオエート(１７６.４mg、０.８mmol ２５.０mg／mL原液７.０mLとして添加)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(２６.２mg、０.２mmol、５.０４mg／mL原液５.２mLとして添加)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(２８mL)。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、溶液に、１時間、氷上で、超高純度(グレード６)アルゴンを通気した。通気後、溶液を次の方法により脱気する。フラスコ内を約５００rpmで撹拌し、２分間、高真空に曝す。次いで、真空装置を切り、フラスコ内をアルゴンで再充填する。この手順を１０回繰り返す。最終ポンプサイクル後、脱気溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、７５℃で６時間、約７００rpmで撹拌する。ＲＡＦＴ重合化を、フラスコを氷浴に浸漬することにより停止させ、溶液を空気に曝し、溶液を、氷上で、５００rpmで１５分撹拌した。次いで、溶液を室温で１０００mL ２－プロパノールで沈殿させた。得られた沈殿を使い捨てポリエチレンフリット漏斗(４０ミクロン、２０００mL容量)で濾過し、２－プロパノールで４回洗浄し、単離し、減圧下乾燥して、薄片状明桃色固体(１１.１ｇ、５５.０５％)をＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＤＴＢとして得た。GPC: M_p = 16.6kDa, D = 1.15. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ = 0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４９３】

ポリマーＪの合成

【化１４９】



IBN-pGal-DTB
ポリマーI

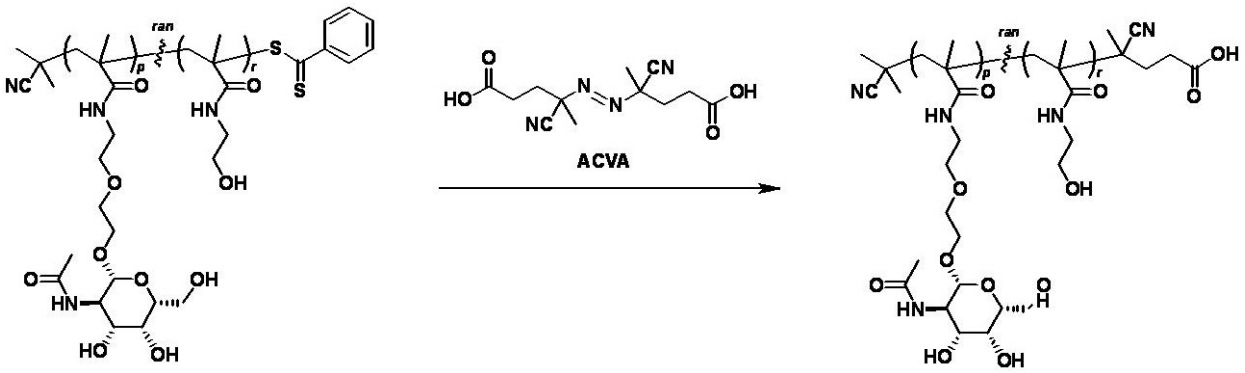
IBN-pGal-IBN
ポリマーJ

ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ(ポリマーＪ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１００ｍＬ一首シュレンクフラスコを高純度アルゴン(グレード６)でバージし、磁気撹拌子、ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳ中間体(１６.６ｋＤａ、１０.０ｇ、０.６０ｍｍｏｌ、１.０当量、固体)、２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(ＡＩＢＮ)(２.９ｇ、１８.０７ｍｍｏｌ、３０当量、固体)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５７ｍＬ、無水)を入れる。添加の順番はＡＩＢＮ、ｐＧａｌ、ＤＭＦである。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、懸濁液を７００ｒｐｍアルゴンを通気しながら、氷浴で７００ｒｐｍで撹拌する。散布後、溶液を次の方法により脱気する。フラスコ内を約５００ｒｐｍで撹拌し、２分間、高真空に曝した。次いで、真空装置を切り、フラスコ内をアルゴンで再充填する。この手順を１０回繰り返す。最終ポンプサイクル後、脱気溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、７５℃で２時間、約７００ｒｐｍで撹拌する。次の手順により反応停止させる。フラスコ反応を油浴から外し、すぐに氷浴に浸漬し、７００ｒｐｍで１０分間氷上で撹拌する。次いで、セプタムおよびシュレンクバルブをフラスコから外し、反応溶液を氷上で７００ｒｐｍでさらに１５分撹拌する。次いで、反応溶液を室温で１０００ｍＬ　２－プロパノールで沈殿させる。得られた沈殿を使い捨てポリエチレンフリット漏斗(４０ミクロン、２０００ｍＬ容量)で濾過し、２－プロパノールで４回洗浄し、単離し、減圧下乾燥する。乾燥沈殿を２００ｍＬ　Ｍｉｌｌｉ-Ｑ水に再溶解し、Ｓｌｉｄｅ-ａ-Ｌｙｚｅｒ透析カセット(２５０ｍＬ容量、１０.０ｋＤａ　ＭＷＣＯ)に入れ、１６体積のＭｉｌｌｉ-Ｑ水に対して４８時間透析し、その間、ｔ＝４時間、１２時間、２４時間および３６時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥で乾燥させて、薄片状灰白色固体としてＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ最終生成物を得る。これは予測実施例である。

【０４９４】

ポリマーＫの合成

【化１５０】



IBN-pGal-DTB
ポリマーI

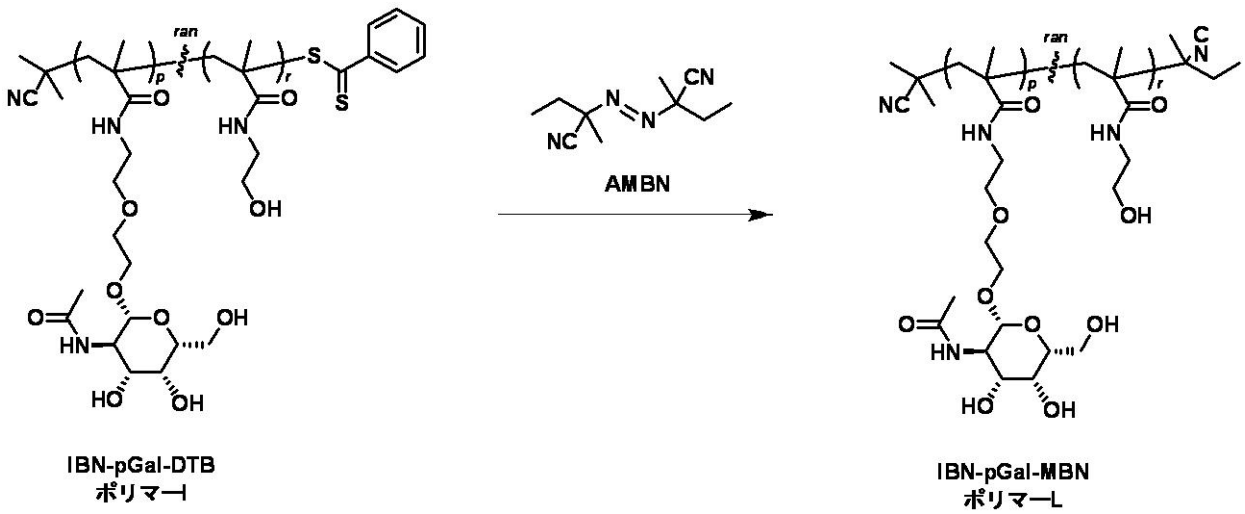
IBN-pGal-CVA
ポリマーK

ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＣＶＡ(ポリマーＫ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１００ｍＬ一首シュレンクフラスコを高純度アルゴン(グレード６)でパージし、磁気撹拌子を入れ、ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳ中間体(１６.６ｋＤａ、１０.０ｇ、０.６０ｍｍｏｌ、１.０当量、固体)、４,４’－アゾビス(４－シアノ吉草酸)(ＡＣＶＡ)(５.１ｇ、１８.０７ｍｍｏｌ、３０当量、固体)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５７ｍＬ、無水)を加えた。添加の順番はＡＩＢＮ、ｐＧａｌ、ＤＭＦであった。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、懸濁液を７００ｒｐｍアルゴンを通気しながら、氷浴で７００ｒｐｍで撹拌した。通気後、溶液を次の方法により脱気する。フラスコ内を約５００ｒｐｍで撹拌し、２分間、高真空に曝した。次いで、真空装置を切り、フラスコ内をアルゴンで再充填する。この手順を１０回繰り返す。最終ポンプサイクル後、脱気溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、７５℃で２時間、約７００ｒｐｍで撹拌する。次の方法により反応停止させる。フラスコを油浴から外し、すぐに氷浴に浸漬し、７００ｒｐｍで１０分間氷上で撹拌した。次いで、セプタムおよびシュレンクバルブをフラスコから外し、反応溶液を氷上で７００ｒｐｍでさらに１５分撹拌した。次いで、溶液を室温で１０００ｍＬ　２－プロパノールで沈殿させた。得られた沈殿を使い捨てポリエチレンフリット漏斗(４０ミクロン、２０００ｍＬ容量)で濾過し、２－プロパノールで４回洗浄し、単離し、減圧下乾燥した。乾燥沈殿を２００ｍＬ　Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(２５０ｍＬ容量、１０.０ｋＤａ　ＭＷＣＯ)に入れ、１６体積のMilli-Q水に対して４８時間透析し、その間、ｔ＝４時間、１２時間、２４時間および３６時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥で乾燥させて、薄片状灰白色固体としてＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ最終生成物を得た。(８.５ｇ、５６.５％)。GPC: M_p= 16.6kDa, D=1.15. ^{1}H-NMR (499.9 MHz, D_2O, 25℃, ppm): δ=0.8 - 1.6 (m, 3H, 主鎖メチル), 1.6 - 2.3 (m, 2H, 主鎖メチレン), 3.2 - 3.45 (br. s, 4H, エトキシメチレン), 3.5 - 4.1 (m, 糖環プロトン), 4.45 - 4.6 (br. s, 1H, アノマー), 7.0 - 8.6 (m, 9H, 末端基芳香族)

【０４９５】

ポリマーＬの合成

【化１５１】

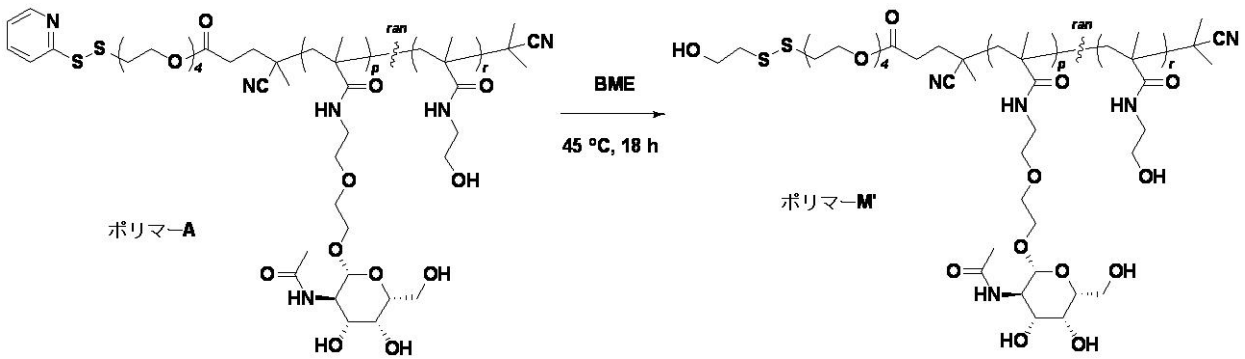


ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＭＢＮ(ポリマーＬ)　ＰＴＦＥバルブを備え、低照度領域に設置した１００ｍＬ一首シュレンクフラスコを高純度アルゴン(グレード６)でバージし、磁気撹拌子、ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳ中間体(１６.６ｋＤａ、１０.０ｇ、０.６０ｍｍｏｌ、１.０当量、固体)、２,２’－アゾビス(２－メチルブチロニトリル)(ＡＭＢＮ)(３.５ｇ、１８.０７ｍｍｏｌ、３０当量、固体)およびＮ,Ｎ－ジメチルホルムアミド(５７ｍＬ、無水)を入れる。添加の順番はＡＩＢＮ、ｐＧａｌ、ＤＭＦである。フラスコをラバーセプタムで密封し、セプタムをパラフィルムで補強し、懸濁液を７００ｒｐｍアルゴンを通気しながら、氷浴で７００ｒｐｍで撹拌する。通気後、溶液を次の方法により脱気する。フラスコ内を約５００ｒｐｍで撹拌し、２分間、高真空に曝した。次いで、真空装置を消し、フラスコ内をアルゴンで再充填する。この手順を１０回繰り返す。最終ポンプサイクル後、脱気溶液をアルゴンで重層し、予熱した油浴で、７５℃で２時間、約７００ｒｐｍで撹拌する。次の手順により反応停止させる。フラスコ反応を油浴から外し、すぐに氷浴に浸漬し、７００ｒｐｍで１０分間氷上で撹拌する。次いで、セプタムおよびシュレンクバルブをフラスコから外し、反応溶液を氷上で７００ｒｐｍでさらに１５分撹拌する。次いで、反応溶液を室温で１０００ｍＬ　２－プロパノールで沈殿させる。得られた沈殿を使い捨てポリエチレンフリット漏斗(４０ミクロン、２０００ｍＬ容量)で濾過し、２－プロパノールで４回洗浄し、単離し、減圧下乾燥する。乾燥沈殿を２００ｍＬ　Ｍｉｌｌｉ-Ｑ水に再溶解し、Ｓｌｉｄｅ-ａ-Ｌｙｚｅｒ透析カセット(２５０ｍＬ容量、１０.０ｋＤａ　ＭＷＣＯ)に入れ、１６体積のＭｉｌｌｉ-Ｑ水に対して４８時間透析し、その間、ｔ＝４時間、１２時間、２４時間および３６時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥で乾燥させて、薄片状灰白色固体としてＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＭＢＮ最終生成物を得る。これは予測実施例である。

【０４９６】

ポリマーＭの合成

【化１５２】

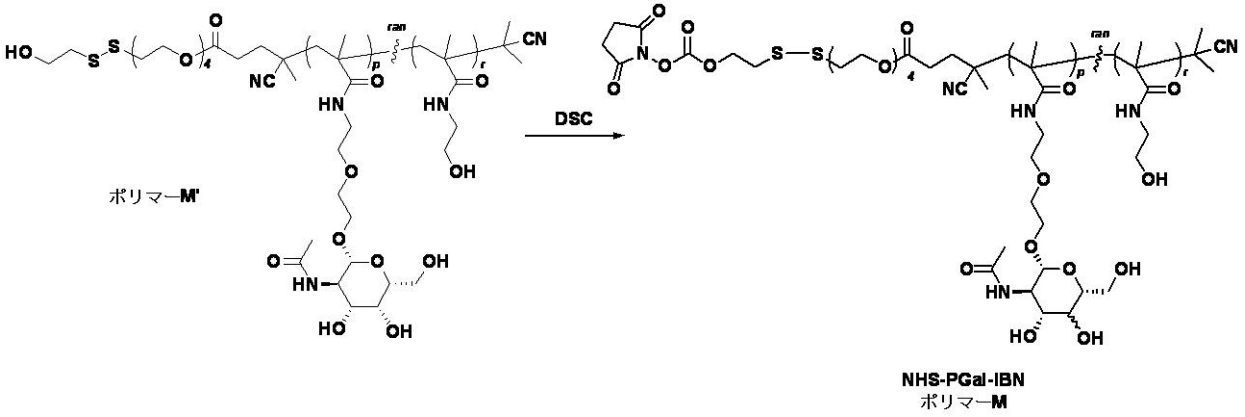


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エタノール(ポリマーＭ’)　２－メルカプトエタノ

ール(ＢＭＥ、１０mL)中のＰＤＳ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ(２４.７kDa、２ｇ、８０.９７ｍｍｏｌ)の溶液を、４５℃で１８時間で加熱する。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら２５００Ｇで３０分間遠心分離し、ＥｔＯＡｃ(４５mL)を固体に加える。混合物を２０００Ｇで３０分間遠心分離し、この手順をさらに２回繰り返す。固体を圧力下、一夜乾燥させ、５.０mL Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(７kDa ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝１５時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥して、白色固体(２４.７kDa, １.５ｇ、７５％)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エタノールを得る。

【０４９７】

【化１５３】

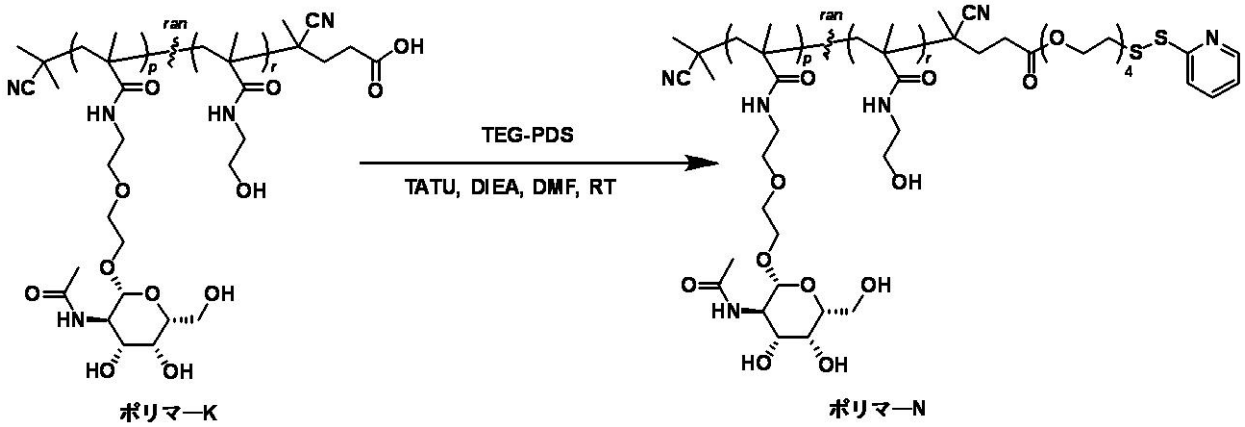


ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＮＨＳ(ポリマーＭ) ＤＭＦ(１５mL)中のポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エタノール(２４.７kDa、１.５ｇ、０.６０mmol)の溶液にピリジン(１９mL、０.２４mmol)を加え、混合物を氷浴で０℃に冷却し、Ｎ,Ｎ’－ジスクシンイミジルカーボネート(ＤＳＣ)(３１mg、０.１２１mmol)を加える。反応物を室温で１５時間撹拌する。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mL)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら２５００Ｇで３０分間遠心分離し、ＥｔＯＡｃ(４５mL)を固体に加える。混合物を２０００Ｇで３０分間遠心分離し、この手順をさらに２回繰り返す。固体を減圧下１８時間乾燥して、白色固体(１.４ｇ、９３％)としてポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＮＨＳを得る。

【０４９８】

ポリマーＮの合成

【化１５４】



ＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳ(ポリマーＮ) ＤＭＦ(２.０mL)中のＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＣＯＯＨ(１５.８kDa、２００mg、１２.９９μmol)の溶液に、２－(２－(２－(２－(ピリジン－２－イルジスルファニル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エタン－１－オール(ＴＥ

Ｇ－ＰＤＳ、２０mg、０.０６３mmol)、Ｏ－(７－Ａｚａベンゾトリアゾール－１－イル)－Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート(ＴＡＴＵ、１０mg、３１.０４μmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１０μＬ、０.０６mmol)を加える。反応物を室温で１５時間撹拌する。次いで、粗生成物をＥｔＯＡｃ(４５mＬ)に滴下して沈殿させる。沈殿および溶媒混合物を、上清を注意深く除去しながら２５００Ｇで３０分間遠心分離し、ＥｔＯＡｃ(４５mL)を固体に加える。スラリーを２０００Ｇで３０分間遠心分離し、この手順をさらに２回繰り返す。固体を５.０mＬ Milli-Q水に再溶解し、Slide-a-Lyzer透析カセット(７kDa ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間およびｔ＝１５時間で溶媒交換する。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥して、白色固体(１５.８kDa、１６８mg、８４％)としてＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳを得る。

【０４９９】

実施例９：ポリマーの官能化

ＫＡＮ００３２－ｐＧａｌ－エチルアミド合成

【化１５５】

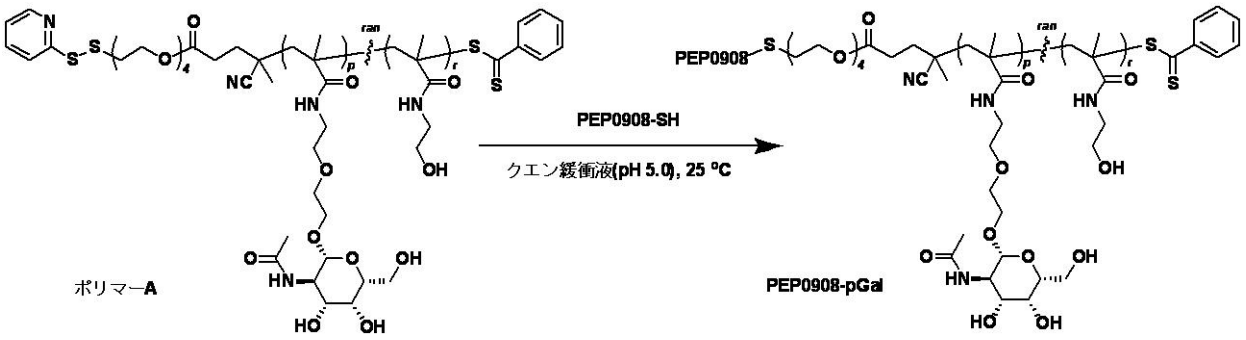


ＫＡＮ００３２－ｐＧａｌ－エチルアミド ＫＡＮ００３２(２.２mg、０.８μmol)を水(２２０μＬ)に溶解し、４０mMクエン緩衝液(２２０μＬ)に加えた。溶液をポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－エチルアミド(１７.２mg、０.９μmol)を含むバイアルに加えた。混合物を、６０rpmで３時間でオービタルシェーカーに置いた。コンジュゲートをMilli-Q水で１.０mＬに希釈し、Slide-a-Lyzer透析カセット(７kDa ＭＷＣＯ)に入れ、４ＬのMilli-Q水に対して２４時間透析し、その間、ｔ＝４時間、ｔ＝８時間に溶媒交換を実施した。次いで、透析水溶液を凍結乾燥により乾燥して、明桃色固体(１０mg、６７％)としてＫＡＮ００３２－ｐＧａｌ－エチルアミドを得た。図１は、生成物で実施したCoomassie SimplyBlue)で染色したＳＤＳ－ＰＡＧＥゲルを示し、ＫＡＮ－００３２－ｐＧａｌコンジュゲートに対応する異なるバンド － ペプチドのみを含むレーンでは存在しないバンドを示す。ｐＧａｌポリマーはCoomassie SimplyBlueで染色せず、故に、可視化され得ない。ＫＡＮ００３２は、代表的な完全長抗原の寛容原性部分である。経口経路を介して体内に侵入できる食物で見られる外来抗原であり、望まれない免疫応答の標的である食物抗原の代表である。ＫＡＮ００３２は２７アミノ酸長であり、ＫＡＮ００３２ペプチド鎖に沿ったリシン残基により提示される遊離アミン基および末端遊離アミン(アミド形成またはカルバメート形成によるアミンコンジュゲーションのため)を含む。ＫＡＮ００３２は、ＫＡＮ００３２ペプチド鎖に沿ったシステイン残基により提示される遊離スルフヒドリル基も含む(チオールベースのコンジュゲーションおよびジスルフィド形成のため)。この場合、ジスルフィドが、寛容原性構築物形成のために生成される。

【０５００】

ＰＥＰ０９０８－ｐＧａｌ合成

【化１５６】

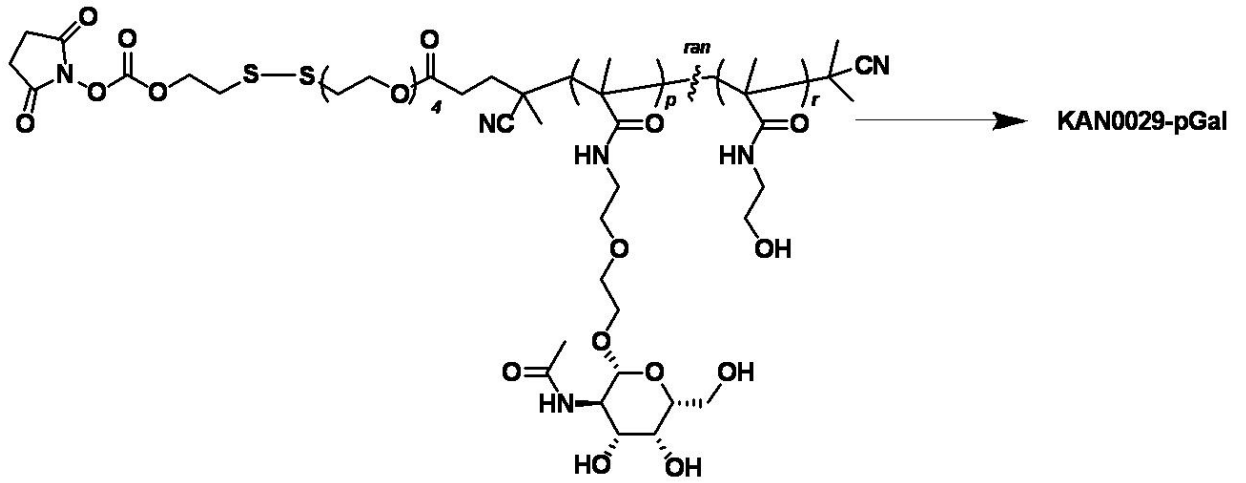


ＰＥＰ０９０８－ｐＧａｌ　ＰＥＰ０９０８(１.０mg、０.２μmol)を０.１Ｍクエン緩衝液(１００μL)に溶解した。溶液をポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳ(修飾後)(６mg、０.３μmol)を含むバイアルに加えた。混合物を、６０rpmで３時間でオービタルシェーカーに置いた。図２に示すとおり、コンジュゲート形成をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル(Coomassie SimplyBlueで染色)により確認し、これは、ＰＥＰ０９０８－ｐＧａｌコンジュゲートに対応するバンド　－　ペプチドのみを含むレーンでは存在しないバンドを示す。ｐＧａｌポリマーはCoomassie SimplyBlueで染色せず、故に、可視化され得ない。ＰＥＰ０９０８は代表的な完全長抗原の寛容原性部分である。自己免疫性疾患で望まれない免疫応答の標的である自己抗原である(ＭＳの場合)。ＰＥＰ０９０８は、４５アミノ酸長であり、ＰＥＰ０９０８ペプチド鎖に沿ったリシン残基により提示される遊離アミン基および末端遊離アミン(アミド形成またはカルバメート形成によるアミンコンジュゲーションのため)を含む。ＰＥＰ０９０８は、ＰＥＰ０９０８ペプチド鎖に沿ったシステイン残基により提示される遊離スルフヒドリル基も含む(チオールベースのコンジュゲーションおよびジスルフィド形成のため)。この場合、ジスルフィドが寛容原性構築物を提供するために形成される。

【０５０１】

ＫＡＮ００２９アミンコンジュゲーション

【化１５７】



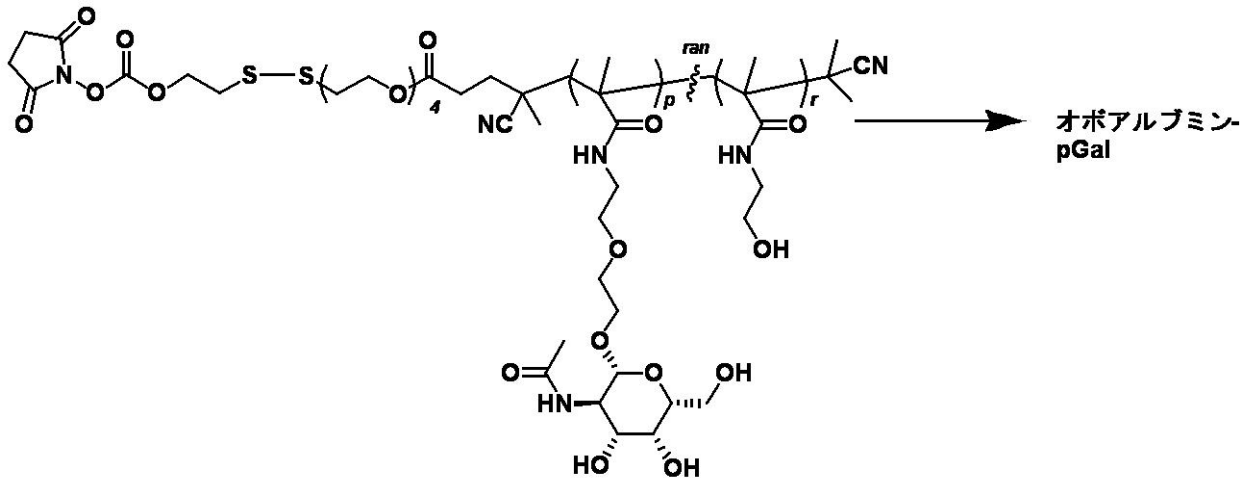
ＫＡＮ００２９－ｐＧａｌ：ＫＡＮ００２９(０.３mg、０.１０６μmol)をＰＢＳ緩衝液(６０μL)に溶解した。溶液をポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＮＨＳ(ＮＨＳ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ、２４.７kDa、４mg、０.２２μmol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(１μL)を含むバイアルに加えた。混合物を、６０rpmで１８時間でオービタルシェーカーに置いた。図３に示すとおり、コンジュゲートを、ＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル(

Coomassie SimplyBlueで染色)で確認し、これは、ＫＡＮ００２９－ｐＧａｌコンジュゲートに対応する別のバンドを示す。ｐＧａｌポリマーはCoomassie SimplyBlueで染色せず、故に、可視化され得ない。ＫＡＮ００２９は、完全長抗原の寛容原性部分の代表である。望まれない免疫応答がウイルスベクターに対して示される、遺伝子療法に使用するウイルスベクターの代表であるウイルス抗原である。ＫＡＮ００２９は２６アミノ酸長であり、ＫＡＮ００２９ペプチド鎖に沿ったリシン残基により提示される遊離アミン基および末端遊離アミン(アミド形成またはカルバメート形成によるアミンコンジュゲーションのため)を含む。この場合、上記のとおり、カルバメートが寛容原性構築物を提供するために形成される。

【０５０２】

オボアルブミンアミンコンジュゲーション

【化１５８】



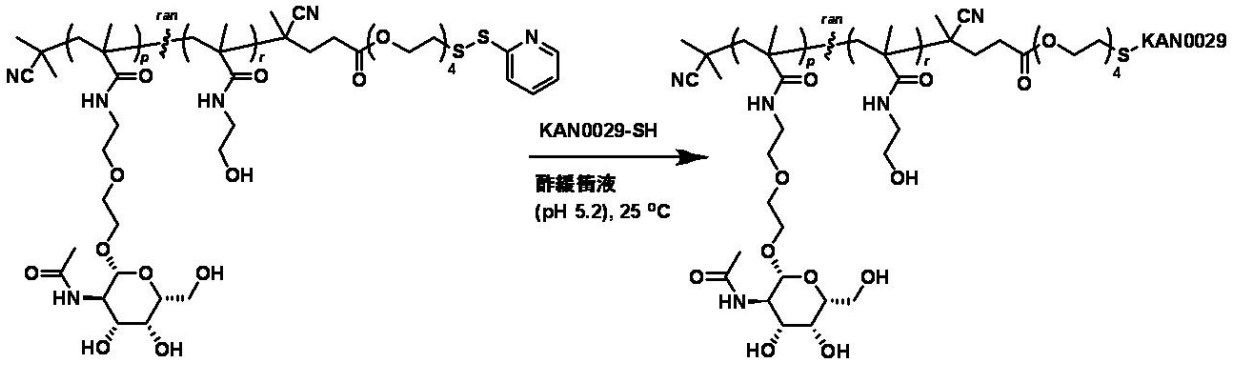
NHS-pGal-IBN
ポリマーM

オボアルブミン－ｐＧａｌ　オボアルブミン(０.５mg、０.０１１μmol)をＨＥＰＥＳ緩衝液ｐＨ７(２００μL)に溶解した。溶液をポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＮＨＳ(ＮＨＳ－ｐＧａｌ－ＩＢＮ、２２.６kDa、１２１mg、５.３５μmol)を含むバイアルに加えた。混合物を、６０rpmで１８時間でオービタルシェーカーで振盪した。図４に示すとおり、コンジュゲートをＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル(Coomassie SimplyBlueで染色)で確認し、それは、オボアルブミン－ｐＧａｌコンジュゲートに対応する異なるバンドを示す。ｐＧａｌポリマーはCoomassie SimplyBlueで染色せず、故に、可視化され得ない。ＯＶＡ(オボアルブミン)は完全長抗原の代表である。食物に見られる外来抗原であり、望まれない免疫応答の標的である食物抗原の代表である。ＯＶＡは３８５残基長であり、ＯＶＡポリペプチド鎖に沿ったリシン残基により提示される遊離アミン基および末端遊離アミン(アミド形成またはカルバメート形成によるアミンコンジュゲーションのため)を含む。

【０５０３】

ＫＡＮ００２９－ｐＧａｌ－オメガ合成

【化１５９】



ＫＡＮ００２９－ｐＧａｌ　ＫＡＮ００２９(１.０mg、０.３５μmol)を０.１Ｍ　酢緩衝液(１００μL)に溶解した。溶液をＩＢＮ－ｐＧａｌ－ＰＤＳ(１５.８kDa,１１mg、０.６９μmol)を含むバイアルに加えた。混合物を、６０rpmで１８時間でオービタルシェーカーで振盪した。コンジュゲートの形成をＳＤＳ－ＰＡＧＥゲル(Coomassie SimplyBlueで染色)で確認し、図５に示すとおり、ＫＡＮ００２９－ｐＧａｌコンジュゲートに対応する異なるバンド　－　ペプチドのみを含むレーンでは存在しないバンドを示した。ｐＧａｌポリマーはCoomassie SimplyBlueで染色せず、故に、可視化され得ない。ＫＡＮ００２９は、完全長抗原の寛容原性部分の代表である。望まれない免疫応答がウイルスベクターに対して示される、遺伝子療法に使用するウイルスベクターの代表であるウイルス抗原である。ＫＡＮ００２９は２６アミノ酸長であり、ＫＡＮ００２９ペプチド鎖に沿ってシステイン残基により提示される遊離スルフヒドリル基を含む(チオールベースのコンジュゲーションおよびジスルフィド形成のため)。この場合、ジスルフィドが寛容原性構築物を提供するために形成される。

【０５０４】

実施例１０：インビトロ

ＤＴＢ基を含むおよび含まないポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを、Biacore T200装置で実施する表面プラズモン共鳴を使用して、受容体結合を試験した。炭水化物－受容体相互作用が多価であるため、相互作用の平衡解離定数(K_D)を記録する目的で定常状態親和性を利用した。２７００ＲＵのビオチニル化組み換えヒト受容体をストレプトアビジン被覆デキストラン表面に固定化した。受容体被覆表面に加えて、ストレプトアビジン被覆デキストランのみを含むブランク対照表面を含めて、表面への非特異的結合をモニターし、バルク屈折率変化を補正した。５ｍＭ　$CaCl_2$および界面活性剤Ｐ２０(ＨＢＳ－Ｐ)添加ＨＥＰＥＳ緩衝化食塩水、ｐＨ７.３をアッセイ緩衝液として使用した。ＤＴＢ含有ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳおよびジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳを、１：３倍希釈スキームに従い９.８ｎＭ～８００ｎＭに及ぶ５点濃度範囲のシングルサイクルカイネティクスを使用して、受容体被覆および対照表面に連続的に注入した。各シリーズの注入後、表面を$CaCl_2$を含まないＨＢＳ－Ｐ、ｐＨ６.３で再生した。各表面との相互作用のための会合時間は６０秒であり、相互作用に使用した流速は３０μＬ／分であった。Biacore T200評価ソフトウェアにより提供される定常状態当てはめアルゴリズムを使用して、平衡解離定数を次のとおり計算した。ＤＴＢ含有ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳのK_D＝１０５ｎＭおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳのK_D＝１８２ｎＭ。これらK_D値が互いに２倍以内であることから、これはこれら測定の許容誤差と予測され、受容体へのＤＴＢ含有－ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳおよびジチオエステルフリー(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳの親和性は、同等と考えられる。

【０５０５】

実施例１１：インビボ

次の実験を実施して、ＤＴＢ中間体を含むまたは含まないここに開示する寛容原性組成

物がある抗原に対する寛容を確立できることを示した。ＯＶＡ０１は、ＯＴＩ抗原特異的ＣＤ８＋　Ｔ細胞により認識されるエピトープを含むオボアルブミン抗原の免疫原性フラグメントである。ＯＶＡ０１を、本実施例で、寛容が望まれる抗原の免疫原性フラグメントの非限定的例として使用する。ＯＶＡ０１を、バイオコンジュゲート技術を使用して、ｐＧａｌに化学的にコンジュゲートした。ｐＧａｌ－抗原コンジュゲートがＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の免疫寛容を誘導するかを決定するために、マウスにまずＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞を注入し、次いでポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１コンジュゲートを投与した。ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１処置２週間後、マウスをアジュバントと製剤化したオボアルブミン抗原でチャレンジして、ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１治療の寛容原性有効性を決定した。マウスを、免疫寛容を証明する基準の一つである抗原特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の頻度を評価するために、チャレンジ４日後に　　殺した。

【０５０６】

プロトコール：０日目、コンジェニックＣＤ４５.１　Ｃ５７ＢＬ／６マウスは、磁気陰性分離により精製した７７０,０００　ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の静脈内点滴を受けた。１日目、マウス(ｎ＝５／群)を、食塩水、ＤＴＢ含有ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１(抗原５０、２５０または１,２５０pmol／ｇ体重で投与)またはＤＴＢ除去ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１(５０、２５０または１,２５０pmol抗原／ｇ体重)で処置した。１５日目、動物を、四肢に均一に分布する投与により投与した、計１０μgのオボアルブミンおよび５０ngのリポ多糖でチャレンジした。１９日目、マウスを　　殺し、脾臓におけるＯＴＩ　Ｔ細胞の頻度をフローサイトメトリーにより評価した。

【０５０７】

結果：図６に示す結果は、脾臓における抗原負荷後のＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞(総生存ＣＤ３＋　ＣＤ８＋　Ｔ細胞のパーセンテージとして)の残存を示す。食塩水で処置したマウスは、ＯＶＡ０１抗原に特異的な炎症性免疫応答の維持の指標である、脾臓におけるＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の高い発生率を示した。ＤＴＢ含有ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１またはジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＯＶＡ０１で処置したマウスは、試験した全用量で、脾臓におけるＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞の有意な減少を示した。ＤＴＢ中間体を有するまたは有さない寛容原性ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)組成物は、同様に効果的であった。独立ｔ検定による統計的有意を食塩水対照群との比較として示す：＊＝ｐ＜０.０５、＊＊＝ｐ＜０.０１、＊＊＊＝ｐ＜０.００１。

【０５０８】

実施例１２：安定性試験

　ＤＴＢ末端基を有するポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳにコンジュゲートした抗原およびＤＴＢ末端基を有しないポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)－ＰＤＳにコンジュゲートした抗原のサンプルを、２７４ｍＭ　ソルビトールを含む１０ｍＭ　酢酸ナトリウム中、ペプチド濃度の１ｍｇ／ｍＬ(約５～５.５のｐＨ)で製剤化した。無菌技術を使用して、一定量のポリマーコンジュゲート溶液を１型ガラスバイアルに満たし、次いで４０２３／５０Ｇゴムストッパーおよびアルミニウムキャップで密封した。各サンプルを含む個々のバイアルを、目盛り付き２３～２７℃インキュベーターに入れた。

【０５０９】

　図７は、驚くべきことに、別の末端基を有する２個の異なるポリマーコンジュゲート(例えば、一方は終端ユニットおよび他方はジチオエステル)の数日間の安定性(逆相ＨＰＬＣを使用して測定)が異なることを示す。分析試験を、図７に示すとおり、０日、７日、１４日および２８日の時点で別々のサンプルバイアルで実施した。また示されるのは、ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)コンジュゲートが、同じ条件下で、ジチオエステル含有コンジュゲートより顕著に高い安定性を有することである。

【０５１０】

上記のとおり、サンプルを逆相ＨＰＬＣにより試験した。パーセント主ピーク面積を、２２０ｎｍで測定し、報告し、グラフ化した。ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)ポリ(ＧａｌＮＡｃ－コ－ＨＥＭＡ)コンジュゲート(イソブチロニトリル(ＩＢＮ)末端基を有する)は、ＤＴＢ末端基を有するコンジュゲートに比して、増強された安定性を有した。

【０５１１】

この試験は、ジチオエステル不含(例えば、ＤＴＢ－フリー)構築物(および／またはリンカーへの炭素結合を含み、アリール官能基を欠くおよび／またはジチオエステルなどの硫黄含有原子を欠く終端ユニット)が、ジチオエステル含有構築物に対して驚くべきことに安定性が改善されることを示す。いくつかの実施態様において、安定性は、アゾ－化合物(例えば、ビス－アゾ化合物)との反応生成物および／またはその反応を使用して産生され、硫黄含有ユニット(例えば、ジチオエステル)を有するエンドキャッピング基を欠くおよび／またはアリール部分を欠くジチオエステル基を欠く終端ユニットを使用して改善される。いくつかの実施態様において、得られた反応生成物の安定性は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％または約２５％増強される(ジチオエステル含有構築物に対して)。いくつかの実施態様において、このような安定性の増加は、抗原特異的免疫寛容の誘導に関して、ここに開示する組成物の機能的改善をもたらす。いくつかの実施態様において、ここに開示するとおりその後寛容原性組成物に組み込まれる反応生成物の安定性の改善は、インビボにおける組成物の機能的寿命の延長をもたらし、抗原に対する寛容のより迅速、より効率的、かつより強固で、または他に改善された誘導を可能とする。

【０５１２】

いくつかの実施態様において、ＤＴＢ－フリー実施態様の安定性(ＤＴＢ含有化合物に対する)は、等しいまたは少なくとも約１.０％、２.５％、５％、１０％、１５％、２０％または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲改善される。いくつかの実施態様において、ＤＴＢ－フリー化合物は遅い速度で分解し、例えば、その安定性は、５日、１０日、１４日、２０日、１５日、２８日またはそれより長期間にわたり、約０.１％、０.５％、１.０％、２.０％、２.５％、５％未満またはそれに等しく減少する。いくつかの実施態様において、安定性試験を、実施例１１に提供する条件を使用して、実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、等しいまたは少なくとも約７日、１４日、２８日または前記値を含むおよび／または及ぶ範囲の期間にわたり実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、酢酸ナトリウム緩衝液を含む溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、ソルビトールを含む溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、ｐＨ約５の水溶液を使用して実施し得る。いくつかの実施態様において、安定性試験を、約２３～２７℃の温度で実施し得る。ある実施態様において、試験を、１ｍｇ／ｍＬのペプチド濃度で２７４ｍＭ　ソルビトールを含む１０ｍＭ　酢酸ナトリウム(ｐＨ約５)である溶液で実施する。ある実施態様において、試験を、２３～２７℃で１４日間または２８日間実施する。

【０５１３】

実施例１３：ジチオエステル－フリー実施態様のさらなる安定性試験

２ロットのｐＧａｌポリマー最終生成物(ＤＴＢ－フリーを、－２０℃±５℃、５℃±３℃および２５℃±２℃の３保存条件温度下の長期安定性評価プログラムに置いた。２５℃保存条件で、相対湿度(ＲＨ)６０％±５％を維持した。全例で、ｐＧａｌポリマーを高密度ポリエチレン(ＨＤＰＥ)プラスチックボトルに保存し、ポリプロピレン(ＰＰ)キャップで蓋し、アルゴンガスで重層し、遮光した。この容器密封方式は、ｐＧａｌポリマーに適合性であることが示されている。製造直後の初期ポリマー特徴づけ後(ｔ＝０)、ｐＧａｌポリマーのサンプルを、－２０℃±５℃および５℃±３℃保存温度について３か月、６か月および９か月の間隔で、２５℃±２℃保存温度について３か月および９か月の間隔で各保存温度条件から採った。各安定性時点で、ｐＧａｌポリマーを、外観、化学的同定、分子量、分子量分布、水分含量、反応性(チオピリジン含量)および純度について評価した。

【０５１４】

各安定性計測時点で、ｐＧａｌポリマーの外観を目視により評価し、既知対照物質と比較した。外観を、類似の規模での先の製造経験に基づき、予測されるとおりであることを確認した。ｐＧａｌポリマーの化学的同定も^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトロスコピーを使用して確認した。ｐＧａｌポリマーの^{1}Ｈ－ＮＭＲスペクトルを既知対照物質と比較し、ｐＧａｌポリマー構造内の種々の関連位置におけるプロトンの相対的組込みおよび化学シフトを確認した。ｐＧａｌポリマーのピーク分子量(M_p)および分子量分布(M_W／M_N)を、既知屈折率増分較正に基づくｐＧａｌポリマーの絶対的分子量プロファイルを提供する多角度光散乱検出器(ＳＥＣ－ＭＡＬＳ)を備えたサイズ排除クロマトグラフィーで決定した。水分含量を、ＵＳＰ＜９２１＞に従うカール・フィッシャー滴定を使用して測定した。ｐＧａｌポリマーの反応性を、ポリマー鎖のアルファ末端の２－チオピリジン(ＴＰ)基の存在の評価により決定した。この方法は、トリス(２－カルボキシエチル)ホスフィンヒドロクロライド(ＴＣＥＰ)還元剤での水性処置および逆相高速液体クロマトグラフィー(ＲＰ－ＨＰＬＣ)におよる粗製反応混合物の分析による、既知濃度でのｐＧａｌポリマーからのＴＰ基の減少を含んだ。遊離２－メルカプトピリジン(またはその互変異性体ピリジン－２－チオン)を、ＲＰ－ＨＰＬＣで測定し、２－メルカプトピリジン標準曲線に対して定量した。次いで、ＴＰとｐＧａｌポリマーの間の予測される１：１モル比に基づき、ＴＰを有する活性アルファ末端基官能化を含むｐＧａｌポリマーのモル量を確立するために、質量平衡を実施した。純度を、ある波長での相対的保持時間に基づき、既知分解生成物からインタクトｐＧａｌポリマーが良好に分離される、ＲＰ－ＨＰＬＣにより決定した。同じアッセイを使用して、ＤＴＢ末端基を有するｐＧａｌポリマーを、種々の波長にわたるｐＧａｌポリマーピークの存在の観察により、ＤＴＢ末端基がないｐＧａｌポリマーから容易に分離でき、それによりｐＧａｌポリマー末端基変動と同時の両分解不純物の存在を確認する。純度評価は、総ポリマー純度(分解生成物出現に対する)およびサンプルに存在するＤＴＢ含有ポリマーのパーセンテージを報告する。

【０５１５】

下表２～７は、これら試験の結果を提供する。

【０５１６】

【表２】

表２：－２０℃±５℃で保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	６か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	＋０.４％	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	－０.８％	＋０.８％	＋０.８％
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	＋１.４％	変化なし	－１.４％
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー。

【表３】

表３：５℃±３℃で保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	６か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	変化なし	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	－０.８％	＋０.８％	＋０.８％
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	変化なし	－１.４％	－１.４％
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー。

【表４】

表４：２５℃±２℃／６０％±５％ＲＨで保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	＋０.４％	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	－０.８％	＋０.８％
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	変化なし	変化なし
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー；ＲＨ＝相対湿度。

【表５】

表５：－２０℃±５℃で保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	６か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	変化なし	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	＋１.６％	＋０.８％
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	変化なし	＋１.６％	変化なし
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー。

【表６】

表６：５℃±３℃で保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	６か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	変化なし	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	＋１.７％	＋１.７％
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	変化なし	－１.６％	＋１.６％
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー。

【表７】

表７：２５℃±２℃／６０％±５％ＲＨで保存するｐＧａｌポリマーの安定性データ

試験	技術	初期	３か月	９か月
外観	目視	－－	変化なし	変化なし
同定	^{1}Ｈ－ＮＭＲ	－－	対照に一致	対照に一致
ピークMW(M_p)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	変化なし
モル質量分散性(M_W／M_N)	ＳＥＣ－ＭＡＬＳ	－－	変化なし	＋１．７％
水分含量	ＫＦＴ	３％ｗ／ｗ	５％ｗ／ｗ	５％ｗ／ｗ
チオピリジン含量	ＲＰ－ＨＰＬＣ	６３％mol／mol	６３％mol／mol	６３％mol／mol
純度(ＬＣ－ＵＶ)	ＲＰ－ＨＰＬＣ	－－－	１００％総ｐＧａｌポリマー	１００％総ｐＧａｌポリマー

【０５１７】

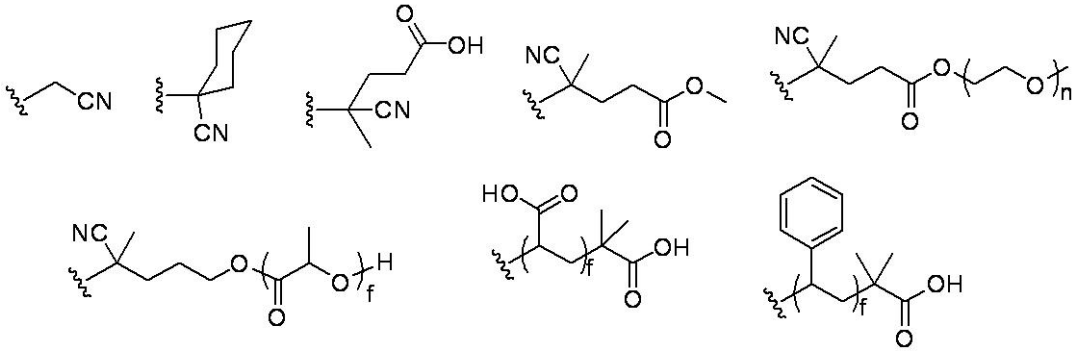
略語：－＝試験せず；M_N＝数平均分子量；M_p＝ピーク分子量；ＭＷ＝分子量；M_W＝重量平均分子量；ＮＭＲ＝核磁気共鳴；ＳＥＣ－ＭＡＬＳ＝多角度光散乱検出器を備えたサイズ排除クロマトグラフィー；ＲＰ－ＨＰＬＣ＝逆相高速液体クロマトグラフィー；ＲＨ＝相対湿度。

【０５１８】

実施例１４：安定性試験

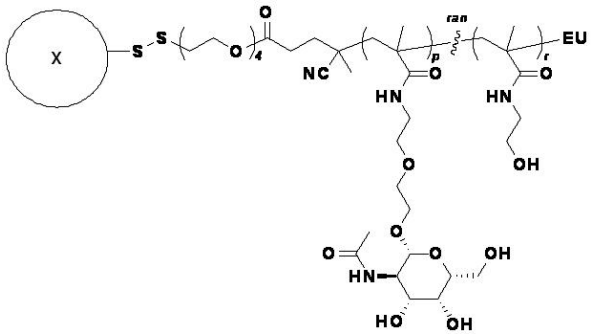
これは予測実施例である。ポリマーＢ、Ｄ、Ｆ、ＭおよびＮ(上記実施例から)を、サンプル抗原(完全長抗原のフラグメント)に対して官能化し、それにより式(１)のコンジュゲート化合物を提供する。ポリマーＢ、ＤおよびＦは、ジスルフィドベースの、α末端結合抗原コンジュゲートを提供する。ポリマーＭは、アミンベースの(ジスルファニルエチルエステル)、α末端結合抗原コンジュゲートを提供する。ポリマーＮは、ジスルフィドベースの、ω末端結合抗原コンジュゲートを提供する。さらに、α末端結合抗原コンジュゲート(サンプル抗原「Ｘ」を含む)は、次の終端

【化１６０】



を有し／有し得て、次のポリマー構造

【化１６１】



が製造される。

ジチオエステルエンドキャッピング基(例えば、R^2)を含む対照ポリマーも製造され、サンプル抗原に対して官能化される。各ポリマーコンジュゲート(実験および対照)を、３個の異なる緩衝液溶液条件に製剤化する：１)ＰＢＳ溶液(ｐＨ７.２)中１mg／mL濃度のコンジュゲート；２)ＨＥＰＥＳ緩衝化食塩水(ｐＨ８.０４)溶液中１mg／mL濃度のコンジュゲート；および３)１０mM　酢酸ナトリウム、２７４mM　ソルビトール溶液中１mg／mL濃度コンジュゲート。無菌技術を使用して、一定量のポリマーコンジュゲート溶液を１型ガラスバイアルに満たし、次いで、それを４０２３／５０Ｇゴムストッパーおよびアルミニウムキャップで密閉する。各サンプルを含む個々のバイアルを目盛り付き２３～２７℃インキュベーターに入れる。

【０５１９】

驚くべきことに、ジチオエステルエンドキャッピング基を有する対照コンジュゲートに対する式(１)のポリマーコンジュゲーの数日間の安定性(逆相ＨＰＬＣを使用して測定)は異なる。分析試験を、０日、７日、１４日および２８日の時点で別々のサンプルバイアルで実施する。ＣＴＡ－レムナント－フリー／ジチオエステル不含(例えば、R^2－フリー)コンジュゲートは、同じ条件下で、ジチオエステル含有コンジュゲートより顕著に高い安定性を有する。パーセント主ピーク面積を、２２０nmで測定し、報告し、グラフ化する。ジチオエステル不含コンジュゲート(終端ユニットを有する)は、ジチオエステル末端基を有するコンジュゲートに比して、増強された安定性を有する。例えば、約１０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約１％を超えない。あるいは、約１０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステルを含むインタクト構築物に対応するピークＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約４％である。約２０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約１％を超えない。あるいは、約２０日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステルを含むインタクト構築物に対応するピークは、ＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約６％である。約２８日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ここに開示するインタクト構築物に対応するピークＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約２％を超えない。あるいは、約２８日間保存後(例えば、室温の緩衝化溶液中)、ジチオエステルを含むインタクト構築物に対応するピークＨＰＬＣにより測定して、２２０nmでの面積の減少が約１０％である。

【０５２０】

この試験は、ジチオエステル不含構築物(および／またはリンカーへの炭素結合を含み、アリール官能基を欠くおよび／またはジチオエステルなどの含有硫黄原子を欠く終端ユニット)が、ジチオエステル含有構築物に対して驚くべきことに安定性が改善されるを示す。

【０５２１】

実施例１５：インビボ試験(ＭＳに関連する自己抗原のフラグメント)

ミエリン希突起膠細胞糖タンパク質(ＭＯＧ)３０－６０は、ＭＯＧの免疫原性フラグメントの非限定的例として使用する、多発性硬化症と関連する自己抗原のフラグメントである。マウス実験的自己免疫性脳脊髄炎(ＥＡＥ)モデルを使用して、有効な免疫寛容誘導がＥＡＥモデルにおける疾患アウトカムを改善する点で、自己抗原のフラグメントへのｐＧａｌ(例えば、ポリマーＢ)コンジュゲートの有効な免疫寛容誘導を示した。多発性硬化症病理(ＥＡＥ疾患)を誘導するために、レシピエントマウスを、別の予めワクチン接種したドナーマウスから得たＭＯＧ３５－５５反応性Ｔ細胞で０日目に養子移入した。０日目、３日目および６日目、マウスは、ＭＯＧ３０－６０ペプチド、ｐＧａｌに化学的にコンジュゲートしたＭＯＧ－３０－６０ペプチド(ＬＴ－ＭＯＧ－３０－６０)または食塩水の静脈内注射を受けた；さらなる対照群は、ＶＬＡ－４に結合するモノクローナル抗体(インテグリンアルファ４ベータ１)を投与された。多発性硬化症病理は、連日、群特性について盲検的に薬理学の専門家により評価され、採点された。図８に記載するとおり、ｐＧａｌ－ＭＯＧ３０－６０を投与されたマウスは多発性硬化症病理(ＥＡＥ疾患)から保護された；全く対照的に、ＭＯＧ３０－６０抗原単独、食塩水またはＶＬＡ－４に結合するモノクローナル抗体(インテグリンアルファ４ベータ１)を投与されたマウスは、疾患から実質的に保護されなかった。これらのデータは、ＭＳ関連抗原、一例として、ここではｐＧａｌ－ＭＯＧ３０－６０を含む組成物が、効果的にＭＯＧに対する免疫寛容を誘導し、中枢神経系および関連多発性硬化症総体症状(ＥＡＥ疾患)の自己免疫性病理を予防すすことを示す。ここに開示するさらなる実施態様により、ＭＯＧのさらなる免疫原性フラグメントがＭＯＧに対する寛容誘導に、そしてそれゆえにＭＳ処置に有効であることが認められる。

【０５２２】

実施例１６：インビボ試験(１型糖尿病の自己抗原のミメトープ)

Ｐ３１は、１型糖尿病の自己抗原であるクロモグラニン－Ａのミメトープである。Ｐ３１を、寛容が望まれる抗原のミモトープの非限定的例としてこの実施例で使用する。ＮＯＤ.ＢＤＣ２.５マウスモデルを、自己抗原のミメトープへのｐＧａｌ(例えば、ポリマーＢ)コンジュゲートの寛容原性有効性の説明のために使用した。簡潔には、ＮＯＤ　ＢＤＣ２.５トランスジェニックマウスからのｐ３１特異的Ｔ細胞をＮＯＤ.ＳＣＩＤマウスに養子移入して、島細胞抗原クロモグラニン－Ａに対する炎症性自己免疫性応答の駆動により１型糖尿病を誘導させた。０日目、３日目および６日目、マウスは、ｐ３１ペプチド単独、ｐＧａｌに化学的にコンジュゲートしたｐ３１ペプチド(ＬＴ－ｐ３１)または食塩水の静脈内投与を受け、１型糖尿病の発症を、血液グルコース測定によりモニターした。図９に記載するとおり、ｐＧａｌ－ｐ３１は、ｐ３１単独投与と比較しておよび食塩水投与と比較して、１型糖尿病の誘導に対する長期保護を誘導した。このマウスモデルにおいて、１型糖尿病に対する保護は、疾患を駆動する自己抗原に対する有効な免疫寛容誘導の指標である。ここに開示するさらなる実施態様により、抗原のミモトープおよび／または免疫原性フラグメントを含むＩ型糖尿病関連抗原のさらなる免疫原性フラグメントは、ＴＩＤ関連抗原に対する寛容の誘導、そしてそれゆえにＩ型糖尿病の処置に有効であることが認められる。

【０５２３】

実施例１７：インビボ試験(ヒトプロインスリンの寛容原性部分)

この実施例は、寛容が望まれる抗原として、ヒトプロインスリンの寛容原性部分(ＬＴ－Ｉｎｓペプチドまたは「ＫＡＮ００１４」)を用いる。ｐＧａｌ－ＬＴ－Ｉｎｓペプチドの寛容原性有効性を、アジュバントＫＡＮ００１４ペプチドでの後続の抗原負荷に対する寛容の誘導の測定により、ＨＬＡ－ＤＲ４トランスジェニックマウスで特徴づけた。寛容原(ｐＧａｌ－ＬＴ－Ｉｎｓペプチド)の投薬を、抗原負荷に対して－２０～－１４日目の間に実施した。全マウスを、０日目、アジュバントＬＴ－Ｉｎｓペプチドで皮内(ｉ.ｄ.)経路により攻撃した。マウスを、最初の抗原負荷のタイミングに対して０日目および＋１日目に腹腔内経路(ｉ.ｐ.)により百日咳毒素で処置した。抗原負荷後７日目、脾臓および排出(腋窩、鼠径および腸骨)リンパ節(ＬＮ)からの細胞を単離し、ＬＴ－Ｉｎｓペプチ

ドに対する特異的Ｔ細胞応答を分析した。図１０において、左パネルは食塩水またはｐＧａｌ－ＬＴ－Ｉｎｓペプチドで処置した動物におけるＬＴ－Ｉｎｓペプチド特異的Ｔ細胞の増殖減少を示し、右パネルはＬＴ－Ｉｎｓペプチドでの Ｔ細胞のインビトロ刺激後の炎症性サイトカインインターフェロン－ガンマの発現を示す。両イムノアッセイの結果は、ｐＧａｌ－ＬＴ－Ｉｎｓペプチドの投与により誘導されるＬＴ－Ｉｎｓペプチド特異的Ｔ細胞炎症性応答強度の顕著かつ統計的に有意な減少を示し、故にＬＴ－Ｉｎｓペプチドの免疫寛容誘導を効果的に示す。ここに開示するさらなる実施態様により、抗原のミモトープおよび／または免疫原性フラグメントを含むＩ型糖尿病関連抗原のさらなる免疫原性フラグメントが、ＴＩＤ関連抗原に対する寛容誘導に、そしてそれゆえにＩ型糖尿病の処置に有効であることが認められる。

【０５２４】

実施例１８：さらなるインビボ試験

これは予想例である。実験を、ジチオ安息香酸エステルではない、トリチオ炭酸エステルではないおよびキサントゲン酸エステルではない終端ユニット(例えば、ＥＵ)を有する構築物を使用して、実施例１１に概説するとおり、実施する。計１２個の構築物を製造し、試験する。第一構築物は、セリアック病と関連する完全長抗原を含む。第二構築物は、完全長セリアック病抗原のフラグメントを含む。第三構築物は、完全長セリアック病抗原の寛容原性部分を含む。第四構築物は、完全長セリアック病抗原の模倣体を含む。第五構築物は、多発性硬化症と関連する完全長抗原を含む。第六構築物は、完全長多発性硬化症抗原のフラグメントを含む。第七構築物は、完全長多発性硬化症抗原の寛容原性部分を含む。第八構築物は、完全長多発性硬化症抗原の模倣体を含む。第九構築物は、１型糖尿病と関連する完全長抗原を含む。第十構築物は、完全長１型糖尿病抗原のフラグメントを含む。第十一構築物は、完全長１型糖尿病抗原の寛容原性部分を含む。第十二構築物は、完全長１型糖尿病抗原の模倣体を含む。食塩水で処置したマウスは、抗原特異的炎症性免疫応答の維持の指標である、血液およびリンパ系臓器(すなわち脾臓)における高頻度のＯＴＩ　ＣＤ８＋　Ｔ細胞を示した。ここに開示した構築物で処置したマウスは、全試験用量で、血液およびリンパ系臓器(すなわち脾臓)におけるＯＶＡ０１特異的ＯＴＩ　ＣＤ８＋Ｔ細胞の有意な減少を示した。統計的研究は、食塩水対照群と比較して、統計的有意(ｐ＜０.０５)な寛容が誘導されることを示す。試験をヒトで繰り返し、対照食塩水基と比較して、同様に統計的有意(ｐ＜０.０５)な寛容が誘導される。

【０５２５】

従って、ここに記載する本発明の実施態様は、本発明思想の適用についての単なる説明であると理解されるべきである。説明的実施態様の詳細についてのここでの記述は、それ自体が本発明に不可欠と考えられる特性を記載している特許請求の範囲の範囲を限定することは意図されていない。図面は本発明の実施態様の説明のみを目的とし、これを限定する目的ではない。

【０５２６】

上に開示する実施態様の具体的特性および態様の種々の組み合わせまたは下位の組み合わせを行い、なお本発明の１以上に入る可能性がある。さらに、ここでのある実施態様と関連するあらゆる特定の特性、態様、方法、性質、特徴、品質、属性、要素などの開示は、ここに示す他の全ての実施態様に使用され得る。従って、本開示の実施態様の種々の特性および態様を、本開示の発明の異なるモードを形成するために、互いに組み合わせまたは置き換え得ることが理解されるべきである。故に、ここに開示する本発明の範囲は、上記の特定の実施態様に限定されないことは理解されるべきである。さらに、本発明は、種々の修飾および改変形態を受け入れやすいが、その具体例は、図面に示し、ここに詳述されている。しかしながら、本発明は、開示される特定の形態または方法に限定されず、それとは逆に、本発明は、種々の実施態様および添付する特許請求の範囲の精神および範囲の中に入る全ての修飾、等価物および改変をカバーすることは理解されるべきである。ここに開示するあらゆる方法は、必ずしも記載する順番で実施されない。ここに開示する方法は、実施者が取るべきある行動を含む；しかしながら、明示的にまたは暗示的に、あら

ゆる第三者による指示も含み得る。例えば、「寛容誘導肝臓ターゲティング組成物の投与」なる行動は、「寛容誘導肝臓ターゲティング組成物の投与の指示」を含む。さらに、本発明の特性または態様がマーカッシュグループの観点で記載されるとき、本発明はまたそれによりマーカッシュグループのあらゆる個々のメンバーまたはメンバーのサブグループも記載することを当業者は認識する。ある実施態様の状況で開示されるあらゆる可変基は、他の実施態様に適用され得る。例えば、整数「ｖ」がある実施態様の状況で定義されるとき、ｖのその定義は、第二実施態様にも適用され得る(第二実施態様で「ｖ」が定義されていなくても)。

【０５２７】

ここに開示する範囲はまた任意かつ全ての重複、下位範囲およびこれらの組み合わせも包含する。「まで」、「少なくとも」、「を超える」、「未満」、「間」などの用語は、記載する数値を含む。「約」または「おおよそ」などの用語が前にある数値は、記載する数値を含む。例えば、「約９０％」は「９０％」を含む。ある実施態様において、配列が少なくとも９５％同一は、対照配列と配列が９６％、９７％、９８％、９９％および１００％同一であることを含む。さらに、配列がヌクレオチドまたはアミノ酸配列を「含む」と開示されているとき、このような記載は、特に断らない限り、配列が言及する配列を「含む」、それ「からなる」またはそれ「から本質的になる」ことも含む。ここで使用するあらゆる表題または副題は、構成の目的であり、開示される実施態様の範囲を限定するために使用されない。

【０５２８】

本明細書で、特に添付する特許請求の範囲で使用される用語および言い回しおよびその変化形は、他に明示的に示されない限り、限定ではなくオープンエンドとして解釈されるべきである。前記の例として、用語「含む」は、「含むが、限定しない」、「限定されないが、含む」などを意味すると解釈すべきであり；ここで使用する用語「包含する」は、「含む」、「含有する」、または「特徴づけられる」と同義であり、包括的またはオープンエンドであり、さらなる記載されていない要素または方法工程を除外しない；用語「有する」は、「少なくとも有する」と解釈されるべきであり；用語「含み」は、「含み、しかし、これらに限定されない」と解釈されるべきであり；用語「例」は、問題の項目の模範的例を提供するために使用し、その徹底的なまたは限定的な一覧ではない；そして「好ましくは」、「好ましい」、「望ましい」、または「望まれる」などの用語および類似の意味の用語の使用は、ある特性が、本発明の構造または機能に重大、必須または重要であることを含意するとして解釈されるべきではなく、むしろ、単に本発明の特定の実施態様で利用してもしなくてもよい代替的なまたはさらなる特性を強調することを意図する。さらに、用語「包含し」は、用語「少なくとも有し」または「少なくとも含み」と同義と解釈される。方法の文脈で使用されるとき、用語「含む」は、その方法が少なくとも記載された工程を含むが、さらなる工程も含み得ることを意味する。化合物、組成物またはデバイスの文脈で使用されるとき、用語「含む」は、化合物、組成物またはデバイスが少なくとも記載された特性または成分を含むが、さらなる特性または成分も含み得ることを意味する。同様に、「および」でつながった項目の群は、これら項目の各々および全てが必須として解釈されず、むしろ、他に明示的に示されない限り、「および／または」として解釈されるべきである。同様に、「または」でつながった項目の群は、その群内の相互排他性が必須として解釈されず、むしろ、他に明示的に示されない限り、「および／または」として解釈されるべきである。

【０５２９】

さらに、用語「本質的にからなる」は、具体的に記載する要素および請求する技術の基本的かつ新規の特徴に実質的に影響しないさらなる要素を含むと解釈される。用語「からなる」は、特定されないあらゆる要素を除外する。

【図面】

【図１】

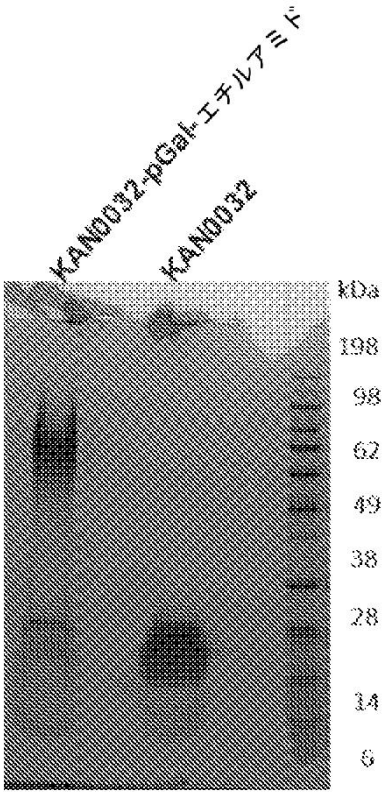


FIG. 1

【図２】

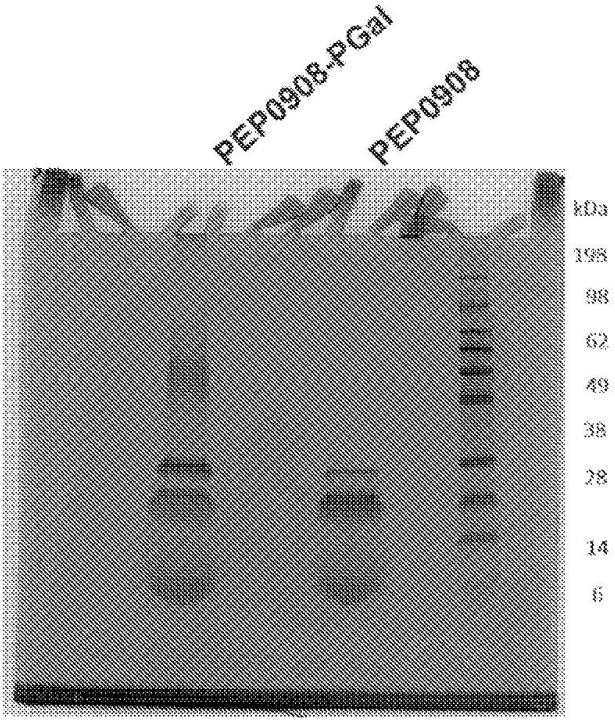


FIG. 2

【図３】

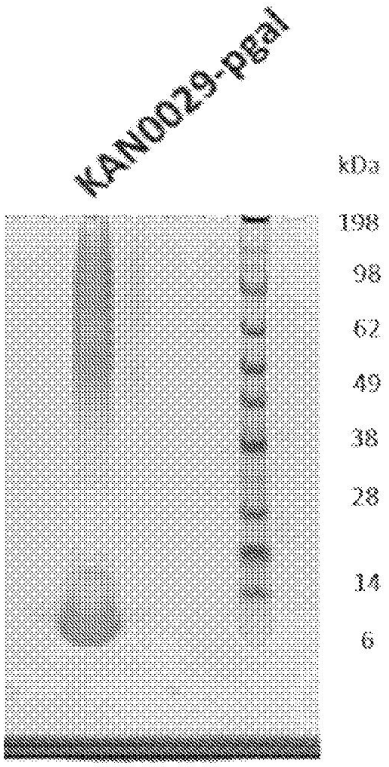


FIG. 3

【図４】

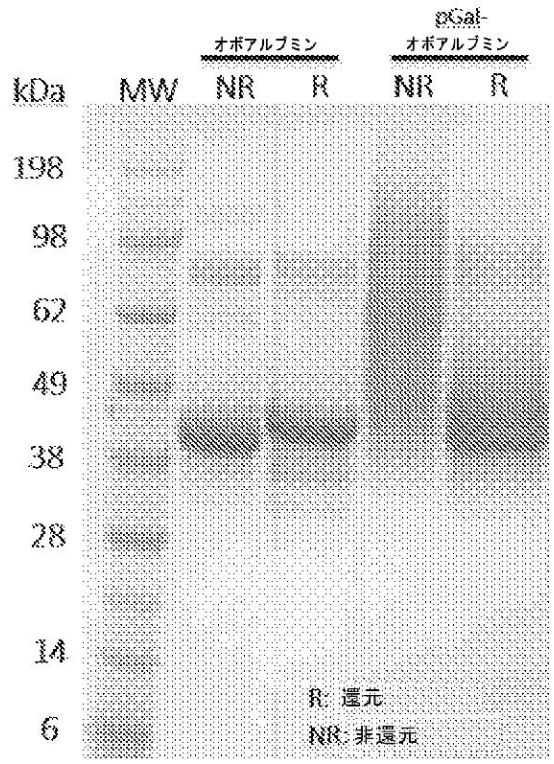


FIG. 4

【図５】

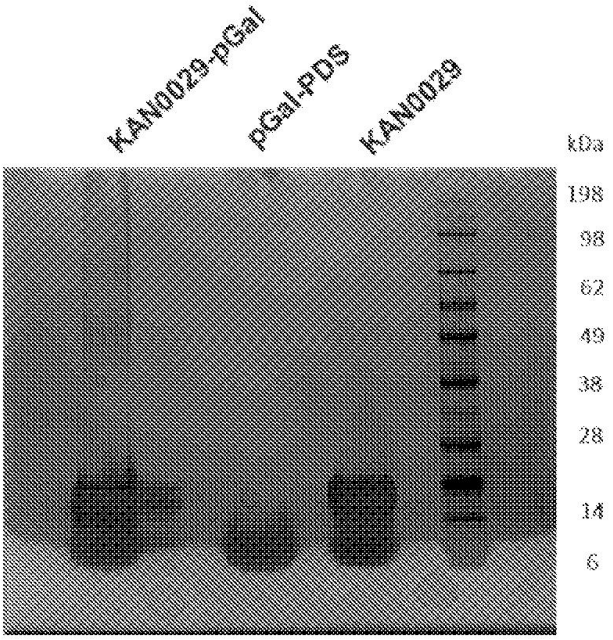


FIG. 5

【図６】

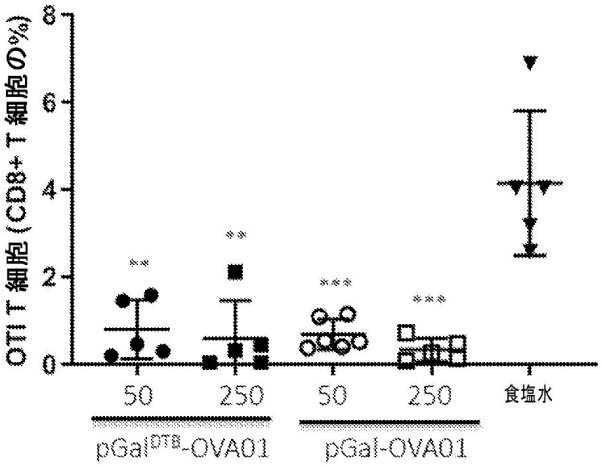


FIG. 6

【図７】

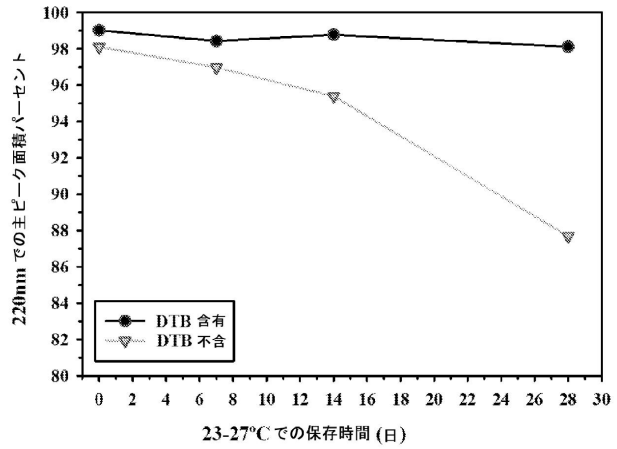


FIG. 7

【図８】

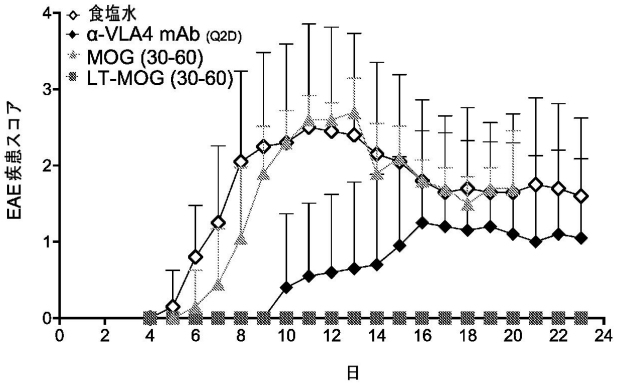


FIG. 8

【図９】

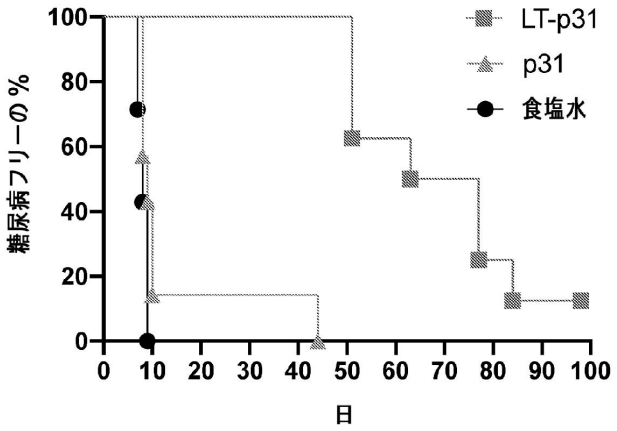


FIG. 9

【図１０】

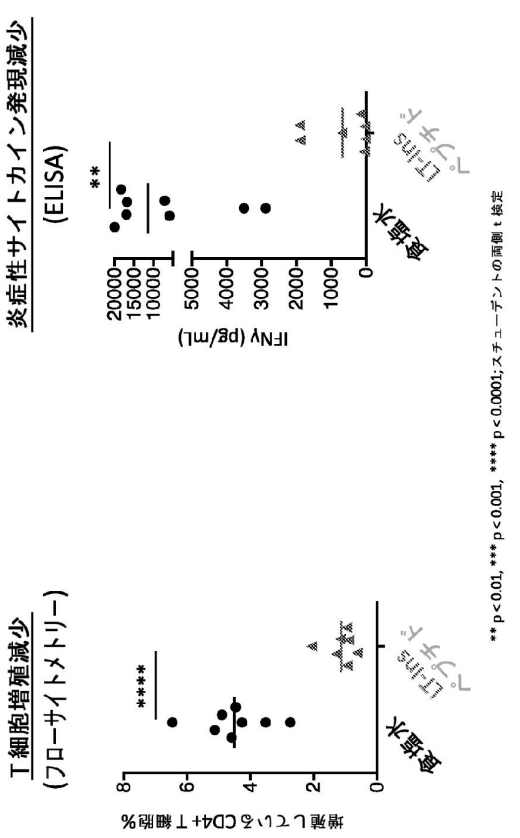


FIG. 10

【配列表】

<u>202254837500000 1.app</u>

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/058693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/385 A61K47/54 A61K47/58 A61P37/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/232176 A1 (UNIV CHICAGO [US]; ANOKION US INC [US]) 20 December 2018 (2018-12-20)	30, 34-36, 39, 41-43, 60-62, 64,71,73
Y	claims 1,23,54,55, 62; example 3	1-29, 31-33, 37,38, 40, 44-59, 63, 65-70, 72,74-82
	----- -/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
11 December 2020	14/01/2021

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Mooren, Nicolai

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2020/058693

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HELEN WILCOCK ET AL: "End group removal and modification of RAFT polymers", POLYMER CHEMISTRY,, vol. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 149-157, XP002745791, ISSN: 1759-9954, DOI: 10.1039/B9PY00340A [retrieved on 2009-12-23] page 150, right-hand column, paragraph 2 Paragraph bridging the columns on page 151 -----	1-29, 31-33, 37,38, 40, 44-59, 63, 65-70, 72,74-82

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2020/058693

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018232176 A1	20-12-2018	EP 3638296 A1	22-04-2020
		US 2020101146 A1	02-04-2020
		WO 2018232176 A1	20-12-2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 19/02 (2006.01)		A61P	19/02		4J100
A61P 17/00 (2006.01)		A61P	17/00		
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	27/02		
A61P 25/16 (2006.01)		A61P	25/16		
A61P 21/02 (2006.01)		A61P	21/02		
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	9/00		
A61K 39/395 (2006.01)		A61K	39/395	N	
A61K 38/43 (2006.01)		A61K	38/43		
A61K 38/37 (2006.01)		A61K	38/37		
A61K 38/36 (2006.01)		A61K	38/36		
A61K 35/76 (2015.01)		A61K	35/76		
A61K 39/00 (2006.01)		A61K	39/00	H	
A61K 38/08 (2019.01)		A61K	38/08		
A61K 38/02 (2006.01)		A61K	38/02		
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12		
C07K 14/415 (2006.01)		C07K	14/415		
C07K 14/435 (2006.01)		C07K	14/435		
C08F 220/10 (2006.01)		C08F	220/10		
C08F 8/30 (2006.01)		C08F	8/30		
A61K 39/385 (2006.01)		A61K	39/385		

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ン・パルク

(72)発明者　ヴィタラナ，ディルルクシ
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク

(72)発明者　イサロフ，セルゲイ アー
スイス、ツェーハー－１０２４エキュブラン、シュマン・ドゥ・ラ・ダン・ドッシュ１ア、ウペエフエル・イノヴァシオン・パルク

Ｆターム（参考）　4C076 AA95 CC01 CC07 CC09 CC10 CC18 CC21 CC41 DD55 DD67 EE13 EE23 EE59 FF70
4C084 AA02 BA17 BA21 BA23 DC01 DC15 DC16 NA03 NA13 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB15 ZC35
4C085 AA03 AA14 BB11 EE01
4C087 AA01 AA02 BC83 CA12 NA03 NA13 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA89 ZA94 ZA96 ZB07 ZB15 ZC35
4H045 AA11 BA10 CA42 CA43 DA86 EA22 FA10 FA52
4J100 AL08P AL08Q BA02P BA03P BA03Q BA34P BC53P CA04 DA01 DA04 FA03 FA04 HA35 HC36 HE05 JA53