

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和5年7月14日(2023.7.14)

【国際公開番号】WO2021/007277

【公表番号】特表2022-539804(P2022-539804A)

【公表日】令和4年9月13日(2022.9.13)

【年通号数】公開公報(特許)2022-169

【出願番号】特願2022-500582(P2022-500582)

【国際特許分類】

A 6 1 K 47/55(2017.01)

A 6 1 K 31/519(2006.01)

A 6 1 K 31/437(2006.01)

C 0 7 D 519/00(2006.01)

A 6 1 P 29/00(2006.01)

A 6 1 P 37/02(2006.01)

A 6 1 P 35/00(2006.01)

A 6 1 P 11/00(2006.01)

A 6 1 P 43/00(2006.01)

10

【F I】

A 6 1 K 47/55

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/437

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

20

30

【手続補正書】

【提出日】令和5年7月6日(2023.7.6)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式によって表される化合物であって、



式中、

Qは、葉酸受容体結合リガンドのラジカルであり、

Lは、リンカーであり、

Tは、tol1様受容体(TLR)アゴニストまたはその薬学的に許容可能な塩のラジカルである、化合物。

40

【請求項2】

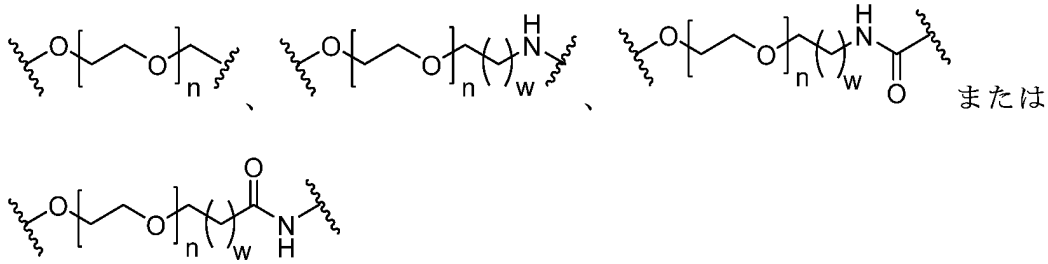
前記リンカーが、放出不能リンカーである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記放出不能リンカーが、下式、

50

## 【化 1】



10

によって表され、

式中、

$n$  は、1 ~ 30 であり、

$w$  は、0 ~ 5 である、請求項 2 に記載の化合物。

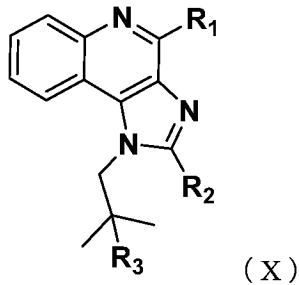
## 【請求項 4】

前記 TLR アゴニストが、 toll 様受容体 7 (TLR 7) アゴニストである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記 TLR アゴニストの前記ラジカルが、式 X によって表される構造を有し；

## 【化 2】



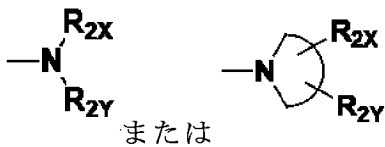
20

式中、

$R_1$  は  $-NH_2$  または  $-NH-R_{1X}$  であり、

$R_2$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、 $-NH-R_{2X}$ 、 $-O-R_{2X}$ 、 $-S-R_{2X}$ 、

## 【化 3】

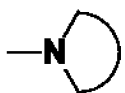


40

であり、

$R_{1X}$ 、 $R_{2X}$ 、および  $R_{2Y}$  の各々は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

## 【化 4】



50

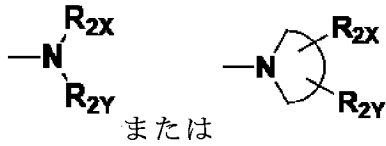
は、3～10員のN含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、

R<sub>3</sub>は、-OH、-SH、-NH<sub>2</sub>、または-NH-R<sub>1x</sub>である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

前記TLRアゴニストの前記ラジカルが、式XXによって表される構造を有し、

【化5】



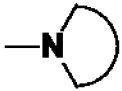
10

式中、

R<sub>1</sub>は、-NH<sub>2</sub>または-NH-R<sub>1x</sub>であり、

R<sub>2</sub>は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ピアリール、ヘテロアリール、-NH-R<sub>2x</sub>、-O-R<sub>2x</sub>、-S-R<sub>2x</sub>、

【化6】

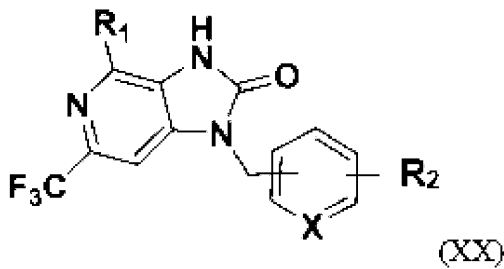


20

であり、

R<sub>1x</sub>、R<sub>2x</sub>、およびR<sub>2y</sub>の各々は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ピアリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

【化7】



30

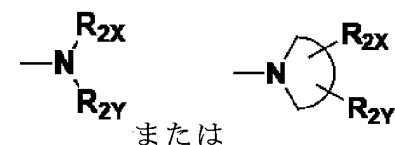
は、3～10員のN含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、

Xは、CH、CR<sub>2</sub>、またはNである、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

前記TLRアゴニストの前記ラジカルが、式XXXによって表される構造を有するTLR7アゴニストである、請求項6に記載の化合物。

【化8】



40

【請求項8】

標的化部分および免疫調節物質またはその薬学的に許容可能な塩の間にリンカーLnをさらに含み、前記リンカーLnが、TLR7アゴニストの遊離形態の放出を回避するよう

50

に構成され、 $n$ が50以下の整数である、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物。

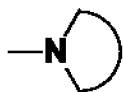
【請求項9】

リンカー $L_n$ を含み、前記リンカー $L_n$ が、ポリエチレングリコール(PEG)またはPEG誘導体を含み、 $n$ が、1~32の範囲から選択される整数であり、前記葉酸受容体結合リガンドのラジカルが、葉酸受容体結合リガンドである、請求項1~7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

前記化合物が、下記で表される構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化9】

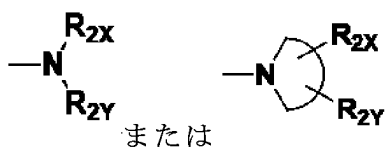


10

【請求項11】

前記化合物が、下記で表される構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化10】

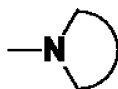


20

【請求項12】

前記化合物が、下記で表される構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化11】

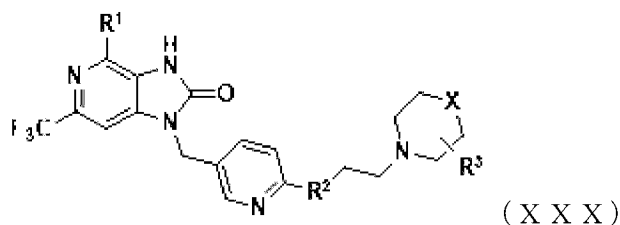


30

【請求項13】

前記化合物が、下記で表される構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化12】



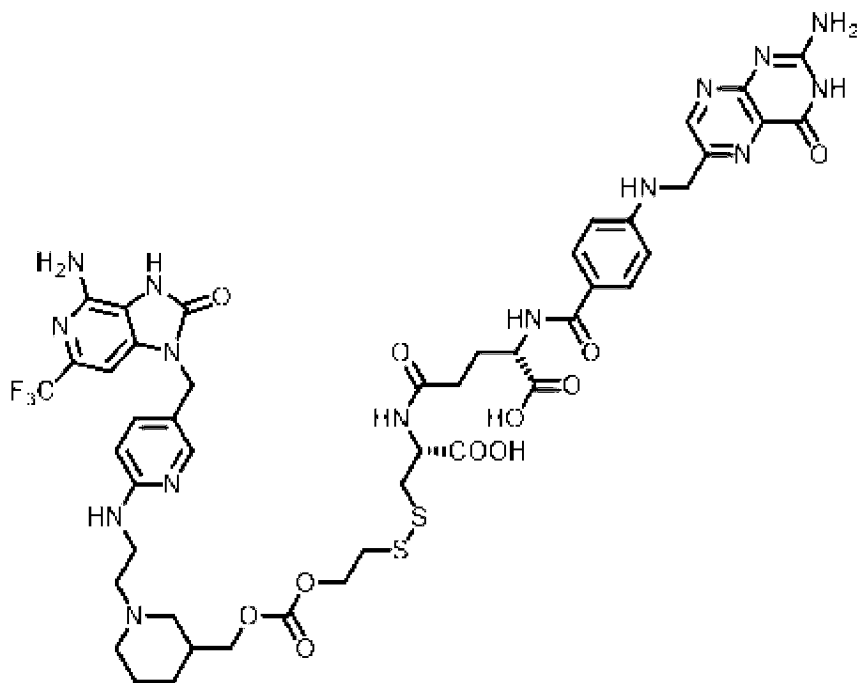
40

【請求項14】

前記TLR7アゴニストが、式XXによって表される構造を有し、

50

## 【化 1 3】



10

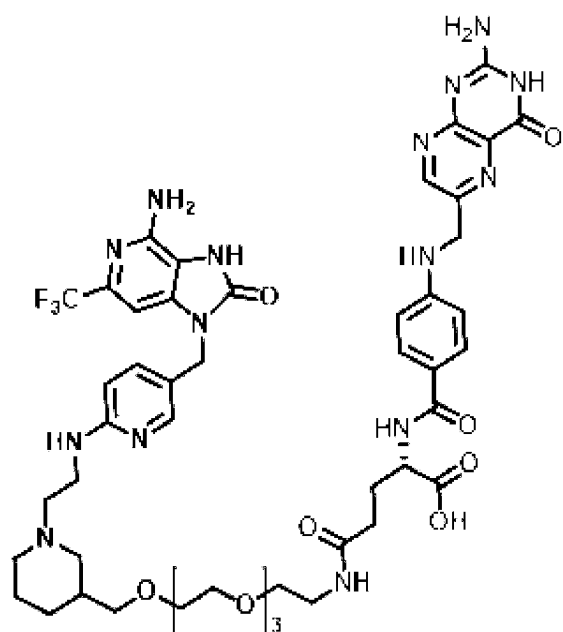
20

式中、

$R_1$  は  $-NH_2$  または  $-NH-R_1x$  であり、

$R_2$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、 $-NH-R_2x$ 、 $-O-R_2x$ 、 $-S-R_2x$ 、

## 【化 1 4】



30

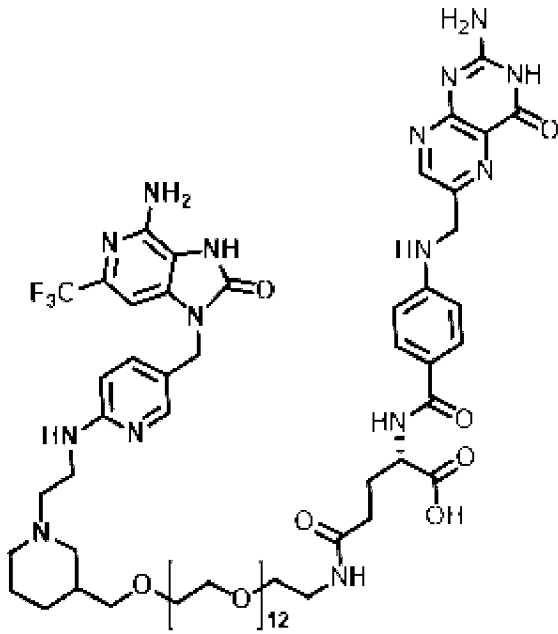
40

であり、

$R_1x$ 、 $R_2x$ 、および  $R_2y$  の各々は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、

50

## 【化 1 5】



10

20

は、3 ~ 10 員の N 含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、

X は、CH、CR<sub>2</sub>、または N である、請求項 4 に記載の化合物を含む、医薬組成物。

## 【請求項 1 5】

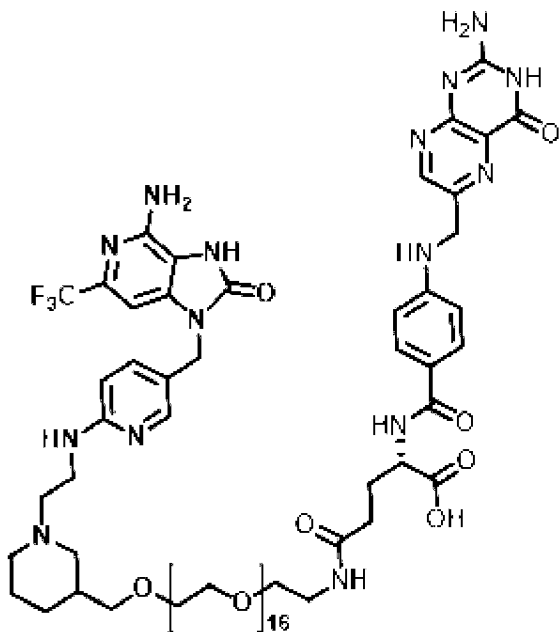
線維性疾患状態またはがんを治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 1 4 に記載の医薬組成物の使用であって、前記 TLR アゴニストまたはその薬学的に許容可能な塩のラジカルが、TLR 7、8、または 9 のアゴニストを含む、使用。

## 【請求項 1 6】

リンカーを介して toll 様受容体 (TLR) アゴニストに付着された葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体を含む化合物であって、前記 TLR アゴニストが以下の式またはその薬学的に許容可能な塩を有し、

30

## 【化 1 6】



40

50

式中、

$R^1$  は、アミン基であり、

$R^2$  は、単結合 - NH - であり、

$R^3$  は、H、アルキル、ヒドロキシ基、またはその任意の他の置換基であり、

X は、 $CH_2$ 、NH、O、またはSであり、

前記リンカーが、 $R^1$ 、 $R^2$ 、または $R^3$ で付着される、化合物。

【請求項17】

請求項1～13及び16のいずれか一項に記載の化合物を含み、前記リンカーが、ポリエチレングリコール(PEG)リンカーまたはPEG誘導体リンカーを含み、 $R^3$ で付着された放出不能リンカーであるか、 $R^1$ 、 $R^2$ または $R^3$ で付着された放出可能リンカーであるか、のいずれかである、医薬組成物。

10

【請求項18】

前記薬学的に許容可能な塩が、臭化水素酸塩、クエン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、アスコルビン酸、塩酸塩、酒石酸塩、トリフラート、マレイン酸塩、メシル酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、またはフマル酸塩から選択される、請求項1～13もしくは請求項16のいずれか一項に記載の化合物、または請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項19】

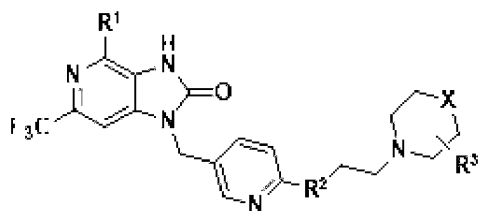
線維性疾患状態を予防または治療するための医薬の製造における、請求項1～13、16及び18のいずれか一項に記載の化合物または請求項14もしくは17に記載の医薬組成物の使用。

20

【請求項20】

前記化合物又は医薬組成物が、式XもしくはXXの toll様受容体(TLR)アゴニスト、または式XもしくはXXの薬学的に許容可能な塩を含む免疫調節物質を含む、請求項19に記載の使用；

【化17】



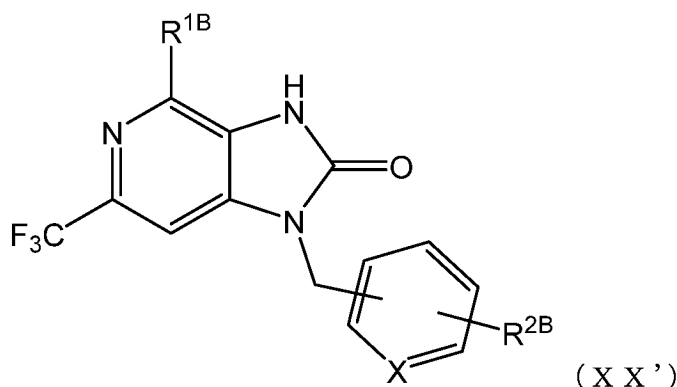
30

式XおよびXXにおいて、

$R_1$  は、 $-NH_2$ または $-NH-R_{1X}$ であり、

$R_2$  は、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ヘテロアリール、 $-NH-R_{2X}$ 、 $-O-R_{2X}$ 、 $-S-R_{2X}$ 、

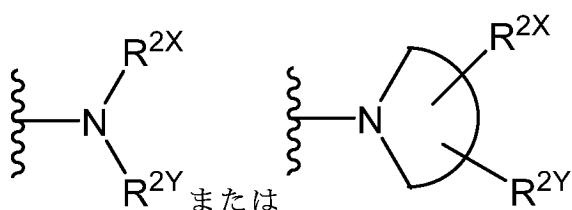
【化18】



40

50

であり、  
【化 1 9】



10

は、3 ~ 10 員の N 含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、

式 X において、 $R_3$  は、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$  または  $-NH-R_{1X}$  であり、

式 XX において、X は、CH または N であり、

$R_{1X}$ 、 $R_{2X}$ 、および  $R_{2Y}$  の各々は独立して、H、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。

【請求項 2 1】

前記線維性疾患状態が、特発性肺線維症であり、前記医薬が、対象に静脈内、筋肉内、腹腔内、局所的投与され、または吸入によって投与されるために処方される、請求項 1 9 に記載の使用。

20

【請求項 2 2】

前記線維性疾患状態が、特発性肺線維症、または肝臓、皮膚、膀胱、心臓、脾臓、前立腺、もしくは腎臓の線維症疾患を含む、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体が、葉酸受容体に特異的であり、前記細胞上の葉酸受容体に結合する、請求項 1 9 に記載の使用。

【請求項 2 4】

細胞のパターン認識受容体を標的とする免疫調節物質またはその薬学的に許容可能な塩に付着された標的化部分を含む化合物であって、前記標的化部分が葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体を含む、化合物。

30

40

50