

【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】平成30年2月8日(2018.2.8)

【公開番号】特開2017-214420(P2017-214420A)

【公開日】平成29年12月7日(2017.12.7)

【年通号数】公開・登録公報2017-047

【出願番号】特願2017-159116(P2017-159116)

【国際特許分類】

A 6 1 K	39/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/20	(2006.01)
A 6 1 K	9/48	(2006.01)
A 6 1 K	35/12	(2015.01)
A 6 1 K	35/17	(2015.01)
A 6 1 K	38/00	(2006.01)
A 6 1 K	38/05	(2006.01)
A 6 1 K	39/39	(2006.01)
A 6 1 K	39/395	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/437	(2006.01)
A 6 1 K	38/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/282	(2006.01)
A 6 1 K	31/196	(2006.01)
A 6 1 K	33/24	(2006.01)
A 6 1 K	31/7076	(2006.01)
A 6 1 K	31/4164	(2006.01)
A 6 1 K	31/337	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/513	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/475	(2006.01)
C 0 7 D	471/04	(2006.01)
C 0 7 H	15/26	(2006.01)
C 0 7 H	19/173	(2006.01)
C 0 7 D	233/90	(2006.01)
C 0 7 D	305/14	(2006.01)
C 0 7 H	15/252	(2006.01)
C 0 7 D	239/553	(2006.01)
C 0 7 D	491/22	(2006.01)
C 0 7 D	475/08	(2006.01)
C 0 7 J	5/00	(2006.01)
C 0 7 D	519/04	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	39/00	H
A 6 1 K	9/20	

A 6 1 K	9/48	
A 6 1 K	35/12	
A 6 1 K	35/17	Z
A 6 1 K	38/00	
A 6 1 K	38/05	
A 6 1 K	39/39	
A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	38/14	
A 6 1 K	31/282	
A 6 1 K	31/196	
A 6 1 K	33/24	
A 6 1 K	31/7076	
A 6 1 K	31/4164	
A 6 1 K	31/337	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/513	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 K	31/573	
A 6 1 K	31/475	
C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 H	15/26	
C 0 7 H	19/173	
C 0 7 D	233/90	A
C 0 7 D	305/14	
C 0 7 H	15/252	
C 0 7 D	239/553	A
C 0 7 D	491/22	
C 0 7 D	475/08	
C 0 7 J	5/00	
C 0 7 D	519/04	

## 【手続補正書】

【提出日】平成29年11月10日(2017.11.10)

## 【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】

患者において腫瘍細胞に対するT細胞免疫を増強するための組成物であって、(i)腫瘍に対するT細胞免疫を増強し、および(ii)G-CSFおよびCXCL1サイトカインの血清レベルを増加させるために治療的効果量のDASH阻害剤を含み、

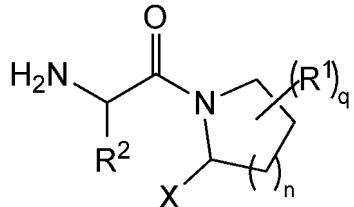
(a) 前記治療的効果量で、前記DASH阻害剤はDPP8、DPP9およびDPP4の阻害剤である薬物動態プロファイルにより特徴づけられ；

(b) 前記治療的効果量のDASH阻害剤は、患者において完全な腫瘍退縮を生じ；

(c) 前記DASH阻害剤の治療的効果量は、患者の最大耐量よりも少なく；および

(d) 前記DASH阻害剤が下記式Iにより表される、組成物：

【化1】



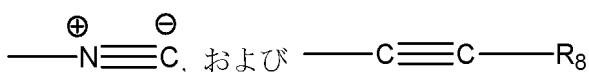
式I

式中、

XはB(Y<sup>1</sup>)(Y<sup>2</sup>)またはCNであり；

Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は独立して、OHであるか、もしくはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる基を表し、またはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる5員から8員の環を形成し；

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、カルボキシル、エステル、ホルメート、ケトン、チオカルボニル、チオエステル、チオアセテート、チオホルメート、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-低級アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SH、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-低級アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-低級アルケニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-R<sub>7</sub>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、



からなる群より選択され；

R<sub>7</sub>は、置換または未置換の、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロ環を表し；

R<sub>8</sub>は独立して、ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>を表し；

mは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

R<sup>2</sup>は、n-プロピル、C<sub>4</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>8</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>2</sub>~C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および天然に存在する疎水性アミノ酸の側鎖からなる群より選択される疎水性基であり；

nは、0、1、または2であり；および

qは、0、1、2、3、または4である。

【請求項2】

前記DASH阻害剤のC57BL/6マウスにおける最大耐量は少なくとも10mg/kgであり、該DASH阻害剤が、C57BL/6マウスにおいて前記最大耐量より少ない用量で完全な腫瘍退縮を誘導する、請求項1記載の組成物。

【請求項3】

前記DASH阻害剤が、癌ワクチン療法の一部として投与される、請求項1記載の組成物。

【請求項4】

前記癌ワクチン療法が樹状細胞ワクチン療法である、請求項3記載の組成物。

**【請求項 5】**

前記 D A S H 阻害剤が、抗体治療の抗体依存性細胞傷害を増強する、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 6】**

前記抗体治療が、トラスツズマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、およびリツキシマブからなる群より選択される、請求項 5 記載の組成物。

**【請求項 7】**

前記 D A S H 阻害剤が、1つ以上の化学療法剤と共に投与される、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 8】**

前記化学療法剤が、イピリムマブ、ベムラフェニブ、G D C - 0 8 7 9 、P L X - 4 7 2 0 、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン硫酸塩、カルボプラチニン、クロランプシル、シスプラチン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、エビルビシン塩酸塩、エトポシド、エトポシドリン酸塩、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、インターフェロン、インターフェロン - 2 a 、インターフェロン - 2 b 、インターフェロン - n 3 、インターフェロン - 1 b 、インターロイキン、イリノテカン、メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、メルカプトブリン、メトレキサート、メトレキサートナトリウム、マイトマイシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペントスタチン、ブレドニゾン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン塩酸塩、タキソール、タキソテレ、テニポシド、トポテカン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビン酒石酸塩からなる群より選択される、請求項 7 記載の組成物。

**【請求項 9】**

前記 D A S H 阻害剤が、癌、肉腫、白血病、リンパ腫および骨髄腫からなる群より選択される腫瘍に対する T 細胞免疫を増強する、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 10】**

前記 D A S H 阻害剤が、肺腫瘍、リンパ腫、乳房の腫瘍、結腸直腸腫瘍、甲状腺腫瘍、子宮腫瘍、臍臍腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、腎臍腫瘍、肝臍腫瘍および脳腫瘍からなる群より選択される腫瘍に対する T 細胞免疫を増強する、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 11】**

前記 D A S H 阻害剤が、腫瘍細胞の再攻撃に対して免疫記憶を誘導する、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 12】**

前記患者がヒトである、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 13】**

前記 D A S H 阻害剤が経口投与される、請求項 1 記載の組成物。

**【請求項 14】**

再発を回避するために腫瘍の寛解状態にある患者を治療するための組成物であって、( i )腫瘍に対する T 細胞免疫を増強し、および( i i ) G - C S F および C X C L 1 サイトカインの血清レベルを増加させるために治療的効果量の D A S H 阻害剤を含み、

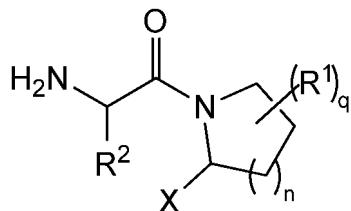
( a )前記治療的効果量で、前記 D A S H 阻害剤は D P P 8 、 D P P 9 および D P P 4 の阻害剤である薬物動態プロファイルにより特徴づけられ；

( b )前記治療的効果量の D A S H 阻害剤は、患者において完全な腫瘍退縮を生じ；

( c )前記 D A S H 阻害剤の治療的効果量は、患者の最大耐量よりも少なく；および

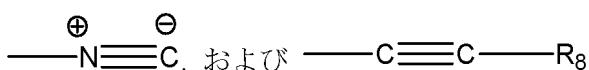
( d )前記 D A S H 阻害剤が下記式 I により表される、組成物：

## 【化2】



式 I

式中、

X は B ( Y<sup>1</sup> ) ( Y<sup>2</sup> ) または C N であり；Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は独立して、O H であるか、もしくはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる基を表し、またはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる 5 員から 8 員の環を形成し；R<sup>1</sup> は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、カルボキシル、エステル、ホルメート、ケトン、チオカルボニル、チオエステル、チオアセテート、チオホルメート、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O H、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - 低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - 低級アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S H、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - 低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - 低級アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、からなる群より選択され；R<sub>7</sub> は、置換または未置換の、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニルまたはヘテロ環を表し；R<sub>8</sub> は独立して、ハロゲン、- CH<sub>3</sub>、または- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub> を表し；m は、0、1、2、3、4、5、または6 であり；R<sup>2</sup> は、n - プロピル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および天然に存在する疎水性アミノ酸の側鎖からなる群より選択される疎水性基であり；n は、0、1、または2 であり； およびq は、0、1、2、3、または4 である。

## 【請求項15】

前記患者がヒトである、請求項14記載の組成物。

## 【請求項16】

前記D A S H 阻害剤が経口投与される、請求項14記載の組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 5】

## 同等物

当業者には、ただの日常的な実験を使用して、ここに記載された本発明の特定の実施の形態に対する多くの同等物を認識する、または解明できるであろう。そのような同等物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

### 他の実施態様

1. 癌を治療する方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 D A S H セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなる方法。
2. 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 1 記載の方法。
3. 前記化合物が、 G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 1 または 2 記載の方法。
4. 前記癌が、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳腫瘍、乳癌、子宮頸癌、絨毛癌、 C N S 癌、結腸直腸癌、結合組織癌、消化器系癌、子宮内膜癌、食道癌、眼癌、頭部と頸部の癌、胃癌 (gastric cancer) 、上皮内腫瘍、腎臓癌 (kidney cancer) 、喉頭癌、白血病、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病、慢性リンパ性白血病、肝臓癌、小細胞性肺癌、非小細胞性肺癌、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、黑色腫、骨髓腫、神経芽細胞腫、口腔癌、卵巣癌、肺臓癌、前立腺癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸癌、腎臓癌 (renal cancer) 、呼吸器系癌、肉腫、皮膚癌、胃癌 (stomach cancer) 、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌、および泌尿器系癌からなる群より選択される、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
5. 前記癌が、前立腺癌、結腸直腸癌、多発性骨髓腫、および非小細胞性肺癌からなる群より選択される、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
6. 前記癌が、肺癌、結腸直腸癌、乳癌、肺臓癌および前立腺癌からなる群より選択される、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
7. 前記癌が肺癌である、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
8. 前記癌が非小細胞性肺癌である、実施態様 7 記載の方法。
9. 前記癌が結腸直腸癌である、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
10. 前記癌が乳癌である、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
11. 前記癌が肺臓癌である、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
12. 前記癌が前立腺癌である、実施態様 1 から 3 いずれか記載の方法。
13. 前記癌が転移性である、実施態様 1 から 1 2 いずれか記載の方法。
14. 前記哺乳類に、治療に効果的な量の腫瘍感作 T 細胞を併用投与する工程をさらに含む、実施態様 1 から 1 3 いずれか記載の方法。
15. 前記腫瘍感作 T 細胞が、前記化合物の投与の前に投与される、実施態様 1 4 記載の方法。
16. 前記腫瘍感作 T 細胞が、前記化合物の投与の後に投与される、実施態様 1 4 記載の方法。
17. 前記腫瘍感作 T 細胞が、前記化合物の投与と同時に投与される、実施態様 1 4 記載の方法。
18. 前記哺乳類に、治療に効果的な量の経口活性腫瘍抗原を併用投与する工程をさらに含む、実施態様 1 から 1 3 いずれか記載の方法。
19. 前記哺乳類に、治療に効果的な量の樹状細胞ワクチンを併用投与する工程をさらに含む、実施態様 1 から 1 3 いずれか記載の方法。
20. アジュvantを投与する工程をさらに含む、実施態様 1 から 1 9 いずれか記載の方法。
21. 前記哺乳類を、外科手術、放射線療法および化学療法からなる群より選択される二次療法で治療する工程をさらに含む、実施態様 1 から 1 3 いずれか記載の方法。
22. 前記二次療法が外科手術である、実施態様 2 1 記載の方法。
23. 前記二次療法が放射線療法である、実施態様 2 1 記載の方法。
24. 前記二次療法が化学療法である、実施態様 2 1 記載の方法。
25. 前記化学療法が、イピリムマブ、ベムラフェニブ、 G D C - 0 8 7 9 、 P L X - 4 7 2 0 、アルデスロイキン、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン硫酸塩、カルボプラチニン、クロランプシル、シスプラチニン、クラドリビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、エトポシド、エトポシドリン酸塩、フロ

クスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ヒドロキシ尿素、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、インターフェロン、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、インターフェロン - n3、インターフェロン - 1b、インターロイキン、イリノテカン、メクロレタミン塩酸塩、メルファラン、メルカブトプリン、メトレキサート、メトレキサートナトリウム、マイトマイシン、ミトキサントロン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペントスタチン、プレドニゾン、ポルフィマーナトリウム、プロカルバジン塩酸塩、タキソール、タキソテレ、テニポシド、トボテカン塩酸塩、ビンプラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビン酒石酸塩からなる群より選択される、実施態様 24 記載の方法。

26. 前記化学療法が、プレオマイシン硫酸塩、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、メトレキサート、メトレキサートナトリウム、パクリタキセル、タキソール、タキソテレ、ビンプラスチン硫酸塩およびビンクリスチン硫酸塩からなる群より選択される、実施態様 24 記載の方法。

27. 前記化学療法がジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤である、実施態様 24 記載の方法。

28. 前記化学療法が、FAP活性化化学療法薬、FAP活性化ジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害剤、またはFAP活性化プロテアソーム阻害剤である、実施態様 24 記載の方法。

29. 前記化学療法がFAP活性化プロテアソーム阻害剤である、実施態様 24 記載の方法。

30. 前記化学療法が抗体である、実施態様 24 記載の方法。

31. 前記抗体が、トラスツズマブ、セツキシマブ、ベバシズマブ、およびリツキシマブからなる群より選択される、実施態様 30 記載の方法。

32. 哺乳類における抗腫瘍免疫力を増加させる方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 DASH セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなる方法。

33. 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 32 記載の方法。

34. 前記化合物が、G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 32 または 33 記載の方法。

35. 前記抗腫瘍免疫力が、肺腫瘍、リンパ腫様、乳房の腫瘍、結腸直腸腫瘍、甲状腺腫瘍、子宮腫瘍、膵臓腫瘍、前立腺腫瘍、皮膚腫瘍、腎臓腫瘍、肝臓腫瘍および脳腫瘍からなる群より選択される腫瘍に対して増加させられる、実施態様 32 から 34 いずれか記載の方法。

36. 前記抗腫瘍免疫力が、肺腫瘍、乳房の腫瘍、結腸直腸腫瘍、膵臓腫瘍および前立腺腫瘍からなる群より選択される腫瘍に対して増加させられる、実施態様 32 から 34 いずれか記載の方法。

37. 前記抗腫瘍免疫力が抗体依存性細胞傷害を含む、実施態様 32 から 36 いずれか記載の方法。

38. 哺乳類における免疫応答を促進させるまたは増強する方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 DASH セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなる方法。

39. 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 38 記載の方法。

40. 前記化合物が、G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 38 または 39 記載の方法。

41. 前記免疫応答が促進される、実施態様 38 から 40 いずれか記載の方法。

42. 前記免疫応答が増強される、実施態様 38 から 40 いずれか記載の方法。

43. 前記免疫応答が抗体依存性細胞傷害を含む、実施態様 38 から 42 いずれか記載の方法。

44. 前記哺乳類が、癌を有するか、または癌を発症する恐れがある、実施態様 38 から

4 3 いずれか記載の方法。

4 5 . 前記哺乳類が癌の小康状態にある、実施態様 3 8 から 4 3 いずれか記載の方法。

4 6 . 前記哺乳類が難治性癌または耐性癌を有する、実施態様 3 8 から 4 3 いずれか記載の方法。

4 7 . 異常細胞増殖により特徴付けられる状態を治療する方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 D A S H セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなる方法。

4 8 . 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 4 7 記載の方法。

4 9 . 前記化合物が、 G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 4 7 または 4 8 記載の方法。

5 0 . 前記異常細胞増殖が、癌、血管増殖性疾患または線維性疾患である、実施態様 4 7 から 4 9 いずれか記載の方法。

5 1 . 前記異常細胞増殖が異常血管形成である、実施態様 4 7 から 4 9 いずれか記載の方法。

5 2 . 哺乳類におけるサイトカインおよび / またはケモカイン產生を増加させる方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 D A S H セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなる方法。

5 3 . 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 5 2 記載の方法。

5 4 . 前記化合物が、 G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 5 2 または 5 3 記載の方法。

5 5 . 哺乳類における T 細胞の產生を促進させるまたは増強する方法であって、その必要のある哺乳類に、複数の哺乳類 D A S H セリンプロテアーゼを阻害する化合物を治療に効果的な量、投与する工程を有してなり、前記 T 細胞が悪性細胞上の抗原を認識するものである方法。

5 6 . 前記化合物が V a l - b o r o P r o ではない、実施態様 5 5 記載の方法。

5 7 . 前記化合物が、 G C S F および C X C L 1 からなる群より選択されるサイトカインの產生を誘導する、実施態様 5 5 または 5 6 記載の方法。

5 8 . 前記 T 細胞の產生が促進される、実施態様 5 5 から 5 7 いずれか記載の方法。

5 9 . 前記 T 細胞の產生が増強される、実施態様 5 5 から 5 7 いずれか記載の方法。

6 0 . 前記悪性細胞が、癌、肉腫、白血病、リンパ腫または骨髄腫である、実施態様 5 5 から 5 9 いずれか記載の方法。

6 1 . 前記哺乳類が、靈長類、イヌ、ウマ、ネコまたはウシである、実施態様 1 から 6 0 いずれか記載の方法。

6 2 . 前記哺乳類がヒトである、実施態様 1 から 6 1 いずれか記載の方法。

6 3 . 前記化合物が経口または非経口投与される、実施態様 1 から 6 2 いずれか記載の方法。

6 4 . 前記化合物が非経口投与される、実施態様 6 3 記載の方法。

6 5 . 前記化合物が経口投与される、実施態様 6 3 記載の方法。

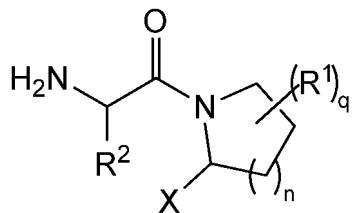
6 6 . 前記化合物が固形の剤型で投与される、実施態様 6 5 記載の方法。

6 7 . 前記固形の剤型が、錠剤、カプセルまたはピルである、実施態様 6 6 記載の方法。

6 8 . 前記固形の剤型が錠剤である、実施態様 6 6 記載の方法。

6 9 . 前記化合物が、用量制限毒性なく、免疫系を促進するのに十分な量で投与される、実施態様 1 から 6 8 いずれか記載の方法。

7 0 . 前記化合物が式 I :



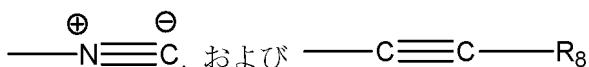
式 I

により表され、式中、

X は B ( Y<sup>1</sup> ) ( Y<sup>2</sup> ) または C N であり；

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は、独立して、OH であるか、もしくはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる基を表し、またはそれらが結合するホウ素原子と一緒に、ボロン酸に加水分解できる 5 員から 8 員の環を形成し；

R<sup>1</sup> は、ハロゲン、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、カルボニル、カルボキシル、エステル、ホルメート、ケトン、チオカルボニル、チオエステル、チオアセート、チオホルメート、アミノ、アシルアミノ、アミド、ニトロ、スルフェート、スルホネート、スルホンアミド、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - OH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - 低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - O - 低級アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - SH、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - 低級アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - S - 低級アルケニル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - S - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - R<sub>7</sub>、アジド、シアノ、イソシアナート、チオシアナート、イソチオシアナート、シアナート、



からなる群より選択され；

R<sub>7</sub> は、置換または未置換アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、またはヘテロ環を表し；

R<sub>8</sub> は、独立して、ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、または- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - CH<sub>3</sub> を表し；

m は、0、1、2、3、4、5、または6 であり；

R<sup>2</sup> は、n - プロピル、C<sub>4</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキニル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>7</sub> ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、および天然に存在する疎水性アミノ酸の側鎖からなる群より選択される疎水性基であり；

n は、0、1、または2 であり；

q は、0、1、2、3、または4 である、実施態様 1 から 6 9 いずれか記載の方法。

7 1 . q が、0、1、または2 である、実施態様 7 0 記載の方法。

7 2 . q が0 である、実施態様 7 0 記載の方法。

7 3 . n が0 である、実施態様 7 0 から 7 2 いずれか記載の方法。

7 4 . n が1 である、実施態様 7 0 から 7 2 いずれか記載の方法。

7 5 . n が2 である、実施態様 7 0 から 7 2 いずれか記載の方法。

7 6 . X が B ( Y<sup>1</sup> ) ( Y<sup>2</sup> ) である、実施態様 7 0 から 7 5 いずれか記載の方法。

7 7 . X が B ( OH )<sub>2</sub> である、実施態様 7 0 から 7 5 いずれか記載の方法。

7 8 . n が1 であり、q が0 であり、X が B ( OH )<sub>2</sub> である、実施態様 7 0 記載の方法。

。

7 9 . R<sup>2</sup> が、t - プチル、イソブチル、ペンチル、シクロヘキシル、ベンジル、およびナフチルからなる群より選択される、実施態様 7 0 から 7 8 いずれか記載の方法。

8 0 . R<sup>2</sup> が、t - プチル、イソブチル、およびペンチルからなる群より選択される、実施態様 7 0 から 7 8 いずれか記載の方法。

8 1 . R<sup>2</sup> が t - プチルである、実施態様 7 0 から 7 8 いずれか記載の方法。

8 2 . R<sup>2</sup> が天然に存在する疎水性アミノ酸の側鎖である、実施態様 7 0 から 7 8 いずれ

か記載の方法。

8 3 . R<sup>2</sup>が、ロイシン、イソロイシン、t e r t - ロイシン、フェニルアラニン、またはトリプトファンの側鎖である、実施態様 7 0 から 7 8 いずれか記載の方法。

8 4 . 式 I の前記化合物が t - プチルG l y - b o r o P r o である、実施態様 7 0 記載の方法。

8 5 . X を担持する炭素での立体化学配置は L である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

8 6 . X を担持する炭素での立体化学配置は D である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

8 7 . R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は L である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

8 8 . R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は D である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

8 9 . X を担持する炭素での立体化学配置は L であり、R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は L である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

9 0 . X を担持する炭素での立体化学配置は L であり、R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は D である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

9 1 . X を担持する炭素での立体化学配置は D であり、R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は L である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。

9 2 . X を担持する炭素での立体化学配置は D であり、R<sup>2</sup>を担持する炭素での立体化学配置は D である、実施態様 7 0 から 8 4 いずれか記載の方法。