

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-531522

(P2023-531522A)

(43)公表日 令和5年7月24日(2023.7.24)

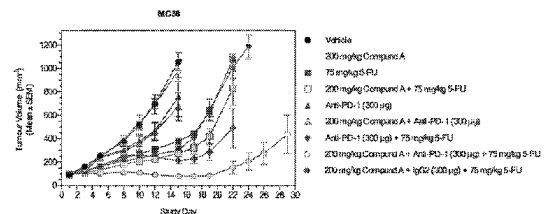
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/02		4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全209頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-579740(P2022-579740)				
(86)(22)出願日	令和3年6月25日(2021.6.25)				
(85)翻訳文提出日	令和5年2月21日(2023.2.21)				
(86)国際出願番号	PCT/US2021/039248				
(87)国際公開番号	WO2021/263205				
(87)国際公開日	令和3年12月30日(2021.12.30)				
(31)優先権主張番号	63/044,926				
(32)優先日	令和2年6月26日(2020.6.26)				
(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, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く				
(71)出願人	518005894 シーブイ6 セラピューティクス (エヌ アイ) リミテッド イギリス国 ビーティー1 6ディーエヌ ベルファスト, マレー ストリート 4, マレー ハウス				
(74)代理人	100078282 弁理士 山本 秀策				
(74)代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹				
(74)代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏				
(74)代理人	100181641 弁理士 石川 大輔				
(74)代理人	230113332 最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 デオキシウリジントリホスファターゼ阻害剤との併用療法

(57)【要約】

免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法およびがんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が、本明細書で提供され、方法は、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ (dUTPase) 阻害剤および免疫療法剤を対象に投与するステップを含み、必要に応じて、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および前記免疫療法剤を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、または有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および有効量の免疫療法剤を前記対象に投与するステップを含む、方法。

【請求項 4】

有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数を前記対象に投与するステップをさらに含む、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

処置後の前記対象が、腫瘍応答、腫瘍サイズの減少、腫瘍負荷の減少、全生存期間の増大、無増悪生存期間の増大、転移の阻害、生活の質の改善、毒性の最小化、および副作用の回避から選択される 1 つまたはそれより多いエンドポイントを経験する、請求項 3 または請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記がんが、循環器系；呼吸器；胃腸系泌尿生殖器系；肝臓（live）；骨；神経系；生殖系；血液系；口腔；皮膚ならびに結合組織および軟組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭および／または頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、ならびにリンパ節のがんから選択され、必要に応じて、前記がんが固形腫瘍であるか、または代替的に、前記がんが液状がんであり、さらに必要に応じて、前記がんが原発性がんもしくは転移である、請求項 3～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記がんが、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫を含む、請求項 3～5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

がん細胞の増殖を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および有効量の免疫療法剤に接触させるステップを含む、方法。

【請求項 9】

前記細胞を、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複수에接触させるステップをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記接触させるステップが *in vitro* で行われる、請求項 8～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

前記接触させるステップが *in vivo* で行われる、請求項 8～9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

a. がん細胞における細胞質 DNA の放出を刺激する；

b. 抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞にお

10

20

30

40

50

ける前記抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；

c．刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における前記刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増加させる；

d．がん細胞からの損傷関連分子パターン（DAMP）タンパク質の放出または発現を誘導する

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

前記がん細胞を、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数に接触させるステップを含む、方法。

【請求項13】

前記DAMPがHMG B1またはその機能的等価物を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記DAMPがカルレティキュリンまたはその機能的等価物を含む、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記がん細胞が、循環器系；呼吸器；胃腸系泌尿生殖器系；肝臓；骨；神経系；生殖系；血液系；口腔；皮膚ならびに結合組織および軟組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭および／または頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、ならびにリンパ節のがんから選択されるがんの細胞であり、必要に応じて、前記がんが固形腫瘍であるか、または代替的に、前記がんが液状がんであり、さらに必要に応じて、前記がんが原発性がんもしくは転移である、請求項8～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記がん細胞が、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫に由来する、請求項8～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記チミジル酸生合成の阻害剤が、5-フルオロウラシル、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ノラトレキセド、プレビトレキセド、GS7904L、カペシタビン、メトトレキサート、プラトレキサート、CT-900、NUC-3373、またはそれらの2つ以上の組合せを含む、請求項2、4、9、または12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記チミジル酸生合成の阻害剤が、S-1、S-1とフォリン酸との組合せ、FOLFFOX、FOLFFOX4、FOLFIRI、MOF、デフレキシフォル、アルフォリチキソリン、または5-FUと、放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、もしくはレバミゾールから選択される1つまたは複数との組合せを含む、請求項2、4、9、または12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記チミジル酸生合成の阻害剤が葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤である、請求項2、4、9、または12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、ミトキサントロン、エトポシドまたはテニポシドを含む、請求項2、4、9、または12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記免疫療法剤が、単一特異性抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体および二重特異性免疫細胞エンゲージャーから必要に応じて選択されるモノクローナル抗体、抗体-薬物コンジュゲート、CAR NK療法、CAR T療法、CAR細胞傷害性T療法、CARガ

10

20

30

40

50

ンマーデルタT療法、CAR NK療法から必要に応じて選択されるCAR療法、細胞療法、抑制性免疫チェックポイントの阻害剤またはアンタゴニスト、活性化リガンドから必要に応じて選択される刺激性免疫チェックポイントの活性化剤またはアゴニスト、免疫調節剤、がんワクチン、ならびに必要に応じて腫瘍溶解性ウイルス療法においてそれらの各々を対象に送達するベクターから選択される1つまたは複数を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記モノクローナル抗体が、リツキシマブ、ブリナツモマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、ベバシズマブ、ベバシズマブ－a w w b、セツキシマブ、パニツムマブ、オフアツムマブ、デノスマブ、ベルツズマブ、オビヌツズマブ、エロツズマブ、ラムシルマブ、ジヌツキシマブ、ダラツムマブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ－d k s t、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、AMF514 (MEDIO680)、バルスチリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、トレメリマブ、ザリフレリマブ、およびAGEN1181から選択される、請求項21に記載の方法。

10

【請求項23】

前記抗体－薬物コンジュゲートが、モキセツモマブパストトクス－t d f k、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、タグラクソフスプ－e r z s、ポラツズマブベドチン－p i i q、エンホルツマブベドチン－e j f v、トラスツズマブデルクステカン、およびサシツズマブゴビテカン－h z i yから選択される、請求項21に記載の方法。

20

【請求項24】

前記CAR細胞療法が、チサゲンレクロイセルおよびアキシカバゲン・シロルユーセルから選択されるCAR T細胞療法である、請求項21に記載の方法。

【請求項25】

前記免疫調節剤が、インターロイキン、アルデスロイキン、インターフェロンアルファ－2 a / 2 b、ペキシダルチニブ、エリスロポエチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイド、およびイミキモドから選択される、請求項21に記載の方法。

30

【請求項26】

前記がんワクチンが、CG生 (THERACYS (登録商標)) およびシプロイセル－T (PROVENGE (登録商標)) から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項27】

前記腫瘍溶解性ウイルス療法が、オンコリン (H101) およびタリモゲン・ラハーパレペック (IMLYGIC (登録商標)) から選択される、請求項21に記載の方法。

【請求項28】

前記免疫療法剤が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、および抗体断片から選択される1つまたは複数を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項29】

前記免疫療法剤がチェックポイント阻害剤を含む、請求項1～11のいずれか一項に記載の方法。

【請求項30】

前記チェックポイント阻害剤が、GS4224、AMP－224、CA－327、CA－170、BMS－1001、BMS－1166、ペプチド－57、M7824、MGD013、CX－072、UNP－12、NP－12、またはそれらの2つ以上の組合せを含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記チェックポイント阻害剤が、抗PD－1剤、抗PD－L1剤、抗CTLA－4剤、抗

50

L A G - 3 剤、抗 T I M - 3 剤、抗 T I G I T 剤、抗 V I S T A 剤、抗 B 7 - H 3 剤、抗 B T L A 剤、抗 I C O S 剤、抗 G I T R 剤、抗 4 - 1 B B 剤、抗 O X 4 0 剤、抗 C D 2 7 剤、抗 C D 2 8 剤、抗 C D 4 0 剤、および抗 S i g l e c - 1 5 剤から選択される 1 つまたは複数を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記チェックポイント阻害剤が、抗 P D 1 剤または抗 P D - L 1 剤を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記抗 P D 1 剤が、抗 P D 1 抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記抗 P D 1 抗体が、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、A M F 5 1 4、バルスチリマブ、またはそれらの 2 つ以上の組合せを含む、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記抗 P D - L 1 剤が、抗 P D - L 1 抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記抗 P D - L 1 抗体が、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、エンバフォリマブ、またはそれらの 2 つ以上の組合せを含む、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記チェックポイント阻害剤が抗 C T L A - 4 剤を含む、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記抗 C T L A - 4 剤が、抗 C T L A - 4 抗体またはその抗原結合断片を含む、請求項 3 7 に記載の方法。

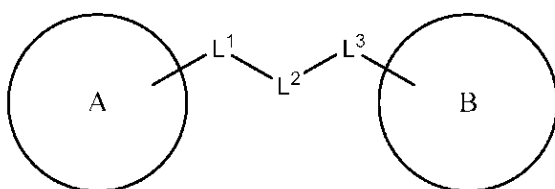
【請求項 3 9】

前記抗 C T L A - 4 抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ザリフレリマブ、もしくは A G E N 1 1 8 1、またはそれらの組合せを含む、請求項 3 8 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 d U T P a s e 阻害剤が、式 (I) の化合物：

【化 1 2 0】



(I)

(式中、
A は

10

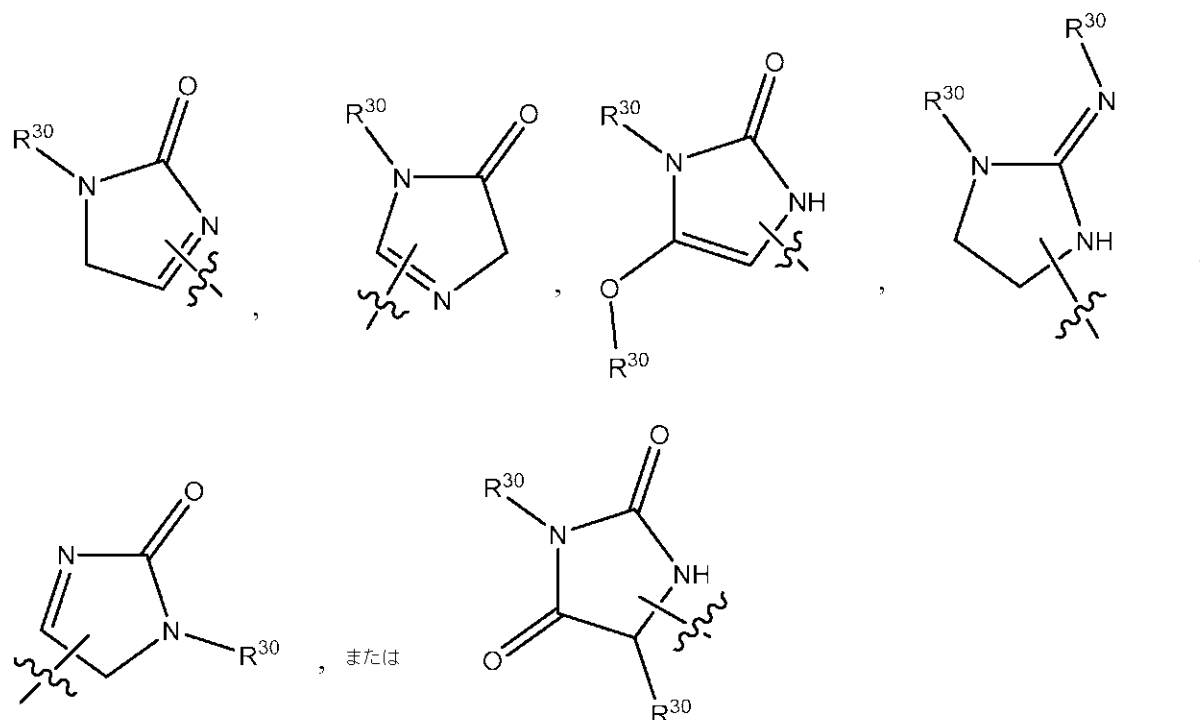
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

20

であり；

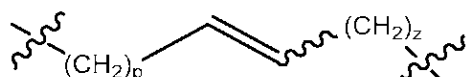
各 R^{30} は、独立して、水素；必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシ；必要に応じて置換されたアミノ、例えば $-NH_2$ またはそのモノもしくはジ置換形態；必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル；必要に応じて置換されたヒドロキシ；または Z であり；

L^1 は：

— $(CH_2)_q$ — (式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、前記必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり；qは3、4、5、6、7、または8である)、

30

【化 1 2 2】



40

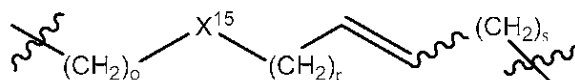
(式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、前記必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり、pは0、1、2、3、4、または5であり、zは0、1、2、3、4、または5である)；

— $(CH_2)_m - X^{15} - (CH_2)_n$ — (式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくは

50

それより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、前記必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり；mは0、1、2、または3であり、nは0、1、2、3、4、5、6、または7である）；あるいは

【化123】



10

（式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、前記必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり；oは0、1、2、または3であり；rは、1、2または3であり；sは0、1、2、3、または4であり；

20

X^{15} は NR^{40} 、O、またはSであり、 R^{40} は、Hまたは $C_1 - C_{10}$ アルキルである）

であるか、あるいは

L^1 は $-L^{11} - L^{12} - L^{13} -$ （式中、 L^{11} はAに結合しており、 L^{11} はO、S、NR、 $C_1 - C_2$ アルキレン、 C_2 アルケニレン、 C_2 ヘテロアルキレン、 C_3 ヘテロアルケニレンであり、 L^{12} はアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^{13} は結合または必要に応じて置換された $C_1 - C_5$ アルキレンであり、RはHまたは $C_1 - C_3$ アルキルである）であり；

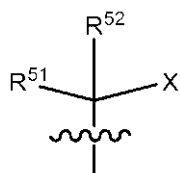
L^2 は、 $-SO_2NR^{50}-$ （式中、硫黄は L^1 に結合している）； $-NR^{50}SO_2-$ （式中、窒素は L^1 に結合している）； $-C(O)NR^{50}-$ （式中、炭素は L^1 に結合している）； $-NR^{50}C(O)-$ （式中、窒素は L^1 に結合している）； $-NR^{50}SO_2NR^{50}-$ ；または $-NR^{50}CONR^{50}-$ であり；

30

各 R^{50} は、独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキニル、またはZであり；

Zは

【化124】



40

であり、

各 R^{51} および R^{52} は、独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルであり；

Xは、必要に応じて置換されたヒドロキシ基、必要に応じて置換された NH_2 基、また

50

は必要に応じて置換された S H 基であり；

L³ は、結合、必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキレン、必要に応じて置換された C₂ - C₆ ヘテロアルキレン、必要に応じて置換された C₂ - C₆ アルケニレン、必要に応じて置換された C₃ - C₆ ヘテロアルケニレン、必要に応じて置換された C₂ - C₆ アルキニレン、または必要に応じて置換された C₃ - C₆ ヘテロアルキニレンであり；

B は、必要に応じて置換された 6 ～ 10 員のアリール；必要に応じて置換された 5 ～ 15 員のヘテロアリール；必要に応じて置換された 4 ～ 15 員のヘテロシクリル；または必要に応じて置換された 3 ～ 15 員のシクロアルキルであり、シクロアルキルの場合、好ましくは少なくとも 4 員、またはより好ましくは 5 ～ 10 員のシクロアルキルである）

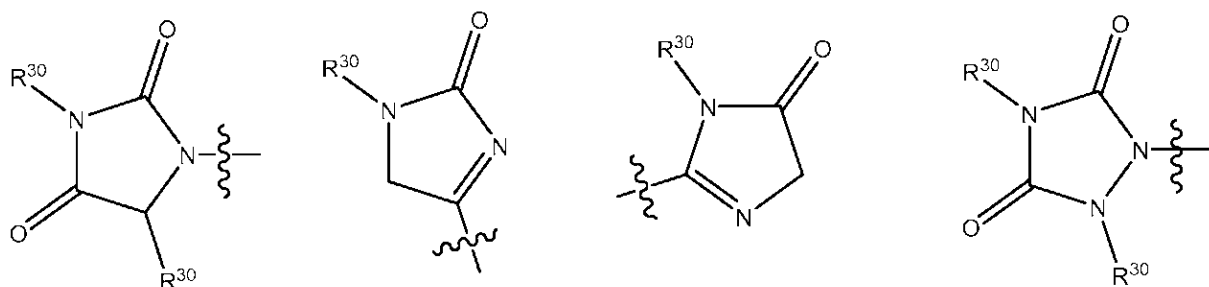
である、請求項 1 ～ 39 のいずれかに記載の方法。

10

【請求項 41】

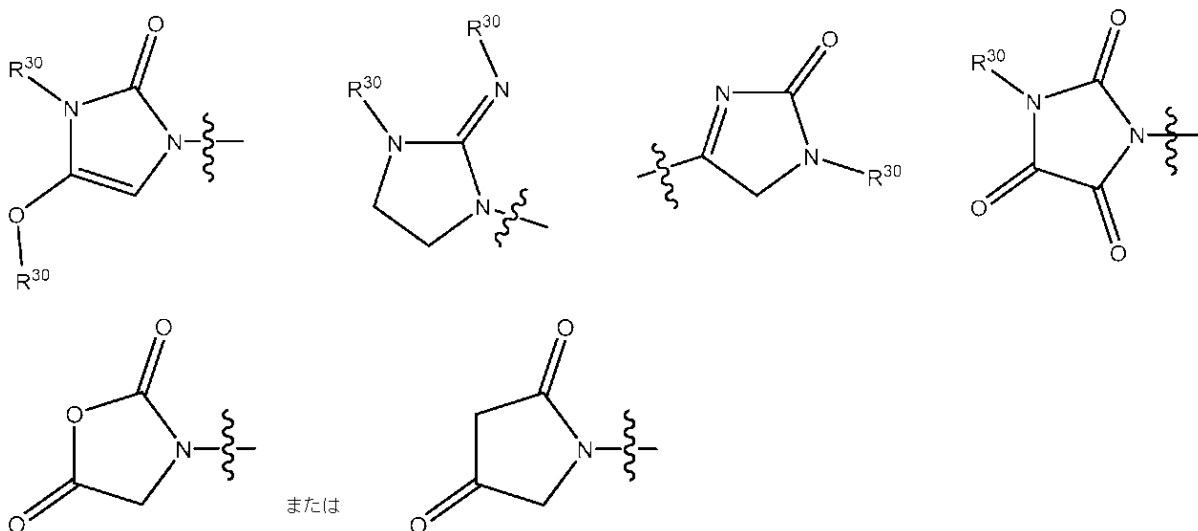
A が、

【化 125-1】



20

【化 125-2】



30

である、請求項 40 に記載の方法。

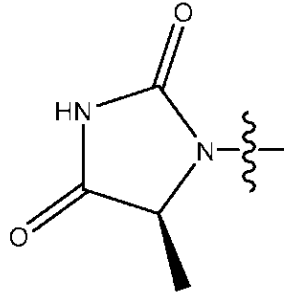
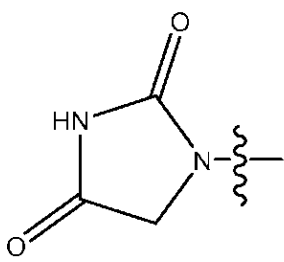
40

【請求項 42】

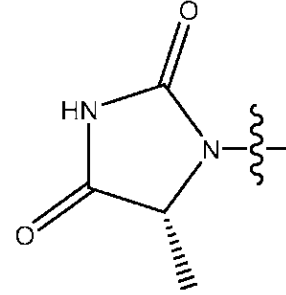
A が、

50

【化 1 2 6】



または



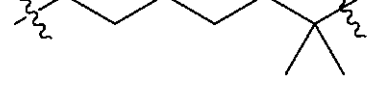
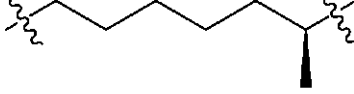
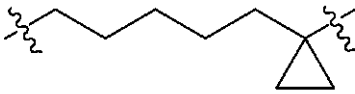
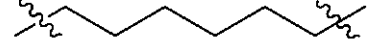
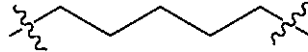
10

である、請求項 4 0 または請求項 4 1 に記載の方法。

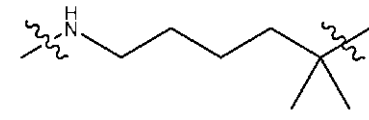
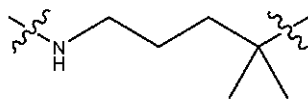
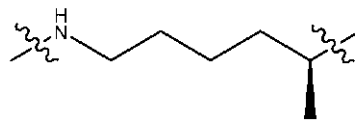
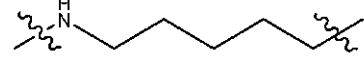
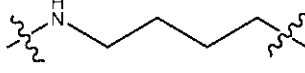
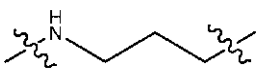
【請求項 4 3】

L¹ が、

【化 1 2 7 - 1】



20

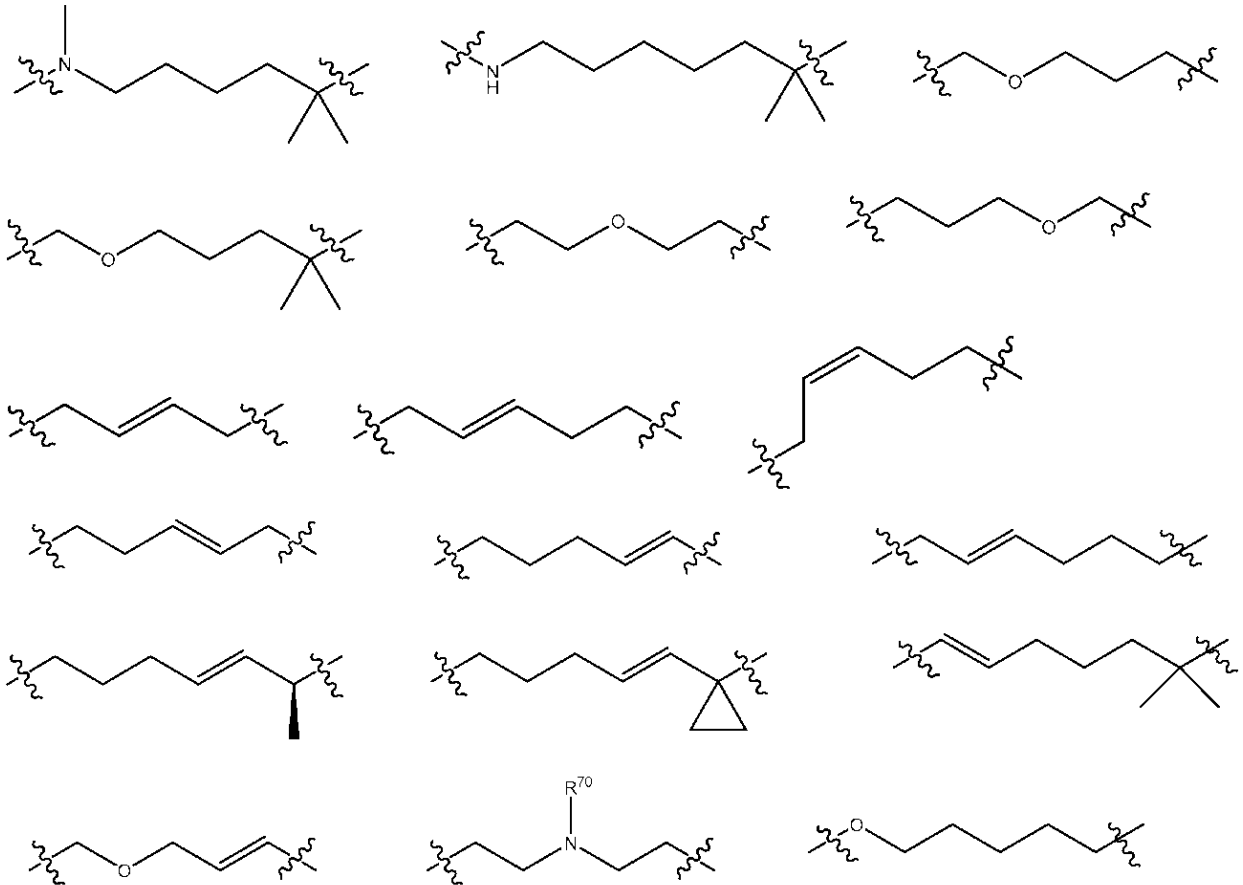


30

40

50

【化 1 2 7 - 2】



10

20

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁－C₆アルコキシで必要に応

30

じて置換されたC₁－C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁－C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）からなる群から選択され、ここで、該部分の左側がA

に結合しており、R⁷⁰が必要に応じて置換されたC₁－C₁₀アルキルである、請求項40～42のいずれか一項に記載の方法。

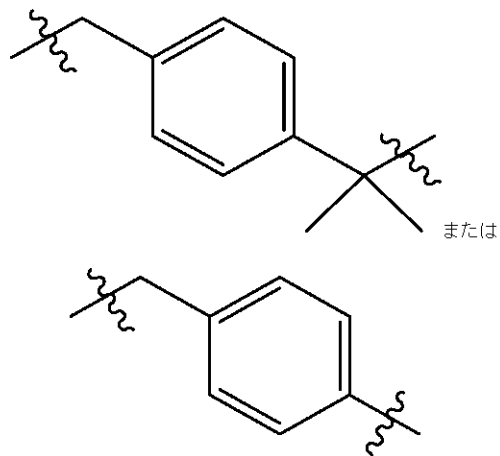
【請求項44】

L¹が、

40

50

【化 1 2 8】



10

またはこれらの各々の必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁～C₆アルコキシで必

要に応じて置換されたC₁～C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁～C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）であり、ここで、該部分の左側がAに結合して

20

いる、

請求項40～42のいずれか一項に記載の方法。

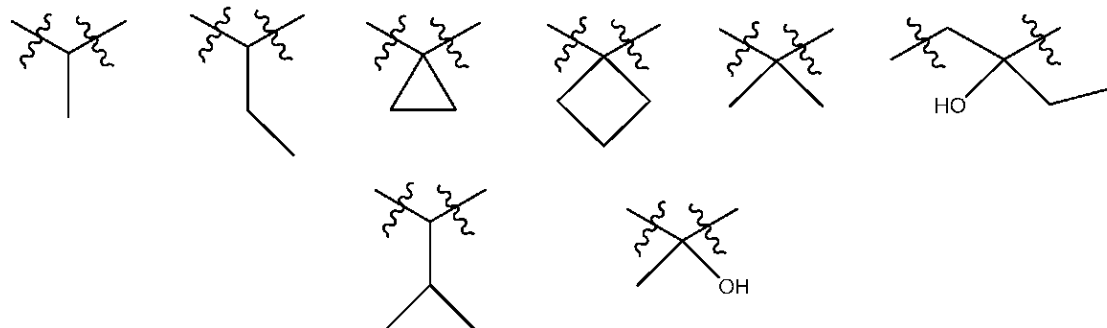
【請求項45】

L²が-S(O)₂NR⁵⁰であり、ここで、該硫黄はL¹に結合している、請求項40～44のいずれか一項に記載の方法。

【請求項46】

L³が、

【化 1 2 9】



30

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁～C₆アルコキシで必要に

に応じて置換されたC₁～C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁～C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられ、ここで、該部分の左側がL²に結合している）からなる群から選択される、

請求項40～45のいずれか一項に記載の方法。

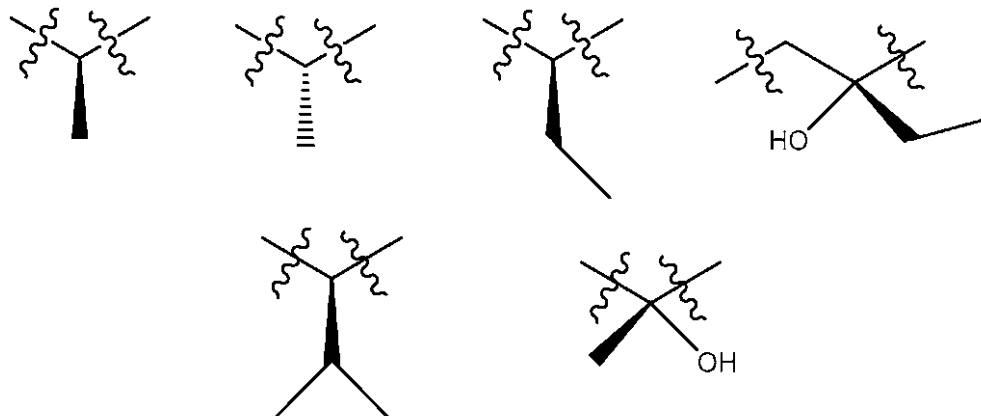
40

【請求項47】

L³が、

50

【化 1 3 0】



10

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁－C₆アルコキシで必要に応

じて置換されたC₁－C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁－C₆アルコキシ；および、ハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）からなる群から選択され、ここで、該部分の左側がL²に結合している、

20

請求項40～45のいずれか一項に記載の方法。

【請求項48】

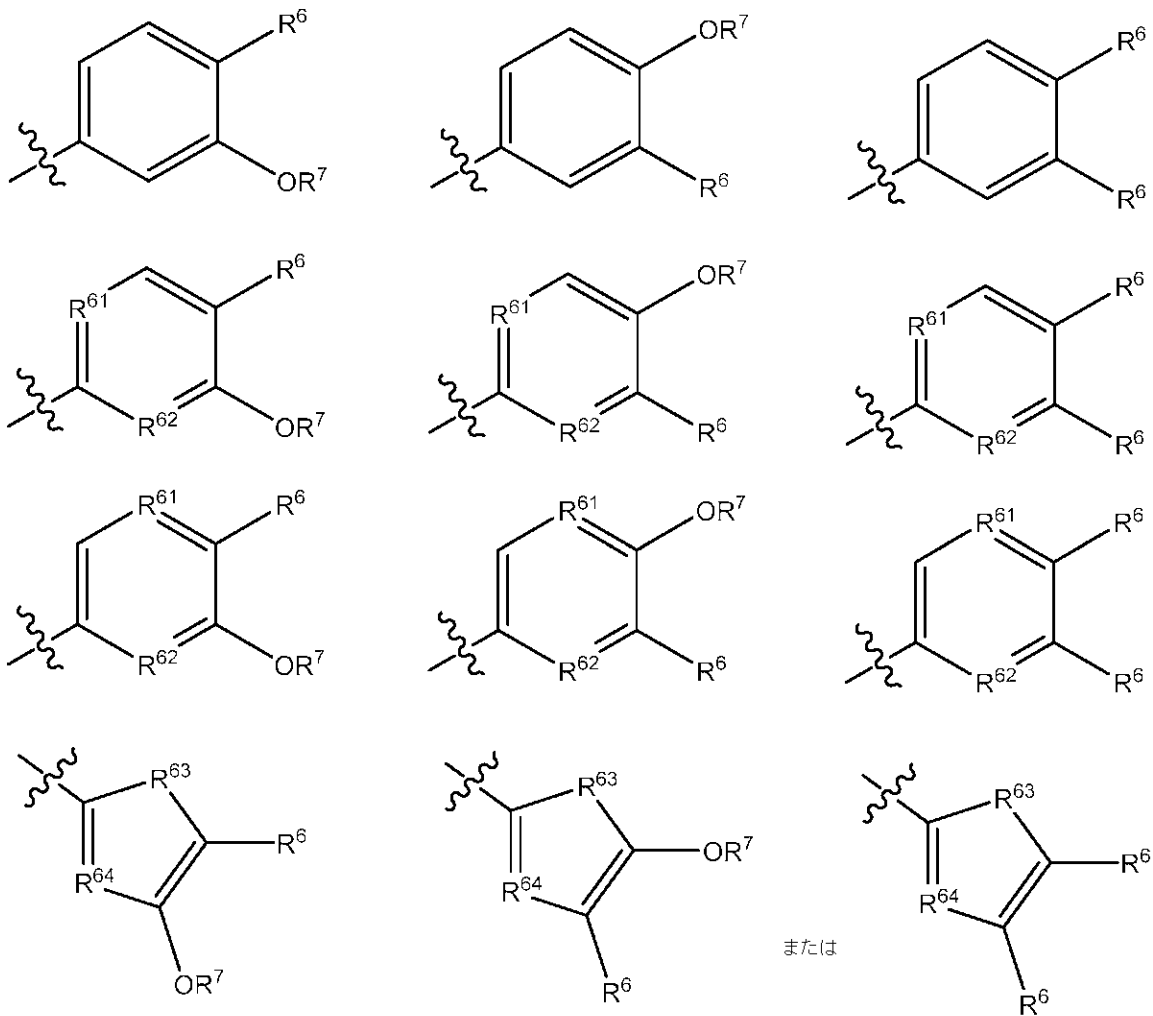
Bが、

30

40

50

【化 1 3 1】



10

20

30

からなる群から選択され、ここで、

各 R^6 は独立して水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、またはハロであり；

各 R^7 は独立して必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル、または必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリール（例えば必要に応じて置換されたフェニルなど）であるか；または

R^6 と R^7 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；または 2 つの R^6 基は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；

各 R^{61} および各 R^{62} は独立して、N または CH であり、ただし、 R^{61} と R^{62} の少なくとも一つは N であり、

各 R^{63} は独立して NR^{90} 、S、または O であり；

各 R^{64} は独立して N または CH であり；そして、

各 R^{90} は独立して水素または R^7 である、

請求項 40 ～ 47 のいずれか一項に記載の方法。

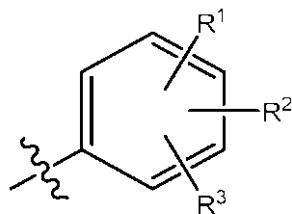
【請求項 49】

B が、

40

50

【化 1 3 2】



(式中、

各 $R^1 \sim R^3$ は、独立して、H、ハロ、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル、もしくは $-OR^{20}$ であるか、または $R^1 \sim R^3$ のうちの 2 つが隣接する炭素原子上にある場合には、2 つのそのような置換基は、それらが結合する原子と共に必要に応じて置換された 5～7 員環を形成し；

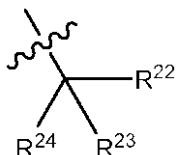
10

R^{20} は、 $(CH_2)_w - R^{21}$ 、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、；

R^{21} は、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリール、必要に応じて置換された 5～15 員のヘテロアリール、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル、必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル)、または

20

【化 1 3 3】



(式中、各 $R^{22} \sim R^{24}$ は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルもしくはヒドロキシであるか、または $R^{22} \sim R^{24}$ のうちの 2 つが、それらが結合する炭素原子と共に 3～7 員環を形成し；

w は、1、2、3、4 または 5 である)

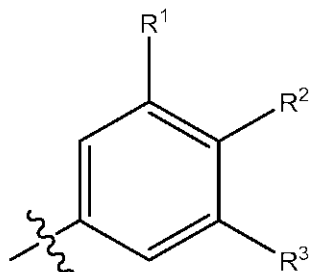
30

である、請求項 40～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

B が、

【化 1 3 4】



40

である、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

R^1 が H である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 52】

R^3 が、H または $-OR^{20}$ である、請求項 50 に記載の方法。

【請求項 53】

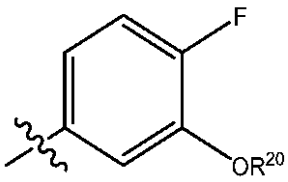
R^2 が、F または H である、請求項 50 に記載の方法。

50

【請求項 5 4】

B が、

【化 1 3 5】



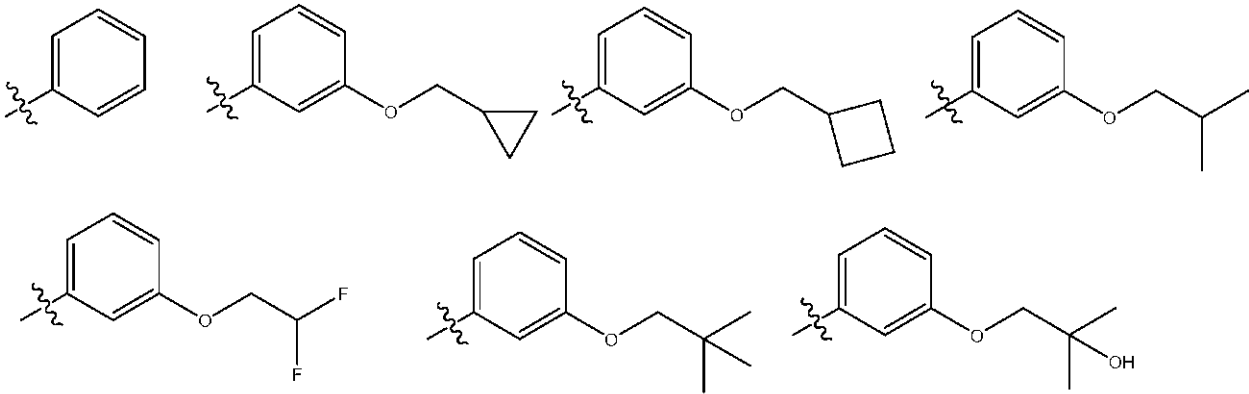
である、請求項 5 0 に記載の方法。

10

【請求項 5 5】

B が、

【化 1 3 6 - 1】



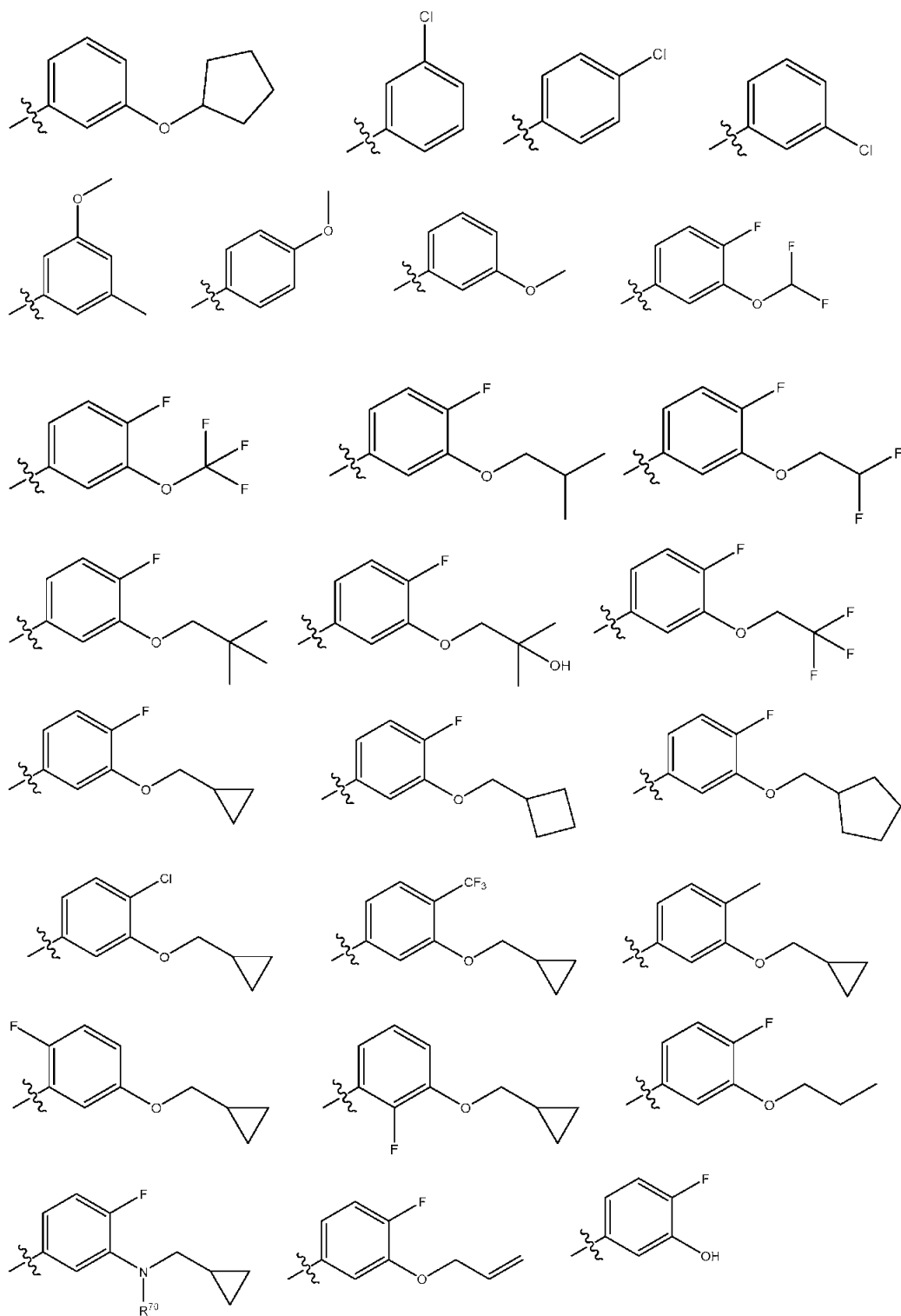
20

30

40

50

【化 1 3 6 - 2】



10

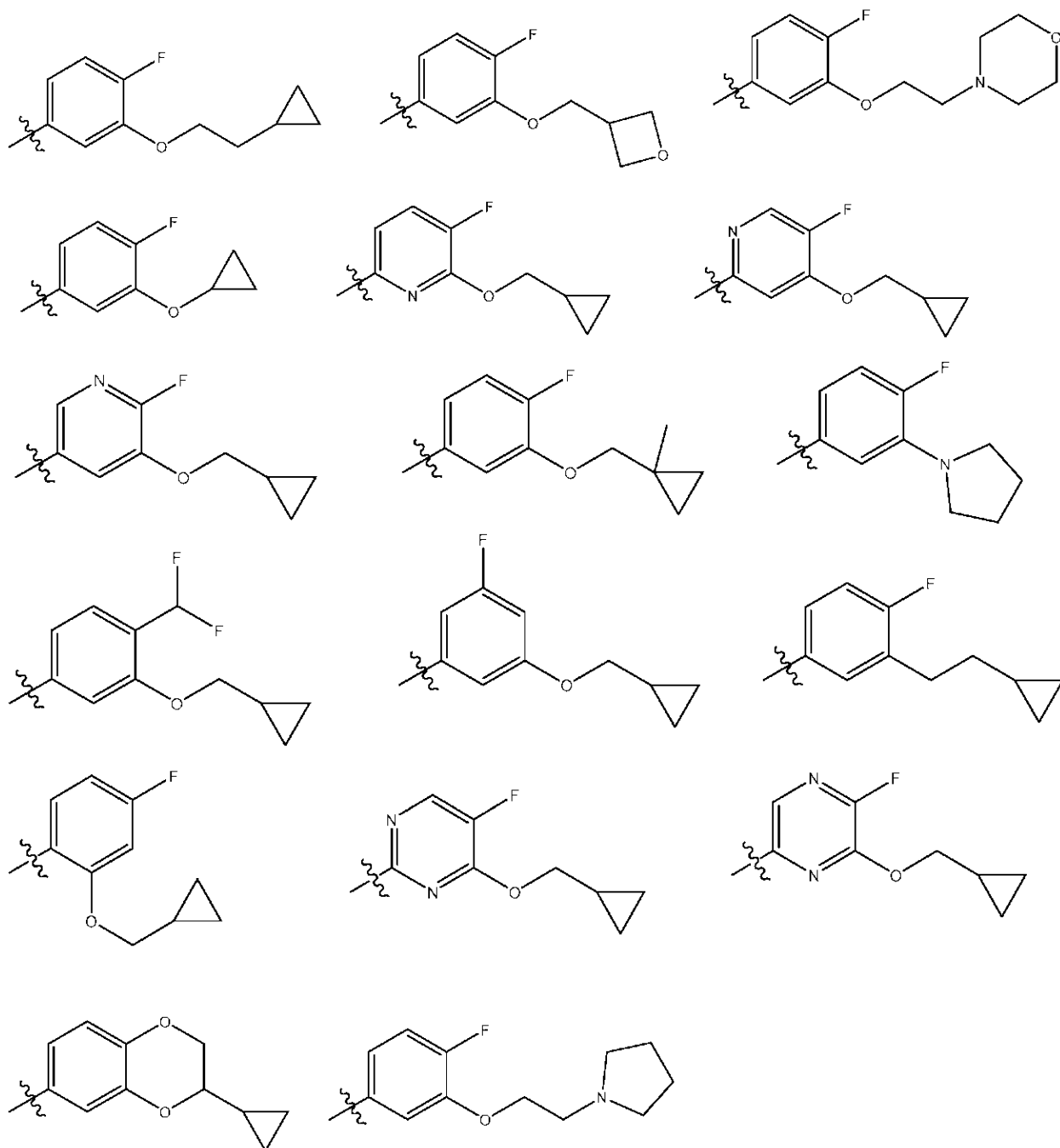
20

30

40

50

【化 1 3 6 - 3】



10

20

30

(式中

前記アルコキシ基はさらに必要に応じて置換されており、ここで、1～5つ、好ましくは1～3つの水素原子は必要に応じて置換されており、好ましい置換基には、1～3つのハロ、例えばフルオロ、および／または C_1-C_6 アルコキシで必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル；必要に応じて置換された C_1-C_6 アルコキシ；ならびにハロ、好ましくはフルオロが含まれるが、これらに限定されず；

40

前記シクロプロピル基などの前記環部分は、1～3つのハロ、好ましくは1～2つのハロでさらに必要に応じて置換されており；

前記酸素原子と、前記環部分、例えば前記シクロプロピル基との間のメチレン基は、1～2つの C_1-C_6 アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル基で必要に応じて置換されており；

R^{70} は、必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである)

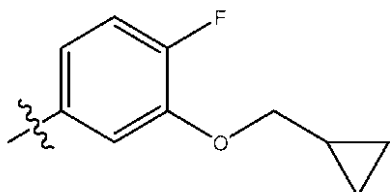
50

からなる群から選択される、請求項 40～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

B が、

【化 137】



10

である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記 d U T P a s e 阻害剤が、表 1～9 から選択される化合物である、請求項 1～39 のいずれか一項に記載の方法。

【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、その全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる、2020年6月26日に提出された35 U. S. C. 119 (e) に基づく米国仮特許出願第63/044,926号の優先権を主張する。

20

【背景技術】

【0002】

開示の分野

本開示は、いくつかの態様において、デオキシウリジントリホスファターゼ阻害剤と、がんを処置するための他の活性薬剤との併用療法の分野におけるものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0003】

30

概要

一態様では、ある量のデオキシウリジントリホスファターゼ (d U T P a s e) 阻害剤および免疫療法剤を対象に投与するステップを含む、または本質的にそれからなる、またはそれからなる、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法が本明細書で提示される。一態様では、この量は有効量、例えば治療有効量である。

【0004】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提示され、方法は、ある量のデオキシウリジントリホスファターゼ (d U T P a s e) 阻害剤および有効量の免疫療法剤を対象に投与するステップを含む、または本質的にそれからなる、またはそれからなる。一態様では、この量は有効量、例えば治療有効量である。

40

【0005】

別の態様では、がん細胞を、ある量のデオキシウリジントリホスファターゼ (d U T P a s e) 阻害剤および有効量の免疫療法剤に接触させるステップを含む、または本質的にそれからなる、またはそれからなる、がん細胞の増殖を阻害する方法が本明細書で提示される。一態様では、この量は有効量、例えば治療有効量である。

【0006】

別の態様では、

a. がん細胞における細胞質 DNA の放出を刺激する；

b. 抑制性免疫チェックポイント分子 (例えば、PD-L1) を発現するがん細胞にお

50

ける抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；

c．刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増加させる；

d．がん細胞からの損傷関連分子パターン（DAMP）タンパク質の放出または発現を誘導する

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、ある量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数に接触させるステップを含む、または本質的にそれからなる、またはなおさらにそれからなる、方法が本明細書で提示される。一態様では、この量は有効量、例えば治療有効量である。

10

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、29日間の研究の経過にわたるネズミMC38同系結腸がんモデルにおける5-FUおよび抗PD-1抗体と組み合わせた化合物Aの抗腫瘍効果を示す。提示されているデータは、平均腫瘍体積±SEMである。各群のデータポイントは、 $1000\text{ mm}^3 \pm 50\text{ mm}^3$ の最大許容腫瘍体積に達したときに、最初の動物をその処置のための研究から取り除いた日に停止する。チューキーの多重比較検定 $p < 0.05$ および 0.001 （19日目に、化合物A + 5-FU + 抗PD-1を、5-FU + 抗PD-1と比較した場合）を伴う、19日目および22日目の一元配置ANOVA $p < 0.0001$ 。

20

【0008】

【図2】図2は、29日間の研究の過程にわたるMC38同系結腸がんモデルに対しての各処置群内の各動物（ $n = 8$ ）についての個々の腫瘍体積を示す。各動物のデータポイントは、 $1000\text{ mm}^3 \pm 50\text{ mm}^3$ の最大許容腫瘍体積に達して、動物を研究から取り除いた日に停止する。* 1匹の完全な退縮を含む；† 組織病理学的に確認された4匹の完全奏効を含む。

【0009】

【図3】図3は、研究にわたるネズミMC38同系結腸がんモデルにおける全処置群にわたるマウス体重（平均±SEM）をグラムで示す。16から26日目は、動物が最大許容腫瘍体積に達し、研究から取り除かれるため、1群あたりの動物数は様々である。一元配置ANOVA $p = \text{ns}$ 。すべての動物が研究に参加していた16日目まで、各処置群の平均値間に統計学的有意差はなかった。

30

【0010】

【図4】図4は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける処置後の線維症対腫瘍含有量についての腫瘍標本の組織病理学的分析を示す。グラフは、10日目に取り出されたMC38同系結腸腫瘍についての腫瘍含有量および線維症の平均±SEMパーセンテージを示す。10日目の一元配置ANOVA $p < 0.0001$ ；線維症についての多重比較検定：ビヒクル対化合物A + 5-FU + 抗PD-1 *** $p < 0.001$ ；腫瘍含有量についての多重比較検定：ビヒクル対化合物A + 5-FU + 抗PD-1 *** $p < 0.001$ 。

40

【0011】

【図5】図5は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける10日目での化合物A + 5-FUおよび抗PD-1抗体で処置した後の増強されたCD8⁺T細胞の浸潤を示す腫瘍標本の免疫組織化学分析を示す。グラフは、各処置群から10日目に取り出されたMC38同系結腸腫瘍についての 1 mm^2 あたりのCD8⁺陽性T細胞の平均±SEM腫瘍内密度を示す。10日目の一元配置ANOVA *** $p < 0.001$ ；CD8⁺についての多重比較検定：5-FU + 抗PD-1対化合物A + 5-FU + 抗PD-1 **** $p < 0.0001$ 。

【0012】

【図6】図6は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける10日目での化合物A + 5

50

－F Uおよび抗PD－1抗体で処置した後の増強されたCD4＋T細胞の浸潤を示す腫瘍標本の免疫組織化学分析を示す。グラフは、各処置群から10日目に取り出されたMC38同系結腸腫瘍についての1mm²あたりのCD4＋陽性T細胞の平均±SEM腫瘍内密度を示す。10日目の一元配置ANOVA＝**** $p < 0.0001$ ；CD4⁺についての多重比較検定：5－F U＋抗PD－1対化合物A＋5－F U＋抗PD－1** $p = < 0.01$ 。

【0013】

【図7】図7は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける10日目での化合物A＋5－F Uおよび抗PD－1抗体で処置した後の増強されたCD3＋免疫細胞の浸潤を示す腫瘍標本の免疫組織化学分析を示す。グラフは、各処置群から10日目に取り出されたMC38同系結腸腫瘍についての1mm²あたりのCD3＋陽性免疫細胞の平均±SEM腫瘍内密度を示す。10日目の一元配置ANOVA＝ $p < 0.05$ ；CD3⁺についての多重比較検定：ビヒクル対化合物A＋5－F U＋抗PD－1** $p = < 0.01$ 。

10

【0014】

【図8】図8は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける10日目での化合物A＋5－F Uおよび抗PD－1抗体で処置した後の増強されたCD45＋免疫細胞の浸潤を示す腫瘍標本の免疫組織化学分析を示す。グラフは、各処置群から10日目に取り出されたMC38同系結腸腫瘍（ $n = 4$ ）についての1mm²あたりのCD45＋陽性免疫細胞の平均±SEM腫瘍内密度を示す。10日目の一元配置ANOVA： $p = 0.06$ ；10日目のCD45⁺についての多重比較検定：ビヒクル対化合物A＋5－F U＋抗PD－1* $p = < 0.05$ 。

20

【0015】

【図9】図9は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける10日間の研究期間中の腫瘍体積を示す。提示されているデータは、4日目に $n = 8$ 、10日目に $n = 4$ の動物を用いた平均±SEMである（バイオマーカー分析のための最初のコホートは4日目に安楽死させた）。一元配置ANOVA、4日目 $p < 0.001$ および10日目 $p < 0.0001$ 。ビヒクル対化合物A＋5－F U＋抗PD－1についてのテューキーの多重比較検定：4日目 $p < 0.001$ および10日目 $p < 0.001$ 。

【0016】

【図10】図10は、ネズミMC38同系結腸がんモデルにおける全処置群にわたるマウス体重を示す。グラフは、研究の期間にわたるMC38同系結腸がんモデルについての各処置群の平均±SEM体重をグラムで示す。提示されているデータは、4日目に $n = 8$ 、10日目に $n = 4$ の動物を用いた平均±SEMである（バイオマーカー分析のための最初のコホートは4日目に安楽死させた）。4日目および10日目の一元配置ANOVA $p = ns$ 。

30

【0017】

【図11】図11は、総PD－L1発現を測定するウェスタンブロッティングを示し、化合物AがPD－L1のF U d R媒介誘導を遮断し、黒色腫、乳がん、結腸がん、非小細胞肺癌（NSCLC）および膵臓がん細胞株におけるPD－L1の発現の減少をもたらすことを実証している。がん細胞株を、ビヒクル対照、12.5μMの化合物A、1μMのF U d R、および12.5μMの化合物Aと1μMのF U d Rとの組合せで処置した。PD－L1の発現を処置後12時間および24時間の両方で測定した。黒色腫、MeWo；乳房、MCF－7；結腸、HCT116；NSCLC、H460および膵臓、PANC－1。ベーターアクチンは、総タンパク質負荷を制御するために使用される追加のタンパク質である。

40

【0018】

【図12】図12は、化合物A、F U d Rおよび化合物AとF U d Rとの組合せで処置された、PANC－1膵臓がんおよびMCF－7乳がん細胞において、フローサイトメトリーによって検出された細胞表面のPD－L1発現を示す。PANC－1細胞における細胞表面のPD－L1発現を刺激することが公知なインターフェロンガンマ（IFN－γ）を

50

、陽性対照として使用した。陽性集団のパーセンテージおよび蛍光強度の中央値を測定し、Microsoft ExcelおよびGraphPad Prism 6で分析した。統計分析は、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVAからなった。

【0019】

【図13】図13は、ビヒクル対照、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUdRおよび12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUdRとの組合せで処置されたHCT116結腸がん細胞において、ELISAによって検出された細胞培養培地へのHMGB1の細胞外放出を示す。ドキソルビシンをHMGB1の陽性対照およびいくつかの細胞株における免疫原性細胞死の既知の刺激物質として使用した。統計分析は、ビヒクル対照とドキソルビシンとの間 ($p < 0.01$) およびFUdRと化合物A + FUdRとの間 ($p < 0.01$) のチューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVAからなった。

10

【0020】

【図14】図14は、ビヒクル対照、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUdRおよび12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUdRとの組合せで処置されたJU77中皮腫細胞において、ELISAによって検出された細胞培養培地へのHMGB1の細胞外放出を示す。ドキソルビシンをHMGB1の陽性対照およびいくつかの細胞株における免疫原性細胞死の既知の刺激物質として使用した。統計分析は、FUdRと化合物A + FUdRの組合せとの間 ($p < 0.01$) のチューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVAからなった。

【0021】

20

【図15】図15は、6.25 μ Mの化合物A、1 μ MのFUdRおよび6.25 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUdRとの組合せで処置されたPANC-1膵臓がん細胞において、フローサイトメトリーによって検出された細胞表面のカルレティキュリン発現を示す。いくつかの細胞株において細胞表面のカルレティキュリン発現を刺激することが公知なドキソルビシンを、陽性対照として使用した。カルレティキュリン陽性と染色された細胞の蛍光強度の中央値を測定し、Microsoft ExcelおよびGraphPad Prism 6で分析した。統計分析は、FUdRと化合物A + FUdRの組合せとの間のチューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVAからなった ($p < 0.01$)。

【0022】

【図16】図16は、細胞質dsDNAの定量のためのソフトウェア設定を示す非限定的な例を示す。がん細胞核をDAPIで染色して、細胞核(左)、および細胞質中の核dsDNAを検出するための核エンベロープを越えて検出リングを伴う抗dsDNA抗体(右)を同定した。核を囲み、検出パラメータは以下の通りである：リングまでのギャップ=3およびリングサイズ=25。外側のリングは、dsDNAの検出のための領域を示した。

30

【0023】

【図17】図17は、ビヒクル対照(DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUdR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUdRとの組合せで24時間処置されたHCT116結腸がん細胞において、蛍光顕微鏡法によって検出され、ImageJによって定量された相対細胞質dsDNA密度を示す。提示されているデータは、各々が細胞質dsDNAについて定量された少なくとも69個の個々の細胞からのものであり、水平線は平均相対細胞質dsDNA密度を示す。統計分析は、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA ($p < 0.0001$) からなった：化合物A処置およびFUdR処置は、対照と比較した場合、有意には異ならなかった(n.s)。化合物A対化合物A + FUdR = $p < 0.001$ およびFUdR対化合物A + FUdRの比較 = $p < 0.001$ 。

40

【0024】

【図18】図18は、ビヒクル対照(DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUdR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUdRとの組合せで24時間処置されたHCT116結腸がん細胞における細胞質dsDNAを示す代表的な画像を示す。1

50

2.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せによる処置は、核外の蛍光シグナルの顕著な増加を明らかに実証し、核DNAの細胞質への放出を示し、明確な小核の証拠が明らかであった。すべての画像を同一の実験条件下で取り込んだ。

【0025】

【図19】図19は、ビヒクル対照(DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで24時間処置されたPANC-1膵臓がん細胞において、蛍光顕微鏡法によって検出され、ImageJによって定量された相対細胞質dsDNA密度を示す。提示されているデータは、各々が細胞質dsDNAについて定量された少なくとも64個の個々の細胞であり、水平線は平均相対細胞質dsDNA密度を示す。統計分析は、テューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA ($p < 0.0001$) からなった: FUDR対化合物A + FUDRの比較 = $p < 0.001$ および化合物A対化合物A + FUDRの比較 = $p < 0.001$ 。

10

【0026】

【図20】図20は、ビヒクル対照(DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで24時間処置されたPANC-1膵臓がん細胞における細胞質dsDNAを示す代表的な画像を示す。12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せによる処置は、核外の蛍光シグナルの顕著な増加を明らかに実証し、核DNAの細胞質への放出を示し、明確な小核の証拠が明らかであった。すべての画像を同一の実験条件下で取り込んだ。

20

【発明を実施するための形態】

【0027】

詳細説明

定義

この開示を通して、多様な刊行物、特許および公開された特許明細書が、識別された引用により参照される。この発明に関連した技術水準をより詳細に説明するためにこれらの刊行物、特許と公開された特許明細書の開示は、その全体が参考文献として本開示に取り込まれている。

【0028】

この技術の実施には、別に指示されていない限り、この分野の技術的範囲内の有機化学、薬理学、免疫学、分子生物学、微生物学、細胞生物学と組み替えDNAの従来の技術を採用している。例えば、Sambrook, Fritsch and Maniatis, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2nd edition (1989); *Current Protocols In Molecular Biology* (F. M. Ausubel, et al. eds., (1987)); the series *Methods in Enzymology* (Academic Press): *PCR 2: A Practical Approach* (M. J. MacPherson, B. D. Hames and G. R. Taylor eds. (1995)), *Antibodies, a Laboratory Manual*, and *Animal Cell Culture* (R. I. Freshney, ed. (1987))を参照のこと。

30

40

【0029】

明細書と請求の範囲で使われている場合、単数形の「a」「an」および「the」は、その文脈がそうではないことを明示的に示さない限り、複数の参照物を含む。例えば、用語「一つの細胞(a cell)」は複数の細胞とその組み合わせを含む。

【0030】

本明細書中で使われている場合、用語「含む(comprising)」は、化合物、組成物および方法は列挙されている要素を含むが、他のものを除外しないことを意味することを意図される。化合物、組成物および方法を定義するために使われる場合の「から本質的になる(Consisting essentially of)」は、上記組み合

50

わせにとって何らかの本質的意義をもつ他の要素を排除することを意味するものとする。したがって、本明細書中で定義されているとおりの要素から本質的になる組成物は、例えば、単離と精製の方法および製薬的に許容可能な担体、保存剤などに由来する、痕跡量の汚染物を除外しない。「からなる (Consisting of)」は、他の成分の、痕跡量を超える要素を除外することを意味するものとする。これらの移行用語の各々によって定義される実施形態は、本技術の範囲内である。

【0031】

範囲を含む全ての数字表示、例えば、pH、温度、時間、濃度、分子量は、(+)または(-)1、5、または10%の差分の変動を伴う概算である。常に明示されているわけではないものの、すべての数字表示に「約」という言葉が前についていることを理解されたい。本明細書中で説明されている試薬は、単に例であり、常に明示されているわけではないものの、このようなものと等価なものがこの分野で公知であることも理解されたい。

【0032】

「アルキル」は、1から10個の炭素原子、好ましくは1から6個の炭素原子を持つ一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語としては、例えば、直鎖および分岐ヒドロカルビル基、例えば、メチル(CH_3-)、エチル(CH_3CH_2-)、n-プロピル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、n-ブチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、sec-ブチル($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、t-ブチル($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、n-ペンチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、およびネオペンチル($(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2-$)などが挙げられる。

【0033】

「アルケニル」は2から10個の炭素原子、そして好ましくは2から6個の炭素原子、または好ましくは2から4個の炭素原子を持ち、少なくとも一つ、そして好ましくは1から2つのビニル($>\text{C}=\text{C}<$)不飽和の部位を持つ一価の直鎖または分岐ヒドロカルビル基を指す。そのような基の例はビニル、アリル、そしてブタ-3-エン-1-イルで示される。この用語に含まれるものには、シスおよびトランス異性体、またはこれらの異性体の混合物がある。

【0034】

「アルキニル」は2から10個の炭素原子、そして好ましくは2から6個の炭素原子、または好ましくは2から3個の炭素原子を持ち、少なくとも一つ、そして好ましくは1から2つのアセチレン性($-\text{C}\equiv\text{C}-$)不飽和の部位を持つ直鎖または分岐の一価ヒドロカルビル基を指す。そのようなアルキニルの例にはアセチレニル($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、およびプロパギル($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)が含まれる。

【0035】

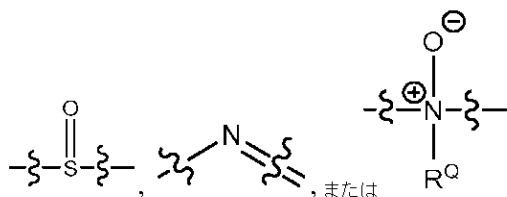
「置換アルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ま

しくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基を有するアルキル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

【0036】

「ヘテロアルキル」は、一つまたはそれより多い炭素が $-O-$ 、 $-S-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているようなPを含む部分、 $-NR^Q-$ 、

【化1】



10

部分で置き換えられたアルキル基を指し、そこで R^Q はHまたは C_1-C_6 アルキルである。「置換ヘテロアルキル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基を有するヘテロアルキル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

20

30

【0037】

「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から3個、好ましくは1から2個の置換基を有するアルケニル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりであり、但し、いずれのヒドロキシル置換もチオール置換もビニル(不飽和)炭素原子には結合されていない。

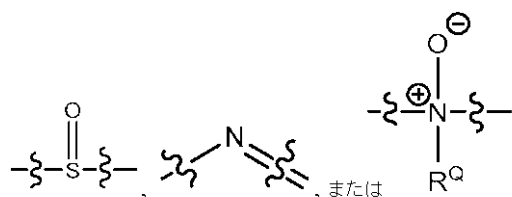
40

50

【0038】

「ヘテロアルケニル」は、一つまたはそれより多い炭素が $-O-$ 、 $-S-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているようなPを含む部分、 $-NR^Q-$ 、

【化2】



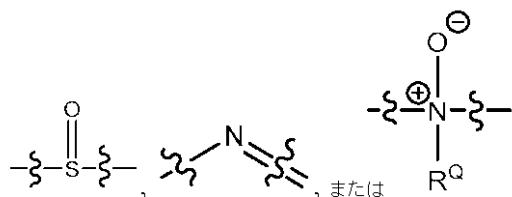
部分で置き換えられたアルケニル基を指し、そこで R^Q はHまたは C_1-C_6 アルキルである。「置換ヘテロアルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基を有するヘテロアルケニル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

【0039】

「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から3個、好ましくは1から2個の置換基を有するアルキニル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりであり、但し、いずれのヒドロキシル置換もチオール置換もアセチレン炭素原子には結合されていない。

【0040】

「ヘテロアルキニル」は、一つまたはそれより多い炭素が $-O-$ 、 $-S-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているようなPを含む部分、 $-NR^Q-$ 、
【化3】



部分で置き換えられたアルキニル基を指し、そこで R^Q はHまたは C_1-C_6 アルキルである。「置換ヘテロアルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基を有するヘテロアルキニル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

【0041】

「アルキレン」は、1から10個の炭素原子、好ましくは1から6個、そしてより好ましくは1から3個の炭素原子を持つ、直鎖、または分岐鎖の二価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例えば、メチレン($-CH_2-$)、エチレン($-CH_2CH_2-$)、 n -プロピレン($-CH_2CH_2CH_2-$)、イソプロピレン($-CH_2CH(CH_3)-$ または $-CH(CH_3)CH_2-$)、ブチレン($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)、イソブチレン($-CH_2CH(CH_3)CH_2-$)、およびsec-ブチレン($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$)などといった基によって例示される。同様に、「アルケニレン」と「アルキニレン」はアルキレン部分であって、それぞれ1つまたは2つの炭素と炭素の二重結合または炭素と炭素の三重結合を含むものを指す。

【0042】

「置換アルキレン」はアルキレン基であって1から3個の水素が置換基で置き換えられたものを指し、その置換基はアルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、オキソからなる群から選択され、前記置換基は本明細書中で定義されている。一部の実施形態では、アルキレンは1から2個の前述した基を有し、または1～3個の炭素原子が $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^Q-$ 部分で置き換得られており、ここで、 R^Q はHまたは C_1-C_6 アルキルである。アルキレンがオキソ基で置換される場合、アルキレン基の同じ炭素に結合している2つの

水素が「=O」で置き換えられることに注意すべきである。「置換アルケニレン」と「置換アルキニレン」は置換アルキレンに対して定義されたような置換基を持つアルケニレン部分と置換アルキニレン部分を指す。

【0043】

「アルキニレン」は2から10個の炭素原子、そして好ましくは2から6個の炭素原子、または好ましくは2から3個の炭素原子を持ち、少なくとも一つ、そして好ましくは1から2つのアセチレン性（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）不飽和部位を持つ直鎖または分岐二価ヒドロカルビル基を指す。そのようなアルキニレン基の例には $-\text{C}\equiv\text{C}-$ と $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ が含まれる。

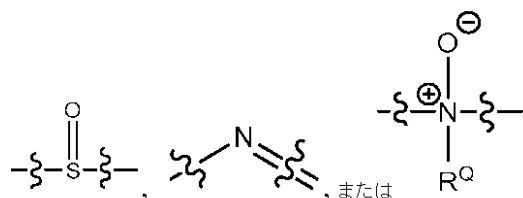
【0044】

「置換アルキニレン」は、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から3個、好ましくは1から2個の置換基を有するアルキニレン基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりであり、但し、いずれのヒドロキシル置換もチオール置換もアセチレン炭素原子には結合されていない。

【0045】

「ヘテロアルキレン」は、一つまたはそれより多い炭素が $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているようなPを含む部分、 $-\text{NR}^Q-$ 、

【化4】



部分で置き換えられたアルキレン基を指し、そこで R^Q はHまたは C_1-C_6 アルキルである。「置換ヘテロアルキレン」はヘテロアルキニレン基であって、置換アルキレンについて開示された置換基から選択された1から3個の置換基、好ましくは1から2個の置換基を持つものを指す。

【0046】

「ヘテロアルケニレン」は、一つまたはそれより多い炭素が $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているようなPを含む部分、 $-\text{NR}^Q-$ 、

10

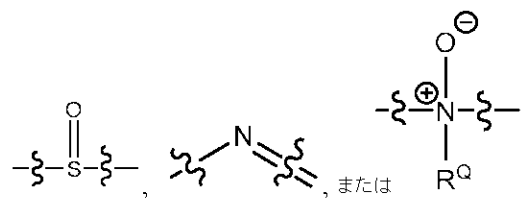
20

30

40

50

【化 5】



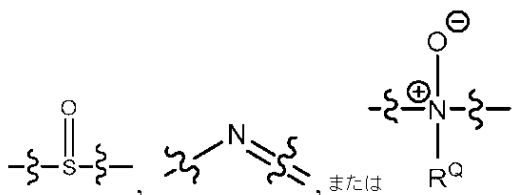
部分で置き換えられたアルケニレン基を指し、そこで R^Q は H または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。「置換ヘテロアルケニレン」はヘテロアルケニレン基であって、置換アルケニレンについて開示された置換基から選択された 1 から 3 個の置換基、好ましくは 1 から 2 個の置換基を持つものを指す。

10

【0047】

「ヘテロアルケニレン」は、一つまたはそれより多い炭素が $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 SO_2 、本明細書中に提供されているような P を含む部分、 $-\text{NR}^Q-$ 、

【化 6】



20

部分で置き換えられたアルケニレン基を指し、そこで R^Q は H または $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルである。「置換ヘテロアルケニレン」はヘテロアルケニレン基であって、置換アルケニレン用について開示された置換基から選択された 1 から 3 個の置換基、好ましくは 1 から 2 個の置換基を持つものを指す。

【0048】

「アルコキシ」は $-\text{O}-$ アルキル基を指し、ここでアルキルは本明細書中で定義されている。アルコキシは、例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシを含む。

30

【0049】

「置換アルコキシ」は $-\text{O}-$ (置換アルキル) 基を指し、ここで置換アルキルは本明細書中で定義されている。

【0050】

「アシル」は $\text{H}-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{O})-$ 、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{O})-$ 、アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{O})-$ 、複素環 $-\text{C}(\text{O})-$ 、置換複素環 $-\text{C}(\text{O})-$ 基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。アシルは「アセチル」基 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ を含む。

40

【0051】

「アシルアミノ」は $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ 置換アルキル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルキル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ シクロアルケニル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ アルケニル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ 置換アルケニル、 $-\text{NR}^{47}\text{C}(\text{O})$ アルキニル

50

、 $-NR^{47}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{47}C(O)$ アリール、 $-NR^{47}C(O)$ 置換アリール、 $-NR^{47}C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR^{47}C(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{47}C(O)$ 複素環、 $-NR^{47}C(O)$ 置換複素環基を指し、ここで、 R^{47} は水素またはアルキルであり、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0052】

「アシルオキシ」はアルキル $-C(O)-$ 、置換アルキル $-C(O)O-$ 、アルケニル $-C(O)O-$ 、置換アルケニル $-C(O)O-$ 、アルキニル $-C(O)O-$ 、置換アルキニル $-C(O)O-$ 、アリール $-C(O)O-$ 、置換アリール $-C(O)O-$ 、シクロアルキル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 、シクロアルケニル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルケニル $-C(O)O-$ 、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、置換ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、複素環 $-C(O)O-$ 、置換複素環 $-C(O)O-$ 基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

10

【0053】

診断または処置のための動物、対象または患者は、例えば、哺乳動物、またはヒト、ヒツジ、ウシ、ネコ、イヌ、ウマ、サルなどの動物を指す。診断または処置の対象となる非ヒト動物としては、例えば、サル、ネズミ（例えば、ラット、マウスなど）、イヌ、ウサギ、家畜、スポーツ動物、ペットが挙げられる。

20

【0054】

「アミノ」は $-NH_2$ 基を指す。

【0055】

「置換アミノ」は $-NR^{48}R^{49}$ 基を指し、ここで、 R^{48} と R^{49} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環、 $-SO_2$ -アルキル、 $-SO_2$ -置換アルキル、 $-SO_2$ -アルケニル、 $-SO_2$ -置換アルケニル、 $-SO_2$ -シクロアルキル、 $-SO_2$ -置換シクロアルキル、 $-SO_2$ -シクロアルケニル、 $-SO_2$ -置換シクロアルケニル、 $-SO_2$ -アリール、 $-SO_2$ -置換アリール、 $-SO_2$ -ヘテロアリール、 $-SO_2$ -置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ -複素環、 $-SO_2$ -置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{48} と R^{49} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ただし、 R^{48} と R^{49} は両方ともに水素ではなく、ここでアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。 R^{48} が水素で R^{49} がアルキルの場合、置換アミノ基は時に本明細書中でアルキルアミノと称される。 R^{48} と R^{49} がアルキルの場合、置換アミノ基は時に本明細書中でジアルキルアミノと称される。一置換アミノを指す場合、これは R^{48} または R^{49} のいずれかが水素であるが両方ではないことを意味する。二置換アミノを指す場合、これは R^{48} も R^{49} も水素でないことを意味する。

30

40

【0056】

「アミノカルボニル」は $-C(O)NR^{50}R^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置

50

換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0057】

「アミノチオカルボニル」は $-C(S)NR^{50}R^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

10

【0058】

「アミノカルボニルアミノ」は $-NR^{47}C(O)NR^{50}R^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{47} は水素またはアルキルであり、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

20

【0059】

「アミノチオカルボニルアミノ」は $-NR^{47}C(S)NR^{50}R^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{47} は水素またはアルキルであり、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

30

【0060】

「アミノカルボニルオキシ」は $-O-C(O)NR^{50}R^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

40

50

【0061】

「アミノスルホニル」は $-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

10

【0062】

「アミノスルホニルオキシ」は $-\text{O}-\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

20

【0063】

「アミノスルホニルアミノ」は $-\text{NR}^{47}\text{SO}_2\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{47} は水素またはアルキルであり、 R^{50} と R^{51} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

30

【0064】

「アミジノ」は $-\text{C}(=\text{NR}^{52})\text{NR}^{50}\text{R}^{51}$ 基を指し、ここで、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} は独立して水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、ここで、 R^{50} と R^{51} は、これらが結合している窒素と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

40

【0065】

「アリール」または「Ar」は、6から14個の炭素原子の一価の芳香族炭素環基を指し、単一の環（例、フェニル）または複数の縮合した環（例、ナフチルまたはアントリル）を有し、結合点が芳香族炭素原子である限り、縮合した環は芳香族であるか否かを問わない（例、2-ベンゾオキサゾリノン、2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン-7-イルなど）。望ましいアリール基はフェニルとナフチルを含む。

50

【0066】

「置換アリール」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基で置換されたアリール基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

10

【0067】

「アリーレン」は6から14個の炭素原子の二価の芳香族炭素環基であって、単一の環または複数の縮合した環を持つものを指す。「置換アリーレン」は、アリール基に対して定義された、1から5個、好ましくは1から3個、またより好ましくは1から2個の置換基を持つアリーレンを指す。

20

【0068】

「ヘテロアリーレン」は1から10個の炭素原子と、環内に酸素、窒素、硫黄からなる群から選択された1から4個のヘテロ原子の、二価の芳香族基を指す。「置換ヘテロアリーレン」は1から5個、好ましくは1から3個、またより好ましくは1から2個の、置換アリールに対して定義された置換基の同一の群からなる群から選択された置換基で置換されたヘテロアリーレン基を指す。

30

【0069】

「アリールオキシ」は $-\text{O}-$ アリール基を指し、アリールは本明細書中で定義されているとおりであり、それには例としてフェノキシとナフトキシを含む。

【0070】

「置換アリールオキシ」は $-\text{O}-$ （置換アリール）基を指し、置換アリールは本明細書中で定義されているとおりである。

【0071】

「アリールチオ」は $-\text{S}-$ アリール基を指し、アリールは本明細書中で定義されているとおりである。

【0072】

「置換アリールチオ」は $-\text{S}-$ （置換アリール）基を指し、置換アリールは本明細書中で定義されているとおりである。

40

【0073】

「カルボニル」は二価の $-\text{C}(\text{O})-$ 基をさし、これは $-\text{C}(=\text{O})-$ に等しい。

【0074】

「カルボキシル」または「カルボキシ」は $-\text{COOH}$ またはその塩を指す。

【0075】

「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」は $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ 置換アルキル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ 置換アルケニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ アルキニル、 $-\text{C}(\text{O})(\text{O})-$ 置換アルキニ

50

ル、 $-C(O)(O)-$ アリール、 $-C(O)(O)-$ 置換アリール、 $-C(O)(O)-$ シクロアルキル、 $-C(O)(O)-$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)(O)-$ シクロアルケニル、 $-C(O)(O)-$ 置換シクロアルケニル、 $-C(O)(O)-$ ヘテロアリール、 $-C(O)(O)-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 複素環、 $-C(O)(O)-$ 置換複素環基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0076】

「(カルボキシルエステル) アミノ」は $-NR^{47}C(O)(O)-$ アルキル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換アルキル、 $-NR^{47}C(O)O-$ アルケニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換アルケニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ アルキニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換アルキニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ アリール、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換アリール、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ シクロアルキル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換シクロアルキル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ シクロアルケニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ ヘテロアリール、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 複素環、 $-NR^{47}C(O)(O)-$ 置換複素環基を指し、ここで、 R^{47} はアルキルまたは水素であり、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0077】

「(カルボキシルエステル) オキシ」は $-O-C(O)O-$ アルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)O-$ アルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)O-$ アルキニル、 $-O-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)O-$ アリール、 $-O-C(O)O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)O-$ 複素環、 $-O-C(O)O-$ 置換複素環基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0078】

本明細書中で使われている場合、「組成物」は、活性剤、例えば、本明細書中で開示されているとおりの化合物および担体（不活性または活性）などを指す。前記担体は、以下に限定されるものでないが、固体（例えば、ビーズまたは樹脂など）であっても、液体（例えば、リン酸緩衝食塩水など）であってもよい。

【0079】

「併用」での投与または治療は、二つの製剤の薬理効果が同時に現れるように、これらを投与することを指す。併用はに同時投与または実質的に同時に投与することが含まれるが、それを要求するものではない。

【0080】

「シアノ」は $-CN$ 基を指す。

【0081】

「シクロアルキル」は3から10個の炭素原子の環状アルキル基であって、単一の環または複数の、縮合した、架橋した、およびスピロ環系を含む環を持つものを指す。縮合環は、非アリール部位が分子の残りに結合している限り、アリール環であってもよい。適切なシクロアルキル基の例には、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、

シクロペンチル、シクロオクチルが含まれる。

【0082】

「シクロアルケニル」は3から10個の炭素原子の非芳香族の環状アルキル基であって、単一または複数の環を有し、少なくとも一つの $>C=C<$ の環不飽和、好ましくは1から2つの部位での $>C=C<$ 環不飽和を持つものを指す。

【0083】

「置換シクロアルキル」および「置換シクロアルケニル」は、オキソ、チオキソ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、(カルボキシルエステル)アミノ、(カルボキシルエステル)オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテロアリールオキシ、ヘテロアリールチオ、置換ヘテロアリールチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個の置換基を有するシクロアルキルまたはシクロアルケニル基を指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

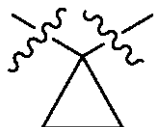
10

20

【0084】

「シクロプロパノ」は以下を指す：

【化7】

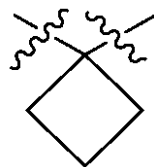


30

【0085】

「シクロブタノ」は以下を指す：

【化8】



40

【0086】

「シクロアルコキシ」は $-O-$ シクロアルキルを指す

【0087】

「置換シクロアルキルオキシ」は $-O-$ （置換シクロアルキル）を指す。

【0088】

「シクロアルキルチオ」は $-S-$ シクロアルキルを指す。

【0089】

「置換シクロアルキルチオ」は $-S-$ （置換シクロアルキル）を指す。

50

【0090】

「シクロアルケニルオキシ」は $-O-$ シクロアルケニルを指す。

【0091】

「置換シクロアルケニルオキシ」は $-O-$ （置換シクロアルケニル）を指す。

【0092】

「シクロアルケニルチオ」は $-S-$ シクロアルケニルを指す。

【0093】

「置換シクロアルケニルチオ」は $-S-$ （置換シクロアルケニル）を指す。

【0094】

「グアニジノ」は $-NHC(=NH)NH_2$ 基を指す。

10

【0095】

「置換グアニジノ」は $-NR^{53}C(=NR^{53})N(R^{53})_2$ を指し、ここで、各 R^{53} は独立して水素、

アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、置換複素環からなる群から選択され、共通のグアニジノ窒素原子に結合している二つの R^{53} 基は、これらに結合している窒素

と共に、複素環または置換複素環基を必要に応じて形成し、ただし、少なくとも一つの R^{53} は水素ではなく、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

【0096】

20

「ハロ」または「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードを指す。

【0097】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は $-OH$ 基を指す。

【0098】

「ヘテロアアリール」は1から10個の炭素原子と、環内に酸素、窒素、硫黄からなる群から選択された1から4個のヘテロ原子の、芳香族基を指す。そのようなヘテロアリール基は単一環（例、ピリジニルまたはフリル）または複数の縮合した環（例、インドリジニルまたはベンゾチエニル）を持ち得、ここで、縮合環は、結合点が芳香族ヘテロアリール基の原子を通じたものである限り、芳香族であるか否かには無関係であり、そして／またはヘテロ原子を含み得る。一実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子（単数または複数）は必要に応じて酸化されて、 N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）、スルフニル、またはスルホニル部分を提供し得る。ある種の非限定例にはピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、オキサゾリル、チアゾリル、フラニルが含まれる。

30

【0099】

「置換ヘテロアリール」は、置換アリールに対して定義された置換基の同一の群からなる群から選択された1から5個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基で置換されているヘテロアリール基を指す。

【0100】

「ヘテロアリールオキシ」は $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0101】

40

「置換ヘテロアリールオキシ」は $-O-$ （置換ヘテロアリール）基を指す。

【0102】

「ヘテロアリールチオ」は $-S-$ ヘテロアリール基を指す。

【0103】

「置換ヘテロアリールチオ」は $-S-$ （置換ヘテロアリール）基を指す。

【0104】

「ヘテロ環」または「複素環」または「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」は飽和したまたは部分的に飽和した、しかし芳香族でない基で、1から10個の環炭素原子と、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択された1から4個の環ヘテロ原子を持つ基を指す。ヘテロ環は、単一の環、または複数の、縮合した、架橋した、およびス

50

ピロ環系を含む環を包含する。縮合した環系では、結合点が非芳香環を通じたものである限り、一つまたはそれより多い環がシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得る。一実施形態では、複素環基の窒素および／または硫黄環原子（単数または複数）は必要に応じて酸化されて、N-オキシド、スルフィニル、またはスルホニル部分を提供し得る。

【0105】

「置換複素環」または「置換ヘテロシクロアルキル」または「置換ヘテロシクリル」は、置換シクロアルキルに対して定義されている置換基と同一の置換基の1から5個または好ましくは1から3個で置換されているヘテロシクリル基を指す。

【0106】

「ヘテロシクリルオキシ」は-O-ヘテロシクリル (-O-heterocycl) 基を指す。

【0107】

「置換ヘテロシクリルオキシ」は-O-（置換ヘテロシクリル）基を指す。

【0108】

「ヘテロシクリルチオ」は-S-ヘテロシクリル基を指す。

【0109】

「置換ヘテロシクリルチオ」は-S-（置換ヘテロシクリル）基を指す。

【0110】

ヘテロ環とヘテロアリールの例としては、以下の、アゼチジン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも言われる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

「ニトロ」は-NO₂基を指す。

【0112】

「オキシ」は原子 (=O) を指す。

【0113】

フェニレンは二価のアリール環を指し、ここで、環は6個の炭素原子を含む。

【0114】

「置換フェニレン」は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノカルボニル、アミノチオカルボニル、アミノカルボニルアミノ、アミノチオカルボニルアミノ、アミノカルボニルオキシ、アミノスルホニル、アミノスルホニルオキシ、アミノスルホニルアミノ、アミジノ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、アリールチオ、置換アリールチオ、カルボキシル、カルボキシルエステル、（カルボキシルエステル）アミノ、（カルボキシルエステル）オキシ、シアノ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルキルオキシ、置換シクロアルキルオキシ、シクロアルキルチオ、置換シクロアルキルチオ、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルケニルオキシ、置換シクロアルケニルオキシ、シクロアルケニルチオ、置換シクロアルケニルチオ、グアニジノ、置換グアニジノ、ハロ、ヒドロキシ、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、置換ヘテ

10

20

30

40

50

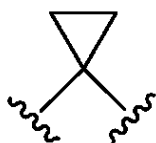
ロアリアルオキシ、ヘテロアリアルチオ、置換ヘテロアリアルチオ、複素環、置換複素環、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリルチオ、置換ヘテロシクリルチオ、ニトロ、 SO_3H 、置換スルホニル、置換スルホニルオキシ、チオアシル、チオール、アルキルチオ、置換アルキルチオからなる群から選択された1から4個、好ましくは1から3個、またはより好ましくは1から2個の置換基で置換されたフェニレンを指し、ここで、前記置換基は本明細書中で定義されているとおりである。

【0115】

「スピロシクロアルキル」と「スピロ環系」は以下の構造で例示されているように、スピロ結合 (spiro union) (環の唯一の共通メンバーである単一原子によって形成された結合) を持つ、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環を持つ3から10個の炭素原子から構成される二価環状基を指す。

10

【化9】



【0116】

「スルホニル」は二価の $-\text{S}(\text{O})_2-$ 基を指す。

20

【0117】

「置換スルホニル」は $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アルケニル、 $-\text{SO}_2-$ 置換アルケニル、 $-\text{SO}_2-$ シクロアルキル、 $-\text{SO}_2-$ 置換シクロアルキル、 $-\text{SO}_2-$ シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2-$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{SO}_2-$ アリール、 $-\text{SO}_2-$ 置換アリール、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ 複素環、 $-\text{SO}_2-$ 置換複素環基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。置換スルホニルとしては、例えば、メチル $-\text{SO}_2-$ 、フェニル $-\text{SO}_2-$ 、4-メチルフェニル $-\text{SO}_2-$ などの基が挙げられる。

30

【0118】

「置換スルホニルオキシ」は $-\text{OSO}_2-$ アルキル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換アルキル、 $-\text{OSO}_2-$ アルケニル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換アルケニル、 $-\text{OSO}_2-$ シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換シクロアルキル、 $-\text{OSO}_2-$ シクロアルケニル、 $-\text{OSO}_2-$ 置換シクロアルケニル、 $-\text{OSO}_2-$ アリール、 $-\text{OSO}_2-$ 置換アリール、 $-\text{OSO}_2-$ ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2-$ 置換ヘテロアリール、 $-\text{OSO}_2-$ 複素環、 $-\text{OSO}_2-$ 置換複素環基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

40

【0119】

「チオアシル」は $\text{H}-\text{C}(\text{S})-$ 、アルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 、アルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、アルキニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換アルキニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、シクロアルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換シクロアルキル $-\text{C}(\text{S})-$ 、シクロアルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換シクロアルケニル $-\text{C}(\text{S})-$ 、アリール $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換アリール $-\text{C}(\text{S})-$ 、ヘテロアリール $-\text{C}(\text{S})-$ 、置換ヘテロアリール $-\text{C}(\text{S})-$ 、複素環 $-\text{C}(\text{S})$ 、置換複素環 $-\text{C}(\text{S})$ 基を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール

50

、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環は本明細書中で定義されているとおりである。

【0120】

「チオール」は-SH基を指す。

【0121】

「チオカルボニル」は二価-C(S)-基をさし、これは-C(=S)-に等しい。

【0122】

「チオキソ」は原子(=S)を指す。

【0123】

「アルキルチオ」は-S-アルキル基を指し、ここで、アルキルは本明細書中で定義されているとおりである。

10

【0124】

「置換アルキルチオ」は-S-(置換アルキル)基を指し、ここで、置換アルキルは本明細書中で定義されているとおりである。

【0125】

置換される環は一つまたはそれより多い縮合環および／またはスピロ環で置換され得る。そのような縮合環には縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリル、縮合アリール、縮合ヘテロアリール環が挙げられ、各環は置換されていなくても置換されていてもよい。そのようなスピロ環には縮合シクロアルキル、縮合ヘテロシクリルが挙げられ、各環は置換されていなくても置換されていてもよい。

20

【0126】

「必要に応じて置換された」は、ある基とその基の置換された形態から選択される基を指す。置換基は、例えば、本明細書において上記で定義されているものなどである。一実施形態では、置換基はC₁-C₁₀またはC₁-C₆アルキル、置換C₁-C₁₀またはC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₆-C₁₀アリール、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₁₀ヘテロシクリル、C₁-C₁₀ヘテロアリール、置換C₂-C₆アルケニル、置換C₂-C₆アルキニル、置換C₆-C₁₀アリール、置換C₃-C₈シクロアルキル、置換C₂-C₁₀ヘテロシクリル、置換C₁-C₁₀ヘテロアリール、ハロ、ニトロ、シアノ、-CO₂HまたはそのC₁-C₆アルキルエステルから選択される。

30

【0127】

他に指示されていない限り、本明細書中で明示的に定義されていない置換基の名称には、官能基の末端部分を命名し、続いて結合点に向かって隣接する官能基を命名することによって達する。例えば、置換基「アルコキシカルボニルアルキル」は(アルコキシ)-C(O)-(アルキル)-基を指す。

【0128】

上記で定義されている全ての置換された基において、ある置換基自体に対してさらなる置換基を有する置換基を定義することによって達するポリマー(例、置換基として置換アリール基を有する置換されたアリールであって、該置換アリール基自体が、置換アリール基で置換されている、置換されたアリール、など)が、本明細書に包含されることは意図されていないことが理解される。そのような場合には、そのような置換基の最大数は3である。すなわち、上記定義の各々は、例えば、置換アリール基は-置換アリール-(置換アリール)-置換アリールに限定されるという限定によって制約される。

40

【0129】

上記の定義が容認できない置換パターン(例、5個のフルオロ基で置換されたメチル)を含むことを意図していないことが理解される。そのような容認できない置換パターンはこの分野の当業者に周知である。

【0130】

「互変異性体」は、プロトンの位置が異なる化合物の交互形態(例えば、エノール-ケトおよびイミン-エナミン互変異性体など)、または環の-NH-部分と環の=N-部分

50

の両方に結合している環原子を含むヘテロアリール基（例えば、ピラゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、トリアゾール、テトラゾールなど）の互変異性形態を指す。

【0131】

本明細書中で使われている場合、立体化学的に純粋という用語は、80重量%またはより多くの示された立体異性体、および20重量%またはそれ未満その他の立体異性体を持つ化合物を意味する。さらなる実施形態では、化学式(I)の化合物は90重量%またはそれより多くの説明されている立体異性体、および10重量%またはそれ未満のその他の立体異性体を持つ。さらなる実施形態では、化学式(I)の化合物は95重量%またはそれより多くの説明されている立体異性体、および5重量%またはそれ未満のその他の立体異性体を持つ。さらなる実施形態では、化学式(I)の化合物は97重量%またはそれより多くの説明されている立体異性体、および3重量%またはそれ未満のその他の立体異性体を持つ。

10

【0132】

「製薬的に許容可能な塩」は化合物の塩を指し、該塩は、製薬的使用に適するものであり、当該分野で周知の多様な有機および無機対イオンに由来するものであり、該塩としては、該化合物が酸性官能基を含む場合には、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム；分子が塩基性官能基を含む場合には、有機または無機酸の塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などが挙げられる（製薬的塩、その選択、調製、および使用の考察については、Stahl and Wermuth, eds., "Handbook of Pharmaceutically Acceptable Salts," (2002), Verlag Helvetica Chimica Acta, Zuerich, Switzerlandを参照）。

20

【0133】

一般的に、製薬的に許容可能な塩は、親化合物の望ましい薬理活性の一種またはそれより多種をかなり保持する塩であって、in vivo投与に適切なものである。製薬的に許容可能な塩には無機酸または有機酸で形成された酸付加塩が挙げられる。製薬的に許容可能な酸付加塩の形成に適切な無機酸は（例であり、限定ではない）、ハロゲン化水素酸（例、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸など）、硫酸、硝酸、リン酸などを含む。

【0134】

製薬的に許容可能な酸付加塩の形成に適切な有機酸は（例であり、限定ではない）、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、琥珀酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、パルミチン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アルキルスルホン酸、（例、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸など）、アリールスルホン酸（例、ベンゼンスルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸など）、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸などを含む。

30

【0135】

また、製薬的に許容可能な塩としては、親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン（例、アルカリ金属イオン、アルカリ土類金属イオン、またはアルミニウムイオン）またはアンモニウムイオン（例、有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、アンモニアなど）に由来するアンモニウムイオン）のいずれかで置き換えられた場合に形成される塩が挙げられる。

40

【0136】

「有効量」は有利なまたは望ましい結果をもたらすのに十分な量である。有効量は一回またはそれより多い回数の投与、適用、または用量で投与することができる。そのような送達はいくつかの用量単位が使用される時期、治療剤の生物学的利用率、投与経路などを含む。

50

くつかの変数に依存する。しかし、本明細書中で開示されているいずれかの特定の対象に対する治療剤の特定の用量レベルは、使用する特定の化合物の活性、化合物の生物学的利用率、投与経路、動物の年齢およびその体重、全身の健康、性別、動物の食餌、投与時間、排泄率、薬物の組み合わせ、処置される特定障害の重度、ならびに投与剤型を含む多様な因子に左右される。一般的に、*in vivo*で有効であることが見出された濃度に見合う血清レベルに到達するために有効な量の化合物を投与することが望まれる。これらの考慮および有効剤型と投与手順とはこの分野で周知されており標準的な教科書に説明されている。

【0137】

薬物あるいは薬剤の「治療有効量」は、薬理学的反応（生物学的標的（例えば、*d U T P a s e*）を阻害するなど）を得るに十分な量を指す；または代わりに特定の障害または疾患を有する患者に投与した時に意図した効果（例えば、患者の一つまたはそれより多くの特定の障害または疾患の兆候の処置、軽減、改善、緩和または除去）を有するために十分な薬物あるいは薬剤の量を指す。治療効果は一用量の投与で達成する必要はなく、一連の用量の投与後で生じ得る。そのため、治療有効量是一次または複数回の投与で投与され得る。

10

【0138】

本明細書中で使用されている場合、対象の疾患を「処置する」または「処置」は、（１）疾患の素因のある、または未だ疾患の症状を発現していない対象に症状や疾患が起こることを予防する；（２）疾患の阻害またはその発症の停止；または（３）疾患または疾患の症状の改善または退行を引き起こすことを指す。この分野で理解されているように、「処置」は臨床結果を含む有利なまたは望ましい結果を得るためのアプローチである。この技術の目的のために、有利なまたは望ましい結果は、一つまたはそれより多くの、検出可能であろうとまたは検出不能であろうと、一つまたはそれより多くの症状の軽減または緩和、病状（疾患を含む）の程度の減少、病状（疾患を含む）の安定化（すなわち悪化させない）、病状（疾患を含む）の遅延または緩和、病状（疾患を含む）、状態および寛解（一部であろうとまたは全体であろうと）の進行、改善または緩和を含むが、これらに限定されない。一態様では、処置は予防を除外する。

20

【0139】

疾患ががんである場合、以下の臨床エンドポイントは処置の非限定的な例である：（１）対象における、または対象の組織／器官における、またはがん遺伝子座におけるがんの排除；（２）腫瘍負荷の減少（例えば、がん細胞の数、がん病巣の数、病巣内のがん細胞の数、固形がん、体液中の液状がんの濃縮物のサイズ、および／または体内のがんの量）；（３）がん細胞の増殖および／または分裂、固形腫瘍またはがん遺伝子座のサイズの成長、がんの進行、および／または転移（例えば、新たな転移を形成する時間、全転移の数、転移のサイズ、および転移性細胞が存在する様々な組織／器官）を含むがこれらに限定されない、がんの増殖および／または発症の安定化または遅延または緩和または阻害；（４）より低いがんの増殖および／または発症リスク；（５）がんに対する患者の免疫応答、例えば、より多数の腫瘍浸潤免疫細胞、より多数の活性化免疫細胞、または免疫療法の標的を発現するより多数のがん細胞、またはがん細胞におけるより高いレベルの免疫療法の標的の発現を誘導すること；（６）全生存期間（１年、２年、５年、１０年、または２０年生存率として示され得るＯＳ）の延長、無増悪生存期間（*P F S*）の延長、無疾患生存期間（*D F S*）の延長、腫瘍再発までの時間（*T T R*）の延長および腫瘍進行までの時間（*T T P*）の延長などの生存確率および／または生存期間の延長。いくつかの実施形態では、処置後の対象は、腫瘍応答、腫瘍サイズの縮小、腫瘍負荷の減少、全生存期間の延長、無増悪生存期間の延長、転移の阻害、生活の質の改善、薬物関連毒性の最小化、および副作用の回避（例えば、処置で生じた有害事象の減少）から選択される１つまたはそれより多いエンドポイントを経験する。いくつかの実施形態では、生活の質の改善には、これらだけに限定されないが、疲労、疼痛、悪心／嘔吐、食欲不振、および便秘などのがん特異的症状の解消または改善；心理的健康（例えば、易刺激性、うつ、記憶喪失、緊張、

30

40

50

および不安の程度)の改善または維持;社会的健康(例えば、食事、身支度、またはトイレの使用を補助する必要性の減少;通常之余暇活動、趣味または社会的活動を行う能力の向上または維持;家族との関係の改善または維持)の改善または維持が含まれる。いくつかの実施形態では、患者の話を通して定性的に、または当業者に公知な生活の質の検証されたツール、またはそれらの組合せを使用して定量的に測定される、患者の生活の質の向上。エンドポイントのさらなる非限定的な例としては、入院の減少、副作用を処置するための薬物使用の減少、より長期間の休薬、および早期の仕事への復帰または介護責任が挙げられる。一態様では、予防 (p r e v e n t i o n) または予防 (p r o p h y l a x i s) は処置から除外される。

【0140】

本明細書で使用される場合、免疫細胞は、リンパ球(例えば、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー(NK)細胞、およびナチュラルキラーT(NKT)細胞)、骨髄由来細胞(例えば、顆粒球(好塩基球、好酸球、好中球、マスト細胞)、単球、マクロファージ、および樹状細胞(DC))を含むがこれらに限定されない免疫系の細胞である。T細胞は、どのタンパク質が細胞の表面に存在するに基づいて、2つの広いカテゴリー:CD8+T細胞またはCD4+T細胞に分けられる。CD8+T細胞は、細胞傷害性T細胞または細胞傷害性リンパ球(CTL)とも呼ばれる。4つの主要なCD4+T細胞サブセットは、TH1、TH2、TH17、およびTregであり、「TH」とは「Tヘルパー細胞」を指す。T細胞はまた、ガンマデルタT細胞を指し得る。樹状細胞(DC)は重要な抗原提示細胞(APC)であり、単球から発生し得る。いくつかの実施形態では、免疫細胞とは、限定するものではないが、細胞傷害性T細胞、ガンマデルタT細胞、NK細胞およびNK-T細胞を含むキラー細胞を指す。一実施形態では、免疫細胞はCD45+細胞である。

【0141】

「対象」、「宿主」、「個体」、および「患者」という用語は、動物、典型的には哺乳動物を指すために本明細書で互換的に使用される。任意の適切な哺乳動物を、本明細書に記載の方法によって処置することができる。哺乳動物の非限定的な例としては、ヒト、非ヒト霊長類(例えば、類人猿、テナガザル、チンパンジー、オランウータン、サル、マカクなど)、家畜(例えば、イヌおよびネコ)、農場動物(例えば、ウマ、ウシ、ヤギ、ヒツジ、ブタ)および実験動物(例えば、マウス、ラット、ウサギ、モルモット)が挙げられる。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。哺乳動物は、任意の年齢または任意の発達段階(例えば、成人、ティーンエージ、小児、乳児、または子宮内の哺乳動物)であってもよい。哺乳動物は、雄または雌であってもよい。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、がんを有するか、またはがんを有すると診断されるか、またはがんを有すると疑われる。

【0142】

ある特定の実施形態では、「疾患」、「障害」および「病状」という用語は、本明細書では互換的に使用され、がん、がんとして診断されている状態、またはがんを有する疑いがある状態を指す。本明細書で「腫瘍」とも称される「がん」は、良性または悪性の身体の一部の異常細胞の制御されない分裂として医学的に公知である。一実施形態では、がんとは、悪性新生物、調節されていない細胞分裂および増殖、ならびに身体の一部への浸潤を含む広範な疾患群を指す。がんの非限定的な例としては、がん腫、肉腫、白血病およびリンパ腫、例えば結腸がん、結腸直腸がん、直腸がん、胃(gastric)がん、食道がん、頭頸部がん、乳がん、脳のがん、肺がん、胃(stomach)がん、肝臓がん、胆嚢がん、または膵臓がんが挙げられる。一実施形態では、「がん」という用語は、通常は嚢胞または液状領域を含まない異常な組織の塊である固形腫瘍を指し、限定するものではないが、肉腫、がん腫、およびある特定のリンパ腫(例えば、非ホジキンリンパ腫)を含む。別の実施形態では、「がん」という用語は、体液(例えば、血液および骨髄)に存在する液状がん、例えば白血病(血液のがん)およびある特定のリンパ腫を指す。

【0143】

追加的または代替的に、がんは、局所がん（がんが発生した器官または組織に完全に限定された浸潤性悪性がんである）、転移性がん（その起源部位から身体別の部分に広がるがんを指す）、非転移性がん、原発性がん（対象が経験する最初のがんを説明するために使用される用語）、続発性がん（原発性がんからの転移または起源となるがんとは無関係な第2のがんを指す）、進行がん、切除不能がん、または再発性がんを指し得る。本明細書で使用される場合、進行がんとは、ファーストライン治療、セカンドライン治療、またはサードライン治療の1つまたは複数を受けた後に進行したがんを指す。

【0144】

「接触する」という用語は、2つ以上の間の直接的または間接的な結合または相互作用を意味する。直接的な相互作用の特定の例は、結合である。間接的な相互作用の特定の例は、1つの実体が中間分子に作用し、そして中間分子が第2の参照される実体に作用する場合である。本明細書で使用される接触には、溶液中、固相中、*in vitro*、*ex vivo*、細胞中および*in vivo*が含まれる。*in vivo*での接触は、投与する、または投与と称され得る。

10

【0145】

本明細書で使用される場合、「投与」および「投与する」という用語は、薬剤を対象に導入することを意味するために使用される。投与の経路には、経口（例えば、錠剤、カプセルまたは懸濁液）、局所、経皮、鼻腔内、膣、直腸、皮下静脈内、静脈内、動脈内、筋肉内、骨内、腹腔内、眼内、結膜下、テノン嚢下、硝子体内、眼球後、前房内、腫瘍内、硬膜外および髄腔内が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0146】

「免疫療法剤」は、患者自身の免疫系を使用してがんと戦うがん処置の一種を意味し、物理的介入、化学物質、生物学的分子もしくは粒子、細胞、組織もしくは器官、またはそれらの任意の組合せを含むがこれらに限定されず、がんに対する患者の免疫応答を増強または活性化または開始する。免疫療法剤の非限定的な例としては、抗体、免疫調節剤、チェックポイント阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）、RNA干渉（RNAi）、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat）（CRISPR）系、ウイルスベクター、抗がん細胞療法（例えば、必要に応じて*in vivo*で増幅および／または活性化される抗がん免疫細胞を移植すること、またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現する免疫細胞を投与すること）、CAR療法、およびがんワクチンが挙げられる。本明細書で使用される場合、別段の指定がない限り、免疫療法剤は、チミジル酸生合成の阻害剤、ならびにアントラサイクリンおよび他のトポイソメラーゼII阻害剤ではない。本明細書で使用される場合、免疫チェックポイントとは、免疫系の調節因子および／またはモジュレーター（例えば、免疫応答、抗腫瘍免疫応答、新生抗腫瘍免疫応答、抗腫瘍免疫細胞応答、抗腫瘍T細胞応答、および／または免疫応答の過程におけるT細胞受容体の抗原認識）を指す。それらの相互作用は、抑制性または活性化性のいずれかの免疫シグナル伝達経路を活性化する。したがって、チェックポイントは、2つのシグナル：免疫応答を刺激する刺激性免疫チェックポイント、および免疫応答を阻害する抑制性免疫チェックポイントのうちの1つを含み得る。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイントは自己寛容にとって重要であり、これは免疫系が無差別に細胞を攻撃するのを防ぐ。しかしながら、いくつかのがんは、免疫チェックポイント標的を刺激することによって攻撃から自身を保護することができる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイントは、T細胞、抗原提示細胞（APC）および／または腫瘍細胞に存在する。

30

40

【0147】

免疫療法剤の1つの標的は、腫瘍特異的抗原であり、免疫療法は、免疫系に腫瘍細胞を認識および攻撃するように指示または増強する。そのような薬剤の非限定的な例としては、腫瘍特異的抗原を患者の免疫系に提示するがんワクチン、腫瘍特異的抗原に特異的に結合するモノクローナル抗体または抗体-薬物コンジュゲート、腫瘍特異的抗原および免疫

50

細胞（例えば、T細胞エンゲージャーまたはNK細胞エンゲージャー）に特異的に結合する二重特異性抗体、腫瘍特異的抗原（例えば、CAR-T細胞、CAR-NK細胞、およびCAR-NKT細胞）に特異的に結合する免疫細胞（例えば、キラー細胞）、免疫細胞にトランスフェクト／形質導入してその抗原結合断片の腫瘍特異的抗体（例えば、CAR）を発現させるポリヌクレオチド（またはそれを含むベクター）、または免疫細胞によって認識され得る抗原もしくはマーカーを発現するようにがん細胞をトランスフェクト／形質導入するポリヌクレオチド（またはそれを含むベクター）が挙げられる。

【0148】

別の例示される標的は、新生抗腫瘍免疫応答を抑制する抑制性免疫チェックポイント、例えばA2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、CTLA-4／B7-1／B7-2、IDO、KIR、LAG3、NOX2、PD-1、PD-L1およびTIM-3、VISTA、SIGLEC7（CD328とも呼ばれるシアル酸結合免疫グロブリンタイプレクチン7）およびSIGLEC9（CD329とも呼ばれるシアル酸結合免疫グロブリンタイプレクチン9）である。そのような薬剤の非限定的な例としては、抑制性免疫チェックポイントのアンタゴニストまたは阻害剤、抑制性免疫チェックポイントの発現および／または活性を低下させる薬剤（例えば、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）、RNA干渉（RNAi）、またはクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（CRISPR）系を介して）、抑制性免疫チェックポイントに特異的に結合してその活性を低下させる（または阻害する）抗体または抗体-薬物コンジュゲートまたはリガンド、低下した（または阻害された）抑制性免疫チェックポイントを有する免疫細胞（必要に応じて、CAR-T細胞、CAR-NK細胞およびCAR-NKT細胞などの腫瘍特異的抗原に特異的に結合する）、および免疫細胞またはがん細胞にトランスフェクト／形質導入してその抑制性免疫チェックポイントを減少または阻害するポリヌクレオチド（またはそれを含むベクター）が挙げられる。そのような抑制性免疫チェックポイントの発現または活性の低下は、がんに対する患者の免疫応答を増強する。

【0149】

さらなる可能な免疫療法の標的は、刺激性チェックポイント分子（4-1BB、CD27、CD28、CD40、CD122、CD137、OX40、GITRおよびICOSを含むがこれらに限定されない）であり、免疫療法剤は抗腫瘍免疫応答を活性化または増強する。そのような薬剤の非限定的な例としては、刺激性チェックポイントのアゴニスト、刺激免疫チェックポイントの発現および／または活性を増加させる薬剤、刺激免疫チェックポイントに特異的に結合し、その活性を活性化または増強する抗体または抗体-薬物コンジュゲートまたはリガンド、増加した刺激免疫チェックポイントの発現および／または活性を有する免疫細胞（必要に応じて、CAR-T細胞、CAR-NK細胞およびCAR-NKT細胞などの腫瘍特異的抗原に特異的に結合する）、および免疫細胞またはがん細胞にトランスフェクト／形質導入してその刺激免疫チェックポイントを発現させるポリヌクレオチド（またはそれを含むベクター）が挙げられる。

【0150】

追加または代替の標的は、免疫細胞を活性化する薬剤、免疫細胞をがんもしくはがん細胞に動員する薬剤、または固形腫瘍および／もしくはがん遺伝子座に浸潤した免疫細胞を増加させる薬剤を含むがこれらに限定されない免疫調節剤などの免疫療法剤によって利用されてもよい。そのような薬剤の非限定的な例は、免疫調節剤またはそのバリエーション、変異体、断片、等価物である。

【0151】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、二重特異性T細胞エンゲージャー、二重特異性NK細胞エンゲージャー、またはCAR細胞療法などの1つまたはそれより多い標的を利用する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、1つまたはそれより多い免疫調節細胞またはエフェクター細胞を標的とする。

【0152】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、免疫グロブリンまたは免疫グロブ

10

20

30

40

50

リン様分子を総称して指し、例として、Ig A、Ig D、Ig E、Ig GおよびIg M、それらの組合せ、ならびに任意の脊椎動物、例えばヒト、ヤギ、ウサギ、ラット、イヌ、ロバ、マウス、ラクダ科動物（例えば、ヒトコブラクダ（*dromedaries*）、ラマ（*llamas*）、およびアルパカ（*alpacas*））などの哺乳動物、ならびにサメ免疫グロブリンなどの非哺乳動物種において免疫応答中に産生される類似の分子を含むがこれらに限定されない。特に明記しない限り、「抗体」という用語は、他の分子（例えば、生物学的試料中の他の分子に対する結合定数よりも少なくとも 10^3 M^{-1} 大きい、少なくとも 10^4 M^{-1} 大きい、または少なくとも 10^5 M^{-1} 大きい、目的の分子に対する結合定数を有する抗体および抗体断片）への結合を実質的に排除する目的の分子（または高度に類似した目的の分子の群）に特異的に結合する、インタクトな免疫グロブリン、「抗体断片」または「抗原結合断片」を含む。「抗体」という用語にはまた、キメラ抗体（例えば、ネズミまたはヒト化された非霊長類抗体）、ヘテロコンジュゲート抗体（例えば、二重特異性抗体）などの遺伝子操作された形態も含まれる。Pierce Catalog and Handbook, 1994-1995 (Pierce Chemical Co., Rockford, Ill.); Owen et al., Kuby Immunology, 7th Ed., W. H. Freeman & Co., 2013; Murphy, Janeway's Immunobiology, 8th Ed., Garland Science, 2014; Male et al., Immunology (Roitt), 8th Ed., Saunders, 2012; Parham, The Immune System, 4th Ed., Garland Science, 2014もまた参照されたい。「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子、例えば抗体全体および任意の抗原結合断片またはその単鎖の少なくとも一部分を含む、任意のタンパク質またはペプチド含有分子を含む。「抗体 (antibody)」、「抗体 (antibodies)」および「免疫グロブリン」という用語はまた、任意のアイソタイプの免疫グロブリン、Fab、Fab'、F(ab)₂、Fv、scFv、dsFv、Fd断片、dAb、VH、VL、VhH、およびV-NARDメインを含むがこれらに限定されない、抗原への特異的結合を保持する抗体の断片；ミニボディ、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディおよびカップボディ；抗体断片および1つまたはそれより多い単離物から形成される多重特異性抗体断片を含む。そのような例としては、重鎖もしくは軽鎖の相補性決定領域 (CDR) またはそのリガンド結合部分、重鎖もしくは軽鎖の可変領域、重鎖もしくは軽鎖の定常領域、フレームワーク (FR) 領域、またはその任意の部分、結合タンパク質の少なくとも一部分、キメラ抗体、ヒト化抗体、単鎖抗体、および抗体の抗原結合部分と非抗体タンパク質とを含む融合タンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。免疫グロブリン分子の重鎖および軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。抗体 (Ab) の定常領域は、宿主組織への免疫グロブリンの結合を媒介し得る。抗体は、所望の生物学的活性を示す限り、ポリクローナル、モノクローナル、多重特異性（例えば、二重特異性抗体）および抗体断片であり得る。

10

20

30

40

50

【0153】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」という用語は、Bリンパ球の単一クローンによって、または単一抗体の軽鎖および重鎖遺伝子がトランスフェクトされた細胞によって産生される抗体を指す。モノクローナル抗体は、当業者に公知の方法によって、例えば骨髓腫細胞と免疫脾臓細胞との融合物からハイブリッド抗体形成細胞を作製することによって産生される。モノクローナル抗体には、ヒト化モノクローナル抗体が含まれる。

【0154】

いくつかの実施形態では、抗体は二重特異性免疫細胞エンゲージャーであり、腫瘍抗原（例えば、CD19、EpCAM、MCSP、HER2、EGFRまたはCS-1）および免疫細胞を認識し、それらに特異的に結合することができ、免疫細胞をがん細胞に向け、それによってがんを処置することができる二重特異性モノクローナル抗体を指す。そのような抗体の非限定的な例としては、二重特異性T細胞エンゲージャー、二重特異性細胞

傷害性Tリンパ球（CTL）エンゲージャー、および二重特異性NK細胞エンゲージャーが挙げられる。一実施形態では、エンゲージャーは、異なる抗体の2つの一本鎖可変断片（scFv）からなる融合タンパク質である。追加的または代替的に、免疫細胞はキラー細胞であり、細胞傷害性T細胞、ガンマデルタT細胞、NK細胞およびNK-T細胞を含むがこれらに限定されない。

【0155】

本明細書で使用される場合、「抗原結合ドメイン」という用語は、抗原標的に特異的に結合できる任意のタンパク質またはポリペプチドドメインを指す。

【0156】

「キメラ抗原受容体」（CAR）という用語は、本明細書で使用される場合、抗原に結合することができる細胞外ドメイン、細胞外ドメインが由来するポリペプチドとは異なるポリペプチドに由来する膜貫通ドメイン、および少なくとも1つの細胞内ドメインを含む融合タンパク質を指す。「キメラ抗原受容体（CAR）」は、「キメラ受容体」、「Tボディ」、または「キメラ免疫受容体（CIR）」と呼ばれることもある。「抗原に結合することができる細胞外ドメイン」は、特定の抗原に結合できる任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。「細胞内ドメイン」または「細胞内シグナル伝達ドメイン」は、細胞内の生物学的プロセスの活性化または阻害を引き起こすシグナルを伝達するドメインとして機能することが公知な任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。ある特定の実施形態では、細胞内ドメインは、一次シグナル伝達ドメインに加えて1つまたはそれより多い共刺激シグナル伝達ドメインを含み得るか、あるいは本質的にそれらからなり得るか、またはなおさらにそれらを含み得る。「膜貫通ドメイン」は、細胞膜をまたぐことが公知であり、細胞外ドメインとシグナル伝達ドメインとを連結するように機能することができる任意のオリゴペプチドまたはポリペプチドを意味する。キメラ抗原受容体は、必要に応じて、細胞外ドメインと膜貫通ドメインとの間のリンカーとして働く「ヒンジドメイン」を含み得る。

【0157】

本明細書で使用される場合、CAR療法は、CARを発現する免疫細胞を対象に投与すること、および免疫細胞（例えば *in vivo*）においてCARを発現するベクターと接触させることを指し得る。

【0158】

本明細書で使用される場合、ナチュラルキラー細胞としても公知の「NK細胞」という用語は、骨髄に由来し、自然免疫系において重要な役割を果たすリンパ球の一種を指す。NK細胞は、細胞表面に抗体および主要組織適合遺伝子複合体が存在しない場合でも、ウイルス感染した細胞、腫瘍細胞または他のストレスを受けた細胞に対する迅速な免疫応答を提供する。細胞療法および／またはCAR療法で使用するためのNK細胞は、単離するか、または市販の供給源から入手することができる。市販のNK細胞株の非限定的な例としては、NK-92（ATCC（登録商標）CRL-2407（商標））、NK-92MI（ATCC（登録商標）CRL-2408（商標））が挙げられる。さらなる例としては、NK株HANK1、KHYG-1、NKL、NK-YS、NOI-90、およびYTが挙げられるが、これらに限定されない。そのような市販の細胞株の非限定的で例示的な供給源には、American Type Culture Collection、すなわちATCC（<http://www.atcc.org/>）およびGerman Collection of Microorganisms and Cell Cultures（<https://www.dsmz.de/>）が含まれる。

【0159】

本明細書で使用される場合、「T細胞」という用語は、胸腺で成熟するリンパ球の一種を指す。T細胞は、細胞媒介性免疫において重要な役割を果たし、細胞表面のT細胞受容体の存在によって、B細胞などの他のリンパ球と区別される。細胞療法および／またはCAR療法で使用するためのT細胞は、単離するか、または市販の供給源から入手することができる。「T細胞」には、Tヘルパー細胞（CD4+細胞）、細胞傷害性T細胞（CD

8 + 細胞)、ナチュラルキラーT細胞、T制御性細胞 (Treg) およびガンマデルタT細胞を含む、CD3を発現するすべての種類の免疫細胞が含まれる。「細胞傷害性細胞」には、CD8 + T細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞、および好中球が含まれ、これらの細胞は細胞傷害性応答を媒介することができる。市販のT細胞株の非限定的な例としては、BCL2 (AAA) Jurkat (ATCC (登録商標) CRL-2902 (商標))、BCL2 (S70A) Jurkat (ATCC (登録商標) CRL-2900 (商標))、BCL2 (S87A) Jurkat (ATCC (登録商標) CRL-2901 (商標))、BCL2 Jurkat (ATCC (登録商標) CRL-2899 (商標))、Neo Jurkat (ATCC (登録商標) CRL-2898 (商標))、TALL-104細胞傷害性ヒトT細胞株 (ATCC # CRL-11386) の系統が挙げられる。さらなる例としては、成熟T細胞株、例えば、Deglis、EBT-8、HPB-M Lp-W、HUT78、HUT102、Karpas384、Ki225、My-La、Se-Ax、SKW-3、SMZ-1およびT34；未成熟T細胞株、例えば、ALL-SIL、Be13、CCRF-CEM、CML-T1、DND-41、DU.528、EU-9、HD-Mar、HPB-ALL、H-SB2、HT-1、JK-T1、Jurkat、Karpas45、KE-37、KOPT-K1、K-T1、L-KAW、Lucy、MAT、MOLT-1、MOLT3、MOLT-4、MOLT13、MOLT-16、MT-1、MT-ALL、P12/Ichikawa、Peer、PER0117、PER-255、PF-382、PFI-285、RPMI-8402、ST-4、SUP-T1~T14、TALL-1、TALL-101、TALL-103/2、TALL-104、TALL-105、TALL-106、TALL-107、TALL-197、TK-6、TLBR-1、-2、-3、および-4、CCRF-HSB-2 (CCL-120.1)、J.RT3-T3.5 (ATCC TIB-153)、J45.01 (ATCC CRL-1990)、J.CaM 1.6 (ATCC CRL-2063)、RS4;11 (ATCC CRL-1873)、CCRF-CEM (ATCC CRM-CL-119)；ならびに皮膚T細胞リンパ腫株、例えばHuT78 (ATCC CRM-TIB-161)、MJ[G11] (ATCC CRL-8294)、HuT102 (ATCC TIB-162) が挙げられるが、これらに限定されない。REH、NAL-1、KM-3、L92-221を含むがこれらに限定されないヌル白血病細胞株は、他の白血病およびリンパ腫、例えばK562赤白血病、THP-1単球性白血病、U937リンパ腫、HEL赤白血病、HL60白血病、HMC-1白血病、KG-1白血病、U266骨髓腫に由来する細胞株のように、CAR療法で使用するための免疫細胞の別の市販の供給源である。そのような市販の細胞株の非限定的で例示的な供給源には、American Type Culture Collection、すなわちATCC (<http://www.atcc.org/>) およびGerman Collection of Microorganisms and Cell Cultures (<https://www.dsmz.de/>) が含まれる。

10

20

30

40

50

【0160】

本明細書で使用される場合、「腫瘍特異的抗原」は、対象において免疫応答を誘発することができる、腫瘍細胞で産生される抗原性物質を指す。いくつかの実施形態では、そのような腫瘍特異的抗原は、がん細胞ではない対象の細胞上および細胞内で発現されない。いくつかの実施形態では、そのような腫瘍特異的抗原は、いくつかの非がん細胞内および非がん細胞上にそれでも発現される場合がある。例えば、腫瘍特異的抗原は、対象における非がん細胞の細胞表面に発現されない場合がある。一実施形態では、腫瘍特異的抗原は、対象の非がん細胞内または非がん細胞上で発現される可能性があるが、がん細胞と比較してはるかに低いレベルで発現される可能性がある。別の実施形態では、腫瘍特異的抗原は、がんまたはがん細胞に隣接していない、対象の非がん細胞内または非がん細胞上に発現される可能性がある。腫瘍特異的抗原の非限定的な例としては、アルファフェトプロテイン (AFP)、ベーター2-ミクログロブリン (B2M)、ベーターヒト絨毛性ゴナドトロピン (ベーターhCG)、膀胱腫瘍抗原 (BTA)、C-kit/CD117、CA

15-3/CA27.29、CA19-9、CA-125、CA27.29、カルシトニン、がん胎児性抗原（CEA）、クロモグラニンA（CgA）、サイトケラチンフラグメント21-1、デスーガンマーカルボキシプロトロンビン（DCP）、エストロゲン受容体（ER）／プロゲステロン受容体（PR）、上皮腫瘍抗原（ETA）、フィブリン／フィブリノーゲン、ガストリン、HE4、過剰発現HER2/neu、5-HIAA、乳酸デヒドロゲナーゼ、黒色腫関連抗原（MAGE）、MUC-1、ニューロン特異的エノラーゼ（NSE）、核マトリックスタンパク質22、プログラム死リガンド1（PD-L1）、前立腺特異的抗原（PSA）、前立腺酸性ホスファターゼ（PAP）、可溶性メソテリン関連ペプチド（SMRP）、ソマトスタチン受容体、チロシナーゼ、チログロブリン、rasの異常産物、p53、アルファ葉酸受容体、5T4、 $\alpha v \beta 6$ インテグリン、BCMA、B7-H3、B7-H6、CAIX、CD16、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD44、CD44v6、CD44v7/8、CD70、CD79a、CD79b、CD123、CD138、CD171、CEA、CSPG4、EGFR、ErbbB2（HER2）を含むEGFRファミリー、EGFRvni、EGP2、EGP40、EPCAM、EphA2、EpCAM、FAP、胎児性Achr、FRoc、GD2、GD3、グリピカン-3（GPC3）、HLA-A1+MAGE1、HLA-A2+MAGE1、HLA-A3+MAGE1、HLA-A1+NY-ESO-1、HLA-A2+NY-ESO-1、HLA-A3+NY-ESO-1、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-13Ra2、ラムダ（Lambda）、ルイス（Lewis）-Y、カッパ（Kappa）、メソテリン、Muc1、Muc16、NCAM、NKGD2リガンド、NY-ESO-1、PRAME、PSCA、PSMA、ROR1、SSX、サバイビン、TAG72、TEM、VEGFR2、およびWT-1が挙げられる。

【0161】

本明細書で使用される場合、「ベクター」とは、ポリヌクレオチドを細胞に送達することができ、いくつかの実施形態では、それを発現することができる構築物を指す。送達ベクターの非限定的な例としては、ウイルスベクター、核酸発現ベクター（例えば、プラスミド）、裸のDNA、およびある特定の真核細胞（例えば、プロデューサー細胞）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示によって記載されている核酸は、ウイルスベクターを介して送達される。ウイルスベクターの例としては、Chirao et al.（Oncotarget, 2015, 6（31）；30673-30703）によって記載されているように、レトロウイルスベクター（例えば、マロニーマウス白血病ウイルス、MMLV）、アデノウイルスベクター（例えば、AD100）、レンチウイルスベクター（例えば、HIVおよびFIVベースのベクター）、およびヘルペスウイルスベクター（例えば、HSV、HSV-1、HSV-2）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示によって記載されている核酸は、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター（例えば、組換えAAV（rAAV）ベクター）によって送達される。

【0162】

本明細書で使用される場合、「CRISPR」という用語は、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート経路に依存する配列特異的遺伝子操作の技術を指す。CRISPRを使用して、核酸編集および／または調節を行うこと、ならびにタンパク質を特定のゲノムまたはmRNA位置に簡単に標的化することができる。核酸編集とは、ポリヌクレオチド配列への欠失、挿入、切断、または塩基置換の導入によって標的ポリヌクレオチドのヌクレオチド配列が変化する遺伝子工学の一種を指す。いくつかの態様では、CRISPR媒介性編集は、編集を行うために非相同末端結合（NHEJ）または相同組換えの経路を利用する。核酸調節とは、タンパク質またはRNAなどの特定の遺伝子産物の産生を増加または減少させることを指す。

【0163】

本明細書で使用される「gRNA」または「ガイドRNA」という用語は、CRISPR技術を用いた補正のために特定の遺伝子を標的化するために使用されるガイドRNA配列を指す。標的特異性のためのgRNAおよびドナー治療用ポリヌクレオチドを設計する

技術は、この分野で周知である。例えば、Doench, J., et al. *Nature biotechnology* 2014; 32 (12): 1262-7, Mohr, S. et al. (2016) *FEBS Journal* 283: 3232-38, and Graham, D., et al. *Genome Biol.* 2015; 16: 260。いくつかの実施形態では、gRNAは、CRISPR RNA (crRNA) およびトランス作用性CRISPR RNA (tracrRNA) を含むか、もしくは本質的にそれらからなるか、もしくはなおさらにそれらからなる融合ポリヌクレオチド；またはCRISPR RNA (crRNA) およびトランス作用性CRISPR RNA (tracrRNA) を含むか、もしくは本質的にそれらからなるか、もしくはなおさらにそれらからなるポリヌクレオチド；を含むか、もしくは本質的にそれらからなるか、もしくはなおさらにそれらからなる。いくつかの実施形態では、gRNAは合成である (Kelly, M. et al. (2016) *J of Biotechnology* 233 (2016) 74-83)。いくつかの実施形態では、gRNAは、標的ポリヌクレオチドにハイブリダイズする少なくとも第1の領域；およびgRNAスキファールド（例えば、スキファールド配列）を含むか、または本質的にそれらからなるか、またはなおさらにそれらからなる第2の領域を含むか、または本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

10

【0164】

「Cas9」という用語は、この名称で呼ばれるCRISPR関連エンドヌクレアーゼ (endonuclease) (UniProtKB G3ECR1 (CAS9__STRTR)) ならびにそのオルソログおよび生物学的等価物を指す。いくつかの実施形態では、Cas9はエンドヌクレアーゼ活性を欠く。例えば、いくつかの実施形態では、Cas9は、エンドヌクレアーゼ活性を欠くが、gRNAの存在下で標的ポリヌクレオチドを標的化する能力を保持する、不活性型Cas-9またはdCas9である。Cas9のオルソログとしては、限定されないが、*Streptococcus pyogenes* Cas9 (「spCas9」)；*Streptococcus thermophilus*、*Legionella pneumophila*、*Neisseria lactamica*、*Neisseria meningitidis*、*Francisella novicida* 由来のCas9；*Acidaminococcus* spp. および *Francisella novicida* U112を含む様々な細菌種由来のCpf1 (Cas9と同様の切断機能を実行する) が挙げられる。いくつかの実施形態では、Cas9は、Cas9が2つの半分 (C-Cas9およびN-Cas9) に分割され、2つのインティン部分と融合されている「スプリットCas9」である。例えば、Volz et al. (2015) *Nat Biotechnol.* 33 (2): 139-42; Wright et al. (2015) *PNAS* 112 (10) 2984-89を参照されたい。非限定的で例示的なスプリットCas9は、残基574~1398を含むC-Cas9、および残基1~573を含むN-Cas9を有する。dCas9の例示的なスプリットCas9は、dC-Cas9およびdN-Cas9と示される、dCas9のこれらの同じ残基を含む2つのドメインを含む。

20

30

【0165】

「gRNAスキファールド」および「スキファールド配列」という用語は互換的に使用され、CRISPR関連エンドヌクレアーゼ（例えば、Casタンパク質）の結合に関与するガイドRNAを伴う領域を指す。

40

【0166】

「RNA干渉」 (RNAi) という用語は、低分子干渉RNA (siRNA) またはマイクロRNA (miRNA) によって媒介される遺伝子発現 (タンパク質合成) の配列特異的または遺伝子特異的抑制を指す。

【0167】

「低分子干渉RNA」 (siRNA) という用語は、RNA干渉 (RNAi) を媒介することができる、一般に約10~約30ヌクレオチド長、または11ヌクレオチド長、1

50

2ヌクレオチド長、13ヌクレオチド長、14ヌクレオチド長、15ヌクレオチド長、16ヌクレオチド長、17ヌクレオチド長、18ヌクレオチド長、19ヌクレオチド長、20ヌクレオチド長、21ヌクレオチド長、22ヌクレオチド長、23ヌクレオチド長、24ヌクレオチド長、25ヌクレオチド長、26ヌクレオチド長、27ヌクレオチド長、28ヌクレオチド長、または29ヌクレオチド長の二本鎖RNA分子（dsRNA）を指す。本明細書で使用される場合、siRNAという用語は、ショートヘアピンRNA（shRNA）を含む。

【0168】

shRNAは、ステムループ構造を形成するRNAの一本鎖を含み、ステムは、二本鎖siRNAを含む相補的なセンスおよびアンチセンス鎖からなり、ループは様々なサイズのリンカーである。shRNAのステム構造は、一般に、約10～約30ヌクレオチド長である。例えば、ステムは、10～30ヌクレオチド長、または12～28ヌクレオチド長、または15～25ヌクレオチド長、または19～23ヌクレオチド長、または21～23ヌクレオチド長であり得る。

10

【0169】

「二本鎖RNA」（dsRNA）という用語は、任意の長さであり得、細胞内でsiRNAなどのより小さいRNA分子に切断され得る二本鎖RNA分子を指す。インターフェロン応答能力を有する細胞では、より長いdsRNA、例えば約30塩基対長より長いdsRNAがインターフェロン応答を誘発し得る。インターフェロン応答能力を有しない他の細胞では、dsRNAを使用して特異的RNAiを誘発することができる。

20

【0170】

siRNA設計を支援するツールは、一般に容易に入手可能である。例えば、コンピュータベースのsiRNA設計ツールは、インターネット上のwww.dharmacon.com、Ambion-www.ambion.com/jp/techlib/misc/siRNA_finder.html；ThermoScientific-Dharmacon-www.dharmacon.com/DesignCenter/DesignCenterPage.aspx；BioinformaticsResearchCenter-sysbio.kribb.re.kr:8080/Asidesigner/menuDesigner.jsf；およびInvitrogenrnaidesigner.invitrogen.com/rnaiexpress/で利用可能である。

30

【0171】

「アンチセンスオリゴヌクレオチド」（ASO）という用語は、RNAに結合し、それによってRNAの発現を変化または減少させる核酸の合成一本鎖を指す。ASOは、一般に、約5～約70ヌクレオチド長である。例えば、ASOは、5～50ヌクレオチド長、または8～50ヌクレオチド長、または15～40ヌクレオチド長、または10～30ヌクレオチド長、または8～40ヌクレオチド長であり得る。

【0172】

本明細書で使用される「細胞」という用語は、必要に応じて対象または市販の供給源から得られる、原核細胞または真核細胞のいずれかを指し得る。

40

【0173】

「チミジル酸生合成の阻害剤」は、チミジル酸生合成経路に直接的または間接的に影響を及ぼす阻害剤を意味する。チミジル酸生合成の阻害剤の非限定的な例としては、チミジル酸シンターゼ阻害剤および葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤が挙げられる。非限定的な例としては、フルオロピリミジン（例えば、5-フルオロウラシル（5-FU）または5-FUベースのアジュバント療法、S-1、およびカペシタビン（Xeloda（登録商標）））；ならびに抗葉酸剤（例えば、ペメトレキセド（Alimta（登録商標））およびメトトレキサート）が挙げられる。さらなる非限定的な例としては、チミジル酸生合成の阻害剤のプロドラッグ誘導体、および調節補因子を含むチミジル酸生合成の阻害剤の製剤が挙げられる。

50

【0174】

「dUTPase」は同義語と考えられる、以下、「デオキシウリジン三リン酸ヌクレオチドヒドロラーゼ」、「デオキシウリジン三リン酸ピロホスファターゼ」、「dUTPヌクレオチドヒドロラーゼ」、「dUTPピロホスファターゼ」、およびdUTPase酵素のその他の相当する命名のいずれかを意味する。一態様では、dUTPaseはDUT-NとDUT-Mを意図している。別な態様では、それは、DUT-Nのみ、または代わりにDUT-Mのみである。dUTPaseのアミノ酸およびコード配列はこの分野で公知であり、米国特許番号5,962,246で開示されている。この酵素の発現方法と発現レベルのスクリーニングは米国特許番号5,962,246およびLadnerら（米国特許公表番号2011/0212467A1）によって開示されている。

10

【0175】

「DUT-N」はdUTPaseの核の形態を意味する。

【0176】

「DUT-M」はdUTPaseのミトコンドリア形態または細胞質の形態を意味する。

【0177】

5-フルオロウラシル（5-FU）はピリミジンベースの代謝拮抗物質と呼ばれる治療薬のファミリーに属する。これはピリミジン類似物であり、このピリミジン類似物は、異なる細胞毒性代謝物に変換され、次いでDNAとRNAに取り込まれて、それにより細胞周期停止とアポトーシスを誘発する。化学的均等物は、DNA複製の中断を引き起こすピリミジン類似物である。化学的均等物はS期で細胞周期の進行を阻害し、細胞周期の中断とそれに続くアポトーシスを引き起こす。5-FUの均等物としては、そのプロドラッグ、類似物および誘導体、例えば、Papamichael（1999）The Oncologist 4:478-487に記載されているような、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（ドキシフルリジン（doxifluoridine））、1-テトラヒドロフラニル-5-フルオロウラシル（フトラフル（ftorafur））、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、S-1（MBMS-247616であって、テガフルおよび二つのモジュレーター（5-クロロ-2,4-ジヒドロキシピリジンとオキソ酸カリウム）からなる）、ラルチトレキセド（ralitrexed）（トムデックス（tomudex））、ノラトレキシド（チミタク（Thymitaq））、AG 337）、LY231514およびZD9331などが挙げられる。

20

30

【0178】

「5-FUベースのアジュバント療法」とは、5-FU単独、あるいは5-FUと一種またはそれより多い他の処置（放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、ドキシソルビシン、シクロホスファミド、およびレバミゾール、ならびに免疫療法が含まれるが、これらに限定されない）との組合せを指す。特定の処置アジュバントレジメンはこの分野で公知であり、例えば、毎週のフルオロウラシル／ロイコボリン、毎週のフルオロウラシル／ロイコボリン＋ベバシズマブ、FOLFOX、FOLFOX-4、FOLFOX6、改変FOLFOX6（mFOLFOX6）、ベバシズマブを伴うFOLFOX6、mFOLFOX6＋セツキシマブ、mFOLFOX6＋パニツムマブ、改変FOLFOX7（mFOLFOX7）、FOLFIRI、ベバシズマブを伴うFOLFIRI、FOLFIRI＋Ziv-アフリベルセプト、セツキシマブを伴うFOLFIRI、FOLFIRI＋パニツムマブ、FOLFIRI＋ラムシルマブ、FOLFOXIRI、FOLFOX6を伴うFOLFIRI、FOLFOXIRI＋ベバシズマブ、FOLFOXIRI＋セツキシマブ、FOLFOXIRI＋パニツムマブ、ロズウェルパーク（Roswell Park）フルオロウラシル／ロイコボリン、ロズウェルパーク（Roswell Park）フルオロウラシル／ロイコボリン＋ベバシズマブ、簡略化隔週フルオロウラシル／ロイコボリン注入、簡略化隔週フルオロウラシル／ロイコボリン＋ベバシズマブ注入、およびMOF（セムスチン（メチル-CCNU）、ピンクリスチン（Oncovin（登録商標）

40

50

）および5-FU）である。これらの治療の総説については、BeavenおよびGoldberg（2006）Oncology 20（5）：461-470ならびにwww.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-topics/gastrointestinal-cancers/gastrointestinal-cancers-treatment-regimens/colon-cancer-treatment-regimens/を参照されたい。その他の化学療法剤（例、オキサリプラチンまたはイリノテカン）を追加することができる。

【0179】

カペシタビンは、3つの酵素的工程と2つの中間代謝物、5'-デオキシ-5-フルオロシチジン（5'-DFCR）と5'-デオキシ-5-フルオロウリジン（5'-DFUR 10）、の経路の後に、腫瘍特異的酵素であるPyrimidineによってその活性型に変換される（5-FU）のプロドラッグである。カペシタビンは登録商標名Xeloda（登録商標）としてRocheによって市販されている。

【0180】

ロイコボリン（フォリン酸）はがん処置に使用されているアジュバントである。これは化学療法剤の有効性を改善するために5-FUとの相乗的組み合わせで使用されている。理論に縛られることなく、ロイコボリンはチミジレート合成を阻害することによって5-FUの有効性を強化すると考えられている。これは、解毒剤として、正常細胞を高用量の抗がん薬であるメトトレキサートから保護するために、そしてフルオロウラシル（5-FU）およびテガフル-ウラシルの腫瘍効果を増強させるために使用されている。これはまたシトロバラム因子およびウェルコボリン（Wellcovorin）としても公知である。この化合物はL-グルタミン酸N[4[[（2-アミノ-5-ホミル-1,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロ-4-オキソ-6-プテリジニル）メチル]アミノ]b-ベンゾイル]、カルシウム塩（1：1）の化学名を持つ。 20

【0181】

「オキサリプラチン」（エロキサチン（Eloxatin））はシスプラチンおよびカルボプラチンと同じファミリーのプラチナベースの化学療法薬である。これは、ロイコボリンおよびフルオロウラシルと組み合わせ、FOLFOXとして公知である組み合わせで、結腸直腸がんの処置のために通常投与される。シスプラチンと比較して、抗腫瘍活性を改善するために、2つのアミン基がシクロヘキシルジアミンで置き換えられている。塩素リガンドは、水溶性を改善するために、シュウ酸から誘導されるオキサラト二座で置き換えられている。この分野でオキサリプラチンの均等物として公知であるものには以下が含まれるが、これらに限定されない：シスプラチン、カルボプラチン、アロプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、およびJM-216（McKeage et al.（1997）J. Clin. Oncol. 201：1232-1237および全般、Chemotherapy for Gynecological Neoplasm, Curr. Therapy and Novel Approaches, Series Basic and Clinical Oncology, Angiolini et al. Eds., 2004を参照）。 30

【0182】

「FOLFOX」は、がんを処置するために使用される併用療法の一種の略語である。この療法は、ロイコボリン（「FOL」）、5-FU（「F」）、およびオキサリプラチン（「OX」）を含み、FOLFOX-4、FOLFOX-6、改変FOLFOX-6、およびFOLFOX-7などの様々なレジメンを包含し、これらは3つの薬物の各々が投与される用量および方法において異なる。「FOLFIRI」はがん処置のために使用される併用療法のタイプの略語であり、5-FU、ロイコボリン、およびイリノテカンを含む、あるいはまた本質的にこれらからなる、またはこれらからさらなるものである。これらの処置に関する情報は、National Cancer Instituteのウェブサイト、cancer.gov、最終アクセス日は2020年5月30日、およびwww.cancertherapyadvisor.com/home/cancer-t 40 50

opics/gastrointestinal-cancers/gastrointestinal-cancers-treatment-regimens/colon-cancer-treatment-regimens/、最終アクセス日は2020年5月30日で入手可能である。

【0183】

イリノテカン（CPT-11）はCamptosarの商標名で販売されている。これはアルカロイドカンプトテシンの半合成の類似物であり、SN-38への加水分解によって活性化されてトポイソメラーゼⅠを標的とする。化学的均等物は、トポイソメラーゼⅠとDNAとの相互作用を阻害して、触媒的に活性のあるトポイソメラーゼⅠ-DNA複合体を形成させるものである。化学的均等物はG2-M期で細胞周期の進行を阻害し、細胞増殖の中断を引き起こす。

10

【0184】

S-1は、テガフル、5-クロロ-2-4-ジヒドロキシピリジン、およびオキソニ酸カリウムの3つの薬剤（1：0.4：1のモル比で）からなる。

【0185】

用語「アジュバント」療法は、手術による腫瘍摘出後など一次または初期処置に加えて患者に対する治療または化学療法レジメンの施与を指す。アジュバント療法は、潜在的ながんの再発を最小限にするかまたは予防するために通常施される。代わりに、「ネオアジュバント」療法は手術前の治療または化学療法レジメンの施与を指し、通常、手順中に除去される組織の範囲を最小限にするために手術手順の前に腫瘍を縮小させる試みである。追加的または代替的に、そのようなアジュバント療法の可能性（すなわち、対象を元の治療に感作させる）は、対象ががん処置の臨床的エンドポイントの1つまたは複数に達するのを助けることができる。

20

【0186】

語句「ファーストライン」または「セカンドライン」または「サードライン」は患者が受ける処置の順序を指す。ファーストライン療法レジメンは最初に施される処置であり、一方セカンドラインまたはサードライン療法はそれぞれ、ファーストライン療法またはセカンドライン療法の後で施される。National Cancer Instituteはファーストライン療法を「疾患または病状の最初の処置」と定義している。がん患者では、一次処置は手術、化学療法、放射線療法、またはこれらの療法の組み合わせであり得る。ファーストライン療法はまた当業者により一次療法および一次処置と呼ばれている。National Cancer Instituteのウェブサイトwww.cancer.govを参照（最終アクセス、2008年5月1日）。通常患者には、ファーストライン療法に臨床的または準臨床的に陽性の応答を示さなかった、またはファーストライン療法が停止したために、その後の化学療法レジメンが施される。

30

【0187】

本明細書中で使われている様に、「葉酸代謝拮抗剤」という用語は、葉酸の機能を損なう薬物または生物製剤、例えば、代謝物の使用を阻害する代謝拮抗剤、すなわち、正常な代謝の一部である別の化学物質を意図する。がん処置においては、抗代謝物はDNA産生を妨害し、そのため細胞分裂と腫瘍の成長が妨害される。これらの剤の非限定例は、ジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤（例えば、メトトレキサート、アミノプテリン、ペメトレキセドなど）；チミジル酸合成酵素阻害剤（例えば、ラルチトレキセドまたはペメトレキセドなど）；プリンベースの、すなわち、アデノシンデアミナーゼ阻害剤（例えば、ペントスタチンなど）、チオプリン（例えば、チオグアニンおよびメルカプトプリンなど）、ハロゲン化／リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、またはグアニン／グアノシンなど）；チオプリン（例えば、チオグアニンなど）；またはピリミジン系、すなわち、シトシン／シチジン：低メチル化剤（例えば、アザチオピリンおよびデシタビンなど）、DNAポリメラーゼ阻害剤（例えば、シタラビンなど）、リボヌクレオチド還元酵素阻害剤（例えば、ゲムシタビン、またはチミン／チミジンなど）；チミジル酸合成酵素阻害剤（例えば、フルオロウラシル（5-FU）など）で

40

50

ある。

【0188】

一つの態様では、「化学的均等物」は化学物質がその標的タンパク質、DNA、RNA またはその断片と選択的に相互作用する能力を意味し、これは標的タンパク質の不活性化、化学物質のDNAまたはRNAへの取り込み、または他の適切な方法によって測定される。化学的均等物は、同様なまたは類似の生物活性を有する剤を含むがこれらに限定されず、そして限定なしで、参照化学物質と同じ標的タンパク質、DNAまたはRNAと相互作用し、そして／または不活化するその製薬的に許容可能な塩または混合物を含む。

【0189】

「オリゴヌクレオチド」または「ポリヌクレオチド」またはその「一部」もしくは「セグメント」という用語は、mRNAまたはDNA分子の同一または関連部分を識別または増幅するPCRまたは多様なハイブリダイゼーション手順での使用に十分な長さの一続きのポリヌクレオチド残基を指す。本発明のポリヌクレオチド組成物には、RNA、cDNA、ゲノムDNA、合成形態、および混合ポリマー（センス鎖とアンチセンス鎖の両方）が挙げられ、そして化学的または生化学的に修飾されていてもよく、または非天然または誘導ヌクレオチド塩基を含んでもよく、これらは、当業者が容易に認識できるものである。そのような修飾には、例えば、標識、メチル化、一つまたはそれより多くの天然に存在するヌクレオチドの類似物による置換、ヌクレオチド間修飾、例えば、非電荷結合（例、メチルホスネート、ホスホトリエステル、ホスホアミデート（phosphoamidate）、カルバメートなど）、電荷結合（例、ホスホロチオエート、ホスホロジチオエートなど）、ペンダント部分（例、ポリペプチド）、インターカレーター（例、アクリジン、ソラレンなど）、キレート化剤、アルキル化剤、および修飾結合（例、アルファアノマー核酸など）が含まれる。水素結合およびその他の化学的相互作用を介して指定配列に結合するポリヌクレオチドの能力を模倣する合成分子も含まれる。そのような分子はこの分野で公知であり、例えば、分子の主鎖でリン酸結合がペプチド結合に置き換えられたものを含む。

【0190】

遺伝子マーカー、例えばdUTPaseの過剰発現が本明細書中で説明されている処置のための患者選択の基礎として使われる場合、遺伝子マーカーは処置の前および／または処置中に測定され、得られた値は臨床医が以下のいずれかを評価するのに使われる：（a）最初に個体が処置（単数または複数）を受けるのに適している可能性（probable）または見込み（likely）；（b）最初に個体が処置（単数または複数）を受けるのに適していない可能性または見込み；（c）処置に対する応答；（d）個体が処置（単数または複数）を受けることを継続するのに適している可能性または見込み；（e）個体が処置（単数または複数）を受けることを継続するのに適していない可能性または見込み；（f）用量の調整；（g）臨床的利点の可能性の予測；または（h）毒性。当業者に十分理解されているように、臨床の場での遺伝的マーカーの測定は、このパラメータが本明細書中で説明されている処置の開始、継続、調整および／または投与停止の根拠として使用された明確な指標である。

【0191】

損傷関連分子パターン（DAMP）は、危険関連分子パターン、危険シグナル、およびアラミンとしても公知であり、非感染性炎症応答を開始および持続させることができる宿主生体分子である。本明細書で 사용되는場合、DAMPという用語は、がん細胞に対する炎症応答を開始および持続させることができるか、またはがん細胞の処置を手助けもしくは促進もしくは加速して1つまたはそれより多い臨床エンドポイントを達成することができる。1つの非限定的な例は、DNAの結合に関与するアミノ酸配列を指す、「HMGドメイン」、「高移動度群（HMG）ボックスドメイン」、または「HMG B」である（Stros et al., Cell Mol Life Sci. 64 (19-20) : 2590-606 (2007)）。一実施形態では、HMG-ボックスドメインの構造は、不規則な配列の3つのヘリックスからなる。別の実施形態では、HMG-ボックス

ドメインは、タンパク質が非B型DNA立体配座（ねじれまたは巻き戻し）に高親和性で結合することを可能にする。HMG-ボックスドメインは、転写、複製およびDNA修復などのDNA依存性プロセスの調節に関与する高移動度群タンパク質に見出すことができ、これらのすべては、クロマチンのコンフォメーションを変化させることを必要とする（Thomas（2001）*Biochem. Soc. Trans.* 29（Pt 4）：395-401）。HMGB1は、DNAの副溝に結合してこれを歪めることが報告されている高移動度群ボックス（HMGB）1タンパク質である。組換えまたは単離されたタンパク質およびポリペプチドは、Atgenglobal、ProSpecBio、Protein1およびAbnovaから市販されている。

【0192】

HMG-ボックスタンパク質は、様々な真核生物に見出され、配列依存性および配列非依存性のDNA認識に基づいて2つの群に広く分けることができる。前者は通常1つのHMG-ボックスモチーフを含み、後者は複数のHMG-ボックスモチーフを含み得る。HMG-ボックスドメインを含むポリペプチドの非限定的な例としては、クロマチンのHMG1（HMGB1）、HMG2（HMGB2）、HMGB3およびHMGB4の非ヒストン構成要素、生殖巣形成差に関与するSRY（性決定領域Yタンパク質）；転写因子のSOXファミリー（Harley et al.（2003）*Endocr. Rev.* 24（4）：466-87）；器官形成および胸腺細胞分化の調節に関与する配列特異的LEF1（リンパ系エンハンサー結合因子1）およびTCF-1（T細胞因子1）（Labbe et al.（2000）*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97（15）：8358-63）；転写および複製に関与する構造特異的認識タンパク質SSRP；MTF1ミトコンドリア転写因子；RNAポリメラーゼIによる転写に関与する核小体転写因子UBF1／2（上流結合因子）；Abf2酵母ARS結合因子（Cho et al.（2001）*Biochim. Biophys. Acta* 1522（3）：175-86）；酵母転写因子Ixr1、Rox1、Nhp6bおよびSpp41；真菌の有性生殖に関与する接合型タンパク質（MAT）（Barve et al.（2003）*Fungal Genet. Biol.* 39（2）：151-67）；ならびにYABBY植物特異的転写因子が挙げられる。HMG-ボックスドメインを含むポリペプチドの例示的な配列としては、NP_002119（ヒトHMGB1）、UniProtKB-P09429（ヒトHMGB1）、NP_001124160（ヒトHMGB2）、UniProtKB-P26583（ヒトHMGB2）、NP_005333（ヒトHMGB3）、UniProtKB-O15347（ヒトHMGB3）、NP_660206（ヒトHMGB4）、およびUniProtKB-Q8WW32（ヒトHMGB4）が挙げられる。さらに、HMG-ボックスドメイン／タンパク質をコードするポリヌクレオチドには、ヒトHMGB1転写物、例えばNM_001313892.1、NM_001313893.1、NM_001363661.1、NM_001370339.1、NM_001370340.1、NM_001370341.1、およびNM_002128.7；ヒトHMGB2転写物、例えばNM_001130688.1、NM_001130689.1、およびNM_002129.4；ヒトHMGB3転写物、例えばNM_001301228.1、NM_001301229.2、NM_001301231.2、およびNM_005342.4；ならびにヒトHMGB4転写物、例えばNM_001352984.2およびNM_145205.5が含まれるが、これらに限定されない。

方法

【0193】

一態様では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供され、対象は免疫療法剤を投与されたか、または同時に投与されるか、または投与されることになる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法

は、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および免疫療法剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、方法は、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

【0194】

別の態様では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のdUTPase阻害剤および免疫療法剤、ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0195】

別の態様では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のdUTPase阻害剤および免疫療法剤、ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0196】

別の態様では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のdUTPase阻害剤および免疫療法剤、ならびに有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0197】

別の態様では、免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のdUTPase阻害剤および免疫療法剤、ならびに有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0198】

追加的にまたは代替的に、チミジル酸生合成の阻害剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供され、対象はチミジル酸生合成の阻害剤を投与されたか、または同時に投与されるか、または投与されることになる。いくつかの実施形態では、方法は、有効量の免疫療法剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量の免疫療法剤を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

【0199】

追加的にまたは代替的に、チミジル酸生合成の阻害剤と組み合わせた免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書

10

20

30

40

50

で提供され、対象は免疫療法剤およびチミジル酸生合成の阻害剤を投与されたか、または同時に投与されるか、または投与されることになる。いくつかの実施形態では、方法は、有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。他の実施形態では、方法は、有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤を対象に投与するステップをさらに含む。

【0200】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤および／またはチミジル酸生合成の阻害剤の治療有効性は、増強を伴わない免疫療法剤および／またはチミジル酸生合成の阻害剤の投与に対して、少なくとも約 10 %、または少なくとも約 20 %、または少なくとも約 30 %、または少なくとも約 40 %、または少なくとも約 50 %、または少なくとも約 60 %、または少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %、または少なくとも約 90 %、または少なくとも約 1 倍、または少なくとも約 1.1 倍、または少なくとも約 1.2 倍、または少なくとも約 1.3 倍、または少なくとも約 1.4 倍、または少なくとも約 1.5 倍、または少なくとも約 1.6 倍、または少なくとも約 1.7 倍、または少なくとも約 1.8 倍、または少なくとも約 1.9 倍、または少なくとも約 2 倍増強される。これには、単剤療法としての免疫療法剤の投与に対する免疫療法剤の治療有効性の増強の、2 倍、3 倍、4 倍、5 倍、6 倍、7 倍、8 倍、9 倍、10 倍、11 倍、12 倍、13 倍、14 倍、15 倍、16 倍、17 倍、18 倍、19 倍、20 倍、25 倍、30 倍、35 倍、40 倍、45 倍、50 倍、55 倍、60 倍、65 倍、70 倍、75 倍、80 倍、85 倍、90 倍、95 倍、または 100 倍以上（その中の増分を含む）も含まれる。

【0201】

ある特定の実施形態では、処置の治療有効性とは、以下：

（1）対象における、または対象の組織／器官における、またはがん遺伝子座におけるがんの排除；

（2）腫瘍負荷の減少（例えば、がん細胞の数、がん病巣の数、病巣内のがん細胞の数、固形がん、体液中の液状がんの濃縮物のサイズ、および／または体内のがんの量）；

（3）がん細胞の増殖および／または分裂、固形腫瘍またはがん遺伝子座のサイズの成長、がんの進行、および／または転移（例えば、新たな転移を形成する時間、全転移の数、転移のサイズ、および転移性細胞が存在する様々な組織／器官）を含むがこれらに限定されない、がんの増殖および／または発症の安定化または遅延または緩徐または阻害；

（4）より低いがんの増殖および／または発症リスク；

（5）がんに対する患者の免疫応答、例えば、より多数の腫瘍浸潤免疫細胞、より多数の活性化免疫細胞、または免疫療法の標的を発現するより多数のがん細胞、またはがん細胞におけるより高いレベルの免疫療法の標的の発現を誘導すること；および

（6）全生存期間（1 年、2 年、5 年、10 年、または 20 年生存率として示され得る OS）の延長、無増悪生存期間（PFS）の延長、無疾患生存期間（DFS）の延長、腫瘍再発までの時間（TTR）の延長および腫瘍進行までの時間（TTP）の延長などの生存確率および／または生存期間の延長

から必要に応じて選択される臨床エンドポイントのうちの 1 つまたは複数を達成することを指す。

【0202】

ある特定の実施形態では、治療有効性を増強することは、必要に応じて増強方法／工程を用いない処置と比較して、処置の臨床エンドポイントの 1 つまたはそれより多いより広範囲におよび／またはより速い速度でおよび／またはより少ない時間で達成することを指す。追加的または代替的に、治療有効性を増強することはまた、必要に応じて増強方法／工程を用いない処置と比較して、より多くの臨床エンドポイントを達成することを指す。

【0203】

そのような治療有効性を測定するための方法およびツールは、がんを有するヒト患者お

10

20

30

40

50

よび／またはがんを有する患者を模倣する動物／組織／細胞モデルにおいて、臨床エンドポイントを測定するステップを含み、当業者に公知である。例えば、治療有効性は、ＣＴスキャンまたは血液検査分析によってモニターすることができる。さらに、腫瘍マーカーが評価されてもよい。非限定的な実験設定は、実施例に見出すことができる。

【０２０４】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤および有効量の免疫療法剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、方法は、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼⅡ阻害剤から選択される１つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。

10

【０２０５】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤および有効量の免疫療法剤、ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼⅡ阻害剤から選択される１つまたは複数を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【０２０６】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤、有効量の免疫療法剤および有効量のチミジル酸生合成の阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

20

【０２０７】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤、有効量の免疫療法剤および有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【０２０８】

別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤、有効量の免疫療法剤および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼⅡ阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

30

【０２０９】

なお別の態様では、がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法が本明細書で提供され、方法は、有効量のｄＵＴＰａｓｅ阻害剤および有効量のチミジル酸生合成の阻害剤を対象に投与するステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、方法は、有効量の免疫療法剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼⅡ阻害剤から選択される１つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む。

【０２１０】

いくつかの実施形態では、処置後の対象は、本明細書に開示されている１つまたはそれより多い臨床エンドポイントを経験する。一実施形態では、エンドポイントは、腫瘍応答、腫瘍サイズの減少、腫瘍負荷の減少、全生存期間の増大、無増悪生存期間の増大、および転移の阻害から選択される。

40

【０２１１】

いくつかの実施形態では、がんは、循環器系、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸部内器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織；呼吸器、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺、例えば、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、気管支原性がん腫（扁平上皮、未分化小細胞

50

、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（気管支）がん腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸系、例えば、食道（扁平上皮がん腫、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（stomach）（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃（gastric）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポマ（vipoma））、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；任意の部位で生じる消化管間質腫瘍および神経内分泌腫瘍；泌尿生殖器系、例えば腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および／または尿道（扁平上皮がん腫、移行上皮がん腫、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胚性がん腫、奇形がん腫、絨毛腫、肉腫、間質細胞がん腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓、例えば、肝がん（肝細胞がん腫）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵臓内分泌腫瘍（例えば、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸ペプチド腫瘍、島細胞腫瘍およびグルカゴノーマ）；骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨腫および巨細胞性腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜がん腫）、子宮頸部（子宮頸がん腫、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん腫〔漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん腫〕、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ－ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん腫、上皮内がん腫、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞がん腫、扁平上皮がん腫、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系、例えば血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、ならびに唾液腺の他の部分、扁桃腺、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭の他の部位；皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞がん腫、扁平上皮がん腫、カボジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；ならびに結合組織および軟組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部または／および頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、リンパ節の続発性および不明の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含む他の組織のがんから選択される。追加的にまたは代替的に、がんは固形腫瘍または液状がんである。いくつかの実施形態では、がんは原発性がんである。別の実施形態では、がんは転移性である。

10

20

30

40

【0212】

いくつかの実施形態では、がんは、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、がんは、がん腫を含むか、本質的にがん腫からなるか、またはがん腫からなる。いくつかの実施形態では、がんは、肉腫を含むか、本質的に肉腫からなるか、または肉腫からなる。いくつかの実施形態では、がんは、骨髄腫を含むか、本質的に骨髄腫からなるか、または骨髄腫からなる。いくつかの実施形態では、がんは、白血病を含むか、本質的に白血病からなるか、または白血病からなる。いくつかの実施形態では、がんは、リンパ腫を含むか、本質的にリンパ腫からなるか、またはリンパ腫からなる。

【0213】

50

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤および有効量の免疫療法剤に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、方法は、細胞を、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に接触させるステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0214】

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤、有効量の免疫療法剤、ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0215】

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤、有効量の免疫療法剤、および有効量のチミジル酸生合成の阻害剤に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0216】

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤、有効量の免疫療法剤、および有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0217】

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤、有効量の免疫療法剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0218】

別の態様では、がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量の d U T P a s e 阻害剤および有効量のチミジル酸生合成の阻害剤に接触させるステップを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、方法は、細胞を、有効量の免疫療法剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に接触させるステップをさらに含む。いくつかの実施形態では、接触は *in vitro* で行われる。いくつかの実施形態では、接触は *in vivo* で行われる。

【0219】

いくつかの実施形態では、がん細胞は、生検もしくは実験室で培養される培養されたがん細胞から単離されるか、または American Type Culture Collection (ATCC) などの市販ベンダーから得られる初代細胞、あるいは潜在的な療法の治療有効性を評価するための動物モデルのがん細胞である。

【0220】

いくつかの実施形態では、がん細胞の増殖の阻害は、d U T P a s e 阻害剤、免疫療法剤、およびチミジル酸生合成の阻害剤、アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に細胞を接触させた後のがん細胞の増殖を、そのような接触のないがん細胞の増殖（すなわち、対照試料の増殖）と比較することによ

て測定される。増殖を検出および／または定量するための方法およびアッセイは、当業者に公知である。

【0221】

別の態様では、

- a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
- b. 抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞における抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；
- c. がん細胞からの損傷関連分子パターン（DAMP）（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する

10

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数の接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0222】

別の態様では、

- a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
- b. 抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞における抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；
- c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する

20

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0223】

別の態様では、

- a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
- b. 抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞における抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；
- c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する

30

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0224】

別の態様では、

- a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
- b. 抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞における抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；
- c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する

40

のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

【0225】

別の態様では、

50

a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
b. 刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増大させる；
c. がん細胞からの損傷関連分子パターン（DAMP）（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する
のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数の接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

10

【0226】

別の態様では、

a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
b. 刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増大させる；
c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する
のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

20

【0227】

別の態様では、

a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
b. 刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増大させる；
c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する
のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量の葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

30

【0228】

別の態様では、

a. がん細胞における細胞質DNAの放出を刺激する；
b. 刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増大させる；
c. がん細胞からのDAMP（例えば、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3およびHMGB4のいずれか1つ）の放出または発現を誘導する
のうちの1つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のdUTPase阻害剤；ならびに有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤に接触させるステップを含む、本質的にそれからなる、またはそれからなる、方法が本明細書で提供される。

40

【0229】

放出されたDNA、抑制性もしくは刺激性免疫チェックポイント分子の発現、またはDAMPの発現を検出および／または定量するための方法およびアッセイは、例えば、放出されたDNAにハイブリダイズすることができるヌクレオチド分子および／またはチェックポイントもしくはDAMPに特異的に結合する抗体を使用して、当業者によって行うことができる。そのような方法には、イムノアッセイ、サザンブロット、ポリメラーゼ連鎖

50

反応（PCR）、定量的PCR、DNA配列、ウエスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（ELISA）、またはラテラルフローストリップ（ラテラルフローデバイスとしても公知）が含まれるが、これらに限定されない。

【0230】

いくつかの実施形態では、DAMPは、ATP、カルレティキュリン、HMGB1、HMGB2、HMGB3、およびHMGB4を含む。いくつかの実施形態では、DAMPは、HMGB1、HMGB2、HMGB3、HMGB4、またはそれらの機能的等価物を含む。いくつかの実施形態では、DAMPは、HMGB1またはその機能的等価物を含む。いくつかの実施形態では、DAMPは、HMGB2またはその機能的等価物を含む。いくつかの実施形態では、DAMPは、HMGB3またはその機能的等価物を含む。いくつかの実施形態では、DAMPは、HMGB4またはその機能的等価物を含む。いくつかの実施形態では、DAMPはATPを含む。いくつかの実施形態では、DAMPはカルレティキュリンを含む。

10

【0231】

いくつかの実施形態では、がんは、循環器系、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸部内器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織；呼吸器、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺、例えば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性がん腫（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（気管支）がん腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸系、例えば、食道（扁平上皮がん腫、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（stomach）（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃（gastric）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポマ（vipoma））、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；任意の部位で生じる消化管間質腫瘍および神経内分泌腫瘍；泌尿生殖器系、例えば腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および／または尿道（扁平上皮がん腫、移行上皮がん腫、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胚性がん腫、奇形がん腫、絨毛腫、肉腫、間質細胞がん腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓、例えば、肝がん（肝細胞がん腫）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵臓内分泌腫瘍（例えば、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸ペプチド腫瘍、島細胞腫瘍およびグルカゴノーマ）；骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨腫および巨細胞性腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜がん腫）、子宮頸部（子宮頸がん腫、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん腫〔漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん腫〕、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん腫、上皮内がん腫、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、陰（明細胞がん腫、扁平上皮がん腫、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系、例えば血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、ならびに唾液腺の他の部分、扁桃腺、中咽頭、鼻咽頭

20

30

40

50

、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭の他の部位；皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞がん腫、扁平上皮がん腫、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；ならびに結合組織および軟組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部または／および頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、リンパ節の続発性および不明の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含む他の組織のがんから選択される。追加的または代替的に、がんは固形腫瘍または液状がんである。いくつかの実施形態では、がんは原発性がんである。別の実施形態では、がんは転移性である。

【0232】

いくつかの実施形態では、がん細胞は、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫に由来する。いくつかの実施形態では、がん細胞はがん腫に由来する。いくつかの実施形態では、がん細胞は肉腫に由来する。いくつかの実施形態では、がん細胞は骨髄腫に由来する。いくつかの実施形態では、がん細胞は白血病に由来する。いくつかの実施形態では、がん細胞はリンパ腫に由来する。

【0233】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている任意の方法または方法のステップ／実施形態は、本明細書で指定されるもの以外の化学療法、放射線療法、外科手術などの別の抗がん療法とさらに組み合わせられてもよい。他の併用療法には、これらに限定されないが、がん細胞に感染して殺滅する腫瘍溶解性ウイルス（例えば、腫瘍溶解性HSV）、がん細胞を殺滅するかまたは損傷させるアンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）、がん細胞を殺滅するかまたは損傷させるRNA干渉（RNAi）、がん細胞を殺滅するかまたは損傷させるクラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（CRISPR）系、がん細胞を殺滅するかまたは損傷させるエクソソーム、およびそれらの各々を送達するベクターが含まれる。

免疫療法剤

【0234】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、モノクローナル抗体（例えば、腫瘍特異的抗原および／または免疫チェックポイントを認識する単一特異性、二重特異性または多重特異性抗体）、抗体－薬物コンジュゲート（例えば、腫瘍特異的抗原および／または免疫チェックポイントを認識する、ここで、コンジュゲートされた薬物は、腫瘍特異的抗原を発現するがん細胞を殺滅するもしくは損傷させる、および／または抑制性免疫チェックポイントを阻害する、および／または刺激免疫チェックポイントを活性化する）、CAR療法、細胞療法（例えば、必要に応じてin vivoで増幅および／または活性化される抗がん免疫細胞を移植すること、またはキメラ抗原受容体（CAR）を発現する免疫細胞を投与すること）、免疫調節剤、がんワクチン、抑制性免疫チェックポイントの阻害剤またはアンタゴニスト（本明細書で「チェックポイント阻害剤」と称される、例えば化学物質、アンチセンスオリゴヌクレオチド（ASO）、RNA干渉（RNAi）、クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート（CRISPR）系、それらの各々を送達するベクター）、刺激性免疫チェックポイントの活性化剤またはアゴニスト（例えば、活性化リガンド）から選択される1つまたは複数を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、1つまたはそれより多いモノクローナル抗体、二重特異性抗体および抗体断片を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。一実施形態では、免疫療法剤は、腫瘍特異的抗原に特異的に結合する二重特異性抗体の1つまたは複数を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、二重特異性T細胞エンゲージャー、二重特異性NK細胞エンゲージャー、二重特異性NKT細胞エンゲージャー、二重特異性ガンマデルタT細胞エンゲージャー、および二重特異性細胞傷害性T細胞エンゲージャーなどの免疫細胞に係合する。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、1つまたはそれより多い抗体－薬物コンジュゲートを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

免疫療法剤は、例えばCAR T細胞、CAR NK細胞、CAR NKT細胞、CAR CD8+T細胞、CAR細胞傷害性T細胞、CARガンマーデルタT細胞を含むがこれらに限定されないCARを発現する免疫細胞の投与などの1つまたはそれより多いCAR細胞療法を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、腫瘍特異的抗原を模倣し、対象において抗原に対する免疫応答を誘導することができる、ポリペプチドまたはポリヌクレオチドなどの1つまたはそれより多いがんワクチンを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、がん細胞に特異的に感染し、必要に応じて複製し、免疫療法剤をがん細胞に送達するウイルスベクターなどの1つまたはそれより多い腫瘍溶解性ウイルス療法を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。一実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスはHSVであり、必要に応じてHSV-1およびHSV-2から選択される。さらなる実施形態では、腫瘍溶解性ウイルスは、がん細胞において、必要に応じて細胞表面の腫瘍特異的抗原の発現を増加させる；あるいは／またはがん細胞において、抑制性免疫チェックポイントの発現および／もしくは活性を低下させる；あるいは／またはがん細胞において、刺激性免疫チェックポイントの発現および／もしくは活性を増加させる。

10

【0235】

モノクローナル抗体の非限定的な例としては、リツキシマブ、ブリナツモマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、ベバシズマブ、ベバシズマブ-awwb、セツキシマブ、パニツムマブ、オフアツムマブ、デノスマブ、ペルツズマブ、オビヌツズマブ、エロツズマブ、ラムシルマブ、ジヌツキシマブ、ダラツムマブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ-dkst、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、AMF514 (MED10680)、バルスチリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ザリフレリマブ、およびAGEN1181が挙げられる。いくつかの実施形態では、モノクローナル抗体は別の薬剤と組み合わせられる。例えば、リツキシマブは、ヒトヒアルロニダーゼと共に製剤化され得る。

20

【0236】

抗体-薬物コンジュゲートの非限定的な例としては、モキセツモマブパストトクストdfk、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、タグラクソフスプ-erzs、ポラツズマブベドチン-piiq、エンホルツマブベドチン-efv、トラスツズマブデルクステカン、およびサシツズマブゴビテカン-hziyが挙げられる。

30

【0237】

CAR細胞療法の非限定的な例としては、チサゲンレクロイセルおよびアキシカバゲン・シロルユーセルが挙げられる。

【0238】

免疫調節剤の非限定的な例としては、インターロイキン、アルデスロイキン、インターフェロンアルファ-2a/2b、ペキシダルチニブ、エリスロポエチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、およびイミキモドが挙げられる。

40

【0239】

がんワクチンの非限定的な例としては、BCG生(THERACYS (登録商標))またはシプロイセル-T(PROVENGE (登録商標))が挙げられる。

【0240】

腫瘍溶解性ウイルス療法の非限定的な例としては、オンコリン(H101)およびタリモゲン・ラハーパレベック(IMLYGIC (登録商標))が挙げられる。

【0241】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、チェックポイント阻害剤を含むか、本質的にチェックポイント阻害剤からなるか、またはチェックポイント阻害剤からなる。

50

【0242】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、非抗体剤を含むか、本質的に非抗体剤からなるか、または非抗体剤からなる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、GS4224、AMP-224、CA-327、CA-170、BMS-1001、BMS-1166、ペプチド-57、M7824、MGD013、CX-072、UNP-12、NP-12、またはそれらの2つ以上の組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0243】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤が、抗PD-1剤、抗PD-L1剤、抗CTLA-4剤、抗LAG-3剤、抗TIM-3剤、抗TIGIT剤、抗VISTA剤、抗B7-H3剤、抗BTLA剤、抗ICOS剤、抗GITR剤、抗4-1BB剤、抗OX40剤、抗CD27剤、抗CD28剤、抗CD40剤、および抗Siglec-15剤から選択される1つまたは複数を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗PD-1剤、抗PD-L1剤、抗CTLA-4剤、抗LAG-3剤、抗TIM-3剤、抗TIGIT剤、抗VISTA剤、抗B7-H3剤、抗BTLA剤、抗ICOS剤、抗GITR剤、抗4-1BB剤、抗OX40剤、抗CD27剤、抗CD28剤、抗CD40剤、または抗Siglec-15剤はアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、抗PD-1剤、抗PD-L1剤、抗CTLA-4剤、抗LAG-3剤、抗TIM-3剤、抗TIGIT剤、抗VISTA剤、抗B7-H3剤、抗BTLA剤、抗ICOS剤、抗GITR剤、抗4-1BB剤、抗OX40剤、抗CD27剤、抗CD28剤、抗CD40剤、または抗Siglec-15剤はアゴニストである。いくつかの実施形態では、抗PD-1剤、抗PD-L1剤、抗CTLA-4剤、抗LAG-3剤、抗TIM-3剤、抗TIGIT剤、抗VISTA剤、抗B7-H3剤、抗BTLA剤、抗ICOS剤、抗GITR剤、抗4-1BB剤、抗OX40剤、抗CD27剤、抗CD28剤、抗CD40剤、または抗Siglec-15剤は阻害剤である。いくつかの実施形態では、抗LAG-3剤は、AK104、KN046、エフチラギモドアルファ、リマトリマブ、LAG525、MK-4280、REGN3767、TSR-033、BI754111、Sym022、FS118、またはMGD013を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗TIM-3剤は、CA-327、TSR-022、MBG453、Sym023、INCAGN2390、LY3321367、BMS-986258、SHR-1702、またはRO7121661を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗TIGIT剤は、MK-7684、エチギリマブ、チラゴルマブ、BMS-986207、AB-154、またはASP-8374を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗VISTA剤は、JNJ-61610588またはCA-170を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗B7-H3剤は、エノブリツズマブ、MGD009、またはオンブルタマブを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗BTLA剤は、TAB004/JSO04を含むか、本質的にTAB004/JSO04からなるか、またはTAB004/JSO04からなる。いくつかの実施形態では、抗Siglec-15剤は、NC318を含むか、本質的にNC318からなるか、NC318からなる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、AK104またはKN046を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0244】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗PD1剤または抗PD-L1剤を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0245】

いくつかの実施形態では、抗PD1剤は、抗PD1抗体またはその抗原結合断片を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗P

10

20

30

40

50

D 1 抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、AMF514 (MED10680)、バルスチリマブ、またはそれらの2つ以上の組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0246】

いくつかの実施形態では、抗PD-L1剤は、抗PD-L1抗体またはその抗原結合断片を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、エンバフォリマブ、またはそれらの2つ以上の組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

10

【0247】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4剤を含むか、本質的に抗CTLA-4剤からなるか、または抗CTLA-4剤からなる。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4剤は、抗CTLA-4抗体またはその抗原結合断片を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、ザリフレリマブ、もしくはAGEN1181、またはそれらの組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

【0248】

いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、必要に応じて非小細胞肺がんの処置において、ペムブロリズマブを含むか、本質的にペムブロリズマブからなるか、ペムブロリズマブからなる。さらなる実施形態では、ペムブロリズマブ療法は、3週間ごとに200mgの用量での対象へのペムブロリズマブの投与を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、ニボルマブを含むか、本質的にニボルマブからなるか、またはニボルマブからなる。さらなる実施形態では、ニボルマブ療法は、2週間に1回240mgおよび4週間に1回480mgの対象へのニボルマブ投与を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、イピリムマブを含むか、本質的にイピリムマブからなるか、またはイピリムマブからなる。さらなる実施形態では、イピリムマブ療法は、3週間ごとに1、3または10mg/kgの用量で合計4回、対象にイピリムマブを投与するステップを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、アベルマブを含むか、本質的にアベルマブからなるか、またはアベルマブからなる。さらなる実施形態では、アベルマブ療法は、2週間ごとに800mgの用量でアベルマブを投与するステップを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、デュルバルマブを含むか、本質的にデュルバルマブからなるか、またはデュルバルマブからなる。さらなる実施形態では、デュルバルマブ療法は、2週間ごとに10mg/kgの用量での対象へのデュルバルマブの投与を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、免疫療法剤は、アテゾリズマブを含むか、本質的にアテゾリズマブからなるか、またはアテゾリズマブからなる。さらなる実施形態では、アテゾリズマブ療法は、3週間ごとに60分間にわたって静脈内(i.v.)に1200mgの用量での対象へのアテゾリズマブの投与を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。

20

30

40

チミジル酸生合成の阻害剤

【0249】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、チミジル酸シンターゼ阻害剤を含むか、本質的にチミジル酸シンターゼ阻害剤からなるか、またはチミジル酸シンターゼ阻害剤からなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤を含むか、本質的に葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤からなるか、または葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤からなる。

【0250】

50

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、5-フルオロウラシル（5-FU）、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ノラトレキセド、プレビトレキセド、GS7904L、カペシタビン、メトトレキサート、プラトトレキサート、CT-900、NUC-3373、またはそれらの2つ以上の組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、5-FUを含むか、本質的に5-FUからなるか、または5-FUからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、ペメトレキセドを含むか、本質的にペメトレキセドからなるか、またはペメトレキセドからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、ラルチトレキセドを含むか、本質的にラルチトレキセドからなるか、またはラルチトレキセドからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、ノラトレキセドを含むか、本質的にノラトレキセドからなるか、またはノラトレキセドからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、プレビトレキセドを含むか、本質的にプレビトレキセドからなるか、またはプレビトレキセドからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、GS7904Lを含むか、本質的にGS7904Lからなるか、またはGS7904Lからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、カペシタビンを含むか、本質的にカペシタビンからなるか、またはカペシタビンからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、メトトレキサートを含むか、本質的にメトトレキサートからなるか、またはメトトレキサートからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、プラトトレキサートを含むか、本質的にプラトトレキサートからなるか、またはプラトトレキサートからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、CT-900を含むか、本質的にCT-900からなるか、またはCT-900からなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、NUC-3373を含むか、本質的にNUC-3373からなるか、またはNUC-3373からなる。

10

20

30

40

50

【0251】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、5-FUベースのアジュバント療法を含むか、本質的に5-FUベースのアジュバント療法からなるか、または5-FUベースのアジュバント療法からなる。いくつかの実施形態では、5-FUベースのアジュバント療法は、S-1、S-1とフォリン酸との組合せ、FOLFOX、FOLFOX-4、FOLFIRI、MOF、デフレキシフォル、または5-FUと放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、アルフォリチキソリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、およびレバミゾールから選択される1つもしくは複数との組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、5-FUベースのアジュバント療法は、FOLFOX、FOLFOX-4、FOLFIRI、MOF、デフレキシフォル、または5-FUと放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、およびレバミゾールから選択される1つもしくは複数との組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、S-1を含むか、本質的にS-1からなるか、またはS-1からなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、S-1とフォリン酸との組合せを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、FOLFOXを含むか、本質的にFOLFOXからなるか、またはFOLFOXからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、FOLFOX-4を含むか、本質的にFOLFOX-4からなるか、またはFOLFOX-4からなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、FOLFIRIを含むか、本質的にFOLFIRIからなるか、またはFOLFIRIからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、MOFを含むか、本質的にMOFからなるか、またはMOFからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、デフレキシフォルを含むか、本質的にデフレキシフォルからなるか、またはデフレキシフォルからなる。いくつかの実施形態では、チミ

ジル酸生合成の阻害剤は、5-FUと放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、アルフォリチキソリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、およびレバミゾールから選択される1つまたは複数との組合せを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、5-FUと放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、およびレバミゾールから選択される1つまたは複数との組合せを含むか、本質的にそれからなるか、またはそれからなる。

【0252】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は、ナノ粒子ベースの送達のために製剤化される。

【0253】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤は5-FUである。以下に列挙されるものなどの様々なレジメンが当業者（例えば、腫瘍専門医）によって利用され得る：

（1）結腸直腸がん：500mg/m²、1日目に静脈内ボラス；5-FUボラス投与の1時間前に、ロイコボリン500mg/m²を2時間にわたって静脈内投与。4～6サイクルにわたって8週間ごとに1、8、15、22、29、および36日目に毎週繰り返し。

（2）放射線療法と組み合わせた高リスクII期またはIII期直腸がんのアジュバント処置：500mg/m²、静脈内ボラス、手術後22から70日目に開始して1日目および36日目に5日間毎日；6週間にわたる放射線療法を、5-FU療法の開始後64日目に開始する。放射線療法全体を通して、5-FU 225mg/m²/日、静脈内持続注入を行う。次いで、5-FU 450mg/m²、静脈内ボラスを、放射線（すなわち、134から138日目）の1か月後から開始して5日間毎日、4週間で繰り返す。

（3）イリノテカンおよびロイコボリンと組み合わせ、ベバシズマブを伴うまたは伴わない（ベバシズマブを伴うまたは伴わないFOLFOX4）転移性結腸直腸がんの処置のために、400mg/m²、1日目に静脈内ボラス、続いてサイクル1および2にわたって、1日目および2日目に5-FU 1,200mg/m²/日、持続静脈内注入（CIV）（総注入用量、46時間にわたって2,400mg/m²）。グレード1を超える毒性がない場合、5-FU注入用量をその後のすべてのサイクルで3,000mg/m²に増加させてもよい。

（4）ロイコボリン（LV）およびオキサリプラチンと組み合わせ、ベバシズマブを伴うまたは伴わない（ベバシズマブを伴うまたは伴わないFOLFOX4）進行性結腸直腸がんの処置のために：400mg/m²、2～4分にわたって静脈内ボラス、続いて1日目に22時間にわたって5-FU 600mg/m²の持続静脈内注入（CIV）。1日目の5-FUボラスの前に、オキサリプラチン85mg/m²を静脈内およびロイコボリン200mg/m²を静脈内（両方ともY部位を介して120分間にわたって）投与する。FOLFOX4+ベバシズマブを投与する場合、1日目に化学療法の前に、ベバシズマブ10mg/kgは30～90分にわたって静脈内投与される。2日目に、ロイコボリン200mg/m²を2時間にわたって静脈内、続いて5-FU 400mg/m²を静脈内ボラス、次いで5-FU 600mg/m²を22時間にわたってCIVを繰り返す。投与の順序は、（ベバシズマブ）、続いてオキサリプラチンおよびロイコボリン、続いて5-FUである。この2日間のレジメンは、疾患進行または許容できない毒性まで2週間ごとに繰り返される。

【0254】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤はカペシタビンである。以下に列挙されるものなどの様々なレジメンが当業者（例えば、腫瘍専門医）によって利用され得る：

（1）ステージIIIの結腸がん、手術後のアジュバント（単剤療法）：1.25g/m²、14日間にわたって1日2回、続いて7日間の間隔の後にコースを繰り返し、推奨

10

20

30

40

50

される処置の期間は6ヶ月であり、忍容性に従って用量を調整する。

(2) ステージIIIの結腸がん、手術後のアジュバント（併用療法）：0.8～1 g/m²、14日間にわたって1日2回、続いて7日間の間隔の後にコースを繰り返し、推奨される処置の期間は6ヶ月であり、忍容性に従って用量を調整する。

(3) 転移性結腸直腸がん（単剤療法）：1.25 g/m²、14日間にわたって1日2回、続いて7日間の間隔の後にコースを繰り返し、忍容性に従って用量を調整する。

(4) 転移性結腸直腸がん（併用療法）：0.8～1 g/m²、14日間にわたって1日2回、続いて7日間の間隔の後にコースを繰り返し、忍容性に従って用量を調整する。

(5) 進行胃（gastric）がん（白金ベースのレジメンと組み合わせたファーストライン処置）：0.8～1 g/m²、14日間にわたって1日2回、続いて7日間の間隔の後にコースを繰り返すか、あるいは625 mg/m²を1日2回連続投与し、忍容性に従って用量を調整する。

【0255】

いくつかの実施形態では、チミジル酸生合成の阻害剤はメトトレキサートである。以下に列挙されるものなどの様々なレジメンが当業者（例えば、腫瘍専門医）によって利用され得る：

(1) 絨毛腫および同様の絨毛性疾患：メトトレキサートは、毎日15～30 mgの用量で5日間のコースにわたって経口または筋肉内投与される。このようなコースを、要求に応じて通常3～5回繰り返す。

(2) リンパ腫：バーキット腫瘍、ステージI～IIでは、推奨投与量は10～25 mg/日を経口で4～8日間である。

(3) 菌状息肉腫（皮膚T細胞リンパ腫）：初期の投与量は通常、週1回、5～50 mgである。用量の減少または中止は、患者の応答および血液学的モニタリングによって導かれる。

(4) 骨肉腫：メトトレキサートは他の薬剤と組み合わせて使用される。ロイコボリンレスキューを伴う高用量メトトレキサートに加えて、これらの薬剤には、ドキソルビシン、シスプラチン、ならびにブレオマイシン、シクロホスファミドおよびダクチノマイシン（BCD）の組合せが含まれ得る。高用量メトトレキサート処置の開始用量は12 g/m²である。

アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤

【0256】

いくつかの実施形態では、アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤は、アントラサイクリンを含むか、本質的にアントラサイクリンからなるか、またはアントラサイクリンからなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシン、ドキソルビシン（リポソームドキソルビシンを含む）、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、およびバルルビシンから選択される1つまたは複数を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ダウノルビシンを含むか、本質的にダウノルビシンからなるか、またはダウノルビシンからなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、ドキソルビシン（リポソームドキソルビシンを含む）を含むか、本質的にドキソルビシン（リポソームドキソルビシンを含む）からなるか、またはドキソルビシン（リポソームドキソルビシンを含む）からなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、エピルビシンを含むか、本質的にエピルビシンからなるか、またはエピルビシンからなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、イダルビシンを含むか、本質的にイダルビシンからなるか、またはイダルビシンからなる。いくつかの実施形態では、アントラサイクリンは、バルルビシンを含むか、本質的にバルルビシンからなるか、またはバルルビシンからなる。

【0257】

いくつかの実施形態では、アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤は、ミトキサントロン、エトポシドおよびテニポシドから選択される化合物を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなる。いくつかの実施形態では、他のトポイ

10

20

30

40

50

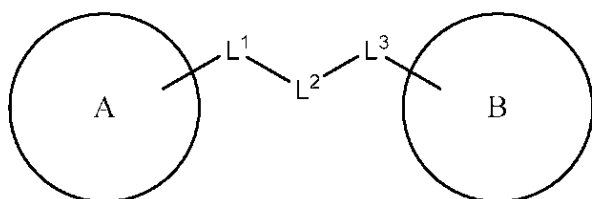
ソメラーゼⅠⅠ阻害剤は、ミトキサントロンを含むか、本質的にミトキサントロンからなるか、またはミトキサントロンからなる。いくつかの実施形態では、他のトポイソメラーゼⅠⅠ阻害剤は、エトポシドを含むか、本質的にエトポシドからなるか、またはエトポシドからなる。いくつかの実施形態では、他のトポイソメラーゼⅠⅠ阻害剤は、テニポシドを含むか、本質的にテニポシドからなるか、またはテニポシドからなる。

dUTPase阻害剤

【0258】

いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤は、式(I)：

【化10】



(I)

の化合物またはその互変異性体、またはその各々のプロドラッグ、または前記のもの各々の重水素同位体であって、ここで、一つ以上の炭素原子に結合した最大10個、好ましくは最大6つ、より好ましくは最大3つの水素原子が、重水素に置き換えられている重水素同位体、または前述したもの各々の製薬的に許容可能な塩、または上述したもの各々の製薬的に許容可能な溶媒和化合物が本明細書中に提供され、

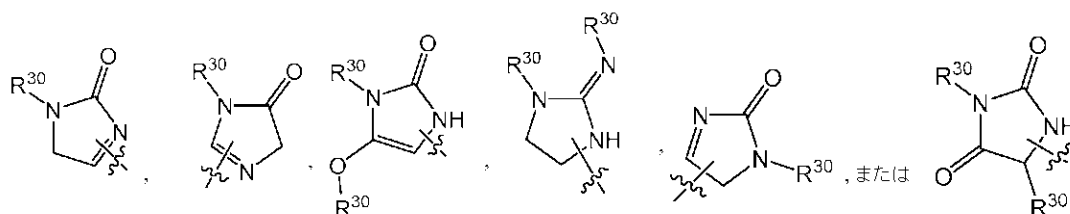
ここで、

Aは、1つの-C(O)NZC(O)-部分、1つの-C(O)OC(O)部分、1つの-C(O)CR¹⁰C(O)部分、または1つの-C(O)NR¹⁰C(O)部分を含む、必要に応じて置換された5員ヘテロシクリルであり；または

Aは、1, 3の位置で、ハロ、必要に応じて置換されたヒドロキシ、および必要に応じて置換された-SH基、好ましくは二つのフルオロから選択された置換基で置換された、5員ヘテロアリアルまたは5員の実質的に平面状のヘテロシクリル（すなわち、同一平面内に少なくとも3または4原子が安定に存在し得るヘテロシクリル）であり、ここで、前記5員ヘテロアリアルまたは実質的に平面状のヘテロシクリルは必要に応じてさらに置換されており；または

Aは

【化11】



であり、

各R¹⁰は独立して、水素、必要に応じて置換されたC₁-C₁₀アルコキシ、もしくは必要に応じて置換されたC₁-C₁₀アルキルであり、好ましくはR¹⁰は水素であり；各R³⁰は独立して、水素；必要に応じて置換されたC₁-C₁₀アルコキシ；必要に応じて置換されたアミノ、たとえば-NH₂またはその一置換体または二置換体；必要に応じて置換されたC₁-C₁₀アルキル；必要に応じて置換されたヒドロキシ；またはZである；または

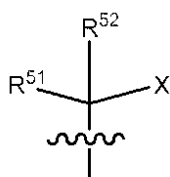
AとL¹、好ましくはL¹に結合している原子に隣接する1個の原子にR³⁰が結合して

いる場合に R^{30} と L^1 は、結合している原子（複数）と共に 5～7 員環を形成し；
 L^1 は C、N、O、S、および／または P から選択された 2～13 個の鎖状の原子を有するリンカーであり、ここで前記リンカーは必要に応じて置換されているか；または
 L^1 は、 $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$ であり、ここで L^{11} は、A に結合しており、 L^{11} は、O、S、NR、 C_1-C_2 アルキレン、 C_2 アルケニレン、 C_2 ヘテロアルキレン、 C_3 ヘテロアルケニレンであり、 L^{12} は、アリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^{13} は、結合または必要に応じて置換されている C_1-C_5 アルキレンであり、R は、H または C_1-C_3 アルキルであり；

L^2 は、硫黄が L^1 に結合する $-SO_2NR^{50}-$ ；窒素が L^1 に結合する $-NR^{50}SO_2-$ ；炭素が L^1 に結合する $-C(O)NR^{50}-$ ；窒素が L^1 に結合する $-NR^{50}C(O)-$ ； $-NR^{50}SO_2NR^{50}-$ ；または $-NR^{50}CONR^{50}-$ であり；

各 R^{50} は独立して、水素、必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル、必要に応じて置換された C_2-C_6 ヘテロアルキル、必要に応じて置換された C_2-C_6 アルケニル、必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された C_2-C_6 アルキニル、必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルキニル、または Z であり；
 Z は

【化 12】



であり、 R^{51} と R^{52} は各々独立して、水素、必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである；

X は必要に応じて置換されたヒドロキシ基、必要に応じて置換された NH_2 基、必要に応じて置換された SH 基である；

L^3 は、結合、必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキレン、必要に応じて置換された C_2-C_6 ヘテロアルキレン、必要に応じて置換された C_2-C_6 アルケニレン、必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルケニレン、必要に応じて置換された C_2-C_6 アルキニレン、または必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルキニレンであり；そして、

B は必要に応じて置換された 6～10 員アリール；必要に応じて置換された 5～15 員ヘテロアリール；必要に応じて置換された 4～15 員ヘテロシクリル；必要に応じて置換された 3～15 員シクロアルキルであり、シクロアルキルの場合は、好ましくは少なくとも 4 員、またはより好ましくは 5～10 員シクロアルキルである。

【0259】

いくつかの実施形態では、A は

10

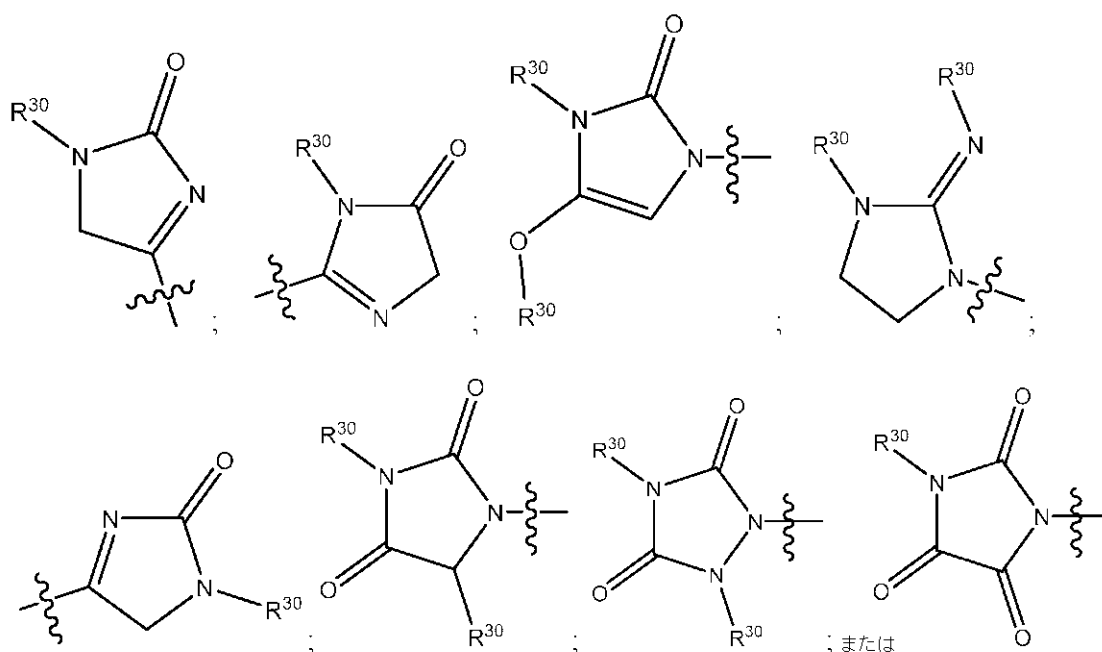
20

30

40

50

【化 1 3】



10

20

である。

【0260】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供されている化合物はプロドラッグである。本明細書中で言う「プロドラッグ」とは、投与後に代謝されるか、または変換されて、生物学的に活性な、または少なくとも一つの特性に関してより活性の高い化合物（または薬物）になる化合物を指す。薬物と比べて、プロドラッグは、薬物と比べて活性が低いか不活性であるように化学的に修飾されるが、プロドラッグの投与後に、代謝的またはその他の生物学的プロセスで相当する薬物が生成するような化学修飾である。プロドラッグは、活性薬物と比べて、代謝安定性または輸送特性が変更されて、副作用が少ないかまたは毒性が低く、あるいはフレーバーを改善される（例として、参考文献に取り込まれている（Nograd y, 1985, Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, pages 388-392を参照）。プロドラッグは相当する薬物以外の反応物質を使って合成される可能性がある。プロドラッグの例とそれらの製造方法はまた米国特許出願番号20160024127に提供されており、本明細書中でその全体が参考文献として含まれている。

30

【0261】

一部の実施形態では、本明細書中で提供されている化合物は一つまたはそれより多い重水素を含む。この中の、炭素原子に結合している最大10個、好ましくは最大6個、より好ましくは最大3個の水素原子が重水素で置換されている、本明細書に提供されている重水素含有化合物の例は、以下が含まれるがこれらに限定されない：メチル基が $-CH_2D$ 、 $-CHD_2$ 、または $-CD_3$ に変換されている化合物；メチレン基が $-CHD-$ または $-CD_2-$ に変換されている化合物、一つまたはそれより多い水素原子が重水素原子で置換されているフェニル環、など。

40

【0262】

一部の実施形態では、Aは、 $-C(O)NZC(O)-$ 部分を含む、必要に応じて置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Aは、 $-C(O)OC(O)-$ 部分を含む、必要に応じて置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Aは、 $-C(O)CR^{10}C(O)-$ 部分を含む、必要に応じて置換された5員のヘテロシクリルである。一部の実施形態では、Aは、 $-C(O)NR^{10}C(O)-$ 部分を含む、

50

必要に応じて置換された 5 員のヘテロシクリルである。

【0263】

一部の実施形態では、 R^{10} は水素である。一部の実施形態では、 R^{10} は必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルコキシである。一部の実施形態では、 R^{10} は必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0264】

一部の実施形態では、A は 5 員のヘテロアリアルであり、1, 3 の位置がハロ、必要に応じて置換されたヒドロキシ、もしくは必要に応じて置換された $-SH$ 基から選択された置換基で、好ましくは二つのフルオロで置換され、ここで 5 員のヘテロアリアルはさらに必要に応じて置換される。一部の実施形態では、A は 5 員のヘテロアリアルであり、1, 3 の位置がハロで置換され、ここで 5 員のヘテロアリアルはさらに必要に応じて置換される。一部の実施形態では、5 員のヘテロアリアルは、1, 3 の位置が二つのフルオロで置換され、ここで 5 員のヘテロアリアルはさらに必要に応じて置換される。一部の実施形態では、A は 5 員のヘテロアリアルであり、1, 3 の位置が必要に応じて置換されたヒドロキシで置換され、ここで 5 員のヘテロアリアルはさらに必要に応じて置換される。一部の実施形態では、A は 5 員のヘテロアリアルであり、1, 3 の位置が必要に応じて置換された $-SH$ 基で置換され、ここで 5 員のヘテロアリアルはさらに必要に応じて置換される。

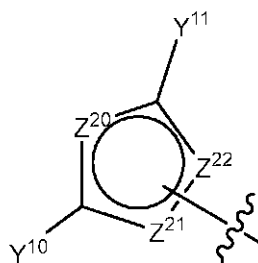
10

【0265】

ハロ、必要に応じて置換されたヒドロキシ、必要に応じて置換された $-SH$ 基から選択される置換基で 1, 3 位が置換されている 5 員のヘテロアリアルの非限定的実証例としては、以下に限定されないが、

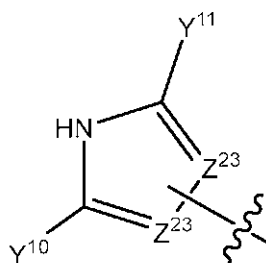
20

【化14】



30

例えば、



40

が挙げられ、 Y^{10} と Y^{11} が独立してハロ（好ましくはクロロまたはフルオロ）、ヒドロキシ、 $-SH$ 、置換ヒドロキシ、および置換 $-SH$ から選択され； $Z^{20} - Z^{22}$ は独立して、必要に応じて置換された CH 、もしくは必要に応じて置換された NH 、 N 、 S 、 SO_2 、 SO 、および O から選択され、ただし、 $Z^{20} - Z^{22}$ の組み合わせが平面の原子価にマッチしたヘテロアリアルまたは互変異性体を提供するものであり；各 Z^{23} が独立して CH または N である。

【0266】

50

一部の実施形態では、 Y^{10} はハ口である。一部の実施形態では、 Y^{10} はク口口である。一部の実施形態では、 Y^{10} はフルオ口である。一部の実施形態では、 Y^{10} はヒドロキシである。一部の実施形態では、 Y^{10} は $-SH$ である。一部の実施形態では、 Y^{10} はヒドロキシで置換される。一部の実施形態では、 Y^{10} は置換 $-SH$ である。

【0267】

一部の実施形態では、 Y^{11} はハ口である。一部の実施形態では、 Y^{11} はク口口である。一部の実施形態では、 Y^{11} はフルオ口である。一部の実施形態では、 Y^{11} はヒドロキシである。一部の実施形態では、 Y^{11} は $-SH$ である。一部の実施形態では、 Y^{11} は置換ヒドロキシである。一部の実施形態では、 Y^{11} は置換 $-SH$ である。

【0268】

一部の実施形態では、 Z^{20} は必要に応じて置換された CH である。一部の実施形態では、 Z^{20} は必要に応じて置換された NH である。一部の実施形態では、 Z^{20} は N である。一部の実施形態では、 Z^{20} は S である。一部の実施形態では Z^{20} は SO_2 である。一部の実施形態では、 Z^{20} は SO である。一部の実施形態では、 Z^{20} は O である。

【0269】

一部の実施形態では、 Z^{21} は必要に応じて置換された CH である。一部の実施形態では、 Z^{21} は必要に応じて置換された NH である。一部の実施形態では、 Z^{21} は N である。一部の実施形態では、 Z^{21} は S である。一部の実施形態では Z^{21} は SO_2 である。一部の実施形態では、 Z^{21} は SO である。一部の実施形態では、 Z^{21} は O である。

【0270】

一部の実施形態では、 Z^{22} は必要に応じて置換された CH である。一部の実施形態では、 Z^{22} は必要に応じて置換された NH である。一部の実施形態では、 Z^{22} は N である。一部の実施形態では、 Z^{22} は S である。一部の実施形態では Z^{22} は SO_2 である。一部の実施形態では、 Z^{22} は SO である。一部の実施形態では、 Z^{22} は O である。

【0271】

一部の実施形態では、 Z^{23} は必要に応じて置換された CH である。一部の実施形態では、 Z^{23} は N である。

【0272】

一部の実施形態では、1, 3 の位置で、ハ口、必要に応じて置換されたヒドロキシ、および必要に応じて置換された $-SH$ 基、好ましくは二つのフルオ口から選択された置換基で置換された、5 員の実質的に平面状のヘテロシクリル（すなわち、同一平面内に少なくとも3つまたは4つの原子が安定に存在し得るヘテロシクリル）であり、ここで、5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルはさらに置換される可能性もある。一部の実施形態では、 A は5 員の実質的に平面状のヘテロアリールであり、1, 3 の位置がハ口で置換され、ここで5 員の実質的に平面状のヘテロアリールはさらに置換される可能性がある。一部の実施形態では、5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルは1, 3 の位置が二つのフルオ口で置換され、ここで5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルはさらに置換される可能性がある。一部の実施形態では、 A は5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルであり、1, 3 の位置が必要に応じて置換されたヒドロキシで置換され、ここで5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルはさらに置換される可能性がある。一部の実施形態では、 A は5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルであり、1, 3 の位置が必要に応じて置換された $-SH$ 基で置換され、ここで5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルはさらに置換される可能性がある。

【0273】

1, 3 の位置でハ口、必要に応じて置換されたヒドロキシ、または必要に応じて置換された $-SH$ 基で置換された5 員の実質的に平面状のヘテロシクリルの例は、5 員環は芳香環ではないこと以外は、相当する5 員のヘテロアリールと似た構造を有する。

【0274】

一部の実施形態では、 A は：

10

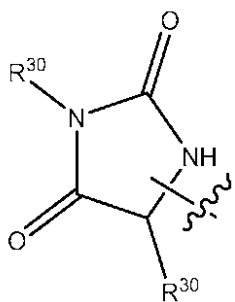
20

30

40

50

【化 1 5】



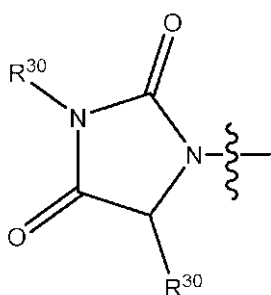
10

である。

【 0 2 7 5】

一部の実施形態では、Aは：

【化 1 6】



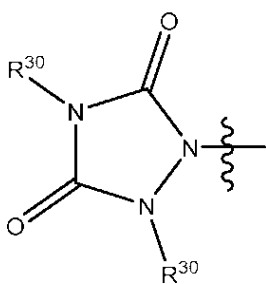
20

である。

【 0 2 7 6】

一部の実施形態では、Aは：

【化 1 7】



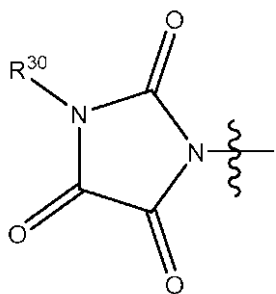
30

である。

【 0 2 7 7】

一部の実施形態では、Aは：

【化 1 8】



40

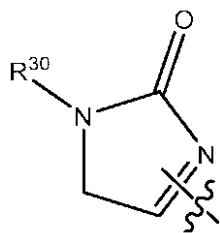
である。

50

【 0 2 7 8 】

一部の実施形態では、Aは：

【化 1 9】



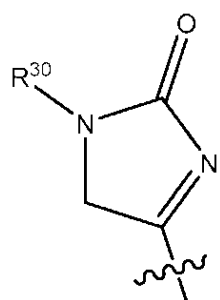
10

である。

【 0 2 7 9 】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 0】



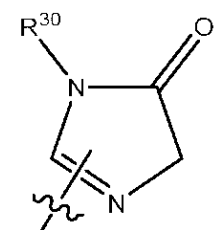
20

である。

【 0 2 8 0 】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 1】



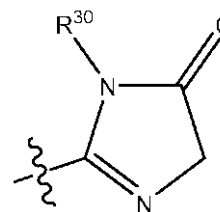
30

である。

【 0 2 8 1 】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 2】



40

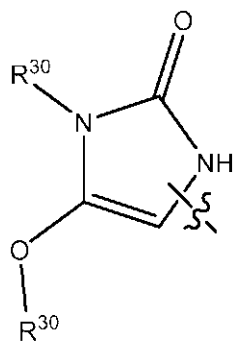
である。

【 0 2 8 2 】

一部の実施形態では、Aは：

50

【化 2 3】



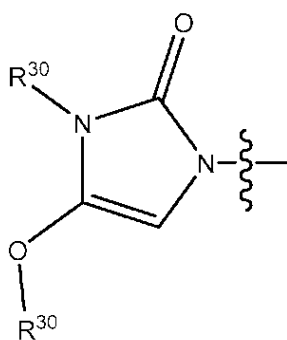
10

である。

【 0 2 8 3】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 4】



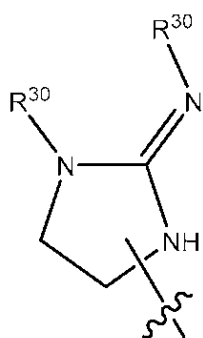
20

である。

【 0 2 8 4】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 5】



30

である。

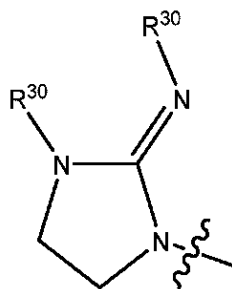
【 0 2 8 5】

一部の実施形態では、Aは：

40

50

【化 2 6】



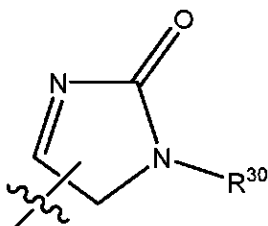
10

である。

【0 2 8 6】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 7】



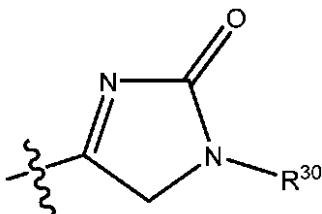
20

である。

【0 2 8 7】

一部の実施形態では、Aは：

【化 2 8】



30

である。

【0 2 8 8】

一部の実施形態では、 R^{30} は水素である。一部の実施形態では、 R^{30} は必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルコキシである。一部の実施形態では、 R^{30} は、必要に応じて置換されたアミノ（例えば、 $-NH_2$ またはその一置換体もしくは二置換体など）である。一部の実施形態では、 R^{30} は必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、 R^{30} は必要に応じて置換されたヒドロキシである。一部の実施形態では、 R^{30} はプロドラッグ部分である。非限定で実例のプロドラッグ部分には、本明細書中に開示されているように、ホルミルエーテルおよびホルミルエステルが挙げられる。一部の実施形態では、 R^{30} はZである。

40

【0 2 8 9】

実例で非限定の R^{30} の例には置換ヒドロキシまたは $-CH_2OC(O)R^{80}$ が挙げられ、ここで R^{80} はHまたは必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、 R^{80} は水素である。一部の実施形態では、 R^{80} は必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。

【0 2 9 0】

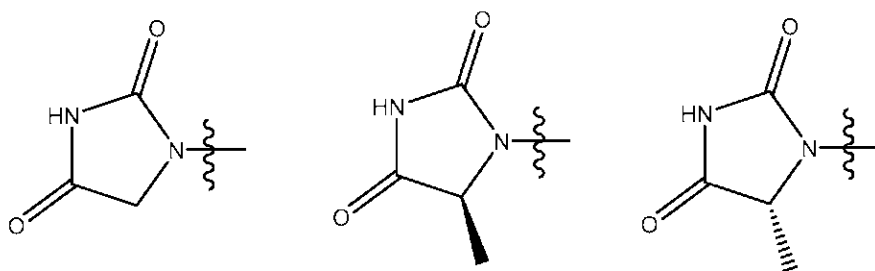
一部の実施形態では、Aと L^1 、好ましくは R^{30} と L^1 が、これらが結合している原子と共に5～7員環を形成する。

50

【0291】

一部の実施形態では、Aは：

【化29】



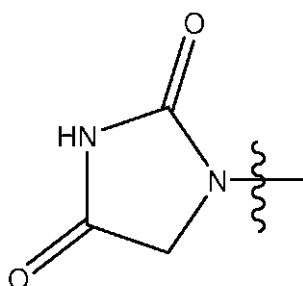
10

からなる群から選択される。

【0292】

一部の実施形態では、Aは

【化30】



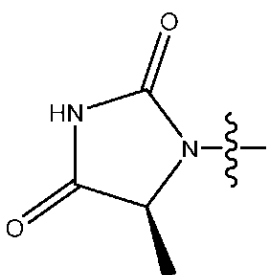
20

である。

【0293】

一部の実施形態では、Aは

【化31】



30

である。

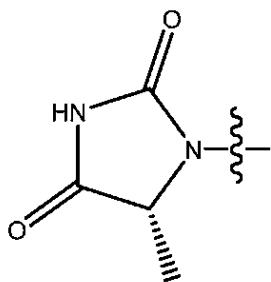
【0294】

一部の実施形態では、Aは

40

50

【化 3 2】



10

である。

【0 2 9 5】

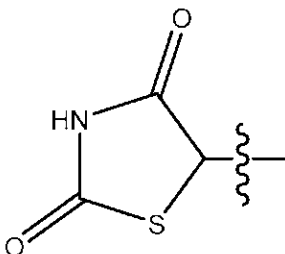
上記を含む本明細書中で開示されている A 部分は、一部の実施形態では 1～3 個、好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個の、本明細書中で提供されているような R^{30} でさらに置換され得る。一部の実施形態では、 R^{30} と L^1 が隣接した原子（すなわち、1，2 の位置的関係を持つ原子）に結合している場合、 R^{30} と L^1 の一部は、介入原子と共に 5～6 員の、必要に応じて置換されたシクロアルキル、またはヘテロシクリル環を形成する可能性がある。

【0 2 9 6】

一部の実施形態では、A は以下ではない：

20

【化 3 3】

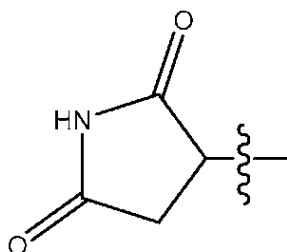


【0 2 9 7】

一部の実施形態では、A は以下ではない：

30

【化 3 4】



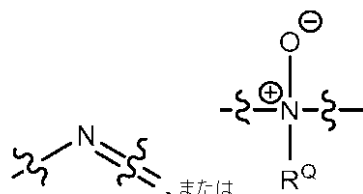
40

【0 2 9 8】

一部の実施形態では、 L^1 は C、N、O、S、および／または P から選択された 2～13 個の鎖原子を有するリンカーであり、ここでリンカーは必要に応じて置換されている。多様な実施形態では、C、N、O、S、および／または P から選択された 2～13 個の鎖原子を有する L^1 は、本明細書中で提供されている開示に基づいて当業者に明らかであるように、以下のものであり得る：アルキレン、アルケニレン、アルキニレンであって、一つまたはそれより多い炭素原子が O、S、SO、SO₂、必要に応じて置換された NH、

50

【化 3 5】



部分（ここで R^Q は H または $C_1 - C_6$ アルキルである）で置換されているもの、必要に応じて置換された $-CO-NH-$ 、必要に応じて置換された $-SO_2-NH-$ 、必要に応じて置換された $-P(O)(OH)-$ 、必要に応じて置換されたホスホルアミドおよび必要に応じて置換されたホスホルアミデート、（例えば、 $-P(O)NH_2-$ 、 $-P(O)(OH)NH-$ など）、必要に応じて置換されたオリゴエチレングリコール、および必要に応じて置換されたオリゴエタノールアミンなど。

【0299】

一部の実施形態では、 L^1 は $-(CH_2)_q-$ である。一部の実施形態では、一つまたはそれより多い水素が $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒に、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒に、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロプロパノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロブタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロペンタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルは必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノである。

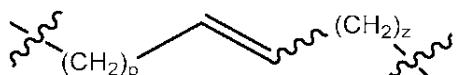
【0300】

一部の実施形態では、 q は 3 である。一部の実施形態では、 q は 4 である。一部の実施形態では、 q は 5 である。一部の実施形態では、 q は 6 である。一部の実施形態では、 q は 7 である。一部の実施形態では、 q は 8 である。

【0301】

一部の実施形態では、 L^1 は：

【化 3 6】



である。一部の実施形態では、一つまたはそれより多い水素は、それらが結合している炭素と一緒に、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒に、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素が、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロプロパノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロブタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロペンタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノである。

【0302】

一部の実施形態では、 p は 0 である。一部の実施形態では、 p は 1 である。一部の実施形態では、 p は 2 である。一部の実施形態では、 p は 3 である。一部の実施形態では、 p は 4 である。一部の実施形態では、 p は 5 である。

【0303】

一部の実施形態では、 z は 0 である。一部の実施形態では、 z は 1 である。一部の実施形態では、 z は 2 である。一部の実施形態では、 z は 3 である。一部の実施形態では、 z は 4 である。一部の実施形態では、 z は 5 である。

【0304】

一部の実施形態では、 L^{15} は $-(CH_2)_m-X^{15}-(CH_2)_n-$ である。一部の実施形態では、一つまたはそれより多い水素は、それらが結合している炭素と一緒にあって、 C_1-C_3 アルキルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルで必要に応じて置き換えらる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素が、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロプロパノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロブタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロペンタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルは必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノである。

【0305】

一部の実施形態では、 m は 0 である。一部の実施形態では、 m は 1 である。一部の実施形態では、 m は 2 である。一部の実施形態では、 m は 3 である。

【0306】

一部の実施形態では、 n は 0 である。一部の実施形態では、 n は 1 である。一部の実施形態では、 n は 2 である。一部の実施形態では、 n は 3 である。一部の実施形態では、 n は 4 である。一部の実施形態では、 n は 5 である。一部の実施形態では、 n は 6 である。一部の実施形態では、 n は 7 である。

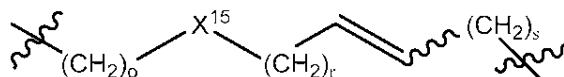
【0307】

一部の実施形態では、 X^{15} は NR^{40} である。一部の実施形態では、 X^{15} は $NR^{40}(+) - O(-)$ である。一部の実施形態では、 R^{40} は H である。一部の実施形態では、 R^{40} は C_1-C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、 R^{40} は C_1-C_3 アルキルである。一部の実施形態では、 X^{15} は O である。一部の実施形態では、 X^{15} は S である。一部の実施形態では X^{15} は SO である。一部の実施形態では、 X^{15} は SO_2 である。

【0308】

一部の実施形態では、 L^{15} は：

【化 37】



であり、ここで X^{15} は上述したように定義される。一部の関連実施形態では、一つまたはそれより多い水素が C_1-C_3 アルキルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、少なくとも二つまたはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合している炭素と一緒にあって、必要に応じて置換された 3～5 員シクロア

ルキルで必要に応じて置き換えられる。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロプロパノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロブタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員シクロアルキルは必要に応じて置換されたシクロペンタノである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された 3～5 員ヘテロシクリルは必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノである。

【0309】

一部の実施形態では、 o は 0 である。一部の実施形態では、 o は 1 である。一部の実施形態では、 o は 2 である。一部の実施形態では、 o は 3 である。

【0310】

一部の実施形態では、 r は 1 である。一部の実施形態では、 r は 2 である。一部の実施形態では、 r は 3 である。

【0311】

一部の実施形態では、 s は 0 である。一部の実施形態では、 s は 1 である。一部の実施形態では、 s は 2 である。一部の実施形態では、 s は 3 である。一部の実施形態では、 s は 4 である。

【0312】

一部の実施形態では、 L^1 は、

10

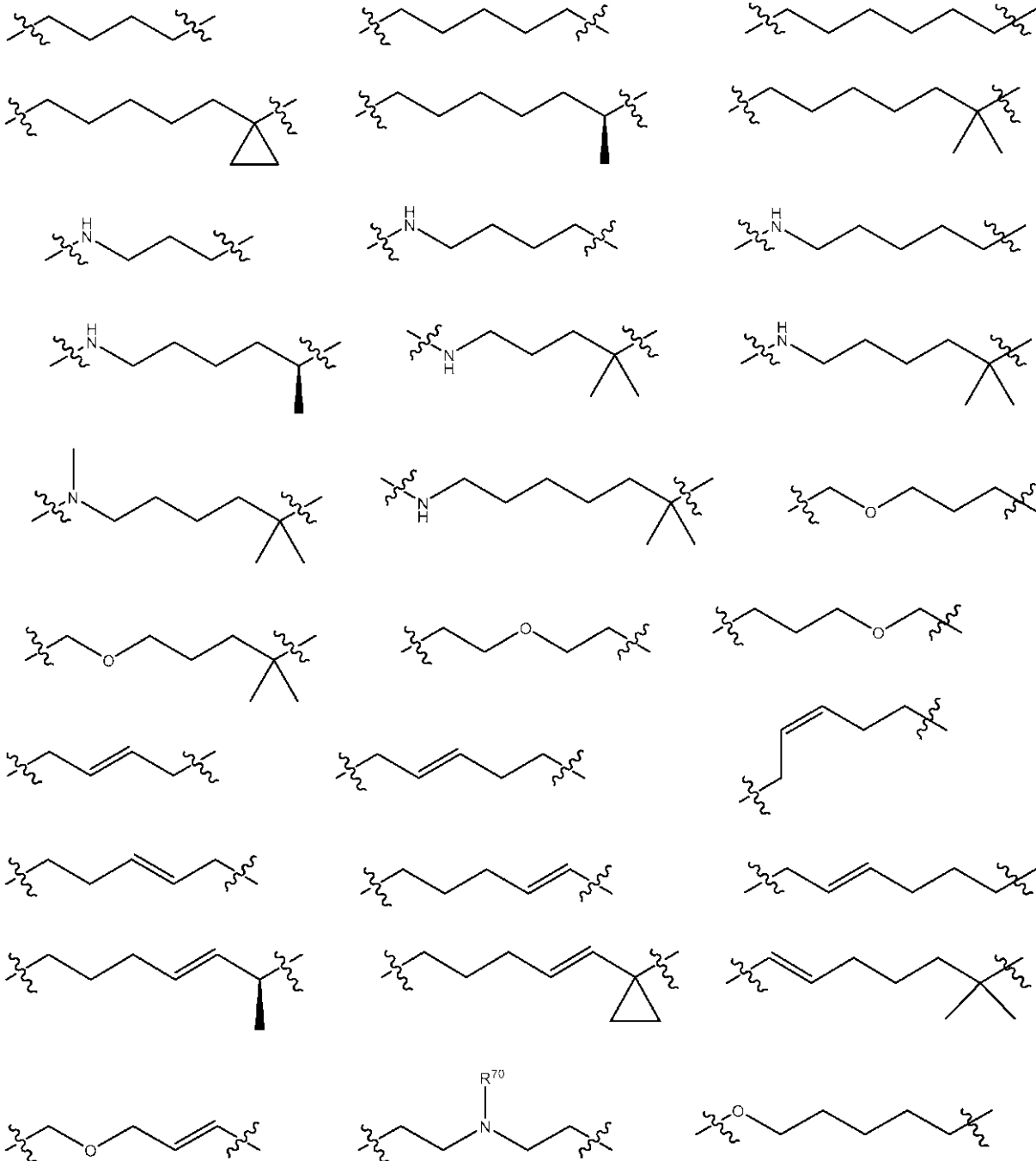
20

30

40

50

【化 3 8】



10

20

30

40

50

(式中、部分の左側は、Aに結合している)

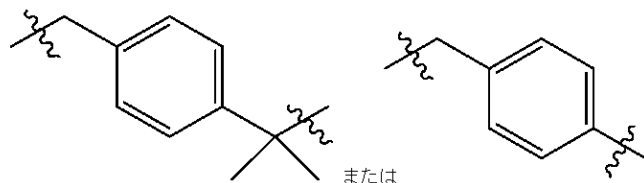
からなる群から選択される。一部の関連実施形態では、 L^1 の1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／または C_1-C_6 アルコキシが必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル；必要に応じて置換された C_1-C_6 アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられ、ここで、上記部分の左側がAに結合し、また、 R^{70} が必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、 L^1 が必要に応じて置換され、ここで、1～5個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、 L^1 が必要に応じて置換され、ここで、1～3個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）が必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、

C₁ - C₆ アルコキシが必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、ハロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、フルオロが挙げられる。

【0313】

一部の実施形態では、L¹ は、

【化39】



10

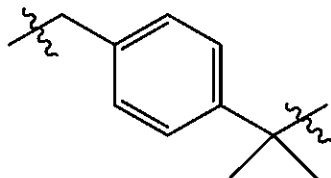
またはこれらの各々の必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／または C₁ - C₆ アルコキシが必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキル；必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）であり、ここで、上記部分の左側が A に結合している。

20

【0314】

一部の実施形態では、L¹ は：

【化40】



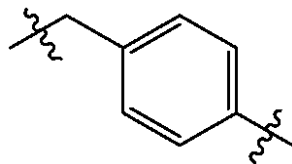
30

である。

【0315】

一部の実施形態では、L¹ は：

【化41】



40

である。

【0316】

一部の実施形態では、L¹ が必要に応じて置換され、そこでは1～5個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、L¹ が必要に応じて置換され、そこでは1～3個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）で必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、C₁ - C₆ アルコキシが必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、必要に応じて置換された C₁ - C₆ アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下

50

に限定されないが、ハロを含む。一部の実施形態では、置換基としてはフルオロが挙げられる。

【0317】

一部の実施形態では、 L^2 は $-SO_2NR^{50}-$ で、そこでは硫黄が L^1 に結合している。一部の実施形態では、 L^2 は $-NR^{50}SO_2-$ で、そこでは窒素が L^1 に結合している。一部の実施形態では、 L^2 は $-C(O)NR^{50}-$ で、そこでは窒素が L^1 に結合している。一部の実施形態では、 L^2 は $-NR^{50}C(O)-$ で、そこでは炭素が L^1 に結合している。一部の実施形態では、 L^2 は $-NR^{50}SO_2NR^{50}-$ である。一部の実施形態では、 L^2 は $-NR^{50}CONR^{50}-$ である。

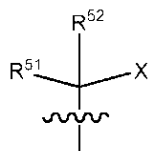
【0318】

一部の実施形態では、 R^{50} は水素である。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_2-C_6 ヘテロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_2-C_6 アルケニルである。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルケニルである。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_2-C_6 アルキニルである。一部の実施形態では、 R^{50} は必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルキニルである。一部の実施形態では、 R^{50} は Z である。

【0319】

一部の実施形態では、Z は

【化42】



であり、そこでは、 R^{51} と R^{52} は各々独立して、水素、必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルであり、X は必要に応じて置換されたヒドロキシ基、必要に応じて置換された NH_2 基、必要に応じて置換された SH 基である。

【0320】

一部の実施形態では、 R^{51} は水素である。一部の実施形態では、 R^{51} は必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。一部の実施形態では、 R^{52} は水素である。一部の実施形態では、 R^{52} は必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである。

【0321】

一部の実施形態では、X は必要に応じて置換されたヒドロキシ基である。一部の実施形態では、X は必要に応じて置換された NH_2 基である。一部の実施形態では、X は必要に応じて置換された SH 基である。

【0322】

本明細書中で使用されているように、必要に応じて置換されたヒドロキシ基とは、この開示を閲覧すれば当業者にとって明らかなように、以下に限定されないが、アルキル化、アリール化、シクロアルキル化、ヘテロシクリル化、アシル化、カルボキシル化（すなわち、カーボネート、カルバメート、チオカーボネート、チアカルバメートを含有するアルキル、アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリル、ならびにそのような他の部分を生成する）、リン酸化、ホスホニル化、スルホニル化された、ヒドロキシ基の形態を指す。

【0323】

本明細書中で使用されているように、必要に応じて置換された NH_2 基とは、この開示を閲覧すれば当業者にとって明らかな様に、以下に限定されないが、アルキル化、アリール化、シクロアルキル化、ヘテロシクリル化、アシル化、カルボキシル化（すなわち、カーボネート、カルバメート、チオカーボネート、チアカルバメートを含有するアルキル、

10

20

30

40

50

アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリル、ならびにそのような他の部分を生成する)、リン酸化、ホスホニル化、スルホニル化された、 NH_2 基の形態を指す。

【0324】

本明細書中で使用されているように、必要に応じて置換された SH 基とは、この開示を閲覧すれば当業者にとって明らかな様に、以下に限定されないが、アルキル化、アリール化、シクロアルキル化、ヘテロシクリル化、アシル化、カルボキシル化(すなわち、カーボネート、カルバメート、チオカーボネート、チアカルバメートを含有するアルキル、アリール、ヘテロアリール、および／またはヘテロシクリル、ならびにそのような他の部分を生成する)、リン酸化、ホスホニル化、スルホニル化された、 $-\text{SH}$ 基の形態を指す。

10

【0325】

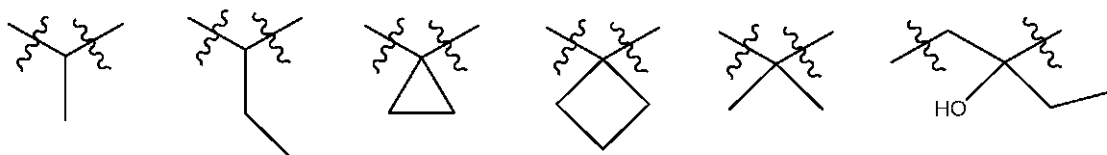
一部の実施形態では、 L^3 は結合である。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は $-\text{CH}_2-$ である。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_2-C_6 ヘテロアルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_2-C_6 アルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルキレンである。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_2-C_6 アルキニレンである。一部の実施形態では、 L^3 は必要に応じて置換された C_3-C_6 ヘテロアルキニレンである。一部の実施形態では、 L^1 はリンカーであり、 C_3-C_6 シクロアルキル、好ましくはシクロプロピルまたはシクロブチルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、 C_1-C_6 アルキレンは C_3-C_6 シクロアルキルで必要に応じて置換される。

20

【0326】

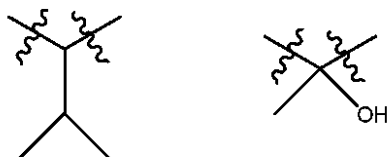
一部の実施形態では、 L^3 は、

【化43-1】



30

【化43-2】



およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン(式中、1~5個、好ましくは、1~3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1~3個のハロ(例えばフルオロなど)および／または C_1-C_6 アルコキシで必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル;必要に応じて置換された C_1-C_6 アルコキシ;およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる)からなる群から選択され、ここで、上記部分の左側が L^2 に結合している。

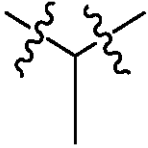
40

【0327】

一部の実施形態では、 L^3 は：

50

【化 4 4】

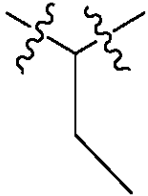


である。

【0 3 2 8】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 4 5】

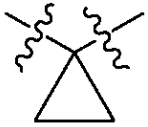


である。

【0 3 2 9】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 4 6】

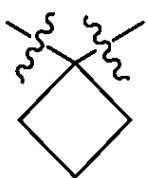


である。

【0 3 3 0】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 4 7】

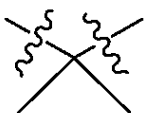


である。

【0 3 3 1】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 4 8】



である。

【0 3 3 2】

一部の実施形態では、 L^3 は：

10

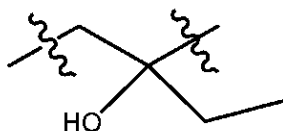
20

30

40

50

【化 4 9】



である。

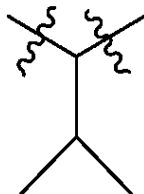
一部の実施形態では、左側が A に結合している。

【0 3 3 3】

一部の実施形態では、 L^3 は：

10

【化 5 0】



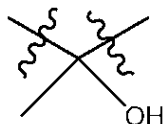
である。

【0 3 3 4】

20

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 5 1】



である。

一部の実施形態では、左側が A に結合している。

【0 3 3 5】

30

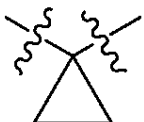
一部の実施形態では、 L^3 が必要に応じて置換されており、そこでは 1～5 個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、 L^3 がその必要に応じて置換されたバージョンであり、そこでは 1～3 個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1～3 個のハロ（例えばフルオロなど）が必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、 $C_1 - C_6$ アルコキシが必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、ハロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としてはフルオロが挙げられる。

40

【0 3 3 6】

一部の実施形態では、 L^3 が

【化 5 2】



であるとき、A は、本明細書中に開示されているとおりのヒダントイン部分である。

【0 3 3 7】

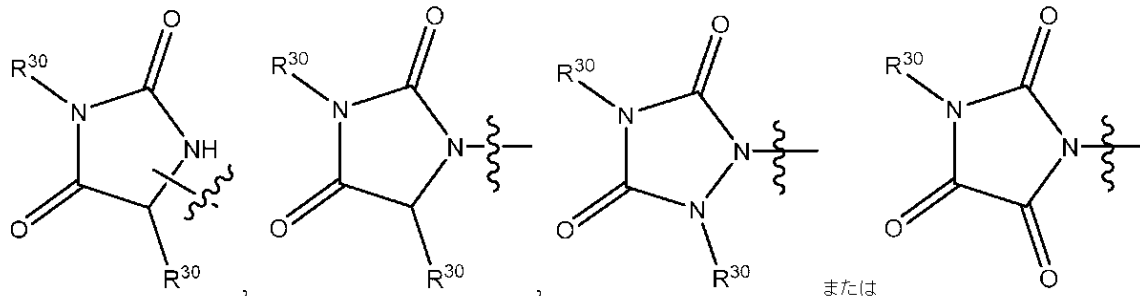
50

一部の実施形態では、 L^3 が結合の場合、Aは、本明細書中に開示されているとおりのヒダントイン部分である。

【0338】

本明細書中で使用される場合、ヒダントイン部分は以下を指す：

【化53】

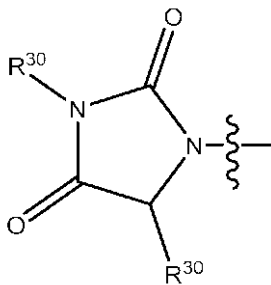


ここで、 R^{30} は上記で定義されているとおりである。

【0339】

一部の実施形態では、ヒダントイン部分は：

【化54】

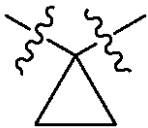


である。

【0340】

一部の実施形態では、 L^3 は以下ではない：

【化55】



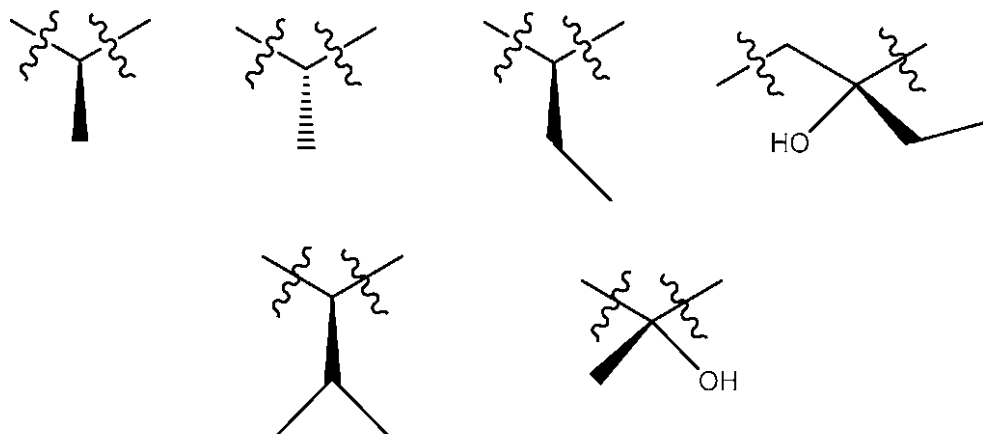
【0341】

一部の実施形態では、 L^3 は、

40

50

【化 5 6】

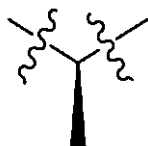


およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁－C₆アルコキシで必要に応じて置換されたC₁－C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁－C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）からなる群から選択され、ここで、上記部分の左側がL²に結合している。

【 0 3 4 2 】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 5 7】

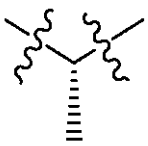


であり、ここで、左側が A に結合している。

【 0 3 4 3 】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 5 8】

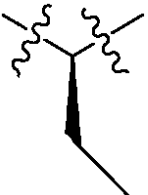


であり、ここで、左側が A に結合している。

【 0 3 4 4 】

一部のより好ましくない実施形態では、 L^3 は：

【化 5 9】

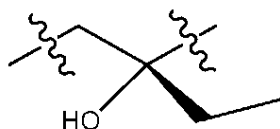


であり、ここで、左側が A に結合している。

【 0 3 4 5 】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 6 0】

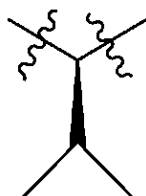


であり、ここで、左側が A に結合している。

【0 3 4 6】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 6 1】

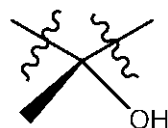


であり、ここで、左側が A に結合している。

【0 3 4 7】

一部の実施形態では、 L^3 は：

【化 6 2】



であり、ここで、左側が A に結合している。

【0 3 4 8】

一部の実施形態では、 L^3 が必要に応じて置換され、そこでは 1 ～ 5 個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、 L^1 はその必要に応じて置換されたバージョンであり、そこでは 1 ～ 3 個の水素原子が必要に応じて置換される。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1 ～ 3 個のハロ（例えばフルオロなど）が必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、 $C_1 - C_6$ アルコキシが必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、ハロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としてはフルオロが挙げられる。

【0 3 4 9】

一部の実施形態では、B は必要に応じて置換された 6 ～ 10 員アリアルである。一部の実施形態では、B は必要に応じて置換された 5 ～ 15 員ヘテロアリアルである。一部の実施形態では、B は必要に応じて置換された 4 ～ 15 員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、B は必要に応じて置換された 3 ～ 15 員シクロアルキルである。一部の実施形態では、B が 3 ～ 15 員シクロアルキルである場合、B は少なくとも 4 員のシクロアルキルである。一部の実施形態では、B が 3 ～ 15 員シクロアルキルである場合、B は 5 ～ 10 員シクロアルキルである。

【0 3 5 0】

一部の実施形態では、B は以下：

10

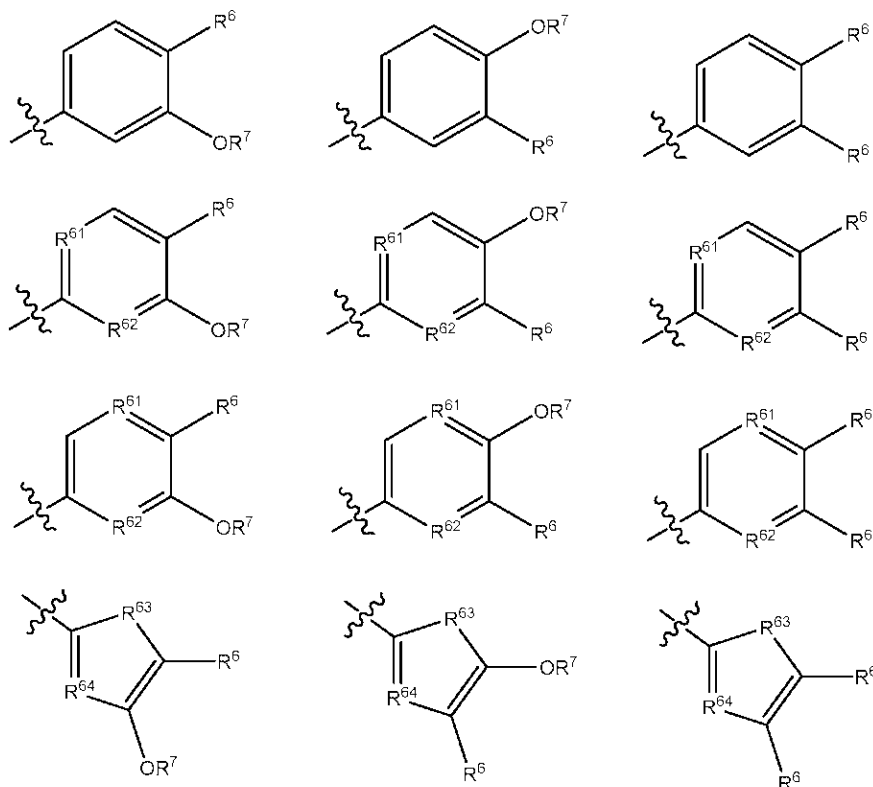
20

30

40

50

【化 6 3】



10

20

からなる群から選択され、ここで、

各 R^6 は独立して水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、またはハロゲンであり；

各 R^7 は独立して必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリール、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル、または必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリール（例えば必要に応じて置換されたフェニルなど）であるか；または

30

R^6 と R^7 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；または 2 つの R^6 基は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；

各 R^{61} および各 R^{62} は独立して、N または CH であり、ただし、 R^{61} と R^{62} の少なくとも一つは N であり、

各 R^{63} は独立して NR^{90} 、S、または O であり；

各 R^{64} は独立して N または CH であり；そして、

40

各 R^{90} は独立して水素または R^7 であり、

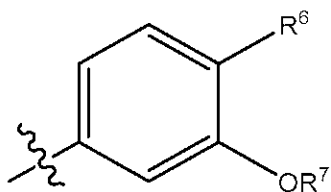
ここで、上に示した 5 員および 6 員のアリールまたはヘテロアリール環の一つまたはそれより多い水素原子はさらに必要に応じて置換され得る。

【0351】

一部の実施形態では、B は：

50

【化 6 4】



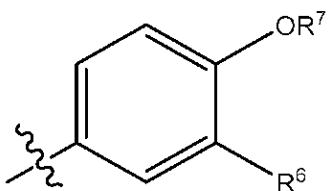
である。

【 0 3 5 2】

一部の実施形態では、Bは：

10

【化 6 5】



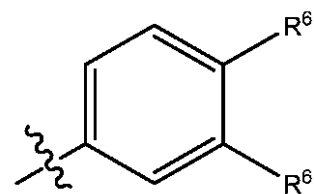
である。

【 0 3 5 3】

一部の実施形態では、Bは：

20

【化 6 6】



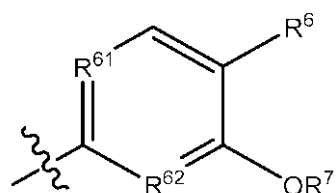
である。

【 0 3 5 4】

一部の実施形態では、Bは：

30

【化 6 7】



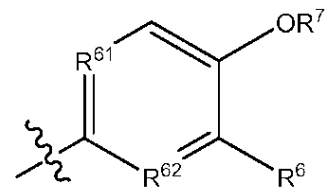
である。

【 0 3 5 5】

一部の実施形態では、Bは：

40

【化 6 8】



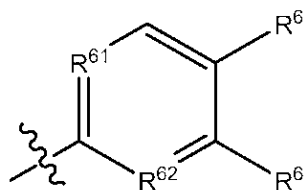
50

である。

【0356】

一部の実施形態では、Bは：

【化69】



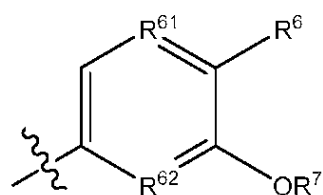
10

である。

【0357】

一部の実施形態では、Bは：

【化70】



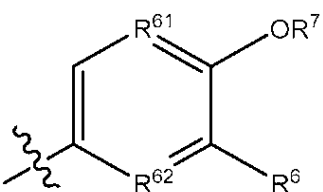
20

である。

【0358】

一部の実施形態では、Bは：

【化71】



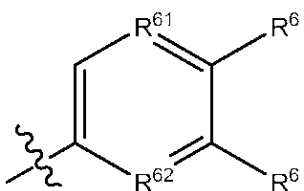
30

である。

【0359】

一部の実施形態では、Bは：

【化72】



40

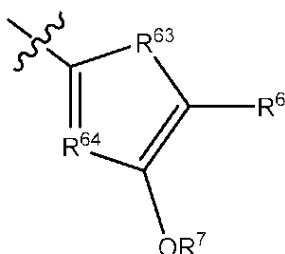
である。

【0360】

一部の実施形態では、Bは：

50

【化 7 3】



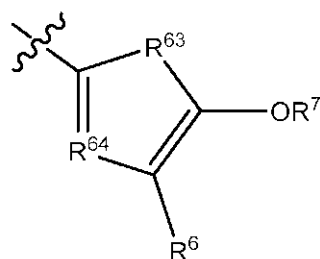
である。

10

【0 3 6 1】

一部の実施形態では、Bは：

【化 7 4】



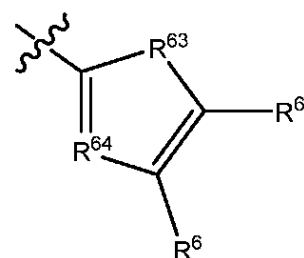
20

である。

【0 3 6 2】

一部の実施形態では、Bは：

【化 7 5】



30

である。

【0 3 6 3】

一部の実施形態では、 R^6 は水素である。一部の実施形態では、 R^6 は必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシである。一部の実施形態では、 R^6 はハロゲンである。

【0 3 6 4】

一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^7 は必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリールである。一部の実施形態では、必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリールは必要に応じて置換されたフェニルである。

40

【0 3 6 5】

一部の実施形態では、 R^6 と R^7 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された5～7員環を形成する。一部の実施形態では、2つの R^6 基は、それらが結合する

50

原子と共に、必要に応じて置換された 5～7 員環を形成する。

【0366】

一部の実施形態では、 R^{61} と R^{62} の一つは N である。一部の実施形態では、 R^{61} と R^{62} の両方が N である。

【0367】

一部の実施形態では、 R^{63} は NR^{90} である。一部の実施形態では、 R^{63} は S である。一部の実施形態では、 R^{63} は O である。

【0368】

一部の実施形態では、 R^{64} は N である。一部の実施形態では、 R^{64} は CH である。

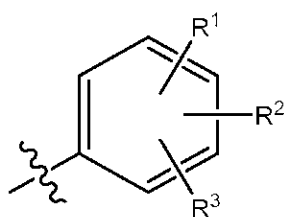
【0369】

一部の実施形態では、 R^{90} は水素である。一部の実施形態では、 R^{90} は R^7 である。

【0370】

一部の実施形態では、B は

【化76】



10

20

であり、ここで、

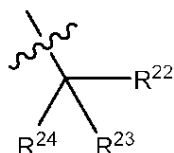
$R^1 - R^3$ は各々独立して、H、ハロ、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された 4～15 員ヘテロシクリル、または $-OR^{20}$ であり、または、 $R^1 - R^3$ の二つが隣接した炭素原子上にある場合は、そのような二つの置換基が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5～7 員環を形成し；

R^{20} は $(CH_2)_w - R^{21}$ 、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり；

R^{21} は必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された 5～15 員ヘテロアリール、必要に応じて置換された 4～15 員ヘテロシクリル、または

30

【化77】



であり、ここで、 $R^{22} - R^{24}$ は各々独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルまたはヒドロキシであり、または $R^{22} - R^{24}$ の二つが、それらが結合する炭素原子と共に、3～7 員、好ましくは 3～5 員、または 5～7 員環を形成し；そして、w は 1、2、3、4、または 5 である。

40

【0371】

一部の実施形態では、 R^1 は H である。一部の実施形態では、 R^1 はハロである。一部の実施形態では、 R^1 は必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^1 は H である。一部の実施形態では、 R^1 は必要に応じて置換された 4～15 員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 は $-OR^{20}$ である。

【0372】

一部の実施形態では、 R^2 は H である。一部の実施形態では、 R^2 はハロである。一部

50

の実施形態では、 R^2 は必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^2 はHである。一部の実施形態では、 R^2 は必要に応じて置換された4～15員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^2 は $-OR^{20}$ である。

【0373】

一部の実施形態では、 R^3 はHである。一部の実施形態では、 R^3 はハロゲンである。一部の実施形態では、 R^3 は必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^3 はHである。一部の実施形態では、 R^3 は必要に応じて置換された4～15員ヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^{20}$ である。

【0374】

一部の実施形態では、 R^1-R^3 の二つが隣接した炭素原子上にある場合、二つのそのような置換基は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された5～7員環を形成する。

10

【0375】

いくつかの実施形態では、各 $R^1 \sim R^3$ は独立してHである。いくつかの実施形態では、各 $R^1 \sim R^3$ は独立してFである。いくつかの実施形態では、各 $R^1 \sim R^3$ は独立してClである。いくつかの実施形態では、各 $R^1 \sim R^3$ は独立して C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、各 $R^1 \sim R^3$ は独立して OR^{20} である。

【0376】

一部の実施形態では、 R^{20} は $(CH_2)_w-R^{21}$ である。一部の実施形態では、 R^{20} は必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{20} は必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^{20} は C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^{20} は1～3個のフルオロで置換された C_1-C_6 アルキルである。一部の実施形態では、 R^{20} は1～2、好ましくは単一のヒドロキシで置換された C_1-C_6 アルキルである。

20

【0377】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は CH_2-R^{21} である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、2つまたは3つのフッ素原子で必要に応じて置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は C_3-C_6 シクロアルキルである。

【0378】

一部の実施形態では、 w は1である。一部の実施形態では、 w は2である。一部の実施形態では、 w は3である。一部の実施形態では、 w は4である。一部の実施形態では、 w は5である。

30

【0379】

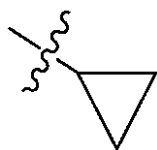
いくつかの実施形態では、 R^{21} は C_1-C_{10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、1つまたはそれより多いヒドロキシまたはフルオロで必要に応じて置換された分岐 C_3-C_{10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、1つまたはそれより多いヒドロキシまたはフルオロで必要に応じて置換された、イソプロピルまたはt-ブチルである。

【0380】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

40

【化78】



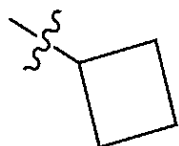
である。

【0381】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

50

【化 7 9】



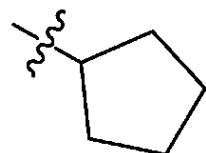
である。

【0 3 8 2】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

【化 8 0】

10



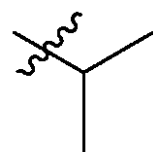
である。

【0 3 8 3】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

【化 8 1】

20



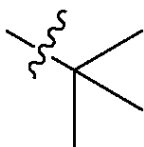
である。

【0 3 8 4】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

【化 8 2】

30



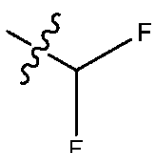
である。

【0 3 8 5】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

【化 8 3】

40



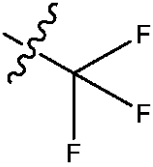
である。

【0 3 8 6】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

50

【化 8 4】



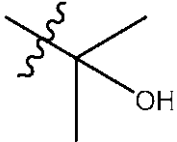
である。

【0387】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

10

【化 8 5】



である。

【0388】

一部の実施形態では、 R^{21} は $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{21} は1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{21} はシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^{21} は1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換されたシクロプロピルである。一部の実施形態では、 R^{21} はシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^{21} は1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換されたシクロブチルである。一部の実施形態では、 R^{21} はシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R^{21} は1～3個、好ましくは1～2個の置換基で置換されたシクロペンチルである。一部の実施形態では、 R^{21} は必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{21} は必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニルである。一部の実施形態では、 R^{21} は必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニルである。一部の実施形態では、 R^{21} は必要に応じて置換された4～15員ヘテロシクリルである。

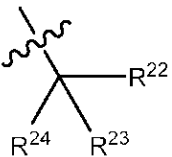
20

30

【0389】

一部の実施形態では、 R^{21} は

【化 8 6】



である。

【0390】

一部の実施形態では、 R^{22} は必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{22} はヒドロキシである。一部の実施形態では、 R^{22} はHである。

40

【0391】

一部の実施形態では、 R^{23} は必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{23} はヒドロキシである。

【0392】

一部の実施形態では、 R^{24} は必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{24} はヒドロキシである。

【0393】

50

いくつかの実施形態では、各 $R^{22} \sim R^{24}$ は独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、各 $R^{22} \sim R^{24}$ は独立してヒドロキシである。

【0394】

一部の実施形態では、 $R^{22} - R^{24}$ の二つが、それらが結合する炭素原子と共に 3 ～ 7 員環を形成する。一部の実施形態では、 $R^{22} - R^{24}$ の二つが、それらが結合する炭素原子と共に 5 ～ 7 員環を形成する。一部の実施形態では、環は置換シクロアルキルの可能性がある。一部

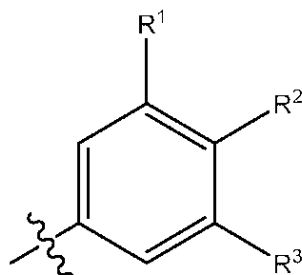
の実施形態では、環は置換ヘテロシクリルの可能性がある。

10

【0395】

一部の実施形態では、B は

【化87】



20

であり、ここで、

R^1 、 R^2 、 R^3 は上記で定義されているとおりであり：または

R^1 と R^2 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成し；もしくは

R^2 と R^3 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する。

【0396】

一部の実施形態では、 R^1 と R^2 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する。一部の実施形態では、 R^2 と R^3 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する。

30

【0397】

一部の実施形態では、 R^1 は H である。

【0398】

一部の実施形態では、 R^2 は F である。一部の実施形態では、 R^2 は H である。

【0399】

いくつかの実施形態では、 R^2 は H または $-OR^{20}$ である。

【0400】

いくつかの実施形態では、 R^3 は F または H である。

40

【0401】

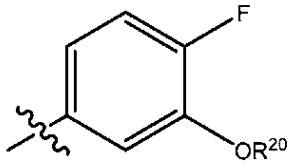
一部の実施形態では、 R^3 は H である。一部の実施形態では、 R^3 は $-OR^{20}$ であり、ここで、 R^{20} は上記で定義されているとおりである。

【0402】

一部の実施形態では、B は：

50

【化 8 8】

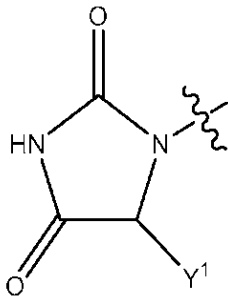


であり、ここで、 R^{20} は上記で定義されているとおりである。

【0 4 0 3】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供されているのは、Aは

【化 8 9】



であり、

Y^1 はHまたは $C_1 - C_3$ アルキルである；

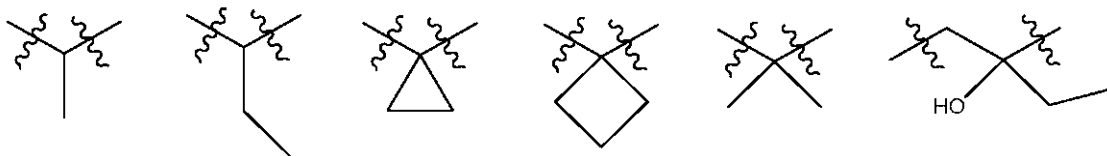
L^1 は必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ アルキレンであり、さらにここで、少なくとも二つのジェミナルの水素が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロパノまたはシクロブタノで必要に応じて置き換えられる；必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ アルケニレン、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアルキレン、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアルケニレン、または $-L^{11} - L^{12} - L^{13}-$ であり、

ここで、 L^{11} はAに結合しており、 L^{11} はO、S、NR、 $C_1 - C_2$ アルキレン、 C_2 アルケニレン、 C_2 ヘテロアルキレン、 C_3 ヘテロアルケニレンであり、 L^{12} はアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^{13} は結合もしくは必要に応じて置換された $C_1 - C_5$ アルキレンであり、RはHまたは $C_1 - C_3$ アルキルである；

L^2 は $-S(O)_2NH-$ であり、ここで、硫黄が L^1 に結合しており、または $-NHS(O)_2-$ であり、ここで、窒素が L^1 に結合している；

L^3 は結合、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキレン、好ましくは、

【化 9 0】



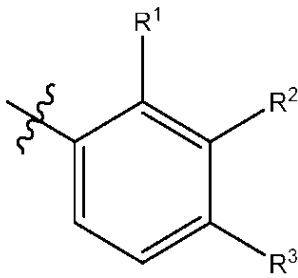
より好ましくは、

【化 9 1】



である；

B は
【化 9 2】



10

であり、

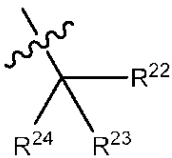
$R^1 - R^3$ は各々独立して、H、F、Cl、 $C_1 - C_3$ アルキル、または $-OR^{20}$ である；

R^{20} は $CH_2 - R^{21}$ ；2または3つのフッ素で必要に応じて置換されたメチル； $C_3 - C_6$ シクロアルキル；または $C_1 - C_6$ アルキルである；

R^{21} は必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル；必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリール；必要に応じて置換された5～15員ヘテロアリール；必要に応じて置換された4～15員ヘテロシクリル；一つまたはそれより多いヒドロキシまたはフルオロにより必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、好ましくは分岐 $C_3 - C_{10}$ アルキル、より好ましくはイソプロピルまたは t -ブチル； $C_3 - C_6$ シクロアルキル、好ましくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル；または

20

【化 9 3】



であり、ここで、 $R^{22} - R^{24}$ は各々独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルまたはヒドロキシルであり；または

30

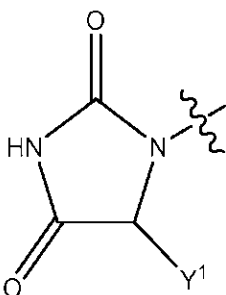
$R^{22} - R^{24}$ の二つが、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された3～7員環を形成する、

化合物である。

【0404】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供されているのは、Aは

【化 9 4】



40

であり、

Y^1 はHまたは $C_1 - C_3$ アルキルである；

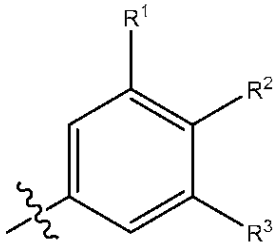
L^1 は必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ アルキレンであり、さらにここで、少なくとも二つのジェミナルの水素が、それらが結合する炭素原子と共に、シクロプロパノまたはシクロブタノで必要に応じて置換される；必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ アルケニ

50

レン、必要に応じて置換された C_3-C_{10} ヘテロアルキレン、必要に応じて置換された C_3-C_{10} ヘテロアルケニレン、または $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$ であり、
 ここで、 L^{11} は A に結合しており、 L^{11} は O、S、NR、 C_1-C_2 アルキレン、 C_2 アルケニレン、 C_2 ヘテロアルキレン、 C_3 ヘテロアルケニレンであり、 L^{12} はアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^{13} は結合もしくは必要に応じて置換された C_1-C_5 アルキレンであり、R は H または C_1-C_3 アルキルである；
 L^2 は $-S(O)_2NH-$ であり、ここで、硫黄が L^1 に結合しており、または $-NHS(O)_2-$ であり、ここで、窒素が L^1 に結合している；
 L^3 は結合、必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキレンである；

B は

【化 9 5】



であり、

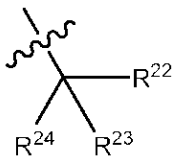
R^1-R^3 は各々独立して、H、F、Cl、 C_1-C_3 アルキル、または $-OR^{20}$ である；または

R^1 と R^2 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5～7 員環を形成する；または

R^2 と R^3 が、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5～7 員環を形成する； R^{20} は CH_2-R^{21} ；2 または 3 つのフッ素で必要に応じて置換されたメチル； C_3-C_6 シクロアルキル；または C_1-C_6 アルキルである；

R^{21} は必要に応じて置換された C_3-C_6 シクロアルキル；必要に応じて置換された C_6-C_{10} アリール；必要に応じて置換された 5～15 員ヘテロアリール；必要に応じて置換された 4～15 員ヘテロシクリル；一つまたはそれより多いヒドロキシまたはフルオロにより必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキル、好ましくは分岐 C_3-C_{10} アルキル； C_3-C_6 シクロアルキル；または

【化 9 6】



であり、ここで、 $R^{22}-R^{24}$ は各々独立して、必要に応じて置換された C_1-C_3 アルキルまたはヒドロキシであり；または

$R^{22}-R^{24}$ の二つが、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 3～7 員環を形成する、

化合物である。

【0405】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は H である。いくつかの実施形態では、 Y^1 は C_1-C_3 アルキルである。

【0406】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、必要に応じて置換された C_3-C_{10} アルキレンであり、さらに、少なくとも 2 つのジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じてシクロプロパノまたはシクロブタノで置き換えられている。いくつかの実施形

態では、 L^1 は、必要に応じて置換された C_3-C_{10} アルケニレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は、必要に応じて置換された C_3-C_{10} ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^1 は、必要に応じて置換された C_3-C_{10} ヘテロアルケニレンである。

【0407】

いくつかの実施形態では、 L^1 は $-L^{11}-L^{12}-L^{13}-$ であり、 L^{11} はAに結合している。いくつかの実施形態では、 L^{11} はOである。いくつかの実施形態では、 L^{11} はSである。いくつかの実施形態では、 L^{11} は C_1-C_2 アルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^{11} は C_2 アルケニレンである。いくつかの実施形態では、 L^{11} は C_2 ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態では、 L^{11} は C_3 ヘテロアルケニレンである。

10

【0408】

いくつかの実施形態では、 L^{11} はNRである。いくつかの実施形態では、RはHである。いくつかの実施形態では、Rは C_1-C_3 アルキルである。

【0409】

いくつかの実施形態では、 L^{12} はアリーレンである。いくつかの実施形態では、 L^{12} はヘテロアリーレンである。

【0410】

いくつかの実施形態では、 L^{13} は結合である。いくつかの実施形態では、 L^{13} は、必要に応じて置換された C_1-C_5 アルキレンである。

20

【0411】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、硫黄が L^1 に結合している $-S(O)_2NH-$ 、または窒素が L^1 に結合している $-NHS(O)_2-$ である。

【0412】

いくつかの実施形態では、 L^3 は結合である。いくつかの実施形態では、 L^3 は、必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキレンである。

【0413】

いくつかの実施形態では、 R^1 はHである。いくつかの実施形態では、 R^1 はFである。いくつかの実施形態では、 R^1 はClである。いくつかの実施形態では、 R^1 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は $-OR^{20}$ である。

30

【0414】

いくつかの実施形態では、 R^2 はHである。いくつかの実施形態では、 R^2 はFである。いくつかの実施形態では、 R^2 はClである。いくつかの実施形態では、 R^2 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^2 は $-OR^{20}$ である。

【0415】

いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。いくつかの実施形態では、 R^3 はFである。いくつかの実施形態では、 R^3 はClである。いくつかの実施形態では、 R^3 は C_1-C_3 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^3 は $-OR^{20}$ である。

【0416】

いくつかの実施形態では、 R^1 および R^2 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された5～7員環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^2 および R^3 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された5～7員環を形成する。

40

【0417】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は CH_2-R^{21} である。いくつかの実施形態では、 R^{20} は、2つまたは3つのフッ素原子で必要に応じて置換されたメチルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は C_3-C_6 シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{20} は C_1-C_6 アルキルである。

【0418】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は C_1-C_{10} アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{21} は、1つまたはそれより多いヒドロキシまたはフルオロで必要に応じて置換

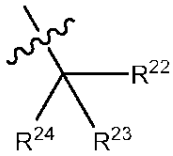
50

された分岐 $C_3 - C_{10}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{21} は $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。

【0419】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は

【化97】



10

である。

【0420】

いくつかの実施形態では、 R^{22} は、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{22} はヒドロキシである。

【0421】

いくつかの実施形態では、 R^{23} は、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{23} はヒドロキシである。

【0422】

いくつかの実施形態では、 R^{24} は、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{24} はヒドロキシである。

20

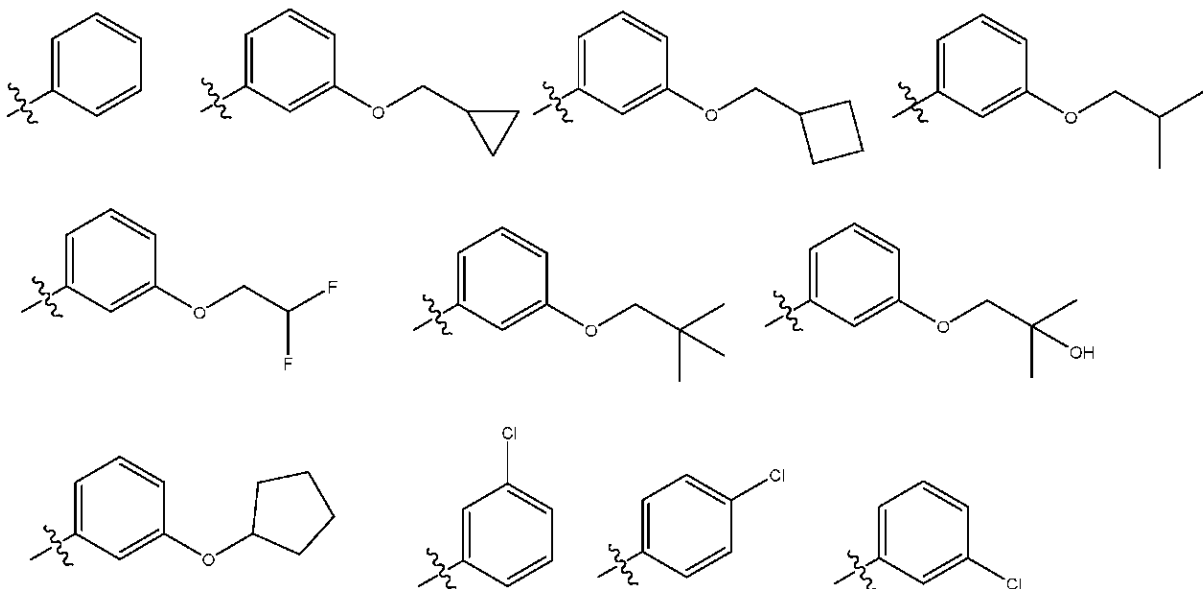
【0423】

いくつかの実施形態では、 $R^{22} \sim R^{24}$ のうちの2つは、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された5～7員環を形成する。

【0424】

一部の実施形態では、Bは、

【化98-1】

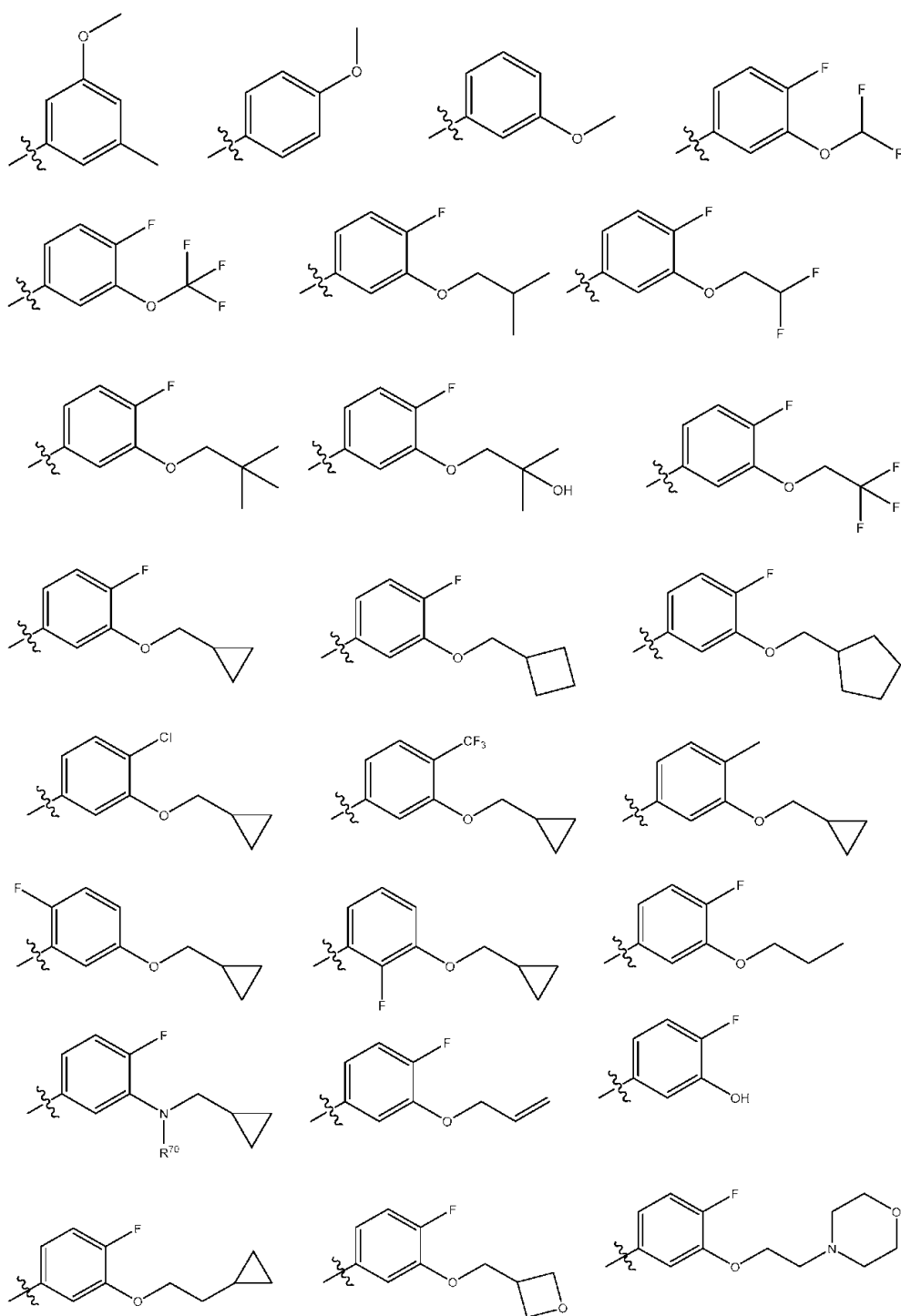


30

40

50

【化 9 8 - 2】



10

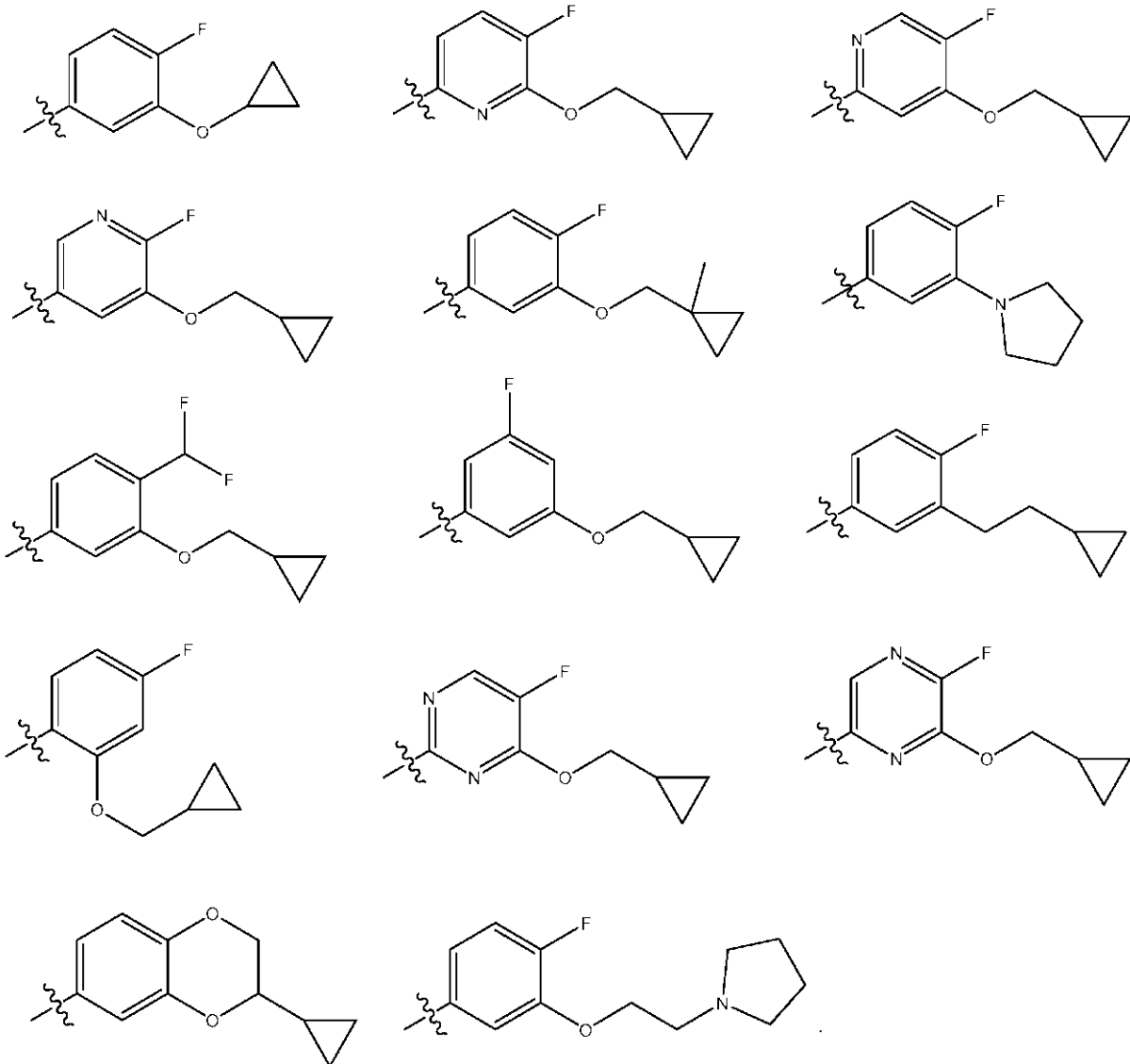
20

30

40

50

【化 9 8 - 3】



10

20

30

からなる群から選択される。一部の実施形態では、前記アルコキシ基はさらに置換されており、ここで、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁－C₆アルコキシで必要に応じて置換されたC₁－C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁－C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）で置換されているC₁－C₆アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、C₁－C₆アルコキシで必要に応じて置換されたC₁－C₆アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、置換C₁－C₆アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、一つまたはそれより多いハロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、一つまたはそれより多いフルオロが挙げられる。一部の実施形態では、前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）は、1～3個のハロ、好ましくは1～2個のハロでさらに置換される。一部の実施形態では、前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）は、1～2個のハロでさらに置換される。一部の実施形態では、前記酸素原子と前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）の間のメチレン基は、1～2個のC₁－C₆アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル基で置換される。一部の実施形態では、前記メチレン基は、メチル基で置換される。一部の実施形態で

40

50

は、前記メチレン基は、エチル基で置換される。一部の実施形態では、前記メチレン基は、プロピル基で置換される。一部の実施形態では、 R^{70} は、必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルである。

【0425】

一部の実施形態では、上記アルコキシ基がさらに必要に応じて置換されており、ここで、1～5個の水素原子が必要に応じて置換されている。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）で必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、 $C_1 - C_6$ アルコキシで必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としては、以下に限定されないが、ハロが挙げられる。一部の実施形態では、置換基としてはフルオロが挙げられる。

10

【0426】

一部の実施形態では、前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）はさらに1～3個のハロで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）はさらに1～2個のハロで必要に応じて置換される。

【0427】

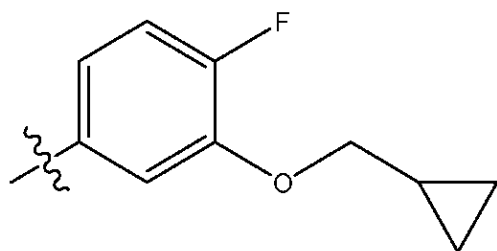
一部の実施形態では、前記酸素原子と前記環部分（例えば前記シクロプロピル基など）の間のメチレン基は、1～2個の $C_1 - C_6$ アルキルで必要に応じて置換される。一部の実施形態では、前記メチレン基は、メチル基で必要に応じて置換される。一部の実施形態では、前記メチレン基は、エチル基で必要に応じて置換される。一部の実施形態では、前記メチレン基は、プロピル基で必要に応じて置換される。

20

【0428】

一部の実施形態では、Bは：

【化99】



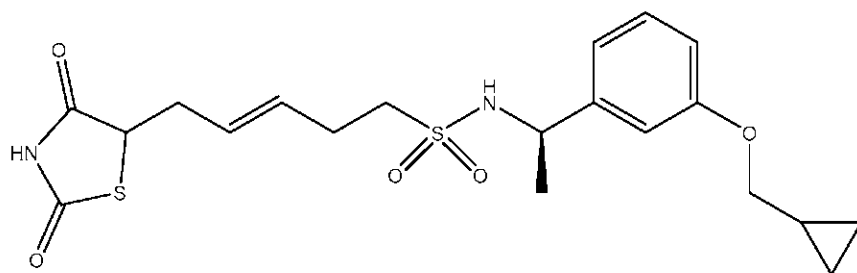
30

である。

【0429】

一部の実施形態では、化合物の化学式 (I) は以下ではない

【化100】



40

【0430】

この開示はまた、本明細書中で説明されているような化合物の立体化学的に純粋な鏡像異性体、その互変異性体、ジアステレオ異性体、またはその製薬的に許容可能な塩を提供

50

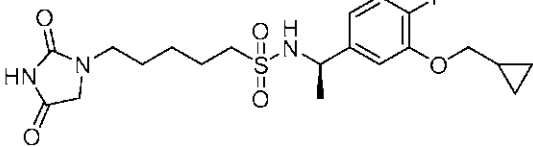
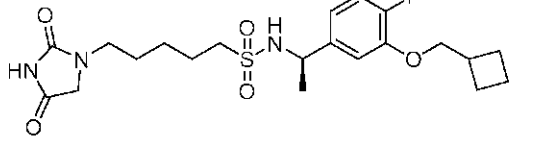
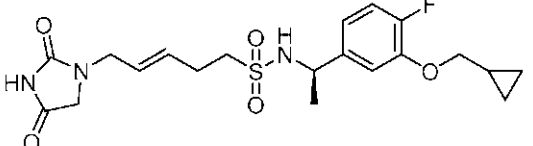
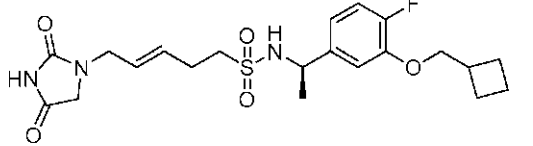
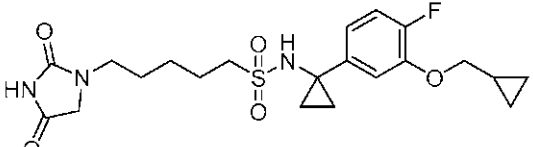
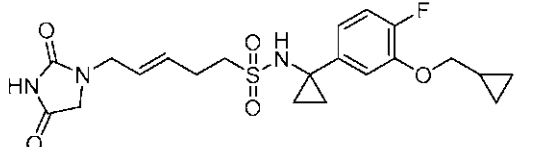
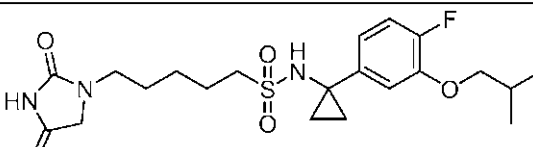
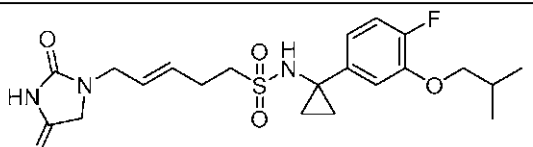
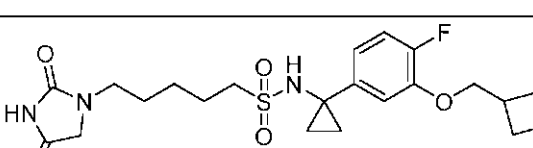
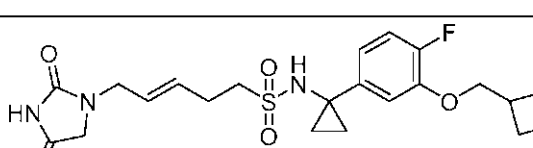
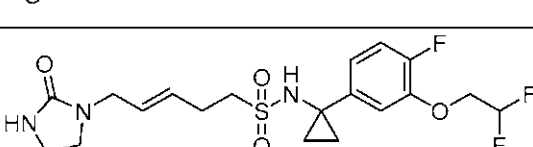
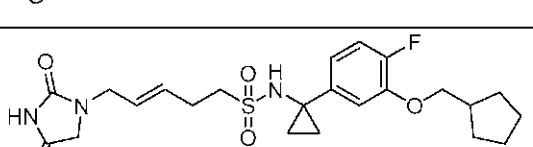
している。純粋な鏡像異性体を精製および識別するための方法はこの分野で公知であり、本明細書中に説明されている。

【0431】

いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤は下記の表1から選択される化合物である。

【表1-1】

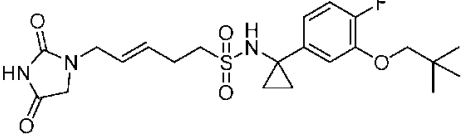
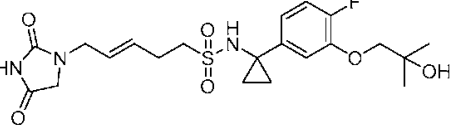
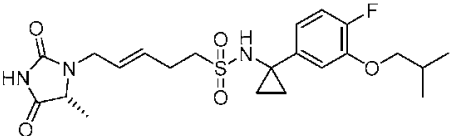
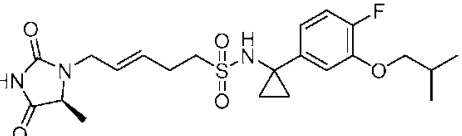
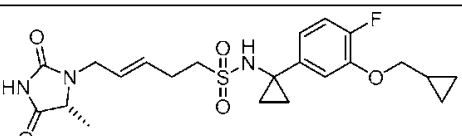
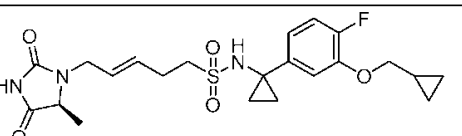
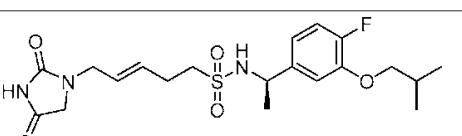
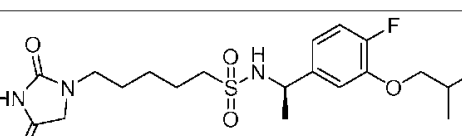
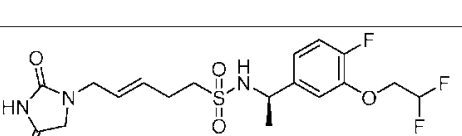
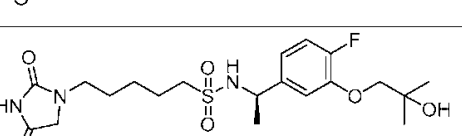
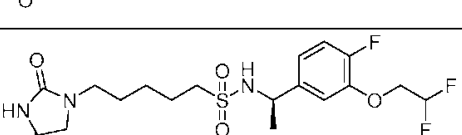
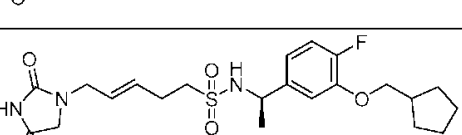
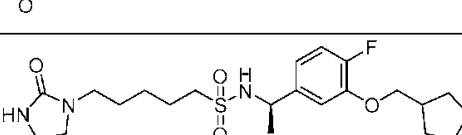
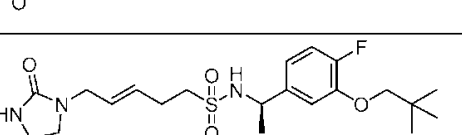
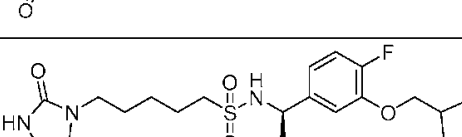
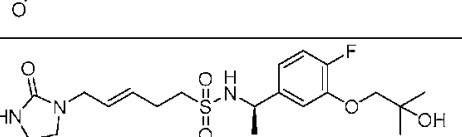
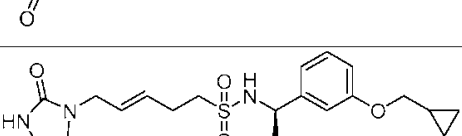
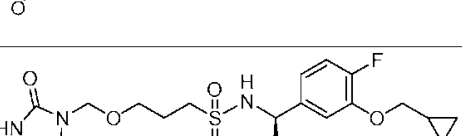
表1.

		10
		
		20
		
		30
		

40

50

【表 1 - 2】

10

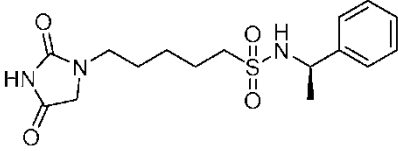
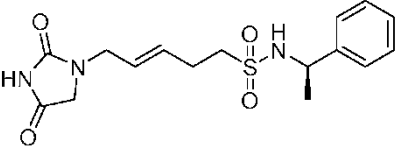
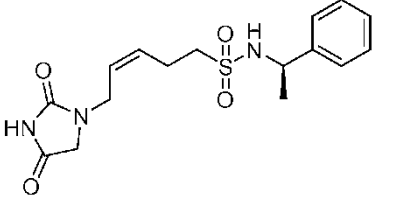
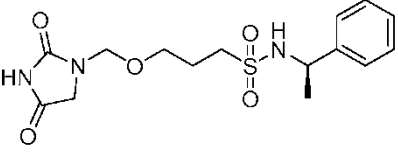
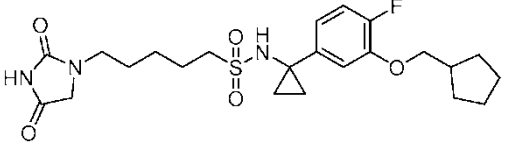
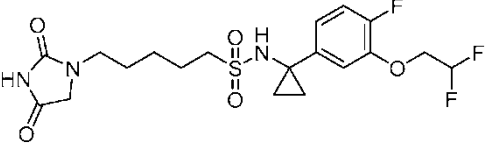
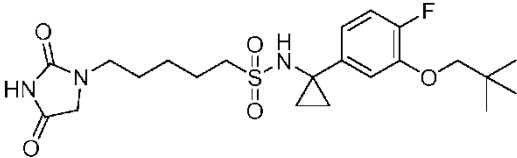
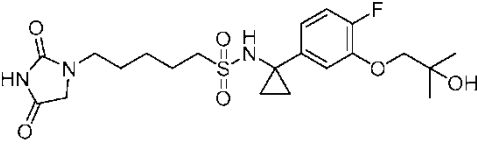
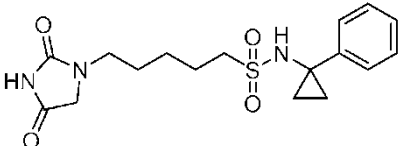
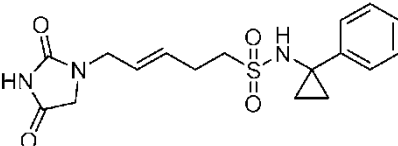
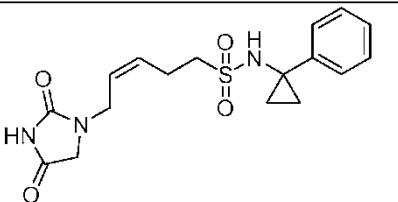
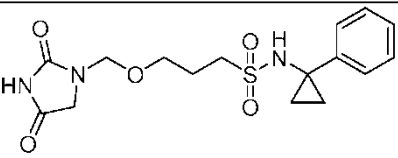
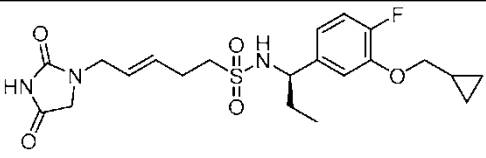
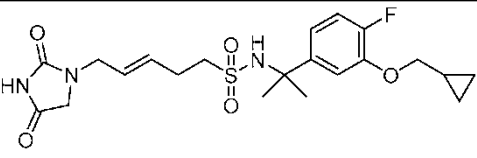
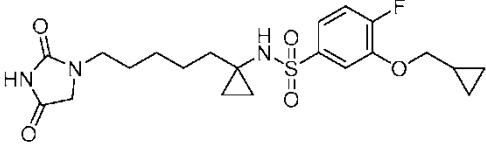
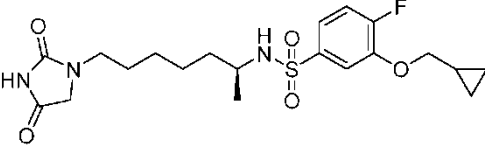
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10

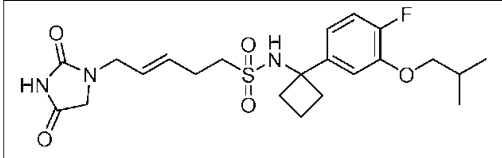
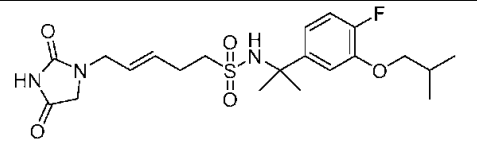
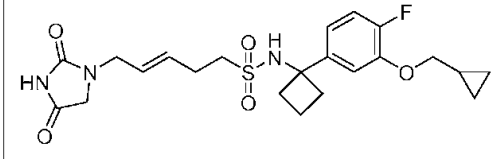
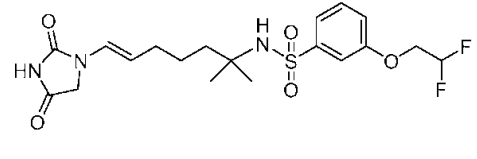
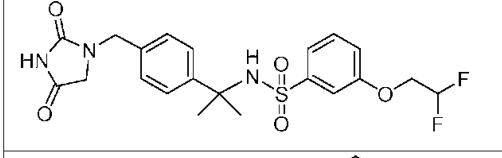
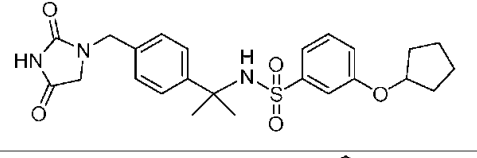
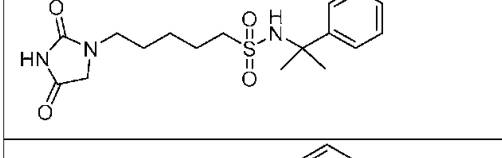
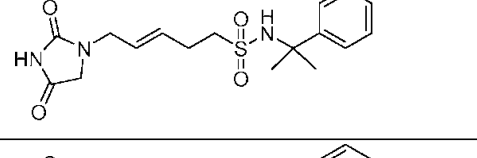
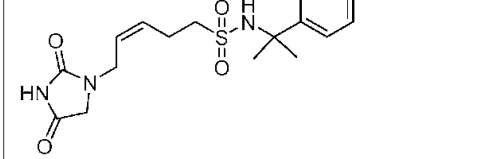
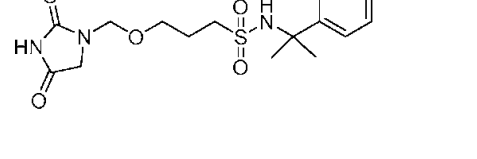
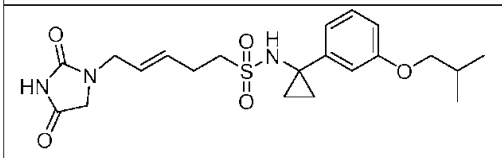
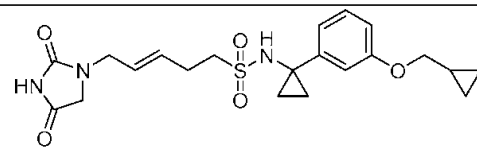
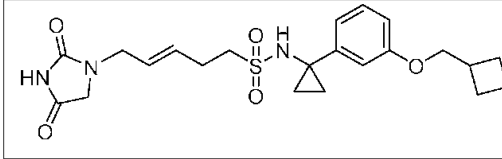
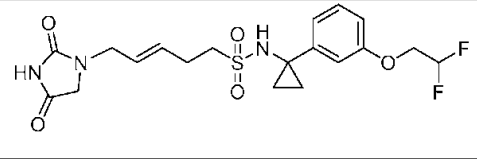
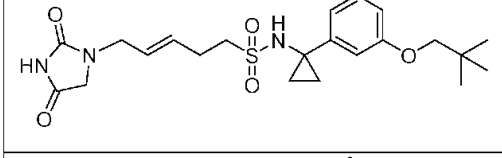
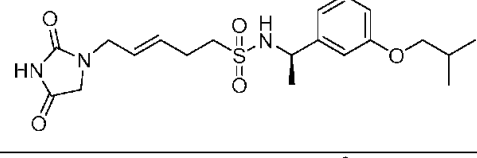
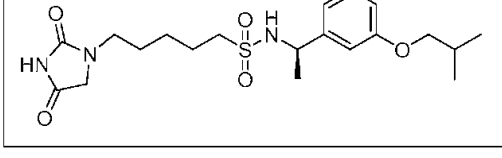
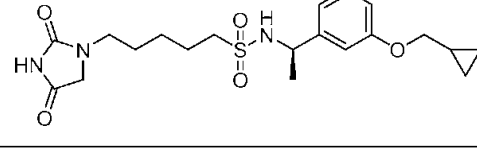
20

30

40

50

【表 1 - 4】

10

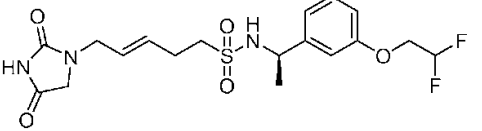
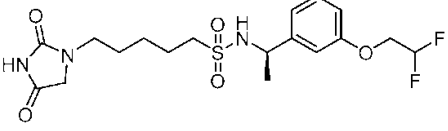
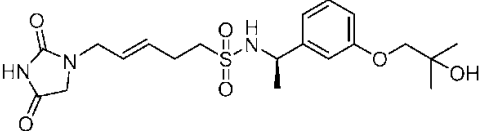
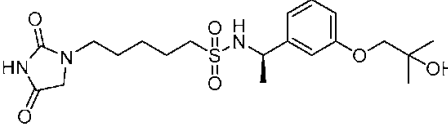
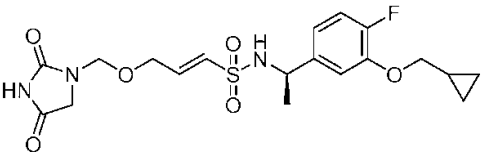
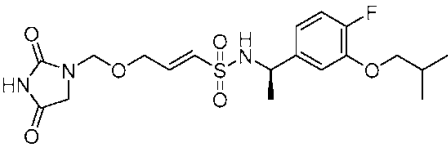
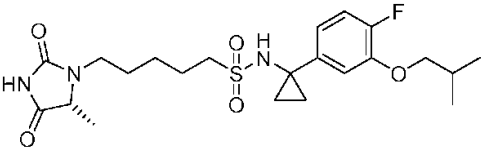
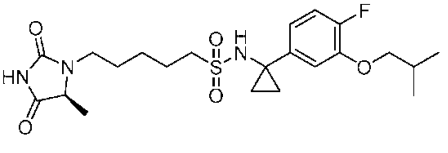
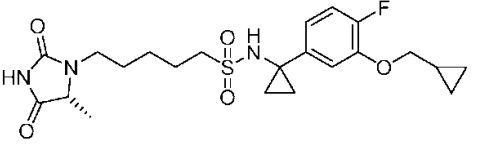
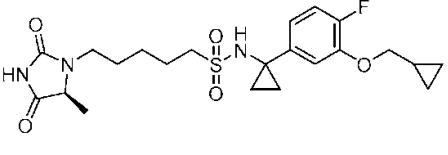
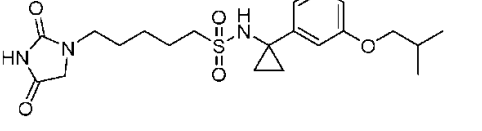
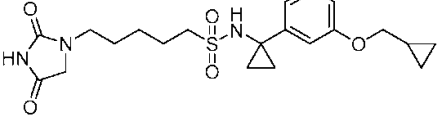
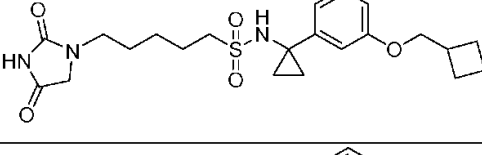
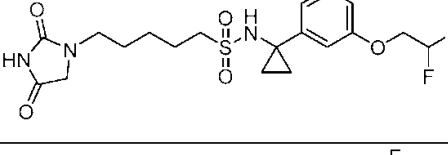
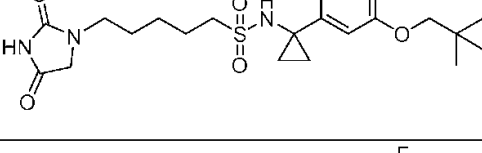
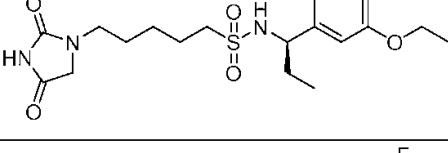
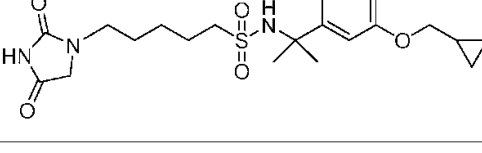
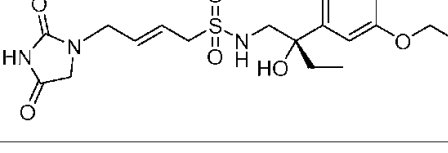
20

30

40

50

【表 1 - 5】

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

10

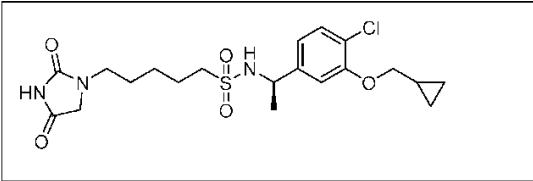
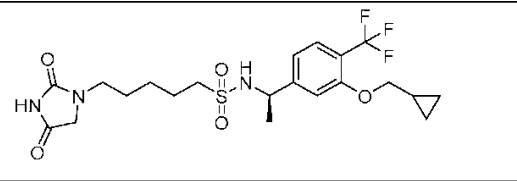
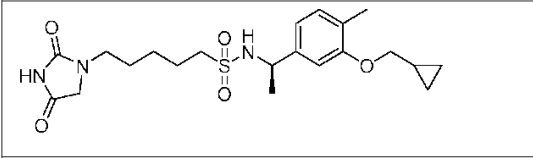
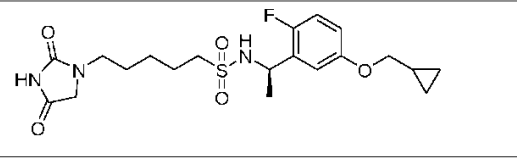
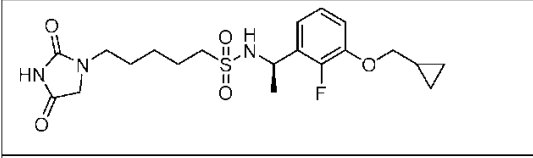
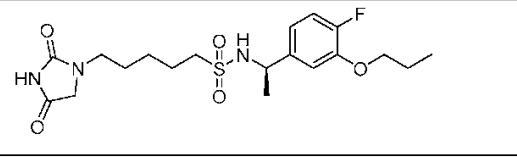
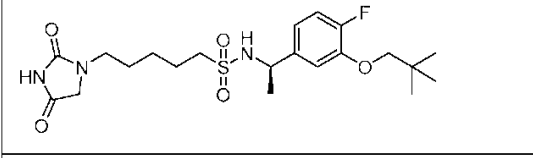
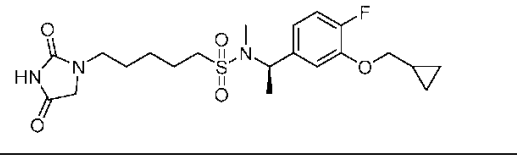
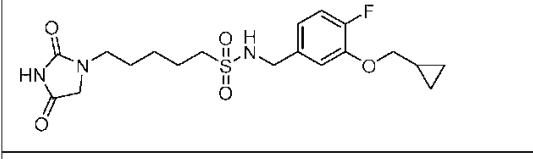
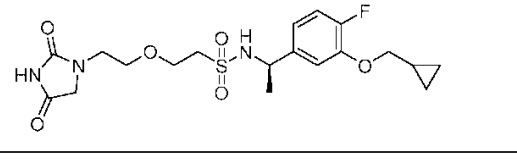
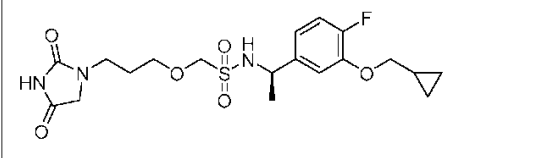
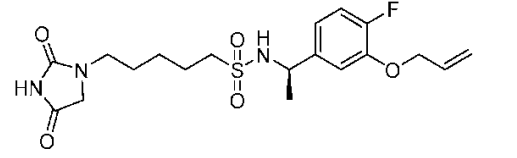
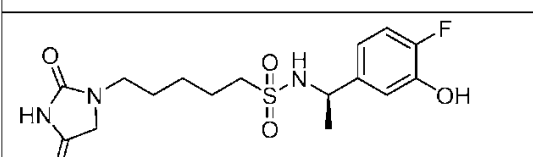
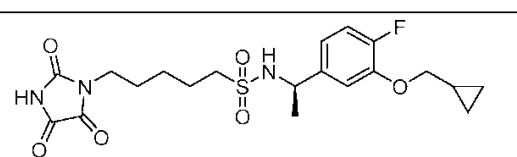
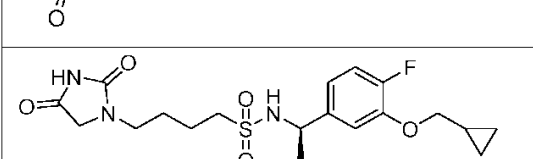
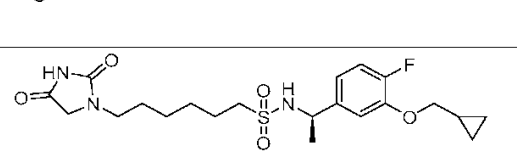
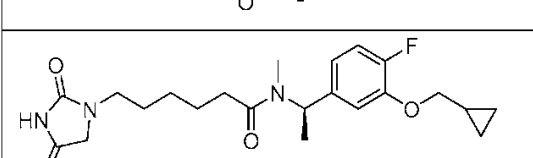
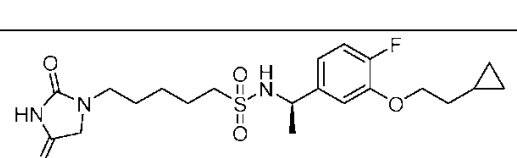
20

30

40

50

【表 1 - 7】

10

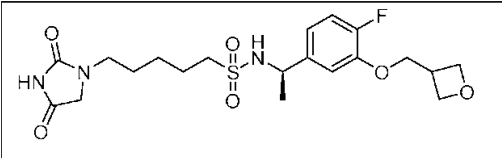
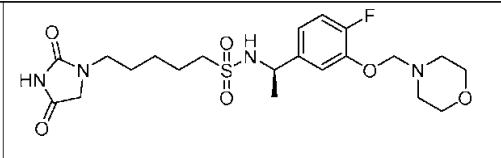
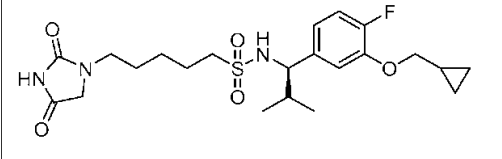
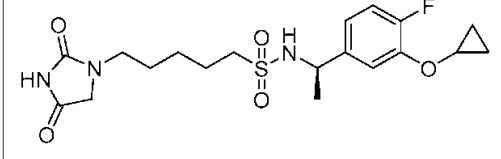
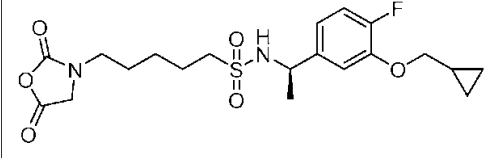
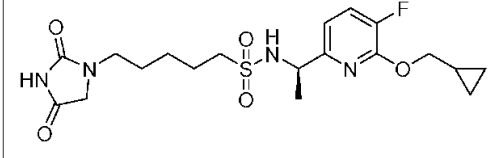
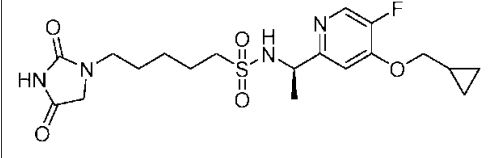
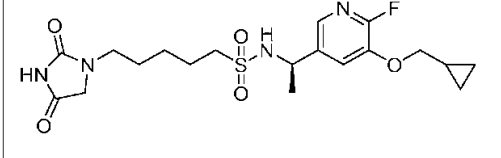
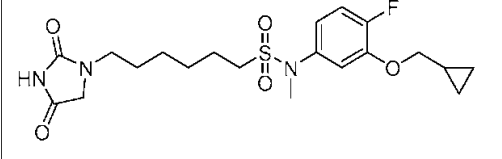
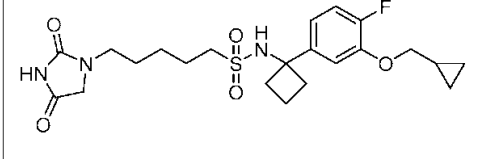
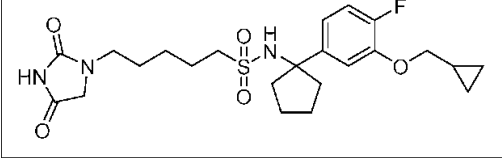
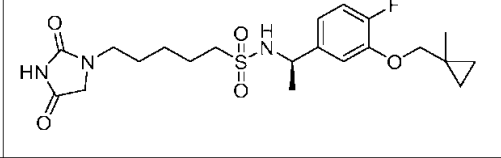
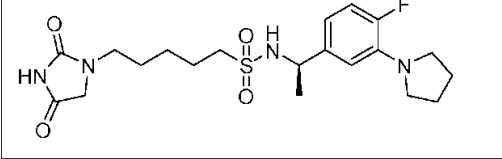
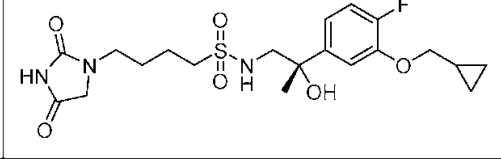
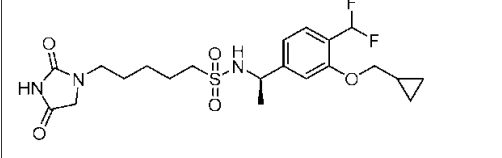
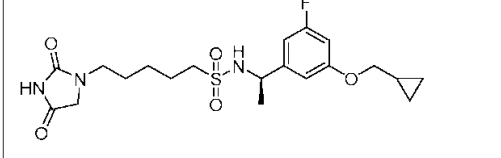
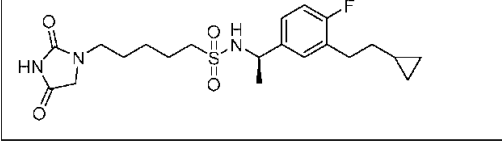
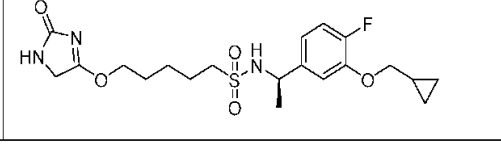
20

30

40

50

【表 1 - 8】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

10

20

【0 4 3 2】

いくつかの実施形態では、d U T P a s e 阻害剤は下記の表 2 から選択される化合物である。

【表 2】

表 2.

30

40

ここで、 R^{70} は上記で定義されているとおりであり、 R^{30} は上記で定義されている

50

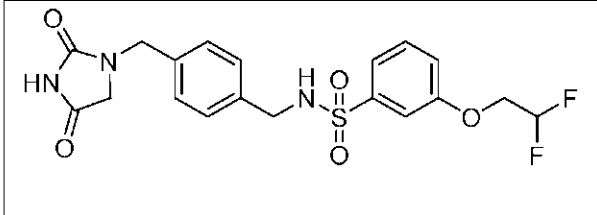
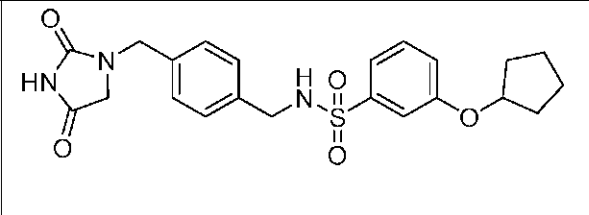
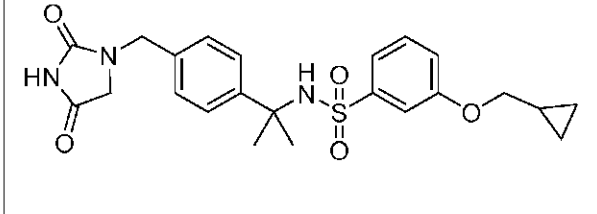
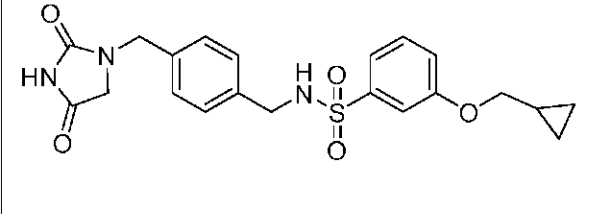
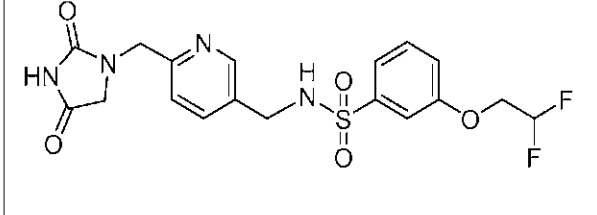
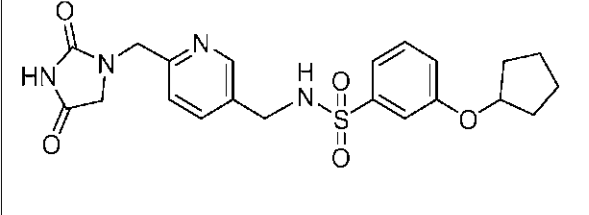
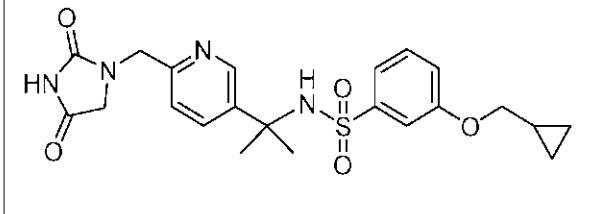
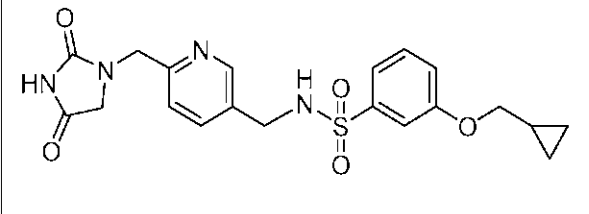
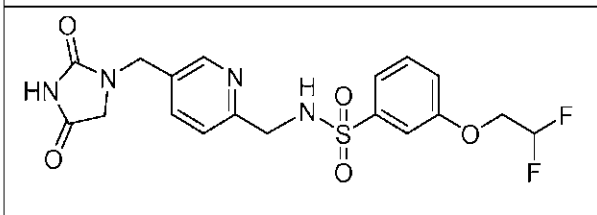
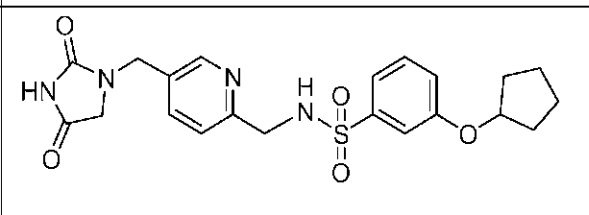
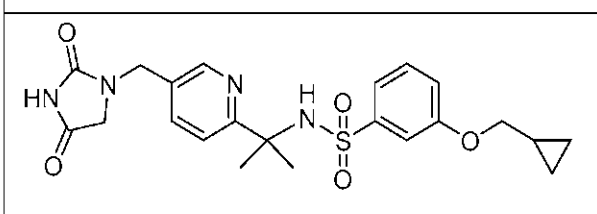
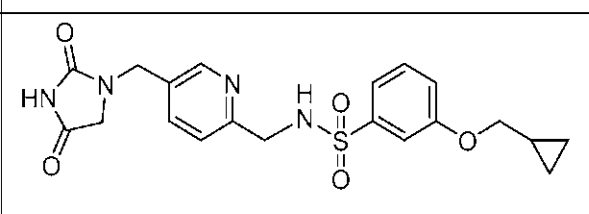
とおりである。

【 0 4 3 3 】

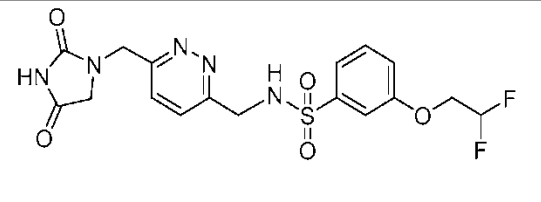
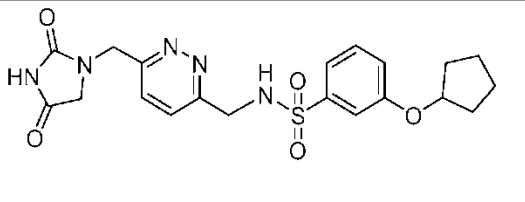
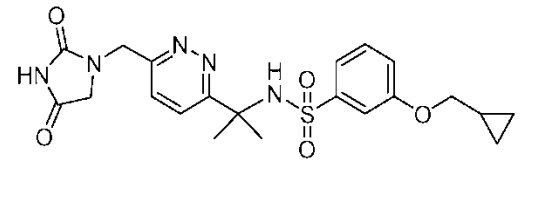
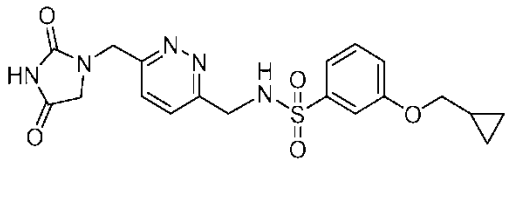
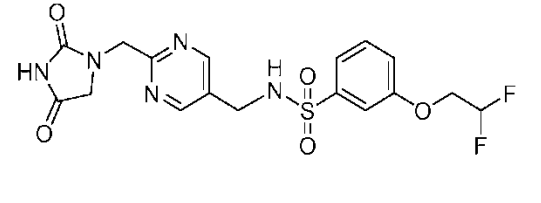
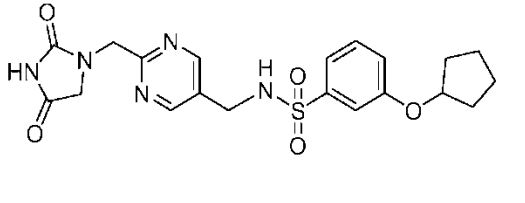
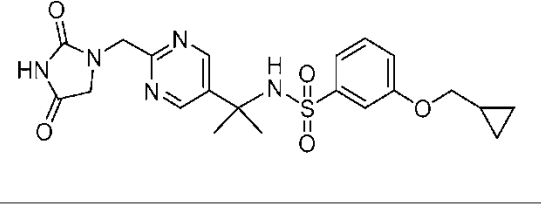
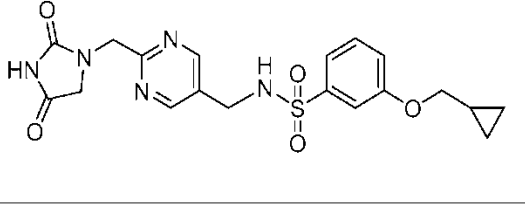
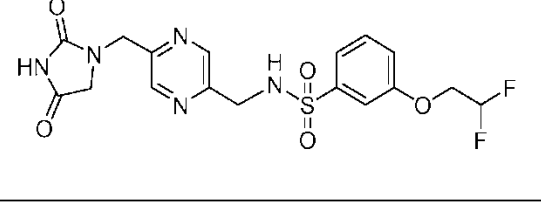
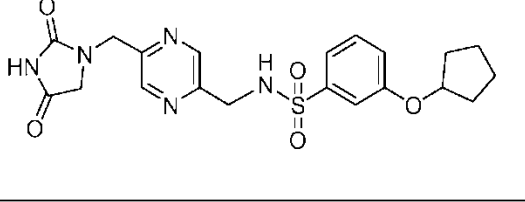
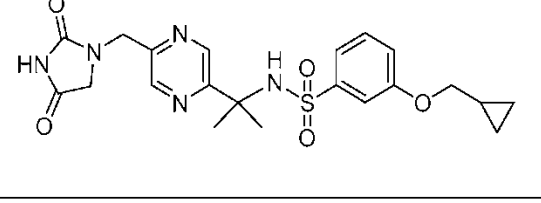
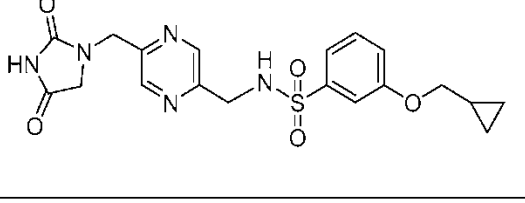
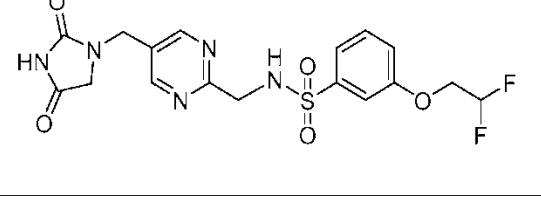
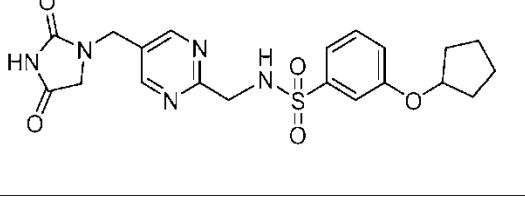
いくつかの実施形態では、d U T P a s e 阻害剤は下記の表 3 から選択される化合物である。

【表 3 - 1 】

表 3.

		10
		
		20
		30
		
		40

【表 3 - 2】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

10

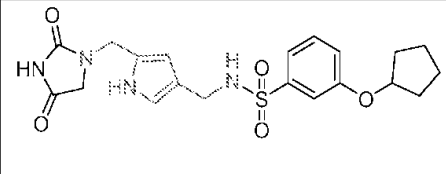
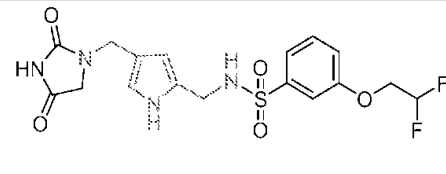
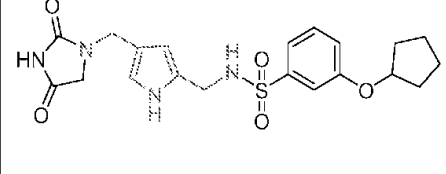
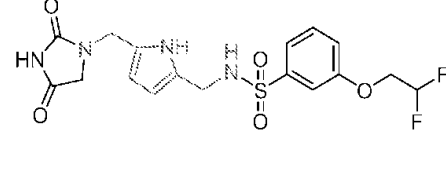
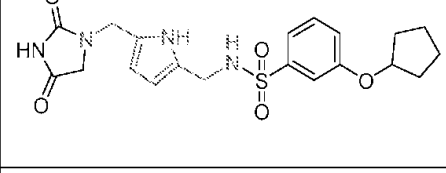
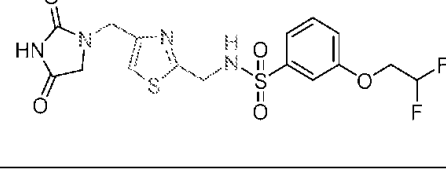
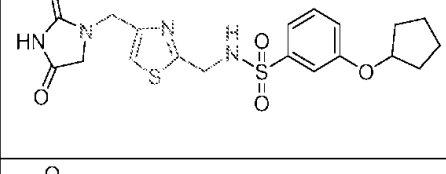
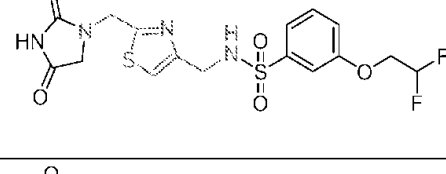
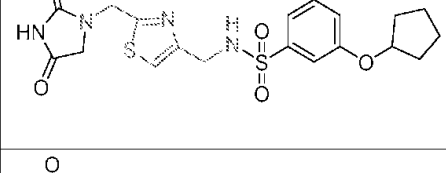
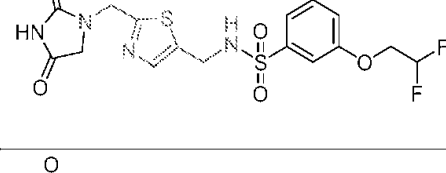
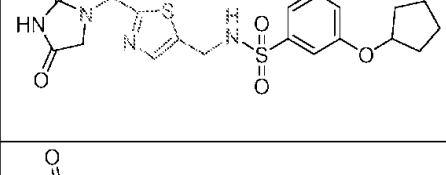
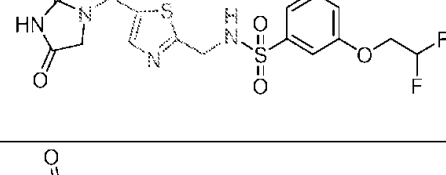
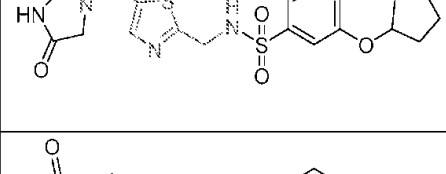
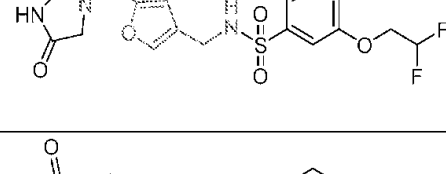
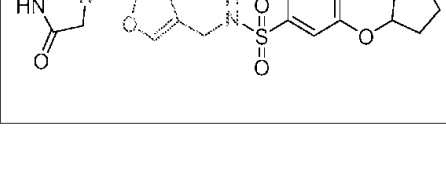
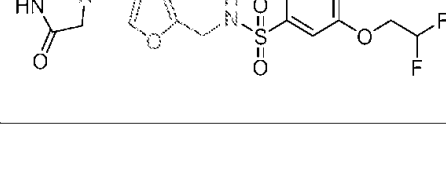
20

30

40

50

【表 3 - 4】

10

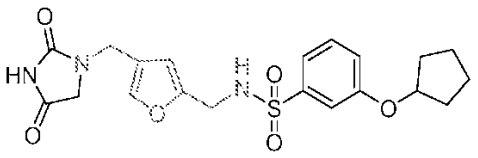
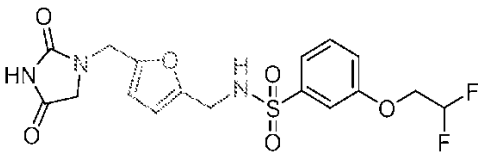
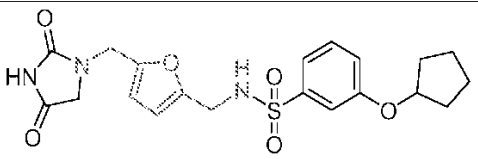
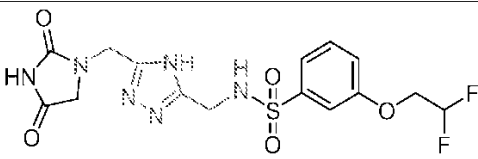
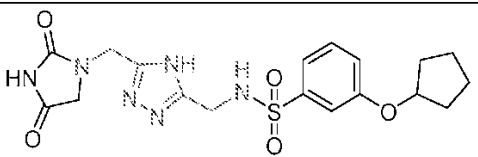
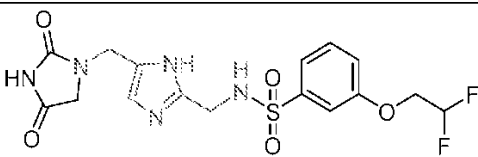
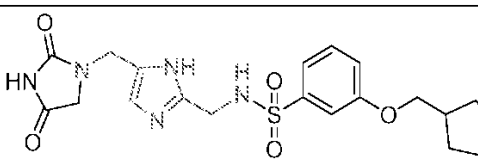
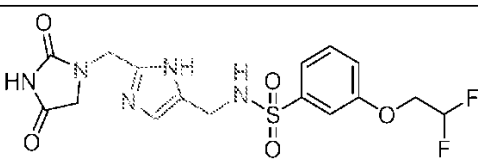
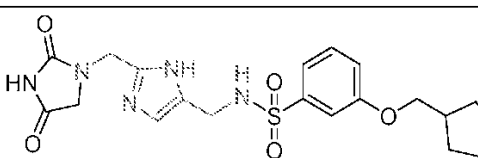
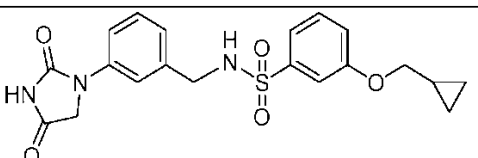
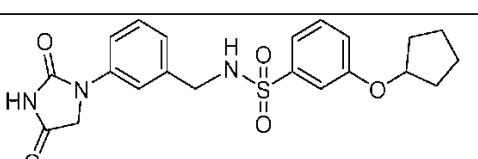
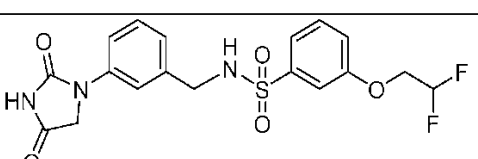
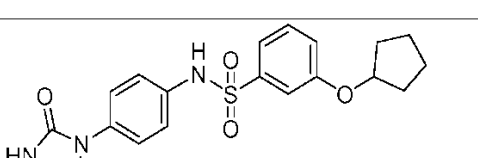
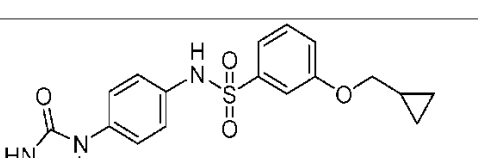
20

30

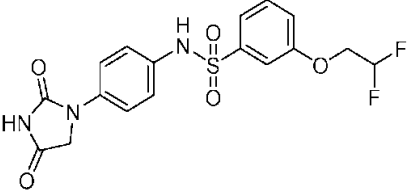
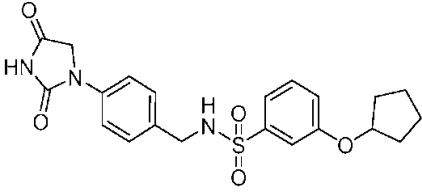
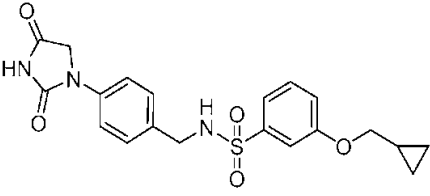
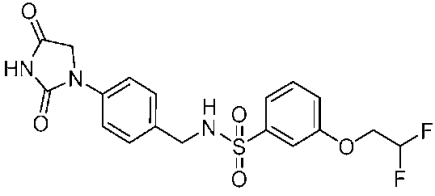
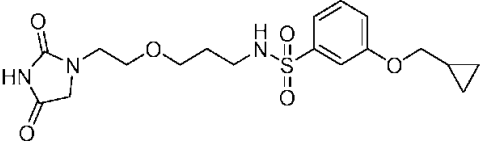
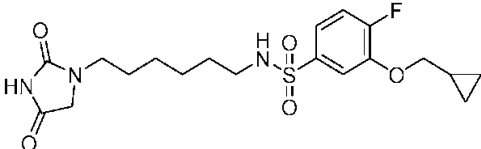
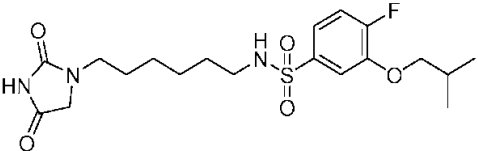
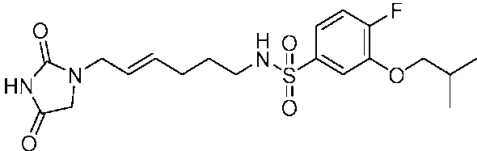
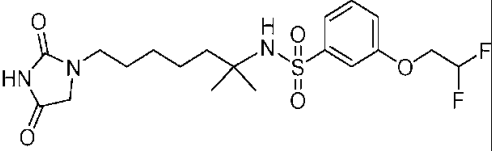
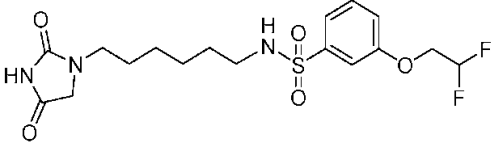
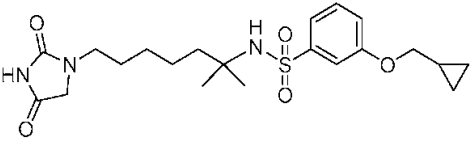
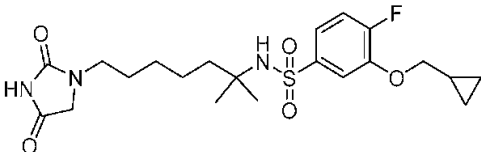
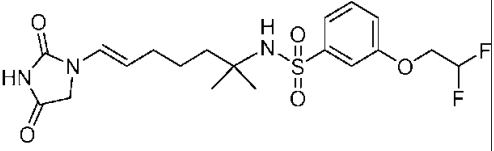
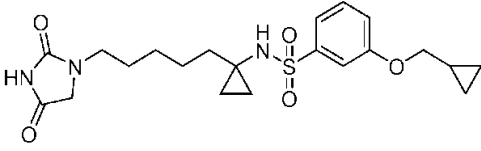
40

50

【表 3 - 5】

		10
		
		
		20
		
		
		30
		
		
		40

【表 3 - 6】

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

10

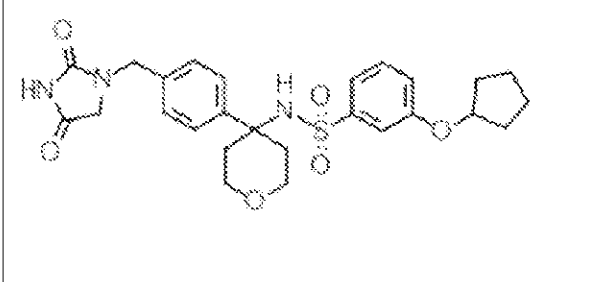
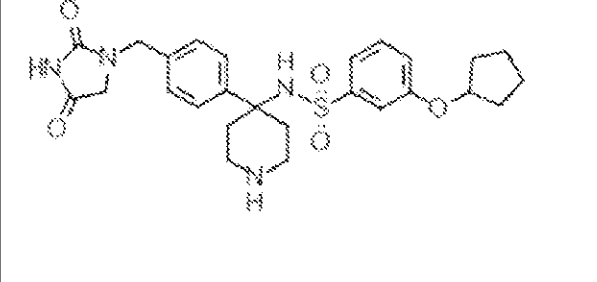
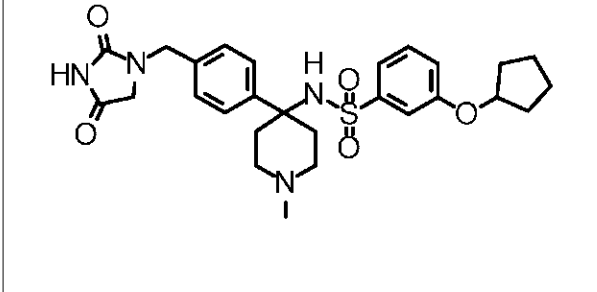
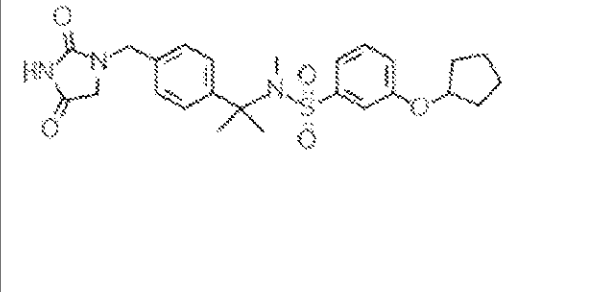
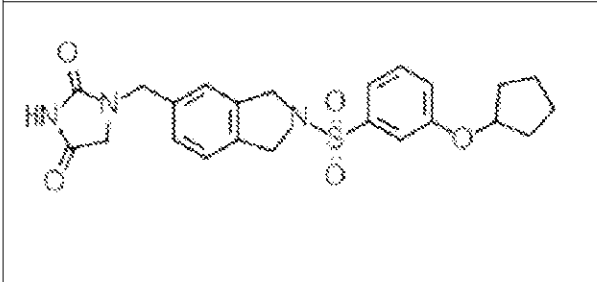
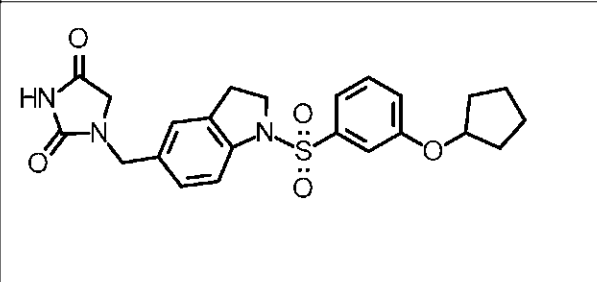
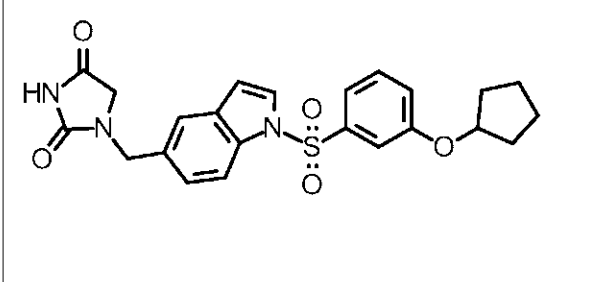
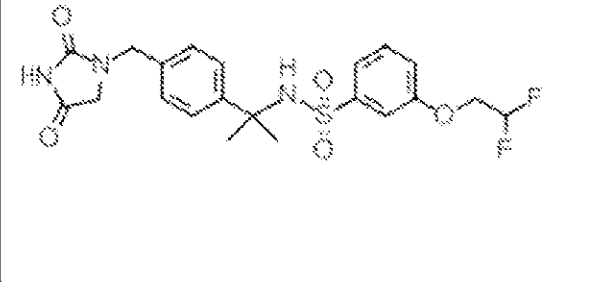
20

30

40

50

【表 3 - 8】

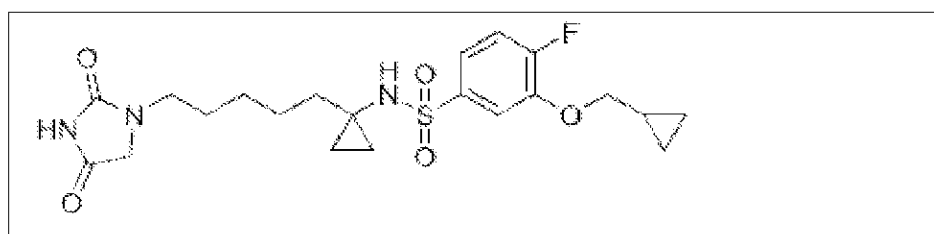
10

20

30

【表 4】

表 4.

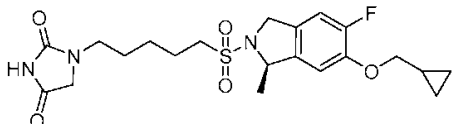
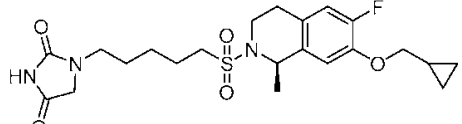
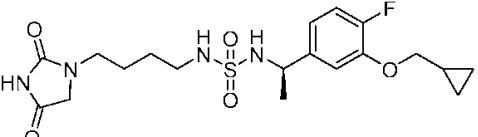
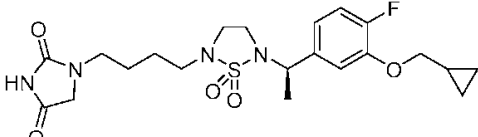
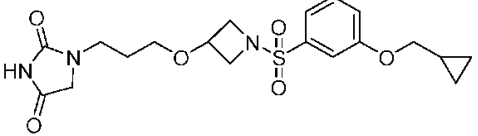
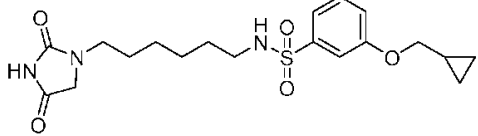
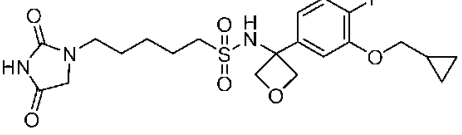
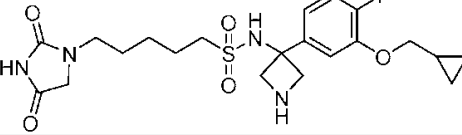
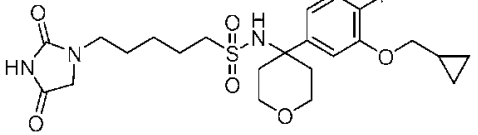
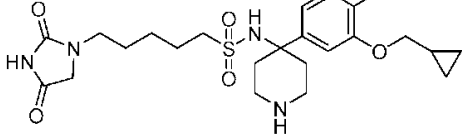
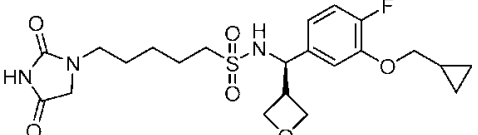
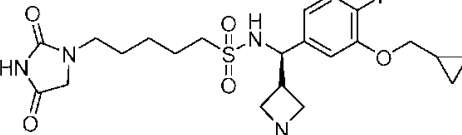
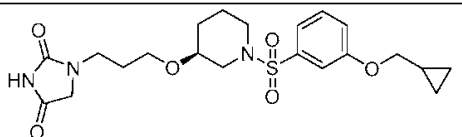
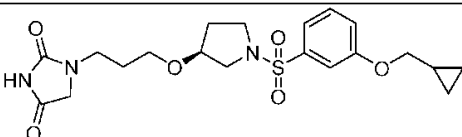
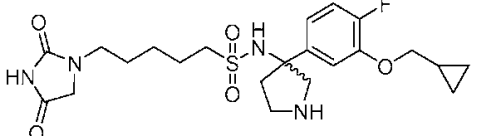
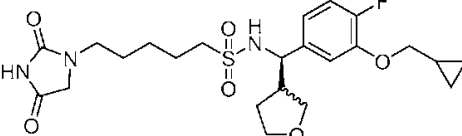
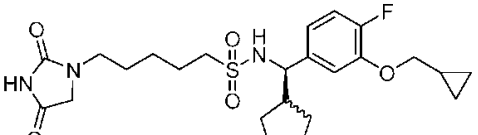
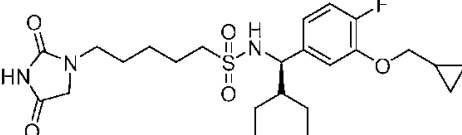


40

50

【表 5 - 1】

表 5.

10

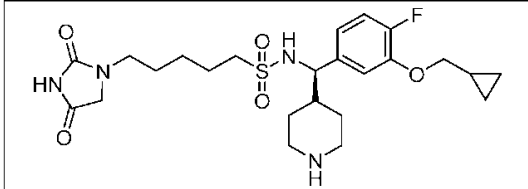
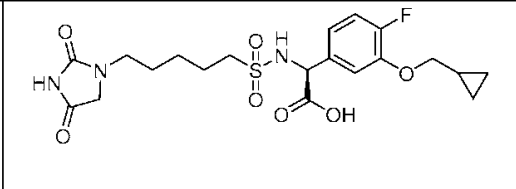
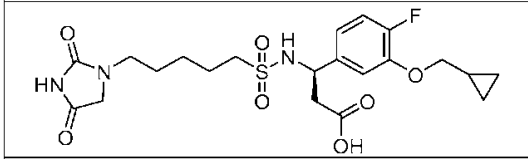
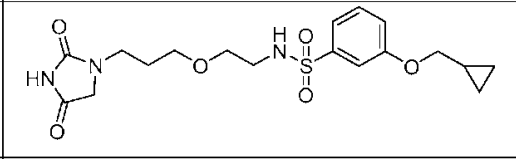
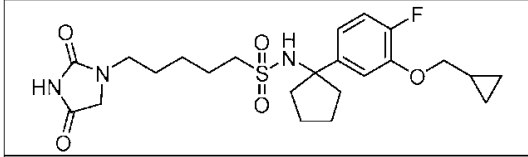
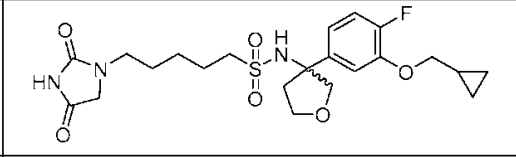
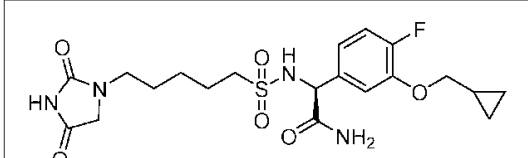
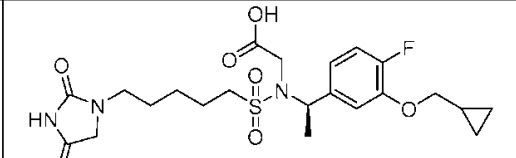
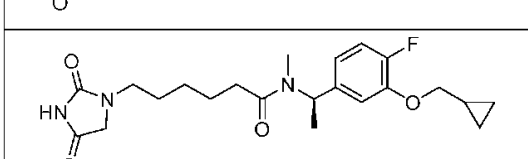
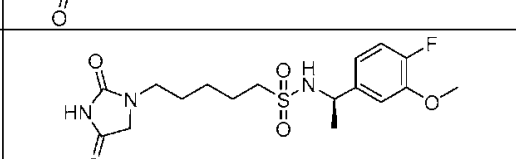
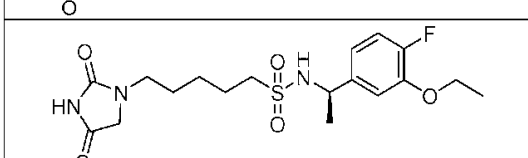
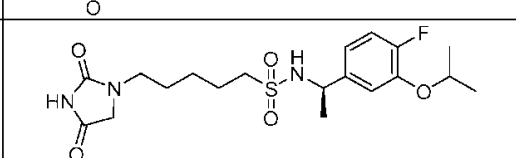
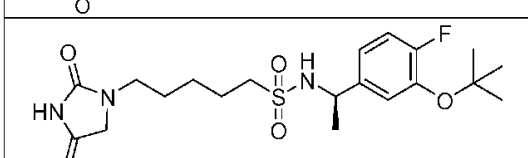
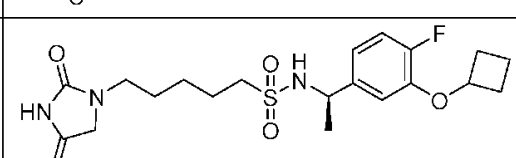
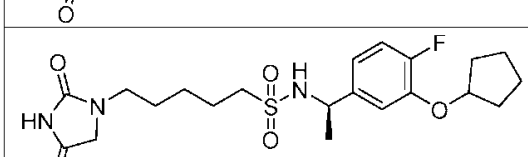
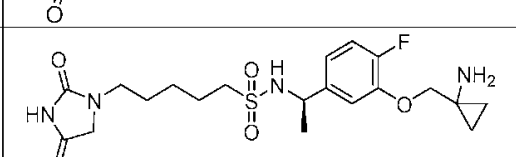
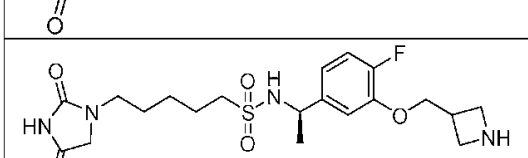
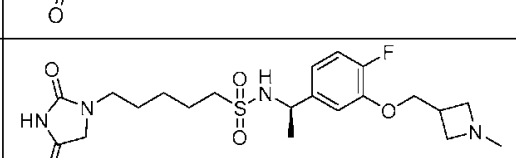
20

30

40

50

【表 5 - 2】

10

20

30

40

50

【表 5 - 3】

10

20

30

40

50

【表 5 - 4】

10

20

【表 6 - 1】

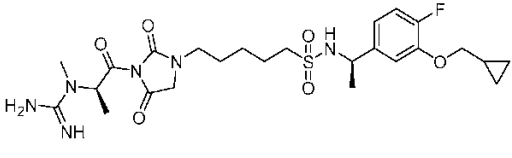
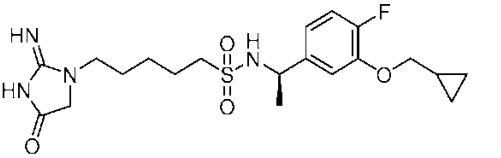
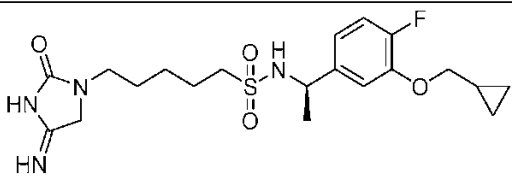
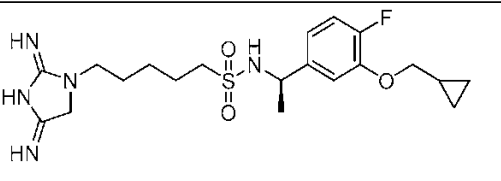
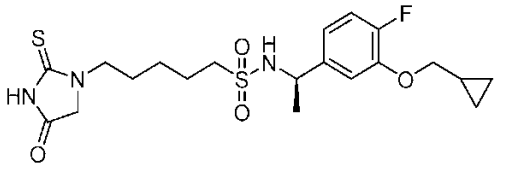
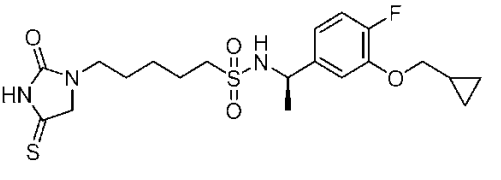
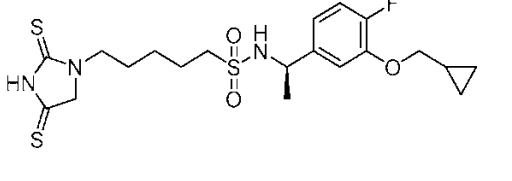
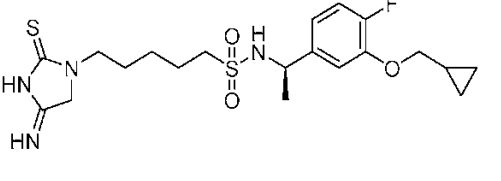
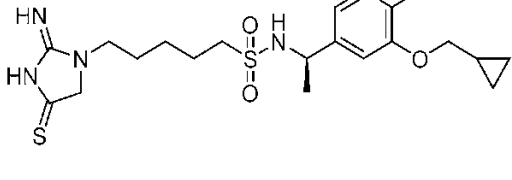
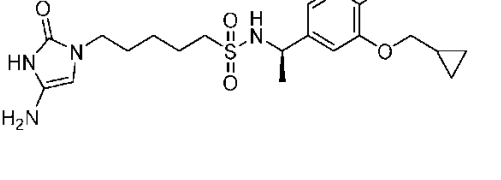
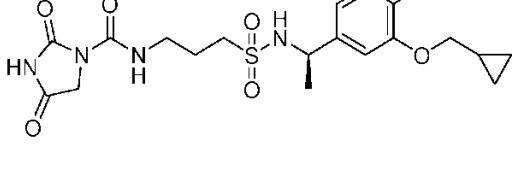
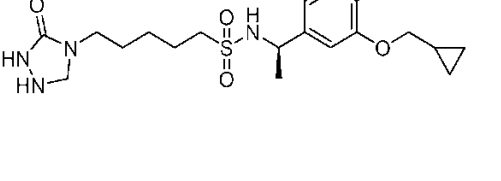
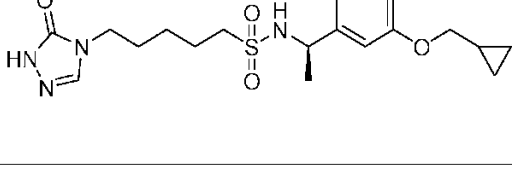
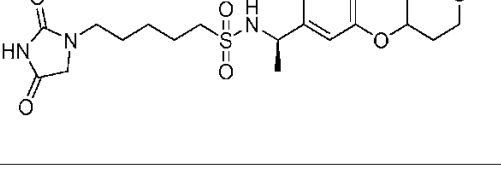
30

表 6.

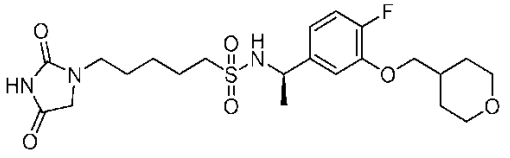
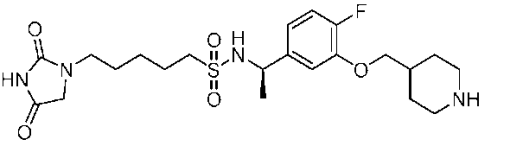
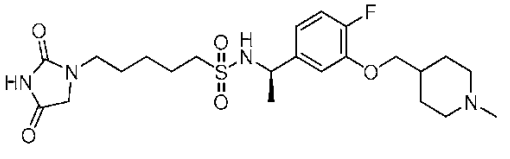
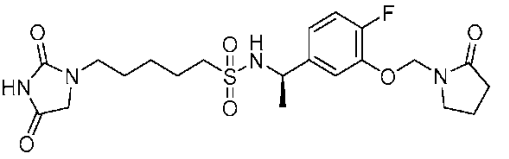
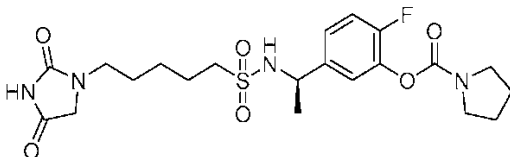
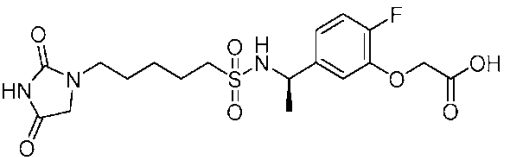
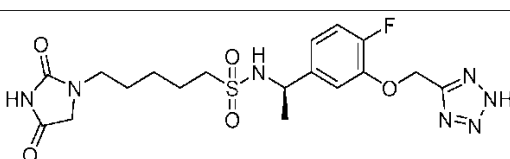
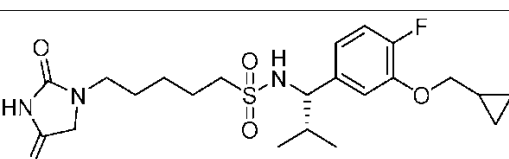
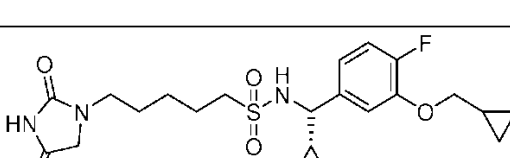
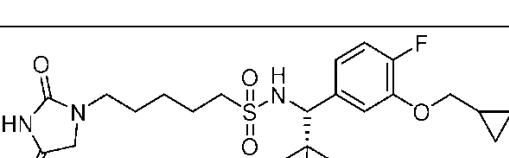
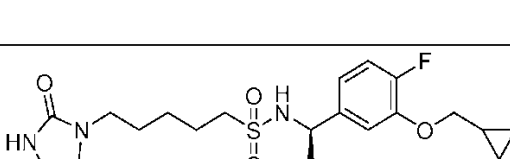
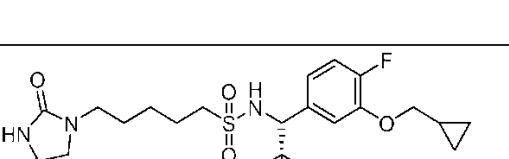
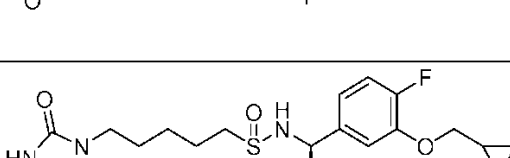
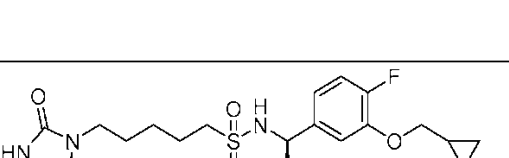
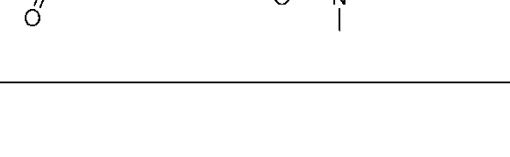
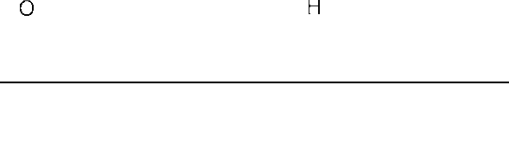
40

50

【表 6 - 2】

		10
		
		
		20
		
		
		30
		
		
		40

【表 6 - 3】

10

20

30

40

50

【表 6 - 4】

		10
		20
		30
		40

【表 6 - 5】

10

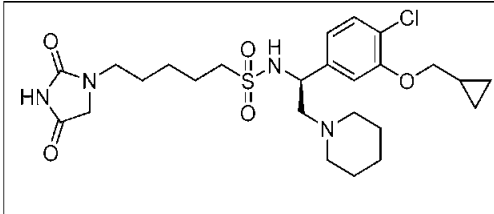
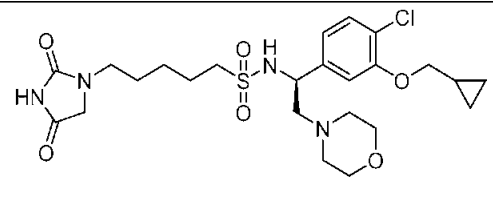
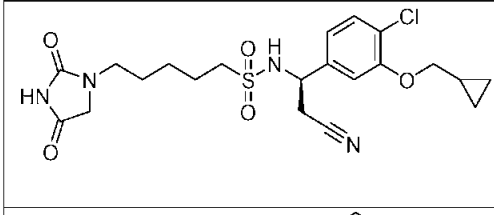
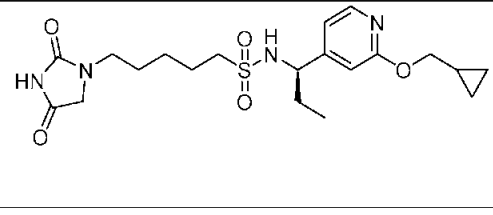
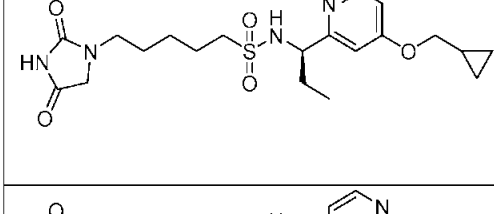
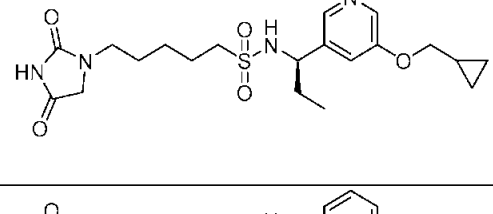
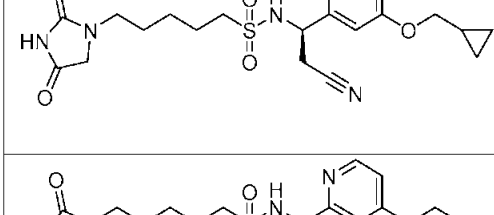
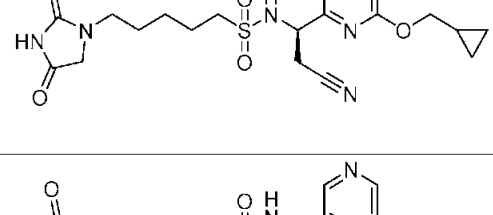
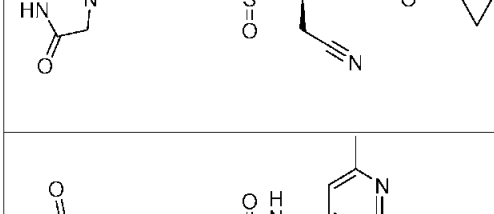
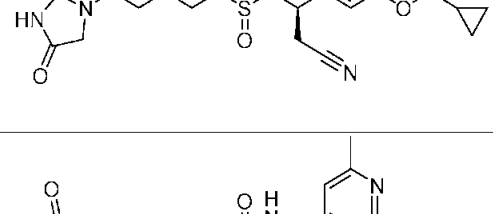
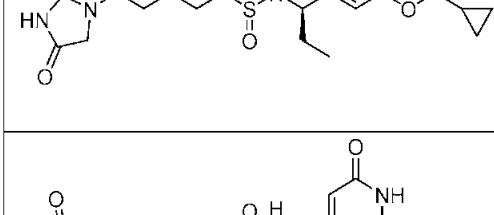
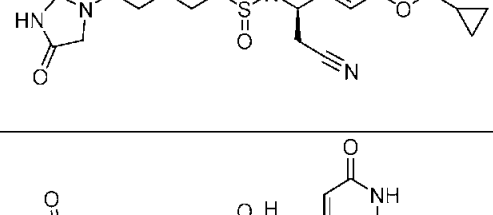
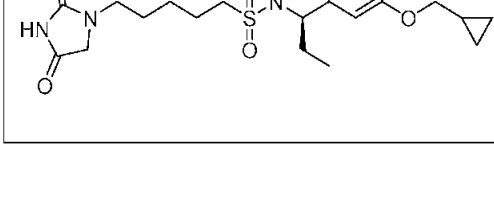
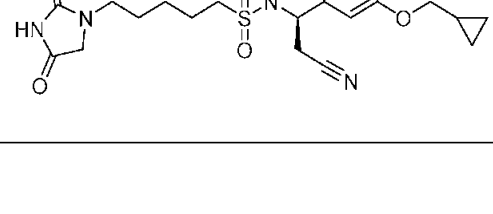
20

30

40

50

【表 6 - 6】

10

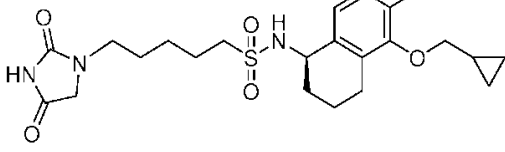
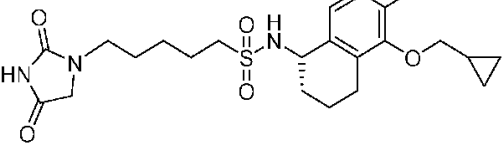
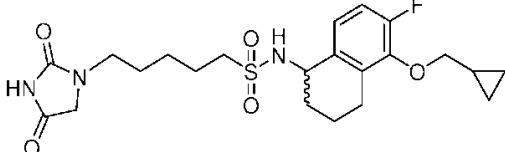
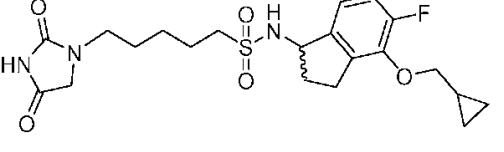
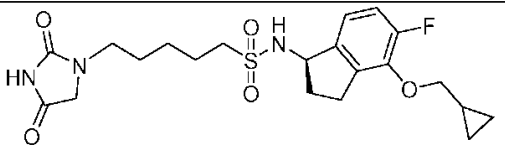
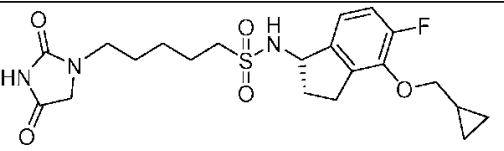
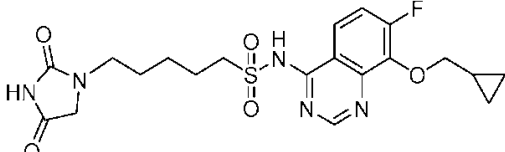
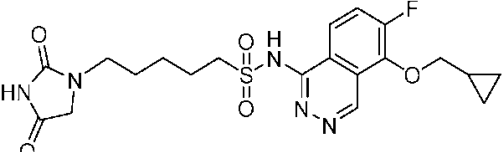
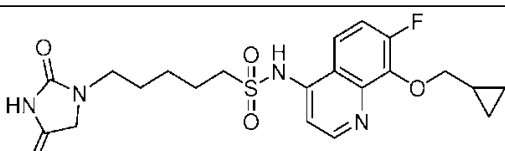
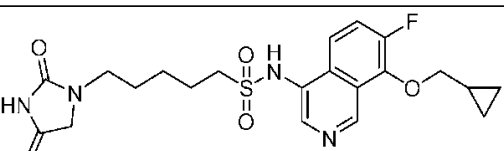
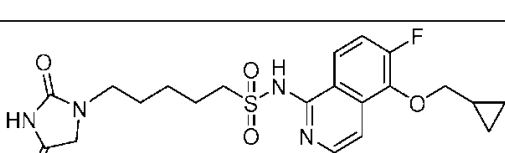
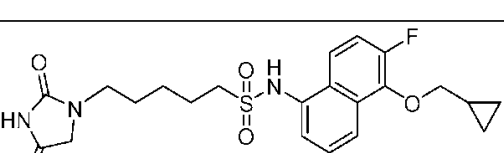
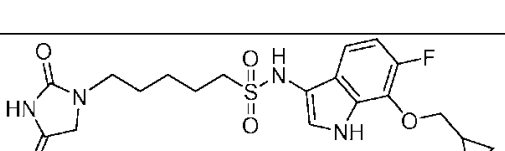
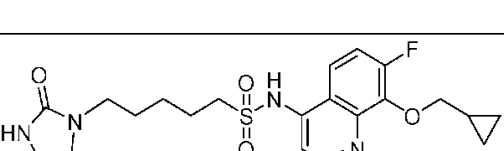
20

30

40

50

【表 6 - 7】

10

20

30

40

50

【表 6 - 8】

10

20

30

40

50

【表 6 - 9】

10

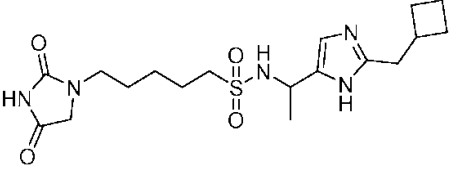
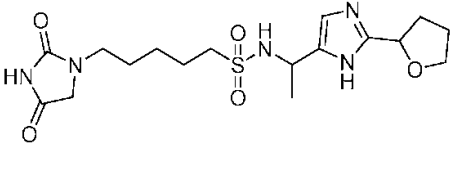
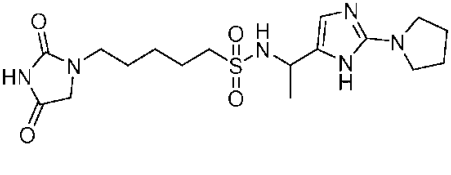
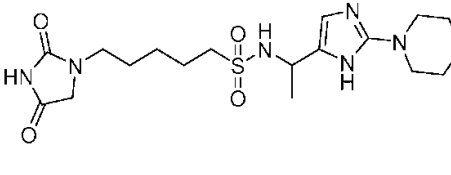
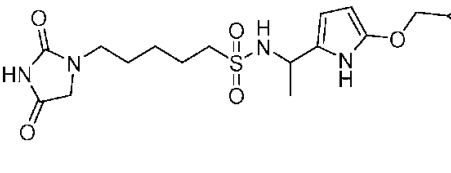
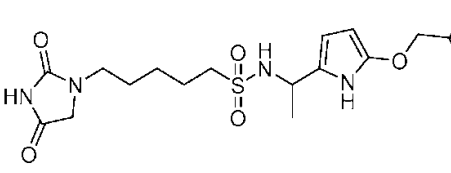
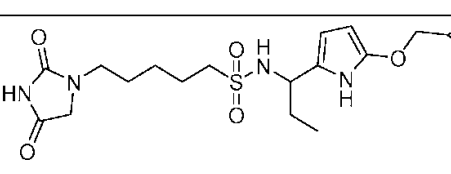
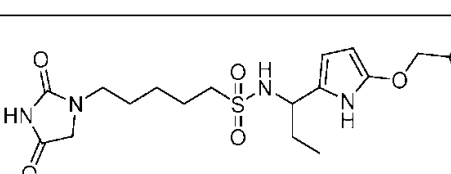
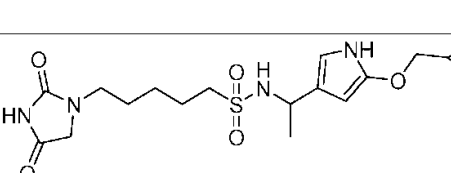
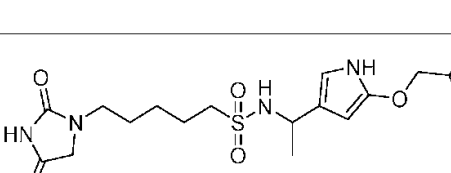
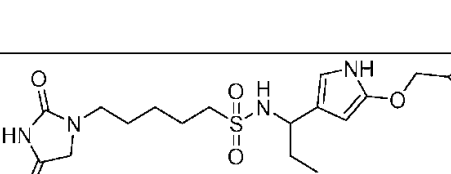
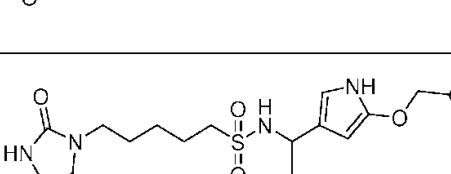
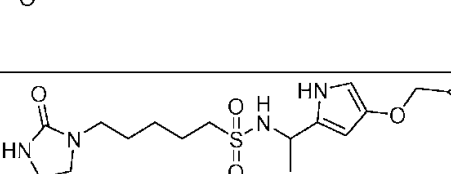
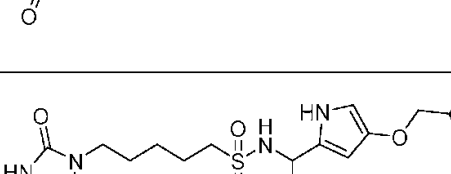
20

30

40

50

【表 6 - 1 0】

10

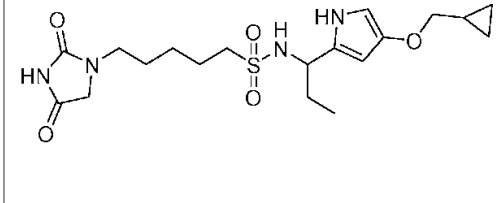
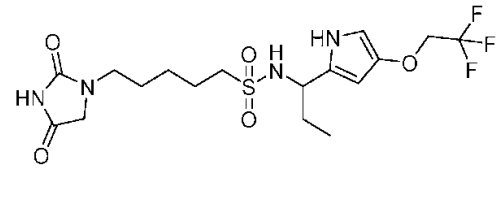
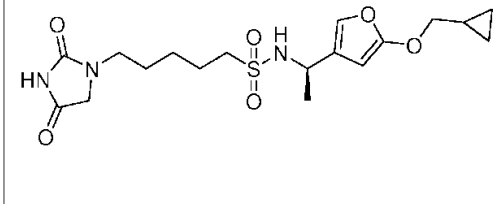
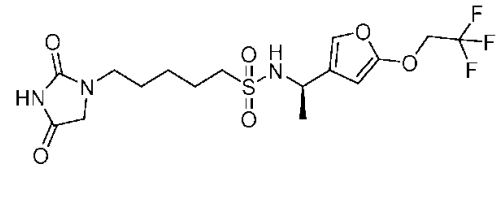
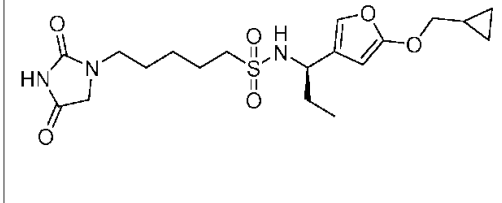
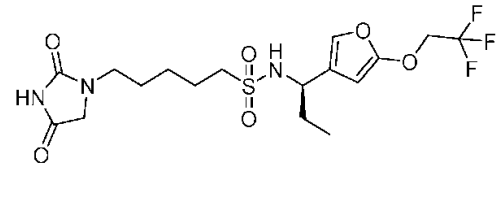
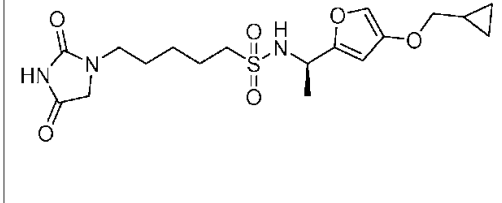
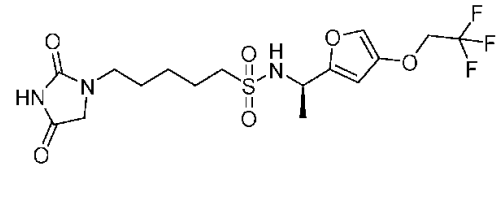
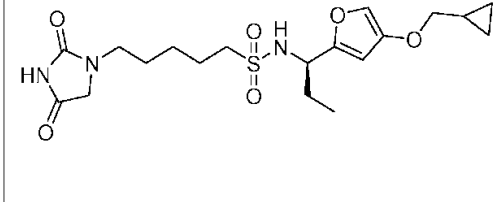
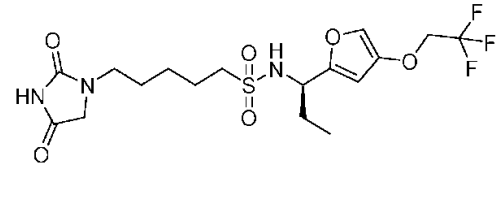
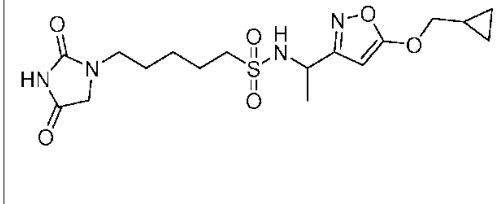
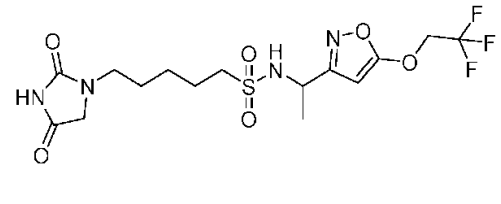
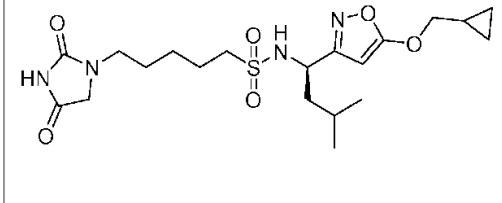
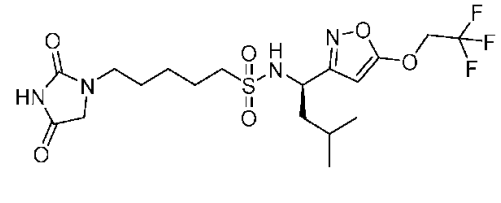
20

30

40

50

【表 6 - 1 1】

10

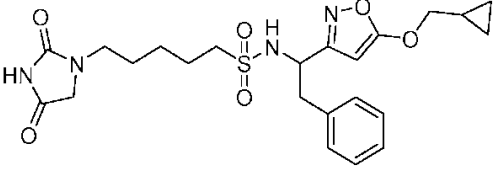
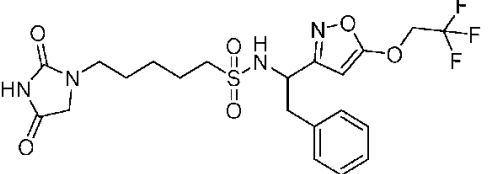
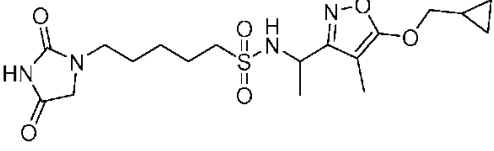
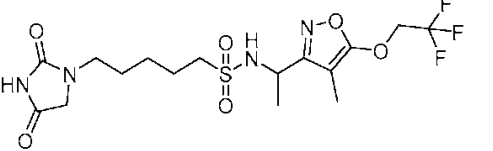
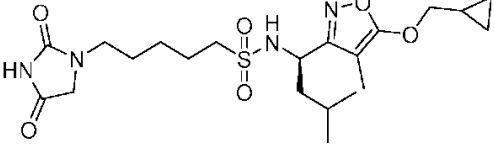
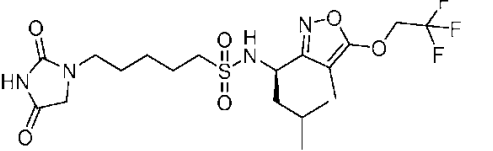
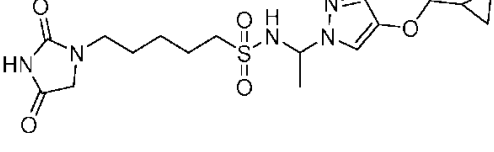
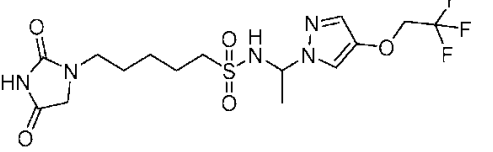
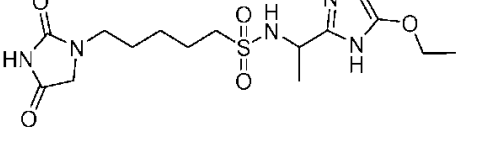
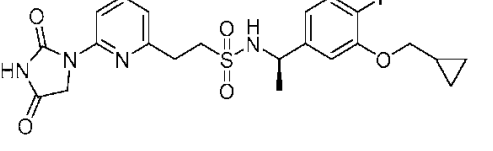
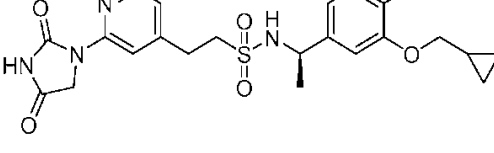
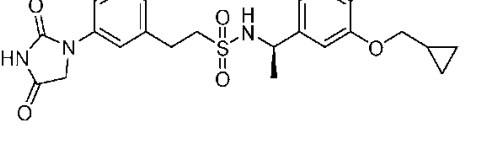
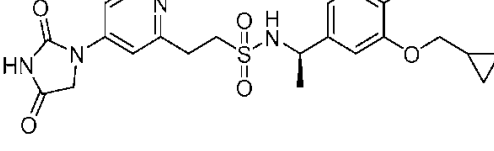
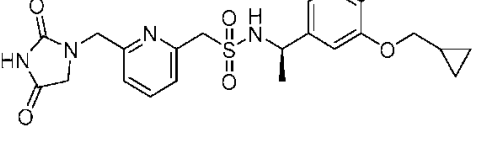
20

30

40

50

【表 6 - 1 2】

10

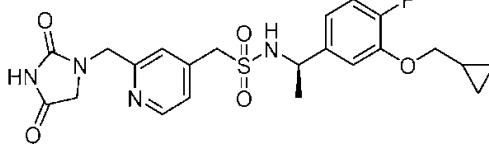
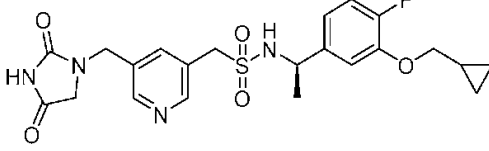
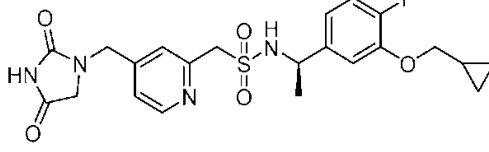
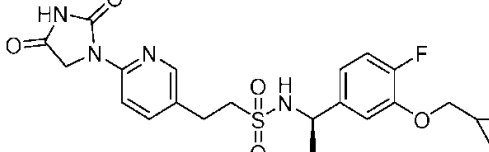
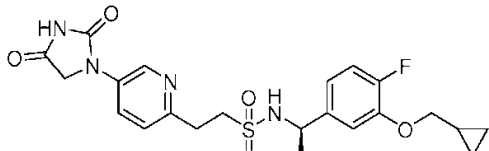
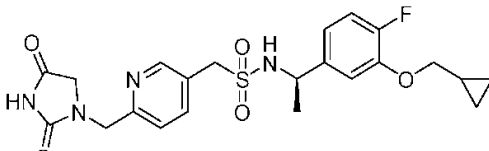
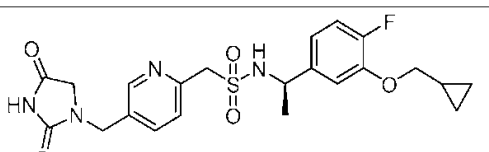
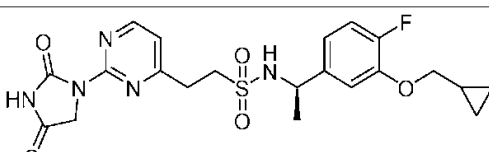
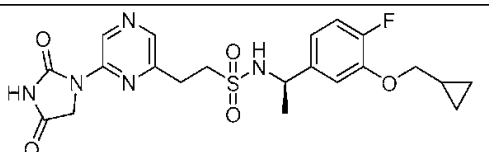
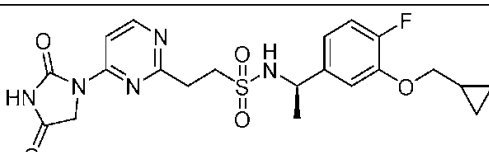
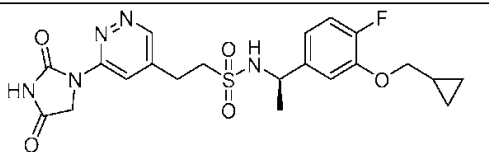
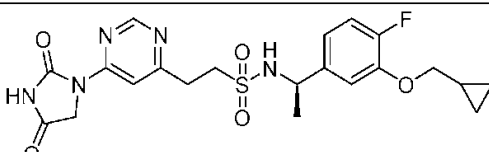
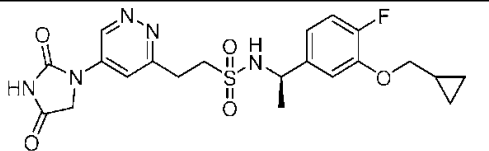
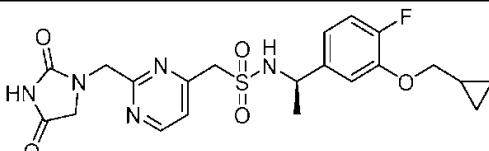
20

30

40

50

【表 6 - 1 3】

【表 6 - 1 4】

10

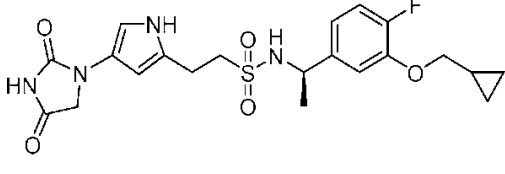
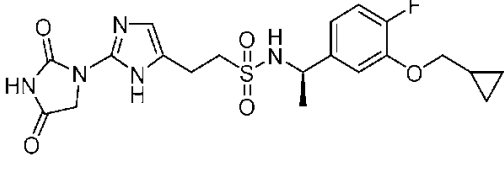
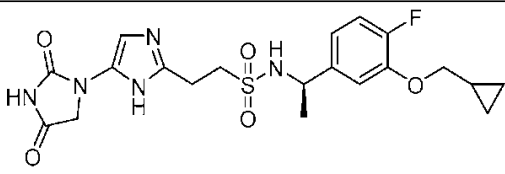
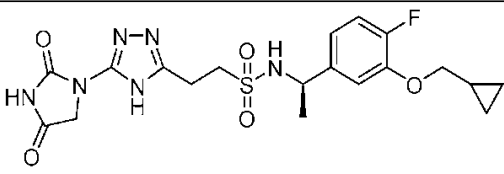
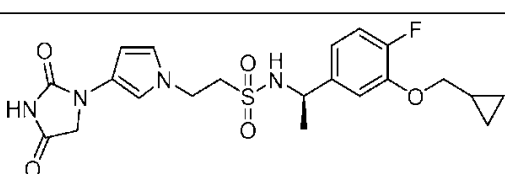
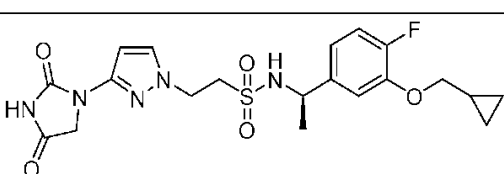
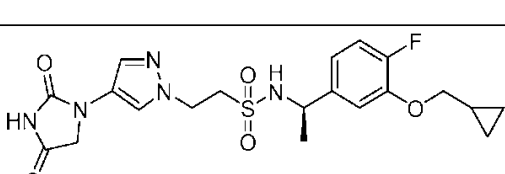
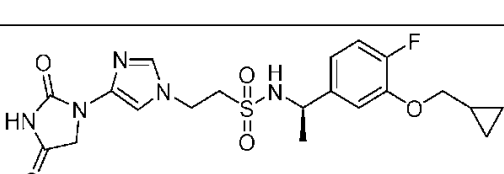
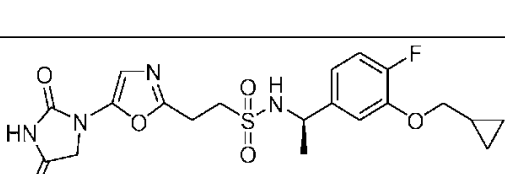
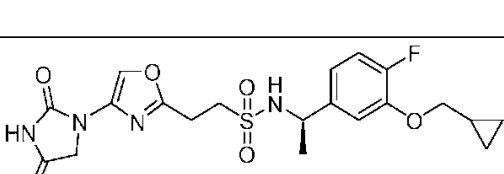
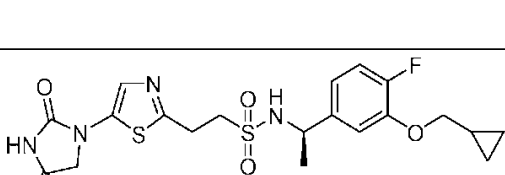
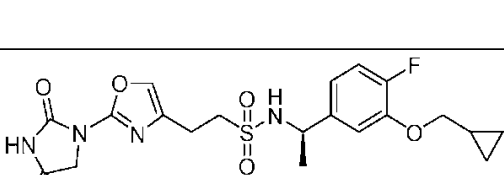
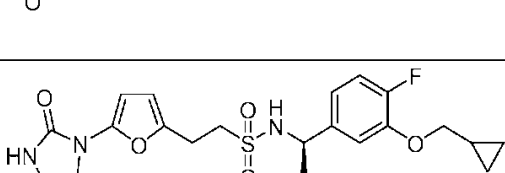
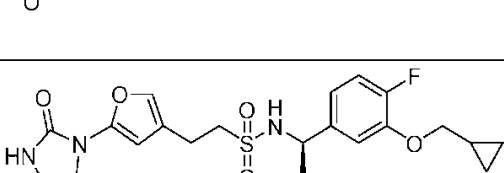
20

30

40

50

【表 6 - 1 5】

10

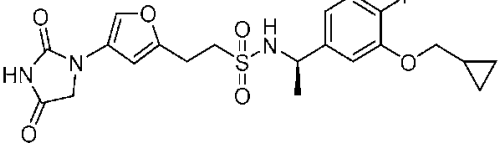
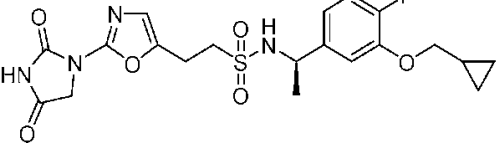
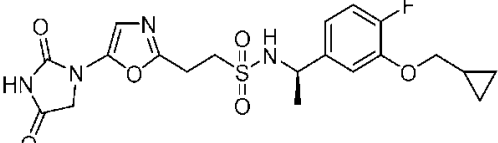
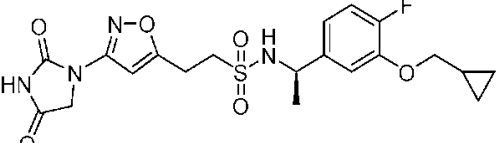
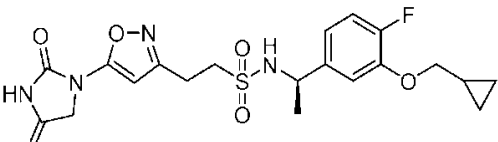
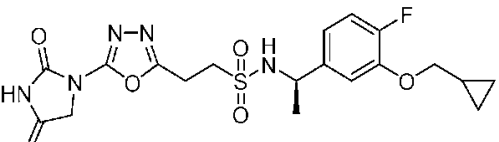
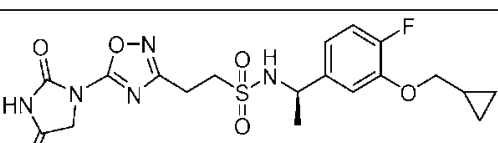
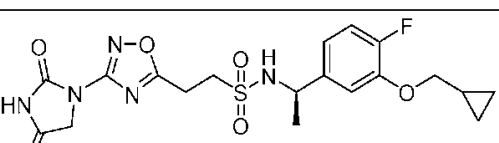
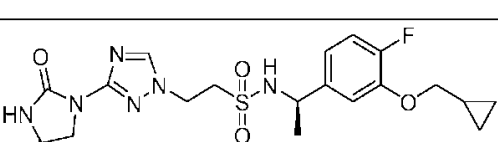
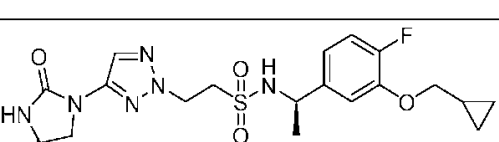
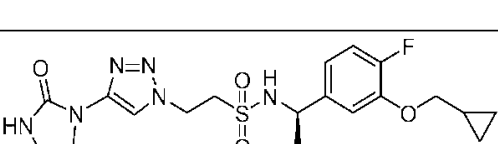
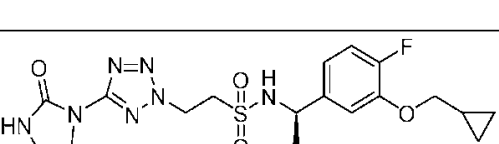
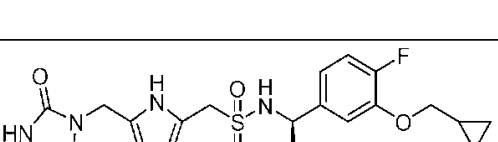
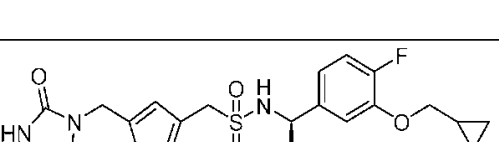
20

30

40

50

【表 6 - 1 6】

10

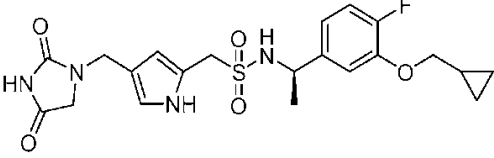
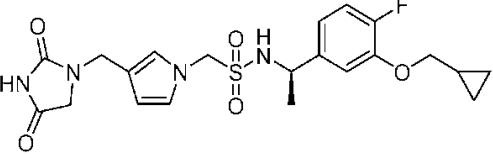
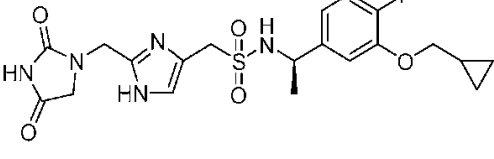
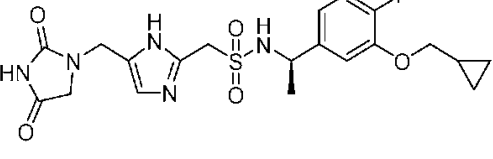
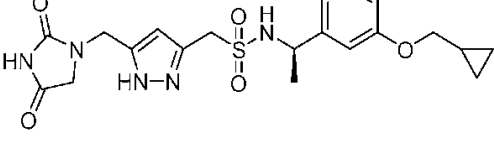
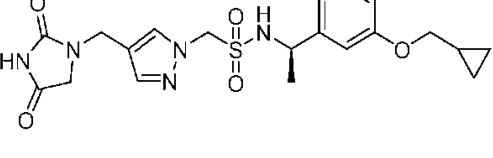
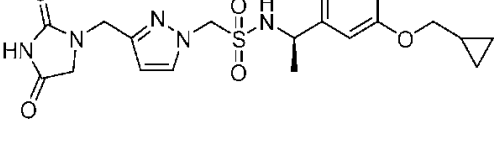
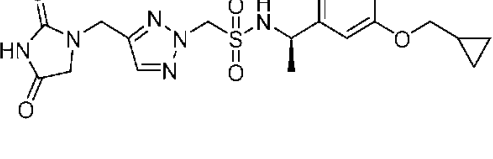
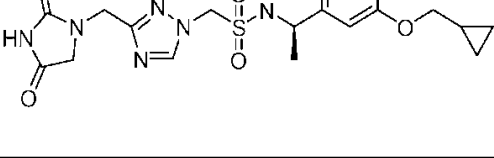
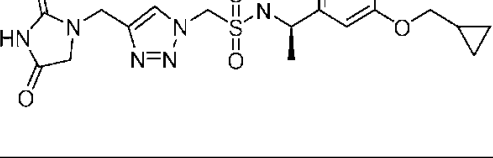
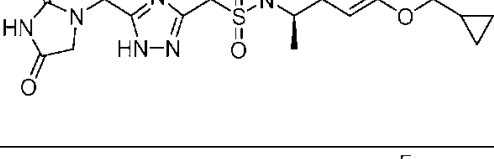
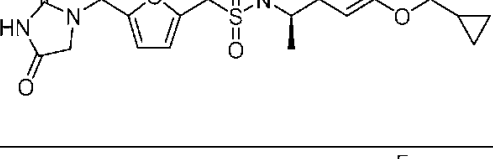
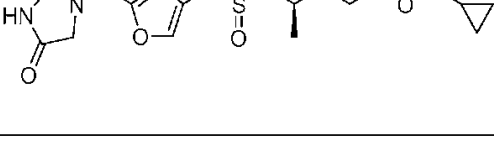
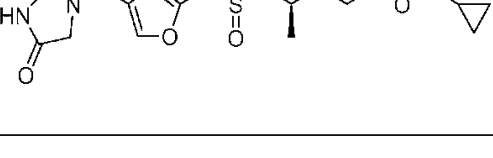
20

30

40

50

【表 6 - 1 7】

10

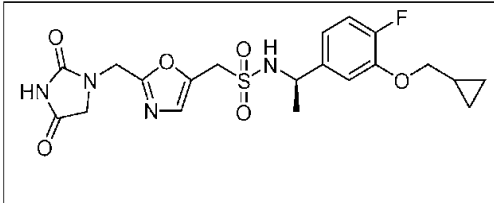
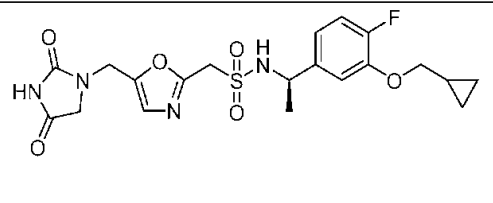
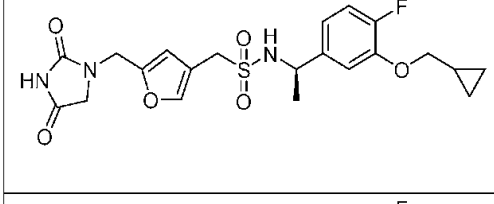
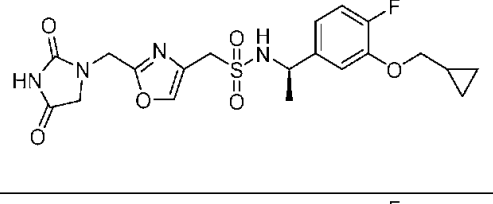
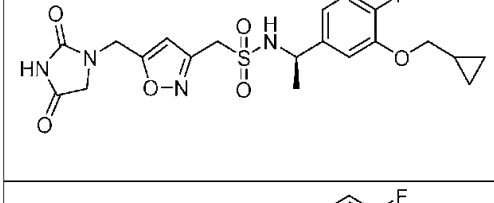
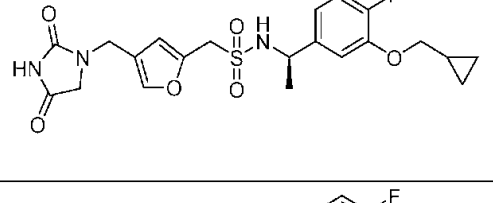
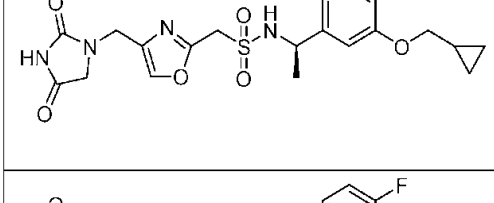
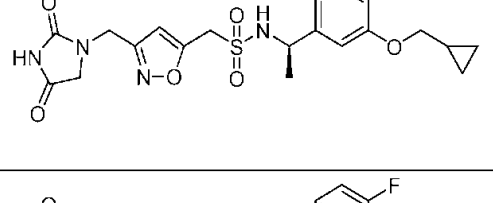
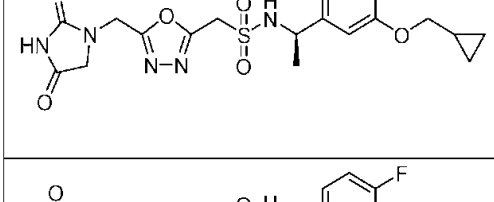
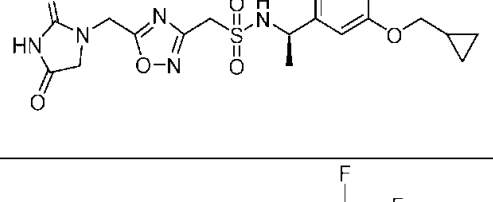
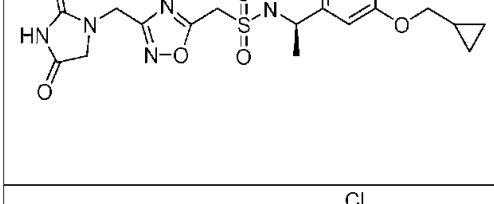
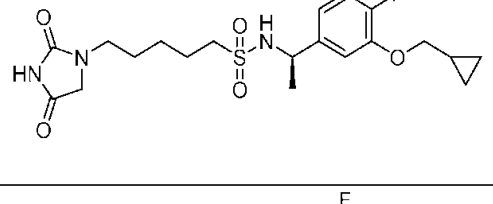
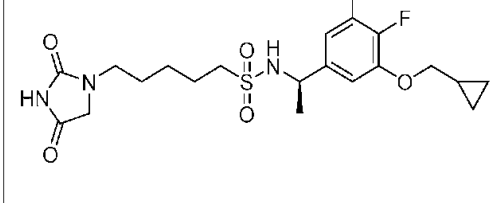
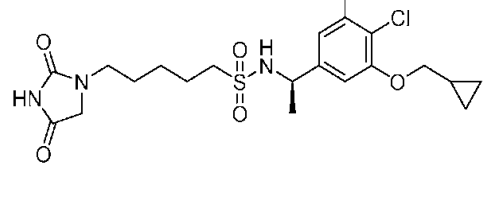
20

30

40

50

【表 6 - 1 8】

10

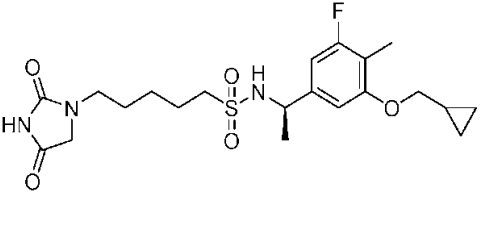
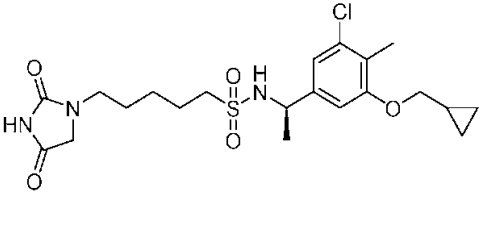
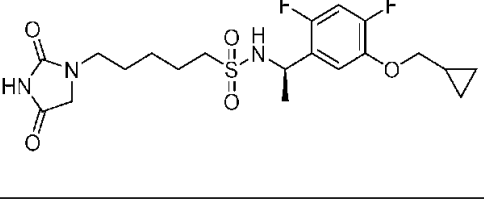
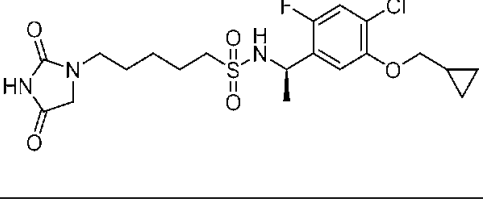
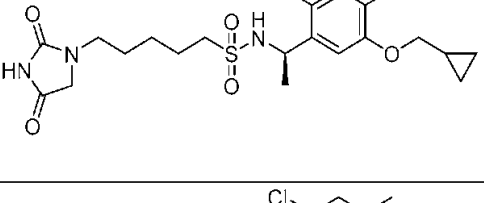
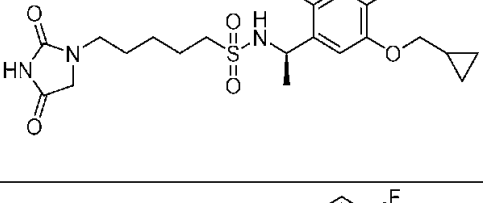
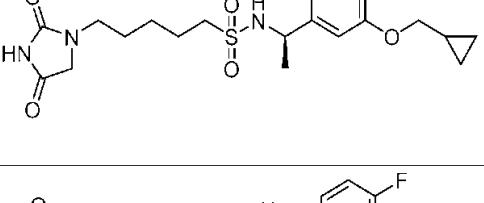
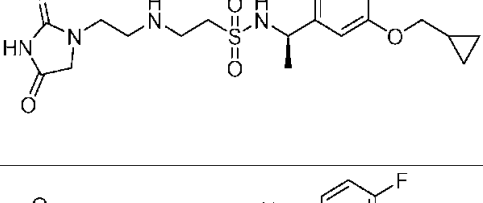
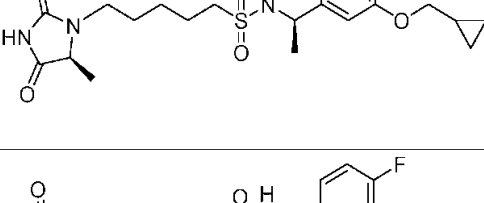
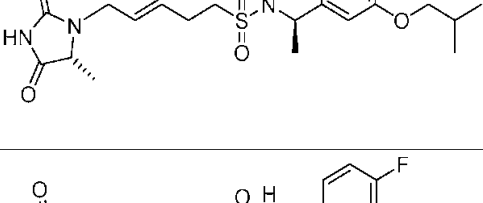
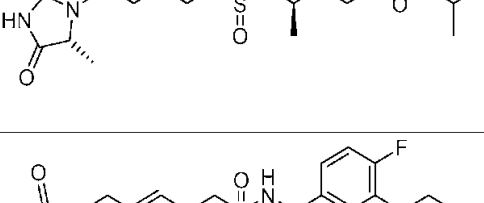
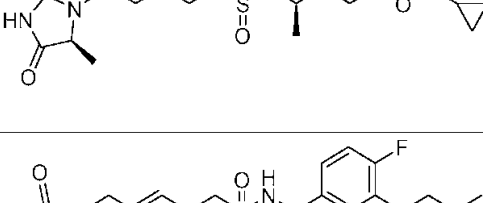
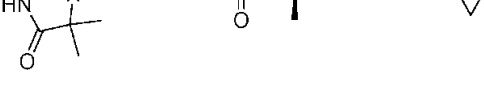
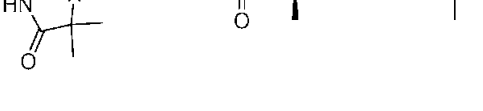
20

30

40

50

【表 6 - 1 9】

10

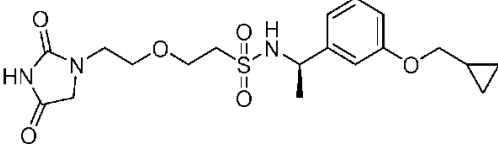
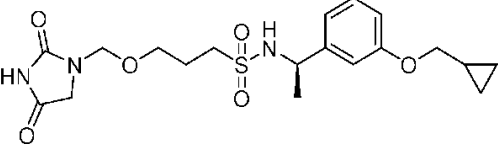
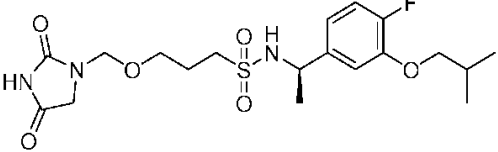
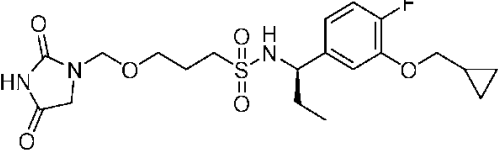
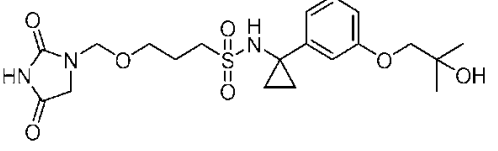
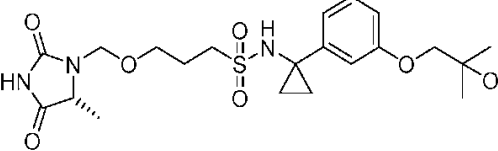
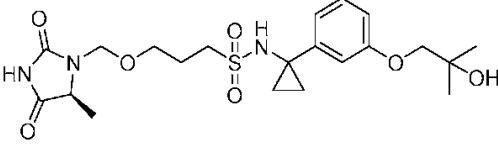
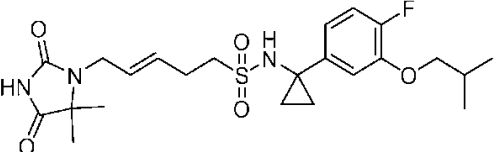
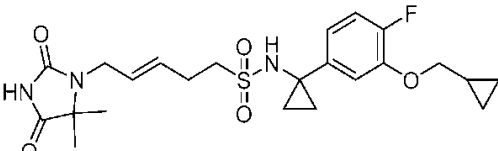
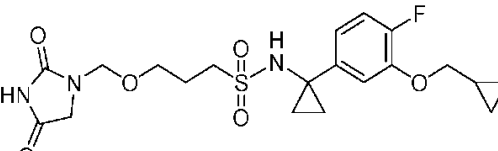
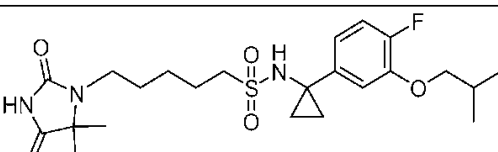
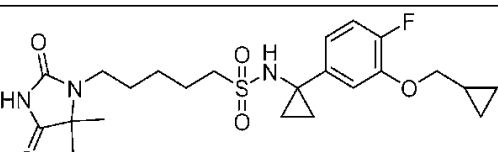
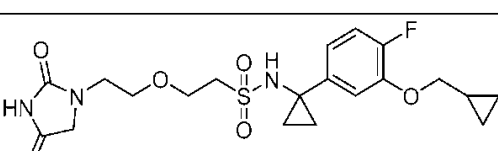
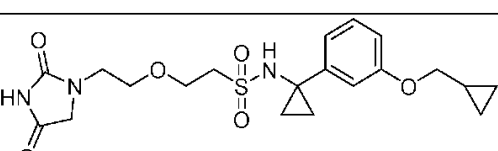
20

30

40

50

【表 6 - 2 0】

		10
		
		
		20
		
		
		30
		
		
		40

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 1】

10

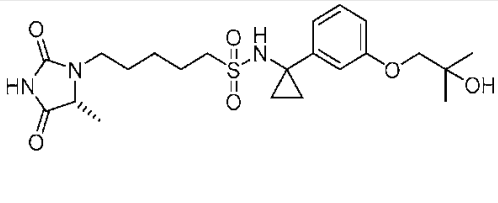
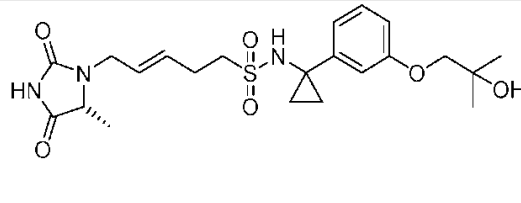
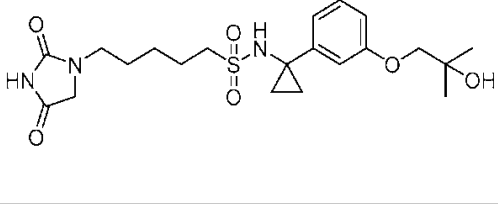
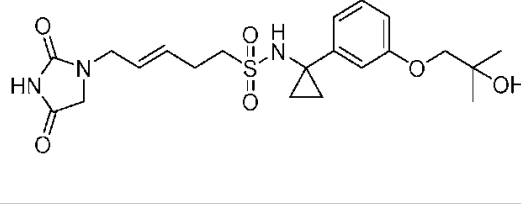
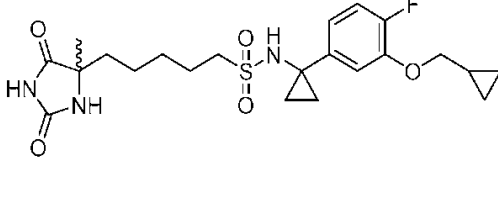
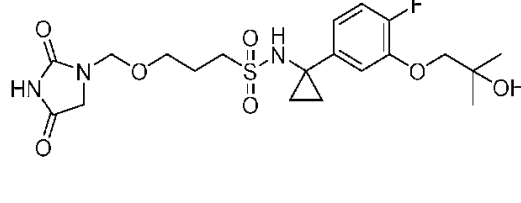
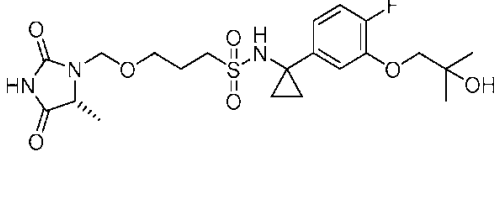
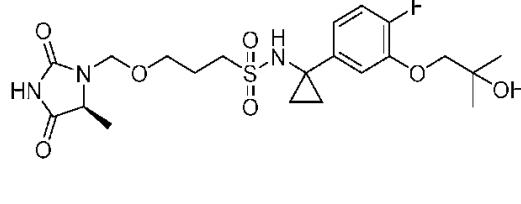
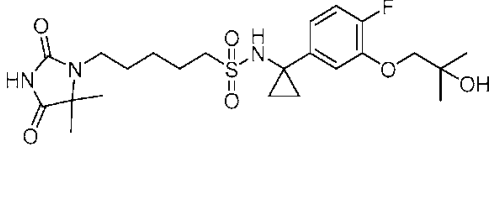
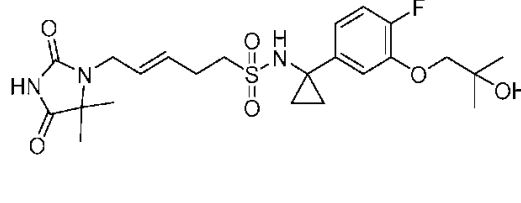
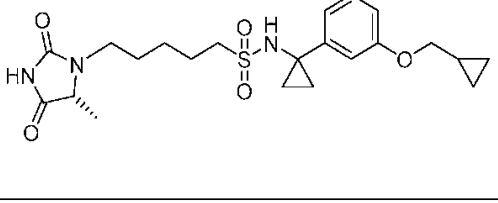
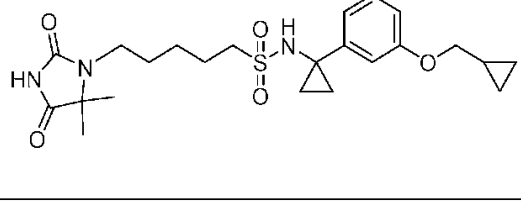
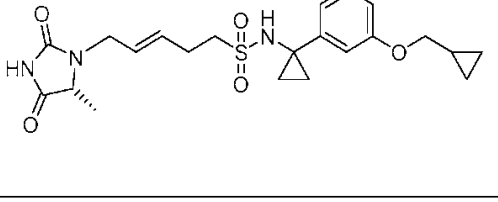
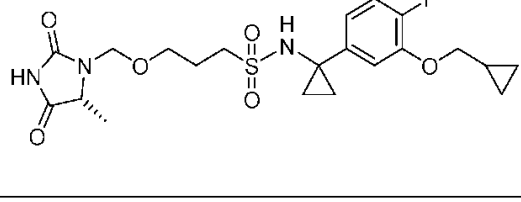
20

30

40

50

【表 6 - 2 2】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 3】

10

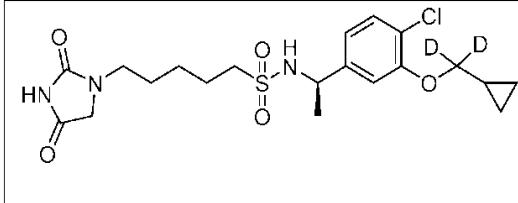
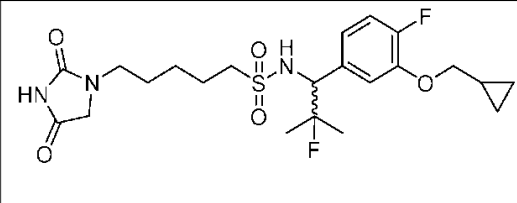
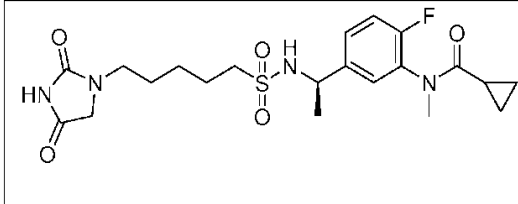
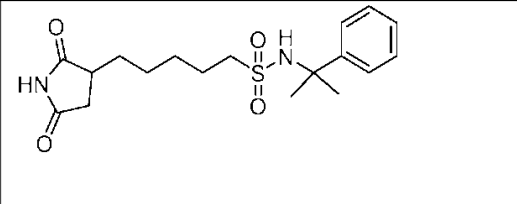
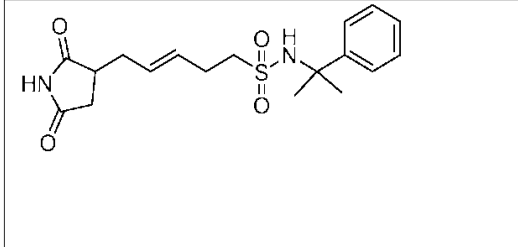
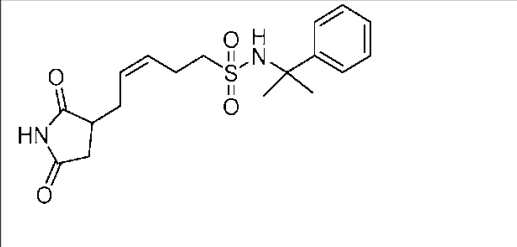
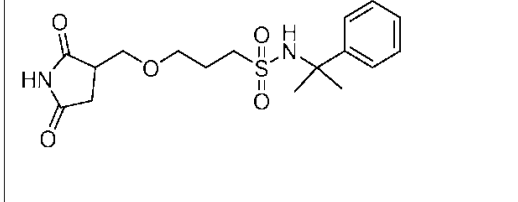
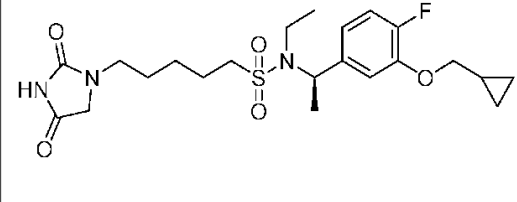
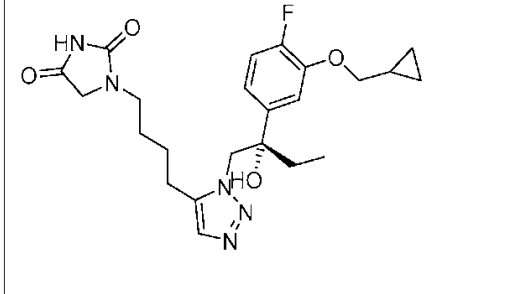
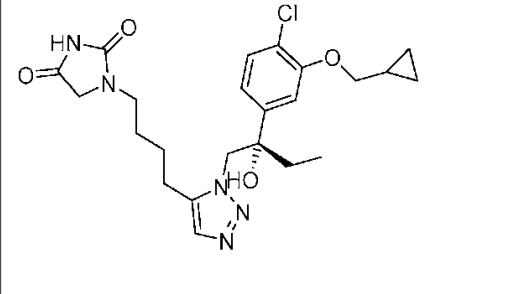
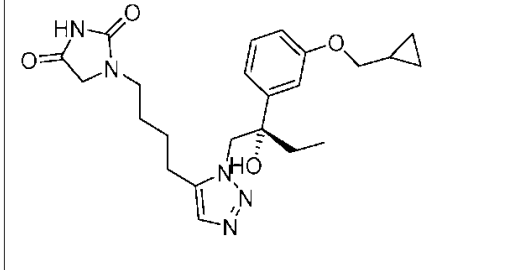
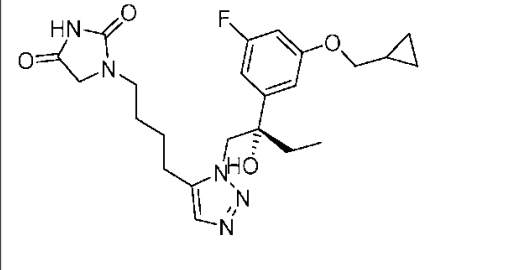
20

30

40

50

【表 6 - 2 4】

10

20

30

40

50

【表 6 - 2 5】

(式中、XはNまたはCHであり、YはNHまたはCH₂である)	(式中、XはNまたはCHであり、YはNHまたはCH₂である)

10

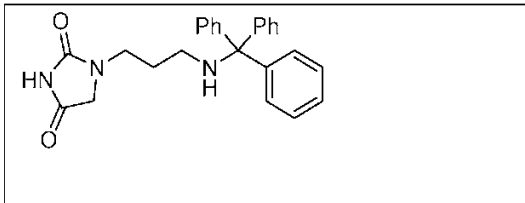
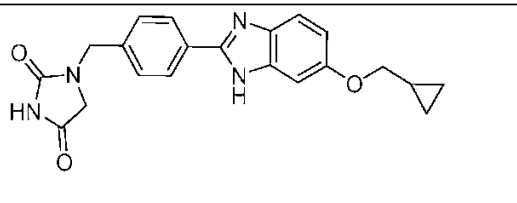
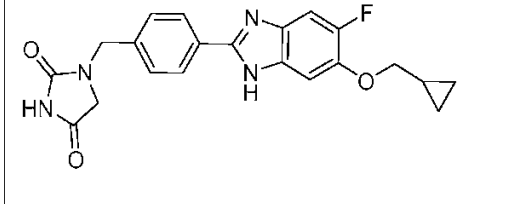
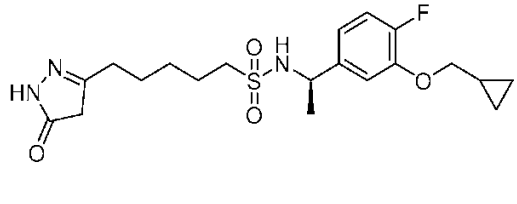
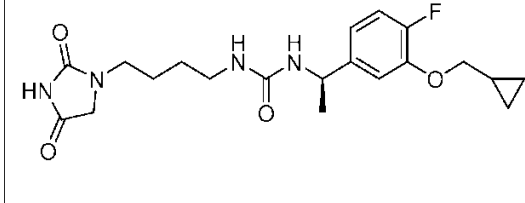
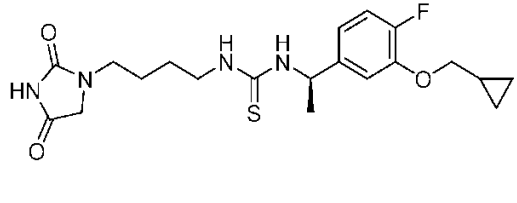
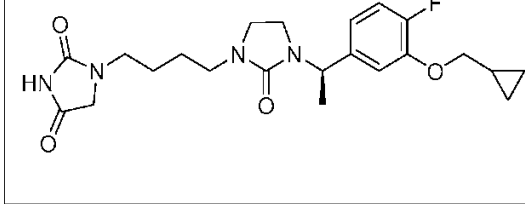
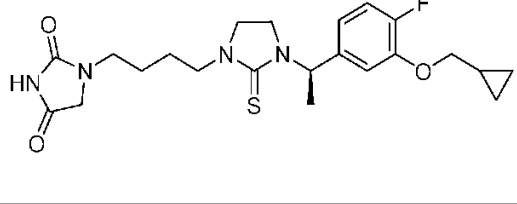
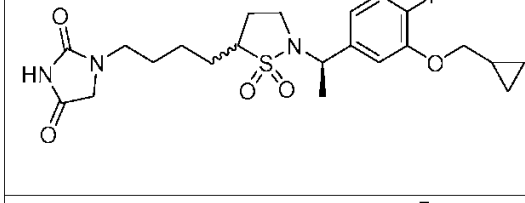
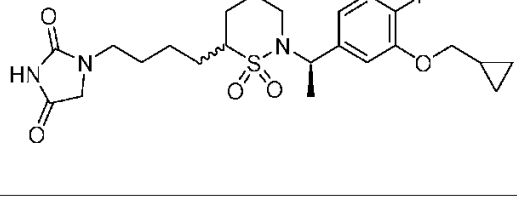
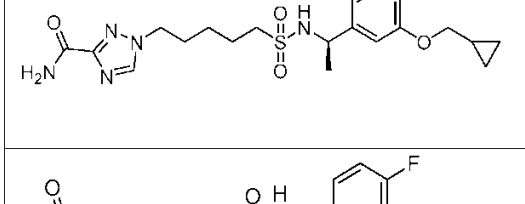
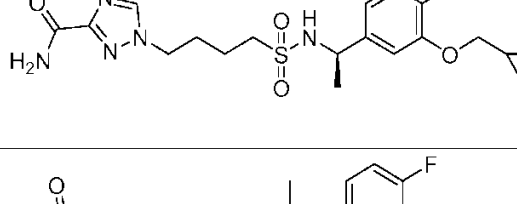
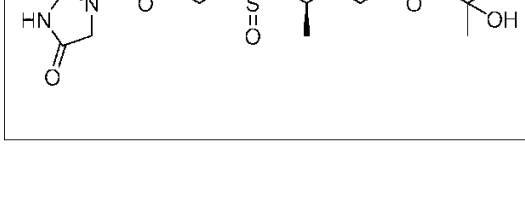
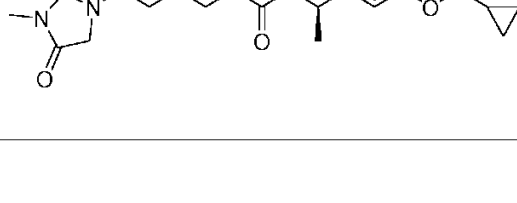
20

30

40

50

【表 6 - 2 6】

10

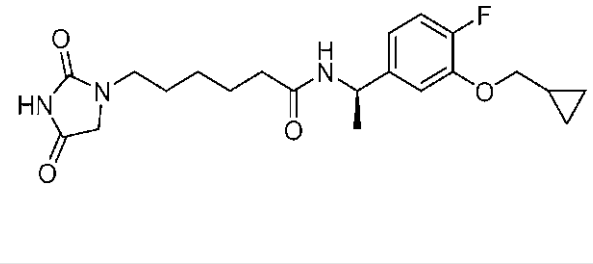
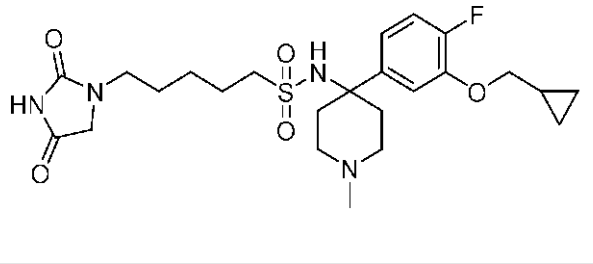
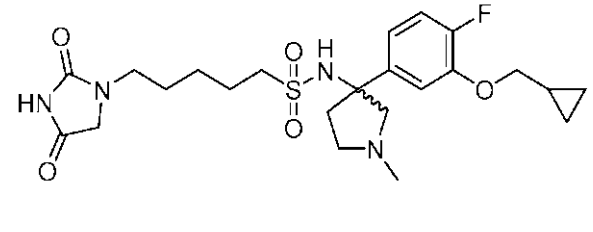
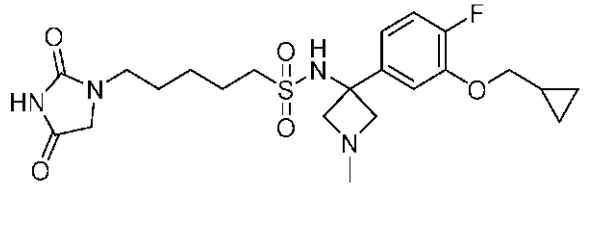
20

30

40

50

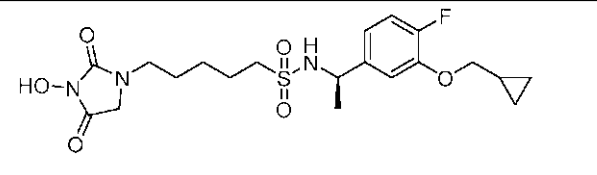
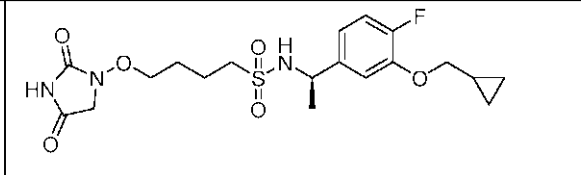
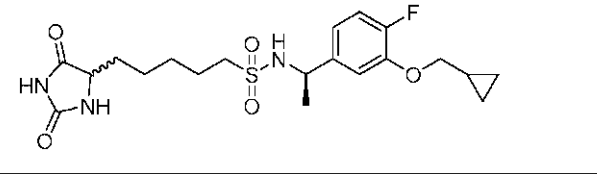
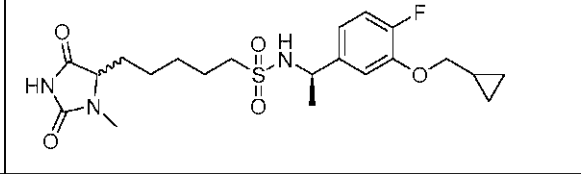
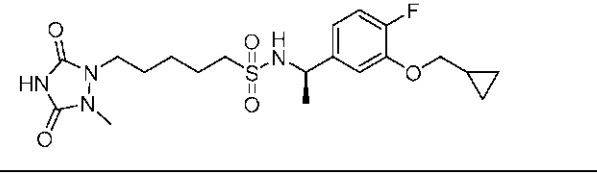
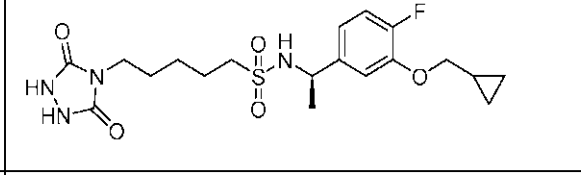
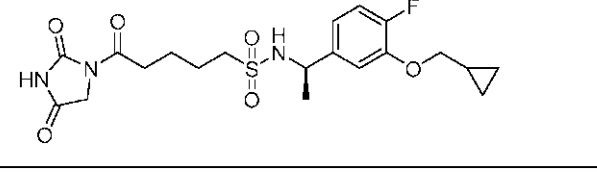
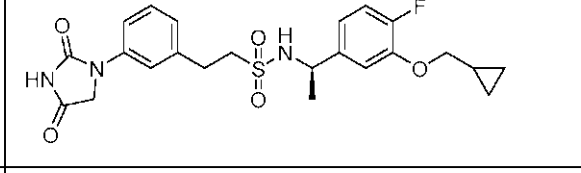
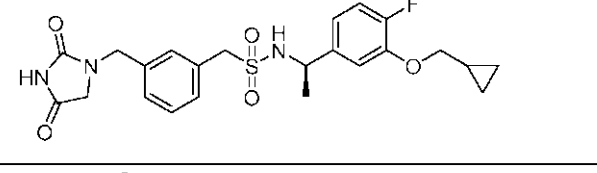
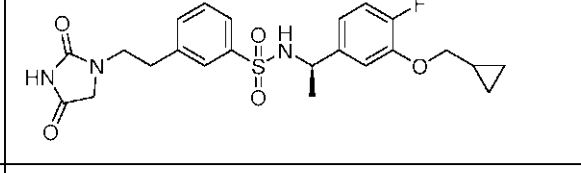
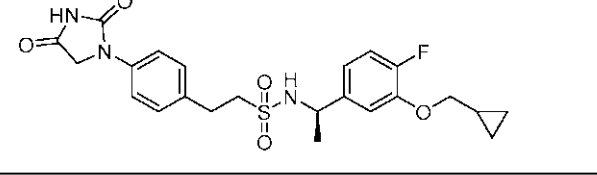
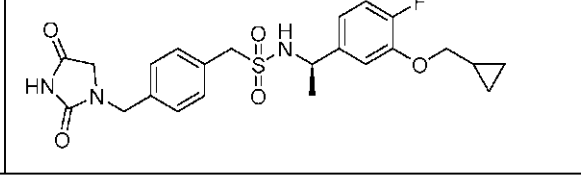
【表 6 - 2 7】

10

【表 7 - 1】

表 7.

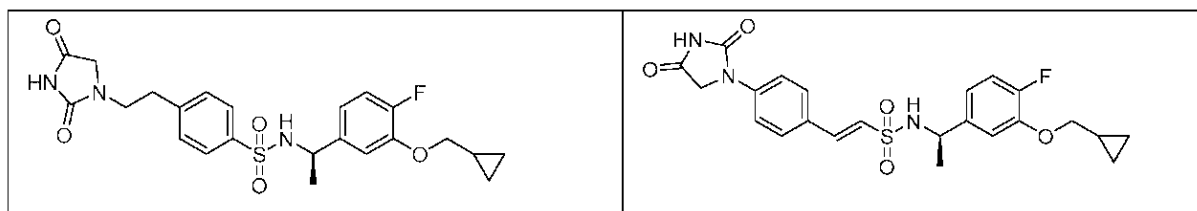
20

30

40

50

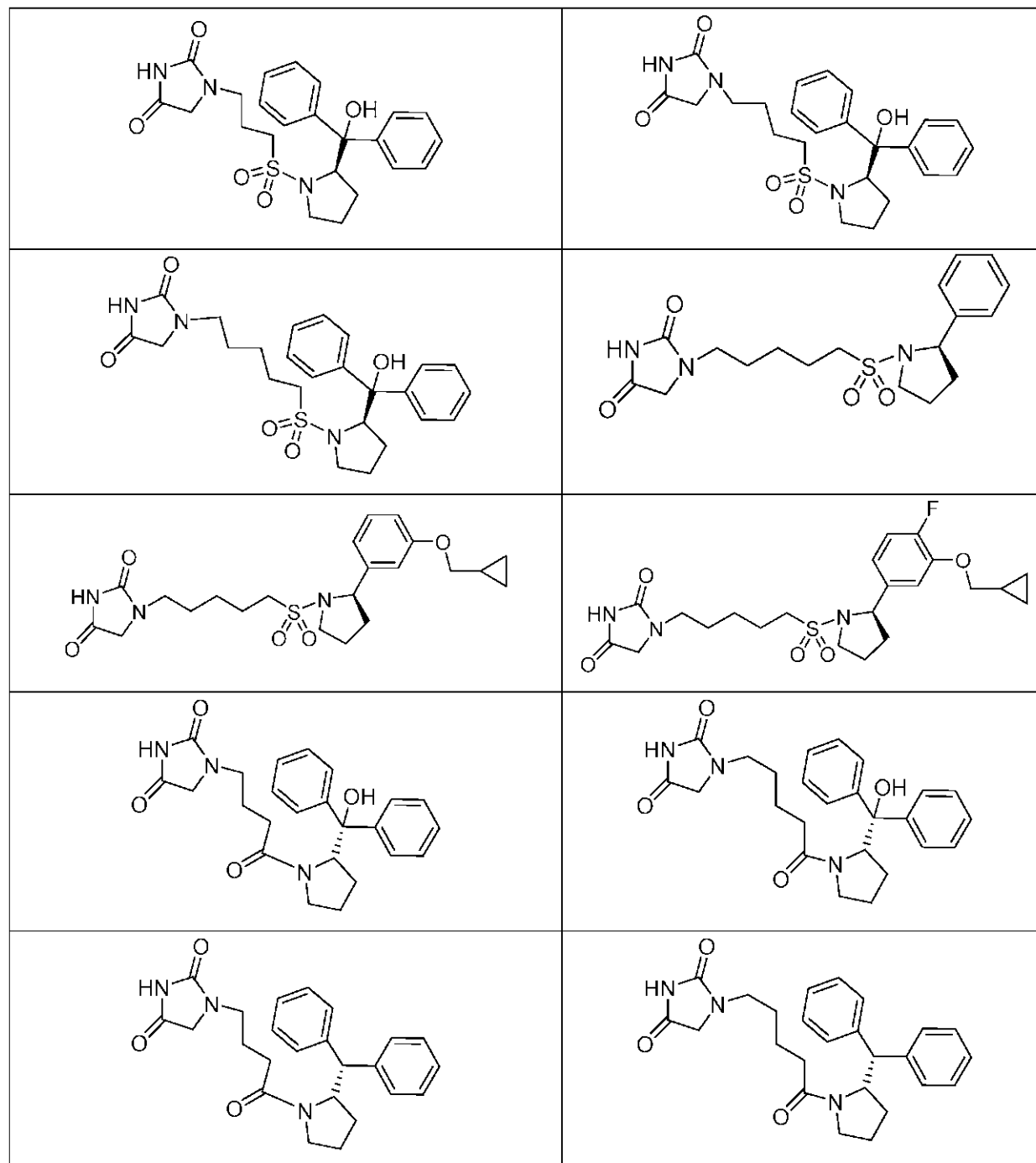
【表 7 - 2】



【表 8 - 1】

表 8.

10



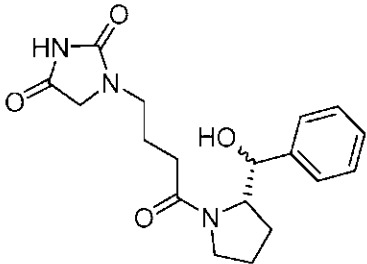
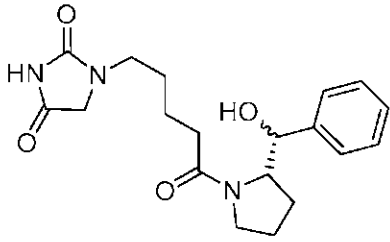
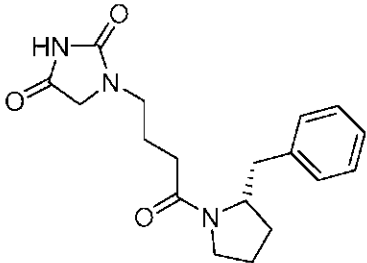
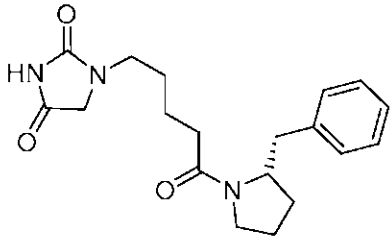
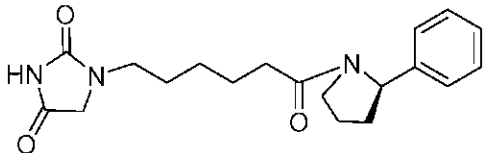
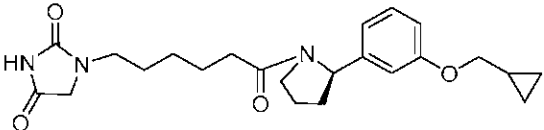
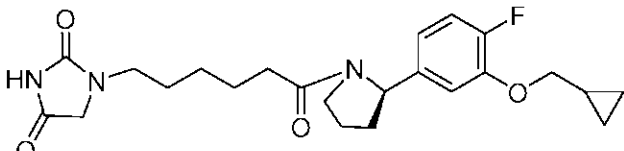
20

30

40

50

【表 8 - 2】

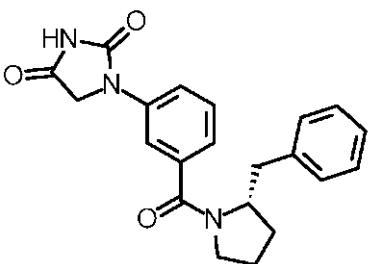
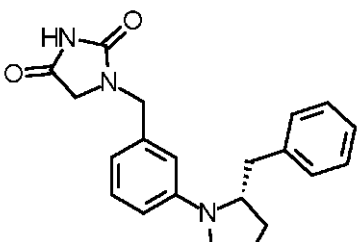
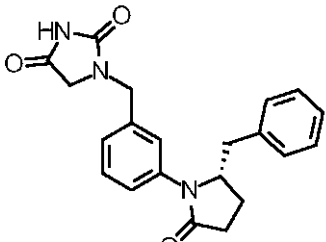
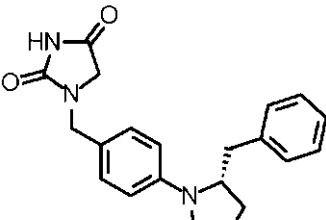
	
	
	
	

10

20

【表 9 - 1】

表 9.

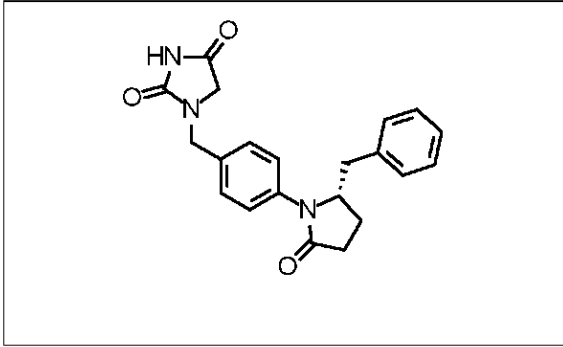
	
	

30

40

50

【表 9 - 2】



10

【0434】

いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤は表1～表9から選択される化合物である。いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤は表1および表2から選択される化合物である。

【0435】

本明細書中で提供されているこれらのdUTPase阻害剤およびその他は、必要に応じて市販されている試薬を適切に代用して、この分野で認識されている方法に従って合成される。例えば、限定されないが、本明細書に開示されているdUTPase阻害剤を合成するための方法は、WO2017/006282、WO2017/006271、WO2018/098206、WO2018/098207、WO2018/098208、およびWO2018/098209に記載されており、これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる。ある特定の他のdUTPase阻害剤を合成するための非限定的な方法は、US2011/0082163、US2012/0225838；WO2014/107622；PCT/US2015/010059；Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2970-2980；Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55, 2960-2969；Miyahara et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (11), pp 5483-5496；and Miyakoshi et al., J. Med. Chem. (2012) 55 (14), pp 6427-6437（それぞれ上記）に記載されており、これらの各々は参照により本明細書に組み込まれる。そのような目的に有用な保護と脱保護の方法、および保護基は、この分野で、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley, 2006、または本の後の版で周知である。

20

30

【0436】

いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤はウラシル含有化合物ではない。いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤はフルオロウラシル含有化合物ではない。いくつかの実施形態では、dUTPase阻害剤は、(R)-N-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)エチル)-3-((2,4-ジオキソ-3,4-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)メトキシ)プロパン-1-スルホンアミドではない。

40

医薬組成物

【0437】

別の態様では、本明細書で提供されているものは、本明細書で提供されている化合物を含む、から本質的になる、またはそれと少なくとも一つの製薬的に許容可能な賦形剤との組み合わせからなる組成物である。

【0438】

本明細書で記載されている化合物を含む、から本質的になる、またはその組み合わせからなる医薬組成物を含む組成物は、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、研和、乳化、被包、封入、または凍結乾燥プロセスによって製造することができる。組成物は、一種

50

またはそれより多くの生理学的に許容可能な担体、希釈剤、賦形剤、または本明細書で提供される化合物の組み合わせを製薬的に使用することができるよう加工することを促進する助剤を用いて従来の方法で製剤化され得る。

【0439】

本開示の化合物の組み合わせは非経口（例、筋肉内、腹腔内、静脈内、ICV、大槽内注射または注入、皮下注射、またはインプラント）、経口、鼻内噴霧による吸入、膣内、直腸内、舌下、尿道（例、尿道坐剤）または局所投与経路（例、ゲル、軟膏、クリーム、エアロゾルなど）により投与され得、そして各投与経路に適切な従来の非毒性の製薬的に許容可能な担体、アジュバント、賦形剤、およびビヒクルを含む適切な投薬単位製剤に製剤化され得る。

10

【0440】

一つの実施形態では、本技術は本明細書に記載される化合物の組み合わせおよび担体を含む組成物に関する。

【0441】

別の実施形態では、本技術は本明細書に記載される化合物の組み合わせおよび製薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0442】

別の実施形態では、本技術は本明細書に記載される有効量の治療有効量の化合物の組み合わせおよび製薬的に許容可能な担体を含む医薬組成物に関する。

【0443】

化合物の組み合わせの投与のための医薬組成物は、単位剤形で簡便に提示され得、製薬技術分野において周知であるいずれかの方法によって調製され得る。例えば、医薬組成物は、本明細書において提供する化合物を、液体担体、細かく分割された固体担体またはその両方と均一かつ十分に合わせ、次いで必要な場合は生成物を所望の製剤に成形することにより調製され得る。医薬組成物には、本明細書において提供する化合物が望ましい治療効果をもたらすために十分な量が含まれている。例えば、本技術の医薬組成物には、実質的に任意の投与様式に適切な形態（例えば、局所、眼、経口、口腔内、全身、鼻内、注射、注入、経皮、直腸、および膣投与を含む）、または吸入もしくは吹送法による投与に適切な形態が採用され得る。

20

【0444】

局所投与のために、当該分野で周知されているように、上記化合物の組み合わせは、液剤、ゲル剤、軟膏、クリーム剤、懸濁剤などとして製剤化することができる。

30

【0445】

全身性の製剤は、注射（例、皮下、静脈内、注入、筋肉内、髄腔内、または腹腔内注射）による投与のために設計されたもの、および経皮、経粘膜、経口、または肺投与のために設計されたものを含む。

【0446】

有用な注射用製剤には、本明細書で提供されている化合物の水性または油性ビヒクル中の滅菌懸濁剤、液剤、または乳剤が含まれる。この組成物はまた、例えば、懸濁化剤、安定化剤、および／または分散剤などの製剤化剤も含む。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプルまたは複数用量の容器で提示され得、そして、添加された保存剤を含有してもよい。

40

【0447】

代わりに、注射用製剤は、適切なビヒクル（滅菌したパイロジェンフリー水、緩衝剤、およびデキストロス溶液を含むがこれらに限定されない）との使用前での再構成のために粉末形態で提供され得る。この目標のために、本明細書で提供されている化合物の組み合わせは、当該分野で公知の技術（例えば凍結乾燥など）により乾燥して、使用前に再構成され得る。

【0448】

経粘膜投与のために、浸透されるバリアに適切な浸透剤が製剤中で使用される。そのよ

50

うな浸透剤は当該分野で公知である。

【0449】

経口投与のために、医薬組成物は、製薬的に許容可能な賦形剤（例えば、結合剤（例、アルファ化トウモロコシデンプン、ポリビニルピロリドン、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例、乳糖、微結晶性セルロース、またはリン酸水素カルシウム）；滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；崩壊剤（例、ジャガイモデンプンまたはデンプングリコール酸ナトリウム））；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）を用いて従来手段により調製された、例えば、ロゼンジ剤、錠剤、またはカプセル剤の形態をとり得る。錠剤は当該分野で周知である方法により、例えば、糖、フィルム、または腸溶コーティングで被覆され得る。

10

【0450】

経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造のため当該分野で公知であるいずれかの方法にしたがって調製することができ、そのような組成物は、製薬的に優れて味のよい調製物を提供するために、甘味料、香料、着色剤、および保存剤からなる群から選択された一種またはそれより多くの剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適した無毒性の製薬的に許容可能な賦形剤と混合させた本明細書において提供する化合物の組み合わせを含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（例、コーンスターチまたはアルギン酸）；結合剤（例、デンプン、ゼラチン、またはアカシア）；および滑沢剤（例、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）であり得る。錠剤は、被覆されないままでもよく、胃腸管での崩壊と吸収とを遅延させて、それによりより長い間にわたって作用を持続させるための公知の技術で被覆されてもよい。例えば、時間遅延物質（例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなど）が使用されてもよい。錠剤は、当業者に周知の技術で被覆されていてもよい。本技術の医薬組成物はまた水中油型乳剤の形態であってもよい。

20

【0451】

経口投与用の液体調製物は、例えばエリキシル剤、液剤、シロップ剤、または懸濁剤の形態をとり得、あるいは使用前に水またはその他の適切なビヒクルで構成するための乾燥製品として提示され得る。そのような液体調製物は、製薬的に許容可能な添加物（例えば、懸濁化剤（例、ソルビトールシロップ、セルロース誘導体、または水素化食用脂肪）；乳乳化剤（例、レシチンまたはアカシア）；非水性ビヒクル（例、アーモンド油、油性エステル、エチルアルコール、cremophore™、または分別植物油）；および保存剤（例、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはp-ヒドロキシ安息香酸プロピル、またはソルビン酸）など）を用いて従来手段で調製され得る。調製物はまた適切な場合は緩衝塩、保存剤、香料、着色剤、および甘味料を含み得る。

30

【0452】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている1つまたはそれより多い組成物がキットに含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている1つまたはそれより多い組成物およびそれらの使用説明書を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなるキットが本明細書で提供される。

40

投与量および投与レジメン

【0453】

本明細書に開示されている方法のいずれかに従って対象に投与される組合せ中に存在する場合、免疫療法剤、チミジル酸生合成の阻害剤、葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤、アントラサイクリンもしくは他のトポイソメラーゼII阻害剤、またはdUTPase阻害剤の適切な量および投与レジメンは、当業者によって決定され得る。

【0454】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されている組合せからの活性化合物、またはその塩もしくは溶媒和物は、単独でまたは製薬的に許容可能な製剤の一部として、ヒトなどの異常な細胞増殖を患っている対象に、週1回、1日1回、1日2回、1日3回、また

50

は1日4回、またはさらにより頻繁に投与され得る。

【0455】

本明細書に開示されている組合せ内の化合物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によって行われ得る。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所、および直腸投与が含まれる。ボーラス投与、または1、2、3、4、5、10、15、20、30、60、90、120分もしくはそれよりも長い期間にわたる注入、または任意の中間期間も使用することができ、注入は3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、20、24時間もしくはそれを超える時間、または1～7日間もしくはそれを超える日数続けることができる。注入は、点滴、連続注入、注入ポンプ、計量ポンプ、デポー製剤、または任意の他の適切な手段によって投与することができる。

10

【0456】

投与量レジメンは、最適な所望の応答をもたらすように調整され得る。例えば、単回ボーラスを投与してもよく、いくつかの分割用量を経時的に投与してもよく、または治療状況の緊急性によって示されるように用量を比例的に減少または増加させてもよい。投与の容易さおよび投与量の均一性のために、非経口組成物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。単位剤形とは、本明細書で使用される場合、処置される対象のための単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる医薬担体と会合して所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の単位剤形の仕様は、(a) 化学療法剤の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果または予防 (prophylactic) 効果、ならびに (b) 個体における感受性の処置のためにそのような活性化合物を配合する技術に固有の制限によって影響を受け、それらに直接依存する。

20

【0457】

したがって、当業者は、本明細書で提供されている開示に基づいて、用量および投与レジメンが治療分野で周知の方法に従って調整されることを理解するであろう。すなわち、最大許容用量を容易に確立することができ、検出可能な治療利点を患者に提供するために各薬剤を投与するための時間的要件が決定され得るように、検出可能な治療利点を患者に提供する有効量も決定され得る。したがって、ある特定の用量および投与レジメンが本明細書に例示されているが、これらの例は、本開示を実践する際に患者に提供され得る、用量および投与レジメンを決して限定しない。

30

【0458】

投与量の値は、軽減される病状の種類および重症度によって変動し得、単回または複数回投与を含み得ることに留意されたい。任意の特定の対象について、特定の投与量レジメンは、個々の必要性および組成物の投与を管理または監督する者の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載の投与量範囲は例示的なものにすぎず、特許請求される組成物の範囲または実践を限定することを意図するものではないことをさらに理解されたい。例えば、用量は、毒性作用および／または実験値などの臨床効果を含み得る薬物動態学的または薬力学的パラメータに基づいて調整され得る。したがって、本開示は、当業者によって決定される患者内用量漸増を包含する。化学療法剤の投与のための適切な投与量およびレジメンの決定は、関連分野において周知であり、本明細書に開示されている教示が提供されると、当業者に包含されると理解されるであろう。

40

【0459】

いくつかの実施形態では、ペムブロリズマブは、3週間ごとに200mgの用量として投与される。

【0460】

いくつかの実施形態では、ニボルマブは、2週間に1回、240mgの用量として投与される。いくつかの実施形態では、ニボルマブは、4週間に1回、480mgの用量として投与される。

【0461】

50

いくつかの実施形態では、イピリムマブは、3週間ごとに、 1 mg/kg 、 3 mg/kg 、または 10 mg/kg の用量として合計4回投与される。

【0462】

いくつかの実施形態では、アベルマブは、2週間ごとに、 800 mg の用量として投与される。

【0463】

いくつかの実施形態では、デュルバルマブは、2週間ごとに、 10 mg/kg の用量として投与される。

【0464】

いくつかの実施形態では、アテゾリズマブは、3週間ごとに60分間にわたって静脈内に 1200 mg の用量として投与される。 10

【0465】

いくつかの実施形態では、5-FUは、1日目に 500 mg/m^2 の用量として静脈内ボラス；5-FUボラス投与の1時間前に、患者にロイコボリン（ 500 mg/m^2 、静脈内）も2時間にわたって投与される。このレジメンを、4～6サイクルにわたって8週間ごとに1、8、15、22、29および36日目に毎週繰り返す。

【0466】

いくつかの実施形態では、5-FUは放射線療法と組み合わせて投与される。さらなる実施形態では、5-FUは、 500 mg/m^2 の用量として静脈内ボラスで、手術後22から70日目に開始して、1日目および36日目に5日間投与され；放射線療法は、5-FU療法の開始後64日目に開始して6週間施され、5-FUは、 225 mg/m^2 /日の用量で、放射線療法の施術全体を通して静脈内持続注入で投与される。次いで、5-FUを 450 mg/m^2 の用量で、放射線（すなわち、134から138日目）の1ヶ月後から開始して5日間毎日静脈内ボラス投与し、4週間繰り返す。 20

【0467】

いくつかの実施形態では、5-FUは、イリノテカンおよびロイコボリンと組み合わせ、ペバシズマブを伴って、または伴わずに投与され（ペバシズマブを伴うまたは伴わないFOLFIRI）、5-FUは、1日目に 400 mg/m^2 の用量として静脈内ボラスで投与され、続いて、サイクル1および2にわたって、1日目および2日目に5-FU $1,200\text{ mg/m}^2$ /日として、持続静脈内注入（CIV）（総注入用量、46時間にわたって $2,400\text{ mg/m}^2$ ）によって投与される。グレード1を超える毒性がない場合、5-FU注入用量をその後のすべてのサイクルで $3,000\text{ mg/m}^2$ に増加させてもよい。 30

【0468】

いくつかの実施形態では、5-FUは、ロイコボリンおよびオキサリプラチンと組み合わせ、ペバシズマブを伴って、または伴わずに投与され（ペバシズマブを伴うまたは伴わないFOLFOLX4）、5-FUは、 400 mg/m^2 の用量として、2～4分間にわたって静脈内ボラスで、続いて、5-FU 600 mg/m^2 は、1日目に22時間にわたって持続静脈内注入（CIV）で投与される。1日目の5-FUボラスの前に、オキサリプラチン 85 mg/m^2 を静脈内およびロイコボリン 200 mg/m^2 を静脈内（両方ともY部位を介して120分間にわたって）投与する。FOLFOLX4+ペバシズマブを投与する場合、1日目に化学療法の前に、ペバシズマブ 10 mg/kg は30～90分にわたって静脈内投与される。2日目に、ロイコボリン 200 mg/m^2 を2時間にわたって静脈内、続いて5-FU 400 mg/m^2 を静脈内ボラス、続いて5-FU 600 mg/m^2 を22時間にわたってCIVのレジメンを繰り返す。投与の順序は、ペバシズマブ、続いてオキサリプラチンおよびロイコボリン、続いて5-FUである。この2日間のレジメンは、疾患進行または許容できない毒性が観察されるまで2週間ごとに繰り返される。 40

【0469】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは、手術（単剤療法）後にアジュバント、1. 50

25 g / m² の用量として14日間にわたって1日2回投与され、その後のコースは、7日間の間隔の後に繰り返され、推奨される処置の期間6ヶ月で、忍容性に応じて用量が調整される。

【0470】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは、手術（併用療法）後にアジュバント、0.8～1 g / m² の用量として14日間にわたって1日2回投与され、その後のコースは、7日間の間隔の後に繰り返され、推奨される処置の期間6ヶ月で、忍容性に応じて用量が調整される。

【0471】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは、1.25 g / m² の用量として14日間にわたって1日2回投与され、その後のコースは、7日間の間隔の後に繰り返され、忍容性に応じて用量が調整される。

【0472】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは、0.8～1 g / m² の用量として14日間にわたって1日2回投与され、その後のコースは、7日間の間隔の後に繰り返され、忍容性に応じて用量が調整される。

【0473】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは、白金ベースのレジメンと組み合わせて投与され、カペシタピンは、0.8～1 g / m² の用量として14日間にわたって1日2回投与され、その後のコースは、7日間の間隔の後に繰り返されるか、または代替的に、625 mg / m² の用量として1日2回連続して投与され、忍容性に応じて用量が調整される。

【0474】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、5日間のコースの間、毎日15～30 mg の用量で経口または筋肉内投与される。このようなコースを、必要に応じて通常3～5回繰り返す。

【0475】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、10～25 mg / 日の用量として4～8日間経口投与される。

【0476】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、5～50 mg の用量として週1回投与される。用量の減少または中止は、患者の応答および血液学的モニタリングによって導かれる。

【0477】

いくつかの実施形態では、メトトレキサートは、他の薬剤と組み合わせて使用される。さらなる実施形態では、ロイコボリンレスキューを伴う高用量メトトレキサートに加えて、これらの薬剤には、ドキソルビシン、シスプラチン、ならびにブレオマイシン、シクロホスファミドおよびダクチノマイシン（BCD）の組合せが含まれ得る。高用量メトトレキサート処置の開始用量は12グラム / m² である。

【0478】

以下の実施例は開示の一部の実施形態を立証するために含まれている。しかし、当業者は、現在の開示を考慮して、開示された特定の実施形態では多くの変更が行われる可能性があり、それにも関わらずこの発明の精神と範囲を逸脱することなしに同様なまたは類似の結果を得られることを理解する。

【実施例】

【0479】

実施例1. ネズミMC-38同系モデルにおける5-FUおよび抗PD-1抗体を伴う化合物Aの有効性。

【0480】

実験の概要. MC38結腸がん細胞を雌C57BL6/Jマウスの右側腹部に皮下移植

10

20

30

40

50

し、80～100 mm³に達するまで増殖させ、その時点でマウスを9つの群のうちの1つに無作為化した：ビヒクル、化合物A、5-FU、化合物A+5-FU、抗PD-1、抗PD-1+化合物A、抗PD-1+5-FU、化合物A+5-FU+抗PD-1の三重の組合せ、および化合物A+5-FU+IgG（抗体のアイソタイプ対照として）の三重の組合せ。動物を、200 mg/kgの化合物A（1日目に8時間ごとに3回の処置）、75 mg/kgの5-FU、300 µgの抗PD-1またはIgGで必要に応じて処置した。併用レジメンは、単剤療法に使用されるのと同じ用量の組合せを使用し、同時に投与した。2回の7日間処置サイクルを施し、抗腫瘍効果および処置忍容性の指標としての腫瘍体積およびマウス体重をそれぞれ研究の終了まで測定した。研究エンドポイントは、米

10
国国立がん研究所（US National Cancer Institute）のDevelopmental Therapeutics Program（dtp.nci.nih.gov）に従って、また、HolingsheadによりJournal of the National Cancer Institute（Melinda G. Hollingshead. Antitumor Efficacy Testing in Rodents. J Natl Cancer Inst. 2008. 5; 100（21）：1500-1510）において詳述されるように選択し、定義した。

1. 研究の終了時での各群の腫瘍体積（mm³）

2. 研究終了時の各群のマウス体重

【0481】

研究コンプライアンス. 研究は、Department of Health, Social Services and Public Safety (NI) (DHSSPS) のガイドラインに従って、ならびに前述の法律の下、DHSSPSによって認可されたProject Licenseの下で大学動物福祉倫理審査機関（Animal Welfare and Ethical Review Body）（AWERB）に従って実施した。本研究のすべての手順は、1986年動物（科学的処置）法（ASPA）およびその後の補正によってもたらされたガイドラインに従う。体重17 g～20 gの健康な雌C57BL6/Jマウス（6～8週齢）をEnvigo（Cambridgeshire、UK）から調達した。4匹のマウスを各ケージに収容した。温度および湿度を22±3℃および40～70%にそれぞれ維持し、自動制御のデータロガーシステムによって記録した。照明は、12時間の明サイクルおよび12時間の暗サイクルのシーケンスを

20
30
与えるように制御した。すべての動物に、標準的なげっ歯類用飼料を自由に与えた。紫外線処置した逆浸透水を自由に与えた。動物に1週間の順化期間を与えた。

【0482】

動物モデルの選択. 6～8週齢および体重18±2.5グラムのMus musculus 雌C57BL6/JをEnvigo（Cambridgeshire、UK）から入手した。

【0483】

細胞株モデルの選択および調製. MC38マウス同系結腸がん細胞株をNCIから得た。確立された標準操作手順に従って細胞を取り扱った。手短に言えば、細胞を培養し、およそ10⁸個の細胞が利用可能になるまで5%CO₂の加湿インキュベータ内で増殖させた。同種移植片移植の前日に、細胞培養培地をすべてのフラスコから分離し、マイコプラズマについてのスクリーニングを行い、陰性であることを確認した。

40

【0484】

腫瘍細胞移植. 腫瘍細胞移植の日に、細胞を氷冷PBSに回収し、計数し、移植の準備として1×10⁷細胞/mlの濃度で懸濁した。27ゲージ滅菌針（Becton Dickinson）を使用して、50%マトリゲル（Corning）を含有する100 µlの氷冷PBSの体積中1×10⁶個の細胞を注射することによって、同種移植を確立した。

【0485】

薬物製剤化および調製手順. 5-FU（Sigma Aldrich、>99%）を計

50

量し、適切な質量を 7.5 mg/ml の製剤濃度で $0.9\% \text{ NaCl}$ に懸濁した。5-FU 溶液はボルテックスを繰り返す必要があり、一度完全に可溶化したら、 $0.22 \mu\text{m}$ 水性フィルタ膜 (Millipore) を通して滅菌濾過した。化合物 A の経口製剤を使用直前に調製した。すべての試薬を滅菌状態で供給するか、または滅菌濾過し、 37°C に予熱する。製剤は、 $7.5\% \text{ NMP}$ 、 $10\% \text{ Solutol HS-15}$ 、 $30\% \text{ PEG-400}$ および 52.5% 生理食塩水中の適切な量の化合物 A からなり、 13.3 mg/ml の製剤濃度を得た (すべてのパーセンテージは合計 w/v である; $60\% \text{ PEG-400}$ は生理食塩水中の 50% 溶液であり、したがって製剤に合計で正味 30% の PEG-400 が寄与することに留意されたい)。得られた溶液をボルテックスし、使用するまで 37°C で保った。抗 PD-1 (CD279) クローン RMP1-14 (BioXcell; ロット/バッチ番号: 717919M1; 濃度: 7.18 mg/ml ; 純度: $>95\%$) および IgG2a アイソタイプコントロールクローン 2A3 (BioXcell; ロット/バッチ番号: 716718O1; 濃度: 8.56 mg/ml ; 純度: $>95\%$) の両方を、生理食塩水 (NaCl で $0.9\% w/v$) 中 1.5 mg/ml の製剤濃度で調製し、 10 ml/kg の用量体積、 15 mg/kg (約 $300 \mu\text{g}$ /マウス) で投与した。

10

20

30

40

50

【0486】

無作為化および用量投与. 72 匹のマウスを計量し、各群に 8 匹のマウスを含む 9 つの群に無作為化した。処置は、すべての群の平均腫瘍体積が $100 \text{ mm}^3 \pm 20 \text{ mm}^3$ 内にあるときに開始した。腹腔内注入は、Becton Dickinson 30 ゲージ針を使用して行い、経口強制投与は、20 ゲージステンレス鋼湾曲胃管栄養針 (Fine Science Tools) を使用して行った。処置レジメンは 2 サイクルからなり、各サイクルの 1 日目に処置を 7 日間空けて開始した。5-FU および抗 PD-1 または IgG を含む組合せを受ける動物を除いて、すべての薬剤を独立して投与した (両方とも腹腔内経路)。これらの薬剤は、生理食塩水溶液中の両方の化合物の合わせた調製物と共に投与され、注射された総体積は、単剤療法の場合と同じままであった。

1. 第 1 群の動物に、生理食塩水のビヒクル溶液を 1 日 1 回腹腔内注射によって、およびビヒクル ($7.5\% \text{ NMP}$ 、 $10\% \text{ Solutol HS-15}$ 、 $30\% \text{ PEG-400}$ および 52.5% 生理食塩水) を経口で投与した。

2. 第 2 群の動物に、 200 mg/kg の化合物 A を 15 ml/kg で、各サイクルの 1 日目に 24 時間の期間で 3 回経口投与した。

3. 第 3 群の動物に、サイクルの 1 日目に、 75 mg/kg の 5-FU を 10 ml/kg 、腹腔内で、化合物 A の初回用量と同時に投与した。

4. 第 4 群の動物に、上記のように 5-FU および化合物 A を同時投与した。

5. 第 5 群の動物には、サイクルの 1 日目に、 $300 \mu\text{g}$ の抗 PD-1 を 10 ml/kg で腹腔内投与した。

6. 第 6 群の動物に、上記のように $300 \mu\text{g}$ の抗 PD-1 と化合物 A の組合せを投与した。

7. 第 7 群の動物に、上記のように抗 PD-1 および 5-FU を投与した。

8. 第 8 群の動物に、上記のように、化合物 A、5-FU および抗 PD-1 の三重の組合せを投与した。

9. 第 9 群の動物に、化合物 A、5-FU、および抗 PD-1 の代わりに IgG の三重の組合せを投与した。

【0487】

有効性および毒性分析ならびに生物標本の収集. 腫瘍を、同じ研究者によるデジタルノギスによって研究のコース中に週 3 回測定し、腫瘍体積を、修正楕円体方程式 $1/2$ (長さ $\times$ 幅²) を使用して計算し、 mm^3 で表した。腫瘍体積が $1000 \text{ mm}^3 \pm 100 \text{ mm}^3$ に達した時に、動物は研究の終了に達したと考えられ、殺された。マウスの体重を、毒性および/または全身の身体状態の一般的な指標として Ohaus TA301 デジタル天秤を使用して週 3 回測定した。また、動物を、異常な行動の徴候および/または身体状態の低下について毎日検査した。有効性およびマウス体重の両エンドポイントを、二元

配置ANOVA (Graphpad, Prism 6.0) および多重比較検定によって統計学的に分析し、ここで、 $p < 0.05$ を有意とみなした。寿命の終わりまたは研究の終了時に、各動物から腫瘍を切除し、二分した。半分をホルマリンで固定し、続いてパラフィン包埋した。残りの半分の縁からの小さな断片をRNA Laterに4℃で一晩置いてから80℃に移し、残りをドライアイスで急速凍結してから80℃に移した。50 mm³未満に退縮した腫瘍は、組織が不足するため、組織学のためのために処理した。

【0488】

結果

【0489】

抗腫瘍効果．化合物A + 5-FU + 抗PD-1の組合せは、他のすべての5-FUおよび抗PD-1の組合せを含む他の全処置群と比較した場合、抗腫瘍効果の有意な改善をもたらした（図1）。化合物A + 5-FU + 抗PD-1の組合せは、1日目から19日目まで腫瘍増殖の完全な阻害をもたらした唯一の処置群であった。他の全処置群は、この期間を通して平均腫瘍体積の増加を示した（テューキーの多重比較検定 $p < 0.05$ および0.001を伴う、19日目の一元配置ANOVA = $p < 0.0001$ （19日目に、化合物A + 5-FU + 抗PD-1を、5-FU + 抗PD-1と比較した場合））。研究の終了時、5-FU + 抗PD-1処置群の8匹中の4匹と比較して、化合物A + 5-FU + 抗PD-1の8匹の動物中6匹が生存したままであった（最大許容腫瘍体積に達していなかった）。他の7つの処置群のすべての動物は、最大許容腫瘍体積に達しており、研究終了（29日目）前に研究から取り除かれた。5-FU + 抗PD-1処置群では、1匹の動物が、明白な腫瘍が残っていない、完全な退縮を示した（図2、第7群）。化合物A + 5-FU + 抗PD-1処置群では、4匹の動物は、40 mm²未満の腫瘍体積を有する残存腫瘍または炎症組織の証拠が最小であった（図2、第8群）。これらの動物の腫瘍体積は、最後の処置から2週間超にわたって例外的にサイズが小さいままであり、増加しておらず、研究の終了時に取り出されたとき、生物標本は腫瘍組織に類似しなかったので、取り出された標本を独立した組織病理学的分析のために送った。独立した組織病理学的分析により、化合物A + 5-FU + 抗PD-1処置群からのこれらの4匹の動物が生存腫瘍組織を有さず、線維性組織のみの証拠が残っていることが確認された。これら4匹の動物を完全奏効として分類した。これらの予想外の結果は、dUTPase阻害剤、チミジル酸生合成の阻害剤、および免疫療法剤の組合せの驚くべき相乗的な抗腫瘍効果を実証する。

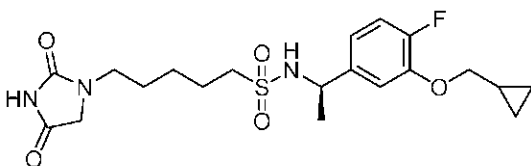
【0490】

毒性の一般指標としてのマウス体重．すべての処置は忍容性が高かった。研究の期間中、有害事象、苦痛または不快感の徴候は認められなかった。研究の期間中、各処置群の平均値間に統計学的有意差はなかった（一元配置ANOVA $p = ns$ ；図3）。全処置群は、最大許容腫瘍体積に達して研究から取り除かれる前に、処置群の各々が研究中であった期間にわたって体重が増加した（図3）。

【0491】

化合物Aは

【化101】



である。

【0492】

実施例2．ネズミMC-38同系モデルにおいて5-FUおよび抗PD-1抗体を伴う化合物Aを評価するバイオマーカー研究。

【0493】

実験の概要．MC38結腸がん細胞を雌C57BL6/Jマウスの右側腹部に皮下移植し、80～100mm³に達するまで増殖させ、その時点でマウスを8つの群（1群あたりn=8）のうちの1つに無作為化した：ビヒクル、化合物A、5-FU、化合物A+5-FU、抗PD-1、抗PD-1+化合物A、抗PD-1+5-FU、化合物A+5-FU+抗PD-1の三重の組合せ。動物を、200mg/kgの化合物A（1日目に8時間ごとに3回の処置）、75mg/kgの5-FU、300μgの抗PD-1またはIgGで必要に応じて処置した。併用レジメンは、単剤療法に使用されるのと同じ用量の組合せを使用し、同時に投与した。2回の7日間処置サイクルを1週間空けて施した。8匹の動物の各処置群を2つの群に分け、1つの群を4日目（サイクル1の処置後48時間）に生物標本収集のために安楽死させ、残りの4匹の動物をサイクル2の10日目、処置後48時間に安楽死させた。主要研究エンドポイントは、4日目（サイクル1の処置後48時間）および10日目（サイクル2の処置後48時間）に取り出されるホルマリン固定パラフィン包埋腫瘍標本からの免疫浸潤のマーカーの組織病理学的および免疫組織化学的分析であった。副次的エンドポイントには、抗腫瘍効果および処置忍容性の一般的な指標として腫瘍体積およびマウス体重がそれぞれ含まれ、研究の終了まで測定した。

10

【0494】

研究コンプライアンス．研究は、Department of Health, Social Services and Public Safety (NI) (DHSSPS) のガイドラインに従って、ならびに前述の法律の下、DHSSPSによって認可されたProject Licenseの下で大学動物福祉倫理審査機関 (Animal Welfare and Ethical Review Body) (AWERB) に従って実施した。本研究のすべての手順は、1986年動物（科学的処置）法 (ASPA) およびその後の補正によってもたらされたガイドラインに従う。体重17g～20gの健康な雌C57BL6/Jマウス（6～8週齢）をEnvigo (Cambridgeshire, UK) から調達した。4匹のマウスを各ケージに収容した。温度および湿度を22±3℃および40～70%にそれぞれ維持し、自動制御のデータロガーシステムによって記録した。照明は、12時間の明サイクルおよび12時間の暗サイクルのシーケンスを与えるように制御した。すべての動物に、標準的なげっ歯類用飼料を自由に与えた。紫外線処置した逆浸透水を自由に与えた。動物に1週間の順化期間を与えた。

20

【0495】

動物モデルの選択．6～8週齢および体重18±2.5グラムのMus musculus雌C57BL6/JをEnvigo (Cambridgeshire, UK) から入手した。

30

【0496】

細胞株モデルの選択および調製．MC38マウス同系結腸がん細胞株をNCIから得た。確立された標準操作手順に従って細胞を取り扱った。手短に言えば、細胞を培養し、およそ10⁸個の細胞が利用可能になるまで5%CO₂の加湿インキュベータ内で増殖させた。同種移植片移植の前日に、細胞培養培地をすべてのフラスコから分離し、マイコプラズマについてのスクリーニングを行い、陰性であることを確認した。

【0497】

腫瘍細胞移植．腫瘍細胞移植の日に、細胞を氷冷PBSに回収し、計数し、移植の準備として1×10⁷細胞/mlの濃度で懸濁した。27ゲージ滅菌針 (Becton Dickinson) を使用して、50%マトリゲル (Corning) を含有する100μlの氷冷PBSの体積中1×10⁶個の細胞を注射することによって、同種移植を確立した。

40

【0498】

薬物製剤化および調製手順．5-FU (Sigma Aldrich, >99%) を計量し、適切な質量を7.5mg/mlの製剤濃度で0.9%NaClに懸濁した。5-FU溶液はボルテックスを繰り返す必要があり、一度完全に可溶化したら、0.22μm水性フィルタ膜 (Millipore) を通して滅菌濾過した。化合物Aの経口製剤を使用

50

直前に調製した。すべての試薬を滅菌状態で供給するか、または滅菌濾過し、 37°C に予熱する。製剤は、 7.5% NMP、 10% Solutol HS-15、 30% PEG-400 および 52.5% 生理食塩水中の適切な量の化合物 A からなり、 13.3 mg/ml の製剤濃度を得た（すべてのパーセンテージは合計 w/v である； 60% PEG-400 は生理食塩水中の 50% 溶液であり、したがって製剤に合計で正味 30% の PEG-400 が寄与することに留意されたい）。得られた溶液をボルテックスし、使用するまで 37°C で保った。抗 PD-1 (CD279) クローン RMP1-14 (BioXcell；ロット／バッチ番号：717919M1；濃度： 7.18 mg/ml ；純度： $>95\%$) を、生理食塩水 (NaCl で $0.9\% w/v$) 中 1.5 mg/ml の製剤濃度で調製し、 10 ml/kg の用量体積、 15 mg/kg (約 $300\text{ }\mu\text{g}$ / マウス) で投与した。

10

【0499】

無作為化および用量投与．64匹のマウスを計量し、各群に8匹のマウスを含む8つの群に無作為化した。処置は、すべての群の平均腫瘍体積が $100\text{ mm}^3 \pm 20\text{ mm}^3$ 内にあるときに開始した。腹腔内注入は、Becton Dickinson 30ゲージ針を使用して行い、経口強制投与は、20ゲージステンレス鋼湾曲胃管栄養針 (Fine Science Tools) を使用して行った。処置レジメンは2サイクルからなり、各サイクルの1日目に処置を7日間空けて開始した。5-FU および抗 PD-1 または IgG を含む組合せを受ける動物を除いて、すべての薬剤を独立して投与した（両方とも腹腔内経路）。これらの薬剤は、生理食塩水溶液中の両方の化合物の合わせた調製物と共に投与され、注射された総体積は、単剤療法の場合と同じままであった。

20

1．第1群の動物に、生理食塩水のビヒクル溶液を1日1回腹腔内注射によって、およびビヒクル (7.5% NMP、 10% Solutol HS-15、 30% PEG-400 および 52.5% 生理食塩水) を経口で投与した。

2．第2群の動物に、 200 mg/kg の化合物 A を 15 ml/kg で、各サイクルの1日目に24時間の期間で3回経口投与した。

3．第3群の動物に、サイクルの1日目に、 75 mg/kg の 5-FU を 10 ml/kg 、腹腔内で、化合物 A の初回用量と同時に投与した。

4．第4群の動物に、上記のように 5-FU および化合物 A を同時投与した。

5．第5群の動物には、サイクルの1日目に、 $300\text{ }\mu\text{g}$ の抗 PD-1 を 10 ml/kg で腹腔内投与した。

30

6．第6群の動物に、上記のように $300\text{ }\mu\text{g}$ の抗 PD-1 と化合物 A の組合せを投与した。

7．第7群の動物に、上記のように抗 PD-1 および 5-FU を投与した。

8．第8群の動物に、上記のように、化合物 A、5-FU および抗 PD-1 の三重の組合せを投与した。

【0500】

生物標本、有効性および体重分析．研究の4日目に、各処置群から半数のマウスを、承認されたスケジュール1のCO₂室息法によって殺し、続いて頸椎脱臼を行った。心拍および呼吸の停止を確認した後、腫瘍を切除し、二分し、その後のパラフィン包埋のためにホルマリン固定した。縁からの小さな断片を RNA Later に 4°C で一晩置いた後、 80°C に移した。残りのすべてのマウスを研究の10日目に殺した。腫瘍を切除し、二分し、パラフィン包埋のためにホルマリン固定した。この研究は抗腫瘍効果を判定するために統計学的に特化されていなかったが、腫瘍体積 (mm^3) を、同じ研究者によってデジタルノギスによって研究のコース中に週2回 (4日目および10日目) 測定し、修正楕円体方程式 $1/2$ (長さ $\times$ 幅²) を使用して計算した。また、マウスの体重を、毒性および／または全身の身体状態の一般的な指標として Ohaus TA301 デジタル天秤を使用して週3回測定した。また、動物を、異常な行動の徴候および／または身体状態の低下について毎日検査した。

40

【0501】

組織学および免疫組織化学的分析

50

【0502】

生物標本は、組織学および免疫組織化学的分析のために Queen's University Belfast の Precision Medicine Centre (PMC) of Excellence に供給された。すべての評価者は、品質管理および検証目的のために、実験デザイン（時点および処置介入を含む）および起源の組織種（マウス）以外のすべての標本のアイデンティティについて盲検化された。64個のホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）同系マウスモデル試料をFFPEブロックに処理し、5 μ m で切片化し、Leica Research Module、一次抗体クローンLN10（Leica）を使用してCD3、CD4、CD8およびCD45で染色し、ヘマトキシリン対比染色を用いてLeica Refine DABキットを使用して検出した。CD3、CD4、CD8およびCD45は、PMC Analytical SOPに従って染色を行った。スライドをAperio T2スキャナで、svs画像フォーマット（Leica Biosystems）にスキャンした。QuPath v0.1.2を使用して、末梢および腫瘍内領域のCD4、CD3、CD8およびCD45細胞集団を定量した。画像化のためのQuPathソフトウェアを使用して、腫瘍内および末梢免疫の関心領域（ROI）を同定し、末梢免疫ROIについては、浸潤腫瘍領域（複数可）の両側、平均500 μ mとした。ROIの個々の面積は試料に応じて変動した。それぞれのROIカテゴリの値の平均を計算した。分析前の免疫細胞同定のために、0.3 DAB光学密度の閾値を使用し、領域の品質を制御した。この閾値は、提出され検討中の以前の研究からの陽性CD4、CD3、CD8またはCD45細胞密度の決定において最も正確であると病理学者（MST）によって判定されている。結果を、1 mm²あたりのCD4、CD3、CD8またはCD45陽性細胞の密度として表した。マルチROIの場合、各サンプルについて、平均値を作成した。平均データは、Excelスプレッドシート形式で提供された。

10

20

【0503】

結果

【0504】

免疫マーカーの組織病理学および免疫組織化学的プロファイリングは、化合物Aが5-FUおよび抗PD-1抗体と組み合わせて腫瘍免疫浸潤を増強するという強い証拠を実証する。

30

【0505】

抽出された腫瘍細胞内の免疫細胞含有量に対する処置の影響を判定するために、組織病理学および免疫組織化学を使用して、線維性組織に対する腫瘍含有量の比率および重要な免疫細胞集団の存在量の重要な違いを評価および定量した。腫瘍標本中に存在するすべての白血球を定量するために、CD45+を調べた。T細胞集団を定量するために、CD3+、CD8+およびCD4+を調べた。

【0506】

化合物Aと5-FUおよび抗PD-1抗体との組合せは、ビヒクル対照と比較した場合、研究の10日目に動物から取り出した腫瘍中の線維性組織に対する腫瘍組織のパーセンテージを有意に減少させた（図4；ビヒクル対照と比較した腫瘍含有量および線維性組織の両方について、 $p < 0.0001$ ）。5-FU+抗PD-1と比較した場合、化合物A+5-FU+抗PD-1の組合せは、腫瘍含有量に対する線維性組織の比率が有意に高かった（図4；多重比較検定による腫瘍含有量および線維性組織の両方について、 $p < 0.0001$ ）。T細胞浸潤の免疫組織化学的分析は、ビヒクル対照と比較した場合（図5； $p < 0.0001$ ）および他の全処置群と比較した場合（図5； $p < 0.0001$ ）にCD8+細胞の非常に有意な増加を実証し、化合物A+5-FU+抗PD-1の組合せは、5-FU+抗PD-1と比較した場合に1 mm²あたりでCD8+細胞の83.8%の増加をもたらした（図5； $p < 0.0001$ ）。同様のパターンがCD4+細胞について観察され、化合物A+5-FU+抗PD-1は、他の全処置群と比較した場合、1 mm²あたりのCD4+細胞の密度が最大であった。5-FU+抗PD-1と比較した場合、化合物A

40

50

+ 5 - F U + 抗 P D - 1 の組合せは C D 4 + 細胞の浸潤を 2 1 5 % 増加させた (図 6) 。化合物 A + 5 - F U + 抗 P D - 1 の組合せは、1 m m ² あたりの C D 3 + 細胞の腫瘍内密度の統計学的に有意な増加をもたらした唯一の処置群であり (図 7、p < 0 . 0 1) 、他の全処置群は、ビヒクル対照と比較した場合に有意な増加を示した (p > 0 . 0 5) 。免疫細胞浸潤の一般的指標として C D 4 5 + 細胞 (白血球) を定量した。化合物 A + 5 - F U + 抗 P D - 1 抗体の組合せは、ビヒクル対照 (p < 0 . 0 1) および他の全処置群と比較した場合、1 m m ² あたりの C D 4 5 + 細胞の最も高い腫瘍内密度を示した (図 8) 。5 - F U + 抗 P D - 1 抗体と比較した場合、化合物 A + 5 - F U + 抗 P D - 1 抗体の組合せは、C D 4 5 + について陽性の腫瘍内細胞の 6 9 % の増加をもたらした (図 8) 。

【0507】

まとめると、これらのデータは、予想外にも、d U T P a s e 阻害剤 (例えば、化合物 A) が、チミジル酸生合成の阻害剤 (例えば、5 - F U) + 免疫療法剤 (例えば、抗 P D - 1 抗体) と組み合わせた場合に、腫瘍組織における細胞傷害性 T 細胞および制御性 T 細胞 (C D 8 + C D 4 + および C D 3 + によって測定される)、白血球 (C D 4 5 + によって測定される) の両方の浸潤の有意な増強をもたらすことを実証している。さらに、線維性組織の増加と組み合わせた残存腫瘍組織の減少は、腫瘍細胞の免疫破壊後の創傷治癒の結果として腫瘍組織の増強された根絶および線維性組織の上昇したレベルをもたらす、腫瘍におけるより強固な免疫学的応答を強く示す。

【0508】

抗腫瘍効果の尺度としての腫瘍体積および毒性の一般的指標としてのマウス体重。研究は、抗腫瘍効果の有意差を検出するために必ずしも設計または特化されたわけではなかったが、化合物 A + 5 - F U + 抗 P D - 1 の組合せは、4 日目および 1 0 日目に腫瘍体積の減少をもたらした唯一の群であり、他のすべての 5 - F U と抗 P D - 1 との組合せを含む他の全処置群と比較して、腫瘍増殖の阻害の有意な改善を実証した (図 9 ; テューキーの多重比較検定 p < 0 . 0 0 1 を伴う、4 日目および 1 0 日目の一元配置 A N O V A = p < 0 . 0 0 0 1 (化合物 A + 5 - F U + 抗 P D - 1 をビヒクルと比較した場合)) 。すべての処置は忍容性が高かった。研究の期間中、有害事象、苦痛または不快感の徴候は認められなかった。研究は、高い統計学的検出力で体重の統計学的有意差を検出するように設計されていなかったが、4 または 1 0 日目にビヒクル群と他の全処置群との間で体重の統計学的に有意な減少はまだなかった (ダネットの多重比較検定を伴う一元配置 A N O V A) 。全処置群は、各群が研究に参加していた期間にわたって体重が増加した (図 1 0) 。

【0509】

実施例 3 : 化合物 A と F U d R との組合せによる様々ながん細胞株モデルにおける P D - L 1 の細胞発現および細胞表面発現の調節

【0510】

実験の概要。プログラム死リガンド 1 (P D - L 1) は、免疫系の自然および適応アームを抑制するのに主要な役割を果たす 1 型膜貫通タンパク質である。P D - 1 / P D - L 1 経路は、内因性免疫抗腫瘍活性に応答して腫瘍細胞によって発揮される適応免疫抵抗機構を表し、がん治療における十分に確立された治療標的である。がん細胞を、ビヒクル対照 (D M S O) 、フルオロピリミジン F U d R (フロクスウリジンとしても公知) 単独、化合物 A 単独、または化合物 A と F U d R との組合せで処置し、免疫チェックポイントタンパク質 P D - L 1 の発現レベルをウエスタンブロッティングおよびフローサイトメトリーの両方によって測定し、対照と比較した。ウエスタンブロッティングによって P D - L 1 タンパク質の総発現についてアッセイした細胞株には、膵臓がん、P A N C - 1 ; 非小細胞肺癌、H 4 6 0 ; 結腸直腸がん、H C T 1 1 6 ; 乳がん、M C F - 7 ; 黒色腫、M e W o が含まれた。2 つの細胞株 (M C F - 7 および P A N C - 1) は、フローサイトメトリーによる細胞表面の P D - L 1 の分析に進めた。

【0511】

ウエスタンブロッティング。細胞を、示された濃度の化合物 A 、 5 - フルオロデオキシウリジン (F U d R) 、または両方の組合せの存在下で、P 1 0 0 細胞培養ディッシュ中

10

20

30

40

50

で12時間または24時間培養した。指定された時点の終了時に、NaFおよびNa₃VO₄を含有するPBS中で細胞を掻き取り、遠心分離によってペレット化し、PBSで洗浄し、再度ペレット化した。次いで、細胞ペレットを液体窒素中で急速凍結し、後で処理する場合は-80℃で保存した。細胞ペレットを解凍し、プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤（HALT（商標））を含有するRIPA緩衝液で氷上にて40分間溶解した。次いで、21ゲージ針およびシリンジを使用して、細胞を物理的に溶解し、続いて遠心分離（13,200rpm）した。単離された上清の濃度をCLARIOstarマイクロプレートリーダーでのBCAアッセイによって求め、必要な体積の全細胞溶解物をSample Buffer、Laemmli 2×Concentrateの添加によって変性させ、続いて95℃で5分間煮沸した。各試料をPageRuler（商標）Pre-stained Protein Ladderと一緒に、ハンドキャストした10%アクリルアミドゲルまたはプレキャストした10%Mini-PROTEAN（登録商標）TGX Stain-Free（商標）タンパク質ゲルにロードし、続いてTris-グリシンSDS泳動緩衝液中、ゲルあたり30アンペアでSDS-PAGEを行った。タンパク質を、Tris-グリシン転写緩衝液において100ボルトで70分間、Trans-blot（登録商標）Turbo（商標）転写システムまたはMini Trans-blot（登録商標）Wet転写を使用してPVDF膜（0.45μm）に電気転写した。PVDFを5%ミルク（PBS-0.1%TWEEN（登録商標）-20で調製）でブロックした。免疫プロットを最初にPD-L1抗体でインキュベートし、続いてローディング対照としてβ-アクチンでインキュベートした。一次インキュベーション後、免疫プロットをPBS-0.1%TWEEN（登録商標）-20で3×10分間洗浄し、二次HRPコンジュゲート化抗体、室温で2時間インキュベートした。インキュベーション後、免疫プロットを前のように洗浄し、2mlのHRP基質を各免疫プロットに添加した後、GBOX Chemi XX6で画像化した。画像をImageJで分析して、ローディング対照の相対密度に対して正規化されたPD-L1相対密度値を得た。一次画像の取得が完了すると、プレキャストゲルおよび対応する免疫プロットを、蛍光を発生させるためのUV誘導の1分間反応後、品質管理尺度として総タンパク質についてさらに画像化した。ハンドキャストの免疫プロットをボンソーS溶液で染色し、画像化して総タンパク質を評価した。

10

20

30

40

50

【0512】

細胞表面フローサイトメトリー．細胞を6ウェルプレートに播種し、一晚接着させた。培地を除去し、示された濃度の化合物A、FudRまたは両方の組合せを含有する培地で置き換え、陽性対照細胞をIFNγで処置した。次いで、細胞を24時間インキュベートした。指定された時点の終了時に、細胞をPBSで洗浄し、トリプシン-EDTAを使用してプレートから取り出した。細胞を計数し、300,000個の細胞を染色緩衝液にて洗浄し、氷上にてPD-L1またはIgG抗体で40分間インキュベートした。次いで、細胞を染色緩衝液にて2回洗浄し、最後に300μLの染色緩衝液に再懸濁し、BD Falcón（商標）丸底チューブに移した。FSC v SSCのドットプロットを使用して細胞集団をゲーティングし、FL-4ヒストグラムの高さ対面積／幅でダブレットを除外した。IgGアイソタイプ対照染色された試料を使用して、陽性染色された集団を同定した。陽性集団のパーセンテージおよび蛍光強度の中央値をエクスポートし、Microsoft ExcelおよびGraphPad Prism 6で分析した。統計分析は、テューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVAからなった。

【0513】

結果

【0514】

異種がん細胞株のパネルを、ビヒクル対照（DMSO）、化合物A、FudR、化合物AとFudRおよびPD-L1との組合せで処置し、タンパク質発現を、全PD-L1発現についてはウエスタンブロッティング、続いて細胞表面のPD-L1発現についてはフローサイトメトリーによっての両方で分析した。ビヒクル対照または化合物Aでの処置後

、PD-L1発現はすべての細胞株で変化しなかった。1 μ MのFUDRによる処置は、12時間および24時間で、HCT116（結腸がん）、MCF-7（乳がん）PANC-1（膵臓）およびMewo（黒色腫）細胞株におけるPD-L1発現の有意な増加をもたらした。これらの細胞株を1 μ MのFUDRと組み合わせた12.5 μ Mの化合物Aで処置した場合、PD-L1発現は対照と比較して有意に減少し、1 μ MのFUDR処置単独で観察されたものよりも実質的に少なかった（図11）。FUDRと組み合わせて使用した場合、化合物Aは、HCT116、PANC-1、MewoおよびMCF-7細胞株におけるPD-L1発現のFUDR誘導性増加を遮断する能力を、PD-L1がベースラインで高く、FUDR処置がそれを誘導しなかったH460細胞株におけるベースラインレベルからPD-L1発現を減少させることに加えて、予想外に発揮した。

10

【0515】

FUDRによるPD-L1発現の有意な増加が判定され、化合物AとFUDRの組合せによるPD-L1の有意な減少が判定された観察結果に基づいて、2つの細胞株PANC-1およびMCF-7をさらなる分析のために選択した。PD-L1は、細胞表面に発現されると、その主要な免疫抑制効果を発揮する。フローサイトメトリーをインタクトな細胞で行い、ビヒクル対照（DMSO）、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで処置した後、PD-L1の細胞表面発現を求めた。PANC-1細胞における細胞表面のPD-L1発現を刺激することが公知なインターフェロンガンマ（IFN- γ ）を、陽性対照として使用した。化合物Aで処置したPANC-1細胞では、PD-L1発現はビヒクル対照細胞と同じであった。IFN- γ は、対照細胞と比較した場合、細胞表面のPD-L1発現の7倍の増加をもたらした。同様に、FUDRによる処置は、細胞表面のPD-L1発現のおよそ10倍の増加を有した。しかしながら、化合物AとFUDRとの組合せは、対照と有意に異ならなかった（図12）。FUDR処置対化合物A + FUDRでの細胞表面のPD-L1発現は、統計学的に非常に有意であった（ $p < 0.001$ 、テューキーの多重比較を伴う一元配置ANOVA）。MCF-7細胞では、IFN- γ は、統計学的に有意ではなかった対照細胞と比較した場合、細胞表面のPD-L1発現のわずかな増加を誘導した。化合物A処置後に、細胞表面のPD-L1発現の有意差は観察されなかった。1 μ MのFUDRによる処置は、対照と比較した場合、細胞表面のPD-L1発現の統計学的に有意な4.7倍の増加をもたらした。細胞を化合物AとFUDRとの組合せで処置した場合、細胞表面のPD-L1発現は、対照細胞のレベルよりも検出不能なレベルまで有意に下方制御された（ $p < 0.001$ 、テューキーの多重比較 $p < 0.001$ を伴う一元配置ANOVA（FUDR処置を、化合物A + FUDR処置と直接比較した場合）；図12）。チミジル酸合成の阻害剤（例えば、FUDR）と組み合わせて使用される場合、dUTPase阻害剤（例えば、化合物A）は、驚くべきことに、HCT116およびPANC-1がん細胞株における細胞表面のPD-L1発現のFUDR誘導性増加を遮断する能力を発揮し、これをビヒクル処置した対照細胞のレベルと同様のレベルで維持するか、またはビヒクル処置した対照細胞のレベルよりも低下させた。

20

30

【0516】

実施例4：化合物AとFUDRとの組合せによるHMGB1の受動放出の誘導

40

【0517】

実験の概要．高移動度群ボックス1（HMGB1）は、核非ヒストンクロマチン結合タンパク質である。免疫細胞または重度に損傷を受けたがん細胞によるHMGB1の放出は、免疫賦活性ケモカインとして機能し、周知の損傷関連分子パターン（DAMP）である。細胞死中のHMGB1の放出は、先天性的強力な刺激およびその後の適応免疫応答の刺激をもたらす細胞死のサブクラスである免疫原性細胞死の特徴である。HMGB1は炎症促進性サイトカイン様因子として機能し、他の免疫調節剤とヘテロ複合体を形成することができる。HMGB1は、走化性および炎症促進性因子の分泌を刺激する免疫細胞のTLR、RAGEおよびCXCR4に結合する。HCT116結腸がん腫およびJU77中皮腫細胞を、ビヒクル対照（DMSO）、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、ま

50

たは $12.5 \mu\text{M}$ の化合物 A と $1 \mu\text{M}$ の F U d R との組合せで 24 時間処置し、細胞外培養培地中への H M G B 1 の放出を E L I S A によって測定した。

【0518】

細胞株モデルの選択および調製．H C T 1 1 6 がん細胞株は、A T C C から購入した。J U 7 7 細胞株は、D a n L o n g l e y 博士、Q U B からの親切な提供物であった。細胞を培養し、十分な細胞が利用可能になるまで $5\% \text{CO}_2$ の加湿インキュベータで増殖させた。

【0519】

薬物の調製および処置．すべての薬物／化合物を、処置前に 50mM 凍結ストックから細胞培養培地で新たに調製した。細胞を 6 ウェル培養ディッシュに播種し、化合物 A、F U d R、または F U d R と組み合わせた化合物 A で処置する前に一晩接着させた。追加のウェルをドキソルビシンで処置して、H M G B 1 の陽性誘導物質として作用させた。処置の 24 時間後、培地を吸引し、遠心分離 (2500rpm 、5 分、 4°C) して細胞残屑を除去した。上清を即時処理のために回収するか、または後のアッセイのために -80°C で保存した。

【0520】

H M G B 1 放出の検出．H M G B 1 E L I S A キット (S T 5 1 0 1 1、I B L I n t e r n a t i o n a l) を使用して H M G B 1 を定量した。酵素コンジュゲート (ペルオキシダーゼにコンジュゲートされた H M G B 1) および標準を、 12ml の酵素コンジュゲート希釈液および 1ml の希釈緩衝液中でそれぞれ再構成し、必要になるまでアリコート -80°C で凍結させた。すべての試薬および試料を使用直前に室温にした。高感度検出範囲 ($0.313 \sim 10 \text{ng/ml}$) の標準曲線を準備した。 $50 \mu\text{l}$ の希釈緩衝液をマイクロタイタープレートの各ウェルにピペットで入れた。 $50 \mu\text{l}$ の標準、試料、陽性対照または陰性対照 (希釈緩衝液) を、プレートの設定によって決定されたように、それぞれのウェルに二連でピペットで入れた。プレートを接着箔で覆い、オービタルシェーカー (450rpm)、 37°C で $20 \sim 24$ 時間インキュベートした。インキュベーション期間後、インキュベーション溶液を廃棄し、プレートを洗浄した ($5 \times 300 \mu\text{l}$ / ウェル)。過剰な洗浄緩衝液をペーパータオル上で反転させることによって除去した。 $100 \mu\text{l}$ の酵素コンジュゲートを各ウェルに添加し、プレートを接着箔で覆い、オービタルシェーカー (450rpm)、 25°C で 2 時間インキュベートした。インキュベーション後、溶液を廃棄し、プレートを上記のように洗浄した。新鮮な呈色溶液を使用直前に調製し、マルチチャネルピペットを使用して $100 \mu\text{l}$ を各ウェルに添加した。次いで、プレートを室温で 30 分間インキュベートした。マルチチャネルピペットを使用して $100 \mu\text{l}$ の停止試薬を各ウェルにピペットで入れることによって、呈色反応を停止させた。プレートを穏やかに振盪して混合し、リントフリーのティッシュを使用してウェルの背面をきれいにした。H M G B 1 の濃度は、 640nm での参照読み取り値を使用して 450nm での吸光度を測定することによって、C L A R I O s t a r マイクロプレートリーダーで求めた。チューキーの多重比較検定を伴う一元配置 A N O V A からなる、処理および統計分析のために、データを M i c r o s o f t E x c e l にエクスポートし、G r a p h P a d P r i s m 6 で実施した。

【0521】

結果

【0522】

H C T 1 1 6 細胞を化合物 A または F U d R 単剤のいずれかで処置した場合、細胞培養培地中に検出された細胞外 H M G B 1 の量に有意差はなかった。細胞を $12.5 \mu\text{M}$ の化合物 A と $1 \mu\text{M}$ の F U d R との組合せで処置した場合、細胞培養培地中の H M G B 1 の濃度は、対照と比較した場合、 245% 増加した ($p < 0.01$) (図 13)。化合物 A と F U d R との組合せを用いた、対照に対して観察された H M G B 1 の増加は、対照に対して細胞外 H M G B 1 を 213% 増加させたドキソルビシンの増加と同様であった ($p < 0.01$)。化合物 A は、H C T 1 1 6 結腸がん細胞株において、F U d R と組み合わせて

H M G B 1 の細胞外放出を予想外に刺激した。J U 7 7 細胞を化合物 A または F U d R 単剤のいずれかで処置した場合、細胞培養培地中に検出された細胞外 H M G B 1 の量に有意差はなかった。細胞を 1 2 . 5 μ M の化合物 A と 1 μ M の F U d R との組合せで処置した場合、細胞培養培地中の H M G B 1 の濃度は、対照と比較した場合、4 9 3 % 増加した ($p < 0 . 0 1$) (図 1 4)。J U 7 7 細胞では、ドキソルビシンは H M G B 1 の有意な増加を誘発することができなかった。化合物 A は、J U 7 7 中皮腫のがん細胞株において、F U d R と組み合わせて H M G B 1 の細胞外放出を予想外に刺激した。したがって、d U T P a s e 阻害剤とチミジル酸生合成阻害剤との組合せが、驚くべきことに、がん細胞からの D A M P の放出を誘導することが実証された。

【0523】

実施例 5 : 化合物 A と F U d R との組合せによるカルレティキュリンの細胞表面発現の誘導

【0524】

実験の概要 . 免疫原性細胞死 (I C D) を経験している腫瘍細胞は、損傷関連分子パターン (D A M P) を放出する。I C D は、自然免疫系の強力な刺激、続いて適応免疫応答の刺激をもたらす細胞死のサブクラスである。細胞死中のカルレティキュリンの細胞表面発現は、免疫原性細胞死に特徴的ないくつかの確立された D A M P の 1 つである。カルレティキュリンは、小胞体 (e n d o p l a s m i c r e t i c u l i n) から細胞膜に移行し、そこでマクロファージの強力な「私を食べる (e a t m e) 」シグナルとして機能し、腫瘍抗原移入、したがってがん細胞死の免疫原性を指示する。P A N C 1 膵臓がん腫細胞を、ビヒクル対照 (D M S O) 、6 . 2 5 μ M の化合物 A 、1 μ M の F U d R 、または 6 . 2 5 μ M の化合物 A と 1 μ M の F U d R との組合せで 4 時間処置し、細胞表面のカルレティキュリンの濃度をフローサイトメトリーによって求めた。

【0525】

細胞株モデルの選択および調製 . P A N C 1 膵臓がん細胞株は、A T C C から購入した。細胞を培養し、十分な細胞が利用可能になるまで 5 % C O ₂ の加湿インキュベータで増殖させた。

【0526】

薬物の調製および処置 . すべての薬物 / 化合物を、処置前に 5 0 m M 凍結ストックから細胞培養培地で新たに調製した。細胞を 6 ウェルプレートに播種し、一晚接着させた。培地を除去し、6 . 2 5 μ M の化合物 A 、1 μ M の F U d R 、または 6 . 2 5 μ M の化合物 A と 1 μ M の F U d R との組合せを含有する培地で置き換えた。陽性対照細胞を 5 0 0 n m o l / L のドキソルビシンで処置した。次いで、細胞を薬物含有培地中で 4 時間インキュベートした。指定された薬物インキュベーション時点の終了時に、細胞表面カルレティキュリンのフローサイトメトリー検出のために、細胞を直ちに処理した。

【0527】

細胞表面のカルレティキュリンの検出 . 細胞表面のカルレティキュリンをフローサイトメトリーによって定量した。指定された薬物インキュベーション時点の終了時に、細胞を P B S で洗浄し、トリプシン - E D T A を使用してプレートから取り出した。細胞を計数し、3 0 0 , 0 0 0 個の細胞を染色緩衝液に洗浄し、氷上にてカルレティキュリン (D 3 E 6) X P A l e x a F l u o r 4 8 8 コンジュゲート抗体 (C e l l S i g n a l i n g) または I g G 抗体 (陰性対照抗体) で 4 0 分間インキュベートした。次いで、細胞を染色緩衝液にて 2 回洗浄し、最後に 3 0 0 μ L の染色緩衝液に再懸濁し、B D F a l c o n (商標) 丸底チューブに移した。F S C v S S C のドットプロットを使用して細胞集団をゲーティングし、F L - 4 ヒストグラムの高さ対面積 / 幅でダブレットを除外した。I g G アイソタイプ対照染色された試料を使用して、蛍光強度の中央値が求められる陽性染色集団を正確に同定した。蛍光強度の中央値をエクスポートし、M i c r o s o f t E x c e l および G r a p h P a d P r i s m 6 で分析した。統計分析は、テューキーの多重比較検定を伴う一元配置 A N O V A からなった。

【0528】

10

20

30

40

50

結果

【0529】

PAN C1細胞を化合物AまたはFUDR単剤のいずれかで処置した場合、細胞表面に検出されたカルレティキュリンの量に有意差はなかった。細胞を6.25 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで処置した場合、カルレティキュリンの細胞表面発現は、対照と比較して700%増加した ($p < 0.01$) (図15)。化合物AとFUDRとの組合せを用いた、対照に対して観察された細胞表面カルレティキュリンの増加は、対照に対して細胞表面カルレティキュリンを450%増加させたドキソルビシンよりも大きかった ($p < 0.05$ 、図15)。化合物Aは、PAN C1膵臓がん細胞株において、FUDRと組み合わせてカルレティキュリンの細胞表面発現を予想外に刺激した。したがって、dUTPase阻害剤とチミジル酸合成阻害剤との組合せが、驚くべきことに、がん細胞からのDAMPの放出を誘導することが実証された。

10

【0530】

実施例6：化合物AとFUDRとの組合せによる細胞質への核自己DNAの放出の誘導

【0531】

実験の概要．細胞分裂の失敗または遺伝毒性ストレスの結果としての異常な宿主DNA代謝は、細胞質への核DNAの放出をもたらす、周知の損傷関連分子パターンである。パターン認識受容体による細胞質二本鎖DNA (dsDNA) のその後の検出は、様々な自然免疫シグナル伝達および生物学的応答を引き起こす。HCT116結腸およびPAN C-1膵臓がん腫細胞をカバーガラス上に播種し、ビヒクル対照 (DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、または12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで24時間処置した。処置後24時間で、細胞を固定し、抗dsDNA (二本鎖DNA) 抗体および核染色剤DAPIで染色した。免疫蛍光を検出し、蛍光顕微鏡法によって画像を取得し、細胞質中のdsDNAのレベルを定量した。

20

【0532】

細胞株、薬物処置および蛍光顕微鏡法．HCT116結腸およびPAN C-1膵臓がん腫細胞 (5×10^4 個) を、関連する培地中の24ウェルプレート内のカバーガラス上に播種した。翌日、播種培地を除去し、薬物含有培地で置き換え、24時間インキュベートした。処置後24および48時間で、細胞を固定し、処理した。簡潔には、細胞膜を透過処理し、Santa Cruz Biotechnology、sc-58749 (1:500希釈) からのFITCコンジュゲート化dsDNAマーカー抗体 (HYB331-01) と共にインキュベートし、DAPI (Invitrogen P36931) を含むProLong Gold退色防止剤と共にスライド上にマウントした。画像を、Nikon蛍光顕微鏡で取得した。露光時間は、陰性対照および陽性対照を使用してFITCに対して選択し、画像取得全体を通して一定に保った。画像を、ImageJソフトウェアを使用して分析した。細胞核を、DAPI染色を使用して同定した。細胞質dsDNA染色の強度を、核を取り囲む隣接領域における染色の強度を定量することによって確立した。ソフトウェア設定：リングまでのギャップ=3、リングサイズ=25 (図16)。

30

【0533】

結果

【0534】

HCT116結腸がん細胞株およびPAN C-1膵臓がん細胞株を、ビヒクル対照 (DMSO)、12.5 μ Mの化合物A、1 μ MのFUDR、および12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRとの組合せで24時間処置し、細胞質の二本鎖核自己DNAの存在を免疫蛍光顕微鏡法によって測定した。化合物Aで処置した後、ビヒクル対照処置細胞と比較した場合、12.5 μ Mの化合物Aまたは1 μ MのFUDRのいずれかで処置したHCT116結腸がん細胞の平均相対細胞質DNAに統計学的有意差はなかった。対照的に、12.5 μ Mの化合物Aと1 μ MのFUDRの組合せは、ビヒクル処置した対照と比較した場合、平均細胞質DNAの統計的に有意な67%の増加をもたらした ($p < 0.001$

50

、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA；図17）。12.5 μMの化合物Aと1 μMのFUDRとの組合せもまた、12.5 μMの単剤化合物Aまたは単剤1 μMのFUDRのいずれかと比較して、統計学的に非常に有意であった（ $p < 0.001$ 、両方の処置についてチューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA；図17）。各処置群について3つの個々の細胞を示す代表的な画像（ビヒクル対照、12.5 μMの化合物A、1 μMのFUDR、および12.5 μMの化合物Aと1 μMのFUDRとの組合せ）を図18に提供し、中心核の外側の細胞質における明るい濁りおよび白色斑点によって示される細胞質蛍光強度の増加を示す。白色斑点は、特に、免疫賦活性核外DNAの強力な供給源として作用するDNA小核を表す（図18）。

【0535】

PANC-1膵臓がん細胞では、化合物Aでの処置は、ビヒクル処置した対照と比較した場合、74%の平均相対細胞質DNAの統計学的に有意な増加をもたらした（ $p < 0.001$ 、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA）。同様に、1 μMのFUDRは、ビヒクル対照処置した細胞と比較した場合、平均相対細胞質DNAの56%の増加をもたらした（ $p < 0.001$ 、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA）。しかしながら、12.5 μMの化合物Aと1 μMのFUDRとの組合せは、ビヒクル処置した対照と比較した場合、平均細胞質DNAの266%の統計学的に非常に有意な増加をもたらした（ $p < 0.001$ 、チューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA；図19）。12.5 μMの化合物Aと1 μMのFUDRとの組合せもまた、12.5 μMの単剤化合物Aまたは1 μMのFUDRのいずれかと比較して、統計学的に非常に有意であった、 $p < 0.001$ 、チューキーの多重比較を伴う一元配置ANOVA（ $p < 0.001$ 、両方の処置についてチューキーの多重比較検定を伴う一元配置ANOVA；図19）。各処置群について3つの個々の細胞を示す代表的な画像（ビヒクル対照（DMSO）、12.5 μMの化合物A、1 μMのFUDR、および12.5 μMの化合物Aと1 μMのFUDRとの組合せ）を図20に提供し、中心核の外側の細胞質における明るい濁りおよび白色斑点によって示される細胞質蛍光強度の増加を示す。白色斑点は、特に、免疫賦活性核外DNAの強力な供給源として作用するDNA小核を表す（図20）。したがって、dUTPase阻害剤（例えば、化合物A）は、両方の細胞株においてチミジル酸合成の阻害剤（例えば、FUDR）と組み合わせて使用される場合、およびPANC-1細胞株において単剤として使用される場合、免疫賦活性核外DNAの細胞質への放出を予想外にかつ有意に増加させた。

【0536】

実施形態1．免疫療法剤の治療有効性の増強を必要とする対象において免疫療法剤の治療有効性を増強する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および免疫療法剤を対象に投与するステップを含む、方法。

【0537】

実施形態2．有効量のチミジル酸合成の阻害剤、または有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む、実施形態1に記載の方法。

【0538】

実施形態3．がんの処置を必要とする対象においてがんを処置する方法であって、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および有効量の免疫療法剤を対象に投与するステップを含む、方法。

【0539】

実施形態4．有効量のチミジル酸合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤から選択される1つまたは複数を対象に投与するステップをさらに含む、実施形態3に記載の方法。

【0540】

実施形態5．処置後の対象が、腫瘍応答、腫瘍サイズの減少、腫瘍負荷の減少、全生存期間の増大、無増悪生存期間の増大、転移の阻害、生活の質の改善、毒性の最小化、およ

10

20

30

40

50

び副作用の回避から選択される1つまたはそれより多いエンドポイントを経験する、実施形態3または実施形態4に記載の方法。

【0541】

実施形態6. がんが、循環器系、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸部内器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織；呼吸器、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺、例えば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性がん腫（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（気管支）がん腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸系、例えば、食道（扁平上皮がん腫、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（stomach）（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃（gastric）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポマ（vipoma））、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；任意の部位で生じる消化管間質腫瘍および神経内分泌腫瘍；泌尿生殖器系、例えば腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および／または尿道（扁平上皮がん腫、移行上皮がん腫、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胚性がん腫、奇形がん腫、絨毛腫、肉腫、間質細胞がん腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓、例えば、肝がん（肝細胞がん腫）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵臓内分泌腫瘍（例えば、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸ペプチド腫瘍、島細胞腫瘍およびグルカゴノーマ）；骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨腫および巨細胞性腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜がん腫）、子宮頸部（子宮頸がん腫、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん腫〔漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん腫〕、顆粒膜-英膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん腫、上皮内がん腫、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん腫、扁平上皮がん腫、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系、例えば血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、ならびに唾液腺の他の部分、扁桃腺、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭の他の部位；皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞がん腫、扁平上皮がん腫、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；ならびに結合組織および軟組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部または／および頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、リンパ節の続発性および不明の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含む他の組織のがんから選択され、必要に応じて、がんが固形腫瘍であるか、または代替的に、がんが液状がんであり、さらに必要に応じて、がんが原発性がんもしくはは転移である、実施形態3～5のいずれか1つに記載の方法。

【0542】

実施形態7. がんが、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫を含むまたはか

らなる、実施形態 3～5 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0543】

実施形態 8．がん細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤および有効量の免疫療法剤に接触させるステップを含む、方法。

【0544】

実施形態 9．細胞を、有効量のチミジル酸生合成の阻害剤および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に接触させるステップをさらに含む、実施形態 8 に記載の方法。

【0545】

実施形態 10．接触させるステップが *in vitro* で行われる、実施形態 8～9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0546】

実施形態 11．接触させるステップが *in vivo* で行われる、実施形態 8～9 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0547】

実施形態 12．a．がん細胞における細胞質 DNA の放出を刺激する；

b．抑制性免疫チェックポイント分子（例えば、PD-L1）を発現するがん細胞における抑制性免疫チェックポイント分子の発現または活性を低下させる；

c．刺激性免疫チェックポイント分子を発現するがん細胞における刺激性免疫チェックポイント分子の発現または活性を増加させる；

d．がん細胞からの損傷関連分子パターン（DAMP）タンパク質の放出または発現を誘導する

のうちの 1 つまたは複数のための方法であって、

がん細胞を、有効量のデオキシウリジントリホスファターゼ（dUTPase）阻害剤；ならびに有効量のチミジル酸生合成の阻害剤、および有効量のアントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤から選択される 1 つまたは複数に接触させるステップを含む、方法。

【0548】

実施形態 13．DAMP が HMGB1 またはその機能的等価物を含むまたはからなる、実施形態 12 に記載の方法。

【0549】

実施形態 14．DAMP がカルレティキュリンまたはその機能的等価物を含むまたはからなる、実施形態 12 に記載の方法。

【0550】

実施形態 15．がん細胞が、循環器系、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸部内器官、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織；呼吸器、例えば、鼻腔および中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺、例えば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性がん腫（扁平上皮、未分化小細胞、未分化大細胞、腺がん）、肺胞（気管支）がん腫、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸系、例えば、食道（扁平上皮がん腫、腺がん、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（stomach）（がん腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃（gastric）、膵臓（導管腺がん、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポマ（vipoma））、小腸（腺がん、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺がん、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；任意の部位で生じる消化管間質腫瘍および神経内分泌腫瘍；泌尿生殖器系、例えば腎臓（腺がん、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および／または尿道（扁平上皮がん腫、移行上皮がん腫、腺がん）、前立腺（腺がん、肉腫）、精巣（セミノーマ、奇形腫、胚性がん腫、奇形がん腫、絨毛腫、肉腫、間質細胞

10

20

30

40

50

がん腫、線維腫、線維腺腫、類腺腫瘍、脂肪腫）；肝臓、例えば、肝がん（肝細胞がん腫）、胆管がん、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、脾臓内分泌腫瘍（例えば、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸ペプチド腫瘍、島細胞腫瘍およびグルカゴノーマ）；骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞性腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨腫および巨細胞性腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳のがん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜がん腫）、子宮頸部（子宮頸がん腫、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣がん腫〔漿液性嚢胞腺がん、粘液性嚢胞腺がん、未分類がん腫〕、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ-ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮がん腫、上皮内がん腫、腺がん、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞がん腫、扁平上皮がん腫、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、卵管（がん腫）および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系、例えば血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口底、口蓋、および口の他の部分、耳下腺、ならびに唾液腺の他の部分、扁桃腺、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔および咽頭の他の部位；皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞がん腫、扁平上皮がん腫、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；ならびに結合組織および軟組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、ならびに付属器、乳房、頭部または／および頸部、肛門領域、甲状腺、副甲状腺、副腎ならびに他の内分泌腺および関連構造体、リンパ節の続発性および不明の悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含む他の組織のがんから選択されるがんの細胞であり、必要に応じて、がんが固形腫瘍であるか、または代替的に、がんが液状がんであり、さらに必要に応じて、がんが原発性がんもしくは転移である、実施形態8～14のいずれか1つに記載の方法。

10

20

30

【0551】

実施形態16．がん細胞が、がん腫、肉腫、骨髄腫、白血病、またはリンパ腫に由来する、実施形態8～14のいずれか1つに記載の方法。

【0552】

実施形態17．チミジル酸生合成の阻害剤が、5-フルオロウラシル、ペメトレキセド、ラルチトレキセド、ノラトレキセド、プレビトレキセド、GS7904L、カペシタビン、メトトレキサート、プラタトレキサート、CT-900、NUC-3373、またはそれらの2つ以上の組合せを含むまたはからなる、実施形態2、4、9、または12のいずれか1つに記載の方法。

【0553】

実施形態18．チミジル酸生合成の阻害剤が、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、MOF、デフレキシフォル、または5-FUと、放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、もしくはレバミゾールから選択される1つまたは複数との組合せを含むまたはからなる、実施形態2、4、9、または12のいずれか一つに記載の方法。

40

【0554】

実施形態19．チミジル酸生合成の阻害剤が、S-1、S-1とフォリン酸との組合せ、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、MOF、デフレキシフォル、または5-FUと放射線、メチル-CCNU、ロイコボリン、アルフォリチキソリン、オキサリプラチン（例えば、シスプラチン）、イリノテカン、マイトマイシン、シタラビン、もし

50

くはレバミゾールから選択される1つまたは複数との組合せを含むまたはからなる、実施形態2、4、9、または12のいずれか1つに記載の方法。

【0555】

実施形態20．チミジル酸生合成の阻害剤が葉酸媒介一炭素代謝の阻害剤である、実施形態2、4、9、または12のいずれか1つに記載の方法。

【0556】

実施形態21．アントラサイクリンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、ミトキサントロン、エトポシドまたはテニポシドを含むまたはからなる、実施形態2、4、9、または12のいずれか1つに記載の方法。

【0557】

実施形態22．免疫療法剤が、単一特異性抗体、二重特異性抗体、多重特異性抗体および二重特異性免疫細胞エンゲージャーから必要に応じて選択されるモノクローナル抗体、抗体-薬物コンジュゲート、CAR NK療法、CAR T療法、CAR細胞傷害性T療法、CARガンマデルタT療法、CAR NK療法から必要に応じて選択されるCAR療法、細胞療法、抑制性免疫チェックポイントの阻害剤またはアンタゴニスト、活性化リガンドから必要に応じて選択される刺激性免疫チェックポイントの活性化剤またはアゴニスト、免疫調節剤、がんワクチン、ならびに必要に応じて腫瘍溶解性ウイルス療法においてそれらの各々を対象に送達するベクターから選択される1つまたは複数を含むまたはからなる、実施形態1～11のいずれか1つに記載の方法。

【0558】

実施形態23．モノクローナル抗体が、リツキシマブ、ブリナツモマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、ベバシズマブ、ベバシズマブ-a w w b、セツキシマブ、パニツムマブ、オフアツムマブ、デノスマブ、ペルツズマブ、オビヌツズマブ、エロツズマブ、ラムシルマブ、ジヌツキシマブ、ダラツムマブ、トラスツズマブ、トラスツズマブ-d k s t、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、AMF514 (MED10680)、バルスチリマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ザリフレリマブ、およびAGEN1181から選択される、実施形態22に記載の方法。

【0559】

実施形態24．抗体-薬物コンジュゲートが、モキセツモマブパストトクス-t d f k、ブレンツキシマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン、イノツズマブオゾガマイシン、ゲムツズマブオゾガマイシン、タグラクソフスプ-er z s、ポラツズマブベドチン-p i i q、エンホルツマブベドチン-e j f v、トラスツズマブデルクステカン、およびサシツズマブゴビテカン-h z i yから選択される、実施形態22に記載の方法。

【0560】

実施形態25．CAR細胞療法が、チサゲンレクロイセルおよびアキシカバゲン・シロルユーセルから選択されるCAR T細胞療法である、実施形態22に記載の方法。

【0561】

実施形態26．免疫調節剤が、インターロイキン、アルデスロイキン、インターフェロナルファー2 a / 2 b、ペキシダルチニブ、エリスロポエチン、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、サリドマイド、レナリドマイド、ボマリドマイド、およびイミキモドから選択される、実施形態22に記載の方法。

【0562】

実施形態27．がんワクチンが、CG生 (THERACYS (登録商標)) およびシプロイセル-T (PROVENGE (登録商標)) から選択される、実施形態22に記載の方法。

【0563】

10

20

30

40

50

実施形態 28. 腫瘍溶解性ウイルス療法が、オンコリン (H101) およびタリモゲン・ラハーパレペック (IMLYGIC (登録商標)) から選択される、実施形態 22 に記載の方法。

【0564】

実施形態 29. 免疫療法剤が、モノクローナル抗体、二重特異性抗体、および抗体断片から選択される 1 つまたは複数を含むまたはからなる、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0565】

実施形態 30. 免疫療法剤がチェックポイント阻害剤を含むまたはからなる、実施形態 1 ~ 11 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0566】

実施形態 31. チェックポイント阻害剤が、GS4224、AMP-224、CA-327、CA-170、BMS-1001、BMS-1166、ペプチド-57、M7824、MGD013、CX-072、UNP-12、NP-12、またはそれらの 2 つ以上の組合せを含むまたはからなる、実施形態 30 に記載の方法。

【0567】

実施形態 32. チェックポイント阻害剤が、抗 PD-1 剤、抗 PD-L1 剤、抗 CTLA-4 剤、抗 LAG-3 剤、抗 TIM-3 剤、抗 TIGIT 剤、抗 VISTA 剤、抗 B7-H3 剤、抗 BTLA 剤、抗 ICOS 剤、抗 GITR 剤、抗 4-1BB 剤、抗 OX40 剤、抗 CD27 剤、抗 CD28 剤、抗 CD40 剤、および抗 Siglec-15 剤から選択される 1 つまたは複数を含むまたはからなる、実施形態 30 に記載の方法。

【0568】

実施形態 33. チェックポイント阻害剤が、抗 PD1 剤または抗 PD-L1 剤を含むまたはからなる、実施形態 30 に記載の方法。

【0569】

実施形態 34. 抗 PD1 剤が、抗 PD1 抗体またはその抗原結合断片を含むまたはからなる、実施形態 33 に記載の方法。

【0570】

実施形態 35. 抗 PD1 抗体が、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、AMF514、バルスチリマブ、またはそれらの 2 つ以上の組合せを含むまたはからなる、実施形態 34 に記載の方法。

【0571】

実施形態 36. 抗 PD-L1 剤が、抗 PD-L1 抗体またはその抗原結合断片を含むまたはからなる、実施形態 33 に記載の方法。

【0572】

実施形態 37. 抗 PD-L1 抗体が、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、エンバフォリマブ、またはそれらの 2 つ以上の組合せを含むまたはからなる、実施形態 36 に記載の方法。

【0573】

実施形態 38. チェックポイント阻害剤が抗 CTLA-4 剤を含むまたはからなる、実施形態 30 に記載の方法。

【0574】

実施形態 39. 抗 CTLA-4 剤が、抗 CTLA-4 抗体またはその抗原結合断片を含むまたはからなる、実施形態 38 に記載の方法。

【0575】

実施形態 40. 抗 CTLA-4 抗体が、イピリムマブ、トレメリムマブ、ザリフレリマブ、もしくは AGEN1181、またはそれらの組合せを含むまたはからなる、実施形態 39 に記載の方法。

【0576】

10

20

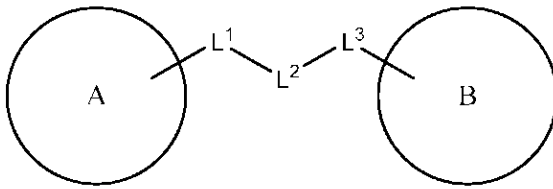
30

40

50

実施形態 41. dUTPase 阻害剤が、式 (I) の化合物：

【化 102】



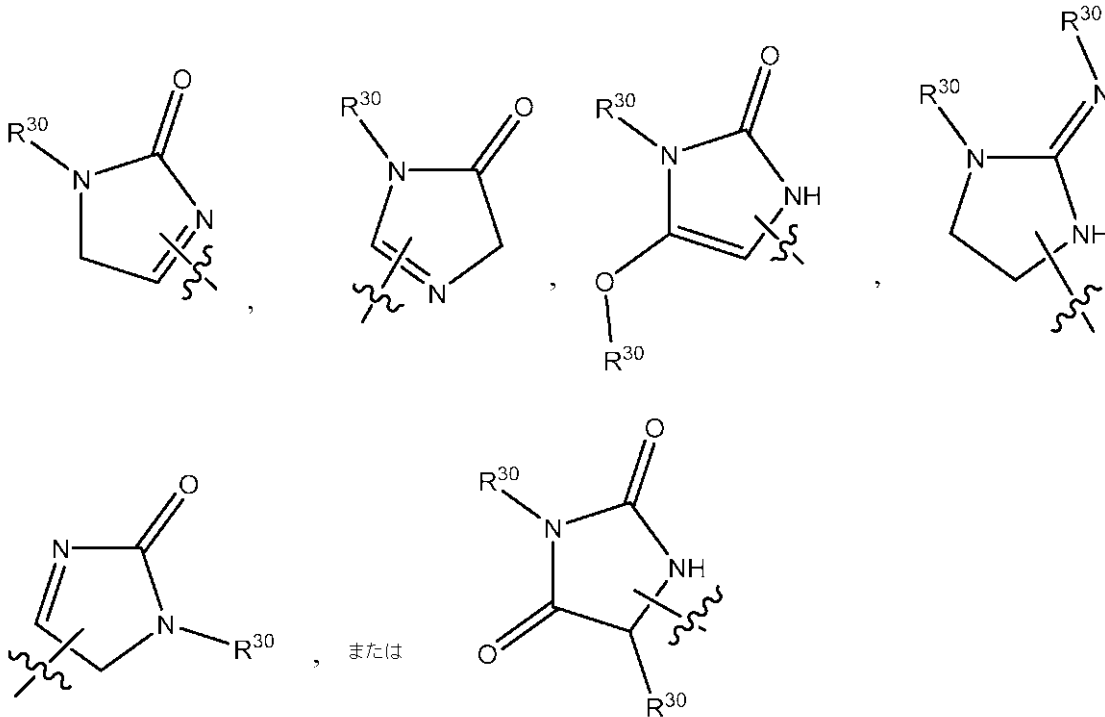
(I)

10

(式中、

A は

【化 103】



20

30

であり；

各 R^{30} は、独立して、水素；必要に応じて置換された $C_{1}-C_{10}$ アルコキシ；必要に応じて置換されたアミノ、例えば $-NH_2$ またはそのモノもしくはジ置換形態；必要に応じて置換された $C_{1}-C_{10}$ アルキル；必要に応じて置換されたヒドロキシ；または Z であり；

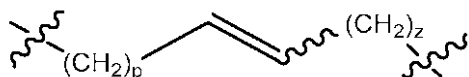
L^1 は：

$-(CH_2)_q-$ (式中、1 つもしくはそれより多い水素は、 $C_{1}-C_{3}$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも 2 つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された 3 ～ 5 員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された 3 ～ 5 員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、必要に応じて置換された 3 ～ 5 員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり；q は 3、4、5、6、7、または 8 である)、

40

50

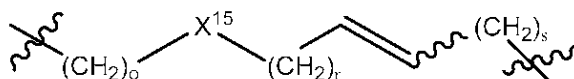
【化 1 0 4】



(式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり、 p は0、1、2、3、4、または5であり、 z は0、1、2、3、4、または5である)；

— $(CH_2)_m - X^{15} - (CH_2)_n$ — (式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり； m は0、1、2、または3であり、 n は0、1、2、3、4、5、6、または7である)；あるいは

【化 1 0 5】



(式中、1つもしくはそれより多い水素は、 $C_1 - C_3$ アルキルで必要に応じて置換されている、および／または少なくとも2つもしくはそれより多いジェミナルの水素は、それらが結合する炭素と共に、必要に応じて置換された3～5員のヘテロシクリル、もしくは必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルで必要に応じて置き換えられており、好ましくは、必要に応じて置換された3～5員のシクロアルキルは、必要に応じて置換されたシクロプロパノ、必要に応じて置換されたシクロブタノ、必要に応じて置換されたシクロペンタノ、または必要に応じて置換されたテトラヒドロフラノであり； o は0、1、2、または3であり； r は、1、2または3であり； s は0、1、2、3、または4であり；

X^{15} は NR^{40} 、 O 、または S であり、 R^{40} は、 H または $C_1 - C_{10}$ アルキルである)

であるか、あるいは

L^1 は— $L^{11} - L^{12} - L^{13}$ — (式中、 L^{11} は A に結合しており、 L^{11} は O 、 S 、 NR 、 $C_1 - C_2$ アルキレン、 C_2 アルケニレン、 C_2 ヘテロアルキレン、 C_3 ヘテロアルケニレンであり、 L^{12} はアリーレンまたはヘテロアリーレンであり、 L^{13} は結合または必要に応じて置換された $C_1 - C_5$ アルキレンであり、 R は H または $C_1 - C_3$ アルキルである)であり；

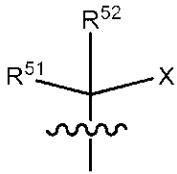
L^2 は、— $SO_2 NR^{50}$ — (式中、硫黄は L^1 に結合している)；— $NR^{50} SO_2$ — (式中、窒素は L^1 に結合している)；— $C(O) NR^{50}$ — (式中、炭素は L^1 に結合している)；— $NR^{50} C(O)$ — (式中、窒素は L^1 に結合している)；— $NR^{50} SO_2 NR^{50}$ —；または— $NR^{50} CONR^{50}$ —であり；

各 R^{50} は、独立して、水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ ヘテロアルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニ

ル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキニル、または Z であり；

Z は

【化 106】



10

であり、

各 R^{51} および R^{52} は、独立して、水素または必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルであり；

X は、必要に応じて置換されたヒドロキシ基、必要に応じて置換された NH_2 基、または必要に応じて置換された SH 基であり；

L^3 は、結合、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキレン、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ ヘテロアルキレン、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニレン、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルケニレン、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニレン、または必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキニレンであり；

20

B は、必要に応じて置換された 6 ～ 10 員のアリール；必要に応じて置換された 5 ～ 15 員のヘテロアリール；必要に応じて置換された 4 ～ 15 員のヘテロシクリル；または必要に応じて置換された 3 ～ 15 員のシクロアルキルであり、シクロアルキルの場合、好ましくは少なくとも 4 員、またはより好ましくは 5 ～ 10 員のシクロアルキルである）

である、実施形態 1 ～ 40 のいずれかに記載の方法。

【0577】

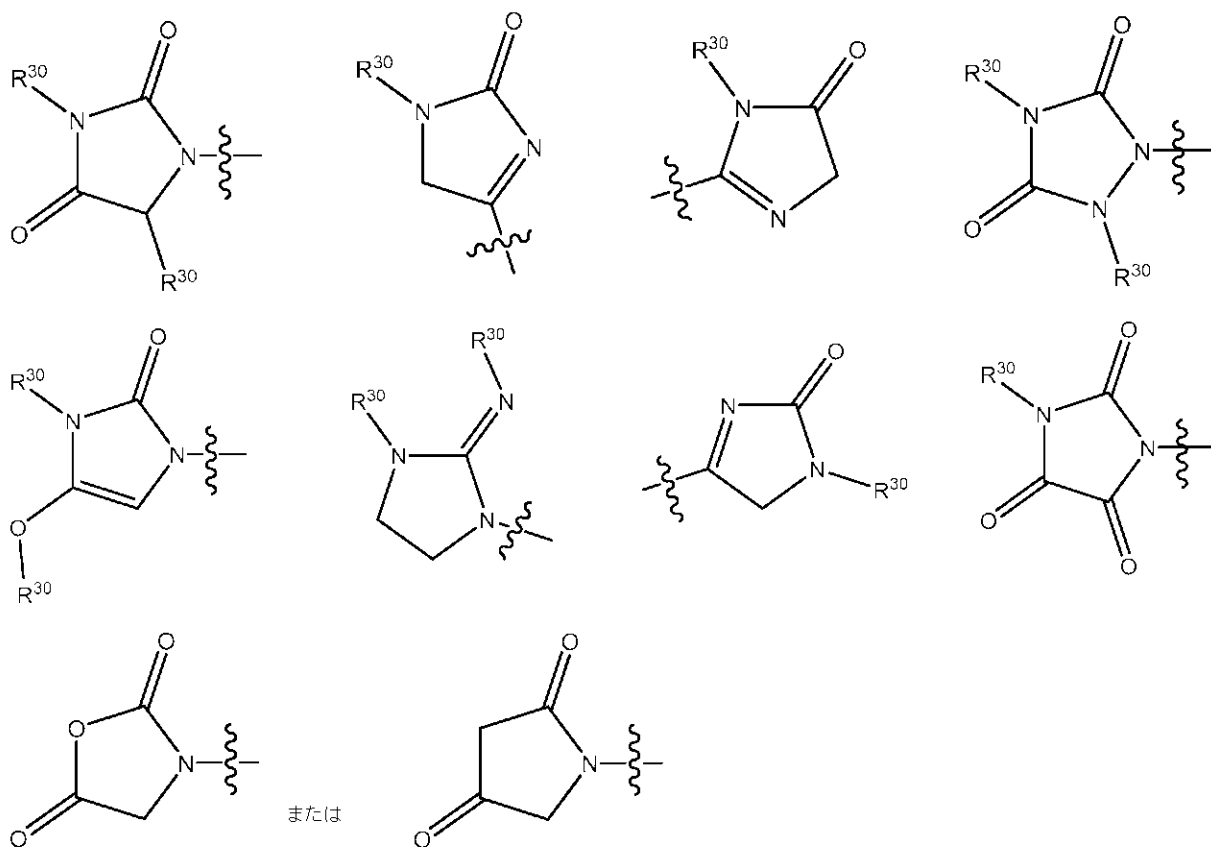
実施形態 42 . A が、

30

40

50

【化 1 0 7】



10

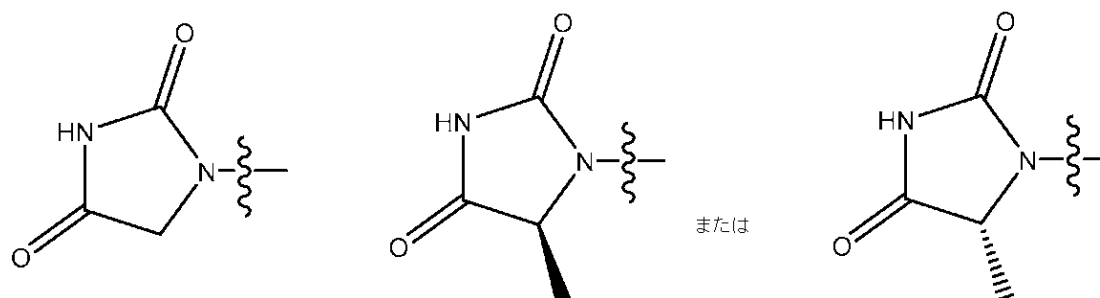
20

である、実施形態 4 1 に記載の方法。

【 0 5 7 8】

実施形態 4 3 . A が、

【化 1 0 8】



30

40

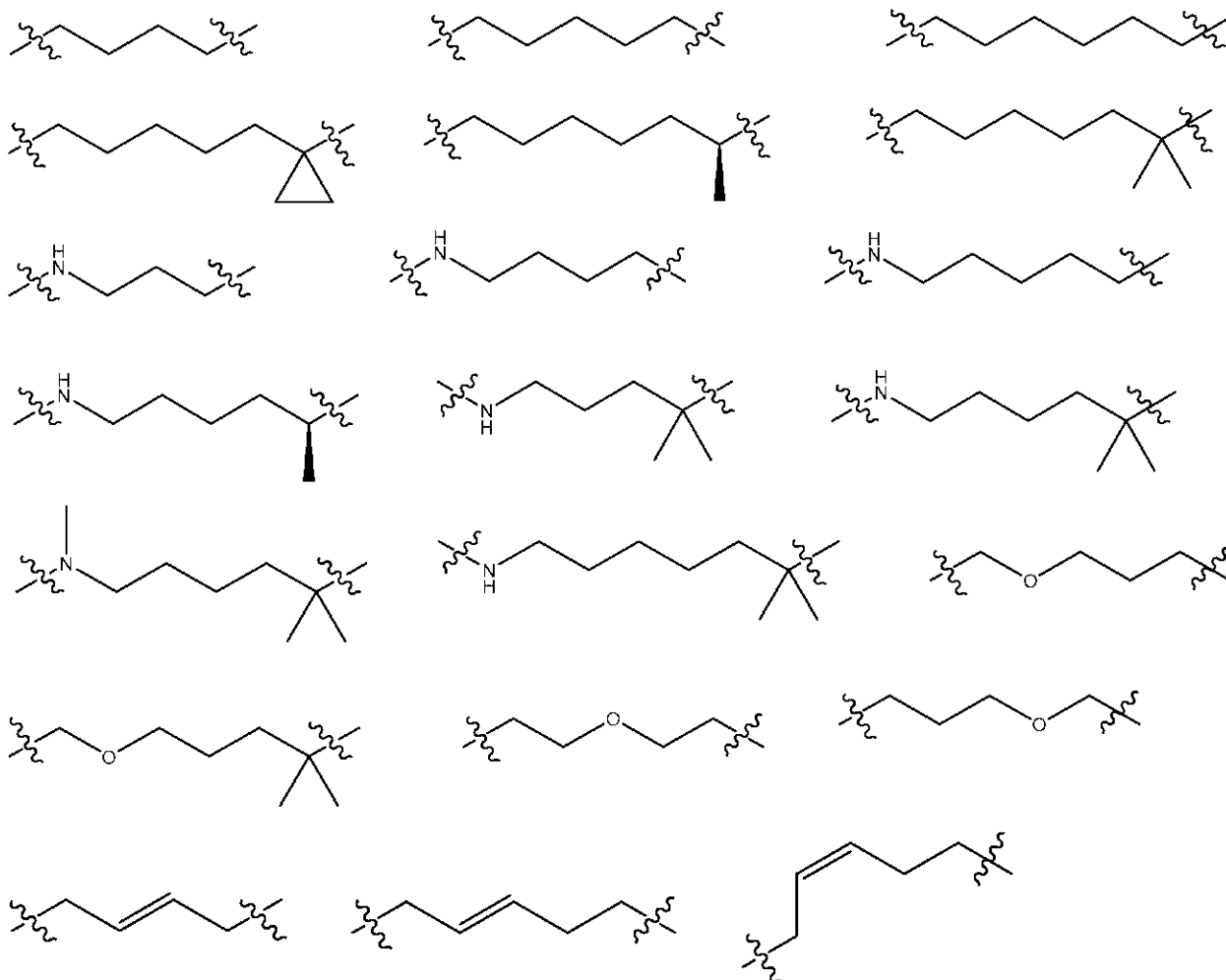
である、実施形態 4 1 または実施形態 4 2 に記載の方法。

【 0 5 7 9】

実施形態 4 4 . L¹ が、

50

【化 109-1】

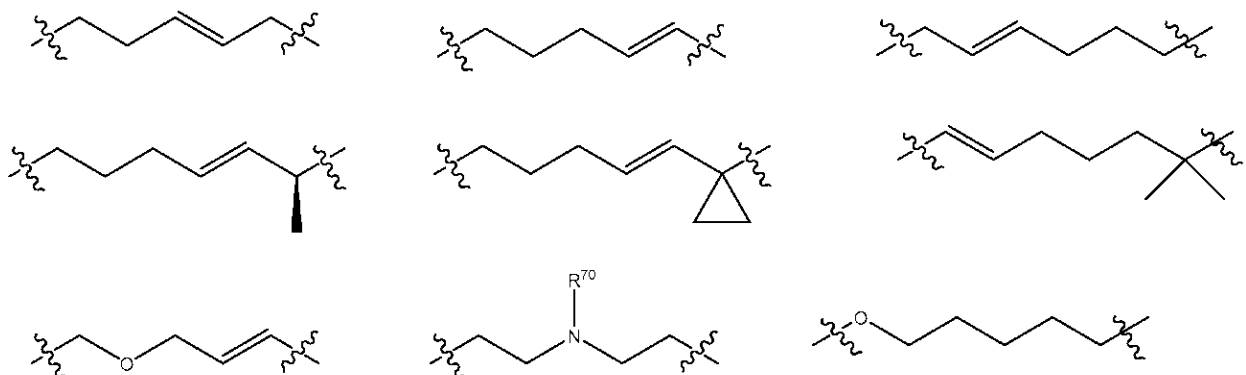


10

20

30

【化 109-2】



40

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／またはC₁～C₆アルコキシで必要に応

じて置換されたC₁～C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁～C₆アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）からなる群から選択され、ここで、該部分の左側がA

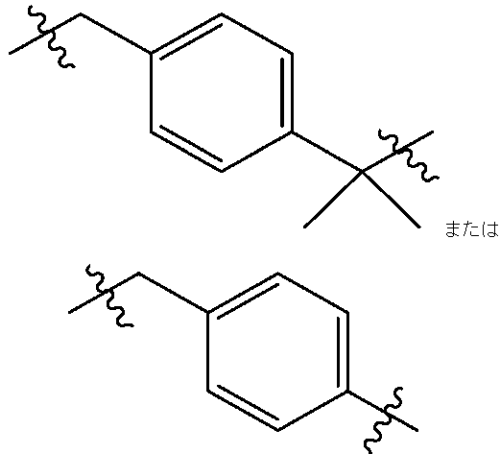
50

に結合しており、 R^{70} が必要に応じて置換された C_1-C_{10} アルキルである、
実施形態41～43のいずれか1つに記載の方法。

【0580】

実施形態45. L^1 が、

【化110】



10

またはこれらの各々の必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／または C_1-C_6 アルコキシで必

20

要に応じて置換された C_1-C_6 アルキル；必要に応じて置換された C_1-C_6 アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）であり、ここで、該部分の左側がAに結合して

いる、
実施形態41～43のいずれか一項に記載の方法。

【0581】

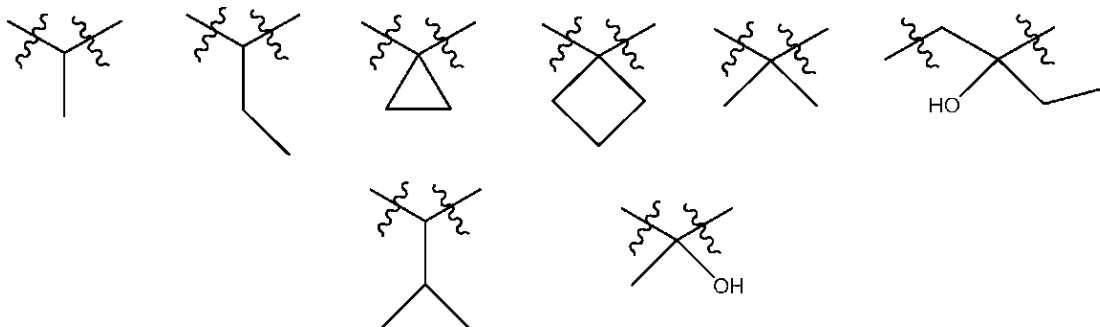
実施形態46. L^2 が $-S(O)_2NR^{50}-$ であり、ここで、該硫黄は L^1 に結合している、実施形態41～45のいずれか1つに記載の方法。

30

【0582】

実施形態47. L^3 が、

【化111】



40

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1～5個、好ましくは、1～3個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1～3個のハロ（例えばフルオロなど）および／または C_1-C_6 アルコキシで必要に

に応じて置換された C_1-C_6 アルキル；必要に応じて置換された C_1-C_6 アルコキシ；およびハロ、好ましくはフルオロが挙げられ、ここで、該部分の左側が L^2 に結合している

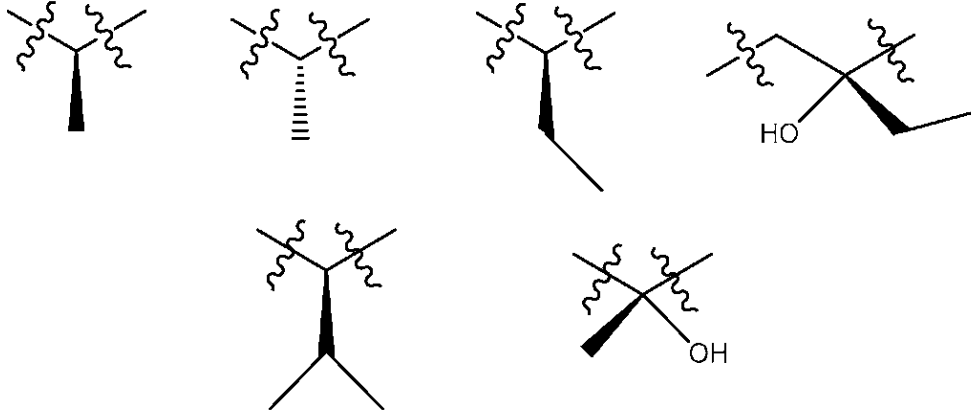
50

）からなる群から選択される、
実施形態 4 1 ～ 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 8 3 】

実施形態 4 8 . L^3 が、

【 化 1 1 2 】



10

およびこれらの必要に応じて置換されたバージョン（式中、1 ～ 5 個、好ましくは、1 ～ 3 個の水素原子が必要に応じて置換されており、好ましい置換基としては、以下に限定されないが、1 ～ 3 個のハロ（例えばフルオロなど）および／または $C_1 - C_6$ アルコキシで必要に応

20

じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル；必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ；および、ハロ、好ましくはフルオロが挙げられる）からなる群から選択され、ここで、該部分の左側が L^2 に結合している、

実施形態 4 1 ～ 4 6 のいずれか 1 つに記載の方法。

【 0 5 8 4 】

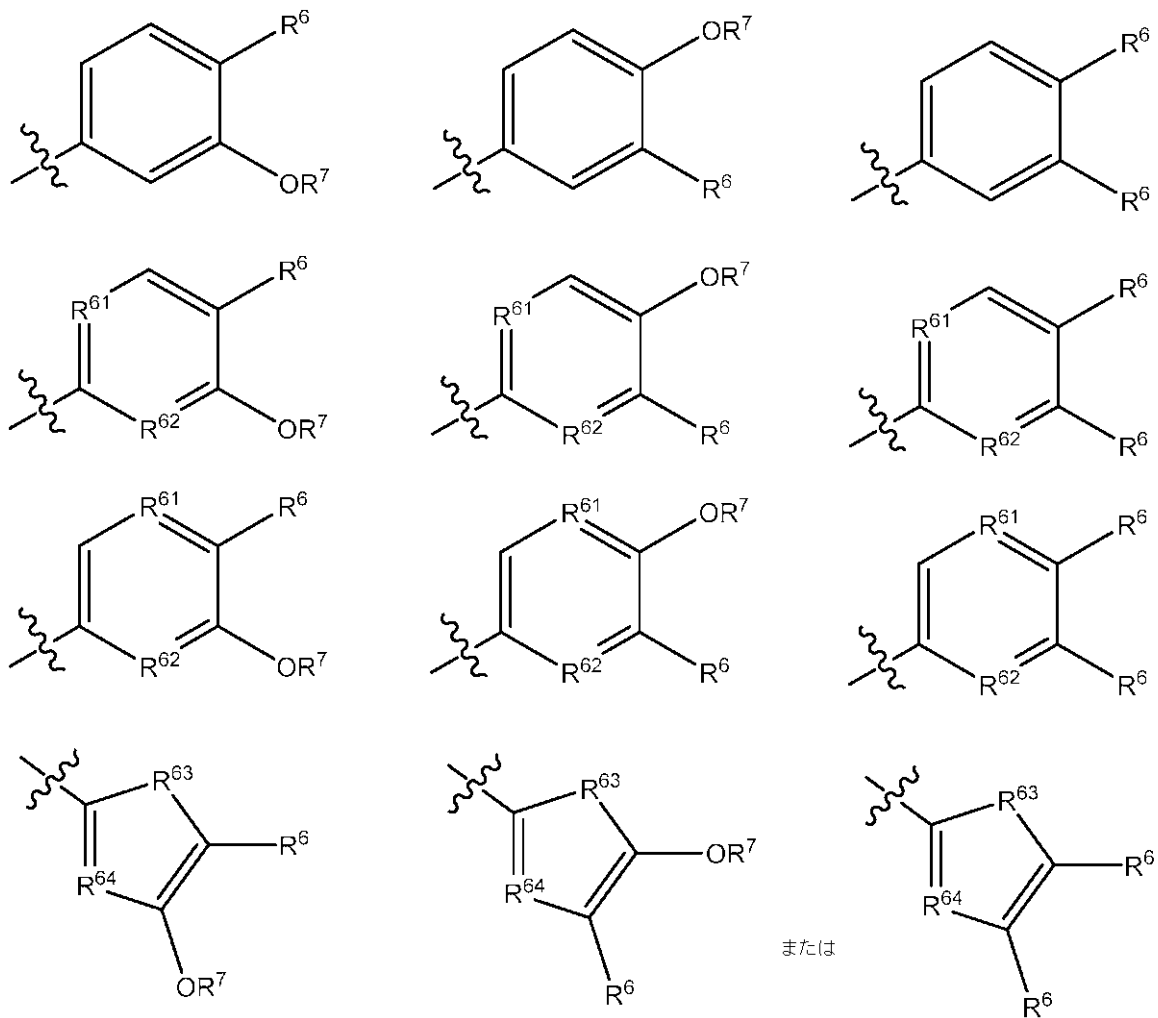
実施形態 4 9 . B が、

30

40

50

【化 1 1 3】



からなる群から選択され、ここで、

各 R^6 は独立して水素、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルコキシ、またはハロであり；

各 R^7 は独立して必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_6$ アルキニル、必要に応じて置換された $C_3 - C_8$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロアリアル、必要に応じて置換された $C_3 - C_{10}$ ヘテロシクリル、または必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリアル（例えば必要に応じて置換されたフェニルなど）であるか；または

R^6 と R^7 は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；または 2 つの R^6 基は、それらが結合する原子と共に、必要に応じて置換された 5 ～ 7 員環を形成する；

各 R^{61} および各 R^{62} は独立して、N または CH であり、ただし、 R^{61} と R^{62} の少なくとも一つは N であり、

各 R^{63} は独立して NR^{90} 、S、または O であり；

各 R^{64} は独立して N または CH であり；そして、

各 R^{90} は独立して水素または R^7 である、

実施形態 41 ～ 48 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0585】

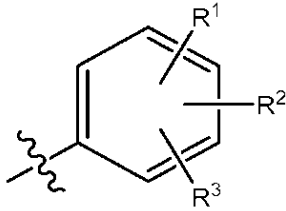
実施形態 50. B が、

30

40

50

【化 1 1 4】



(式中、

各 $R^1 \sim R^3$ は、独立して、H、ハロ、必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキル、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル、もしくは $-OR^{20}$ であるか、または $R^1 \sim R^3$ のうちの 2 つが隣接する炭素原子上にある場合には、2 つのそのような置換基は、それらが結合する原子と共に必要に応じて置換された 5～7 員環を形成し；

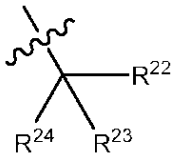
10

R^{20} は、 $(CH_2)_w - R^{21}$ 、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、または必要に応じて置換された $C_1 - C_6$ アルキルであり、；

R^{21} は、必要に応じて置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、必要に応じて置換された $C_6 - C_{10}$ アリール、必要に応じて置換された 5～15 員のヘテロアリール、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル、必要に応じて置換された $C_1 - C_{10}$ アルキル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルケニル、必要に応じて置換された $C_2 - C_{10}$ アルキニル、必要に応じて置換された 4～15 員のヘテロシクリル)、または

20

【化 1 1 5】



(式中、各 $R^{22} \sim R^{24}$ は、独立して、必要に応じて置換された $C_1 - C_3$ アルキルもしくはヒドロキシであるか、または $R^{22} \sim R^{24}$ のうちの 2 つが、それらが結合する炭素原子と共に 3～7 員環を形成し；

w は、1、2、3、4 または 5 である)

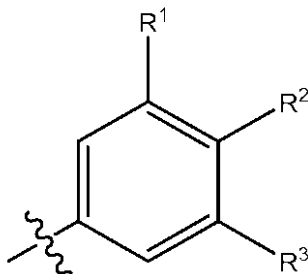
30

である、実施形態 41～48 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0 5 8 6】

実施形態 51．B が、

【化 1 1 6】



40

である、実施形態 50 に記載の方法。

【0 5 8 7】

実施形態 52． R^1 が H である、実施形態 51 に記載の方法。

【0 5 8 8】

実施形態 53． R^3 が、H または $-OR^{20}$ である、実施形態 51 に記載の方法。

【0 5 8 9】

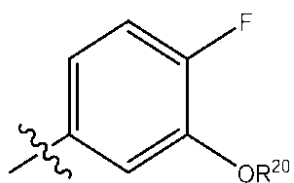
実施形態 54． R^2 が、F または H である、実施形態 51 に記載の方法。

50

【 0 5 9 0 】

実施形態 5 5 . B が、

【 化 1 1 7 】



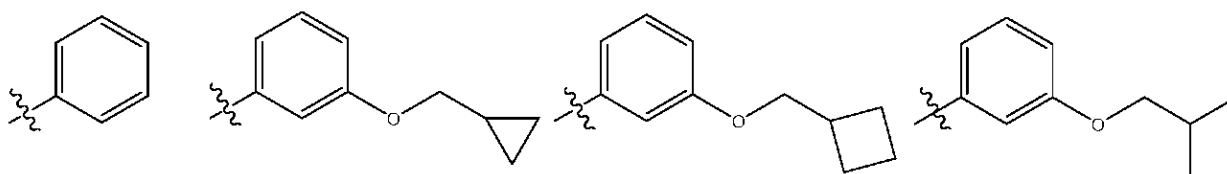
である、実施形態 5 1 に記載の方法。

10

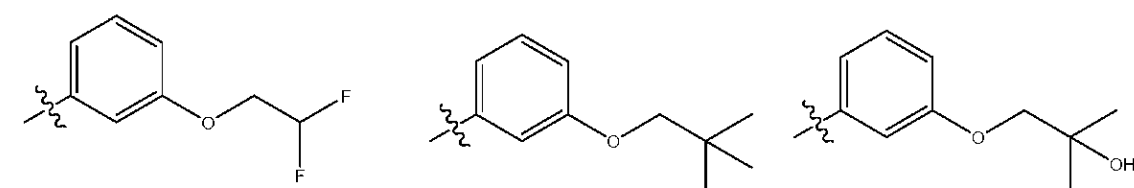
【 0 5 9 1 】

実施形態 5 6 . B が、

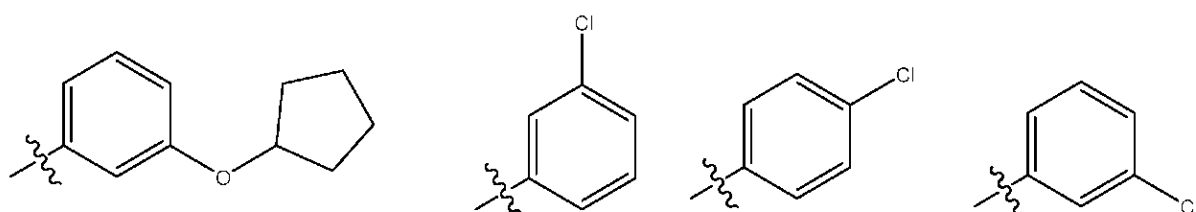
【 化 1 1 8 - 1 】



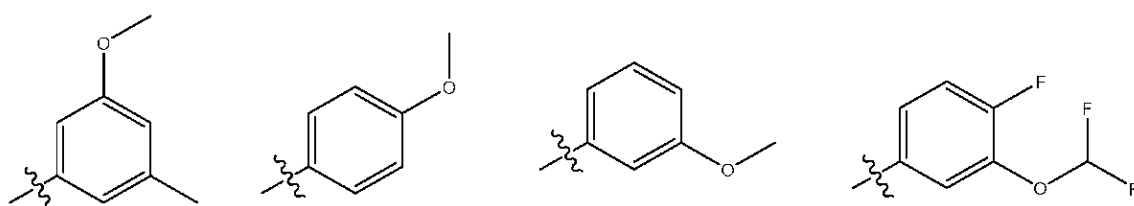
20



30

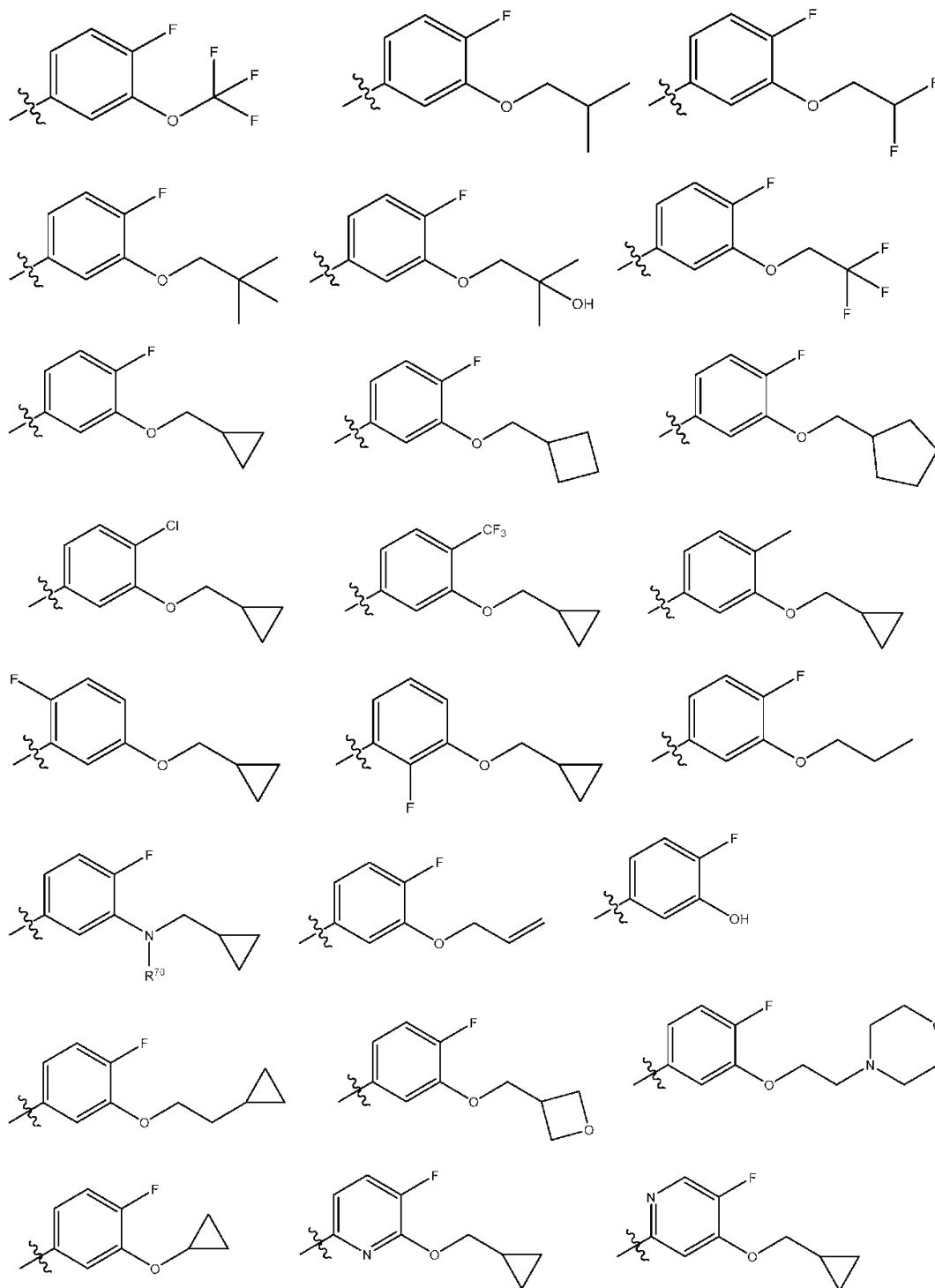


40



50

【化 1 1 8 - 2】



10

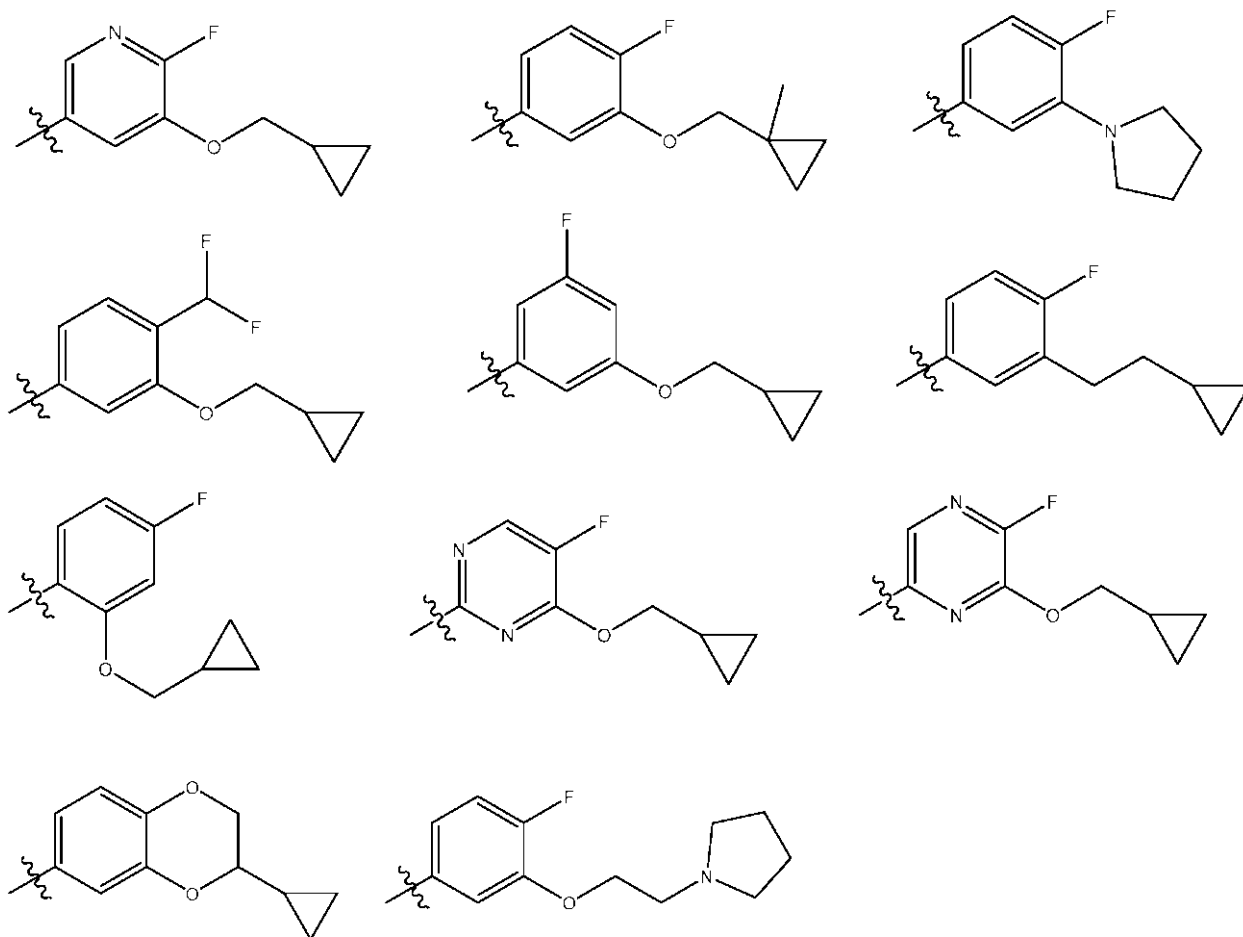
20

30

40

50

【化 1 1 8 - 3】



10

20

30

40

(式中

アルコキシ基はさらに必要に応じて置換されており、ここで、1～5つ、好ましくは1～3つの水素原子は必要に応じて置換されており、好ましい置換基には、1～3つのハロ、例えばフルオロ、および／またはC₁～C₆アルコキシで必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキル；必要に応じて置換されたC₁～C₆アルコキシ；ならびにハロ、好ましくはフルオロが含まれるが、これらに限定されず；

シクロプロピル基などの環部分は、1～3つのハロ、好ましくは1～2つのハロでさらに必要に応じて置換されており；

酸素原子と、環部分、例えばシクロプロピル基との間のメチレン基は、1～2つのC₁～C₆アルキル、好ましくはメチル、エチル、またはプロピル基で必要に応じて置換されており；

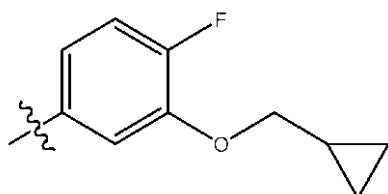
R⁷⁰は、必要に応じて置換されたC₁～C₁₀アルキルである)

からなる群から選択される、実施形態41～48のいずれか1つに記載の方法。

【0592】

実施形態57．Bが、

【化 1 1 9】



50

である、実施形態 5 6 に記載の方法。

【0593】

実施形態 5 8 . d U T P a s e 阻害剤が、表 1 ～ 9 から選択される化合物である、実施形態 1 ～ 4 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0594】

この発明は具体的にある種の態様、実施形態、および任意の特徴で開示されているが、そのような態様、実施形態、および任意の特徴の修正、改善、変更が当業者によって頼りにされ得、そのような修正、改善、および変更がこの開示の範囲内と考慮されることを理解すべきである。

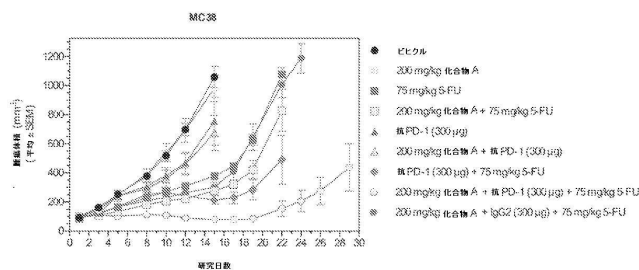
【0595】

この発明は本明細書では幅広く一般的に記載されている。属の開示内に入るより狭い種および亜属分類の各々はまた、本発明の一部を成す。さらに、本発明の特徴または態様が Markush 群の用語で記載されている場所では、当業者は本発明が、Markush 群のいずれかの個別メンバーまたはメンバーの亜群の用語で記載されていることを認識する。

【図面】

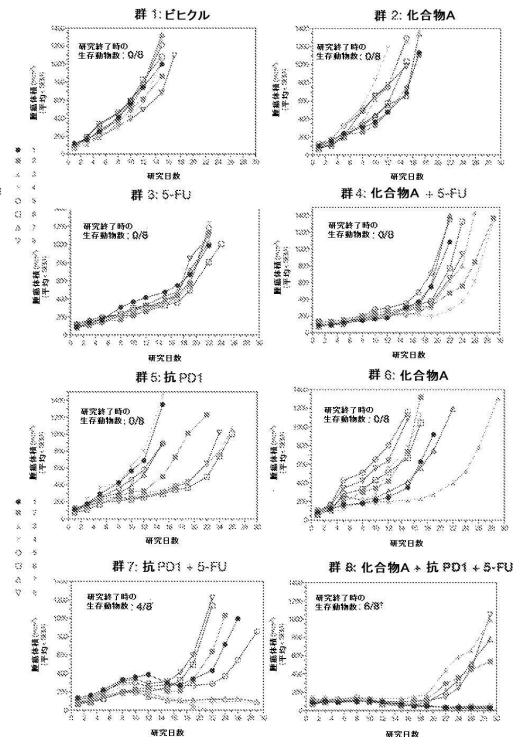
【図 1】

Figure 1



【図 2】

Figure 2



10

20

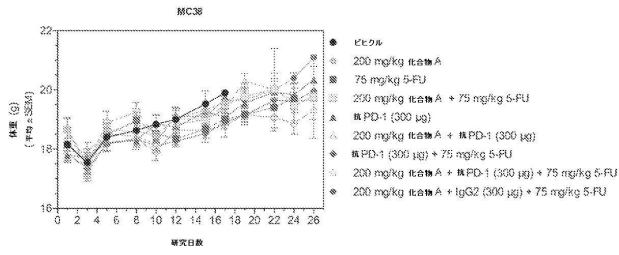
30

40

50

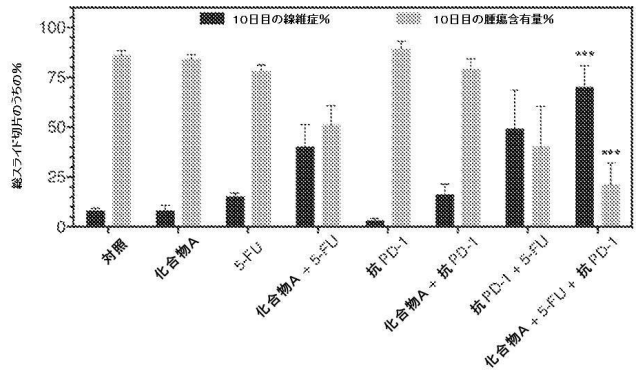
【図 3】

Figure 3



【図 4】

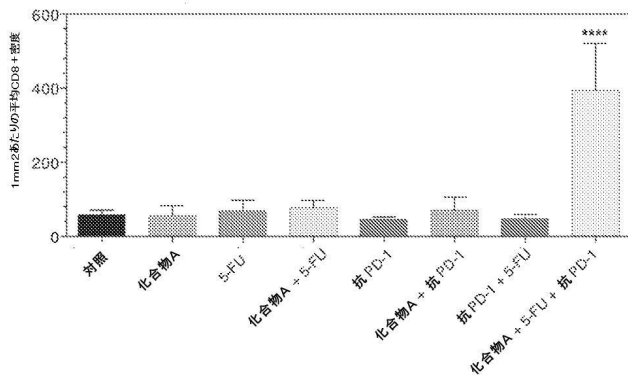
Figure 4



10

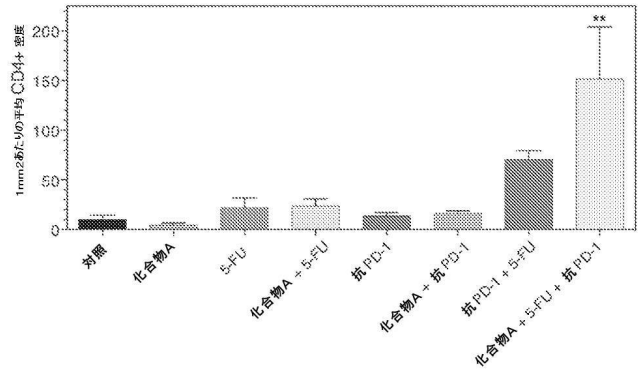
【図 5】

Figure 5



【図 6】

Figure 6



20

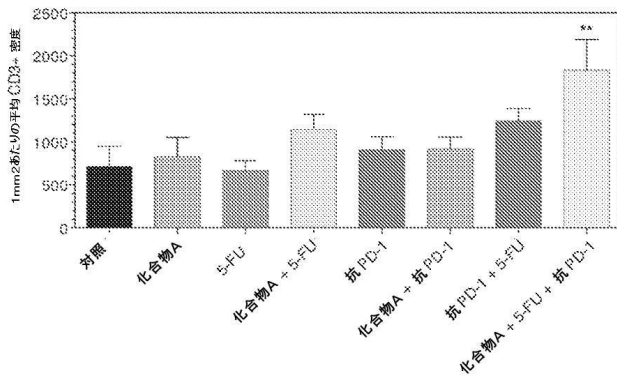
30

40

50

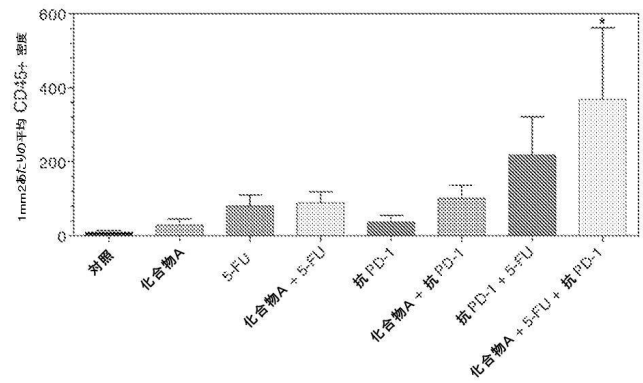
【図 7】

Figure 7



【図 8】

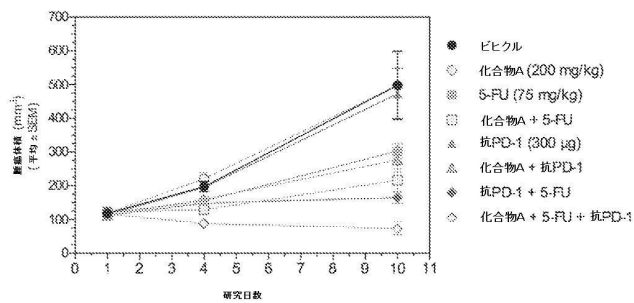
Figure 8



10

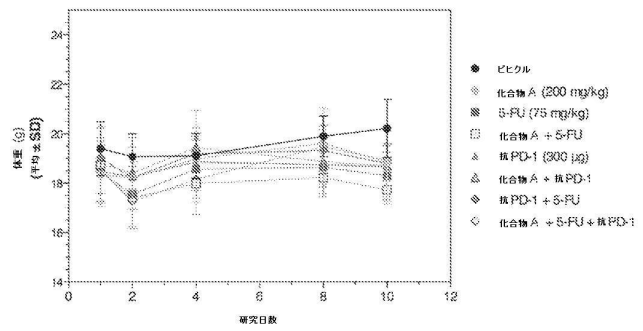
【図 9】

Figure 9



【図 10】

Figure 10



20

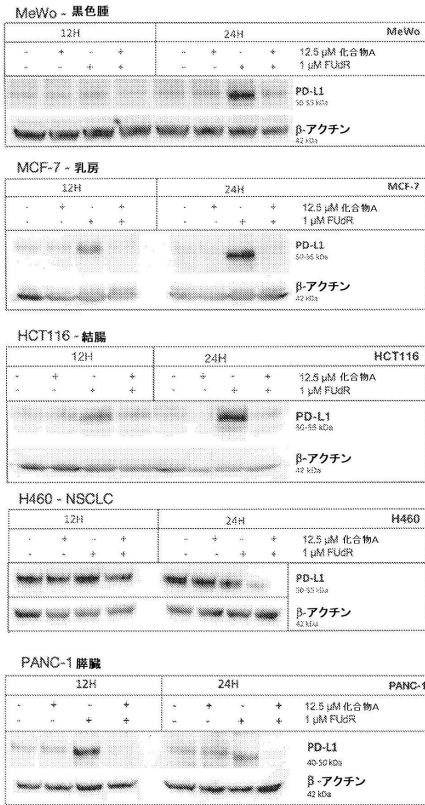
30

40

50

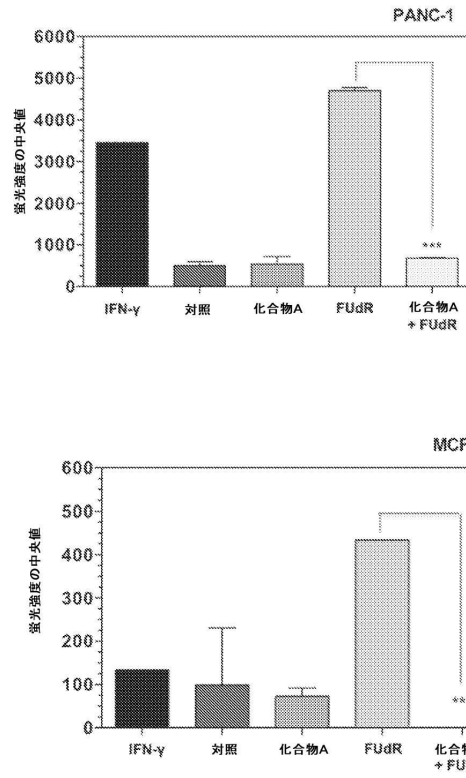
【図 1 1】

Figure 11



【図 1 2】

Figure 12

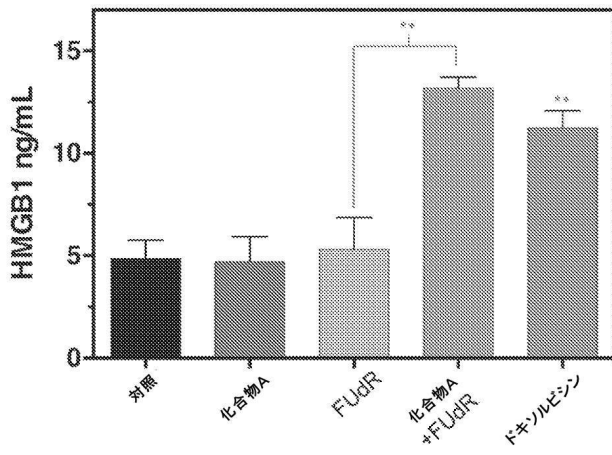


10

20

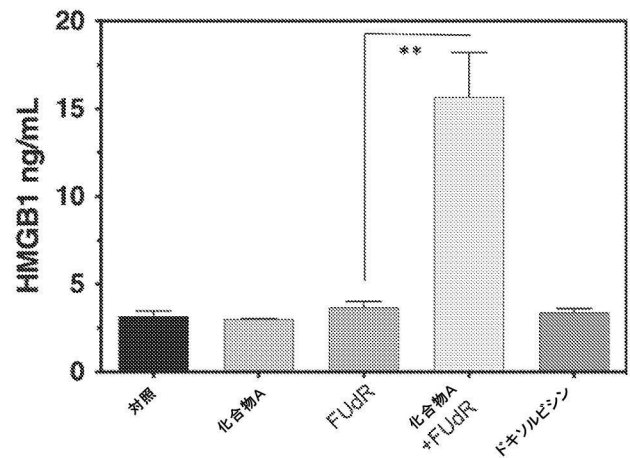
【図 1 3】

Figure 13



【図 1 4】

Figure 14



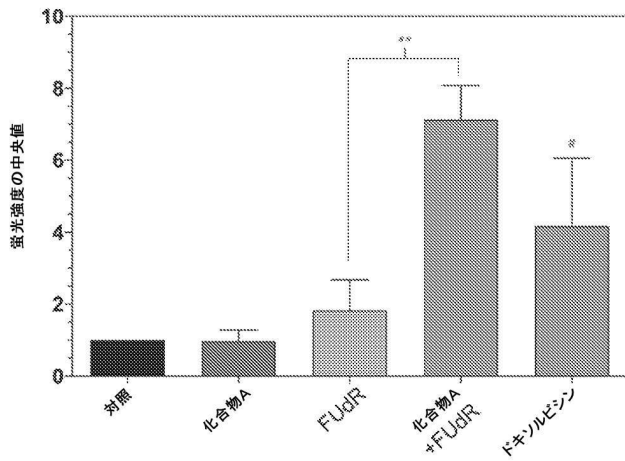
30

40

50

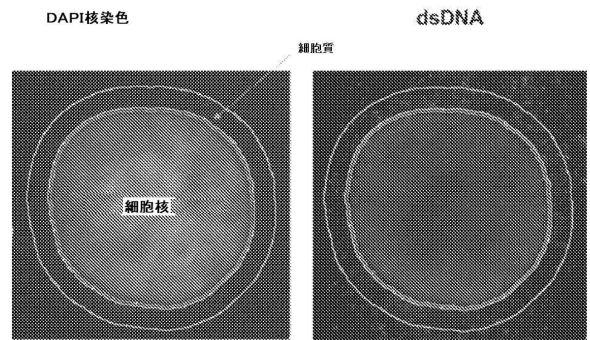
【図 15】

Figure 15



【図 16】

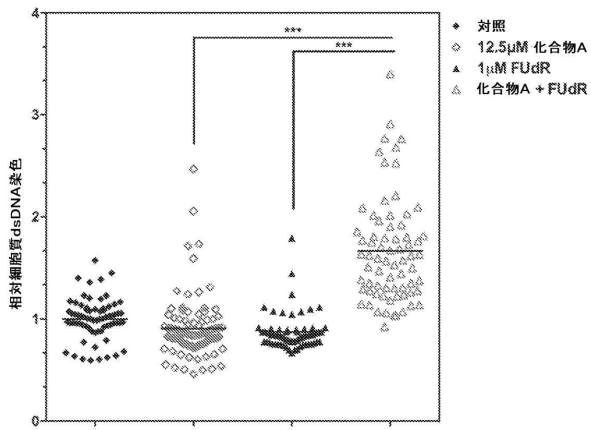
Figure 16



10

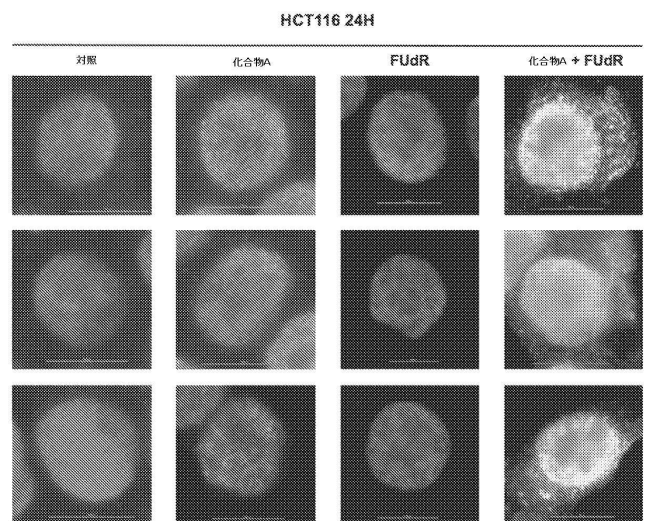
【図 17】

Figure 17



【図 18】

Figure 18



20

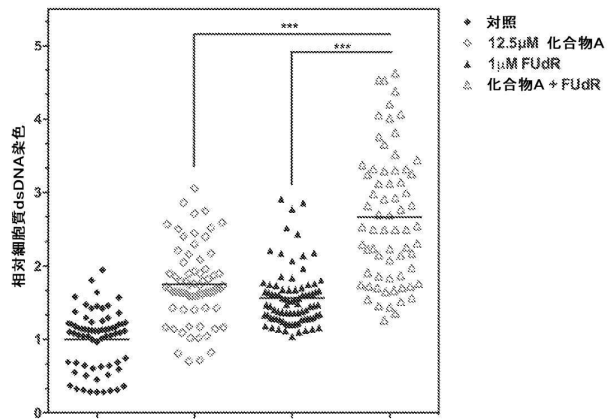
30

40

50

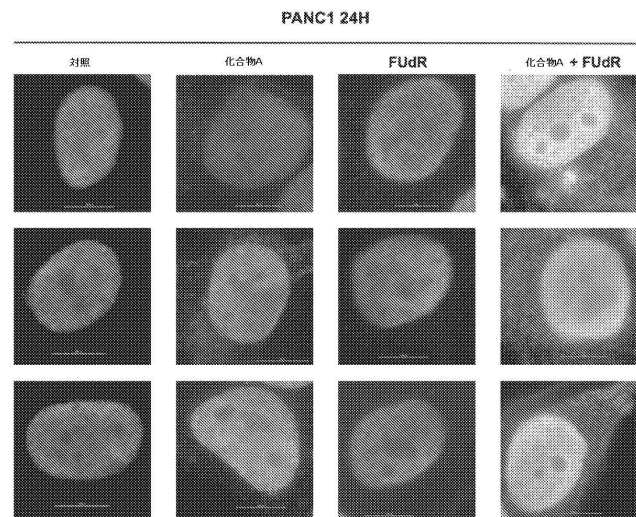
【図 19】

Figure 19



【図 20】

Figure 20



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/039248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4164 A61K31/4168 A61K31/506 A61K31/4178 A61K31/497
A61K31/4439 A61K31/501 A61K31/4245 A61K31/427 A61K31/4196
A61K31/454 A61K31/496 A61K31/433 A61K31/5377 A61K31/41

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, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 400 963 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO LTD [JP]) 14 November 2018 (2018-11-14)	1-11, 15-23, 28,29, 31-39 40-57
Y	page 1, paragraph [0003] page 3, paragraph [0013] page 7, paragraph [0021]-[0026] pages 14-22; examples 1-4 claims 1, 2, 4-10, 13-14, 15, ----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2021

Date of mailing of the international search report

08/12/2021

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Cielen, Elsie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/039248

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2017/006282 A1 (CV6 THERAPEUTICS LTD [GB]) 12 January 2017 (2017-01-12) page 43, paragraph [0176] pages 83-104, paragraph [0364]; table 1 page 104, paragraph [0365]; table 2 page 235, paragraph [0707] claims 1-21, 26 -----	1-11, 15-23, 28,29, 31-57
Y	WO 2017/006271 A1 (UNIV SOUTHERN CALIFORNIA [US]; CV6 THERAPEUTICS LTD [GB]) 12 January 2017 (2017-01-12) pages 125-126, paragraph 0473]-[0474][claims 1-19, 24, 25 pages 82-88; table 1 page 95, paragraph [0350] - page 96, paragraph [0353] -----	1-11, 15-23, 28,29, 31-57
X	US 2011/212467 A1 (LADNER ROBERT D [US] ET AL) 1 September 2011 (2011-09-01)	1-11, 15-19, 21,22
Y	page 2, paragraph [0008] claims 1-21 -----	40-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/039248

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

30

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

22, 23, 28, 33-36, 38, 39(completely); 1-11, 15-21, 29, 31, 32, 37
40-57(partially)

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2021/ 039248

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 22, 23, 28, 33-36, 38, 39(completely); 1-11, 15-21, 29, 31, 32, 37, 40-57(partially)

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises an antibody, including an anti-PD1 antibody, an anti-PD-L1 antibody, or an anti-CTLA-4 antibody, or antibody-drug conjugates.

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises an antibody, including an anti-PD1 antibody, an anti-PD-L1 antibody, or an anti-CTLA-4 antibody, or antibody-drug conjugates.

2. claims: 24(completely); 1-11, 15-21, 40-57(partially)

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises CAR therapies.

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises CAR therapies.

3. claims: 1-11, 15-21, 40-57(all partially)

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises cell therapies.

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises cell therapies.

4. claims: 25, 30(completely); 1-11, 15-21, 29, 31, 32, 37, 40-57(partially)

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/ US2021/ 039248

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises inhibitors or antagonists of an inhibitory immune checkpoint, activators or agonists of a stimulatory immune checkpoint optionally selected from an activating ligand or immune regulators, in as far as not comprise in the other inventions.

10

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises inhibitors or antagonists of an inhibitory immune checkpoint, activators or agonists of a stimulatory immune checkpoint optionally selected from an activating ligand or immune regulators, in as far as not comprise in the other inventions.

20

5. claims: 26(completely); 1-11, 15-21, 40-57(partially)

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises cancer vaccines.

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises cancer vaccines.

30

6. claims: 27(completely); 1-11, 15-21, 40-57(partially)

A method of enhancing a therapeutic efficacy of an immunotherapy agent in a subject in need thereof, comprising administering to the subject an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and the immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises oncolytic virus therapy.

A method of treating cancer in a subject in need thereof, the method comprising administering to the subject an effective amount of a dUTPase inhibitor and an effective amount of an immunotherapy agent, wherein the immunotherapy agent comprises oncolytic virus therapy.

40

7. claims: 12-20, 40-57(all partially)

A method for one or more of: a) stimulating cytoplasmic DNA

50

International Application No. PCT/ US2021/ 039248

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

release in a cancer cell; b) decreasing expression or activity of an inhibitory immune checkpoint molecule in a cancer cell that expresses the inhibitory immune checkpoint molecule; c) increasing expression or activity of a stimulatory immune checkpoint molecule in a cancer cell that expresses the stimulatory immune checkpoint molecule; d) inducing release or expression of a damage-associated molecule pattern (DAMP) protein from a cancer cell, the method comprising contacting the cancer cell with an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and an effective amount of an inhibitor of thymidylate biosynthesis.

8. claims: 12-20, 40-57(all partially)

A method for one or more of: a) stimulating cytoplasmic DNA release in a cancer cell; b) decreasing expression or activity of an inhibitory immune checkpoint molecule in a cancer cell that expresses the inhibitory immune checkpoint molecule; c) increasing expression or activity of a stimulatory immune checkpoint molecule in a cancer cell that expresses the stimulatory immune checkpoint molecule; d) inducing release or expression of a damage-associated molecule pattern (DAMP) protein from a cancer cell, the method comprising contacting the cancer cell with an effective amount of a deoxyuridine triphosphatase (dUTPase) inhibitor and an effective amount of an anthracycline or other topoisomerase II inhibitor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/039248

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3400963	A1	14-11-2018	AU 2017205531 A1	19-07-2018
			EP 3400963 A1	14-11-2018
			EP 3693019 A1	12-08-2020
			JP 6871868 B2	19-05-2021
			JP 2020164549 A	08-10-2020
			JP W02017119484 A1	06-12-2018
			KR 20180100653 A	11-09-2018
			MA 43590 A	14-11-2018
			RU 2018128796 A	10-02-2020
			TW 201726172 A	01-08-2017
			US 2019046639 A1	14-02-2019
			WO 2017119484 A1	13-07-2017
			ZA 201804538 B	25-09-2019

WO 2017006282	A1	12-01-2017	AU 2016290987 A1	01-03-2018
			BR 112018000248 A2	04-09-2018
			CA 2991468 A1	12-01-2017
			CN 107922330 A	17-04-2018
			EA 201890247 A1	31-07-2018
			EP 3319939 A1	16-05-2018
			HK 1248679 A1	19-10-2018
			IL 256221 A	30-06-2021
			JP 6836589 B2	03-03-2021
			JP 2018524403 A	30-08-2018
			JP 2021006575 A	21-01-2021
			US 2018186737 A1	05-07-2018
			US 2018194736 A1	12-07-2018
			US 2020255385 A1	13-08-2020
			WO 2017006282 A1	12-01-2017

WO 2017006271	A1	12-01-2017	US 2018194740 A1	12-07-2018
			US 2020325105 A1	15-10-2020
			WO 2017006271 A1	12-01-2017

US 2011212467	A1	01-09-2011	US 2011212467 A1	01-09-2011
			WO 2010025308 A2	04-03-2010

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類 F I テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/68 (2017.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	47/68	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 K	39/12 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T
A 6 1 K	31/513 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 K	31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	39/12	
		A 6 1 K	31/513	
		A 6 1 K	31/4166	
		A 6 1 K	39/395	Y
		A 6 1 K	39/395	C
		A 6 1 K	39/395	E

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,N
E,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,K
E,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,N
G,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

弁護士 山本 健策

- (72)発明者 ラドナー, ロバート ディー.
イギリス国 ビーティー 1 8 9 ビーエックス ダウン, ハリウッド, チャーチ ロード 1 0 0
- (72)発明者 マリガン, カール アンドリュウ
イギリス国 ビーティー 4 2 ダブリュージー ベルファスト, ザ ウォルド ガーデン 5
- (72)発明者 ウィルソン, ピーター マイケル
イギリス国 ビーティー 3 9 0 ディーエル アントリム, バリークレア, パークゲート, ホー
リーバンク ロード 5 5
- (72)発明者 ウィルソン, メリッサ ジェイ. ラボンテ
イギリス国 ビーティー 3 9 0 ディーエル アントリム, バリークレア, パークゲート, ホー
リーバンク ロード 5 5

F ターム (参考) 4C076 AA95 BB01 BB13 BB15 BB16 BB22 BB25 BB28 BB29 BB30
BB32 CC07 CC27 CC29 CC41 EE59 FF31 FF68

4C084 AA20 MA13 MA28 MA31 MA52 MA55 MA56 MA57 MA59 MA60
MA65 MA66 MA67 NA05 NA13 NA14 ZB071 ZB072 ZB091 ZB092 ZB261
ZB262 ZB271 ZB272 ZC751

4C085 AA03 AA13 AA14 AA25 AA26 BA51 BB33 BB34 BB35 BB36
BB37 CC08 CC22 CC23 DD62 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG06
GG08 GG10

4C086 AA01 AA02 BC38 BC43 GA16 MA02 MA04 NA05 NA13 NA14
ZB26 ZB27 ZC20 ZC75