

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6692826号
(P6692826)

(45) 発行日 令和2年5月13日 (2020.5.13)

(24) 登録日 令和2年4月17日 (2020.4.17)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 H 21/04 (2006.01)
A 6 1 K 31/7084 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)

C O 7 H 21/04 C S P Z
 A 6 1 K 31/7084 Z N A
 A 6 1 P 35/00
 A 6 1 P 37/06
 A 6 1 P 3/10

請求項の数 16 (全 200 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-547400 (P2017-547400)
 (86) (22) 出願日 平成28年3月9日 (2016.3.9)
 (65) 公表番号 特表2018-509409 (P2018-509409A)
 (43) 公表日 平成30年4月5日 (2018.4.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/021597
 (87) 国際公開番号 W02016/145102
 (87) 国際公開日 平成28年9月15日 (2016.9.15)
 審査請求日 平成31年2月12日 (2019.2.12)
 (31) 優先権主張番号 62/131, 235
 (32) 優先日 平成27年3月10日 (2015.3.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 515319965
 アドゥロ バイオテック, インク.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
 710, バークレー, ハイツ アベニ
 ュー 740
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100153693
 弁理士 岩田 耕一
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

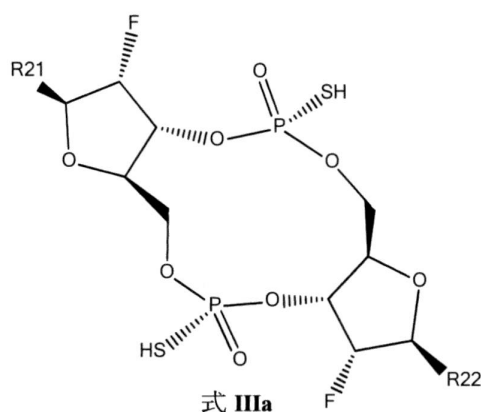
(54) 【発明の名称】 「インターフェロン遺伝子刺激因子」依存性シグナル伝達の活性化のための組成物及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I I I a :

【化1】



の構造を有する化合物、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であって、式中、R 2 1 及び R 2 2 は、独立して、N 9 位を介して前記構造に結合するグアニンまたはアデニンであり、ただし、R 2 1 及び R 2 2 がともにグアニンであることはない、前記化合物、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物。

【請求項 2】

R 2 1 及び R 2 2 がともにアデニンである、請求項 1 に記載の化合物。

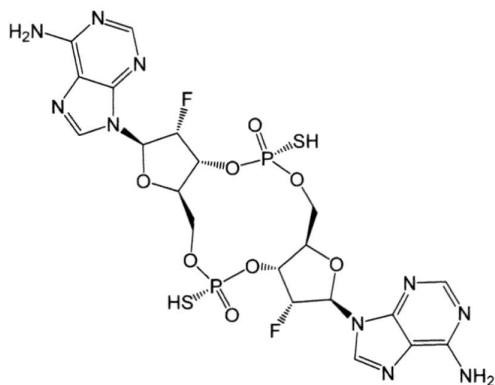
【請求項 3】

R 2 1 がアデニンであり、R 2 2 がグアニンである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

構造：

【化 2】

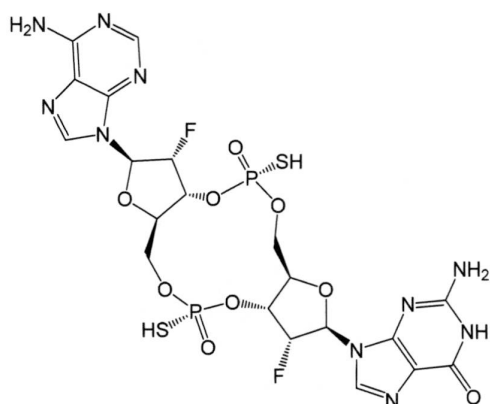


を有する化合物 3' 3' - RR - (2' F - A) (2' F - A)、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物。

【請求項 5】

構造：

【化 3】



を有する化合物 3' 3' - RR - (2' F - G) (2' F - A)、またはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物。

【請求項 6】

前記化合物が、そのナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、アンモニウム、ジエチルアミン、オラミン、ベンザチン、ベネタミン、トロメタミン (2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-1, 3-ジオール)、モルホリン、エポラミン、ピペリジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジ

ルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、トリ(2-ヒドロキシエチル)アミン、クロプロカイン、コリン、デアノール、イミダゾール、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、グルカミン、コリジン、キニーネ、キノロン、エルブミン、リジン、またはアルギニン塩である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物がそのナトリウム塩である、請求項1から5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

請求項1から7のいずれか一項に記載の1つ以上の化合物及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項9】

請求項1から7のいずれか一項に記載の1つ以上の化合物、別の治療薬、及び医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項10】

疾患の治療用のものである、請求項8または9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記疾患が、がんである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

放射線療法、外科手術、化学療法、または免疫療法からなる群から選択される1つ以上のがん治療と組み合わせて用いられる、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記疾患が、がん、臓器移植の急性拒絶、I型糖尿病、関節リウマチ、乾癬、クローン病、再狭窄、及びアレルギー性喘息からなる群から選択されるものである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項14】

抗体依存性細胞傷害性を誘導する1つ以上の治療抗体と組み合わせて用いられる、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

がんの治療に用いる、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項16】

がん、臓器移植の急性拒絶、I型糖尿病、関節リウマチ、乾癬、クローン病、再狭窄、及びアレルギー性喘息からなる群から選択される疾患の治療に用いる、請求項1から7のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2015年3月10日に出願された米国仮出願第62/131,235号の優先権を主張する。該仮出願は、参照することによってその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、E F S - W e bを介してA S C I Iフォーマットで提出した、参照することによってその全体が本明細書に組み込まれる配列表を含む。2016年3月9日に作成した該A S C I Iのコピーは、名称がA N Z 1 0 0 4 P C T _ S e q L i s t i n g . t x tであり、サイズは22キロバイトである。

【背景技術】

【0003】

10

20

30

40

50

本発明の背景技術に関する以下の考察は、単に読み手が本発明を理解するのに助けるために提供するに過ぎず、本発明に対し従来技術を類型化することも構成要素とすることも認めていない。

【0004】

免疫回避の基礎となる機序に関する新たな洞察は、免疫チェックポイント阻害剤または他の治療との組み合わせにより、直接または間接的に、治療的ワクチン接種の効力を高める併用療法計画と一緒に、ワクチンまたは免疫変調成分の開発の基礎をなしている。これらのワクチンまたは免疫変調成分は、標的悪性腫瘍に対して特異的な腫瘍特異的CD4⁺及びCD8⁺T細胞からなり、抗腫瘍反応及び臨床的利点をもたらす、有効な適応免疫反応をプライムまたはブーストすることができる。自然免疫系が標的リガンドに係合される方法は、適応反応の進行を具体化し、それ自体にワクチン及び免疫刺激剤の設計を与える (Reed et al., Trends Immunol., 30: 23-32, 2009; Dubensky and Reed, Semin. Immunol., 22: 155-61, 2010; Kastenmuller et al., J. Clin. Invest., 121: 1782-1796, 2011; Coffman et al., Immunity, 33: 492-503, 2010)。

10

【0005】

環状ジヌクレオチドCDNである環状ジAMP (*Listeria monocytogenes* 及び他の細菌によって産生される) ならびにその類似体である環状ジGMP及び環状GMP-AMP (cGAMP) は、病原体関連分子パターン (PAMP) として宿主細胞に認識され、インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING) として知られる病原体認識受容体 (PRR) に結合する。STINGは、宿主である哺乳類細胞の細胞質内のアダプタータンパク質であり、TANK結合キナーゼ (TBK1) -IRF3及びNF-κBシグナル伝達軸を活性化し、自然免疫を強く活性化するIFN-β及び他の遺伝子産物を誘導する。STINGは、宿主細胞質ゾル監視経路の構成要素であり (Vance et al., 2009)、これは、細胞内の病原体による感染を感知し、それに応じてIFN-βの産生を誘導し、抗原特異的CD4及びCD8T細胞の両方ならびに病原体特異抗体からなる適応防御病原体特異的免疫反応の発達につながることが今や認められている。環状プリンジヌクレオチドの例は、例えば：米国特許第7,709,458号及び第7,592,326号；特許出願WO2007/054279、WO2014/093936、及びWO2014/189805；並びにYan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5631 (2008) に多少詳しく述べられている。

20

30

【0006】

ヒトオリゴアデニル酸シターゼである環状GMP-AMPシターゼの触媒ドメインにかなりの構造的相同性がある未同定のマウス遺伝子が、哺乳類細胞におけるSTING結合性CDNの産生に関与する酵素であることが報告された。Sun et al., Science 339 (6121): 786-91, 2013. 環状GMP-AMPシターゼ (cGAS) と呼ばれる本酵素は、DNAの存在下で、ATPとGTPからのcGAMPの合成を触媒する。このcGAMPは次に、二次メッセンジャーとして機能し、STINGに結合し、これを活性化する。これらcGASによって産生されるCDNは、それらが独特のホスホジエステル結合を有するという点において、細菌によって産生されるCDNとは構造的に異なっていた。従って、細菌によって産生されるCDNがビス-3',5'結合を2つのヌクレオチド間に含むのに対して、哺乳類のCDNは1つの2',5'結合及び1つの3',5'結合、すなわち、いわゆる「混合結合 (ML) または非標準的CDNを含んでいた。これら2',5'-3',5'分子は、細菌c-ジ-GMPより300倍も高いnMの親和性でSTINGに結合する。

40

【0007】

ヒトSTING (hSTING) はまた、ビス-3',5' (標準的) CDNには耐性

50

であるが、2', 5'-3', 5' (非標準、混合結合) CDNにはそうではない、232位でヒスチジンをコードする対立遺伝子を含めた既知の多型性を有する (Diner et al., Cell Reports 3, 1355-61, 2013; Jin et al., Genes and Immunity, 12: 263-9, 2011)。hSTING遺伝子における1つのヌクレオチド多型が、細菌誘導性標準的CDNに対する反応性に影響を与えることが報告されている (Diner et al., 2013; Gao et al., Cell 154, 748-762, 2013; Conlon et al., J. Immunol. 190: 5216-5225, 2013)。hSTINGの5つのハプロタイプが報告されており (WT、REF、HAQ、AQ、及びQ対立遺伝子)、これらは、アミノ酸の71、230、232、及び293位で異なる (Jin et al., 2011; Yi et al., PLOS One 8: e77846, 2013)。hSTINGを発現する細胞は、ビスー (3', 5') 結合を有する細菌CDNであるcGAMP、c-ジ-AMP、及びc-ジ-GMPでの刺激に対してほとんど反応しないが、内因的に産生されたcGAS産物であるMLcGAMPには反応すると報告されている (Diner et al., 2013)。従って、2', 5'-3', 5'分子は、hSTING標的化に関してはるかに強力な生理的リガンドの典型となることが示唆されている (Zhang et al., Mol. Cell. 51: 226-35, 2013; Xiao and Fitzgerald, Mol. Cell 51: 135-39, 2013)。

10

20

【0008】

発明の概要

本発明は、疾患に対する免疫反応を調節する組成物及び方法を提供することを目的とする。本発明はさらに、哺乳類、好ましくはヒトのSTINGの活性化に使用する際に改良された特性を呈する環状プリンジヌクレオチド類似体を提供する組成物及び方法を提供することを目的とする。本発明はさらに、がんの治療用の組成物及び方法を提供することを目的とする。

【0009】

第一の態様において、本発明は：インターフェロン遺伝子刺激因子 (「STING」) に結合し、STING依存性I型インターフェロンの産生を、少なくとも1つのヒト (h) STING対立遺伝子を用いて測定した場合に、ビスー3', 5' c-ジ-GMP (すなわち、3'3'-(G)(G))、ビスー3', 5' c-ジ-AMP (すなわち、3'3'-(A)(A)もしくはCDA)、またはビスー3', 5' c-GMP-AMP (すなわち、3'3'-(G)(A)もしくはcGAMP) の1つ以上 (好ましくはそれらの各々) より少なくとも10倍低い濃度で刺激する、1つ以上のモノーもしくはジ-フルオロ置換ビスー3', 5'環状プリンジヌクレオチド (「モノーまたはジ-F-CDN化合物」)、またはそれらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を含む組成物を提供する。好ましくは、これは、Ishikawa, H., and Barber, G. N. (2008). Nature 455, 674-678に記載のhSTING (REF) 対立遺伝子であって、そのタンパク質配列が、NCBI参照配列NP_938023 (配列番号1; 図6)である対立遺伝子を用いて測定される。これは、後述するように、機能性STINGを内生的に発現しないが、hSTING (REF) 対立遺伝子を安定に発現するように改変された哺乳類細胞株 (例えば、HEK293T細胞) を用いてインビトロで最も好ましく測定される (例えば、実施例12参照)。

30

40

【0010】

関連する態様において、本発明は：少なくとも1つのヒトSTINGタンパク質を用いて測定した場合に、ビスー3', 5' c-ジ-GMP (すなわち、3'3'-(G)(G))、ビスー3', 5' c-ジ-AMP (すなわち、3'3'-(A)(A)もしくはCDA)、またはビスー3', 5' c-GMP-AMP (すなわち、3'3'-(G)(A)

50

）もしくはc G A M Pの1つ以上より少なくとも10倍高い親和性で、少なくとも1つのヒトS T I N G対立遺伝子のタンパク質産物に結合する1つ以上のモノーまたはジ－F－C D N化合物を含む組成物を提供する。好ましくは、これは、後述するように、記載のh S T I N G (R E F) 対立遺伝子 (I s h i k a w a , H . , a n d B a r b e r , G . N . (2 0 0 8) . N a t u r e 4 5 5 , 6 7 4 – 6 7 8) によってコードされる単離されたタンパク質であって、そのタンパク質配列がN C B I 参照配列N P _ 9 3 8 0 2 3であるタンパク質を用い、視差走査蛍光分析等の方法を用いて測定される (例えば、実施例11参照)。

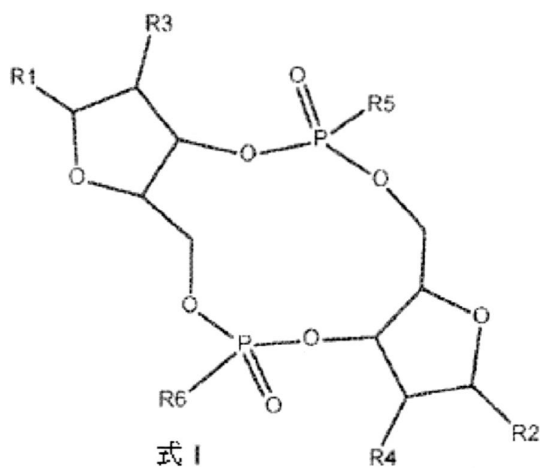
【0011】

後述するように、本発明のビス－3′, 5′環状プリンジヌクレオチドの遊離の2′－ヒドロキシルの一方または両方のフルオロ置換で、ヒトS T I N Gへのそれらの結合が実質的に改良される。複数の2′－フルオロ置換C D Nが本発明で用途を見出す。好ましい2′－フルオロ置換C D Nとしては、c－ジ－A M P、c－ジ－G M P、c－ジ－I M P、c－A M P－G M P、c－A M P－I M P、c－G M P－I M P、及び類似体、またはそれらのプロドラッグもしくは医薬的に許容される塩の2′－ヒドロキシルの一方または両方の置換によって得られるものが挙げられるがこれらに限定されない。このリストは、限定することを意図しない。モノーまたはジ－F－C D N化合物のさらなる態様及び実施形態は、後述する。

【0012】

第二の態様において、本発明は、式I：

【化1】



【0013】

のモノーまたはジ－フルオロ置換3′, 5′－3′, 5′環状プリンジヌクレオチド (モノーまたはジ－F－C D N) 化合物、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。式中、R 1及びR 2の各々は、独立してプリンであり；R 3及びR 4の各々は、独立してH、O H、またはFであり、ただし、R 3及びR 4のうち的一方または両方はFであり；R 5及びR 6の各々は、独立してO HまたはS Hである。

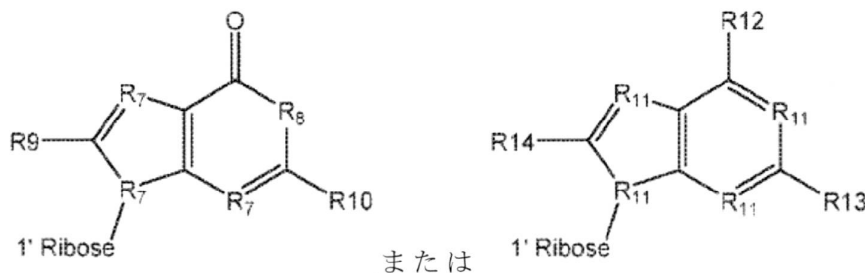
【0014】

第二の態様の特定の実施形態では、R 5及びR 6の各々はS Hである。R 5及びR 6の各々がS Hである場合の好ましい実施形態では、該組成物は1つ以上の実質的に純粋なS p, S p, R p, R p, S p, R p、またはR p, S p立体異性体を含む。いくつかの実施形態では、該組成物は、1つ以上の実質的に純粋なR p, R p立体異性体を含む。

【0015】

本明細書に記載の化合物で用途を見出し得るプリンR 1及びR 2は、以下の一般的構造を有する：

【化 2】



【0016】

式中：

R 7 または R 1 1 の各々は、独立して $-CR-$ または $-N-$ であり；R 8 は、 $-C(R)_2-$ 、 $-O-$ 、または $-NR-$ であり；R 9、R 1 0、R 1 2、R 1 3、または R 1 4 の各々は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR$ 、 $-SR$ 、 $-N(R)_2$ 、 $-C(O)R$ 、 $-CO_2R$ 、 $-S(O)R$ 、 $-S(O)_2R$ 、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)R$ 、 $-N(R)C(O)R$ 、 $-N(R)N(R)_2$ 、 $-C=NO$ 、 $-N(R)C(O)N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2N(R)_2$ 、 $-N(R)SO_2R$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、または、任意に置換される置換基からなる群から選択され、該置換基は、 C_{1-12} 脂肪族、フェニル、3-7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式炭素環式環、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-2 個のヘテロ原子を有する 3-7 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロ環式環、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロ環式環、及び、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員のヘテロアリアル環からなる群から選択され、ここで、各 R は、独立して、 C_{1-12} 脂肪族、フェニル、3-7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式炭素環式環、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-2 個のヘテロ原子を有する 3-7 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロ環式環、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロ環式環、及び、窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-3 個のヘテロ原子を有する 5-6 員のヘテロアリアル環からなる群から選択される、任意に置換される置換基であるか、または、同じ窒素上の 2 つの R 基は、それらの介在原子と一緒に任意に置換される 3-7 員の飽和、部分不飽和、もしくは窒素、酸素、もしくはイオウから独立して選択される 1-4 個のヘテロ原子を有するヘテロアリアル環を形成する。 C_{1-12} 脂肪族、フェニル、3-7 員の飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環式環、7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式炭素環式環、3-7 員の飽和もしくは部分不飽和ヘテロ環式環、7-10 員の飽和もしくは部分不飽和二環式ヘテロ環式環、及び 5-6 員のヘテロアリアル環の各々、または同じ窒素上の、一緒になって 3-7 員の飽和、部分不飽和、もしくはヘテロアリアル環を形成する 2 つの R 基は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ、及び C_{1-6} ジアルキルアミノからなる群から選択される、1-5、1-4、1-3、1-2、もしくは 1 つの、独立して選択される置換基で任意に置換される。

【0017】

第二の態様の特定の実施形態及びその実施形態では、R 1 及び R 2 の各々は、独立してアデニン、グアニン、イソグアニン、ヒポキサンチン、及びキサンチンまたはそれらの類似体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、R 1 及び R 2 の各々は、独立してアデニンまたはグアニンである。いくつかの実施形態では、R 1 または R 2 のうちの一方がアデニンであり、R 1 または R 2 のうちの他方がグアニンであり；R 1 及び R 2 の

10

20

30

40

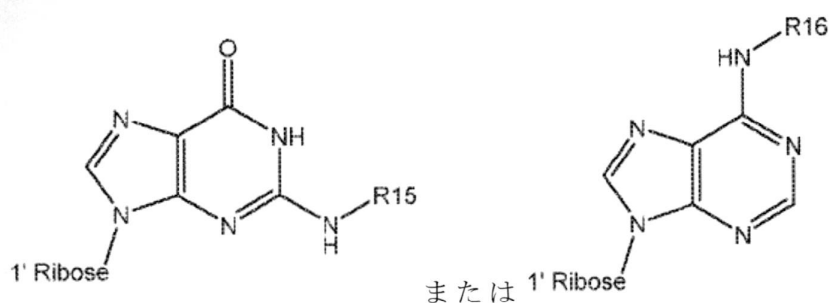
50

各々はアデニンであり；または、R 1 及び R 2 の各々はグアニンであるか、もしくは、それぞれの場合でもなければそれらの類似体である。好ましい実施形態では、R 1 及び R 2 は独立してアデニンまたはグアニンであり、ただし、R 1 及び R 2 がともにグアニンであることもその類似体であることもない。

【0018】

第二の態様のいくつかの実施形態及びその実施形態では、R 5 及び R 6 の各々は S H であり、R 1 及び R 2 は独立して：

【化 3】



10

【0019】

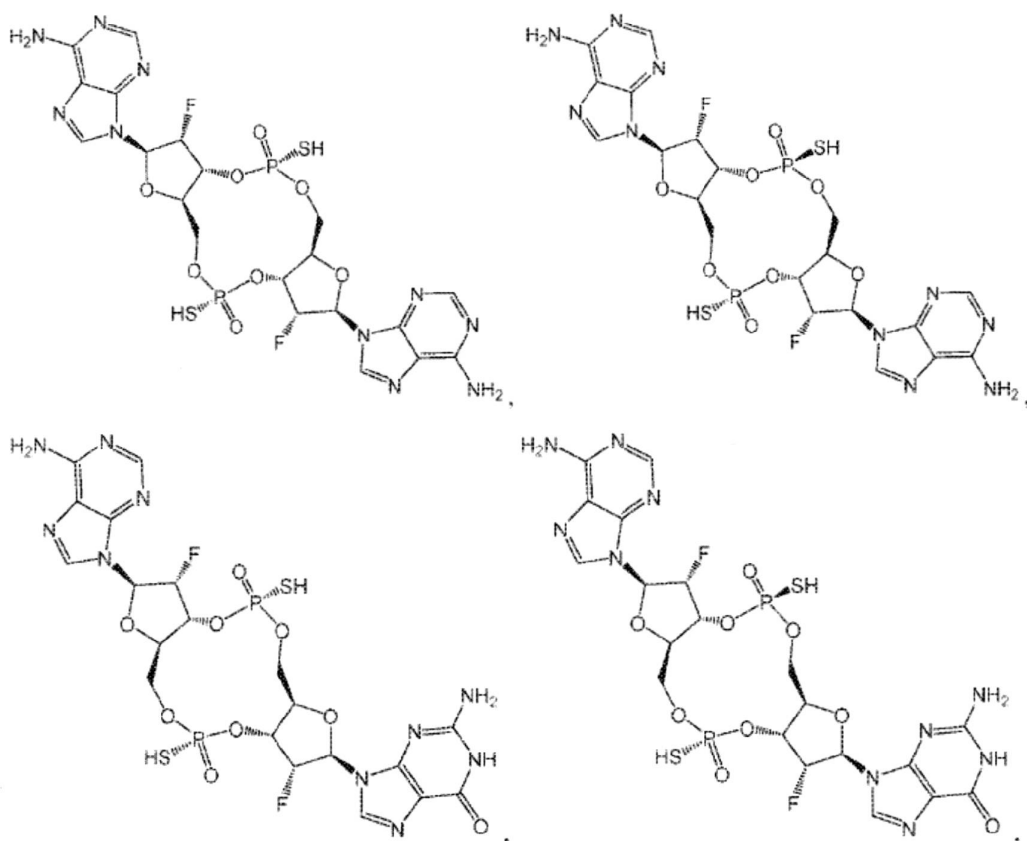
であり、ここで、R 1 5 及び R 1 6 は、独立して H または $-C(O)R'$ であり、R' は C_{1-6} アルキルまたはフェニルである。いくつかの実施形態では、R 1 5 は H または $-C(O)-$ イソプロピルであり、R 1 6 は H または $-C(O)-$ フェニルである。

20

【0020】

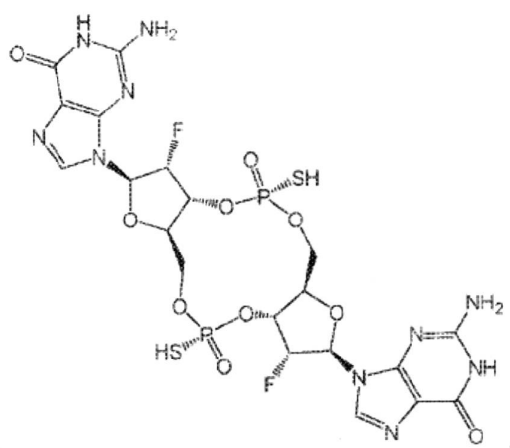
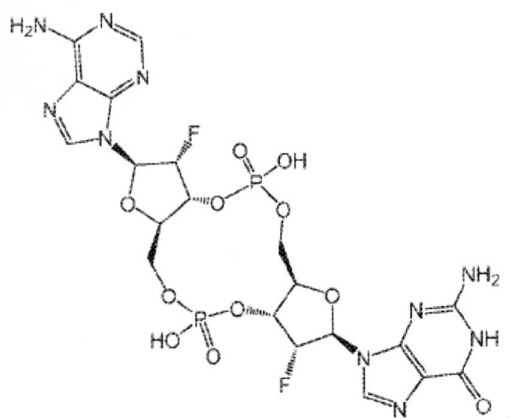
第二の態様のいくつかの実施形態及びその実施形態では、式 I の化合物は：

【化 4】

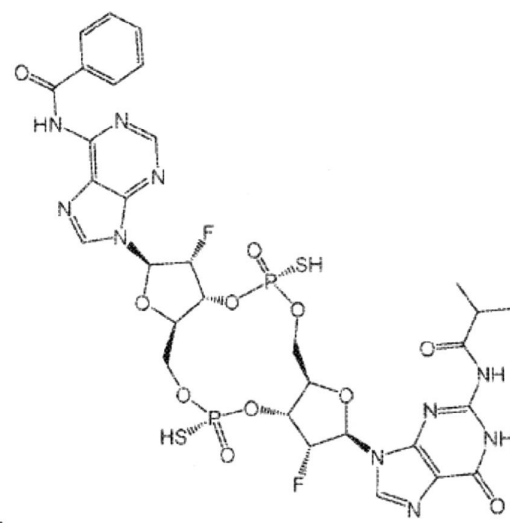
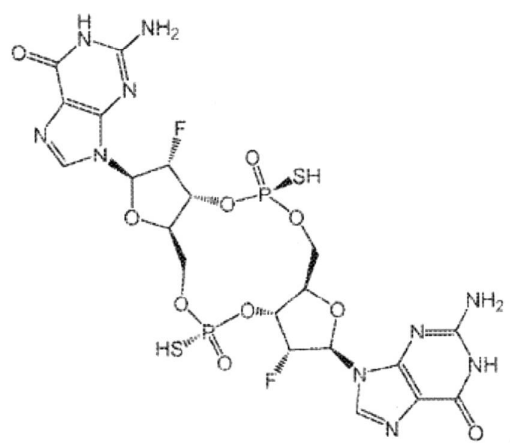


30

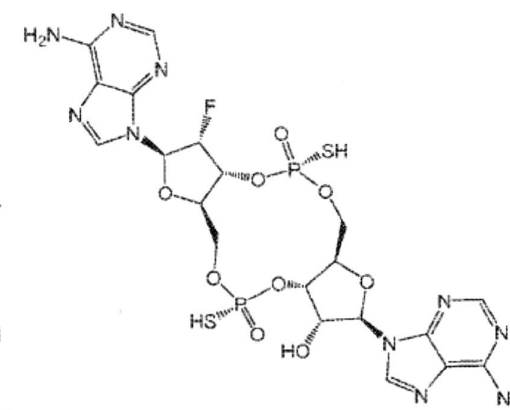
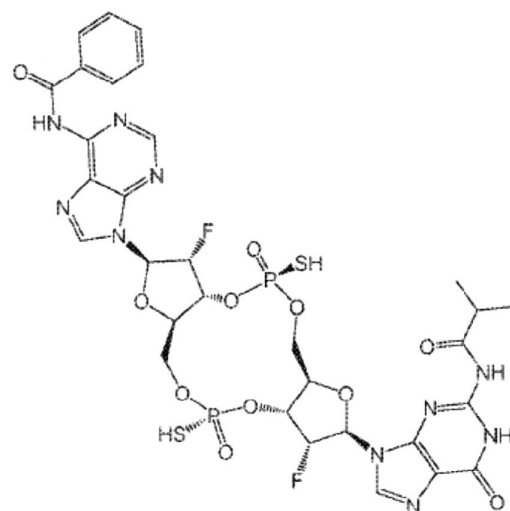
40



10

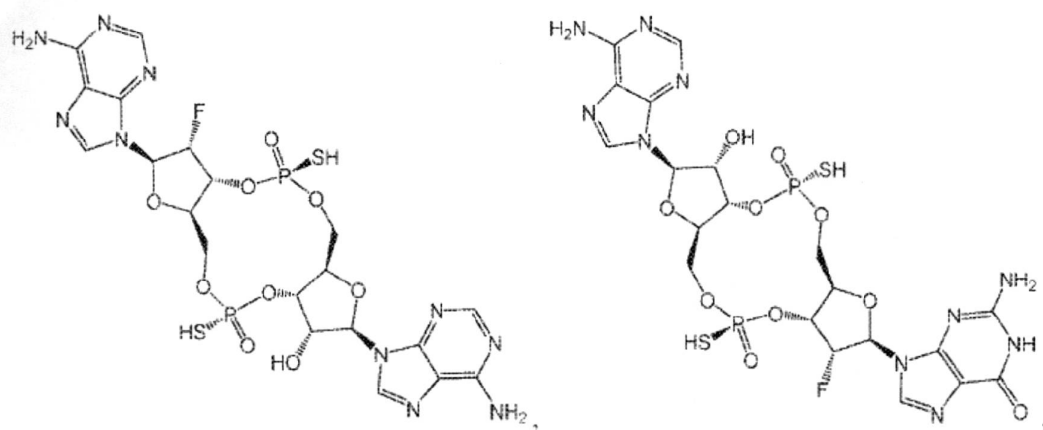


20

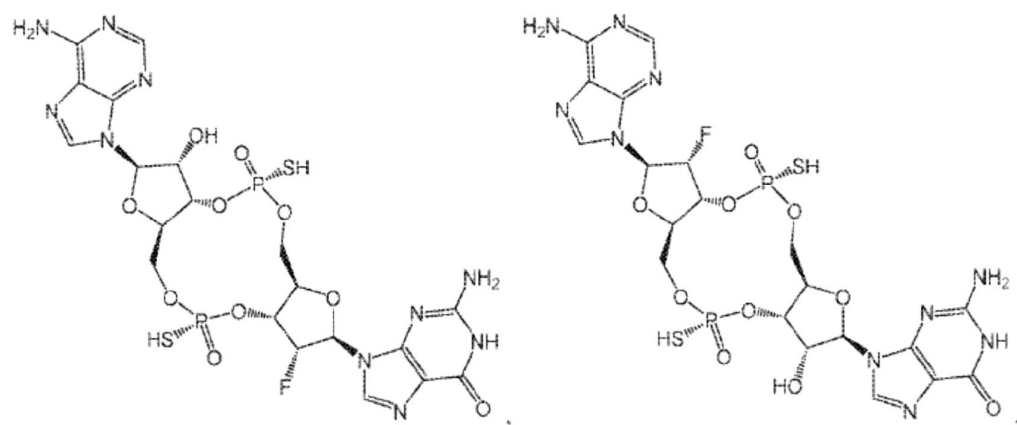


30

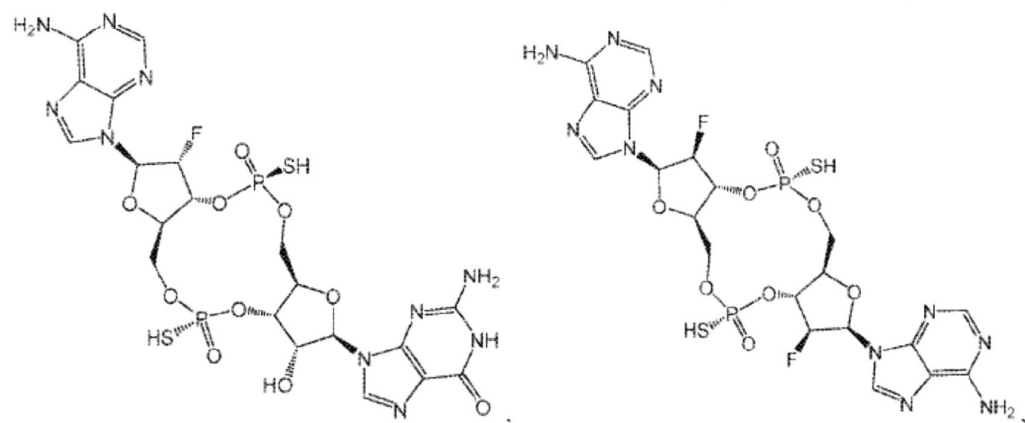
40



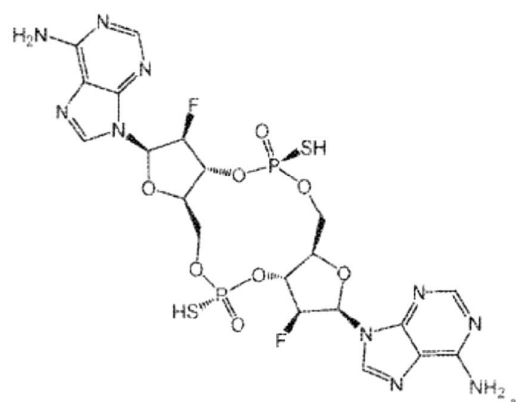
10



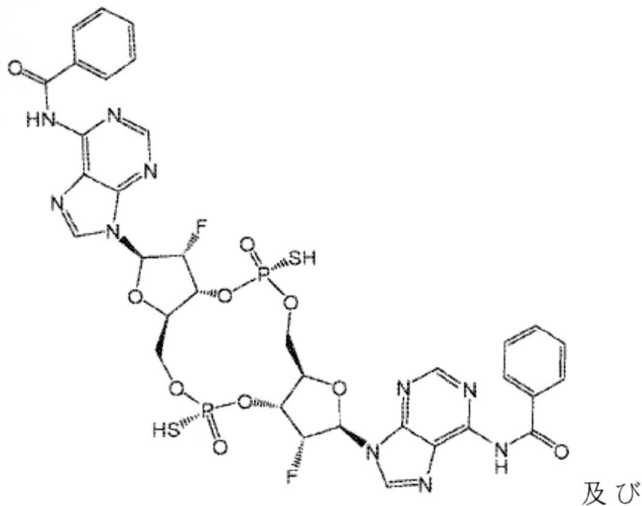
20



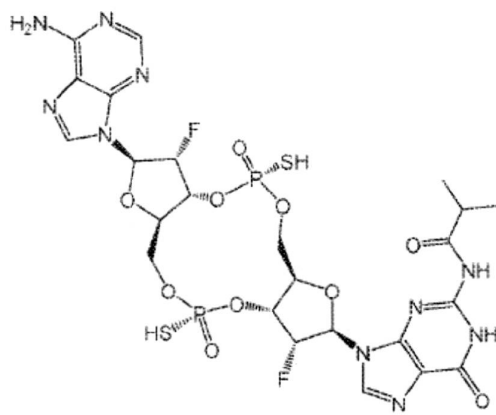
30



40



10



20

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0021】

第二の態様の好ましい実施形態及びその実施形態では、R₃及びR₄の各々はFである。これは、本明細書では2', 2'-ジFまたはジ-2'Fと呼ばれる。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、該1つ以上の化合物は、2', 2'-ジF-R_p, R_p環状プリンヌクレオチド（例えば、R₅及びR₆の各々はSHである）であって、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-ジ-AMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-CDAまたは3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)とも呼ばれる）、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-ジ-GMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-CDGまたは3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)とも呼ばれる）、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-ジ-IMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-CDIまたは3'3'-RR-(2'F-I)(2'F-I)とも呼ばれる）、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-AMP-GMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-cGAMPまたは3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)とも呼ばれる）、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-AMP-IMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-cIAMPまたは3'3'-RR-(2'F-I)(2'F-A)とも呼ばれる）、2', 2'-ジF-R_p, R_p-c-GMP-IMP（本明細書では2', 2'-ジF-R, R-cGIMPまたは3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-I)とも呼ばれる）、及びそれらの類似体が挙げられるがこれらに限定されない。

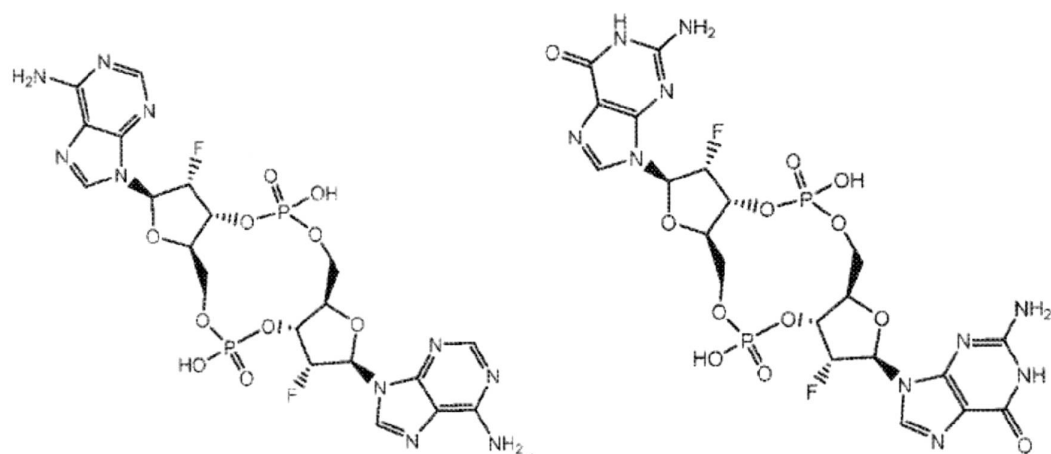
40

【0023】

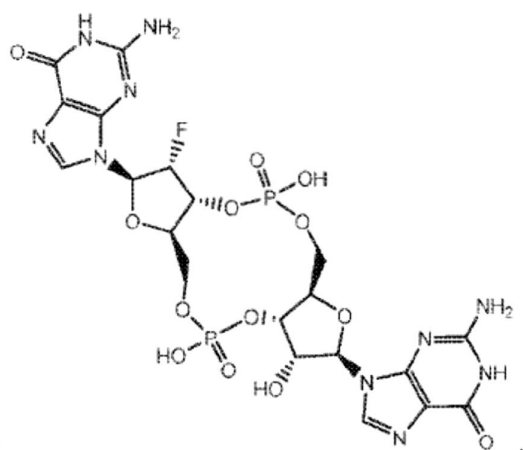
第二の態様の好ましい実施形態及びその任意の実施形態では、該化合物は、以下のうちの1つではない：

50

【化 5】



10



20

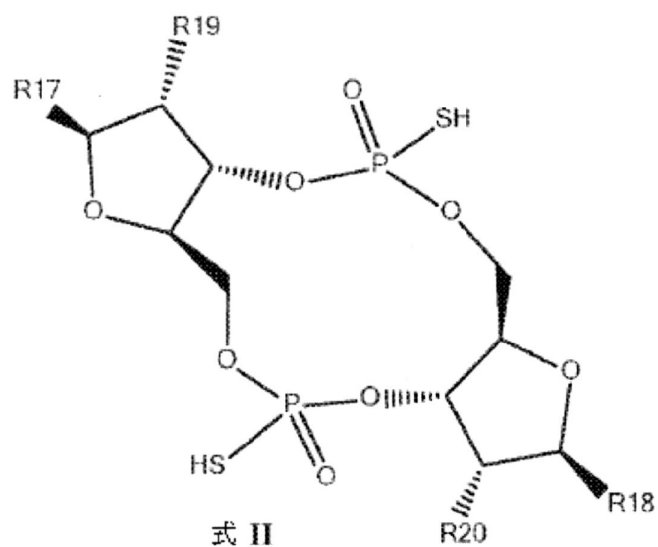
または

【0024】

第三の態様において、本発明は、式 I I :

【化 6】

30



40

【0025】

のモノーまたはジエー F-C D N 化合物、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。式中

50

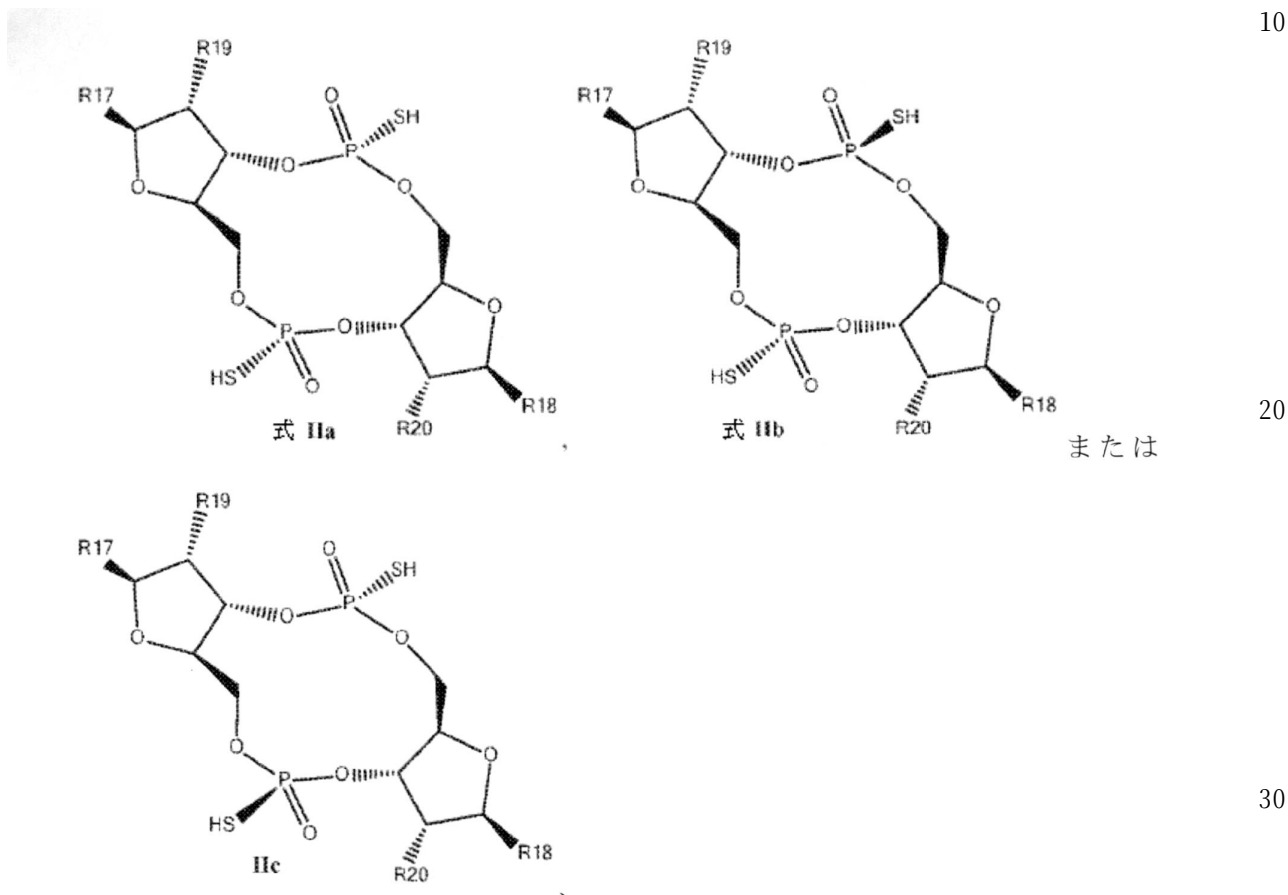
R 1 7 及び R 1 8 は、独立して、N 9 位を介して該構造に結合するグアニンまたはアデニンであり、アデニンの 6 位のアミンはベンゾイル基で任意に置換され、グアニンの 2 位のアミンはイソブチリル基で任意に置換され；

R 1 9 及び R 2 0 は、独立して OH または F であり、ただし R 1 9 及び R 2 0 のうちの少なくとも一方は F である。

【 0 0 2 6 】

第三の態様の第一の実施形態において、式 I I の化合物は、式 I I a の化合物、式 I I b の化合物、または式 I I c の化合物：

【化 7】



【 0 0 2 7 】

もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、ここで、R 1 7、R 1 8、R 1 9、及び R 2 0 は式 I I について定義した通りである。

【 0 0 2 8 】

第三の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R 1 7 及び R 1 8 は、独立してアデニンまたはグアニンである。いくつかの実施形態では、R 1 7 及び R 1 8 は、独立してアデニンまたはグアニンであり、ただし、R 1 7 及び R 1 8 がともにグアニンであることはない。いくつかの実施形態では、R 1 7 及び R 1 8 はともにアデニンである。いくつかの実施形態では、R 1 7 及び R 1 8 はともにグアニンである。いくつかの実施形態では、R 1 7 及び R 1 8 の一方がアデニンであり、R 1 7 及び R 1 8 の他方がグアニンである。

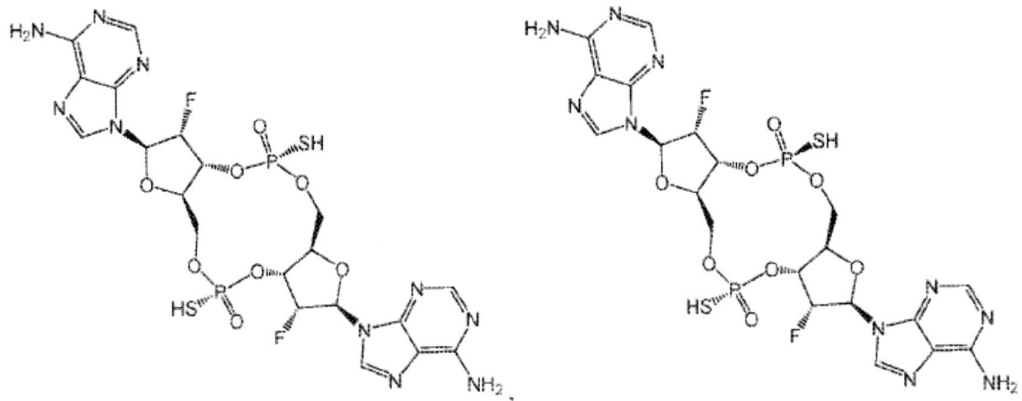
【 0 0 2 9 】

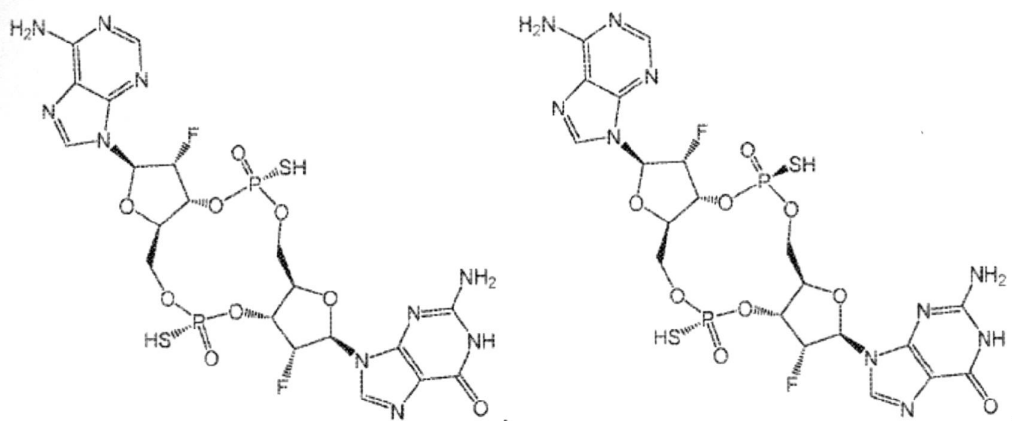
第三の態様のいくつかの実施形態及びその第一または第二の実施形態では、R 1 9 及び R 2 0 の一方は F であり、R 1 9 及び R 2 0 の他方は OH である。いくつかの実施形態では、R 1 9 及び R 2 0 はともに F である。いくつかの実施形態では、R 1 9 及び R 2 0 はともに F であり、該化合物は式 I I a の化合物である。

【0030】

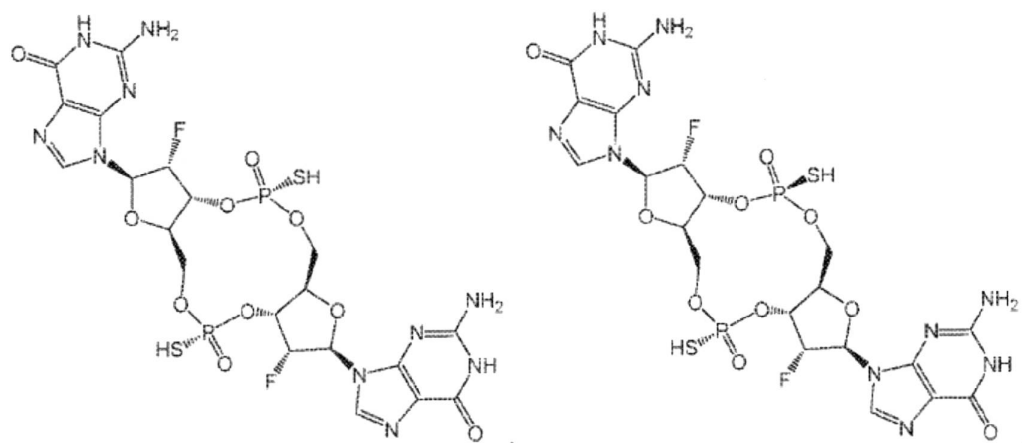
第三の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ－F－CDN化合物は：

【化8】

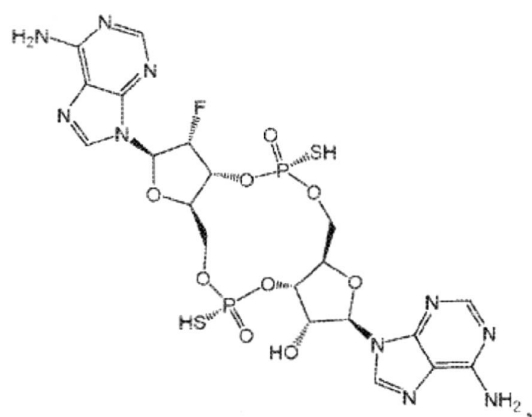




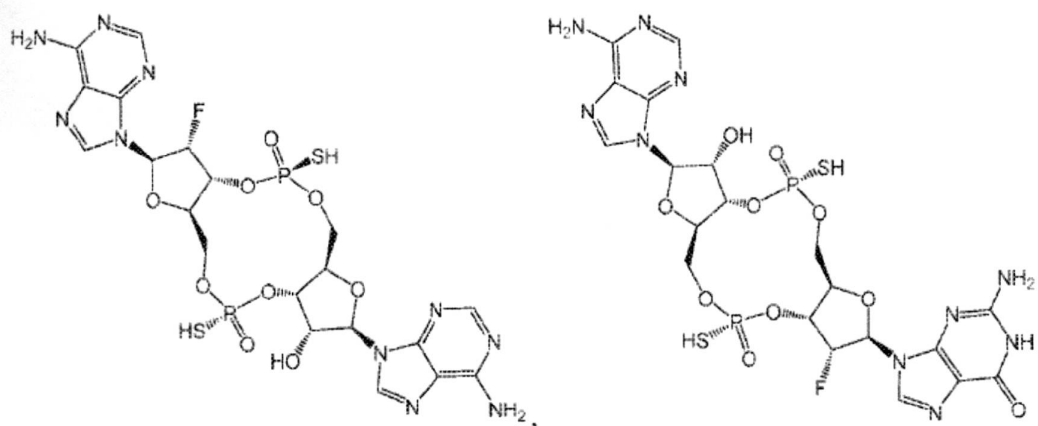
10



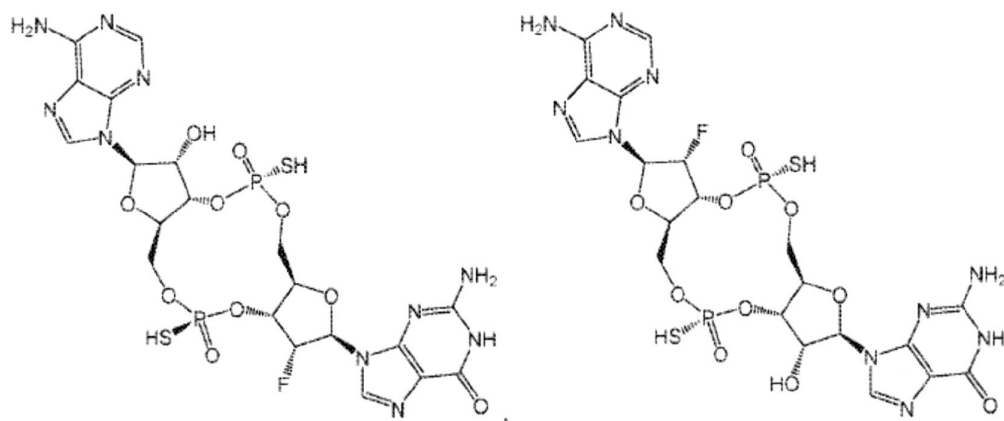
20



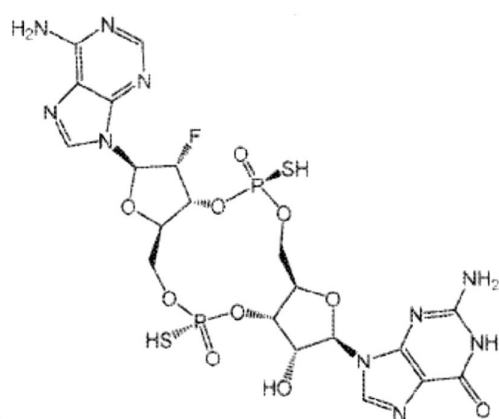
30



10



20



30

及び

【0031】

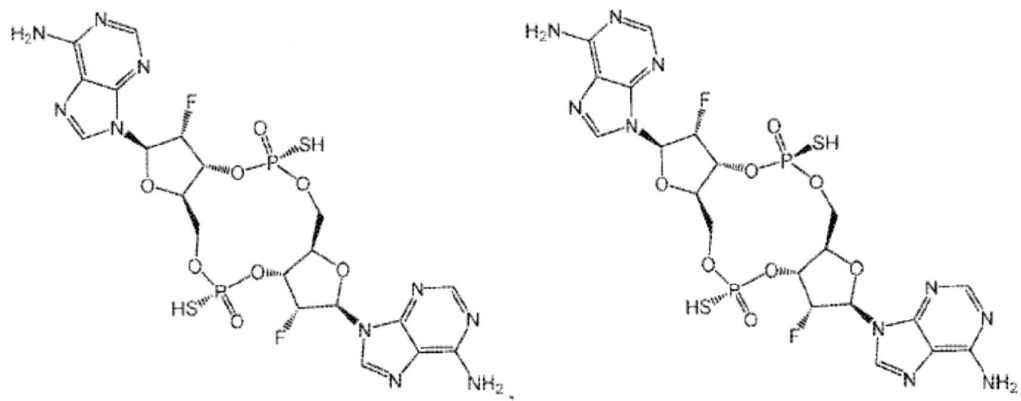
からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0032】

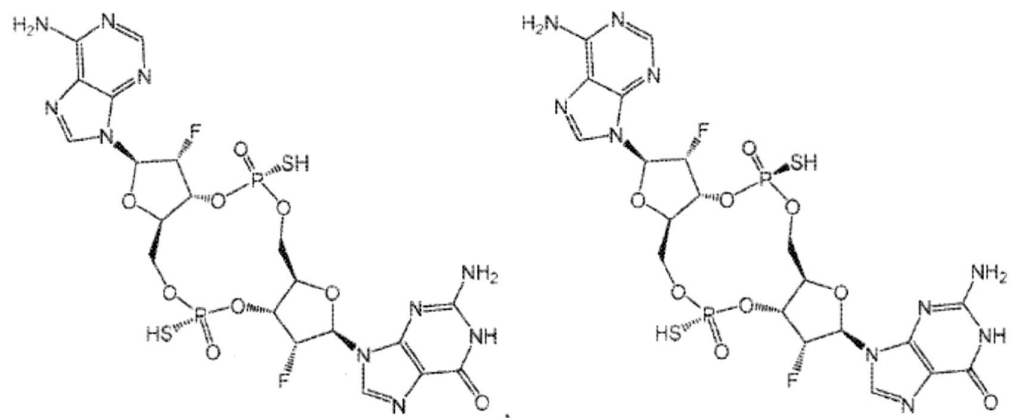
第三の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N化合物は：

40

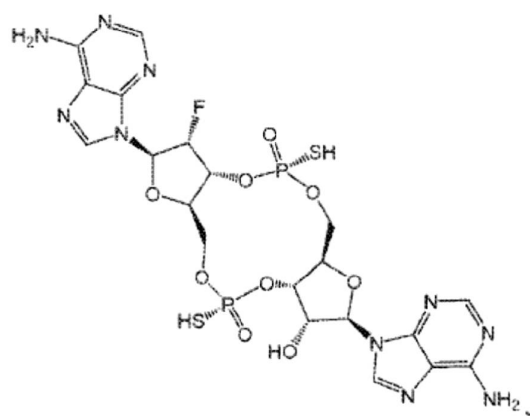
【化 9】



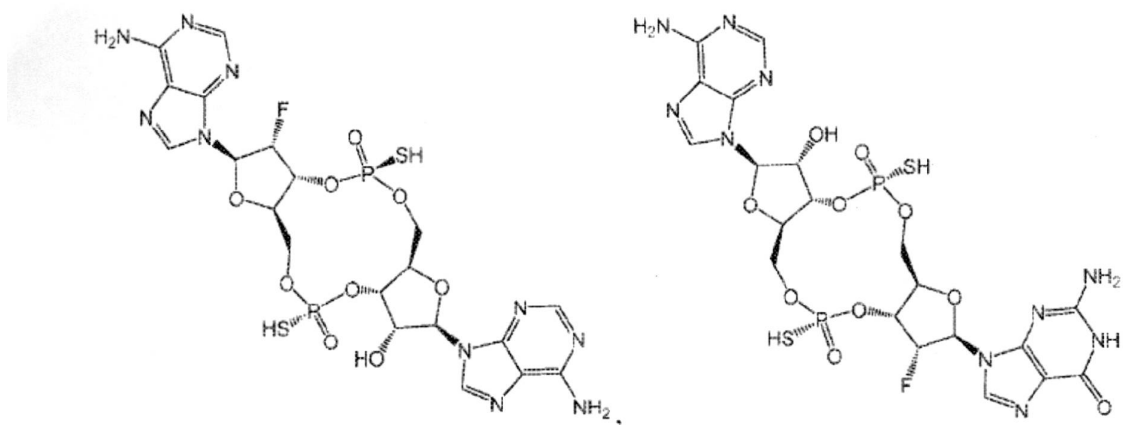
10



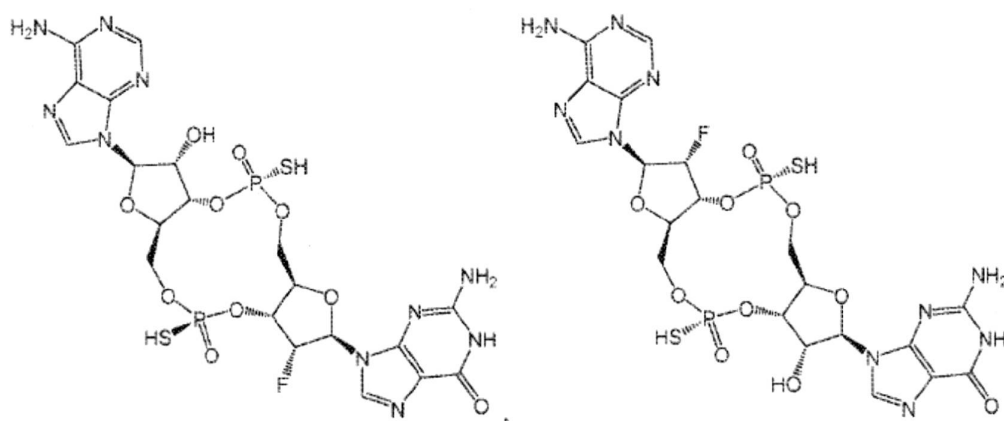
20



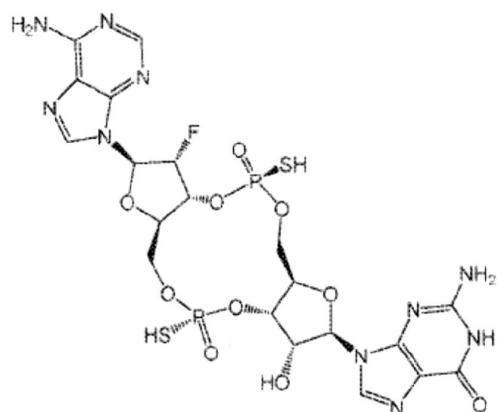
30



10



20



30

及び

【0033】

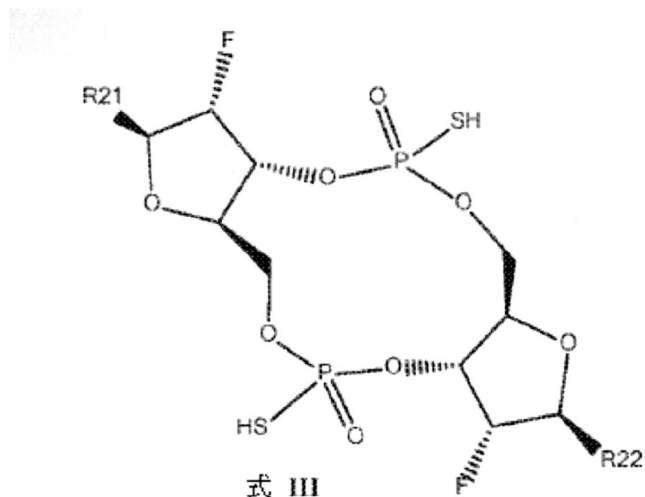
からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0034】

第四の態様において、本発明は、式 I I I :

40

【化 1 0】



10

【0035】

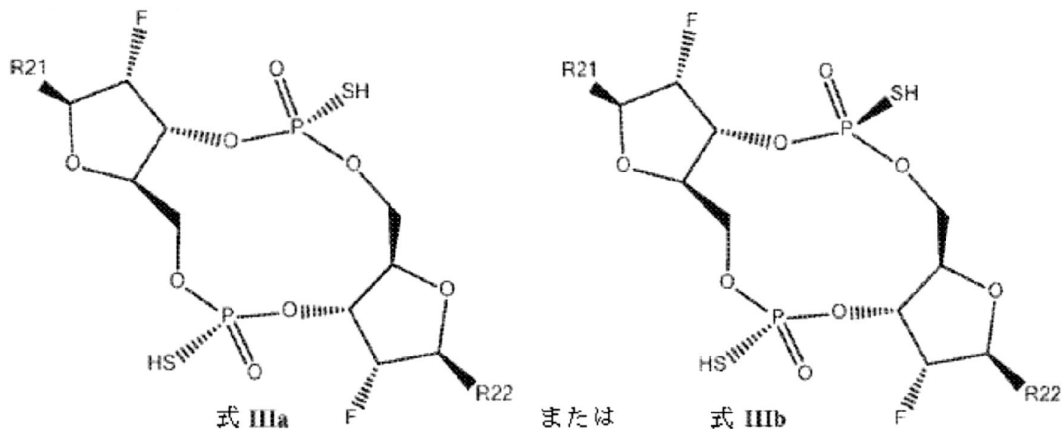
のジ- F - C D N化合物、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供し、ここで、R 2 1及びR 2 2は、独立して、N 9位を介して該構造に結合するグアニンまたはアデニンである。

【0036】

第四の態様の第一の実施形態では、式 I I I の化合物は、式 I I I a の化合物または式 I I I b の化合物：

20

【化 1 1】



30

【0037】

であるか、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、式中、R 2 1及びR 2 2は、式 I I I について定義した通りである。

40

【0038】

第四の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R 2 1及びR 2 2は、独立してグアニンまたはアデニンであり、ただしR 2 1及びR 2 2がともにグアニンであることはない。いくつかの実施形態では、R 2 1及びR 2 2はともにアデニンである。いくつかの実施形態では、R 2 1はアデニンであり、R 2 2はグアニンである。

【0039】

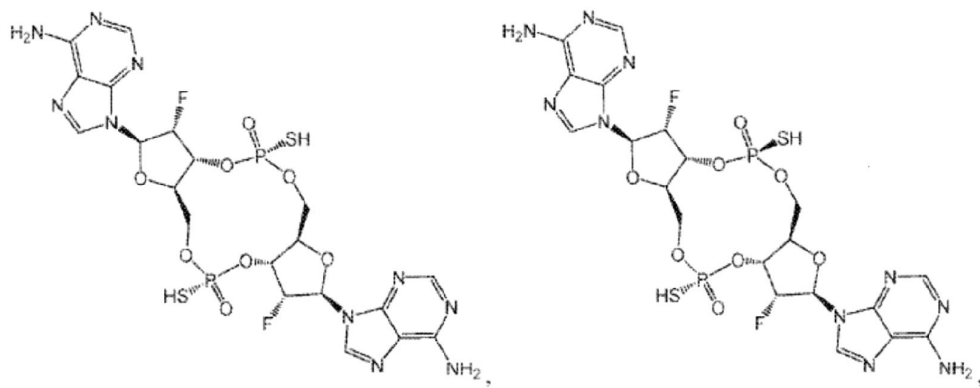
第四の態様のいくつかの実施形態またはその第一もしくは第二の実施形態では、該化合物は式 I I I a の化合物である。

【0040】

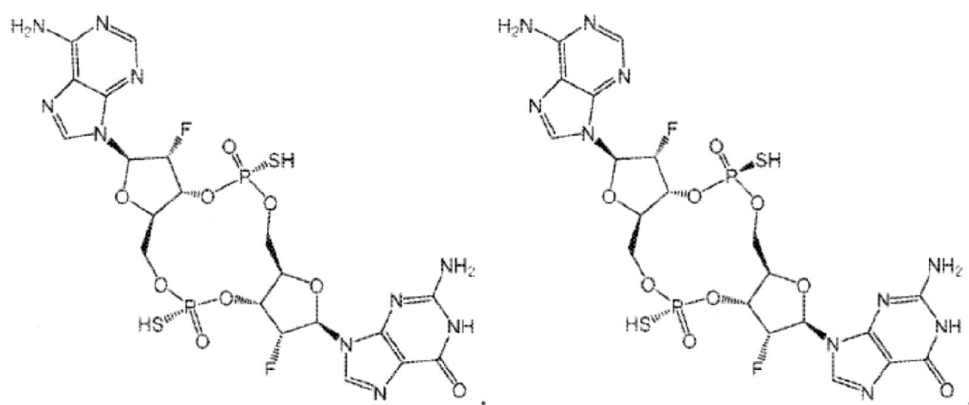
第四の態様のいくつかの実施形態では、該ジ- F - C D N化合物は：

50

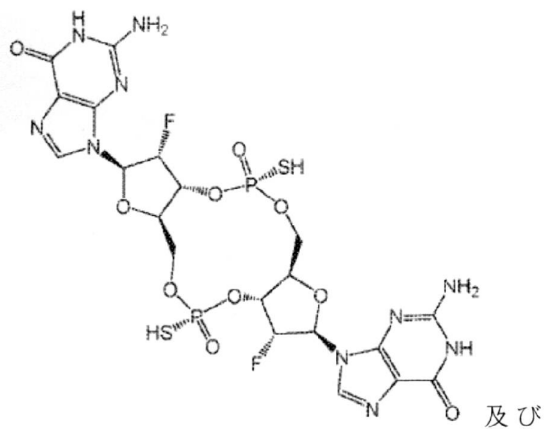
【化 1 2】



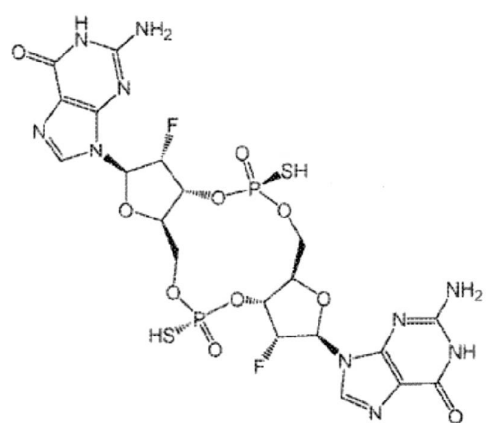
10



20



30



40

【 0 0 4 1】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的

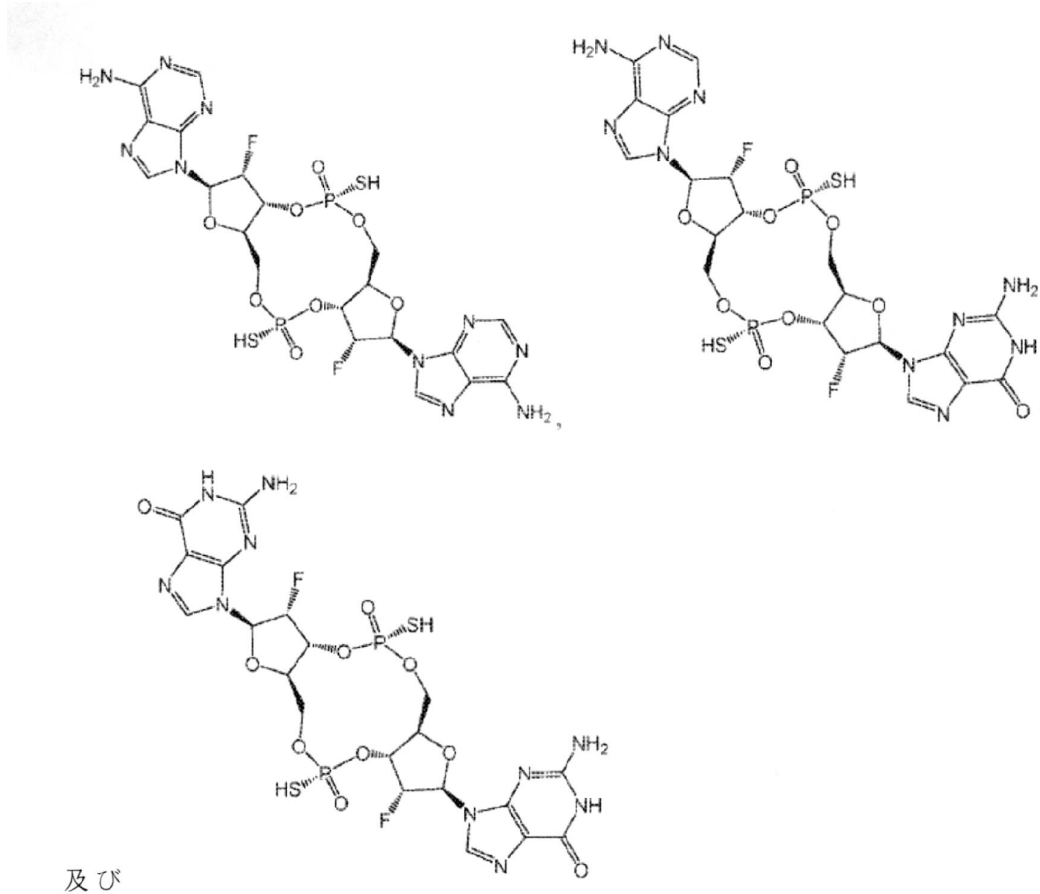
50

に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0042】

第四の態様のいくつかの実施形態では、該ジ- F - C D N化合物は：

【化13】



【0043】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0044】

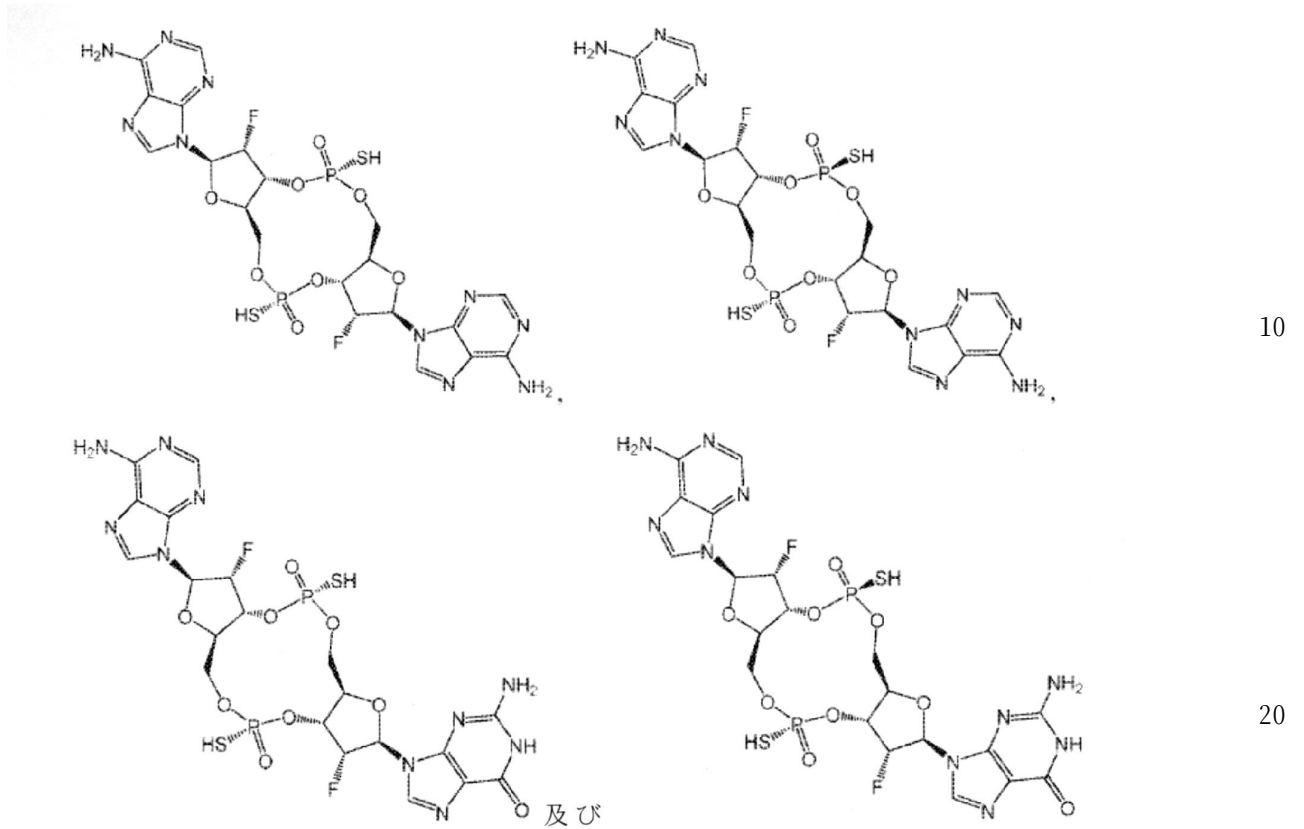
第四の態様のいくつかの実施形態では、該ジ- F - C D N化合物は：

10

20

30

【化 1 4】



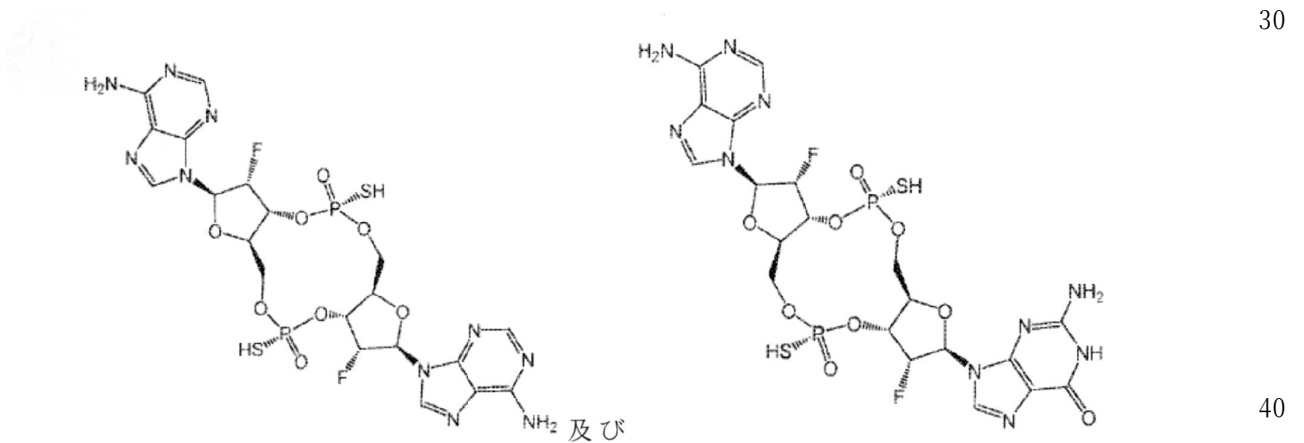
【0045】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0046】

第四の態様のいくつかの実施形態では、該ジ- F - C D N化合物は：

【化 1 5】



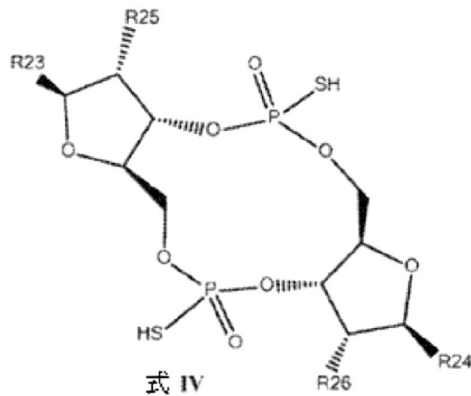
【0047】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0048】

第五の態様において、本発明は、式 I V：

【化 1 6】



10

【0049】

のモノ- $F-CDN$ 化合物、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供し、式中：

$R23$ 及び $R24$ は、独立して $N9$ 位を介して該構造に結合するグアニンまたはアデニンであり；

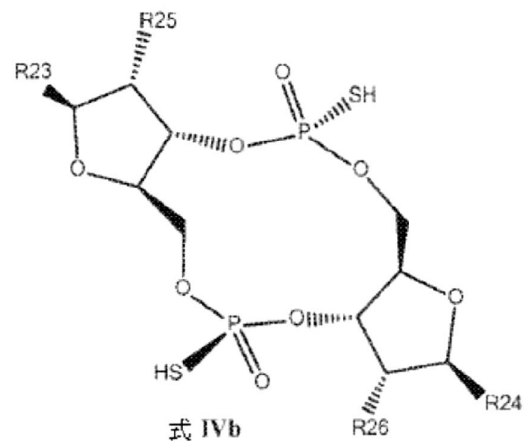
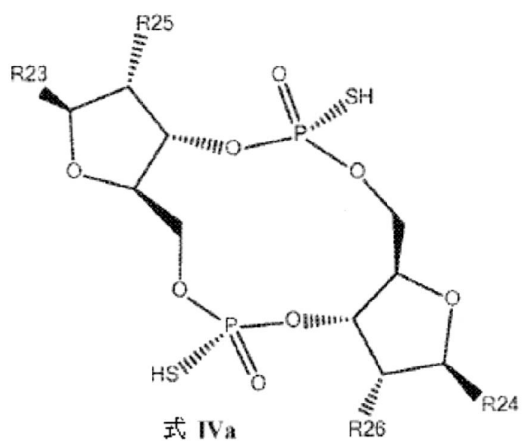
$R25$ 及び $R26$ の一方は OH であり、 $R25$ 及び $R26$ の他方は F である。

【0050】

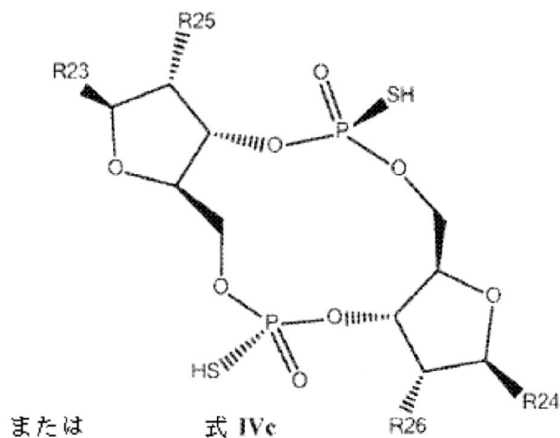
20

第五の態様の第一の実施形態では、式 IV の化合物は、式 IV a の化合物、式 IV b の化合物、または式 IV c の化合物：

【化 1 7】



30



40

【0051】

であるか、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒

50

和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、式中、R 2 3、R 2 4、R 2 5、及び R 2 6 は、式 I V について定義した通りである。

【0052】

第五の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R 2 3 及び R 2 4 は、独立してアデニンまたはグアニンであり、ただし、R 2 3 及び R 2 4 がともにグアニンであることはない。いくつかの実施形態では、R 2 3 及び R 2 4 はともにアデニンである。いくつかの実施形態では、R 2 3 及び R 2 4 の一方はアデニンであり、R 2 3 及び R 2 4 の他方はグアニンである。

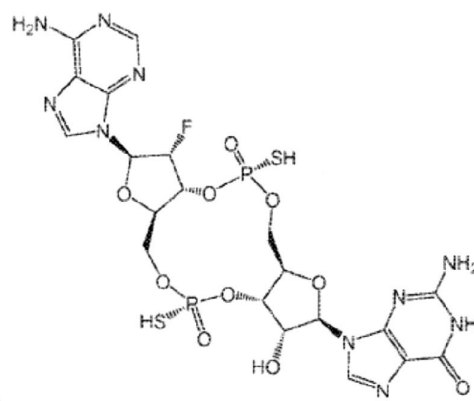
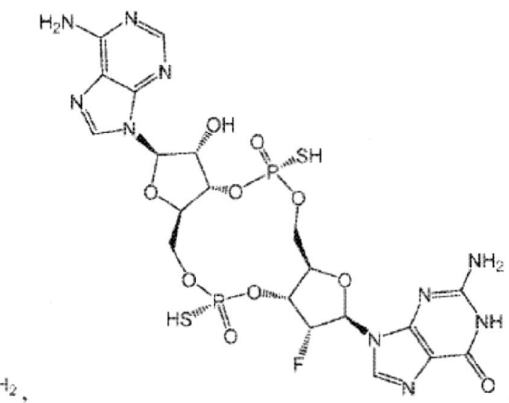
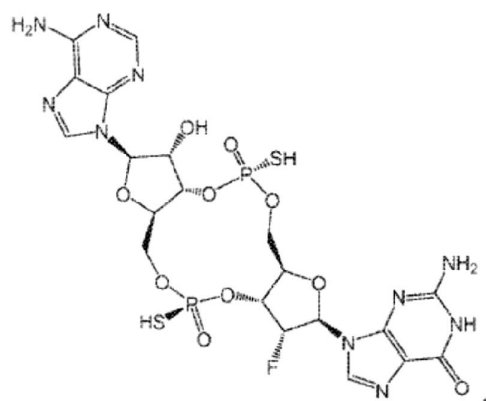
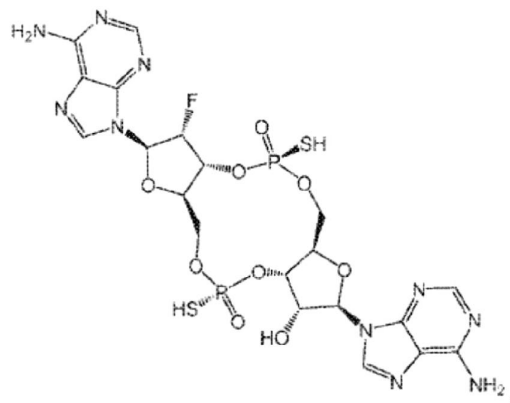
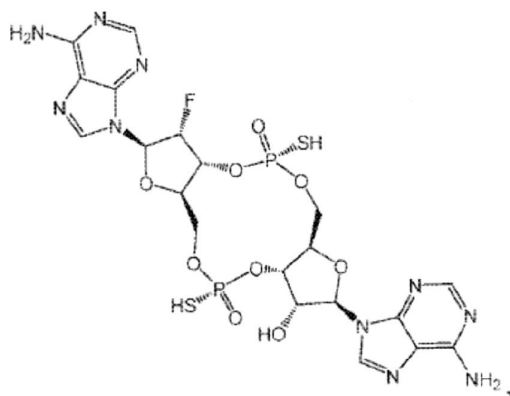
【0053】

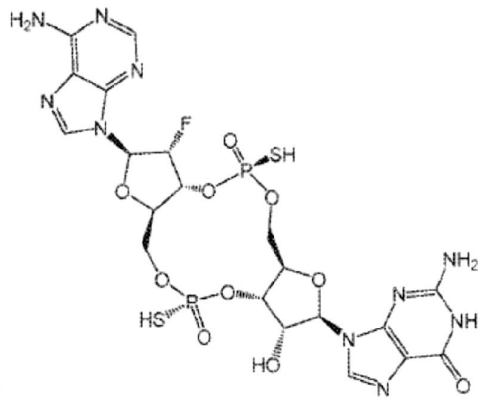
第五の態様のいくつかの実施形態またはその第一もしくは第二の実施形態では、該化合物は式 I V a の化合物である。

【0054】

第五の態様のいくつかの実施形態では、該モノ-F-CDN化合物は：

【化18】





10

及び

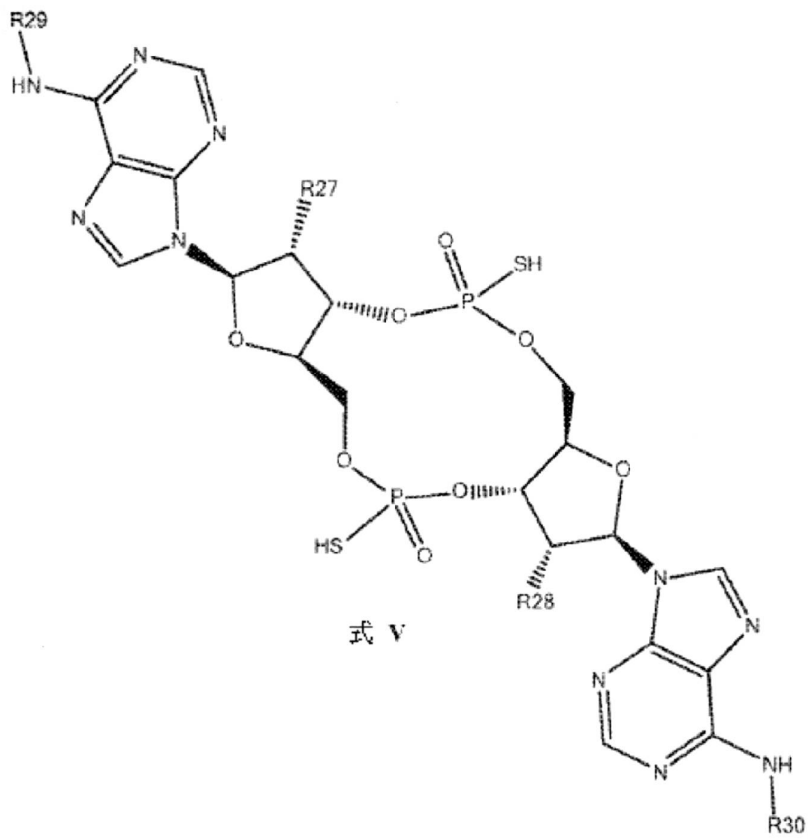
【0055】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0056】

第六の態様において、本発明は、式V：

【化19】



20

30

40

【0057】

のモノーまたはジエーF環状ジアデニン化合物、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供し、式中：

R27及びR28は、独立してOHまたはFであり、ただし、R27及びR28のうちの少なくとも一方はFであり；

R29及びR30は、独立してHまたはベンゾイルである。

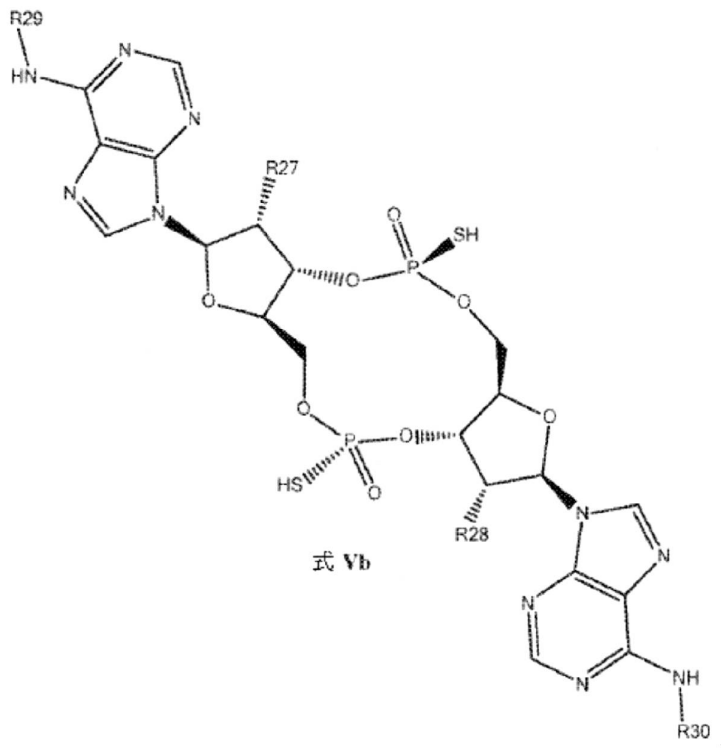
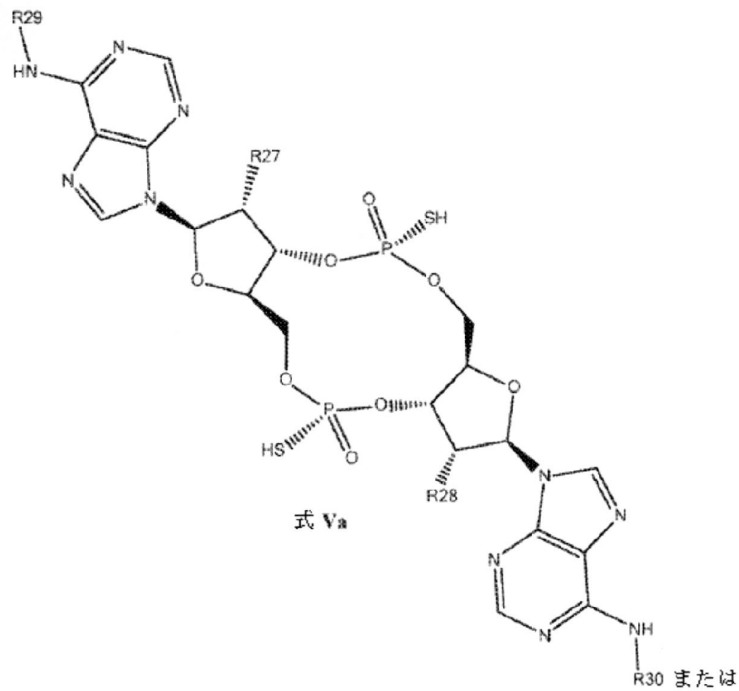
【0058】

第六の態様の第一の実施形態では、式Vの化合物は、式Vaの化合物または式Vbの化

50

合物：

【化 2 0】



【0059】

もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、式中、R 2 7、R 2 8、R 2 9、及び R 3 0 は式 V について定義した通りである。

【0060】

第六の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R 2 9 及び R 3 0 はともに H である。いくつかの実施形態では、R 2 9 及び R 3 0 はともにベンゾイルである。いくつかの実施形態では、R 2 9 及び R 3 0 の一方はベンゾイルであり、R 2 9 及び R 3 0

10

20

30

40

50

の他方はHである。

【0061】

第六の態様のいくつかの実施形態及びその第一または第二の実施形態では、R 2 7 及び R 2 8 はともに F である。いくつかの実施形態では、R 2 7 及び R 2 8 の一方は F であり、R 2 7 及び R 2 8 の他方は OH である。

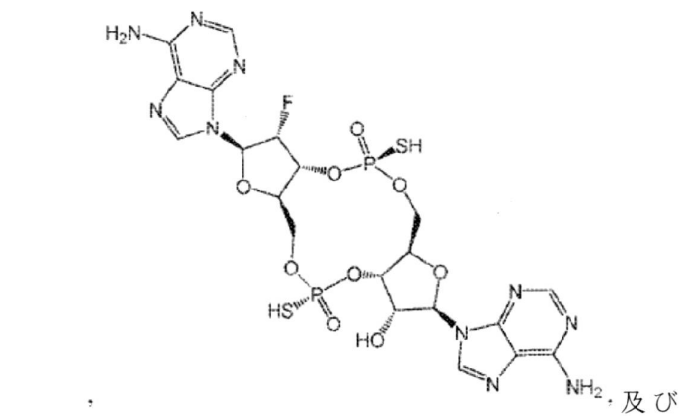
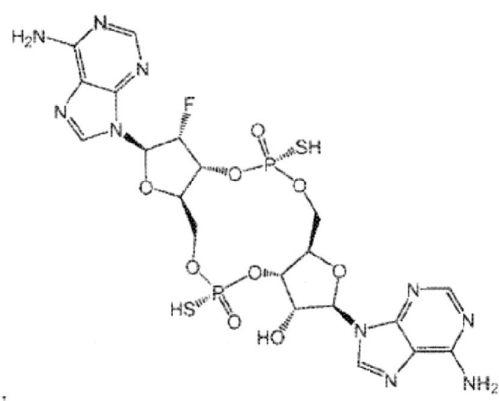
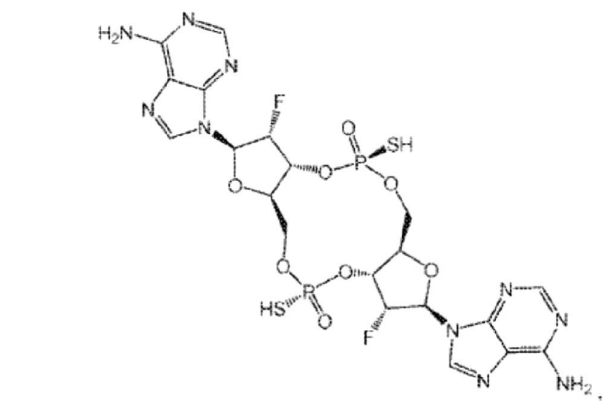
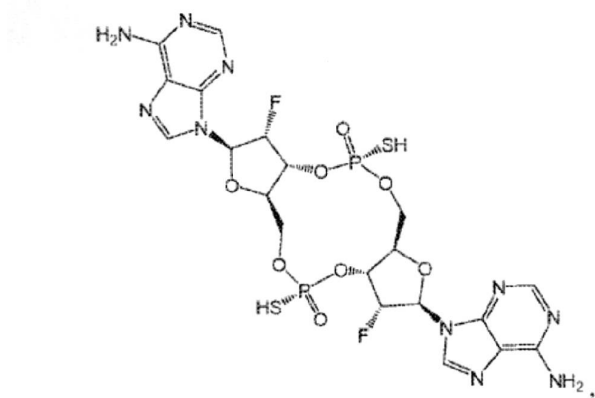
【0062】

第六の態様のいくつかの実施形態では、R 2 7 及び R 2 8 はともに F であり、R 2 9 及び R 3 0 はともに H である。いくつかの実施形態では、該化合物は式 V a の化合物であり、R 2 7 及び R 2 8 はともに F であり、R 2 9 及び R 3 0 はともに H である。

【0063】

第六の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F 環状ジアデニン化合物は：

【化 2 1】



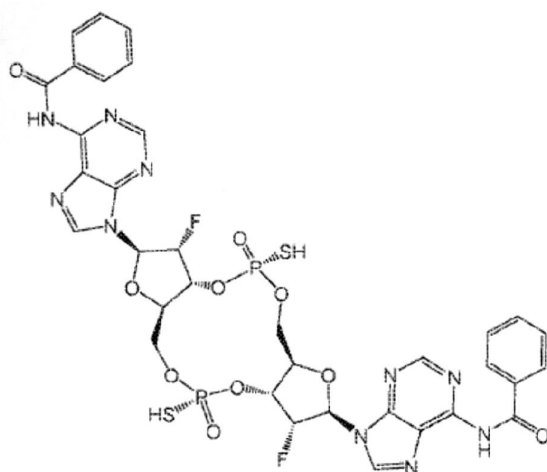
、及び

10

20

30

40



10

【0064】

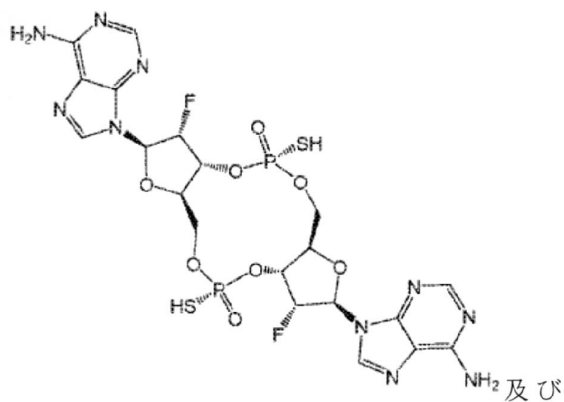
からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0065】

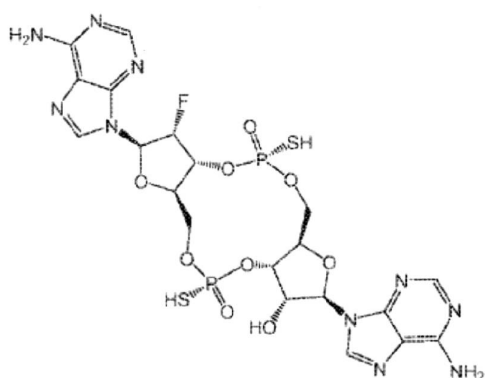
第六の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F 環状ジアデニン化合物は：

【化22】

20



30



40

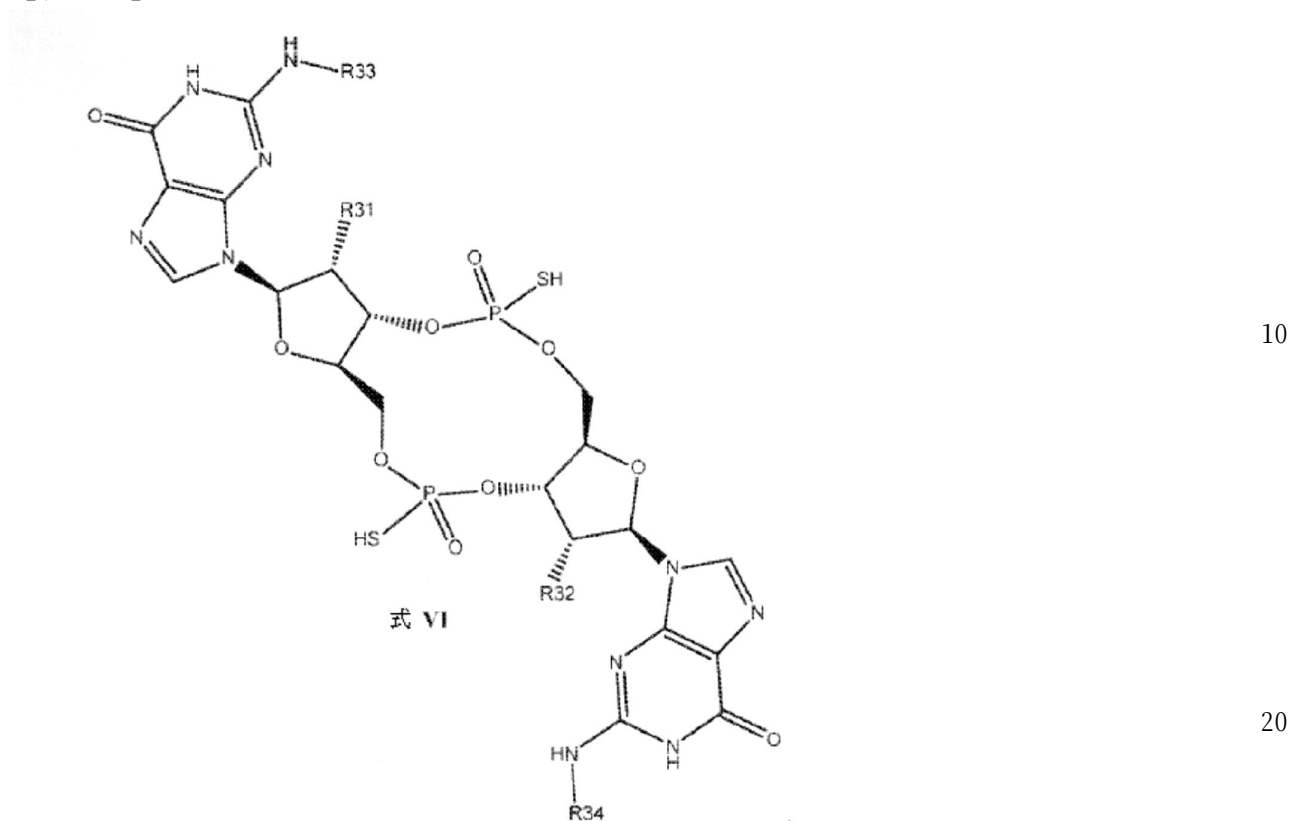
【0066】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0067】

第七の態様において、本発明は、式VI：

【化 2 3】



【0068】

のモノーまたはジ- F 環状ジグアニン化合物、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供し、式中：

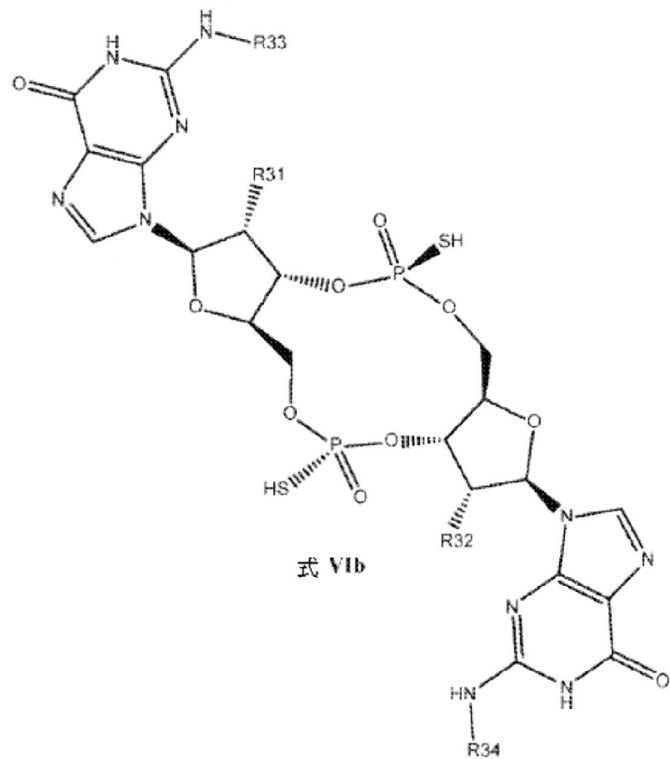
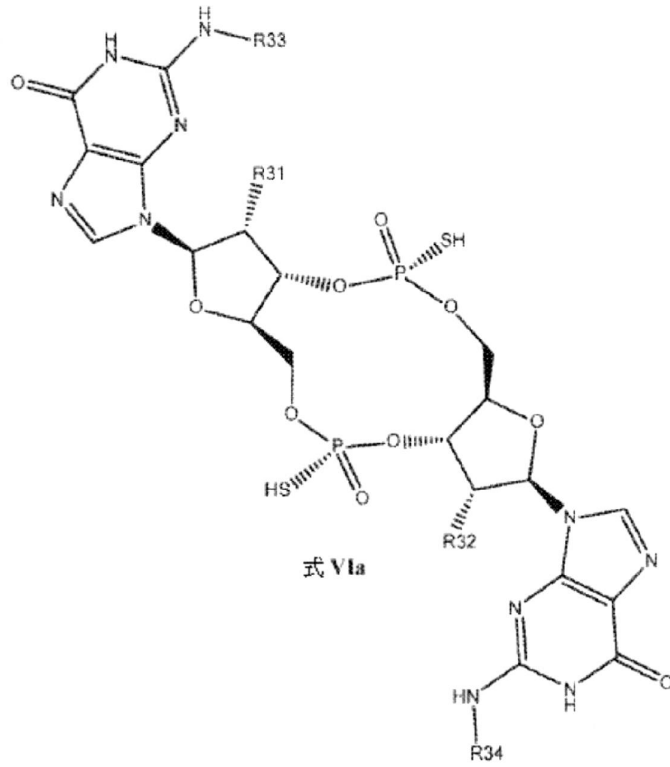
R 3 1 及び R 3 2 は、独立して OH または F であり、ただし R 3 1 及び R 3 2 のうちの少なくとも一方は F であり；

R 3 3 及び R 3 4 は、独立して H またはブチリルである。

【0069】

第七の態様の第一の実施形態では、式 V I の化合物は、式 V I a の化合物または式 V I b の化合物：

【化 2 4】



【0070】

であるか、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、式中、R 3 1、R 3 2、R 3 3、及び R 3 4は、式 V I について定義した通りである。

【0071】

第七の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R 3 3及びR 3 4はともにHである。いくつかの実施形態では、R 3 3及びR 3 4はともにブチルである。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態では、R 3 3 及び R 3 4 の一方はブチリルであり、R 3 3 及び R 3 4 の他方は H である。

【0072】

第七の態様のいくつかの実施形態及びその第一または第二の実施形態では、R 3 1 及び R 3 2 はともに F である。いくつかの実施形態では、R 3 1 及び R 3 2 の一方は F であり、R 3 1 及び R 3 2 の他方は OH である。

【0073】

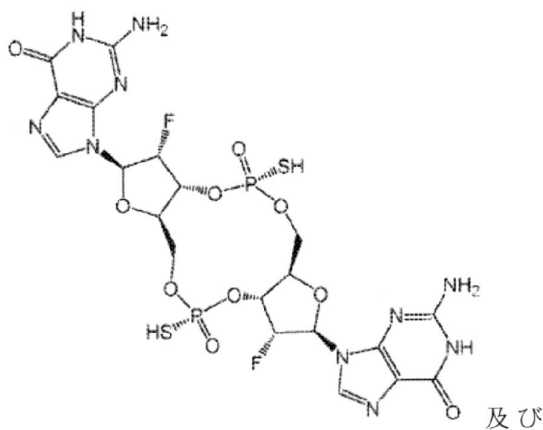
第六の態様のいくつかの実施形態では、R 3 1 及び R 3 2 はともに F であり、R 3 3 及び R 3 4 はともに H である。いくつかの実施形態では、該化合物は式 V I a の化合物であり、R 3 1 及び R 3 2 はともに F であり、R 3 3 及び R 3 4 はともに H である。

10

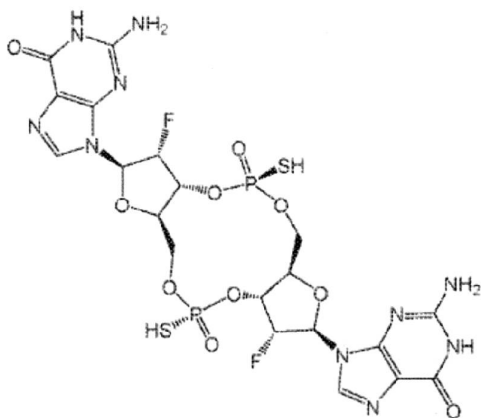
【0074】

第七の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F 環状ジグアニン化合物は：

【化 2 5】



20



30

【0075】

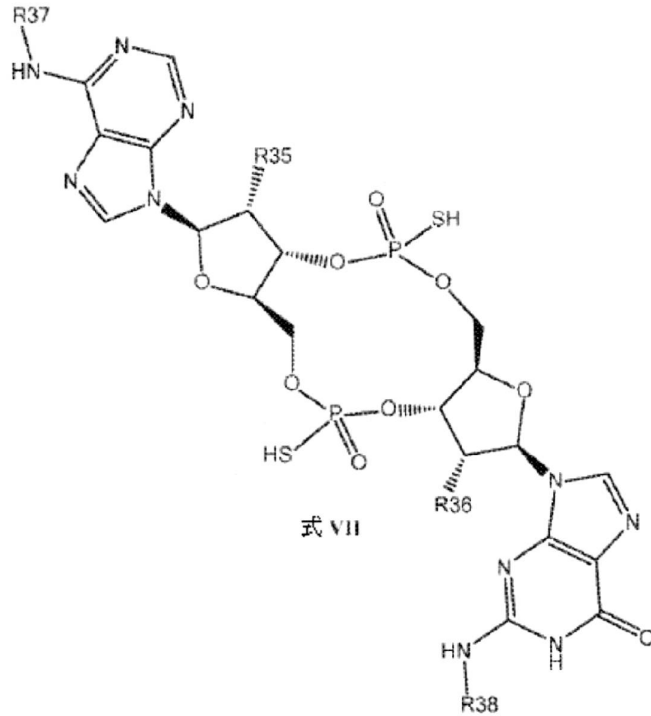
からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

40

【0076】

第八の態様において、本発明は、式 V I I :

【化 2 6】



10

20

【0077】

のモノーまたはジ- F 環状グアニン及びアデニンジヌクレオチド化合物、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供し、

式中：

R 3 5 及び R 3 6 は、独立して O H または F であり、ただし、R 3 5 及び R 3 6 のうちの少なくとも一方は F であり；

R 3 7 は、H またはベンゾイルであり；

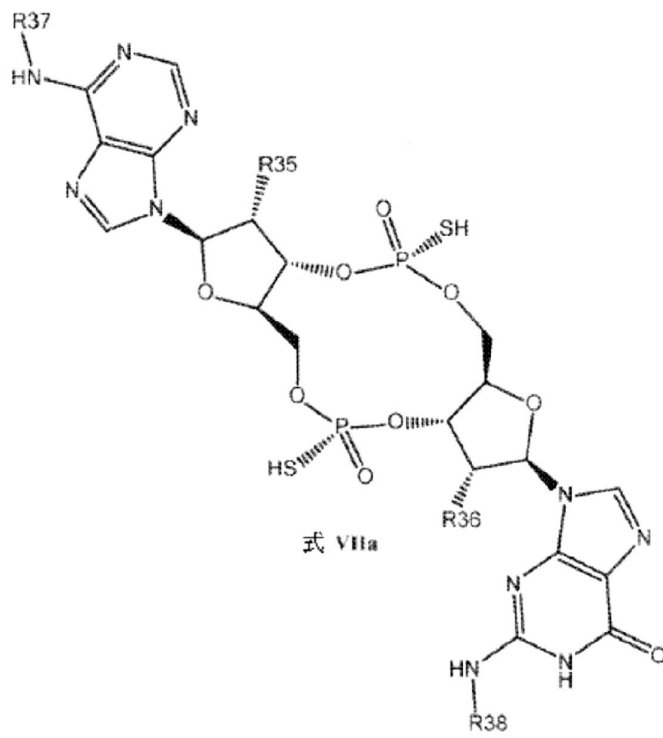
R 3 8 は、H またはブチリルである。

30

【0078】

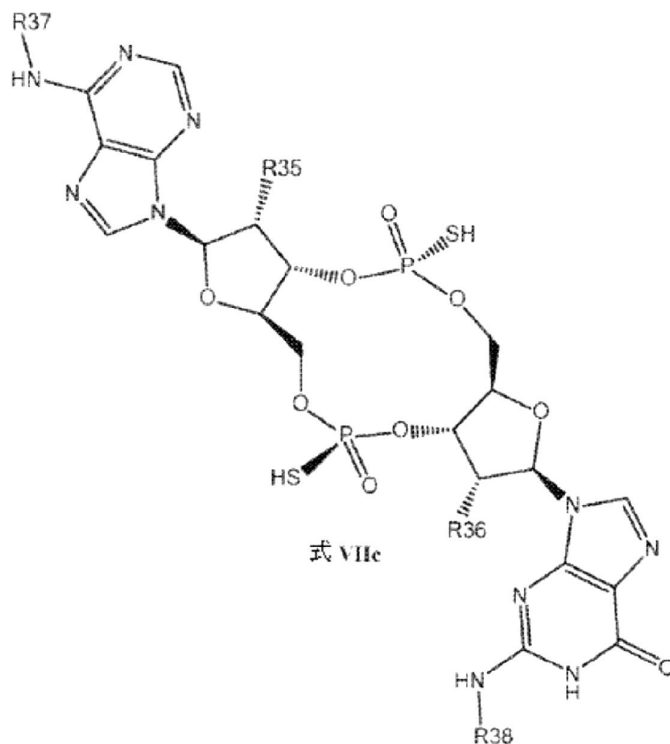
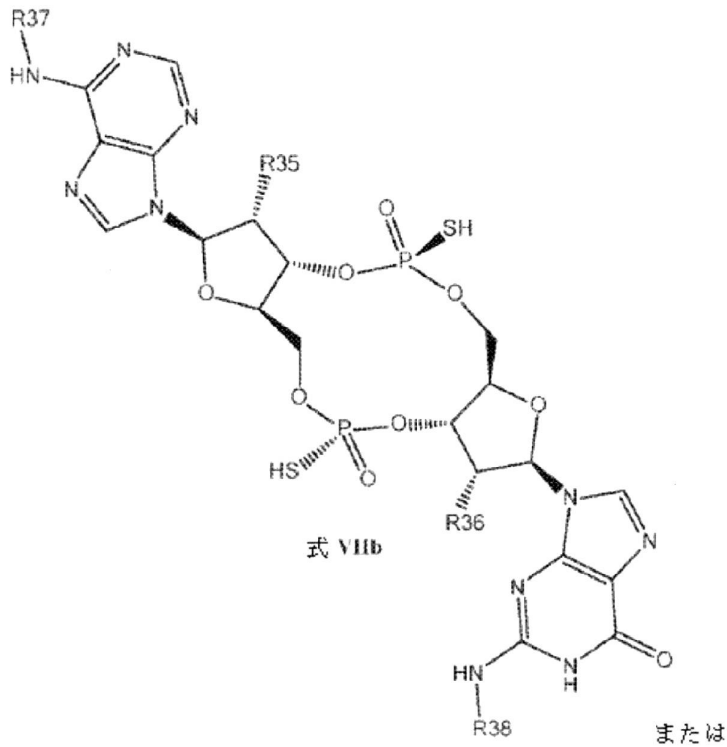
第八の態様の第一の実施形態では、式 V I I の化合物は、式 V I I a の化合物、式 V I I b の化合物、または式 V I I c の化合物：

【化 2 7】



10

20



【0079】

であるか、もしくはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物であり、式中、R35、R36、R37、及びR38は式VIIについて定義した通りである。

【0080】

第八の態様の第二の実施形態またはその第一の実施形態では、R37及びR38はともにHである。いくつかの実施形態では、R37はベンゾイルであり、R38はブチリルである。いくつかの実施形態では、R37はHであり、R38はブチリルである。いくつかの実施形態では、R37はベンゾイルであり、R38はHである。

【0081】

第八の態様のいくつかの実施形態及びその第一または第二の実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F である。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 の一方は F であり、R 3 5 及び R 3 6 の他方は OH である。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、該化合物は式 V I I a の化合物である。

【0082】

第八の態様のいくつかの実施形態及びその第一の実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、R 3 7 は H であり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 は H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 及び R 3 6 はともに F であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H であり、該化合物は式 V I I a の化合物である。

10

【0083】

第八の態様のいくつかの実施形態及びその第一の実施形態では、R 3 5 は F であり、R 3 6 は OH であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 は F であり、R 3 6 は OH であり、R 3 7 は H であり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 は F であり、R 3 6 は OH であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 は H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 は F であり、R 3 6 は OH であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 は F であり、R 3 6 は OH であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H であり、該化合物は式 V I I a の化合物である。

20

【0084】

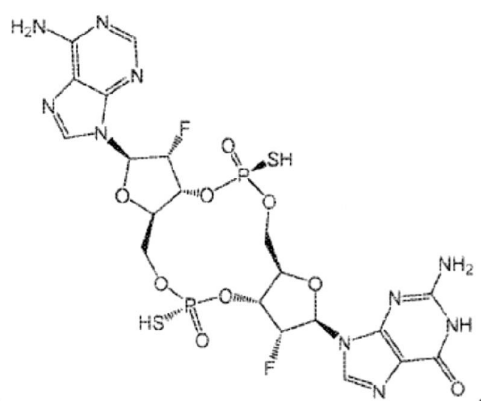
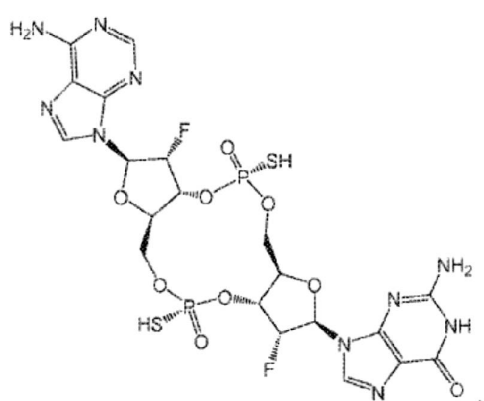
第八の態様のいくつかの実施形態及びその第一の実施形態では、R 3 5 は OH であり、R 3 6 は F であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 は OH であり、R 3 6 は F であり、R 3 7 は H であり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 は OH であり、R 3 6 は F であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 は H である。いくつかの実施形態では、R 3 5 は OH であり、R 3 6 は F であり、R 3 7 はベンゾイルであり、R 3 8 はブチリルである。いくつかの実施形態では、R 3 5 は OH であり、R 3 6 は F であり、R 3 7 及び R 3 8 はともに H であり、該化合物は式 V I I a の化合物である。

30

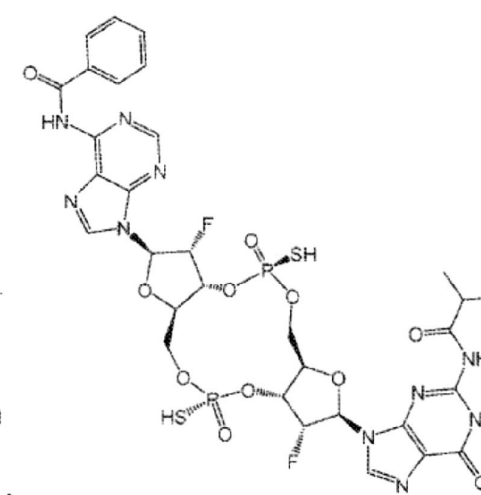
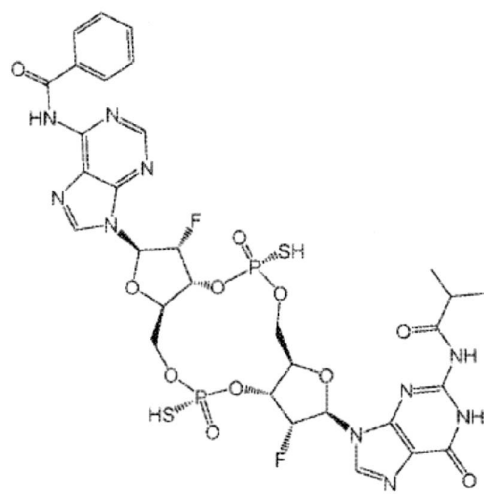
【0085】

第八の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F 環状グアニン及びアデニンジヌクレオチド化合物は：

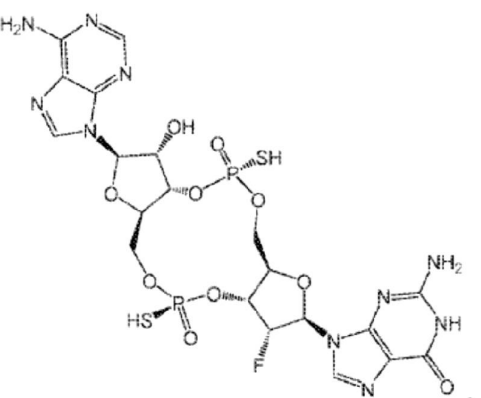
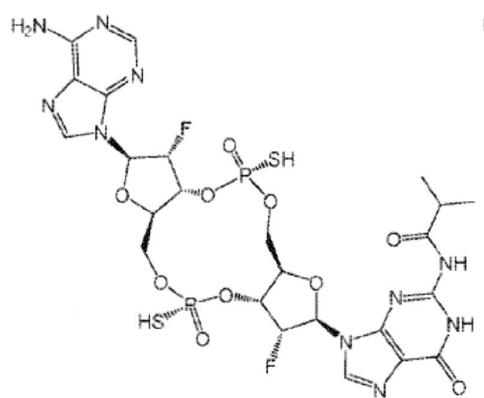
【化 28】



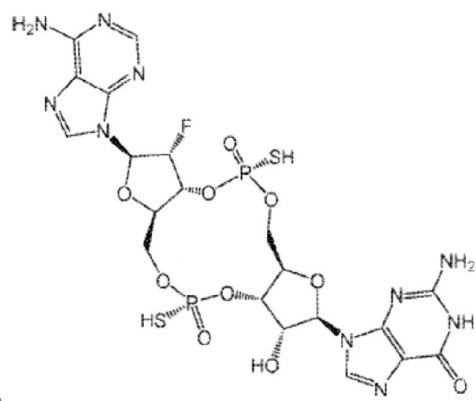
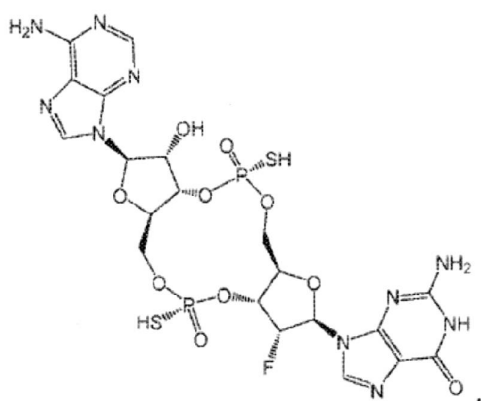
10



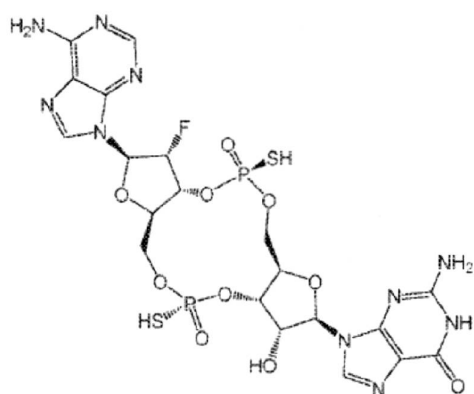
20



30



10



20

及び

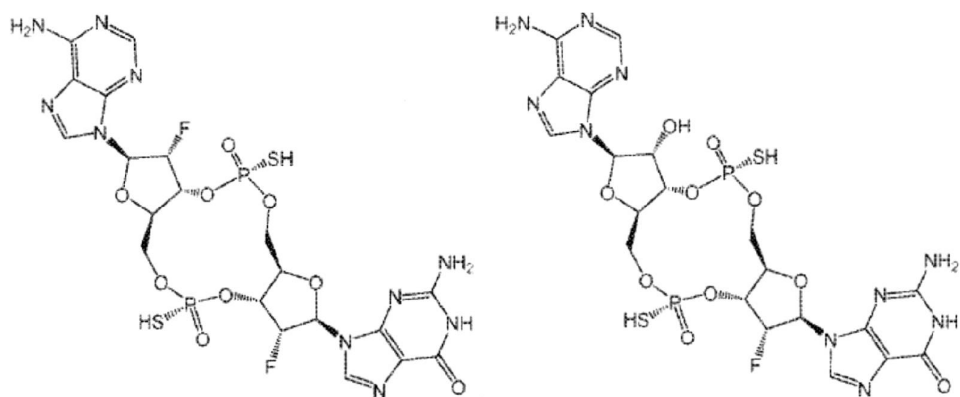
【0086】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

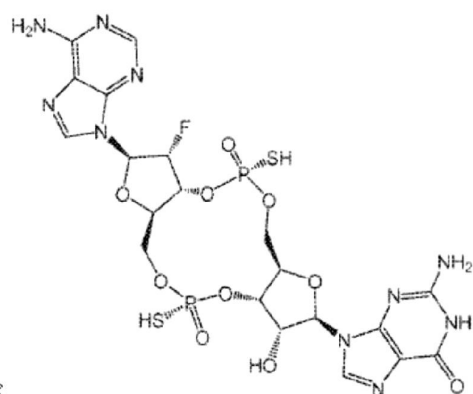
【0087】

第八の態様のいくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F 環状グアニン及びアデニンジヌクレオチド化合物は：

【化 2 9】



10



20

及び

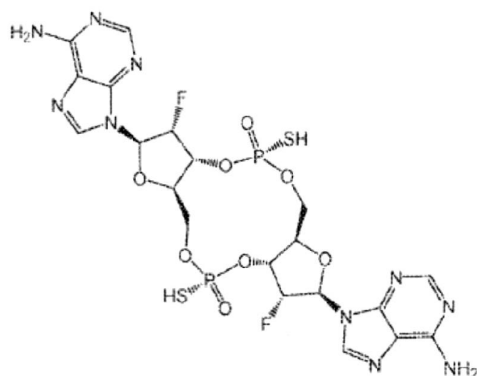
【0088】

からなる群から選択されるか、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。

【0089】

第九の態様において、構造：

【化 3 0】



30

40

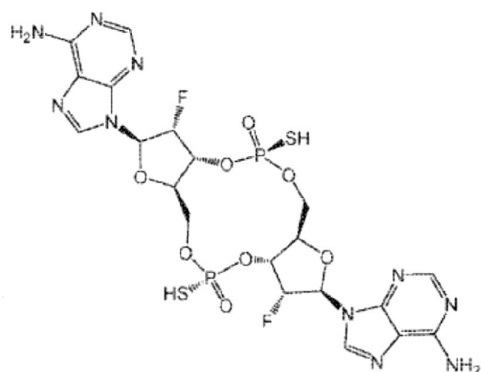
【0090】

を有する化合物 3'-3'-RR-(2'-F-A)(2'-F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0091】

第十の態様において、構造：

【化 3 1】



10

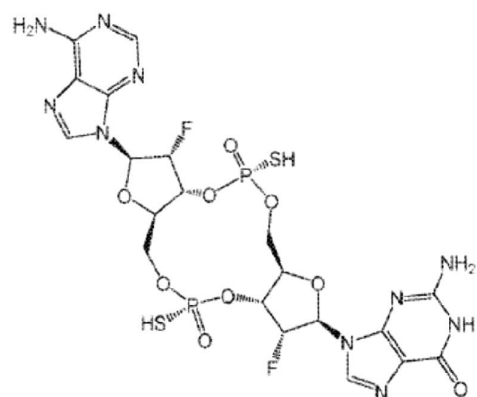
【0092】

を有する化合物 3'3'-RS-(2'F-A)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0093】

第十一の態様において、構造：

【化 3 2】



20

30

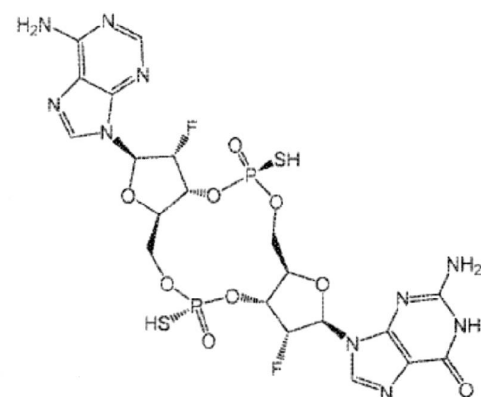
【0094】

を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0095】

第十二の態様において、構造：

【化 3 3】



40

【0096】

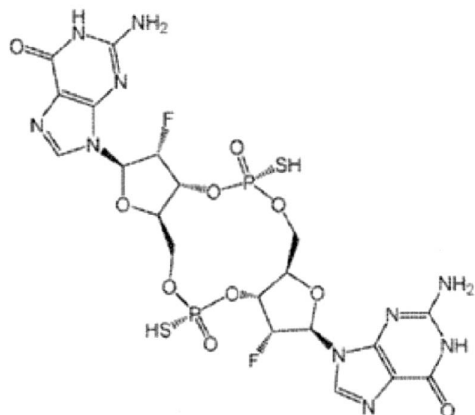
50

を有する化合物 3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0097】

第十三の態様において、構造：

【化34】



10

【0098】

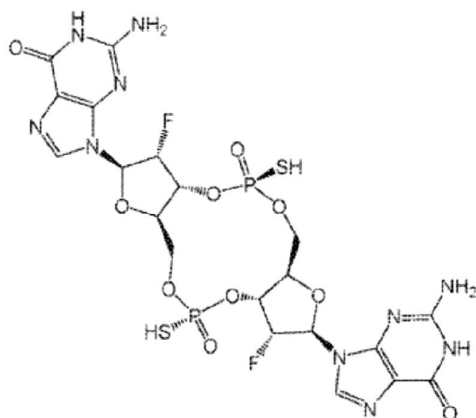
を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

20

【0099】

第十四の態様において、構造：

【化35】



30

【0100】

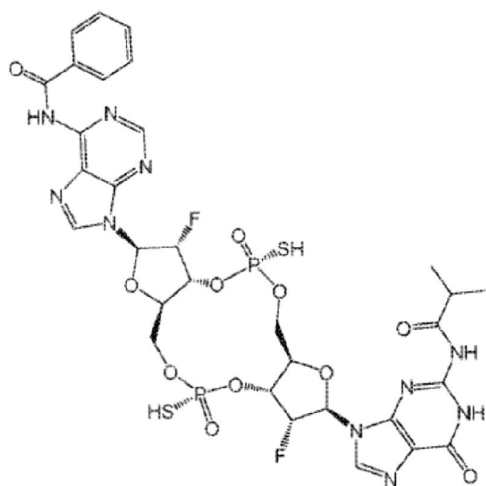
を有する化合物 3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-G)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

40

【0101】

第十五の態様において、構造：

【化 3 6】



10

【0102】

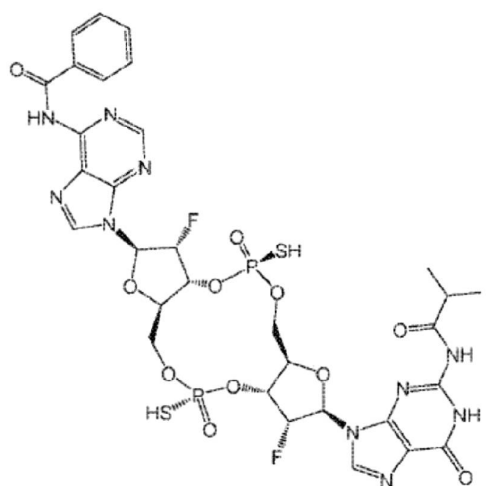
を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0103】

第十六の態様において、構造：

20

【化 3 7】



30

【0104】

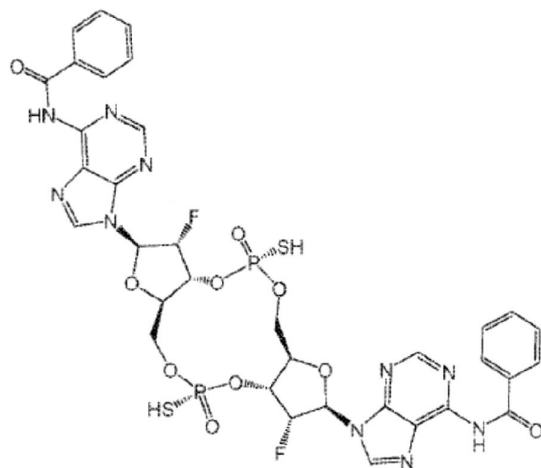
を有する化合物 3'3'-RS-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

40

【0105】

第十七の態様において、構造：

【化 3 8】



10

【0106】

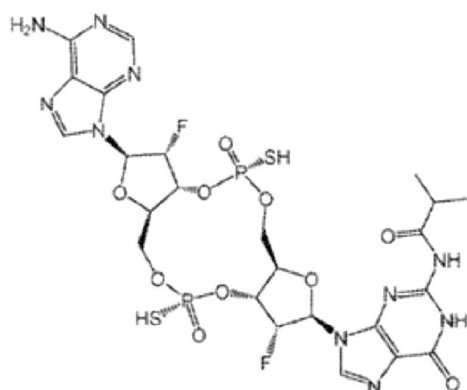
を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-BzA)-(2'F-BzA)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0107】

第十八の態様において、構造：

20

【化 3 9】



30

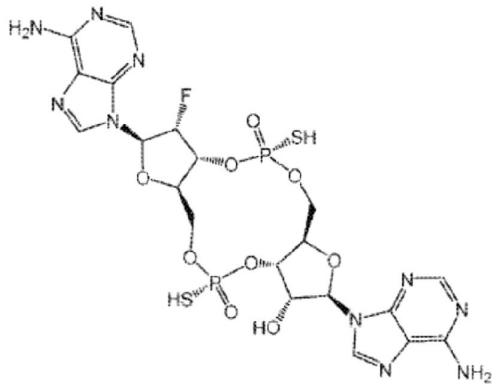
【0108】

を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-iBuG)-(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0109】

第十九の態様において、構造：

【化 4 0】



10

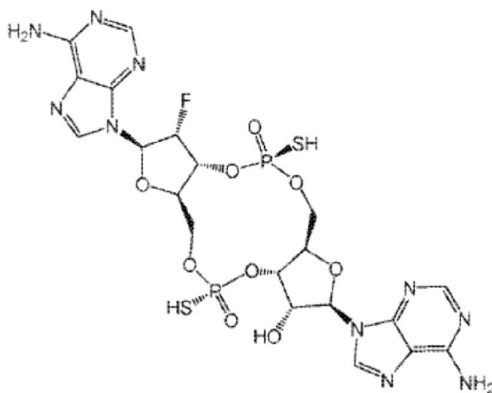
【0 1 1 0】

を有する化合物 3' 3' -RR- (A) (2' F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0 1 1 1】

第二十の態様において、構造：

【化 4 1】



20

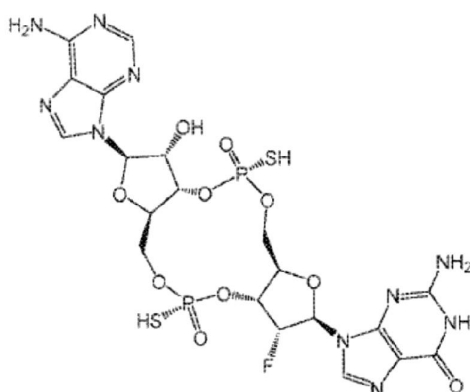
【0 1 1 2】

を有する化合物 3' 3' -RS- (A) (2' F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0 1 1 3】

第二十一の態様において、構造：

【化 4 2】



40

【0 1 1 4】

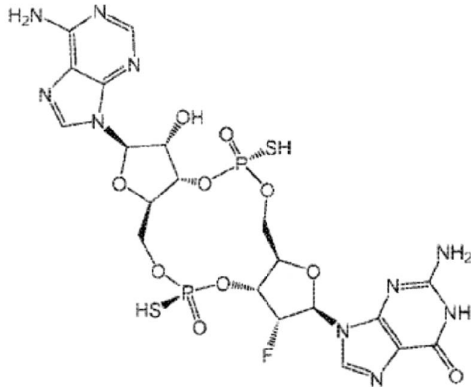
50

を有する化合物 3'3'-RR-(2'F-G)(A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0115】

第二十二の態様において、構造：

【化43】



10

【0116】

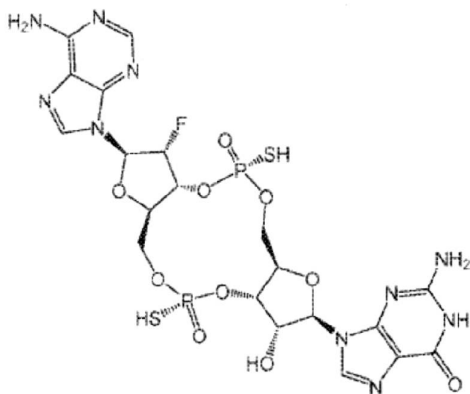
を有する化合物 3'3'-SR-(2'F-G)(A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

20

【0117】

第二十三の態様において、構造：

【化44】



30

【0118】

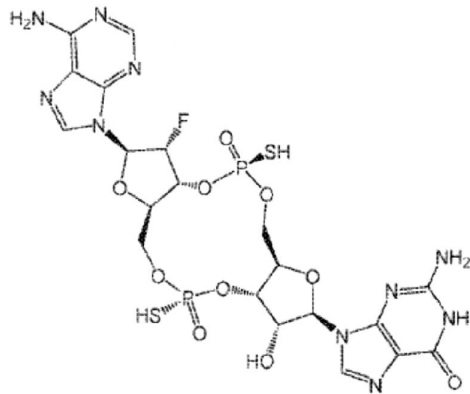
を有する化合物 3'3'-RR-(G)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

40

【0119】

第二十四の態様において、構造：

【化 4 5】



10

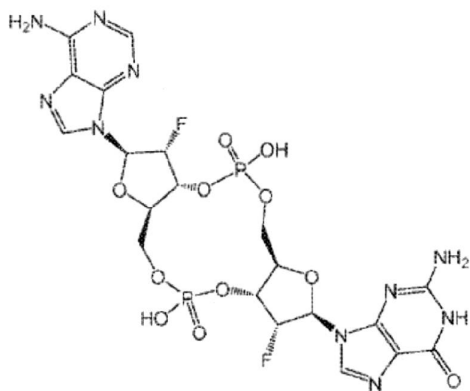
【0120】

を有する化合物 3'3'-RS-(G)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0121】

第二十五の態様において、構造：

【化 4 6】



20

30

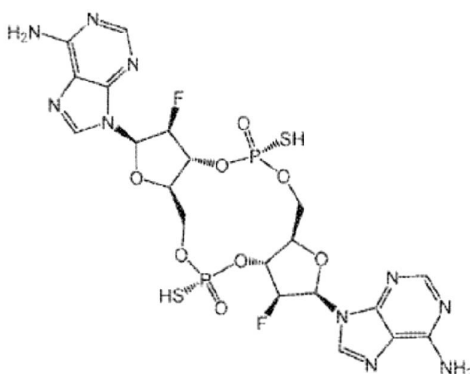
【0122】

を有する化合物 3'3'-(2'F-G)(2'F-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0123】

第二十六の態様において、構造：

【化 4 7】



40

【0124】

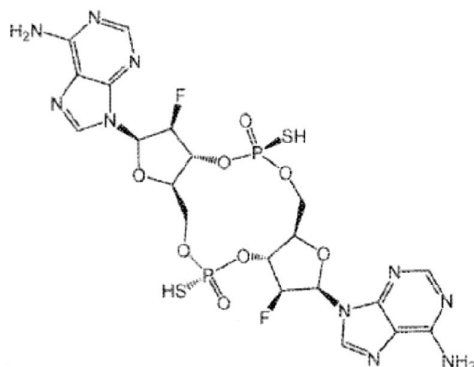
50

を有する化合物 3'3'-RR-(2'βF-A)(2'βF-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

【0125】

第二十七の態様において、構造：

【化48】



10

【0126】

を有する化合物 3'3'-RS-(2'βF-A)(2'βF-A)、またはそのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を提供する。

20

【0127】

上記態様及びその実施形態のいずれかのモノーまたはジ-FCDN化合物のいずれかにおいて、該構造は、好ましくは、ホスフェートリンカーの各々がチオホスフェートであり（例えば、式IのR5及びR6がともにSHである）、より好ましくは、各リンにおける立体化学がRであり、該化合物が実質的に純粋である。

【0128】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態及びその実施形態において、該モノーまたはジ-FCDN化合物には、それらのプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物が含まれ、それらの任意のプロドラッグの医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物が含まれ、それらの任意の医薬的に許容される塩の任意の医薬的に許容される溶媒和物もしくは医薬的に許容される水和物が含まれる。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物には、それらの医薬的に許容される溶媒和物、医薬的に許容される水和物、もしくは医薬的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、その医薬的に許容される塩、もしくは医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物である。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、その医薬的に許容される塩である。

30

【0129】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態及びその実施形態において、該モノーまたはジ-FCDN化合物には、それらの医薬的に許容される塩が含まれる。いくつかの実施形態では、該医薬的に許容される塩は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アルミニウム、アンモニウム、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、オラミン、ベンザチン、ベネタミン、トロメタミン（2-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）プロパン-1,3-ジオール）、モルホリン、エポラミン、ピペリジン、ピペラジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、トリ（2-ヒドロキシエチル）アミン、クロロプロカイン、コリン、デアノール、イミダゾール、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、グルカミン、コリジン、キニーネ、キノロン、エルブミン、リジン、及びアルギニン塩から

40

50

なる群から選択される。

【0130】

上記態様のいずれかの1つの実施形態またはその実施形態において、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、それらのジナトリウム塩として提供される。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、それらのジナトリウム塩、またはその医薬的に許容される溶媒和物もしくは医薬的に許容される水和物として提供される。

【0131】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態及びその実施形態において、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、1つ以上の参照化合物と比較して、ヒト $STING$ 依存性 $IFN-\beta$ 産生の誘導を測定する細胞アッセイにおいて活性が高い。いくつかの実施形態では、該1つ以上の参照化合物は、 $3'3'-(G)(G)$ (すなわち、環状- $[G(3', 5')p-G(3', 5')p]$)、 $3'3'-(A)(A)$ (すなわち、環状- $[A(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-(G)(A)$ (すなわち、環状- $[G(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-RR-(A)(A)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[A(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-RR-(G)(G)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[G(3', 5')p-G(3', 5')p]$)、及び $3'3'-RR-(G)(A)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[G(3', 5')p-A(3', 5')p]$)からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、モノーまたはジ- F - $RR-CDN$ 化合物であり、該1つ以上の参照化合物は、 $3'3'-RR-(A)(A)$ 、 $3'3'-RR-(G)(G)$ 、及び $3'3'-RR-(G)(A)$ からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該参照化合物は、ジ- OH の参照化合物である。いくつかの実施形態では、該細胞アッセイは、 $hPBM$ Cアッセイ、例えば、実施例13に記載のアッセイである。いくつかの実施形態では、該細胞アッセイは、 $THP1$ アッセイ、例えば、実施例14に記載のアッセイである。好ましい実施形態では、該細胞アッセイは、該アッセイ細胞による該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の取り込みを促進する薬剤の添加も、該アッセイ細胞への該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の透過性を高める薬剤の添加もなしに行われる。いくつかの実施形態では、該細胞アッセイは、該アッセイ細胞による該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の取り込みを促進する薬剤の添加も、該アッセイ細胞への該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の透過性を高める薬剤の添加もなしに行われる $THP1$ 細胞アッセイであり、この場合、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、 $EC50$ が $40\mu M$ 未満、 $30\mu M$ 未満、 $20\mu M$ 未満、 $15\mu M$ 未満、または $10\mu M$ 未満である。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、ヒト $STING$ 依存性 $IFN-\beta$ 産生の誘導を測定する細胞アッセイで、 $EC50$ が $40\mu M$ 未満、 $30\mu M$ 未満、 $20\mu M$ 未満、 $15\mu M$ 未満、または $10\mu M$ 未満であり、該細胞アッセイは、該アッセイ細胞による該モノーまたはジ- F - CDN 化合物の取り込みを促進する薬剤の添加も、該アッセイ細胞への該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物の透過性を高める薬剤の添加もなしに行われる。1つの実施形態では、該細胞アッセイは、実施例14に記載の $THP1$ 細胞アッセイであり、該アッセイは、ジギトニンの添加なしに行われる。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - CDN 化合物は、ヒト $STING$ 依存性 $IFN-\beta$ 産生の誘導を測定する細胞アッセイであって、好ましくは、該アッセイ細胞による該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の取り込みを促進する薬剤の添加も、該アッセイ細胞への該モノーもしくはジ- F - CDN 化合物または参照化合物の透過性を高める薬剤の添加もなしに行われる該アッセイで、 $3'3'-(G)(G)$ (すなわち、環状- $[G(3', 5')p-G(3', 5')p]$)、 $3'3'-(A)(A)$ (すなわち、環状- $[A(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-(G)(A)$ (すなわち、環状- $[G(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-RR-(A)(A)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[A(3', 5')p-A(3', 5')p]$)、 $3'3'-RR-(G)(G)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[G(3', 5')p-G(3', 5')p]$)、及び $3'3'-RR-(G)(A)$ (すなわち、ジチオー(Rp, Rp)-環状- $[G(3', 5')p-A(3', 5')p]$)からなる群から選択される。

10

20

30

40

50

G) (G) (すなわち、ジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [G (3', 5') p - G (3', 5') p])、及び 3' 3' - RR - (G) (A) (すなわち、ジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [G (3', 5') p - A (3', 5') p]) からなる群から選択される 1 つ以上の参照化合物の EC50 未満の EC50 を有する。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジエー F - CDN 化合物は、実施例 14 に記載の THP1 細胞アッセイであって、好ましくはジギトニンの添加なしに行われる該アッセイで、ジエー OH の参照化合物の EC50 未満の EC50 を有する。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジエー F - CDN 化合物は、実施例 14 に記載の該 THP1 細胞アッセイであって、ジギトニンの添加なしに行われる該アッセイで、該ジエー OH の参照化合物の EC50 より、少なくとも 2 倍、少なくとも 3 倍、少なくとも 4 倍、少なくとも 5 倍、少なくとも 6 倍、少なくとも 7 倍、または少なくとも 8 倍低い EC50 を有する。

10

【0132】

後述するように、1 つ以上のモノーまたはジエー F - CDN 化合物が含まれる本発明の環状プリンジヌクレオチド組成物は、STING 依存性 I 型インターフェロン産生を、ビス - 3', 5' c - ジエー GMP (すなわち、3' 3' - (G) (G))、ビス - 3', 5' c - ジエー AMP (すなわち、3' 3' - (A) (A) もしくは CDA)、またはビス - 3', 5' c - GMP - AMP (すなわち、3' 3' - (G) (A) もしくは cGAMP) (2' - F 置換 (複数可) を欠いていることを意味する) のうちの 1 つ以上より、少なくとも 10 倍、50 倍、または 100 倍低い濃度で、少なくとも 2 倍、より好ましくは 5 倍または 10 倍、もしくはそれ以上誘導することができる。本明細書に記載されるように、最も好ましくは、該 STING は、ヒト STING である。好ましい実施形態では、本発明のモノーまたはジエー F - CDN 化合物を含む組成物は、ヒト STING を活性化するが、対応するビス - 3', 5' 環状プリンジヌクレオチド (同じプリンを有し 2' - F 置換 (複数可) を欠く) は、これを活性化しない。

20

【0133】

同様に後述するのは、本発明のモノーまたはジエー F - CDN 化合物を含む組成物であって、該組成物に含まれる 1 つ以上のモノーまたはジエー F - CDN 化合物は、ビス - 3', 5' c - ジエー GMP (すなわち、3' 3' - (G) (G))、ビス - 3', 5' c - ジエー AMP (すなわち、3' 3' - (A) (A) もしくは CDA)、またはビス - 3', 5' c - GMP - AMP (すなわち、3' 3' - (G) (A) もしくは cGAMP) (2' - F 置換 (複数可) を欠いていることを意味する) のうちの 1 つ以上より、少なくとも 10 倍、50 倍、または 100 倍高い親和性で STING に結合する。本明細書に記載されるように、最も好ましくは、該 STING はヒト STING である。好ましい実施形態では、本発明の環状プリンジヌクレオチド組成物は、対応するビス - (3', 5') 環状プリンジヌクレオチド (同じプリンを有し 2' - F 置換 (複数可) を欠く) より少なくとも 10 倍、50 倍、または 100 倍高い親和性で STING に結合する。

30

【0134】

上記態様のいずれかのいくつかの実施形態及びその実施形態において、該モノーまたはジエー F - CDN 化合物は、少なくとも 1 つのヒト STING タンパク質を用いて測定した場合に、3' 3' - (G) (G) (すなわち、環状 - [G (3', 5') p - G (3', 5') p])、3' 3' - (A) (A) (すなわち、環状 - [A (3', 5') p - A (3', 5') p])、3' 3' - (G) (A) (すなわち、環状 - [G (3', 5') p - A (3', 5') p])、3' 3' - RR - (A) (A) (すなわち、ジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [A (3', 5') p - A (3', 5') p])、3' 3' - RR - (G) (G) (すなわち、ジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [G (3', 5') p - G (3', 5') p])、及び 3' 3' - RR - (G) (A) (すなわち、ジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [G (3', 5') p - A (3', 5') p]) からなる群から選択される 1 つ以上の参照化合物より高い親和性で、少なくとも 1 つのヒト STING 対立遺伝子のタンパク質産物 (WT、REF、HAQ、AQ、及び Q 対立遺伝子のいずれか 1 つを含む) に結合する。上記態様のいずれかのいくつかの実施形態及びその実施形態において、該

40

50

モノーまたはジ- F - C D N化合物は、少なくとも1つのヒト S T I N G対立遺伝子のタンパク質産物に、ジ- O Hの参照化合物より高い親和性で結合する。好ましくは、これは、h S T I N G (W T)、h S T I N G (H A Q)、またはh S T I N G (R E F)対立遺伝子によってコードされる単離されたタンパク質 (I s h i k a w a、H.、and B a r b e r、G. N. (2 0 0 8)、N a t u r e 4 5 5、6 7 4 - 6 7 8 ; Y i e t a l.、2 0 1 3、P L o s O n e 2 0 1 3 O c t 2 1、8 (1 0) : e 7 7 8 4 6 ; 該 R E F対立遺伝子のタンパク質配列は、N C B I参照配列 N P _ 9 3 8 0 2 3である)を用い、後述及び実施例 1 1に記載する視差走査蛍光分析 (D S F)等の方法を用いて測定される。

【0135】

10

第二十八の態様において、本発明は、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ- F - C D N化合物を、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、または医薬的に許容される水和物を含めて含み、さらに、該化合物の細胞内への取り込み及び／または安定性を高める送達媒体を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該送達媒体は、アジュバント、脂質、リポソーム、二重層間架橋多重膜小胞 (i n t e r b i l a y e r c r o s s l i n k e d m u l t i l a m e l l a r v e s i c l e s)、生分解性ポリ (D , L - 乳酸 - c o - グリコール酸) [P L G A] 系またはポリ無水物系のナノ粒子もしくはマイクロ粒子、及びナノ多孔質粒子担持脂質二重層からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含む。

20

【0136】

第二十九の態様において、本発明は、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ- F - C D N化合物を、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、または医薬的に許容される水和物を含めて含み、さらに、医薬的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0137】

第二十九の態様の第一の実施形態では、該医薬組成物は、該1つ以上のモノーまたはジ- F - C D N化合物の細胞透過性を高める薬剤を含まない。

【0138】

30

第二十九の態様の第二の実施形態では、該医薬組成物は、該1つ以上のモノーまたはジ- F - C D N化合物の細胞内への取り込みを高める薬剤を含まない。

【0139】

第二十九の態様の第三の実施形態では、該医薬組成物はさらに、該化合物の細胞内への取り込み及び／または安定性を高める送達媒体を含む。いくつかの実施形態では、該送達媒体は、アジュバント、脂質、リポソーム、二重層間架橋多重膜小胞、生分解性ポリ (D , L - 乳酸 - c o - グリコール酸) [P L G A] 系またはポリ無水物系のナノ粒子もしくはマイクロ粒子、及びナノ多孔質粒子担持脂質二重層からなる群から選択される1つ以上の薬剤を含む。

【0140】

40

第二十八の態様のいくつかの実施形態及びその実施形態、または第二十九の態様及びその第一、第二、もしくは第三の実施形態において、該医薬組成物はさらに、免疫チェックポイント阻害剤 (例えば、C T L A - 4、P D - 1、T i m - 3、V i s t a、B T L A、L A G - 3及びT I G I T経路アンタゴニスト; P D - 1経路遮断薬; P D - L 1阻害剤; 制限なく、抗P D - 1抗体ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピジリズマブを含む; P D - 1阻害剤A M P - 2 2 4; 抗C T L A - 4抗体イピリムマブ; 及び抗P D - L 1抗体B M S - 9 3 6 5 5 9、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I 4 7 3 6、またはアベルマブ); T L Rアゴニスト (例えば、C p GまたはモノホスホリルリピドA); 自然免疫を誘導する不活化または弱毒化細菌 (例えば、不活化または弱毒化L i s t e r i a m o n o c y t o g e n e s); トール様受容体 (T L R) を介して、(N O D) 様受容体 (

50

NLR)を介して、レチノイン酸誘導性遺伝子系(RIG)-I様受容体(RLR)を介して、C型レクチン受容体(CLR)を介して、または病原体関連分子パターン(PAMP)を介して、自然免疫活性化を媒介する組成物；ならびに化学療法剤からなる群から選択される、1つ以上の追加の医薬的に活性な成分を含む。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4経路アンタゴニスト、PD-1経路アンタゴニスト、TIM-3経路アンタゴニスト、VISTA経路アンタゴニスト、BTLA経路アンタゴニスト、LAG-3経路アンタゴニスト、及びTIGIT経路アンタゴニストからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIM-3抗体、抗BTLA抗体、または抗LAG-3抗体である。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、AMP-224、イピリムマブ、BMS-936559、MPDL3280A、MED14736、及びアベルマブからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該TLRアゴニストは、CpGまたはモノホスホリルリピドAである。

【0141】

第二十八の態様または第二十九の態様のいくつかの実施形態及びその上記実施形態のいずれかにおいて、該医薬組成物はさらに、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激する1つ以上のサイトカインを発現及び分泌する、またはgp96-Ig融合タンパク質を含めた1つ以上の熱ショックタンパク質を発現及び分泌する不活化腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のサイトカインは、GM-CSF、CCL20、CCL3、IL-12p70、及びFLT-3リガンドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該腫瘍細胞は、放射線処理によって不活化される。いくつかの実施形態では、該1つ以上のサイトカインは、GM-CSF、CCL20、CCL3、IL-12p70、及びFLT-3リガンドからなる群から選択され、該腫瘍細胞は、放射線処理によって不活化される。いくつかの実施形態では、該不活化腫瘍細胞は、gp96-Ig融合タンパク質を発現及び分泌する。

【0142】

第二十八の態様または第二十九の態様のいくつかの実施形態及びその上記実施形態のいずれかにおいて、該医薬組成物はさらに、1つ以上の抗原を含み、これは、該組成物が個体に投与された場合に、該1つ以上の抗原に対して免疫反応を誘導するために選択される。いくつかの実施形態では、該抗原は、組換えタンパク質抗原である。いくつかの実施形態では、該抗原は、感染性疾患、悪性腫瘍、またはアレルギー(allergen)に関連する組換えタンパク質抗原である。いくつかの実施形態では、該1つ以上の抗原は、表1の1つ以上の抗原である。

【0143】

第二十八の態様または第二十九の態様のいくつかの実施形態及びその上記実施形態のいずれかにおいて、該医薬組成物は、水性または水中油型エマルジョンとして処方される。

【0144】

第三十の態様において、本発明は、がん罹患している個体の治療方法であって、それを必要とする該個体に対して、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の有効量の1つ以上のモノーまたはジ-FCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を投与することを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、該1つ以上のモノーまたはジ-FCDN化合物もしくはそれらの組成物は、非経口的でなく(non-parenterally)または非経口的に投与される。いくつかの実施形態では、該投与は、皮下、筋肉内、皮内、粘膜、腔、子宮頸部、腫瘍周囲、腫瘍内、または直接、腫瘍流入領域リンパ節(複数可)に行われる。いくつかの実施形態では、該投与は、粘膜、好ましくは、経口投与である。

【0145】

第三十の態様の第一の実施形態では、かかる処理を受ける個体は、結腸直腸がん、気道・消化器の扁平上皮がん、肺がん、脳がん、肝臓がん、胃がん、膀胱がん、甲状腺がん、副腎がん、消化管がん、口腔咽頭がん、食道がん、頭頸部がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮体がん、乳がん、メラノーマ、前立腺がん、膵臓がん、腎臓がん、肉腫、白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択されるがんに罹患している場合がある。

【0146】

第三十の態様の第二の実施形態及びその第一の実施形態では、がんに罹患している個体の該治療方法はさらに、1つ以上のさらなるがん治療を実施することを含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のさらなるがん治療は、放射線療法、外科手術、化学療法、または免疫療法（例えば、制限なく、免疫刺激剤、免疫チェックポイント阻害剤、細胞免疫療法、もしくはがんワクチン）を含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のさらなるがん治療は、1つ以上のサイトカインまたは1つ以上の熱ショックタンパク質を発現及び分泌する不活化腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、該サイトカインは、GM-CSF、CCL20、CCL3、IL-12p70、及びFLT-3リガンドからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該熱ショックタンパク質は、gp96-Igタンパク質である。いくつかの実施形態では、該方法は、化学療法剤；免疫チェックポイント阻害剤；TLRアゴニスト；1つ以上のがん抗原に対する免疫反応を刺激するために選択されるワクチン、すなわち、抗体依存性細胞傷害性を誘導する治療抗体；免疫調節性細胞株；自然免疫を誘導する不活化または弱毒化細菌；免疫反応を誘導するために選択される抗原、ならびにTOLL様受容体（TLR）、（NOD）様受容体（NLR）、レチノイン酸誘導性遺伝子系（RIG）-I様受容体（RLR）、C型レクチン受容体（CLR）、または病原体関連分子パターン（「PAMP」）を介した自然免疫活性化を媒介する組成物からなる群から選択される1つ以上のさらなるがん治療を実施することを含む。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CTLA-4抗体、抗TIM-3抗体、抗BTLA抗体、または抗LAG-3抗体である。いくつかの実施形態では、該TLRアゴニストは、CpGまたはモノホスホリルリピドAである。いくつかの実施形態では、抗体依存性細胞傷害性を誘導する該治療抗体は、リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ブレンツキシマブベドチン、アレムツズマブ、オンコリム、イビリムマブ、ビタキシン（vitaxin）、またはベバシズマブである。

【0147】

第三十の態様のいくつかの実施形態及びその第一及び第二の実施形態では、該個体は、がん抗原を発現するがんに罹患しており、該個体の治療方法はさらに、該個体に対して、該がん抗原を発現するがん細胞を除去するまたは死滅させる一次療法を実施することを含むとともに、該一次療法の実施は、該モノーまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物の投与と同時に、その前、またはその後である。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物は、該一次療法に対するネオアジュバント療法として投与される。好ましい実施形態では、該モノまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物は、該一次療法の後に投与される。いくつかの実施形態では、該一次療法は、当該哺乳類から該がん細胞を除去する外科手術、該哺乳類の該がん細胞を死滅させる放射線療法、または、外科手術と放射線療法の両方を含む。

【0148】

第三十一の態様において、本発明は、個体の疾患の治療方法であって、それを必要とする該個体に対して、i) 上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の有効量の1つ以上のモノーまたはジ-FCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の組成物；ならびにii) 抗体依存性細胞傷害性を誘導する1つ以上の治療抗体の有効量を投与することを含む方法であって、該疾患が、がん、臓器移植の急性拒絶、I型糖尿病

、関節リウマチ、乾癬、クローン病、再狭窄、及びアレルギー性喘息からなる群から選択される、該方法を提供する。いくつかの実施形態では、該がんは、リンパ腫（例えば、B細胞リンパ腫）、乳がん、慢性リンパ性白血病、結腸直腸がん、メラノーマ、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膀胱がん、前立腺がん、及び他の充実性腫瘍からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、該治療抗体は、ムロモナブーCD3、インフリキシマブ、ダクリズマブ、オマリズマブ、アブシキシマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、セツキシマブ、トラストズマブ、ブレンツキシマブベドチン、アレムツズマブ、オンコリム、イビリムマブ、ビタキシン、及びベバシズマブからなる群から選択される。

【0149】

第三十二の態様において、本発明は、Th1からTh2への免疫のシフトが臨床効果を与える疾患の治療方法であって、それを必要とする当該個体に対して、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジーフーCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を投与することを含む該方法を提供する。細胞性免疫(CMI)は、サイトカインIL-2、インターフェロン(IFN)- γ 、及び腫瘍壊死因子(TNF)- α を産生するTH1 CD4+Tリンパ球と関連している。対照的に、液性免疫は、IL-4、IL-6、及びIL-10を産生するTH2

CD4+Tリンパ球と関連している。TH1応答への免疫偏向は、通常、細胞傷害性T細胞リンパ球(CTL)、ナチュラルキラー(NK)細胞、マクロファージ、及び単球の活性化を引き起こす。一般に、Th1応答は、細胞内病原体(宿主細胞内部のウイルス及び細菌)ならびに腫瘍に対してより効果的である一方、Th2応答は、細胞外細菌、寄生蠕虫を含めた寄生物、及び毒素に対してより効果的である。さらに、自然免疫の活性化は、Tヘルパー1型及び2型(Th1/Th2)の免疫系平衡を正常化し、免疫グロブリン(Ig)E依存性アレルギー及びアレルギー性喘息を引き起こすTh2型応答の過剰反応を抑制することが期待される。

【0150】

上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のモノーまたはジーフーCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物は、それを必要とする個体に対して、上記第三十から第三十二の態様及びそれらの任意の実施形態の方法に記載の通り、各種非経口及び非経口でない経路によって、医薬的に許容される賦形剤(例えば、担体、アジュバント、媒体等)を含む処方投与され得る。好ましい非経口でない経路としては、粘膜(例えば、経口、経膣、経鼻、子宮頸部等)の経路が挙げられる。好ましい非経口経路としては、皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、くも膜下腔内、及び硬膜外投与の1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、投与は皮下、腫瘍内、または腫瘍周囲の経路によるものであり、より好ましくは、皮下投与である。

【0151】

上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のモノーまたはジーフーCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、本明細書に記載の第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物は、それを必要とする個体に対して、上記第三十から第三十二の態様及びそれらの任意の実施形態の方法に記載の通り、1つ以上のさらなる医薬的に活性な成分、例えば、アジュバント、脂質、二重層間架橋多重膜小胞、生分解性ポリ(D, L-乳酸- α -グリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系のナノ粒子もしくはマイクロ粒子、及びナノ多孔質粒子担持脂質二重層、免疫チェックポイント阻害剤(例えば、CTLA-4、PD-1、Tim-3、Vista、BTLA、LAG-3、及びTIGIT経路アンタゴニスト；PD-

1 経路遮断薬；PD-L1阻害剤；制限なく、抗PD-1抗体ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピジリズマブを含む；PD-1阻害剤AMP-224；抗CTLA-4抗体イピリムマブ；及び抗PD-L1抗体BMS-936559、MPDL3280A、MED14736、またはアベルマブ）、自然免疫を誘導する不活化または弱毒化細菌（例えば、不活化または弱毒化*Listeria monocytogenes*）、トール様受容体（TLR）、（NOD）様受容体（NLR）、レチノイン酸誘導性遺伝子系（RIG）-I様受容体（RLR）、C型レクチン受容体（CLR）、もしくは病原体関連分子パターン（「PAMP」）を介して自然免疫活性化を媒介する組成物、または化学療法剤とともに投与され得る。

【0152】

第三十三の態様において、本発明は、治療または予防ワクチンとの併用でのアジュバント用の、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ-FCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を提供する。いくつかの実施形態では、該ワクチンは、1つ以上の所定の抗原に対する免疫反応を刺激するように選択される。いくつかの実施形態では、該ワクチンは、感染性疾患、悪性腫瘍、またはアレルギー（*allergy*）に関連する組換えタンパク質抗原を含めた1つ以上の抗原を含む。いくつかの実施形態では、該1つ以上のモノまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物は、該ワクチンと同時に、その前に、またはその後に用いられる。いくつかの実施形態では、該1つ以上のモノまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物は、該ワクチンと同じ組成物に処方される。

【0153】

第三十三の態様の第一の実施形態では、該ワクチンは、目的の該1つ以上の抗原を含む不活化もしくは弱毒化細菌もしくはウイルス、1つ以上の精製抗原、該1つ以上の抗原を発現及び／または分泌するように組換え改変された生ウイルスもしくは細菌の送達ベクター、該1つ以上の抗原をロードされた、もしくは該1つ以上の抗原をコードする核酸を含む組成物でトランスフェクトされた細胞を含む抗原提示細胞（APC）ベクター、リポソーム抗原送達媒体、または該1つ以上の抗原をコードする裸の核酸ベクターを含む。いくつかの実施形態では、該ワクチンは、抗細菌、抗ウイルス、または抗がん治療もしくは予防ワクチンである。いくつかの実施形態では、該1つ以上の抗原は、ウイルス抗原、細菌性抗原、及びがん抗原からなる群から選択される1つ以上の抗原である。

【0154】

第三十三の態様のいくつかの実施形態及びその第一の実施形態では、該ワクチンは、1つ以上のサイトカインを発現及び分泌する不活化腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、該サイトカインは、GM-CSF、CCL20、CCL3、IL-12p70、及びFLT-3リガンドからなる群から選択される。

【0155】

第三十三の態様のいくつかの実施形態及びその第一の実施形態では、該ワクチンは、1つ以上の熱ショックタンパク質を発現及び分泌する不活化腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態では、該熱ショックタンパク質はgp96-Ig融合タンパク質である。

【0156】

第三十四の態様において、本発明は、慢性感染性疾患に罹患している個体の治療方法であって、それを必要とする該個体に対して、有効量の上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ-FCDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を投与することを含む該方法を提供する。いくつかの実施形態では、該1つ以上のモノまたはジ-FCDN化合物もしくはその組成物は、該慢性感染性疾患の治療用の別の薬剤との併用で投与される。いくつかの実施形態では、

該慢性感染性疾患は、HBV感染症、HCV感染症、HPV感染症、HSV感染症、及び肝細胞がんからなる群から選択される。

【0157】

第三十五の態様において、本発明は、上記第三十から第三十四の態様のいずれか及びそれらの任意の実施形態に記載の疾患または症状の治療用の上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ－F－CDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を提供する。好ましい実施形態では、該1つ以上のモノまたはジ－F－CDN化合物は、がんの治療用である。いくつかの実施形態では、該がんは、結腸直腸がん、気道・消化器の扁平上皮がん、肺がん、脳がん、肝臓がん、胃がん、膀胱がん、甲状腺がん、副腎がん、消化管がん、口腔咽頭がん、食道がん、頭頸部がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮体がん、乳がん、メラノーマ、前立腺がん、膵臓がん、腎臓がん、肉腫、白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。

10

【0158】

第三十六の態様において、本発明は、上記第三十から第三十四の態様のいずれか及びそれらの任意の実施形態に記載の疾患または症状の治療用の薬剤の調製用の上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ－F－CDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を提供する。好ましい実施形態では、該1つ以上のモノまたはジ－F－CDN化合物は、がんの治療用の薬剤の調製用である。いくつかの実施形態では、該がんは、結腸直腸がん、気道・消化器の扁平上皮がん、肺がん、脳がん、肝臓がん、胃がん、膀胱がん、甲状腺がん、副腎がん、消化管がん、口腔咽頭がん、食道がん、頭頸部がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、子宮体がん、乳がん、メラノーマ、前立腺がん、膵臓がん、腎臓がん、肉腫、白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。

20

【0159】

第三十七の態様において、本発明は、上記第二から第二十七の態様及びそれらの任意の実施形態に記載の1つ以上のモノーまたはジ－F－CDN化合物、それらの任意のプロドラッグ、医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物、または、上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態に記載のそれらの組成物を含むキットを提供する。いくつかの実施形態では、1つ以上のモノまたはジ－F－CDN化合物もしくはその組成物は、例えば、バイアル、ボトル、または同様の容器に包装され、これはさらに、例えば、箱、エンベロープ、または同様の容器内に包装されてもよい。いくつかの実施形態では、1つ以上のモノまたはジ－F－CDN化合物もしくはその組成物は、哺乳類、例えばヒトへの投与に対して、米国食品医薬品局または同様の規制機関によって承認される。1つの実施形態では、かかるキットには、使用のための取扱説明書及び／または、該1つ以上のモノまたはジ－F－CDN化合物もしくはその組成物が哺乳類、例えば、適切な疾患または状態に対して、ヒトへの投与に適している、または該投与に対して承認されているという他の表示が含まれる。いくつかの実施形態では、該化合物または組成物は、単位用量または単回用量形態、例えば、単回用量錠剤、カプセル剤、または同種のものに包装される。

30

40

【0160】

上記第二十八ならびに第二十九の態様及びそれらの任意の実施形態の医薬組成物、上記第三十から第三十四の態様のいずれか及びそれらの任意の実施形態に記載の疾患または症状の治療方法、ならびに上記第三十五の態様に記載の疾患の治療用または第三十六の態様に記載の薬剤の調製用の該化合物のいくつかの実施形態において、該化合物は：

The image displays three chemical structures of dinucleotide phosphates, labeled (a), (b), and (c). Each structure consists of two deoxyribose sugar units linked by a central phosphate group, with a pyrimidine or purine base attached to each sugar.

- (a) **dAdpCp**: The left sugar is deoxyribose with an adenine base (H₂N-2, N₁-9). The right sugar is deoxyribose with a cytosine base (O=6, NH=1, H₂N=4). The phosphate group is linked between the 3' carbon of the left sugar and the 5' carbon of the right sugar.
- (b) **dGpCp**: The left sugar is deoxyribose with a guanine base (O=6, NH=1, H₂N=2). The right sugar is deoxyribose with a cytosine base (O=6, NH=1, H₂N=4). The phosphate group is linked between the 3' carbon of the left sugar and the 5' carbon of the right sugar.
- (c) **dUpCp**: The left sugar is deoxyribose with a uracil base (O=2, O=4, NH=1, NH=3). The right sugar is deoxyribose with a cytosine base (O=6, NH=1, H₂N=4). The phosphate group is linked between the 3' carbon of the left sugar and the 5' carbon of the right sugar.

及び

【図面の簡単な説明】

【図1】 $3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)$ (ジチオー(Rp, Rp)-環状-[$2'F-G(3', 5')p-2F'-A(3', 3')p$]) についてのNMR解析データ、及び、 $3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)$ (ジチオー(Rp, Rp)-環状-[$2'F-G(3', 5')p-2F'-A(3', 3')p$]) についてのLC解析データを示す。

【図3】モノまたはジ- F C D N のヒト S T I N G W T タンパク質への結合を示す。

【図 5 A】CDN の用量範囲にわたる、HEK293T 細胞における hSTING (WT) による IFN β のルシフェラーゼレポーター誘導比を示す。

【図 6 A】CDN の用量範囲にわたる、HEK 293 T 細胞における hSTING (REF) による IFN β のルシフェラーゼレポーター誘導比を示す。

【図6B】CDN6.25 μ Mでの、HEK293T細胞におけるhSTING (REF) によるIFN β のルシフェラーゼレポーター誘導比を示す。

【図 7 A】CDN の用量範囲にわたる、STING^{WT}/^{WT}hPBMC による相対 IFN β 発現を示す。

【図7B】CDN6. 25 μ Mでの、STING^{WT}/^{WT}hPBMCによる相対IFN

β 発現を示す。

【図 8 A】CDN の用量範囲にわたる、STING^{REF} / REF hPBMC による相対 IFN β 発現を示す。

【図 8 B】CDN 6. 25 μM での、STING^{REF} / REF hPBMC による相対 IFN β 発現を示す。

【図 9 A】CDN で処理された hSTING (WT) を用いた hPBMC における標準化 IFN β 発現を示す。

【図 9 B】CDN で処理された REF hSTING (REF) を用いた hPBMC における標準化 IFN β 発現を示す。

【図 10 A】CDN で処理された hSTING (WT) を用いた hPBMC における標準化 TNF α 発現を示す。 10

【図 10 B】CDN で処理された REF hSTING (REF) を用いた hPBMC における標準化 TNF α 発現を示す。

【図 11 A】CDN で処理された hSTING (WT) を用いた hPBMC における標準化 IL-6 発現を示す。

【図 11 B】CDN で処理された REF hSTING (REF) を用いた hPBMC における標準化 IL-6 発現を示す。

【図 12 A】CDN で処理された hSTING (WT) を用いた hPBMC における標準化 IFN γ 発現を示す。

【図 12 B】CDN で処理された REF hSTING (REF) を用いた hPBMC における標準化 IFN γ 発現を示す。 20

【図 13 A】CDN で処理された hSTING (WT) を用いた hPBMC における標準化 IL-12 p40 発現を示す。

【図 13 B】CDN で処理された REF hSTING (REF) を用いた hPBMC における標準化 IL-12 p40 発現を示す。

【図 14 A】B16-SIY メラノーママウスモデルにおける CDN の腫瘍内注入後の腫瘍体積を示す。

【図 14 B】B16-SIY メラノーママウスモデルにおける CDN の腫瘍内注入後の SIY⁺CD8⁺T 細胞の割合を示す。

【図 15 A】B16 メラノーママウスモデルにおける CDN の腫瘍内注入後の腫瘍体積を示す。 30

【図 15 B】MC38 結腸がんマウスモデルにおける CDN の腫瘍内注入後の腫瘍体積を示す。

【図 16 A】CDN 及び HIV gag p55 タンパク質を注入されたマウスにおける、HIV gag p55 抗原特異的 CD4⁺T 細胞反応を示す。

【図 16 B】CDN 及び HIV gag p55 タンパク質を注入されたマウスにおける、CD8⁺T 細胞反応を示す。

【発明を実施するための形態】

【0162】

発明の詳細な説明 40

本発明は、STING (インターフェロン遺伝子刺激因子) として知られる細胞質受容体を介して DC を活性化する、モノーまたはジ-フルオロ置換ビス-3', 5' 環状ジヌクレオチド (モノーまたはジ-F-CDN) 免疫促進剤の製造及び使用に関する。特に、本発明の CDN は、1 つ以上のモノまたはジ-F-CDN 化合物、最も好ましくは、1 つ以上のジチオ Rp, Rp ジ- F-CDN を含む組成物の形態で提供される。

【0163】

病原体関連分子パターン (PAMP) として知られる保存微生物構造は、宿主細胞のパターン認識受容体 (生殖細胞コード化特異性を備えた PRR) によって感知され、サイトカイン及びケモカインの誘導ならびに特異的な適応免疫反応の開始をもたらす下流シグナル伝達カスケードを始動させる (Iwasaki and Medzhitov, Sc 50

ience 327, 291–5, 2010)。自然免疫系が感染性因子から提示されるPAMPに係合される方法は、侵入病原体が疾患を引き起こすことに対抗するためにふさわしい適応反応の進行を具体化する。

【0164】

免疫変調成分及びアジュバントの設計における一つの目的は、指定されたPRRを活性化し、所望の反応を開始する明白なPAMPまたは合成分子を選択することである。モノホスホリルリピドA (MPL) 及びCpG等のアジュバントは、トール様受容体 (TLR)、すなわち、MyD88及びTRIFアダプター分子を介してシグナルを送り、NF-κB依存性炎症性サイトカインの誘導を媒介するPRRの類によって認識される微生物由来のPAMPである (Pandey et al., Cold Spring Harb Perspect Biol 2015; 7: a016246)。MPL (TLR-4アゴニスト) 及びCpG (TLR-9アゴニスト) は、臨床的に最も進歩したアジュバントであり、FDAによって承認された、または承認待ちのワクチンの成分である (Einstein et al., Human Vaccines, 5: 705–19, 2009; Ahmed et al., Nature Immunol. 12: 509–17, 2011)。細胞表面 (例えば、TLR-4) 及びエンドソーム (例えば、TLR-9) 上に存在するTLRは、細胞外及び液胞の病原体を感知するが、ウイルス及び細胞内細菌を含めた複数の病原体の増殖サイクルは、細胞質ゾル内で生じる。細胞外、液胞、及び細胞質のPRRの局在化は、自然免疫系が、細胞質ゾルを監視することによって生産的に複製する病原微生物を感知することができるという仮説を導いた (Vance et al., Cell Host & Microbe 6: 10–21, 2009)。このことは、該細胞質の監視経路を含むPRRを活性化し、細胞性免疫、すなわち、細胞内病原体に対する防御及びがんの治療効果と相関する免疫を引き出すために有効なワクチン設計のための効果的な方法となり得るアゴニストの使用に対する論拠を提供する。

【0165】

I型インターフェロン (IFN-α、IFN-β) は、2つの異なるTLR非依存性細胞質シグナル伝達経路によって誘導されるシグネチャーサイトカインである。第一の経路において、様々な形態の一本鎖及び二本鎖 (ds) RNAが、レチノイン酸誘導性遺伝子I (RIG-I) 及びメラノーマ分化関連遺伝子5 (MDA-5) を含めたRNAヘリカーゼによって感知され、IFN-βプロモーター刺激因子1 (IPS-1) アダプタータンパク質を介してIRF-3転写因子のリン酸化を媒介し、IFN-βの誘導に至る (Iretton and Gale, Viruses 3: 906–19, 2011)。IPS-1^{-/-}欠損マウスは、RNAウイルスによる感染症に対して感受性が高い。該IPS-1経路を介してシグナルを送るセンサーは、様々なウイルスタンパク質による不活化の直接の標的とされ、ウイルスの増殖感染を制御するこの細胞質の宿主防御経路の必要性を実証する。合成dsRNA、例えば、ポリイノシン：ポリシチジル酸 (ポリ (I:C) 及びポリICLC、すなわち、RNAアーゼ消化に侵されないようにポリリジンとともに処方される類似体は、TLR3及びMDA5の両方の経路に対するアゴニストであり、IFN-βの強力な誘導因子であり、現在いくつかの広範な臨床設定で評価中である (Caskey et al., J. Exp. Med. 208: 2357–77, 2011)。

【0166】

STING (インターフェロン遺伝子刺激因子) は、感染性病原体または異常宿主細胞 (損傷関連分子パターン、DAMP) 由来の細胞質二本鎖 (ds) DNAの感知に反応して、I型インターフェロンを始動させる第二の細胞質経路のための中心的メディエーターである (Barber, Immunol. Rev 243: 99–108, 2011)。代替的にTMEM173、MITA、ERIS、及びMPYSとして知られるSTINGは、マクロファージ、樹状細胞 (DC)、及び線維芽細胞で発現されるMyD88非依存性宿主細胞防御因子が、単純ヘルペスウイルスの感染に反応して、細胞質DNA

の感知に反応してIFN- β 及びNF- κ B依存性炎症性サイトカインの発現を誘導することが分かるにつれ、cDNA発現クローニング法を用いて発見された(Ishikawa and Barber, Nature 455: 674-79, 2008)。
【0167】

環状ジヌクレオチド(CDN)は、運動性及びバイオフィーム形成を含めた多様な過程を調節する細菌によって合成される、遍在する小分子二次メッセンジャーとして研究されている(Romling et al., Microb. Mol. Biol. Rev., 77: 1-52, 2013)。CDNは、STINGのリガンドでもある(Burdette et al., Nature 478: 515-18, 2011)。CDNの結合に反応して、STINGは、TBK-1/IRF-3軸及びNF- κ B軸を介したシグナル伝達を活性化し、IFN- β 及び他の共調節された遺伝子の発現を誘導する(Burdette and Vance, Nat Immunol. 14: 19-26, 2013; McWhirter et al., J. Exp. Med. 206: 1899-1911, 2009)。マウスのリステリア症モデルにおいて、環状(c)-ジAMPは、多剤耐性排出ポンプによって、細胞内細菌Listeria monocytogenesから、感染宿主の抗原提示細胞の細胞質ゾル内に分泌され、CD4⁺及びCD8⁺T細胞媒介防御と関連している(Woodward et al., Science 328, 1703-05, 2010; Crimmins et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 105: 10191-10196, 2008)。Lm感染マクロファージにおけるIFN- β の誘導は、該STINGのシグナル伝達経路の活性化に依存し、MyD88-/-TriF-/-またはC57BL/6親マウス由来のマクロファージのc-ジAMPによって誘導されるI型IFNのレベルは区別ができない(Leber et al., PLoS Pathog 4(1): e6. doi:10.1371, 2008; Witte et al., mBio 4: e00282-13, 2012)。対照的に、IFN- β は、非機能的変異STINGタンパク質をコードするゴールデンチケット(gt)マウス由来のマクロファージでは、CDNによって誘導されない(Sauer et al., Infect. Immun. 79: 688-94, 2011)。細胞外細菌Vibrio choleraは、ハイブリッドc-GMP-AMP(cGAMP)分子を産生し、これはまた、STING経路を誘導する(Davies et al., Cell 149: 358-70, 2012)。これらの遍在する二次メッセンジャーでの自然免疫の活性化は、CDNの感知が、細菌感染に対する宿主防御に不可欠であり得ることを示唆する。

【0168】

STINGが、単純ヘルペスウイルスによる感染に反応してIFN- β の産生を誘導する重要なセンサーであることが見出されたが、このウイルス病原体由来のDNAがどのようにして細胞質内で検出されるかは、当初分かっていなかった。この難問は、dsDNAに直接結合し、それに応じて二次メッセンジャーである環状GMP-AMP(cGAMP)を合成し、これがSTING経路を活性化し、IFN- β の発現を誘導する、宿主細胞のヌクレオチジルトランスフェラーゼである環状GMP-AMPシンターゼ(cGAS)の発見によって解決した(Sun et al., Science 339: 786-91, 2013; Wu et al., Science 339: 826-30, 2013)。機能的cGASを有さない細胞は、細胞質DNAによる刺激に反応してIFN- β を発現することはできない。特定のSTING対立遺伝子を発現する細胞は、CDNによる刺激に反応しないが、dsDNAによる刺激には、cGAS依存的及びTLR9(MyD88)非依存的に反応することが後に示された(Dinerら、2013年)。この観察は、細胞質dsDNAの感知に反応してSTING活性化CDNリガンドを合成するcGASによって定義される機序とは矛盾した。この明白な矛盾は、何人かの独立した研究者によって解決された。この研究者らは、cGASが非標準的CDN(c-GMP-AMP; cGAMP)を産生し、これが、標準的CDNに反応しないSTING

対立遺伝子を活性化することを論証した (Civril et al., Nature 498: 332-37, 2013, Diner et al., 2013, Gao et al., 2013, Ablasser et al., Nature 498: 380-84, 2013, Kranzusch et al., Cell Reports 3: 1362-68, 2013, Zhang et al., Mol. Cell. 51: 226-35, 2013)。cGAMPは従って、STINGに結合し、これを活性化する二次メッセンジャーとして機能する。2つのプリンスクレオシドがピスー(3', 5')結合でリン酸架橋によって結合される、細菌が産生するCDNの二次メッセンジャーとは異なり、cGASによって合成される環状GMP-AMPにおけるヌクレオチド間のリン酸架橋は、c[G(2', 5')pA(3', 5')p]で表される、非標準的2', 5'及び3', 5'結合(または、「混合」結合もしくはMLと呼ばれる)によって結合される。これらの2', 5'-3', 5'分子は、細菌c-ジ- GMPより300倍も高いnMの親和性でSTINGに結合する。従って、2', 5'-3', 5'分子は、STING標的化に関してはるかに強力な生理的リガンドの典型となることが示唆されている。Zhang et al., 2013; Xiao and Fitzgerald, Mol. Cell 51: 135-39, 2013も参照のこと。細菌[標準的ピスー(3', 5')結合]及び宿主細胞のcGAS(非標準的2', 5'及び3', 5'結合)によって産生されるCDN間のヌクレオチド間リン酸架橋構造の違いは、細菌または宿主細胞のcGASによって産生されるCDNを区別するようにSTING受容体が進化したことを示す。

【0169】

ヒトSTINGは、標準的CDNには反応しないが、非標準的CDNにはそうではない、232位でヒスチジンをコードする対立遺伝子を含めた既知の多型性を有する(Diner et al., 2013; Jin et al., 2011)。hSTING遺伝子における1つのヌクレオチド多型が、細菌誘導性標準的CDNに対する反応性に影響を与えることが報告されている(Diner et al., 2013; Gao et al., 2013; Conlon et al., 2013)。hSTINGの5つのハプロタイプが報告されており(WT、REF、HAQ、AQ、及びQ対立遺伝子)、これらは、アミノ酸の71、230、232、及び293位で異なる(Jin et al., 2011; Yi et al., 2013)。hSTINGを発現する細胞は、ピスー(3', 5')結合を有する細菌CDNであるcGAMP、c-ジ-AMP、及びc-ジ- GMPでの刺激に対してほとんど反応しないが、内因的に産生されるcGAS産物であるML cGAMPには反応する(Diner et al., 2013)。意外にも、本発明のモノまたはジフルオロ置換ピスー3', 5'結合CDN、特にジF-CDNは、内因的に産生されたML cGAMPと同じ程度にhSTING REF対立遺伝子を刺激する。環状プリンジヌクレオチドの例は、例えば、米国特許第7, 709,458号及び第7, 592, 326号; WO2007/054279、WO2014/093936、及びWO2014/189805;並びにYan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5631 (2008)に多少詳しく述べられている。

【0170】

天然のCDN分子は、宿主細胞、例えば、該天然のCDN分子を含むワクチン処方を取り込む抗原提示細胞に含まれるホスホジエステラーゼによって分解されやすい。規定のアジュバントの効力は、かかる分解によって弱められる場合があり、該アジュバントはその規定のPRR標的に結合することもこれを活性化することもできなくなる。アジュバントの効力の低下は、例えば、弱いワクチン効力と相関している自然免疫のシグネチャー分子(例えば、IFN- β)の誘導発現量の低下によって測定することができ、測定される抗原特異的免疫反応の大きさによって定義される。

【0171】

本発明では、実質的に純粋なモノーまたはジフルオロCDN、特にモノーまたはジ-

10

20

30

40

50

フルオロCDNのジチオジホスフェート誘導体を提供する。c-ジ-AMP、c-GAMP、及びc-ジ-GMP分子の該ジチオジホスフェート誘導体の合成法は、Rp, Rp, Sp, Sp, SpRp、及びRp, Spジチオジホスフェート分子を含めたジアステレオマーの混合物をもたらし。これらの個々の種を分離してもよく、これらはこれらの医薬的特性の実質的な違いを呈し得、その場合、Rp, Rpジアステレオマーが好ましい。

【0172】

定義

ヒト、哺乳類、哺乳類対象、動物、獣医学的对象、プラセボ対象、研究用対象、実験用対象、細胞、組織、器官、または生物学的流体に関して本明細書で用いられる「投与」とは、制限なく、外因性リガンド、試薬、プラセボ、小分子、医薬品、治療薬、診断薬、または組成物の、該対象、細胞、組織、器官、または生物学的流体等への接触を指す。「投与」は、例えば治療的、薬物動態学的、診断的、研究的、プラセボ、及び実験的方法を指すことができる。細胞の処理には、該細胞への試薬の接触、ならびに流体への試薬の接触が包含され、この場合、該流体は該細胞と接触している。「投与」には、試薬、診断、結合組成物による、または別の細胞による、例えば細胞のインビトロ及びエキソビボの処理も包含される。「administered together（一緒に投与される）」または「co-administered（併用される）」とは、2つ以上の薬剤が単一の組成物として投与されるという意味を含むことを意図しない。単一組成物としての投与は本発明で企図されるものの、かかる薬剤は、別個の投与として単一の対象に送達される場合があり、これは、同時または異なる時点の場合があり、また、同一の投与経路または異なる投与経路の場合がある。「同時に投与される」とは、2つ以上の薬剤が基本的に同時に投与されるという意味を含むことを意図するが、必ずしも単一の組成物として、または同一の投与経路によって投与されるとは限らない。

【0173】

リガンド及び受容体に関する「アゴニスト」は、該受容体を刺激する分子、分子の組合せ、複合体、または試薬の組合せを含む。例えば、顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）受容体のアゴニストは、GM-CSF、GM-CSFの突然変異タンパク質もしくは誘導体、GM-CSFのペプチド模倣物、GM-CSFの生物学的機能を模倣する小分子、またはGM-CSF受容体を刺激する抗体を包含し得る。

【0174】

リガンド及び受容体に関する「アンタゴニスト」は、該受容体を抑制し、これと反対に作用し、これを下方制御し、及び／またはこれを脱感作する分子、分子の組合せ、または複合体を含む。「アンタゴニスト」は、受容体の構成的活性を抑制する任意の試薬を包含する。構成的活性は、リガンド／受容体相互作用の非存在下で現れるものである。「アンタゴニスト」はまた、受容体の活性刺激（または制御）を抑制または防止する任意の試薬も包含する。例として、GM-CSF受容体のアンタゴニストとしては、いかなる限定も意味することなく、該リガンド（GM-CSF）と結合し、それが該受容体と結合するのを防ぐ抗体、または該受容体と結合し、該リガンドが該受容体と結合するのを防ぐ抗体、もしくは、該抗体が不活性な立体配座で該受容体を固定する場合が挙げられる。

【0175】

本明細書で用いられる「抗体」という用語は、免疫グロブリン遺伝子もしくは複数の免疫グロブリン遺伝子もしくはその断片に由来する、それをモデルとする、またはそれによって実質的にコードされる、抗原もしくはエピトープを特異的に結合することが可能なペプチドまたはポリペプチドを指す。例えば、Fundamental Immunology, 3rd Edition, W. E. Paul, ed., Raven Press, N. Y. (1993); Wilson (1994); J. Immunol. Methods 175:267-273; Yarmush (1992)

J. Biochem. Biophys. Methods 25:85-97を参照のこと。抗体という用語は、抗原結合能を保持する抗原結合部分、すなわち、「抗原結合部位」（例えば、断片、部分列、相補性決定領域（CDR））を含み、(i) Fab断

10

20

30

40

50

片、すなわち、VL、VH、CL、及びCH1ドメインからなる一価の断片；(ii) Fab断片、すなわち、ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって結合された2つのFab断片を含む二価の断片；(iii) 該VH及びCH1ドメインからなるFd断片；(iv) 抗体の単一アームの該VL及びVHドメインからなるFv断片、(v) VHドメインからなるdAb断片(Ward et al., (1989) Nature 341:544-546)；ならびに(vi) 分離した相補性決定領域(CDR)を含む。一本鎖抗体もまた、参照することによって「抗体」という用語に含まれる。

【0176】

本明細書で用いられる「ジ-OHの参照化合物」という用語は、本明細書に記載のモノーまたはジ-F-CDN化合物の任意の2'及び/または2''フルオロ置換を欠き、代わりにこれらの位置に-OH置換基を有する既知のCDN化合物を指す。好ましくは、本明細書に記載のモノーまたはジ-F-CDN化合物に対する該既知のジ-OHの参照化合物は、該モノーまたはジ-F-CDN化合物と同じ塩基を有し、かつ同じホスホジエステル結合を有する(例えば、ホスホジエステルまたはチオホスフェート類似体)。例えば、3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)、3'3'-RR-(2'F-A)(A)、3'3'-RR-(A)(2'F-A)、及び3'3'-RR-(2'βF-A)(2'βF-A)に対するジ-OHの参照化合物は、3'3'-RR-(A)(A)であり；3'3'-RR-(G)(2'F-A)、3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)、及び3'3'-RR-(2'F-G)(A)に対するジ-OHの参照化合物は、3'3'-RR-(G)(A)であり；3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)に対するジ-OHの参照化合物は、3'3'-RR-(G)(G)である。該ジ-OHの参照化合物3'3'-RR-(A)(A)、3'3'-RR-(G)(A)、及び3'3'-RR-(G)(G)は、例えば、PCT公開第WO2014/093936号に記載されている。

【0177】

本明細書で用いられる、細胞透過性または細胞による化合物の取り込みに関する「透過性を高める薬剤」または「取り込みを促進する薬剤」とは、インビトロまたはインビボのいずれかで、化合物への細胞の透過性を高める、または該細胞による化合物の取り込みを促進する薬剤である。本明細書に記載のモノーもしくはジ-F-CDN化合物、またはジ-OHの参照化合物は、インビトロ細胞アッセイで比較することができ、この場合、該アッセイは、該細胞によって該化合物を取り込ませる、ジギトニン等の薬剤の有無にかかわらず実行され得る。本明細書に記載のモノーまたはジ-F-CDN化合物は、当該細胞の透過性を高める、または該細胞による該化合物の取り込みを促進するかかる薬剤を必要とせずにかかる細胞アッセイ、例えば、本明細書に記載のTHP-1細胞アッセイにおいて、意外にも活性である。本明細書に記載のモノーまたはジ-F-CDN化合物を含む組成物は、当該細胞の透過性を高める、または該細胞による該化合物の取り込みを促進する薬剤なしに、例えば、当該細胞の透過性を高める、または細胞の取り込みを促進する送達媒体なしで、処方され得る。かかる添加剤または送達媒体としては、制限なく、脂質もしくは脂質様アジュバント、リポソーム、二重層間架橋多重膜小胞、ナノ担体、ナノ粒子等、例えば、ポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、及び/またはそれらのコポリマーを含むナノ粒子、例えば、生分解性ポリ(D, L-乳酸-cο-グリコール酸)[PLGA]系またはポリ無水物系のナノ粒子もしくはマイクロ粒子等が挙げられる。

【0178】

本発明のCDNに関して「実質的に精製された」とは、特定の種が、組成物に含まれるCDN活性の少なくとも50重量%を占める、より頻繁には、少なくとも60重量%を占める、一般的には少なくとも70重量%を占める、より一般的には少なくとも75重量%を占める、最も一般的には少なくとも80重量%を占める、通常は少なくとも85重量%を占める、より通常は、少なくとも90重量%を占める、最も通常は少なくとも95重量%を占める、慣例的には少なくとも98重量%またはそれ以上を占めることを意味する。水、緩衝剤、塩、界面活性剤、還元剤、プロテアーゼ阻害剤、安定剤(アルブミン等の添

10

20

30

40

50

加タンパク質を含む)、及び賦形剤の重量は一般に純度の決定には用いない。

【0179】

リガンド／受容体、核酸／相補的核酸、抗体／抗原、または他の結合対（例えば、サイトカイン対サイトカイン受容体）（本明細書では各々概して「標的生体分子」または「標的」と呼ぶ）に言及する場合、「特異的」または「選択的」に結合するとは、不均一なタンパク質及び他の生物製剤の集団中の該標的の存在に結び付く結合反応を示す。特異的結合とは、例えば、企図される方法の結合化合物、核酸リガンド、抗体、または抗体の抗原結合部位由来の結合組成物が、その標的に、非標的分子に対する親和性より、多くは少なくとも25%高い、より多くは少なくとも50%高い、最も多くは少なくとも100%（2倍）高い、通常は少なくとも10倍高い、より通常は少なくとも20倍高い、最も通常は少なくとも100倍高い親和性で結合することを意味し得る。

10

【0180】

「リガンド」とは、標的生体分子と結合する小分子、核酸、ペプチド、ポリペプチド、糖、多糖、グリカン、糖タンパク質、糖脂質、またはそれらの組合せを指す。かかるリガンドは、受容体のアゴニストまたはアンタゴニストである場合があるが、リガンドはまた、アゴニストでもアンタゴニストでもなく、アゴニスト特性もアンタゴニスト特性も有さない結合剤も包含する。その同族の標的に対するリガンドの特異的結合は、多くの場合、「親和性」を用いて表される。好ましい実施形態では、本発明のリガンドは、約 10^4 M^{-1} ～約 10^8 M^{-1} の親和性で結合する。親和性は、 $K_d = k_{off} / k_{on}$ （ k_{off} は解離速度定数であり、 k_{on} は会合速度定数であり、 K_d は平衡定数である）として算出される。

20

【0181】

親和性は、様々な濃度（ c ）で標識化リガンドの結合割合（ r ）を測定することによって、平衡状態で測定され得る。データは、スキャッチャード方程式： $r/c = K(n-r)$ を用いてグラフ化される：式中、 r ＝平衡状態での結合リガンドのモル数／受容体のモル数； c ＝平衡状態での遊離リガンド濃度； K ＝平衡会合定数；及び n ＝受容体1分子当たりのリガンド結合部位の数。グラフ分析により、 r/c をX軸上の r に対してY軸上にプロットし、その結果としてスキャッチャードプロットを作り出す。スキャッチャード分析による親和性測定は、当技術分野で周知である。例えば、van Erp et al., J. Immunoassay 12: 425-43, 1991; Nelson and Griswold, Comput. Methods Programs Biomed. 27: 65-8, 1988を参照のこと。別の方法として、親和性は、等温滴定熱量測定（ITC）によって測定することができる。通常のITC実験では、リガンドの溶液は、その同族標的の溶液中に滴定される。それらの相互作用時に放出される熱（ ΔH ）は、経時的に観察される。該リガンドの連続量がITC細胞中に滴定される場合、吸収または放出される熱の量は、結合の量と正比例する。系が飽和に達すると、希釈熱しか観察されなくなるまで、熱シグナルは減少する。次に、細胞中のリガンド及び結合パートナーの比に対する各注入からの熱のプロットから結合曲線が得られる。該結合曲線は、適切な結合モデルで分析され、 K_B 、 n 及び ΔH を確定する。 $K_B = 1/K_d$ ということに留意されたい。

30

40

【0182】

本明細書で用いられる「プロドラッグ」という用語は、企図される化合物の変性を指し、この場合、該変性化合物は、薬理活性が低く（該変性化合物と比較して）、該変性化合物は、体内で（例えば、標的細胞または標的器官内で）酵素反応または非酵素的反応を介して未変性の形態に戻る。特定の実施形態では、1つのリボース上のヒドロキシルがプロドラッグの脱離基を構成する。プロドラッグは、薬物の物理化学的、生物薬剤学的、及び薬物動態学的特性を変更することができる。従来のプロドラッグは、インビボで活性薬物を形成する変換を受けることによって活性化される薬物に分類される。プロドラッグの発展の理由は、一般的に、親薬物に関連する不十分な水溶性、化学的不安定性、低経口バイオアベイラビリティ、血液脳関門透過性の欠如、及び高初回通過代謝である。適切なプロ

50

ドラッグ部分は、例えば、“Prodrugs and Targeted Delivery,” J. Rautico, Ed., John Wiley & Sons, 2011に記載されている。例としては、細胞のエステラーゼによって除去される脱離基、C6～C18脂肪酸エステル、ミリストイルエステル、ペンタノイルエステル、ヘキサノイルエステル、及びヘプタノイルエステルが挙げられるがこれらに限定されない。例えば、本明細書に記載のモノー2' F-CDN化合物は、残りの2' ヒドロキシルで置換を含んでかかるエステルを形成することができる。

【0183】

本明細書中で用いられる「対象」または「個体」という用語は、ヒトまたは非ヒト生物体を指す。従って、本明細書に記載の方法及び組成物は、ヒト及び獣医学的疾患の両方に適用可能である。特定の実施形態では、対照は「患者」、すなわち、疾患または状態のための医療を受けている生きているヒトである。これには、明白な疾病がなく、病態の兆候を検査されている者が含まれる。好ましいのは、本発明の組成物及び方法によって標的化される特定のがんの現在の診断を有する対象である。本明細書中に記載の組成物での治療に適したがんとしては、前立腺がん、腎臓がん、メラノーマ、膵臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、結腸がん、頭頸部がん、肺がん、及び乳がんが挙げられるがこれらに限定されない。

【0184】

「治療有効量」は、患者の利益を示すために、すなわち、治療される状態の症状の減少、予防、または軽快を引き起こすのに十分な試薬または医薬組成物の量として定義される。該薬剤または医薬組成物が診断薬を含む場合、「診断有効量」は、シグナル、画像、または他の診断パラメーターをもたらすのに十分な量と定義される。該製剤処方の有効量は、当該個体の感受性の程度、該個体の年齢、性別、及び体重、ならびに該個体の特異体質反応等の因子によって変わる。「有効量」は、制限なく、医学的状态または障害もしくはその原因となる過程の症状もしくは兆候を軽快、逆転、緩和、予防、もしくは診断できる量を包含する。別段の、明白な、または状況による指示のない限り、「有効量」は、状態を軽減するのに十分な最小量に限定されない。

【0185】

「treatment（治療）」または「treating（治療すること）」(状態または疾患に関して)とは、好ましくは臨床結果を含めた有益な、または所望の結果を得るための方法である。本発明の目的のために、疾患に関する有益な、または所望の結果としては、以下のうちの1つ以上が挙げられるがこれらに限定されない：疾患を予防すること、疾患に関連した症状を改善すること、疾患を治癒すること、疾患の重症度を低減すること、疾患の進行を遅らせること、疾患に関連した1つ以上の症状を軽減すること、疾患に罹患している者の生活の質を上げること、及び／または生存を延長すること。同様に、本発明の目的のために、状態に関する有益な、または所望の結果としては、以下のうちの1つ以上が挙げられるがこれらに限定されない：状態を予防すること、状態を改善すること、状態を治癒すること、状態の重症度を低減すること、状態の進行を遅らせること、状態に関連した1つ以上の症状を軽減すること、状態に罹患している者の生活の質を上げること、及び／または生存を延長すること。例えば、本明細書に記載の組成物ががんの治療のために用いられる実施形態では、該有益な、または所望の結果としては、以下のうちの1つ以上が挙げられるがこれらに限定されない：新生物またはがん性細胞の増殖を低減すること(または破壊すること)、がんに見出される新生細胞の転移を低減すること、腫瘍のサイズを縮小すること、がん起因する症状を減少させること、がんに関連している者の生活の質を上げること、疾患を治療するために必要とされる他の医薬品の用量を減少させること、がんの進行を遅らせること、及び／またはがんを有する患者の生存を延長すること。状況に応じて、対象の「治療」は、該対象が治療を必要としている、例えば、試薬の投与によって軽減されると予期される障害を該対象が含む状況であるということを意味し得る。

【0186】

「ワクチン」は予防ワクチンを包含する。ワクチンはまた、治療ワクチン、例えば、当該ワクチンによってもたらされる抗原またはエピトープに関連する状態または障害を含む哺乳類に投与されるワクチンも包含する。

【0187】

環状プリンジヌクレオチド

【0188】

原核ならびに真核細胞は、細胞のシグナル伝達ならびに細胞内及び細胞間伝達用に様々な小分子を使用する。c G M P、c A M P等の環状ヌクレオチドは、原核ならびに真核細胞の制御及び開始活性を有することが知られている。真核細胞とは異なり、原核細胞は調節分子として環状プリンジヌクレオチドも使用する。原核生物では、2つのG T P分子の縮合は、酵素ジグアニル酸シクラーゼ（D G C）によって触媒され、細菌の重要な調節因子を代表するc -ジG M Pが得られる。

【0189】

最近の研究によって、環状ジG M Pまたはその類似体はまた、患者の免疫または炎症反応を刺激もしくは促進することもでき、ワクチンに対する該免疫反応を哺乳類におけるアジュバントとなることによって促進することもできることが示唆されている。病原体由来DNAの細胞質内検出は、T A N K結合キナーゼ1（T B K 1）及びその下流転写因子、I F N調節因子3（I R F 3）を介したシグナル伝達を要する。S T I N G（I F N遺伝子刺激因子；M I T A、E R I S、M P Y S、及びT M E M 1 7 3としても知られる）と呼ばれる膜貫通タンパク質は、これらの環状プリンジヌクレオチドのためのシグナル伝達受容体として機能し、T B K 1 - I R F 3シグナル伝達軸及びS T I N G依存性I型インターフェロン応答性を刺激する。例えば、図1を参照のこと。Burdette et al., Nature 478: 515-18, 2011では、S T I N Gは直接環状ジグアニル酸モノリン酸に結合するが、他の無関係のヌクレオチドにも核酸にも結合しないことが実証された。

【0190】

本発明のC D Nを誘導するための前駆体として用いる環状プリンジヌクレオチドは、例えば、Gao et al., Cell (2013) 153: doi: 10.1016/j.cell.2013.04.046; 米国特許第7, 709,458号及び7, 592, 326号; WO2007/054279, WO2014/093936及びWO2014/189805;ならびにYan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18: 5631 (2008)に多少詳しく述べられている。これらのC D Nは、標準的な有機化学手法を用いて変性し、本発明のC D Nを製造してもよい。

【0191】

本明細書に記載の本発明のモノーまたはジ- F - C D N化合物は、強力なS T I N Gアゴニストであり、既知の非フルオロ置換C D N化合物、例えば、R R - (A) (A)、または内生的に産生されるc G A S産物であるM L c G A M Pを超える予想外の改善を示す。本発明のモノーまたはジ- F - C D N化合物は、2'及び2''位の置換が異なる既知の化合物、例えば、3'3' - (A) (A)、3'3' - (G) (A)、3'3' - R R - (A) (A)、または3'3' - R R - (G) (A)等のジ- O Hの参照化合物と比較される。該モノーまたはジ- F - C D N化合物の特性は、下記実施例11~17に示され、そこで該化合物は、i) 実施例11に記載の通り、h S T I N G (W T)、h S T I N G (H A Q)、もしくはh S T I N G (R E F)のうちの1つ以上についてのD S Fアッセイにおける、より高いT_mシフト; i i) 実施例13に記載の通り、h S T I N G (W T)、h S T I N G (H A Q)、もしくはh S T I N G (R E F)のうちの1つ以上についてのh P B M Cアッセイにおける、I F N - β転写産物のより高い相対発現; または、i i i) 実施例14に記載の通り、好ましくはジギトニンの非存在下で行われる、T H P 1細胞アッセイでのより低いE C 5 0のうちの1つ以上を有するとして、該ジ- O Hの参照化合物を超える改善を示す。いくつかの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D

Nは、i) 実施例14に記載の通り、hSTING(WT)、hSTING(HAQ)、もしくはhSTING(REF)のうちの1つ以上についてのDSFアッセイにおける、より高い T_m シフト；ii) 実施例13に記載の通り、hSTING(WT)、hSTING(HAQ)、もしくはhSTING(REF)のうちの1つ以上についてのhPBMCアッセイにおける、IFN- β 転写産物のより高い相対発現；または、iii) 実施例14に記載の通り、好ましくはジギトニンの非存在下で行われる、THP1細胞アッセイでのより低いEC50のうちの2つ以上を有するとして、該ジ- OH の参照化合物を超える改善を示す。いくつかの実施形態では、該モノ-またはジ- F-CDN 化合物は、i) 実施例11に記載の通り、hSTING(WT)、hSTING(HAQ)、もしくはhSTING(REF)のうちの1つ以上についてのDSFアッセイにおける、より高い T_m シフト；ii) 実施例13に記載の通り、hSTING(WT)、hSTING(HAQ)、もしくはhSTING(REF)のうちの1つ以上についてのhPBMCアッセイにおけるIFN- β 転写産物のより高い相対発現；または、iii) 実施例14に記載の通り、好ましくはジギトニンの非存在下で行われる、THP1細胞アッセイでのより低いEC50の各々を有するとして、該ジ- OH の参照化合物を超える改善を示す。本明細書に記載のモノ-またはジ- F-CDN 化合物のいくつかの実施形態では、該モノ-またはジ- F-CDN 化合物は、hSTING REF対立遺伝子についての実施例13に記載のhPBMCアッセイにおけるIFN- β 転写産物の相対発現が、3'3'-RR-(A)(A)と比較して、少なくとも2倍、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも50倍、少なくとも100倍、少なくとも500倍、または少なくとも1000倍高い。いくつかの実施形態では、該モノ-またはジ- F-CDN 化合物は、ジギトニンの添加なしの実施例14に記載のTHP1アッセイでのEC50が、ジ- OH の参照化合物のEC50より、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、または少なくとも8倍低い。いくつかの実施形態では、該モノ-またはジ- F-CDN 化合物は、該化合物の細胞に対する透過性を高める薬剤、または該細胞による該化合物の取り込みを促進する薬剤の添加なしでのTHP1細胞アッセイにおけるEC50が、40 μM 未満、30 μM 未満、20 μM 未満、15 μM 未満、または10 μM 未満である。いくつかの実施形態では、該モノ-またはジ- F-CDN 化合物は、ジギトニンの添加なしでの実施例14に記載のTHP1アッセイにおけるEC50が、40 μM 未満、30 μM 未満、20 μM 未満、15 μM 未満、または10 μM 未満である。

【0192】

好ましい環状プリンジヌクレオチドは、本明細書で「チオホスフェート」と呼ばれるホスホロチオエート類似体である。ホスホロチオエートは、非架橋酸素の1つがイオウに置換される標準ヌクレオチドの変異体である。ヌクレオチド間結合の硫化は、5'から3'及び3'から5'のDNA POL1エキソヌクレアーゼ、ヌクレアーゼS1及びP1、RNアーゼ、血清ヌクレアーゼ、ならびにヘビ毒ホスホジエステラーゼを含めたエンド及びエキソヌクレアーゼの作用を劇的に低減する。加えて、脂質二重膜を横断する能力は増大する。

【0193】

ホスホロチオエート結合は、本質的にキラルである。当業者であれば、本構造のホスフェートが、各々R型でもS型でも存在し得ることが理解されよう。従って、式I及びそのすべての下位式の化合物に対して、Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Rp、及びRp, Sp型が可能である。上記のように、本発明の環状プリンジヌクレオチドは、2'-F置換型のCDN、特にCDNチオホスフェートを含む。従って、2'-F置換Rp, Rp, Sp, Sp, Sp, Rp、及びRp, Sp型が同様に得られる場合がある。好ましいプリンとしては、アデニン、グアニン、イノシン、ヒポキサンチン、キサンチン、イソグアニン等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明のモノ-またはジ- F-CDN は、好ましくは、実質的に純粋なそれらのSp, Sp, Rp, Rp, SpRp、またはRp, Sp立体異性体を含めたホスホロチオエート類似体であり、最も好ましくは、実質的に純粋

なそれらのR_p, R_p立体異性体である。

【0194】

本明細書で用いられる「アルキル」という用語は、24個以下の炭素原子を含む飽和直鎖または分岐炭化水素ラジカルを指す。アルキル基の例としては、制限なく、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、n-ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシル等が挙げられる。アルキル基は一般的に1～約24個の炭素原子、より一般的には1～約12個の炭素原子、より好ましくは1～約6個の炭素原子を含む。本明細書で用いられる「低級アルキル」という用語は、1～約6個の炭素原子を含む。本明細書で用いられるアルキル基は、任意に1つ以上のさらなる置換基を含んでよい。

【0195】

本明細書で用いられる「アルケニル」という用語は、24個以下の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素間二重結合を有する直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。アルケニル基の例としては、制限なく、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、1,3-ブタジエン等のジエン等が挙げられる。アルケニル基は一般的に2～約24個の炭素原子、より一般的には2～約12個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を含む。本明細書で用いられるアルケニル基は、任意に1つ以上のさらなる置換基を含んでよい。

【0196】

本明細書で用いられる「アルキニル」という用語は、24個以下の炭素原子を含み、少なくとも1つの炭素間三重結合を有する直鎖または分岐炭化水素ラジカルを指す。アルキニル基の例としては、制限なく、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル等が挙げられる。アルキニル基は一般的に2～約24個の炭素原子、より一般的には2～約12個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を含む。本明細書で用いられるアルキニル基は、任意に1つ以上のさらなる置換基を含んでよい。

【0197】

本明細書で用いられる「アシル」という用語は、有機酸からヒドロキシル基を除去することによって生じるラジカルを指し、一般式-C(O)-Xを有し、Xは通常、脂肪族、脂環式、または芳香族である。例としては、脂肪族カルボニル、芳香族カルボニル、脂肪族スルホニル、芳香族スルフィニル、脂肪族スルフィニル、芳香族ホスフェート、脂肪族ホスフェート等が挙げられる。本明細書で用いられるアシル基は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

【0198】

「脂環式」という用語は、環が脂肪族である環式環系を指す。該環系は、少なくとも1つの環が脂肪族である1つ以上の環を含み得る。好ましい脂環式は、当該環内に約5～約9個の炭素原子を有する環を含む。本明細書で用いられる脂環式は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

【0199】

本明細書で用いられる「脂肪族」という用語は、24個以下の炭素原子を含み、任意の2炭素原子間の飽和状態が単結合、二重結合、もしくは三重結合である直鎖または分岐炭化水素ラジカルを指す。脂肪族基は、好ましくは、1から約24個の炭素原子、より一般的には1～約12個の炭素原子、より好ましくは1～約6個の炭素原子を含む。脂肪族基の直鎖または分岐鎖は、窒素、酸素、イオウ、及びリンを含めた1つ以上のヘテロ原子で中断されてもよい。かかるヘテロ原子で中断された脂肪族基としては、制限なく、ポリアルキレングリコール等のポリアルコキシ、ポリアミン、及びポリイミンが挙げられる。本明細書で用いられる脂肪族基は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

【0200】

本明細書で用いられる「アルコキシ」という用語は、アルキル基と酸素原子の間に形成され、該酸素原子が当該アルコキシ基を親分子へ結合させるために使用されるラジカルを指す。アルコキシ基の例としては、制限なく、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、ネ

10

20

30

40

50

オペントキシ、 n -ヘキソキシ等が挙げられる。本明細書で用いられるアルコキシ基は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

【0201】

本明細書で用いられる「アミノアルキル」という用語は、アミノ置換 $C\text{---}C_n$ アルキルラジカルを指す。該ラジカルは、親分子と共有結合を形成する。該アミノ基は、任意の位置に位置することができ、該アミノアルキル基は、該アルキル及び／またはアミノ部分でさらなる置換基で置換され得る。

【0202】

本明細書で用いられる「アラルキル」及び「アリーラルキル」という用語は、 $C\text{---}C_n$ アルキルラジカルに共有結合される芳香族基を指す。得られるアラルキル（またはアリーラルキル）基のアルキルラジカル部分は、親分子と共有結合を形成する。例としては、制限なく、ベンジル、フェネチル等が挙げられる。本明細書で用いられるアラルキル基は、該ラジカル基を形成するアルキル基、アリール基、またはその両方の基に結合するさらなる置換基を任意に含んでよい。

10

【0203】

本明細書で用いられる「アリール」及び「芳香族」という用語は、1つ以上の芳香環を有する単環式または多環式炭素環式環系ラジカルを指す。アリール基の例としては、制限なく、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、イデニル（idenyl）等が挙げられる。好ましいアリール環系は、1つ以上の環内に約5～約20個の炭素原子を有する。本明細書で用いられるアリール基は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

20

【0204】

本明細書で用いられる「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される原子を指す。

【0205】

本明細書で用いられる「ヘテロアリール」及び「ヘテロ芳香族」という用語は、単環式または多環式芳香環、環系、もしくは縮合環系を含み、少なくとも1つの環が芳香族でかつ1つ以上のヘテロ原子を含むラジカルを指す。ヘテロアリールはまた、縮合環のうちの1つ以上がヘテロ原子を含まない系を含めた縮合環系を含めることも意図する。ヘテロアリール基は、通常、イオウ、窒素、または酸素から選択される1つの環原子を含む。ヘテロアリール基の例としては、制限なく、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チオフェニル、フラニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリニル等が挙げられる。ヘテロアリールラジカルは、親分子に直接、または脂肪族基もしくはヘテロ原子等の連結部分を介して結合することができる。本明細書で用いられるヘテロアリール基は、任意にさらなる置換基を含んでよい。

30

【0206】

本明細書で用いられる「ヘテロアリーラルキル」という用語は、共有結合された $C_1\text{---}C_{12}$ アルキルラジカルをさらに含む、先に定義されたヘテロアリール基を指す。得られるヘテロアリーラルキル基のアルキルラジカル部分は、親分子と共有結合を形成することが可能である。例としては、制限なく、ピリジニルメチル、ピリミジニルエチル、ナフチリジニルプロピル（naphthyridinylpropyl）等が挙げられる。本明細書で用いられるヘテロアリーラルキル基は、該ヘテロアリールまたはアルキル部分の一方もしくは両方に、任意にさらなる置換基を含んでよい。

40

【0207】

上記のように、該モノーまたはジ- CDN 化合物はまた、該 CDN のプロドラッグ形態、特に CDN チオホスフェートを含む。プロドラッグは、薬物の物理化学的、生物薬剤学的、及び薬物動態学的特性を変更することができる。従来のプロドラッグは、インビボで活性薬物を形成する変換を受けることによって活性化される薬物に分類される。プロ

50

ドラッグの発展の理由は、一般的に、親薬物に関連する不十分な水溶性、化学的不安定性、低経口バイオアベイラビリティ、血液脳関門透過性の欠如、及び高初回通過代謝である。適切なプロドラッグ部分は、例えば、“Prodrugs and Targeted Delivery,” J. Rautico, Ed., John Wiley & Sons, 2011に記載されている。

【0208】

ジチオジホスフェートの環状プリンジヌクレオチドに関して本明細書で用いられる「実質的に純粋な」という用語は、本明細書に記載のモノーまたはジ- $F-RR-CDN$ 化合物、例えば、式IIの化合物に示されるリンのキラル中心での他の可能な立体化学に対して少なくとも75%の純度である R_p , R_p または R_p , S_p 型を指す。例として、「実質的に純粋な3'-3'- $RR-(2'-F-A)(2'-F-A)$ 」は、 R_p , S_p 及び S_p , S_p 型に関して、すなわち、3'-3'- $RS-(2'-F-A)(2'-F-A)$ 及び3'-3'- $SS-(2'-F-A)(2'-F-A)$ に関して少なくとも75%の純度である。好ましい実施形態では、実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチドは、少なくとも85%の純度、少なくとも90%の純度、少なくとも95%の純度、少なくとも97%の純度、及び少なくとも99%の純度である。本発明の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド調製物は「立体化学的に純粋」であるが、これらのキラル中心で特定の立体化学を有する調製物内のすべての CDN が他の点でも同一であることを示すことを意図しない。例えば、実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド調製物は、3'-3'- $RR-(2'-F-A)(2'-F-A)$ 及び3'-3'- $RR-(2'-F-G)(2'-F-A)$ の組合せを含む場合があってもなお実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド調製物である。かかる調製物はまた、該調製物内のすべての CDN がこれらのキラル中心で特定の立体化学を有するという条件の下、患者の治療に効果的な後述する他の成分を含んでよい。

【0209】

本明細書に記載のモノーまたはジ- $F-CDN$ 化合物及びそれらの組成物は、宿主に対して、単独で、または医薬的に許容される賦形剤と組み合わせて、適切な免疫反応を誘導、修飾、または刺激するのに十分な量投与することができる。該免疫反応は、制限なく、特異的免疫反応、非特異的免疫反応、特異的及び非特異的の両方、自然反応、一次免疫反応、適応免疫、二次免疫反応、記憶免疫反応、免疫細胞活性化、免疫細胞増殖、免疫細胞分化、ならびにサイトカイン発現を含むことができる。特定の実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ- $F-CDN$ 化合物及びそれらの組成物は、1つ以上の所定の抗原；アジュバント； $CTLA-4$ 及び $PD-1$ 経路のアンタゴニスト、脂質、リポソーム、化学療法剤、免疫調節性細胞株等に対する免疫反応を刺激する目的のワクチンを含む1つ以上のさらなる組成物と併用して投与される。

【0210】

本明細書に記載のモノーまたはジ- $F-CDN$ 化合物及びそれらの組成物は、さらなる治療または予防組成物もしくは方法は方法の前、後、及び／またはそれと同時に投与してよい。これらとしては、制限なく、 $B7$ 副刺激分子、インターロイキン-2、インターフェロン- γ 、 $GM-CSF$ 、 $CTLA-4$ アンタゴニスト、 $OX-40/OX-40$ リガンド、 $CD40/CD40$ リガンド、サルグラモスチム、レバミゾール、ワクシニアウイルス、カルメット・گران桿菌(BCG)、リポソーム、ミョウバン、フロイントの完全または不完全アジュバント、解毒エンドトキシン、鉱油、界面活性物質、例えば、リポレシチン($lipolectin$)、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、及び油または炭化水素エマルジョンが挙げられる。抗体反応に対して優先的に細胞傷害性T細胞反応を刺激するT細胞の免疫反応を誘導する担体が好ましいが、両方の型の反応を刺激するものも同様に使用することができる。該薬剤がポリペプチドの場合、該ポリペプチドをそれ自体、または該ポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを投与することができる。該担体は、細胞、例えば、抗原提示細胞(APC)または樹状細胞の場合がある。抗原提示細胞としては、マクロファージ、樹状細胞、及びB細胞等の細胞型が挙げられる。他の専門的な抗原提示細胞としては、単球、辺縁帯クッパー細胞、ミクログリア、ラン

ゲルハンス細胞、櫛形樹状細胞、濾胞樹状細胞、及びT細胞が挙げられる。通性抗原提示細胞も使用することができる。通性抗原提示細胞の例としては、星状細胞、濾胞細胞、内皮、及び線維芽細胞が挙げられる。該担体は、ポリペプチドを発現するように形質転換された細菌細胞でもよいし、ワクチン接種された個体の細胞で後に発現されるポリヌクレオチドを送達するように形質転換された細菌細胞でもよい。水酸化アルミニウムまたはリン酸アルミニウム等のアジュバントを添加して、免疫反応を始動、増強、または延長するワクチンの能力を高めることができる。別々に、または該記載の組成物と組み合わせて使用されるさらなる物質、例えば、サイトカイン、ケモカイン、及び細菌の核酸配列、例えば CpG、トール様受容体 (TLR) 9 アゴニストならびに TLR 2、TLR 4、TLR 5、TLR 7、TLR 8、TLR 9 に対するさらなるアゴニスト、リポタンパク質、LPS、モノホスホリルリピド A、リポテイコ酸、イミキモド、レシキモド、ならびにさらにレチノイン酸誘導性遺伝子 I (RIG-I) アゴニスト、例えばポリ I : C もまた潜在的なアジュバントである。他の代表的なアジュバントの例としては、Quilaja saponaria 及び Corynebacterium parvum の外皮から精製される均一なサポニンを含む合成アジュバント QS-21 が挙げられる (McCune et al., Cancer, 1979; 43:1619)。アジュバントは最適化の対象であることが理解されよう。換言すれば、当業者は、通常の実験を行って、使用するために最良のアジュバントを決定することができる。

10

【0211】

さらなる治療薬との併用方法は、当技術分野で周知である (Hardman, et al. (eds.) (2001) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, NY; Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA; Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA)。一般に、併用または一緒にの投与とは、2つ以上の薬剤で対象を治療することを示し、該薬剤は同時に投与すること、異なる時間に投与すること、異なる薬剤は、基本的に同時でも異なる時間でもよく、投与経路が同じでも異なってもよい個別の投与として単一の対象に送達され得る。かかる薬剤は、それらが同じ投与経路で同時に投与されるように、同じ投与 (例えば、同じ処方) で単一の対象に送達してもよい。

20

30

【0212】

本発明の化合物のアジュバント特性のため、それらの使用はまた、他のワクチン、アジュバント、抗原、抗体、及び免疫変調成分を含めた他の治療法と組み合わせてもよい。例を以下に示す。

【0213】

アジュバント

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物及びそれらの組成物に加えて、本発明の組成物または方法はさらに、それらの性質のために免疫系を刺激またはさもなければ利用するように作用して標的腫瘍細胞 (複数可) 上に存在するがん抗原に応答することができる1つ以上のさらなる物質を含み得る。かかるアジュバントとしては、脂質、リポソーム、自然免疫を誘導する不活化細菌 (例えば、不活化または弱毒化 *Listeria monocytogenes*)、トール様受容体 (TLR)、(NOD) 様受容体 (NLR)、レチノイン酸誘導性遺伝子系 (RIG-I) 様受容体 (RLR)、C型レクチン受容体 (CLR)、及び/または病原体関連分子パターン (「PAMP」) を介して自然免疫活性化を媒介する組成物が挙げられるがこれらに限定されない。PAMPの例として

40

50

は、リポタンパク質、リポポリペプチド、ペプチドグリカン、ザイモサン、リポ多糖、ナイセリア・ポリン、フラジェリン、プロフィリン、ガラクトセラミド、ムラミルジペプチドが挙げられる。ペプチドグリカン、リポタンパク質、及びリポテイコ酸は、グラム陽性の細胞壁成分である。リポ多糖は、ほとんどの細菌によって発現され、MPLは1つの例である。フラジェリンは、病原性及び共生細菌によって分泌される細菌性鞭毛の構成成分を指す。 α -ガラクトシルセラミド (α -GalCer) は、ナチュラルキラーT (NKT) 細胞の活性化因子である。ムラミルジペプチドは、すべての細菌に共通の生物活性ペプチドグリカンモチーフである。このリストは限定することを意図しない。好ましいアジュバント組成物を以下に記載する。

【0214】

10

免疫チェックポイント阻害剤

本明細書に記載のモノーまたはジ- F-CDN化合物は、CTLA-4経路アンタゴニスト、PD-1経路アンタゴニスト、Tim-3経路アンタゴニスト、Vista経路アンタゴニスト、BTLA経路アンタゴニスト、LAG-3経路アンタゴニスト、またはTIGIT経路アンタゴニストからなる群から選択される免疫チェックポイント阻害剤等の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体、抗PD-1抗体、抗Tim-3抗体、抗Vista抗体、抗BTLA抗体、抗LAG-3抗体、または抗TIGIT抗体からなる群から選択される。

【0215】

20

本明細書に記載のモノーまたはジ- F-CDN化合物は、CTLA-4経路アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該組合せは、充実性腫瘍または血液悪性腫瘍を治療するために用いられる。CTLA-4は、適応免疫反応の重要な負の調節因子であると考えられる。活性化T細胞はCTLA-4を上方制御し、これが抗原提示細胞上のCD80及びCD86にCD28より高い親和性で結合し、ひいてはT細胞刺激、IL-2遺伝子発現、及びT細胞増殖を抑制する。CTLA4遮断の抗腫瘍効果は、マウスの結腸がん、転移性前立腺がん、及び転移性メラノーマのモデルで認められている。いくつかの実施形態では、CTLA-4経路アンタゴニスト (antagonist) は、トレメリムマブ及びイピリムマブからなる群から選択される抗CTLA-4抗体分子である。いくつかの実施形態では、該抗CTLA-4抗体は、例えば、米国特許第5,811,097号に開示の抗CTLA-4抗体である。

30

【0216】

イピリムマブ (Yervoy (商標)、CTLA-4抗体、MDX-010としても知られる、CAS番号477202-00-9) 及びトレメリムマブ (かつてはチシリムマブとして知られていた、Pfizerより入手可能なIgG2モノクローナル抗体、CP-675,206) は、ヒト化モノクローナル抗体であり、ヒトCTLA4に結合し、そのCD80及びCD86との相互作用を妨害する。イピリムマブ及びトレメリムマブを用いたフェーズI及びIIの試験でがん患者での臨床活性が実証された。同様の方法で標的化され得る他の負の免疫調節因子としては、プログラム細胞死1 (PD-1)、B及びTリンパ球アッテネーター (B and T lymphocyte attenuator) 、形質転換成長因子ベータ β 、インターロイキン-10、ならびに血管内皮増殖因子が挙げられる。

40

【0217】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ- F-CDN化合物は、抗CTLA-4抗体及び抗PD-1抗体と組み合わせて使用することができる。1つの実施形態では、該組合せは、例えば本明細書に記載の抗PD-1抗体分子、及び抗CTLA-4抗体、例えばイピリムマブを含む。使用することができる例示的な用量としては、抗PD-1抗体分子の用量約1~10mg/kg、例えば、3mg/kg、及び抗CTLA-4抗体、例えばイピリムマブの用量約3mg/kgが挙げられる。

【0218】

50

本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N化合物は、P D - 1 経路アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該組合せは、充実性腫瘍または血液悪性腫瘍を治療するために用いられる。P D - 1 は、活性化T細胞上で発現される適応免疫反応の別の負の調節因子である。P D - 1 は、B 7 - H 1 及びB 7 - D C に結合し、P D - 1 の該結合がT細胞活性化を抑制する。抗腫瘍効果は、P D - 1 経路遮断で実証されている。抗P D - 1 抗体分子（例えば、ニボルマブ（O p d i v o（商標））、ペンブロリズマブ（K e y t r u d a（商標））、及びピジリズマブ）、ならびにA M P - 2 2 4 は、P D - 1 経路遮断剤の例であることが文献に報告されており、本発明で用途を見出し得る。いくつかの実施形態では、該P D - 1 経路アンタゴニストは、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはピジリズマブからなる群から選択される抗P D - 1 抗体分子である。

10

【0219】

いくつかの実施形態では、該抗P D - 1 抗体はニボルマブである。ニボルマブの代替名には、M D X - 1 1 0 6、M D X - 1 1 0 6 - 0 4、O N O - 4 5 3 8、またはB M S - 9 3 6 5 5 8が含まれる。いくつかの実施形態では、該抗P D - 1 抗体はニボルマブ（C A S登録番号：9 4 6 4 1 4 - 9 4 - 4）である。ニボルマブは、完全ヒトI g G 4モノクローナル抗体であり、P D 1を特異的に遮断する。ニボルマブ（クローン5 C 4）及び特異的にP D 1に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、U S 8, 0 0 8, 4 4 9及びW O 2 0 0 6 / 1 2 1 1 6 8に開示されている。1つの実施形態では、P D - 1 の阻害剤はニボルマブであり、本明細書に開示の配列（または、それと実質的に同一またはそれに類似した配列、例えば、指定の配列に対して、少なくとも8 5 %、9 0 %、9 5 %同一のもしくはそれより高い水準の配列）を有する。

20

【0220】

ニボルマブの重鎖アミノ酸配列は以下の通りである：

```
QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSKRYY
ADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLLTVSSASTKGPS
VFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS
VVTVPSSSLGTQKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVE SKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPK
KDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL
LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV
MHEALHNHYTQKSLSLGLK （配列番号2）
```

30

【0221】

ニボルマブの軽鎖アミノ酸配列は以下の通りである：

```
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASN RATGIPA
RFSGSGSGTDFTLTITSSLEPEDFAVYYCQQSSNWPRFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC （配列番号3）
```

40

【0222】

いくつかの実施形態では、該抗P D - 1 抗体はペンブロリズマブである。ペンブロリズマブ（ランブロリズマブ、M K - 3 4 7 5、M K 0 3 4 7 5、S C H - 9 0 0 4 7 5、またはK E Y T R U D A（登録商標）とも呼ばれる；M e r c k）は、P D - 1 に結合するヒト化I g G 4モノクローナル抗体である。ペンブロリズマブ及び他のヒト化抗P D - 1 抗体は、H a m i d, O. e t a l. （2 0 1 3）N e w E n g l a n d

50

Journal of Medicine 369 (2): 134-44, US 8, 354, 509、及びWO2009/114335に開示されている。1つの実施形態では、PD-1の該阻害剤は、ペンブロリズマブであり、本明細書に開示の配列（または、それと実質的に同一またはそれに類似した配列、例えば、指定の配列に対して、少なくとも85%、90%、95%同一のもしくはそれより高い水準の配列）を有する。

【0223】

ペンブロリズマブの重鎖アミノ酸配列は以下の通りである：

```

QVQLVQSGVE VKKPGASVKV SCKASGYTFT NYMYWVRQA PGQGLEWMGG 50
INPSNGGTFN NEKFKNRVTL TTDSSTTTAY MELKSLQFDD TAVYYCARRD 100
YRFDMGFDYW GQGITVTIVSS ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK 150
DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT 200
YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPKPKDT 250
LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY 300
RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT 350
LPFSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS 400
DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NWFSCSVME ALHNHYTQKS LSLSLGK 447

```

(配列番号4)

【0224】

ペンブロリズマブの軽鎖アミノ酸配列は以下の通りである：

```

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASKGVS TSGYSYLHWY QOKPGQAPRL 50
LIYLASYLES GVPARFSGSG SGTDFTLTIS SLEPEDFAVY YCQHSRDLPL 100
TEGGGKVEI KRIVAAPSVF IFPPSDEQLK SGTASVVCLL NNFYPREAKV 150
QWKVDNALQS GNSQESVTEQ DSKDSTYSLT STLTLKADY EKHKVYACEV 200
THQGLSSPVT KSFNRGEC (配列番号5) 218

```

【0225】

いくつかの実施形態では、該PD-1抗体はピジリズマブである。ピジリズマブ（CT-011; Cure Tech）は、PD-1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピジリズマブ及び他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、WO2009/101611に開示されている。

【0226】

いくつかの実施形態では、該抗PD-1抗体はAMP514（Amplimmune）、またはUS 8, 609, 089、US 2010028330、及び／またはUS 20120114649に開示の抗PD-1抗体である。

【0227】

いくつかの実施形態では、該PD-1経路アンタゴニストは、2015年7月30日公開の「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」と題されたUS 2015/0210769に開示されている抗PD-1抗体分子である。

【0228】

1つの実施形態では、該抗PD-1抗体分子には、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン（任意に定常領域を含む）、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン（任意に定常領域を含む）、またはその両方が含まれ、これには、BAP049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-D、もしくはBAP049-クローン-Eのアミノ酸配列；またはUS 2015/

10

20

30

40

50

0210769の表1に記載の、もしくはその表1中のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列；または上記配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%もしくはそれ以上同一）の配列が含まれる。該抗PD-1抗体分子は、任意に、US2015/0210769の表4に示される、重鎖、軽鎖、もしくはその両方からのリーダー配列；またはそれと実質的に同一の配列を含む。US2015/0210769の開示は、その表4のアミノ酸配列及びヌクレオチド配列に関して、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0229】

さらに別の実施形態では、該抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769に記載の抗体、例えば、BAP049-hum01、BAP049-hum02、BAP049-hum03、BAP049-hum04、BAP049-hum05、BAP049-hum06、BAP049-hum07、BAP049-hum08、BAP049-hum09、BAP049-hum10、BAP049-hum11、BAP049-hum12、BAP049-hum13、BAP049-hum14、BAP049-hum15、BAP049-hum16、BAP049-クローン-A、BAP049-クローン-B、BAP049-クローン-C、BAP049-クローン-D、またはBAP049-クローン-Eのいずれかから選択される抗体の重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つの相補性決定領域（CDR）；またはその中の表1に記載の、もしくはその中の表1中のヌクレオチド配列によってコードされるもの；または上記配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれ以上同一）の配列を含む。

【0230】

さらに別の実施形態では、該抗PD-1抗体分子には、US2015/0210769の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）が含まれる。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、表1に示される、またはその中の表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0231】

さらに別の実施形態では、該抗PD-1抗体分子には、US2015/0210769の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）が含まれる。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。特定の実施形態では、該PD-1抗体分子は、軽鎖CDRに置換、例えば、該軽鎖のCDR1、CDR2、及び／またはCDR3に1つ以上の置換を含む。1つの実施形態では、該抗PD-1抗体分子は、該軽鎖CDR3に、該軽可変領域の102位で置換、例えば、表1の該軽可変領域の102位でシステインからチロシン、またはシステインからセリン残基への置換を含む（例えば、マウスもしくはキメラ、未修飾に対して配列番号16もしくは24；または、修飾配列に対して配列番号34、42、46、54、58、62、66、70、74、もしくは78のいずれか）。

【0232】

別の実施形態では、該抗PD-1抗体分子は、US2015/0210769の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域から少なくとも1、2、3、4、5、もしくは6つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）を含む。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1に示される、またはその表1に

示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0233】

1つの実施形態では、該抗PD-1抗体分子は：(a) 各々がUS2015/0210769の表1に開示されている、配列番号4のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；ならびに配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号33のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)；(b) 各々がUS2015/0210769の表1に開示されている、配列番号1から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号10のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号32のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；(c) 各々がUS2015/0210769の表1に開示されている、配列番号224のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号33のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；または(d) 各々がUS2015/0210769の表1に開示されている、配列番号224のVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号10のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号32のVLCDR3アミノ酸配列を含むVLを含む。

【0234】

別の実施形態では、該抗PD-1抗体分子は、各々がUS2015/0210769の表1に開示されている、(i) 配列番号1、配列番号4、または配列番号224から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2または配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH)；ならびに(ii) 配列番号10または配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11または配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号32または配列番号33のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む。

【0235】

いくつかの実施形態では、該PD-1経路アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合するPD-L1またはPD-L2の細胞外もしくはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、該PD-1阻害剤は、AMP-224（B7-DCIg；Ampimmune；例えば、WO2010/027827及びWO2011/066342に開示されている）であり、PD-1とB7-H1間の相互作用を阻害するPD-L2Fc融合可溶性受容体である。

【0236】

いくつかの実施形態では、該PD-1経路アンタゴニストは、PD-L1またはPD-L2阻害剤である。いくつかの実施形態では、該PD-L1またはPD-L2阻害剤は、抗PD-L1抗体または抗PD-L2抗体である。いくつかの実施形態では、該PD-L1阻害剤は、YW243、55、S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、またはMDX-1105から選択される。いくつかの実施形態では、該PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体MSB0010718Cである。MSB0010718C（A09-246-2とも呼ばれる；Merck Serono）は、PD-L1に結合するモノクローナル抗体である。MSB0010718C及び他のヒト化抗PD-L1抗体は、WO2013/079174に開示されており、そこに開示の配列（または、それと実質的に同一もしくはそれに類似した配列、例えば、指定の配列に対して、少なくとも85%、90%、95%同一のもしくはそれより高い水準の配列）を有

する。

【0237】

MSB0010718Cの重鎖アミノ酸配列（WO2013/079174に開示の配列番号24）は少なくとも以下を含む：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIIYPSGGITFY
ADKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTILVTVSS

（配列番号6）

【0238】

MSB0010718Cの軽鎖アミノ酸配列（WO2013/079174に開示の配列番号25）は少なくとも以下を含む：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGINYSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV
SNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTQVTVL （配列番号7）

【0239】

1つの実施形態では、該PD-L1阻害剤は、YW243.55.S70である。該YW243.55.S70抗体は、WO2010/077634に記載の抗PD-L1抗体（それぞれ配列番号20及び21に示される重鎖及び軽鎖可変領域）であり、そこに開示の配列（または、それと実質的に同一またはそれに類似した配列、例えば、指定の配列に対して、少なくとも85%、90%、95%同一のもしくはそれより高い水準の配列）を有する。

【0240】

1つの実施形態では、該PD-L1阻害剤は、MDX-1105である。BMS-936559としても知られるMDX-1105は、WO2007/005874に記載の抗PD-L1抗体であり、そこに開示の配列（または、それと実質的に同一またはそれに類似した配列、例えば、指定の配列に対して、少なくとも85%、90%、95%同一のもしくはそれより高い水準の配列）を有する。

【0241】

1つの実施形態では、該PD-L1阻害剤は、MDPL3280A（Genentech/Roche）である。MDPL3280Aは、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280A及び他のPD-L1に対するヒトモノクローナル抗体は、米国特許第7,943,743号及び米国公開第20120039906号に開示されている。

【0242】

他の実施形態では、該PD-L2阻害剤はAMP-224である。AMP-224は、PD1とB7-H1間の相互作用を阻害するPD-L2Fc融合可溶性受容体である（B7-DCIg；Ampimmune；例えば、WO2010/027827及びWO2011/066342に開示されている）。

【0243】

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、TIM-3経路アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該組合せは、充実性腫瘍または血液悪性腫瘍の治療に用いられる。いくつかの実施形態では、該TIM-3経路アンタゴニストは、抗TIM-3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、2015年8月6日公開の「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」と題されたUS2015/0218274に開示されている。

【0244】

1つの実施形態では、該抗TIM-3抗体分子は、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン（任意に定常領域を含む）、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン（

10

20

30

40

50

任意に定常領域を含む)、またはその両方を含み、それらは、A B T I M 3、A B T I M 3-h u m 0 1、A B T I M 3-h u m 0 2、A B T I M 3-h u m 0 3、A B T I M 3-h u m 0 4、A B T I M 3-h u m 0 5、A B T I M 3-h u m 0 6、A B T I M 3-h u m 0 7、A B T I M 3-h u m 0 8、A B T I M 3-h u m 0 9、A B T I M 3-h u m 1 0、A B T I M 3-h u m 1 1、A B T I M 3-h u m 1 2、A B T I M 3-h u m 1 3、A B T I M 3-h u m 1 4、A B T I M 3-h u m 1 5、A B T I M 3-h u m 1 6、A B T I M 3-h u m 1 7、A B T I M 3-h u m 1 8、A B T I M 3-h u m 1 9、A B T I M 3-h u m 2 0、A B T I M 3-h u m 2 1、A B T I M 3-h u m 2 2、A B T I M 3-h u m 2 3のアミノ酸配列;またはU S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4の表1~4に記載の、もしくはその表1~4中のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列;または上記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれ以上同一)の配列が含まれる。該抗T I M-3抗体分子は、任意に、U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4に示される重鎖、軽鎖、またはその両方からのリーダー配列;または実質的にそれと同一の配列を含む。U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4の開示は、その表1~4のアミノ酸配列及びヌクレオチド配列に関して、参照することによって本明細書に組み込まれる。

10

【0245】

さらに別の実施形態では、該抗T I M-3抗体分子は、U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4に記載の抗体、例えば、A B T I M 3、A B T I M 3-h u m 0 1、A B T I M 3-h u m 0 2、A B T I M 3-h u m 0 3、A B T I M 3-h u m 0 4、A B T I M 3-h u m 0 5、A B T I M 3-h u m 0 6、A B T I M 3-h u m 0 7、A B T I M 3-h u m 0 8、A B T I M 3-h u m 0 9、A B T I M 3-h u m 1 0、A B T I M 3-h u m 1 1、A B T I M 3-h u m 1 2、A B T I M 3-h u m 1 3、A B T I M 3-h u m 1 4、A B T I M 3-h u m 1 5、A B T I M 3-h u m 1 6、A B T I M 3-h u m 1 7、A B T I M 3-h u m 1 8、A B T I M 3-h u m 1 9、A B T I M 3-h u m 2 0、A B T I M 3-h u m 2 1、A B T I M 3-h u m 2 2、A B T I M 3-h u m 2 3のいずれかから選択される抗体の重鎖可変領域及び/または軽鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つの相補性決定領域(C D R);もしくは、U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4の表1~4に記載の、もしくはその表1~4中のヌクレオチド配列によってコードされるもの;または上記配列のいずれかと実質的に同一(例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれ以上同一)の配列を含む。

20

30

【0246】

さらに別の実施形態では、該抗T I M-3抗体分子は、U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4の表1~4に示される、またはその表1~4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つのC D R(もしくは集合的にすべてのC D R)を含む。1つの実施形態では、該C D R(もしくは集合的にすべてのC D R)の1つ以上は、その中の表1~4に示される、またはその表1~4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0247】

40

さらに別の実施形態では、該抗T I M-3抗体分子は、U S 2 0 1 5 / 0 2 1 8 2 7 4の表1~4に示される、またはその表1~4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つのC D R(もしくは集合的にすべてのC D R)を含む。1つの実施形態では、該C D R(もしくは集合的にすべてのC D R)の1つ以上は、その中の表1~4に示される、またはその表1~4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。特定の実施形態では、該抗T I M-3抗体分子は、軽鎖C D Rに置換、例えば、該軽鎖のC D R 1、C D R 2、及び/またはC D R 3に1つ以上の置換を含む。

【0248】

50

別の実施形態では、該抗TIM-3抗体分子は、US2015/0218274の表1～4に示される、またはその表1～4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域から少なくとも1、2、3、4、5、または6つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）を含む。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1～4に示される、またはその表1～4に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0249】

1つの実施形態では、該抗TIM-3抗体分子は：（a）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号9から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号10のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；ならびに配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）；（b）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号3から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号4のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号6のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号7のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号8のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；（c）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号9から選択されるVHCDR1アミノ酸配列、配列番号25のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；（d）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号3から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号24のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号6のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号7のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号8のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；（e）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号9から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号31のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号12のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号13のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号14のVLCDR3アミノ酸配列を含むVL；または（f）各々がUS2015/0218274の表1～4に開示されている、配列番号3から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号30のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号5のVHCDR3アミノ酸配列を含むVH；ならびに配列番号6のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号7のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号8のVLCDR3アミノ酸配列を含むVLを含む。

【0250】

いくつかの実施形態では、該TIM-3経路アンタゴニストは、米国特許第8,552,156号、WO2011/155607、EP2581113、または米国公開第2014/044728に開示の抗TIM-3抗体である。

【0251】

本明細書に記載のモノーまたはジマーCDN化合物は、LAG-3経路アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該組合せは、充実性腫瘍または血液悪性腫瘍の治療に用いられる。いくつかの実施形態では、該LAG-3経路アンタゴニストは抗LAG-3抗体である。いくつかの実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、2015年3月13日に出版され、「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」と題されたUS2015/0259420に開示されている。

【0252】

1つの実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、少なくとも1つまたは2つの重鎖可変ドメイン（任意に定常領域を含む）、少なくとも1つまたは2つの軽鎖可変ドメイン（任意に定常領域を含む）、またはその両方を含み、それらは、BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050（Ser）（例えば、BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser、もしくはBAP050-hum20-Ser）、BAP050-クローン-F、BAP050-クローン-G、BAP050-クローン-H、BAP050-クローン-I、もしくはBAP050-クローン-Jのいずれかのアミノ酸配列；またはUS2015/0259420の表1に記載の、もしくはその表1中のヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列；または上記配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%もしくはそれ以上同一）の配列を含む。US2015/0259420の開示は、その表1のアミノ酸配列及びヌクレオチド配列に関して、参照することによって本明細書に組み込まれる。

【0253】

さらに別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、本明細書に記載の抗体、例えば、BAP050-hum01、BAP050-hum02、BAP050-hum03、BAP050-hum04、BAP050-hum05、BAP050-hum06、BAP050-hum07、BAP050-hum08、BAP050-hum09、BAP050-hum10、BAP050-hum11、BAP050-hum12、BAP050-hum13、BAP050-hum14、BAP050-hum15、BAP050-hum16、BAP050-hum17、BAP050-hum18、BAP050-hum19、BAP050-hum20、huBAP050（Ser）（例えば、BAP050-hum01-Ser、BAP050-hum02-Ser、BAP050-hum03-Ser、BAP050-hum04-Ser、BAP050-hum05-Ser、BAP050-hum06-Ser、BAP050-hum07-Ser、BAP050-hum08-Ser、BAP050-hum09-Ser、BAP050-hum10-Ser、BAP050-hum11-Ser、BAP050-hum12-Ser、BAP050-hum13-Ser、BAP050-hum14-Ser、BAP050-hum15-Ser、BAP050-hum18-Ser、BAP050-hum19-Ser、もしくはBAP050-hum20-Ser）、BAP050-クローン-F、BAP050-クローン-G、BAP050-クローン-H、BAP050-クローン-I、もしくはBAP050-クローン-Jのいずれかから選択される抗体の重鎖可変領域及び／または軽鎖可変領域から少なくとも1、2、または3つの相補性決定領域（CDR）；もしくは、US2015/0259420の表1に記載の、もしくはその表1中のヌクレオチド配列によってコードされるもの；または上記配列のいずれかと実質的に同一（例えば、少なくとも80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%またはそれ以上同一）の配列を含む。

【0254】

さらに別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖可変領域から少なくとも1、2、もしくは3つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）を含む。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、もしくはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0255】

さらに別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域から少なくとも1、2、もしくは3つのCDR（もしくは集合的にすべてのCDR）を含む。1つの実施形態では、該CDR（もしくは集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、もしくはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。特定の実施形態では、該抗PD-L1抗体分子は、軽鎖CDRに置換、例えば、該軽鎖のCDR1、CDR2、及び/またはCDR3に1つ以上の置換を含む。

【0256】

別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域から少なくとも1、2、3、4、5、もしくは6つのCDR（または集合的にすべてのCDR）を含む。1つの実施形態では、該CDR（または集合的にすべてのCDR）の1つ以上は、その中の表1に示される、またはその表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対して、1、2、3、4、5、6、またはそれ以上の変化、例えばアミノ酸の置換または欠失を有する。

【0257】

1つの実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、各々がUS2015/0259420の表1に開示されている、(i) 配列番号1、配列番号4、または配列番号286から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号2のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；ならびに(ii) 各々がUS2015/0259420の表1に開示されている、配列番号10のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号12のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0258】

別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、各々がUS2015/0259420の表1に開示されている、(i) 配列番号1、配列番号4、または配列番号286から選択されるVHCDR1アミノ酸配列；配列番号5のVHCDR2アミノ酸配列；及び配列番号3のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；ならびに(ii) 各々がUS2015/0259420の表1に開示されている、配列番号13のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号14のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号15のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0259】

1つの実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に開示されている配列番号1のVHCDR1アミノ酸配列を含む。別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に開示されている配列番号4のVHCDR1アミノ酸配列を含む。さらに別の実施形態では、該抗LAG-3抗体分子は、US2015/0259420の表1に開示されている配列番号286のVHCDR1アミノ酸配列を含む。

【0260】

いくつかの実施形態では、該抗LAG-3抗体は、BMS-986016である。BM

10

20

30

40

50

S-986016 (BMS986016とも呼ばれる; Bristol-Myers Squibb) は、LAG-3に結合するモノクローナル抗体である。BMS-986016及び他のヒト化抗LAG-3抗体は、US2011/0150892、WO2010/019570、及びWO2014/008218に開示されている。

【0261】

T細胞受容体アゴニスト

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、T細胞受容体アゴニスト、例えば、CD28アゴニスト、OX40アゴニスト、GITRアゴニスト、CD137アゴニスト、CD27アゴニスト、またはHVEMアゴニストと組み合わせて使用することができる。

10

【0262】

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、CD27アゴニストと組み合わせて使用することができる。例示的なCD27アゴニストとしては、抗CD27アゴニスト抗体、例えば、PCT公開第WO2012/004367号に記載のものが挙げられる。

【0263】

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、GITRアゴニストと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該組合せは、充実性腫瘍または血液悪性腫瘍の治療に用いることができる。例示的なGITRアゴニストとしては、例えば、GITR融合タンパク質及び抗GITR抗体（例えば、二価抗GITR抗体）、例えば、米国特許第6,111,090号、欧州特許第0920505B1号、米国特許第8,586,023号、PCT公開第WO2010/003118号及び第WO2011/090754号に記載のGITR融合タンパク質、または、例えば、米国特許第7,025,962号、欧州特許第1947183B1号、米国特許第7,812,135号、米国特許第8,388,967号、米国特許第8,591,886号、欧州特許第EP1866339号、PCT公開第WO2011/028683号、米国特許第8,709,424号、PCT公開第WO2013/039954号、国際公開第WO2013/039954号、米国公開第US2014/0072566号、国際公開第WO2015/026684号、PCT公開第WO2005/007190号、PCT公開第WO2007/133822号、PCT公開第WO2005/055808号、PCT公開第WO99/40196号、PCT公開第WO2001/03720号、PCT公開第WO99/20758号、米国特許第6,689,607号、PCT公開第WO2006/083289号、PCT公開第WO2005/115451号、米国特許第7,618,632号、PCT公開第WO2011/051726号、国際公開第WO2004060319号、及び国際公開第WO2014012479号に記載の抗GITR抗体が挙げられる。

20

30

【0264】

1つの実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、例えば、WO2015/026684に記載の通り、PD-1阻害剤と組み合わせて使用されるGITRアゴニストと組み合わせて使用される。

【0265】

別の実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、例えば、WO2004060319及び国際公開第WO2014012479号に記載の通り、TLRアゴニストと組み合わせて使用されるGITRアゴニストと組み合わせて使用される。

40

【0266】

TLRアゴニスト

【0267】

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物は、トール様受容体アゴニストと組み合わせて使用することができる。本明細書で用いられる「トール様受容体」（または「TLR」）という用語は、微生物産物を感知及び／または適応免疫反応を開始するトー

50

ル様受容体タンパク質ファミリーの成員またはその断片を指す。1つの実施形態では、TLRは樹状細胞(DC)を活性化する。トール様受容体(TLR)は、微生物病原体を認識する自然免疫系のセンサーとして当初特定されたパターン認識受容体のファミリーである。TLRは、ロイシンリッチリピートのエクドメイン、膜貫通ドメイン、及び細胞内TIR(トール/IIL-1R)ドメインを含む保存膜貫通分子のファミリーを含む。TLRは、しばしば「PAMP」(病原体関連分子パターン)と呼ばれる微生物中の独特な構造を認識する。TLRに対するリガンドの結合は、炎症及び免疫に関与する因子の産生を誘導する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを発動させる。

【0268】

ヒトでは、10種のTLRが特定されている。細胞表面で発現されるTLRには、TLR-1、-2、-4、-5、及び-6が含まれ、一方、TLR-3、-7/8、及び-9はER区画で発現される。ヒト樹状細胞のサブセットは、独特なTLR発現パターンに基づいて同定することができる。例として、骨髄のまたは「従来の」DCのサブセット(mDC)は、刺激時、TLR1-8を発現し、活性化マーカー(例えば、CD80、CD86、MHCクラスI及びII、CCR7)、炎症性サイトカイン、ならびにケモカインのカスケードが引き起こされる。この刺激及び得られる発現の効果は、抗原特異的CD4+及びCD8+T細胞プライミングである。これらのDCは、抗原の取り込み能が向上しており、それらをT細胞に対して適切な形で提示する。対照的に、形質細胞様DCのサブセット(pDC)は、活性化時、TLR7及びTLR9のみ発現し、NK細胞ならびにT細胞の活性化をもたらす。死にかけた腫瘍細胞はDCの機能に悪影響を与え得るため、TLRアゴニストでDCを活性化させることは、がん治療に対する免疫治療法において抗腫瘍免疫のプライミングにとって有益であり得ることが示唆されている。また、放射線及び化学療法を用いる乳がんの成功的治療は、TLR4の活性化を要することが示唆されている。

【0269】

当技術分野で知られ、本発明で用途を見出すTLRアゴニストとしては、以下が挙げられるがこれらに限定されない：

Pam3Cys、TLR-1/2アゴニスト；

CFA、TLR-2アゴニスト；

MALP2、TLR-2アゴニスト；

Pam2Cys、TLR-2アゴニスト；

FSL-1、TLR-2アゴニスト；

Hib-OMPC、TLR-2アゴニスト；

ポリリボシニック(polyribosinic)：ポリリボシチジン酸(polyribocytidic acid)(ポリI:C)、TLR-3アゴニスト；

ポリアデノシン-ポリウリジル酸(ポリAU)、TLR-3アゴニスト；

ポリL-リジン及びカルボキシメチルセルロース(Hiltanol(登録商標))で安定化されたポリイノシン-ポリシチジル酸、TLR-3アゴニスト；

モノホスホリルリピドA(MPL)、TLR-4アゴニスト；

LPS、TLR-4アゴニスト；

細菌フラジェリン、TLR-5アゴニスト；

シアリルTn(STn)、複数のヒトがん細胞上のMUC1ムチンに伴う炭水化物及びTLR-4アゴニスト；

イミキモド、TLR-7アゴニスト；

レシキモド、TLR-7/8アゴニスト；

ロキソリビン、TLR-7/8アゴニスト；ならびに

非メチル化CpGジヌクレオチド(CpG-ODN)、TLR-9アゴニスト。

【0270】

それらのアジュバント品質のため、TLRアゴニストは、好ましくは他のワクチン、アジュバント、及び/または免疫変調成分と組み合わせて使用され、様々な組合せで組み合

わせてよい。従って、特定の実施形態では、S T I N Gに結合し、S T I N G依存性T B K 1活性化を誘導するモノーまたはジ－F－C D N化合物、ならびに本明細書に記載の樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激する1つ以上のサイトカインを発現及び分泌する不活化腫瘍細胞は、治療目的で1つ以上のT L Rアゴニストと一緒に投与することができる。

【0271】

抗体療法

【0272】

本明細書に記載のモノーまたはジ－F－C D N化合物は、治療抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、該治療抗体の作用機序は、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害（A D C C）である。A D C Cは、免疫系のエフェクター細胞が、膜表面抗原が特異抗体と結合された標的細胞を能動的に溶解する細胞媒介性免疫防御機構である。これは、抗体が液性免疫反応の一部として、感染を制限し阻止するように作用することができる機序の1つである。古典的なA D C Cは、ナチュラルキラー（N K）細胞によって媒介され；マクロファージ、好中球、及び好酸球もまたA D C Cを媒介することができる。A D C Cは、トラスツズマブ及びリツキシマブを含めた腫瘍に対する治療用モノクローナル抗体の重要な作用機序である。本発明の化合物は、A D C Cを促進するように作用し得る。

10

【0273】

以下は、本発明のモノーまたはジ－F－C D N化合物と一緒に使用され得る抗体の例示的なリストである。

20

【0274】

ムロモナブC D 3：臓器、例えば、腎臓の移植組織の急性拒絶を防ぐために使用される。ヒト化型は、1型糖尿病におけるベータ細胞の自己免疫性破壊の阻害に効果を発揮する。

【0275】

インフリキシマブ（R e m i c a d e（登録商標））及びアダリムマブ（H u m i r a（登録商標））：腫瘍壊死因子アルファ（T N F－ α ）に結合する。関節リウマチ、乾癬、クローン病などのいくつかの炎症性疾患に使用される。

【0276】

オマリズマブ（X o l a i r（登録商標））。I g Eに結合し、結果としてI g Eが肥満細胞に結合できないようにする。アレルギー性喘息に対して使用される。

30

【0277】

ダクリズマブ（Z e n a p a x（登録商標））。活性化T細胞の表面で露出されるI L－2受容体の一部に結合する。移植された腎臓の急性拒絶を防ぐために使用される。

【0278】

リツキシマブ（商品名＝R i t u x a n（登録商標））。ほとんどのB細胞に見られるC D 2 0分子に結合し、B細胞リンパ腫を治療するために使用される。

【0279】

イブリツモマブ（商品名＝Z e v a l i n（登録商標））。これは、B細胞（及びリンパ腫）上のC D 2 0分子に対するモノクローナル抗体であり、同位体に結合している。R i t u x a nが補充されたリンパ腫患者に投与される。

40

【0280】

トシツモマブ（B e x x a r（登録商標））。これは、C D 2 0に対するモノクローナル抗体及び放射性同位体ヨウ素1 3 1（1 3 1 I）の複合体である。

【0281】

セツキシマブ（E r b i t u x（登録商標））。一部の腫瘍細胞（一部の乳がん、リンパ腫）に見られる上皮成長因子（E G F）に対する受容体であるH E R 1を阻害する。

【0282】

トラスツズマブ（H e r c e p t i n（登録商標））。乳がんの約2 0 %で過剰発現す

50

る成長因子受容体であるHER2を阻害する。

【0283】

Adcetris（登録商標）。一部のリンパ腫の細胞によって発現されるが、骨髄を再増殖させるために必要な正常幹細胞には見られない細胞表面分子であるCD30に結合するモノクローナル抗体の複合体。

【0284】

アレムツズマブ（Campath-1H（登録商標））。リンパ球上に見られる分子であるCD52に結合し、T細胞及びB細胞をとともに枯渇させる。慢性リンパ球性白血病の完全寛解をもたらし、腎臓移植組織の拒絶の予防に効果を発揮する。

【0285】

Lym-1（Oncolym（登録商標））。リンパ腫細胞上に高レベルで発現され得るHLA-DRコード化組織適合抗原に結合する。

【0286】

イピリムマブ（Yervoy（登録商標））。腫瘍に対する自分の体の免疫反応を高めるように作用する。

【0287】

ビタキシン。腫瘍の血管に見られるが正常組織を供給する血管には見られない血管インテグリン（アルファ ν /ベータ-3）に結合する。フェーズIIの臨床試験では、ビタキシンは、有害な副作用なしに充実性腫瘍の縮小にいくらかの効果を発揮している。

【0288】

ベバシズマブ（Avastin（登録商標））。血管内皮成長因子（VEGF）に結合し、これがその受容体に結合できないようにする。結腸直腸がんの治療に使用される。

【0289】

アブシキシマブ（ReoPro（登録商標））。血小板の凝集を、通常はフィブリノゲンによって結合されるそれらの表面の受容体に結合することによって阻害する。血管形成術を受けた患者における冠動脈の再閉塞の予防に役立つ。

【0290】

本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物と組み合わせて使用され得るさらなる治療抗体としては、プロラクチン受容体（PRLR）阻害剤、例えば、米国特許第7,867,493号に開示のもの、HER3阻害剤、例えば、PCT公開第WO2012/022814号に開示のもの、EGFR2及び/またはEGFR4阻害剤、例えば、PCT公開第WO2014/160160号に開示のもの、M-CSF阻害剤、例えば、PCT公開第WO2004/045532号に開示のもの、抗APRIL抗体、例えば、米国特許第8,895,705号に開示のもの、または、抗SIRP α もしくは抗CD47抗体、例えば、米国特許第8,728,476号及び米国特許第8,562,997号に開示のものが挙げられる。

【0291】

1つの実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、プロラクチン受容体（PRLR）阻害剤、米国特許第7,867,493号に開示のヒトモノクローナル抗体分子（化合物A26））との組合せで使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該PRLR阻害剤は、US7,867,493に開示のヒトモノクローナル抗体（化合物A26）である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、米国特許第7,867,493号に記載のヒトモノクローナル抗体分子（化合物A26）との組み合わせで使用され、がん、前立腺がん、または乳がん等の障害を治療する。

【0292】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、HER3阻害剤、化合物A31、またはPCT公開第WO2012/022814号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該HER3阻害剤は、化合物A31または

10

20

30

40

50

PCT公開第WO2012/022814号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F-CDN化合物は、化合物A31、またはPCT公開第WO2012/022814号に開示の化合物と組み合わせて使用され、胃癌（gastric cancer）、食道がん、頭頸部がん、扁平上皮がん、胃癌（stomach cancer）、乳がん（例えば、転移性乳がん）、または消化器／消化管がん等の障害を治療する。いくつかの実施形態では、化合物A31は、ヒトモノクローナル抗体分子である。1つの実施形態では、該HER3阻害剤または化合物A31は、約3、10、20、または40mg/kgの用量を例えば、週1回（QW）投与される。1つの実施形態では、該化合物は、約3～10、10～20、または20～40mg/kgの用量で投与される。

10

【0293】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F-CDN化合物を含む組合せは、FGFR2及び／またはFGFR4阻害剤、化合物A32、または出版物PCT公開第WO2014/160160号に開示の化合物（例えば、FGFR2及び／またはFGFR4に対する抗体分子薬物複合体、例えば、その中に記載のmAb12425）と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該FGFR2及び／またはFGFR4阻害剤は、化合物A32または出版物PCT公開第WO2014/160160号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F-CDN化合物は、化合物A32と組み合わせて、または、さらに表2に記載の化合物と組み合わせて使用され、がん、胃癌、乳がん、横紋筋肉腫、肝臓がん、副腎がん、肺がん、食道がん、結腸がん、または子宮内膜がん等の障害を治療する。いくつかの実施形態では、化合物A32は、FGFR2及び／またはFGFR4に対する抗体分子薬物複合体、例えば、mAb12425である。

20

【0294】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F-CDN化合物を含む組合せは、M-CSF阻害剤、化合物A33、またはPCT公開第WO2004/045532に開示の化合物（例えば、M-CSFに対する抗体分子またはFab断片）と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該M-CSF阻害剤は、化合物A33またはPCT公開第WO2004/045532に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F-CDN化合物は、化合物A33、またはPCT公開第WO2004/045532に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん、前立腺がん、乳がん、または色素性絨毛結節性滑膜炎（PVNS）等の障害を治療する。実施形態では、化合物A33は、M-CSFに対するモノクローナル抗体分子またはその断片（例えば、Fab断片）である。実施形態では、該M-CSF阻害剤または化合物A33は、平均用量約10mg/kgで投与される。

30

【0295】

送達剤

リポソームは、1層（「単層」）または複層（「多重膜」）のリン脂質から形成される小胞である。該リン脂質構成要素の両親媒性の性質のため、リポソームは通常、親水性の外面を提示し、親水性のコアを包み込む親水性層を含む。親水性／疎水性成分の組み込みにおけるリポソームの多様性、それらの非毒性、生分解性、生体適合性、アジュバント性、細胞性免疫の誘導、徐放性、及びマクロファージによる速やかな摂取は、それらを抗原の送達用の魅力的な候補にしている。

40

【0296】

WO2010/104833は、適切なリポソーム製剤を記載している。かかるリポソーム製剤は、前記の「免疫原性ポリペプチド（複数可）または炭水化物（複数可）」の有無にかかわらず、本明細書ではVesivax（登録商標）（Molecular Express, Inc.）と呼ばれ、ペプチドグリカン、リポペプチド、リポ多糖、モノホスホリルリピドA、リポテイコ酸、レシキモド、イミキモド、フラジェリン、非メチル化

50

CpGモチーフを含むオリゴヌクレオチド、ベータガラクトシルセラミド、ムラミルジペプチド、オールトランスレチノイン酸、二本鎖ウイルスRNA、熱ショックタンパク質、ジオクタデシルジメチルアンモニウムブロミド、カチオン性界面活性剤、トール様受容体アゴニスト、ジミリストイルトリメチルアンモニウムプロパン、及びNOD様受容体アゴニスト等の1つ以上のさらなる成分を含むことができる。有利には、これらのリポソーム製剤を用いて、本発明に従って本明細書に記載される1つ以上のモノーまたはジ- F - C D N化合物及びそれらの組成物を送達することができる。

【0297】

さらに、上記リポソーム製剤は、「ステロイド誘導体」を免疫原性ポリペプチドまたは炭水化物をリポソームに結合させるためのアンカーとして使用するが、該ステロイドは、単にコレステロール等の非結合ステロイドとして提供されてもよい。

【0298】

脂質混合物からリポソームを調製するのに適切な方法は、当技術分野では周知である。例えば、Basu & Basu, *Liposome Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology)*, Humana Press, 2002; Gregoriadis, *Liposome Technology*, 3rd Edition, Informa HealthCare, 2006を参照のこと。好ましい方法としては、本明細書に記載の押出し、均質化、及び超音波処理法が挙げられる。脂質混合物を乾燥し、続いて水性媒体中で水和し、超音波処理してリポソームを形成することを含む、本明細書で用いるリポソームの例示的な調製方法は、WO2010/104833に記載されている。

【0299】

特定の実施形態では、該リポソームは、特定の平均サイズ範囲内で提供される。リポソームのサイズは、例えば、リポソームを含む水性媒体の予め選択された細孔径を有する膜を通した押出し、及び該膜を通して出てくる該材料を捕集することによって選択することができる。好ましい実施形態では、該リポソームは、実質的に直径50～500nm、より好ましくは実質的に直径50～200nm、最も好ましくは実質的に直径50～150nmであるように選択される。本明細書で用いられる「実質的に」という用語は、この状況では、該リポソームの少なくとも75%、より好ましくは80%、最も好ましくは少なくとも90%が指定された範囲内であることを意味する。

【0300】

本発明で用途を見出し得る他の脂質及び脂質様アジュバントとしては、水中油型(o/w)エマルジョン(例えば、Muderhwa et al., *J. Pharmaceut. Sci.* 88: 1332-9, 1999)参照)、Vesivax(登録商標)TLR(Molecular Express, Inc.)、ジギトニン(例えば、米国特許第5,698,432号参照)、及びグルコピラノシル脂質(例えば、米国特許出願第20100310602号参照)が挙げられる。

【0301】

ナノ粒子もまた、ほとんどの投与経路に適する薬物送達系を代表する。長年にわたり、様々な天然及び合成ポリマーがナノ粒子の調製のために検討されているが、その中でポリ乳酸(PLA)、ポリグリコール酸(PGA)、及びそれらのコポリマー(PLGA)は、それらの生体適合性及び生分解性のために幅広く研究されている。ナノ粒子及び他のナノ担体は、いくつかの種類の薬物、例えば、抗がん剤、降圧剤、免疫刺激剤、及びホルモン；ならびに高分子、例えば、核酸、タンパク質、ペプチド、及び抗体の潜在的な担体として作用する。例えば、*Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 21:387-422, 2004; *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 1:22-30, 2005を参照のこと。

【0302】

化学療法剤

本明細書に記載の方法のさらなる実施形態において、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物は、化学療法剤（例えば、小分子医薬化合物）と組み合わせて使用される。従って、該方法はさらに、当該対象に対して、有効量の1つ以上の化学療法剤を追加治療または併用治療として投与することを含む。特定の実施形態では、該1つ以上の化学療法剤は、酢酸アビラテロン、アルトレタミン、無水ビンブラスチン、アウリスタチン、ベキサロテン、ビカルタミド、BMS 184476、2, 3, 4, 5, 6－ペンタフルオロ－N－（3－フルオロ－4－メトキシフェニル）ベンゼンスルホンアミド、ブレオマイシン、N, N－ジメチル－L－バリル－L－バリル－N－メチル－L－バリル－L－プロリル－1－Lプロリン－t－ブチルアミド、カケクチン、セマドチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、3', 4'－ジデヒドロ－4'－デオキシ－8'－ノルビンカロイコブラスチン、ドセタキソル（docetaxol）、ドキシセタキセル（doxetaxel）、シクロホスファミド、カルボプラチン、カルムスチン、シスプラチン、クリプトフィシン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン（DTIC）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタピンドラスタチン、ドキシソルビシン（アドリアマイシン）、エトポシド、5－フルオロウラシル、フィナステリド、フルタミド、ヒドロキシ尿素及びヒドロキシ尿素タキサン類、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン（CCNU）、エンザルタミド、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード）、メルファラン、イセチオン酸ミボブリン、リゾキシニ、セルテネフ（sertene）、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキサート、タキサン類、ニルタミド、オナプリストン、パクリタキセル、プレドニムスチン、プロカルバジン、RPR109881、リン酸ストラムスチン（stramustine phosphate）、タモキシフェン、タソネルミン、タキソール、トレチノイン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、ならびにピンフルニンからなる群から選択される。

【0303】

さらなる実施形態では、本明細書に記載の方法、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物は、本明細書の方法に記載の適応症の治療用の化学療法剤及び／または追加の薬剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物は、ソトラスタウリン、ニロチニブ、5－（2, 4－ジヒドロキシ－5－イソプロピルフェニル）－N－エチル－4－（4－（モルホリノメチル）フェニル）イソオキサゾール－3－カルボキサミド、ダクトリシブ、8－（6－メトキシピリジン－3－イル）－3－メチル－1－（4－ピペラジン－1－イル－3－トリフルオロメチルフェニル）－1, 3－ジヒドロイミダゾ [4, 5－c] キノリン－2－オン、3－（2, 6－ジクロロ－3, 5－ジメトキシフェニル）－1－（6－（（4－（4－エチルピペラジン－1－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－4－イル）－1－メチル尿素、ブパルリシブ（buparlisib）、8－（2, 6－ジフルオロ－3, 5－ジメトキシフェニル）－N－（4－（（ジメチルアミノ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）キノキサリン－5－カルボキサミド、（S）－N1－（4－メチル－5－（2－（1, 1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル）ピリジン－4－イル）チアゾール－2－イル）ピロリジン－1, 2－ジカルボキサミド、（S）－1－（4－クロロフェニル）－7－イソプロボキシ－6－メトキシ－2－（4－（メチル（（1R, 4S）－4－（4－メチル－3－オキソピペラジン－1－イル）シクロヘキシル）メチル）アミノ）フェニル）－1, 2－ジヒドロイソキノリン－3（4H）－オン、デフェラシロックス、レトロゾール、（4S, 5R）－3－（2'－アミノ－2－モルホリノ－4'－（トリフルオロメチル）－[4, 5'－ビピリミジン]－6－イル）－4－（ヒドロキシメチル）－5－メチルオキサゾリジン－2－オン、（S）－5－（5－クロロ－1－メチル－2－オキソ－1, 2－ジヒドロピリジン－3－イル）－6－（4－クロロフェニル）－2－（2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル）－1－イソプロピル－5, 6－ジヒドロピロロ [3, 4－d] イミダゾール－4（1H）－オン、4－（（2－（（1R, 2R）－2－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ [d] チアゾール－6－イル）オキシ）－N－メチルピコリンアミド、イマチニブメシル酸塩、2－フルオロ－N－メチル－

4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド、ルキソリチニブ、パノビノスタット、osilodrostat、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド、(S)-N-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(4-フルオロベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド、ソニデジブリン酸塩、セリチニブ、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、N-(4-((1R,3S,5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド、2-(2',3-ジメチル-[2,4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド、エンコラフェニブ、7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-((5-((1R,6S)-9-メチル-4-オキソ-3,9-ジアザビシクロ[4.2.1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、ビニメチニブ、ミドスタウリン、エベロリムス、1-メチル-5-((2-(5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピリジン-4-イル)オキシ)-N-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン、パシレオチドジアスパルタート、ドビチニブ、(R,E)-N-(7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド、N⁶-(2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴-(2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4,6-ジアミン、3-(4-(4-((5-クロロ-4-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド、5-クロロ-N²-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン、5-クロロ-N²-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン、バルスポダール、及びコハク酸バタラニブからなる群から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用される。

【0304】

1つの実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、PKC阻害剤、ソトラスタウリン（化合物A1）、またはPCT公開第WO2005/039549号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該PKC阻害剤は、ソトラスタウリン（化合物A1）、またはPCT公開第WO2005/039549号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、ソトラスタウリン（化合物A1）、またはPCT公開第WO2005/039549号に記載の化合物と組み合わせて使用され、がん、メラノーマ、非ホジキンリンパ腫、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、眼科疾患、または乾癬等の障害を治療する。特定の実施形態では、ソトラスタウリン（化合物A1）は、用量約20~600mg、例えば、約200~約600mg、約50mg~約450mg、約100mg~400mg、約150mg~350mg、または約200mg~300mg、例えば、約50mg、100mg、150mg、200mg、300mg、400mg、500mg、または600mgで投与される。投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日2回または3回まで様々でよい。

10

20

30

40

50

【0305】

1つの実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、B C R - A B L阻害剤、タシグナ（化合物A 2、ニロチニブ）、またはP C T公開第W O 2 0 0 4 / 0 0 5 2 8 1号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該B C R - A B L阻害剤はタシグナ、またはP C T公開第W O 2 0 0 4 / 0 0 5 2 8 1号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N化合物は、タシグナ（化合物A 2）、またはP C T公開第W O 2 0 0 4 / 0 0 5 2 8 1号に記載の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、リンパ性白血病、パーキンソン病、神経学的がん、メラノーマ、消化器／消化管がん、結腸直腸がん、骨髄性白血病、頭頸部がん、または肺高血圧症を治療する。1つの実施形態では、該B C R - A B L阻害剤またはタシグナは、用量約300mg（例えば、1日2回、例えば、新たに診断されたP h + C M L - C Pに対して）、または約400mg、例えば、1日2回、例えば、耐性もしくは不耐性P h + C M L - C P及びC M L - A Pに対して）で投与される。B C R - A B L阻害剤または化合物A 2は、用量約300～400mgで投与される。

10

【0306】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、H S P 9 0阻害剤、例えば、5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド（化合物A 3）、またはP C T公開第W O 2 0 1 0 / 0 6 0 9 3 7号もしくは第W O 2 0 0 4 / 0 7 2 0 5 1号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該H S P 9 0阻害剤は、5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド（化合物A 3）、またはP C T公開第W O 2 0 1 0 / 0 6 0 9 3 7号もしくは第W O 2 0 0 4 / 0 7 2 0 5 1号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N化合物は、5 - (2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルフェニル) - N - エチル - 4 - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) イソオキサゾール - 3 - カルボキサミド（化合物A 3）、またはP C T公開第W O 2 0 1 0 / 0 6 0 9 3 7号もしくは第W O 2 0 0 4 / 0 7 2 0 5 1号に記載の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃がん、乳がん、消化器／消化管がん、膵臓がん、結腸直腸がん、充実性腫瘍、または造血障害を治療する。

20

30

【0307】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、P I 3 K阻害剤及び／またはm T O R、ダクトリシブ（化合物A 4）もしくは8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - ートリフルオロメチルフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 2 - オン（化合物A 4 1）、またはP C T公開第W O 2 0 0 6 / 1 2 2 8 0 6号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該P I 3 K及び／またはm T O R阻害剤は、ダクトリシブ（化合物A 4）、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - ートリフルオロメチルフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 2 - オン（化合物A 4 1）、またはP C T公開第W O 2 0 0 6 / 1 2 2 8 0 6号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N化合物は、ダクトリシブ（化合物A 4）、8 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - メチル - 1 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 - ートリフルオロメチルフェニル) - 1, 3 - ジヒドロイミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 2 - オン（化合物A 4 1）、またはP C T公開第W O 2 0 0 6 / 1 2 2 8 0 6号に記載の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、前立腺がん、白血病（例えば、リンパ性白血病）、乳がん、脳がん、膀胱がん、膵臓がん、腎臓がん、充実性腫瘍、または肝臓がんを治療する。

40

50

【0308】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物を含む組合せは、F G F R阻害剤、3－（2，6－ジクロロ－3，5－ジメトキシフェニル）－1－（6－（（4－（4－エチルピペラジン－1－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－4－イル）－1－メチル尿素（化合物A5）、または米国特許第8，552，002号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該F G F R阻害剤は、3－（2，6－ジクロロ－3，5－ジメトキシフェニル）－1－（6－（（4－（4－エチルピペラジン－1－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－4－イル）－1－メチル尿素（化合物A5）または米国特許第8，552，002号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ－F－CDN化合物は、化合物A5、またはUS8，552，002に記載の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、消化器／消化管がん、血液がん、または充実性腫瘍を治療する。1つの実施形態では、該F G F R阻害剤または3－（2，6－ジクロロ－3，5－ジメトキシフェニル）－1－（6－（（4－（4－エチルピペラジン－1－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－4－イル）－1－メチル尿素（化合物A5）は、用量約100～125mg（例えば、1日当たり）、例えば、約100mgまたは約125mgで投与される。

10

【0309】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物を含む組合せは、P I 3 K阻害剤、ブパルリシブ（化合物A6）、またはPCT公開第WO2007/084786号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該P I 3 K阻害剤は、ブパルリシブ（化合物A6）、またはPCT公開第WO2007/084786号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ－F－CDN化合物は、ブパルリシブ（化合物A6）、またはPCT公開第WO2007/084786号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、前立腺がん、非小細胞肺がん、内分泌がん、白血病、卵巣がん、メラノーマ、膀胱がん、乳がん、女性生殖器系のがん、消化器／消化管がん、結腸直腸がん、多形性膠芽腫、充実性腫瘍、非ホジキンリンパ腫、造血障害、または頭頸部がんを治療する。1つの実施形態では、該P I 3 K阻害剤またはブパルリシブ（化合物A6）は用量約100mg（例えば、1日当たり）で投与される。

20

30

【0310】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物を含む組合せは、F G F R阻害剤、8－（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシフェニル）－N－（4－（（ジメチルアミノ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）キノキサリン－5－カルボキサミド（化合物A7）、またはPCT公開第WO2009/141386号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該F G F R阻害剤は、8－（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシフェニル）－N－（4－（（ジメチルアミノ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）キノキサリン－5－カルボキサミド（化合物A7）、またはPCT公開第WO2009/141386号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ－F－CDN化合物は、8－（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシフェニル）－N－（4－（（ジメチルアミノ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）キノキサリン－5－カルボキサミド（化合物A7）、またはPCT公開第WO2009/141386号に開示の化合物と組み合わせて使用され、血管形成を特徴とするがん等の障害を治療する。1つの実施形態では、該F G F R阻害剤または8－（2，6－ジフルオロ－3，5－ジメトキシフェニル）－N－（4－（（ジメチルアミノ）メチル）－1H－イミダゾール－2－イル）キノキサリン－5－カルボキサミド（化合物A7）は、一人1日当たり、用

40

50

量、例えば、約3mg～約5g、より好ましくは約10mg～約1.5gで、任意に、例えば同じサイズでよい、1～3の1回量に分けて投与される。

【0311】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物を含む組合せは、*P*13*K*阻害剤、(S)-*N*1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(化合物A8)、または*P**C**T*公開第WO2010/029082号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該*P*13*K*阻害剤は、(S)-*N*1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(化合物A8)、または*P**C**T*公開第WO2010/029082号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物は、(S)-*N*1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(化合物A8)、または*P**C**T*公開第WO2010/029082号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、胃がん、乳がん、膵臓がん、消化器/消化管がん、充実性腫瘍、及び頭頸部がんを治療する。1つの実施形態では、該*P*13*K*阻害剤または(S)-*N*1-(4-メチル-5-(2-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキサミド(化合物A8)は、用量約150～300、200～300、200～400、または300～400mg(例えば、1日当たり)、例えば、約200、300、または400mgで投与される。

【0312】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物を含む組合せは、シトクロム*P*450の阻害剤(例えば、*C**Y**P*17阻害剤)、または*P**C**T*公開第WO2010/149755号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該シトクロム*P*450阻害剤(例えば、該*C**Y**P*17阻害剤)は、*P**C**T*公開第WO2010/149755号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物は、*P**C**T*公開第WO2010/149755号に開示の化合物と組み合わせて使用され、前立腺がんを治療する。

【0313】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物を含む組合せは、*H**D**M*2阻害剤、(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル((1*r*,4*S*)-4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4*H*)-オン(化合物A10)、または*P**C**T*公開第WO2011/076786号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する)。1つの実施形態では、該*H**D**M*2阻害剤は、(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル((1*r*,4*S*)-4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4*H*)-オン(化合物A10)または*P**C**T*公開第WO2011/076786号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-*F*-*C**D**N*化合物は、(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル((1*r*,4*S*)-4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4*H*)-オン(化合物A10)、または*P**C**T*公開第WO2011/076786号に開示の化合物と組み合わせて使用され、充実性腫瘍等の障害を治療する。1つの実施形態では、該*H**D**M*2阻害

剤または (S) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 7 - イソプロポキシ - 6 - メトキシ - 2 - (4 - (メチル ((1r, 4S) - 4 - (4 - メチル - 3 - オキソピペラジン - 1 - イル) シクロヘキシル) メチル) アミノ) フェニル) - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 (4H) - オン (化合物 A 10) は、用量約 400 ~ 700 mg で投与し、例えば、週 3 回、2 週間投与し、1 週間は休む。いくつかの実施形態では、該用量は、約 400、500、600、または 700 mg ; 約 400 ~ 500、500 ~ 600、または 600 ~ 700 mg で、例えば、週 3 回投与される。

【0314】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ - F - C D N 化合物を含む組合せは、鉄キレート剤、デフェラシロックス (E X J A D E としても知られる ; 化合物 A 11)、または P C T 公開第 W O 1 9 9 7 / 0 4 9 3 9 5 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該鉄キレート剤は、デフェラシロックスまたは P C T 公開第 W O 1 9 9 7 / 0 4 9 3 9 5 号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該鉄キレート剤はデフェラシロックス (化合物 A 11) である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ - F - C D N 化合物は、デフェラシロックス (化合物 A 11)、または P C T 公開第 W O 1 9 9 7 / 0 4 9 3 9 5 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、鉄過剰、ヘモクロマトーシス、または骨髓異形成を治療する。

【0315】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ - F - C D N 化合物を含む組合せは、アロマターゼ阻害剤、レトロゾール (F E M A R A としても知られる ; 化合物 A 12)、または U S 4, 978, 672 に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該アロマターゼ阻害剤はレトロゾール (化合物 A 12) または米国特許第 4, 978, 672 号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ - F - C D N 化合物は、レトロゾール (化合物 A 12)、または米国特許第 4, 978, 672 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、平滑筋肉腫、子宮内膜がん、乳がん、女性生殖器系のがん、またはホルモン欠乏を治療する。

【0316】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ - F - C D N 化合物を含む組合せは、P I 3 K 阻害剤、例えば、p a n - P I 3 K 阻害剤、(4S, 5R) - 3 - (2' - アミノ - 2 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [4, 5' - ビピリミジン] - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン (化合物 A 13)、または P C T 公開第 W O 2 0 1 3 / 1 2 4 8 2 6 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該 P I 3 K 阻害剤は、(4S, 5R) - 3 - (2' - アミノ - 2 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [4, 5' - ビピリミジン] - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン (化合物 A 13) または P C T 公開第 W O 2 0 1 3 / 1 2 4 8 2 6 号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ - F - C D N 化合物は、(4S, 5R) - 3 - (2' - アミノ - 2 - モルホリノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [4, 5' - ビピリミジン] - 6 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルオキサゾリジン - 2 - オン (化合物 A 13)、または P C T 公開第 W O 2 0 1 3 / 1 2 4 8 2 6 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がんや進行性充実性腫瘍等の障害を治療する。

【0317】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ - F - C D N 化合物を含む組合せは、p 53 及び / または p 53 / M d m 2 相互作用の阻害剤、(S) - 5 - (5 - クロロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 6 - (4 - クロロフェニル) - 2 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - イソプロピル - 5, 6 - ジヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 (1H) - オ

10

20

30

40

50

ン（化合物A14）、またはPCT公開第WO2013/111105号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該p53及び／またはp53/Mdm2相互作用の阻害剤は、（S）-5-（5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-2-（2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4（1H）-オン（化合物A14）またはPCT公開第WO2013/111105号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、（S）-5-（5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル）-6-（4-クロロフェニル）-2-（2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル）-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4（1H）-オン（化合物A14）、またはPCT公開第WO2013/111105号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がんや軟部組織肉腫等の障害を治療する。

10

【0318】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤、4-（（2-（（1R,2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）オキシ）-N-メチルピコリンアミド（化合物A15）またはPCT公開第WO2005/073224号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤は、4-（（2-（（1R,2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）オキシ）-N-メチルピコリンアミド（化合物A15）またはPCT公開第WO2005/073224号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、4-（（2-（（1R,2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）オキシ）-N-メチルピコリンアミド（化合物A15）またはPCT公開第WO2005/073224号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん等の障害を治療する。

20

【0319】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、アポトーシス誘導物質及び／または血管新生阻害物質、例えば、イマチニブメシル酸塩（GLEEVECとしても知られる；化合物A16）またはPCT公開第WO1999/003854に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該アポトーシス誘導物質及び／または血管新生阻害物質は、イマチニブメシル酸塩（化合物A16）またはPCT公開第WO1999/003854に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、イマチニブメシル酸塩（化合物A16）、またはPCT公開第WO1999/003854に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺癌、リンパ腫、胃がん、メラノーマ、乳がん、膵臓がん、消化器／消化管がん、結腸直腸がん、多形性膠芽腫、肝臓がん、頭頸部がん、喘息、多発性硬化症、アレルギー、アルツハイマー型認知症、筋萎縮性側索硬化症、または関節リウマチを治療する。特定の実施形態では、イマチニブメシル酸塩（化合物A16）は、用量約100～1000mg、例えば、約200mg～800mg、約300mg～700mg、または約400mg～600mg、例えば、約200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、または700mgで投与される。該投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日2回または3回まで様々でよい。1つの実施形態では、イマチニブメシル酸塩は、1日経口用量約100mg～600mg、例えば、1日約100mg、200mg、260mg、300mg、400mg、または600mgで投与される。

30

40

【0320】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN

50

化合物を含む組合せは、JAK阻害剤、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)、もしくはその二塩酸塩、またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該JAK阻害剤は、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)、もしくはその二塩酸塩、またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)、もしくはその二塩酸塩、またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、結腸直腸がん、骨髄性白血病、血液がん、自己免疫疾患、非ホジキンリンパ腫、または血小板血症を治療する。1つの実施形態では、該JAK阻害剤、または2-フルオロ-N-メチル-4-(7-(キノリン-6-イルメチル)イミダゾ[1,2-b][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド(化合物A17)、もしくはその二塩酸塩は、用量約400~600mg(例えば、1日当たり)、例えば、約400、500、もしくは600mg、または約400~500もしくは500~600mgで投与される。

【0321】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、JAK阻害剤、ルキソリチニブリン酸塩(JAKAFIとしても知られる;化合物A18)またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該JAK阻害剤は、ルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、ルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)、またはPCT公開第WO2007/070514号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、前立腺がん、リンパ性白血病、多発性骨髄腫、リンパ腫、肺がん、白血病、悪液質、乳がん、膵臓がん、関節リウマチ、乾癬、結腸直腸がん、骨髄性白血病、血液がん、自己免疫疾患、非ホジキンリンパ腫、または血小板血症を治療する。1つの実施形態では、該JAK阻害剤またはルキソリチニブリン酸塩(化合物A18)は、用量約15~25mg、例えば、1日2回投与される。いくつかの実施形態では、該用量は、約15、20、もしくは25mg、または約15~20もしくは20~25mgである。

【0322】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、該HDAC阻害剤は、パノビノスタット、ボリノスタット、ロミデプシン、チダミド(chidamide)、バルプロ酸、ベリノスタット、ピロキサミド、モセチノスタット、アベキシノスタット、エンチノスタット、プラシノスタット、レスミノスタット、ギビノスタット、キシノスタット、リコリノスタット、CUDC-101、AR-42、CHR-2845、CHR-3996、4SC-202、及びCG200745からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、パノビノスタット(化合物A19)、またはPCT公開第WO2014/072493号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該HDAC阻害剤は、パノビノスタット(化合物A19)またはPCT公開第WO2014/072493号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、パノビノスタット(化合物A19)、PCT公開第WO2014/072493号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、小細胞肺がん、呼吸器/胸部がん、前立腺がん、多発性骨髄腫、

10

20

30

40

50

骨髄異形成症候群、骨がん、非小細胞肺癌、内分泌がん、リンパ腫、神経がん、白血病、H I V / A I D S、免疫障害、移植片拒絶反応、胃がん、メラノーマ、乳がん、膵臓がん、結腸直腸がん、多形性膠芽腫、骨髄性白血病、血液がん、腎臓がん、非ホジキンリンパ腫、頭頸部がん、造血障害、または肝臓がんを治療する。1つの実施形態では、該H D A C阻害剤またはパノビノスタット（化合物A 1 9）は、用量約2 0 m g（例えば、1日当たり）で投与される。

【0 3 2 3】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－C D N化合物を含む組合せは、シトクロムP 4 5 0（例えば、1 1 B 2）、アルドステロン、または血管形成のうちの1つ以上の阻害剤、O s i l o d r o s t a t（化合物A 2 0）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該シトクロムP 4 5 0（例えば、1 1 B 2）、アルドステロン、または血管形成のうちの1つ以上の阻害剤は、O s i l o d r o s t a t（化合物A 2 0）またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ－F－C D N化合物は、O s i l o d r o s t a t（化合物A 2 0）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 0 2 4 9 4 5号に開示の化合物と組み合わせて使用され、クッシング症候群、高血圧症、または心不全の治療等の障害を治療する。

【0 3 2 4】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－C D N化合物を含む組合せは、I A P阻害剤、（S）－N－（（S）－1－シクロヘキシル－2－（（S）－2－（4－（4－フルオロベンゾイル）チアゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－2－オキソエチル）－2－（メチルアミノ）プロパンアミド（化合物A 2 1）またはU S 8, 5 5 2, 0 0 3に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該I A P阻害剤は、（S）－N－（（S）－1－シクロヘキシル－2－（（S）－2－（4－（4－フルオロベンゾイル）チアゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－2－オキソエチル）－2－（メチルアミノ）プロパンアミド（化合物A 2 1）または米国特許第8, 5 5 2, 0 0 3号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ－F－C D N化合物は、（S）－N－（（S）－1－シクロヘキシル－2－（（S）－2－（4－（4－フルオロベンゾイル）チアゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－2－オキソエチル）－2－（メチルアミノ）プロパンアミド（化合物A 2 1）、または米国特許第8, 5 5 2, 0 0 3号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、多発性骨髄腫、乳がん、卵巣がん、膵臓がん、または造血障害を治療する。1つの実施形態では、該I A P阻害剤または（S）－N－（（S）－1－シクロヘキシル－2－（（S）－2－（4－（4－フルオロベンゾイル）チアゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－2－オキソエチル）－2－（メチルアミノ）プロパンアミド（化合物A 2 1）もしくはU S 8, 5 5 2, 0 0 3に開示の化合物は、用量約1 8 0 0 m gで、例えば週1回投与される。

【0 3 2 5】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ－F－C D N化合物を含む組合せは、スムーズンド（S M O）阻害剤、ソニデジブリン酸塩（化合物A 2 2）、（R）－2－（5－（4－（6－ベンジル－4, 5－ジメチルピリダジン－3－イル）－2－メチルピペラジン－1－イル）ピラジン－2－イル）プロパン－2－オール（化合物A 2 5）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1もしくは第W O 2 0 1 0 / 0 0 7 1 2 0号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該S M O阻害剤は、ソニデジブリン酸塩（化合物A 2 2）、（R）－2－（5－（4－（6－ベンジル－4, 5－ジメチルピリダジン－3－イル）－2－メチルピペラジン－1－イル）ピラジン－2－イル）プロパン－2－オール（化合物A 2 5）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1もしくは第W O 2 0 1 0 / 0 0 7 1 2 0号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノー

10

20

30

40

50

またはジ- F - C D N化合物は、ソニデジブリン酸塩（化合物A 2 2）、（R）- 2 - （5 - （4 - （6 - ベンジル - 4, 5 - ジメチルピリダジン - 3 - イル） - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル）ピラジン - 2 - イル）プロパン - 2 - オール（化合物A 2 5）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1号もしくは第W O 2 0 1 0 / 0 0 7 1 2 0号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、髄芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、基底細胞がん、膵臓がん、または炎症を治療する。特定の実施形態では、ソニデジブリン酸塩（化合物A 2 2）は、用量約2 0 ~ 5 0 0 m g、例えば、約4 0 m g ~ 4 0 0 m g、約5 0 m g ~ 3 0 0 m g、または約1 0 0 m g ~ 2 0 0 m g、例えば、約5 0 m g、1 0 0 m g、1 5 0 m g、2 0 0 m g、2 5 0 m g、または3 0 0 m gで投与される。該投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日2回または3回まで様々

10

【0 3 2 6】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノ- またはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、A 1 k 阻害剤、セリチニブ（Z Y K A D I Aとしても知られる；化合物A 2 3）またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該A 1 k 阻害剤は、セリチニブ（化合物A 2 3）またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノ- またはジ- F - C D N化合物は、セリチニブ（化合物A 2 3）、またはP C T公開第W O 2 0 0 7 / 1 3 1 2 0 1号に開示の化合物と組み合わせて使用され、非小細胞肺がんや充実性腫瘍等の障害を治療する。1つの実施形態では、該A 1 k 阻害剤またはセリチニブ（化合物A 2 3）は、用量約7 5 0 m gで、例えば1日1回投与される。

20

【0 3 2 7】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノ- またはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、J A K 及び/ またはC D K 4 / 6 阻害剤、7 - シクロペンチル- N, N - ジメチル- 2 - （（5 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル）アミノ）- 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド（化合物A 2 4）、または米国特許第8, 4 1 5, 3 5 5号もしくは米国特許第8, 6 8 5, 9 8 0号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該J A K 及び/ またはC D K 4 / 6 阻害剤は、7 - シクロペンチル- N, N - ジメチル- 2 - （（5 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル）アミノ）- 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド（化合物A 2 4）、または米国特許第8, 4 1 5, 3 5 5号もしくは米国特許第8, 6 8 5, 9 8 0号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノ- またはジ- F - C D N化合物は、7 - シクロペンチル- N, N - ジメチル- 2 - （（5 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル）アミノ）- 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド（化合物A 2 4）、またはU S 8, 4 1 5, 3 5 5号もしくはU S 8, 6 8 5, 9 8 0に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、リンパ腫、神経学的がん、メラノーマ、乳がん、または充実性腫瘍を治療する。1つの実施形態では、該J A K 及び/ またはC D K 4 / 6 阻害剤または7 - シクロペンチル- N, N - ジメチル- 2 - （（5 - （ピペラジン - 1 - イル）ピリジン - 2 - イル）アミノ）- 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド（化合物A 2 4）は、例えば1日当たり、用量約2 0 0 ~ 6 0 0 m gで投与される。1つの実施形態では、該化合物は、用量約2 0 0、3 0 0、4 0 0、5 0 0、もしくは6 0 0 m g、または約2 0 0 ~ 3 0 0、3 0 0 ~ 4 0 0、4 0 0 ~ 5 0 0、もしくは5 0 0 ~ 6 0 0 m gで投与される。

30

40

【0 3 2 8】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノ- またはジ- F - C D N化合物を含む組合せは、P I Mキナーゼ阻害剤、N - （4 - （（1 R, 3 S, 5 S）- 3 - アミノ - 5 - メチルシクロヘキシル）ピリジン - 3 - イル）- 6 - （2, 6 - ジフルオロフェニル）- 5 - フルオロピコリンアミド（化合物A 2 7）またはP C T公開第W O 2

50

010/026124号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該PIMキナーゼ阻害剤は、N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド(化合物A27)またはPCT公開第WO2010/026124号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、N-(4-((1R, 3S, 5S)-3-アミノ-5-メチルシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)-6-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-フルオロピコリンアミド(化合物A27)、またはPCT公開第WO2010/026124号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、または非ホジキンリンパ腫を治療する。

10

【0329】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、Wntシグナル伝達阻害剤、2-(2', 3-ジメチル-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物A28)またはPCT公開第WO2010/101849号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該Wntシグナル伝達阻害剤は、2-(2', 3-ジメチル-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物A28)またはPCT公開第WO2010/101849号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該Wntシグナル伝達阻害剤は、2-(2', 3-ジメチル-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物A28)である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、2-(2', 3-ジメチル-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物A28)、またはPCT公開第WO2010/101849号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、充実性腫瘍(例えば、頭頸部がん、扁平上皮がん、乳がん、膵臓がん、または結腸がん)を治療する。特定の実施形態では、2-(2', 3-ジメチル-[2, 4'-ビピリジン]-5-イル)-N-(5-(ピラジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド(化合物A28)は、用量約1~50mg、例えば、約2mg~45mg、約3mg~40mg、約5mg~35mg、5mg~10mg、または約10mg~30mg、例えば、約2mg、5mg、10mg、20mg、30mg、または40mgで投与される。該投薬スケジュールは、例えば、1日おきから毎日、1日2回または3回まで様々でよい。

20

30

【0330】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、BRAF阻害剤、エンコラフェニブ(化合物A29)、またはPCT公開第WO2011/025927号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該BRAF阻害剤は、エンコラフェニブ(化合物A29)またはPCT公開第WO2011/025927号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、エンコラフェニブ(化合物A29)、またはPCT公開第WO2011/025927号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、非小細胞肺癌、メラノーマ、または結腸直腸がんを治療する。1つの実施形態では、該BRAF阻害剤またはエンコラフェニブ(化合物A29)は、例えば、1日当たり、用量約200~300、200~400、または300~400mgで投与される。1つの実施形態では、該化合物は、用量約200、約300、または約400mgで投与される。

40

【0331】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、CDK4/6阻害剤、7-シクロペンチル-N, N-ジメチル-

50

2-((5-((1R, 6S)-9-メチル-4-オキソ-3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)、またはPCT公開第WO2011/101409号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該CDK4/6阻害剤は、7-シクロペンチル-N, N-ジメチル-2-((5-((1R, 6S)-9-メチル-4-オキソ-3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)またはPCT公開第WO2011/101409号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、7-シクロペンチル-N, N-ジメチル-2-((5-((1R, 6S)-9-メチル-4-オキソ-3, 9-ジアザビシクロ[4. 2. 1]ノナン-3-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-7H-ピロロ[2, 3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(化合物A30)、またはPCT公開第WO2011/101409号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、マントル細胞リンパ腫、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、メラノーマ、食道扁平上皮がん、または乳がんを治療する。

【0332】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、MEK阻害剤、ビニメチニブ(化合物A34)、またはPCT公開第WO2003/077914号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該MEK阻害剤は、ビニメチニブ(化合物A34)、またはPCT公開第WO2003/077914号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、ビニメチニブ(化合物A34)、またはPCT公開第WO2003/077914号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、非小細胞肺癌、多系統遺伝性疾患、メラノーマ、卵巣がん、消化器/消化管がん、関節リウマチ、または結腸直腸がんを治療する。1つの実施形態では、該MEK阻害剤またはビニメチニブ(化合物A34)は、例えば、1日2回、用量約45mgで投与される。

【0333】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、c-KIT、ヒスタミン遊離、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCのうちの1つ以上の阻害剤、ミドスタウリン(化合物A35)またはPCT公開第WO2003/037347号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該阻害剤は、ミドスタウリン(化合物A35)またはPCT公開第WO2003/037347号に開示の化合物である。1つの実施形態では、c-KIT、ヒスタミン遊離、Flt3(例えば、FLK2/STK1)またはPKCのうちの該1つ以上の阻害剤はミドスタウリンである。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、ミドスタウリン(化合物A35)、またはPCT公開第WO2003/037347号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、結腸直腸がん、骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、加齢黄斑変性、糖尿病性合併症、または皮膚疾患を治療する。

【0334】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、TOR阻害剤(例えば、mTOR阻害剤)、エベロリムス(AFINITORとしても知られる; 化合物A36)またはPCT公開第WO2014/085318号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該TOR阻害剤は、エベロリムス(化合物A36)またはPCT公開第WO2014/085318号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、エベロリムス(化合物A36)と組み合わせて使用され、障害、例えば、間質性肺炎、小細胞肺癌、呼吸器/胸部がん、前

10

20

30

40

50

立腺がん、多発性骨髄腫、肉腫、加齢黄斑変性、骨がん、結節硬化、非小細胞肺がん、内分泌がん、リンパ腫、神経障害、星細胞腫、子宮頸がん、神経学的がん、白血病、免疫疾患、移植片拒絶反応、胃がん、メラノーマ、てんかん、乳がん、または膀胱がんを治療する。1つの実施形態では、該TOR阻害剤またはエベロリムスは（化合物A36）、用量約2.5～20mg/日で投与される。1つの実施形態では、該化合物は、用量約2.5、5、10、または20mg/日、例えば、約2.5～5、5～10、または10～20mg/日で投与される。

【0335】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、VEGFR-2、PDGFRベータ、KITまたはRafキナーゼCのうちの1つ以上の阻害剤、1-メチル-5-（（2-（5-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン（化合物A37）またはPCT公開第WO2007/030377号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、VEGFR-2、PDGFRベータ、KITまたはRafキナーゼCのうちの該1つ以上の阻害剤は、1-メチル-5-（（2-（5-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン（化合物A37）またはPCT公開第WO2007/030377号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、1-メチル-5-（（2-（5-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピリジン-4-イル）オキシ）-N-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミン（化合物A37）、またはPCT公開第WO2007/030377号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、メラノーマ、または充実性腫瘍を治療する。

【0336】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、ソマトスタチンアゴニスト及び／または成長ホルモン放出阻害剤、パシレオチドジアスパルタート（SIGNIFORとしても知られる；化合物A38）またはPCT公開第WO2002/010192号もしくは米国特許第7,473,761号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該ソマトスタチンアゴニスト及び／または成長ホルモン放出阻害剤は、パシレオチドジアスパルタート（化合物A38）またはPCT公開第WO2002/010192号もしくは米国特許第7,473,761号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、パシレオチドジアスパルタート（化合物A38）、またはPCT公開第WO2002/010192号もしくは米国特許第7,473,761号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、前立腺がん、内分泌がん、神経学的がん、皮膚がん（例えば、メラノーマ）、脾臓がん、肝臓がん、クッシング症候群、胃腸障害、末端肥大症、肝胆道障害、または肝硬変を治療する。

【0337】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、シグナル伝達調節因子及び／または血管形成阻害剤、ドビチニブ（化合物A39）またはPCT公開第WO2009/115562号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該シグナル伝達調節因子及び／または血管形成阻害剤は、ドビチニブ（化合物A39）またはPCT公開第WO2009/115562号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、ドビチニブ（化合物A39）、またはPCT公開第WO2009/115562号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、呼吸器／胸部がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、非小細胞肺がん

、内分泌がん、または遺伝性神経疾患を治療する。

【0338】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N 化合物を含む組合せは、E G F R 阻害剤、(R, E) - N - (7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)またはP C T 公開第W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該E G F R 阻害剤は、(R, E) - N - (7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)またはP C T 公開第W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N 化合物は、(R, E) - N - (7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)、またはP C T 公開第W O 2 0 1 3 / 1 8 4 7 5 7 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん、例えば、充実性腫瘍等の障害を治療する。1つの実施形態では、該E G F R 阻害剤または(R, E) - N - (7-クロロ-1-(1-(4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エノイル)アゼパン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-メチルイソニコチンアミド(化合物A40)は、例えば、1日当たり、用量150~250mgで投与される。1つの実施形態では、該化合物は、用量約150、200、もしくは250mg、または約150~200もしくは200~250mgで投与される。

【0339】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N 化合物を含む組合せは、A L K 阻害剤、N⁶ - (2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴ - (2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4, 6-ジアミン(化合物A42)またはP C T 公開第W O 2 0 0 8 / 0 7 3 6 8 7 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該A L K 阻害剤は、N⁶ - (2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴ - (2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4, 6-ジアミン(化合物A42)またはP C T 公開第W O 2 0 0 8 / 0 7 3 6 8 7 号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ- F - C D N 化合物は、N⁶ - (2-イソプロポキシ-5-メチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴ - (2-(イソプロピルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4, 6-ジアミン(化合物A42)、またはP C T 公開第W O 2 0 0 8 / 0 7 3 6 8 7 号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、がん、未分化大細胞リンパ腫(A L C L)、非小細胞肺がん(N S C L C)、または神経芽細胞腫を治療する。

【0340】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N 化合物を含む組合せは、I G F - 1 R 阻害剤、3-(4-(4-(5-クロロ-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1, 1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N² - (2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴ - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン(化合物A44)、または5-クロロ-N² - (4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N⁴ - (5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミン(化合物A45)もしくはP C T 公開第W O 2 0 1 0 / 0 0 2

655号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該IGF-1R阻害剤は、3-(4-(4-(5-クロロ-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N²-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A44)、5-クロロ-N²-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A45)、またはPCT公開第WO2010/002655号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、3-(4-(4-(5-クロロ-4-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-イル)チエタン1,1-ジオキシド(化合物A43)、5-クロロ-N²-(2-フルオロ-5-メチル-4-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)フェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A44)、5-クロロ-N²-(4-(1-エチルピペリジン-4-イル)-2-フルオロ-5-メチルフェニル)-N⁴-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン(化合物A45)、またはPCT公開第WO2010/002655に開示の化合物と組み合わせて使用され、がんや肉腫等の障害を治療する。

10

20

【0341】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、P糖タンパク質1阻害剤、バルスポダール(Valspodar)(AMDRAYとしても知られる;化合物A46)またはEP296122に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該P糖タンパク質1阻害剤は、バルスポダール(Valspodar)(化合物A46)またはEP296122に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、バルスポダール(Valspodar)(化合物A46)、またはEP296122に開示の化合物と組み合わせて使用され、がんや薬剤耐性腫瘍等の障害を治療する。

30

【0342】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、VEGFR阻害剤、コハク酸バタラニブ(化合物A47)またはWO98/35958に開示の化合物のうちの1つ以上と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該VEGFR阻害剤は、コハク酸バタラニブ(化合物A47)またはWO98/35958に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、コハク酸バタラニブ(化合物A47)、またはEP296122に開示の化合物と組み合わせて使用され、がんを治療する。

40

【0343】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、IDH阻害剤またはWO2014/141104に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該IDH阻害剤はPCT公開第WO2014/141104号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、WO2014/141104に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん等の障害を治療する。

【0344】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、BCL-ABL阻害剤またはPCT公開第WO2013/171

50

639号、第WO2013/171640号、第WO2013/171641号、もしくは第WO2013/171642号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該BCL-ABL阻害剤は、PCT公開第WO2013/171639号、第WO2013/171640号、第WO2013/171641号、または第WO2013/171642号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、PCT公開第WO2013/171639号、第WO2013/171640号、第WO2013/171641号、または第WO2013/171642号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん等の障害を治療する。

【0345】

10

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、c-RAF阻害剤またはPCT公開第WO2014/151616号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該c-RAF阻害剤は、化合物A50またはPCT公開第WO2014/151616号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、PCT公開第WO2014/151616に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん等の障害を治療する。

【0346】

別の実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、ERK1/2 ATP拮抗阻害剤またはPCT公開第WO2015/066188号に開示の化合物と組み合わせて使用され、障害、例えば、本明細書に記載の障害を治療する。1つの実施形態では、該ERK1/2 ATP拮抗阻害剤はPCT公開第WO2015/066188号に開示の化合物である。1つの実施形態では、該モノーまたはジ-FCDN化合物は、化合物A51またはPCT公開第WO2015/066188号に開示の化合物と組み合わせて使用され、がん等の障害を治療する。いくつかの実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物、及び化合物A51もしくはPCT公開第WO2015/066188号に開示の化合物を含む組合せは、化合物A8、化合物A17、化合物A23、化合物A24、化合物A27、化合物A29、及び化合物A33から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて投与される。

20

30

【0347】

いくつかの実施形態では、該組合せ、例えば、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物を含む組合せは、免疫細胞アッセイ、例えば、当技術分野で既知であり、当該化合物が免疫反応を阻害しないことを実証する（すなわち、かかるアッセイでほとんど阻害しないことを実証する）ために使用することができるhMLRアッセイ、T細胞増殖アッセイ、及びB細胞増殖アッセイのうちの1つ以上で既知の活性を有する抗がん剤と組み合わせて投与される。かかるアッセイにおけるIC50は、該モノーまたはジ-FCDN化合物と組み合わせて使用される当該化合物に対して測定され得る。実施形態では、該抗がん剤は、IC50が、例えば、 $>1\mu\text{M}$ 、 $1\sim4\mu\text{M}$ であるか、または $4\mu\text{M}$ より高く、例えば、 $4\sim10\mu\text{M}$ もしくは $4\sim20\mu\text{M}$ であるか、もしくは $20\mu\text{M}$ より高い。実施形態では、該第二の治療薬は：化合物A9、化合物A16、化合物A17、化合物A21、化合物A22、化合物A25、化合物A28、化合物A48、及び化合物A49のうちの1つ以上から選択される。

40

【0348】

いくつかの実施形態では、該化合物A28（または化合物A28に関連する化合物）は、用量約 $5\sim10$ または $10\sim30\text{mg}$ で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物A22（または化合物A22に関連する化合物）は、用量約 200mg で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物A17（または化合物A17に関連する化合物）は、用量約 $400\sim600\text{mg}$ で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物A16（または化合物A16に関連する化合物）は、用量約 $400\sim600\text{mg PO q Day}$ で投

50

与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 2 9（または化合物 A 2 9 に関連する化合物）は、用量約 2 0 0 ～ 4 0 0 または 3 0 0 ～ 4 0 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 2 4（または化合物 A 2 4 に関連する化合物）は、用量約 2 0 0 ～ 6 0 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 2 3（セリチニブ）（またはセリチニブに関連する化合物）は、用量約 7 5 0 m g で 1 日 1 回投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 8（または化合物 A 8 に関連する化合物）は、用量約 2 0 0 ～ 4 0 0 または 3 0 0 ～ 4 0 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 5（または化合物 A 5 に関連する化合物）は、用量約 1 0 0 ～ 1 2 5 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 6（または化合物 A 6 に関連する化合物）は、用量約 1 0 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 1（または化合物 A 1 に関連する化合物）は、用量約 2 0 0 ～ 3 0 0 または 2 0 0 ～ 6 0 0 m g で投与される。いくつかの実施形態では、該化合物 A 4 0（または化合物 A 4 0 に関連する化合物）は、用量約 1 5 0 ～ 2 5 0 m g で投与される。実施形態では、該化合物 A 1 0（または化合物 A 1 0 に関連する化合物）は、用量約 4 0 0 ～ 7 0 0 m g で投与され、例えば、週 3 回、2 週間投与し、1 週間は休む。実施形態では、該 B C R - A B L 阻害剤は、用量約 2 0 m g b i d ～ 8 0 m g b i d で投与される。

10

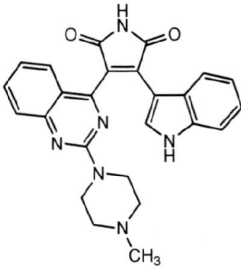
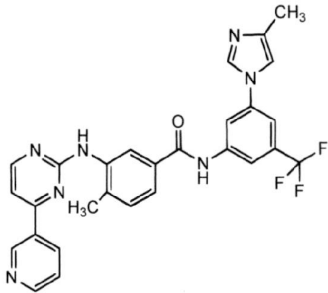
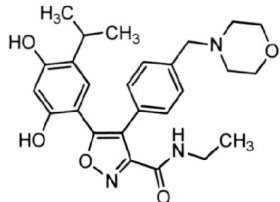
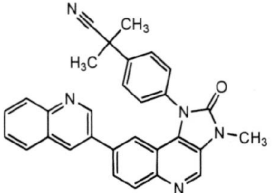
【0349】

表 2. 本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N 化合物と組み合わせて投与することができる治療薬。

【0350】

20

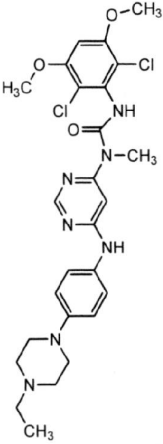
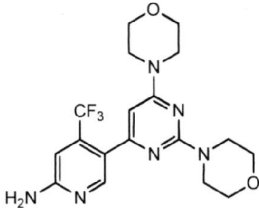
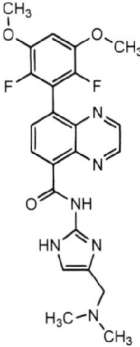
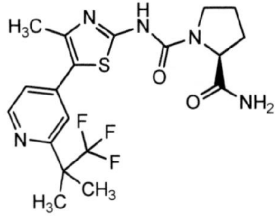
【表 1】

化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A1 ソトラスタウリン	EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549	
A2 ニロチニブ HCl 一塩酸塩 TASIGNA (登録商 標)	WO 2004/005281 US 7,169,791	 HCl · H ₂ O
A3	WO 2010/060937 WO 2004/072051 EP 1611112 US 8,450,310	
A4 ダクトリシブ	WO 2006/122806	

10

20

30

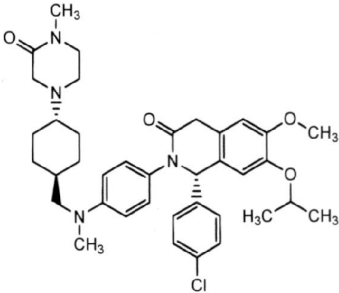
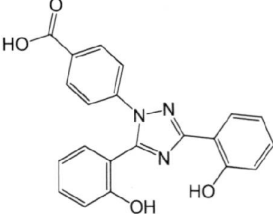
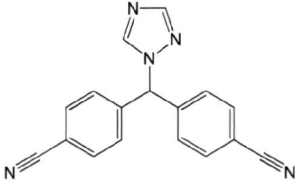
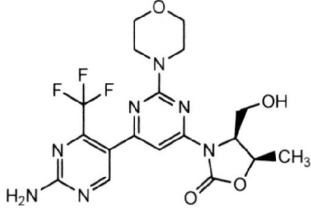
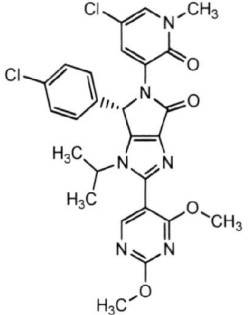
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A5	US 8,552,002	
A6 ブパルリシブ	WO 2007/084786	
A7	WO 2009/141386 US2010/0105667	
A8	WO 2010/029082	
A9 CYP17 阻害剤	WO 2010/149755 US 8,263,635 B2 EP 2445903 B1	

10

20

30

40

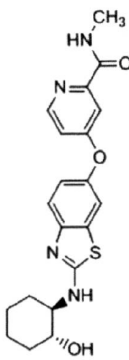
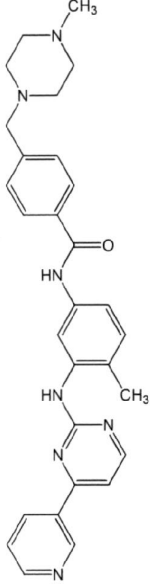
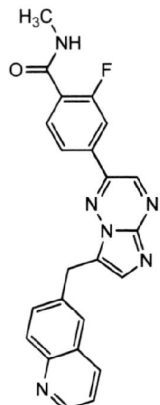
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A10	WO 2011/076786	
A11 デフェラシロックス EXJADE (登録商標)	WO 1997/049395	
A12 レトロゾール FEMARA (登録商標)	US 4,978,672	
A13	WO 2013/124826 US2013/0225574	
A14	WO 2013/111105	

10

20

30

40

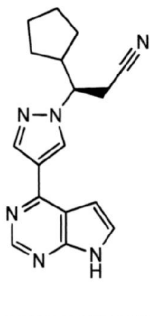
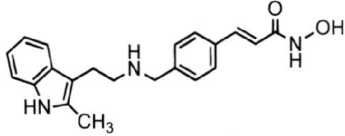
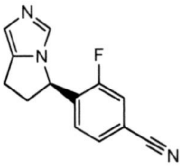
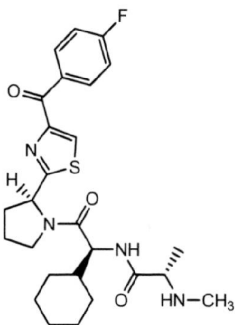
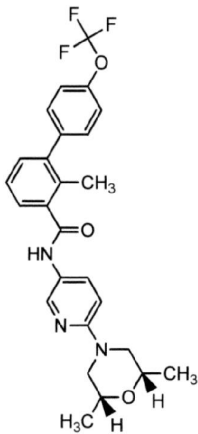
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A15	WO 2005/073224	
A16 イマチニブメシル 酸塩 GLEEVEC (登録商 標)	WO 1999/003854	 メシル酸塩
A17	EP 2099447 US 7,767,675 US 8,420,645	 二塩酸塩

10

20

30

40

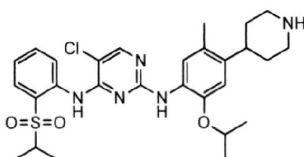
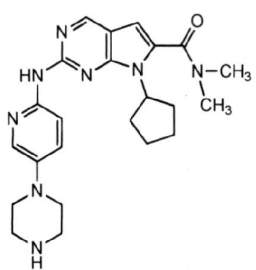
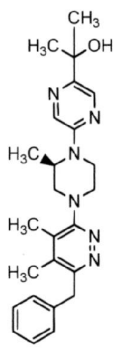
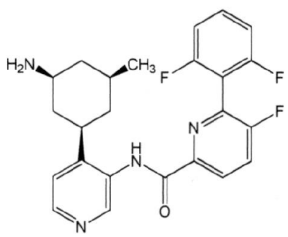
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A18 ルキシリチニブリ ン酸塩 JAKAFI (登録商標)	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7,598,257 WO 2014/018632	 H_3PO_4
A19 パノビノスタット	WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399	
A20 Osilodrostat	WO 2007/024945	
A21	WO 2008/016893 EP 2051990 US 8,546,336	
A22 ソニデジブリン酸 塩	WO 2007/131201 EP 2021328 US 8,178,563	

10

20

30

40

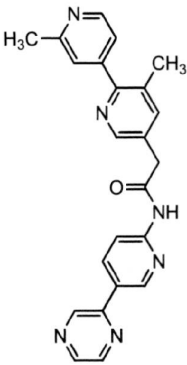
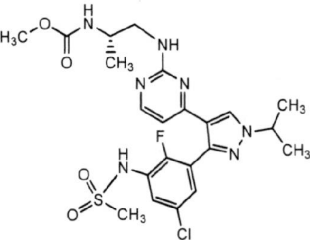
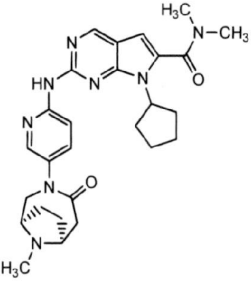
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A23 セリチニブ ZYKADIA (商標)	WO 2008/073687 US 8,039,479	
A24	US 8,415,355 US 8,685,980	
A25	WO 2010/007120	
A26	US 7,867,493	PRLR に対する ヒトモノクローナル抗体
A27	WO 2010/026124 EP 2344474 US2010/0056576 W02008/106692	

10

20

30

40

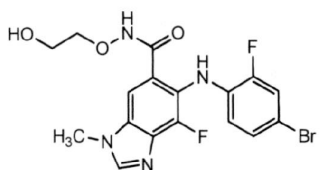
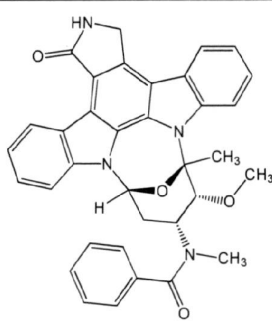
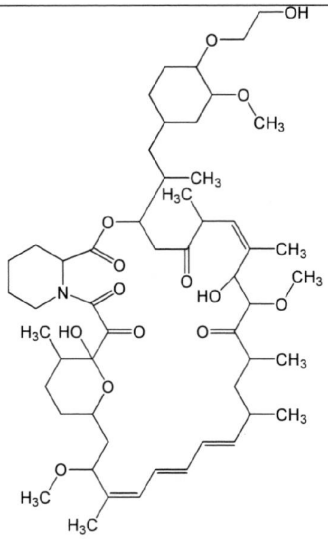
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A28	WO 2010/101849	
A29 エンコラフェニブ	WO 2011/025927	
A30	WO 2011/101409	
A31	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8,735,551	HER3 に対する ヒトモノクローナル抗体
A32	WO 2014/160160 Ab: 12425 (表 1, パラグラフ [00191] 参照) リンカー: SMCC (パラグラフ [00117] 参照) ペイロード: DM1 (パラグラフ [00111] 参照) 請求項 29 も 参照のこと	抗体薬物複合体 (ADC)

10

20

30

40

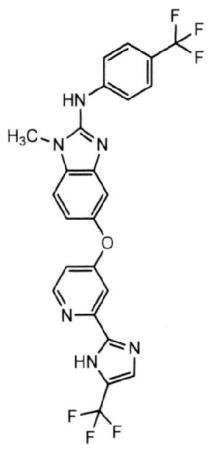
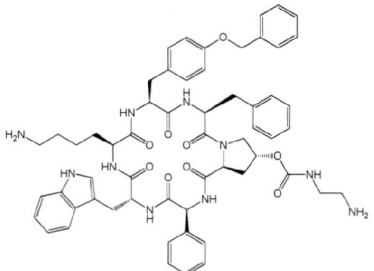
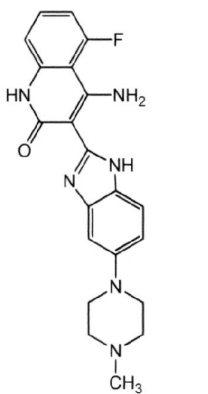
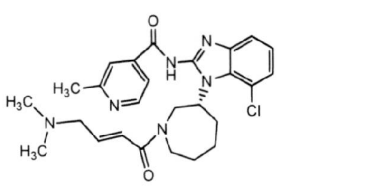
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A33	WO 2004/045532	M-CSF に対するモノクロー ナル抗体または Fab
A34 ビニメチニブ	WO 2003/077914	
A35 ミドスタウリン	WO 2003/037347 EP 1441737 US 2012/252785	
A36 エベロリムス AFINITOR (登録商 標)	WO 2014/085318	

10

20

30

40

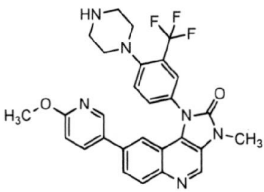
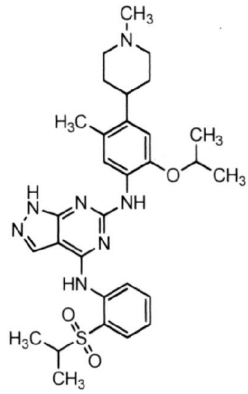
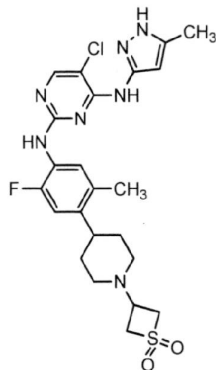
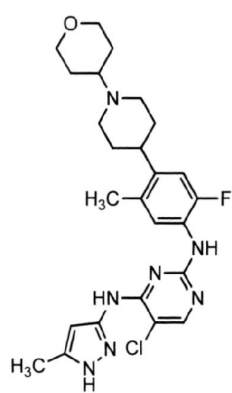
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A37	WO 2007/030377 US 7,482,367	
A38 パシレオチドジア スパルタート SIGNIFOR (登録商 標)	W02002/010192 US 7,473,761	
A39 ドビチニブ	WO 2009/115562 US 8,563,556	
A40	WO 2013/184757	

10

20

30

40

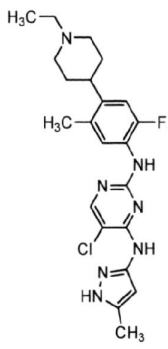
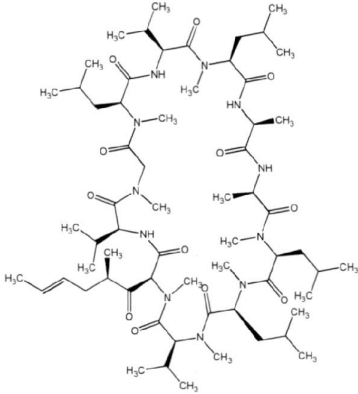
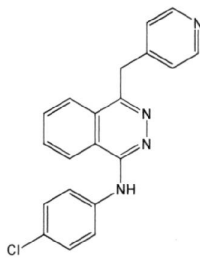
化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A41	WO 2006/122806	
A42	WO 2008/073687 US 8,372,858	
A43	WO 2010/002655 US 8,519,129	
A44	WO 2010/002655 US 8,519,129	

10

20

30

40

化合物名称/ 一般名	特許/文献	化合物構造
A45	WO 2010/002655	
A46 バルスポダール (Valspodar) AMDRAY (商標)	EP 296122	
A47 コハク酸バタラニ ブ	WO 98/35958	 コハク酸
A48	W02014/141104	IDH 阻 害 剤
A49	W02013/171639 W02013/171640 W02013/171641 W02013/171642	BCR-ABL 阻 害 剤
A50	W02014/151616	cRAF 阻 害 剤
A51	W02015/066188	ERK1/2 ATP 拮抗阻害剤

10

20

30

40

【0351】

免疫調節性細胞株

「不活化腫瘍細胞」とは、当該細胞の分裂を防ぐように処理された腫瘍細胞（当該患者にとって「自己」または「同種異系」のいずれか）を意味する。本発明の目的のため、か

50

かる細胞はそれらの免疫原性及びそれらの代謝活性を保つ。かかる腫瘍細胞は、がん治療の一部として、患者内で発現される導入遺伝子を発現するように遺伝子操作される。従って、本発明の組成物またはワクチンは、治療を受ける患者にとって自己または同種異系の新生（例えば、腫瘍）細胞を含み、最も好ましくは、該患者を苦しめているのと同じ一般型の腫瘍細胞である。例えば、メラノーマに罹患している患者は通常、メラノーマ由来の遺伝子操作された細胞を投与される。本発明で使用される腫瘍細胞の不活化方法、例えば、照射の使用は、当技術分野では周知である。

【0352】

いくつかの実施形態では、本発明の不活化腫瘍細胞は、1つ以上の熱ショックタンパク質を発現及び分泌するように操作される。例えば、gp96-Ig融合タンパク質が、免疫反応を刺激するために発現及び分泌される場合がある（Yamazaki et al., The Journal of Immunology, 1999, 163: 5178-5182; Strbo et al., Immunol Res. 2013 Dec; 57(1-3): 311-25）。いくつかの実施形態では、該不活化腫瘍細胞は、gp96-Ig融合タンパク質を発現及び分泌するように操作される。

10

【0353】

本発明の不活化腫瘍細胞は、1つ以上の副刺激分子や薬剤と一緒に当該患者に投与される。好ましい副刺激剤は、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激する1つ以上のサイトカインを含む。かかる副刺激剤を評価する方法は、文献で周知である。DCの誘導及び成熟は、通常、刺激後のCD80及びCD86等の特定の膜分子の発現の増加によって、及び／またはIL-12及びI型インターフェロン等の炎症性サイトカインの分泌によって評価される。

20

【0354】

好ましい実施形態では、該不活化腫瘍細胞自体は、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激する1つ以上のサイトカインを発現及び分泌するように操作される。本発明は、模範的な面で、GM-CSFの使用に関して記載される。従って、例として、該腫瘍細胞は、米国特許第5,637,483号、第5,904,920号、第6,277,368号、及び第6,350,445号、ならびに米国特許出願第20100150946号に記載の通り、GM-CSFをコードする導入遺伝子を発現し得る。膀胱がんの治療用のGM-CSF発現遺伝子操作がん細胞または「サイトカイン発現細胞ワクチン」の形態は、米国特許第6,033,674号及び第5,985,290号に記載されている。

30

【0355】

GM-CSFの代わりに、またはそれと一緒に、かかる不活化腫瘍細胞及び／またはバイスタンダー細胞によって発現され得る他の適切なサイトカインとしては、1つ以上のCD40リガンド、FLT-3リガンド、IL-12、CCL3、CCL20、及びCCL21が挙げられるがこれらに限定されない。このリストは、限定することを意図しない。

【0356】

当該対象に投与される該不活化腫瘍細胞は、1つ以上の目的のサイトカインを発現することが好ましいが、該腫瘍細胞株は、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激する1つ以上のサイトカインを発現及び分泌する不活化バイスタンダー細胞株を伴う場合がある。該バイスタンダー細胞株は、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激するサイトカインのすべてを与える場合があるか、または、該不活化腫瘍細胞によって発現及び分泌される、樹状細胞の誘導、動員、及び／または成熟を刺激するサイトカインを補う場合がある。例として、免疫調節性サイトカイン発現バイスタンダー細胞株は、米国特許第6,464,973号及び第8,012,469号、Desseault et al., Ann. Surg. Oncol. 14: 869-84, 2007, ならびにEager and Nemunaitis, Mol. Ther. 12: 18-27, 2005に開示されている。

40

【0357】

「顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）ポリペプチド」とは、免疫

50

調節活性を有し、GenBankアクセッション番号AAA52122.1と少なくとも約85%のアミノ酸配列同一性を有するサイトカインまたはその断片を意味する。

【0358】

ワクチン

特定の実施形態では、該CDN組成物は、1つ以上の所定の抗原に対する免疫反応を刺激することを目的とする1つ以上のワクチンとともに投与される。本発明で用途を見出し得る標的抗原の例を以下の表に記載する。該標的抗原はまた、該表に記載の抗原の免疫学的に活性な部分を含む断片または融合ポリペプチドであってもよい。このリストは、限定することを意図しない。

表1. 抗原

【0359】

【表 2】

抗原	参照
腫瘍抗原	
メソテリン	GenBank アクセッション番号 NM_005823; U40434; NM_013404; BC003512 (例えば、Hassan, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:3937-3942; Muminova, et al. (2004) BMC Cancer 4:19; Iacobuzio-Donahue, et al. (2003) Cancer Res. 63:8614-8622 も参照の こと).
ウィルムス腫瘍 1 関連タンパク質 (Wt-1), イソ型 A;イソ型 B;イソ型 C;イソ型 D を含む.	WT-1 イソ型 A (GenBank アクセッシ ョン番号 NM_000378; NP_000369). WT-1 イソ型 B (GenBank アクセッシ ョン番号 NM_024424; NP_077742). WT-1 イソ型 C (GenBank アクセッシ ョン番号 NM_024425; NP_077743). WT-1 イソ型 D (GenBank アクセッシ ョン番号 NM_024426; NP_077744).
Stratum corneum キモトリプシン 酵素 (SCCE), 及びその変異体.	GenBank アクセッション番号 NM_005046; NM_139277; AF332583. 例えば、Bondurant, et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:3446-3454; Santin, et al. (2004) Gynecol. Oncol. 94:283-288; Shigemasa, et al. (2001) Int. J. Gynecol. Cancer 11:454-461; Sepehr, et al. (2001) Oncogene 20:7368-7374 も参照のこ と。
MHC クラス I 鎖関連プロテイン A (MICA); MHC クラス I 鎖関連プロテ イン B (MICB).	例えば、Groh, et al. (2005) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102:6461-6466 参照; GenBank アクセッション番号 NM_000247; BC_016929; AY750850; NM_005931.
ガストリン及びガストリン由来ペ プチド;ガストリン/CCK-2 受容体 (CCK-B としても知られる).	Harris, et al. (2004) Cancer Res. 64:5624-5631; Gilliam, et al. (2004) Eur. J. Surg. Oncol. 30:536-543; Laheru and Jaffee (2005) Nature Reviews Cancer 5:459-467.

10

20

30

40

抗原	参照
グリピカン-3 (例えば、肝細胞がん及びメラノーマの抗原).	GenBank アクセッション番号 NM_004484. Nakatsura, et al. (2003) Biochem. Biophys. Res. Commun. 306:16-25; Capurro, et al. (2003) Gastroenterol. 125:89-97; Nakatsura, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:6612-6621).
コアクトシン様タンパク質.	Nakatsura, et al. (2002) Eur. J. Immunol. 32:826-836; Laheru and Jaffee (2005) Nature Reviews Cancer 5:459-467.
前立腺幹細胞抗原 (PSCA).	GenBank アクセッション番号 AF043498; AR026974; AR302232 (例えば、Argani, et al. (2001) Cancer Res. 61:4320-4324; Christiansen, et al. (2003) Prostate 55:9-19; Fuessel, et al. (2003) 23:221-228 も参照のこと).
前立腺酸性フォスファターゼ (PAP); 前立腺特異抗原 (PSA); PSM; PSMA.	Small, et al. (2000) J. Clin. Oncol. 18:3894-3903; Altwein and Luboldt (1999) Urol. Int. 63:62-71; Chan, et al. (1999) Prostate 41:99-109; Ito, et al. (2005) Cancer 103:242-250; Schmittgen, et al. (2003) Int. J. Cancer 107:323-329; Millon, et al. (1999) Eur. Urol. 36:278-285.
前立腺の 6 回膜貫通型上皮抗原 (STEAP).	例えば、Machlenkin, et al. (2005) Cancer Res. 65:6435-6442 参照; GenBank アクセッション番号 NM_018234; NM_001008410; NM_182915; NM_024636; NM_012449; BC011802.
前立腺がん腫瘍抗原-1 (PCTA-1).	例えば、Machlenkin, et al. (2005) Cancer Res. 65:6435-6442 参照; GenBank アクセッション番号 L78132.
前立腺腫瘍誘発遺伝子-1 (PTI-1).	例えば、Machlenkin, et al. (2005) Cancer Res. 65:6435-6442 参照).
G タンパク質共役型受容体と相同性を有する前立腺特異的遺伝子.	例えば、Machlenkin, et al. (2005) Cancer Res. 65:6435-6442 参照).

10

20

30

40

抗原	参照
プロスターゼ (Prostase) (アントロゲン (antrogen) 調節セリンプロテアーゼ).	例えば、Machlenkin, et al. (2005) Cancer Res. 65:6435-6442 参照; GenBank アクセッション番号 BC096178; BC096176; BC096175.
プロテイナーゼ 3.	GenBank アクセッション番号 X55668.
がん精巢抗原、例えば、NY-ESO-1; SCP-1; SSX-1; SSX-2; SSX-4; GAGE, CT7; CT8; CT10; MAGE-1; MAGE-2; MAGE-3; MAGE-4; MAGE-6; LAGE-1.	GenBank アクセッション番号 NM_001327 (NY-ESO-1) (例えば、Li, et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:1809-1814; Chen, et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 101(25):9363-9368; Kubuschok, et al. (2004) Int. J. Cancer. 109:568-575; Scanlan, et al. (2004) Cancer Immun. 4:1; Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047; Scanlan, et al. (2000) Cancer Lett. 150:155-164; Dalerba, et al. (2001) Int. J. Cancer 93:85-90; Ries, et al. (2005) Int. J. Oncol. 26:817-824 も参照のこと。
MAGE-A1, MAGE-A2; MAGE-A3; MAGE-A4; MAGE-A6; MAGE-A9; MAGE-A10; MAGE-A12; GAGE-3/6; NT-SAR-35; BAGE; CA125.	Otte, et al. (2001) Cancer Res. 61:6682-6687; Lee, et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100:2651-2656; Sarcevic, et al. (2003) Oncology 64:443-449; Lin, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:5708-5716.
GAGE-1; GAGE-2; GAGE-3; GAGE-4; GAGE-5; GAGE-6; GAGE-7; GAGE-8; GAGE-65; GAGE-11; GAGE-13; GAGE-7B.	De Backer, et al. (1999) Cancer Res. 59:3157-3165; Scarcella, et al. (1999) Clin. Cancer Res. 5:335-341.
HIP1R; LMNA; KIAA1416; Seb4D; KNSL6; TRIP4; MBD2; HCAC5; MAGEA3.	Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047.
DAM 遺伝子ファミリー、例えば、DAM-1; DAM-6.	Fleishhauer, et al. (1998) Cancer Res. 58:2969-2972.
RCAS1.	Enjoji, et al. (2004) Dig. Dis. Sci. 49:1654-1656.

10

20

30

40

抗原	参照
RU2.	Van Den Eynde, et al. (1999) J. Exp. Med. 190:1793-1800.
CAMEL.	Slager, et al. (2004) J. Immunol. 172:5095-5102; Slager, et al. (2004) Cancer Gene Ther. 11:227-236.
結腸がん関連抗原、例えば、 NY-CO-8; NY-CO-9; NY-CO-13; NY-CO-16; NY-CO-20; NY-CO-38; NY-CO-45; NY-CO-9/HDAC5; NY-CO-41/MBD2; NY-CO-42/TRIP4; NY-CO-95/KIAA1416; KNSL6; seb4D.	Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047.
N-アセチルグルコサミニルトラン フェラーゼ V (N-Acetylglucosaminyltransferase V) (GnT-V).	Dosaka-Akita, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:1773-1779.
伸長因子 2 変異 (ELF2M).	Renkvist, et al. (2001) Cancer Immunol Immunother. 50:3-15.
HOM-MEL-40/SSX2	Neumann, et al. (2004) Int. J. Cancer 112:661-668; Scanlan, et al. (2000) Cancer Lett. 150:155-164.
BRDT.	Scanlan, et al. (2000) Cancer Lett. 150:155-164.
SAGE; HAGE.	Sasaki, et al. (2003) Eur. J. Surg. Oncol. 29:900-903.
RAGE.	例えば、Li, et al. (2004) Am. J. Pathol. 164:1389-1397; Shirasawa, et al. (2004) Genes to Cells 9:165-174 参照。
MUM-1 (メラノーマユビキタス変 異) (melanoma ubiquitous mutated); MUM-2; MUM-2 Arg-Gly 変異; MUM-3.	Gueguen, et al. (1998) J. Immunol. 160:6188-6194; Hirose, et al. (2005) Int. J. Hematol. 81:48-57; Baurain, et al. (2000) J. Immunol. 164:6057-6066; Chiari, et al. (1999) Cancer Res. 59:5785-5792.
メラノーマの LDLR/FUT 融合タン パク質抗原.	Wang, et al. (1999) J. Exp. Med. 189:1659-1667.
腎臓がん抗原の NY-REN シリーズ.	Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047; Scanlan, et al. (1999) Cancer Res. 59:456-464.

10

20

30

40

抗原	参照
乳がん抗原の NY-BR シリーズ、例えば、NY-BR-62; NY-BR-75; NY-BR-85; NY-BR-62; NY-BR-85.	Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047; Scanlan, et al. (2001) Cancer Immunity 1:4.
BRCA-1; BRCA-2.	Stolier, et al. (2004) Breast J. 10:475-480; Nicoletto, et al. (2001) Cancer Treat Rev. 27:295-304.
DEK/CAN 融合タンパク質.	Von Lindern, et al. (1992) Mol. Cell. Biol. 12:1687-1697.
Ras、例えば、野生型 ras, コドン 12, 13, 59, または 61 に変異、例えば、変異 G12C; G12D; G12R; G12S; G12V; G13D; A59T; Q61H を有する ras. K-RAS; H-RAS; N-RAS.	GenBank アクセッション番号 P01112; P01116; M54969; M54968; P01111; P01112; K00654. 例えば、GenBank アクセッション番号 M26261; M34904; K01519; K01520; BC006499; NM_006270; NM_002890; NM_004985; NM_033360; NM_176795; NM_005343 も参照のこと。
BRAF (RAF のイソ型).	Tannapfel, et al. (2005) Am. J. Clin. Pathol. 123:256-260; Tsao and Sober (2005) Dermatol. Clin. 23:323-333.
メラノーマ抗原, HST-2 メラノーマ細胞抗原を含む.	GenBank アクセッション番号 NM_206956; NM_206955; NM_206954; NM_206953; NM_006115; NM_005367; NM_004988; AY148486; U10340; U10339; M77481. 例えば、Suzuki, et al. (1999) J. Immunol. 163:2783-2791 参照.
スルビビン	GenBank アクセッション番号 AB028869; U75285 (例えば、Tsuruma, et al. (2004) J. Translational Med. 2:19 (11 pages); Pisarev, et al. (2003) Clin. Cancer Res. 9:6523-6533; Siegel, et al. (2003) Br. J. Haematol. 122:911-914; Andersen, et al. (2002) Histol. Histopathol. 17:669-675 も参照のこと).
MDM-2	NM_002392; NM_006878 (例えば、Mayo, et al. (1997) Cancer Res. 57:5013-5016; Demidenko and

10

20

30

40

抗原	参照
	Blagosklonny (2004) Cancer Res. 64:3653-3660 も参照のこと).
メチル-CpG-結合タンパク質 (MeCP2; MBD2).	Muller, et al. (2003) Br. J. Cancer 89:1934-1939; Fang, et al. (2004) World J. Gastroenterol. 10:3394-3398.
NA88-A.	Moreau-Aubry, et al. (2000) J. Exp. Med. 191:1617-1624.
ヒストンデアセチラーゼ (HDAC)、例えば、HDAC5.	Waltregny, et al. (2004) Eur. J. Histochem. 48:273-290; Scanlan, et al. (2002) Cancer Res. 62:4041-4047.
シクロフィリン B (Cyp-B).	Tamura, et al. (2001) Jpn. J. Cancer Res. 92:762-767.
CA 15-3; CA 27.29.	Clinton, et al. (2003) Biomed. Sci. Instrum. 39:408-414.
熱ショックタンパク質 Hsp70.	Faure, et al. (2004) Int. J. Cancer 108:863-870.
GAGE/PAGE ファミリー、例えば、PAGE-1; PAGE-2; PAGE-3; PAGE-4; XAGE-1; XAGE-2; XAGE-3.	Brinkmann, et al. (1999) Cancer Res. 59:1445-1448.
MAGE-A, B, C, 及び D ファミリー. MAGE-B5; MAGE-B6; MAGE-C2; MAGE-C3; MAGE-3; MAGE-6.	Lucas, et al. (2000) Int. J. Cancer 87:55-60; Scanlan, et al. (2001) Cancer Immun. 1:4.
キネシン 2; TATAエレメント調節因子 1; 腫瘍タンパク質 D53; NY	Scanlan, et al. (2001) Cancer Immun. 30:1-4.
アルファ-フェトプロテイン (AFP)	Grimm, et al. (2000) Gastroenterol. 119:1104-1112.
SART1; SART2; SART3; ART4.	Kumamuru, et al. (2004) Int. J. Cancer 108:686-695; Sasatomi, et al. (2002) Cancer 94:1636-1641; Matsumoto, et al. (1998) Jpn. J. Cancer Res. 89:1292-1295; Tanaka, et al. (2000) Jpn. J. Cancer Res. 91:1177-1184.
メラノーマ優先発現抗原 (PRAME).	Matsushita, et al. (2003) Leuk. Lymphoma 44:439-444; Oberthuer, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:4307-4313.

10

20

30

40

抗原	参照
がん胎児抗原 (CEA), CAP1-6D エンハンサーアゴニストペプチド.	GenBank アクセッション番号 M29540; E03352; X98311; M17303 (例えば、Zaremba (1997) Cancer Res. 57:4570-4577; Sarobe, et al. (2004) Curr. Cancer Drug Targets 4:443-454; Tsang, et al. (1997) Clin. Cancer Res. 3:2439-2449; Fong, et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:8809-8814 も参照のこと).
HER-2/neu.	Disis, et al. (2004) J. Clin. Immunol. 24:571-578; Disis and Cheever (1997) Adv. Cancer Res. 71:343-371.
Cdk4; cdk6; p16 (INK4); Rb タンパク質.	Ghazizadeh, et al. (2005) Respiration 72:68-73; Ericson, et al. (2003) Mol. Cancer Res. 1:654-664.
TEL; AML1; TEL/AML1.	Stams, et al. (2005) Clin. Cancer Res. 11:2974-2980.
テロメラゼ (TERT).	Nair, et al. (2000) Nat. Med. 6:1011-1017.
707-AP.	Takahashi, et al. (1997) Clin. Cancer Res. 3:1363-1370.
アネキシン、例えば、アネキシン II.	Zimmerman, et al. (2004) Virchows Arch. 445:368-374.
BCR/ABL; BCR/ABL p210; BCR/ABL p190; CML-66; CML-28.	Cobaldda, et al. (2000) Blood 95:1007-1013; Hakansson, et al. (2004) Leukemia 18:538-547; Schwartz, et al. (2003) Semin. Hematol. 40:87-96; Lim, et al. (1999) Int. J. Mol. Med. 4:665-667.
BCL2; BLC6; CD10 タンパク質.	Iqbal, et al. (2004) Am. J. Pathol. 165:159-166.
CDC27 (これはメラノーマ抗原である).	Wang, et al. (1999) Science 284:1351-1354.
精子タンパク質 17 (SP17); 14-3-3-ゼータ; MEMD; KIAA0471; TC21.	Arora, et al. (2005) Mol. Carcinog. 42:97-108.
チロシナーゼ関連タンパク質 1 及び 2 (TRP-1 及び TRP-2).	GenBank アクセッション番号 NM_001922. (例えば、Bronte, et al. (2000) Cancer Res. 60:253-258 も参

10

20

30

40

抗原	参照
	照のこと).
Gp100/pmel-17.	GenBank アクセション番号 AH003567; U31798; U31799;U31807;U31799 (例えば、 Bronte, et al. (2000) Cancer Res. 60:253-258 も参照のこと).
TARP.	例えば、Clifton, et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101:10166-10171; Virok, et al. (2005) Infection Immunity 73:1939-1946 参照.
チロシナーゼ関連タンパク質 1 及 び 2 (TRP-1 及び TRP-2).	GenBank アクセション番号 NM_001922. (例えば、Bronte, et al. (2000) Cancer Res. 60:253-258 も参 照のこと).
メラノコルチン 1 受容体 (MC1R); MAGE-3; gp100; チロシナーゼ; ド パクロムトートメララーゼ (TRP-2); MART-1.	Salazar-Onfray, et al. (1997) Cancer Res. 57:4348-4355; Reynolds, et al. (1998) J. Immunol. 161:6970-6976; Chang, et al. (2002) Clin. Cancer Res. 8:1021-1032.
MUC-1; MUC-2.	例えば、Davies, et al. (1994) Cancer Lett. 82:179-184; Gambus, et al. (1995) Int. J. Cancer 60:146-148; McCool, et al. (1999) Biochem. J. 341:593-600 参照.
Spas-1.	Allison らの米国公開特許出願第 20020150588 号
CASP-8; FLICE; MACH.	Mandruzzato, et al. (1997) J. Exp. Med. 186:785-793.
CEACAM6; CAP-1.	Duxbury, et al. (2004) Biochem. Biophys. Res. Commun. 317:837-843; Morse, et al. (1999) Clin. Cancer Res. 5:1331-1338.
HMGB1 (DNA 結合タンパク質及びサ イトカイン).	Brezniceanu, et al. (2003) FASEB J. 17:1295-1297.
ETV6/AML1.	Codrington, et al. (2000) Br. J. Haematol. 111:1071-1079.
変異及び野生型大腸腺腫症 (APC); ベータ-カテニン; c-met; p53; E-	Clements, et al. (2003) Clin. Colorectal Cancer 3:113-120;

10

20

30

40

抗原	参照	
カドヘリン; シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2).	Gulmann, et al. (2003) Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. 11:230-237; Jungck, et al. (2004) Int. J. Colorectal. Dis. 19:438-445; Wang, et al. (2004) J. Surg. Res. 120:242-248; Abutaily, et al. (2003) J. Pathol. 201:355-362; Liang, et al. (2004) Br. J. Surg. 91:355-361; Shirakawa, et al. (2004) Clin. Cancer Res. 10:4342-4348.	10
mAB G250 結合腎細胞がん抗原.	Mulders, et al. (2003) Urol. Clin. North Am. 30:455-465; Steffens, et al. (1999) Anticancer Res. 19:1197-1200.	
EphA2	例えば、米国特許公開第 2005/0281783 A1 号参照; Genbank アクセッション番号 NM_004431 (ヒト); Genbank アクセッション番号 NM_010139 (マウス); Genbank アクセッション番号 AB038986 (ニワトリ, 部分配列); GenBank アクセッション番号 NP_004422, AAH37166, 及び AAA53375 (ヒト); GenBank アクセッション番号 NP_034269 (マウス), AAH06954 (マウス), XP_345597 (ラット), 及び BAB63910 (ニワトリ).	20
EGFRvIII	例えば、WO/2012/068360 参照	30
Francisella tularensis 抗原		
Francisella tularensis A 及び B.	亜種 Schu S4 完全ゲノム (GenBank アクセッション番号 AJ749949); 亜種 Schu 4 完全ゲノム (GenBank アクセッション番号 NC_006570). 外膜タンパク質 (43 kDa) Bevanger, et al. (1988) J. Clin. Microbiol. 27:922-926; Porsch-Ozcurumez, et al. (2004) Clin. Diagnostic. Lab. Immunol. 11:1008-1015). F. tularensis の抗原成分は、例えば、80 抗原を含み、10 kDa 及び 60 kDa のシャペロニン (Havlasova, et al.	40

抗原	参照	
	(2002) Proteomics 2:857-86), ヌクレオシド二リン酸キナーゼ, イソクエン酸デヒドロゲナーゼ, RNA 結合タンパク質 Hfq, シャペロン ClpB (Havlasova, et al. (2005) Proteomics 5:2090-2103)を含む. 例えば、Oyston and Quarry (2005) Antonie Van Leeuwenhoek 87:277-281; Isherwood, et al. (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 57:1403-1414; Biagini, et al. (2005) Anal. Bioanal. Chem. 382:1027-1034 も参照のこと.	10
マラリア抗原		
スポロゾイト周囲タンパク (CSP); SSP2; HEP17; <i>P. falciparum</i> に見られる Exp-1 オルソログ ;及び LSA-1.	例えば、Haddad, et al. (2004) Infection Immunity 72:1594-1602; Hoffman, et al. (1997) Vaccine 15:842-845; Oliveira-Ferreira and Daniel-Ribeiro (2001) Mem. Inst. Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 96:221-227 参照. CSP (例えば、GenBank アクセッション番号 AB121024 参照). SSP2 (例えば、GenBank アクセッション番号 AF249739 参照). LSA-1 (例えば、GenBank アクセッション番号 Z30319 参照).	20
リング感染赤血球表面タンパク質 (RESA); メロゾイト表面タンパク質 2 (MSP2); Spf66; メロゾイト表面タンパク質 1 (MSP1); 195A; BVp42.	例えば、Stirnadel, et al. (2000) Int. J. Epidemiol. 29:579-586; Krzych, et al. (1995) J. Immunol. 155:4072-4077 参照. Good, et al. (2004) Immunol. Rev. 201:254-267; Good, et al. (2004) Ann. Rev. Immunol. 23:69-99 も参照のこと. MSP2 (例えば、GenBank アクセッション番号 X96399; X96397 参照). MSP1 (例えば、GenBank アクセッション番号 X03371 参照). RESA (例えば、GenBank アクセッション番号 X05181; X05182 参照).	30
頂端膜抗原 1 (AMA1).	例えば、Gupta, et al. (2005) Protein Expr. Purif. 41:186-198	40

抗原	参照
	参照. AMA1 (例えば、GenBank アクセ ッション番号 A`13; AJ494905; AJ490565 参照).
ウイルス及びウイルス抗原	
A 型肝炎	GenBank アクセッション番号、例え ば、NC_001489; AY644670; X83302; K02990; M14707.
B 型肝炎	完全ゲノム (例えば、GenBank アクセ ッション番号 AB214516; NC_003977; AB205192; AB205191; AB205190; AJ748098; AB198079; AB198078; AB198076; AB074756 参照).
C 型肝炎	完全ゲノム (例えば、GenBank アクセ ッション番号 NC_004102; AJ238800; AJ238799; AJ132997; AJ132996; AJ000009; D84263 参照).
D 型肝炎	GenBank アクセッション番号、例え ば、NC_001653; AB118847; AY261457.
ヒト・パピローマウイルス, すべての 200+ 亜型を含む (16 のグ ループに分類される)、例えば、ハ イリスク亜型 16, 18, 30, 31, 33, 45 を含む.	例えば、Trimble, et al. (2003) Vaccine 21:4036-4042; Kim, et al. (2004) Gene Ther. 11:1011-1018; Simon, et al. (2003) Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 109:219-223; Jung, et al. (2004) J. Microbiol. 42:255-266; Damasus-Awatai and Freeman-Wang (2003) Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 15:473-477; Jansen and Shaw (2004) Annu. Rev. Med. 55:319-331; Roden and Wu (2003) Expert Rev. Vaccines 2:495-516; de Villiers, et al. (2004) Virology 324:17-24; Hussain and Paterson (2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:577-586; Molijn, et al. (2005) J. Clin. Virol. 32 (Suppl. 1) S43-S51 参照. GenBank アクセシ ョン番号 AY686584; AY686583; AY686582; NC_006169; NC_006168; NC_006164; NC_001355; NC_001349; NC_005351; NC_001596).
ヒト T 細胞リンパ向性ウイルス	例えば、Capdepon, et al. (2005)

10

20

30

40

抗原	参照
(HTLV) I 及び II 型, HTLV I 型 Ⅱ型コスモポリタン, 中 央アフリカ, 及びオーストロ-メ ラネシア, ならびに HTLV II 型 Ⅱ型 Iia, Iib, Iic, 及び Iid を含む.	AIDS Res. Hum. Retrovirus 21:28-42; Bhigjee, et al. (1999) AIDS Res. Hum. Restrovirus 15:1229-1233; Vandamme, et al. (1998) J. Virol. 72:4327-4340; Vallejo, et al. (1996) J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 13:384-391 参照. HTLV I 型 (例えば、GenBank アクセ ッション番号 AY563954; AY563953 参 照. HTLV II 型 (例えば、GenBank ア クセッション番号 L03561; Y13051; AF139382 参照).
コロナウイルス科, コロナウイルス、例えば、SARS-コ ロナウイルス (SARS-CoV)、及びトロ ウイルスを含む.	例えば、Brian and Baric (2005) Curr. Top. Microbiol. Immunol. 287:1-30; Gonzalez, et al. (2003) Arch. Virol. 148:2207-2235; Smits, et al. (2003) J. Virol. 77:9567-9577; Jamieson, et al. (1998) J. Infect. Dis. 178:1263-1269 参照 (GenBank アクセ ッション番号 AY348314; NC_004718; AY394850).
風疹ウイルス.	GenBank アクセッション番号 NC_001545; AF435866.
ムンプスウイルス, 遺伝子型 A, C, D, G, H, 及び I を 含む.	例えば、Orvell, eta l. (2002) J. Gen. Virol. 83:2489-2496 参照. 例 えば、GenBank アクセッション番号 AY681495; NC_002200; AY685921; AF201473 参照.
コクサッキーA ウイルス 血清型 1, 11, 13, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 及び 24 を含む (ヒト エンテロウイルス C; HEV-C として も知られる).	例えば、Brown, et al. (2003) J. Virol. 77:8973-8984 参照. GenBank アクセッション番号 AY421768; AY790926; X67706.
コクサッキーB ウイルス, Ⅱ型 1-6 を含む.	例えば、Ahn, et al. (2005) J. Med. Virol. 75:290-294; Patel, et al. (2004) J. Virol. Methods 120:167-172; Rezig, et al. (2004) J. Med. Virol. 72:268-274 参照. GenBank アクセッション番号 X05690.
ヒトエンテロウイルス,	例えば、Oberste, et al. (2004) J.

10

20

30

40

抗原	参照
例えば、ヒトエンテロウイルス A (HEV-A, CAV2 から CAV8, CAV10, CAV12, CAV14, CAV16, 及び EV71) を含み、また、HEV-B (CAV9, CBV1 から CBV6, E1 から E7, E9, E11 から E21, E24 から E27, E29 から E33, 及び EV69 ならびに E73), ならびに HEV も含む。	Virol. 78:855-867 参照. ヒトエンテロウイルス A (GenBank アクセッション番号 NC_001612); ヒトエンテロウイルス B (NC_001472); ヒトエンテロウイルス C (NC_001428); ヒトエンテロウイルス D (NC_001430). サルエンテロウイルス A (GenBank アクセッション番号 NC_003988).
ポリオウイルス PV1, PV2, 及び PV3 を含む。	例えば、He, et al. (2003) J. Virol. 77:4827-4835; Hahsido, et al. (1999) Microbiol. Immunol. 43:73-77 参照. GenBank アクセッション番号 AJ132961 (1 型); AY278550 (2 型); X04468 (3 型).
ウイルス脳炎群ウイルス, ウマ脳炎, ベネズエラウマ脳炎 (VEE) (亜型 IA, IB, IC, ID, IIIC, IIID 等), 東部ウマ脳炎 (EEE), 西部ウマ脳炎 (WEE), セントルイス脳炎, マーレーバレー (オーストラリア) 脳炎, 日本脳炎, 及びダニ媒介脳炎を含む。	例えば、Hoke (2005) Mil. Med. 170:92-105; Estrada-Franco, et al. (2004) Emerg. Infect. Dis. 10:2113-2121; Das, et al. (2004) Antiviral Res. 64:85-92; Aguilar, et al. (2004) Emerg. Infect. Dis. 10:880-888; Weaver, et al. (2004) Arch. Virol. Suppl. 18:43-64; Weaver, et al. (2004) Annu. Rev. Entomol. 49:141-174 参照. 東部ウマ脳炎 (GenBank アクセッション番号 NC_003899; AY722102); 西部ウマ脳炎 (NC_003908).
ヒトヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス (CMV), エプスタイン・バーウイルス (EBV), ヒトヘルペスウイルス-1 (HHV-1), HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5, HHV-6, HHV-7, HHV-8, ヘルペス B ウイルス, 単純ヘルペスウイルス 1 型及び 2 型 (HSV-1, HSV-2), ならびに水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) を含む。	例えば、Studahl, et al. (2000) Scand. J. Infect. Dis. 32:237-248; Padilla, et al. (2003) J. Med. Virol. 70 (Suppl. 1) S103-S110; Jainkittivong and Langlais (1998) Oral Surg. Oral Med. 85:399-403 参照. GenBank Nos. NC_001806 (ヘルペスウイルス 1); NC_001798 (ヘルペスウイルス 2); X04370 及び NC_001348 (ヘルペスウイルス 3); NC_001345 (ヘルペスウイルス 4); NC_001347 (ヘルペスウイルス 5); X83413 及び NC_000898 (ヘルペスウイルス 6); NC_001716 (ヘルペスウイルス 7).

10

20

30

40

抗原	参照	
	ヒトヘルペスウイルス 6 型及び 7 型 (HHV-6; HHV-7) は例えば、 Padilla, et al. (2003) J. Med. Virol. 70 (Suppl. 1) S103-S110 によって開示されている。 亜型 A-E を含めたヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) は例えば、 Treurnicht, et al. (2002) J. Med. Virol. 66:235-240 に開示されている。	10
HIV-1 グループ M (亜型 A から J を含む) 及びグループ O (任意の区別できる亜型を含む) を含む (HIV-2, 亜型 A-E を含む)。	例えば Smith, et al. (1998) J. Med. Virol. 56:264-268 参照。 例えば、 GenBank アクセッション番号 DQ054367; NC_001802; AY968312; DQ011180; DQ011179; DQ011178; DQ011177; AY588971; AY588970; AY781127; AY781126; AY970950; AY970949; AY970948; X61240; AJ006287; AJ508597; 及び AJ508596 も参照のこと。	20
エプスタイン・バーウイルス (EBV), 亜型 A 及び B を含む。	例えば、 Peh, et al. (2002) Pathology 34:446-450 参照。 エプスタイン・バーウイルス株 B95-8 (GenBank アクセッション番号 V01555)。	
レオウイルス, 血清型ならびに株 1, 2, 及び 3, 1 型 Lang, 2 型 Jones, 及び 3 型 Dearing を含む。	例えば、 Barthold, et al. (1993) Lab. Anim. Sci. 43:425-430; Roner, et al. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:12362-12366; Kedl, et al. (1995) J. Virol. 69:552-559 参照。 GenBank アクセッション番号 K02739 (シグマ-3 遺伝子表面タンパク質)。	30
サイトメガロウイルス (CMV) 亜型は CMV 亜型 I-VII を含む。	例えば、 Chern, et al. (1998) J. Infect. Dis. 178:1149-1153; Vilas Boas, et al. (2003) J. Med. Virol. 71:404-407; Trincado, et al. (2000) J. Med. Virol. 61:481-487 参照。 GenBank アクセッション番号 X17403。	40

抗原	参照
ライノウイルス, すべての亜型を含む.	ヒトラインウイルス 2 (GenBank アクセッション番号 X02316); ヒトラインウイルス B (GenBank アクセッション番号 NC_001490); ヒトラインウイルス 89 (GenBank アクセッション番号 NC_001617); ヒトラインウイルス 39 (GenBank アクセッション番号 AY751783).
アデノウイルス, すべての亜型を含む.	AY803294; NC_004001; AC_000019; AC_000018; AC_000017; AC_000015; AC_000008; AC_000007; AC_000006; AC_000005; AY737798; AY737797; NC_003266; NC_002067; AY594256; AY594254; AY875648; AJ854486; AY163756; AY594255; AY594253; NC_001460; NC_001405; AY598970; AY458656; AY487947; NC_001454; AF534906; AY45969; AY128640; L19443; AY339865; AF532578.
フィロウイルス, マールブルグウイルスならびにエボラウイルス, ならびに株、例えば、エボラ-スーダン (EBO-S), エボラ-ザイール (EBO-Z), 及びエボラ-レストン (EBO-R) を含む.	例えば、Geisbert and Jahrling (1995) Virus Res. 39:129-150; Hutchinson, et al. (2001) J. Med. Virol. 65:561-566 参照. マールブルグウイルス (例えば、GenBank アクセッション番号 NC_001608 参照). エボラウイルス (例えば、GenBank アクセッション番号 NC_006432; AY769362; NC_002549; AF272001; AF086833 参照).
アレナウイルス, リンパ性脈絡髄膜炎 (LCM) ウイルス, ラッサウイルス, フニンウイルス, 及びマチュポウイルスを含む.	フニンウイルス, セグメント S (GenBank アクセッション番号 NC_005081); フニンウイルス, セグメント L (GenBank アクセッション番号 NC_005080).
狂犬病ウイルス.	例えば、GenBank アクセッション番号 NC_001542; AY956319; AY705373; AF499686; AB128149; AB085828; AB009663 参照.
アルボウイルス, 西ナイルウイルス, デングウイルス 1 から 4, コロラドダニ熱ウイルス, シンドビスウイルス, トガ	デングウイルス 1 型 (例えば、GenBank アクセッション番号 AB195673; AY762084 参照). デングウイルス 2 型 (例えば、GenBank アク

10

20

30

40

抗原	参照
ウイルス科, フラビウイルス科, ブニヤウイルス科, レオウイルス科, ラブドウイルス科, オルトミクソウイルス科等を含む.	セッション番号 NC_001474; AY702040; AY702039; AY702037 参照). デングウイルス 3 型 (例えば、GenBank アクセセッション番号 AY923865; AT858043 参照). デングウイルス 4 型 (例えば、GenBank アクセセッション番号 AY947539; AY947539; AF326573 参照). シンドビスウイルス (例えば、GenBank アクセセッション番号 NC_001547; AF429428; J02363; AF103728 参照). 西ナイルウイルス (例えば、GenBank アクセセッション番号 NC_001563; AY603654 参照).
ボックスウイルス, オルソボックスウイルス (痘瘡ウイルス, サル痘ウイルス, ワクシニアウイルス, 牛痘ウイルス), ヤタボックスウイルス (タナボックスウイルス, ヤバサル腫瘍ウイルス), パラボックスウイルス, 及びモルシボックスウイルスを含む.	痘瘡ウイルス (例えば、GenBank アクセセッション番号 NC_001611; Y16780; X72086; X69198 参照).
黄熱病.	例えば、GenBank アクセセッション番号 NC_002031; AY640589; X03700 参照.
ハンタウイルス, 血清型ハンター (HTN), ソウル (SEO), ドブラバ (DOB), シンノンブル (SN), プーマラ (PUU), 及びドブラバ様サーレマー (SAAV) を含む.	例えば、Elgh, et al. (1997) J. Clin. Microbiol. 35:1122-1130; Sjolander, et al. (2002) Epidemiol. Infect. 128:99-103; Zeier, et al. (2005) Virus Genes 30:157-180 参照. GenBank アクセセッション番号 NC_005222 及び NC_005219 (ハンタウイルス). 例えば、GenBank アクセセッション番号 NC_005218; NC_005222; NC_005219 も参照のこと.
フラビウイルス, デングウイルス, 日本脳炎ウイルス, 西ナイルウイルス, 及び黄熱病ウイルスを含む.	例えば、Mukhopadhyay, et al. (2005) Nature Rev. Microbiol. 3:13-22 参照. GenBank アクセセッション番号 NC_001474 及び AY702040 (デング). GenBank アクセセッション番号 NC_001563 and AY603654.
麻疹ウイルス.	例えば、GenBank アクセセッション番号

10

20

30

40

抗原	参照
	AB040874 及び AY486084 参照.
ヒトパラインフルエンザウイルス (HPV), HPV 1-56 型を含む.	ヒトパラインフルエンザウイルス 2 (例えば、GenBank アクセッション番号 AB176531; NC003443 参照). ヒトパラインフルエンザウイルス 3 (例えば、GenBank アクセッション番号 NC_001796 参照).
インフルエンザウイルス, インフルエンザウイルス A, B, 及び C 型を含む.	インフルエンザヌクレオカプシド (例えば、GenBank アクセッション番号 AY626145 参照). インフルエンザヘマグルチニン (例えば、GenBank アクセッション番号 AY627885; AY555153 参照). インフルエンザノイラミニダーゼ (例えば、GenBank アクセッション番号 AY555151; AY577316 参照). インフルエンザマトリックスタンパク質 2 (例えば、GenBank アクセッション番号 AY626144 参照). インフルエンザ塩基性タンパク質 1 (例えば、GenBank アクセッション番号 AY627897 参照). インフルエンザポリメラーゼ酸性タンパク質 (例えば、GenBank アクセッション番号 AY627896 参照). インフルエンザ核タンパク質 (例えば、GenBank アクセッション番号 AY627895 参照).
インフルエンザ A ウイルス亜型, 例えば、ブタウイルス (SIV): H1N1 インフルエンザ A 及びブタインフルエンザウイルス.	H1N1 のヘマグルチニン (GenBank アクセッション番号 S67220). インフルエンザ A ウイルスマトリックスタンパク質 (GenBank アクセッション番号 AY700216). インフルエンザウイルス A H5H1 核タンパク質 (GenBank アクセッション番号 AY646426). H1N1 ヘマグルチニン (GenBank アクセッション番号 D00837). GenBank アクセッション番号 BD006058; BD006055; BD006052 も参照のこと. 例えば、Wentworth, et al. (1994) J. Virol. 68:2051-2058; Wells, et al. (1991) J. A. M. A. 265:478-481 も参照のこと.

10

20

30

40

抗原	参照
呼吸器合胞体ウイルス (RSV), 下位グループ A 及び下位グループ B を含む.	呼吸器合胞体ウイルス (RSV) (例え ば、GenBank アクセッション番号 AY353550; NC_001803; NC001781 参 照).
ロタウイルス, ヒトロタウイルス A から E, ウシロ タウイルス, アカゲザルロタウイ ルス, 及びヒト-RVV 再集合を含む.	ヒトロタウイルス C セグメント 8 (GenBank アクセッション番号 AJ549087); ヒトロタウイルス G9 株 外側カプシドタンパク質 (例えば、 GenBank アクセッション番号 DQ056300 参照); ヒトロタウイルス B 株非構造タンパク質 4 (例えば、 GenBank アクセッション番号 AY548957 参照); ヒトロタウイルス A 株主要内側カプシドタンパク質 (例 えば、GenBank アクセッション番号 AY601554 参照).
ポリオーマウイルス, シミアンウイルス 40 (SV40), JC ウイルス (JCV) 及び BK ウイルス (BKV) を含む.	例えば、Engels, et al. (2004) J. Infect. Dis. 190:2065-2069; Vilchez and Butel (2004) Clin. Microbiol. Rev. 17:495-508; Shivapurkar, et al. (2004) Cancer Res. 64:3757-3760; Carbone, et al. (2003) Oncogene 2:5173-5180; Barbanti-Brodano, et al. (2004) Virology 318:1-9 参照) (SV40 完全 ゲノムは、例えば、GenBank アクセッ ション番号 NC_001669; AF168994; AY271817; AY271816; AY120890; AF345344; AF332562).
コルティウイルス, コロラドダニ熱ウイルス, Eyach ウ イルスを含む.	Attoui, et al. (1998) J. Gen. Virol. 79:2481-2489. Segments of Eyach virus (例えば、GenBank アク セッション番号 AF282475; AF282472; AF282473; AF282478; AF282476; NC_003707; NC_003702; NC_003703; NC_003704; NC_003705; NC_003696; NC_003697; NC_003698; NC_003699; NC_003701; NC_003706; NC_003700; AF282471; AF282477 参 照).
カリシウイルス, ジェノグループノーウォーク, ス	スノーマウンテンウイルス (例え ば、GenBank アクセッション番号

10

20

30

40

抗原	参照
ノーマウンテングループ (SMA), 及びサッポロを含む.	AY134748 参照).
パルボウイルス科, ディペンドウイルス, パルボウイルス, (パルボウイルス B19 等), 及び エリスロウイルスを含む.	例えば、Brown (2004) Dev. Biol. (Basel) 118:71-77; Alvarez-Lafuente, et al. (2005) Ann. Rheum. Dis. 64:780-782; Ziyaeyan, et al. (2005) Jpn. J. Infect. Dis. 58:95-97; Kaufman, et al. (2005) Virology 332:189-198 参照.

10

【0360】

当技術分野で適切な抗原が知られる他の生物としては、Chlamydia trachomatis、Streptococcus pyogenes (A群連鎖球菌)、Streptococcus agalactia (B群連鎖球菌)、Streptococcus pneumonia、Staphylococcus aureus、Escherichia coli、Haemophilus influenzae、Neisseria meningitidis、Neisseria gonorrhoeae、Vibrio cholerae、Salmonella種 (typhi、typhimurium等)、エンテリカ (Helicobacter pylori Shigella flexneri 及び他の D群 shigella 種等)、Burkholderia mallei、Burkholderia pseudomallei、Klebsiella pneumonia、Clostridium種 (C. difficile 等)、Vibrio parahaemolyticus、ならびに V. vulnificus が挙げられるがこれらに限定されない。このリストは、限定することを意図しない。

20

【0361】

医薬組成物

30

【0362】

本明細書で用いられる「医薬」という用語は、疾患の治癒、治療、または予防に使用するための化学物質を指し、これは、処方薬または店頭薬として米国食品医薬品局（または非米国の同様のもの）による承認審査方式の対象である。かかる組成物の処方及び投与技術の詳細は、Remington, The Science and Practice of Pharmacy 21st Edition (Mack Publishing Co., Easton, PA) 及び Nielloud and Marti-Mestres, Pharmaceutical Emulsions and Suspensions: 2nd Edition (Marcel Dekker, Inc, New York) に見出され得る。

40

【0363】

本開示の目的のため、該医薬組成物は、非経口でない、非経口、吸入噴霧経路、局所的、または直腸内等の様々な方法によって、医薬的に許容される担体、アジュバント、及び媒体を含む処方投与され得る。「非経口でない投与」は、経口、口腔、舌下、局所、経皮、眼、耳、鼻、直腸、子宮頸部、肺、粘膜、及び腔経路を包含する。本明細書で用いられる非経口という用語は、様々な注入技術での皮下、静脈内、筋肉内、動脈内、皮内、髄腔内、及び硬膜外注射を含むがこれらに限定されない。本明細書で用いられる動脈内及び静脈内注射には、カテーテルを通じた投与が含まれる。冠動脈内ステント及び冠動脈内リザーバーを介した投与もまた企図される。本発明の化合物の腫瘍内（直接腫瘍塊内）また

50

は腫瘍周囲（腫瘍塊の周り）への投与は、局部浸潤性DCを直接活性化する場合、腫瘍細胞のアポトーシスを直接促進する場合、または細胞毒性薬に対して腫瘍細胞を過敏にする場合がある。本明細書で用いられる経口という用語は、経口摂取、または舌下もしくは口腔経路による送達を含むがこれに限定されない。経口投与には、錠剤処方だけでなく、液体飲料、エネルギーバーも含まれる。

【0364】

医薬組成物は、意図した投与方法に適する任意の形態でよい。経口用に使用される場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルション、硬もしくは軟カプセル、シロップまたはエリキシル剤が調製され得る。経口用の組成物は、当技術分野で知られる医薬組成物の任意の製造方法に従って調製され得るとともに、かかる組成物は、口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、及び保存剤が挙げられる1つ以上の薬剤を含んでもよい。錠剤の製造に適した非毒性の医薬的に許容される賦形剤との混合で薬剤化合物を含む錠剤が好ましい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤及び崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、もしくはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；ならびに滑沢剤；例えば、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よい。錠剤は素錠でも、消化管での崩壊及び吸収を遅らせるため及び／または、長期間にわたって持続作用をもたらすための腸溶性コーティング、結腸コーティング、またはマイクロカプセル化等の既知の技術によってコートされてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリルやジステアリン酸グリセリル等の遅延材料を単独で、またはワックスとともに使用してもよい。

【0365】

経口用処方または、薬剤化合物が不活性固体希釈剤、例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供されてもよい。

【0366】

医薬組成物は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して水性懸濁液として処方され得る。かかる賦形剤としては、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアカシアゴム、ならびに分散剤または湿潤剤、例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと、脂肪酸と無水ヘキシトールから得られる部分エステルとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート）が挙げられる。該水性懸濁液はまた、1つ以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及び1つ以上の甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリンを含んでもよい。

【0367】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはココナッツ油、または鉱油、例えば、流動パラフィンに懸濁することによって処方され得る。該経口懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜蝋、固形パラフィン、またはセチルアルコールを含んでもよい。甘味剤、例えば、上記のもの、及び香味剤を添加して口当たりの良い経口製剤を提供してもよい。これらの組成物は、アスコルビン酸等の酸化防止剤の添加によって保存され得る。

【0368】

水の添加による水性懸濁液の調製に適する本開示の分散性粉末及び顆粒は、活性成分を分散剤または湿潤剤、懸濁剤、及び1つ以上の保存剤との混合で提供する。適切な分散剤

10

20

30

40

50

または湿潤剤及び懸濁剤は、上記に開示のもので例示される。さらなる賦形剤、例えば、甘味、香味、及び着色剤もまた含まれ得る。

【0369】

本開示の医薬組成物は、水中油型エマルションの形でよい。該油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくは落花生油、鉱油、例えば流動パラフィン、またはそれらの混合物でよい。適切な乳化剤としては、天然に存在するゴム、例えば、アカシアゴム及びトラガカントゴム、天然に存在するホスファチド、例えば、大豆レシチン、脂肪酸と無水ヘキシトールから得られるエステルまたは部分エステル、例えば、ソルビタンモノオレエート、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。該エマルションはまた、甘味及び香味剤を

10

【0370】

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤、例えば、グリセロール、ソルビトール、またはスクロースとともに処方され得る。かかる処方はまた、粘滑薬、保存剤、香味剤、または着色剤を含んでよい。

【0371】

本開示の医薬組成物は、滅菌注射用製剤、例えば、滅菌注射用水性または油性懸濁液の形でよい。この懸濁液は、既知の技術に従って、上述した適切な分散剤または湿潤剤、及び懸濁剤を用いて処方され得る。該滅菌注射用製剤はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶剤の滅菌注射用溶液もしくは懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール溶液でもよいし、凍結乾燥粉末として調製されてもよい。使用され得る許容される媒体及び溶剤の中には、水、リンガー溶液、及び等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、滅菌固定油は便宜上溶剤または懸濁媒体として使用され得る。このために、合成モノーまたはジグリセリドを含めた任意の無味の固定油が使用され得る。さらに、オレイン酸等の脂肪酸も同様に注射物質の調製に使用され得る。

20

【0372】

1つの剤形を製造するために担体物質と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び個別の投与方法に応じて異なる。例えば、ヒトへの経口投与用の徐放性処方、組成物全体の約5～約95%まで様々でよい適切かつ便宜的な量の担体材料と配合される、約20～500mgの活性物質を含み得る。容易に測定可能な投与量を与える医薬組成物が調製されることが好ましい。通常、有効全身投与量は、約0.1mg/kg～約100mg/kgであり、例えば、当該対象（例えば、ヒト等の哺乳類）の年齢及び体重、治療を必要としている正確な状態及びその重症度、投与経路を含めた複数の要因に依存し、最終的には主治医または獣医の裁量であろう。しかしながら、当業者にはよく理解されるように、任意の特定の患者に特異的な用量レベルは、使用される特定の化合物の活性、治療される個体の年齢、体重、全身状態、性別、及び食事；投与の時間及び経路；排せつ率；以前に投与された他の薬物；ならびに治療を受けている特定の状態の重症度を含めた様々な要因に依存することが理解されよう。

30

【0373】

上述したように、経口投与に適した本開示の処方、それぞれが所定量の活性成分を粉末もしくは顆粒として；水性もしくは非水性液体の溶液もしくは懸濁液として、または水中油型液体エマルションもしくは油中水型液体エマルションとして含む別々の単位、例えば、カプセル、カシエー、または錠剤として提供され得る。該医薬組成物はまた、ボラス、舐剤、またはペーストとしても投与され得る。

40

【0374】

錠剤は、圧縮または成形によって、任意に1つ以上の補助成分とともに製造され得る。圧縮錠は、任意に結合剤（例えば、ポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤もしくは分散剤と混合される粉末または顆粒等の自由流動形態の該活性成分を適切な機械で圧

50

縮することによって調製され得る。成形錠は、不活性希釈液で湿らせた該化合物粉末の混合物を用いて、適切な機械にて製造され得る。該錠剤は、任意に被覆または分割されてもよく、また、所望の放出特性を得るため、その中の該活性成分の持続もしくは制御放出をもたらすように、例えば、様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロースを用いて処方されてもよい。錠剤は任意に、胃以外の腸の一部で放出させる腸溶性または結腸コーティングを設けられてもよい。これは特に、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - C D N 化合物が酸加水分解されやすい場合にかかる化合物に都合がよい。

【0375】

口内の局所投与に適した処方としては、香味基材、通常スクロース及びアカシアまたはトラガカント中に該活性成分を含むロゼンジ；不活性基材、例えば、ゼラチン及びグリセリン、またはスクロース及びアカシア中に該活性成分を含む錠剤；ならびに適切な液体担体中に該活性成分を含むマウスウォッシュが挙げられる。

10

【0376】

直腸投与用の処方は、例えば、ココアバターまたはサリシレートを含む適切な基材での坐剤として提供され得る。

【0377】

腔内投与に適した処方、該活性成分に加えて当技術分野で適切であることが既知であるような担体を含む、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォーム、またはスプレー処方として提供され得る。

【0378】

20

非経口投与に適した処方としては、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤、及び該処方を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含んでよい水性ならびに非水性等張滅菌注射液；ならびに懸濁剤及び増粘剤を含んでよい水性ならびに非水性滅菌懸濁液が挙げられる。該処方は、単位用量または多用量の密閉容器、例えば、アンプル及びバイアルに含まれてもよいし、また、使用の直前に滅菌液体担体、例えば注射用の水の添加のみしか必要としないフリーズドライ（凍結乾燥）の状態で保存されてもよい。注射溶液及び懸濁液は、先に記載の滅菌粉末、顆粒、及び錠剤から調製され得る。

【0379】

開示の化合物またはその塩が命名または構造で描写される場合、該化合物または塩は、その溶媒和物（特に水和物）を含めて結晶形、非結晶形、またはそれらの混合物で存在し得ることを理解されたい。該化合物または塩、もしくはその溶媒和物（特に水和物）はまた、多形（すなわち、異なる結晶形で存在する能力）を呈し得る。これらの異なる結晶形は通常、「多形体」として知られる。命名または構造で描写される場合、本開示の化合物またはその溶媒和物（特に水和物）はまた、そのすべての多形体を含むことを理解されたい。多形体は、同じ化学組成を有するが、該結晶性固体状態の充填、幾何学的配置、及び他の記述的特性が異なる。多形体は、異なる物性、例えば、密度、形状、硬度、安定性、及び溶解特性を有し得る。多形体は、通常、異なる融点、I R スペクトル、及びX線粉末回折図形を呈し、これらは同定に用いられる場合がある。当業者であれば、異なる多形体が、例えば、該化合物の結晶化または再結晶の際に用いられる条件を変更または調整することによって製造され得ることが理解されよう。

30

40

【0380】

結晶形の本発明の化合物の溶媒和物またはそれらの塩に関しては、当業者には、結晶化の間に溶媒分子が当該結晶格子に組み込まれる、医薬的に許容される溶媒和物が形成され得ることが理解されよう。溶媒和物は、非水性溶媒、例えば、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、酢酸、エタノールアミン、及び酢酸エチルを含む場合も、水を当該結晶格子に組み込まれる溶媒として含む場合もある。水が当該結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、通常「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的水和物も可変量の水を含む組成物も含まれる。本発明は、すべてのかかる溶媒和物を含む。

【0381】

それらの医薬に利用できる可能性のため、本発明の化合物の塩は、医薬的に許容される

50

のが好ましい。適切な医薬的に許容される塩としては、P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth in Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, 2nd ed. (Wiley-VCH: 2011)、また、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1990)、同様にRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed. (Mack Publishing, Easton PA: 1995)に記載のものが挙げられる。「医薬的に許容される塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性の塩を指す。

10

【0382】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含む本発明の化合物の塩は、当該遊離塩基を無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等、または有機酸、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ギ酸、アルギン酸、ピルビン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸、ピラノシルジル酸 (pyranosilyldic acid)、例えば、グルクロン酸またはガラクトン酸、アルファヒドロキシ酸、例えば、クエン酸または酒石酸、アミノ酸、例えば、アスパラギン酸またはグルタミン酸、芳香族酸、例えば、安息香酸または桂皮酸、スルホン酸、例えば、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等で処理することを含む、当技術分野で既知の任意の適切な方法によって調製され得る。医薬的に許容される塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1, 4-二酸塩、ヘキシン-1, 6-二酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブトレート (phenylbutyrate)、クエン酸塩、乳酸塩、グリコール酸塩、樹脂酸塩、乳酸塩、カンシル酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩、並びにスルホン酸塩、例えばキシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、及びナフタレン-2-スルホン酸塩が挙げられる。

20

30

【0383】

リン酸ジエステル、ホスホロチオエートジエステル、または他の酸性官能基を含む本発明の化合物の塩は、適切な塩基と反応させることによって調製することができる。医薬的に許容される塩としては、酢酸塩、ピリジン、アンモニウム、ピペラジン、ジエチルアミン、ニコチンアミド、ギ酸、尿素、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、リチウム、桂皮酸、メチルアミノ、メタンスルホン酸、ピクリン酸、酒石酸、トリエチルアミノ、ジメチルアミノ、及びトリス (ヒドキシメチル) アミノメタン (tris(hydroxymethyl) aminomethane) が挙げられるがこれらに限定されない。さらなる医薬的に許容される塩は、当業者には既知である。

40

【0384】

かかる医薬的に許容される塩は、医薬的に許容されるカチオンを提供する塩基から製造される場合があり、アルカリ金属塩 (特にナトリウム及びカリウム)、アルカリ土類金属塩 (特にカルシウム及びマグネシウム)、アルミニウム塩及びアンモニウム塩、亜鉛、ならびに生理的に許容される有機塩基、例えば、ジエチルアミン、イソプロピルアミン、オラミン、ベンザチン、ベネタミン、トロメタミン (2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) プロパン-1, 3-ジオール)、モルホリン、エポラミン、ピペリジン、ピペラジン、ピコリン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-ヒドロキシエチルアミン、トリ (2-ヒドロキシエチル) アミン、クロロプロカイン、コリン、デアノール、イミダゾール、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N

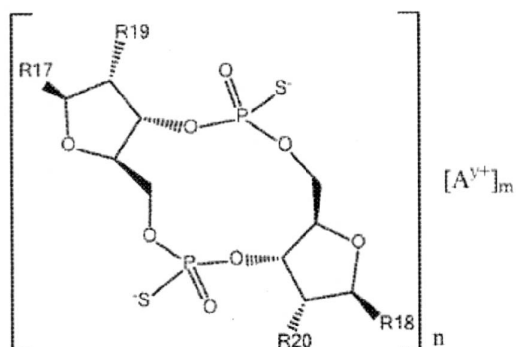
50

ーメチルグルカミン)、プロカイン、ジベンジルピペリジン、デヒドロアビエチルアミン、グルカミン、コリジン、キニーネ、キノロン、エルブミン、ならびに塩基性アミノ酸、例えば、リジン及びアルギニンから製造される塩を含む。

【0385】

塩を含む本明細書に記載のモノーまたはジ- $F-CDN$ 化合物は、当該ホスフェートまたはチオホスフェート結合の $-SH$ または $-OH$ （例えば、本明細書に記載の式 I の化合物の R 5 または R 6）が、本明細書に記載の化合物の塩を形成するための対応するカチオンとともに $-S^-$ または $-O^-$ で表される構造によって表現することができる。例えば、本明細書に記載の第三の態様の式 I I の化合物の塩は、以下の構造：

【化50】



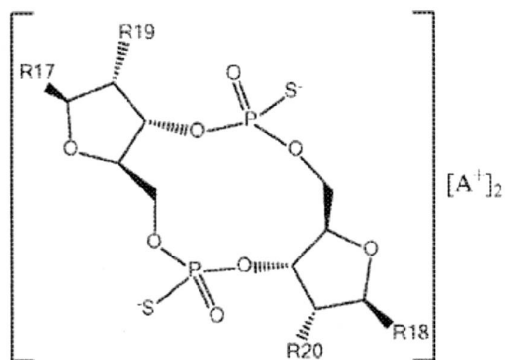
【0386】

で表すことができる。式中、 A^{y+} は、1価または多価塩カチオンを表し、 n 及び m は、所与の y に対して、可能な限り小さい整数である。例えば、 A^{y+} が1価、すなわち、 y が1、例えば、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 $TEAH^+$ 等の場合、 n は1でありかつ m は2であり； y が2、例えば、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 等の場合、 n は1でありかつ m は1であり； y が3、例えば、 Al^{3+} 等の場合、 n は3でありかつ m は2である。例えば、1価または2価塩のカチオンの塩はそれぞれ、

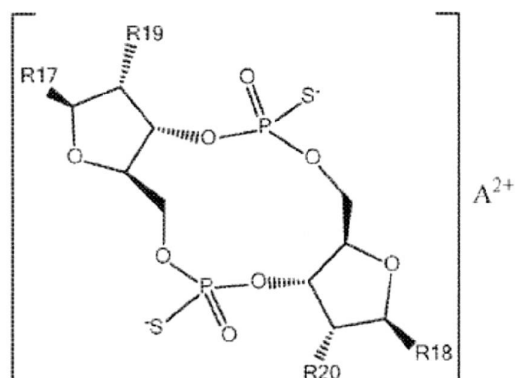
10

20

【化 5 1】



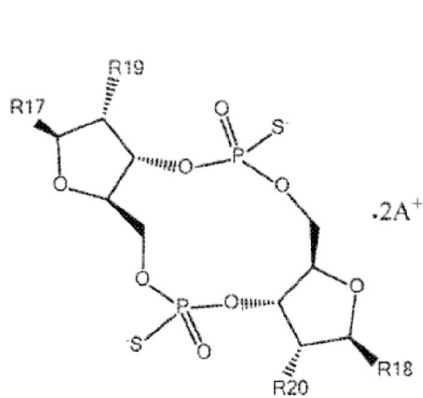
または



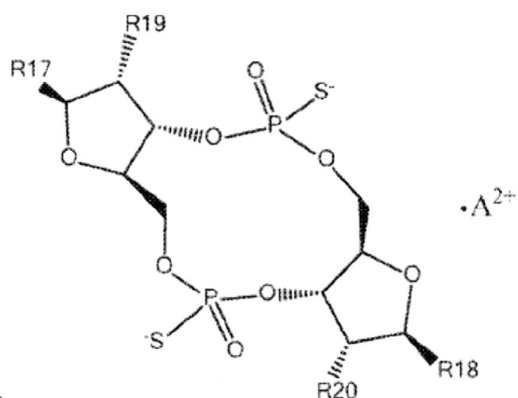
【0387】

で表すことができ、または、 $n = 1$ の場合、これらは角括弧なしに、例えば、

【化 5 2】



または



【0388】

として表すことができる。別の方法として、1 価の塩は、 $-S^{-}$ または $-O^{-}$ の各々に隣接する A^{+} で示すことができる。例えば、本明細書に記載の式 I I のモノーまたはジエー F-R R-C D N 化合物のナトリウム塩は、

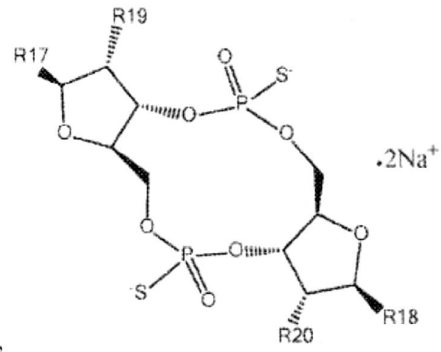
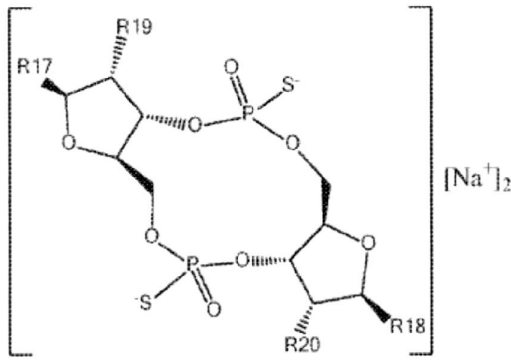
10

20

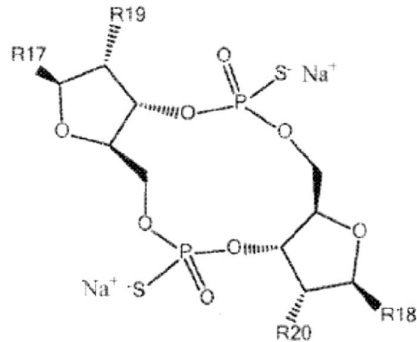
30

40

【化 5 3】



または



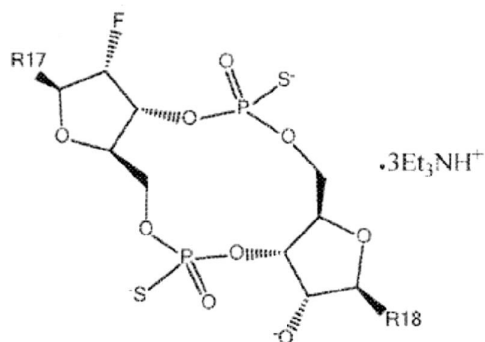
【0389】

として示すことができる。

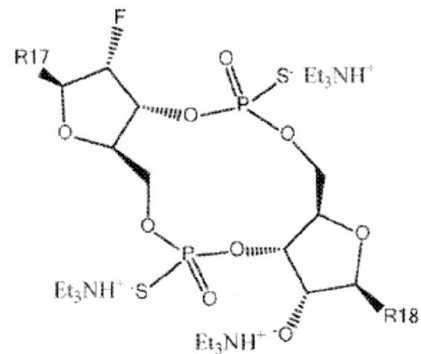
【0390】

場合によっては、該化合物は、2' OH基の塩を同様に含んでよく、例えば、式 I I の化合物であって、例えば R 1 9 が F でありかつ R 2 0 が OH の化合物のトリストリエチルアンモニウム塩は、

【化 5 4】



または



【0391】

として表される構造を有し得る。

【0392】

他の非医薬的に許容される塩、例えば、トリフルオロ酢酸塩またはトリエチルアンモニウム塩は、例えば、本発明の化合物を単離する際に用いられる場合があり、本発明の範囲内に含まれる。

【0393】

本発明は、その範囲内に、本発明の化合物のすべての可能な化学量論及び非化学量論塩形態を含む。

【0394】

塩基性アミンまたは他の塩基性官能基を含む本発明の化合物が塩として単離される場合

10

20

30

40

50

、その化合物の対応する遊離塩基形態は、該塩を無機または有機塩基、好適には該化合物の当該遊離塩基形態より高い pK_a を有する無機または有機塩基で処理することを含めた当技術分野で既知の任意の適切な方法によって調製され得る。同様に、ホスフェートジエステル、ホスホロチオエートジエステル、または他の酸性官能基を含む本発明の化合物が塩として単離される場合、その化合物の対応する遊離酸形態は、該塩を無機または有機酸、好適には該化合物の当該遊離酸形態より低い pK_a を有する無機または有機酸で処理することを含めた当技術分野で既知の任意の適切な方法によって調製され得る。

【0395】

本明細書に記載のモノーまたはジ- F - CDN 化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物の特定の患者に対する有効量は、治療される状態、該患者の健康全般、投与経路及び用量、ならびに副作用の重症度等の要因に応じて変化し得る。治療方法及び診断方法に関するガイダンスが入手可能である（例えば、Maynard, et al. (1996) A Handbook of SOPs for Good Clinical Practice, Interpharm Press, Boca Raton, FL; Dent (2001) Good Laboratory and Good Clinical Practice, Urch Publ., London, UK参照）。

【0396】

有効量は単回投与で与えられる場合があるが、単回投与に限定されない。従って、該投与は、本明細書に記載のモノーまたはジ- F - CDN 化合物、もしくはその医薬的に許容される塩、医薬的に許容される溶媒和物、もしくは医薬的に許容される水和物を含む医薬組成物の2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、またはそれ以上の投与の場合がある。本方法において医薬組成物の2回以上の投与がある場合、該投与は、1分、2分、3、4、5、6、7、8、9、10分、またはそれ以上の時間間隔、約1時間、2時間、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24時間等の間隔をあけることができる。時間との関連において、「約」という用語は、任意の時間間隔プラスマイナス30分以内を意味する。該投与はまた、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、及びそれらの組合せの時間間隔をあけることができる。本発明は、等間隔の投与間隔に限定されず、非等間隔での投与を包含する。

【0397】

本発明に関して、例えば、1回/週、2回/週、3回/週、4回/週、5回/週、6回/週、7回/週、隔週、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回等の投与スケジュールが利用可能である。該投与スケジュールは、合計期間が例えば、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、6ヶ月、7ヶ月、8ヶ月、9ヶ月、10ヶ月、11ヶ月、及び12ヶ月の投与を包含する。

【0398】

上記投与スケジュールのサイクルを提供する。該サイクルは、およそ、例えば、7日ごと；14日ごと；21日ごと；28日ごと；35日ごと；42日；49日ごと；56日ごと；63日ごと；70日ごと等に繰り返すことができる。非投与の間隔がサイクル間に生じる場合があり、該間隔はおよそ、例えば、7日；14日；21日；28日；35日；42日；49日；56日；63日；70日等の場合がある。この関連において、「およそ」という用語は、プラスマイナス1日、プラスマイナス2日、プラスマイナス3日、プラスマイナス4日、プラスマイナス5日、プラスマイナス6日、またはプラスマイナス7日を意味する。

【0399】

さらなる治療薬との併用方法は、当技術分野で周知である（Hardman, et al. (eds.) (2001) Goodman and Gilman's T

10

20

30

40

50

he Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., McGraw-Hill, New York, NY; Poole and Peterson (eds.) (2001) Pharmacotherapeutics for Advanced Practice: A Practical Approach, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA; Chabner and Longo (eds.) (2001) Cancer Chemotherapy and Biotherapy, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA)。一般に、併用または一緒に投与とは、対象を2つ以上の薬剤で治療することを指し、この場合、該薬剤は同時に、または異なる時間で投与することができる。例えば、かかる薬剤は、基本的に同時でも異なる時間でもよく、投与経路が同じでも異なってもよい個別の投与として単一の対象に送達され得る。かかる薬剤は、それらが同じ投与経路で同時に投与されるように、同じ投与（例えば、同じ処方）で単一の対象に送達してもよい。

10

【0400】

述べたように、本発明の組成物は、好ましくは、非経口または経腸送達用の医薬組成物として処方される。動物対象への投与用の典型的な医薬組成物は、医薬的に許容される媒体、例えば、水溶液、塩を含めた非毒性賦形剤、保存剤、緩衝剤等を含む。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Easton ed., Mack Publishing Co., pp 1405-1412及び1461-1487 (1975); The National Formulary XIV, 14th Ed., American Pharmaceutical Association, Washington, DC (1975)を参照のこと。非水性溶媒の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油、及び注射用有機エステル、例えばオレイン酸エチルである。水性担体としては、水、アルコール／水溶液、生理食塩水、非経口媒体、例えば、塩化ナトリウム、リンゲルデキストロース等が挙げられる。静注媒体としては、流体及び栄養補給剤が挙げられる。保存剤としては、抗菌剤、酸化防止剤、キレート剤、及び不活性ガスが挙げられる。該医薬組成物のpH及び種々の成分の正確な濃度は、当技術分野で通常行われる技術に従って調整される。

20

30

【0401】

特定のワクチンの反復投与（同種ブースティング）は、液性反応を高めるのに有効であると証明されている。かかる方法は、当該ベクターに先立つ免疫が、強い抗原提示及び適切な炎症シグナルの生成を損なう傾向があるため、細胞性免疫を高めるには有効でない場合がある。この問題を回避する1つの方法は、異なる抗原送達システムを用いるワクチンの連続投与（異種ブースティング）であった。異種ブースティングレジメンでは、少なくとも1つのプライムまたはブーストの送達は、不活化腫瘍細胞／本明細書に記載のモノーまたはジ－F－CDN化合物またはその組成物の送達を含む。該レジメンの異種治療群は、以下の方法の1つ以上を用いる抗原の送達を含み得る：

目的の抗原を含む不活化もしくは弱毒化細菌またはウイルスであって、これらは、これらを病原性侵襲の開始に無効または非効率的にするためのある変性条件で処理された粒子である；

40

精製抗原、これらは、通常、当該病原体の細胞培養もしくは当該病原体を含む組織試料から精製される自然に産生される抗原、または、それらの組換え型である；

組み換え技術によって、当該対象の宿主細胞で抗原を発現及び／または分泌するように作られた生ウイルスまたは細菌送達ベクター。これらの方法は、当該ウイルスまたは細菌ベクターを非病原性及び非毒性に弱毒化する（例えば、遺伝子操作によって）ことに依存している；

抗原提示細胞（APC）ベクター、例えば、樹状細胞（DC）ベクター、これらは、抗原を負荷された細胞、または該抗原をコードする核酸を含む組成物でトランスフェク

50

トされた細胞を含む（例えば、去勢抵抗性転移性前立腺がんの治療用のProvenge（登録商標）（Dendreon Corporation））；

リボソーム抗原送達媒体；ならびに

遺伝子銃、エレクトロポレーション、細菌ゴースト、ミクロスフェア、微粒子、リポソーム、ポリカチオン性ナノ粒子等によって投与され得る裸のDNAベクター及び裸のRNAベクター。

【0402】

プライムワクチン及びブーストワクチンは、以下の経路のいずれか1つまたはそれらの組合せによって投与することができる。1つの態様において、該プライムワクチン及びブーストワクチンは、同じ経路によって投与される。1つの態様において、該プライムワクチン及びブーストワクチンは、異なる経路によって投与される。「異なる経路」という用語は、体の異なる部位、例えば、口腔、非口腔、腸内、非経口、直腸、節内（リンパ節）、静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、腫瘍周囲、腫瘍内、輸液、粘膜、鼻、脳脊髄空間、または脳脊髄液等の部位、ならびに異なる手段、例えば、経口、静脈内、及び筋肉内を包含するがこれらに限定されない。

10

【0403】

プライムまたはブーストワクチンの有効量は、単回投与で与えられる場合があるが、単回投与に限定されない。従って、該投与は、該ワクチンの2回、3回、4回、5回、6回、7回、8回、9回、10回、11回、12回、13回、14回、15回、16回、17回、18回、19回、20回、またはそれ以上の投与の場合がある。ワクチンの2回以上の投与がある場合、該投与は、1分、2分、3、4、5、6、7、8、9、10分、またはそれ以上の時間間隔、約1時間、2時間、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24時間等の間隔をあけることができる。時間との関連において、「約」という用語は、任意の時間間隔プラスマイナス30分以内を意味する。該投与はまた、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、及びそれらの組合せの時間間隔をあけることができる。本発明は、等間隔の投与間隔に限定されず、非等間隔での投与を包含し、例えば、非限定的な例を挙げると、プライミングスケジュールは、1日目、4日目、7日目、及び25日目での投与からなる。

20

30

【実施例】

【0404】

以下の実施例は、本発明を説明する役割を果たす。これらの実施例は、本発明の範囲を一切限定するものではない。

【0405】

一般的方法

液相オリゴヌクレオチド合成に適した無水溶媒及び試薬は、商業的供給業者（Aldrich, ChemGenes Corporation、米国マサチューセッツ州ウィルミントン）から入手し、無水技術を用いて乾燥アルゴンまたは窒素下で取り扱った。ホスホラミダイトカップリング反応及びH-ホスホネート環化は、乾燥アルゴンまたは窒素下で、無水アセトニトリルまたはピリジン中で行った。特に断りのない限り、乾燥ピリジン中でのすべての反応の出発物質は、ピリジンからの濃縮（3回）によって乾燥した。クロマトグラフィー条件は、下記実施例で特に断りのない限り、以下の通りであった。分取シリカゲルフラッシュクロマトグラフィーは、中圧クロマトグラフィー（MPLC）下、RediSep Rfシリカカラム（Teledyne Isco、ネブラスカ州リンカーン）を用い、CombiFlash Rf+UV-Vis（Teledyne Isco）にて、ジクロロメタン中のメタノール勾配を用いて行った。逆相分取クロマトグラフィーは、MPLC条件下、RediSep Rf C18 Aqカラム（Teledyne Isco）を用い、CombiFlash Rf+UV-Visにて、10mMのTEAA水溶液中のアセトニトリル勾配を用いて実行した。分析用高速液体クロマトグラフ

40

50

ィー (HPLC) は、Shimadzu Prominence HPLC システムと、2つのLC-20ADポンプ、及び254nmで監視するSPD-M30Aフォトダイオードアレイ検出器にて行った。アセトニトリル中10mMのTEAAまたはアセトニトリル中20mMのNH₄OAcの勾配は、5ミクロン (Thermo Scientific Accclaim 120) C-18カラム (4.6×250mm) または10ミクロン (Thermo Scientific Hypersil) C-18カラム (4.0×250mm) のいずれかとともに室温で用いた。分取HPLCは、254nmで監視するSPD-20A UV/VIS検出器を備えたShimadzu分取LC20-AP HPLCシステムにて、Varian Microsorb 60-8 C-18 41.6×250mmカラムで、10mMのTEAA及びアセトニトリルの勾配を流量50ml/分で用いて行った。C-18 Sep-Pak (Waters) を用いた固相抽出は、3% (wt/wt) のローディングで行った。分析用LCMSは、Shimadzu LCMS-2020シングル四重極型質量分析計に連結されたProminence HPLCを用いたShimadzu LCMSシステムを用い、エレクトロスプレーイオン化源 (ESI) を用いて記録した。

10

【0406】

¹H NMR、¹⁹F NMR、³¹P NMR、及び¹³C NMRスペクトルは、CDCl₃、d₆-DMSO、CD₃OD、またはD₂O溶媒中で記録した。動作周波数は、¹Hについては400MHzであり、¹⁹Fについては376MHzであり、³¹Pについては162MHzであり、¹³Cについては100MHzであった。特に断りのない限り、すべてのスペクトルは、周囲温度 (20~25℃) で記録した。可変温度実験用の温度は、C. Amman, P. Meier and A. E. Merbach, J. Magn. Reson. 1982, 46, 319-321に記載のエチレングリコール法を用いて1ヶ月または2ヶ月に一度校正した。

20

【0407】

最終化合物は、トリエチルアンモニウム (TEAH⁺ または Et₃NH⁺) 塩として存在し、これは、標準的なイオン交換技術または他の周知の方法を用いて他の塩の形 (ナトリウム (Na⁺) またはアンモニウム (NH₄⁺) が挙げられるがこれらに限定されない)) に変換することができる。

【0408】

リンでの立体化学の分析は、文献に記載の方法 (Zhao et al. Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acid 289:352-378, 2009) と同様に、または下記実施例で論じる通りにした。

30

【0409】

化合物名は、CambridgeSoft Corporation、米国 02140 マサチューセッツ州ケンブリッジ、100 Cambridge Park Drive (<http://www.cambridgesoft.com>) から入手可能なChemBioDraw Ultra V 14.0ソフトウェアプログラムを用いて作成した。実施例で用いる化合物の簡略名、または参照化合物も同様に以下の表3に示す。参照化合物である3'-3'-RR-(G)(A)、3'-3'-RR-(G)(G)、及び3'-3'-RR-(A)(A) は、かかる合成に関して参照することによって組み込まれるPCT公開第WO2014/093936号に記載の方法に従って調製した。実施例における構造はまた、塩として、例えば、A⁺ が該塩のカチオンである-O⁻A⁺ または-S⁻A⁺ として表される場合がある。

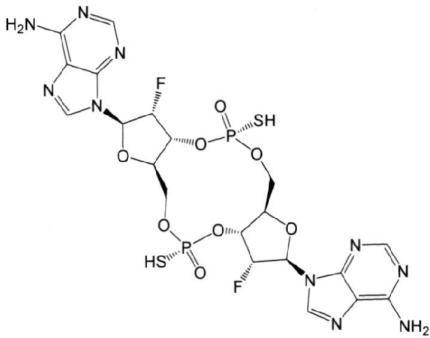
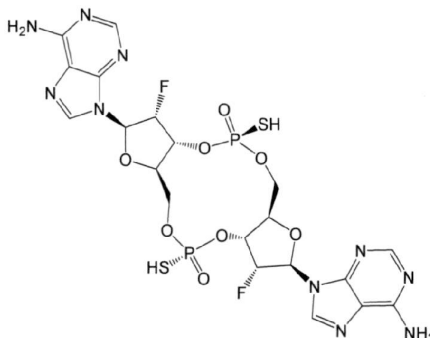
40

【0410】

表3：簡略化合物名及び構造

【0411】

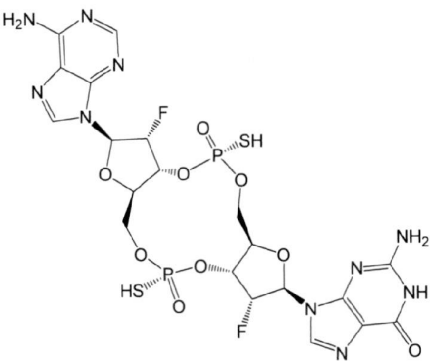
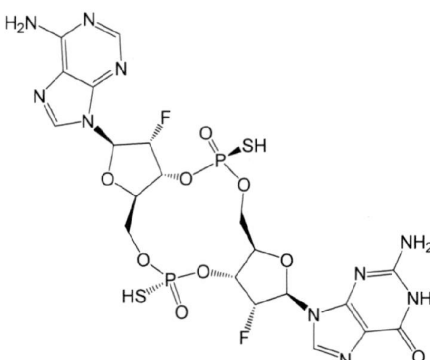
【表 3】

実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 1 化合物 6 3' 3' -RR- (2' F-A) (2' F-A); ジチオ- (R_p, R_p) -環状- [2' F-A (3', 5')_p - 2' F-A (3', 5')_p] (2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 2, 9-ビス (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d : 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン 5, 12-ジオキシド	
実施例 1 化合物 6 a 3' 3' -RS- (2' F-A) (2' F-A); ジチオ- (R_p, S_p) -環状- [2' F-A (3', 5')_p - 2' F-A (3', 5')_p] (2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR) - 2, 9-ビス (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d : 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン 5, 12-ジオキシド	

10

20

30

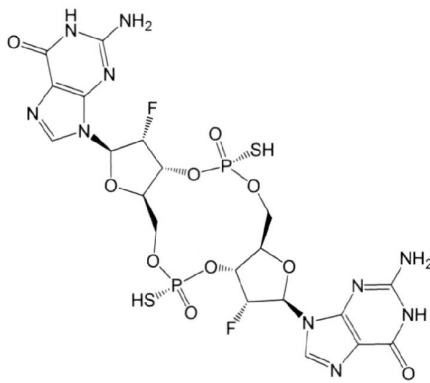
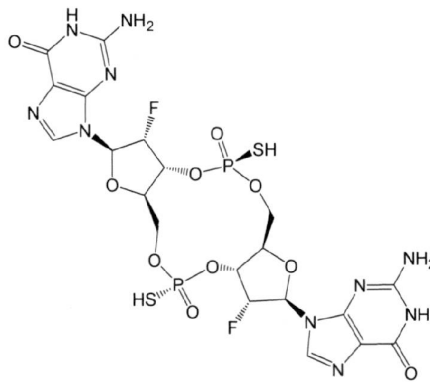
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 2 化合物 1 4 3' 3' -RR- (2' F-G) (2' F-A); ジチオー (R_p, R_p) -環状- [2' F-G (3', 5')_p - 2' F-A (3', 5')_p] 2-アミノ-9- ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) -9- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) -3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2' -j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロデシン-2-イル) -1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	
実施例 2 化合物 1 4 a 3' 3' -RS- (2' F-G) (2' F-A); ジチオー (R_p, S_p) -環状- [2' F-G (3', 5')_p - 2' F-A (3', 5')_p] 2-アミノ-9- ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR) -9- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) -3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2' -j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロデシン-2-イル) -1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	

10

20

30

40

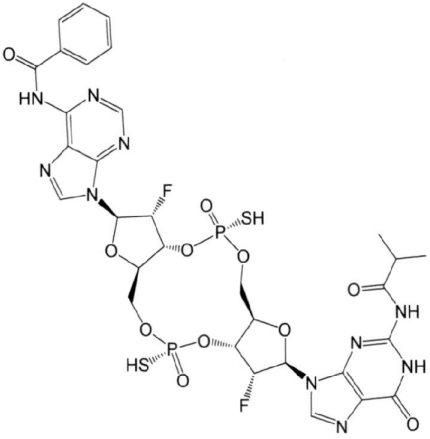
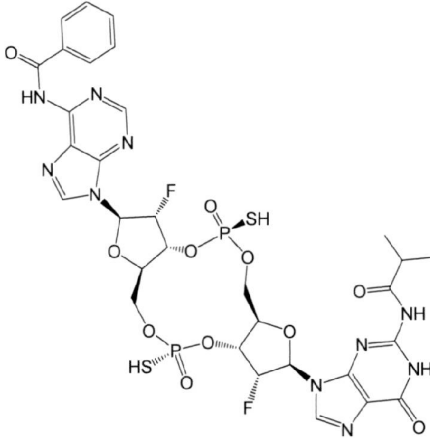
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 3 化合物 1 7 3' 3' -RR- (2' F-G) (2' F-G); ジチオ- (R_p, R_p) -環状- [2' F-G (3', 5')_p - 2' F-G (3', 5')_p] 9, 9' - ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d : 3', 2' -j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル)ビス(2-アミノ-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン)	
実施例 3 化合物 1 7 a 3' 3' -RS- (2' F-G) (2' F-G); ジチオ- (R_p, S_p) -環状- [2' F-G (3', 5')_p - 2' F-G (3', 5')_p] 9, 9' - ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d : 3', 2' -j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル)ビス(2-アミノ-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン)	

10

20

30

40

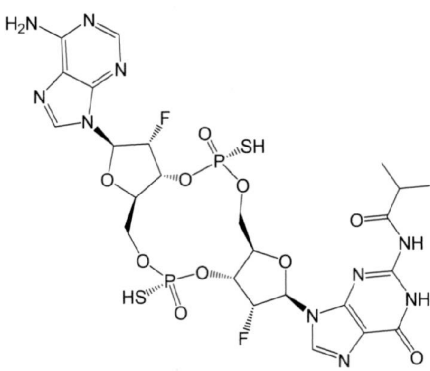
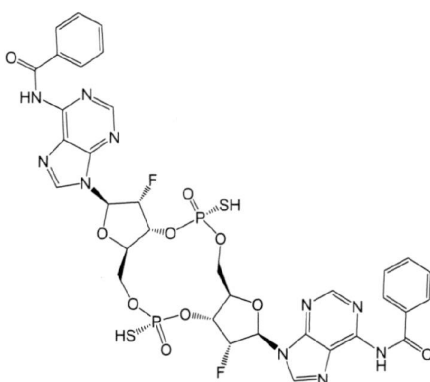
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 7 化合物 2 5 3' 3' -RR- (2' F-iBuG) (2' F-BzA); ジチオ-(Rp, Rp)-環状-[2' F-iBuG (3', 5') p-2' F-BzA (3', 5') p] N-(9-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-3, 10-ジフルオロ-9-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2-イル)-9H-プリン-6-イル) ベンズアミド	
実施例 7 化合物 2 5 a 3' 3' -RS- (2' F-iBuG) (2' F-BzA); ジチオ-(Rp, Sp)-環状-[2' F-iBuG (3', 5') p-2' F-BzA (3', 5') p] N-(9-((2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-3, 10-ジフルオロ-9-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2-イル)-9H-プリン-6-イル) ベンズアミド	

10

20

30

40

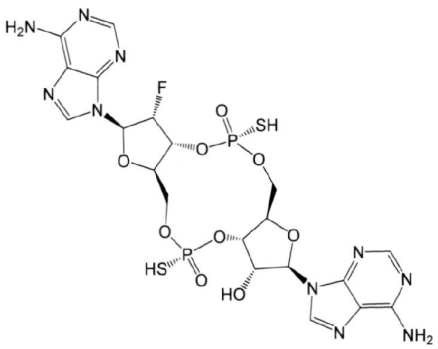
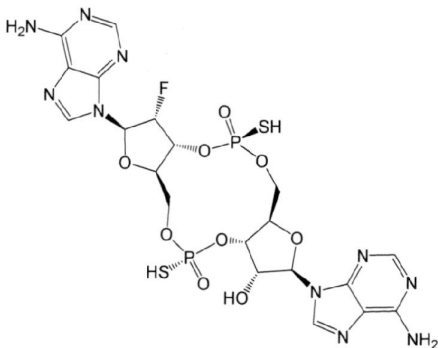
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 8 化合物 2 6 3' 3' -RR- (2' F-iBuG) (2' F-A); ジチオ-(Rp, Rp)-環状-[2' F-iBuG (3', 5') p-2' F-A (3', 5') p] N- (9- ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) -9- (6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ[2, 8] ジホスファシクロデシン-2-イル)-6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル) イソブチラミド	
実施例 9 化合物 2 7 3' 3' -RR- (2' F-BzA) (2' F-BzA); ジチオ-(Rp, Rp)-環状-[2' F-BzA (3', 5') p-2' F-BzA (3', 5') p] N, N' - (((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) -3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ[2, 8] ジホスファシクロデシン-2, 9-ジイル)ビス(9H-プリン-9, 6-ジイル)) ジベンズアミド	

10

20

30

40

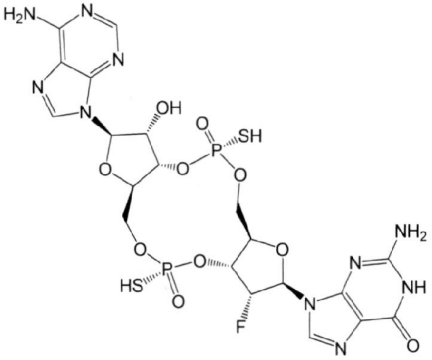
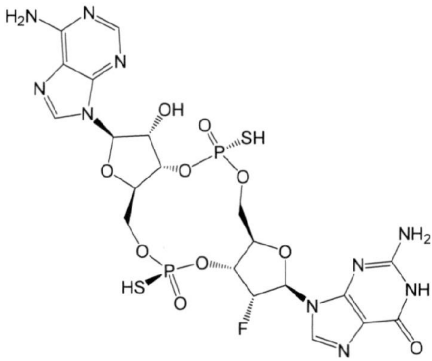
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 4 化合物 2 2 3' 3' - R R - (A) (2' F - A) ; ジチオー (R_p, R_p) - 環状 - [A (3', 5') p - 2' F - A (3', 5') p] (2 R, 3 R, 3 a R, 5 R, 7 a R, 9 R, 10 R, 10 a S, 12 R, 1 4 a R) - 2, 9 - ビス (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - フ ルオロ - 10 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジメルカプトオクタヒドロ - 2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキ サ [2, 8] ジホスファシクロドデシ ン 5, 12 - ジオキシド	
実施例 4 化合物 2 2 a 3' 3' - R S - (A) (2' F - A) ; ジチオー (R_p, R_p) - 環状 - [A (3', 5') p - 2' F - A (3', 5') p] (2 R, 3 R, 3 a R, 5 S, 7 a R, 9 R, 10 R, 10 a S, 12 R, 1 4 a R) - 2, 9 - ビス (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - フ ルオロ - 10 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジメルカプトオクタヒドロ - 2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキ サ [2, 8] ジホスファシクロドデシ ン 5, 12 - ジオキシド	

10

20

30

40

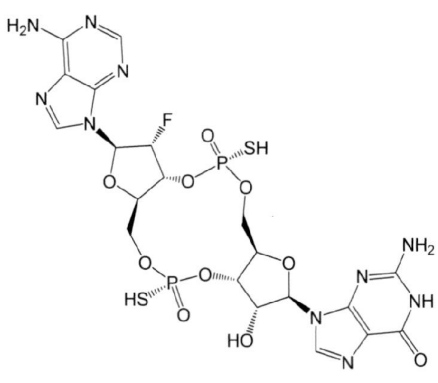
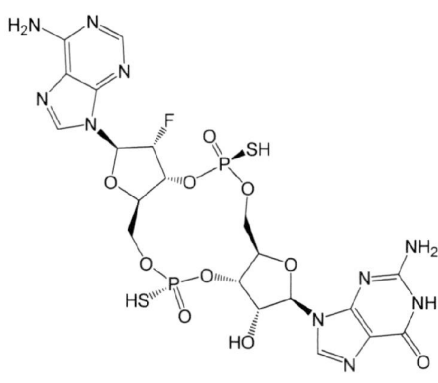
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 5 化合物 2 3 3' 3' - RR - (2' F - G) (A) ジチオー (R_p, R_p) - 環状 - [2' F - G (3', 5') p - A (3', 5') p] 2 - アミノ - 9 - ((2 R, 3 R, 3 a R, 5 R, 7 a R, 9 R, 10 R, 10 a S, 12 R, 14 a R) - 9 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - フルオロ - 10 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジメルカプト - 5, 12 - ジオキシドオクタヒドロ - 2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロデシン - 2 - イル) - 1, 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン	
実施例 5 化合物 2 3 a 3' 3' - SR - (2' F - G) (A) ジチオー (S_p, R_p) - 環状 - [2' F - G (3', 5') p - A (3', 5') p] 2 - アミノ - 9 - ((2 R, 3 R, 3 a R, 5 S, 7 a R, 9 R, 10 R, 10 a S, 12 R, 14 a R) - 9 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3 - フルオロ - 10 - ヒドロキシ - 5, 12 - ジメルカプト - 5, 12 - ジオキシドオクタヒドロ - 2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロデシン - 2 - イル) - 1, 9 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - オン	

10

20

30

40

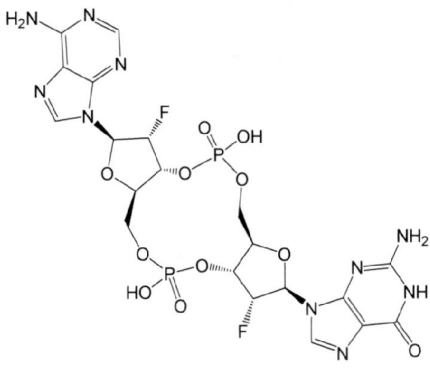
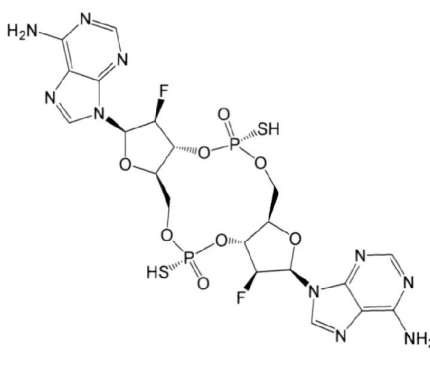
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 6 化合物 2 4 3' 3' -RR- (G) (2' F-A) ジチオー (Rp, Rp) -環状- [G (3', 5') p-2' F-A (3', 5') p] 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3 aS, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-9- (6-アミノ-9H-プリン-9- イル)-10-フルオロ-3-ヒドロ キシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2 H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラ オキサ[2, 8]ジホスファシクロド デシン-2-イル)-1, 9-ジヒド ロ-6H-プリン-6-オン	
実施例 6 化合物 2 4 a 3' 3' -RS- (G) (2' F-A) ジチオー (Rp, Sp) -環状- [G (3', 5') p-2' F-A (3', 5') p] 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3 aS, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR)-9- (6-アミノ-9H-プリン-9- イル)-10-フルオロ-3-ヒドロ キシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2 H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラ オキサ[2, 8]ジホスファシクロド デシン-2-イル)-1, 9-ジヒド ロ-6H-プリン-6-オン	

10

20

30

40

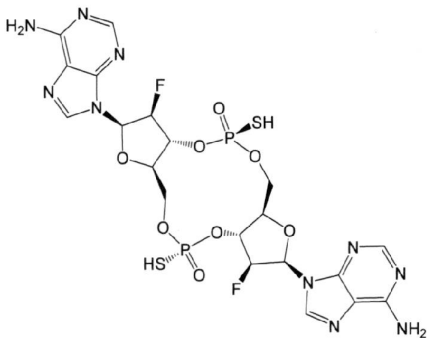
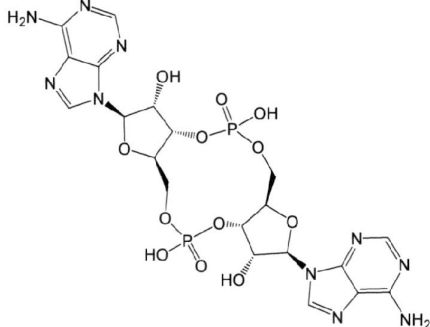
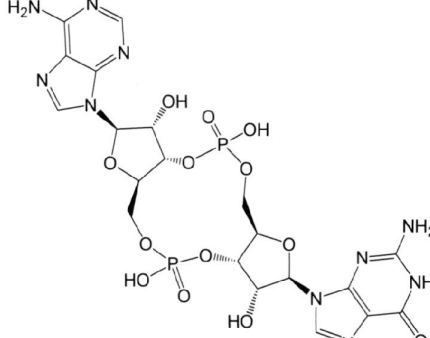
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 10 化合物 30 3' 3' - (2' F - G) (2' F - A); 環状 - [2' F - G (3', 5') p - 2' F - A (3', 5') p] 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR) - 9 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン-2-イル) - 1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン	
実施例 1 化合物 7 3' 3' - RR - (2' β F - A) (2' β F - A) ジチオ - (R p, R p) - 環状 - [2' β F - A (3', 5') p - 2' β F - A (3', 5') p] (2R, 3S, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10S, 10aR, 12R, 14aR) - 2, 9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2' - j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン 5, 12-ジオキシド	

10

20

30

40

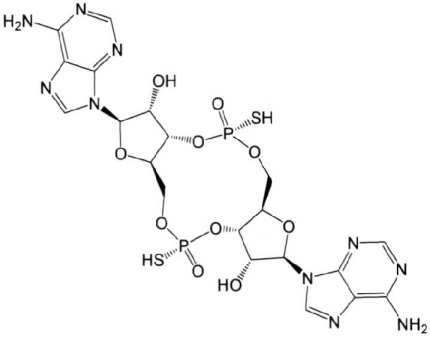
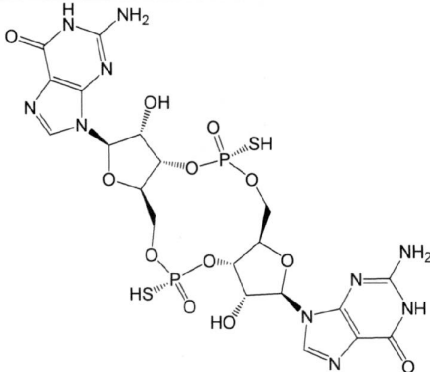
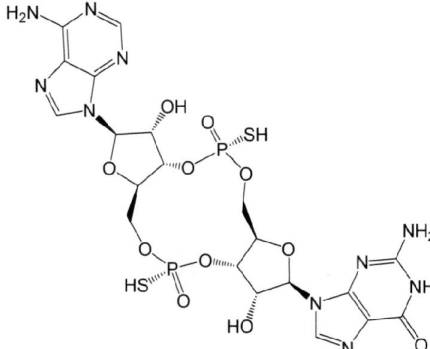
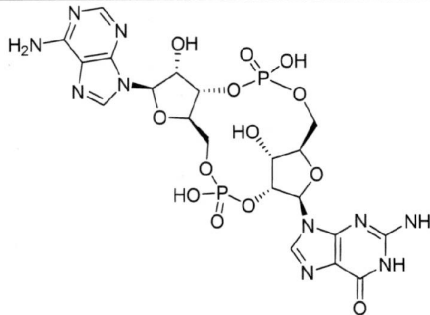
実施例番号及び簡略化合物名	構造
実施例 1 化合物 7 a 3' 3' - R S - (2' β F - A) (2' β F - A) ジチオ - (R_p, S_p) - 環状 - [2' β F - A (3', 5') p - 2' β F - A (3', 5') p] (2 R, 3 S, 3 a R, 5 R, 7 a R, 9 R, 10 S, 10 a R, 12 S, 14 a R) - 2, 9 - ビス (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 3, 10 - ジフルオロ - 5, 12 - ジメルカプトオクタヒドロ - 2 H, 7 H - ジフロ [3, 2 - d : 3', 2' - j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン 5, 12 - ジオキシド	
C D A 3' 3' - (A) (A) 環状 - [A (3', 5') p - A (3', 5') p]	
c G A M P 3' 3' - (G) (A) 環状 - [G (3', 5') p - A (3', 5') p]	

10

20

30

40

実施例番号及び簡略化合物名	構造
RR-CDA 3' 3' -RR- (A) (A) ジチオー (Rp, Rp) -環状- [A (3', 5') p-A (3', 5') p]	
RR-CDG 3' 3' -RR- (G) (G) ジチオー (Rp, Rp) -環状- [G (3', 5') p-G (3', 5') p]	
RR-cGAMP 3' 3' -RR- (G) (A) ジチオー (Rp, Rp) -環状- [G (3', 5') p-A (3', 5') p]	
ML-cGAMP 2' 3' - (G) (A); 環状- [G (2', 5') p A (3', 5') p]	

10

20

30

40

【0412】

略語及び頭字語。SalPCl=サリチルクロロホスファイト (2-クロロ-4H-ベンゾ [d] [1, 3, 2] ジオキサホスフィニン-4-オン)。DCA=ジクロロ酢酸。DDTT=3-((N,N-ジメチルアミノメチリデン) アミノ)-3H-1, 2, 4-ジチアゾール-5-チオン。DAST=ジエチルアミノサルファートリフルオリド。Na

50

HCO_3 = 重炭酸ナトリウム. $\text{DCM} = \text{CH}_2\text{Cl}_2$ = ジクロロメタン. EtOH = エタノール. EtOAc = 酢酸エチル. KOAc = 酢酸カリウム. MeCN = アセトニトリル. MeOH = メタノール. NH_4OAc = 酢酸アンモニウム. $\text{DMAp} = \text{N}$, N -ジメチルピリジン-4-アミン. $\text{DMOCP} = 2$ -クロロ-5, 5-ジメチル-1, 3, 2-ジオキサホスホリナン-2-オキシド. $\text{DMTCl} = 4$, 4'-ジメトキシトリチルクロリド. $\text{DMT} = 4$, 4'-ジメトキシトリチル. N -フェニルトリフラミド = 1, 1, 1-トリフルオロ- N -フェニル- N -(トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド. TBAF = テトラブチルアンモニウムフルオリド. $\text{TBS} = \text{tert}$ -ブチルジメチルシリル. TEAA = トリエチルアンモニウムアセテート. TEA = トリメチルアミン. TEAH^+ = トリエチルアンモニウム. TEAB = トレイチルアンモニウムバイカーボネート (*treithylammonium bicarbonate*). TFA = トリフルオロ酢酸. TMSCl = トリメチルシリルクロリド. HF = フッ化水素酸. THF = テトラヒドロフラン. G = グアニン. G^{ib} = イソブチリルグアニン. A = アデニン. A^{Bz} = ベンゾイルアデニン. AMA = 水酸化アンモニウム / 40%メチルアミン水溶液.

10

【0413】

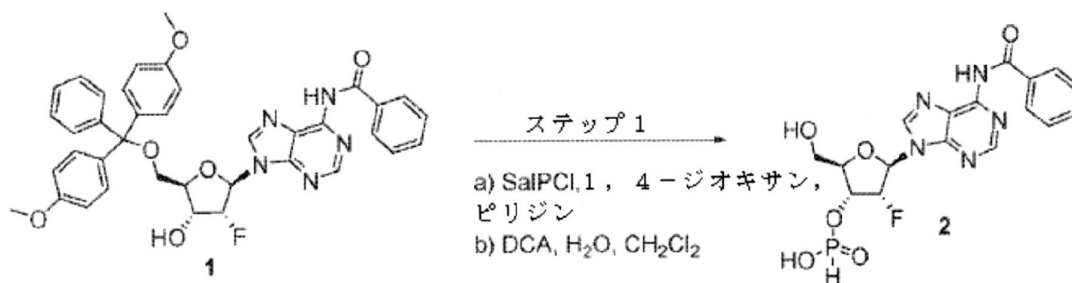
実施例 1: $3'3' - \text{RR} - (2' \text{F} - \text{A}) (2' \text{F} - \text{A}) (6)$ 及び $3'3' - \text{RS} - (2' \text{F} - \text{A}) (2' \text{F} - \text{A}) (6a)$ の合成

$3'3' - \text{RR} - (2' \text{F} - \text{A}) (2' \text{F} - \text{A})$ またはジチオー (Rp , Rp) - 環状 - $[2' \text{F} - \text{A} (3', 5') \text{p} - 2' \text{F} - \text{A} (3', 5') \text{p}]$ と呼ばれる (2R , 3R , $3a\text{R}$, 5R , $7a\text{R}$, 9R , 10R , $10a\text{R}$, 12R , $14a\text{R}$) - 2, 9-ビス (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [$3, 2-d: 3', 2'-j$] [$1, 3, 7, 9$] テトラオキサ [$2, 8$] ジホスファシクロデシン 5, 12-ジオキシド (6) 、及び (2R , 3R , $3a\text{R}$, 5R , $7a\text{R}$, 9R , 10R , $10a\text{R}$, 12S , $14a\text{R}$) - 2, 9-ビス (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [$3, 2-d: 3', 2'-j$] [$1, 3, 7, 9$] テトラオキサ [$2, 8$] ジホスファシクロデシン 5, 12-ジオキシド (6a) 、 $3'3' - \text{RS} - (2' \text{F} - \text{A}) (2' \text{F} - \text{A})$ 、またはジチオー (Rp , Sp) - 環状 - $[2' \text{F} - \text{A} (3', 5') \text{p} - 2' \text{F} - \text{A} (3', 5') \text{p}]$ は、以下のスキーム 1 に従って調製した。

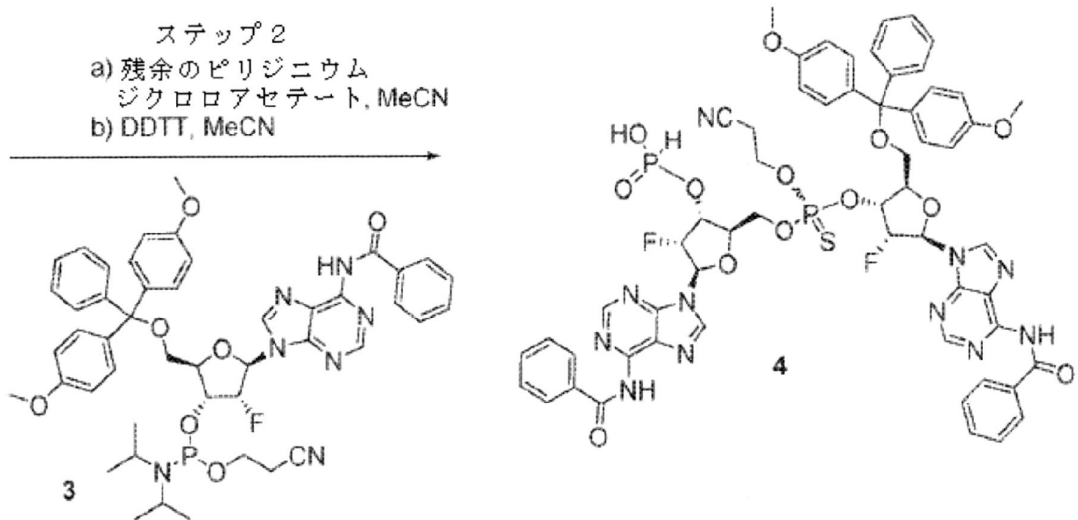
20

30

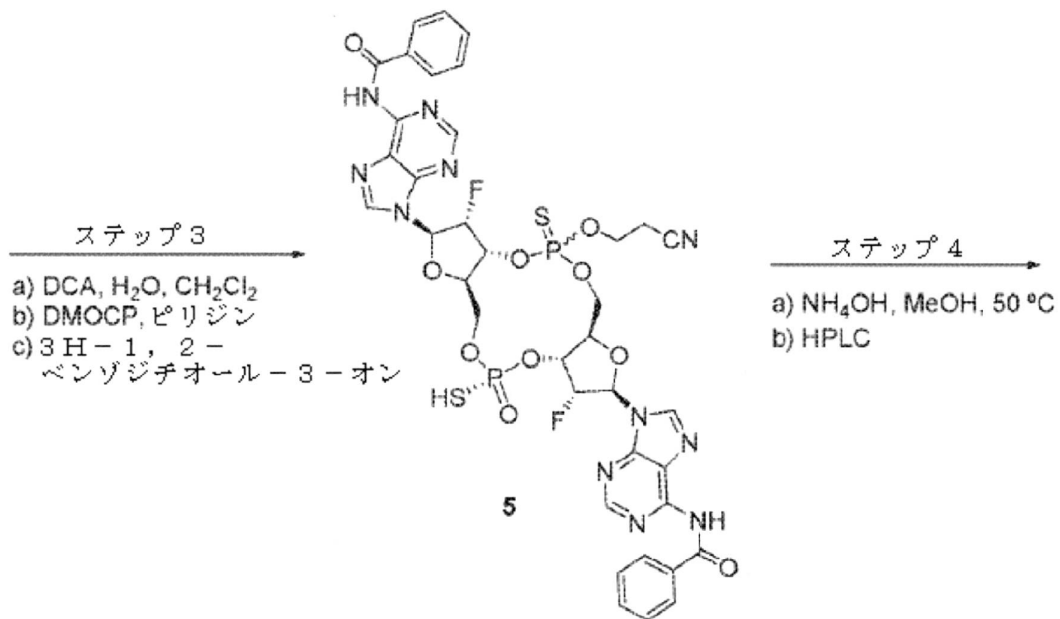
【化 55】



40

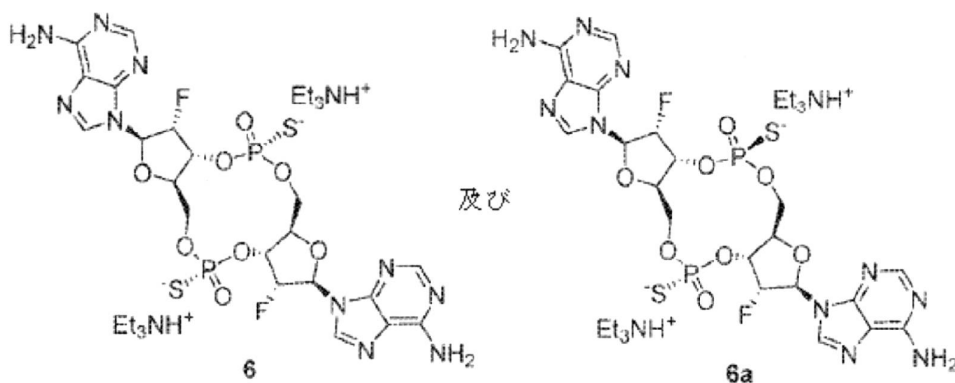


10



20

30



40

【0414】

ステップ1: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イルハイドロジェンホスホネート(2)の調製: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-

50

4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(1、2、0 g、3.0 mmol、ChemGenes)の1,4-ジオキサン(25 mL)及びピリジン(8 mL)の溶液に、SalPCl(0.84 g、4.1 mmol)の1,4-ジオキサン(12 mL)溶液を加えた。30分後、この攪拌反応混合物に、室温で水(4 mL)を導入し、得られた混合物を1NのNaHCO₃水溶液(100 mL)に注入した。この水性混合物をEtOAcで抽出し(3×100 mL)、これらの層を分割した。これらのEtOAc抽出物を合わせ、真空中で無色のフォームとして濃縮乾固した。この無色のフォームをCH₂Cl₂(30 mL)に溶解し、無色の溶液を得た。この溶液に、水(0.5 mL)及び6%(v/v)のDCAのCH₂Cl₂(30 mL)溶液を加えた。室温で10分間攪拌後、この赤色溶液にピリジン(3.5 mL)を充填した。得られた白色混合物を真空中で濃縮し、水をMeCN(30 mL)との濃縮後の共沸混合物として除去した。この共沸混合物過程をさらに2回、MeCN(30 mL)で繰り返した。最後のエバポレーションで、得られた化合物2の白色スラリーをMeCN(15 mL)中に入れたままにした。

10

【0415】

ステップ2:(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-(((2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)(2-シアノエトキシ)ホスホロチオイル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル

20

ハイドロジェンホスホネート(4)の調製:(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホラミダイト(3、2.5 g、2.9 mmol、ChemGenes)のMeCN(20 mL)溶液を真空中で濃縮乾固した。この過程をさらに2回繰り返し、水を共沸混合物として除去した。最後の共沸混合物の状態、化合物3のMeCN(7 mL)溶液に、10個の3 Åモレキュラーシーブを導入し、この溶液を窒素雰囲気下で保存した。化合物2と残余のピリジン-1-イウムジクロロアセテートの混合物の攪拌MeCN(15 mL)溶液に、化合物3のMeCN(7 mL)溶液を加えた。5分後、この攪拌混合物に、DDTT(650 mg、3.2 mmol)を加えた。30分後、この

30

黄色混合物を真空中で濃縮し、化合物4を黄色油として得た。

20

30

【0416】

ステップ3:N,N'-(((2R,3R,3aR,7aR,9R,10R,10aR,12R,14aR)-5-(2-シアノエトキシ)-3,10-ジフルオロ-12-メルカプト-12-オキシド-5-スルフィドオクタヒドロ-2H,7H-ジフロ[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]テトラオキサ[2,8]ジホスファシクロデシン-2,9-ジイル)ビス(9H-プリン-9,6-ジイル))ジベンズアミド(5)の調製:化合物4のCH₂Cl₂(60 mL)溶液に、水(0.35 mL)及び6%(v/v)のDCAのCH₂Cl₂(60 mL)溶液を加えた。室温で10分後、この赤色溶液にピリジン(20 mL)を加えた。得られた黄色混合物を真空中でこの黄色混合物が約20 mLになるまで濃縮した。この黄色混合物に、ピリジン(20 mL)を導入し、この混合物を真空中でこの黄色混合物が約20 mLになるまで濃縮した。この黄色混合物に、ピリジン(30 mL)を加え、この混合物を真空中でこの黄色混合物が約30 mLになるまで濃縮した。この黄色混合物の攪拌ピリジン(30 mL)溶液に、DMOCP(1.6 g、8.4 mmol)を加えた。7分後、この暗橙色溶液に水(1.4 mL)を加え、直後に3H-1,2-ベンゾジチオール-3-オン(0.71 mg、4.2 mmol)を導入した。5分後、この暗橙色溶液を1NのNaHCO₃水溶液(400 mL)に注入した。10分後、この二相混合物をEtOAc(200 mL)及びジエチルエーテル(200 mL)で抽出した。分離後、この水層をEtOAc(200 mL)及びジエチルエーテル(200 mL)で逆抽出した。これらの有機抽出物を合わせ、真空中で濃縮した。この

40

50

濃縮黄色油に、トルエン（75 mL）を加え、この混合物を真空中でエバポレートし、残余のピリジンを除去した。この手順をトルエン（75 mL）で2回繰り返した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー（CH₂Cl₂中0%–10%のMeOH）で精製し、化合物5（67 mg、収率2.5%）をオレンジ色油として得た。

【0417】

ステップ4：3'3'-RR-（2'F-A）（2'F-A）（6）及び3'3'-RS-（2'F-A）（2'F-A）（6a）の調製：化合物5（65 mg、0.07 mmol）の攪拌MeOH（0.9 mL）溶液に、水酸化アンモニウム水溶液（0.9 mL）を加え、このオレンジ色のスラリーを50℃で加熱した。2時間後、このオレンジ色の溶液を冷却し、真空中で濃縮した。このオレンジ色の残渣を逆相シリカゲルクロマトグラフィー（10 mMのTEAA水溶液中0%–30%のMeCN）によって精製し、凍結乾燥後、化合物6（18 mg、収率38%）を白色のモノトリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI：693.25 [M-H]⁻（C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₈P₂S₂に対する計算値：694.305）；R_t：16.698'分 HPLC条件（10 mM TEAA, 2%–20%）による；R_t：20.026'分 LCMS条件（20 mM NH₄OAc, 2%–20%）による。¹H NMR（400 MHz, 45℃, D₂O）δ 8.44（s, 2H）, 8.24（s, 2H）, 6.52（d, J = 16.4 Hz, 2H）, 5.80（d, J = 3.6 Hz, 1H）, 5.67（d, J = 4.0 Hz, 1H）, 5.37–5.26（m, 2H）, 4.77–4.65（m, 4H）, 4.22（dd, J = 11.4 Hz, 6.0 Hz, 2H）, 3.34（q, J = 7.0 Hz, 6H）, 1.43（t, J = 7.0 Hz, 9H）。¹⁹F NMR（400 MHz, 45℃, D₂O）δ -200.74 – -200.98（m）。³¹P NMR（45℃, D₂O）δ 54.46。スキーム1に示すこの化合物の立体化学は、野生型STINGタンパク質に結合した共結晶構造によって確認された。

【0418】

化合物6のナトリウム塩もまた調製した。Bio-Rad（Bio-Spin、カタログ番号732-6008）の小マイクロカラム（容量1 mL）に、Bio-RadのAG（登録商標）50W-X2樹脂（カタログ143-5241、バイオテクノロジーグレード、100–200メッシュ、水素型、CAS 69011-20-7）を、このマイクロカラムの0.2の目印までロードした。この樹脂をミリポア濾過水（0.5 mL）で5回浸漬し、得られた水洗浄液を重力下で流した。この洗浄液は廃棄した。この樹脂を1 Nの水酸化ナトリウム水溶液2 mLで処理した。その後、この縮合樹脂をミリポア濾過水2 mLで6回洗浄した。化合物6のTEAH⁺塩（5 mg）をミリポア濾過水2 mLに溶解し、この樹脂の上にロードした。この樹脂をミリポア濾過水2 mLで6回洗浄し、所望の生成物を溶出画分から回収し、一夜凍結乾燥して化合物6のナトリウム塩（3 mg）を得た。

【0419】

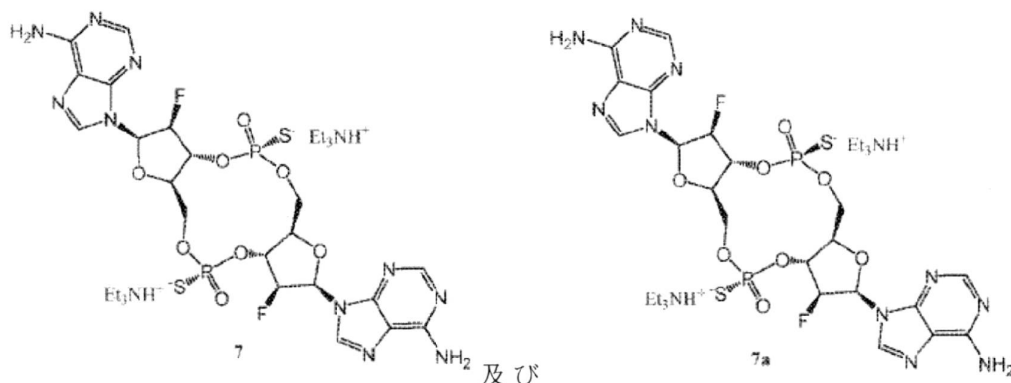
Rp, Sp異性体もまた、逆相クロマトグラフィーステップでの精製後に単離し、凍結乾燥後に化合物6a（9.0 mg、99%）をビストリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI：693.30 [M-H]⁻（C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₈P₂S₂に対する計算値：694.05）；R_t 13.830'分 HPLC条件（10 mM TEAA, 2%–20%）による。R_t 15.032'分 LCMS条件（20 mM NH₄OAc, 2%–20%）による。¹H NMR。（400 MHz, 45℃, D₂O）δ 8.65（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.34（s, 1H）, 8.26（s, 1H）, 6.58（dd, J = 16.4, 2.8 Hz, 2H）, 6.00（dd, J = 51.2, 3.6 Hz, 1H）, 5.69（dd, J = 51.2, 3.8 Hz, 1H）, 5.32–5.15（m, 2H）, 4.77–4.67（m, 3H）, 4.61（d, J = 12.4 Hz, 1H）, 4.25（dd, J = 11.8, 4.2 Hz, 2H）, 3

. 33 (q, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 18H). ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -200.75 – -201.31 (m). ^{31}P NMR (45 °C, D_2O) δ 54.69, 54.64.

【0420】

3'3'-RR-(2'βF-A)(2'βF-A)またはジチオ(Rp, Rp)-環状-[2'βF-A(3', 5')p-2'βF-a(3', 5')p]とも呼ばれる化合物(2R, 3S, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10S, 10aR, 12R, 14aR)-2, 9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン5, 12-ジオキシド(7)、及び、3'3'-RS-(2'βF-A)(2'βF-A)またはジチオ(Rp, Sp)-環状-[2'βF-A(3', 5')p-2'βF-A(3', 5')p]とも呼ばれる(2R, 3S, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10S, 10aR, 12S, 14aR)-2, 9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン5, 12-ジオキシド(7a)、

【化56】



【0421】

をスキーム1の方法と同様にして調製した。その際、N-(9-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-3-フルオロ-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(0.4g、0.6mmol、Glen Research、バージニア州スターリング)をステップ1で化合物1の代わりに使用し、(2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホリタート(0.5g、0.6mmol、Glen Research)をステップ2で化合物3の代わりに使用した。化合物7(6.4mg、純度97%)及び化合物7a(5.0mg、純度93%)は、逆相HPLCによる精製及び凍結乾燥後ビストリエチルアンモニウム塩として得た。

【0422】

化合物7: LCMS-ESI: 695.75 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$ に対する計算値: 694.05); R_t 16.779'分 HPLC条件(10 mM TEAA, 2% – 20%)による。 R_t 7.616'分 LCMS条件(20 mM NH_4OAc , 2% – 50%)による。 ^1H NMR。(400 MHz, 45 °C, D_2O) δ 8.65 (s, 2H), 8.49 (s, 2H), 6.79 (dd, $J = 14.4, 4.2$ Hz, 2H), 5.86 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.52–5.44 (m, 2H), 4

. 59 (br s, 2H), 4.51–4.40 (m, 4H), 3.39 (q, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 18H).
 ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -196.47 – -196.70 (m)。

【0423】

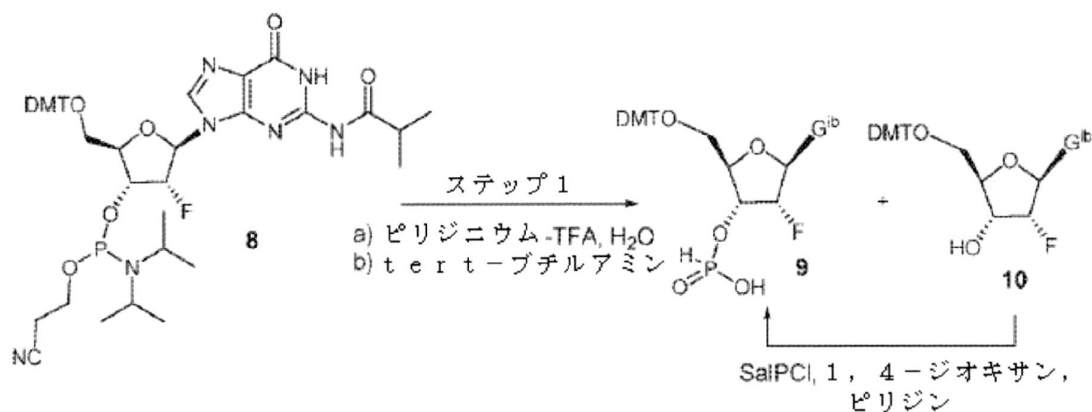
化合物7a: LCMS-ESI: 695.75 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_1\text{O}_8\text{P}_2\text{S}_2$ に対する計算値: 694.05); R_t 14.216' 分 HPLC 条件 (10 mM TEAA, 2% – 20%) による。 R_t 8.106' 分 LCMS 条件 (20 mM NH_4OAc , 2% – 50%) による。 ^1H NMR. (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 5.88–5.64 (m, 2H), 5.48–5.41 (m, 2H), 4.57 (br s, 2H), 4.46–4.35 (m, 4H), 3.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 18H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -196.98 – -197.61 (m)。
 ^{31}P NMR (45 °C, D_2O) δ 57.28, 55.16, 55.09。

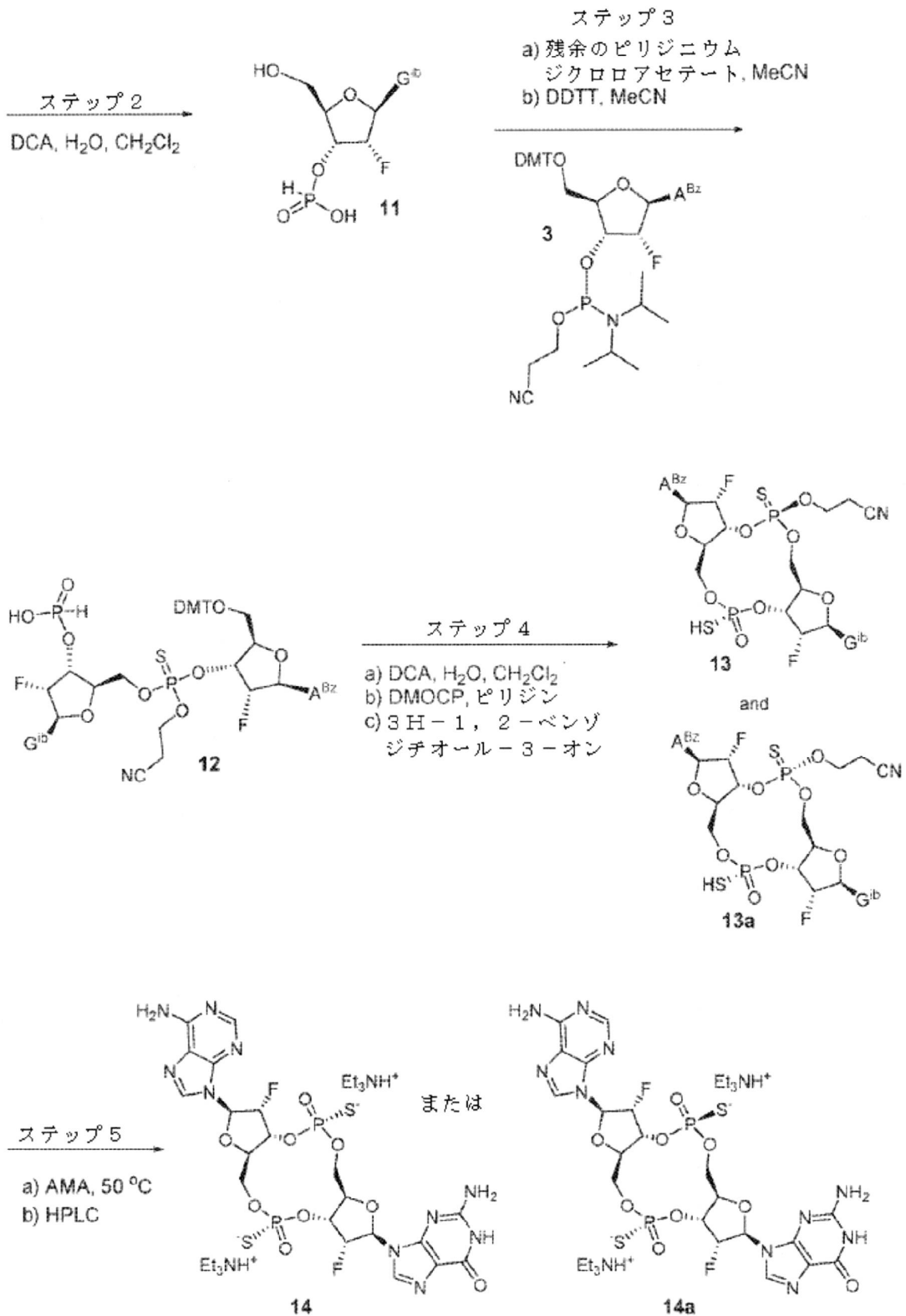
【0424】

実施例2: 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)(14) 及び 3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-A)(14a) の合成

3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) または ジチオー (Rp, Rp)-環状-[2'F-G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] と呼ばれる 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(14) 及び 3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-A) または ジチオー (Rp, Sp)-環状-[2'F-G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] と呼ばれる 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(14a) を、以下のスキーム2に従って調製した。

【化57】





【0425】

ステップ1: (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロ-5-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3-イルヒドロジェンホスホネート (9) の調製: (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロ-5-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン

ー 3-イル (2-シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (8、1 g、Chem Genes) のアセトニトリル (5 mL) 及び水 (36 μ L) の溶液に、ピリジニウムトリフルオロアセテート (232 mg) を加えた。この反応物を 1 分間攪拌し、その後 *tert*-ブチルアミン (5 mL) を加えた。この反応を 10 分間継続し、真空中で濃縮し、真空中でアセトニトリルとともにエバポレートし (2 $\times$ 10 mL)、化合物 9 及び 10 の約 (4 : 1) の混合物を得た。この混合物を無水 1, 4-ジオキサン (9 mL) に取り、その後無水ピリジン (3 mL) 及び *SalPCl* (210 mg) の 1, 4-ジオキサン (4.5 mL) 溶液を加えた。15 分間攪拌後、この反応混合物を水 (1.5 mL) でクエンチし、続いて飽和 *NaHCO₃* 溶液 (60 mL) を加えた。この混合物を *EtOAc* 3 $\times$ 60 mL で抽出し、合わせた有機層を真空中で濃縮し、大部分が化合物 9 の粗混合物 (6 : 1) 1.7 g を得た。

10

【0426】

ステップ 2 : (2R, 3R, 4R, 5R) - 4-フルオロ-2- (ヒドロキシメチル) - 5- (2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-3-イルハイドロジェンホスホネート (11) の調製 : 化合物 9 (1.7 g) 及び DCM (12 mL) の溶液に、水 (0.18 mL) に続いて 6% DCA の DCM (12 mL) 溶液を加えた。10 分後、この反応混合物をピリジン (1.4 mL) でクエンチし、その後真空中で濃縮した。この原料を真空中、無水アセトニトリル 3 $\times$ 6.6 mL とともにエバポレートし、1.4 mL の化合物 11 を残した。

【0427】

20

ステップ 3 : (2R, 3R, 4R, 5R) - 2- ((((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5- (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) - 2- ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) (2-シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4-フルオロ-5- (2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-3-イルハイドロジェンホスホネート (12) の調製 : 化合物 3 (真空中無水アセトニトリル 3 $\times$ 6.6 mL とともにエバポレートし、4 mL 残した) の 4 mL 無水アセトニトリル溶液を加え、化合物 11 の溶液 1.4 mL 及びこの反応物を 2 分間攪拌した。DDTT (0.226 g) を加え、この反応を 30 分間継続し、その後真空中で濃縮乾固し、化合物 12 を 3.6 g 得た。

30

【0428】

ステップ 4 : N- (9- ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 5- (2-シアノエトキシ) - 3, 10-ジフルオロ-9- (2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル) - 12-メルカプト-12-オキシド-5-スルフィドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d : 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2-イル) - 9H-プリン-6-イル) ベンズアミド (13) の調製 : 化合物 12 (1.8 g) の DCM (12 mL) 溶液に、水 (60 μ L) に続いて 6% の DCA の DCM (12 mL) 溶液を加えた。10 分後、この反応混合物をピリジン (5 mL) でクエンチし、真空中で濃縮して DCM を除去した。追加量のピリジン (15 mL) を加え、この混合物を真空中で 10 mL に濃縮した。DMOCP (292 mg) を加え、この反応物を 3 分間攪拌し、その後、水 (266 μ L) に続いて 3-H-1, 3-ベンゾジチオール-3-オン (130 mg) を加えた。5 分後、この反応物を *NaHCO₃* の飽和溶液 (75 mL) でクエンチし、エチルエーテルと *EtOAc* の 1 : 1 混合物で抽出した。この水層をさらに追加のエチルエーテルと *EtOAc* の 1 : 1 混合物 25 mL で抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、1.2 g の粗化合物 13 を得た。順相シリカゲル精製 (100% DCM-90 DCM : 10 MeOH) で、50 mg の化合物 13 を白色固体 (*R_pR_p* ジアステレオマーが濃縮された) として、及び 20 mg の *R_pS_p* ジアステレオマーが濃縮された N- (9- ((2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 5- (2-シアノエトキシ) - 3, 10-ジフルオロ-

40

50

9-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-12-メルカプト-12-オキシド-5-スルフィドオクタヒドロ-2H,7H-ジフロ[3,2-d:3',2'-j][1,3,7,9]テトラオキサ[2,8]ジホスファシクロドデシン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(13a)を得た。

【0429】

ステップ5: RR-(2'F-G)(2'F-A)(14)及び3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-A)(14a)の調製: R_pR_p濃縮化合物13(50mg)のAMA(0.84mL)及びEtOH(0.36mL)の溶液を50℃に4時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、アルゴンで10分間スパージし、その後真空中で濃縮した。逆相C18MPLC及び分取HPLCによる精製で9mgの化合物14をトリステリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 711.30 [M+H]⁺ (C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₉P₂S₂に対する計算値: 710.05); R_t: 12.7分(2-50% MeCN/NH₄OAc(20mM)緩衝液, 20分, 1mL/分, 5µm Accclaim 120)。¹H NMR(400 MHz, 45℃, D₂O) δ 8.53(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.10(s, 1H), 5.72(dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 5.58(dd, J = 14.0, 4.0 Hz, 1H), 5.31-5.22(m, 2H), 4.70-4.59(m, 2H), 4.24-4.19(m), 3.26(q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05(s, 1.7H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3.2H)。¹⁹F NMR(400 MHz, 45℃, D₂O) δ -199.2(td, J = 56, 24 Hz), 200.1(td, J = 56, 24, 20 Hz), ³¹P NMR(45℃, D₂O) δ 54.91; 54.65。図1参照。

【0430】

RS-(2'F-G)(2'F-A)(14a)を同様に調製し、R_pS_pジアステレオマーが濃縮された化合物13aから精製した。化合物13a(20mg)のAMA(0.42mL)及びEtOH(0.18mL)の溶液を50℃に4時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、アルゴンで10分間スパージし、その後真空中で濃縮した。逆相C18MPLC及び分取HPLCによる精製で、6.9mgの化合物14aをテトラトリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 711.25 [M+H]⁺ (C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₉P₂S₂に対する計算値: 710.05); R_t: 8.7分(2-50% MeCN/NH₄OAc(20mM)緩衝液, 20分, 1mL/分, 5µm Accclaim 120)。¹H NMR(400 MHz, 45℃, D₂O) δ 8.53(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.23(s, 1H), 6.62(d, J = 17.6 Hz, 1H), 6.42(d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.97(dd, J = 51.6, 4 Hz, 1H), 5.64(dd, J = 51.6, 4 Hz, 1H), 5.27-5.25(m, 2H), 4.64-4.52(m, 2H), 4.24(td, J = 10.8 Hz, 3.2 Hz, 2H), 3.27(q, J = 7.2 Hz, 2.4H), 2.05(s, 2H), 1.40(t, J = 7.2 Hz, 3.6H)。¹⁹F NMR(400 MHz, 45℃, D₂O) δ -199.8(td, J = 53, 18 Hz), -200.9-201.1(m), ³¹P NMR(45℃, D₂O) δ 55.3; 54.62。

【0431】

実施例3: 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)(17)及び3'3'-RS-(2'F-G)(2'F-G)(17a)の合成

3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)またはジチオー(R_p, R_p)-環状-[2'F-G(3', 5')p-2'F-G(3', 5')p]とも呼ばれる9,9'-(2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR

10

20

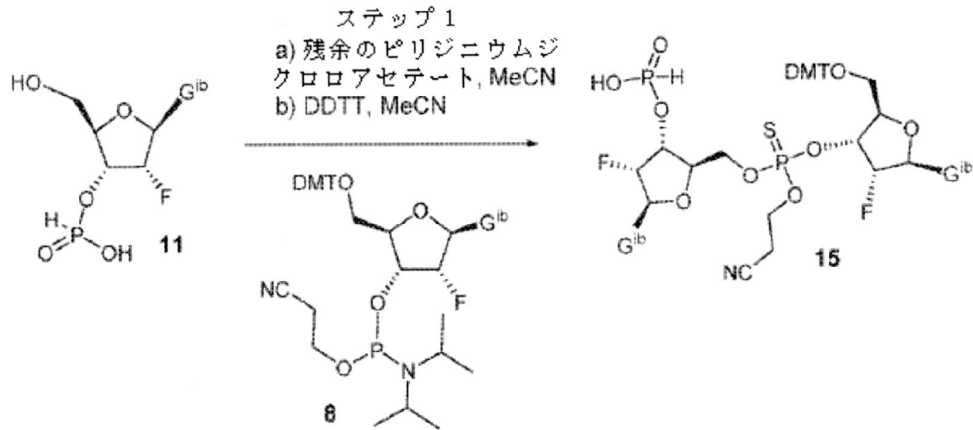
30

40

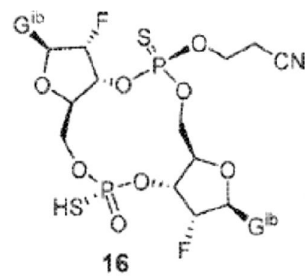
50

) - 3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (2-アミノ-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン) (17)、及び 3' 3'-RS- (2' F-G) (2' F-G) またはジチオー (Rp, Sp)-環状- [2' F-G (3', 5') p-2' F-G (3', 5') p] と呼ばれる 9, 9'- ((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR) -3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (2-アミノ-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン) (17a) を、以下のスキーム 3 に従って調製した。

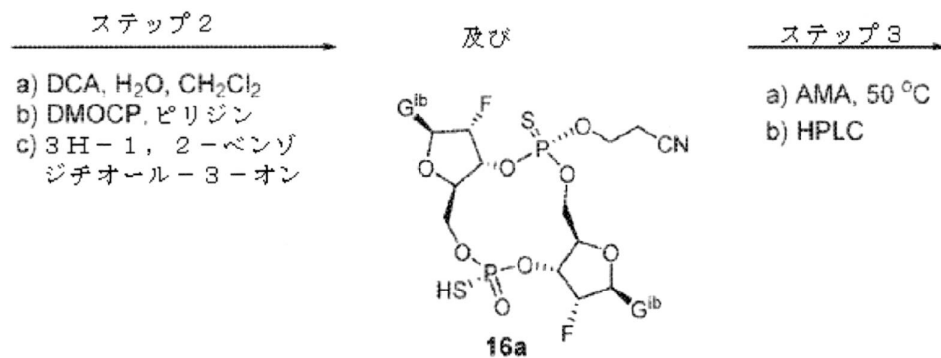
【化 5 8】



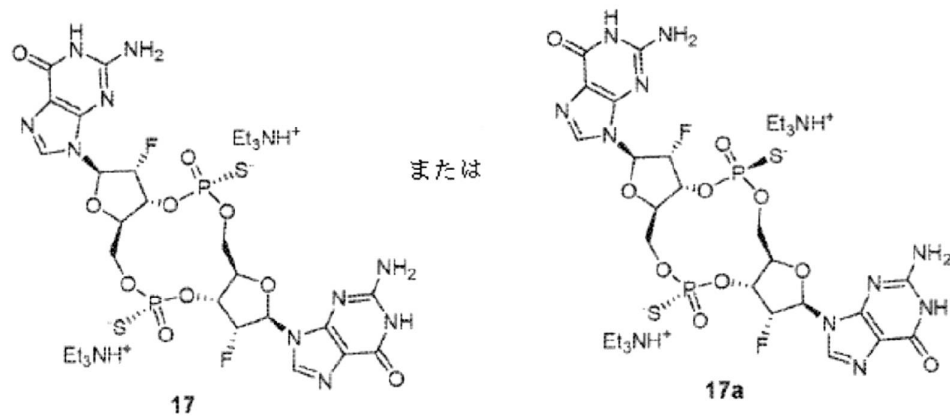
10



20



30



40

【0432】

ステップ 1: (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-フルオロ-5-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)(2-シアノエトキシ)ホスホロチオイル)オキシ)メチル)-4-フルオロ-5-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6

50

ージヒドロ-9H-プリン-9-イル) テトラヒドロフラン-3-イルヒドロジェンホスホネート (15) の調製: 化合物8 (ChemGenes、無水MeCN 3×13 mLとともにエバポレートした) の無水MeCN 8 mL溶液を、化合物11 (3 mLのMeCN溶液、3.4 gの化合物9からスキーム2に従って調製した) に加え、この反応物を2分間攪拌した。DDTT (0.452 g) を加え、この反応を30分間継続し、その後真空中で濃縮乾固し、化合物15を8.14 g得た。

【0433】

ステップ2: N, N' - (((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 5 - (2-シアノエトキシ) - 3, 10-ジフルオロ-12-メルカプト-12-オキシド-5-スルフィドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-9, 2-ジイル)) ビス (2-メチルプロパンアミド) (16) の調製: 粗化合物15 (8.4 g) のDCM (48 mL) 溶液に、水 (240 μL) に続いて6%のDCAのDCM (48 mL) 溶液を加えた。10分後、この反応混合物をピリジン (20 mL) でクエンチし、真空中で濃縮してDCMを除去した。追加量のピリジン (60 mL) を加え、この混合物を真空中で20 mLに濃縮した。DMOCP (1.2 g) を加え、この反応物を3分間攪拌し、その後、水 (1 mL) に続いて3-H-1, 3-ベンゾジチオール-3-オン (520 mg) を加えた。5分後、この反応物をNaHCO₃の飽和溶液 (300 mL) でクエンチし、エチルエーテルとEtOAcの1:1混合物で抽出した。この水層をさらにDCMで抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、粗化合物16を得た。順相シリカゲル精製 (100% DCM-90 DCM: 10 MeOH) で、150 mgの16を白色固体 (R_p R_p ジアステレオマーが濃縮された) として及び260 mgのR_p S_p ジアステレオマーが濃縮されたN, N' - (((2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 5 - (2-シアノエトキシ) - 3, 10-ジフルオロ-12-メルカプト-12-オキシド-5-スルフィドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-9, 2-ジイル)) ビス (2-メチルプロパンアミド) (16a) を得た。

【0434】

ステップ3: 3'3'-RR- (2'F-G) (2'F-G) (17) の調製: 化合物16 (75 mg) のAMA (1.3 mL) 及びEtOH (0.54 mL) の溶液を50℃に4時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、アルゴンで10分間スパージし、その後真空中で濃縮した。逆相C18 MPLC及び分取HPLCによる精製で、19 mgの化合物17をビストリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 725.25 [M-H]⁻ (C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₁₀P₂S₂に対する計算値: 726.04); R_t: 10.44分 (2-50% MeCN / NH₄OAc (20 mM) 緩衝液, 20分, 1 mL/分, 5 μm Accclaim 120)。¹H NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.15 (s, 2H), 6.40 (d, J = 18.8 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 52.0 Hz, 2H), 5.34-5.26 (m, 2H), 4.66-4.61 (m, 4H), 4.22-4.18 (m, 2H), 3.36 (q, J = 7.2 Hz, 10H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 15H) ¹⁹F NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ -199.2 - -199.4 (m), ³¹P NMR (45 °C, D₂O) δ 54.7。

【0435】

3'3'-RS- (2'F-G) (2'F-G) (17a) を同様に調製した。化合物16a (160 mg) のAMA (1.3 mL) 及びEtOH (0.54 mL) の溶液を50℃に4時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、アルゴンで10分間スパージし、その後真空中で濃縮した。逆相C18 MPLC及び分取HPLCによる精製で、6.5

mg の化合物 17a をアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 725.25 [M-H]⁻ (C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₁₀P₂S₂ に対する計算値: 726.04) ; R_t: 9.17 分 (2-50 % MeCN / NH₄OAc (20 mM) 緩衝液, 20 分, 1 mL/分, 5 μm Accclaim 120)。¹H NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 6.40 (dd, J = 17.6, 7.6 Hz, 2H), 6.02 (dd, J = 51.6, 3.2 Hz, 1H), 5.72 (dd, J = 51.2, 3.2 Hz, 1H), 5.39-5.29 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 4H), 4.25-4.17 (m, 2H), 2.15 (s, 1.4H)。

【0436】

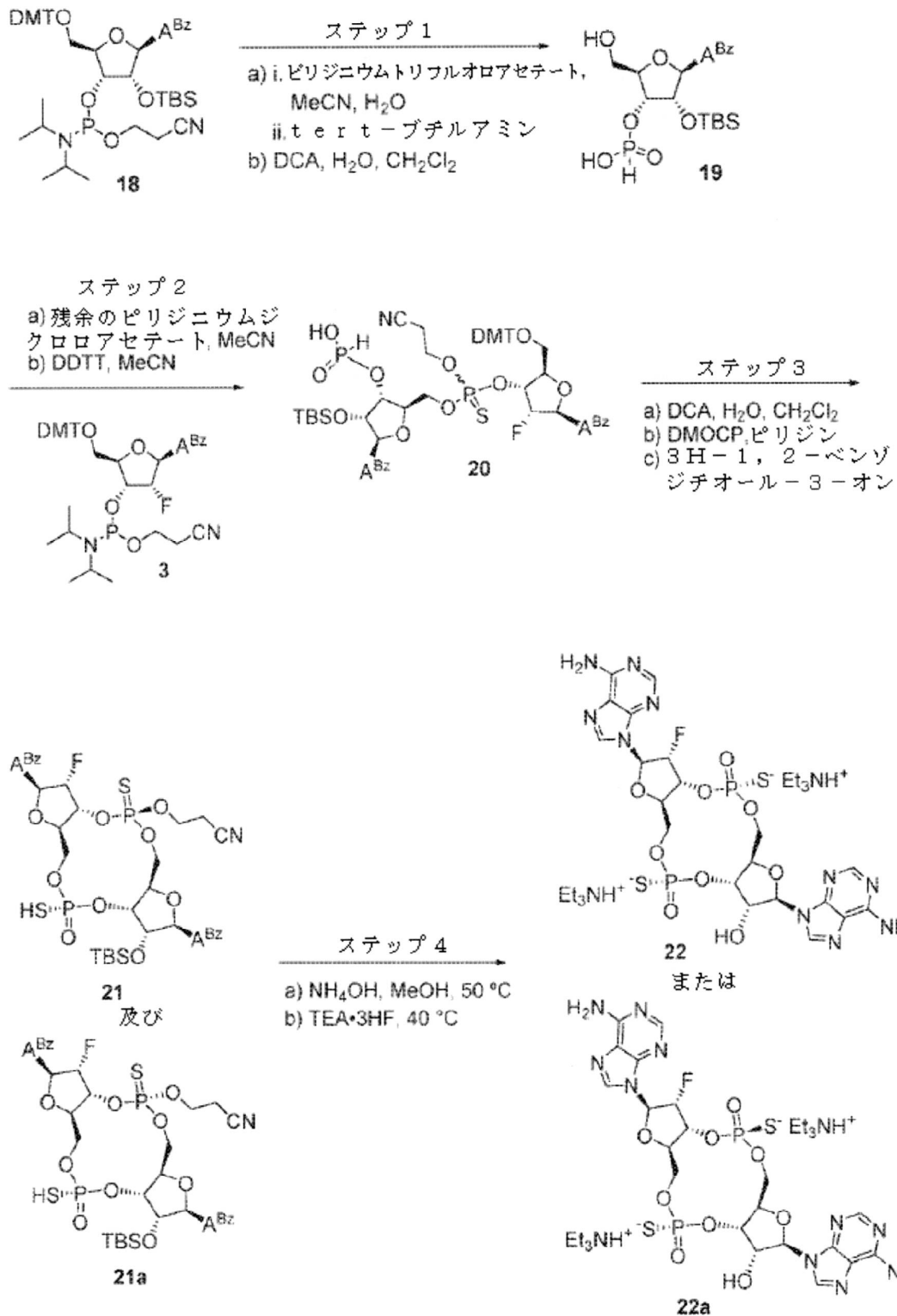
10

実施例 4: 3'-3'-RR-(A) (2'-F-A) (22) 及び 3'-3'-RS-(A) (2'-F-A) (22a) の合成

3'-3'-RR-(A) (2'-F-A) またはジチオー (Rp, Rp)-環状-[A (3', 5') p-2'-F-A (3', 5') p] と呼ばれる (2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aS, 12R, 14aR)-2,9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-フルオロ-10-ヒドロキシ-5,12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H,7H-ジフロ [3,2-d:3',2'-j] [1,3,7,9] テトラオキサ [2,8] ジホスファシクロドデシン 5,12-ジオキシド (22)、及び 3'-3'-RS-(A) (2'-F-A) またはジチオー (Rp, Rp)-環状-[A (3', 5') p-2'-F-A (3', 5') p] と呼ばれる (2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aS, 12R, 14aR)-2,9-ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-フルオロ-10-ヒドロキシ-5,12-ジメルカプトオクタヒドロ-2H,7H-ジフロ [3,2-d:3',2'-j] [1,3,7,9] テトラオキサ [2,8] ジホスファシクロドデシン 5,12-ジオキシド (22a) を、以下のスキーム 4 に従って調製した。

20

【化 5 9】



【0 4 3 7】

ステップ 1: (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イルヒドロジェンホスホネート (19) の調製: (2 R, 3 R, 4 R, 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) - 4 - ((*tert* - ブチルジ

10

20

30

40

50

メチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン-3-イル (2-シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (18、2.0 g、2.0 mmol、ChemGenes) の MeCN (10 mL) 溶液に、水 (0.07 mL) に続いてピリジニウムトリフルオロアセテート (0.47 g、2.4 mmol、1.2 当量、Aldrich) を加えた。8 分間攪拌後、この無色反応物に、tert-ブチルアミン (10 mL、95 mmol、47 当量、Aldrich) を導入した。10 分後、この無色溶液を、真空下濃縮し、MeCN (30 mL) でさらに 3 回濃縮後に共沸混合物として水を除去して無色のフォームを得た。この無色のフォームを CH₂Cl₂ (25 mL) に溶解し、無色溶液を得た。この無色溶液に、水 (0.36 mL) 及び 6% (v/v) の DCA の CH₂Cl₂ (24 mL) 溶液を加え、これがこの無色溶液を鮮紅色溶液にした。室温で 10 分間攪拌後、この赤色溶液にピリジン (3 mL) を導入した。得られた白色混合物を真空中で濃縮し、水を MeCN (30 mL) と濃縮後共沸混合物として除去した。この共沸混合物過程を MeCN (30 mL) でさらに 3 回繰り返した。最後のエバポレーションで、得られた化合物 19 の白色スラリーを MeCN (15 mL) 中に保持した。

【0438】

ステップ 2: (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) - 2 - (((((2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル) - 2 - ((ビス (4-メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ) (2-シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン-3-イル) ハイドロジェンホスホネート (20) の調製: 化合物 3 (1.8 g、2.0 mmol、ChemGenes) の MeCN (20 mL) 溶液を真空中で濃縮乾固した。この過程を MeCN (20 mL) でさらに 2 回繰り返して水を共沸混合物として除去した。最後の共沸混合物の状態、化合物 3 の MeCN (6 mL) 溶液に、6 個の 3 Å モレキュラーシーブを加え、この溶液を窒素雰囲気下で保存した。化合物 19 と残余のピリジン-1-イウムジクロロアセテートの混合物の攪拌 MeCN (15 mL) 溶液に、化合物 3 の MeCN (6 mL) 溶液を導入した。10 分後、この攪拌混合物に、DDTT (460 mg、2.2 mmol) を加えた。30 分後、この黄色混合物を真空中で濃縮し、化合物 20 を黄色油として得た。

【0439】

ステップ 3: N, N' - (((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 12 - (2-シアノエトキシ) - 10-フルオロ-5-メルカプト-5-オキシド-12-スルフィドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (9H-プリン-9, 6-ジイル)) ジベンズアミド (21) 及び N, N' - (((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR) - 3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 12 - (2-シアノエトキシ) - 10-フルオロ-5-メルカプト-5-オキシド-12-スルフィドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ [3, 2-d: 3', 2'-j] [1, 3, 7, 9] テトラオキサ [2, 8] ジホスファシクロドデシン-2, 9-ジイル) ビス (9H-プリン-9, 6-ジイル)) ジベンズアミド (21a) の調製: 化合物 20 の CH₂Cl₂ (50 mL) 淡黄色溶液に、水 (0.24 mL) 及び 6% (v/v) の DCA の CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液を導入し、赤色溶液を得た。室温で 10 分間攪拌後、この赤色溶液にピリジン (15 mL) を加えた。得られた黄色混合物を真空中でこの黄色混合物が約 25 mL になるまで濃縮した。この黄色混合物に、さらにピリジン (50 mL) を加え、この混合物を真空中でこの黄色混合物が約 30 mL になるまで濃縮した。この過程をピリジン (50 mL) でさらに一度、この黄色混合物が 30 mL になるまで繰り返した。この黄色混合物の攪拌ピリジン (30 mL) 溶液に、DMOCP (1.1 g、6.0 mmol、3 当量、Aldrich) を導入した。5 分間の攪拌後、この暗橙色溶液に水 (1.0 mL) を加え、直後に 3H-1,

10

20

30

40

50

2-ベンゾジチオール-3-オン (0.5 g、3.0 mmol、1.5当量、Aldrich) を加えた。5分間の攪拌後、この暗橙色溶液を1NのNaHCO₃水溶液 (400 mL) に注入した。10分間の攪拌後、この二相混合物をEtOAc (200 mL) 及びCH₂Cl₂ (200 mL) で抽出した。これらの層の分離後、この水層をCH₂Cl₂ (400 mL) でさらに2回逆抽出した。これらの有機抽出物を合わせ、真空中で濃縮した。この濃縮黄色油に、トルエン (100 mL) を導入し、残余のピリジンを実験で除去した。この手順をトルエン (100 mL) でさらに1回繰り返した。得られた黄色油をシリカゲルクロマトグラフィー (CH₂Cl₂ 中0% - 10%のMeOH) で精製し、化合物21 (270 mg、13%) を黄色固体として、及び化合物21a (120 mg) を得た。

10

【0440】

ステップ4: 3'-3'-RR-(A) (2'-F-A) (22) 及び3'-3'-RS-(A) (2'-F-A) (22a) の調製: Rp, Rp ジアステレオマーが濃縮された化合物21 (150 mg) の攪拌MeOH (2.0 mL) 溶液に、30%水酸化アンモニウム水溶液 (2.0 mL) を導入し、この黄色スラリーを50℃で加熱した。2時間後、この黄色溶液を室温に冷却し、この黄色溶液を実験で濃縮した。残った固体に、トリエチルアミントリハイドロフルオライド (1.2 mL、Aldrich) を加え、この黄色溶液を40℃に加熱した。2時間後、この黄色溶液を室温に冷却した。この黄色溶液を、氷水浴中で冷却した1MのTEAB (6 mL) 及びTEA (1.0 mL) の溶液にゆっくりと導入した。得られた黄色混合物を30分間攪拌した。この黄色混合物をC18カラム (10 mMのTEAA水溶液中0% - 20%のMeCN) での逆相クロマトグラフィーによって精製し、凍結乾燥後、化合物22 (24 mg、23%) を純度96%で白色のトリストリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 693.25 [M+H]⁺ (C₂₀H₂₃FN₁₀O₉P₂S₂ に対する計算値: 692.06); R_t 12.339'分 HPLC条件 (10 mM TEAA, 2% - 20%) による。R_t 7.625'分 LCMS条件 (20 mM NH₄OAc, 2% - 20%) による。¹H NMR. (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.58 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 51.6, 3.6 Hz, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 5.21 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.11-5.05 (m, 1H), 4.76-4.65 (m, 3H), 4.60 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.8, 4.4 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 18H), 1.37 (t, J = 7.2 Hz, 27H)。¹⁹F NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ -200.73 - -200.93 (m)。³¹P NMR (45 °C, D₂O) δ 54.79。

20

30

【0441】

Rp Sp ジアステレオマーが濃縮された化合物21aを同様に反応させ、逆相クロマトグラフィーによる精製及び凍結乾燥後、化合物22a (29 mg、34%) を純度95%で白色ペンタキストリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 691.25 [M-H]⁻ (C₂₀H₂₃FN₁₀O₉P₂S₂ に対する計算値: 692.06); R_t 10.399'分 HPLC条件 (10 mM TEAA, 2% - 20%) による。R_t 10.236'分 LCMS条件 (20 mM NH₄OAc, 2% - 20%) による。¹H NMR. (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.74 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.62 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.93 (dd, J = 51.6, 2.8 Hz, 1H), 5.31-5.23 (m, 1H), 5.19 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 4.77-4.65 (m, H), 4.62-4.59 (m, 2H), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz,

40

50

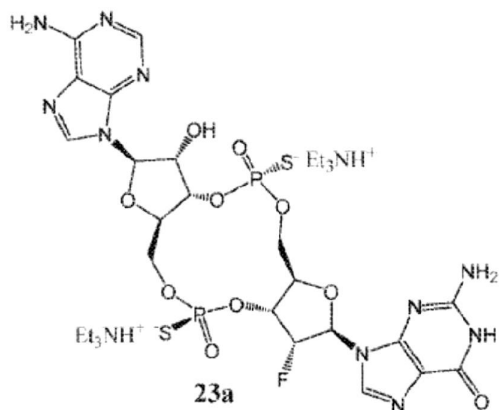
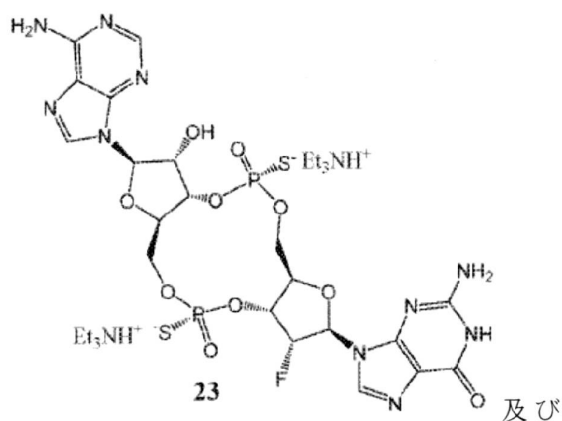
30H), 1.43 (t, $J = 7.2$ Hz, 45H). ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -201.58 – -201.78 (m). ^{31}P NMR (45 °C, D_2O) δ 55.00.

【0442】

実施例5: 3'3'-RR-(2'F-G)(A)(23)及び3'3'-SR-(2'F-G)(A)(23a)の合成

3'3'-RR-(2'F-G)(A)またはジチオー(Rp, Rp)-環状-[2'F-G(3', 5')p-A(3', 5')p]とも呼ばれる2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aS, 12R, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-フルオロ-10-ヒドロキシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(23)、及び3'3'-SR-(2'F-G)(A)またはジチオー(Sp, Rp)-環状-[2'F-G(3', 5')p-A(3', 5')p]とも呼ばれる2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aS, 12R, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3-フルオロ-10-ヒドロキシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン(23a)

【化60】



【0443】

を実施例4、スキーム4の方法に従って調製した。化合物18(2.0g、2.0mmol、ChemGenes)をステップ1で使用し、化合物8(2.0g、2.3mmol、ChemGenes)をステップ2で化合物3の代わりに使用し、ステップ4では、水酸化アンモニウム水溶液を同じ割合のAMAで置き換え、逆相分取HPLCによる精製及

び凍結乾燥後、化合物 23 (33 mg、純度 99%) をビストリエチルオアンモニウム (bis-triethyl ammonium) 塩として、また、化合物 23a (50 mg、純度 98%) をトリストリエチルオアンモニウム塩として得た。

【0444】

化合物 23: LCMS-ESI: 707.80 $[M-H]^+$ ($C_{20}H_{23}FN_{10}O_{10}P_2S_2$ に対する計算値: 708.05); R_t 14.310' 分 HPLC 条件 (10 mM TEAA, 2% - 20%) による。 R_t 7.274' 分 LCMS 条件 (20 mM NH_4OAc , 2% - 50%) による。 ^1H NMR. (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ 8.56 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.69 (dd, $J = 51.6, 4.2$ Hz, 1H), 5.38-5.30 (m, 1H), 5.19-5.14 (m, 1H), 4.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.65-4.63 (m, 4H), 4.23-4.18 (m, 2H), 3.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 12H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 18H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -199.47 - -199.72 (m)。 ^{31}P NMR (45 °C, D_2O) δ 54.70, 54.52。

10

【0445】

化合物 23a: LCMS-ESI: 709.80 $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{23}FN_{10}O_{10}P_2S_2$ に対する計算値: 708.05); R_t 17.348' 分 HPLC 条件 (10 mM TEAA, 2% - 20%) による。 R_t 6.354' 分 LCMS 条件 (20 mM NH_4OAc , 2% - 50%) による。 ^1H NMR. (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ 8.74 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.98 (dd, $J = 51.6, 4.4$ Hz, 1H), 5.41-5.29 (m, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 4.57 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.28-4.18 (m, 2H), 3.34 (q, $J = 7.2$ Hz, 18H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 27H)。 ^{19}F NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ -200.11 - -200.36 (m)。 ^{31}P NMR (45 °C, D_2O) δ 55.32, 55.25, 54.66。

20

30

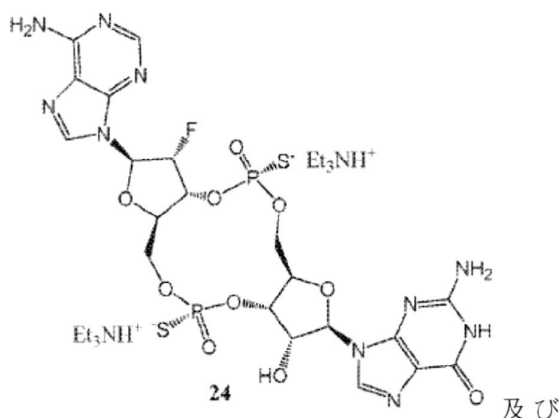
【0446】

実施例 6: 3'3'-RR-(G)(2'F-A)(24) 及び 3'3'-RS-(G)(2'F-A)(24a) の合成

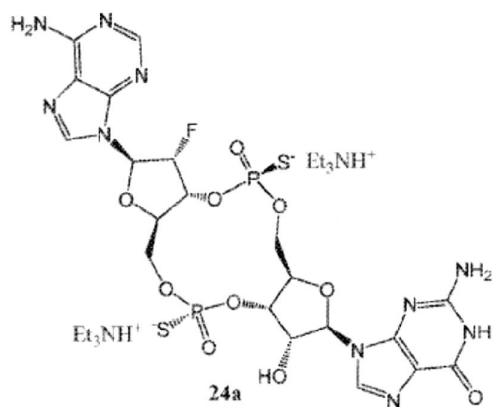
3'3'-RR-(G)(2'F-A) または ジチオー (Rp, Rp)-環状-[G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] と呼ばれる 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aS, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-10-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ[2, 8] ジホスファシクロドデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (24) 及び 3'3'-RS-(G)(2'F-A) または ジチオー (Rp, Sp)-環状-[G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] と呼ばれる 2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aS, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12S, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-10-フルオロ-3-ヒドロキシ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d: 3', 2'-j][1, 3, 7, 9] テトラオキサ[2, 8] ジホスファシクロドデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オン (24a)

40

【化 6 1】



10



20

【0447】

を実施例4、スキーム4の方法に従って調製した。化合物3（2.1g、2.4mmol、ChemGenes）をステップ1で化合物18の代わりに使用し、（2R, 3R, 4R, 5R）-2-（（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-5-（2-イソブチラミド-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル）テトラヒドロフラン-3-イル（2-シアノエチル）ジイソプロピルホスホラミダイト（1.6g、1.6mmol、ChemGenes）をステップ2で化合物3の代わりに使用し、逆相分取HPLCによる精製及び凍結乾燥後、化合物24（10mg、純度94%）及び化合物24a（50mg、純度96%）をペンタキストリエチルアンモニウム塩として得た。

30

【0448】

化合物24：LCMS-ESI：708.00 [M-H]⁺（C₂₀H₂₃FN₁₀O₁₀P₂S₂に対する計算値：708.05）；R_t 14.878'分HPLC条件（10mM TEAA, 2% - 20%）による。R_t 7.381'分LCMS条件（20mM NH₄OAc, 2% - 50%）による。¹H NMR。（400 MHz, 45 °C, D₂O）δ 8.52（s, 1H）, 8.34（s, 1H）, 8.12（s, 1H）, 6.60（d, J = 16.8 Hz, 1H）, 6.13（d, J = 1.2 Hz, 1H）, 5.68（dd, J = 51.6, 4.2 Hz, 1H）, 5.39-5.25（m, 1H）, 5.21-5.15（m, 1H）, 4.90（d, J = 2.8 Hz, 1H）, 4.70-4.63（m, 2H）, 4.61-4.57（m, 2H）, 4.23-4.20（m, 2H）, 3.34（q, J = 7.2 Hz, 30H）, 1.43（t, J = 7.2 Hz, 45H）。¹⁹F NMR（400 MHz, 45 °C, D₂O）δ -200.12 - -200.31（m）。³¹P NMR（45 °C, D₂O）δ 54.9, 54.4。

40

50

【0449】

化合物24a: LCMS-ESI: 710.10 [M+H]⁺ (C₂₀H₂₃FN₁₀O₁₀P₂S₂に対する計算値: 708.05); R_t 12.633'分 HPLC条件 (10 mM TEAA, 2% - 20%)による。R_t 8.662'分 LCMS条件 (20 mM NH₄OAc, 2% - 50%)による。¹H NMR。 (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.72 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.05 (dd, J = 51.6, 4.4 Hz, 1H), 5.47-5.32 (m, 1H), 5.31-5.24 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.87-4.85 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.63-4.56 (m, 1H), 4.38-4.28 (m, 2H), 3.34 (q, J = 7.2 Hz, 30H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 45H)。¹⁹F NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ -200.91 - -201.11 (m)。³¹P NMR (45 °C, D₂O) δ 55.6, 55.5, 54.5。

10

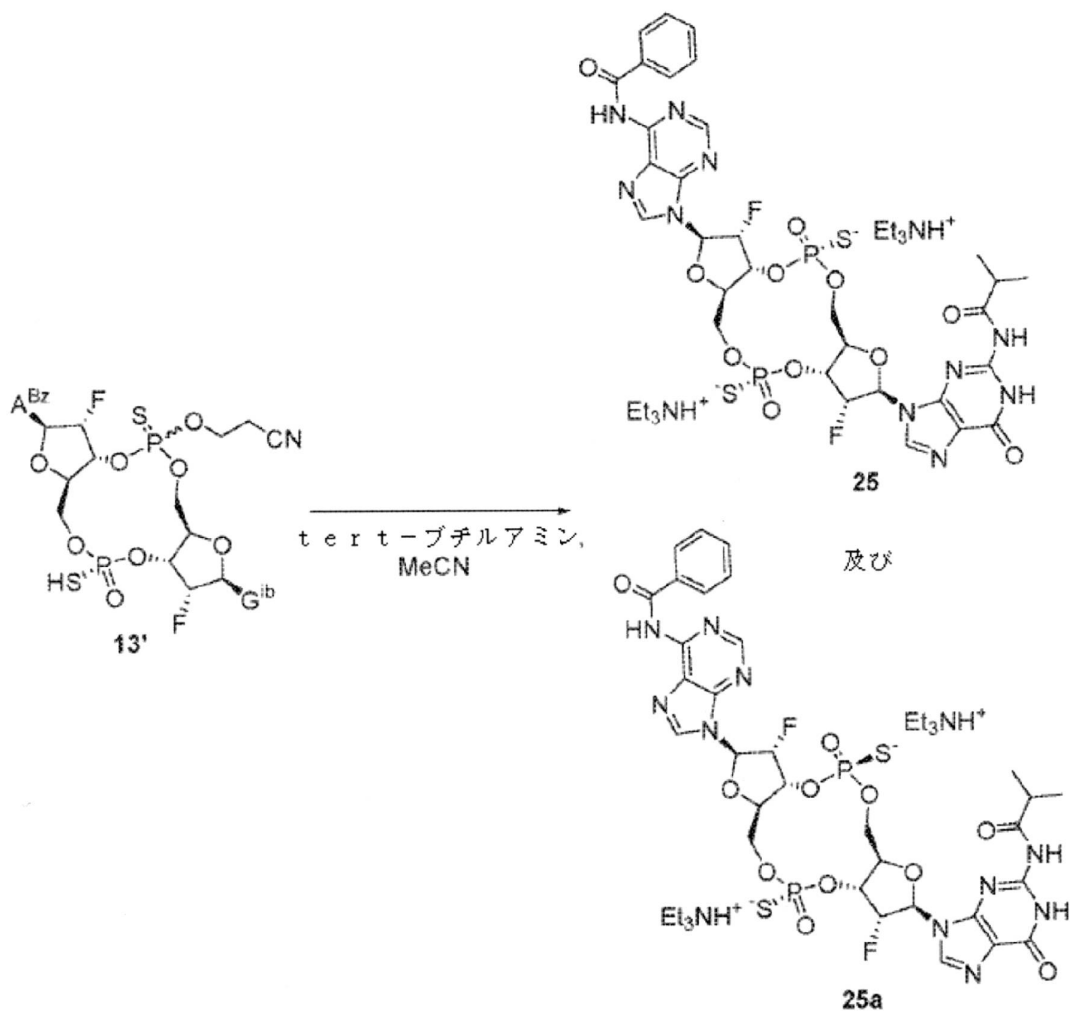
【0450】

実施例7: 3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)(25)及び3'3'-RS-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)(25a)の合成
 3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)またはジチオー(Rp, Rp)-環状-[2'F-iBuG(3', 5')p-2'F-BzA(3', 5')p]とも呼ばれるN-(9-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-3, 10-ジフルオロ-9-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(25)、及び3'3'-RS-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)またはジチオー(Rp, Sp)-環状-[2'F-iBuG(3', 5')p-2'F-BzA(3', 5')p]とも呼ばれるN-(9-((2R, 3R, 3aR, 5S, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-3, 10-ジフルオロ-9-(2-イソブチラミド-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン-2-イル)-9H-プリン-6-イル)ベンズアミド(25a)は、以下のスキーム5に従って調製した。

20

30

【化 6 2】



【0451】

化合物 13' (155 mg、0.17 mmol、1 当量、ジアステレオマー 13 及び 13a の混合物、実施例 2 参照) の MeCN (0.83 mL) 溶液に、tert-ブチルアミン (0.82 mL、7.8 mmol、47 当量) を加えた。この反応を 10 分間継続し、真空中で濃縮した。逆相 C18 MPLC による精製で 57 mg の化合物 25a をトリエチルアンモニウム塩として、また、41 mg の化合物 25 をトリエチルアンモニウム塩として得た。

【0452】

化合物 25 : LCMS-ESI : 883.35 $[M-H]^-$ ($C_{31}H_{32}F_2N_{10}O_{11}P_2S_2$ に対する計算値 : 884.11) ; R_t : 5.42 分 (20-100 % MeCN / NH_4OAc (20 mM) 緩衝液, 10 分, 1 mL/分, 5 μm Accclaim 120)。 ^1H NMR (400 MHz, 45 °C, D_2O) δ 8.85 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.82 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 6.50 (s, $J = 19.2$ Hz, 1H), 5.84 (dd, $J = 6.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.7 (dd, $J = 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 5.36-5.21 (m, 2H), 4.64-4.62 (m, 2H), 4.23 (td, $J = 12, 4.8$ Hz, 2H), 3.35 (q, $J = 7.2$ Hz, 12H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.05 (s, 0.2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 18H), 1.19

30

40

50

(dd, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2.4 Hz , 6H)。

【0453】

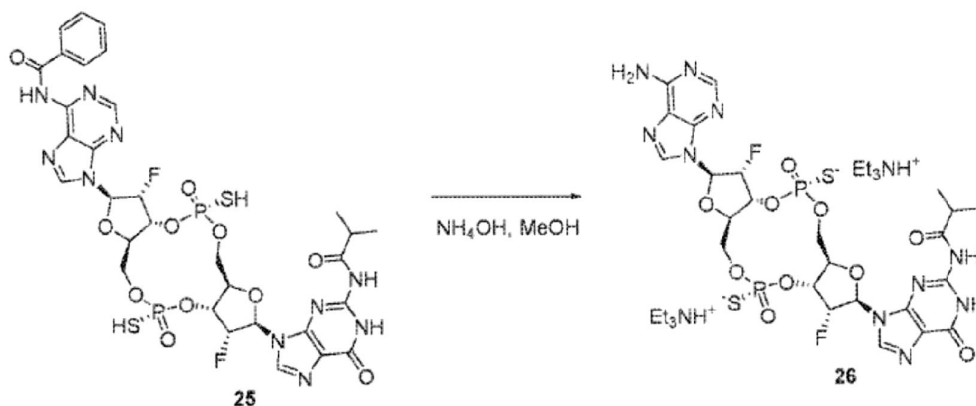
化合物 25a: LCMS-ESI: 883.30 [M-H]^- ($\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{P}_2\text{S}_2$ に対する計算値: 884.11) ; R_t : 5.16 分 ($20 - 100\% \text{ MeCN} / \text{NH}_4\text{OAc}$ (20 mM) 緩衝液, 10 分 , $1 \text{ mL} / \text{分}$, $5 \mu\text{m Accclaim 120}$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , 45°C , D_2O) δ 8.91 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.83 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J = 20.4 \text{ Hz}$, 1H), 6.05 (dd, $J = 50.8 \text{ Hz}$, 3.6 Hz , 1H), 5.9 (dd, $J = 52.0 \text{ Hz}$, 4.4 Hz , 1H), $5.41 - 5.20$ (m, 2H), $4.81 - 4.76$ (m, 2H), $4.63 - 4.42$ (m, 2H), $4.30 - 4.22$ (m, 2H), 3.35 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 9H), $2.52 - 2.43$ (m, 1H), 2.05 (s, 0.5H), 1.40 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 12H), 1.19 (dd, $J = 59.2 \text{ Hz}$, 6.8 Hz , 6H)。 10

【0454】

実施例 8: $3'3' - \text{RR} - (2' \text{F-iBuG}) (2' \text{F-A})$ (26) の合成

$\text{RR} - (2' \text{F-iBuG}) (2' \text{F-A})$ またはジチオー (Rp, Rp) - 環状 - [$2' \text{F-iBuG} (3', 5') \text{p} - 2' \text{F-A} (3', 5') \text{p}$] と呼ばれる $\text{N} - (9 - ((2\text{R}, 3\text{R}, 3\text{aR}, 5\text{R}, 7\text{aR}, 9\text{R}, 10\text{R}, 10\text{aR}, 12\text{R}, 14\text{aR}) - 9 - (6\text{-アミノ-9H-プリン-9-イル}) - 3, 10\text{-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ} [3, 2\text{-d} : 3', 2'\text{-j}] [1, 3, 7, 9] \text{テトラオキサ} [2, 8] \text{ジホスファシクロドデシン-2-イル}) - 6\text{-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル}) \text{イソブチラミド}$ (26) を、以下のスキーム 6 に従って調製した。 20

【化 6 3】



【0455】

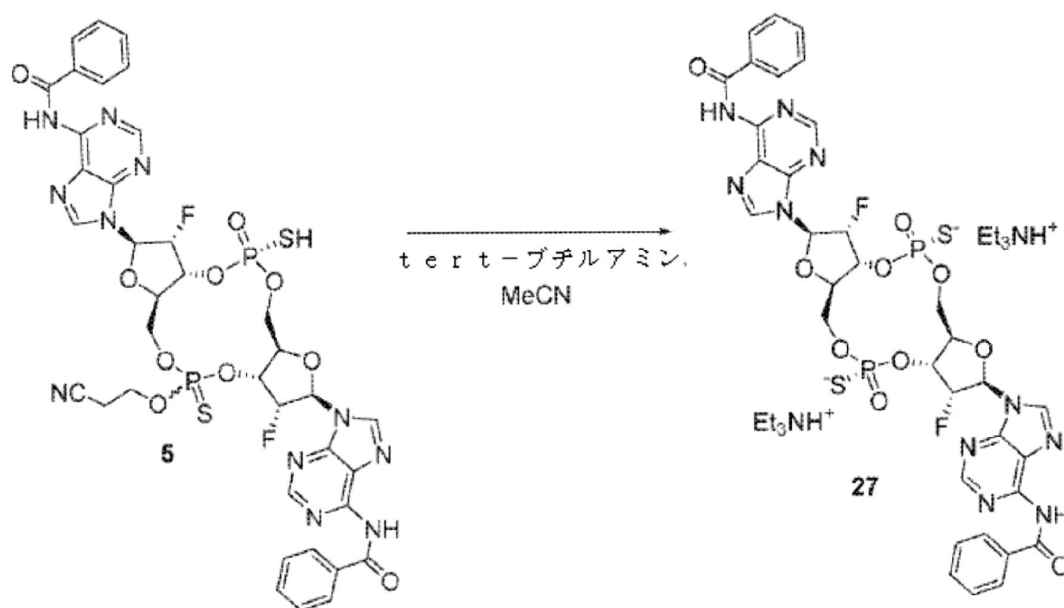
25 (20 mg 、実施例 7、スキーム 5 から) の MeCN (0.83 mL) 溶液に、濃 NH_4OH (0.35 mL) 及び MeOH (0.35 mL) を加えた。この反応を室温で 3 時間継続し、真空中で濃縮した。逆相 C18 MPLC による精製で、 6.1 mg の化合物 26 を得た。LCMS-ESI: 779.90 [M-H]^- ($\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{P}_2\text{S}_2$ に対する計算値: 780.09) ; R_t : 9.01 分 ($2 - 50\% \text{ MeCN} / \text{NH}_4\text{OAc}$ (20 mM) 緩衝液, 10 分 , $1 \text{ mL} / \text{分}$, $5 \mu\text{m Accclaim 120}$)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , 45°C , D_2O) δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 6.36 (d, 16.4 Hz , 1H), 6.23 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.60 (d, $J = 51.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.20 (d, $J = 52$ 40

. 0 Hz, 1H), 5.18–5.08 (m, 2H), 4.61–4.30 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.17 (q, $J = 6.0$ Hz, 16H), 2.74–2.73 (m, 1H), 2.05 (s, 0.3H), 1.30 (t, $J = 6.8$ Hz, 24H), 1.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H)。

【0456】

実施例9：3'3'-RR-(2'F-BzA)(2'F-BzA)(27)の合成
3'3'-RR-(2'F-BzA)(2'F-BzA)またはジチオー(Rp, Rp)-環状-[2'F-BzA(3', 5')p-2'F-BzA(3', 5')p]とも呼ばれるN, N'-((2R, 3R, 3aR, 5R, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 12R, 14aR)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジメルカプト-5, 12-ジオキドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン-2, 9-ジイル)ビス(9H-プリン-9, 6-ジイル)ジベンズアミド(27)を以下のスキーム7に従って調製した。

【化64】



【0457】

化合物5(400mg、0.418mmole、1当量、例えば実施例1のスキーム1参照、ステップ3後に単離)のMeCN(2.5mL)溶液に、tert-ブチルアミン(2.18mL、50当量)を加えた。この混合物に蓋をし、45分間攪拌した。この混合物を真空中で濃縮し、282.1mgの粗化合物27を得た。この反応物を分取HPLC-C18(75%の10mM TEAAから55%アセトニトリル/10mM TEAA)を用いて精製し、4.9mgの化合物27(純度>95%)をトリエチルアンモニウム塩として得た。LCMS-ESI: 903.9 $[M+H]^+$ ($C_{34}H_{30}F_2N_{10}O_{10}P_2S_2$ に対する計算値: 902.10); R_t : 6.79分(2-80% MeCN/NH₄OAc(20mM)緩衝液, 10分, 1mL/分, 5 μ m Accclaim 120)。¹H NMR(400MHz, 45°C, MeOD) δ 8.76(s, 2H), 8.70(d, $J = 12$ Hz, 2H), 8.03(t, $J = 10$ Hz, 4H), 7.60(d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.52(d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 6.53(t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.59–5.46(d, $J = 52.4$ Hz, 1H), 5.17–5.11(m, 1H), 4.51–4.36(m, 2H), 4.03(d, $J = 9.2$ Hz, 2H)。¹⁹F NMR(400MHz, 45°C, MeO

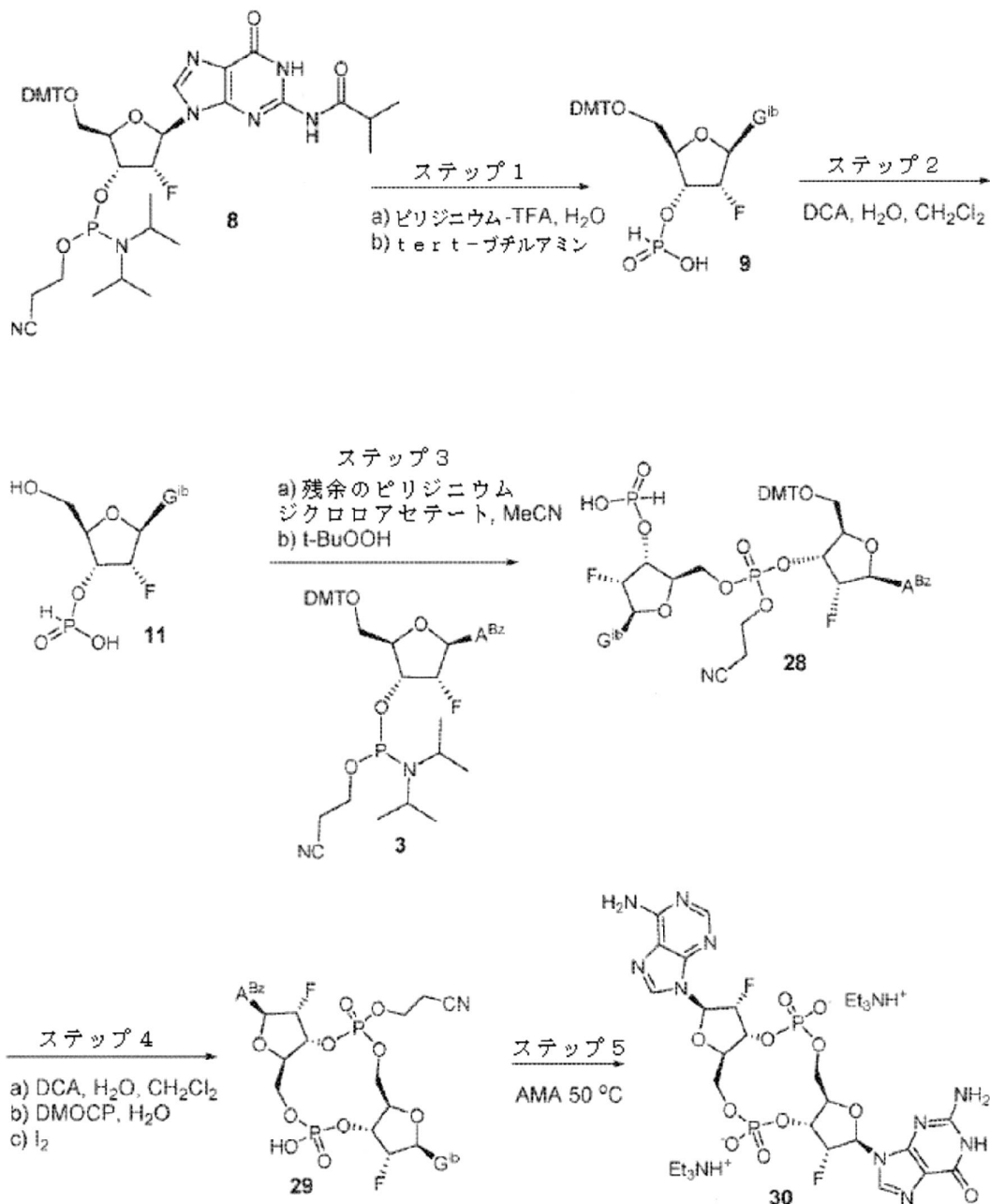
D) δ - 201.54 - - 201.74, ^{31}P NMR (45 °C, MeOD)
 δ 55.68。

【0458】

実施例10: 3'3'-(2'F-G)(2'F-A)(30)の合成

3'3'-(2'F-G)(2'F-A)または環状-[2'F-G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p]とも呼ばれる2-アミノ-9-((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR)-9-(6-アミノ-9H-プリン-9-イル)-3, 10-ジフルオロ-5, 12-ジヒドロキシ-5, 12-ジオキシドオクタヒドロ-2H, 7H-ジフロ[3, 2-d:3', 2'-j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロドデシン-2-イル)-1, 9-ジヒドロ-6H-プリン-6-オンを以下のスキーム8に従って調製した。

【化65】



【0459】

ステップ1: (2R, 3R, 4R, 5R)-2-((ビス(4-メトキシフェニル)) (

10

20

30

40

50

フェニル)メトキシ)メチル)－4－フルオロ－5－(2－イソブチラミド－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－9H－プリン－9－イル)テトラヒドロフラン－3－イルハイドロジェンホスホネート(9)の調製：化合物8(10g、10mmole、ChemGenes、実施例2参照)のMeCN(50mL)及び水(360μL)の溶液に、ピリジニウムトリフルオロアセテート(2.32mg)を加えた。この反応物を1分間攪拌し、その後tert－ブチルアミン(50mL)を加えた。この反応を10分間継続し、真空中で濃縮し、真空中でアセトニトリルとともにエバポレートし(2×100mL)、化合物9及び10の約(4：1、実施例1参照)の混合物を得た。

【0460】

ステップ2：(2R, 3R, 4R, 5R)－4－フルオロ－2－(ヒドロキシメチル)－5－(2－イソブチラミド－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－9H－プリン－9－イル)テトラヒドロフラン－3－イルハイドロジェンホスホネート(11)の調製：この化合物9及び10の粗混合物(約8.5g、5mmole)ならびにDCM(60mL)の溶液に、水(0.09mL)に続いて6%のDCA溶液のDCM(60mL)溶液を加えた。10分後、この反応混合物をピリジン(7.0mL)でクエンチし、その後真空中で濃縮した。この粗混合物を、無水MeCN3×35mLとともにエバポレートし、7.0mLの粗化合物11を残した。

【0461】

ステップ3：(2R, 3R, 4R, 5R)－2－((((2R, 3R, 4R, 5R)－5－(6－ベンズアミド－9H－プリン－9－イル)－2－((ビス(4－メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)－4－フルオロテトラヒドロフラン－3－イル)オキシ)(2－シアノエトキシ)ホスホリル)オキシ)メチル)－4－フルオロ－5－(2－イソブチラミド－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－9H－プリン－9－イル)テトラヒドロフラン－3－イルハイドロジェンホスホネート(28)の調製：化合物3の溶液を無水MeCN3×35mLとともにエバポレートし、無水MeCNを20mL残し、これを化合物11の粗溶液に加え、この反応物を2分間攪拌した。t－BuOOH(デカン中5.5M溶液2.73mL)を加え、この反応を30分間継続した。重亜硫酸ナトリウム水溶液(2.5mLの水に1.25g)を加え、この混合物を5分間攪拌した。これをその後真空中で濃縮乾固し、22gの化合物28を得た。

【0462】

ステップ4：N－(9－((2R, 3R, 3aR, 7aR, 9R, 10R, 10aR, 14aR)－5－(2－シアノエトキシ)－3, 10－ジフルオロ－12－ヒドロキシ－9－(2－イソブチラミド－6－オキソ－1, 6－ジヒドロ－9R－プリン－9－イル)－5, 12－ジオキシドオクタヒドロ－2R, 7H－ジフロ[3, 2－d：3', 2'－j][1, 3, 7, 9]テトラオキサ[2, 8]ジホスファシクロデシン－2－イル)－9H－プリン－6－イル)ベンズアミド(29)の調製：化合物28(22g)のDCM(120mL)溶液に、水(600μL)に続いて6%のDCAのDCM(120mL)溶液を加えた。10分後、この反応混合物をピリジン(50mL)でクエンチし、真空中で濃縮してDCMを除去した。追加量のピリジン(150mL)を加え、この混合物を真空中で100mLに濃縮した。DMOCP(2.92g)を加え、この反応物を3分間攪拌し、その後、水(3.2mL)に続いてヨウ素(1.65g)を加えた。5分後、この反応物を重亜硫酸ナトリウム溶液(700mLの水に1gのNaHSO₃)でクエンチし、エチルエーテルとEtOAcの1：1混合物(800mL)で抽出した。この水層をさらに追加のDCM200mLで抽出した。合わせた有機層を真空中で濃縮し、7gの粗化合物29を得た。

【0463】

ステップ5：3'3'－(2'F－G)(2'F－A)(30)の調製：化合物30(3.15g)のAMA(22mL)及びEtOH(9.45mL)の溶液を50℃に4時間加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、アルゴンで10分間スパージした。逆相C18MPLC及び分取HPLCによる精製で、22mgの化合物30を得た。LCMS－

10

20

30

40

50

ESI: 677.30 [M-H]⁻ (C₂₀H₂₂F₂N₁₀O₁₁P₂に対する計算値: 678.09); R_t: 8.73分 (2-50% MeCN / NH₄OAc (20 mM) 緩衝液, 20分, 1 mL/分, 5 μm Accclaim 120)。¹H NMR (400 MHz, 45 °C, D₂O) δ 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.60 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.18-5.10 (m, 2H), 4.66-4.52 (m, 3H), 4.31-4.25 (m, 2H), 3.35 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 6.45H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

【0464】

実施例11: モノーまたはジ-FCDNと精製STINGタンパク質のインビトロ結合分析

アミノ酸140-379 (Swiss Prot Q86WV6に対応するアミノ酸ナンバリング) をコードするDNAをヒトSTING対立遺伝子の完全長配列を含むプラスミドから、ポリメラーゼ連鎖反応を介して、以下のプライマーで増幅した: フォワード TACTTCCAATCCAATGCAGCCCCAGCTGAGATCTCTG (配列番号8) 及びリバース TTATCCACTTCCAATGTTATTATTATCAAGAGAAATCCGTGCGGAG (配列番号9)。STINGの変異型対立遺伝子は、Yi, et al, (2013), PLoS One, 8(10), e77846 (DOI: 10.1371/journal.pone.0077846に従って割り当てた。PCR産物は、ライゲーション非依存性クローニング (Aslanidis, et al, (1990) Nucleic acids research, 18.20, 6069-6074) を用いて、N末端のヘキサヒスチジン親和性タグ (6×HIS) に続いて、低分子ユビキチン様修飾因子 (SUMO) 溶解性配列 (Butt, et al, (2005) Protein expression and purification 43.1, 1-9) 及びタバコエッチ病ウイルスのプロテアーゼ切断部位 (TEV) をコードする細菌発現ベクターにクローニングした。

20

【0465】

6×HIS-SUMO-TEV-STINGアミノ酸140-379をコードするプラスミドは、タンパク質発現用のRosetta2 (DE3) E. coli細胞 (EMD Millipore) に組み込んだ。細胞は、溶原培地にて37°Cで、600nMの吸光度が0.6になるまで増殖させた。細胞をその後18°Cに移し、イソプロピルβ-D-1-チオガラクトピラノシドをこの培地に濃度0.25mMで添加して、タンパク質発現を一夜誘導した。細胞は重力の6,000倍での10分間の遠心分離によって回収した。細胞ペレットを、50mMのトリス塩酸塩 (トリス-HCl) pH7.5、500mMの塩化ナトリウム (NaCl)、20mMのイミダゾール、10%グリセロール、1mMのトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩 (TCEP)、及びプロテアーゼ阻害剤錠 (Pierce) を含む緩衝液 (緩衝液A) 中、氷上で再懸濁した。細胞をS-450Dソニファイアー (Emmerson industrial) を用いて氷上で溶解した。細胞溶解物を重力の15,000倍で30分間、4°Cで遠心分離した。可溶性物質は、4°Cで穏やかに振動させながら、ニッケル-ニトリロ三酢酸 (Ni-NTA) を結合したSephacrose CL-6B (Qiagen) に1時間アプライした。重力流ポリプレップカラム (Bio-Rad) に移した後、樹脂を十分に緩衝液Aで洗浄した。タンパク質を、20mMのトリス-HCl pH7.5、150mMのNaCl、300mMのイミダゾール、10%グリセロール、及び0.5mMのTCEPを含む緩衝液でこのカラムから溶出した。この6×HIS-SUMOタグを除去するため、溶出されたタンパク質をTEVプロテアーゼ (Sigma) と1:250 (w:w) の比で混合し、20mMのトリス-HCl pH7.5、150mMのNaCl、5mMのイミダゾール、10%グリセロール、及び0.5mMのTCEPを含む緩衝液に対して一夜透析した。TEVプロ

30

40

50

ロテアーゼ及び6×HIS-SUMOタグは、Ni-NTA樹脂 (Qiagen) をこの試料に添加することによって枯渇させ、精製STINGアミノ酸140-379を、ポリプレップカラムを用いてこの樹脂を除去することによって回収した。STING AA140-379は、10,000ダルトン分子量カットオフ遠心濃縮器 (EMD Millipore) で最終濃度約10mg/mlに濃縮した。タンパク質を等分し、液体窒素中で急速冷凍し、使用まで-80℃で保存した。

【0466】

視差走査蛍光分析 (DSF) は、精製タンパク質に結合し、これを安定化するリガンドの能力を測定する技術である (Niesen, et al, (2007) Nature protocols 2.9, 2212-2221)。タンパク質を、これに結合し疎水性環境で蛍光を発する染料の存在下で加熱する。該タンパク質は加熱によって熱変性され、その結果、該変性タンパク質に対する染料の結合及び蛍光が増大する。タンパク質変性の温度中心点 (T_m) は、当該変性曲線の半最大値を計算することによって確立される。リガンドの存在下での該タンパク質の温度中心点は、該タンパク質に対する該リガンドの親和性、ひいてはより高温で該タンパク質を安定化させるその能力に直接関連する。

【0467】

DSFは、20mMのトリス-HCl pH7.5、150mMのNaCl、1:500希釈のSYPRO Orange (Life Technologies)、1mg/mlの精製されたSTING AA140-379タンパク質、及び1mM濃度のリガンドを含む20μLの反応物で実施した。試料をハードシェルPCRプレート (Bio-Rad) に入れた。温度の関数としての蛍光を、HEXチャンネルで、励起450-490、発光560-580nmを読み取るCFX 96リアルタイムPCR装置 (Bio-Rad) で記録した。温度勾配は、15-80℃で、15秒ごとに0.5℃上げ、0.5℃ごとに記録した。タンパク質とリガンドを欠く試料からバックグラウンドシグナルを引いた後、中心点温度 (T_m) は、温度の関数としての蛍光の曲線をボルツマンシグモイド関数 (Graph Pad Prism) に適合させることによって算出した。リガンドの存在下でのSTING AA140-379の熱安定性の変化 (T_m シフト) は、 T_m (タンパク質のみ) から T_m (タンパク質及びリガンド) を引くことによって算出した。

【0468】

CDN化合物である環状-[A(3', 5')p-A(3', 5')p] (CDA、3'3'-(A)(A))、ジチオー(Rp, Rp)-環状-[A(3', 5')p-A(3', 5')p] (3'3'-RR-(A)(A))、ジチオー(Rp, Rp)-環状-[2'F-A(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] (3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A))、環状-[G(3', 5')p-A(3', 5')p] (cGAMP、3'3'-(G)(A))、環状-[G(2', 5')pA(3', 5')p] (ML-cGAMP、2'3'-(G)(A))、及びジチオー(Rp, Rp)-環状-[2'F-G(3', 5')p-2'F-A(3', 5')p] (3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)) を、精製STINGタンパク質に対するそれらの結合能について、DSFによって評価した。

【0469】

図2及び3は、フッ素置換CDN化合物である3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)が、非フッ素置換化合物である3'3'-(A)(A)、3'3'-RR-(A)(A)、3'3'-(G)(A)、及び内因性細胞リガンドである2'3'-(G)(A)より増加した T_m シフトを示したことを示している。フッ素置換化合物である3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)の T_m シフトの増加は、それらがhSTING (REF) (図2) 及びhSTING (WT) タンパク質 (図3) の両方の熱安定性を高めることを論証し、hSTING (WT)、hSTING (REF)、及びフッ素置換CDN化合物間の強化された結合相互作用を示した。図2はさらに、2'

10

20

30

40

50

, 2' - ジフルオロージチオー (Rp, Rp) 置換との (3', 5') p (3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を含むCDNが、(3', 5') p (3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を含む未変性CDNによって弱く結合される変異体に強く結合することができることを論証した。

【0470】

野生型のhSTING、HAQ対立遺伝子hSTING、及びREF対立遺伝子hSTINGの各々もまた、以下の表4に記載の各参照化合物及び本発明の化合物とともに用いた。これらの結果は、3つのすべてのhSTINGにおいて、3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)、3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G)、及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)に対する結合の改良を、それらのOH参照、すなわち、それぞれ3'3'-RR-(A)(A)、3'3'-RR-(G)(G)、及び3'3'-RR-(G)(A)の各々と比較して論証するとともに、3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A)及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A)は、天然に産生される2'3'-(G)(A)よりも改良された結合を示している。ベースのアミノ基のうちの片方もしくは両方に保護基を有する化合物3'3'-RR-(2'F-BzA)(2'F-BzA)、3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-BzA)、及び3'3'-RR-(2'F-iBuG)(2'F-A)もまた、REF対立遺伝子で測定した場合に3'3'-RR-(A)(A)または3'3'-RR-(G)(A)と比較して改良された結合を示した。モノ-F誘導体である3'3'-RR-(2'F-G)(A)及び3'3'-RR-(G)(2'F-A)もまた、3つのすべてのhSTINGにおいて、そのOH参照である3'3'-RR-(G)(A)と比較して改良された結合を示した。

【0471】

表4：hSTING WT、HAQ対立遺伝子、及びREF対立遺伝子におけるT_mシフト

【0472】

10

20

【表 4】

実施例/化合物	化合物名	hSTING T _m シフト (°C)		
		WT	HAQ	REF
参照	3' 3' -(A) (A)	4.5	10.2	2.0
参照	3' 3' -(2' F-A) (2' F-A)	12.6	20.6	6.4
参照	3' 3' -RR-(A) (A)	9.6	15.5	5.7
実施例 1 化合物 6	3' 3' -RR-(2' F-A) (2' F-A)	19.3	32.4	9.1
実施例 1 化合物 6a	3' 3' -RS-(2' F-A) (2' F-A)	*	*	*
実施例 4 化合物 22	3' 3' -RR-(A) (2' F-A)	9.4	16.0	5.4
実施例 4 化合物 22a	3' 3' -RS-(A) (2' F-A)	6.4	11.4	4.3
実施例 9 化合物 27	3' 3' -RR-(2' F-BzA) (2' F-BzA)	8.9	10.1	8.7
実施例 1 化合物 7	3' 3' -RR-(2' β F-A) (2' β F-A)	3.1	11.2	0.3
実施例 1 化合物 7a	3' 3' -RS-(2' β F-A) (2' β F-A)	0.1	3.1	0
参照	3' 3' -(G) (G)	6.1	9.97	6.1
参照	3' 3' -RR-(G) (G)	9.5	15.3	10.3
実施例 3 化合物 17	3' 3' -RR-(2' F-G) (2' F-G)	12.6	22.6	11.4
実施例 3 化合物 17a	3' 3' -RS-(2' F-G) (2' F-G)	*	*	*
参照	2' 3' -(G) (A)	16.1	26.8	7.0
参照	3' 3' -(G) (A)	2	10.5	2.5
参照	3' 3' -RR-(G) (A)	11.1	21.0	7.2
実施例 2 化合物 14	3' 3' -RR-(2' F-G) (2' F-A)	19.3	34.2	12.5
実施例 2 化合物 14a	3' 3' -RS-(2' F-G) (2' F-A)	*	*	*
実施例 5 化合物 23	3' 3' -RR-(2' F-G) (A)	14.7	25.9	9.5
実施例 5 化合物 23a	3' 3' -SR-(2' F-G) (A)	10.6	16.5	7.8
実施例 6 化合物 24	3' 3' -RR-(G) (2' F-A)	15.9	28.8	9.7
実施例 6 化合物 24a	3' 3' -RS-(G) (2' F-A)	9.3	15.3	7.0
実施例 10 化合物 30	3' 3' -(2' F-G) (2' F-A)	14.3	27.7	7.8
実施例 7 化合物 25	3' 3' -RR-(2' F-iBuG) (2' F-BzA)	10.6	14.7	8.6
実施例 7 化合物 25a	3' 3' -RS-(2' F-iBuG) (2' F-BzA)	6.8	8.9	5.4
実施例 8 化合物 26	3' 3' -RR-(2' F-iBuG) (2' F-A)	13.3	18.4	10.5

* 化合物が本アッセイと適合しなかった。

【0473】

実施例 12: HEK293T細胞における 3' 3' -ジ- F-CDN誘導体分子のヒト STINGシグナル伝達の活性化

2つの既知の天然ヒト STING変異型である hSTING (WT) 及び hSTING (REF) の天然及びフッ素置換 CDN化合物に反応してシグナル伝達する能力を評価するため、我々は、hSTING (WT) または hSTING (REF) を安定に発現する

10

20

30

40

50

ヒト胎児腎臓 (HEK) 293T細胞株でのIFN- β レポーターの活性を測定した。hSTING (REF) 対立遺伝子の配列は、記載されており (Ishikawa, H., and Barber, G. N. (2008). *Nature* 455, 674-678)、NCBI参照配列NP_938023 (図6) を有する。hSTING (WT) 及びhSTING (REF) 変異型対立遺伝子の配列はまた、Yi, et al., 2013, *PLoS One*, 8 (10), e77846 (DOI: 10.1371/journal.pone.0077846) に記載されている。

【0474】

HEK293Tの親細胞株は内因性機能性STINGを発現しないため、外因的に発現されたSTING対立遺伝子の各種CDN化合物に対する反応性は、安定なHEK293T STING発現細胞株を用いて評価することができる。これらの株は、緑色蛍光タンパク質 (GFP) を含むフレーム内でIRESの上流にクローニングされた、c末端のHAエピトープタグを有する完全長STING cDNAを含むMSCV2.2レトロウイルスプラスミドで生成された。レトロウイルスベクターを、両種性Phoenixパッケージ細胞株にリポフェクタミン (Invitrogen) を用いてトランスフェクトした。2日後、ウイルス上清を回収し、HEK293T細胞の形質導入に用いた。

【0475】

GFP陽性細胞を、カリフォルニア大学バークレー校がん研究所フローサイトメトリー施設 (Cancer Research Laboratory Flow Cytometry Facility at UC Berkeley) で、MoFloセルソーターを用いて選別した。10⁴個のHEK293T STING細胞を96ウェルのプレートに播種し、ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子上流にヒトIFN- β プロモーターを発現するヒトIFN- β レポータープラスミド (pLuc-IFN- β) 50ng (Fitzgerald et al., 2003, *Nature Immunology*, 4 (5): 491-496) 及び構成的に活性なチミジンキナーゼ (TK) Renilla reniformisルシフェラーゼレポーター遺伝子 (Promega) を発現するプラスミド10ngを標準化用に一過性にトランスフェクトした (リポフェクタミン2000を用いて)。24時間後、均一な取り込みを確実にするためにジギトニンによる透過化を用い、細胞を天然及び合成CDN誘導体分子で刺激した。各STING細胞株は、25 μ lのジギトニン緩衝液 (50mMのHEPES、100mMのKCL、3mMのMgCl₂、0.1mMのDTT、85mMのスクロース、0.2%BSA、1mMのATP、0.1mMのGTP、10 μ g/mlのジギトニン) 中で、以下のCDN化合物の各々の0.1 μ M~100 μ Mの2倍希釈で刺激した：環状-[A (3', 5') p-A (3', 5') p] (CDA、3'3'-(A)(A))、ジチオー (Rp, Rp)-環状-[A (3', 5') p-A (3', 5') p] (3'3'-RR-(A)(A))、ジチオー (Rp, Rp)-環状-[2'F-A (3', 5') p-2'F-A (3', 5') p] (3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A))、環状-[G (3', 5') p-A (3', 5') p] (3'3'-(G)(A))、環状-[G (2', 5') p-A (3', 5') p] (2'3'-(G)(A))、及びジチオー (Rp, Rp)-環状-[2'F-G (3', 5') p-2'F-A (3', 5') p] (3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A))。

【0476】

20分後、これら刺激混合物を取り出し、10% (vol/vol) ウシ胎児血清、1% L-グルタミン、及び1% ペニシリン/ストレプトマイシンを補充したDMEM培地200 μ lを加えた。細胞をさらに6時間 (37°C、5%CO₂) インキュベートし、その後細胞溶解物を調製し、レポーター遺伝子活性をSpectramax M3ルミノメーターにて、Dual-Gloルシフェラーゼアッセイシステム (Promega、カタログ番号E2920) を用いてメーカーによる記載の通りに測定した。IFN β ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子活性をTKウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子活性に対して標準化し、未刺激細胞における活性と比較して発光量の比 (fold-inductio

10

20

30

40

50

n) としてプロットした (平均 $\pm$ s. e. m)。

【0477】

図5A (用量治療単位) 及び5B ($6.25 \mu\text{M}$ CDN) に示すように、フッ素置換 CDN 化合物 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) は、非フッ素置換化合物 3'3'-(A)(A) 及びジチオー (Rp, Rp) 誘導体 OH 参照化合物、3'3'-RR-(A)(A) より、これらの試験用量において、hSTING (WT) によるより高レベルの IFN β レポーター活性を誘導した。3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) はまた、内因性細胞リガンドの 2'3'-(G)(A) と比較した場合、hSTING (WT) によるより高レベルの IFN β レポーター活性を刺激した。フッ素置換 CDN 化合物 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) はまた、hSTING (WT) による IFN β レポーター活性を強く誘導し、より低用量では、3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) は、化合物 3'3'-(G)(A) よりも強力に hSTING (WT) による IFN β レポーター活性を誘導した。6A (用量治療単位) 及び6B ($6.25 \mu\text{M}$ CDN) に示すように、hSTING (REF) を発現する HEK293T 細胞は、すべてが標準的な (3', 5') p (3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を含む 3'3'-(A)(A)、3'3'-RR-(A)(A)、及び3'3'-(G)(A) による刺激にほとんど反応しなかった。対照的に、フッ素置換 CDN 化合物 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) 及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) は、(2', 5') p-(3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を有する内因性細胞リガンドの 2'3'-(G)(A) と同レベルまで、強く IFN β レポーター活性を誘導した。これらの結果は、2', 2'-ジフルオロジチオー (Rp, Rp) 置換を有する標準的 (3', 5') p-(3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を含む CDN 化合物は、hSTING (REF)、すなわち、標準的 (3', 5') p (3', 5') pヌクレオチド内ホスフェート結合を含む CDN による刺激に対して通常反応しない対立遺伝子を強力に活性化した。

【0478】

総合すれば、図5A、5B、及び6A、Bのデータは、フッ素置換 CDN、3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) 及び3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) は、hSTING (REF) 及びhSTING (WT) を強く活性化することが可能であり、ひいてはSTINGの異なる変異型を発現する広範囲のヒト集団にわたってヒトSTINGのシグナル伝達を可能にすることを論証する。

【0479】

実施例13: CDNによるI型インターフェロンの誘導

I型インターフェロンの誘導を、ヒト一次血中単核細胞 (human primary blood mononuclear cell) (hPBMC) 中で測定し、本明細書に記載のモノーまたはジ-FCDN化合物の効力を評価した。2人の独特のドナーからのhPBMCを用いた。一方のドナーは、野生型 (WT) STING対立遺伝子に関してホモ接合 (STING^{WT/WT}) であり、他方のドナーは、いわゆる参照 (REF) STING対立遺伝子に関してホモ接合 (STING^{REF/REF}) であった。これらのドナーのSTING遺伝子型は、PCR増幅及びシーケンシングによって決定した。ゲノムDNAは 10^4 個のhPBMCから、Quick Extract DNA抽出溶液 (Epicentre) を用いて単離し、これを用いてヒトSTING遺伝子のエキソン3、6、及び7の領域を増幅した。増幅及びシーケンシング用のプライマーは: hSTINGエキソン3F GCTGAGACAGGAGCTTTGG (配列番号10)、hSTINGエキソン3R AGCCAGAGAGGTTCAAGGA (配列番号11)、hSTINGエキソン6F GGCCAAATGACCTGGGTCTCA (配列番号12)、hSTINGエキソン6R CACCCAGAATAGCATCCAGC (配列番号13)、hSTINGエキソン7F TCAGAGTTTGGGTATCAGAGGC (配列番号14)、hSTINGエキソン7R ATCTGGTGTGCTGGGAAGAGG (配列番号15) であった。STING変異型対立遺伝子は、Yi, et al.,

2013, PLoS One, 8(10), e77846 (DOI: 10.1371/journal.pone.0077846) に従って割り当てた。

【0480】

凍結保存 hPBMC を解凍し、 10^6 個の細胞を未処理のままにしたか、または 10% ウシ胎児血清、1% L-グルタミン、及び 1% ペニシリン/ストレプトマイシンを補充した RMP I 培地中、参照化合物 3'-3'-RR-(A) (A)、3'-3'-RR-(G) (G)、2'-3'-(G) (A)、3'-3'-(G) (A)、もしくは 3'-3'-RR-(G) (A)、もしくはモノ-もしくはジ-F 化合物 3'-3'-RR-(2'-F-A) (2'-F-A)、3'-3'-RR-(2'-F-A) (A)、3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-G)、3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A)、3'-3'-RR-(2'-F-G) (A)、及び 3'-3'-RR-(G) (2'-F-A) で処理した。細胞を 37°C、5% CO₂ で、100 µM~0.1 µM にわたる各 CDN 濃度でインキュベートした。2 時間 (図 7 及び 8) または 2 時間及び 6 時間 (図 9~13) の刺激後、細胞を遠心分離によって回収し、リン酸緩衝生理食塩水で一度洗浄した。細胞の RNA は Aurum Total RNA 96 キットを用いて単離し、cDNA を iScript cDNA 合成キットを用いて合成した。標的及び参照遺伝子の発現は、PrimePCR プローブアッセイ及び CFX96 遺伝子サイクラー (すべての試薬及び装置は BioRad 製) を用いたリアルタイム qPCR によって評価した。標準化 IFNβ 発現は、未処理の細胞に相対的に表した。標的遺伝子には、I 型インターフェロン (IFNβ)、Th1 関連サイトカイン (IFNγ、IL-12p40)、及び NF-κB 依存性炎症性サイトカイン (TNFα、IL-6) が含まれた。参照遺伝子には、GUSB のみ (図 7 及び 8) または GUSB 及び HSP90AB1 (図 9~13) が含まれた。

【0481】

図 7A 及び 8A (用量治療単位) ならびに 7B 及び 8B (6.25 µM CDN) は、WT STING 対立遺伝子 (図 7A、7B) または REF STING 対立遺伝子 (図 8A、8B) に関してホモ接合の hPBMC による相対的標準化 IFNβ 発現を示す。STING^{WT}/WT hPBMC に関しては、3'-3'-RR-(A) (A) 及び 3'-3'-RR-(2'-F-A) (2'-F-A) はともに同じレベルの IFNβ を誘導したが；これらの誘導体の両方が、本実施例で最も弱い WT STING アゴニストであった 3'-3'-(A) (A) 化合物と比較して高いレベルの IFNβ 転写産物を誘導した。すべての用量で、3'-3'-RR-(2'-F-A) (2'-F-A) は、哺乳類細胞によって自然に産生される非標準的 2'-3'-(G) (A) と比較して STING^{WT}/WT hPBMC による高いレベルの IFNβ 転写産物を刺激した。さらに、3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A) は、STING^{WT}/WT hPBMC においてもっとも強力な I 型インターフェロンの誘導因子であり、試験した用量範囲における親 cGAMP 化合物と比較して約 10~100 倍高いレベルの IFNβ を誘発した。STING^{REF}/REF hPBMC に関しては、3'-3'-(A) (A)、3'-3'-RR-(A) (A)、及び 3'-3'-(G) (A) は、試験した用量では、IFNβ 転写産物の感知できるほどのレベルの産生を刺激しなかった。対照的に、2'-3'-(G) (A)、3'-3'-RR-(2'-F-A) (2'-F-A)、及び 3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A) は、STING^{REF}/REF hPBMC による IFNβ 転写産物の用量依存的産生を刺激した。

【0482】

図 7 及び 8 で試験した用量範囲において、3'-3'-RR-(2'-F-A) (2'-F-A)、及び 3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A) はともに 2'-3'-(G) (A) より強力な IFNβ 転写産物 STING^{REF}/REF hPBMC の誘導因子であった。3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A) は、REF STING 対立遺伝子の非常に強力な刺激因子であり、IFNβ 転写産物レベルは、細胞が 3'-3'-RR-(2'-F-G) (2'-F-A) で刺激された場合、2'-3'-(G) (A) を同様に投与された細胞と比較して 12~70 倍高かった。これらの結果は、CDA 及び cGAMP の 2', 2'-ジ-F-RR 誘導体は、それらの対応する親化合物または天然に産生される非

標準的 2'3'-(G)(A) より、WT または REF STING に関するヒト細胞のホモ接合の強力な刺激因子であった。これらの結果はまた、2', 2'-ジフルオロジチオ-(Rp, Rp) 変性を有する標準的 R(3', 5')pR(3', 5')pヌクレオチド内ホスフェート結合を含む化合物は、標準的結合を含む CDN による刺激に通常は耐性がある REF STING 対立遺伝子に関してホモ接合性のヒト細胞による IFN β 産生を刺激することができることも論証した。

【0483】

モノーまたはジ- F-CDN である 3'3'-RR-(2'F-G)(A)、3'3'-RR-(G)(2'F-A)、及び 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) と参照としての 3'3'-(G)(A) 及び 3'3'-RR-(G)(A) ; 3'3'-RR-(2'F-A)(A) 及び 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) と参照としての 3'3'-RR-(A)(A) ; ならびに 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-G) と参照としての 3'3'-RR-(G)(G) についての結果を図 9A (IFN β 、WT/WT)、図 9B (IFN β 、REF/REF)、図 10A (TNF α 、WT/WT)、図 10B (TNF α 、REF/REF)、図 11A (IL-6、WT/WT)、図 11B (IL-6、REF/REF)、図 12A (IFN γ 、WT/WT)、図 12B (IFN γ 、REF/REF)、図 13A (IL-12p40、WT/WT)、及び図 13B (IL-12p40、REF/REF) に示す。STING^{WT/WT} hPBMC に関しては、3'3'-RR-(G)(G) を例外として、試験した化合物のすべてが強力な用量依存性のサイトカイン反応を誘発した。サイトカインに応じて、STING^{WT/WT} hPBMC における反応は、2 時間 (IFN β 、TNF α) または 6 時間 (IFN γ) の刺激で最も高かった。IL-6 及び IL-12p40 の反応は、両方の時点で STING^{WT/WT} hPBMC において同様であった。STING^{REF/REF} hPBMC に関しては、自然に産生された哺乳類化合物 2'3'-(G)(A) は、6 時間の刺激でピークに達した堅牢で用量依存性の反応をすべてのこれらサイトカインに対して誘発した。3'3'-(G)(A) 及び 3'3'-RR-(G)(A) 参照化合物と比較して、3'3'-RR-(2'F-G)(A)、3'3'-RR-(G)(2'F-A)、及び 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) は、試験したこれらサイトカインの各々のより強い用量依存性の反応を誘導した。アデニン及びグアニンの両方における 2'F 置換の存在が最も強い反応を与え、アデニン塩基におけるモノ 2'F 置換は、グアニン塩基におけるモノ 2'F 置換より強い反応を誘発した。3'3'-RR-(A)(A) 参照化合物と比較して、ジ- F 置換の 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) は、試験したすべてのこれらサイトカインのより強い反応を誘導し、IFN β 及び TNF α の反応は刺激の 2 時間後にピークに達した。ジ- F 化合物よりは弱い、モノ- F 置換の 3'3'-RR-(2'F-A)(A) 化合物もまた、100 μ M の化合物での刺激 6 時間でサイトカイン反応を誘発することができた。これらモノー及びジ- F-CDN 化合物、特に 3'3'-RR-(2'F-A)(2'F-A) 及び 3'3'-RR-(2'F-G)(2'F-A) は、概して hPBMC において強いサイトカイン反応を示し、STING^{REF/REF} においてそれらの OH 参照化合物より強い反応であると同時に、天然に産生される 2'3'-(G)(A) と同等、または場合によってはそれより強い反応を示した。

【0484】

実施例 14：モノー及びジ- F-CDN 化合物による THP1 細胞におけるヒト STING シグナル伝達の活性化

アジュバントの効力のシグネチャーとして、モノーまたはジ- F-CDN の各々によってヒト細胞において誘導される I 型インターフェロンの相対レベルを測定するため、100, 000 個の THP1-Dual 細胞 (5 つの IFN 刺激反応要素からなるプロモーターの制御下で分泌型ルシフェラーゼを発現する IRF-3 誘導性分泌型ルシフェラーゼレポーター遺伝子 (Invivo gen) をトランスフェクトした hSTING HAQ 対立遺伝子を含むヒト単球細胞株) を、96 ウェルのディッシュで、30 ng/ml のホルボール 12-ミリステート 13-アセテートで一夜活性化させた。細胞を新鮮な培地で洗

10

20

30

40

50

浄し、PB緩衝液（50 mMの4-（2-ヒドロキシエチル）-1-ピペラジンエタンスルホン酸、100 mMのKCl、3 mMのMgCl₂、0.1 mMジチオスレイトール、85 mMスクロース、1 mMのATP、0.1 mMのGTP、及び0.2 %ウシ血清アルブミン）中、2,000～0.0338 μMの3倍滴定ステップの化合物で、37℃、5 %CO₂にて30分間インキュベートした。30分後、細胞を洗浄し、10 %のFBSを含む新鮮RPMI培地を加え、細胞を37℃、5 %CO₂でインキュベートした。一夜のインキュベート後、各試料から細胞培養上清を回収し、この細胞培養上清10 μLをQUANT I-Luc試薬（InvivoGen）50 μLに加えた。I型インターフェロンの活性化は、分泌型ルシフェラーゼレベルをSpectraMax M3分光光度計（Molecular Devices）にて測定することによって決定した。EC50値は、表5に記載の本アッセイで試験した参照化合物及び本発明の化合物の連続希釈からの10濃度についての用量反応曲線から決定した。これらの結果は、ジF化合物である3'-RR-（2'-F-A）（2'-F-A）、3'-3'-RS-（2'-F-A）（2'-F-A）、3'-3'-RR-（2'-F-G）（2'-F-G）、3'-3'-RR-（2'-F-G）（2'-F-A）、3'-3'-RS-（2'-F-G）（2'-F-A）、及び3'-3'-RR（2'-F-iBuG）（2'-F-A）についての活性がそれらのOH参照化合物の各々に対して改良されることを示す。モノ-F誘導体である3'-3'-RR（2'-F-G）（A）及び3'-3'-RR-（G）（2'-F-A）もまた、OH参照化合物である3'-3'-RR-（G）（A）に対して改良された活性を示した。

10

【0485】

20

表5：THP1細胞（HAQ対立遺伝子）におけるジギトニンなしでのEC50

【0486】

【表 5】

実施例/化合物	化合物名	EC50 (μ M)
参照	3' 3' -RR-(A) (A)	25
実施例 1 化合物 6	3' 3' -RR-(2' F-A) (2' F-A)	19
実施例 1 化合物 6a	3' 3' -RS-(2' F-A) (2' F-A)	8
実施例 4 化合物 22	3' 3' -RR-(A) (2' F-A)	59
実施例 4 化合物 22a	3' 3' -RS-(A) (2' F-A)	99
実施例 9 化合物 27	3' 3' -RR-(2' F-BzA) (2' F-BzA)	>150
実施例 1 化合物 7	3' 3' -RR-(2' β F-A) (2' β F-A)	284
実施例 1 化合物 7a	3' 3' -RS-(2' β F-A) (2' β F-A)	>150
参照	3' 3' -RR-(G) (G)	75
実施例 3 化合物 17	3' 3' -RR-(2' F-G) (2' F-G)	8
実施例 3 化合物 17a	3' 3' -RS-(2' F-G) (2' F-G)	>150
参照	2' 3' -(G) (A)	242
参照	3' 3' -RR-(G) (A)	28
実施例 2 化合物 14	3' 3' -RR-(2' F-G) (2' F-A)	3
実施例 2 化合物 14a	3' 3' -RS-(2' F-G) (2' F-A)	18
実施例 5 化合物 23	3' 3' -RR-(2' F-G) (A)	15
実施例 5 化合物 23a	3' 3' -SR-(2' F-G) (A)	25
実施例 6 化合物 24	3' 3' -RR-(G) (2' F-A)	13
実施例 6 化合物 24a	3' 3' -RS-(G) (2' F-A)	89
実施例 10 化合物 30	3' 3' -(2' F-G) (2' F-A)	10
実施例 7 化合物 25	3' 3' -RR-(2' F-iBuG) (2' F-BzA)	78
実施例 7 化合物 25a	3' 3' -RS-(2' F-iBuG) (2' F-BzA)	>150
実施例 8 化合物 26	3' 3' -RR-(2' F-iBuG) (2' F-A)	23

【0487】

実施例 15：ジ- F - C D N 誘導体は T 細胞媒介抗腫瘍免疫を誘導する

これらの誘導体分子が抗腫瘍免疫を誘発するかどうかを判断するため、6～8週齢の雌 C57BL/6 マウス（1群当たり8匹のマウス）に、B16.S1Y細胞（100 μ L の PBS 中、 5×10^5 細胞）を移植した。マウスを参照化合物の 3' 3' -RR-(A) (A) 及びジ- F 化合物の 3' 3' -RR-(2' F-A) (2' F-A)（総体積 40 μ L の HBSS 中、5、50、100 μ g）、または HBSS の溶媒対照で処理した。処理は、腫瘍移植後 9 日目、腫瘍が体積約 100 mm³ に達したときに始めた。これらの C D N 化合物を、27ゲージ針を用いて腫瘍の中心（IT）に皮下注射によって投与した。腫瘍移植後 16 日目にマウスを採血し、PBMC をフィコール勾配（Miltenyi Biotec h）によって単離した。1 $\times$ 10⁵ 個の PBMC を抗 C D 16/32 モノクローナル抗体でプレインキュベートして潜在的な非特異的結合をブロックし、S I Y R Y Y G L（S I Y、配列番号 16）ペプチドに複合化したマウス H-2 K b、抗 T C R β -A F 700（H57-597）、抗 C D 8-Pac i f i c B l u e（53-6.7）、抗 C D 4-Pac i f i c O r a n g e（RM4-5）（抗体はすべて B i o L e

gend製)、及びFixable Viability Dye eFluor 450 (eBioscience) からなるPE-MHCクラスIペンタマー (Proimmune) で標識した。染色された細胞は、FACS Versaサイトメーターを用い、FACSDivaソフトウェア (BD) で分析した。データ分析は、FlowJoソフトウェア (Tree Star) で行った。

【0488】

図14Aに示すように、OH参照の3'3'-RR-(A) (A) 化合物と異なり、3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) 化合物で処理したすべてのマウスは、確立したB16-SIYメラノーマの成長をすべての用量で拒絶した。この効果が、適応T細胞免疫反応によって媒介されることを実証するため、IT注入後7日目、PBMCをSIY特異的CD8⁺T細胞の割合についてフローサイトメトリーで評価した。図14Bに示すように、OH参照化合物の3'3'-RR-(A) (A) またはジーF化合物の3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) のいずれか5 µgで処理したマウスから単離したPBMCは、HBSS処理対照群と比較して有意にSIY特異的CD8⁺T細胞を誘発した (**P<0.01、スチューデントt検定)。これらのデータは、ジーF誘導体化合物3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) の抗原特異的なT細胞媒介抗腫瘍免疫の誘発能を実証する。

【0489】

実施例16：ジーF-CDN誘導体は多様なマウス腫瘍モデルにおいて強力な抗腫瘍効果を誘導する。

これらフッ素化誘導体化合物の多様なマウス腫瘍モデルにおける抗腫瘍免疫の促進能を評価するため、腫瘍細胞を6～8週齢のC57BL/6雌マウスの背下部に皮下移植した (PBS 100 µL中)。処理は、腫瘍移植後約14日目、腫瘍が体積約100 mm³に達したときに始めた (腫瘍型、細胞数、及びIT注入日については以下の表参照)。CDN化合物はIT注入 (総体積40 µLのHBSS中、10または100 µg) によって投与し、合計3回の注入を3日ごとに繰り返した。化合物3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) 及び3'3'-RR-(2'F-G) (2'F-A) ならびに対照マウスは所与の媒体のみ (HBSS 40 µL) を投与した。腫瘍を週に2回測定した。

【0490】

【表A】

腫瘍型	説明	移植細胞数	CDN IT 日
B16.F10	B16 メラノーマ	5x10 ⁴	14, 17, 22
MC38	結腸がん	1x10 ⁵	10, 14, 18

【0491】

図15Aに示すように、悪性のB16.F10メラノーマモデルでは、これら3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) 及び3'3'-RR-(2'F-G) (2'F-A) 化合物は、HBSSと比較して有意な腫瘍抑制を誘導したと同時に、この3'3'-RR-(2'F-A) (2'F-A) 分子は100 µg投与で完全な腫瘍退縮を誘発した。MC38結腸がんモデルでは、図15Bに示すように、HBSS対照と比較して、両方の化合物が試験したすべての用量で完全な腫瘍退縮を誘発した。これらのデータは、多様な腫瘍モデルにわたってこれらフッ素化誘導体の広範な抗腫瘍効果を実証する。

【0492】

実施例17：ジーF-CDN誘導体の相対的免疫原性

フッ素化誘導体がHIVgag特異的なCD4⁺及びCD8⁺T細胞反応を誘発できるかどうかを判断するため、BALB/cマウス (n=4) に、2%スクアレン水 (Adda Vax, Invivogen) にHIVgag p55タンパク質5 µgとともに処方されたCDN 0 µg (CDNなし)、1 µg、または5 µgで皮下免疫を施した。このワクチン接種の7日後、これらのマウスから脾臓を採取し、脾細胞を調製した。2×10⁵個の脾細胞をIFNγ ELISPOTアッセイで、培地のみ (非刺激) または1 µMの

H I V g a g p 5 5 C D 4 ⁺ 及び C D 8 ⁺ 特異的ペプチドで一夜刺激した。I F N γ E L I S P O T は、C T L プレートリーダー及び I m m u n o S p o t ソフトウェアを用いて現像及び定量化した。3 ' 3 ' - R R - (2 ' F - A) (2 ' F - A) 及び 3 ' 3 ' - R R - (2 ' F - G) (2 ' F - A) を、それらの H I V g a g 特異的免疫反応の誘導能について評価した。

【0493】

図 1 6 A に示すように、3 ' 3 ' - R R - (2 ' F - A) (2 ' F - A) 及び 3 ' 3 ' - R R - (2 ' F - G) (2 ' F - A) 分子はともに、C D N なしの A d d a V a x + タンパク質対照群と比較して、H I V g a g p 5 5 に対する有意な C D 4 ⁺ T 細胞反応を誘発可能であった (* P < 0 . 0 5 、 * * P < 0 . 0 1 、スチューデント t 検定)。図 1 6 B に示すように、3 ' 3 ' - R R - (2 ' F - G) (2 ' F - A) 化合物はまた、C D N なしの対照群と比較して、H I V g a g p 5 5 に対する有意な C D 8 ⁺ T 細胞反応を誘発した (* P < 0 . 0 5 、スチューデント t 検定)。これらのデータは、これらフッ素化合物が、関連免疫原に対するワクチン設定における強力なアジュバントとして作用する力を実証する。

【0494】

実施例 1 8 : h S T I N G W T へのモノー及びジー F - C D N 化合物の結合

モノー及びジー F - C D N 化合物の結合を、表面プラズモン共鳴を用いて評価し、結合定数を決定した。タンパク質配列：

• MSGLNDIFEAQKIEWHEEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARIRT
YNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPLDCGVPDNLSMADPNIRFLDKLPQQTGD
RAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMSQYSQAGFSR
EDRLEQAKLFCRTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRH
LRQEEKEEVTVGSLKTSAPVSTSTMSQEPellisGMekPLPLRTDFSLEHH
HHHH (配列番号 1 7)

を含む E . c o l i 発現構築物 (ヒト S T I N G [E 1 4 9 - S 3 7 9] H 2 3 2 R) を調製し、E . c o l i でのヒト S T I N G [E 1 4 9 - S 3 7 9] H 2 3 2 R 発現を 1 8 ° C で誘導し、このタンパク質を続いてニッケルアフィニティークロマトグラフィー及びサイズ排除クロマトグラフィーの両方を用いて精製した。一定分量を調製し、- 8 0 ° C で 3 0 m M の トリス p H 7 . 5 / 1 0 0 m M N a C l / 1 0 % グリセロール中で保存した。

【0495】

N 末端 a v i タグ付きヒト S T I N G (E 1 4 9 - S 3 7 9) H 2 3 2 R タンパク質を B i a c o r e T 2 0 0 (G E H e a l t h c a r e) にて、1 5 ° C でストレプトアビジンチップに固定化した (約 2 5 0 0 R U) 。3 0 m M トリス p H 7 . 5 / 5 0 m M N a C l / 0 . 0 0 5 % T w e e n 2 0 / 1 m M D T T / 2 % D M S O 中の環状ジヌクレオチド (表 6 に示す C D N) の滴定を h S T I N G に対して 1 5 ° C でプロファイルした (3 0 μ L / 分、サンプルの接触に対して 1 8 0 秒 / 解離に対して 1 2 0 秒) 。データの反応速度解析を B i a c o r e T 2 0 0 の評価ソフトウェアを用いて行った。データの定常状態解析は、G r a p h p a d P r i s m 6 . 0 ソフトウェアを用い、一部位特異的結合アルゴリズム (式は、 $Y = B_{max} * X / (K_d + X)$) を用いて行った。K d (マイクロモル単位) を以下の表 6 に報告する。

【0496】

表 6 : 表面プラズモン共鳴によって測定されたモノー及びジー F C D N に対する K d 。

【0497】

【表 6】

実施例 / 化合物	化合物名	Kd (μ M)
参照	3' 3' -(2' F-A) (2' F-A)	0.011
実施例 1 化合物 6	3' 3' -RR-(2' F-A) (2' F-A)	0.001
実施例 1 化合物 6a	3' 3' -RS-(2' F-A) (2' F-A)	0.029
実施例 4 化合物 22	3' 3' -RR-(A) (2' F-A)	1.282
実施例 2 化合物 14	3' 3' -RR-(2' F-G) (2' F-A)	0.093
実施例 2 化合物 14a	3' 3' -RS-(2' F-G) (2' F-A)	0.098
実施例 5 化合物 23	3' 3' -RR-(2' F-G) (A)	0.311
実施例 6 化合物 24	3' 3' -RR-(G) (2' F-A)	0.037
実施例 6 化合物 24a	3' 3' -RS-(G) (2' F-A)	0.684

10

【0498】

当業者には、本発明がその目的を達成し、上述の結果及び利点、ならびにそれに固有のそれらを獲得するのによく適合していることが容易に理解される。本明細書で提供される実施例は、好ましい実施形態を代表するものであって、例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

【0499】

本発明は、その適用において、構成の詳細、及び以下の説明に記載される、または図面に示される構成要素の配置に限定されないことを理解されたい。本発明は、記載されたものに加えて体现が可能であり、様々な方法で実践及び実行が可能である。また、本明細書ならびに要約で使用される表現及び用語は、説明の目的のためであり、限定と見なすべきでないことを理解されたい。

20

【0500】

従って、当業者には、本開示が基にする概念が、本発明のいくつかの目的を実行するための他の構造、方法、及びシステムの設計の基礎として容易に利用され得ることが理解されよう。従って、特許請求の範囲は、かかる等価の構成を、それらが本発明の趣旨及び範囲から逸脱しない限り含むと見なされることが重要である。

【0501】

本発明は、当業者にとってそれを作製し、使用するのに十分詳しく説明し、例示してきたが、様々な代替、修正、及び改良は、本発明の趣旨及び範囲から逸脱することなく明らかであるとする。本明細書で提供される実施例は、好ましい実施形態を代表するものであって、例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。その中の修正及び他の用途が当業者には思い当たるであろう。これらの修正は、本発明の趣旨の範囲内に含まれ、特許請求の範囲によって定義される。

30

【0502】

当業者には、様々な置換及び修正が、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく本明細書に開示の本発明に対してなされ得ることが容易に明らかであろう。

【0503】

本明細書で言及されるすべての特許及び刊行物は、本発明が属する当業者のレベルを示すものである。すべての特許及び刊行物は、個々の刊行物が具体的かつ個別に、参照することによって組み込まれるように示されたものと同じ範囲まで、参照することによって本明細書に組み込まれる。

40

【0504】

本明細書に例示的に適切に記載される本発明は、本明細書で特に開示されない任意の要素または複数の要素、限定または複数の限定の非存在下で実践され得る。従って、例えば、本明細書のどの場合も、「comprising (含む)」、「consisting essentially of (から本質的になる)」、及び「consisting of (からなる)」という用語のいずれかは、他の2つの用語のいずれかと置き換えら

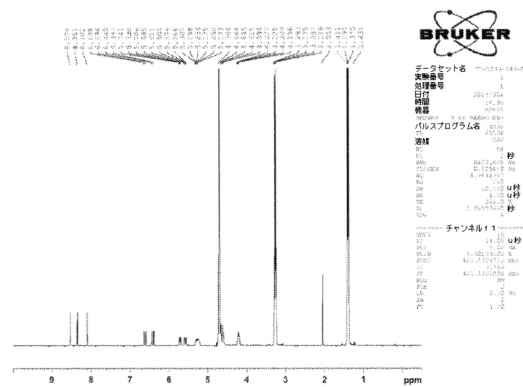
50

れ得る。使用された用語及び表現は、説明の用語として、かつ限定ではない用語として用いられ、かかる用語及び表現の使用において、示されかつ説明された特徴の任意の等価物もしくはその一部を除外する意図はなく、様々な修正は、請求項にかかる本発明の範囲内で可能であることが認識される。従って、本発明は、好ましい実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示されてきたが、本明細書に開示される概念の修正及び変動は、当業者によって用いられることがあり、かかる修正及び変動は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれると見なされることを理解されたい。

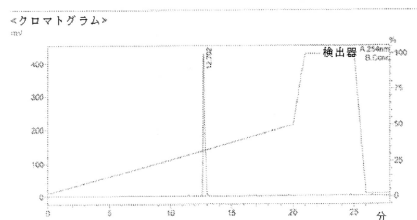
【0505】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に記載される。

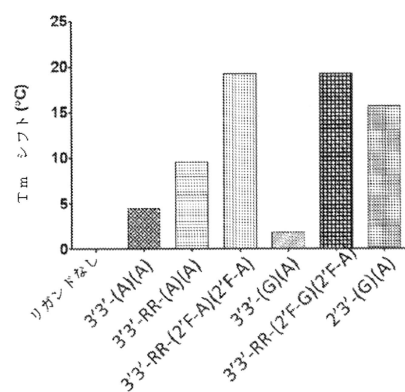
【図1】



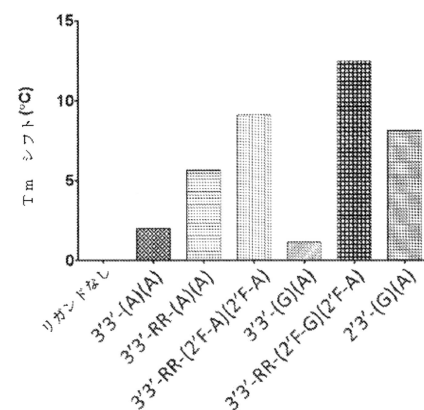
LC 条件: 10 mM TEAA中2-50%のアセトリル -5 ミクロンカラム



【図2】



【図3】



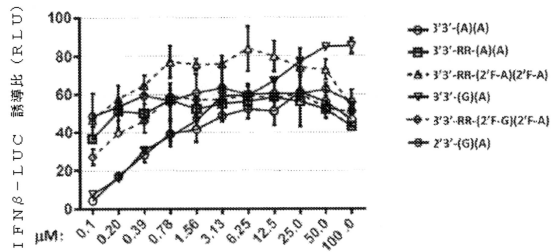
【図 4】

```

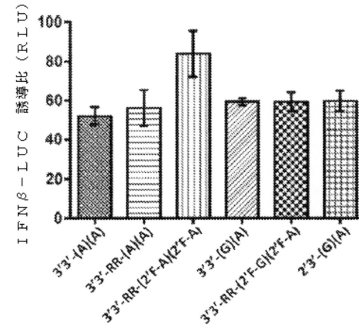
1  mphasihpsl  pcprghgagk  aalvllaaci  vtlwgigep  ehrlzyivlh  lasiqiglll
61  ngvcsiaeel  zhihszyrgs  ywstvracig  cprrrgaill  lslyfyyslp  navgppftwm
121  lallglsqal  nillgikgla  paeisavcek  gnfsvahgla  wyyiygylrl  ilpelgarir
181  tynqhynnll  rgavsqcilyi  llpldcgvpd  nismadpnir  fldklpqqtg  dhagikdrvy
241  ansiyellen  qqragtovle  yatplqltla  msqysqagfs  redrlaqekl  fertledila
301  dapesqoncr  liayqepadd  ssfslsqevl  rhlrqeekee  vtvgslktsa  vpstslmoge
361  pellisgmek  plplrtdfs (配列番号1)

```

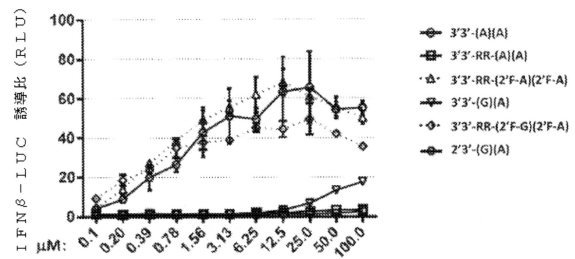
【図 5 A】



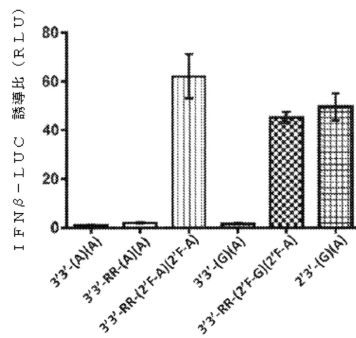
【図 5 B】



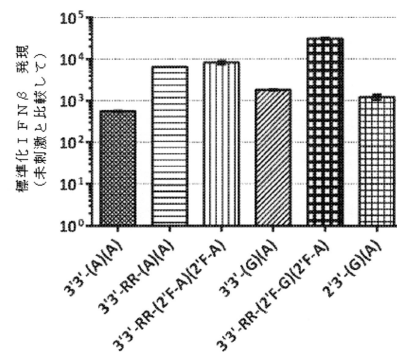
【図 6 A】



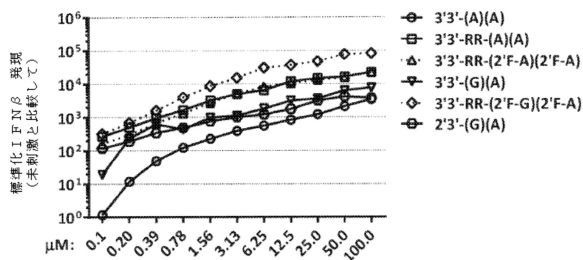
【図 6 B】



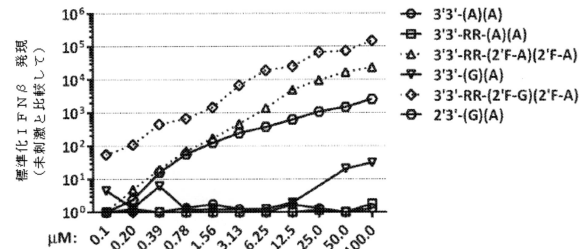
【図 7 B】



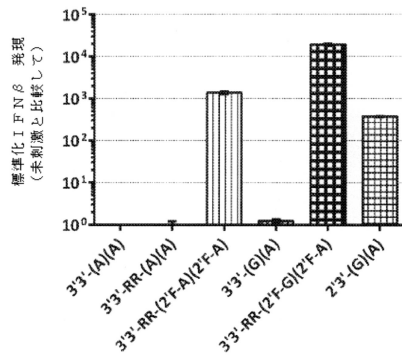
【図 7 A】



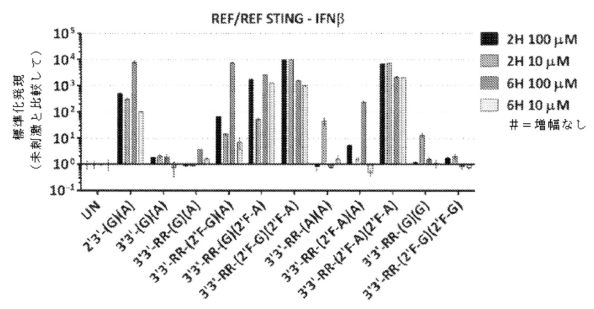
【図 8 A】



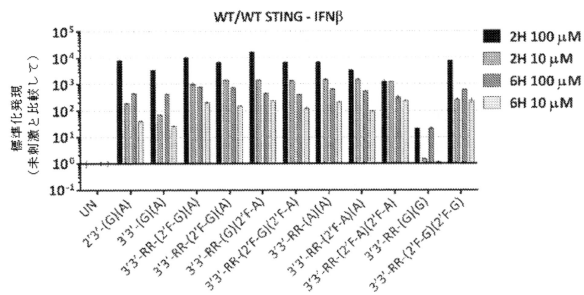
【図 8 B】



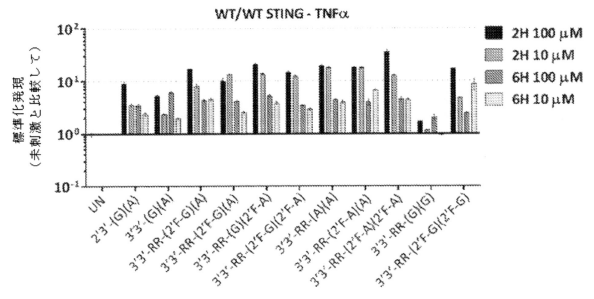
【図 9 B】



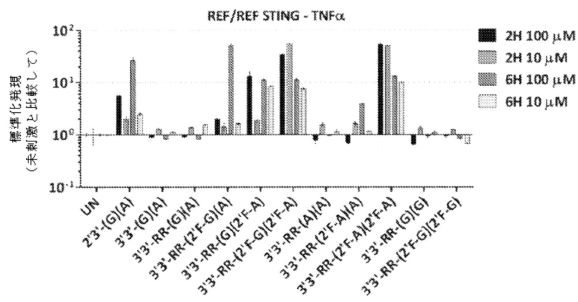
【図 9 A】



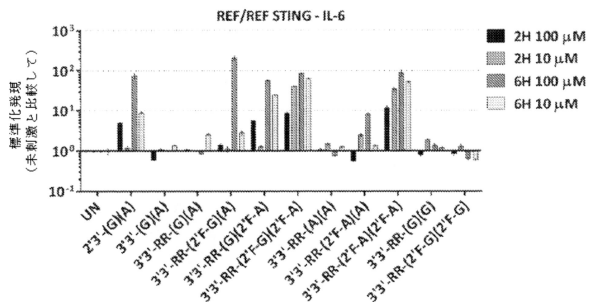
【図 10 A】



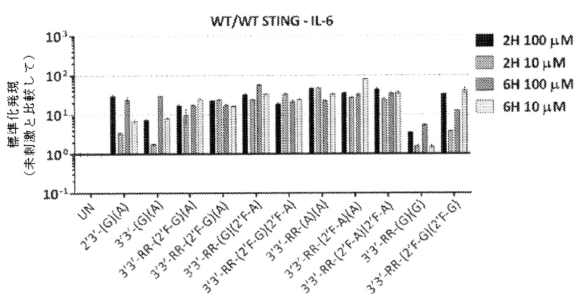
【図 10 B】



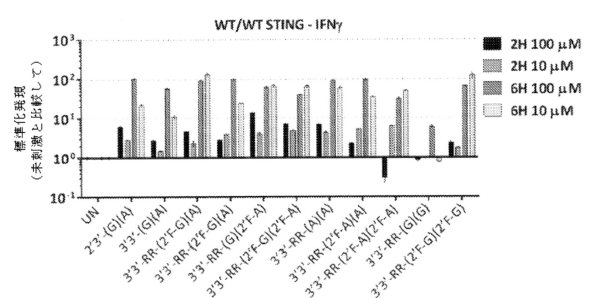
【図 11 B】



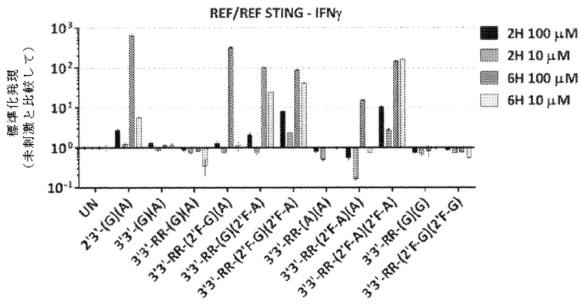
【図 11 A】



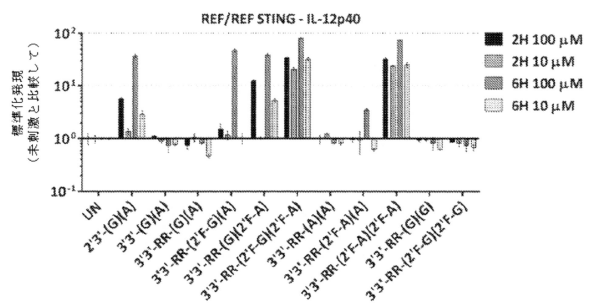
【図 12 A】



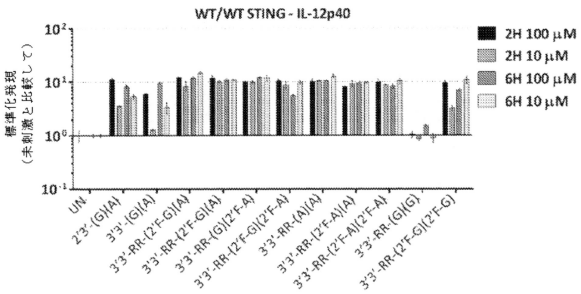
【図 1 2 B】



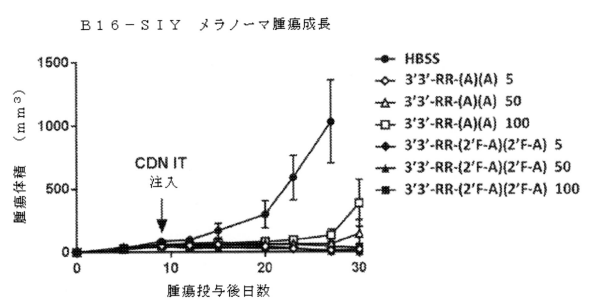
【図 1 3 B】



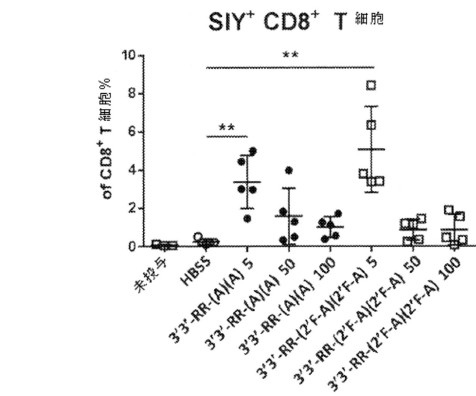
【図 1 3 A】



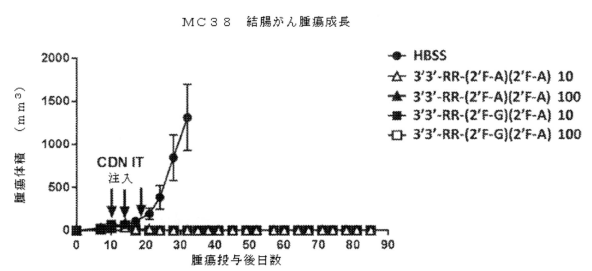
【図 1 4 A】



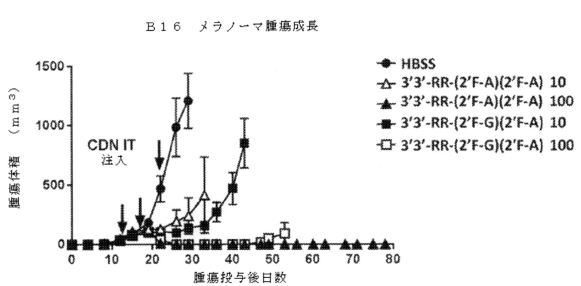
【図 1 4 B】



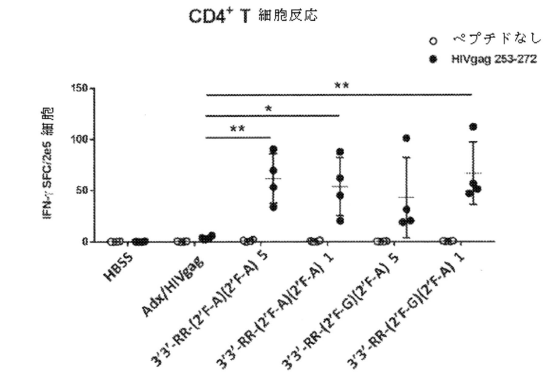
【図 1 5 B】



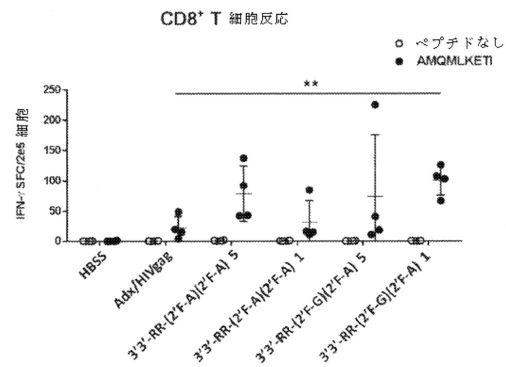
【図 1 5 A】



【図 1 6 A】



【図 1 6 B】



【配列表】

0006692826000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06

(72)発明者 カティバー, ジョージ エドウィン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 5 5 フレモント, キャンディス コート 3 4 8 1
2

(72)発明者 カンヌ, デイビッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 9 2 5 コーテ マデラ, フライイング クラウド コー
ス 5

(72)発明者 スン, レオナルド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 4 0 3 サン マテオ, ローリング ヒルズ アベニュー
2 5

(72)発明者 ゴティエ, ケルセー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 0 1 アラメダ, ラファイエット ストリート 1 5
3 1 # 2

(72)発明者 グリックマン, ローラ ヒックス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 6 1 1 オークランド, ライダル コート 3 6

(72)発明者 レオン, ジャスティン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 8 7 ユニオン シティ, ガルシア ストリート 3
5 1 2 8

(72)発明者 マクワーター, サラー, エム.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 6 アルパニー, ペラルタ アベニュー 1 0 1 0

(72)発明者 ダベンスキー, ジュニア, トーマス, ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 7 0 5 バークレー, タングルウッド ロード 2 5

審査官 三木 寛

(56)参考文献 国際公開第2014/093936 (WO, A1)
国際公開第2014/179335 (WO, A1)
国際公開第2007/054279 (WO, A1)
国際公開第2007/054283 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 H 2 1 / 0 4
CAp l u s / R E G I S T R Y (S T N)