

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成29年6月29日 (2017.6.29)

【公表番号】特表2016-520085(P2016-520085A)

【公表日】平成28年7月11日 (2016.7.11)

【年通号数】公開・登録公報2016-041

【出願番号】特願2016-514151(P2016-514151)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/7084 (2006.01)

A 6 1 K 47/24 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 35/13 (2015.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 K 48/00 (2006.01)

C 0 7 K 14/555 (2006.01)

C 1 2 N 5/09 (2010.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/7084

A 6 1 K 47/24

A 6 1 K 47/34

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 35/13

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 48/00

C 0 7 K 14/555

C 1 2 N 5/09

【手続補正書】

【提出日】平成29年5月16日 (2017.5.16)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

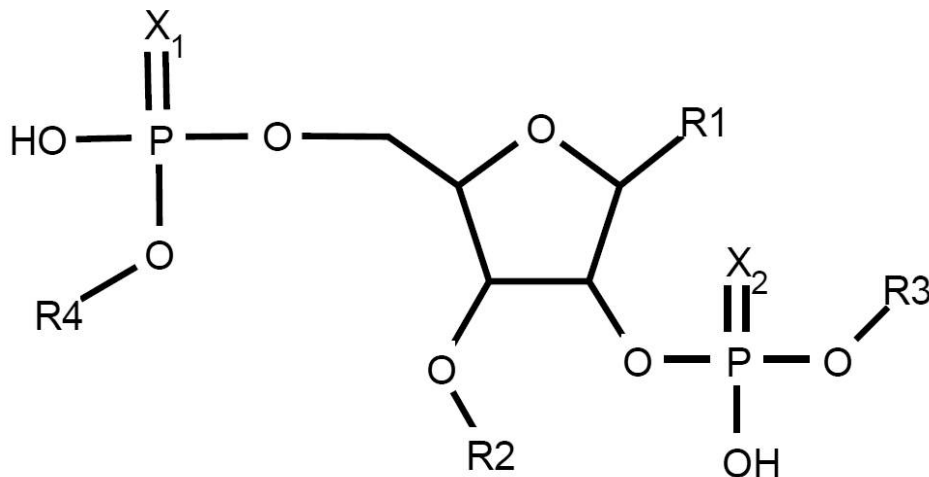
【請求項 1】

組成物であって、

STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘導する 1 つ以上の環状プリンジヌクレオチドであって、前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、以下の構造

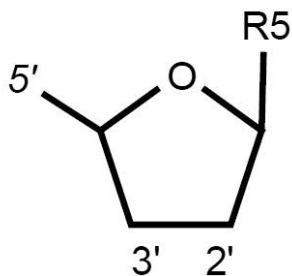
：

【化 1】



(a) であって、

【化 2】



(b) に共有結合される、(a) を有し、
式中、

R 3 が、(b) の 5 ' 炭素への共有結合であり、

R 4 が、(b) の 2 ' または 3 ' 炭素への共有結合であり、

R 1 が、プリンであって、その N 9 窒素を介して (a) のリボース環に結合された、プリンであり、

R 5 が、プリンであって、その N 9 窒素を介して (b) のリボース環に結合された、プリンであり、

X₁ 及び X₂ の各々が独立して、O または S であり、

R 2 が、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素及び 0 ~ 3 個のヘテロ原子の任意に置換された直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルケニル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルキニル、もしくは任意に置換されたアリールであり、存在する場合、置換基 (複数を含む) が独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖もしくは分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' からなる群から選択され得、式中、R' が H であるか、または低級アルキル、- CH₂OH、及び - CONH₂ であり、

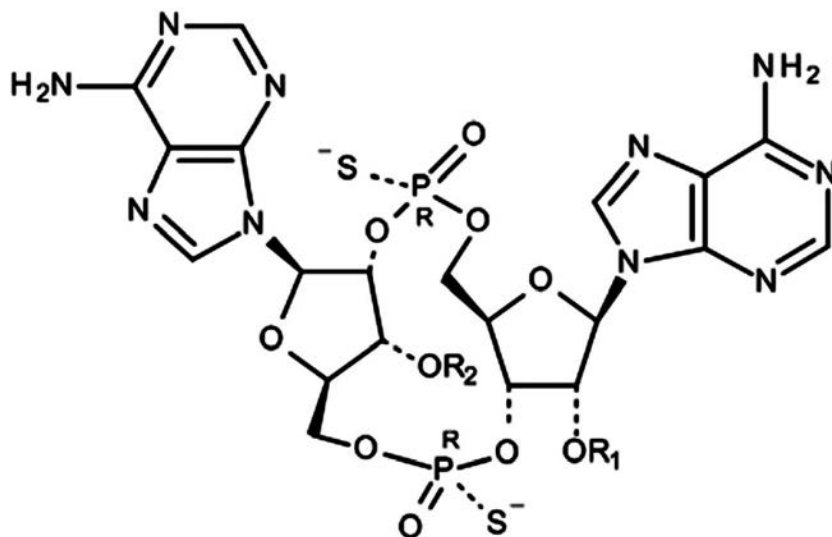
(a) と共有結合していない (b) の 2 ' または 3 ' 炭素が - O - R₆ であり、式中、R₆ が、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素及び 0 ~ 3 個のヘテロ原子の任意に置換された直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルケニル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルキニル、もしくは任意に置換されたアリールであり、存在する場合、置換基 (複数を含む) が独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖もしくは分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' からなる群から選択され得、式中、R' が H であるか、または低級アルキル、- CH₂OH、及び - CONH₂ である、1 つ以上の環状プリンジヌクレオチド、

またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

【請求項 2】

前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、式：

【化 3】



のものであって、

式中、 R_1 および R_2 が、それぞれ H である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

R_2 及び R_6 がいずれも H ではない、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

R_2 及び R_6 の一方または両方が、細胞内エステラーゼによって除去されるプロドラッグ離脱基を含む、請求項 3 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記プロドラッグ離脱基が、C 6 ~ C 18 脂肪酸エステルである、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

R_2 及び R_6 の一方または両方がミリストイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、またはヘプタノイルである、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

X_1 及び X_2 が両方ともに S である、請求項 1 および 3 ~ 6 の一項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、1 つ以上の実質的に純粋な Sp, Sp, Rp, Rp, SpRp、または Rp, Sp 立体異性体を含む、請求項 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

R_1 及び R_5 が独立して、アデニン、グアニン、イノシン、及びキサンチンからなる群から選択される、請求項 1 および 3 ~ 8 の一項に記載の組成物。

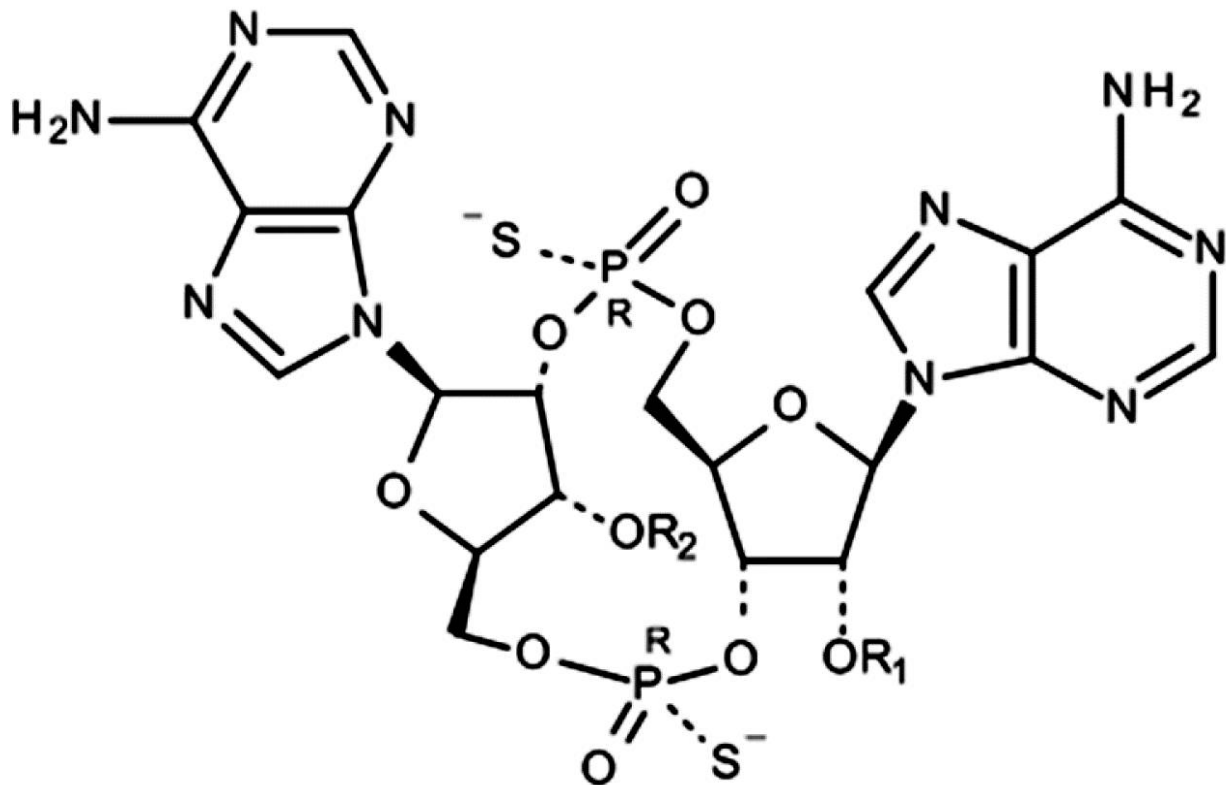
【請求項 10】

R_1 及び R_5 の一方または両方がアデニンである； R_1 及び R_5 の一方または両方がグアニンである；または R_1 がアデニンであり、 R_5 がグアニンである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

式：

【化 4】



の化合物であって、式中、 R_1 および R_2 が、それぞれ H である化合物、またはその薬学的に許容される塩；および任意選択的な薬学的に許容される賦形剤を含む、組成物。

【請求項 12】

前記組成物が、3' - 5' 結合を有する c - ジ - GMP と比較して、STING 依存性 I 型インターフェロン産生を少なくとも 2 倍、より好ましくは 5 倍、または 10 倍誘導する、請求項 1 ~ 11 の一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記環状プリンジヌクレオチドが、前記環状プリンジヌクレオチドの細胞内取り込み及び/または安定性を増強する送達ビヒクルとともに製剤化され、場合により、前記送達ビヒクルが、脂質、二層間架橋多層状小胞、生分解性ポリ(D, L - 乳酸 - コ - グリコール酸) [PLGA] 系またはポリ無水物系ナノ粒子もしくは微粒子、及びナノ多孔性粒子支持脂質二重層からなる群から選択された 1 つ以上の薬剤を含む、請求項 1 ~ 12 の一項に記載の組成物。

【請求項 14】

CTLA - 4 アンタゴニスト、TLR アゴニスト、CpG、モノホスホリル脂質 A；及び/または樹状細胞の誘導、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性化腫瘍細胞をさらに含む、請求項 1 ~ 13 の一項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記不活性化腫瘍細胞が、GM - CSF、CCL20、CCL3、IL - 12p70、または FLT - 3 リガンドを発現及び分泌する、請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記組成物が個体に投与されたときに、抗原（複数を含む）に対する免疫応答を誘導する目的のために選択された 1 つ以上の抗原をさらに含む、請求項 1 ~ 13 の一項に記載の組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 の一項に記載の組成物であって、

個体の治療の方法での使用のためであり、
前記治療が、以下の(i) ~ (v)：

(i) 個体における免疫応答を誘導すること；

(i i) 個体における S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘導すること；

(i i i) 癌抗原を発現する個体に前記組成物を、前記個体において前記癌抗原を発現する癌細胞を除去するか、または死滅させるために投与される一次療法の前または後に投与すること；

(i v) 癌に罹患している個体に前記組成物を非経口投与すること；または

(v) 個体における抗体依存性細胞傷害性を刺激するために、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一緒に、前記組成物を投与すること

の 1 つ以上を含む、組成物。

【請求項 1 8】

前記組成物が、前記一次療法の後に投与される、請求項 1 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 1 9】

前記一次療法が、哺乳動物から前記癌細胞を除去するための外科手術、哺乳動物における前記癌細胞を死滅させるための放射線療法、または外科手術及び放射線療法の両方を含む、請求項 1 7 または 1 8 の一項に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 0】

前記非経口投与が、皮下、筋肉内、または皮内であり、場合により、腫瘍塊への直接投与である、請求項 1 7 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 1】

前記方法が、哺乳動物に、C T L A - 4 アンタゴニスト、P D - 1 経路アンタゴニスト、T L R アゴニスト、または 1 つ以上の治療抗体のうちの 1 つ以上を投与することをさらに含む、請求項 1 7 ~ 2 0 の一項に記載の使用のための組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 6 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 6 0】

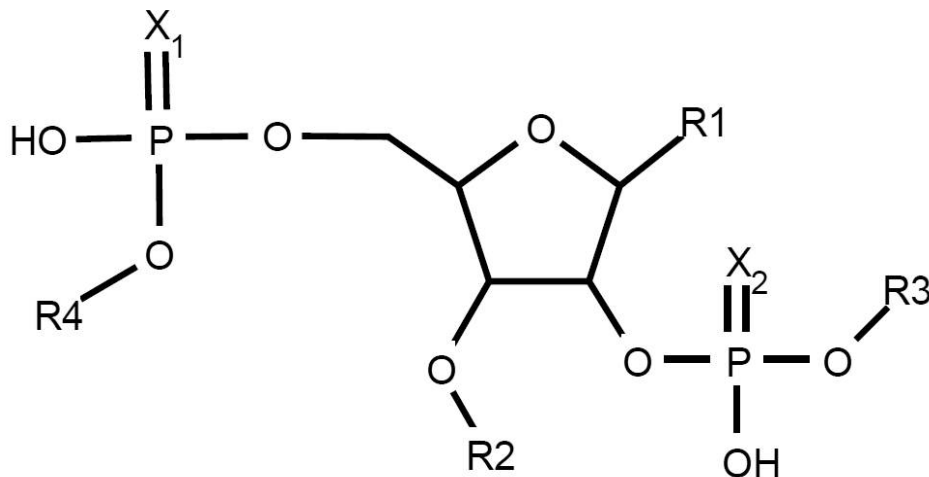
他の実施形態は、以下の特許請求の範囲内に記載される。

本願は、以下の態様を包含し得る。

[1] 組成物であって、

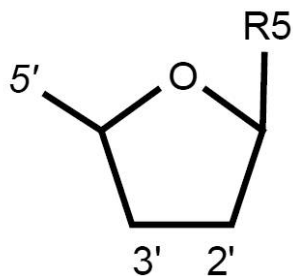
S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘導する 1 つ以上の環状プリンジヌクレオチドであって、前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、以下の構造
：

【化 4】



(a) であって、

【化 5】



(b) に共有結合される、(a) を有し、

式中、

R 3 が、(b) の 5 ' 炭素への共有結合であり、

R 4 が、(b) の 2 ' または 3 ' 炭素への共有結合であり、

R 1 が、プリンであって、その N 9 窒素を介して (a) のリボース環に結合された、プリンであり、

R 5 が、プリンであって、その N 9 窒素を介して (b) のリボース環に結合された、プリンであり、

X₁ 及び X₂ の各々が独立して、O または S であり、

R 2 が、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素及び 0 ~ 3 個のヘテロ原子の任意に置換された直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルケニル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルキニル、もしくは任意に置換されたアリールであり、存在する場合、置換基 (複数を含む) が独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖もしくは分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' からなる群から選択され得、式中、R' が H であるか、または低級アルキル、- CH₂OH、及び - CONH₂ であり、

(a) と共有結合していない (b) の 2 ' または 3 ' 炭素が - O - R 6 であり、式中、R 6 が、H であるか、または 1 ~ 18 個の炭素及び 0 ~ 3 個のヘテロ原子の任意に置換された直鎖アルキル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルケニル、1 ~ 9 個の炭素の任意に置換されたアルキニル、もしくは任意に置換されたアリールであり、存在する場合、置換基 (複数を含む) が独立して、C₁ - 6 アルキル直鎖もしくは分枝鎖、ベンジル、ハロゲン、トリハロメチル、C₁ - 6 アルコキシ、- NO₂、- NH₂、- OH、= O、- COOR' からなる群から選択され得、式中、R' が H であるか、または低級アルキル、- CH₂OH、及び - CONH₂ である、1 つ以上の環状プリンジヌクレオチド、

またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩を含む、組成物。

[2] R 4 が (b) の 2 ' 炭素への共有結合である、上記 [1] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[3] R 4 が (b) の 3 ' 炭素への共有結合である、上記 [1] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[4] R 2 及び R 6 がいずれも H ではない、上記 [1] ~ [3] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[5] R 2 及び R 6 の一方または両方が、細胞内エステラーゼによって除去されるプロドラッグ離脱基を含む、上記 [4] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[6] 前記プロドラッグ離脱基が、C 6 ~ C 18 脂肪酸エステルである、上記 [5] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[7] R 2 及び R 6 の一方または両方がミリストイルである、上記 [5] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[8] R 2 及び R 6 の一方または両方がペンタノイルである、上記 [5] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[9] R 2 及び R 6 の一方または両方がヘキサノイルである、上記 [5] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[10] R 2 及び R 6 の一方または両方がヘプタノイルである、上記 [5] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[11] X₁ 及び X₂ が両方ともに S である、上記 [1] ~ [10] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[12] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、1 つ以上の実質的に純粋な S_p, S_p、R_p, R_p、S_pR_p、または R_p, S_p 立体異性体を含む、上記 [14] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[13] R 1 及び R 5 が独立して、アデニン、グアニン、イノシン、及びキサンチンからなる群から選択される、上記 [1] ~ [12] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[14] R 1 及び R 5 の一方または両方がアデニンである、上記 [13] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[15] R 1 及び R 5 の一方または両方がグアニンである、上記 [13] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[16] R 1 がアデニンであり、R 5 がグアニンである、上記 [13] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[17] 前記組成物が、3' - 5' 結合を有する c - ジ - GMP と比較して、STING 依存性 I 型インターフェロン産生を少なくとも 2 倍、より好ましくは 5 倍、または 10 倍誘導する、上記 [1] ~ [16] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[18] 前記環状プリンジヌクレオチドが、前記環状プリンジヌクレオチドの細胞内取り込み及び / または安定性を増強する送達ビヒクルとともに製剤化される、上記 [1] ~ [20] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[19] 前記送達ビヒクルが、脂質、二層間架橋多層状小胞、生分解性ポリ (D , L - 乳酸 - コ - グリコール酸) [PLGA] 系またはポリ無水物系ナノ粒子もしくは微粒子、及びナノ多孔性粒子支持脂質二重層からなる群から選択された 1 つ以上の薬剤を含む、上記 [18] に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[20] CTLA - 4 アンタゴニスト、TLR アゴニスト、CpG、及び / またはモノホスホリル脂質 A をさらに含む、上記 [1] ~ [19] の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[21] 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性化腫瘍細胞をさらに含む、上記 [1] ~ [20] の一項に記載

の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 2] 前記不活性化腫瘍細胞が、G M - C S Fを発現及び分泌する、上記[2 1]に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 3] 前記不活性化腫瘍細胞が、C C L 2 0を発現及び分泌する、上記[2 1]に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 4] 前記不活性化腫瘍細胞が、C C L 3を発現及び分泌する、上記[2 1]に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 5] 前記不活性化腫瘍細胞が、I L - 1 2 p 7 0を発現及び分泌する、上記[2 1]に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 6] 前記不活性化腫瘍細胞が、F L T - 3リガンドを発現及び分泌する、上記[2 1]に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 7] 前記腫瘍細胞が、放射線での治療によって不活性化される、上記[2 1] ~ [2 6]の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 8] 前記組成物が個体に投与されたときに、抗原(複数を含む)に対する免疫応答を誘導する目的のために選択された1つ以上の抗原をさらに含む、上記[1] ~ [2 6]の一項に記載の実質的に純粋な環状プリンジヌクレオチド組成物。

[2 9] 個体における免疫応答を誘導する方法であって、

前記個体に、上記[1] ~ [2 8]の一項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

[3 0] 個体におけるS T I N G依存性I型インターフェロン産生を誘導する方法であって、

前記個体に、上記[1] ~ [2 8]の一項に記載の組成物を、S T I N G依存性I型インターフェロン産生を誘導するのに十分な量で投与することを含む、前記方法。

[3 1] 癌に罹患している哺乳動物の治療のための方法であって、

前記癌抗原を発現する癌細胞を除去するか、または死滅させるための前記哺乳動物に投与される一次療法の前または後に、前記哺乳動物に、有効量の上記[1] ~ [2 8]の一項に記載の組成物を前記個体に投与することを含む、前記方法。

[3 2] 前記組成物が、前記一次療法の後に投与される、上記[3 1]に記載の方法。

[3 3] 前記一次療法が、前記哺乳動物から前記癌細胞を除去するための外科手術、前記哺乳動物における前記癌細胞を死滅させるための放射線療法、または外科手術及び放射線療法の両方を含む、上記[3 1]または[3 2]に記載の方法。

[3 4] 癌に罹患している哺乳動物の治療のための方法であって、

前記哺乳動物に、有効量の上記[1] ~ [2 8]の一項に記載の組成物を非経口投与することを含む、方法。

[3 5] 前記非経口投与が、皮下、筋肉内、または皮内である、上記[3 4]に記載の方法。

[3 6] 前記非経口投与が、腫瘍塊への直接投与である、上記[3 4]に記載の方法。

[3 7] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドの X_1 及び X_2 が、両方ともにSである、上記[2 9] ~ [3 6]の一項に記載の方法。

[3 8] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、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、上記[3 7]に記載の方法。

[3 9] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、実質的に純粋なR p , R p立体異性体を含む、上記[3 8]に記載の方法。

[4 0] 前記方法が、C T L A - 4アンタゴニスト、P D - 1経路アンタゴニスト、またはT L Rアゴニストのうちの1つ以上を投与することをさらに含む、上記[2 9] ~ [3 9]の一項に記載の方法。

[4 1] 前記方法が、前記哺乳動物に、1つ以上の治療抗体を投与することをさらに含む、上記[2 9] ~ [3 9]の一項に記載の方法。

[4 2] 個体における抗体依存性細胞傷害性を刺激する方法であって、前記個体に、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一緒に、上記 [1] ~ [2 8] の一項に記載の組成物を投与することを含む、前記方法。

[4 3] 前記投与が非経口である、上記 [4 2] に記載の方法。

[4 4] 前記投与が、皮下、筋肉内、または皮内である、上記 [4 3] に記載の方法。

[4 5] 前記非経口投与が、腫瘍塊への直接投与である、上記 [4 4] に記載の方法。

[4 6] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドの X_1 及び X_2 が、両方ともに S である、上記 [4 2] ~ [4 5] の一項に記載の方法。

[4 7] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、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、上記 [4 6] に記載の方法。

[4 8] 前記組成物中に存在する前記環状プリンジヌクレオチドが、実質的に純粋な R_p , R_p 立体異性体を含む、上記 [4 7] に記載の方法。