

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-530838

(P2020-530838A)

(43) 公表日 令和2年10月29日 (2020. 10. 29)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/381 (2006. 01)	A 6 1 K 31/381	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 35/04 (2006. 01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 48 頁)		

(21) 出願番号 特願2020-505458 (P2020-505458)
 (86) (22) 出願日 平成30年7月30日 (2018. 7. 30)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年3月26日 (2020. 3. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/044276
 (87) 国際公開番号 W02019/027858
 (87) 国際公開日 平成31年2月7日 (2019. 2. 7)
 (31) 優先権主張番号 62/541, 174
 (32) 優先日 平成29年8月4日 (2017. 8. 4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 596129215
 メルク・シャープ・アンド・ドーム・コー
 ポレーション
 Merck Sharp & Dohme
 Corp.
 アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・オ
 7065-0907 ローウェイ、イース
 ト・リンカーン・アベニュー・126
 126 East Lincoln Av
 enue, Rahway, New Jer
 sey 07065-0907 U. S.
 A.
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がん治療のためのベンゾ [b] チオフェンSTINGアゴニスト

(57) 【要約】

本明細書において、インターフェロン遺伝子刺激因子 (STING) 経路を活性化する少なくとも一つのベンゾ [b] チオフェン化合物を投与することを含む療法、及びがんのような細胞増殖障害の治療におけるそのような療法の使用が開示される。

【特許請求の範囲】

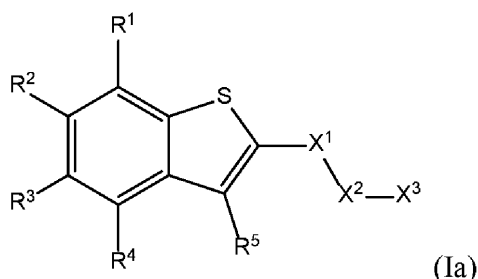
【請求項 1】

細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対して、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストを投与することを含み；

ここで、前記ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、3 ~ 28 日ごとに 1 回投与され；そして

前記ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、下記式 (I a) の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩から選択される方法。

【化 1】



[式中、

R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；

R^2 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され；

R^3 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され；

R^4 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され；

R^5 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ から選択され；

各 R^6 は独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され； X^1 は C (O) であり； X^2 は $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり；

各 R^8 は独立に、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、及び $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；

10

20

30

40

50

任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員縮合環を形成することができ；

任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員スピロ環を形成することができ；

X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択され；そして

各 R^9 は独立に、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択され；

ここで、 $X^1 - X^2 - X^3$ が $X^1 - CHR^8 - X^3$ 又は $X^1 - CHR^8CH_2 - X^3$ である場合、 R^2 及び R^3 のうちの少なくとも一つは、ハロゲン、 OR^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群からは選択されず；そして

少なくとも R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも一つは、H 以外である。]

【請求項 2】

前記細胞増殖障害ががんである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記がんが、1 以上の固形腫瘍又はリンパ腫として生じる、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記がんが、進行若しくは転移固形腫瘍及びリンパ腫からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記がんが、悪性メラノーマ、頭頸部扁平細胞癌、乳腺腺癌及びリンパ腫からなる群から選択される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 6】

前記リンパ腫が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、脾性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織 (malt) の外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 (皮膚原発型)、未分化大細胞リンパ腫 (全身型)、末梢 T 細胞リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞リンパ腫、鼻型節外性 NK / T 細胞リンパ腫、腸症関連 T 細胞リンパ腫、 γ / 肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される、請求項 3 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

前記細胞増殖障害が、転移したがんである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストが、経口、静脈注入、腫瘍間 (inter-tumoral) 注射又は皮下注射によって投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

A 細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者に対してベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストを投与することを含み；

ここで、前記ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストは、3 ~ 28 日ごとに 1 回投与され；そして

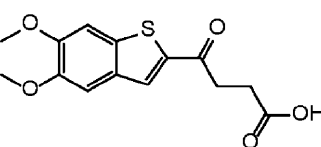
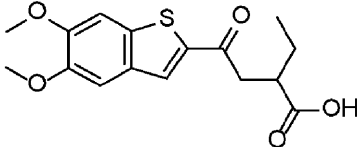
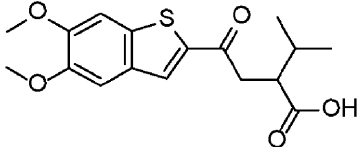
前記ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストは、下記のもの又は薬学的に許容されるその塩から選択される方法。

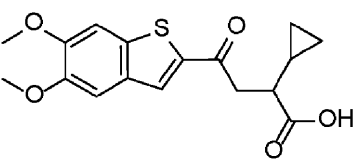
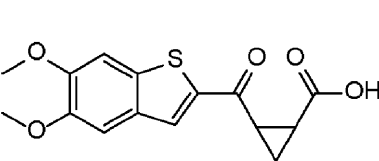
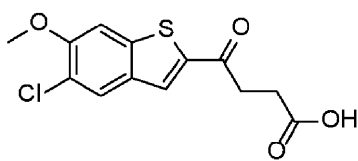
10

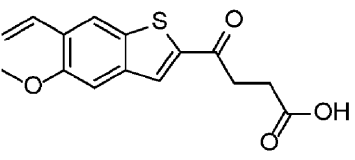
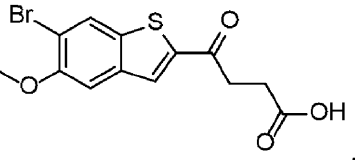
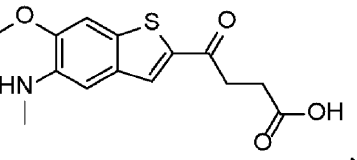
20

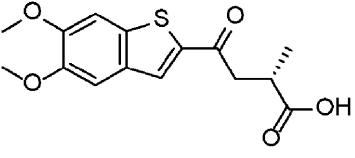
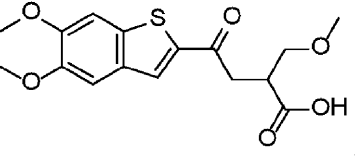
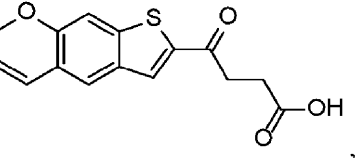
30

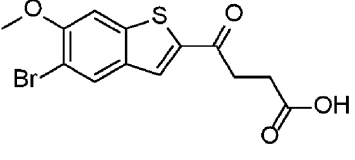
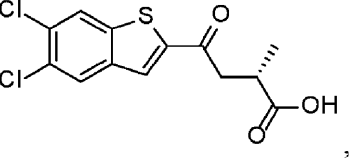
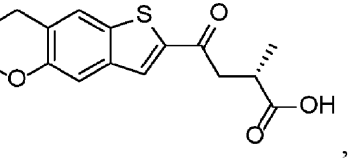
40

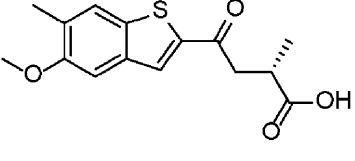
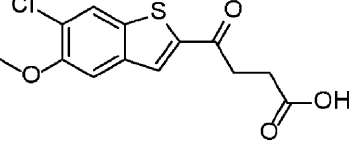
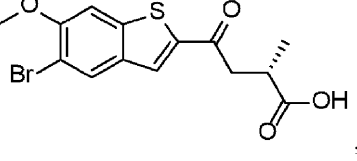




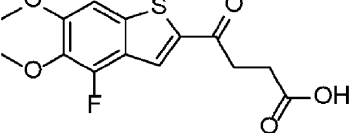
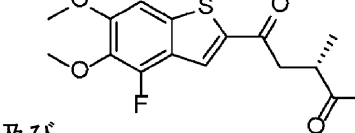




及び

30

50

が、各種エフェクター機序、例えば損傷関連分子パターン（DAMP）又は病原体関連分子パターン（PAMP）、例えばオプソニン作用、食作用、補体系の活性化、及び可溶性生理活性分子、例えばサイトカイン又はケモカインに関連するものに応答する。これらは、自然免疫系がその応答に介在する全ての機序である。このようにして、自然免疫系は、宿主への広範囲の脅威に対する広範な保護を提供することができる。

【0003】

遊離のサイトゾルDNA及びRNAは、これらPAMP及びDAMPに含まれる。近年、サイトゾルDNAに対する主要なセンサーはcGAS（環状GMP-AMPシンターゼ）であることが実証された。サイトゾルDNAを認識すると、cGASは、ER膜貫通アダプタータンパク質STINGに強く結合する異型のセカンドメッセンジャーである環状ジヌクレオチド2'-3'-cGAMPの生成を触媒する。cGAMPに結合したSTINGにより構造変化が起き、これは核周辺区画に移行して、必須転写因子IRF-3及びNF- κ Bの活性化を誘発する。これは、I型インターフェロンの強力な誘発及び炎症促進性サイトカイン、例えばIL-6、TNF- α 及びIFN- γ のような産生を導く。

10

【0004】

免疫系の各種細胞に対するI型インターフェロン及び炎症促進性サイトカインの重要性は、十分に確立されている。とりわけ、これらの分子は、抗原を取り込み、プロセッシングし、T細胞に提示及び交差提示する樹状細胞及びマクロファージの能力を増大させることにより、T細胞活性化を強力に増強する。これらの抗原提示細胞のT細胞刺激能は、必須の共刺激分子、例えばCD80又はCD86のような上昇により増加する。最終的に、I型インターフェロンはそれらの同族受容体と速やかに会合して、適応免疫細胞活性化に顕著に寄与することができるインターフェロン応答性遺伝子の活性化を引き起こすことができる。

20

【0005】

治療的観点から、インターフェロン及びインターフェロン産生を誘発することができる化合物は、ヒトのがんの処置において使用できる可能性を持つ。かかる分子は、複数の活性経路を有する抗がん剤として有用である可能性がある。インターフェロンはヒト腫瘍細胞の増殖を直接阻害することができ、各種の承認化学療法剤と相乗的であり得る。I型インターフェロンは、適応免疫細胞及び自然免疫細胞の両方の活性化を誘発することにより抗腫瘍免疫応答を顕著に増強することができる。最終的に、腫瘍の侵襲性は、インターフェロンにより組織再構築に関連する酵素の発現を調節することによって阻害され得る。

30

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

抗ウィルス剤及び抗がん剤としてのI型インターフェロン及びI型インターフェロン誘発性化合物の可能性を考えると、強力なI型インターフェロン産生を誘発することができる新たな薬剤が現在もなお必要とされている。cGAS-STINGサイトゾルDNAセンサー経路が顕著なI型インターフェロン誘発能を持つことを実証するデータが増え続けていることと合わせて、STING活性化剤は、今日の抗腫瘍治療の状況において急速に重要な位置を占めつつある。

40

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示の実施形態は、少なくとも一つのベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを含む療法を含む。

【0008】

別の実施形態は、処置を必要とする対象者における細胞増殖障害を治療する方法であって、少なくとも一つのベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを含む治療剤を投与することを含む方法を含む。

【0009】

本発明の他の実施形態、態様及び特徴は、下記の記述、実施例及び添付の特許請求の範

50

囲にさらに記載されているかそれから明らかになるう。

【発明を実施するための形態】

【0010】

略称

μ g、 μ g：マイクログラム

BID：1用量1日2回

C57B1/6：一般的近交系の実験マウス、「C57ブラック6」、「C57」、「ブラック6」、又は「B6」とも

CR：完全縮小

Ctrl：対照

DFS：無病生存率

DLT：用量制限毒性

FFPE：ホルマリン固定、パラフィン包埋

FR：フレームワーク領域

IgG：免疫グロブリンG

IgG1：免疫グロブリンGサブクラス1

IHC：免疫組織化学又は免疫組織化学的

IP：腹腔内

IT：腫瘍内

kg：キログラム

maAb：モノクローナル抗体

MC38：マウス癌-38マウス結腸腺癌細胞系

mg：ミリグラム

mL：ミリリットル

mm：ミリメートル

mm³：立法ミリメートル、0.001mL

MPK：ミリグラム/キログラム

MTD：最大耐量

n：治療群中の対象者数

NCI：国立癌研究所

OR：全体応答

OS：全生存率

PBS：リン酸緩衝生理食塩水、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストの媒体
対照

PFS：無増悪生存率

PR：部分応答

p-値：確率計算値

QD：1用量/日

RECIST：固形腫瘍における応答評価基準

SD：安定疾患

SEM：平均の標準誤差

TGI：腫瘍増殖阻害

T/C：治療動物の平均腫瘍容積/対照動物の平均腫瘍容積。

【0011】

別の略称は、本開示を通じて定義され得る。

【0012】

定義

ある種の技術的及び科学的用語を、下記で具体的に定義する。本文書において別段に具体的に定義されていない限り、本明細書で使用される他の全ての技術的及び科学的用語は、本開示が関係する当業者が一般に理解する意味を有する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 3 】

数値的に定義されるパラメータ（例えば、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの用量、又は本明細書に記載の組み合わせ療法での治療時間の長さ）を変えるのに用いられる「約」は、そのパラメータがそのパラメータについての指定の数値の 1 0 % 前後変動可能であることを意味し；適切な場合、その指定のパラメータは、最も近い整数に四捨五入することができる。例えば、約 5 m g / k g の用量は、4 . 5 m g / k g ~ 5 . 5 m g / k g で変動可能である。

【 0 0 1 4 】

添付の特許請求の範囲を含めて本明細書で使用される場合、「 a 」、「 a n 」及び「 t h e 」のような言葉の単数形は、文脈が他の形を明瞭に指定していない限り、相当する複数形を含むものである。

10

【 0 0 1 5 】

化合物「の投与」及び／又は「を投与する」という用語は、本明細書に記載の化合物若しくは薬学的に許容されるその塩、並びにその組成物を対象者に提供することを含むものと理解されるべきである。

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用される場合、「少なくとも一つの」又は「 1 以上の」という用語はそれぞれ、リストから選択される単一並びにリストから選択される 2 以上の混合物を含む。

【 0 0 1 7 】

本明細書で使用される場合、「免疫応答」という用語は、次のもの：特異的免疫応答、非特異的免疫応答、特異的及び非特異的の両方の応答、自然応答、一次免疫応答、適応免疫、二次免疫応答、記憶免疫応答、免疫細胞活性化、免疫細胞増殖、免疫細胞分化及びサイトカイン発現のうちのいずれか 1 以上に関するものである。

20

【 0 0 1 8 】

「薬学的に許容される担体」という用語は、療法剤の送達のための製剤での使用に好適な不活性物質を指す。担体は、抗癒着剤、結合剤、コーティング剤、崩壊剤、充填剤若しくは希釈剤、保存剤（例えば、抗酸化剤、抗菌剤又は抗真菌剤）、甘味剤、吸収遅延剤、湿展剤、乳化剤、緩衝液などであることができる。好適な薬学的に許容される担体の例には、水、エタノール、多価アルコール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、デキストロース、植物油（オリーブ油など）、生理食塩水、緩衝液、緩衝生理食塩水及び等張剤、例えば、糖、多価アルコール、ソルビトール及び塩化ナトリウムを含む。

30

【 0 0 1 9 】

本明細書で用いられる「対象者」（或いは「患者」）という用語は、処置、観察又は実験の対象となった哺乳動物を指す。その哺乳動物は、雄又は雌であることができる。その哺乳動物は、ヒト、ウシ（例えば、雌ウシ）、豚（例えば、ブタ）、羊（例えば、ヒツジ）、山羊（例えば、ヤギ）、馬（例えば、ウマ）、犬（例えば、飼い犬）、猫（例えば、飼い猫）、兎（ウサギ）、齧歯類（例えば、ラット又はマウス）、アライグマ（例えば、アライグマ）からなる群から選択される 1 以上であることができる。特定の実施形態において、対象者はヒトである。

40

【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される場合、「処置を必要とする対象者」という用語は、本明細書で定義の細胞増殖障害、例えばがんと診断された又はそれを有することが疑われる対象者を指す。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用される「処置」及び「処置すること」という用語は、本明細書に記載の疾患又は障害の進行の緩徐化、中断、阻止、制御又は停止があり得る全てのプロセスを指す。この用語は、あらゆる疾患又は障害の症候の完全な除去を示すとは限らない。

【 0 0 2 2 】

「生物療法剤」は、腫瘍の維持及び／又は成長を支援する、又は抗腫瘍免疫応答を抑制

50

する、任意の生物学的経路におけるリガンド / 受容体シグナル伝達を遮断する抗体又は融合タンパク質のような生体分子を意味する。

【 0 0 2 3 】

「化学療法剤」は、がん細胞の死滅を生じさせ得る、又は、がん細胞の成長、分裂、修復、及び / 又は機能を妨害し得る、化学的又は生物学的物質を指す。化学療法剤の例には、その開示が参照によって本明細書に組み込まれる WO 2 0 0 6 / 1 2 9 1 6 3 及び US 2 0 0 6 0 1 5 3 8 0 8 において開示されているものを含む。化学療法剤のクラスには、アルキル化剤、代謝拮抗物質、キナーゼ阻害剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞傷害性 / 抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、光増感剤、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体調節物質 (S E R M)、抗プロゲステロン、エストロゲン受容体低下因子 (E R D)、エストロゲン受容体アンタゴニスト、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト、抗アンドロゲン、アロマターゼ阻害剤、E G F R 阻害剤、V E G F 阻害剤、異常な細胞増殖又は腫瘍成長に関与する遺伝子の発現を阻害するアンチセンスオリゴヌクレオチドを含むが、これらに限定されるものではない。本開示の処置方法において有用な化学療法剤には、細胞増殖抑制剤及び / 又は細胞傷害剤を含む。

10

【 0 0 2 4 】

本開示によって提供される療法剤及び組成物は、あらゆる適切な腸内経路又は非経口経路の投与を介して投与することができる。用語「腸内経路」の投与は、胃腸管のいずれかの部分を介する投与を指す。腸内経路の例には、口腔経路、粘膜経路、口腔内経路、及び直腸経路、又は胃内経路が含まれる。「非経口経路」の投与は、腸内経路以外の投与経路を指す。非経口経路の投与の例には、静脈内投与、筋肉内投与、皮内投与、腹腔内投与、腫瘍内投与、膀胱内投与、動脈内投与、髄腔内投与、嚢内投与、眼窩内投与、心臓内投与、経気管投与、関節内投与、被膜下投与、くも膜下投与、髄腔内投与、硬膜外及び胸骨内投与、皮下投与、又は局所的投与を含む。本開示の療法剤及び組成物は、経口摂取、経鼻胃管、胃瘻管、注射、注入、移植可能な注入ポンプ及び浸透圧ポンプによる、任意の適切な方法を使用して投与することができる。投与の適切な経路及び方法は、使用する具体的な抗体、所望の吸収速度、使用する具体的な製剤又は投薬形態、処置する障害のタイプ又は重症度、作用の具体的な部位、及び患者の症状のような多くの因子に応じて変化し得るものであるか、当業者によって容易に選択され得る。

20

【 0 0 2 5 】

薬剤の投与に関連して本明細書において使用される「同時投与」という用語は、個々の薬剤が対象者内で一度に存在するような、薬剤の投与を指す。(同一の又は別の経路を介する) 薬剤の付随投与に加えて、同時投与には、異なる時点での(同一の又は別の経路を介する) 薬剤の投与が含まれ得る。

30

【 0 0 2 6 】

明細書及び特許請求の範囲の全体を通して使用される、「本質的にからなる (c o n s i s t s e s s e n t i a l l y o f)」、及び「本質的にからなる (c o n s i s t e s s e n t i a l l y o f)」又は「本質的にからなる (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f)」のような変型は、任意の言及された要素又は要素群を含めること、及び、特定された投与方法、方法、又は組成物の基本的な又は新規な特性を実質的に変化させない、言及された要素に類似の又は異なる性質を有する他の要素を含めてもよいことを指す。

40

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「R E C I S T 1 . 1 応答基準」は、適宜に、応答が測定されている文脈に基づいて、標的病変又は非標的病変について E i s e n h a u e r , E . A . e t a l . , E u r . J . C a n c e r 4 5 : 2 2 8 - 2 4 7 (2 0 0 9) に記載されている定義を意味する。

【 0 0 2 8 】

「持続応答」は、本明細書に記載の治療の停止後の持続的治療効果を意味する。一部の実施形態において、持続応答は、少なくとも治療期間と同じであるか、少なくとも治療期

50

間の 1.5 倍、2.0 倍、2.5 倍若しくは 3 倍長い期間を有する。

【0029】

「組織切片」は、組織の単一部分又は一片、例えば、正常組織又は腫瘍の試料の組織切断物の薄片を指す。

【0030】

本明細書で使用される場合、細胞増殖障害を「処置する (treat)」又は「処置する (treating)」は、ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストの療法薬を、細胞増殖障害、例えばがんを有する又は細胞増殖障害、例えばがんと診断された対象者に投与して、例えば、がん細胞数の低減、腫瘍サイズの低減、末梢器官内へのがん細胞浸潤速度の低減、又は腫瘍転移若しくは腫瘍成長の速度の低減のような少なくとも一つの正の治療効果を達成することを意味する。そのような「処置」は、本明細書に記載の細胞増殖障害の遅延、遮断、停止、抑制又は停止 (stopping) を生じさせることができるが、必ずしも細胞増殖障害又はその細胞増殖障害の症状を完全に排除することを示すものではない。がんにおける正の治療効果は、多くの方法で測定することができる (W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009)) を参照)。例えば、NCI 標準に従った腫瘍成長の阻害に関しては、T/C 42% は最小レベルの抗腫瘍活性である。T/C < 10% は高い抗腫瘍活性レベルであると見なされ、T/C (%) は、処置された腫瘍容積の中央値 / 対照の腫瘍容積の中央値 × 100 である。一部の実施形態では、本開示の組み合わせ療法によって達成される処置は、PR、CR、OR、PFS、DFS 及び OS のいずれかである。「腫瘍が進行するまでの時間」とも呼ばれる PFS は、がんが成長しない処置中及び処置後の時間の長さを示し、患者が CR 又は PR を受けた時間量、及び患者が SD を受けた時間量を含む。DFS は、患者が無疾患のままである処置中及び処置後の時間の長さを指す。OS は、未処理又は未処置の個体又は患者と比較した余命の延長を指す。一部の実施形態では、本開示の組み合わせ療法に対する応答は、RECIST 1.1 応答基準を使用して評価される PR、CR、PFS、DFS 又は OR のいずれかである。がん患者の処置に効果的な、本開示の組み合わせ療法のための治療法は、患者の病状、年齢、及び体重、並びに治療法が対象者において抗がん応答を引き起こす能力のような因子に従って変化し得る。本開示の態様のいずれかの実施形態は、全ての対象者における正の治療効果の達成において効果的ではない可能性があるが、ステュデントの t 検定、カイ二乗検定、マン・ホニットニーの U 検定、クラスカル・ウォリス検定 (H 検定)、ヨンクヒール・タブストラ検定、及びウィルコクソン検定などの当技術分野において知られているあらゆる統計的検定によって求められるように、統計的に有意な数の対象者において効果的である。

【0031】

「治療法」、「投与プロトコール」及び「投与法」という用語は、本開示の組み合わせ療法における各治療物質の投与の用量及びタイミングを指すために区別せずに使用される。

【0032】

がんと診断された又はがんを有する疑いがある対象者に適用される「腫瘍」は、あらゆるサイズの悪性の又は潜在的に悪性の新生物又は組織腫瘍を指し、原発性腫瘍及び続発性新生物を含む。固形腫瘍は、嚢胞又は液体の区域を通常は含有しない、組織の異常な成長又は腫瘍である。異なるタイプの固形腫瘍が、それを形成する細胞のタイプに由来して名付けられている。固形腫瘍の例は、肉腫、癌腫及びリンパ腫である。白血病 (血液のがん) は、固形腫瘍を通常は形成しない (National Cancer Institute, Dictionary of Cancer Terms)。

【0033】

「進行した悪性固形腫瘍」及び「進行した固形腫瘍」は、治癒的切除ができない腫瘍を指すのに互換的に使用される。進行した固形腫瘍には、骨、脳、乳房、肝臓、肺、リンパ節、脾臓、前立腺、及び軟部組織 (肉腫) における転移性腫瘍を含むが、これらに限定されるものではない。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 4 】

「腫瘍細胞量」とも呼ばれる「腫瘍組織量」は、身体全体に分布している腫瘍材料の総量を指す。腫瘍組織量は、リンパ節及び骨髓を含む身体全体のがん細胞の総数又は腫瘍の総サイズを指す。腫瘍組織量は、当技術分野において知られている様々な方法によって、例えば、対象者から除去した際の腫瘍の寸法を例えばカリパスを使用して測定することによって、又は、体内にあるときに撮像技術、例えば、超音波、骨のスキャン、コンピュータ断層撮影（CT）、若しくは磁気共鳴イメージング（MRI）スキャンを使用して腫瘍の寸法を測定することによって、判定することができる。

【 0 0 3 5 】

「腫瘍サイズ」という用語は、腫瘍の長さ及び幅として測定することができる腫瘍の総サイズを指す。腫瘍サイズは、当技術分野において知られている様々な方法によって、例えば、対象者からの摘出時の腫瘍の寸法を例えばカリパスを使用して測定することによって、又は、体内にあるときに撮像技術、例えば、骨のスキャン、超音波、CT若しくはMRIスキャンを使用して腫瘍の寸法を測定することによって判定され得る。

10

【 0 0 3 6 】

実施形態が「含む」という言語で本明細書に記載されている場合はいつでも、「からなる」及び／又は「から本質的になる」によって記載されている他の形態の類縁の実施形態も提供されることは明らかである。

【 0 0 3 7 】

「アルキル」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有する一価の直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。従って、例えば「 C_{1-6} アルキル」（又は「 $C_1 - C_6$ アルキル」）は、ヘキシルアルキル及びペンチルアルキル異性体、並びに *n* - 、イソ - 、*sec* - 及び *tert* - ブチル、*n* - 及びイソ - プロピル、エチル及びメチルを指す。別の例として、「 C_{1-4} アルキル」とは、*n* - 、イソ - 、*sec* - 及び *tert* - ブチル、*n* - 及びイソプロピル、エチル及びメチルのいずれかを指す。

20

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有する二価の直鎖飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有し、1以上の二重結合を含む一価の直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族炭化水素基を指す。

30

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される「アルケニレン」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有し、1以上の二重結合を含む二価の直鎖不飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有し、1以上の三重結合を含む一価の直鎖又は分岐鎖の不飽和脂肪族炭化水素基を指す。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される「アルキニレン」という用語は、指定範囲内の炭素原子数を有し、1以上の三重結合を含む二価の直鎖不飽和脂肪族炭化水素基を指す。

40

【 0 0 4 3 】

「ハロゲン」（又は「ハロ」）という用語は、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を指す（或いはフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨード又はF、Cl、Br及びIと呼ばれる）。

【 0 0 4 4 】

「ハロアルキル」という用語は、水素原子のうちの1以上がハロゲンで置き換えられている、上記で定義のアルキル基を指す。従って、例えば「 C_{1-6} ハロアルキル」（又は「 $C_1 - C_6$ ハロアルキル」）は、1以上のハロゲン置換基を有する、 $C_1 \sim C_6$ の直鎖又は分岐鎖の上記で定義のアルキル基を指す。「フルオロアルキル」という用語は、ハロゲン置換基がフルオロに限定される以外は同様の意味を持つ。好適なフルオロアルキルには、一連の $(CH_2)_0 - 4 CF_3$ （即ちトリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオ

50

ロエチル、3, 3, 3 - トリフルオロ - n - プロピルなど)を含む。

【0045】

本明細書で使用される「ハロアルケニル」という用語は、水素原子のうちの1以上がハロゲンで置き換えられている上記で定義のアルケニル基を指す。

【0046】

本明細書で使用される「ハロアルキニル」という用語は、水素原子のうちの1以上がハロゲンで置き換えられている上記で定義のアルキニル基を指す。

【0047】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、単独で又は組み合わせで、オキシ連結原子に連結されたアルキル基を含む。「アルコキシ」という用語は、アルキルエーテル基(「アルキル」という用語は上記で定義されており、「エーテル」は、中間に酸素原子がある二つのアルキル基を意味する。)も含む。好適なアルコキシ基の例には、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、i - プロポキシ、n - ブトキシ、s - ブトキシ、t - ブトキシ、メトキシメタン(「ジメチルエーテル」とも称される)、及びメトキシエタン(「エチルメチルエーテル」とも称される)を含む。

【0048】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する1個の環を含む飽和炭化水素を指す。シクロアルキルの例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含む。

【0049】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「複素環式」又は「複素環系」という用語は、飽和若しくは不飽和であり、炭素原子及びN、O及びSからなる群から選択される1個若しくは2個のヘテロ原子からなる安定な3~6員の単環化合物を表す。複素環は、安定な構造が形成されるのであれば、いずれのヘテロ原子又は炭素原子で結合していても良い。その用語は、ヘテロアリアル部分を含む。そのような複素環要素の例には、アゼピニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、クロマニル、シンノリニル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、1, 3 - ジオキソラニル、フリル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキソアゼピニル、オキサゾリル、2 - オキソピペラジニル、2 - オキソペリジニル(2 - oxopiperdiny l)、2 - オキソピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、ピリジル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアゾリル、チアゾリニル、チエノフリル、チエノチエニル、トリアゾリル及びチエニルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0050】

本明細書で使用される場合、「縮合環」という用語は、直鎖若しくは分岐のアルカン中の離れた原子上の置換基によって形成された環状基、又は別の環中の離れた原子上の置換基によって形成される環状基を指す。

【0051】

本明細書で使用される場合、「スピロ環」又は「スピロ環状環」という用語は、単一原子上の置換基によって形成されるペンダント環状基を指す。

【0052】

反する内容が明瞭に記載されていない限り、本明細書で引用される全ての範囲は包含的であり、即ち、範囲は、範囲の上限及び下限の値、そして、中間にある全ての値を包含する。例として、本明細書中に記載される温度範囲、パーセント、当量の範囲などは、範囲

10

20

30

40

50

の上限及び下限、並びにその中間にある連続した任意の値を包含する。本明細書中で提供される数値及び「約」という用語の使用は、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 15\%$ 及び $\pm 20\%$ 並びにそれらの数値的等価物の変動を包含し得る。全ての範囲は、全ての含まれる下位範囲も含むものであるが、但し、必ずしも明瞭に記載されているとは限らない。例えば、3～7日の範囲は、3、4、5、6及び7日を含むものである。さらに、本明細書で使用される場合、「又は」という用語は、適切な場合に組み合わせることができる代替物を指す。即ち、「又は」という用語は、各列記された代替物を別個に並びにそれらの組み合わせを含む。

【0053】

本開示の態様又は実施形態がマーカッシュ群又は他の代替的な群分けの用語で記載されている箇所では、本開示は、列挙された群全てをまとめて包含するだけでなく、群の各構成員も個別に、また主たる群の全ての考えられる下位群も、また、群構成員1以上が欠けた主たる群も包含する。本開示はまた、特許請求の範囲における群構成員のいずれかの1以上を明確に排除することも想定する。

10

【0054】

別段の定義がない限り、本明細書において使用される全ての技術用語及び科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。一致しないケースでは、定義を含む本明細書が優先される。本明細書及び特許請求の範囲の全体を通して、「含む (comprise)」という語又は「含む (comprises)」若しくは「含む (comprising)」のような変型は、言及された整数又は整数群を含めるが、任意の他の整数又は整数群を排除しないと理解される。文脈により別段の要求がない限り、単数形の使用は複数形を含み、複数形の使用は単数形を含む。用語「例えば (e.g.)」又は「例えば (for example)」に続くあらゆる例は、網羅的又は限定的であることを意味するものではない。

20

【0055】

例示的な方法及び材料が本明細書において記載されるが、本明細書において記載されるものに類似又は同等の方法及び材料もまた、本開示の実施又は試験において使用することができる。材料、方法及び実施例は例示的なものにすぎず、限定することを意図したものではない。

30

【0056】

本開示は、本明細書で定義の細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者に、ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストを含む療法剤を投与することを含む方法に関するものである。

【0057】

本開示は、細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者に、ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストを含む療法剤を投与することを含み；ここで、当該細胞増殖障害が固形腫瘍及びリンパ腫からなる群から選択される方法に関する。

【0058】

ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニスト

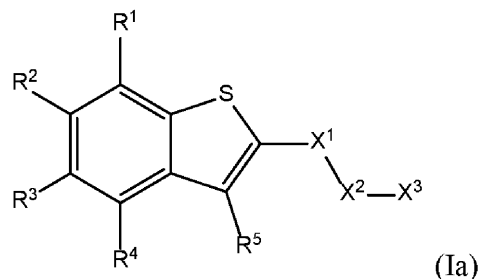
本明細書で使用される場合、「ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニスト」は、STING 経路を活性化するベンゾ [b] チオフェン STING アゴニスト化合物を、特に、2016年10月4日出願の米国暫定特許出願第62/404,062号（全体が本明細書に組み込まれる）に開示のベンゾ [b] チオフェン STING アゴニスト意味する。ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニスト、特に、式 (I)、(Ia) 及び (Ib) の化合物は、本開示の治療剤組み合わせで用いることができる。

40

【0059】

実施形態において、前記ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストは、下記式 (Ia) のベンゾ [b] チオフェン化合物又は薬学的に許容されるその塩から選択され：

【化 1】



【0060】

10

式中、 R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^4 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^5 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ から選択され；各 R^6 は独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され； X^1 は C(O) であり； X^2 は $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり；各 R^8 は独立に、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、及び、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員縮合環を形成していても良く；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員スピロ環を形成していても良く； X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択され；各 R^9 は独立に、H、 $COOR^6$ 、及び SO_2R^6 からなる群から選択され；ここで、 $X^1 - X^2 - X^3$ が $X^1 - CHR^8 - X^3$ 又は $X^1 - CHR^8CH_2 - X^3$ である場合、 R^2 及び R^3 の少なくとも一つは、ハロゲン、 OR^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択されない。

20

30

40

【0061】

この実施形態の態様において、 R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例において、 R^1 は、H、F、

50

C₁、C₁ - C₃ アルキル及び C₁ - C₃ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、R¹ は、H 及び F からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、上記一般式 (I a) で提供の通りである。

【0062】

この実施形態の態様において、R² は、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、OR⁶ によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ ハロアルケニル、OR⁶ によって置換されている C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₂ - C₆ ハロアルキニル、OR⁶ によって置換されている C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び N(R⁶) からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択される。この態様の例において、R² は、ハロゲン、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ ハロアルキル、OC₁ - C₃ アルキル、C₂ - C₃ アルケニル及び N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様の特定の例において、R² は、Br、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、OCH₃ 及び N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I a) 又は上記の態様で提供の通りである。

10

【0063】

この実施形態の態様において、R³ は、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、OR⁶ によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ ハロアルケニル、OR⁶ によって置換されている C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₂ - C₆ ハロアルキニル、OR⁶ によって置換されている C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び N(R⁶) からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択される。この態様の例において、R³ は、ハロゲン、C₁ - C₃ アルキル、C₁ - C₃ ハロアルキル、OC₁ - C₃ アルキル、C₂ - C₃ アルケニル及び N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様の特定の例において、R³ は、Br、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、OCH₃ 及び N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I a) 又は上記の態様で提供の通りである。

20

【0064】

この実施形態の態様において、R⁴ は、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、OR⁶ によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、N(R⁶)₂ によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、COOR⁶、及び C(O)N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様の例において、R⁴ は、H、F、Cl、C₁ - C₃ アルキル及び C₁ - C₃ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、R⁴ は、H 及び F からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I a) 又は上記の態様で提供の通りである。

30

【0065】

この実施形態の態様において、R⁵ は、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、CN、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ ハロアルキル、OR⁶ によって置換されている C₁ - C₆ アルキル、COOR⁶、及び C(O)N(R⁶)₂ からなる群から選択される。この態様の例において、R⁵ は、H、F、Cl、C₁ - C₃ アルキル及び C₁ - C₃ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、R⁵ は H である。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I a) 又は上記の態様で提供の通りである。

40

【0066】

この実施形態の態様において、各 R⁶ は独立に、H、C₁ - C₆ アルキル、及び C₁ - C₆ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例において、各 R⁶ は独立に、H、C₁ - C₃ アルキル及び C₁ - C₃ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、各 R⁶ は独立に、H 及び CH₃ からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I a) 又は上記の態様で提供の通りである。

50

【0067】

この実施形態の態様において、 X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択される。この態様の例において、 X^3 は、 $COOR^6$ 、 SO_2R^6 及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択される。この態様の特定の例において、 X^3 は $COOR^6$ である。この態様のさらにより特定の例において、 X^3 は $COOH$ である。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ia)又は上記の態様で提供の通りである。

【0068】

この実施形態の態様において、各 R^9 は独立に、 H 、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例において、各 R^9 は独立に、 H である。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ia)又は上記の態様で提供の通りである。

10

【0069】

この実施形態の態様において、 X^2 は $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり、ここで、各 R^8 は独立に、 H 、ハロゲン、 C_1-C_6 アルキル、 CN 、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている C_1-C_6 アルキル、及び $N(R^6)_2$ によって置換されている C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され；任意に、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって3~6員縮合環を形成していても良く；任意に、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって3~6員スピロ環を形成していても良い。この態様の第1の例において、 X^2 は CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 OH によって置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルで置換されている C_1-C_3 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択される。この第1の例の特定の場
 合において、 X^2 は CH_2CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 、 CH_3 、 CH_2OH 、 CH_2CH_3 、 $CH_2CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 、及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様の第2の例において、 X^2 は CHR^8CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 OH によって置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルによって置換されている C_1-C_3 アルキル及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって、3~6員縮合環を形成していても良い。この第2の例の特定の場
 合において、 X^2 は CHR^8CHR^8 であり、ここで、 R^8 は、 H 及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって3~6員縮合環を形成していても良い。この態様の第3の例において、 X^2 は $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、 R^8 は、 H 、 C_1-C_3 アルキル、 OH によって置換されている C_1-C_3 アルキル、 OC_1-C_3 アルキルによって置換されている C_1-C_3 アルキル、及び C_3-C_6 シクロアルキルからなる群から選択され、そして、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって3~6員スピロ環を形成していても良い。この第3の例の特定の場
 合において、 X^2 は $CH_2C(R^8)_2$ であり、ここで、 R^8 は、 H 及び C_1-C_3 アルキルからなる群から選択され、そして、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にになって3~6員スピロ環を形成していても良い。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ia)又は上記の態様で提供の通りである。

20

30

40

【0070】

この実施形態の態様において、 R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 C_1-C_3 アルキル及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 OC_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル、及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、 C_1-C_3 アルキル、 C_1-C_3 ハロアルキル、 OC_1-C_3 アルキル、 C_2-C_3 アルケニル、及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 C_1-C_3 アルキル、及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され； R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 OR^6 、 C_1-C_3 アルキル、及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され；各 R^6 は独立に、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及び C_1-C_3 ハロアルキルからなる群から選択され； $X^1-X^2-X^3$ は、 $C(O$

50

$\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{COOR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{SO}_2\text{R}^6$ 、及び $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ からなる群から選択され；そして、各 R^8 は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 OH によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキルによって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。この態様の例において、 R^1 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^2 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^5 は H であり；各 R^6 は独立に、 H 及び CH_3 からなる群から選択され； $\text{X}^1 - \text{X}^2 - \text{X}^3$ は、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{COOR}^6$ であり；そして、 R^8 は、 H 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 、及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、上記一般式(I a)で提供の通りである。

10

【0071】

この実施形態の態様において、 R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 OR^6 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され；各 R^6 は独立に、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； $\text{X}^1 - \text{X}^2 - \text{X}^3$ は、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CHR}^8\text{CHR}^8 - \text{COOR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CHR}^8\text{CHR}^8 - \text{SO}_2\text{R}^6$ 、及び $\text{C}(\text{O}) - \text{CHR}^8\text{CHR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ からなる群から選択され；そして、各 R^8 は、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 OH によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキルによって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって3～6員縮合環を形成していても良い。この態様の例において、 R^1 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^2 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^5 は H であり；各 R^6 は独立に、 H 及び CH_3 からなる群から選択され； $\text{X}^1 - \text{X}^2 - \text{X}^3$ は $\text{C}(\text{O}) - \text{CHR}^8\text{CHR}^8 - \text{COOH}$ であり；そして、各 R^8 は、 H 及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルからなる群から選択され、ここで、2個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって3～6員縮合環を形成していても良い。この態様において、他の全ての基は、上記一般式(I a)で提供の通りである。

20

30

【0072】

この実施形態の態様において、 R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 OR^6 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され；各 R^6 は独立に、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； $\text{X}^1 - \text{X}^2 - \text{X}^3$ は、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2 - \text{COOR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2 - \text{SO}_2\text{R}^6$ 、及び $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)_2 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ からなる群から選択され；そ

40

50

して、各 R^8 は、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、OH によって置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、 $OC_1 - C_3$ アルキルによって置換されている $C_1 - C_3$ アルキル、及び $C_3 - C_6$ シクロアルキルからなる群から選択され、ここで、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員スピロ環を形成していても良い。この態様の例において、 R^1 は、H 及び F からなる群から選択され； R^2 は、Br、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 OCH_3 、及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、Br、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $CH=CH_2$ 、 OCH_3 、及び $N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、H 及び F からなる群から選択され； R^5 は H であり；各 R^6 は独立に、H 及び CH_3 からなる群から選択され； $X^1 - X^2 - X^3$ は $C(O) - CH_2C(R^8)_2 - COOH$ であり；そして、各 R^8 は、H 及び $C_1 - C_3$ アルキルからなる群から選択され、ここで、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒にあって 3 ~ 6 員スピロ環を形成していても良い。この態様において、他の全ての基は、上記一般式 (I a) で提供の通りである。

10

【0073】

この実施形態の別の態様は、医薬組成物であって、(a) 一般式 (I a) 若しくは上記の態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩；及び (b) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものである。

【0074】

この実施形態の別の態様は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I a) 若しくは上記の態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

20

【0075】

この実施形態の別の態様は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、治療上有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0076】

この実施形態の別の態様は、対象者での STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I a) 若しくは上記の態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

30

【0077】

この実施形態の別の態様は、対象者での STING 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0078】

この実施形態の別の態様は、対象者での STING 依存性サイトカイン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I a) 若しくは上記の態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0079】

この実施形態の別の態様は、対象者での STING 依存性サイトカイン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

40

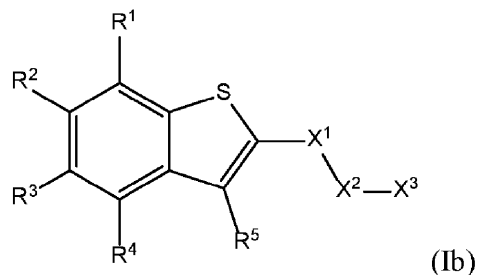
【0080】

本明細書に記載の各実施形態において、一般式 (I a) 並びにその各種態様及び例の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、 X^2 、及び X^3 の可変要素は、それぞれ、互いから独立に選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも一つが H 以外である。

【0081】

第 2 の実施形態は、一般式 (I b) の化合物又は薬学的に許容されるその塩に関し：

【化 2】



【0082】

10

式中、 R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^2 は、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、並びに、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SR^6 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、並びに、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^4 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^5 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ から選択され；各 R^6 は独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され； X^1 は C(O) であり； X^2 は CH_2CHR^8 であり；各 R^8 は独立に、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、及び $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され； X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択され；そして、各 R^9 は独立に、H、 $COOR^6$ 、及び SO_2R^6 からなる群から選択され；ここで、 $X^1 - X^2 - X^3$ は、 $X^1 - CH_2CHR^8 - X^3$ である。

20

30

40

【0083】

この実施形態の態様において、 R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択される。この態様の例において、 R^1 は、H、F、Cl、 $C_1 - C_3$ アルキル及び $C_1 - C_3$ ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、 R^1 は、H 及び F からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、上記一般式 (Ib) で提供の通りである。

【0084】

この実施形態の態様において、 R^2 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CO

50

OR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆ハロアルケニル、OR⁶によって置換されているC₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆ハロアルキニル、OR⁶によって置換されているC₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、及び、O、S、N及びN(R⁶)からなる群から選択される1~2個の環員を含む3~6員複素環からなる群から選択される。この態様の例において、R²は、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、OC₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルケニル及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様の特定の例において、R²は、Br、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、OCH₃及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ib)又は上記態様で提供の通りである。

10

【0085】

この実施形態の態様において、R³は、ハロゲン、CN、OR⁶、N(R⁶)₂、COOR⁶、C(O)N(R⁶)₂、SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶によって置換されているC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆ハロアルケニル、OR⁶によって置換されているC₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆ハロアルキニル、OR⁶によって置換されているC₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、及び、O、S、N及びN(R⁶)からなる群から選択される1~2個の環員を含む3~6員複素環からなる群から選択される。この態様の例において、R³は、ハロゲン、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃ハロアルキル、OC₁-C₃アルキル、C₂-C₃アルケニル及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様の特定の例において、R³は、Br、Cl、CH₃、CH₂CH₃、CH=CH₂、OCH₃及びN(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ib)又は上記態様で提供の通りである。

20

【0086】

この実施形態の態様において、R⁴は、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶によって置換されているC₁-C₆アルキル、N(R⁶)₂によって置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶、及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様の例において、R⁴は、H、F、Cl、C₁-C₃アルキル及びC₁-C₃ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、R⁴は、H及びFからなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ib)又は上記態様で提供の通りである。

30

【0087】

この実施形態の態様において、R⁵は、H、ハロゲン、OR⁶、N(R⁶)₂、CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、OR⁶によって置換されているC₁-C₆アルキル、COOR⁶、及びC(O)N(R⁶)₂からなる群から選択される。この態様の例において、R⁵は、H、F、Cl、C₁-C₃アルキル及びC₁-C₃ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、R⁵はHである。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ib)又は上記態様で提供の通りである。

40

【0088】

この実施形態の態様において、各R⁶は独立に、H、C₁-C₆アルキル及びC₁-C₆ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の例において、各R⁶は独立に、H、C₁-C₃アルキル及びC₁-C₃ハロアルキルからなる群から選択される。この態様の特定の例において、各R⁶は独立に、H及びCH₃からなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式(Ib)又は上記態様で提供の通りである。

【0089】

この実施形態の態様において、X³は、COOR⁶、C(OSR⁶)、C(S)OR⁶、SO₂R⁶及びC(O)N(R⁹)₂からなる群から選択される。この態様の例において、X³は、COOR⁶、SO₂R⁶及びC(O)N(R⁹)₂からなる群から選択される。この態様の特定の例において、X³はCOOR⁶である。この態様のさらにより詳細

50

な例において、 X^3 は COOH である。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I b) 又は上記態様で提供の通りである。

【0090】

この実施形態の態様において、各 R^9 は独立に、 H 、 COOR^6 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。この態様の例において、各 R^9 は独立に H である。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I b) 又は上記態様で提供の通りである。

【0091】

この実施形態の態様において、 X^2 は CH_2CHR^8 であり、ここで、各 R^8 は独立に、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、 CN 、 OR^6 、 $\text{N}(\text{R}^6)_2$ 、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択される。この態様の例において、 R^8 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 OH によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、及び $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。特定の例において、 R^8 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、一般式 (I b) 又は上記態様で提供の通りである。

【0092】

この実施形態の態様において、 R^1 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}_2 - \text{C}_3$ アルケニル及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 、 F 、 Cl 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； R^5 は、 H 、 F 、 Cl 、 OR^6 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され；各 R^6 は独立に、 H 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_1 - \text{C}_3$ ハロアルキルからなる群から選択され； $X^1 - X^2 - X^3$ は、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{COOR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{SO}_2\text{R}^6$ 及び $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ からなる群から選択され； R^8 は、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 OH によって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{OC}_1 - \text{C}_3$ アルキルによって置換されている $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル及び $\text{C}_3 - \text{C}_6$ シクロアルキルからなる群から選択される。この態様の例において、 R^1 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^2 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^3 は、 Br 、 Cl 、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 OCH_3 、及び $\text{N}(\text{R}^6)_2$ からなる群から選択され； R^4 は、 H 及び F からなる群から選択され； R^5 は H であり；各 R^6 は独立に、 H 及び CH_3 からなる群から選択され； $X^1 - X^2 - X^3$ は $\text{C}(\text{O}) - \text{CH}_2\text{CHR}^8 - \text{COOH}$ であり；そして、 R^8 は、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 CH_2OCH_3 及びシクロプロピルからなる群から選択される。この態様において、他の全ての基は、上記一般式 (I b) で提供の通りである。

【0093】

この実施形態の別の態様は、医薬組成物であって、(a) 一般式 (I b) 若しくは上記態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩；及び (b) 薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関するものである。

【0094】

この実施形態の別の態様は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I b) 若しくは上記態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0095】

この実施形態の別の態様は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、治療上

10

20

30

40

50

有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0096】

この実施形態の別の態様は、対象者での S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I b) 若しくは上記態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0097】

この実施形態の別の態様は、対象者での S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

10

【0098】

この実施形態の別の態様は、対象者での S T I N G 依存性サイトカイン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の一般式 (I b) 若しくは上記態様による化合物又は薬学的に許容されるその塩を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0099】

この実施形態の別の態様は、対象者での S T I N G 依存性サイトカイン産生を誘発する方法であって、治療上有効量の上記組成物を前記対象者に投与することを含む方法に関するものである。

【0100】

本明細書に記載の各実施形態において、一般式 (I b) 並びにその各種態様及び例の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、 X^2 及び X^3 の可変要素は、それぞれ、互いから独立に選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも一つは、H 以外である。

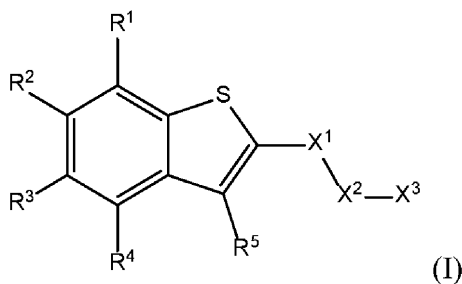
20

【0101】

本開示の別の実施形態は、一般式 (I) の化合物及び薬学的に許容されるその塩の使用に関するものである。一般式 (I) の化合物は、免疫応答を誘発し、S T I N G 依存性 I 型インターフェロン産生を誘発し、及び / 又は細胞増殖障害を治療する薬剤として有用であり得る。これらの実施形態において、式 (I) の化合物は、下記のもの又は薬学的に許容されるその塩であり：

【化 3】

30



【0102】

式中、 R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^2 は、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^3 は、H、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 C_1

40

50

- C_6 アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^4 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^5 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ から選択され；各 R^6 は独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され； X^1 は $C(O)$ であり； X^2 は $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり；各 R^8 は独立に、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、及び $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒になって 3 ~ 6 員縮合環を形成していても良く；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒になって 3 ~ 6 員スピロ環を形成していても良く； X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択され；そして、各 R^9 は独立に、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択される。

10

20

【0103】

別の実施形態は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、当該対象者に対して、上記一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法に関するものである。

【0104】

別の実施形態は、対象者における免疫応答を誘発する方法であって、当該対象者に対して、治療上有効量の上記一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物を投与することを含む方法に関するものである。

30

【0105】

別の実施形態は、対象者における STING 依存性 I 型インターフェロン産生の誘発方法であって、当該対象者に対して、治療上有効量の一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法に関するものである。

【0106】

別の実施形態は、対象者における STING 依存性 I 型インターフェロン産生の誘発方法であって、当該対象者に対して、治療上有効量の上記一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物を投与することを含む方法に関するものである。

【0107】

別の実施形態は、対象者における STING 依存性サイトカイン産生の誘発方法であって、当該対象者に対して、上記一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を投与することを含む方法に関するものである。

40

【0108】

別の実施形態は、対象者における STING 依存性サイトカイン産生の誘発方法であって、当該対象者に対して、治療上有効量の上記一般式 (I) の化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組成物を投与することを含む方法に関するものである。

【0109】

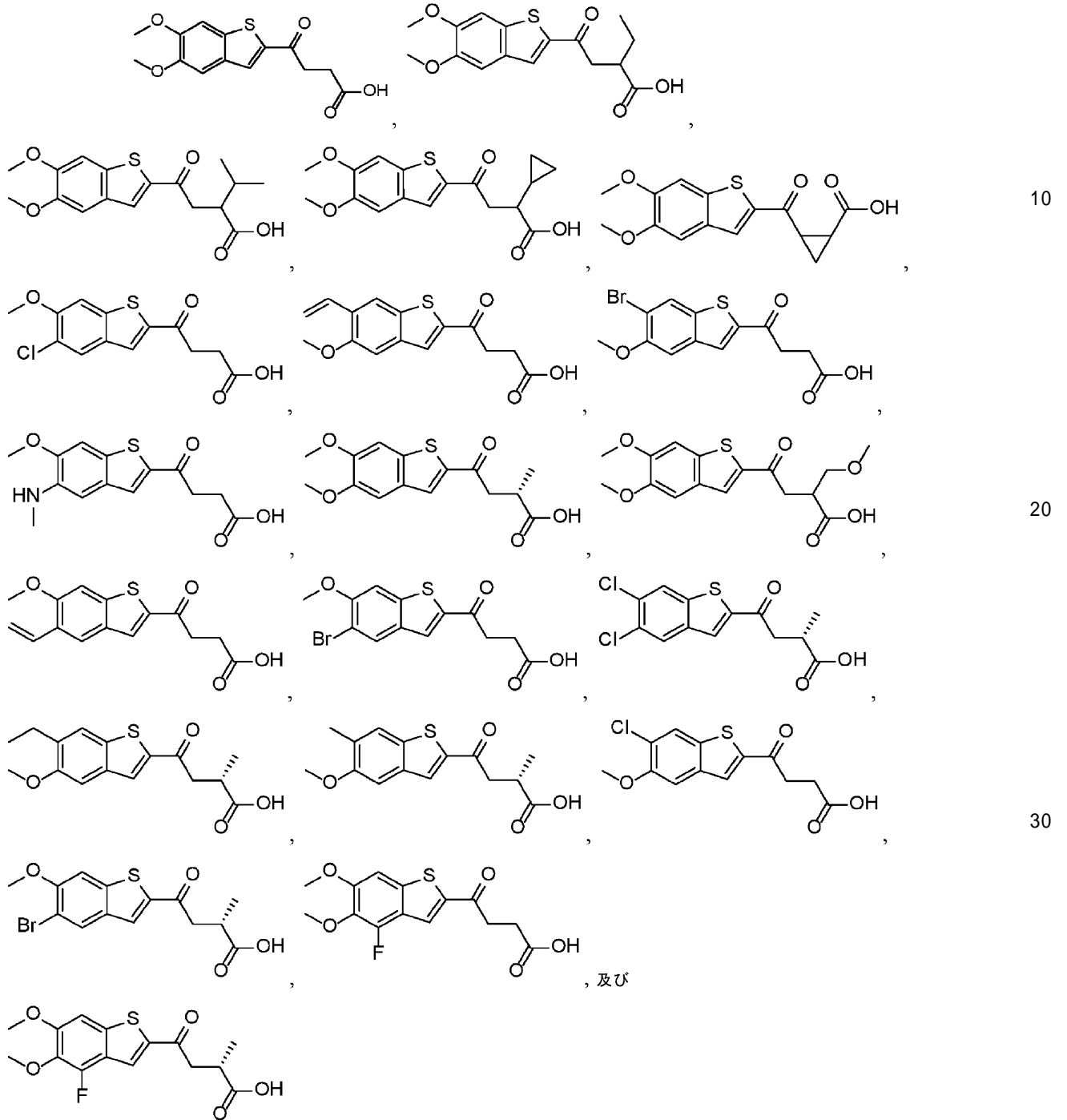
本明細書に記載の各実施形態において、一般式 (I) 並びにその各種態様及び例の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、 X^2 及び X^3 の可変要素は、それぞれ、互いから独立に選択されるが、但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 及び R^9 のうちの少なくとも一つは、H 以外である。

50

【 0 1 1 0 】

別の実施形態は、下記のものからなる群から選択される化合物：

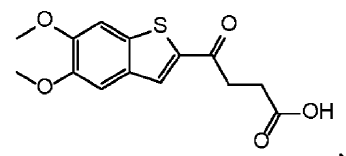
【 化 4 】

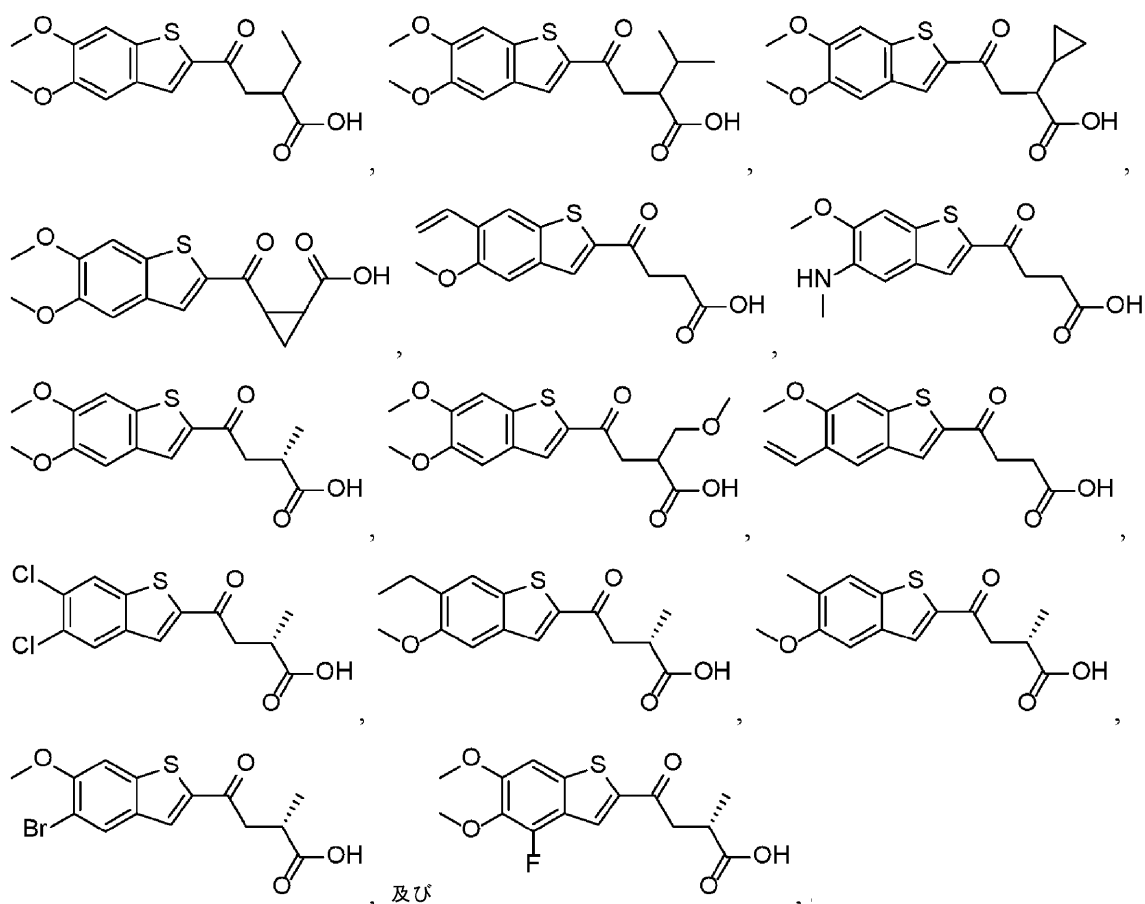


【 0 1 1 1 】

及び薬学的に許容されるその塩に関するものである。この実施形態の態様において、当該化合物は、下記のもの：

【 化 5 】





10

20

及びそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0112】

塩

上記で示したように、本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で投与することができる。当業者であれば、本発明の化合物が塩を形成し得る場合はわかるであろう。そのような言及は、説明のみを目的とするものである。薬学的に許容される塩は、患者を治療するための化合物とともに用いることができる。しかしながら、非薬学的塩であっても、中間体化合物の製造において有用である場合がある。

30

【0113】

「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物に類似の有効性を保有し、生物学的又は他の点で望ましくないものではない（例えば、その受容者にとって毒性でなく、他の点でも有害でない）塩（両性イオンのような内部塩を含む）を指す。従って、本発明の1実施形態は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩を提供する。本明細書で使用される「塩」という用語は、次のもの：無機及び/又は有機酸で形成される酸性塩、並びに無機及び/又は有機塩基で形成される塩基性塩のいずれかを指す。本発明の化合物の塩は、当業者に公知の方法によって、例えば、塩が沈殿するような媒体中又は水系媒体中、ある量、例えば当量の酸若しくは塩基と本発明の化合物を反応させ、次に凍結乾燥することで形成することができる。

40

【0114】

酸付加塩の例には、酢酸塩、アスコルビン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩（「メシレート」）、ナフタレンスルホン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、リン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩（トシレートとも称される）などがある。好適な塩には、例えば、薬学的

50

に許容される酸（例えば、塩酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸若しくは安息香酸）の溶液と化合物の溶液を混和することで形成され得る酸付加塩を含む。さらに、塩基性医薬化合物からの医薬的に有用な塩の形成に好適であると一般に考えられる酸については、例えば P. Stahl et al, Camille G. (編者) Handbook of Pharmaceutical Salt Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; 及び The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., ウェブサイトで) に記載されている。これらの開示内容は、それに対する参照によって本明細書に組み込まれる。

10

20

30

40

50

【0115】

塩基性塩の例には、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム及びカリウム塩のようなアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、*t*-ブチルアミン、コリンのような有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、及びアルギニン、リジンのようなアミノ酸との塩を含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル及びブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル及びジブチル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化及びヨウ化デシル、ラウリル及びステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジル及びフェネチル）及びその他のような薬剤で四級化することができる。酸性部分を有する化合物を、好適な薬学的に許容される塩と混合して、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩又はカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩又はマグネシウム塩）、及び四級アンモニウム塩のような好適な遊離配位子と形成された塩を提供することができる。さらに、酸（-COOH）又はアルコール基が存在する場合、化合物の溶解性特性又は加水分解特性を調整するために、薬学的に許容されるエステルを用いることができる。

【0116】

そのような酸塩及び塩基塩はいずれも、本発明の範囲内においては薬学的に許容される塩であることが意図され、全ての酸塩及び塩基塩は、本発明に関しては相当する化合物の遊離型と等価であると見なされる。

【0117】

さらに、本発明の化合物が塩基性部分、例えば脂肪族 1 級、2 級、3 級若しくは環状アミン、芳香族若しくはヘテロアリールアミン、ピリジン若しくはイミダゾール（これらに限定されるものではない）及び酸性部分、例えばテトラゾール若しくはカルボン酸（これらに限定されるものではない）の両方を含む場合、両性イオン（「内部塩」）が形成される場合があり、それは本明細書で使用される「塩」という用語に含まれる。本発明のある種の化合物は、同一化合物内にアニオン性中心及びカチオン性中心の両方を有し、正味中性電荷を有する両性イオン型で存在することができる。そのような両性イオンは、本発明の範囲に包含される。

【0118】

化合物の製造方法

一般式 (Ia) の化合物、一般式 (Ib) の化合物、一般式 (I) の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩を製造するためのいくつかの方法が、次の図式及び実施例中に記載される。出発物質及び中間体は、商業的入手先から購入するか、公知の手法より作るか或いは説明される。一部の場合において、反応図式の段階を行う順序に変更を加えて反応を容易にしたり、望ましくない反応生成物を回避することができる。

【 0 1 1 9 】

下記の方法及び図式において、LGは、脱離基を表し、それはハライド又はトリフレート基であることができる。可変要素 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^8 及び X^2 は、上記で提供のものと同じ意味を有する。

【 0 1 2 0 】

方法 1

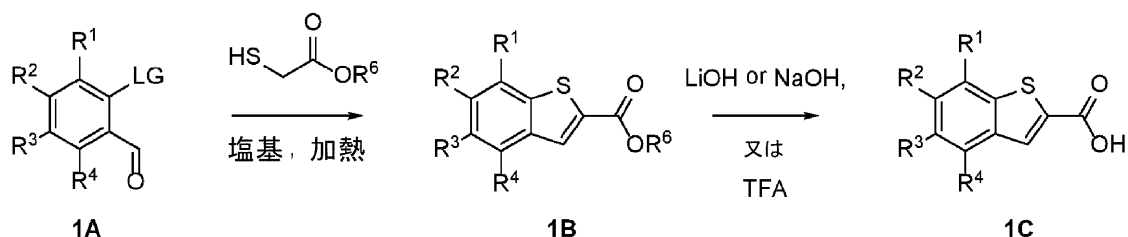
ベンゾ [b] チオフェン 2 - カルボン酸は、代表的にはオルト - ハロベンズアルデヒドから製造される。その手順は、塩基性条件下での - チオ酢酸エステルによる処理で出発する。得られた化合物のエステルを、塩基性条件下で開裂させてカルボン酸として、所望の置換されたベンゾ [b] チオフェン 2 - カルボン酸 1 C を得た。

10

【 0 1 2 1 】

図式 1

【 化 6 】



20

【 0 1 2 2 】

方法 2

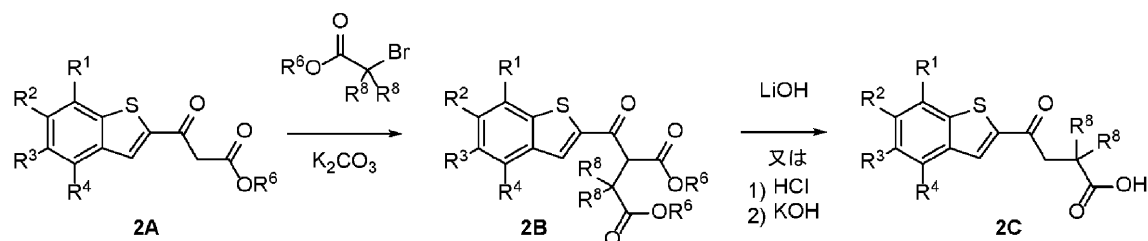
一般式 (I a) の化合物、一般式 (I b) の化合物、一般式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の一つの製造方法を、図式 2 に詳細に示している。その手順は、2 位で置換されたベンゾ [b] チオフェンと、適切な 1, 3 - ジカルボニル基、例えば - ケトエステルとで開始する。それを、塩基性条件下で - ハロエステルと反応させて、アルキル鎖の 2 位に置換を得た。次に、両方のエステルの、酸性条件若しくは塩基性条件を用いて加水分解し、塩基性条件にさらに曝露して、原料におけるエステルに相当するカルボン酸を脱炭酸することで所望のベンゾ [b] チオフェンケト酸 2 C を得た。

30

【 0 1 2 3 】

図式 2

【 化 7 】



40

【 0 1 2 4 】

方法 3

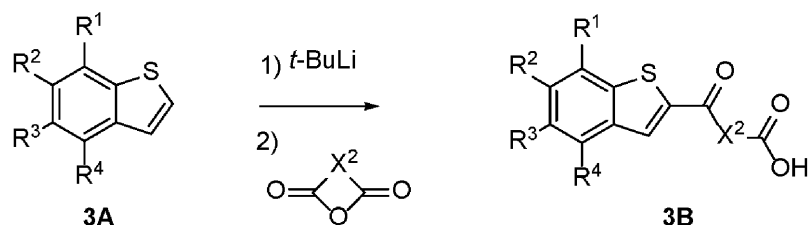
一般式 (I a) の化合物、一般式 (I b) の化合物、一般式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の別途製造方法を、図式 3 に詳述している。その手順は、2 位に置換を持たないベンゾ [b] チオフェンから出発する。それを、tert - ブチルリチウムで処理し、次に環状酸無水物で処理して、所望の 4 - ケトカルボン酸生成物 3 B を得た。

【 0 1 2 5 】

図式 3

50

【化 8】



【 0 1 2 6 】

方法 4

10

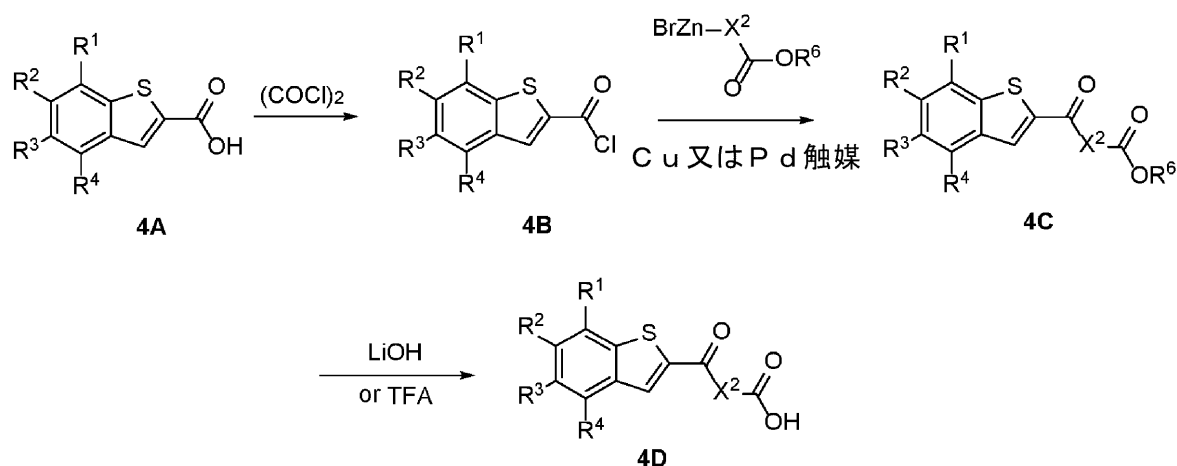
一般式 (I a) の化合物、一般式 (I b) の化合物、一般式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の別途製造方法を、図式 4 に詳述している。その手順は、2 位でカルボン酸で置換されたベンゾ [b] チオフェンから出発した。それをオキサリルクロライド / ジクロロメタン条件で処理した。得られた酸塩化物を、カップリングに介在させるために銅若しくはパラジウムのような遷移金属を用い、代表的にはエステルを含むアルキル亜鉛試薬と反応させた。次に、そのエステルを塩基性若しくは酸性条件下に開裂させて、所望のベンゾ [b] チオフェン - ケト酸 4 D を得た。

【 0 1 2 7 】

図式 4

20

【化 9】



30

【 0 1 2 8 】

方法 5

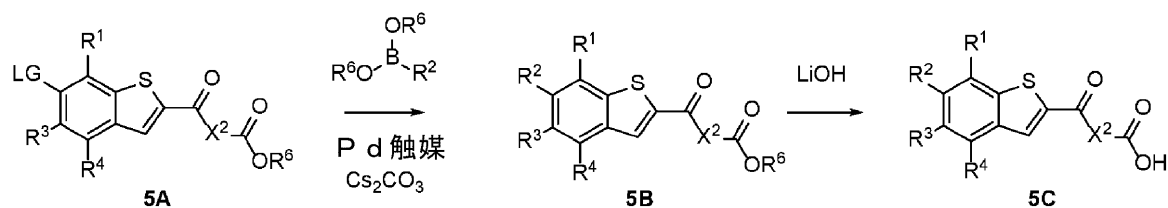
一般式 (I a) の化合物、一般式 (I b) の化合物、一般式 (I) の化合物及びそれらの薬学的に許容される塩の別途製造方法を、図式 5 に詳述している。その手順は、2 位で - ケトエステルによって置換され、ベンゾ [b] チオフェン上でハライド若しくはトリフレートで置換されたベンゾ [b] チオフェンから出発する。それを、水系塩基性条件下にボロン酸エステル、酸若しくはトリフルオロホウ酸塩およびパラジウム触媒で処理した。次に、得られた化合物におけるエステルを、塩基性条件下に開裂させてカルボン酸として、所望の置換されたベンゾ [b] チオフェン 5 C を得た。次の図式は、 R^2 置換基の導入を描いたものであるが、適切に位置された L G を有する関連する基質を用いた場合に、この同じ一般的組み合わせによって、ある種の R^3 置換基も得られる。

40

【 0 1 2 9 】

図式 5

【化 10】



【0130】

10

ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、1～30日ごとに1回投与される。実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは3～28日ごとに1回投与される。特定の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。そのような方法の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは2～36ヶ月間投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは最大3ヶ月間投与される。

【0131】

20

そのような方法の別の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、2～36ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。さらなる実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、最大3ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、最大3ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与され、次に、投与間隔を少なくとも2倍として少なくとも2ヶ月間続ける。より具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストを最大3ヶ月にわたって3、7、14、21又は28日ごとに1回投与し、次に、投与間隔を少なくとも3倍として少なくとも2ヶ月間続ける。例えば、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストを最大3ヶ月にわたって7日ごとに1回投与する場合、その後、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストを最大2年間にわたって14日若しくは24日ごとに1回投与する期間に続くことができる。

30

【0132】

具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、9～90日間にわたり3～30日ごとに1回投与され、次に任意に最大1050日間にわたり3～30日ごとに1回投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、9～63日間にわたり3～21日ごとに1回投与され、次に任意に、最大735日間にわたり3～21日ごとに1回投与される。さらなる具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、21～63日間にわたり7～21日ごとに1回投与され、次に任意に、最大735日間にわたり7～21日ごとに1回投与される。さらに別の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、21～30日間にわたり7～10日ごとに1回投与され、次に任意に、最大735日間にわたり21日ごとに1回投与される。さらに別の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、21日間にわたり7日ごとに1回投与され、次に任意に、最大735日間にわたり21日ごとに1回投与される。別の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは、63日間にわたり21日ごとに1回投与され、次に任意に、最大735日間にわたり21日ごとに1回投与される。前記のものの具体的な実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストは少なくとも3回投与される。

40

【0133】

一部の実施形態において、ベンゾ〔b〕チオフェンSTINGアゴニストが投与されない1以上の任意の「休止」期間を、治療期間に含めることができる。具体的な実施形態に

50

において、前記任意の休止期間は、3～30日、7～21日又は7～14日であることができる。その休止期間に続いて、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの投与を、上記のように再開することができる。

【0134】

ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニスト及び薬学的に許容される担体若しくは賦形剤は代表的には、所望の投与経路による対象者への投与に適合させた剤形に製剤される。例えば、剤形には、(1)経口投与に適合させたもの、例えば錠剤、カプセル、カプレット、丸薬、トローチ、粉剤、シロップ、エリキシル剤、懸濁液、液剤、乳濁液、サシェ剤、及びカシェ剤；及び(2)非経口投与に適合させたもの、例えば無菌液剤、懸濁液及び再生用粉剤を含む。好適な薬学的に許容される担体又は賦形剤は、選択される特定の剤形に応じて変わる。さらに、好適な薬学的に許容される担体又は賦形剤は、それらが組成物中で果たし得る特定の機能のために選択することができる。実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、全身使用、即ち、対象者の身体全体でのベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの分布を可能とする剤形に製剤することができる；そのような全身投与の例には、経口投与及び静脈投与を含む。別の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、標的使用又は孤立使用、即ち、治療される対象者の身体の部分のみへのベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの投与を可能とする剤形に製剤することができ；そのような標的投与の例には、腫瘍内注射を含む。

10

【0135】

細胞増殖障害

本明細書で開示の療法剤は、細胞増殖障害（これに限定されるものではない）を含む疾患又は障害の処置において有用であり得る。細胞増殖障害には、がん、良性乳頭腫症、妊娠性絨毛性疾患、及び良性腫瘍性疾患、例えば皮膚乳頭腫（いぼ）及び性器乳頭腫を含むが、これらに限定されるものではない。「がん」、「がん性の」又は「悪性の」という用語は、代表的には制御されない細胞増殖を特徴とする、哺乳動物における生理状態を指すが、説明するものである。

20

【0136】

特定の実施形態において、治療されるべき疾患又は障害は、細胞増殖障害である。ある種の実施形態において、細胞増殖障害はがんである。特定の実施形態において、そのがんは、脳及び脊髄のがん、頭頸部のがん、白血病及び血液のがん、皮膚がん、生殖器系のがん、消化管系のがん、肝臓及び胆管のがん、腎臓及び膀胱のがん、骨のがん、肺がん、悪性中皮腫、肉腫、リンパ腫、腺がん、甲状腺がん、心臓腫瘍、胚細胞腫瘍、悪性神経内分泌（カルチノイド）腫瘍、正中線がん及び原発未知のがん（即ち、転移がんが認められるが、元のがん部位が不明であるがん）から選択される。特定の実施形態において、そのがんは成人患者に存在し；別の実施形態において、そのがんは小児患者に存在する。特定の実施形態において、そのがんは A I D S 関連のものである。

30

【0137】

特定の実施形態において、そのがんは、脳及び脊髄のがんから選択される。特定の実施形態において、脳及び脊髄のがんは、未分化星状細胞腫、神経膠芽腫、星細胞腫及び鼻腔神経芽細胞腫（嗅神経芽腫とも称される）からなる群から選択される。特定の実施形態において、脳のがんは、星状細胞腫瘍（例として毛様細胞性星状細胞腫、上衣下巨細胞星状細胞腫、広汎性星状細胞腫、多形性黄色星状膠細胞腫、退形成性星状細胞腫、星状細胞腫、巨細胞神経膠芽腫、神経膠芽腫、二次性神経膠芽腫、原発性成人神経膠芽腫及び原発性小児神経膠芽腫）；乏突起膠細胞腫瘍（例として乏突起膠細胞腫及び退形成性乏突起膠細胞腫）；乏突起星細胞腫瘍（例として乏突起星細胞腫及び退形成性乏突起星細胞腫）；上衣腫（例として粘液乳頭状上衣腫及び退形成性上衣腫）；髓芽腫；原始神経外胚葉性腫瘍、シュワン腫、髄膜腫、非定型髄膜腫、退形成性髄膜腫、脳下垂体腺腫、脳幹グリオーマ、小脳星細胞腫、大脳星細胞腫／悪性グリオーマ、視覚伝導路及び視床下部膠腫、及び原発性中枢神経系リンパ腫からなる群から選択される。これら実施形態の具体的な例におい

40

50

て、脳がんは、神経膠腫、多形神経膠芽腫、傍神経節腫又はテント上 (supranotal) 原始神経外胚葉性腫瘍 (sPNET) からなる群から選択される。

【0138】

特定の実施形態において、前記がんは、頭頸部のがん、例えば再発性若しくは転移性の頭頸部扁平細胞癌 (HNSCC)、上咽頭がん、鼻腔及び副鼻腔がん、下咽頭がん、口腔がん (例えば、扁平上皮癌、リンパ腫、及び肉腫)、口唇がん、口咽頭がん、唾液腺腫瘍、喉頭のがん (例えば、喉頭扁平上皮癌、横紋筋肉腫)、及び眼のがん又は眼がんから選択される。特定の実施形態において、眼球がんは、眼内メラノーマ及び網膜芽細胞腫からなる群から選択される。

【0139】

特定の実施形態において、前記がんは、白血病及び血液のがんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは、骨髓増殖性腫瘍、骨髓異形成症候群、脊髄形成異常/骨髓増殖性腫瘍、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓異形成症候群 (MDS)、慢性骨髓性白血病 (CML)、骨髓増殖性新生物 (MPN)、post-MPNAML、post-MDSAML、del(5q)を伴う高リスクMDS又はAML、急性転化期慢性骨髓性白血病、血管免疫芽細胞性リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病、ランゲルハンス細胞組織球増加症、ヘアリー細胞白血病、及び形質細胞腫、例えば形質細胞腫及び多発性骨髄腫からなる群から選択される。本明細書で言及される白血病は、急性又は慢性であり得る。

【0140】

特定の実施形態において、前記がんは、皮膚がんから選択される。特定の実施形態において、皮膚がんは、メラノーマ、扁平上皮がん及び基底細胞がんからなる群から選択される。具体的な実施形態において、前記皮膚がんは切除不能若しくは転移性のメラノーマである。

【0141】

特定の実施形態において、前記がんは、生殖器系のがんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは、乳がん、子宮頸がん、膣がん、卵巣がん、子宮内膜がん、前立腺がん、陰茎がん及び精巣がんからなる群から選択される。これらの実施形態の具体的な例において、前記がんは、腺管癌及び葉状腫瘍からなる群から選択される乳がんである。これらの実施形態の具体的な例において、前記乳がんは、男性乳がん又は女性乳がんであり得る。これらの実施形態のより具体的な例において、前記乳がんはトリプルネガティブ乳がんである。これらの実施形態の具体的な例において、前記がんは、扁平上皮癌及び腺癌からなる群から選択される子宮頸がんである。これらの実施形態の具体的な例において、前記がんは、上皮がんからなる群から選択される卵巣がんである。

【0142】

特定の実施形態において、前記がんは、消化管系のがんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは、食道がん、胃のがん (胃がんとも称される)、消化管カルチノイド腫瘍、膵臓がん、胆嚢がん、結腸直腸がん及び肛門がんからなる群から選択される。これらの実施形態の例において、前記がんは、食道扁平上皮癌、食道腺癌、胃腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、胃リンパ腫、消化管リンパ腫、膵臓の充実性偽乳頭腫瘍、膵芽腫、島細胞腫瘍、腺房細胞癌及び導管腺癌を含む膵臓癌種、胆嚢腺癌、結腸直腸腺癌及び肛門扁平上皮癌からなる群から選択される。

【0143】

特定の実施形態において、前記がんは、肝臓及び胆管のがんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは肝臓がん (肝細胞癌とも称される) である。特定の実施形態において、前記がんは胆管がん (胆管癌とも称される) であり; これらの実施形態の例において、胆管がんは、肝内胆管癌及び肝外胆管癌からなる群から選択される。

【0144】

特定の実施形態において、前記がんは、腎臓及び膀胱のがんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは、腎細胞がん、ウィルムス腫瘍及び移行細胞がんからなる群から選択される腎臓がんである。特定の実施形態において、前記がんは、尿路上皮癌 (移

10

20

30

40

50

行細胞癌)、扁平上皮癌、及び腺癌からなる群から選択される膀胱がんである。

【0145】

特定の実施形態において、前記がんは、骨がんから選択される。特定の実施形態において、前記骨がんは、骨肉腫、骨の悪性線維性組織球腫、ユーイング肉腫、索腫(脊髄に沿った骨のがん)からなる群から選択される。

【0146】

特定の実施形態において、前記がんは、肺がんから選択される。特定の実施形態において、前記肺がんは、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、気管支腫瘍、及び胸膜肺芽腫からなる群から選択される。

【0147】

特定の実施形態において、前記がんは、悪性中皮腫から選択される。特定の実施形態において、前記がんは、上皮型中皮腫及び肉腫様癌(sarcomatoids)からなる群から選択される。

【0148】

特定の実施形態において、前記がんは、肉腫から選択される。特定の実施形態において、前記肉腫は、中央軟骨肉腫、中央及び骨膜性軟骨種、線維肉腫、腱鞘の明細胞肉腫及びカポジ肉腫からなる群から選択される。

【0149】

特定の実施形態において、前記がんは、リンパ腫から選択される。特定の実施形態において、前記がんは、ホジキンリンパ腫(例えば、リードスタンバーグ細胞)、非ホジキンリンパ腫(例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性中枢神経系リンパ腫)、皮膚T細胞性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫からなる群から選択される。

【0150】

特定の実施形態において、前記がんは、腺がんから選択される。特定の実施形態において、前記がんは、副腎皮質がん(副腎皮質癌又は副腎皮質細胞癌とも称される)、褐色細胞腫、傍神経節腫、下垂体部腫瘍、胸腺腫、及び胸腺癌からなる群から選択される。

【0151】

特定の実施形態において、前記がんは、甲状腺がんから選択される。特定の実施形態において、前記甲状腺がんは、甲状腺髄様癌、甲状腺乳頭癌、及び濾胞性甲状腺癌からなる群から選択される。

【0152】

特定の実施形態において、前記がんは、胚細胞腫瘍から選択される。特定の実施形態において、前記がんは、悪性頭蓋外胚細胞腫瘍及び悪性性腺外胚細胞腫瘍からなる群から選択される。これらの実施形態の具体的な例において、前記悪性性腺外胚細胞腫瘍は、非セミノーマ及びセミノーマからなる群から選択される。

【0153】

特定の実施形態において、前記がんは、心臓腫瘍から選択される。特定の実施形態において、前記心臓腫瘍は、悪性奇形腫、リンパ腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、軟骨肉腫、乳児線維肉腫、及び滑膜肉腫からなる群から選択される。

【0154】

特定の実施形態において、前記細胞増殖障害は、良性乳頭腫症、良性腫瘍性疾患及び妊娠性絨毛性疾患から選択される。特定の実施形態において、前記良性腫瘍性疾患は、皮膚乳頭腫(いぼ)及び性器乳頭腫から選択される。特定の実施形態において、前記妊娠性絨毛性疾患は、胞状奇胎、及び妊娠性絨毛性腫瘍(例えば、侵入奇胎、絨毛腫、胎盤部トロホプラスト腫瘍、及び類上皮性トロホプラスト腫瘍)からなる群から選択される。

【0155】

実施形態において、細胞増殖障害は、転移したがん、例えば結腸直腸がんからの肝臓転移である。

【0156】

10

20

30

40

50

実施形態において、細胞増殖障害は、固形腫瘍及びリンパ種からなる群から選択される。特定の実施形態において、細胞増殖障害は、進行又は転移の腫瘍及びリンパ種からなる群から選択される。より特定の実施形態において、細胞増殖障害は、悪性メラノーマ、頭頸部扁平細胞癌、乳腺腺癌、及びリンパ腫からなる群から選択される。そのような実施形態の態様において、リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、脾性辺縁帯B細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織(malt)の外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫(皮膚原発型)、未分化大細胞リンパ腫(全身型)、末梢T細胞リンパ腫、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、成人T細胞リンパ腫/白血病、鼻型節外性K/T細胞リンパ腫、腸症関連T細胞リンパ腫、肝脾T細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫、菌状息肉腫及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される。

10

【0157】

特定の実施形態において、細胞増殖障害は、ステージIIIがん又はステージIVがんに分類される。これらの実施形態の例において、がんは外科的に切除可能ではない。

【0158】

方法、使用及び医薬

療法剤として提供される製造物は、組成物中にベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを含む組成物を含み得る。

【0159】

療法剤はまた、1以上のさらなる治療物質を含み得る。さらなる治療物質は、例えば、化学療法剤、生物療法剤(限定はしないが、VEGF、VEGFR、EGFR、Her2/neu、他の増殖因子受容体、CD20、CD40、CD-40L、CTLA-4、OX-40、4-1BB及びICOSに対する抗体を含む)、免疫原性物質(例えば、弱められたがん性細胞、腫瘍抗原、抗原提示細胞、例えば、腫瘍由来の抗原又は核酸でパルスされた樹状細胞、免疫刺激サイトカイン(例えば、IL-2、IFN-2、GM-CSF)、及び、限定はしないがGM-CSFのような免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトされた細胞)であり得る。前記1以上の別の活性薬剤は、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストとともに投与することができる(併用)、異なる剤形でベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストとは別個に投与することができる。即ち、前記別の活性薬剤は、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストとともに単一剤形で投与することができるか、別の活性薬剤は、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを含む剤形とは別の剤形で投与することができる。

20

30

【0160】

本明細書に開示の療法剤は、特定の疾患若しくは症状(例えば、細胞増殖障害)の予防、治療、抑制、改善又はリスク低下で使用される他の抗がん剤(これらに限定されるものではない)のような1以上の他の活性薬剤と併用することができる。1実施形態において、本明細書で開示の化合物は、本明細書で開示の化合物が有用である特定の疾患又は症状の予防、治療、抑制、改善、又はリスク低下において使用される1以上の他の抗がん剤と組み合わせる。そのような他の活性薬剤は、本開示の化合物と同時に若しくは順次に、そして一般的に使用される経路及び量で投与することができる。

40

【0161】

前記別の活性薬剤(類)は、STINGアゴニスト、抗ウイルス化合物、抗原、アジュバント、抗がん剤、CTLA-4、LAG-3及びPD-1経路のアンタゴニスト、脂質、リボソーム、ペプチド、細胞傷害剤、化学療法剤、免疫調節性細胞株、チェックポイント阻害剤、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、スムーズン(smoothen)阻害剤、アルキル化剤、抗腫瘍抗生物質、代謝拮抗剤、レチノイド及び抗がんワクチン(これに限定されるものではない)の免疫調節剤よりなる群から選択される1以上の剤であり得る。上記の別の活性薬剤の説明は重複し得ることは明らかであろう。また、処置の組み合わせが最適化されることも明らかであろうし、PD

50

- 1 アンタゴニスト及び / 又はベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニスト、及び 1 以上の別の活性薬剤の使用への最良の組み合わせが個々の患者のニーズに基づいて決定されることは明らかである。

【 0 1 6 2 】

本明細書で開示の療法剤を 1 以上の他の活性薬剤と同時に用いる場合、ベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニストは、1 以上の他の活性薬剤と、同時、又はその前若しくはその後に投与することができる。ベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニストは、別個に、同じ若しくは異なる投与経路によって、又は他の薬剤と同じ医薬組成物と一緒に投与することができる。

【 0 1 6 3 】

10

ベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニストの投与量は変動し得るものであり、各薬剤の治療上有効用量によって決まる。概して、各薬剤の治療上有効用量を用いることになろう。少なくとも一つのベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニスト、及び他の活性薬剤を含む組み合わせは、治療上有効用量の各活性薬剤を含む。そのような組み合わせにおいて、本明細書に開示のベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニスト及び他の活性薬剤は、別個に又は一緒に投与することができる。さらに、一つの要素の投与は、他の薬剤の投与の前、それと同時、又はそれに続くのものであり得る。

【 0 1 6 4 】

1 実施形態において、この開示は、療法における同時、別個若しくは順次使用のための組み合わせ製剤としてベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニスト、及び少なくとも一つの他の活性薬剤を提供する。1 実施形態において、その療法は、細胞増殖障害、例えばがんの治療である。

20

【 0 1 6 5 】

1 実施形態において、当該開示は、2 以上の別個の医薬組成物（そのうちの一つがベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニストを含む。）を含むキットを提供する。1 実施形態において、そのキットは、前記組成物を別個に保持するための手段、例えば容器、分割瓶又は分割パケットを含む。この開示のキットは、異なる剤形、例えば、経口及び非経口の投与に、異なる投与間隔での別個の組成物の投与に、又は互いに対する別個の組成物の力価測定に用いることができる。服用遵守を支援するため、開示のキットは代表的には、投与説明書を含む。

30

【 0 1 6 6 】

当該開示は、患者が別の薬剤で既に（例えば 2 4 時間以内）処置されている、細胞増殖障害の治療のためのベンゾ [b] チオフェン S T I N G アゴニストの使用も提供する。

【 0 1 6 7 】

本明細書で記事の療法と併用可能な抗ウイルス化合物には、B 型肝炎ウイルス（H B V）阻害剤、C 型肝炎ウイルス（H C V）プロテアーゼ阻害剤、H C V ポリメラーゼ阻害剤、H C V N S 4 A 阻害剤、H C V N S 5 A 阻害剤、H C V N S 5 b 阻害剤及びヒト免疫不全ウイルス（H I V）阻害剤を含む。

【 0 1 6 8 】

本明細書で開示の療法と併用わせて用いることができる抗原及びアジュバントには、B 7 補助刺激分子、インターロイキン - 2、インターフェロン - 、G M - C S F、C T L A - 4 アンタゴニスト、O X - 4 0 / O X - 4 0 リガンド、C D 4 0 / C D 4 0 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・ゲラン桿菌（B C G）、リポソーム、ミョウバン、フロイント完全又は不完全アジュバント、無毒化エンドトキシン、ミネラルオイル、界面活性物質、例えばリポレシチン（l i p o l e c i t h i n）、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド及び油又は炭化水素のエマルジョンを含む。アジュバント、例えば水酸化アルミニウム又はリン酸アルミニウムなどは、免疫応答を引き起こす、増強する又は延長するワクチンの能力を向上させるために加えることができる。別々に又は組み合わせで用いられる付加的な材料、例えばサイトカイン、ケモカイン及び t o l l 様受容体（T L R）9 アゴニストの C p G のような細菌の核

40

50

酸配列、並びにリボタンパク質、リボ多糖類（LPS）、モノホスホリルリピドA、リボテイコ酸、イミキモド、レシキモドといった付加的なTLR2、TLR4、TLR5、TLR7、TLR8、TLR9アゴニスト、加えてレチノイン酸誘発性遺伝子I（RIG-I）アゴニスト、例えばpoly I:Cなどもまた、潜在的なアジュバントである。

【0169】

本明細書で開示の療法と組み合わせて用いることができる細胞傷害剤の例には、三酸化ヒ素（商品名TRISENOX（登録商標）の下で販売されている）、アスバラギナーゼ（L-アスバラギナーゼ及びエルウィニア（Erwinia）L-アスバラギナーゼとしても知られ、商品名ELSPAR（登録商標）及びKIDROLASE（登録商標）の下で販売されている）を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0170】

本明細書で開示の療法と組み合わせて用いることができる化学療法剤には、酢酸アピラテロン、アルトレタミン、無水ビンブラスチン、オーリスタチン、ベキサロテン、ピカルタミド、BMS184476、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、プレオマイシン、N,N-ジメチル-L-パリル-L-パリル-N-メチル-L-パリル-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、ドセタキソール、ドセタキセル、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、デシタビンドラスタチン、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、ヒドロキシウレア及びヒドロキシウレア・アンドタキサン類（hydroxyurea and taxanes）、イホスファミド、リアロゾール、ロニダミン、ロムスチン（CCNU）、MDV3100、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、イセチオン酸ミボプリン、リゾキシシン、セルテネフ（sertenef）、ストレプトゾシン、マイトマイシン、メトトレキセート、タキサン類、ニルタミド、ニボルマブ、オナプリストン、パクリタキセル、ペンプロリズマブ、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、ビンデシンスルフェート及びビンフルニン、並びにそれらの薬学的に許容される塩を含む。

20

30

【0171】

血管内皮増殖因子（VEGF）受容体阻害剤の例には、ベバシズマブ（Genentech/Rocheにより商標アパスチンの下で販売されている）、アキシチニブ（PCT国際特許公開番号WO01/002369中に記載されている）、プリバニブアラニネート（（S）-（（R）-1-（4-（4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ）-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ）プロパン-2-イル）2-アミノプロパノエート、BMS-582664としても知られる）、モテサニブ（N-（2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル）-2-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]-3-ピリジニルカルボキサミド、PCT国際特許公開番号WO02/068470中に記載されている）、パシレオチド（SO230としても知られ、PCT国際特許公開番号WO02/010192中に記載されている）及びソラフェニブ（商品名NEXAVARの下で販売されている）を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0172】

トポイソメラーゼII阻害剤の例には、エトポシド（VP-16及びリン酸エトポシドとしても知られ、商品名TOPOSAR、VEPESID及びETOPOPHOSの下で販売されている）及びテニポシド（VM-26としても知られ、商品名VUMONの下で販売されている）を含むが、これらに限定されるものではない。

50

【 0 1 7 3 】

アルキル化剤の例には、5 - アザシチジン（商品名 V I D A Z A の下で販売されている）、デシタビン（D E C O G E N の商品名の下で販売されている）、テモゾロミド（商品名 T E M O D A R 及び T E M O D A L の下で販売されている）、ダクチノマイシン（アクチノマイシン - D としても知られ、商品名 C O S M E G E N の下で販売されている）、メルファラン（L - P A M、L - サルコリシン及びフェニルアラニンマスタードとしても知られ、商品名 A L K E R A N の下で販売されている）、アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（H M M）としても知られ、商品名 H E X A L E N の下で販売されている）、カルムスチン（商品名 B C N U の下で販売されている）、ベンダムスチン（商品名 T R E A N D A の下で販売されている）、ブスルファン（商品名 B U S U L F E X（登録商標）及び M Y L E R A N（登録商標）の下で販売されている）、カルボプラチン（商品名 P A R A P L A T I N（登録商標）の下で販売されている）、ロムスチン（C C N U としても知られ、商品名 C E E N U（登録商標）の下で販売されている）、シスプラチン（C D D P としても知られ、商品名 P L A T I N O L（登録商標）及び P L A T I N O L（登録商標） - A Q の下で販売されている）、クロラムブシル（商品名 L E U K E R A N（登録商標）の下で販売されている）、シクロホスファミド（商品名 C Y T O X A N（登録商標）及び N E O S A R（登録商標）の下で販売されている）、ダカルバジン（D T I C、D I C 及びイミダゾールカルボキサミドとしても知られ、商品名 D T I C - D O M E（登録商標）の下で販売されている）、アルトレタミン（ヘキサメチルメラミン（H M M）としても知られ、商品名 H E X A L E N（登録商標）の下で販売されている）、イホスファミド（商品名 I F E X（登録商標）の下で販売されている）、プロカルバジン（商品名 M A T U L A N E（登録商標）の下で販売されている）、メクロレタミン（ナイトロジェンマスタード、ムスチン及びメクロロエタミン塩酸塩（m e c h l o r o e t h a m i n e h y d r o c h l o r i d e）としても知られ、商品名 M U S T A R G E N（登録商標）の下で販売されている）、ストレプトゾシン（商品名 Z A N O S A R（登録商標）の下で販売されている）、チオテパ（チオホスホアミド、T E S P A 及び T S P A としても知られ、商品名 T H I O P L E X（登録商標）下で販売されている）、並びにそれらの薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 7 4 】

抗腫瘍抗生物質の例には、ドキソルビン（商品名 A D R I A M Y C I N（登録商標）及び R U B E X（登録商標）の下で販売されている）、ブレオマイシン（商品名 L E N O X A N E（登録商標）の下で販売されている）、ダウノルビン（ダウオルビン塩酸塩（d a u o r u b i c i n h y d r o c h l o r i d e）、ダウノマイシン及びルビドマイシン塩酸塩としても知られ、商品名 C E R U B I D I N E（登録商標）の下で販売されている）、ダウノルビンリボソーム（d a u n o r u b i c i n l i p o s o m a l）（クエン酸ダウノルビンリボソーム、商品名 D A U N O X O M E（登録商標）の下で販売されている）、ミトキサントロン（D H A D としても知られ、商品名 N O V A N T R O N E（登録商標）の下で販売されている）、エビルビン（商品名 E L L E N C E（商標）の下で販売されている）、イダルビン（商品名 I D A M Y C I N（登録商標）、I D A M Y C I N P F S（登録商標）の下で販売されている）及びマイトマイシン C（商品名 M U T A M Y C I N（登録商標）の下で販売されている）を含むが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 7 5 】

代謝拮抗剤の例には、クラリビン（c l a r i b i n e）（2 - クロロデオキシアデノシン、商品名 L E U S T A T I N（登録商標）の下で販売されている）、5 - フルオロウラシル（商品名 A D R U C I L（登録商標）の下で販売されている）、6 - チオグアニン（商品名 P U R I N E T H O L（登録商標）の下で販売されている）、ペメトレキセド（商品名 A L I M T A（登録商標）の下で販売されている）、シタラビン（アラビノシルシトシン（A r a - C）としても知られ、商品名 C Y T O S A R - U（登録商標）の下で販売されている）、シタラビンリボソーム（c y t a r a b i n e l i p o s o m a l）

(リボソームAra-Cとしても知られ、商品名DEPOCYT(商標)の下で販売されている)、デシタピン(商品名DACOGEN(登録商標)の下で販売されている)、ヒドロキシウレア(商品名ハイドレア(登録商標)、ドロキシア(商標)及びMYLOCEL(商標)の下で販売されている)、フルダラビン(商品名FLUDARA(登録商標)の下で販売されている)、フロクスウリジン(商品名FUDR(登録商標)の下で販売されている)、クラドリピン(2-クロロデオキシアデノシン(2-CD A)としても知られ、商品名LEUSTATIN(商標)の下で販売されている)、メトトレキセート(アメトプテリン、メトトレキセートナトリウム(MTX)としても知られ、商品名RHEUMATREX(登録商標)及びTREXALL(商標)の下で販売されている)及びペントスタチン(商品名NIPENT(登録商標)の下で販売されている)を含むが、これらに限定されるものではない。

10

【0176】

レチノイドの例には、アリトレチノイン(商品名PANRETIN(登録商標)の下で販売されている)、トレチノイン(全トランス型レチノイン酸、ATRAとしても知られる、商品名VESANOID(登録商標)の下で販売されている)、イソトレチノイン(13-c/s-レチノイン酸、商品名ACCUTANE(登録商標)、AMNESTEEM(登録商標)、CLARAVIS(登録商標)、CLARUS(登録商標)、DECUTAN(登録商標)、ISOTANE(登録商標)、IZOTECH(登録商標)、ORATANE(登録商標)、ISOTRET(登録商標)及びSOTRET(登録商標)の下で販売されている)及びベキサロテン(商品名TARGRETIN(登録商標)の下で販売されている)を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0177】

別の実施形態

本開示はさらに、細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者に環状ジヌクレオチドSTINGアゴニスト化合物を含む療法剤を投与することを含み；ここで、前記ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは1～30日ごとに1回投与される方法に関するものである。実施例において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは3～28日ごとに1回投与される。特定の実施形態において、環状ジヌクレオチドSTINGアゴニストは、3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。

30

【0178】

そのような方法の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、2～36ヶ月間投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは最大3ヶ月間投与される。

【0179】

そのような方法の別の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、2～36ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。さらなる実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、最大3ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、最大3ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与され、次に、投与間隔を少なくとも2倍に増やす期間を少なくとも2ヶ月続ける。より具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、最大3ヶ月間にわたり3、7、14、21又は28日ごとに1回投与され、次に、投与間隔を少なくとも3倍に増やす期間を少なくとも2ヶ月続ける。例えば、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを最大3ヶ月間にわたり7日ごとに1回投与する場合、次に、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを最大2年間にわたり14日若しくは21日ごとに1回投与される期間を続けることができる。

40

【0180】

本開示はさらに、細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者にベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストを含む療法剤を投与することを含み；ここで、前記ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは3～90日間にわたり1～30日ごと

50

に 1 回投与され、次に任意に、1050 日間にわたり 1 ~ 30 日ごとに 1 回投与される方法に関するものである。実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは 3 回投与される。

【0181】

具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、9 ~ 90 日間にわたり 3 ~ 30 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 1050 日間にわたり 3 ~ 30 日ごとに 1 回投与される。具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、9 ~ 63 日間にわたり 3 ~ 21 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 735 日間にわたり 3 ~ 21 日ごとに 1 回投与される。さらなる具体的な実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、21 ~ 63 日間にわたり 7 ~ 21 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 735 日間にわたり 7 ~ 21 日ごとに 1 回投与される。さらに別の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、21 ~ 30 日間にわたり 7 ~ 21 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 735 日間にわたり 21 日ごとに 1 回投与される。さらに別の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、21 日間にわたり 7 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 735 日間にわたり 21 日ごとに 1 回投与される。別の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、63 日間にわたり 21 日ごとに 1 回、次に任意に、最大 735 日間にわたり 21 日ごとに 1 回投与される。前記の特定の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、少なくとも 3 回投与される。

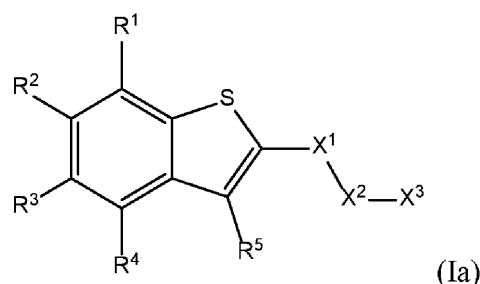
【0182】

さらに、本開示は、細胞増殖障害の治療方法であって、処置を必要とする対象者にベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストを含む療法剤を投与することを含み；ここで、当該細胞増殖障害ががんである方法に関するものである。特定の実施形態において、当該がんは、1 以上の固形腫瘍又はリンパ腫として起こる。さらなる特定の実施形態において、当該がんは、進行又は転移固体腫瘍及びリンパ腫からなる群から選択される。さらなる特定の実施形態において、当該がんは悪性メラノーマ、頭頸部扁平細胞癌、乳腺腺癌及びリンパ腫からなる群から選択される。別の実施形態において、当該リンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫、脾性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、粘膜関連リンパ組織 (m a l t) の外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、節性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、パーキットリンパ腫、未分化大細胞リンパ腫 (皮膚原発型)、未分化大細胞リンパ腫 (全身型)、末梢 T 細胞リンパ腫、血管免疫芽球形 T 細胞リンパ腫、成人 T 細胞リンパ腫 / 白血病、鼻型節外性 K / T 細胞リンパ腫、腸症関連 T 細胞リンパ腫、 / 肝脾 T 細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫、菌状息肉腫及びホジキンリンパ腫からなる群から選択される。特定の実施形態において、前記細胞増殖障害は、転移したがん、例えば結腸直腸がんからの肝臓転移である。別の実施形態において、前記細胞増殖障害はがんであり、ステージ I I I がん又はステージ I V がんと分類される。これらの実施形態の例において、当該がんは外科的に切除可能ではない。

【0183】

本明細書で開示の方法の実施形態において、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストは、下記式 (I a) の化合物又は薬学的に許容されるその塩から選択され：

【化 11】



10

20

30

40

50

【0184】

式中、

R^1 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^2 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^3 は、ハロゲン、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $COOR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 SO_2R^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 OR^6 によって置換されている $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、及び、O、S、N 及び $N(R^6)$ からなる群から選択される 1 ~ 2 個の環員を含む 3 ~ 6 員複素環からなる群から選択され； R^4 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ からなる群から選択され； R^5 は、H、ハロゲン、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、 $COOR^6$ 、及び $C(O)N(R^6)_2$ から選択され；各 R^6 は独立に、H、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択され； X^1 は C(O) であり； X^2 は $(C(R^8)_2)_{(1-3)}$ であり；各 R^8 は独立に、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、CN、 OR^6 、 $N(R^6)_2$ 、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 OR^6 によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキル、及び $N(R^6)_2$ によって置換されている $C_1 - C_6$ アルキルからなる群から選択され；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒になって 3 ~ 6 員縮合環を形成していても良く；任意に、2 個の R^8 が、それらが結合している原子と一緒になって 3 ~ 6 員スピロ環を形成していても良く； X^3 は、 $COOR^6$ 、 $C(O)SR^6$ 、 $C(S)OR^6$ 、 SO_2R^6 、及び $C(O)N(R^9)_2$ からなる群から選択され；そして、各 R^9 は独立に、H、 $COOR^6$ 及び SO_2R^6 からなる群から選択され；ここで、 $X^1 - X^2 - X^3$ が $X^1 - CHR^8 - X^3$ 又は $X^1 - CHR^8CH_2 - X^3$ である場合、 R^2 及び R^3 の少なくとも一つは、ハロゲン、 OR^6 、 $C_1 - C_6$ アルキル及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルからなる群から選択されない。

10

20

30

【0185】

これらの実施形態の例において、ベンゾ [b] チオフェン STING アゴニストは、下記のもの及び薬学的に許容されるその塩からなる群から選択される。

40

を含む全ての実施形態を含むものと理解される。

【0189】

一般法

分子生物学における標準的な方法は、Sambrook, Fritsch、及び Maniatis (1982 and 1989, 第2版, 2001, 第3版) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Sambrook and Russell (2001) Molecular Cloning, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Wu (1993) Recombinant DNA, Vol. 217, Academic Press, San Diego, CAにおいて記載されている。標準的な方法はまた、細菌細胞におけるクローニング及びDNA突然変異生成 (Vol. 1)、哺乳動物細胞及び酵母におけるクローニング (Vol. 2)、糖複合体及びタンパク質の発現 (Vol. 3)、並びにバイオインフォマティクス (Vol. 4) について記載している、Ausbel et al., (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vols. 1-4, John Wiley and Sons, Inc. New York, NYにおいても見ることができる。

10

20

【0190】

免疫沈降、クロマトグラフィー、電気泳動、遠心分離及び結晶化を含む、タンパク質精製のための方法が報告されている (Coligan et al., (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York)。化学的分析、化学的修飾、翻訳後修飾、融合タンパク質の生産、タンパク質のグリコシル化が報告されている (例えば、Coligan et al., (2000) Current Protocols in Protein Science, Vol. 2, John Wiley and Sons, Inc., New York; Ausubel et al., (2001) Current Protocols in Molecular Biology, Vol. 3, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, pp. 16.0.5 - 16.22.17; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; pp. 45 - 89; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N. J., pp. 384 - 391を参照する。)。ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体の生産、精製、及び断片化が報告されている (Coligan et al., (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York; Harlow and Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 上記の Harlow and Lane)。リガンド/受容体相互作用の特性決定を行うための標準的な技術が利用可能である (例えば、Coligan et al., (2001) Current Protocols in Immunology, Vol. 4, John Wiley, Inc., New Yorkを参照する。))。

30

40

【0191】

モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体及びヒト化抗体は、調製することができる (例えば、Sheperd and Dean (編) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York)

50

k, NY; Kontermann and Dubel (編) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag, New York; Harlow and Lane (1988) Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, pp. 139-243; Carpenter et al., (2000) J. Immunol. 165:6205; He et al., (1998) J. Immunol. 160:1029; Tang et al., (1999) J. Biol. Chem. 274:27371-27378; Bacañ, (1997) J. Biol. Chem. 272:10678-10684; Chothia et al., (1989) Nature 342:877-883; Foote and Winter (1992) J. Mol. Biol. 224:487-499; 米国特許第6,329,511号を参照)。

【0192】

ヒト化に代わるものは、ファージ上に提示されたヒト抗体ライブラリー又はトランスジェニックマウス内のヒト抗体ライブラリーの使用である (Vaughan et al., (1996) Nature Biotechnol. 14:309-314; Barbas (1995) Nature Medicine 1:837-839; Mendez et al., (1997) Nature Genetics 15:146-156; Hoogenboom and Chames (2000) Immunol. Today 21:371-377; Barbas et al., (2001) Phage Display: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York; Kay et al., (1996) Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, San Diego, CA; de Bruin et al., (1999) Nature Biotechnol. 17:397-399)。

【0193】

抗原の精製は、抗体の生成に必ずしも必要ではない。動物を、目的の抗原を有する細胞で免疫化することができる。脾細胞を次いで、免疫化された動物から単離することができる、また脾細胞は、骨髓腫細胞株と融合してハイブリドーマを得ることができる (例えば、Meygaard et al., (1997) Immunity 7:283-290; Wright et al., (2000) Immunity 13:233-242; 上記の Preston et al.; Kaithamana et al., (1999) J. Immunol. 163:5157-5164を参照)。

【0194】

蛍光活性化細胞選別 (FACS) を含むフローサイトメトリーのための方法が、利用可能である (例えば、Owens et al., (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; Givan (2001) Flow Cytometry, 第2版; Wiley-Liss, Hoboken, NJ; Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJを参照)。例えば診断試薬として使用するための、核酸プライマー及びプローブを含む核酸、ポリペプチド並びに抗体を修飾するのに適した蛍光試薬が、利用可能である (Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR; Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO)。

【0195】

免疫系の組織学の標準的な方法が報告されている（例えば、Muller - Harmelink（編）（1986）Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY; Hiatt et al., (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams、及びWilkins、Phila、PA;Louisら、(2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NYを参照）。

【0196】

例えば、抗原性断片、リーダー配列、タンパク質のフォールディング、機能的ドメイン、グリコシル化部位及び配列アラインメントを決定するためのソフトウェアパッケージ及びデータベースが利用可能である（例えば、GenBank, VectorNTI（登録商標）Suite（Informax, Inc, Bethesda, MD）; GCG Wisconsin Package（Accelrys, Inc., San Diego, CA）; DeCypher（登録商標）（TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada）; Menneら、(2000) Bioinformatics 16:741-742; Menne et al., (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742; Wren et al., (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181; von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21; von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690を参照）。

【0197】

本開示のベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、2016年10月4日出願の暫定米国特許出願第62/404,062号に開示された方法に従って製造することができる。

【0198】

進行MC38マウス同系（Syngenic）腫瘍モデル

相乗的腫瘍モデルは、特異的分子、経路若しくは細胞型を標的とする薬剤の抗腫瘍効力を評価し、ヒト腫瘍における標的の類似の特異的分子、経路若しくは細胞型が好ましい臨床的転帰に至る機構原理を提供する適切なモデルであることが認められている。マウス同系MC38腫瘍モデルは、C57BL/6バックグラウンドでの腫瘍の発がん性誘発によって確立されたマウス結腸腺癌細胞系である。この細胞系は免疫原性であり、免疫調節に対して応答性である。それを皮下（SC）注射して、腫瘍増殖及び治療に対する応答を評価する。具体的には、各動物に、 1×10^6 MC38結腸腺癌細胞/ $100 \mu\text{L}$ 血清を含まないダルベッコ改変イーグル培地のSC用量で右下脇腹に接種する。ノギスを用いて腫瘍体積を測定することで、腫瘍の進行をモニタリングする。T. H. Corbett et al., Tumor Induction Relationships in Development of Transplantable Cancers of the Colon in Mice for Chemotherapy Assays, with a Note on Carcinogen Structure, 35(9) Cancer Res. 2434-2439 (September 1, 1975)を参照する。

【実施例】

【0199】

実施例1：進行MC38マウス同系（Syngenic）腫瘍モデルでのベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニスト単独の抗腫瘍効力

進行MC38マウス同系腫瘍モデルにおけるベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニ

ストの抗腫瘍効力を評価するため、8～12週齢雌C57BL/6マウスのコホートに、 1×10^6 MC38細胞を移植する。腫瘍が約 350 mm^3 の中位値サイズに達した時に、動物をマウス10匹/群の6治療群に無作為に割り付ける。

【0200】

治療群A：PBS及びmIgG1 (5 mg/kg)

治療群B：ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニスト (5 µg) 及びmIgG1 (5 mg/kg)。

【0201】

ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、最大30日間にわたり3～7日ごとに腫瘍内投与される。試験期間は、投与法開始後30日間である。

【0202】

治療群A中の動物での腫瘍は、急速に進行すると予想される。治療群Bを、腫瘍退縮及びCR数について観察する。ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストが優れた効力を示すことが予想される。

【0203】

前記の実験を、本明細書に記載の特定のベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストで行った場合、治療群Aと比べて治療群Bにおいて、有意な抗腫瘍活性が認められた。

【0204】

実施例2：進行/転移固体腫瘍又はリンパ腫患者の治療でのCDNSTINGアゴニストを評価する臨床試験

I相臨床試験を行って、進行若しくは転移固体腫瘍若しくはリンパ腫に対する腫瘍内注射を介して送達される上記で記載のベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストの効果を一部において評価する。その試験は、進行/転移固体腫瘍又はリンパ腫患者におけるベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニスト単独療法の非無作為化二群多施設非盲検試験である。ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストは、腫瘍内投与される(IT)。

【0205】

治験医師によって医学的に安全でないと判断されない限り、全ての対象者が、注射される腫瘍のサンプル、及びスクリーニング時のベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニスト投与の前、並びにサイクル3、第15日に、遠位部位からのサンプルを提供する必要がある。注射部位及び非注射部位の両方で影響を受けやすい病変を有する対象者に、注射病変及び非注射病変の両方のサイクル6、第15日でのさらなる任意の腫瘍生検を行うことができる。対象者について、サイクル1、第1日の第1の用量投与後の24時間観察を行う。試験内の各サイクルは21日サイクルである。最初の3サイクルでの投与は週1回(Q1W)であり、サイクル4及びその後における投与は、3週間に1回(Q3W)である。

【0206】

用量増加は、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストの新たに得られる安全性及び耐容性データに基づいて進められる。各用量レベルに関して、評価を安全性及び耐容性データから構成することで、試験する次の用量レベルを決定する。処置は、加速漸増デザイン(ATD)で開始し、次に修正毒性確率間隔(mTPI)法を行って、ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストの最大耐容用量(MTD)又は最大投与用量(MAD)を確認する。単一患者コホートでのベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニスト10 µgの用量で開始して(パートA)、試験を、ATDで、次の三つの基準：1) 270 µgコホートが完了、2) あらゆる用量レベルでの>グレード2非疾患関連毒性、又は3) ベンゾ[b]チオフェンSTINGアゴニストの初回サイクル時のあらゆる時点での所定対象者についての>3倍増加による基底線レベルより上の全身血中TNF- α の上昇のうちの少なくとも一つを満足する用量まで進める。上記トリガー基準のうちの少なくとも一つに達することによってADT相が完了したら、試験は、mTPIデザインを用いる用量増加及び確認相に進む(パートB)。

【0207】

次の用量レベルまでのベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの対象者内用量増加が、パート A 及びパート B で許容される。対象者内用量増加は、治験担当医師の裁量で、> グレード 2 毒性なく 3 サイクルの処置を受けた後に対象者が試験に残る場合、及び用量増加が次の用量レベルを超えて進められた場合に行われる。

【 0 2 0 8 】

ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニスト用量増加の間、各用量レベルで最初の対象者 2 名のそれぞれの間で、少なくとも 7 日間の観察を行う。最初の 2 名の対象者がベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニスト治療を少なくとも 7 日離して投与を受ける場合に、コホート当たり対象者 3 名までの A T D での過剰登録が許容される。ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストの用量増加による M T D / M A D の決定は、D L T 率 3 0 % を標的とする m T P I デザインによって導かれる。

10

【 0 2 0 9 】

m T P I 時の各用量レベルで、最小 3 名の対象者が必要である。m T P I 相は、コホート当たり 3 ~ 6 名までの対象者を有し、D L T の発生に基づいて、用量レベル当たり最大 1 4 名の対象者を登録することができる。従って、m T P I 時に、用量制限毒性 (D L T) 発生に応じて、用量レベル当たり最大 1 4 名の対象者を登録することができる。治療開始から最大 3 5 サイクル (約 2 年) にわたり、対象者は割り当てられた治療を続けることができる。次のもの：疾患進行、許容されない有害事象、治療剤のさらなる投与を阻む併発疾患、対象者離脱の治験医師による決定、対象者の離脱合意、対象者の妊娠、試験治療若しくは処置の要件とのノンコンプライアンス、又は治療中止を必要とする管理上の理由のうちの一つが起こるまで治療を続けることができる。

20

【 0 2 1 0 】

試験の用量増加の部及び確認の部に登録された対象者の最終数は、経験的安全性データ (D L T 観察、特に、m T P I デザインが開始され、予備推奨 2 相用量が決定される用量での) によって決まる。例えば、ベンゾ[b]チオフェン S T I N G アゴニストを 1 0 µ g で開始し、最高用量まで続けるというシナリオで、パート A 及びパート B にわたるサンプルサイズは、対象者約 4 0 名であることができる。管理分析を行って、スポンサーの裁量での将来的な試験計画を可能とすることができ、データを連続的に調べて、用量増加及び確認決定ができるようにする。

【 0 2 1 1 】

30

試験は、医薬品の臨床試験の実施の基準に従って行われる。

【 0 2 1 2 】

有害事象 (A E) は、国立癌研究所 (N C I) 有害事象に関する共通毒性基準 (C T C A E) v 4 に記載の基準に従って評価される。

【 0 2 1 3 】

各種の上記及び他の特徴及び機能又はその代替形態を、望ましくは、多くの他の異なる系若しくは用途に組み合わせることが可能であることは明らかであろう。各種の現在予想も予期もされていない代替形態、変更、改変又は改善が、当業者によって後に行われ得て、それも添付の特許請求の範囲に含まれるものであることも明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 18/44276
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/381, A61K 31/385, A61K 31/424 (2018.01) CPC - C07D 333/60, C07D 333/62, C07D 409/12		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017/0146519 A1 (DEFILLIPIS et al.) 25 May 2017 (25.05.2017), entire document, especially: para [0007]; para [0008]; para [0010].	1-7 and 9-10
A	WO 2015/077354 A1 (THE UNIVERSITY OF CHICAGO) 28 May 2015 (28.05.2015), entire document, especially: para [0006].	1-7 and 9-10
A	PubChem-CID-23035231, Create Date: 5 December 2007 (05.12.2007), pg 4, Fig.	1-7 and 9-10
A	US 4,952,571 A (REDPATH et al.) 28 August 1990 (28.08.1990), entire document, especially: col 5, ln 57-69, 4-(5,6-Dimethoxy-benzothien-2-yl)-4-oxo-butanolic acid.	1-7 and 9-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 September 2018		Date of mailing of the international search report 10 OCT 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/44276

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 8
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100119253
弁理士 金山 賢教

(74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明

(74)代理人 100129713
弁理士 重森 一輝

(74)代理人 100137213
弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100143823
弁理士 市川 英彦

(74)代理人 100183519
弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483
弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100203035
弁理士 五味淵 琢也

(74)代理人 100185959
弁理士 今藤 敏和

(74)代理人 100160749
弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255
弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100202267
弁理士 森山 正浩

(74)代理人 100146318
弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812
弁理士 城山 康文

(72)発明者 セメルスキー, サソー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 - 5 7 2 7・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 カミング, ジャレド・エヌ
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 - 5 7 2 7・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 コピンジャ, ジョニー・イー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 - 5 7 2 7・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 ペレラ, サマンティ・エー
アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 - 5 7 2 7・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 トロッター, ベンジャミン・ウェスレー

アメリカ合衆国、0 2 1 1 5 - 5 7 2 7・マサチューセッツ、ボストン、アベニュー・ルイス・パスツール・3 3

(72)発明者 チェ, アーチャー・ンガイ - チウ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・0 7 0 6 5 - 0 9 0 7、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・1 2 6

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC41