

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年10月18日 (2018.10.18)

【公表番号】特表2017-526704(P2017-526704A)

【公表日】平成29年9月14日 (2017.9.14)

【年通号数】公開・登録公報2017-035

【出願番号】特願2017-513138(P2017-513138)

【国際特許分類】

C 0 7 H 15/04 (2006.01)

A 6 1 K 39/39 (2006.01)

A 6 1 K 39/02 (2006.01)

A 6 1 K 39/12 (2006.01)

A 6 1 K 39/00 (2006.01)

A 6 1 K 39/002 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 H 15/04 C S P E

A 6 1 K 39/39

A 6 1 K 39/02

A 6 1 K 39/12

A 6 1 K 39/00 K

A 6 1 K 39/00 H

A 6 1 K 39/002

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 37/04

【手続補正書】

【提出日】平成30年9月10日 (2018.9.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

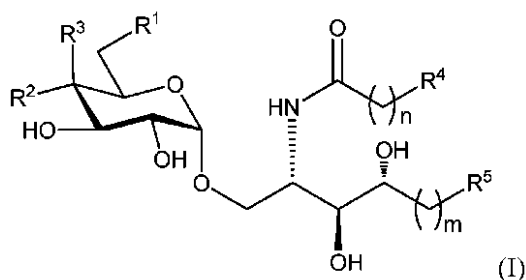
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の構造を有する免疫アジュバント化合物、

【化 4 0】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R¹ は、-OH またはハロゲンであり、

R^2 は、- 水素またはハロゲンであり、

R^3 は、- OH、水素またはハロゲンであり、

R^4 および R^5 の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、II - 1 ~ II - 12、III - 1 ~ III - 24、43、53 および C34 のいずれかの1つではない]。

【請求項2】

R^3 が、- OHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R^3 が、ハロゲンである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

R^1 が、- OHである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

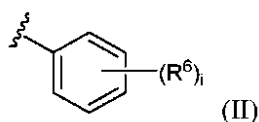
【請求項5】

R^1 が、ハロゲンである、請求項1から3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^4 が、式 (II) の化合物、

【化41】



[式中、

i は、0、1、2、3、4、または5であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、- CN、- NO₂、- N₃、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択される]である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^6 が、ハロゲンである、請求項6に記載の化合物。

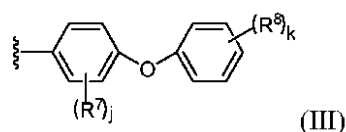
【請求項8】

R^6 が、Fである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

R^4 が、式 (III) の構造、

【化42】



[式中、

j は、0、1、2、3、または4であり、

k は、0、1、2、3、4、または5であり、

R^7 および R^8 の各実例は、水素、ハロゲン、- CN、- NO₂、- N₃、任意選択で置

換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択される]を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^7 および R^8 の各実例が、独立に、水素またはハロゲンである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^7 が、水素であり、 R^8 が、ハロゲン - F であり、 k が、1、2 または 3 である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^7 が、F であり、 R^8 が、水素であり、 j が、1、2 または 3 である、請求項 9 に記載の化合物。

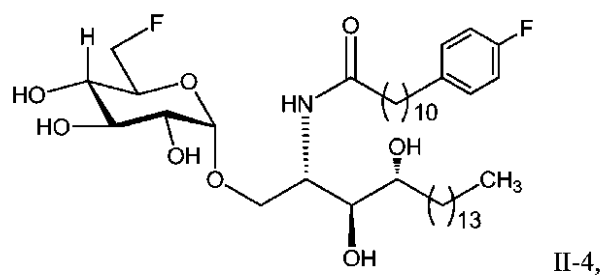
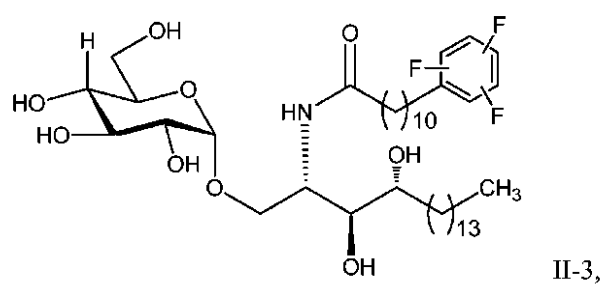
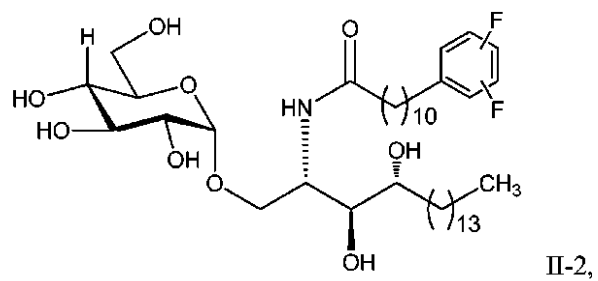
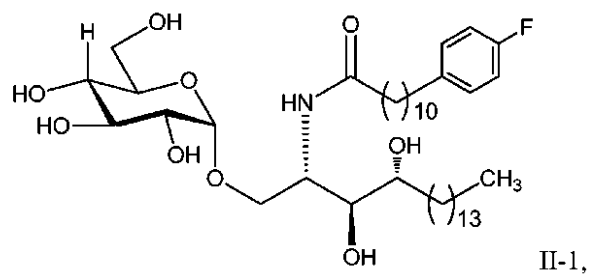
【請求項 13】

R^7 および R^8 の両方が、ハロゲン - F であり、 k が、1、2 または 3 であり、 j が、1、2 または 3 である、請求項 9 に記載の化合物。

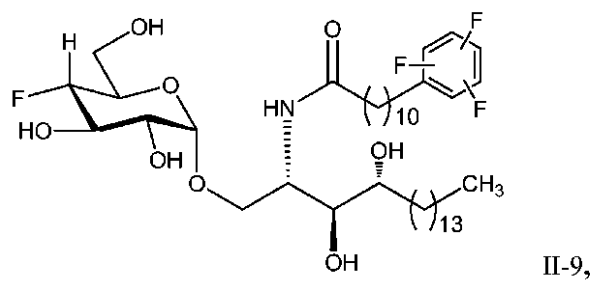
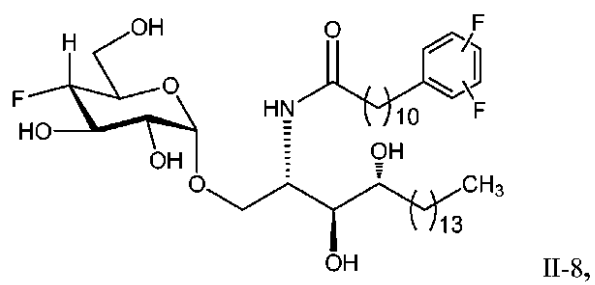
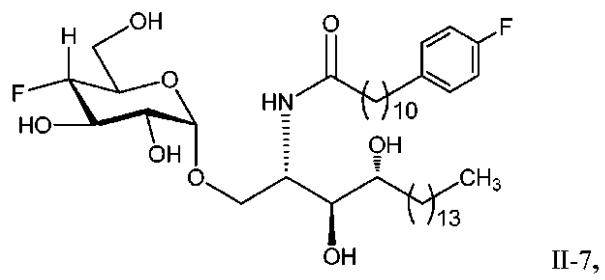
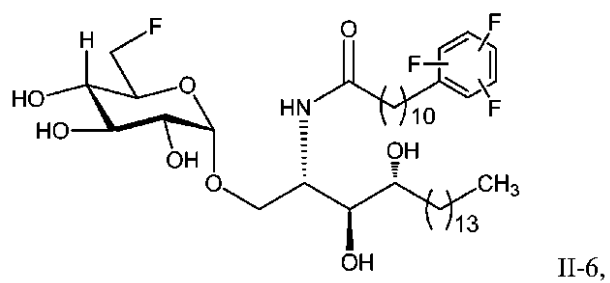
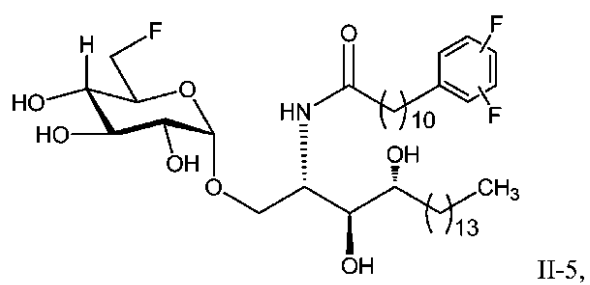
【請求項 14】

下記の 1 つではないことを条件とする、請求項 1 に記載の化合物。

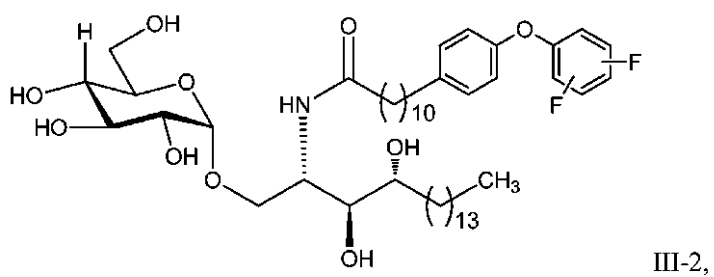
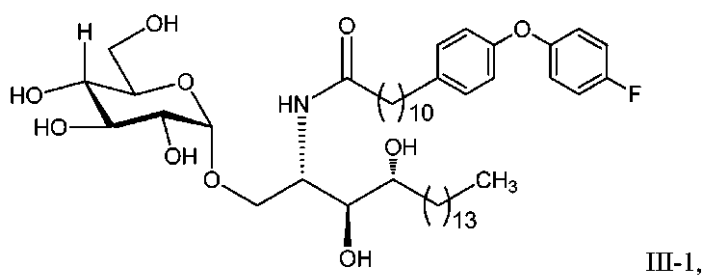
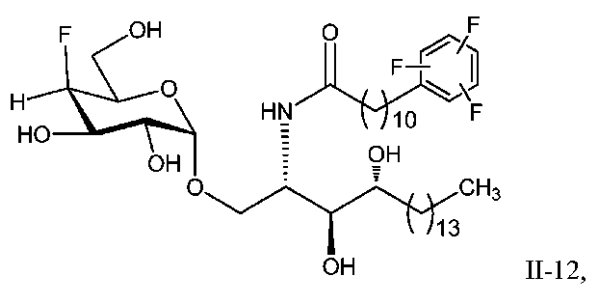
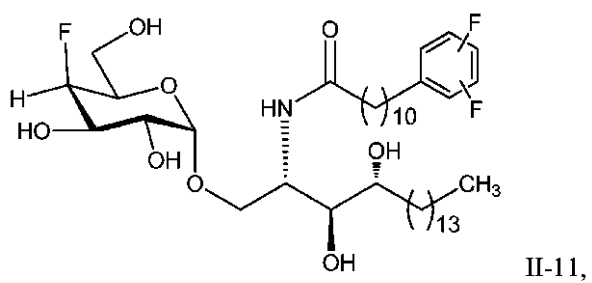
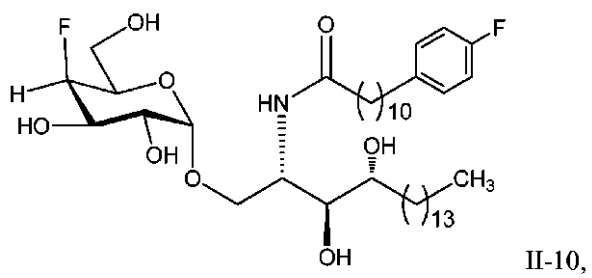
【化 4 3】



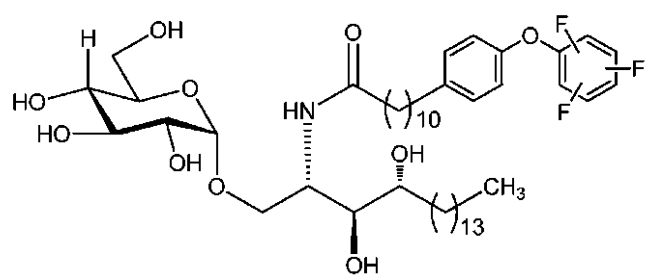
【化 4 4】



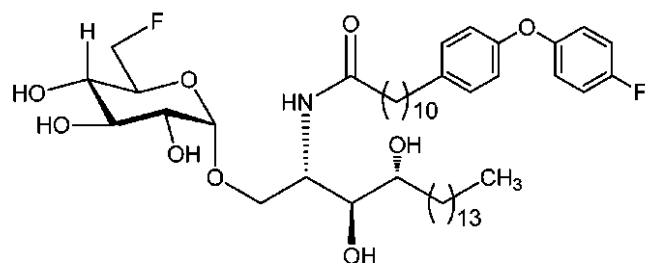
【化 4 5】



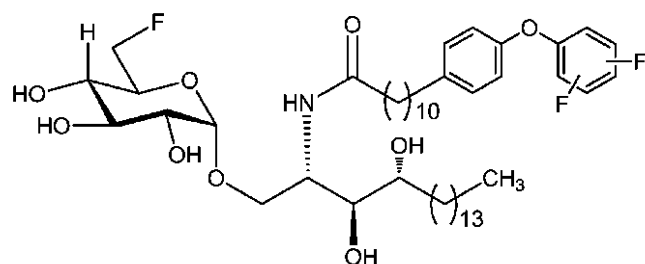
【化 4 6】



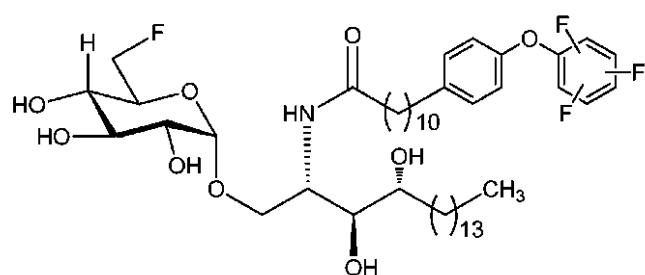
III-3,



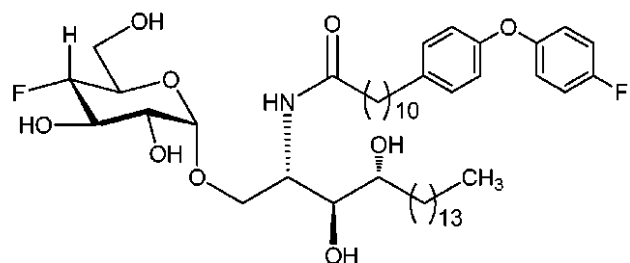
III-4,



III-5,

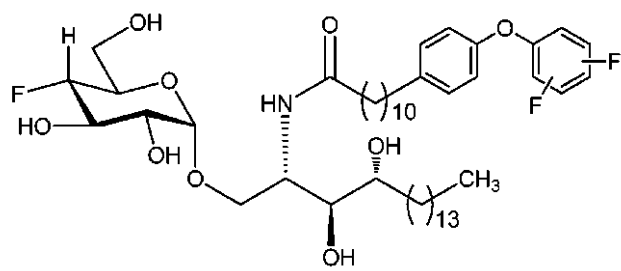


III-6,

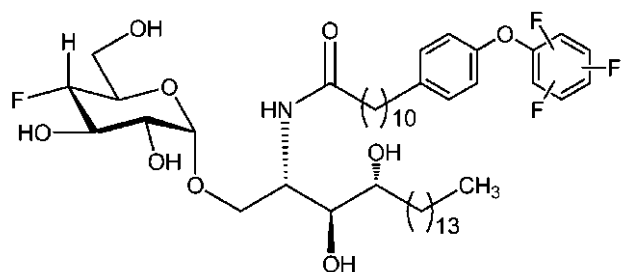


III-7,

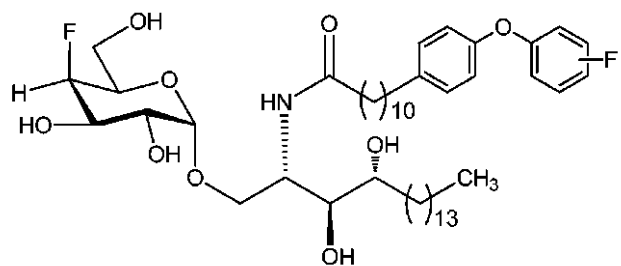
【化 4 7】



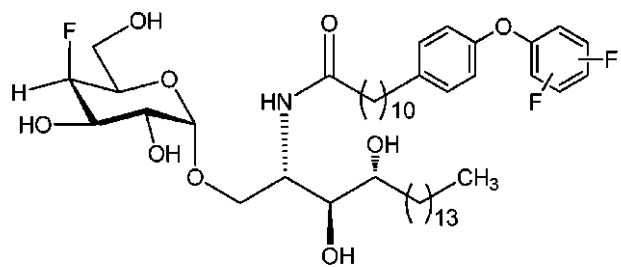
III-8,



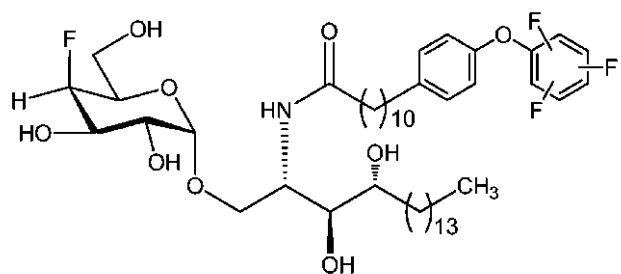
III-9,



III-10,

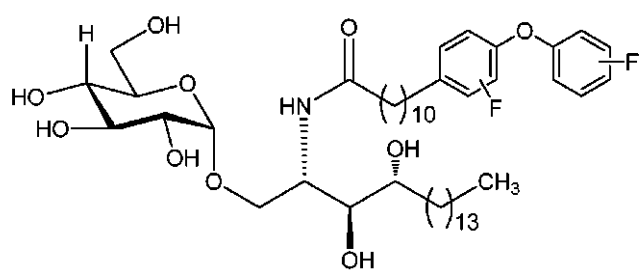


III-11,

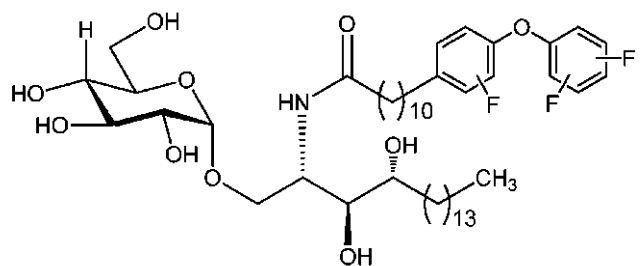


III-12,

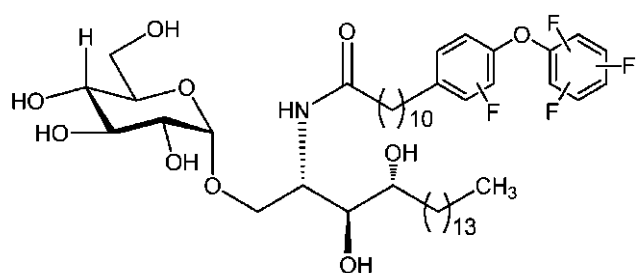
【化 4 8】



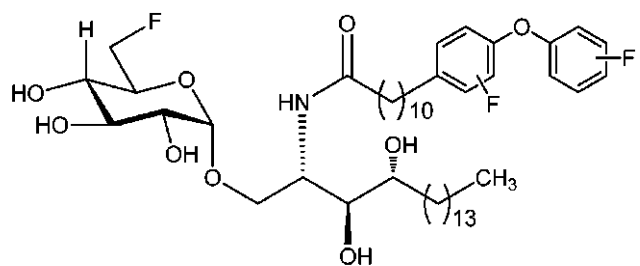
III-13,



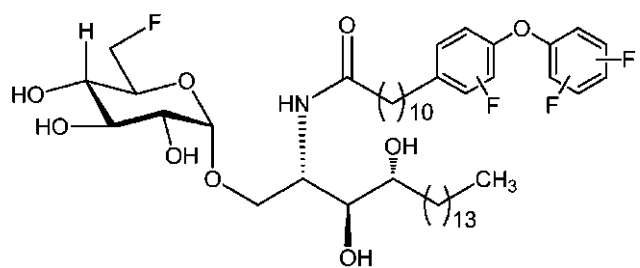
III-14,



III-15,

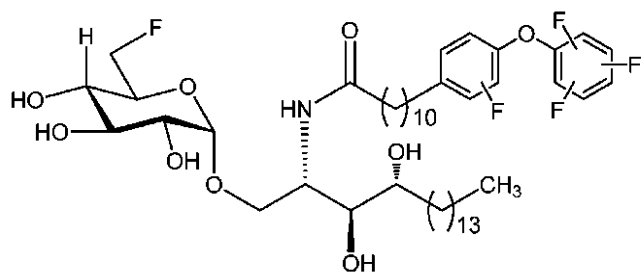


III-16,

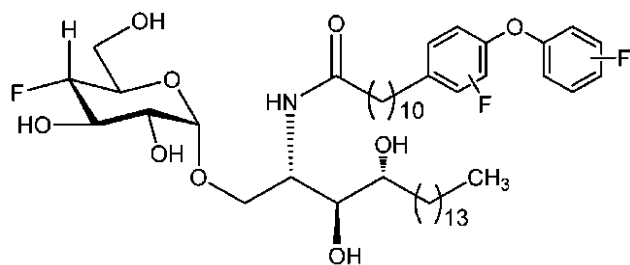


III-17,

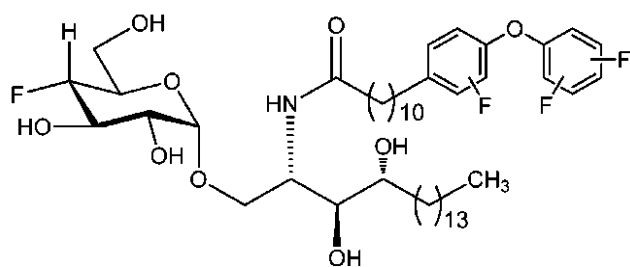
【化 4 9】



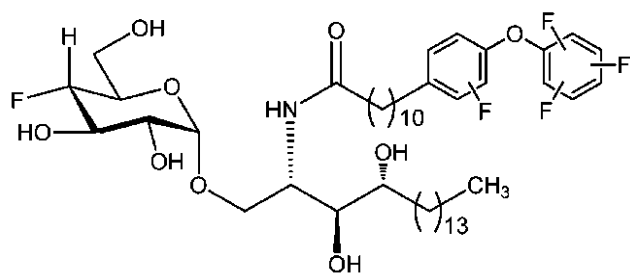
III-18,



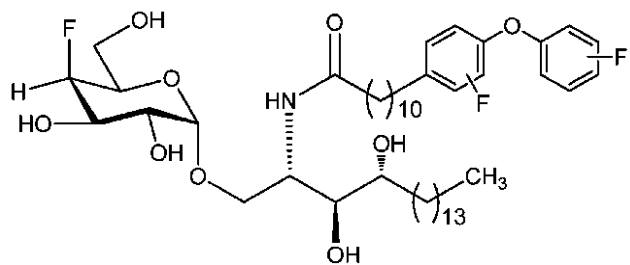
III-19,



III-20,

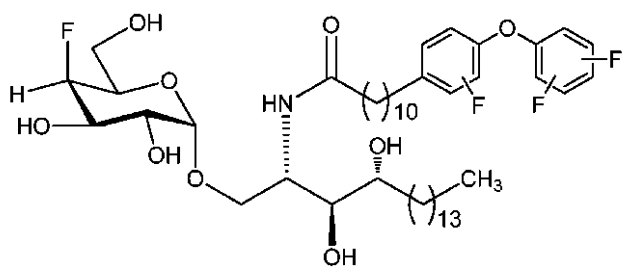


III-21,

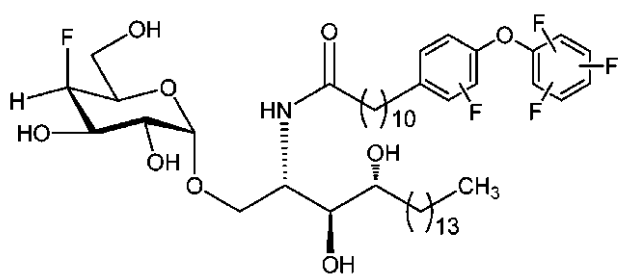


III-22,

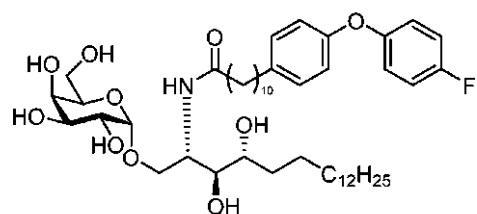
【化 5 0】



III-23,



III-24.

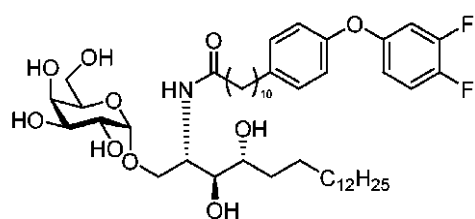


C34

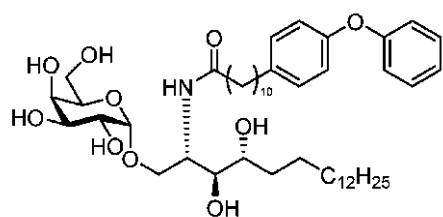
【請求項 1 5】

下記の 1 つから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【化 5 1】

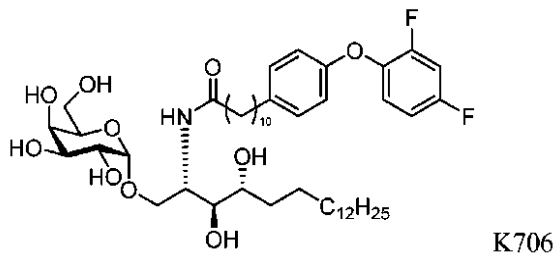


K705



K691

【化 5 2】



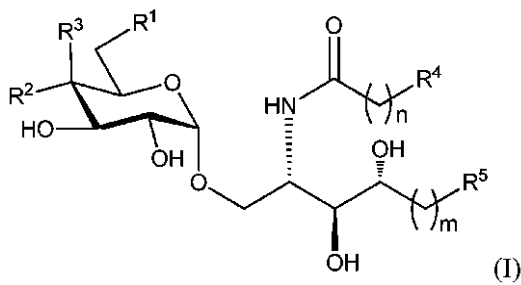
【請求項 1 6】

(i) ヒト被験体に抗原と共に共投与したとき、免疫応答を刺激するのに十分な量の請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物、および (i i) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 1 7】

抗原の免疫原性を増強させることを必要とする被験体において抗原の免疫原性を増強させるための組み合わせ物であって、該抗原と、一般式 I の G S L 化合物、

【化 5 3】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R^1 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、

R^2 は、水素またはハロゲンであり、

R^3 は、 $-OH$ 、水素またはハロゲンであり、

R^4 および R^5 の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、C 3 4、I I - 1 ~ I I - 1 2、I I I - 1 ~ I I I - 2 4、4 3、および 5 3 のいずれかの 1 つではない]

を含むアジュバント組成物とを含む、組み合わせ物。

【請求項 1 8】

免疫応答を刺激することを必要とするヒト被験体において免疫応答を刺激するための薬学的に許容されるキャリア中の免疫アジュバント組成物であって、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物を含む、免疫アジュバント組成物。

【請求項 1 9】

前記アジュバント組成物が、ワクチンアジュバントである、請求項 1 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 0】

前記アジュバント組成物が、ヒトにおいてインバリアントナチュラルキラー T (i N K T) 細胞を高めることができる量で投与されることを特徴とする、請求項 1 7 に記載の組

み合わせ物。

【請求項 2 1】

前記アジュバント組成物の投与が、ヒトにおいてサイトカインおよび/またはケモカイン産生を増加させる、請求項 1 8 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 2】

前記サイトカイン産生が、下流の免疫細胞をトランス活性化するのに十分である、請求項 2 1 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 3】

前記下流の免疫細胞が、樹状細胞 (DC)、ナチュラルキラー細胞 (NK)、B 細胞、CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞の 1 つまたは複数を含む、請求項 2 2 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 4】

前記サイトカインが、Th1 サイトカインを含む、請求項 2 1 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 5】

前記 Th1 サイトカインが、インターフェロン - ガンマ (IFN -)、GM - CSF、TNF、インターロイキン 2、およびインターロイキン 12 を含む群の少なくとも 1 つから選択される、請求項 2 4 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 6】

前記ケモカインが、RANTES、MIP - 1、KC、MCP - 1、IP - 10 および MIG を含む群の少なくとも 1 つから選択される、請求項 2 1 に記載の免疫アジュバント組成物。

【請求項 2 7】

前記抗原 / アジュバント組成物の投与が、抗がん効果を有する、請求項 1 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 8】

前記抗がん効果が、肺がん、乳がん、ヘパトーム、白血病、固形腫瘍および癌腫からなる群からのがんに向けられている、請求項 2 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 2 9】

前記式 I の化合物における R⁴ が、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、ヒトにおける Th1 サイトカインの増加が、Th2 サイトカインのいかなる増加をも上回る、請求項 1 7 に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 0】

インバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞産生を高めることを必要とするヒト被験体においてインバリアントナチュラルキラー T (iNKT) 細胞産生を高めるための医薬組成物であって、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物を含む、医薬組成物。

【請求項 3 1】

サイトカインおよび/またはケモカイン産生を刺激することを必要とするヒト被験体においてサイトカインおよび/またはケモカイン産生を刺激するための医薬組成物であって、請求項 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物を含み、該医薬組成物が、サイトカイン / ケモカイン産生を増加させるのに十分な量で投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3 2】

前記サイトカイン産生が、下流の免疫細胞をトランス活性化するのに十分である、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 3】

前記下流の免疫細胞が、樹状細胞 (DC)、ナチュラルキラー細胞 (NK)、B 細胞、CD4⁺T 細胞および CD8⁺T 細胞の 1 つまたは複数を含む、請求項 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 4】

前記サイトカインが、 T_h1 サイトカインを含む、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 5】

前記サイトカインが、インターフェロン - ガンマ ($IFN - \gamma$)、 $GM - CSF$ 、 $TNF - \alpha$ 、インターロイキン 2、およびインターロイキン 1 2 から選択される、請求項 3 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 6】

前記ケモカインが、 $RANTES$ 、 $MIP - 1\alpha$ 、 KC 、 $MCP - 1$ 、 $IP - 10$ および MIG から選択される、請求項 3 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 7】

ワクチンアジュバントである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

抗がん治療剤である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 9】

前記化合物における R^4 が、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、該化合物が、 T_h2 サイトカインの最小の増加を伴って、ヒトにおいて T_h1 サイトカインを増加させることができる、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

被験体において免疫応答を増強させるための組み合わせ物であって、1 種もしくは複数種の抗原を含むワクチン、および免疫原的に有効な量の請求項 1 6 に記載のアジュバント組成物を含む、組み合わせ物。

【請求項 4 1】

前記 1 種もしくは複数種の抗原が、細菌性抗原、ウイルス抗原、真菌抗原、原生動物抗原、プリオン抗原、ネオ抗原、腫瘍抗原および自己抗原からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 2】

前記ワクチンが、核酸、タンパク質、ペプチド、糖タンパク質、炭水化物、融合タンパク質、脂質、糖脂質、炭水化物 - タンパク質コンジュゲート；細胞もしくはその抽出物；死細胞もしくは弱毒化細胞、もしくはその抽出物；腫瘍細胞もしくはその抽出物；ウイルス粒子；およびアレルゲンまたはこれらの混合物からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 3】

前記抗原が、腫瘍抗原である、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 4】

抗原の量が、体重 1 kg 当たり $0.1 \mu g \sim 100 mg$ の範囲で投与されることを特徴とする、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 5】

アジュバントの量が、体重 1 kg 当たり $10 \sim 100 \mu g$ の範囲である、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 6】

前記アジュバント組成物が、式 I の GSL および薬学的に許容されるキャリアを含む共製剤化された薬学的に許容される組成物である、請求項 4 0 に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 7】

式 I の GSL を含む製造品。

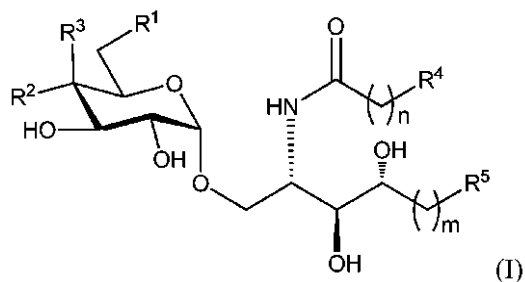
【請求項 4 8】

請求項 1 から 1 5 のいずれか一項に記載の GSL 、および使用説明書を含むキット。

【請求項 4 9】

抗原の免疫原性を増強させることを必要とする被験体において抗原の免疫原性を増強させるための組成物であって、該抗原を含み、該組成物が一般式 I の GSL 化合物、

【化 5 3】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R^1 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、

R^2 は、水素またはハロゲンであり、

R^3 は、 $-OH$ 、水素またはハロゲンであり、

R^4 および R^5 の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

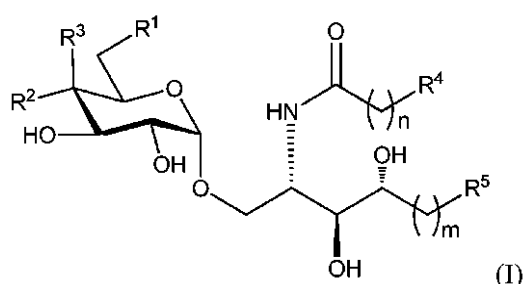
m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、C 3 4、II - 1 ~ II - 12、III - 1 ~ III - 24、43、および 53 のいずれかの 1 つではない]

を含むアジュバント組成物と共に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 50】

抗原の免疫原性を増強させることを必要とする被験体において抗原の免疫原性を増強させるためのアジュバント組成物であって、一般式 I の G S L 化合物、

【化 5 3】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R^1 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、

R^2 は、水素またはハロゲンであり、

R^3 は、 $-OH$ 、水素またはハロゲンであり、

R^4 および R^5 の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、C 3 4、II - 1 ~ II - 12、III - 1 ~ III - 24、43、および 53 のいずれかの 1 つではない]

を含み、該組成物が該抗原と共に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 5 1】

被験体において免疫応答を増強させるための組成物であって、1 種もしくは複数種の抗原を含むワクチンを含み、該組成物が免疫原的に有効な量の請求項 1 6 に記載のアジュバント組成物と共に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 5 2】

被験体において免疫応答を増強させるための組成物であって、免疫原的に有効な量の請求項 1 6 に記載のアジュバント組成物を含み、該組成物が 1 種もしくは複数種の抗原を含むワクチンと共に投与されることを特徴とする、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 0 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 8】

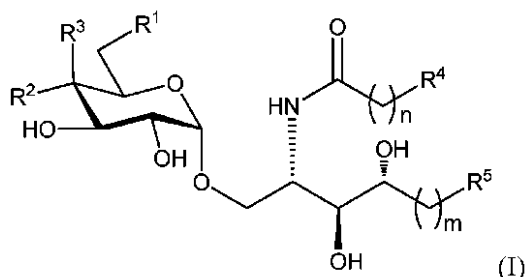
下記の図面は、本明細書の部分を形成し、本開示の特定の態様をさらに示すために含まれ、本発明は、本明細書において提示されている特定の実施形態の詳細な記載と組み合わせて、これらの図面の 1 つまたは複数を参照することによってよりよく理解することができる。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) の構造を有する免疫アジュバント化合物、

【化 4 0】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R¹ は、- OH またはハロゲンであり、

R² は、- 水素 またはハロゲンであり、

R³ は、- OH、水素 またはハロゲンであり、

R⁴ および R⁵ の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、II - 1 ~ II - 12、III - 1 ~ III - 24、43、53 および C34 のいずれかの 1 つではない]。

(項目 2)

R³ が、- OH である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R³ が、ハロゲンである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 が、-OHである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

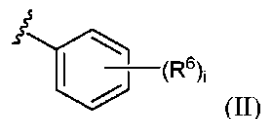
(項目 5)

R^1 が、ハロゲンである、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

R^4 が、式 (II) の化合物、

【化 4 1】



[式中、

i は、0、1、2、3、4、または5であり、

R^6 は、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択される]である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 7)

R^6 が、ハロゲンである、項目 6 に記載の化合物。

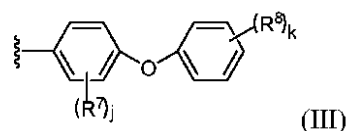
(項目 8)

R^6 が、Fである、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

R^4 が、式 (III) の構造、

【化 4 2】



[式中、

j は、0、1、2、3、または4であり、

k は、0、1、2、3、4、または5であり、

R^7 および R^8 の各実例は、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-N₃、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択される]を有する、請求項 1 に記載の化合物。

(項目 10)

R^7 および R^8 の各実例が、独立に、水素またはハロゲンである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

R^7 が、水素であり、 R^8 が、ハロゲン-Fであり、 k が、1、2または3である、項目 9 に記載の化合物。

(項目 12)

R^7 が、Fであり、 R^8 が、水素であり、 j が、1、2または3である、項目 9 に記載

の化合物。

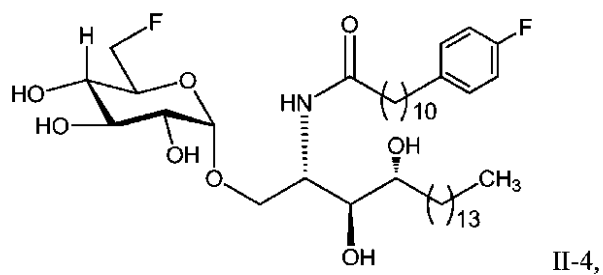
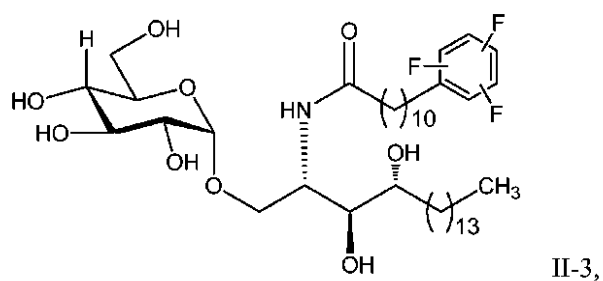
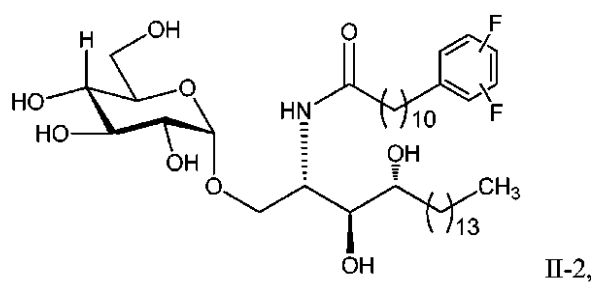
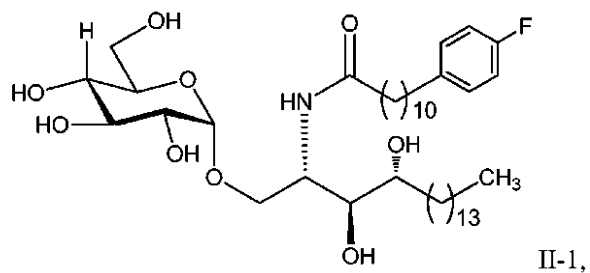
(項目 1 3)

R^7 および R^8 の両方が、ハロゲン - F であり、 k が、1、2 または 3 であり、 j が、1、2 または 3 である、項目 9 に記載の化合物。

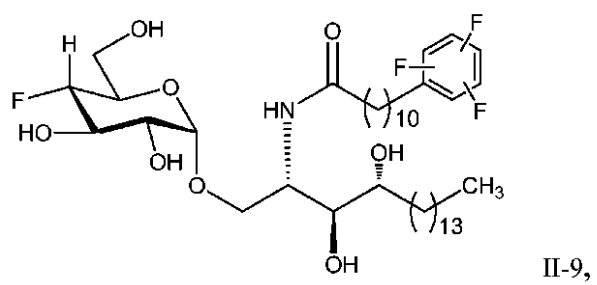
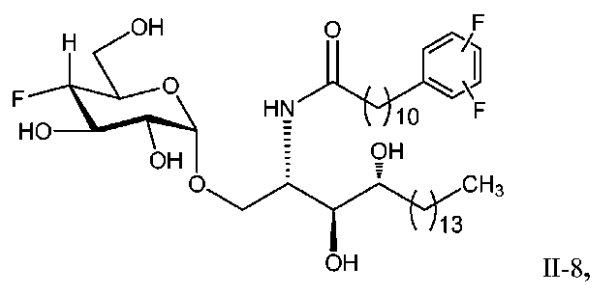
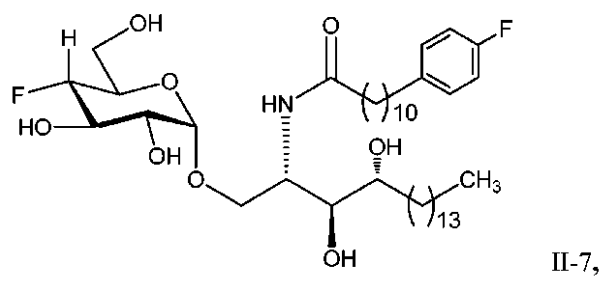
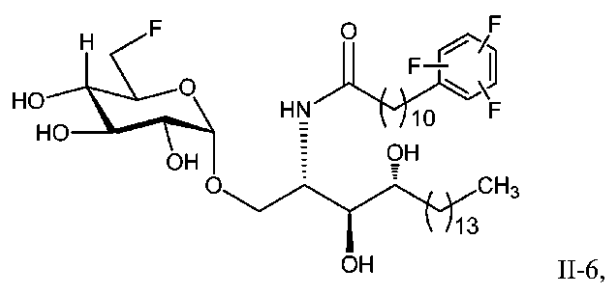
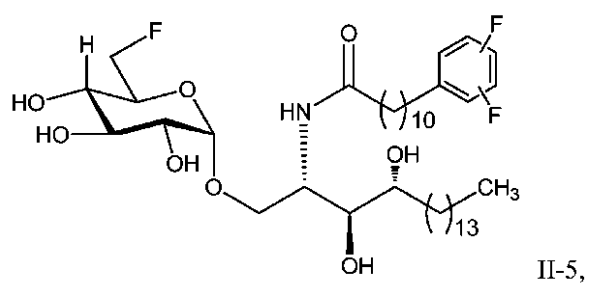
(項目 1 4)

下記の 1 つではないことを条件とする、項目 1 に記載の化合物。

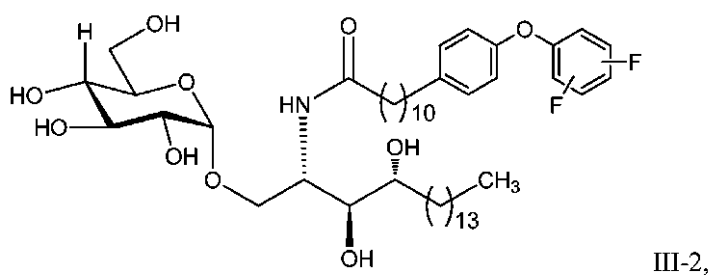
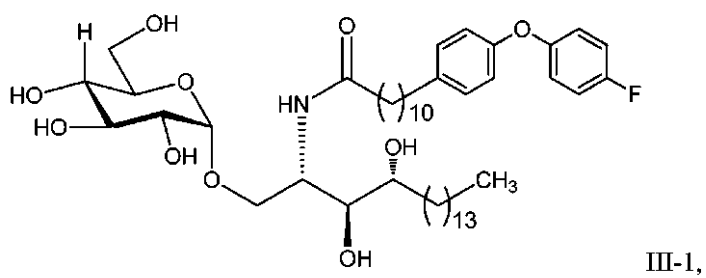
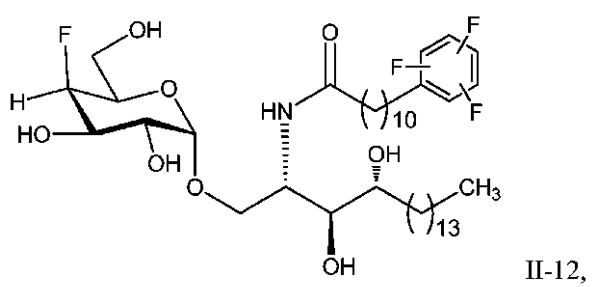
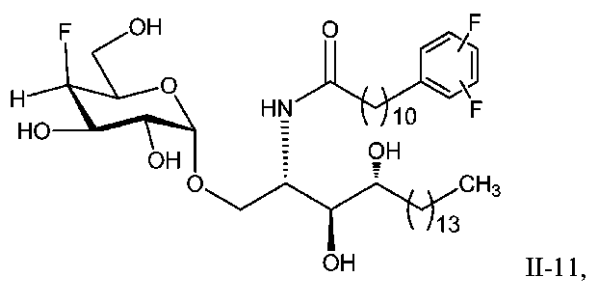
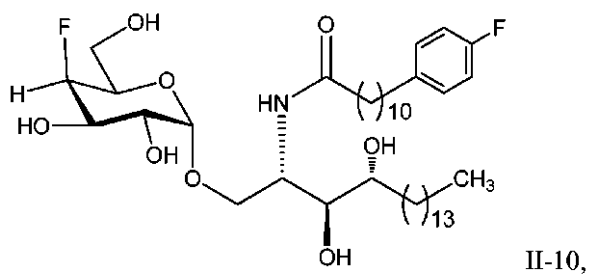
【化 4 3】



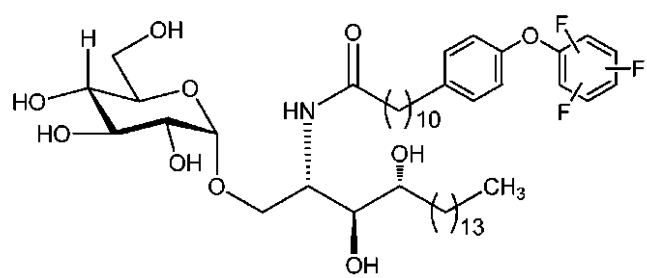
【化 4 4】



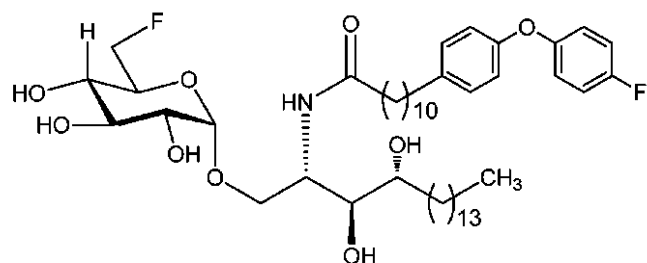
【化 4 5】



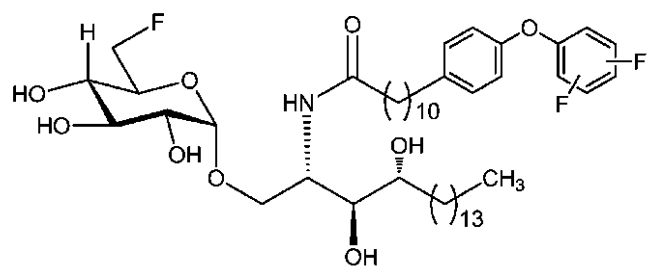
【化 4 6】



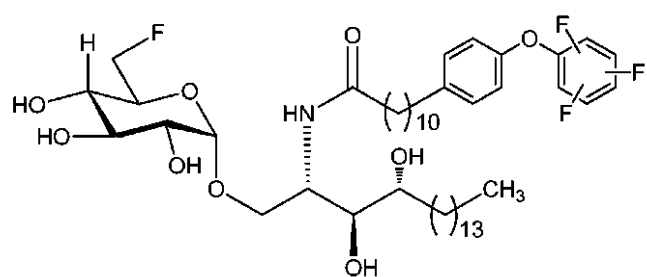
III-3,



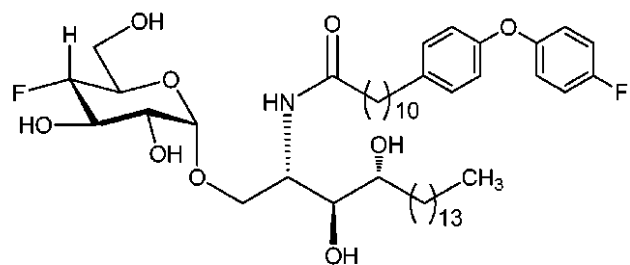
III-4,



III-5,

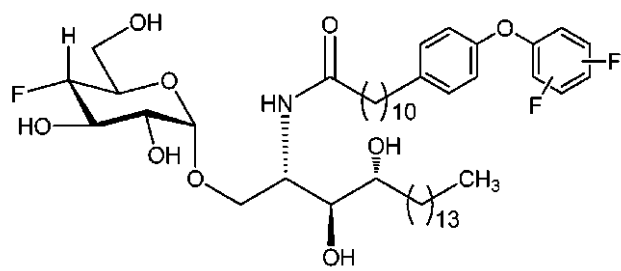


III-6,

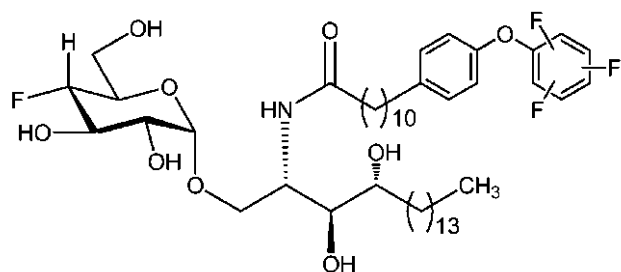


III-7,

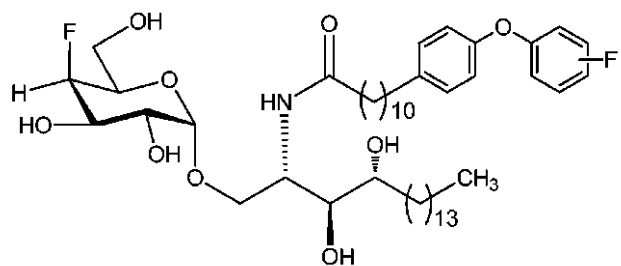
【化 4 7】



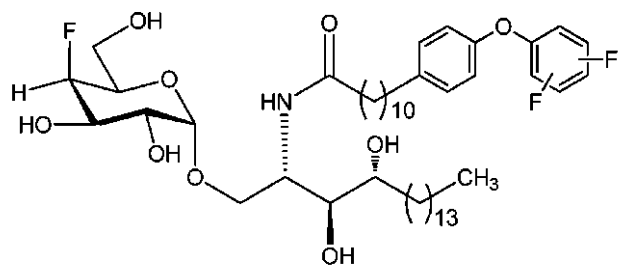
III-8,



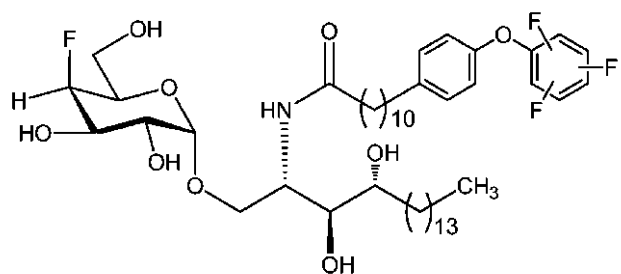
III-9,



III-10,

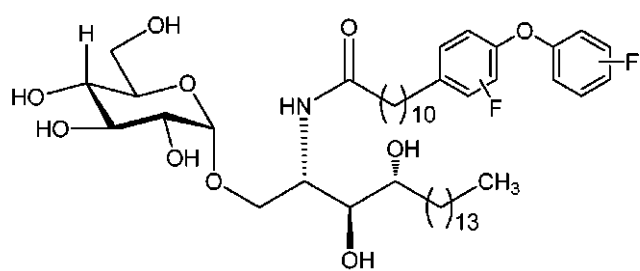


III-11,

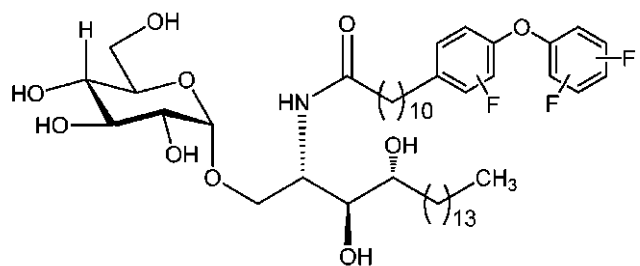


III-12,

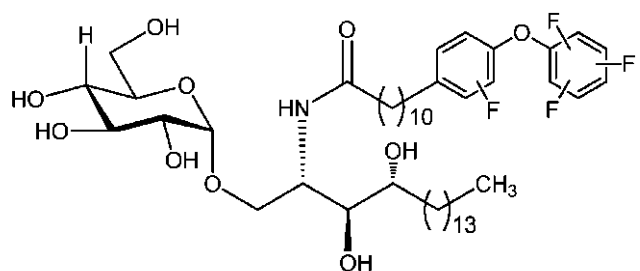
【化 4 8】



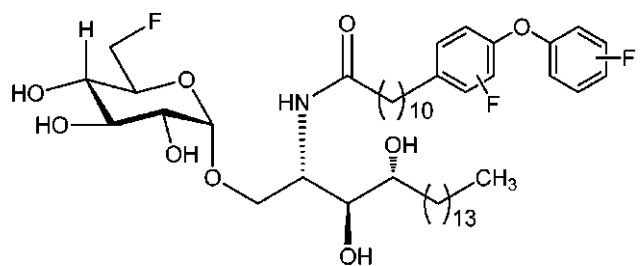
III-13,



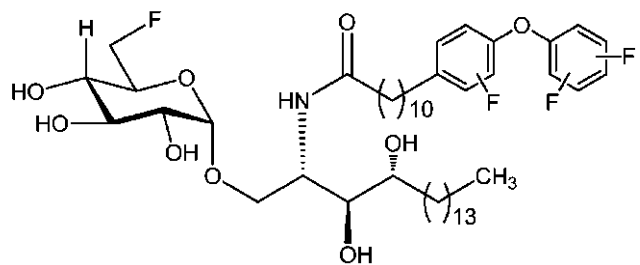
III-14,



III-15,

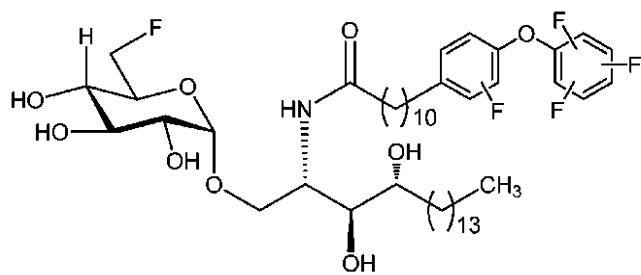


III-16,

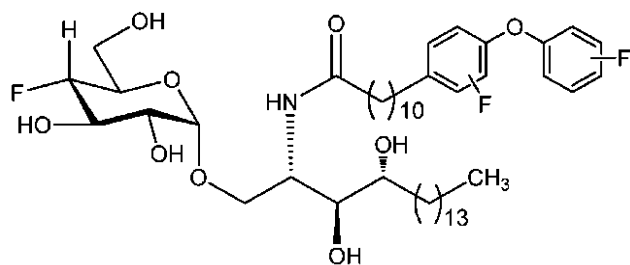


III-17,

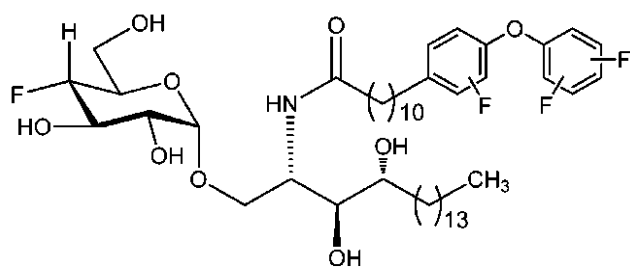
【化 4 9】



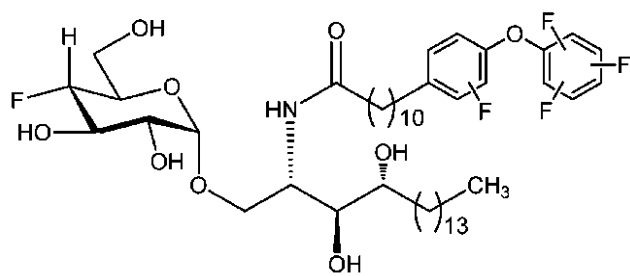
III-18,



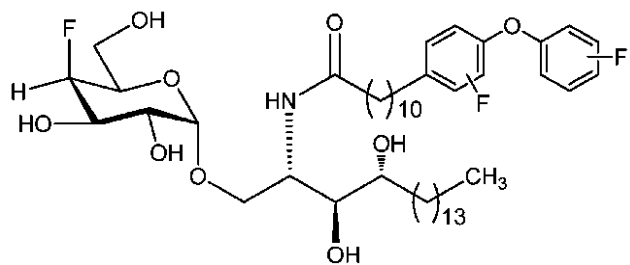
III-19,



III-20,

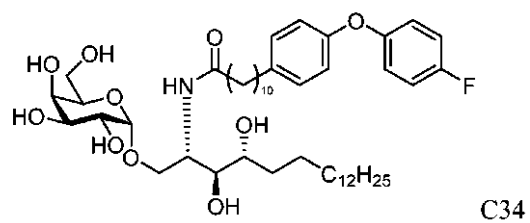
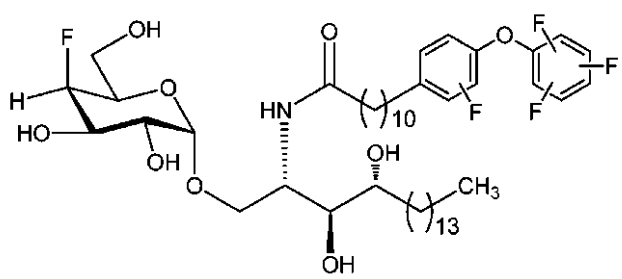
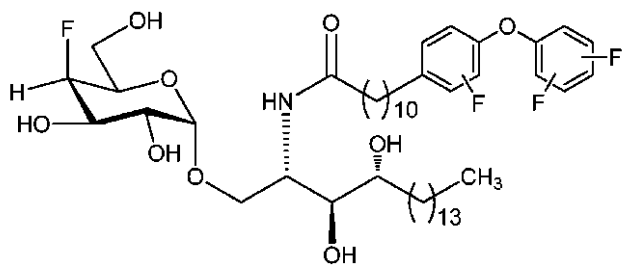


III-21,



III-22,

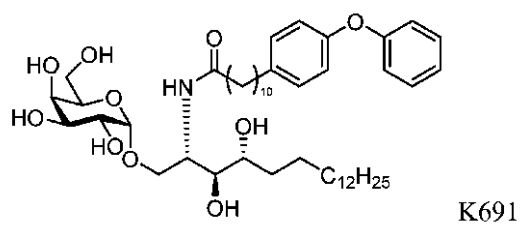
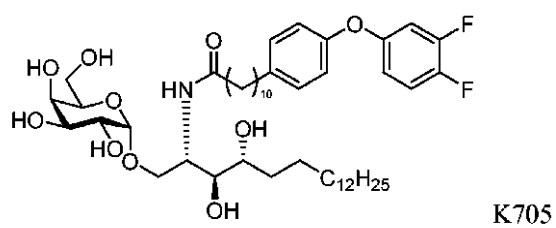
【化 5 0】



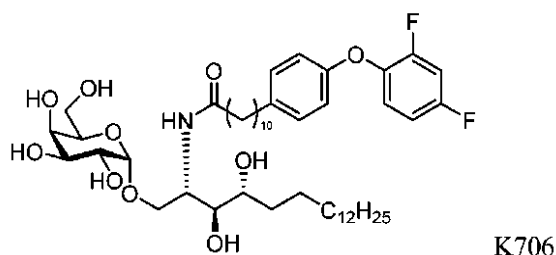
(項 目 1 5)

下記の 1 つから選択される、項目 1 に記載の化合物。

【化 5 1】



【化 5 2】



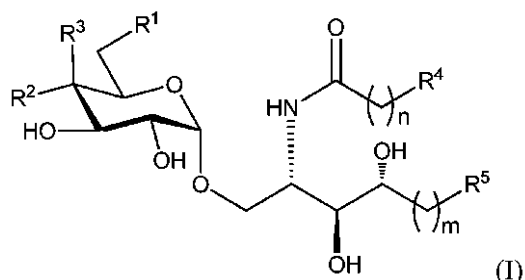
(項 目 1 6)

(i) ヒト被験体に抗原と共に共投与したとき、免疫応答を刺激するのに十分な量の項目 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物、および (i i) 薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

(項 目 1 7)

抗原の免疫原性を増強させることを必要とする被験体において抗原の免疫原性を増強させる方法であって、薬学的に有効な量の該抗原と、一般式 I の G S L 化合物、

【化 5 3】



または薬学的に許容されるその塩

[式中、

R^1 は、 $-OH$ またはハロゲンであり、

R^2 は、水素またはハロゲンであり、

R^3 は、 $-OH$ 、水素またはハロゲンであり、

R^4 および R^5 の各実例は、水素、ハロゲン、任意選択で置換されているアルキル、任意選択で置換されているアルケニル、任意選択で置換されているアルキニル、任意選択で置換されているカルボシクリル、任意選択で置換されているアリール、任意選択で置換されているヘテロシクリル、任意選択で置換されているヘテロアリール、任意選択で置換されているアルコキシ、任意選択で置換されているアミノ基、および任意選択で置換されているアシルからなる群から独立に選択され、

n は、1 ~ 15 (両端を含む) の整数であり、

m は、1 ~ 20 (両端を含む) の整数であり、ただし、該化合物は、C 3 4、I I - 1 ~ I I - 1 2、I I I - 1 ~ I I I - 2 4、4 3、および 5 3 のいずれかの 1 つではない]

を含むアジュバント組成物とを共投与することを含む、方法。

(項 目 1 8)

免疫応答を刺激することを必要とするヒト被験体において免疫応答を刺激する方法であって、該被験体に薬学的に許容されるキャリア中の治療上有効な量の免疫アジュバント組成物を投与することを含み、該組成物が、項目 1 から 1 5 のいずれかに記載の化合物を含む、方法。

(項 目 1 9)

前記アジュバント組成物が、ワクチンアジュバントである、項目 1 7 に記載の方法。

(項 目 2 0)

前記アジュバント組成物が、ヒトにおいてインバリアントナチュラルキラー T (i N K

T)細胞を高めることができる量で投与される、項目17に記載の方法。

(項目21)

前記アジュバント組成物の投与が、ヒトにおいてサイトカインおよび/またはケモカイン産生を増加させる、項目18に記載の方法。

(項目22)

前記サイトカイン産生が、下流の免疫細胞をトランス活性化するのに十分である、項目21に記載の方法。

(項目23)

前記下流の免疫細胞が、樹状細胞(DC)、ナチュラルキラー細胞(NK)、B細胞、CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の1つまたは複数を含む、項目22に記載の方法。

(項目24)

前記サイトカインが、Th1サイトカインを含む、項目21に記載の方法。

(項目25)

前記Th1サイトカインが、インターフェロン-ガンマ(IFN- γ)、GM-CSF、TNF、インターロイキン2、およびインターロイキン12を含む群の少なくとも1つから選択される、項目24に記載の方法。

(項目26)

前記ケモカインが、RANTES、MIP-1 α 、KC、MCP-1、IP-10およびMIGを含む群の少なくとも1つから選択される、項目21に記載の方法。

(項目27)

前記抗原/アジュバント組成物の投与が、抗がん効果を有する、項目17に記載の方法。

(項目28)

前記抗がん効果が、肺がん、乳がん、ヘパトーム、白血病、固形腫瘍および癌腫からなる群からのがんに向けられている、項目27に記載の方法。

(項目29)

前記式Iの化合物におけるR⁴が、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、ヒトにおけるTh1サイトカインの増加が、Th2サイトカインのいかなる増加をも上回る、項目17に記載の方法。

(項目30)

インバリアントナチュラルキラーT(iNKT)細胞産生を高めることを必要とするヒト被験体においてインバリアントナチュラルキラーT(iNKT)細胞産生を高める方法であって、該被験体に治療上有効な量の医薬組成物を投与することを含み、該組成物が、項目1から15のいずれかに記載の化合物を含む、方法。

(項目31)

サイトカインおよび/またはケモカイン産生を刺激することを必要とするヒト被験体においてサイトカインおよび/またはケモカイン産生を刺激する方法であって、該被験体に治療上有効な量の医薬組成物を投与することを含み、該組成物が、サイトカイン/ケモカイン産生を増加させるのに十分な量で項目1から15のいずれかに記載の化合物を含む、方法。

(項目32)

前記サイトカイン産生が、下流の免疫細胞をトランス活性化するのに十分である、項目31に記載の方法。

(項目33)

前記下流の免疫細胞が、樹状細胞(DC)、ナチュラルキラー細胞(NK)、B細胞、CD4⁺T細胞およびCD8⁺T細胞の1つまたは複数を含む、項目32に記載の方法。

(項目34)

前記サイトカインが、Th1サイトカインを含む、項目31に記載の方法。

(項目35)

前記サイトカインが、インターフェロン-ガンマ(IFN- γ)、GM-CSF、TNF

F、インターロイキン2、およびインターロイキン12から選択される、項目34に記載の方法。

(項目36)

前記ケモカインが、RANTES、MIP-1、KC、MCP-1、IP-10およびMIGから選択される、項目31に記載の方法。

(項目37)

ワクチンアジュバントである、項目16に記載の医薬組成物。

(項目38)

抗がん治療剤である、項目16に記載の医薬組成物。

(項目39)

前記化合物におけるR⁴が、置換もしくは非置換アリール、および置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、該化合物が、Th2サイトカインの最小の増加を伴って、ヒトにおいてTh1サイトカインを増加させることができる、項目16に記載の医薬組成物。

(項目40)

被験体において免疫応答を増強させる方法であって、該被験体に、1種もしくは複数種の抗原を含む有効な量のワクチン、および免疫原的に有効な量の項目16に記載のアジュバント組成物を投与することを含む、方法。

(項目41)

前記1種もしくは複数種の抗原が、細菌性抗原、ウイルス抗原、真菌抗原、原生動物抗原、プリオン抗原、ネオ抗原、腫瘍抗原および自己抗原からなる群から選択される、項目40に記載の方法。

(項目42)

前記ワクチンが、核酸、タンパク質、ペプチド、糖タンパク質、炭水化物、融合タンパク質、脂質、糖脂質、炭水化物-タンパク質コンジュゲート；細胞もしくはその抽出物；死細胞もしくは弱毒化細胞、もしくはその抽出物；腫瘍細胞もしくはその抽出物；ウイルス粒子；およびアレルゲンまたはこれらの混合物からなる群から選択される、項目40に記載の方法。

(項目43)

前記抗原が、腫瘍抗原である、項目40に記載の方法。

(項目44)

抗原の量が、体重1kg当たり0.1μg~100mgの範囲で投与される、項目40に記載の方法。

(項目45)

アジュバントの量が、体重1kg当たり10~100μgの範囲である、項目40に記載の方法。

(項目46)

前記アジュバント組成物が、式IのGSLおよび薬学的に許容されるキャリアを含む共製剤化された薬学的に許容される組成物である、項目40に記載の方法。

(項目47)

式IのGSLを含む製造品。

(項目48)

項目1から15のいずれか一項に記載のGSL、および使用説明書を含むキット。