

(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2008-504292

(P2008-504292A)

(43) 公表日 平成20年2月14日 (2008. 2. 14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006. 01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00 1 O 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006. 01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 171 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-518351 (P2007-518351)	(71) 出願人	506361100
(86) (22) 出願日	平成17年6月24日 (2005. 6. 24)		ノバルティス ヴァクシNZ アンド ダ
(85) 翻訳文提出日	平成19年2月13日 (2007. 2. 13)		イアグノスティクス, インコーポレイテ
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/022769		ッド
(87) 国際公開番号	W02006/002422		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 6
(87) 国際公開日	平成18年1月5日 (2006. 1. 5)		0 8 - 2 9 1 6, エミリービル, ホー
(31) 優先権主張番号	60/582, 654		トン ストリート 4 5 6 0
(32) 優先日	平成16年6月24日 (2004. 6. 24)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/588, 096	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成16年7月14日 (2004. 7. 14)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	60/590, 459		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成16年7月22日 (2004. 7. 22)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 免疫増強用の化合物

(57) 【要約】

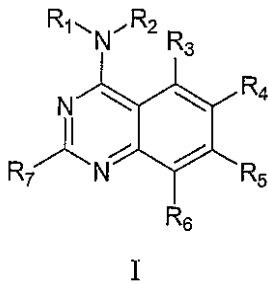
免疫応答を刺激する方法、およびそれに応答する患者を3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、スタウロスポリンアナログ、誘導体化されたピリダジン、クロメン-4-オン、インドリノン、キナゾリン、ヌクレオシドアナログおよび他の低分子で処置する方法を開示する。1つの局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせて3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

被験体において免疫応答を調節する方法であって、式 I :

【化 1】



10

の化合物を投与する工程を包含し、ここで

R_1 は、アルキル、 $\text{—アリール}(R_i)_p$ 、またはヘテロシクリルであり；

R_2 は、H、またはアルキルであるか；あるいは

R_1 および R_2 は、一緒に結合して、 R_{1-2} を形成し；

R_3 は、H、 —CN 、 —OH 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 —NR_a R_b 、 $\text{—C(O)}R_c$ 、 —S(O)_nR_d 、またはヘテロシクリルであり；

R_4 は、H、 —CN 、 —OH 、ハロゲン、アルキル、アリール、 $\text{—O—(CH}_2)_q\text{—}$ R_g 、 $\text{—O—(CH}_2)_q\text{—O—R}_e$ 、 —NR_aR_b 、 —S(O)_nR_d 、またはヘテロシクリル— R_f であり；

R_5 は、H、 —CN 、 —OH 、ハロゲン、アルキル、アリール、 $\text{—O—(CH}_2)_q\text{—}$ R_g 、 $\text{—O—(CH}_2)_q\text{—O—R}_e$ 、 —NR_aR_b 、 —S(O)_nR_d 、またはヘテロシクリルであり；

R_6 は、H、 —CN 、 —OH 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 —NR_a R_b 、 $\text{—C(O)}R_c$ 、 —S(O)_nR_d 、またはヘテロシクリルであり；

R_7 は、H、 —OH 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 —NR_aR_b 、 —S(O)_nR_d 、またはヘテロシクリルであり；

各 R_a および各 R_b は、独立して、H、アルキル、 $\text{—C(O)}\text{アルキル}$ 、 $\text{—C(O)}\text{アリール}$ 、 —CHO 、アリール、ヘテロシクリル、またはアルコキシであるか；あるいは

R_a および R_b は、一緒に結合して、 R_{1-2} を形成し；

各 R_c は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、 —NR_aR_b 、アリール、またはヘテロシクリルであり；

各 R_d は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、または —NR_aR_b であり；

各 R_e は、独立して、H、またはアルキルであり；

R_f は、H、ハロゲン、 —OH 、 —CN 、 $\text{—(CH}_2)_q\text{NR}_aR_h$ 、アルコキシ、 $\text{—C(O)}R_c$ 、 $\text{—(CH}_2)_q\text{CH}_3$ であり；

各 R_g は、独立して、H、ハロゲン、 $\text{—C(O)}R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、または —NR_aR_b であり；

R_h は、H、または $\text{—(CH}_2)_q\text{S(O)}_nR_d$ であり；

各 R_i は、独立して、H、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、または $\text{—O—(CH}_2)_q\text{—R}_g$ であり；

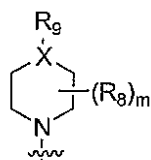
各 n は、独立して、0、1、または2であり；

各 p は、独立して、0、1、2、または3であり；

各 q は、独立して、0、1、または2であり；

R_{1-2} は：

【化 2】



に示すような一般構造を有し、ここで

各 R_8 は、独立して、H、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、または $-S(O)_nR_d$ であって；

各 R_9 は、独立して、H、アルキル、 $-C(O)R_c$ であるか、またはXがO、Sもしくは不在の場合、不在であり； 10

各Xは、独立して、O、S、N、CHであるか、または不在であって、それにより二重結合を形成しており；そして

各mは、独立して、0、1、または2である方法。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_2 が、Hである、方法。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の方法であって、前記 R_1 が、 $-アリール(R_i)_p$ である、方法。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の方法であって、前記 R_1 中のアリールがフェニルであり、該 R_1 中の p が 2 であり、そして該 R_1 中の R_i 基が、共にハロである、方法。 20

【請求項 5】

請求項 3 に記載の方法であって、前記 R_1 中のアリールがフェニルであり、該 R_1 中の p が 2 であり、該 R_1 中の一方の R_i 基がハロであり、そして該 R_1 中の他方の R_i 基が $-O(CH_2)_q-R_g$ である、方法。

【請求項 6】

請求項 5 に記載の方法であって、前記 R_1 中の q が 1 であり、そして該 R_1 中の R_g がハロフェニルである、方法。

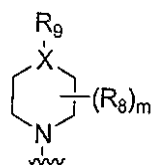
【請求項 7】

請求項 3 に記載の方法であって、前記 R_1 中の p が 1 であり、そして該 R_1 中の R_i がアルキニルである、方法。 30

【請求項 8】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_1 および R_2 が一緒に結合して、 R_{1-2} ：

【化 3】



を形成しており、ここで、 R_8 はHであり、XはNであり、そして R_9 は $-C(O)NH R_b$ である、方法。 40

【請求項 9】

請求項 8 に記載の方法であって、前記 R_9 中の R_b が、 $-フェニル-O-CH_2(CH_3)_2$ である、方法。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_3 および R_6 が、Hである、方法。

【請求項 11】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_4 が、 $-O-(CH_2)_q-R_g$ である、方法。

【請求項 12】

請求項 1 1 に記載の方法であって、前記 R_4 中の q が 1 であり、 R_g が H である、方法。

【請求項 1 3】

請求項 1 1 に記載の方法であって、前記 R_4 中の R_g が、ヘテロシクリルである、方法。

【請求項 1 4】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_4 および R_5 が、それぞれ $-O-(CH_2)_q-O-R_e$ である、方法。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載の方法であって、前記 R_4 および R_5 中の q が、共に 2 であり、該 R_4 および R_5 中の R_e が、共にメチルである、方法。

【請求項 1 6】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_4 がヘテロシクリル $-R_f$ であり、前記 R_5 が H である、方法。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 に記載の方法であって、前記 R_4 中のヘテロシクリルが、フラニルである、方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 に記載の方法であって、前記 R_4 中の R_f が、 $-(CH_2)_q-NHR_h$ である、方法。

【請求項 1 9】

請求項 1 8 に記載の方法であって、前記 R_h が、 $-(CH_2)_q-S(O)_2-CH_3$ である、方法。

【請求項 2 0】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R_5 が、 $-O-(CH_2)_q-R_g$ である、方法。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 に記載の方法であって、前記 R_5 中の R_g が、ヘテロシクリルである、方法。

【請求項 2 2】

請求項 1 2 に記載の方法であって、前記 R_5 が、 $-O-(CH_2)_q-R_g$ である、方法。

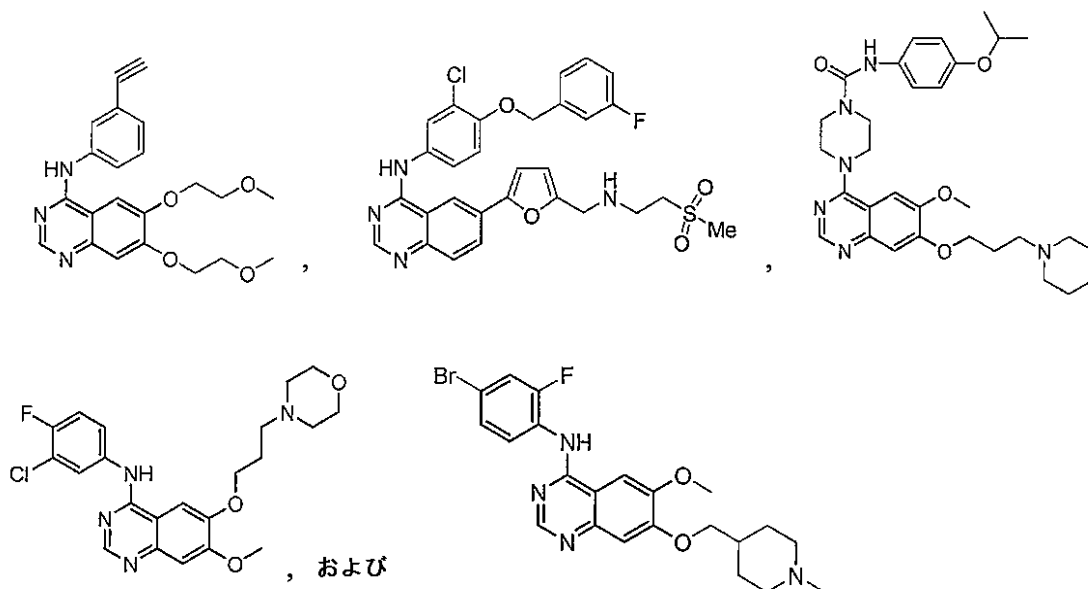
【請求項 2 3】

請求項 2 2 に記載の方法であって、前記 R_5 中の R_g が、ヘテロシクリルである、方法。

【請求項 2 4】

被験体において免疫応答を調節する方法であって：

【化 4】



からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する、方法。

【請求項 25】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R₇ が、H である、方法。

【請求項 26】

請求項 1 に記載の方法であって、前記 R₃、R₆、および R₇ がすべて H である、方法。

【請求項 27】

請求項 1～23 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 R₇ が、H である、方法。

【請求項 28】

請求項 1～23 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記 R₃、R₆、および R₇ がすべて H である、方法。

10

【請求項 29】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記調節が、誘発である、方法。

【請求項 30】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記化合物が、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される、方法。

【請求項 31】

請求項 29 または請求項 30 に記載の方法であって、前記被験体が、癌から寛解している、方法。

【請求項 32】

請求項 29 または請求項 30 に記載の方法であって、前記化合物が、難治性の癌細胞の処置のために投与される、方法。

20

【請求項 33】

請求項 29 または請求項 30 に記載の方法であって、前記化合物が、規則的に投与される、方法。

【請求項 34】

請求項 29 に記載の方法であって、前記被験体が、癌に罹患していない、方法。

【請求項 35】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記化合物が、別の因子と同時投与される、方法。

30

【請求項 36】

請求項 29 に記載の方法であって、前記化合物が、別の因子と同時投与される、方法。

【請求項 37】

請求項 29 に記載の方法であって、前記化合物が、TNF- α レベルを上昇させ得る用量で投与される、方法。

【請求項 38】

請求項 29 または請求項 37 に記載の方法であって、前記化合物が、20 μ M 未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する、方法。

【請求項 39】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記被験体が、自己免疫疾患に罹患している、方法。

40

【請求項 40】

請求項 39 に記載の方法であって、前記自己免疫疾患が、多発性硬化症である、方法。

【請求項 41】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記被験体が、ウイルス感染症に罹患している、方法。

【請求項 42】

請求項 45 に記載の方法であって、前記ウイルス感染症が、HCV、HIV、または HSV である、方法。

【請求項 43】

50

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記被験体が、アレルギーに罹患している、方法。

【請求項 44】

請求項 1～26 のうちのいずれか 1 項に記載の方法であって、前記被験体が、喘息に罹患している、方法。

【請求項 45】

請求項 29 に記載の方法であって、前記誘発が、サイトカイン、ケモカイン、または成長因子の産生を刺激する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(発明の分野)

本発明は、一般的に、被験体において免疫応答を刺激するか、または調節し得る化合物に関する。いくつかの実施形態において、この化合物は、3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、アナログ、誘導体化されたピリダジン、クロメン-4-オン、インドリオン、キナゾリン、ヌクレオシドアナログ、または本明細書中に記載されるような他の低分子である。いくつかのさらなる実施形態において、本発明は、抗原とワクチン療法において使用され得る免疫増強因子との新規の組み合わせを提供する。1つの実施形態における化合物は、増殖性疾患、感染症、自己免疫疾患および／またはアレルギー／喘息に対する免疫療法として使用され得る。

20

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

拡大する疾患の数および多様性ならびにそれぞれの治療的処置の後退によって、新しい治療的アプローチが必要とされる。このようなアプローチは、疾患状態において特定の基質を標的とすることに集中せず、そして疾患に対する免疫応答をより強化することに集中すべきである。好都合なことにヒトにおいては存在しない細菌に特異的な細胞壁を標的するペニシリンの発見以来、現代医薬のモデルは、宿主のシステムに影響せずに疾患状態の基質を排除することであった。不運なことに、ほとんどの療法は、まだ耐性の変異に有効でないままである。癌に適用される場合、アップレギュレートされたキナーゼは、治療開発の標的であった。不運にも、この標的に的中する治療薬は、最近では、Gleevec (登録商標) だけであり、これは単にそのキナーゼ阻害活性だけによるものではないようである。非特許文献 1。

30

【0003】

疾患基質の阻害の代わりか、またはそれに加えて、免疫応答を増強することについての多くの利益（または免疫応答を増強しないことについての不利益）が存在する。1つの利点は、疾患および宿主における基質が、一般的に共通であるが、おそらく疾患状態においてアップレギュレートされることである。例えば、キナーゼを標的とする癌治療薬は、細胞傷害性であり得、そして癌細胞に加えて宿主中の細胞機構を破壊し得る。その後、処置の有効性のために必要な最大耐量(MTD)は、望ましくない副作用をもたらし得、そして患者の免疫応答を弱めさえする。逆に、Gleevec (登録商標) によって認められるように、免疫応答を刺激しながら bcr-abl を阻害する二重作用は、特に NK 細胞に起因して、有効性および耐容性に寄与するようであり、この NK 細胞は、Gleevec (登録商標) の投与によって刺激され、独立して腫瘍の後退に役立つ。癌の退行に対するその相乗的なアプローチは、非常に有効である。あるいは、免疫系を抑制する細胞障害剤(cytotoxics)は、それらが回復に関与する別個の経路を阻害し得るので、疾患状態に対して独立に寄与し得る。

40

【0004】

免疫増強についての別の利点は、耐性の変異によって容易に回避されないプラットフォームを提供することである。したがって、治療標的(例えば、ウイルスのレプリコン中の

50

特定の基質または癌細胞株中のキナーゼ）が、二極化され、そして特異的（宿主細胞の標的化を回避するために必要とされ得る）である場合、疾患状態における単一の点変異は、次世代においてさらに強力な株を生じる薬物による影響を受けない傾向があり得る。

【0005】

身体における特定の免疫応答機構を標的とする薬剤を利用する従来のアプローチに対して抵抗性であるか、またそれによる処置が不完全である疾患を有する患者を処置するための新規の方法および機構が、必要とされる。

【0006】

インビトロで免疫細胞を刺激する基質は、インビボで同様の免疫刺激効果を示す。これらの化合物（例えば、組換えサイトカイン、病原体産物（例えば、毒素、リピド、タンパク質／ペプチド、炭水化物および核酸）および他の哺乳動物由来の免疫刺激分子（例えば、熱ショックタンパク質、免疫複合体およびプロテオグリカン）は全て、インビトロおよびインビボの両方で、炎症誘発性の応答を誘発する。

【0007】

他の強力でない薬剤に対する免疫応答は、アジュバントの使用によって増強され得る。このようなアジュバントは、特定の薬剤または抗原に対する免疫応答を増強し、したがってそれは、医学界における非常に興味深い対象および研究である。歴史的に、古典的なアジュバントは、フロイント完全アジュバントまたはフロイント不完全アジュバント（すなわち、ミコバクテリアによらない）であった。Edmund Coleyは、癌免疫療法についてのColey's毒素の可能性を記載する。他の物質（例えば、鉱油および水酸化アルミニウム）はまた、アジュバントとして使用されてきたが、それらは、常に不利益に苦しむ。例えば、鉱油は、組織刺激作用および潜在的に発癌性であることが公知である。ミョウバン（米国において唯一認可されたアジュバント）はまた、接種部位において肉芽腫を誘発し、さらに細胞媒介性免疫を有効に誘発しない。さらに、現在入手可能な多くのアジュバントは、ヒトにおいて代謝されない成分を含むことに起因して利用が限定されている。したがって、ほとんどのアジュバントは、手間の掛かる手順およびその使用を必要とし、いくつかの場合において、ワクチンおよびアジュバントシステムを処方するための複雑かつ高価な装置を必要とするので調製するのが困難である。

【0008】

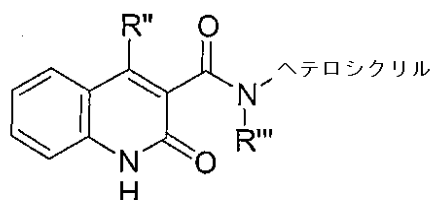
免疫学的アジュバントは、非特許文献2、および非特許文献3に記載される。特許文献において示される種々のワクチンアジュバントに関して特許文献1；特許文献2；および特許文献3も参照のこと。

【0009】

化合物は、発行された特許文献4および特許文献5に、細胞媒介性免疫を増強する薬剤に対応する障害の処置に関して、一般構造(a)：

【0010】

【化5-1】



a

で記載される。

【0011】

免疫刺激性のオリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチドは、特許文献6および特許文献7に記載される。特許文献8は、非メチル化CpGジヌクレオチド(CpG ODN)を含むアジュバントおよび非核酸アジュバントを記載する。特許文献9は、抗原（抗原性

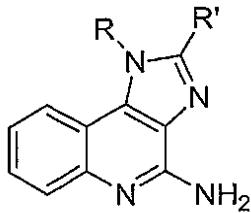
CpG-ODNおよびポリカチオン性ポリマー)を含む組成物を記載する。

【0012】

さらに、発行された特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21、特許文献22および特許文献23は、一般構造(b)：

【0013】

【化5-2】



b

の化合物を開示し、ここでR'は、「免疫応答改変因子(modifier)」として使用するために、HおよびC₁~₈アルキルである。現在この分類の最前線は、レシキモッド(resiquimod)である。強力なサイトカイン刺激因子であるが、レシキモッドは、ウイルスにおいて機構の直接的な阻害を示さない。結果として、そのウイルス感染における有効性は、大きく減少し得る。それにもかかわらず、直接的な抗ウイルス活性によらずにレシキモッドがHSV感染を寛解させ得るという事実は、免疫増強による処置の有効性を示す。

【0014】

存在する癌療法の多くは標的化した細胞傷害性に集中し、理想的には、癌細胞株を根絶する一方で、正常細胞をインタクトなままにする。不運にも、特定の薬物についての癌細胞標的は、癌細胞においてアップレギュレートされるが、代表的に、正常な非発癌細胞中に存在する。その後、処置のための高い薬物濃度によって、健康な細胞が損傷を受け、それによって一般的な健康状態および免疫応答に影響を及ぼし、そして毒性(例えば、粘膜炎、口内炎、摂食障害、嘔吐、過敏症、神経毒性、発癌および/または変異原性)を引き起こす。さらに、細胞障害性薬物は、代表的に、速い増殖速度を有する癌に対してのみ有効であり、それらの適応性および有効な患者集団を限定する。

【0015】

毒性および弱められた免疫応答の問題の組み合わせは、療法の進行に伴って、処置に対して抵抗性の発癌細胞の画分の増加を増加させ得る。首尾よく処置するために(対症療法よりも)、癌細胞の全てが患者から除去される必要がある。この薬物が作用の標的とされる機構において非常に選択的である場合、癌細胞の生存が細胞の機構において単一の標的とされる点を改変することのみに依存するので、薬物耐性の可能性は増加する。

【0016】

薬物レジメンは、これらの細胞傷害性薬物の「最大耐量」(MTD)で処置することによって、可能な限り多くの腫瘍細胞を殺傷するように設計されてきた。毒性と有効性のバランスをとるために、従来の投薬スケジュールは、MTDにおいてか、またはMTD付近における細胞傷害性薬剤、および正常組織を回復させるための休薬期間を有する間欠的な適用を必要とする。多くのこのような化学療法レジメンは、初期において有効であり、腫瘍の退行を生じるが、最終的に、細胞傷害性薬物に対して抵抗性である活動的な癌に頻繁に認められる再発を生じる。

【0017】

その後、免疫応答を刺激しつつ、毒性を回避するのに十分低い用量で機能する、複数の作用メカニズムを有する変更されたレジメンが、有益である。このようなレジメンは、迅速に増殖する腫瘍細胞株を有する患者ならびに低い増殖速度および/または寛解にある患者において使用され得る。なぜなら、毒性が低く、そして免疫系の機能性が、抑制されることと対照的に増強されるからである。

- 【特許文献1】米国特許第4, 806, 352号明細書
- 【特許文献2】米国特許第5, 026, 543号明細書
- 【特許文献3】米国特許第5, 026, 546号明細書
- 【特許文献4】米国特許第4, 547, 511号明細書
- 【特許文献5】米国特許第4, 738, 971号明細書
- 【特許文献6】国際公開第98/55495号パンフレット
- 【特許文献7】国際公開第98/16247号パンフレット
- 【特許文献8】米国特許出願第2002/0164341号明細書
- 【特許文献9】米国特許出願第2002/0197269号明細書
- 【特許文献10】米国特許第4, 689, 338号明細書 10
- 【特許文献11】米国特許第5, 389, 640号明細書
- 【特許文献12】米国特許第5, 268, 376号明細書
- 【特許文献13】米国特許第4, 929, 624号明細書
- 【特許文献14】米国特許第5, 266, 575号明細書
- 【特許文献15】米国特許第5, 352, 784号明細書
- 【特許文献16】米国特許第5, 494, 916号明細書
- 【特許文献17】米国特許第5, 482, 936号明細書
- 【特許文献18】米国特許第5, 346, 905号明細書
- 【特許文献19】米国特許第5, 395, 937号明細書
- 【特許文献20】米国特許第5, 238, 944号明細書 20
- 【特許文献21】米国特許第5, 525, 612号明細書
- 【特許文献22】国際公開第99/29693号パンフレット
- 【特許文献23】米国特許出願第09/361, 544号明細書
- 【非特許文献1】Borgら、「J. Clin. Invest.」、2004年、第114巻、p. 379-388.
- 【非特許文献2】Derek T O'HaganおよびNicholas M. Valiante、「Current Status of Immunological Adjuvants」、Ann. Rev. Immunol.、1986年、第4巻、p. 369-388
- 【非特許文献3】「Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems」 30
- 【発明の開示】
- 【課題を解決するための手段】
- 【0018】
- したがって、本発明の目的は、免疫能の減少によって特徴付けられる疾患（特に、癌）に対する処置のために、単独かまたは別の薬剤との組み合わせにおいて、低分子免疫増強剤に関する新規の投薬レジメンを提供することであり、このレジメンは、癌細胞株の生存に不可欠な基質および宿主の免疫増強に不可欠な基質の両方を標的とし、その患者が減少した化合物の用量における対症療法および治療的療法による利益を受けことを可能にする。
- 40
- 【0019】
- 本発明はまた、サイトカインおよび／またはTNF- α を調節する能力を有する化合物に対応する自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症およびクローン病）を含む他の免疫の欠損または異常によって特徴付けられる疾患状態の処置のための、個別の治療剤および予防剤の提供を追求する。この必要性は、低分子免疫増強因子（SMIP）によって満たされ得る。なぜなら、低分子プラットフォームは、免疫調節因子の治療係数を増加させるのに必要な免疫応答の選択的操作に対して多様な化合物を提供するからである。
- 【0020】
- さらに、ヒトの免疫細胞におけるサイトカイン産生のレベルおよび／またはプロフィールを変化させる多様な能力を有する新規の化合物を提供することが、望まれる。構造的な
- 50

相違を有する化合物は、多くの場合、作用の異なる機構、または患者に投与されたときに効力を調節し、そして副作用を低下させる、標的（例えば、樹状細胞）に対する、より高い特異性によって所望の応答を誘発する。

【0021】

さらに、ヒトの免疫細胞におけるサイトカイン産生のレベルおよび／またはプロフィールを変化させる多様な能力を有する新規であり唯一の作用剤を提供することが、望まれる。構造的な相違を有する化合物は、多くの場合、異なる作用機構、または患者に投与されたときに効力を調節し、そして副作用を低下させる、標的（例えば、樹状細胞）に対する、より高い特異性によって所望の応答を誘発する。

【0022】

細胞分裂停止性の基質の免疫抑制効果は、その基質を、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、乾癬および特定のリュウマチ性疾患）の療法において有用にする。不運にも、それらの有益な効果は、非常に低い投薬量および／または処置の中断を必要とさせる重篤な副作用と比較検討されなければならない。

【0023】

本発明の1つの目的は、従来の細胞分裂停止剤（cytostatics）（例えば、ビンクリスチン、メトトレキセート、シスプラチンなど）と比較して、顕著に改良された細胞分裂停止効果または細胞傷害効果を生じる、薬剤または活性基質の組み合わせを提供することである。それに関して、上昇した有効性と、副作用および治療用量の大きな減少とを兼ね備える化学療法が、提供され得る。したがって、公知の細胞分裂停止性薬物の治療上の有効性が、増加する。また、化学療法による処置に対して非感受性である特定の細胞株は、活性基質の組み合わせを適用することによって感受性になり得る。

【0024】

本発明はまた、サイトカインおよび／もしくはTNF- α を調節する能力を有する化合物に対応する自己免疫疾患ならびにウイルス感染および細菌感染（例えば、とりわけ、多発性硬化症、クローン病、HIV、HSV、およびHCV）を含む、他の免疫の欠損もしくは異常、または感染によって特徴付けられる疾患状態の処置のための、個別の治療剤および予防剤の提供を追求する。

【0025】

減少した毒性を有し、ウイルス感染に対する天然の宿主防御を増強するために働き得る治療は、非常に有益である。本発明は、このような治療剤を提供し、そして他の関連する利益をさらに提供する。

【0026】

（発明の要旨）

1つの局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせて3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオンを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。第1の局面に従って、本発明は、癌、感染症、アレルギー、および喘息の処置に使用するために、薬学的組成物としての3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオンをさらに提供する。より具体的には、本発明は、抑制された免疫系を有する患者における疾患の処置のために、3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオンを提供する。より低い用量における癌の処置のために、3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオンは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

【0027】

アジュバントとして、3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物は、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

10

20

30

40

50

【0028】

免疫治療剤として、3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物は、単独か、または慢性的な感染（例えば、HIV、HCV、HBV、HSV、およびH. pylori）を処置するための他の療法（例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原）、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0029】

免疫治療剤として、3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物はまた、単独、または他の抗癌療法（例えば、化学療法剤、mAbまたは他の免疫増強因子）との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン（例えば、IL-12、TNFまたはIFN）を誘発する能力を有する特定の3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオンは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物は、例えば、BCG、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物は、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物はまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗Th2／2型サイトカインの量で使用され得る。

【0030】

本発明の1つの局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が、提供され、ここで公知の抗癌剤が3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオン化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つの3，4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2，5-ジオンとmAbまたは抗原とを含む有効用量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、mAbまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

【0031】

本発明の第1の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、US SN 10/814, 480、US SN 10/762, 873、US SN 60/582, 654およびUS SN 10/748, 071（これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される）に開示される。

【0032】

第2の局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせてインドリノンを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。本発明の第2の局面に従って、本発明は、癌、感染症、アレルギー、および喘息の処置において使用するために、薬学的組成物としてのインドリノンをさらに提供する。より具体的には、本発明は、抑制された免疫系を有する患者における疾患の処置のために、インドリノンを提供する。より低い用量における癌の処置のために、インドリノンは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

【0033】

アジュバントとして、インドリノン化合物は、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

【0034】

免疫治療剤として、インドリノン化合物は、単独か、または慢性的な感染（例えば、H I V、H C V、H B V、H S V、およびH. p y l o r i）を処置するための他の療法（例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原）、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0035】

免疫治療剤として、インドリノン化合物はまた、単独、または他の抗癌療法（例えば、化学療法剤、m A bまたは他の免疫増強因子）との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン（例えば、I L-12、T N FまたはI F N）を誘発する能力を有する特定のインドリノンは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。インドリノン化合物は、例えば、B C G、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。インドリノン化合物は、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。インドリノン化合物はまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗T h 2／2型サイトカインの量で使用され得る。

10

【0036】

本発明の第2の局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が、提供され、ここで公知の抗癌剤がインドリノン化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つのインドリノンとm A bまたは抗原とを含む有効用量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、m A bまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

20

【0037】

本発明の第2の局面の好ましいS M I Pとしては、インドリノン組成物（特に、N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-（（5-フルオロ-2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-2, 4-ジメチル-1 H-ピロール-3-カルボキサミド；3-（（3, 5-ジメチル-1 H-ピロール-2-イル）メチレン）インドリン-2-オン；3-（2, 4-ジメチル-5-（（2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-1 H-ピロール-3-イル）プロパン酸；および3-（3, 5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン）-5-インドインドリン-2-オン）が挙げられる。

30

【0038】

本発明の第2の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、U S S N 10/814, 480、U S S N 10/762, 873、およびU S S N 10/748, 071（これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される）に開示される。

【0039】

第3の局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせてクロメン-4-オンを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。本発明の第3の局面は、癌、感染症、アレルギー、および喘息の処置において使用するために、薬学的組成物としてのクロメン-4-オンをさらに提供する。より具体的には、本発明は、抑制された免疫系を有する患者における疾患の処置のために、クロメン-4-オンを提供する。より低い用量における癌の処置のために、クロメン-4-オンは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

40

【0040】

アジュバントとして、クロメン-4-オン化合物は、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

【0041】

50

免疫治療剤として、クロメンー４－オン化合物は、単独か、または慢性的な感染（例えば、H I V、H C V、H B V、H S V、およびH. p y l o r i）を処置するための他の療法（例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原）、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0042】

免疫治療剤として、クロメンー４－オン化合物はまた、単独、または他の抗癌療法（例えば、化学療法剤、m A bまたは他の免疫増強因子）との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン（例えば、I L－12、T N FまたはI F N）を誘発する能力を有する特定のクロメンー４－オンは、免疫応答をより良性的続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。クロメンー４－オン化合物は、例えば、B C G、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。クロメンー４－オン化合物は、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。クロメンー４－オン化合物はまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗T h 2／2型サイトカインの量で使用され得る。

【0043】

本発明の第3の局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が、提供され、ここで公知の抗癌剤がクロメンー４－オン化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つのクロメンー４－オンとm A bまたは抗原とを含む有効量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、m A bまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

【0044】

本発明の第3の局面の好ましいS M I Pとしては、クロメンー４－オン組成物（特に、2－（2－クロロフェニル）－2，3－ジヒドロ－5，7－ジヒドロキシ－8－（3－ヒドロキシ－1－メチルピペリジン－4－イル）クロメンー４－オン；5，7－ジヒドロキシ－3－（4－ヒドロキシフェニル）－4 H－クロメンー４－オン；および2，3－ジヒドロ－5，7－ジヒドロキシ－6－メトキシ－2－（3，4－ジメトキシフェニル）クロメンー４－オン）が挙げられる。

【0045】

本発明の第3の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、U S S N 10／814，480、U S S N 10／762，873、U S S N 60／582，654およびU S S N 10／748，071（これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される）に開示される。

【0046】

第4の局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせて誘導体化されたピリダジンを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。本発明の第4の局面に従って、本発明は、癌、感染症、アレルギー、および喘息の処置において使用するために、薬学的組成物としての誘導体化されたピリダジンをさらに提供する。より具体的には、本発明は、抑制された免疫系を有する患者における疾患の処置のために、誘導体化されたピリダジンを提供する。より低い用量における癌の処置のために、誘導体化されたピリダジンは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

【0047】

アジュバントとして、誘導体化されたピリダジン化合物は、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

【0048】

免疫治療剤として、誘導体化されたピリダジン化合物は、単独か、または慢性的な感染

(例えば、H I V、H C V、H B V、H S V、およびH. p y l o r i)を処置するための他の療法(例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原)、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0049】

免疫治療剤として、誘導体化されたピリダジン化合物はまた、単独、または他の抗癌療法(例えば、化学療法剤、m A bまたは他の免疫増強因子)との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン(例えば、I L-12、T N FまたはI F N)を誘発する能力を有する特定の誘導体化されたピリダジンは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。誘導体化されたピリダジン化合物は、例えば、B C G、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。誘導体化されたピリダジン化合物は、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。誘導体化されたピリダジン化合物はまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗T h 2／2型サイトカインの量で使用され得る。

10

【0050】

本発明の第4の局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が提供され、ここで公知の抗癌剤が、誘導体化されたピリダジン化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つの誘導体化されたピリダジンとm A bまたは抗原とを含む有効量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、m A bまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

20

【0051】

本発明の第4の局面の好ましいS M I Pとしては、誘導体化されたピリダジン組成物(特に、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)が挙げられる。

【0052】

本発明の第4の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、U S S N 10/814,480、U S S N 10/762,873、U S S N 60/582,654、米国特許第6,258,812号およびU S S N 10/748,071(これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される)に開示される。

30

【0053】

第5の局面において、本発明は、抗原または他の因子と組み合わせてスタウロスポリンアナログを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。本発明の第5の局面は、癌、感染症、アレルギー、および喘息の処置において使用するために、薬学的組成物としてのスタウロスポリンアナログをさらに提供する。より具体的には、本発明は、抑制された免疫系を有する患者における疾患の処置のために、スタウロスポリンアナログを提供する。より低い用量における癌の処置のために、スタウロスポリンアナログは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

40

【0054】

アジュバントとして、スタウロスポリンアナログ化合物は、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

【0055】

免疫治療剤として、スタウロスポリンアナログ化合物は、単独か、または慢性的な感染(例えば、H I V、H C V、H B V、H S V、およびH. p y l o r i)を処置するための他の療法(例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワ

50

クチン抗原)、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0056】

免疫治療剤として、スタウロスポリンアナログはまた、単独、または他の抗癌療法（例えば、化学療法剤、mAbまたは他の免疫増強因子）との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン（例えば、IL-12、TNFまたはIFN）を誘発する能力を有する特定のスタウロスポリンアナログは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。スタウロスポリンアナログ化合物は、例えば、BCG、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。スタウロスポリンアナログ化合物は、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。スタウロスポリンアナログ化合物はまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗Th2／2型サイトカインの量で使用され得る。

10

【0057】

本発明の第5の局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が、提供され、ここで公知の抗癌剤がスタウロスポリンアナログ化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つのスタウロスポリンアナログとmAbまたは抗原とを含む有効用量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、mAbまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

20

【0058】

本発明の第5の局面の好ましいSMIPとしては、スタウロスポリンアナログ組成物（特に、9, 13-エポキシ-1H, 9H-ジインドロ[1, 2, 3-gh:3', 2', 1'-lm]ピロロ[3, 4-j][1, 7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2, 3, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-11, 12-ジヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル; 9, 13-エポキシ-1H, 9H-ジインドロ[1, 2, 3-gh:3', 2', 1'-lm]ピロロ[3, 4-j][1, 7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2, 3, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル; 9, 13-エポキシ-1H, 9H-ジインドロ[1, 2, 3-gh:3', 2', 1'-lm]ピロロ[3, 4-j][1, 7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2, 3, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ); 9, 13-エポキシ-1H, 9H-ジインドロ[1, 2, 3-gh:3', 2', 1'-lm]ピロロ[3, 4-j][1, 7]ベンゾジアゾニン-1-オン; 2, 3, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ); 9, 12-エポキシ-1H-ジインドロ[1, 2, 3-fg:3', 2', 1'-kl]ピロロ[3, 4-i][1, 6]ベンゾジアゾシン-1-オン、2, 3, 9, 10, 11, 12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル; およびベンズアミド、N-[(9S, 10R, 11R, 13R)-2, 3, 10, 11, 12, 13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9, 13-エポキシ-1H, 9H-ジインドロ[1, 2, 3-gh:3', 2', 1'-lm]ピロロ[3, 4-j][1, 7]ベンゾジアゾニン-11-イル]-N-メチル)が挙げられる。

30

40

【0059】

本発明の第5の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、US SN 10/814, 480、US SN 10/762, 873、US SN 60/582, 654、およびUS SN 10/748, 071（これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される）に開示される。

【0060】

第6の局面において、本発明は、ヌクレオシドアナログを、単独か、または抗原／他の

50

因子と組み合わせて投与することに基づく、新規の免疫増強因子、免疫原性組成物およびワクチンを投与する新規の方法を提供する。本発明の第6の局面は、感染症の処置において使用するための組成物、新規化合物および薬学的組成物をさらに提供する。

【0061】

本発明の第6の局面の方法および組成物において使用されるヌクレオシドアナログは、安価に生産され、そして容易に投与される。それらは、既存の免疫刺激剤と比較して、より優れた特異性についての可能性を有し、従って改良された有効性のプロフィールおよび安全性のプロフィールを提供する。

【0062】

アジュバントとして、ヌクレオシドアナログは、多くの抗原および送達システムと組み合わされて、最終的なワクチン生成物を形成する。

10

【0063】

免疫治療剤として、ヌクレオシドアナログは、単独か、または慢性的な感染（例えば、カポジ肉腫、肛門性器のいぼ、HIV、HCV、SARS、HBV、HPV、HSV、およびH. pylori）を処置するための他の療法（例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原）、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

【0064】

本発明のヌクレオシドアナログは、例えば、プロテアーゼ、レプリカーゼ、DNAポリメラーゼ、および／またはRNAポリメラーゼのような、ウイルスまたは疾患状態における基質を標的とする。

20

【0065】

さらに、1型サイトカイン（例えば、IL-12、TNFまたはIFN）を誘発する能力を有する特定のヌクレオシドアナログは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。ヌクレオシドアナログは、例えば、BCG、コレラ、ペスト、腸チフス、B型肝炎感染、インフルエンザ、不活性化ポリオ、狂犬病、麻疹、ムンプス、風疹、経口ポリオ、黄熱病、百日咳、ジフテリア、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌感染、および肺炎球菌感染の処置に使用され得る。ヌクレオシドアナログは、癌の処置のために、抗細胞増殖性の有効量で使用され得る。ヌクレオシドアナログはまた、アレルギー性／喘息性の免疫応答の逸脱に対して、抗Th2／2型サイトカインの量で使用され得る。

30

【0066】

本発明の第6の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、US SN 10/814, 480、US SN 10/762, 873、US SN 60/582, 654、およびUS SN 10/748, 071（これらは、あたかも本明細書中に完全に示されるかのように参考として援用される）に開示される。

【0067】

本明細書中に記載れる化合物および組成物を製造する方法が、提供され、そしてこの方法は、本発明の範囲内に含まれることが企図される。表1の化合物、または詳細な説明の第四項の式I、式II、もしくは式IIIによって包含される化合物のいずれか1つを含む薬学的組成物が、さらに提供される。

40

【0068】

第7の局面において、本発明は、抗原もしくは他の因子と組み合わせて、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ（alvocidib）、ゲニステイン、DA-9601、アビシン（avicine）、ドセタキセル、IM 862、SU 101、またはテトラチオモリブデートを投与することに基づいて、免疫原性組成物、およびワクチンを投与する新規の方法を提供する

50

。本発明の第7の局面は、免疫抑制に関連するか、または免疫抑制と併発する疾患（例えば、癌、感染症、アレルギー、および喘息）の処置において使用するために、薬学的組成物としてのフェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、またはテトラチオモリブデートのうちの1つをさらに提供する。弱毒化した用量における癌の処置のために、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートは、それらが癌の経路に関連する基質を独立して標的化する一方で、別に、被験体において免疫応答を誘発し、それによって疾患状態の異なる様式を攻撃することによって機能するという点で、既存の療法に勝る。

10

【0069】

アジュバントとして、SMIP化合物（すなわち、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、またはテトラチオモリブデート）は、多くの抗原および送達システムと組み合わせられて、最終的なワクチン生成物を形成する。

20

【0070】

免疫治療剤として、SMIP化合物は、単独か、または自己免疫疾患、慢性的な感染（例えば、HIV、HCV、HBV、HSV、およびH. pylori）を処置するための他の療法（例えば、抗ウイルス因子、抗細菌因子、他の免疫調節因子または治療的なワクチン抗原）、および腫瘍増殖を減少させるための医薬と組み合わせて使用される。

30

【0071】

より具体的に、本発明の第7の局面の1つの実施形態は、以下の疾患の1つを処置するために、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を提供する：細菌性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患およびウイルス性疾患、精神病、中枢神経系抑制剤、アルコールの常習によってもたらされる障害（disturbance）、および呼吸器系、CNS、泌尿器系、リンパ系、生殖系、または消化器系の障害（disorder）。

40

【0072】

免疫治療剤として、SMIP化合物はまた、単独、または他の抗癌療法（例えば、化学療法剤、mAbまたは他の免疫増強因子）との組み合わせのいずれかで、癌の処置に使用され得る。さらに、1型サイトカイン（例えば、IL-12、TNFまたはIFN）を誘発する能力を有するフェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホ

50

シン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、またはテトラチオモリブデートは、免疫応答をより良性の続発症に導く能力に起因して、アレルギーまたは喘息の処置に有用であり得る。

【0073】

本発明の第7の局面の好ましい実施形態において、癌を処置する方法が、提供され、ここで公知の抗癌剤がSMIP化合物と併用されて、被験体において腫瘍増殖を減少させる。腫瘍細胞増殖を阻害する方法が、提供され、この方法は、少なくとも1つのSMIPとMa bまたは抗原とを含む有効用量の組み合わせを被験体に投与する工程を包含し、ここでこの組み合わせは、Ma bまたは抗原が個別に投与される場合よりも、このような細胞増殖を阻害するのにより有効である。

【0074】

本発明の第7の局面の好ましいSMIPとしては、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、またはテトラチオモリブデートの組成物、および以下の特許および特許出願において開示されるアナログが挙げられる：米国特許第4, 323, 581号、米国特許第6, 258, 812号、WO 98/35958、WO 01/60814、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、WO 03/24978、WO 03/04505、米国特許第5, 780, 454号、US 2003134846、WO 97/21701、米国特許第5, 621, 100号、WO 01/32651、WO 02/16351、米国特許第6, 727, 256号、WO 02/02552、米国特許第5, 457, 105号、米国特許第5, 616, 582号、米国特許第5, 770, 599号、米国特許第5, 747, 498号、WO 96/30347、米国特許第2003171303号、WO 97/20842、WO 99/02162、WO 95/17182、WO 01/79255、WO 89/07105、米国特許第5, 439, 936号、WO 94/18151、WO 97/42949、WO 98/13344、米国特許第5, 554, 519号、WO 98/04541、米国特許第6, 025, 387号、US 2004073044、WO 02/62826、WO 04/06834、米国特許第6, 331, 555号、およびWO 01/60814。それらは、既存のレジメンより減少された投薬量で投与される。より具体的に、第7の局面の好ましい化合物としては、上述の参照中の式Iによって包含されるものが挙げられる。

【0075】

本発明の第7の局面において有用であることが企図されるさらなる実施形態、方法および組成物は、US SN 10/814, 480、US SN 10/762, 873、およびUS SN 10/748, 071に開示される。

【0076】

本発明のいくつかの局面のさらなる実施形態は、詳細な説明に記載されるものを含む。

【発明を実施するための最良の形態】

【0077】

(発明の詳細な説明)

本発明の局面のそれぞれにおいて、特定の式(例えば、式(I))の「化合物を投与する工程を包含する、患者において免疫応答を調節する方法」は、「患者において免疫応答を調節する医薬の製造における式(I)の化合物の使用」に置換され得る。他の実施形態において、これらの化合物は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための医薬の製造において使用される。他の実施形態において、これらの化合物は、アジ

ュバントとして使用するための医薬の製造において使用される。本発明の好ましい化合物としては、本発明の局面において記載される特定の式を有するものが挙げられる。

【0078】

他の実施形態は、同時の別々の投与または連続的な投与についての、式（I）の化合物および別の因子の使用を提供する。より特定の実施形態において、他の因子は、抗原である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0079】

他の実施形態は、式（I）の化合物を含む（a）第1の薬学的因子；および（b）第2の薬学的因子を含む薬学的調製物またはシステムを提供し、ここでこの第1の因子および第2の因子は、混合物または別個の組成物のいずれかである。より特定の実施形態において、この第2の因子は、抗原である。より具体的に、この因子は、同時の別々の投与または連続的な投与のための因子である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0080】

式I-LのSMIPを含む（a）第1の薬学的因子；および（b）第2の薬学的因子を備えるキット。より特定の実施形態において、この第2の因子は、抗原である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0081】

別の実施形態は、併用医薬の製造における式（I）の化合物および他の因子の使用を提供する。より特定の実施形態において、この他の因子は、抗原である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0082】

別の実施形態は、医薬の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、ここでこの医薬は、別の因子と同時投与される。より特定の実施形態において、この第2の因子は、抗原である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0083】

別の実施形態は、医薬の製造における抗原の使用を提供し、ここでこの医薬は、式（I）の化合物と同時投与される。

【0084】

上記2つの因子は、好ましくは相互に4時間以内に投与される。

【0085】

別の実施形態は、医薬の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、ここでこの医薬は、別の因子によって前処置された患者に対する投与のための医薬である。より特定の実施形態において、この第2の因子は、抗原である。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用であ

10

20

30

40

50

る。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

【0086】

別の実施形態は、医薬の製造における抗原の化合物の使用を提供し、ここでこの医薬は、式（I）の化合物によって前処置された患者に対する投与のための医薬である。この前処置は、最近（例えば、その医薬の投与の24時間前以内）であっても、中間（例えば、24時間より前であるが、4週間以内）であっても、より離れていても（例えば、少なくとも4週間前）、非常に離れていても（例えば、少なくとも6ヶ月前）よく、これらの時間は、最も近い前処置に言及する。この患者は、前処置において投与された薬学的因子による処置に対して不応性であり得る。別のより特定の実施形態において、この使用は、患者において免疫応答を調節するための使用である。別の実施形態において、この使用は、感染症、自己免疫疾患、アレルギー、または癌を処置するための使用である。別の実施形態において、この使用は、アジュバントとしての使用である。

10

【0087】

別の実施形態は、医薬の製造における式（I）の化合物の使用を提供し、ここでこの医薬は、別の因子による処置に対して抵抗性である腫瘍または感染を有する患者に対する投与のための医薬である。

【0088】

（第一項－発明の第1の局面－免疫増強用のキナゾリン）

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

20

【0089】

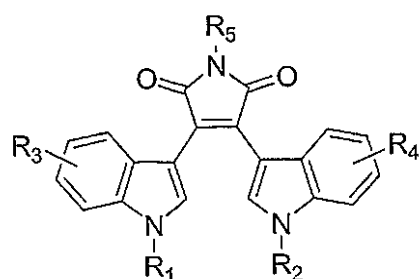
本発明の第1の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

【0090】

本発明の第1の局面の1つの実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を含み、この方法は式I：

【0091】

【化6】



I

30

の化合物を投与する工程を包含し、ここで

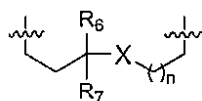
40

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-C(O)R_c$ 、またはヘテロシクリルであるか；あるいは

R_1 および R_2 は一緒になって、部分式 (sub formula) Ia：

【0092】

【化7】



Ia

50

にある架橋を形成し、その結合は

【0093】

【化8】

~~~~~

が交差する結合において達成されており；

$R_3$  および  $R_4$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_pR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R_5$  は、H、またはアルキルであり；

$R_6$  は、H、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、またはアルキルであり；

$R_7$  は、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_pR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

Xは、 $-CH(R_e)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-N(R_f)-$ であり；

各  $R_a$  および各  $R_b$  は、独立して、H、アルキル、 $-C(O)R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、またはアルコキシであり；

各  $R_c$  は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ （アルキル）、 $-N$ （アルキル） $_2$ 、アリール、またはヘテロシクリルであり；

各  $R_d$  は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、または $-NR_aR_b$  であり；

$R_e$  は、H、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-C(O)R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$  であり；

n は、0、1、または2であり；

各 p は、独立して、0、1、または2であり；

各 q は、独立して、0、1、または2である。

【0094】

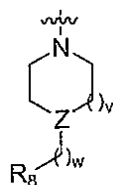
$R_5$  がHである別の実施形態を提供する。さらに別のより特定した実施形態において、 $R_3$  および  $R_4$  は、共にHである。さらに別のより特定した実施形態において、 $R_1$  は、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルであり、 $R_2$  は、ヘテロシクリルである。

【0095】

別のより特定した実施形態において、 $R_2$  は、部分式  $R_{2a}$ ：

【0096】

【化9】



$R_{2a}$

にあるように規定され、その結合は

【0097】

【化10】

~~~~~

が交差する結合において達成されており；

Zは、N、O、S、またはCHであるが、ただしZがOまたはSである場合、wは0であって、 R_8 は不在であり；

R_8 は、不在、アリール、またはヘテロシクリルであり；

v は、0、1、または2であり；そして

10

20

30

40

50

wは、0、1、または2である。

【0098】

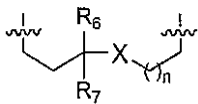
その別の実施形態において、Zは、Nである。さらに別のより特定した実施形態において、wおよびvは、共に1である。さらに別のより特定した実施形態において、R₈は、ピリジルである。

【0099】

その別の異なる実施形態において、R₁およびR₂は一緒になって、部分式Ia：

【0100】

【化11】



Ia

10

にある架橋を形成しており、その結合は

【0101】

【化12】

~~~~~

が交差する結合において達成されている。

【0102】

20

部分式Iaの別のより特定した実施形態において、R<sub>6</sub>は、Hである。部分構造Iaの別のより特定した実施形態において、nは、1である。

【0103】

部分構造Iaの別のより特定した実施形態において、Xは、Oである。部分構造Iaのさらに別のより特定した実施形態において、R<sub>7</sub>は、-CH<sub>2</sub>-NH（アルキル）、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH（アルキル）、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N（アルキル）<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>-N（アルキル）<sub>2</sub>である。その好ましい実施形態において、該R<sub>7</sub>に関するアルキルは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルである。

【0104】

30

部分構造Iaの別のより特定した実施形態において、Xは、-CH<sub>2</sub>-である。部分構造Iaのさらに別のより特定した実施形態において、R<sub>7</sub>は、-CH<sub>2</sub>-NH（アルキル）、-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH（アルキル）、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N（アルキル）<sub>2</sub>、または-CH<sub>2</sub>-N（アルキル）<sub>2</sub>である。部分構造Iaの好ましい実施形態において、該R<sub>7</sub>に関するアルキルは、メチル、エチル、プロピル、またはイソプロピルである。

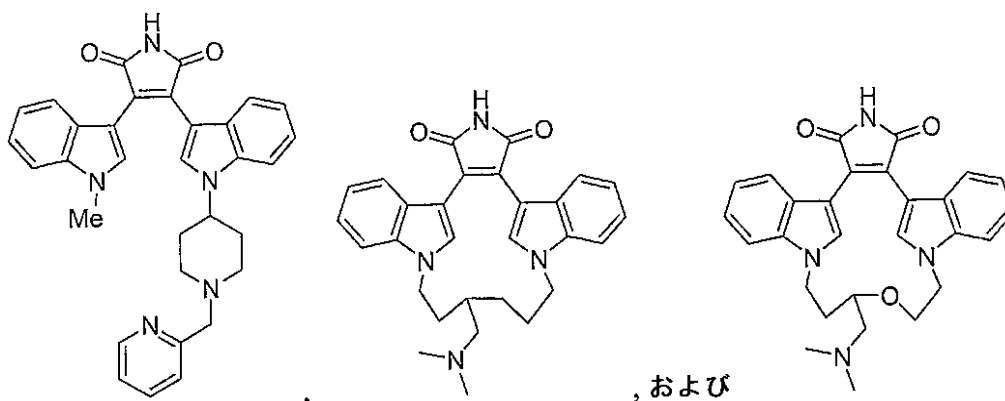
【0105】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は：

【0106】

40

## 【化 1 3】



10

からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。

## 【0107】

任意の上記方法のより特定した実施形態において、前記調節は、誘発である。別の実施形態において、該誘発は、サイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子の産生を刺激する。

## 【0108】

別の実施形態において、前記化合物は、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される。

## 【0109】

別の実施形態において、前記被験体は、癌から寛解している。

20

## 【0110】

別の実施形態において、前記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。

## 【0111】

別の実施形態において、前記化合物は、規則的に投与される。

## 【0112】

別の実施形態において、被験体は、癌に罹患していない。

## 【0113】

別の実施形態において、前記化合物は、別の因子と同時投与される。

## 【0114】

別の実施形態において、前記化合物は、TNF- $\alpha$  レベルを上昇させ得る用量で投与される。

30

## 【0115】

別の実施形態において、前記化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

## 【0116】

別の実施形態において、被験体は、自己免疫疾患に罹患している。さらに、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、またはクローン病である。

## 【0117】

別の実施形態において、前記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。

40

## 【0118】

別の実施形態において、前記ウイルス感染症は、HCV、HIV、またはHSVである。

## 【0119】

別の実施形態において、前記被験体は、アレルギーに罹患している。

## 【0120】

別の実施形態において、前記被験体は、喘息に罹患している。

## 【0121】

別の実施形態において、被験体は、前癌性病変（例えば、光線性角化症、異型母斑もしくは形成異常母斑、または前癌状態の黒子）に罹患している。別の実施形態において、被

50

験体は、異常細胞増殖、例えば、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖糖尿病網膜症（PDR）、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、血管形成、または内毒素性ショックと関連する疾患に罹患している。

#### 【0122】

別の実施形態は、任意の前記式 I の化合物または実施形態を含む薬学的組成物を提供する。

#### 【0123】

別の実施形態において、被験体は、前癌性病変（例えば、光線性角化症、異型母斑もしくは形成異常母斑、または前癌状態の黒子）に罹患している。

10

#### 【0124】

さらに、本発明は前述の実施形態のあらゆる可能な組み合わせを包含することが企図される。

#### 【0125】

3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物は、治療への応用において、例えば、癌または感染性疾患を処置するために、抗原の有無に関わらず使用され得る。この3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物はまた、異なる治療的応用において、他の治療因子（例えば、抗ウイルス因子、およびモノクローナル抗体）と組み合わせて使用され得る。

#### 【0126】

20

患者において免疫刺激作用を誘発する方法の1つの好ましい実施形態は、免疫応答（例えば、細胞媒介性免疫応答）を刺激するのに有効な量でワクチン、およびそのワクチンへの免疫応答（例えば、細胞媒介性免疫応答）を増強するのに有効な量でワクチンアジュバントとして3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物を含む免疫原性組成物を投与することを対象とする。

#### 【0127】

前記疾患を処置するのに有用であると预期される、3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物と組み合わせる薬剤としては、当該技術分野において周知である薬剤（例えば、麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗癲癇薬、解熱消炎剤、刺激剤、覚醒剤（wake amine）、抗パーキンソン薬、精神神経症用薬剤、中枢神経系用薬剤、骨格筋弛緩薬、自律神経系用薬剤、鎮痙剤、細胞毒性薬剤、モノクローナル抗体、眼用薬、鼻および耳用薬、抗眩暈薬、強心剤、抗不整脈薬、利尿薬、減圧剤、血管収縮剤、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症薬、呼吸刺激剤、鎮咳および去痰薬、気管支拡張剤、アレルギー用薬、止瀉薬、腸障害用薬、消化性潰瘍薬、健胃消化剤、制酸剤、利胆剤、脳下垂体ホルモン剤、唾液腺ホルモン剤、甲状腺ホルモン剤、抗甲状腺薬、蛋白同化ステロイド、コルチコステロイド剤、アンドロゲン薬、エストロゲン薬、黄体ホルモン薬、混合ホルモン剤、泌尿器官および生殖器官用薬、肛門用薬、外科用滅菌／殺菌剤、創傷保護剤、化膿性疾患用外用薬（external）、鎮痛剤、止痒剤、収斂剤、消炎剤、寄生性皮膚疾患用外用薬、皮膚軟化薬、焼灼剤、歯科／口腔用薬、ビタミン剤、無機製剤、補助液（supplemental liquid）、止血剤、抗凝固薬、肝疾患用薬、解毒剤、習慣性中毒用薬、痛風処置用薬、酵素製剤、糖尿病用薬、抗腫瘍薬、抗ヒスタミン薬、抗体（例えば、ケトライド（ketolide）、アミノグリコシド、スルホンアミド、および／またはβラクタム）、化学療法剤、生物学的製剤、駆虫薬、抗原虫剤、製剤用薬物、エックス線造影剤、ならびに診断薬）が挙げられる。

30

40

#### 【0128】

さらに本発明の第1の局面に従い、本明細書中に記載する組成物が、癌の処置、および腫瘍増殖の抑制のために使用される本発明の方法を提供する。1つの実施形態において、本発明の3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物を、癌処置用の公知のmAbと組み合わせる。本発明のこの実施形態の現在好ましい実施形態において、抗体および3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロ

50

ール-2, 5-ジオン化合物が投与される。この抗体が個別に腫瘍細胞増殖に対する阻害効果を有し、3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物がサイトカインの生産を誘発するのが、特に好ましい。

#### 【0129】

本発明の第1の局面の別の実施形態に従い、被験体において腫瘍細胞増殖を阻害するための治療組成物が提供される。この組成物は少なくとも1つの3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物と1つのmAbとの組み合わせの有効量、ならびに薬学的に受容可能なキャリアを含み、該組み合わせが、それら因子のいずれかが個別に投与される場合よりも特定の哺乳動物の腫瘍細胞増殖を効果的に阻害する。

10

#### 【0130】

本発明の第1の局面の別の実施形態において、アレルギーを処置する方法が提供される。この方法は、3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物を単独で投与するか、またはアレルギーに対して有効であることが公知の別の薬剤と組み合わせて投与する工程を包含する。この組合せは、その公知の薬剤(または複数の薬剤)に該3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物を添加していない場合よりも、アレルギー状態を処置するのに有効である。より好ましい実施形態において、この公知の薬剤は、抗ヒスタミン剤および/またはロイコトリエン阻害剤である。別の好ましい実施形態において、このアレルギー状態は、喘息である。別の好ましい実施形態において、このアレルギー状態は、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、およびアレルギー性蕁麻疹からなる群から選択される。さらにより好ましい実施形態において、この組み合わせは、被験体に対し、腸内、腸管外、鼻腔内、皮下、または動脈内に投与される。

20

#### 【0131】

本発明の第1の局面に従う好ましいSMIPは、3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、ならびに以下の特許および特許出願：米国特許第5, 552, 396号、米国特許第5, 057, 614号、および国際公開第95/17182号で開示されるアナログである。より具体的には、本発明の第1の局面の好ましいSMIPとしては、フラボン、イソフラボン、および本項に記載するような式Iにより包含されるSMIP、または前記参考文献内に含まれるSMIPが挙げられる。

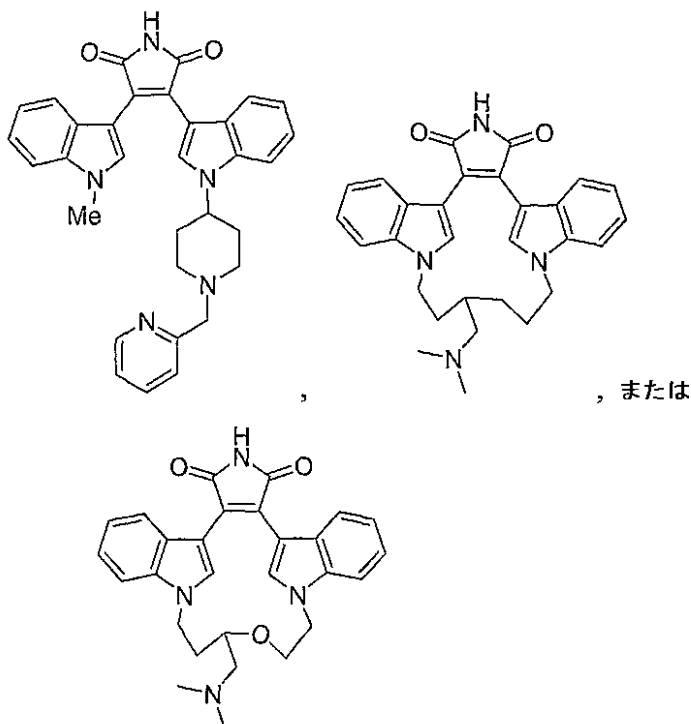
30

#### 【0132】

「3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン」への言及は、本明細書中に記載するような式Iの一般式を有する化合物を示す。好ましい3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオンは、

#### 【0133】

## 【化 1 4】



10

20

である。

## 【0134】

上述のものは、以下の実施例の参照によりより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または米国特許第5,552,396号、米国特許第5,057,614号、国際公開第95/17182号などの特許／特許出願、および本明細書中に列挙する他の特許／特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

## 【0135】

(第二項－発明の第2の局面－免疫増強用のインドリノン)

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

## 【0136】

本発明の第2の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

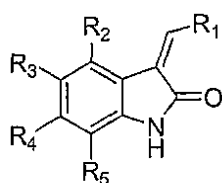
## 【0137】

本発明の第2の局面の1つの実施形態において、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は式I：

40

## 【0138】

## 【化 1 5】



I

の化合物を投与する工程を包含し、ここで

50

$R_1$  は、アルキル、アリール、またはヘテロシクリルであり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、および  $R_5$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_n R_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

各  $R_a$  および各  $R_b$  は、独立して、H、アルキル、 $-C(O)R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、またはアルコキシであり；

各  $R_c$  は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、アリール、またはヘテロシクリルであり；

各  $R_d$  は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、または  $-NR_a R_b$  であり；

各  $n$  は、独立して、0、1、または2であり；そして

各  $q$  は、独立して、0、1、または2である。

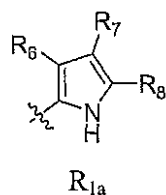
10

#### 【0139】

より特定した実施形態において、 $R_1$  は、ヘテロシクリルである。さらにより特定した実施形態において、 $R_1$  は、 $R_{1a}$ ：

#### 【0140】

#### 【化16】



20

であり、ここで

$R_6$ 、 $R_7$ 、および  $R_8$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_a R_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_n R_d$ 、またはヘテロシクリルである。 $R_1$  が  $R_{1a}$  であるさらに別のより特定した実施形態において、 $R_7$  は  $-C(O)-(CH_2)_p-N(H)_{(2-r)}$  (アルキル) $_r$  であり、ここで  $p$  は、0、1、2、3、4、または5であり、 $r$  は、0、1、または2である。 $R_1$  が  $R_{1a}$  であるさらに別のより特定した実施形態において、 $R_3$  は、Fである。 $R_1$  が  $R_{1a}$  であるさらに別のより特定した実施形態において、 $R_7$  は  $-(CH_2)_tCOOH$  であり、ここで  $t$  は、1、2、3、または4である。 $R_1$  が  $R_{1a}$  であるさらに別のより特定した実施形態において、 $R_6$  および  $R_8$  は、共にメチルである。 $R_1$  が  $R_{1a}$  であるさらに別のより特定した実施形態において、 $R_7$  は、Hである。

30

#### 【0141】

本発明の第2の局面の別のより特定した実施形態において、 $R_1$  は、アリールである。さらにより特定すると、 $R_1$  は、置換または非置換フェニルである。別の実施形態において、 $R_3$  は、ヨウ化物である。

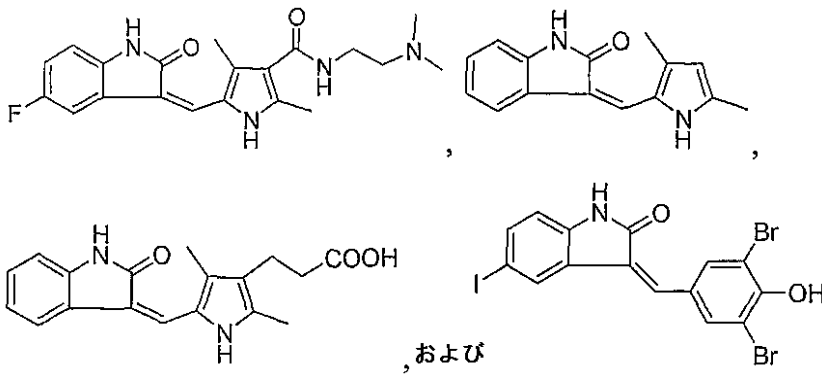
#### 【0142】

本発明の第2の局面の別の実施形態において、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は：

40

#### 【0143】

## 【化 17】



10

からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。

## 【0144】

任意の上記方法のより特定した実施形態において、前記調節は、誘発である。別の実施形態において、前記誘発は、サイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子の産生を刺激する。

## 【0145】

別の実施形態において、前記化合物は、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される。

## 【0146】

別の実施形態において、前記被験体は、癌から寛解している。

20

## 【0147】

別の実施形態において、前記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。

## 【0148】

別の実施形態において、前記化合物は、規則的に投与される。

## 【0149】

別の実施形態において、被験体は、癌に罹患していない。

## 【0150】

別の実施形態において、前記化合物は、別の因子と同時投与される。

## 【0151】

別の実施形態において、前記化合物は、TNF- $\alpha$  レベルを上昇させ得る用量で投与される。

30

## 【0152】

別の実施形態において、前記化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

## 【0153】

別の実施形態において、被験体は、自己免疫疾患に罹患している。さらに、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症である。

## 【0154】

別の実施形態において、前記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。

## 【0155】

別の実施形態において、前記ウイルス感染症は、HCV、HIV、またはHSVである。

40

## 【0156】

別の実施形態において、前記被験体は、アレルギーに罹患している。

## 【0157】

別の実施形態において、前記被験体は、喘息に罹患している。

## 【0158】

本発明は、本明細書中に記載する実施形態のあらゆる可能な組み合わせを包含することが企図される。

## 【0159】

50

本発明の第2の局面に従う好ましいSMIPには、インドリノン（例えば、N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-（（5-フルオロ-2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド；3-（（3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル）メチレン）インドリン-2-オン；3-（2,4-ジメチル-5-（（2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-1H-ピロール-3-イル）プロパン酸；および3-（3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン）-5-ヨードインドリン-2-オン）、ならびに次の特許および特許出願：国際公開第01/60814、米国特許第5,883,113号、国際公開第99/61422号、および国際公開第99/61422号で開示されるアナログがある。より特定すると、好ましいSMIPとしては、本項で開示されるような式Iにより包含されるSMIPか、または前記参考文献内に含まれるSMIPが挙げられる。

10

#### 【0160】

「インドリノン」への言及は、本項に記載するような式Iの一般化学構造を有する化合物を示す。好ましいインドリノンには、N-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-5-（（5-フルオロ-2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-2,4-ジメチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド；3-（（3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル）メチレン）インドリン-2-オン；3-（2,4-ジメチル-5-（（2-オキシインドリン-3-イリデン）メチル）-1H-ピロール-3-イル）プロパン酸；および3-（3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン）-5-ヨードインドリン-2-オンがある。

20

#### 【0161】

上述のものは、以下の実施例の参照によりより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または本明細書中に列挙する特許もしくは特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

#### 【0162】

（第三項-発明の第3の局面-免疫増強用のクロメン-4-オン）

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

#### 【0163】

本発明の第3の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

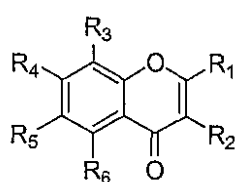
30

#### 【0164】

本発明の1つの実施形態において、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は式I：

#### 【0165】

#### 【化18】



I

40

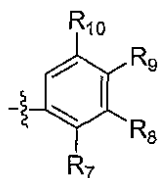
の化合物を投与する工程を包含し、ここで

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> のうちの一方が、H、-CN、アルキル、-OH、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、アルコキシ、-C(O)R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>n</sub>R<sub>d</sub>、ヘテロシクリル、またはアリールであって、他方が：

#### 【0166】

50

## 【化 19】



であり；

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、および $R_6$ は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_nR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R_7$ および $R_{10}$ は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_nR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R_8$ および $R_9$ は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリール、 $-O-(CH_2)_q-R_e$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-O-(CH_2)_q-O-R_e$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-S(O)_nR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

各 $R_a$ および各 $R_b$ は、独立して、H、アルキル、 $-C(O)R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、またはアルコキシであり；

各 $R_c$ は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$ (アルキル)、 $-N$ (アルキル) $_2$ 、アリール、またはヘテロシクリルであり；

各 $R_d$ は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリール、または $-NR_aR_b$ であり；

各 $R_e$ は、独立して、H、ハロゲン、 $-C(O)R_c$ 、アリール、ヘテロシクリル、または $-NR_aR_b$ であり；

各 $n$ は、独立して、0、1、または2であり；そして

各 $q$ は、独立して、0、1、または2である。

## 【0167】

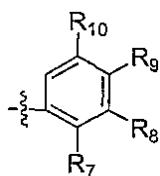
より特定した実施形態において、 $R_4$ および $R_6$ は、共に $-OH$ である。

## 【0168】

より特定した実施形態において、 $R_1$ は：

## 【0169】

## 【化 20】



である。

## 【0170】

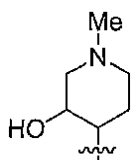
より特定した実施形態において、 $R_3$ は、ヘテロシクリルである。

## 【0171】

そのより特定した実施形態において、 $R_3$ は：

## 【0172】

## 【化 21】



である。

10

20

30

40

50

【0173】

より特定した実施形態において、 $R_7$  は、 $Cl$  である。

【0174】

より特定した実施形態において、 $R_4$  および  $R_6$  は、共に  $-OH$  である。

【0175】

より特定した実施形態において、 $R_5$  は、アルコキシである。

【0176】

より特定した実施形態において、 $R_5$  は、メトキシである。

【0177】

より特定した実施形態において、 $R_8$  および  $R_9$  は、共に  $-O-(CH_2)_q-R_e$  である。 10

【0178】

より特定した実施形態において、 $R_8$  および  $R_9$  は、共に  $-OCH_3$  である。

【0179】

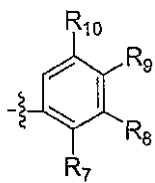
より特定した実施形態において、 $R_2$  は、 $H$  である。

【0180】

より特定した実施形態において、 $R_2$  は：

【0181】

【化22】



20

である。

【0182】

より特定した実施形態において、 $R_1$  は、 $H$  である。

【0183】

より特定した実施形態において、 $R_4$  および  $R_6$  は、共に  $-OH$  である。

【0184】

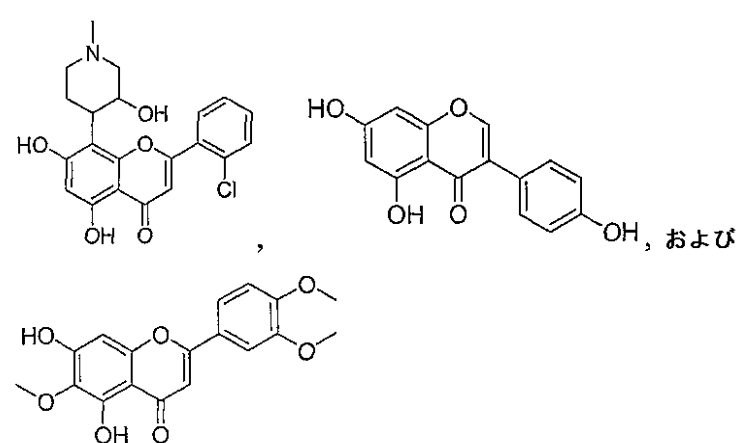
より特定した実施形態において、 $R_9$  は、 $-OH$  である。 30

【0185】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は：

【0186】

【化23】



40

からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。

【0187】

50

任意の上記方法のより特定した実施形態において、前記調節は、誘発である。別の実施形態において、前記誘発は、サイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子の産生を刺激する。

【0188】

別の実施形態において、前記化合物は、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される。

【0189】

別の実施形態において、前記被験体は、癌から寛解している。

【0190】

別の実施形態において、前記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。

【0191】

別の実施形態において、前記化合物は、規則的に投与される。

【0192】

別の実施形態において、被験体は、癌に罹患していない。

【0193】

別の実施形態において、前記化合物は、別の因子と同時投与される。

【0194】

別の実施形態において、前記化合物は、TNF- $\alpha$ レベルを上昇させ得る用量で投与される。

【0195】

別の実施形態において、前記化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

【0196】

別の実施形態において、被験体は、自己免疫疾患に罹患している。さらに、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、またはクローン病である。

【0197】

別の実施形態において、前記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。

【0198】

別の実施形態において、前記ウイルス感染症は、HCV、HIV、またはHSVである。

【0199】

別の実施形態において、前記被験体は、アレルギーに罹患している。

【0200】

別の実施形態において、前記被験体は、喘息に罹患している。

【0201】

別の実施形態において、被験体は、異常細胞増殖、例えば、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖糖尿病網膜症(PDR)、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、血管形成、または内毒素性ショックと関連する疾患に罹患している。

【0202】

本発明は、本明細書中に記載する実施形態のあらゆる可能な組み合わせを包含することが企図される。

【0203】

本発明の第3の局面に従う好ましいSMIPには、クロメン-4-オン(例えば、2-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5,7-ジヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)クロメン-4-オン;5,7-ジヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-クロメン-4-オン;および2,3-ジヒドロ-5,7-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)クロメン-4-オン)、ならびに次の特許および特許出願:国際公開第97/42949号、国際公開第98/13344号、米国特許第5,554,519号、国際公開第98/04541号、および米国特許第6,025,387号で開示されるアナログがある。より特定

10

20

30

40

50

すると、好ましい S M I P としては、フラボン、イソフラボン、および本項に記載するような式 I により包含される S M I P、または前記参考文献内に含まれる S M I P が挙げられる。

#### 【0204】

「クロメン-4-オン」への言及は、本項において記載するような式 I の一般化学構造を有する化合物を示す。好ましいクロメン-4-オンは、2-(2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-5,7-ジヒドロキシ-8-(3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル)クロメン-4-オン；5,7-ジヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-4H-クロメン-4-オン；および2,3-ジヒドロ-5,7-ジヒドロキシ-6-メトキシ-2-(3,4-ジメトキシフェニル)クロメン-4-オンからなる群から選択されるフラボンおよびイソフラボンである。

10

#### 【0205】

上述のものは、以下の実施例の参照によりより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または本明細書中に列挙する特許もしくは特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

#### 【0206】

(第四項-発明の第4の局面-免疫増強用の誘導体化されたピリダジン)

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

20

#### 【0207】

本発明の第4の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

#### 【0208】

本発明の1つの実施形態は、免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は、誘導体化されたピリダジンまたはその薬学的に受容可能な塩を、必要としている被験体に投与する工程を包含する。

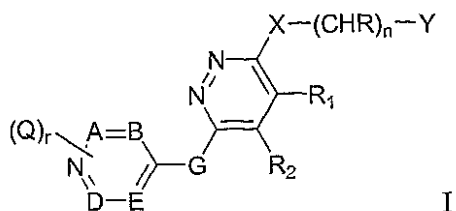
#### 【0209】

本発明の1つの実施形態において、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は式 I :

30

#### 【0210】

#### 【化24】



I

40

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、あるいは1つ以上のN原子が酸素原子を有する規定される化合物のN-オキッドを投与する工程を包含し、ここで

r は、0～2であり、

n は、0～2であり、

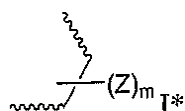
m は、0～4であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、(i) 低級アルキルであるか、または

(ii) 部分式 I \*

#### 【0211】

## 【化 2 5】

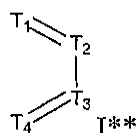


にある架橋を一緒に形成し、その結合は、2つの末端の炭素原子を介して達成されているか、もしくは

( i i i ) 部分式 I \* \*

## 【 0 2 1 2 】

## 【化 2 6】



にある架橋を一緒に形成し、ここで

環員  $T_1$ 、 $T_2$ 、 $T_3$ 、および  $T_4$  のうちの1つもしくは2つは窒素であり、その他はいずれの場合も  $CH$  であり、その結合は  $T_1$  および  $T_4$  を介して達成されており；

A、B、D、および E は、互いに独立して N または  $CH$  であるが、これらのラジカルのうち多くて2つまでが N であるということが条件であり；

G は、低級アルキレン、アシルオキシもしくはヒドロキシによって置換された低級アルキレン、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-CH_2-NH-$ 、オキサ ( $-O-$ )、チア ( $-S-$ )、またはイミノ ( $-NH-$ ) であり；

Q は、低級アルキル、特にメチルであり；

R は、H、または低級アルキルであり；

X は、イミノ、オキサ、またはチアであり；

Y は、アリール、ピリジル、または非置換もしくは置換シクロアルキルであり；そして

Z は、一置換もしくは二置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、N-一置換もしくはN、N-二置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル低級アルキルスルホニル、またはアルキルフェニルスルホニルであり、ここで2つ以上のラジカル Z ( $m=2$ ) が存在する場合には、置換基 Z は同じであるかまたは互いに異なり；

かつここで、存在する場合には波線によって描かれる結合は、単結合かまたは二重結合であるが；

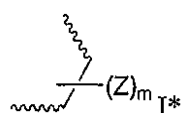
Y が、ピリジルまたは非置換シクロアルキルであり、X が、イミノであり、その残りのラジカルは規定されたとおりである場合、G は、低級アルキレン、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、オキサ、およびチアを含む群から選択されるということが条件である。

## 【 0 2 1 3 】

より特定した実施形態において、 $R_1$  および  $R_2$  は、部分式 I \*

## 【 0 2 1 4 】

## 【化 2 7】



にある架橋を一緒に形成し、その結合は、2つの末端の炭素原子を介して達成されており、ここで波線は、共に二重結合を表す。

## 【 0 2 1 5 】

別のより特定した実施形態において、Gは、メチレンである。

【0216】

別のより特定した実施形態において、rは、0である。

【0217】

別のより特定した実施形態において、Xは、 $-NH-$ である。

【0218】

別のより特定した実施形態において、nは、0である。

【0219】

別のより特定した実施形態において、Yは、置換フェニルである。

【0220】

別のより特定した実施形態において、前記フェニルは、クロロで置換されている。

【0221】

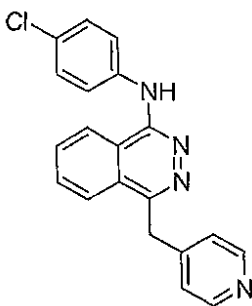
別のより特定した実施形態において、前記クロロは、フェニル基の結合点とパラ位で結合している。

【0222】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は、化学構造：

【0223】

【化28】



を有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する。

【0224】

任意の上記方法のより特定した実施形態において、前記調節は、誘発である。別の実施形態において、該誘発は、サイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子の産生を刺激する。

【0225】

別の実施形態において、前記化合物は、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される。

【0226】

別の実施形態において、前記被験体は、癌から寛解している。

【0227】

別の実施形態において、前記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。

【0228】

別の実施形態において、前記化合物は、規則的に投与される。

【0229】

別の実施形態において、被験体は、癌に罹患していない。

【0230】

別の実施形態において、前記化合物は、別の因子と同時投与される。

【0231】

別の実施形態において、前記化合物は、TNF- $\alpha$ レベルを上昇させ得る用量で投与される。

【0232】

別の実施形態において、前記化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有

10

20

30

40

50

する。

【0233】

別の実施形態において、被験体は、自己免疫疾患に罹患している。さらに、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、またはクローン病である。

【0234】

別の実施形態において、前記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。

【0235】

別の実施形態において、前記ウイルス感染症は、HCV、HIV、またはHSVである。

【0236】

別の実施形態において、前記被験体は、アレルギーに罹患している。

【0237】

別の実施形態において、前記被験体は、喘息に罹患している。

【0238】

別の実施形態において、被験体は、前癌性病変（例えば、光線性角化症、異型母斑もしくは形成異常母斑、または前癌状態の黒子）に罹患している。

【0239】

別の実施形態において、被験体は、異常細胞増殖、例えば、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖糖尿病網膜症（PDR）、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、血管形成、または内毒素性ショックと関連する疾患に罹患している。

【0240】

以下の組成物は、本明細書中に記載する任意の方法または適応症に使用され得る。

【0241】

本発明はまた、被験体の免疫応答を調節する使用のための式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはそのN-オキシドに関し、ここでnは0であり、任意のr、m、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、A、B、D、E、G、Q、R、X、Y、およびZは、上記または下記に規定されるとおりである。

【0242】

本発明はまた、式Iの化合物、その塩、またはそのN-オキシドに関し、ここで、nは0であり、Xはイミノまたはチアであり、そして任意のr、m、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、A、B、D、E、G、Q、R、YおよびZは、上記または下記に規定されるとおりである。

【0243】

接頭語の「低級」は、7個までの炭素原子を有して最大数7個の炭素原子を含むラジカル、特に4個までの炭素原子を有して最大数4個の炭素原子を含むラジカルを表し、該ラジカルは、直鎖状か、または単一の分岐もしくは多数の分岐を有する分枝状である。

【0244】

複数形が、化合物、塩などに使用される場合、これは単数の化合物、塩なども意味すると解される。

【0245】

任意の不斉炭素原子（例えば、nが1であり、Rが低級アルキルである式Iの化合物[またはそのN-オキシド]中の）不斉炭素原子）は、(R)-配置、(S)-配置、または(R,S)-配置で存在し得、好ましくは、(R)-配置、または(S)-配置で存在する。二重結合または環における置換基は、シス(-Z-)、またはトランス(-E-)型で存在し得る。したがって、これらの化合物は、異性体の混合物として、または純粋な異性体として、好ましくは、鏡像異性体としては純粋なジアステレオマー(enantiomer-pure diastereomers)として存在し得る。

【0246】

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が、部分式I\*にある架橋と一緒に形成する場合、関連する式Iの化合物は、式IA（式Iの化合物が言及される場合、この式の化合物が、本明細書中の上述お

10

20

30

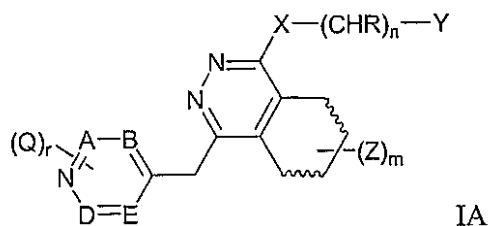
40

50

よび後述において、特に好ましい)

【0247】

【化29】

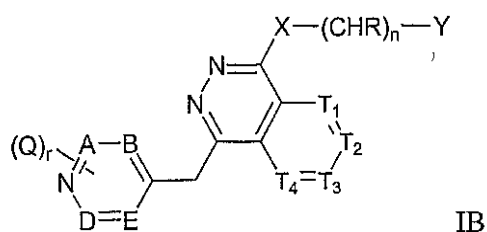


10

を有し、ここでラジカルは、式 I の化合物について上記に規定するとおりである。R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> が、部分式 I \* \* にある架橋を一緒に形成する場合、関連する式 I の化合物は、式 I B

【0248】

【化30】



20

を有し、ここでラジカルは、式 I の化合物について上記に規定するとおりである。

【0249】

環員 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> および T<sub>4</sub> のうち、1つのみが窒素であって、残りの3つが CH であることが好ましく；T<sub>3</sub>、特に T<sub>4</sub> が窒素であって、他の環員 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> および T<sub>4</sub>、または T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> および T<sub>3</sub> が、CH であることが好ましい。

【0250】

添え字 r は、好ましくは、0 または 1 である。

【0251】

添え字 n は、好ましくは、0 または 1、特に 0 である。

30

【0252】

添え字 m は、好ましくは、0、1 または 2、特に 0 または 1 である。

【0253】

式 I における環員 A、B、D および E のうち、多くて 2 つが N であり、その残りは CH である。好ましくは、環員 A、B、D および E のそれぞれが、CH である。

【0254】

G が、二価基 -CH<sub>2</sub>-O-、-CH<sub>2</sub>-S-、または -CH<sub>2</sub>-NH- である場合、いずれの場合もメチレン基が、環員 A、B、D および E を有する環に結合しており、ヘテロ原子 (O、S または NH) が、式 I におけるフタラジン環と結合している。

40

【0255】

低級アルキレンの G は、分枝状、もしくは好ましくは直鎖状であり得、特に分枝状、もしくは好ましくは直鎖状の C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン、特にメチレン (-CH<sub>2</sub>-)、エチレン (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、トリメチレン (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)、またはテトラメチレン (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) である。G は、好ましくは、メチレンである。

【0256】

アシルオキシによって置換された低級アルキレン中のアシルは、好ましくは、アリールが以下のとおり規定されるアリールカルボニルオキシ、特にベンゾイルオキシ、または低級アルカノイルオキシ、特にベンゾイルオキシであり；アシルオキシによって置換された

50

低級アルキレンは、特にベンゾイルオキシによって置換されたメチレンである。

【0257】

ヒドロキシによって置換された低級アルキレンは、好ましくは、ヒドロキシメチレン（ $-\text{CH}(\text{OH})-$ ）である。

【0258】

アシロキシまたはヒドロキシによって置換された低級アルキレンであるGは好ましく、上術および後述で規定されるその他のGは、いずれの場合においても特に好ましい。

【0259】

Qは、好ましくは、AもしくはD（ $r=1$ ）、または両方（ $r=2$ ）に結合しており、ここで、Qの結合がある場合には、Aおよび／またはDは、C（ $-Q$ ）である。

10

【0260】

低級アルキルは、特に $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、例えば、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-プロピル、イソプロピル、または特にメチル、もしくはエチルである。

【0261】

好ましい実施形態において、アリールは、6個～14個の炭素原子を有する芳香族ラジカル、特に、フェニル、ナフチル、フルオレニル、またはフェナントレニル（*phenanthrenyl*）であり、上記に規定するラジカルは、非置換であるか、あるいは、特に、アミノ、一置換もしくは二置換アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、エーテル化もしくはエステル化されたヒドロキシ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、エステル化されたカルボキシ、アルカノイル、カルバモイル、*N*-一置換もしくは*N*、*N*-二置換カルバモイル、アミジノ、グアニジノ、メルカプト、スルホ、フェニルチオ、フェニル-低級アルキルチオ、アルキルフェニルチオ、フェニルスルフィニル、フェニル-低級アルキルスルフィニル、アルキルフェニルスルフィニル、フェニルスルホニル、フェニル-低級アルキルスルホニル、およびアルキルフェニルスルホニルから選択される置換基、または（上記置換基の群に代わるものとして、または上記置換基に加えて）低級アルケニル（例えば、エテニル）、フェニル、低級アルキルチオ（例えば、メチルチオ）、低級アルカノイル（例えば、アセチル）、低級アルキルメルカプト（例えば、メチルメルカプト（ $-\text{S}-\text{CH}_3$ ））、ハロゲン-低級アルキルメルカプト（例えば、トリフルオロメチルメルカプト（ $-\text{S}-\text{CF}_3$ ））、低級アルキルスルホニル、ハロゲン低級アルキルスルホニル（例えば、特にトリフルオロメタンスルホニル）、ジヒドロキシボラ（ $-\text{B}(\text{OH})_2$ ）、ヘテロシクリル、および環の隣接するC原子において結合した低級アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）から選択される1つ以上の置換基、好ましくは3つまでの置換基、特に1つもしくは2つの置換基によって置換されており；アリールは、好ましくはフェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、あるいはアミノ；低級アルカノイルアミノ、特にアセチルアミノ；ハロゲン、特にフッ素、塩素、または臭素；低級アルキル、特にメチル、またはエチルもしくはプロピル；ハロゲン-低級アルキル、特にトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、特にメトキシ、またはエトキシ；フェニル-低級アルコキシ、特にベンジルオキシ；ならびにシアノを含む群、または（前記置換基の群に代わるものとして、または前記置換基に加えて） $\text{C}_8 \sim \text{C}_{12}$ アルコキシ、特に*n*-デシルオキシ、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル（例えば、*n*-メチル-、または*n*-*tert*-ブチルカルバモイル）、低級アルカノイル（例えば、アセチル）、フェニルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ（例えば、トリフルオロメトキシ、または1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチルオキシ）、低級アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）、低級アルキルメルカプト（例えば、メチルメルカプト）、ハロゲン-低級アルキルメルカプト（例えば、トリフルオロメチルメルカプト）、ヒドロキシ-低級アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、または1-ヒドロキシメチル）、低級アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）、ハロゲン-低級アルキルスルホニル（例えば、トリフルオロメタンスルホニル）、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ（ $-\text{B}(\text{OH})_2$ ）、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メ

20

30

40

50

チル-1, 3-ジオキソラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-ピラゾール-3-イル、および2つの隣接するC原子に結合している低級アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）を含む群から選択される1つもしくは2つの置換基によって独立して置換されている。

#### 【0262】

一置換もしくは二置換アミノは、特に、低級アルキル（例えば、メチル）；ヒドロキシ-低級アルキル（例えば、2-ヒドロキシエチル）；フェニル-低級アルキル；低級アルカノイル（例えば、アセチル）；ベンゾイル；置換ベンゾイル（ここでフェニルラジカルは、非置換であるか、あるいは特に、ニトロもしくはアミノから選択されるか、またはハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つもしくは2つの置換基によって置換されている）；ならびにフェニル-低級アルコキシカルボニル（ここでフェニルラジカルは、非置換であるか、あるいは特に、ニトロもしくはアミノから選択されるか、またはハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、およびカルバモイルから選択される1つ以上の置換基、好ましくは1つもしくは2つの置換基によって置換されている）から互いに独立して選択される1つもしくは2つのラジカルによって置換されているアミノであり；好ましくは、N-低級アルキルアミノ（例えば、N-メチルアミノ）、ヒドロキシ-低級アルキルアミノ（例えば、2-ヒドロキシエチルアミノ）、フェニル-低級アルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ）、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、N-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ、低級アルカノイルアミノ（例えば、アセチルアミノ）、またはベンゾイルアミノ、およびフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含む群であって、ここでいずれの場合においてもフェニルラジカルが、非置換であるか、あるいは特に、ニトロもしくはアミノによって置換されるか、またはハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、もしくはカルバモイルによって、あるいは前記ラジカル群に代わるものとして、または前記ラジカル群に加え、アミノカルボニルアミノによって置換されている群から選択される置換基である。

#### 【0263】

ハロゲンは、特に、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、特に、フッ素、塩素、または臭素であり、ハロは、特に、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード、特に、フルオロ、クロロ、またはブロモである。

#### 【0264】

好ましい実施形態において、アルキルは、最大12個の炭素原子まで有し、特に低級アルキル、特にメチル、またはエチル、n-プロピル、イソプロピル、もしくはtert-ブチルである。

#### 【0265】

置換アルキルは、先に規定するようなアルキルであって、特に、低級アルキル、好ましくは、メチルであり、ここで1つ以上の置換基、特に3つまでの置換基が存在し得、これらは主に、ハロゲン、特にフッ素から、およびアミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、N-低級アルカノイルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、およびフェニル-低級アルコキシカルボニルを含む群から選択される。トリフルオロメチルが、特に好ましい。

#### 【0266】

エーテル化されたヒドロキシは、特に、C<sub>8</sub>~C<sub>20</sub>アルキルオキシ（例えば、n-デシルオキシ）、低級アルコキシ（好ましい）（例えば、メトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、もしくはn-ペンチルオキシ）、フェニル-低級アルコキシ（例えば、ベンジルオキシ、もしくはフェニルオキシ）、または前記の基に代わるものとして、もしくは前

記の基に加えて、 $C_8 \sim C_{20}$  アルキルオキシ（例えば、 $n$ -デシルオキシ）、ハロゲン-低級アルコキシ（例えば、トリフルオロメチルオキシ、もしくは1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ）である。

【0267】

エステル化されたヒドロキシは、特に、低級アルカノイルオキシ、ベンゾイルオキシ、低級アルコキシカルボニルオキシ（例えば、tert-ブトキシカルボニルオキシ）、またはフェニル低級アルコキシカルボニルオキシ（例えば、ベンジルオキシカルボニルオキシ（benzyloxycarbonyloxy））である。

【0268】

エステル化されたカルボキシは、特に、低級アルコキシカルボニル（例えば、tert-ブトキシカルボニル、もしくはエトキシカルボニル）、フェニル-低級アルコキシカルボニル、またはフェニルオキシカルボニルである。

【0269】

アルカノイルは、主に、アルキルカルボニル、特に、低級アルカノイル（例えば、アセチル）である。

【0270】

N-置換もしくはN, N-二置換カルバモイルは、特に、末端の窒素原子において、低級アルキル、フェニル-低級アルキル、またはヒドロキシ-低級アルキルである1つもしくは2つの置換基によって置換されている。

【0271】

アルキルフェニルチオは、特に、低級アルキルフェニルチオである。

【0272】

アルキルフェニルスルフィニルは、特に、低級アルキルフェニルスルフィニルである。

【0273】

アルキルフェニルスルホニルは、特に、低級アルキルフェニルスルホニルである。

【0274】

ピリジルのYは、好ましくは、3-または4-ピリジルである。

【0275】

Zは、好ましくは、アミノ、ヒドロキシ-低級アルキルアミノ（例えば、2-ヒドロキシエチルアミノ）、低級アルカノイルアミノ（例えば、アセチルアミノ）、ニトロベンゾイルアミノ（例えば、3-ニトロベンゾイルアミノ）、アミノベンゾイルアミノ（例えば、4-アミノベンゾイルアミノ）、フェニル-低級アルコキシカルボニルアミノ（例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ）、またはハロゲン（例えば、臭素）であり；好ましくは、1つのみの置換基が存在し（ $m=1$ ）、特に先に言及した内の1つ、特にハロゲンである。Zが不在（ $m=0$ ）である式Iの化合物（またはそのN-オキシド）が、特に好ましい。

【0276】

非置換または置換シクロアルキルは、好ましくは、アリールと同様に、特に、フェニルについて規定するように非置換であるか、または置換されている $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。シクロヘキシル、またはシクロペンチルもしくはシクロプロピルが好ましい。

【0277】

ヘテロシクリルは、特に、窒素、酸素、および硫黄を含む群から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の複素環系であり、不飽和であるか、または完全もしくは部分的に飽和し得、かつ非置換であるか、または特に低級アルキル（例えば、メチル）によって置換され；2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、および1-メチル-ピラゾール-3-イルから選択されるラジカルが好ましい。

【0278】

2つの隣接するC原子に結合している低級アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）によって置換されるフェニルの形をとるアリールは、好ましくは、3, 4-メチレ

10

20

30

40

50

ンジオキシフェニルである。

【0279】

波線によって描かれる式 I 中の結合は、単結合かまたは二重結合として存在する。両方が同時に、単結合であるかまたは二重結合であることが好ましい。

【0280】

式 I の化合物の N-オキシドは、好ましくは、フタラジン環の 1 つの窒素もしくは環員 A、B、D および E を有する環中の 1 つの窒素が、酸素原子を有するか、または該窒素原子のうちのいくつかは、酸素原子を有する N-オキシドである。

【0281】

塩は、特に、式 I の化合物（またはその N-オキシド）の薬学的に受容可能な塩である。

10

【0282】

そのような塩は、例えば、酸付加塩として、好ましくは、有機酸もしくは無機酸を用いて、式 I の化合物、または塩基性窒素原子を有するその N-オキシド、特に薬学的に受容可能な塩から形成される。適切な無機酸は、例えば、ハロゲン酸（例えば、塩酸、硫酸、またはリン酸）である。適切な有機酸は、例えば、カルボン酸、リン酸、スルホン酸、またはスルファミン酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、オクタン酸、デカン酸、ドデカン酸、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシ酪酸、グルコン酸、グルコースモノカルボン酸、フマル酸、コハク酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、グルカル酸、ガラクトール酸、アミノ酸（例えば、グルタミン酸（glutamic acid）、アスパラギン酸（asparic acid）、N-メチルグリシン、アセチルアミノ酢酸、N-アセチルアスパラギン、もしくは N-アセチルシステイン）、ピルビン酸、アセト酢酸、ホスホセリン、2-もしくは 3-グリセロリン酸、グルコース-6-ホスホン酸（phosphonic acid）、グルコース-リン酸、フルクトース-1, 6-ビス-リン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、メチルマレイン酸、シクロヘキサンカルボン酸、アダマンタンカルボン酸、安息香酸、サリチル酸、1-もしくは 3-ヒドロキシナフチル-2-カルボン酸、3, 4, 5-トリメトキシ安息香酸、2-フェノキシ安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、4-アミノサリチル酸、フタル酸、フェニル酢酸、マンデル酸、桂皮酸、グルクロン酸、ガラクトン酸、メタン-もしくはエタン-スルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸（disulfonic acid）、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸（naphthalenesulfonic acid）、1, 5-ナフタレン-ジスルホン酸、2-, 3-もしくは 4-メチルベンゼンスルホン酸、メチル硫酸、エチル硫酸、ドデシル硫酸、N-シクロヘキシルスルファミン酸、N-メチル-、N-エチル-もしくは N-プロピル-スルファミン酸、または他の有機プロトン酸（例えば、アスコルビン酸）である。

20

30

【0283】

負の電荷を帯びたラジカル（例えば、カルボキシまたはスルホ）の存在下で、塩はまた、塩基、例えば、金属塩もしくはアンモニウム塩（例えば、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、もしくはカルシウム塩））、またはアンモニアもしくは適切な有機アミンを有するアンモニウム塩（例えば、第三級モノアミン（例えば、トリエチルアミン、もしくはトリ（2-ヒドロキシエチル）アミン））、あるいは複素環塩基、例えば、N-エチルピペリジン、もしくは N, N'-ジメチルピペラジンを用いて形成され得る。

40

【0284】

塩基性基、および酸性基が、同じ分子中に存在する場合、式 I の化合物（もしくはその N-オキシド）はまた、内錯塩を形成し得る。

【0285】

分離または精製のために、薬学的に受容不可能な塩、例えば、ピクリン酸塩または過酸素酸塩を使用することも可能である。治療への使用については、薬学的に受容可能な塩ま

50

たは遊離化合物のみが（医薬品の形態で適用可能な場合に）使用され、これらは従って、好ましい。

# 【0286】

遊離形態の新規化合物とそれらの塩の形態である化合物（例えば、新規化合物の精製または同定において使用され、中間体として得る塩を含む）との密接な関係を考慮し、上術および後述の遊離化合物への任意の言及は、対応する塩への言及としても適当であり適切であると理解されるべきである

# 【0287】

式 I の化合物、またはその N-オキシドは、記載されるように価値ある薬理学的特性を有する。

# 【0288】

以下で言及される好ましい式 I の化合物の基に関し、上で言及した一般的規定からの置換基の規定は、例えばより一般的な規定を、より具体的な規定、または特に、好ましいと特徴付けられる規定と置き換えるために、合理的に使用され得る。

# 【0289】

（A）薬学的製剤に含まれる式 I の化合物、または本発明に従って使用されるための式 I の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；または、n が 0 であり、その他の部分が（A）の下で規定するとおりである、上または下で言及する疾患の処置における使用のための化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；または n が 0 であり、X がチアもしくはイミノであり、その他の部分が（A）の下で規定するとおりである化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩が好ましく、ここで

r は、0～2、好ましくは 0 であり、

n は、0 または 1 であり、

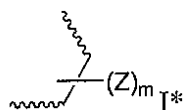
m は、0 または 1 であり、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は（i）低級アルキル、特にメチルであるか、または

（ii）部分式 I \*

# 【0290】

# 【化31】

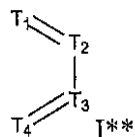


にある架橋を一緒に形成し、その結合は、2つの末端の炭素原子を介して達成されているか、もしくは

（iii）部分式 I \*\*

# 【0291】

# 【化32】



にある架橋を一緒に形成し、ここで

環員 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、および T<sub>4</sub> のうちの 1 つは窒素であり、その他はいずれの場合も CH であり、その結合は T<sub>1</sub> および T<sub>4</sub> を介して達成されており；

A、B、D、および E は、いずれの場合も CH であるか、または A、D、および E が、それぞれ CH であって、B が N であり；

G は、低級アルキレン、特にメチレンまたはエチレン（-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-）、-CH<sub>2</sub>-NH-、-CH<sub>2</sub>-O-、ヒドロキシメチレン、またはベンゾイルオキシメチレンであり、

Q は、メチルであって、A もしくは D、または A および D に結合しており；

Rは、H、または低級アルキル、特にH、またはメチルであり、

Xは、イミノ、オキサ、またはチアであり、

Yは、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、あるいはアミノ；低級アルカノイルアミノ、特にアセチルアミノ；ハロゲン、特にフッ素、塩素、または臭素；低級アルキル、特にメチル、またはエチルもしくはプロピル；ハロゲン-低級アルキル、特にトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、特にメトキシ、またはエトキシ；フェニル-低級アルコキシ、特にベンジルオキシ；ならびにシアノを含む群、または（上記置換基の群に代わるものとして、または上記置換基に加えて）低級アルケニル（例えば、エテニル）、 $C_8 \sim C_{12}$ アルコキシ、特にn-デシルオキシ、低級アルコキシカルボニル（例えば、tert-ブトキシカルボニル）、カルバモイル、低級アルキルカルバモイル（例えば、N-メチル-、またはN-tert-ブチルカルバモイル）、低級アルカノイル（例えば、アセチル）、フェニルオキシ、ハロゲン低級アルキルオキシ（例えば、トリフルオロメトキシ、または1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチルオキシ）、低級アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル）、低級アルキルメルカプト（例えば、メチルメルカプト）、ハロゲン-低級アルキルメルカプト（例えば、トリフルオロメチルメルカプト）、ヒドロキシ-低級アルキル（例えば、ヒドロキシメチル、または1-ヒドロキシメチル）、低級アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル）、ハロゲン-低級アルキルスルホニル（例えば、トリフルオロメタンスルホニル）、フェニルスルホニル、ジヒドロキシボラ（ $-B(OH)_2$ ）、2-メチルピリミジン-4-イル、オキサゾール-5-イル、2-メチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル、1H-ピラゾール-3-イル、1-メチルピラゾール-3-イル、および2つの隣接するC原子に結合している低級アルキレンジオキシ（例えば、メチレンジオキシ）を含む群から互いに独立して選択される1つもしくは2つの置換基によって置換されているか、あるいは、ピリジル、特に3-ピリジル；特にフェニル、2-, 3-もしくは4-アミノフェニル、2-, 3-もしくは4-アセチルアミノフェニル、2-, 3-もしくは4-フルオロフェニル、2-, 3-もしくは4-クロロフェニル、2-, 3-もしくは4-ブロモフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, もしくは3, 4-ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル（例えば、3-クロロ-4-フルオロフェニル、または4-クロロ-2-フルオロアニリン）、2-, 3-もしくは4-メチルフェニル、2-, 3-もしくは4-エチルフェニル、2-, 3-もしくは4-プロピルフェニル、メチルフルオロフェニル（例えば、3-フルオロ-4-メチルフェニル、2-, 3-もしくは4-トリフルオロメチルフェニル、2-, 3-もしくは4-ヒドロキシフェニル、2-, 3-もしくは4-メトキシフェニル、2-, 3-もしくは4-エトキシフェニル、メトキシクロロフェニル（例えば、3-クロロ-4-メトキシカルボニル、2-, 3-もしくは4-ベンジルオキシフェニル、2-, 3-もしくは4-シアノフェニル、または2-, 3-もしくは4-ピリジルであり；

Zは、アミノ；N-低級アルキルアミノ（例えば、N-メチルアミノ）；ヒドロキシ-低級アルキルアミノ（例えば、2-ヒドロキシエチルアミノ）；フェニル-低級アルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ）；N, N-ジ-低級アルキルアミノ；n-フェニル-低級アルキル-N-低級アルキルアミノ；N, N-ジ-低級アルキルフェニルアミノ；低級アルカノイルアミノ（例えば、アセチルアミノ）；またはベンゾイルアミノもしくはフェニル-低級アルコキシカルボニルアミノを含む群からの置換基（ここでいずれの場合においてもフェニルラジカルが、非置換であるか、あるいは特に、ニトロもしくはアミノによって置換されているか、またはハロゲン、アミノ、N-低級アルキルアミノ、N, N-ジ-低級アルキルアミノ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルカノイル、もしくはカルバモイルによって置換されている）であるか；あるいは、ハロゲン、特に臭素；特にアミノ、アセチルアミノ、ニトロベンゾイルアミノ、アミノベンゾイルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、ベンジルオキシカルボニルアミノ、または臭素であり；そして

（式I A中に）存在する場合、波線によって描かれる結合は、いずれの場合においても二重結合であるか、またはいずれの場合においても単結合である。

## 【0292】

(B) 薬学的製剤に含まれる式 I の化合物、または本発明に従って使用されるための式 I、特に式 I A の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩；または、n が 0 であり、その他の部分が (B) の下で規定するとおりである式 I、特に式 I A の化合物、もしくはその塩が特に好ましく、ここで

r は、0 であり；

n は、0 または 1 であり、

m は、0 であり；

A、B、D、および E は、いずれの場合も CH であり、

G は、低級アルキレン、特にメチレンであり、

R は、H であり、

X は、イミノであり、

10

Y は、フェニルであり、このフェニルは、非置換であるか、あるいはアミノ；低級アルカノイルアミノ、特にアセチルアミノ；ハロゲン、特にフッ素、塩素、または臭素；低級アルキル、特にメチル；ハロゲン-低級アルキル、特にトリフルオロメチル；ヒドロキシ；低級アルコキシ、特にメトキシ；フェニル-低級アルコキシ、特にベンジルオキシ；ならびにシアノを含む群から互いに独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基によって置換されており；特にフェニル、2-、3-もしくは 4-アミノフェニル、2-、3-もしくは 4-アセチルアミノフェニル、2-、3-もしくは 4-フルオロフェニル、2-、3-もしくは 4-クロロフェニル、2-、3-もしくは 4-ブromoフェニル、2, 3-, 2, 4-, 2, 5-, もしくは 3, 4-ジクロロフェニル、クロロフルオロフェニル（例えば、3-クロロ-4-フルオロフェニル）、2-、3-もしくは 4-メチルフェニル、2-、3-もしくは 4-トリフルオロメチルフェニル、2-、3-もしくは 4-ヒドロキシフェニル、2-、3-もしくは 4-メトキシカルボニル、メトキシクロロフェニル（例えば、3-クロロ-4-メトキシカルボニル）、2-、3-もしくは 4-ベンジルオキシフェニル、または 2-、3-もしくは 4-シアノフェニルであり；そして

20

波線によって描かれる結合は、二重結合である。

## 【0293】

以下の実施例に言及されるような式 I の化合物、特に式 I A の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、特に実施例に具体的に言及される化合物またはその塩が特に好ましい。

30

## 【0294】

1- (4-クロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-クロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1-アニリノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1-ベンジルアミノ-4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (4-メトキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-ベンジルオキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-メトキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (2-メトキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

40

1- (4-トリフルオロメチルアニリノ) -4- (4-ピリジル=メチル) フタラジン

；

1- (4-フルオロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-ヒドロキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (4-ヒドロキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-アミノアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3, 4-ジクロロアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (4-ブromoアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン；

1- (3-クロロ-4-メトキシアニリノ) -4- (4-ピリジルメチル) フタラジン

；

50

1- (4-シアノアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ;  
 1- (4-メチルアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ; そして  
 1- (3-クロロ-4-フルオロアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ;

1- (3-メチルアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン ;  
 から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩が特に好ましい。

#### 【0295】

本発明は、本明細書中に記載する実施形態の、あらゆる可能な組合せを包含することが企図される。

#### 【0296】

本発明の第4の局面に従う好ましいSMIPは、誘導体化されたピリダジン（例えば、1- (4-クロロアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン）、および米国特許第6, 258, 812号で開示されるアナログである。より特定すると、好ましいSMIPとしては、本項に記載するような式Iによって包含される誘導体化されたピリダジン、または上述の参考文献内に含まれる誘導体化されたピリダジンが挙げられる。

#### 【0297】

「誘導体化されたピリダジン」への言及は、本項に記載するような式Iの一般化学構造を有する化合物を示す。好ましい誘導体化されたピリダジンは、フタラジン（例えば、1- (4-クロロアニリノ) - 4- (4-ピリジルメチル) フタラジン）である。

#### 【0298】

上述のものは、以下の実施例の参照によりより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または本明細書中に列挙する特許もしくは特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

#### 【0299】

（第五項－発明の第5の局面－免疫増強用のスタウロスポリンアナログ）

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

#### 【0300】

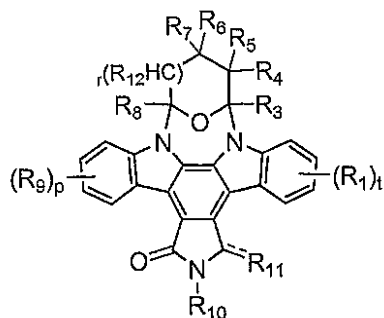
本発明の第5の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

#### 【0301】

本発明の1つの実施形態において、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は式I：

#### 【0302】

#### 【化33】



の化合物を投与する工程を包含し、ここで

R<sub>1</sub> および R<sub>9</sub> は、それぞれ独立して、H、-CN、-OH、ハロゲン、アルキル、アリール、アルコキシ、-NR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>、-C(O)R<sub>c</sub>、-S(O)<sub>n</sub>R<sub>d</sub>、またはヘテロシクリルであり；

10

20

30

40

50

$R_3$  および  $R_8$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリーール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_nR_d$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R_4$  および  $R_7$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、 $-O-(CH_2)_q-R_e$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-O-(CH_2)_q-O-R_e$ 、 $-NR_aR_b$ 、および  $-S(O)_nR_d$  であり；

$R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ独立して、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリーール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、またはヘテロシクリルであり；

$R_{10}$  は、H、アルキル、アリーール、 $-C(O)R_c$ 、またはヘテロシクリルであり；

点線は不在であり、 $R_{11}$  は、H、 $-CN$ 、 $-OH$ 、ハロゲン、アルキル、アリーール、アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)R_c$ 、 $-S(O)_nR_d$ 、またはヘテロシクリルであるか；または

点線は存在し、 $R_{11}$  は、OまたはSであり；

$R_{12}$  は、H、アルキル、またはアルコキシであり；

各  $R_a$  および各  $R_b$  は、独立して、H、アルキル、 $-C(O)R_c$ 、アリーール、ヘテロシクリル、またはアルコキシであり；

各  $R_c$  は、独立して、H、アルキル、アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH$  (アルキル)、 $-N$  (アルキル) $_2$ 、アリーール、またはヘテロシクリルであり；

各  $R_d$  は、独立して、H、アルキル、アルケニル、アリーール、または  $-NR_aR_b$  であり；

各  $R_e$  は、独立して、H、ハロゲン、 $-C(O)R_c$ 、アリーール、ヘテロシクリル、または  $-NR_aR_b$  であり；

各  $n$  は、独立して、0、1、または2であり；

各  $p$  は、独立して、0、1、2、または3であり；

各  $q$  は、独立して、0、1、または2であり；

各  $r$  は0であって、それにより二重結合を形成しているか、または1であり；そして

各  $t$  は、独立して、0、1、2、または3である。

#### 【0303】

より特定した実施形態において、 $R_1$  および  $R_9$  は、共にHである。

#### 【0304】

より特定した実施形態において、 $R_{10}$  は、Hである。

#### 【0305】

より特定した実施形態において、 $R_3$  は、メチルである。

#### 【0306】

より特定した実施形態において、 $r$  は1であり、 $R_{12}$  はHである。

#### 【0307】

より特定した実施形態において、 $R_4$  は、 $-OCH_3$  であり、 $R_5$  はHである。

#### 【0308】

より特定した実施形態において、 $R_6$  は、Hであり、 $R_7$  は、 $-NR_aR_b$  である。

#### 【0309】

より特定した実施形態において、 $R_4$  は、 $-OCH_3$  であり、 $R_5$  はHであり、 $R_6$  はHであり、 $R_7$  は  $-NR_aR_b$  である。

#### 【0310】

より特定した実施形態において、 $R_7$  中の  $R_a$  はメチルであり、 $R_7$  中の  $R_b$  はHである。

#### 【0311】

より特定した実施形態において、 $R_{11}$  は、 $-H$  である。

#### 【0312】

より特定した実施形態において、 $R_{11}$  は、 $-OH$  である。

#### 【0313】

10

20

30

40

50

より特定した実施形態において、 $R_{11}$  は、 $=O$  である。

【0314】

より特定した実施形態において、 $r$  は、 $0$  である。

【0315】

より特定した実施形態において、 $R_5$  は、 $-OH$  である。

【0316】

より特定した実施形態において、 $R_4$  は、 $-CH_2OH$  である。

【0317】

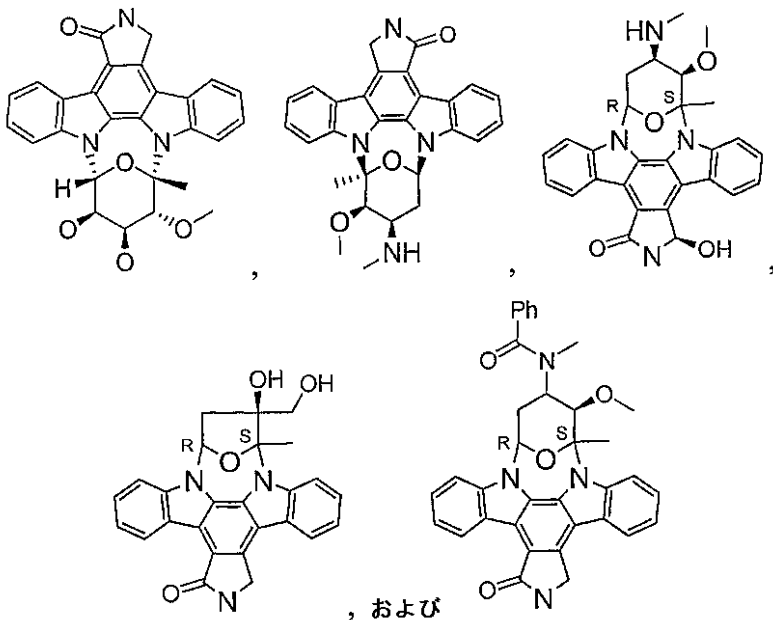
より特定した実施形態において、 $R_4$  は、 $-C(O)R_c$  である。

【0318】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は：

【0319】

【化34】



からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。

【0320】

任意の上記方法のより特定した実施形態において、前記調節は、誘発である。別の実施形態において、該誘発は、サイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子の産生を刺激する。

【0321】

別の実施形態において、前記化合物は、細胞毒性量以下で前記被験体に投与される。

【0322】

別の実施形態において、前記被験体は、癌から寛解している。

【0323】

別の実施形態において、前記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。

【0324】

別の実施形態において、前記化合物は、規則的に投与される。

【0325】

別の実施形態において、被験体は、癌に罹患していない。

【0326】

別の実施形態において、前記化合物は、別の因子と同時投与される。

【0327】

別の実施形態において、前記化合物は、 $TNF-\alpha$  レベルを上昇させ得る用量で投与さ

10

20

30

40

50

れる。

【0328】

別の実施形態において、前記化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

【0329】

別の実施形態において、被験体は、自己免疫疾患に罹患している。さらに、前記自己免疫疾患は、多発性硬化症、またはクローン病である。

【0330】

別の実施形態において、前記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。

【0331】

別の実施形態において、前記ウイルス感染症は、HCV、HIV、またはHSVである。

【0332】

別の実施形態において、前記被験体は、アレルギーに罹患している。

【0333】

別の実施形態において、前記被験体は、喘息に罹患している。

【0334】

別の実施形態において、被験体は、異常細胞増殖、例えば、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖糖尿病網膜症(PDR)、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、血管形成、または内毒素性ショックと関連する疾患に罹患している。

【0335】

任意の不斉炭素原子（例えば、nが1であり、Rが低級アルキルである式Iの化合物[またはそのN-オキシド]中の不斉炭素原子）が、(R)-配置、(S)-配置、または(R,S)-配置、好ましくは、(R)-配置、または(S)-配置で存在し得る。二重結合または環における置換基は、シス(-Z-)、またはトランス(-E-)型で存在し得る。したがって、これらの化合物は、異性体の混合物としてか、または純粋な異性体として、好ましくは、鏡像異性体としては純粋なジアステレオマーとして存在し得る。

【0336】

本発明は、本明細書中に記載する実施形態のあらゆる可能な組み合わせを包含することが企図される。

【0337】

本発明の第5の局面に従う好ましいSMIPは、スタウロスポリン、例えば、9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-11,12-ジヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル;9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ);9,13-エポキシ-1H-,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ);9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル;およびベンズアミド、N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル]-N-メチル、ならびに次の特許および特許出願：国際公開第02/30941号、第97/070

10

20

30

40

50

81号、第89/07105号、米国特許第5,621,100号、国際公開第93/07153号、第89/07105号、第01/04125号、第02/30941号、第93/08809号、第94/06799号、第00/27422号、第96/13506号、および第88/07045号で開示されているアナログである。より特定すると、好ましいSMIPとしては、フラボン、イソフラボン、および本項で記載するような式Iによって包含されるSMIP、または前記参考文献内に含まれるSMIPが挙げられる。

#### 【0338】

「スタウロスポリンアナログ」への言及は、本項に記載するような式Iの一般化学構造を有する化合物を示す。好ましいスタウロスポリンアナログは、9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-11,12-ジヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル;9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ);9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-1-オン、2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-3-ヒドロキシ-10-メトキシ-9-メチル-11-(メチルアミノ);9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1-オン、2,3,9,10,11,12-ヘキサヒドロ-10-ヒドロキシ-10-(ヒドロキシメチル)-9-メチル;およびベンズアミド、N-[(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-ヘキサヒドロ-10-メトキシ-9-メチル-1-オキソ-9,13-エポキシ-1H,9H-ジインドロ[1,2,3-gh:3',2',1'-lm]ピロロ[3,4-j][1,7]ベンゾジアゾニン-11-イル]-N-メチル、ならびに次の特許および特許出願:国際公開第02/30941号、第97/07081号、第89/07105号、米国特許第5,621,100号、国際公開第93/07153号、第89/07105号、第01/04125号、第02/30941号、第93/08809号、第94/06799号、第00/27422号、第96/13506号、および第88/07045号で開示されているアナログからなる群から選択される。続いて、9,13-エポキシアナログのみではなく、さらに同族化合物、例えば、9,12-エポキシ化合物(例えば、K-252)もまた、用語「スタウロスポリンアナログ」によって包含されることが当業者には明らかとなる。

#### 【0339】

上述のものは、以下の実施例の参照によりより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または本明細書中に列挙する特許もしくは特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

(第六項-発明の第6の局面-免疫増強用のヌクレオシドアナログ)

本項に現れるすべての規定、化学式に対する成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

#### 【0340】

本発明の第6の局面に従い、出願人は、細胞、および免疫治療剤、および/またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者に明らかな障害に対し、有効な処置を提供する。

#### 【0341】

本発明の1つの実施形態は、ウイルス感染症に罹患している被験体を処置する方法を提供し、この方法は、該被験体において免疫応答を刺激するのに付随してウイルスの複製を阻害するような量で低分子を投与する工程を包含する。その別の実施形態において、該低分子は、ヌクレオシドアナログである。その別の実施形態において、該低分子は、ウイル

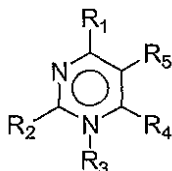
スの DNA ポリメラーゼを阻害する。その別の実施形態において、該低分子は、ヌクレオシドアナログである。別の実施形態において、該低分子は、置換プリンまたはピリミジンである。

【0342】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は式 I :

【0343】

【化35】



I

のヌクレオシドアナログ、またはその薬学的に受容可能な塩、その互変異性体、もしくは互変異性体の薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含し、ここで

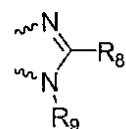
$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-NR_aR_b$ 、 $=O$ 、 $C_{1\sim6}$  アルコキシ、置換  $C_{1\sim6}$  アルコキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $C_{6\sim10}$  アリール、置換  $C_{6\sim10}$  アリール、 $C_{1\sim6}$  アルキル、または置換  $C_{1\sim6}$  アルキルであり；

$R_3$  は不在であるか、H、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキル、 $C_{6\sim10}$  アリール、置換  $C_{6\sim10}$  アリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルであり；

$R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ独立して、H、ハロ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $-C(O)-R_d$ 、 $C_{1\sim6}$  アルキル、置換  $C_{1\sim6}$  アルキルであるか、または一緒に結合して、 $R_{4\sim5}$  :

【0344】

【化36】



$R_{4-5}$

にあるような 5 員環を形成しており、その結合は

【0345】

【化37】

~~~~~

によって示す結合において達成されており；

R_8 は、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_n-O-R_c$ 、 $-O-(C_{1\sim6} \text{ アルキル})$ 、 $-S(O)_pR_e$ 、または $-C(O)-R_d$ であり；

R_9 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルであり；

各 R_a および各 R_b は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $-C(O)R_d$ 、または $C_{6\sim10}$ アリールであり；

各 R_c は、独立して、H、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または置換 $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

各 R_d は、独立して、H、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、置換 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、置換 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1\sim6} \text{ アルキル})$ 、 $-NH$

10

20

30

40

50

(置換 $C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N$ (置換 $C_1 \sim 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、またはヘテロシクリルであり；

各 R_e は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、置換 $C_6 \sim 10$ アリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルであり；

各 R_f は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R_d$ 、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートであり；

各 n は、独立して、 0 、 1 、 2 、または 3 であり；

各 p は、独立して、 0 、 1 、または 2 であるが；

$R_4 \sim 5$ が存在する場合、 R_3 は H または不在であることが条件である。

【0346】

10

式 I の別の実施形態において、 R_1 は、 $-NH_2$ である。

【0347】

式 I の別の実施形態において、各 R_f は、 H である。

【0348】

式 I の別の実施形態において、 R_2 は、 $=O$ である。

【0349】

式 I の別の実施形態において、 R_3 は、 $-(CH_2)_n-O-R_c$ である。そのさらに別の実施形態において、 R_3 は、 $-CH_2-O-(C_2 \text{ アルキル、もしくは置換 } C_2 \text{ アルキル})-O-(H、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、$
 $C_1 \sim 6 \text{ アルキル、もしくは置換 } C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ である。

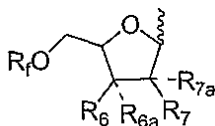
20

【0350】

式 I の別の実施形態において、 R_3 は、 R_{3a} ：

【0351】

【化38】



R_{3a}

であり、その結合は

30

【0352】

【化39】

~~~~~

によって示す結合において達成されており；

$R_6$  および  $R_7$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $C_2 \sim 6$  アルケニル、置換  $C_2 \sim 6$  アルケニル、 $-NR_aR_b$ 、 $-N_3$ 、または $-OH$  であり；

$R_{6a}$  および  $R_{7a}$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、または $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

各  $R_a$  および  $R_b$  は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、または $C_6 \sim 10$  アリールであり；

各  $R_d$  は、独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH$ (置換  $C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N$ (置換  $C_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim 10$  アリール、またはヘテロシクリル；そして

$R_f$  は、独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートである。

40

【0353】

$R_3$  が  $R_{3a}$  である別の実施形態において、 $R_6$  は $-OH$  であり、 $R_7$  は $-CH=CHF$  である。

50

## 【0354】

$R_3$  が  $R_{3a}$  である別の実施形態において、 $R_2$  は、 $=O$  である。 $R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であるさらに別の実施形態において、 $R_4$  および  $R_5$  は、共に  $H$  である。 $R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であるさらに別の実施形態において、 $R_1$  は、 $-NH_2$  である。 $R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であるさらに別の実施形態において、 $R_f$  は、 $H$  である。

## 【0355】

$R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であり、 $R_f$  が  $H$  である別の実施形態において、 $R_6$  および  $R_7$  は、共に  $H$  である。

## 【0356】

$R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であり、 $R_f$  が  $H$  である別の実施形態において、 $R_6$  は、 $-OH$  である。そのさらに別の実施形態において、 $R_7$  は、 $H$ 、 $F$ 、または  $-OH$  である。

## 【0357】

$R_3$  が  $R_{3a}$  であり、 $R_2$  が  $=O$  であり、 $R_f$  が  $H$  である別の実施形態において、 $R_6$  は、 $-N_3$  である。

## 【0358】

$R_3$  が  $R_{3a}$  である別の実施形態において、 $R_{6a}$  および  $R_{7a}$  は、共に  $H$  である。

## 【0359】

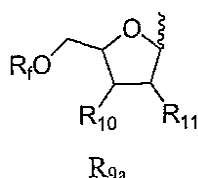
$R_3$  が  $R_{3a}$  である別の実施形態において、 $R_7$  および  $R_{7a}$  は、共にメチルである。

## 【0360】

式 I の別の実施形態において、前記  $R_9$  中の置換ヘテロシクリルは、 $R_{9a}$  :

## 【0361】

## 【化40】



であり、その結合は

## 【0362】

## 【化41】

~~~~~

によって示す結合において達成されており；

R_{10} および R_{11} は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、または $-OH$ であり；

R_a および R_b は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R_d$ 、または $C_6 \sim 10$ アリールであり；

R_d は、 H 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(\text{置換 } C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(\text{置換 } C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_6 \sim 10$ アリール、またはヘテロシクリルであり；そして

R_f は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R_d$ 、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートである。

【0363】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は、式 II :

【0364】

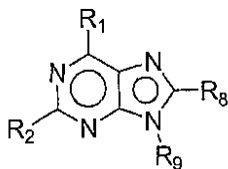
10

20

30

40

【化 4 2】



II

のヌクレオシドアナログを投与する工程を包含し、ここで

R_1 および R_2 は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $-NR_aR_b$ 、 $=O$ 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、置換 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、置換 $C_6 \sim 10$ アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または置換 $C_1 \sim 6$ アルキルであり；

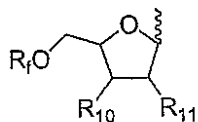
10

R_8 は、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $-OH$ 、 $-NR_aR_b$ 、 $-(CH_2)_n-O-R_c$ 、 $-O-(C_1 \sim 6$ アルキル)、 $-S(O)_pR_e$ 、または $-C(O)-R_d$ であり；

R_9 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、置換 $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロシクリル、または R_9 a：

【0 3 6 5】

【化 4 3】

 R_{9a}

20

であり、その結合は

【0 3 6 6】

【化 4 4】

~~~~~

によって示す結合において達成されており；

30

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は、それぞれ独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $-NR_aR_b$ 、または  $-OH$  であり；

各  $R_a$  および各  $R_b$  は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、または  $C_6 \sim 10$  アリールであり；

各  $R_c$  は、独立して、H、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキルであり；

各  $R_d$  は、独立して、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_1 \sim 6$  アルコキシ、置換  $C_1 \sim 6$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-NH$  (置換  $C_1 \sim 6$  アルキル)、 $-N(C_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、 $-N$  (置換  $C_1 \sim 6$  アルキル) $_2$ 、 $C_6 \sim 10$  アリール、またはヘテロシクリルであり；

40

各  $R_e$  は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $C_6 \sim 10$  アリール、置換  $C_6 \sim 10$  アリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルであり；

各  $R_f$  は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$  アルキル、置換  $C_1 \sim 6$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートであり；

各  $n$  は、独立して、0、1、2、または3であり；そして

各  $p$  は、独立して、0、1、または2である。

【0 3 6 7】

式 I I の別の実施形態において、 $R_9$  は、 $-(CH_2)_n-O-R_c$  である。そのさらに別の実施形態において、 $R_9$  は、 $-CH_2-O-(C_2$  アルキル、もしくは置換  $C_2$  アルキル) $-O-$  (H、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェート、 $C_1 \sim 6$  アル

50

キル、もしくは置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル) である。

【0368】

式 I I の別の実施形態において、 $R_2$  は、 $-NH_2$  である。

【0369】

式 I I の別の実施形態において、 $R_1$  は、 $=O$  である。

【0370】

式 I I の別の実施形態において、 $R_1$  は、 $-NH_2$  である。

【0371】

式 I I の別の実施形態において、 $R_8$  は、 $H$  である。

【0372】

10

式 I I の別の実施形態において、 $R_9$  は  $R_{9a}$  であり、 $R_f$  は  $H$  である。 $R_9$  が  $R_{9a}$  であり、 $R_f$  が  $H$  であるさらに別の実施形態において、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、共に  $H$  である。 $R_9$  が  $R_{9a}$  であり、 $R_f$  が  $H$  であるさらに別の実施形態において、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  は、共に  $-OH$  である。

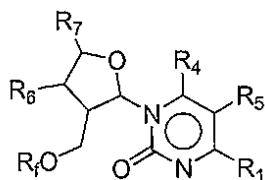
【0373】

本発明の別の実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は、式 I I I :

【0374】

【化45】

20



III

の化合物を投与する工程を包含し、ここで

$R_1$  および  $R_2$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、 $-NR_aR_b$ 、 $=O$ 、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、置換  $C_{6 \sim 10}$  アリール、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、または置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり；

30

$R_4$  および  $R_5$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、 $-C(O)-R_d$ 、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、または置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキルであり；

$R_6$  および  $R_7$  は、それぞれ独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、 $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、置換  $C_{2 \sim 6}$  アルケニル、 $-NR_aR_b$ 、 $-N_3$ 、または  $-OH$  であり；

各  $R_a$  および各  $R_b$  は、独立して、 $H$ 、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、または  $C_{6 \sim 10}$  アリールであり；

各  $R_d$  は、独立して、 $H$ 、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_{1 \sim 6}$  アルキル)、 $-NH$  (置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル)、 $-N(C_{1 \sim 6}$  アルキル) $_2$ 、 $-N$  (置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル) $_2$ 、 $C_{6 \sim 10}$  アリール、またはヘテロシクリルであり；そして

40

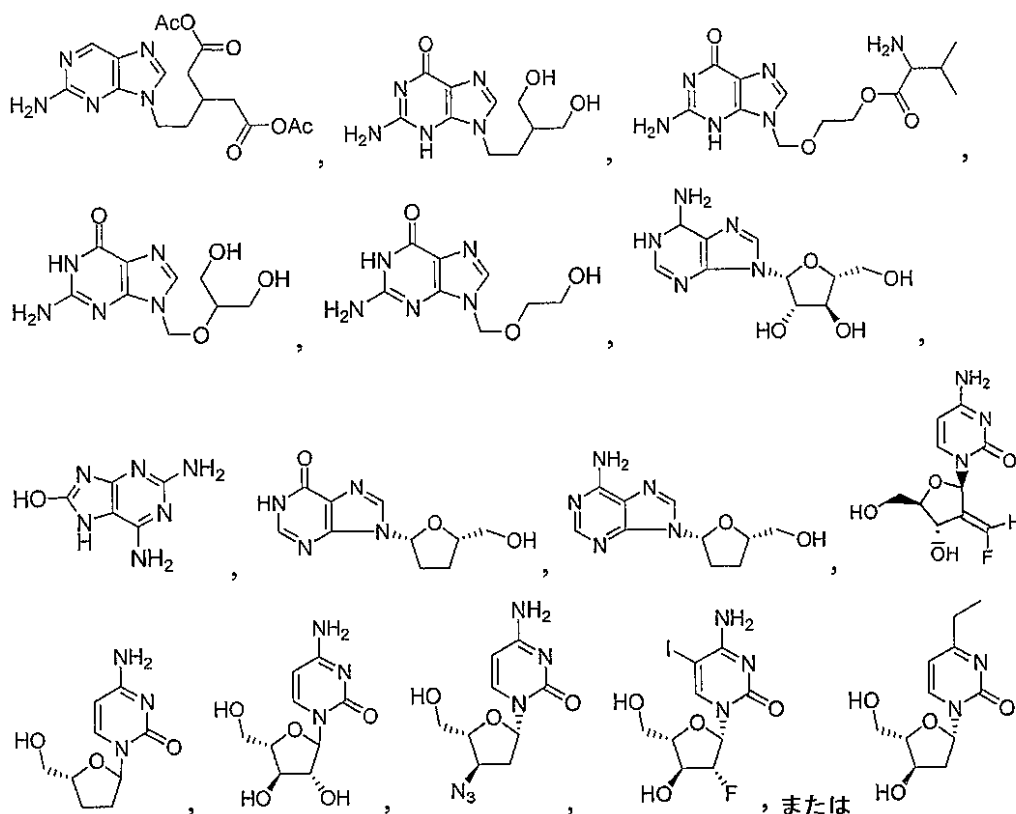
$R_f$  は、独立して、 $H$ 、 $C_{1 \sim 6}$  アルキル、置換  $C_{1 \sim 6}$  アルキル、 $-C(O)R_d$ 、ホスフェート、ジホスフェート、またはトリホスフェートである。

【0375】

本発明の別の実施形態において、低分子またはヌクレオシドアナログは：

【0376】

## 【化 4 6】



10

20

である。

## 【0377】

本明細書中の任意の化合物（例えば、ヌクレオシド、式 I、式 II、もしくは式 III）によって包含される化合物、または表 1 に列挙されるもの）と組み合わせて、サイトカインまたはケモカインを含有する組成物が、さらに提供される。それらのさらになお特定の実施形態において、この化合物は、20  $\mu$ M で血液中に存在する。

## 【0378】

別の実施形態において、上記ヌクレオシドアナログは、インターフェロンの生合成を誘発する。

## 【0379】

別の実施形態において、上記ヌクレオシドアナログは、被験体に対して、別の因子と一緒に同時投与される。なお別の実施形態において、この因子は、抗原である。別の実施形態において、この因子は、ワクチンである。

## 【0380】

別の実施形態において、上記ヌクレオシドアナログは、被験体において TNF- $\alpha$  の産生を誘発する。それらの別の実施形態において、このヌクレオシドアナログは、20  $\mu$ M 未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

## 【0381】

別の実施形態において、上記被験体は、微生物感染症に罹患している。

## 【0382】

別の実施形態において、上記被験体は、ウイルス感染症に罹患している。別の実施形態においてこのウイルス感染症は、C 型肝炎ウイルス（HCV）によって引き起こされるウイルス感染症である。なお別の実施形態において、このウイルス感染症は、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）によって引き起こされる。なお別の実施形態において、このウイルス感染症は、単純ヘルペスウイルス（HSV）によって引き起こされる。なお別の実施形態において、このウイルス感染症は、SARS ウイルスによって引き起こされる。

## 【0383】

30

40

50

任意の不斉炭素原子（例えば、（R）－配置、（S）－配置、または（R、S）－配置（好ましくは、（R）－配置、または（S）－配置）である、式 I の化合物〔またはその N－オキシド〕中の）が、さらに提供される。二重結合または環における置換基は、シス（－Z－）、またはトランス（－E－）型で存在し得る。したがって、これらの化合物は、異性体の混合物として、または純粋な異性体として、好ましくは、鏡像異性体として純粋なジアステレオマーとして存在し得る。

#### 【0384】

さらに、本発明は、前述の実施形態の全ての考えられる組み合わせを包含することが、企図される。

#### 【0385】

上記ヌクレオシドアナログ化合物は、（例えば、癌または感染症を処置するための）治療用途において、抗原と共に使用されても、抗原と共に使用されなくてもよい。このヌクレオシドアナログ化合物はまた、異なる治療用途において、他の治療因子（例えば、抗ウイルス因子およびモノクローナル抗体）と組み合わせて使用され得る。

#### 【0386】

患者において免疫刺激作用を誘発する方法の 1 つの好ましい実施形態は、免疫応答（例えば、細胞性免疫応答）を刺激するのに有効な量でワクチン、およびそのワクチンへの免疫応答（例えば、細胞性免疫応答）を増強するのに有効な量でワクチンアジュバントとして、ヌクレオシドアナログ化合物を含む免疫原性組成物を投与する工程に関する。

#### 【0387】

上述の疾患を処置するのに有用であることが企図されるヌクレオシドアナログ化合物と併用される薬剤としては、当該分野において周知なものである薬剤（例えば、麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗癲癇薬、解熱消炎剤、刺激剤、覚醒アミン、抗パーキンソン薬、精神神経症用薬剤、中枢神経系用薬剤、骨格筋弛緩薬、自律神経系用薬剤、鎮痙剤、細胞毒性薬剤、モノクローナル抗体、眼用薬、鼻および耳用薬、抗眩暈薬、強心剤、抗不整脈薬、利尿薬、減圧剤、血管収縮剤、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、高脂血症薬、呼吸刺激剤、鎮咳および去痰薬、気管支拡張剤、アレルギー用薬、止瀉薬、腸障害用薬、消化性潰瘍薬、健胃消化剤、制酸剤、利胆剤、脳下垂体ホルモン剤、唾液腺ホルモン剤、甲状腺ホルモン剤、抗甲状腺薬、蛋白同化ステロイド、コルチコステロイド剤、アンドロゲン薬、エストロゲン薬、黄体ホルモン薬、混合ホルモン剤、泌尿器官および生殖器官用薬、肛門用薬、外科用滅菌／殺菌剤、創傷保護剤、化膿性疾患用外用薬、鎮痛剤、止痒剤、収斂剤、消炎剤、寄生性皮膚疾患用外用薬、皮膚軟化薬、焼灼剤、歯科／口腔用薬、ビタミン剤、無機製剤、補助液、止血剤、抗凝固薬、肝疾患用薬、解毒剤、習慣性中毒用薬、痛風処置用薬、酵素製剤、糖尿病用薬、抗腫瘍薬、抗ヒスタミン薬、抗体（例えば、ケトライド、アミノグリコシド、スルホンアミド、および／またはβラクタム）、化学療法剤、生物学的製剤、駆虫薬、抗原虫剤、製剤用薬物、エックス線造影剤、ならびに診断薬）が挙げられる。

#### 【0388】

別の実施形態において、アレルギーを処置する方法であって、ヌクレオシドアナログ化合物を単独で投与するか、またはアレルギーに対して有効であることが公知の別の薬剤と組み合わせて投与する工程を包含し、ここでこの組合せが、その公知の薬剤（または複数の薬剤）にこのヌクレオシドアナログ化合物を添加していない場合よりも、アレルギー状態を処置するのに有効である方法を提供する。より好ましい実施形態において、この公知の薬剤は、抗ヒスタミン剤および／またはロイコトリエン阻害剤である。別の好ましい実施形態において、このアレルギー状態は、喘息である。別の好ましい実施形態において、このアレルギー状態は、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎、およびアレルギー性蕁麻疹からなる群から選択される。さらにより好ましい実施形態において、この組み合わせは、被験体に対し、腸内、腸管外、鼻腔内、皮下、または動脈内に投与される。

#### 【0389】

本発明の第 6 の局面に従う好ましい S M I P としては、ヌクレオシドアナログ、および

10

20

30

40

50

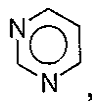
本項に記載するような式 I により包含される化合物、または前記参考文献内に含まれる化合物が挙げられる。

【0390】

「置換ピリミジン」とは、以下：

【0391】

【化47】



に示されるような2つの窒素原子を含む芳香環をいい、ここで本明細書中で定義されるか、または当該分野において周知である任意の置換基は、単結合または二重結合（窒素原子に対する二重結合を除く）を介して、この環の任意の原子に結合され得る。

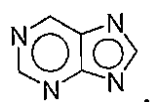
10

【0392】

「置換プリン」とは、以下：

【0393】

【化48】



に示されるような、各々2つの窒素原子を含む縮合した芳香環をいい、ここで本明細書中で定義されるか、または当該分野において周知である任意の置換基は、単結合または二重結合（窒素原子に対する二重結合を除く）を介して、この環の任意の原子に結合され得る。

20

【0394】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」への言及は、F原子、Cl原子、Br原子、またはI原子（特に、F、Cl、およびBr）を表す。

【0395】

上述のものは、別添の実施例の参照によってより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、本明細書中に記載される手順、および本明細書中に列挙する特許または特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。

30

【0396】

（第七項－発明の第7の局面－免疫増強用の低分子化合物）

本項に現れるすべての規定、化学式についての成分変数の記述子、および説明は、本項のみに適用されると理解されるべきである。

【0397】

本発明の第7の局面に従い、本出願者は、細胞、ならびに免疫治療剤、および／またはワクチンアジュバントにおけるサイトカイン活性を刺激する方法を発見した。この方法は、本明細書中に記載する障害および当業者には明らかな障害に対し有効な処置を提供する。

40

【0398】

本発明の1つの実施形態は、被験体において免疫応答を調節する方法を提供し、この方法は、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU-5416、SU-6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R-115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM-862、SU-101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される

50

場合に提供される。

#### 【0399】

別のより特定の実施形態において、上記被験体は、癌が寛解している。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、規則的に投与される。より特定の実施形態において、上記被験体は、癌に罹患していない。さらになお、上記被験体は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、上皮性の癌、腺管癌、非小細胞肺癌、結腸直腸の癌、神経内分泌の癌、脊髄の癌、食道癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、リンパ系（*lymphoid*）の癌、腸管の癌、膀胱癌、子宮頸癌、頭部および頸部の癌、脳癌、上咽頭癌、白血病、カポジ肉腫、および中皮腫からなる群より選択される癌に罹患している。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。

10

#### 【0400】

本発明の1つの実施形態は、被験体において免疫応答を刺激する方法を提供し、この方法は、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU-5416、SU-6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R-115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM-862、SU-101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

20

#### 【0401】

被験体において免疫応答を刺激する上記方法のより特定の実施形態において、上記化合物は、サイトカインを誘発し得る用量で投与される。上記被験体は、癌が寛解している。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、規則的に投与される。より特定の実施形態において、上記被験体は、癌に罹患していない。さらになお、上記被験体は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、上皮性の癌、腺管癌、非小細胞肺癌、結腸直腸の癌、神経内分泌の癌、脊髄の癌、食道癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、リンパ系の癌、腸管の癌、膀胱癌、子宮頸癌、頭部および頸部の癌、脳癌、上咽頭癌、白血病、カポジ肉腫、および中皮腫からなる群より選択される癌に罹患している。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

30

#### 【0402】

本発明の別の実施形態は、免疫刺激の必要がある被験体を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU-5416、SU-6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R-115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM-862、SU-101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物の低水準の細胞毒性量を投与する工程を包含する。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

40

#### 【0403】

免疫刺激の必要がある被験体を処置する上記方法のより特定の実施形態において、上記

50

量は、被験体においてサイトカイン産生を刺激するのに十分である。別のより特定の実施形態において、上記被験体は、癌が寛解している。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、難治性の癌細胞の処置のために投与される。別のより特定の実施形態において、上記化合物は、規則的に投与される。別のより特定の実施形態において、上記被験体は、癌に罹患していない。さらになお、上記被験体は、前立腺癌、乳癌、卵巣癌、結腸癌、上皮性の癌、腺管癌、非小細胞肺癌、結腸直腸の癌、神経内分泌の癌、脊髄の癌、食道癌、膵臓癌、腎臓癌、胃癌、リンパ系の癌、腸管の癌、膀胱癌、子宮頸癌、頭部および頸部の癌、脳癌、上咽頭癌、白血病、カポジ肉腫、および中皮腫からなる群より選択される癌に罹患している。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

10

#### 【0404】

本発明の別の実施形態は、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を必要とする被験体を同定する方法を提供し、この方法は、以下：

20

- a) この被験体から血液サンプルを採取する工程；
- b) このサンプル中のサイトカインレベルについてモニタリングする工程；および
- c) このサンプル中の減少したサイトカインレベルによってこの被験体を同定する工程

、  
を包含する。

#### 【0405】

被験体を同定する上記方法のより特定の実施形態において、上記被験体に上記化合物を投与するさらなる工程であって、この化合物の投与において、サイトカインレベルが上昇する、工程が提供される。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

30

#### 【0406】

本発明の別の実施形態は、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を必要とする被験体を同定する方法を提供し、この方法は、以下：

40

- a) この被験体から血液サンプルを採取する工程；
- b) このサンプル中の白血球レベルについてモニタリングする工程；および
- c) このサンプル中の減少した白血球レベルによってこの被験体を同定する工程、

を包含する。

#### 【0407】

被験体を同定する上記方法のより特定の実施形態において、上記被験体に上記化合物を投与するさらなる工程であって、この化合物の投与において、白血球レベルが上昇する、工程が提供される。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供

50

される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

#### 【0408】

本発明の別の実施形態は、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物の有効性を決定する方法を提供し、この方法は、以下：

- a) 被験体から第1の血液サンプルを採取する工程；
  - b) このサンプル中の第1のサイトカインレベルを同定する工程；
  - c) この被験体にこの化合物を投与する工程；
  - d) この被験体から第2の血液サンプルを採取する工程；
  - e) この第2の血液サンプル中の、第2のサイトカインレベルを同定する工程であって、この化合物は、この第2のサイトカインレベルがこの第1のサイトカインレベルより大きい場合に有効である、工程、
- を包含する。

#### 【0409】

本発明の別の実施形態は、自己免疫疾患に罹患している被験体を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する。より特定の実施形態において、この自己免疫疾患は、アジソン病、または円形脱毛症、または強直性脊椎炎、または抗リン脂質症候群（APS）、またはベーチェット病、または慢性疲労症候群、またはクローン病、または潰瘍性大腸炎、または糖尿病、または線維筋痛症、またはグッドパスチャー症候群、または対宿主性移植片病、またはグレーブス病、またはギラン-バレー症候群、または狼瘡、またはメニエール病、または多発性硬化症、または重症筋無力症、または筋炎、または尋常性天疱瘡、または原発性胆汁性肝硬変、または乾癬、またはリウマチ熱、またはサルコイドーシス、または強皮症、または脈管炎、または白斑、またはヴェーゲナー肉芽腫症である。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

#### 【0410】

本発明の別の実施形態は、ウイルス感染症に罹患している被験体を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する。より特定の実施形態において、このウイルス感染症は、HIV、またはHCV、またはHBV、またはHSVである。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。よ

り特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

#### 【0411】

本発明の別の実施形態は、アレルギーまたは喘息に罹患している被験体を処置する方法を提供し、この方法は、その必要がある被験体に、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートからなる群より選択される化合物を投与する工程を包含する。別の実施形態は、この化合物が別の因子と同時投与される場合に提供される。より特定の実施形態においてさらに、この化合物は、TNF- $\alpha$ 濃度を上昇させ得る用量で投与され、より具体的に、この化合物は、20  $\mu$ M未満の定常状態平均薬物血中濃度を有する。

#### 【0412】

本発明の第7の局面に従う好ましいSMIPとしては、フェンレチニド、バタラニブ、SU-11248、SU 5416、SU 6668、オキサリプラチン、ボルテゾミブ、R 115777、CEP-701、ZD-6474、MLN-518、ラパチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ペリホシン、CYC-202、LY-317615、スクアラミン、UCN-01、ミドスタウリン、イロフルベン、アルボシジブ、ゲニステイン、DA-9601、アビシン、ドセタキセル、IM 862、SU 101、およびテトラチオモリブデートの組成物、ならびに以下の特許および特許出願に開示されるアナログが挙げられる：米国特許第4, 323, 581号、米国特許第6, 258, 812号、WO 98/35958、WO 01/60814、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、WO 03/24978、WO 03/04505、米国特許第5, 780, 454号、US 2003134846、WO 97/21701、米国特許第5, 621, 100号、WO 01/32651、WO 02/16351、米国特許第6, 727, 256号、WO 02/02552、米国特許第5, 457, 105号、米国特許第5, 616, 582号、米国特許第5, 770, 599号、米国特許第5, 747, 498号、WO 96/30347、US 2003171303、WO 97/20842、WO 99/02162、WO 95/17182、WO 01/79255、WO 89/07105、米国特許第5, 439, 936号、WO 94/18151、WO 97/42949、WO 98/13344、米国特許第5, 554, 519号、WO 98/04541、米国特許第6, 025, 387号、US 2004073044、WO 02/62826、WO 04/06834、米国特許第6, 331, 555号、およびWO 01/60814。より具体的に、好ましいSMIPとしては、上述の特許および特許出願において式Iによって包含されるSMIPが挙げられる。

#### 【0413】

本発明はまた、以下の特許および特許出願に開示される、式Iによって包含される化合物を含む：米国特許第4, 323, 581号、米国特許第6, 258, 812号、WO 98/35958、WO 01/60814、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、米国特許第5, 883, 113号、WO 99/61422、WO 03/24978、WO 03/04505、米国特許第5, 780, 454号、US 2003134846、WO 97/21701、米国特許第5, 621, 100号、WO 01/32651、WO 02/16351、米国特許第6, 727, 256号、WO 02/02552、米国特許第5, 457, 105号、米国特許第5, 616, 582号、米国特許第5, 770, 599号、米国特許第5, 747, 498号、WO 96/30347、US 2003171303、WO 97/20842、WO 99/0

2162、WO 95/17182、WO 01/79255、WO 89/07105、米国特許第5,439,936号、WO 94/18151、WO 97/42949、WO 98/13344、米国特許第5,554,519号、WO 98/04541、米国特許第6,025,387号、US 2004073044、WO 02/62826、WO 04/06834、米国特許第6,331,555号、およびWO 01/60814。

#### 【0414】

上述のものは、以下の実施例の参照によってより良く理解され得るが、実施例は説明のために提示するのであって、本発明の概念の範囲を限定するために提示するのではない。実施例の化合物およびそれらのアナログは、市販されているか、または本明細書中に記載される手順、および本明細書中に列挙する特許もしくは特許出願に記載される手順から、当業者によって容易に合成される。本発明のそれぞれの局面はまた、本明細書中に記載されるアッセイ方法によって同定される化合物を含む。

10

#### 【0415】

(定義)

以下の定義は、所与の項において対抗する定義が存在しない場合、この文書全体を通して適用される。

#### 【0416】

ATP：アデノシン三リン酸

BCG：Mycobacterium bovisカルメットーゲラン杆菌

20

BSA：ウシ血清アルブミン

FHA：線維状赤血球凝集素

GCMS：ガスクロマトグラフィー／質量分析

H. Pylori：Helicobacter Pylori

HAV：A型肝炎ウイルス

HBV：B型肝炎ウイルス

HCV：C型肝炎ウイルス

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

HSV：単純ヘルペスウイルス

30

IC<sub>50</sub>値：測定された活性において50%の減少を引き起こす阻害剤の濃度

IFN：インターフェロン

IL：インターロイキン

IMS：免疫磁気分離

IPV：不活性化ポリオウイルス

LCMS：液体クロマトグラフィー／質量分析

LPS：リポ多糖類

MAbまたはmAb：モノクローナル抗体

Men A：髄膜炎菌A型

Men C：髄膜炎菌C型

40

Men B：髄膜炎菌B型

Men W：髄膜炎菌W型

Men Y：髄膜炎菌Y型

MeOH：メタノール

NANB：非A・非B型肝炎

NMR：核磁気共鳴

OMV：外膜小胞

PBMC：末梢血単核細胞

PT：百日咳ホロ毒素

Rt：室温(25℃)

50

S M I P：低分子免疫増強因子

T L C：薄層クロマトグラフィー

T N F -  $\alpha$ ：腫瘍壊死因子 -  $\alpha$

【0417】

用語「S M I P」とは、低分子免疫増強化合物をいい、これは、患者において炎症誘発性の応答を刺激し得るか、または調節し得るMW約800 g / m o l未満の低分子化合物を含む。1つの実施形態において、このS M I P化合物はヒト末梢血単核細胞を刺激して、サイトカインを産生させ得る。

【0418】

用語「S M I S」とは、低分子免疫抑制化合物をいい、これは、患者において免疫応答を抑制し得るか、または調節し得るMW約800 g / m o l未満の低分子化合物を含む。1つの実施形態において、このS M I S化合物はヒト末梢血単核細胞のサイトカイン、ケモカイン、および／または成長因子を産生する能力を阻害し得る。別の実施形態において、このS M I S化合物は、T G F -  $\beta$ 産生を誘発し得、それによって免疫応答を抑制する。

10

【0419】

用語「難治性の癌細胞」とは、所定の投薬スケジュールを含む既存の治療レジメンまたは処置レジメンに抵抗性である癌細胞株をいう。

【0420】

本発明の方法は、「アレルギー性疾患」の処置において有用である。本明細書中に記載される他の免疫療法と同じ方法によって達成される。

20

【0421】

「アレルゲン」とは、感受性の被験体においてアレルギー性または喘息性の応答を誘発し得る基質（抗原）をいう。アレルゲンの一覧は、莫大であり、そして花粉、昆虫の毒液、動物の鱗屑、粉塵、真菌孢子、および薬物（例えば、ペニシリン）を含み得る。

【0422】

「喘息」とは、空気感染因子に対する炎症、気道の狭窄および気道の増加した反応性によって特徴付けられる呼吸器系の障害をいう。喘息は、高い頻度で起こるが、アトピー症状またはアレルギー症状のみに関連するわけではない。

【0423】

用語「ロイコトリエン阻害剤」としては、ロイコトリエンの作用もしくは活性を阻害するか、抑制するか、遅延させるか、またはそうでなければロイコトリエンの作用もしくは活性と相互作用する、任意の因子または化合物（例えば、5-リポキシゲナーゼ（「5-L O」）阻害剤、5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質（「F L A P」）アンタゴニスト、およびロイコトリエンD4（「L T D 4」）アンタゴニストであるが、これらに限定されない）が挙げられる。

30

【0424】

「調節する」とは、誘発することまたは抑制することをいう。

【0425】

「免疫刺激」または「免疫増強」とは、例えば、宿主防御（免疫応答）の全体的な増強を生じる樹状細胞からのサイトカイン産生の増加を引き起こす、体液性の活性化または細胞性の活性化を含む免疫系の活性化（例えば、細胞（例えば、免疫系のキラー細胞（TまたはNK）または樹状細胞）の活性化）をいう。

40

【0426】

「免疫応答を調節する」とは、本明細書中に定義されるような、免疫増強または免疫抑制のいずれかをいう。

【0427】

「免疫原性組成物」とは、被験体においてサイトカインの産生を調節し得、それによってその被験体において免疫増強を達成する組成物をいう。

【0428】

50

「免疫抑制 (immune suppression)」または「免疫抑制 (immunosuppression)」とは、例えば、宿主防御 (免疫応答) の全体的な減弱を生じる、樹状細胞からのサイトカイン産生を妨げるか、または低める免疫系の非活性化をいう。

【0429】

「免疫刺激有効量」は、例えば、宿主防御 (免疫応答) の全体的な増強を生じる、樹状細胞からのサイトカイン産生の増加を引き起こす免疫系の活性化に有効な量である。

【0430】

化合物によって「抗原に対する免疫応答を増強すること」とは、この化合物が存在しない場合と比較した、免疫応答の増強をいう。増強した免疫応答を誘発する組成物は、一般的に、抗原を含有するが、1つ以上の低分子免疫増強因子の化合物を含まない組成物より大きい免疫応答を誘発する、抗原および低分子免疫増強因子の化合物を含有する組成物である。この実施形態において、この化合物は、例えば、ワクチン組成物およびワクチンの方法において使用するためのアジュバントとして機能する。

【0431】

「細胞増殖に関連した疾患」としては、神経線維腫症、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、再狭窄、増殖糖尿病網膜症 (PDR)、肥厚性瘢痕形成、炎症性腸疾患、移植片拒絶反応、血管形成、および内毒素性ショックと関連する疾患が挙げられるが、これらに限定されない。

【0432】

用語「有効量」は、所望の生物学的効果を実現するのに必要であるか、または十分な量である。例えば、感染性の障害を処置するための化合物の有効量は、感染因子の曝露において抗原特異的免疫応答を引き起こすのに必要な量であり得る。有効量は、例えば、処置される状態、被験体の体重および疾患の重症度に依存して変動し得る。当業者は、過度の実験を行うことなく経験的に有効量を容易に決定し得る。

【0433】

本明細書中で使用される場合、「処置のための有効量」とは、状態 (例えば、疾患段階) の進行を軽減する (palliate) か、寛解させるか、安定化するか、覆すかまたは遅らせるのに十分な量をいう。

【0434】

「規則的な投与」または「規則的に投与される」への言及は、既存の治療のための公知の投薬レジメンと比較して、より低い薬物濃度において頻度が増加する投薬レジメンを参照する。規則的な投与は、最大耐量 (MTD) における間欠的な (頻度が低い) 投与を含む細胞傷害性薬剤の代表的な投薬と異なる。

【0435】

「被験体」または「患者」は、ヒト、またはイヌ、ネコ、ポケットペット (pocket pet)、マーモセット、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ゾウ、キリン、ニワトリ、ライオン、サル、フクロウ、ラット、リス、ホソロリス、およびマウスが挙げられる脊椎動物を記載することを意味する。

【0436】

「ポケットペット」とは、例えば、ハムスター、チンチラ、フェレット、ラット、モルモット、スナネズミ、ウサギ、およびフクロモモンガのような、広いコートのポケットに収まり得る脊椎動物の群をいう。

【0437】

本明細書中で使用される場合、用語「薬学的に受容可能なエステル」は、インビボで加水分解し、ヒト体内で容易に加水分解して親化合物またはその塩を残すエステルを含むエステルをいう。適切なエステル基としては、例えば、薬学的に受容可能な脂肪族カルボン酸、特に、アルカノン酸、アルケン酸、シクロアルカノン酸、およびアルカン二酸から誘導されるエステル基を含み、これらの各アルキル部分またはアルケニル部分は6個以下の炭素原子を好都合に有する。特定のエステルの代表的な例としては、これらに限定されな

10

20

30

40

50

いが、ギ酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、酪酸エステル、アクリル酸エステル、およびエチルコハク酸エステルが挙げられる。

#### 【0438】

本発明の化合物は、無機酸または有機酸から誘導される「薬学的に受容可能な塩」の場合のように塩の形態で使用され得る。これらの塩としては、これらに限定されないが、以下：酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩 (naphthalenesulfonate)、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびウンデカン酸塩が挙げられる。また、塩基性窒素含有基は、低級ハロゲン化アルキル（例えば、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチル、臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、およびヨウ化ブチル）；硫酸ジアルキル（硫酸ジメチル、硫酸ジエチル、硫酸ジブチル、および硫酸ジアミルなど）、長鎖ハロゲン化物（例えば、塩化デシル、塩化ラウリル、塩化ミリスチル、塩化ステアリル、臭化デシル、臭化ラウリル、臭化ミリスチル、臭化ステアリル、ヨウ化デシル、ヨウ化ラウリル、ヨウ化ミリスチル、およびヨウ化ステアリルなど）、ハロゲン化アラルキル（臭化ベンジル、および臭化フェネチルなど）などといった因子で四級化され得る。水溶性もしくは油溶性、または分散可能生成物が、それにより得られる。

10

20

#### 【0439】

用語「薬学的に受容可能なプロドラッグ」は、本明細書中で使用される場合、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性応答、刺激応答、アレルギー応答などを有するヒトおよび低級動物の組織と接触させて使用するのに適し、妥当な危険性／受益率と釣り合い、意図された使用に効果的である本発明の化合物、ならびに可能な場合は本発明の化合物の両性イオン性形態のプロドラッグをいう。用語「プロドラッグ」は、インビボで、例えば血液中での加水分解により、急速に変換されて本明細書中に記載する式の親化合物を生じる化合物をいう。徹底した検討が、T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A. C. S. Symposium Seriesの第14巻、ならびにEdward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987で提供されている。例として、米国特許第6,284,772号に記載されるようなプロドラッグが使用され得る。

30

#### 【0440】

記号

#### 【0441】

#### 【化49】

は、付加物の結合点を示すことが意図される。

#### 【0442】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」への言及は、F原子、Cl原子、Br原子、またはI原子をいう。

#### 【0443】

語句「アルキル」は、置換および非置換アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなど）を表す。この語句はまた、これらに限定されないが、例として与えられる

50

次の：

【0444】

【化50】

-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>,  
 -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -  
 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -  
 CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

10

などを含む直鎖アルキル基の分枝鎖異性体を含む。この語句はまた、環状アルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチル）、ならびに上記で規定するような直鎖および分枝鎖アルキル基で置換されている環を含む。この語句はまた、多環式アルキル基（これらに限定されないが、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、およびビシクロ〔2.2.2〕オクチル）、および上記で規定するような直鎖および分枝鎖アルキル基で置換された環を含む。語句アルキルはまた、炭素（または複数の炭素）または水素（または複数の水素）との1つ以上の結合が、これらに限定されないが、例えば、ハロゲン化合物中のハロゲン原子（例えば、F、Cl、Br、およびI）；ならびに基中の酸素原子（例えば、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アリールオキシ基、およびエステル基）；基中の硫黄原子（例えば、チオール基、アルキル基およびアリールスルフィド基、スルホン基、スルホニル基、ならびにスルホキシド基）；基中の窒素原子（例えば、アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド、およびエナミン）；基中のケイ素原子（例えば、トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基中のケイ素原子）；そして、種々の他の基中の他のヘテロ原子など、非水素原子および非炭素原子との結合によって置換されている基を含む。アルキル基は、1～20個の炭素原子、および5個のさらなる上記のようなヘテロ原子を有すると限定されるアルキル基である。より好ましいアルキル基は、1個～5個の炭素原子、および2個のヘテロ原子を有する。用語「C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」は、6個以下の炭素原子のアルキル基に限定されることを除き、アルキルと同じ意味を有する。用語「C<sub>2</sub>アルキル」は、2個の炭素原子を有するアルキル基を示す。

20

30

【0445】

語句「アリール」は、ヘテロ原子を含まない置換および非置換アリール基を表す。したがって、この語句は、これらに限定されないが、例として、フェニル、ビフェニル、アントラセニル、ナフテニルなどの基を含む。アリール基はまた、芳香族炭素のうちの1つが、上記に（アルキルの規定で）記載する非炭素原子または非水素原子と結合しているアリール基を含み、また、アリール基の1つ以上の芳香族炭素が、本明細書中で規定されるような置換および／または非置換アルキル基、置換および／または非置換アルケニル基、または置換および／または非置換アルキニル基と結合しているアリール基を含む。これは、アリール基の2つの炭素原子が、アルキル基、アルケニル基、またはアルキニル基の2つの原子と結合して縮合環系（例えば、ジヒドロナフチル、またはテトラヒドロナフチル）を規定する結合配置（bonding arrangement）を含む。したがって、語句「アリール」は、これらに限定されないが、特にトリル、およびヒドロキシフェニルを含む。用語「C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリール」は、6個～10個の炭素原子のアリールに限定されることを除き、アリールと同じ意味を有する。

40

【0446】

語句「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合が2つの炭素原子の間に存在することを除き、例えば上記に規定されるようなアルキル基に関して記載される直鎖および分枝

50

鎖基ならびに環式基を表す。例としては、これらに限定されないが、特に、ビニル、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、およびヘキサジエニルが挙げられる。非炭素原子または非水素原子が、別の炭素と二重結合をしている炭素と結合する基、および非炭素原子または非水素原子のうちの1つが、別の炭素との二重結合に関与していない炭素と結合する基もまた含まれる。アルケニル基は、2個～15個の炭素原子、および4個のさらなる上記のようなヘテロ原子を有すると限定されるアルケニル基である。より好ましいアルケニル基は、2個～5個の炭素原子、および2個のヘテロ原子を有する。用語「 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル」は、2個～6個の炭素原子のアルケニル基に限定されることを除き、アルケニルと同じ意味を有する。

10

#### 【0447】

語句「アルコキシ」は、式 $-\text{O}-$ アルキルの置換または非置換アルコキシ基であって、結合点がオキシ基であり、アルキル基は上記で規定されたとおりであるものを表す。アルコキシ基は、1個～20個の炭素原子、および酸素原子を含む5個のさらなるヘテロ原子を有すると限定されるアルコキシ基である。より好ましいアルコキシ基は、1個～5個の炭素原子、および酸素を含む2個のヘテロ原子を有する。用語「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ」は、6個以下の炭素原子のアルコキシ基に限定されることを除き、アルコキシと同じ意味を有する。

#### 【0448】

20

語句「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合が2つの炭素原子の間に存在することを除き、例えば上記に規定されるようなアルキル基に関して記載される直鎖および分枝鎖の基を表す。例としては、これらに限定されないが、特に、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{H}_2)\text{C}\equiv\text{C}(\text{H})$ 、 $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、および $-\text{C}(\text{H})_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ が挙げられる。非炭素原子または非水素原子が、別の炭素と三重結合をしている炭素と結合する基、および非炭素原子または非水素原子が、別の炭素との三重結合に関与していない炭素と結合するアルキニル基もまた含まれる。アルキニル基は、2個～15個の炭素原子、および4個のさらなる上記のようなヘテロ原子を有すると限定されるアルキニル基である。より好ましいアルキニル基は、2個～5個の炭素原子、および2個のヘテロ原子を有する。用語「 $\text{C}_{2\sim6}$ アルキニル」は、2個～6個の炭素原子のアルキニル基に限定されることを除き、アルキニルと同じ意味を有する。

30

#### 【0449】

語句「アリールオキシ」は、式 $-\text{O}-$ アリールを有する基であって、結合点がオキシ基であり、アリール基は上記で規定されたとおりであるものを表す。語句「 $\text{C}_{6\sim10}$ アリールオキシ」は、6個～10個の炭素原子のアリールオキシ基に限定されることを除き、アリールオキシと同じ意味を有する。

#### 【0450】

語句「トリハロメチル」は、メチル基の3つのH原子が、同じであるかまたは異なり得る3つのハロゲンで置換されているメチル基を表す。そのような基の1例は、メチル基の3つのH原子のすべてがF原子で置換されている $-\text{CF}_3$ 基である。

40

#### 【0451】

語句「 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ- $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」は、12個の炭素原子を有するエーテル基を表す。 $\text{C}_{1\sim6}$ アルコキシ- $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基の1例には、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ がある。

#### 【0452】

語句「 $\text{C}_{6\sim10}$ アリールオキシ- $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル」は、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基で結合している16個以下の炭素原子、特に10個以下の炭素原子のアリールエーテル基を表す。 $\text{C}_{6\sim10}$ アリールオキシ- $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基の1例には、プロポキシベンゼンがある。

50

## 【0453】

語句「C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリアルール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル」は、C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基で結合している16個以下の炭素原子、特に10個以下の炭素原子のアリアルアルキル基を表す。C<sub>6</sub>～<sub>10</sub>アリアルール-C<sub>1</sub>～<sub>6</sub>アルキル基の1例には、トルエンがある。

## 【0454】

語句「ヘテロシクリル」は、単環式化合物、ニ環式化合物、および多環式化合物を含む芳香族環化合物、および非芳香族環化合物（これに限定されないが、例えば、キノクリジル（quinuclydyl））であって、1つ以上がヘテロ原子（これらに限定されないが、例えば、N、O、およびS）である3つ以上の環員を含むものを表す。これらに限定されないが、ヘテロシクリル基の例としては：1個～4個の窒素原子を含む不飽和3～8員環（これらに限定されないが、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ジヒドロピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリルなど）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル、2H-テトラゾリルなど））；1個～4個の窒素原子を含む飽和3～8員環（これらに限定されないが、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル（imidazolidiny l）、ペペリジニル、ペペラジニル）；1個～4個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基（これらに限定されないが、例えば、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インドリジニル（indoliziny l）、ベンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル）；1個～2個の酸素原子を含む不飽和3～8員環（これに限定されないが、例えば、フラニル）；1個～2個の酸素原子および1個～3個の窒素原子を含む不飽和3～8員環（これらに限定されないが、例えば、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリルなど））；1個～2個の酸素原子および1個～3個の窒素原子を含む飽和3～8員環（これに限定されないが、例えば、モルホリニル）；1個～2個の酸素原子および1個～3個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環基（例えば、ベンゾキサゾリル、ベンゾキサジアゾリル、ベンゾキサジニル（例えば、2H-1, 4-ベンゾキサジニルなど））；1個～3個の硫黄原子および1個～3個の窒素原子を含む不飽和3～8員環（これらに限定されないが、例えば、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリルなど））；1個～2個の硫黄原子および1個～3個の窒素原子を含む飽和3～8員環（これに限定されないが、例えば、チアゾロジニル（thiazolidiny l））；1個～2個の硫黄原子を含む飽和および不飽和3～8員環（これらに限定されないが、例えば、チエニル、ジヒドロジチイニル（dihydrodithiiny l）、ジヒドロジチオニル、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチオピラン）；1個～2個の硫黄原子および1個～3個の窒素原子を含む不飽和縮合複素環（これらに限定されないが、例えば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアジニル（例えば、2H-1, 4-ベンゾチアジニルなど）、ジヒドロベンゾチアジニル（例えば、2H-3, 4-ジヒドロベンゾチアジニルなど））、1個～2個の酸素原子を含む縮合不飽和複素環（例えば、ベンゾジオキソリル（benzodioxoly l）（例えば、1, 3-ベンゾジオキソイル（benzodioxoy l）など））；1個の酸素原子および1個～2個の硫黄原子を含む不飽和3～8員環（これに限定されないが、例えば、ジヒドロオキサチイニル（dihydrooxathiiny l））；1個～2個の酸素原子および1個～2個の硫黄原子を含む飽和3～8員環（例えば、1, 4-オキサチアン（oxathiane））；1個～2個の硫黄原子を含む不飽和縮合複素環（例えば、ベンゾチエニル、ベンゾジチイニル（benzodithiiny l））；ならびに1個の酸素原子および1個～2個の硫黄原子を含む不飽和縮合複素環（例えば、ベンゾキサチイニル））が挙げられる。ヘテロシクリル基はまた、環中の1つ以上のS原子が、1つもしくは2つの酸素原子（スルホキシドおよびスルホン）と二重結合している上記のヘテロシクリル基を含む。例えば、ヘテロシクリル基は

10

20

30

40

50

、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエンオキシド、およびテトラヒドロチオフエン1, 1-ジオキシドを含む。好ましいヘテロシクリル基は、5または6環員を含む。より好ましいヘテロシクリル基としては、モルホリン、ピペラジン、ピペリジン、ピロリジン、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、チオモルホリン、チオモルホリンのS原子が1つ以上のO原子と結合しているチオモルホリン、ピロール、ホモピペラジン、オキサゾリジン-2-オン、ピロリジン-2-オン、オキサゾール、キヌクリジン、チアゾール、イソキサゾール、フラン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。「ヘテロシクリル」はまた、環員のうちの1つが、例えば、置換アルキル基および置換アリール基に関して上記するような非水素原子と結合している上記のようなヘテロシクリル基（本明細書中では「置換ヘテロシクリル」としても言及される）を表す。これらに限定されないが、例としては特に、2-メチルベンズイミダゾリル、5-メチルベンズイミダゾリル、5-クロロベンズチアゾリル、1-メチルピペラジニル、および2-クロロピリジルが挙げられる。ヘテロシクリル基は、2個~15個の炭素原子、および6個のさらなる上記のようなヘテロ原子を有すると限定されるヘテロシクリル基である。より好ましいヘテロシクリル基は、3個~5個の炭素原子、および2個のヘテロ原子を有する。

10

#### 【0455】

用語「置換」は、規定されないが当該技術分野において周知である基（例えば、フェニル）に適用される場合、アルキルの規定の中で記載するような任意の付加物に関する意味と同じ意味を有する。いくつかの好ましい置換基としては、例えば、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、イミノ、シアノ、ハロ、チオ、チオアミド、アミジノ、イミジノ、オキソ、オキシアミジノ（oxamidino）、メトキシアミジノ（methoxamidino）、イミジノ、グアニジノ、スルホンアミド、カルボキシ、ホルミル、アルキル、ヘテロシクリル、アリール、ハロアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラルキルカルボニル、アルキルチオ、アミノアルキル、アルキルアミノ、シアノアルキル、ホスフェート、ジホスフェート、トリホスフェートなどが挙げられる。例えば、1つの好ましい「置換C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル」は、tert-ブタニールである。

20

#### 【0456】

置換基は、それ自体が一度、置換され得る。例えば、アリール基のアルコキシ置換基は、ハロゲン、オキソ基、アリール基などで置換され得る。置換基へと置換される基は、カルボキシル、ハロ、ニトロ、オキソ、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>6</sub>~<sub>10</sub>アリール、アミノカルボニル、-SR、チオアミド、-SO<sub>3</sub>H、-SO<sub>2</sub>R、またはシクロアルキルであり得、ここでRは、典型的に、水素、ヒドロキシ、またはC<sub>1</sub>~<sub>6</sub>アルキルである。

30

#### 【0457】

置換された置換基が、直鎖基を含む場合、この置換は、鎖内（例えば、2-ヒドロキシプロピル、2-アミノブチルなど）か、または鎖末端（例えば、2-ヒドロキシエチル、3-シアノプロピルなど）のいずれかにおいて起こり得る。置換された置換基は、二重結合している炭素原子もしくはヘテロ原子の直鎖状、分枝状、または環状の配置であり得る。

40

#### 【0458】

「ホスフェート」への言及は、-O-PO<sub>3</sub>を示し、結合点はオキソである。「ホスフェート」基がオキソ部分で結合する場合（例えば、CH<sub>3</sub>-O-ホスフェート）、このホスフェートの置換基は、-PO<sub>3</sub>（例えば、CH<sub>3</sub>-O-PO<sub>3</sub>）である。「ジホスフェート」基および「トリホスフェート」基は、トリホスフェート（triphosphate）について-O-P(O)<sub>2</sub>-O-P(O)<sub>2</sub>-O-PO<sub>3</sub>にあるように一緒になって結合したそれぞれ2つおよび3つのホスフェート部分である。

#### 【0459】

ヒドロキシル基、アミノ基、およびスルフヒドリル基に関して、用語「保護」または「

50

保護基」は、例えば *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W., John Wiley & Sons, New York, NY (1st Edition, 1981) で提示され、この文献中で提示される手順を使用して添加または除去され得る保護基など、当業者に公知である保護基で、望ましくない反応から保護されている官能基の形態を表す。保護ヒドロキシル基の例としては、これらに限定されないが、例えばヒドロキシル基と試薬との反応によって得られるようなシリルエーテル（これらに限定されないが、例えば、*t*-ブチルジメチルクロロシラン、トリメチルクロロシラン、トリイソプロピルクロロシラン、トリエチルクロロシラン）；置換メチルおよびエチルエーテル（これらに限定されないが、例えば、メトキシメチルエーテル、メチルチオメチルエーテル (*methythiomethyl ether*)、ベンジルオキシメチルエーテル、*t*-ブトキシメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル）；エステル（これらに限定されないが、例えば、ベンゾイルギ酸エステル、ギ酸エステル、酢酸エステル、トリクロロ酢酸エステル、およびトリフルオロ酢酸エステル (*trifluoroacetate*)）が挙げられる。保護アミン基の例としては、これらに限定されないが、ベンジルもしくはジベンジル、アミド（例えば、ホルムアミド、アセトアミド、トリフルオロアセトアミド、およびベンズアミド）；イミド（例えば、フタルイミド、およびジチオコハク酸イミド）などが挙げられる。いくつかの実施形態において、アミンに対する保護基は、ベンジル基である。保護スルフィド基の例としては、これらに限定されないが、チオエーテル（例えば、*S*-ベンジルチオエーテル、および *S*-4-ピコリルチオエーテル）；置換 *S*-メチル誘導体（例えば、ヘミチオアセタール、ジチオアセタール、およびアミノチオアセタール）などが挙げられる。

10

20

30

#### 【0460】

本発明において、本明細書中に記載するような 3, 4-ジ(1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ピロール-2, 5-ジオン、スタウロスポリンアナログ、誘導体化されたピリダジン、クロメン-4-オン、インドリノン、キナゾリン、ヌクレオシドアナログ、または他の低分子は、互変異性の現象を示し得るということ、および本明細書中の式の図は、可能性のある互変異性体の 1 つのみを示し得るということが理解されるべきである。本発明は、免疫調節活性を有するいずれの互変異性体をも包含し、いずれも式の図に使用された 1 つの互変異性体のみに限定されないことが理解されるべきである。

#### 【0461】

また、本明細書中に記載するような特定の 3, 4-ジ(1*H*-インドール-3-イル)-1*H*-ピロール-2, 5-ジオン、スタウロスポリンアナログ、誘導体化されたピリダジン、クロメン-4-オン、インドリノン、キナゾリン、ヌクレオシドアナログ、または他の低分子が、非溶媒和の形態ばかりでなく溶媒和物、例えば、水和物などで存在し得ることも理解されるべきである。本発明は、免疫調節活性を有するそのような溶媒和物をすべて包含することが理解されるべきである。

#### 【0462】

本発明はまた、1 つ以上の原子が自然界で通常見出される原子質量数または質量数と異なる原子質量数または質量数を有する原子によって置換されるという事実を別とすれば、上記に開示した化合物と構造上は同一である同位体で標識された化合物を含む。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩素の同位体（例えばそれぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$  および  $^{36}\text{Cl}$ ）が挙げられる。前記した同位体および／または他の原子の他の同位体を含む本発明の化合物、それらのプロドラッグ、ならびに該化合物および該プロドラッグの薬学的に受容可能な塩が、本発明の範囲内にある。同位体で標識された特定の本発明の化合物、例えば、放射性同位体（例えば、 $^3\text{H}$  および  $^{14}\text{C}$ ）が組み込まれる本発明の化合物は、薬物および／または基質の組織分布アッセイに有用である。トリチウム同位体（すなわち、 $^3\text{H}$ ）、および炭素-14 同位

40

50

体（すなわち、 $^{14}\text{C}$ ）は、調製が容易で検出性が高いために特に好ましい。さらに、重水素（すなわち、 $^2\text{H}$ ）などのより重い同位体での置換は、代謝安定性が高まることから確かな治療上の利点（例えば、インビボ半減期の増加、または必要用量の減少）を提供し得、したがって、ある状況において好ましくなり得る。同位体で標識された本発明の化合物およびそれらのプロドラッグは、一般的に、公知または参照される手順を実行することにより、そして容易に利用可能な同位体で標識された試薬を、同位体で標識されていない試薬と置き換えることによって調製され得る。

#### 【0463】

好ましい「サイトカイン」としては、 $\text{IL-1}\beta$ 、ならびに  $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{TNF-}\beta$ 、 $\text{IFN-}\alpha$ （ファミリー）、 $\text{IFN-}\beta$ 、および  $\text{IFN-}\gamma$  が挙げられる。

10

#### 【0464】

「 $\text{IL-1}\beta$ 」への言及は、

#### 【0465】

#### 【化51】

$\text{IL1A}$ ,  $\text{IL1B}$ ,  $\text{IL1F5}$ ,  $\text{IL1F6}$ ,  $\text{IL1F7}$ ,  $\text{IL1F8}$ ,  $\text{IL1F9}$ ,  $\text{IL1F10}$ ,  
 $\text{IL1R1}$ ,  $\text{IL1R2}$ ,  $\text{IL1RAP}$ ,  $\text{IL1RAPL1}$ ,  $\text{IL1RAPL2}$ ,  $\text{IL1RL1}$ ,  $\text{IL1RL2}$ ,  $\text{IL1RN}$ ,  $\text{IL2}$ ,  
 $\text{IL2RA}$ ,  $\text{IL2RB}$ ,  $\text{IL2RG}$ ,  $\text{IL3}$ ,  $\text{IL3RA}$ ,  $\text{IL4}$ ,  $\text{IL4R}$ ,  $\text{IL5}$ ,  $\text{IL5RA}$ ,  $\text{IL6}$ ,  $\text{IL6R}$ ,  $\text{IL6RL1}$ ,  
 $\text{IL6ST}$ ,  $\text{IL6ST2}$ ,  $\text{IL6STP}$ ,  $\text{IL7}$ ,  $\text{IL7R}$ ,  $\text{IL8}$ ,  $\text{IL8RA}$ ,  $\text{IL8RB}$ ,  $\text{IL8RBP}$ ,  $\text{IL9}$ ,  $\text{IL9R}$ ,  
 $\text{IL9RP1}$ ,  $\text{IL9RP2}$ ,  $\text{IL9RP3}$ ,  $\text{IL9RP4}$ ,  $\text{IL10}$ ,  $\text{IL10RA}$ ,  $\text{IL10RB}$ ,  $\text{IL11}$ ,  $\text{IL11RA}$ ,  $\text{IL11RB}$ ,  
 $\text{IL12A}$ ,  $\text{IL12B}$ ,  $\text{IL12RB1}$ ,  $\text{IL12RB2}$ ,  $\text{IL13}$ ,  $\text{IL13RA1}$ ,  $\text{IL13RA2}$ ,  $\text{IL14}$ ,  $\text{IL15}$ ,  $\text{IL15RA}$ ,  
 $\text{IL15RB}$ ,  $\text{IL16}$ ,  $\text{IL17}$ ,  $\text{IL17B}$ ,  $\text{IL17C}$ ,  $\text{IL17D}$ ,  $\text{IL17E}$ ,  $\text{IL17F}$ ,  $\text{IL17R}$ ,  $\text{IL17RB}$ ,  $\text{IL17RC}$ ,  
 $\text{IL17RD}$ ,  $\text{IL17RE}$ ,  $\text{IL18}$ ,  $\text{IL18BP}$ ,  $\text{IL18R1}$ ,  $\text{IL18RAP}$ ,  $\text{IL19}$ ,  $\text{IL20}$ ,  $\text{IL20RA}$ ,  $\text{IL20RB}$ ,  
 $\text{IL21}$ ,  $\text{IL21R}$ ,  $\text{IL22}$ ,  $\text{IL22RA1}$ ,  $\text{IL22RA2}$ ,  $\text{IL23A}$ ,  $\text{IL24}$ ,  $\text{IL26}$ ,  $\text{IL28A}$ ,  $\text{IL28B}$ ,  $\text{IL28RA}$ ,  
 $\text{IL29}$ , および  $\text{IL30}$

20

からなる群から選択されるインターロイキンサイトカインを示す。より好ましいインターロイキンとしては、 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{IL-2}$ 、 $\text{IL-4}$ 、 $\text{IL-5}$ 、 $\text{IL-6}$ 、 $\text{IL-10}$ 、 $\text{IL-12}$ 、および  $\text{IL-13}$  が挙げられる。

30

#### 【0466】

「ケモカイン」への言及は： $\text{CXCL1}$ 、 $\text{CXCL2}$ 、 $\text{CXCL3}$ 、 $\text{CXCL4}$ 、 $\text{CXCL5}$ 、 $\text{CXCL6}$ 、 $\text{CXCL7}$ 、 $\text{CXCL8}$ 、 $\text{CXCL9}$ 、 $\text{CXCL10}$ 、 $\text{CXCL11}$ 、 $\text{CXCL12}$ 、 $\text{CXCL13}$ 、 $\text{CXCL14}$ 、 $\text{CXCL15}$  および  $\text{CXCL16}$  を含む  $\text{CXCL}$  ケモカイン； $\text{XCL1}$  および  $\text{XCL2}$  を含む  $\text{C}$  ケモカイン； $\text{CX}_3\text{CL1}$  を含む  $\text{CX}_3\text{C}$  ケモカイン；そして  $\text{CCL1}$ 、 $\text{CCL2}$ 、 $\text{CCL3}$ 、 $\text{CCL3L1}$ 、 $\text{CCL4}$ 、 $\text{CCL5}$ 、 $\text{CCL6}$ 、 $\text{CCL7}$ 、 $\text{CCL8}$ 、 $\text{CCL9}$  /  $\text{CCL10}$ 、 $\text{CCL11}$ 、 $\text{CCL12}$ 、 $\text{CCL13}$ 、 $\text{CCL14}$ 、 $\text{CCL15}$ 、 $\text{CCL16}$ 、 $\text{CCL17}$ 、 $\text{CCL18}$ 、 $\text{CCL19}$ 、 $\text{CCL20}$ 、 $\text{CCL21}$ 、 $\text{CCL22}$ 、 $\text{CCL23}$ 、 $\text{CCL24}$ 、 $\text{CCL25}$ 、 $\text{CCL26}$ 、 $\text{CCL27}$  および  $\text{CCL28}$  を含む  $\text{CC}$  ケモカインを示す。

40

#### 【0467】

「同時（に）」は、別のものと同時にまたは並行して、起こるかまたは存在することを表す。

#### 【0468】

本発明のいくつかの局面の範囲内であることが企図されるワクチン組成物は、さらなるアジュバントを含み得る。この組成物の有効性を増強させるアジュバントとしては、アジュバントとして、以下が挙げられるがこれらに限定されない：（１）アルミニウム塩（ミョウバン）（例えば、水酸化アルミニウム、リン酸アルミニウム、硫酸アルミニウムなど）；（２）水中油型エマルジョン処方物（ムラミルペプチドまたは細菌細胞壁成分のよう

50

な他の特定の免疫刺激剤を有するかまたは有さない) (例えば、(a) 5%スクアレン、0.5% Tween 80、および0.5% Span 85を含み(必要に応じて種々の量のMTP-PEを含む)、マイクロフルイダイザーを用いて1ミクロン未満の粒子へと処方された、MF59TM(登録商標)(WO 90/14837)、(b) 1ミクロン未満のエマルジョンへとマイクロフルイダイズされたかまたはより大きな粒子サイズのエマルジョンを作製するためにボルテックスされたかのいずれかの、5%スクアレン、0.5% Tween 80、5%プルロニックブロックポリマーL121およびthr-MDPを含むSAF、ならびに(c) 2%スクアレン、0.2% Tween 80、ならびにモノホスホリピドA(MPL)、トレハロースジミコレート(TDM)および細胞壁骨格(CWS)からなる群より選択される1以上の細菌細胞壁成分、好ましくは、MPL+CWS(DetoxTM)を含む、Rib i<sup>TM</sup> アジュバントシステム(RAS)(Rib i Immunochem, Hamilton, MT) ; (3) サポニンアジュバント(例えば、QS21またはStimulon<sup>TM</sup> (Cambridge Bioscience, Worcester, MA) が用いられ得る) またはそれから作製された粒子(例えば、ISCOM(免疫刺激複合体)) このISCOMSは、付加的な洗浄剤を欠き得る(例えば、WO 00/07621) ; (4) 完全フロイントアジュバント(CFA) および不完全フロイントアジュバント(IFA) ; (5) サイトカイン(例えば、インターロイキン(IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-12(WO 99/44636) など)、インターフェロン(例えば、ガンマインターフェロン)、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)、腫瘍壊死因子(TNF) など) ; (6) 必要に応じて、肺炎双球菌の糖と共に使用される場合、実質的にミョウバンの非存在下で、モノホスホリル脂質A(MPL) または3-O-ジアシレートMPL(3dMPL)(例えば、GB-222021、EP-A-0689454)(例えば、WO 00/56358) ; およびRC529(7) 例えば、QS21および/または水中油型エマルジョンと3dMPLとの組み合わせ(例えば、EP-A-0835318) ; (8) CpGモチーフを含む(すなわち、必要に応じてシトシンの代わりに使用される5メチルシトシンと共に少なくとも1つのCGジヌクレオチド含む) オリゴヌクレオチド ; (9) ポリオキシエチレンエーテルまたはポリオキシエチレンエステル(例えば、WO 99/52549) ; (10) オクトキシノールと組み合わせたポリオキシエチレンソルビタンエステル界面活性剤(WO 01/21207) もしくは少なくとも1つのさらなる非イオン性の界面活性剤(例えば、オクトキシノール) と組み合わせた、ポリオキシエチレンアルキルエーテル界面活性剤またはポリオキシエチレンアルキルエステル界面活性剤(WO 01/21152) ; (11) サポニンおよび免疫刺激オリゴヌクレオチド(例えば、CpGオリゴヌクレオチド)(WO 00/62800) ; (12) 免疫刺激剤および金属塩の粒子(例えば、WO 00/23105) ; (13) サポニンおよび水中油型エマルジョン(例えば、WO 99/11241) ; (14) サポニン(例えば、QS21)+3dMPL=IL-12(必要に応じて+ステロール)(例えば、WO 99/57659) (14) 組成物の有効性を増強する免疫刺激剤として作用する他の物質。1つの特定の実施形態において、ミョウバン(特に、リン酸アルミニウムおよび/または水酸化物アルミニウム) およびMF59が、糖類抗原との使用のために好ましい。

#### 【0469】

いくつかの局面において、本発明はまた、ワクチン組成物を投与方法に関する。このワクチンは、免疫応答を刺激するのに有効な量で投与される。有効量を構成する量は、とりわけ、使用される特定のワクチン、投与される特定のアジュバント化合物およびそれらの量、増強されるべき免疫応答(体液媒介性または細胞媒介性)、(例えば、抑制された、易感染性の、刺激された)免疫系の状態、および所望の治療結果に依存する。したがって、一般的に、このワクチンの有効量を構成する量を示すことは、実際的ではない。しかし、当業者は、このような因子を熟慮することによって、適切な量を容易に決定し得る。

#### 【0470】

10

20

30

40

50

本発明の組成物は、当業者に周知である従来の方法（例えば、経口、皮下、経鼻、局所）によって動物（例えば、哺乳動物であるヒトおよび非ヒト（例えば、ポケットペット、家禽などが挙げられる））に投与され得る。

#### 【0471】

適切なワクチンとしては、体液媒介性免疫応答もしくは細胞媒介性免疫応答のいずれか、またはそれらの両方をもたらす任意の物質が挙げられるが、これらに限定されない。適切なワクチンは、生きたウイルス抗原および細菌抗原ならびに不活性化したウイルス抗原、腫瘍由来の抗原、原生生物抗原、生物体由来の抗原、真菌抗原、および細菌抗原、トキソイド、毒素、多糖類、タンパク質、糖タンパク質、ペプチドなどを含む。従来ワクチン（例えば、BCG（生きた細菌）ワクチン、コレラワクチン、ペストワクチン、および腸チフス（殺傷した細菌）ワクチン、B型肝炎ワクチン、インフルエンザワクチン、不活性化ポリオワクチン、および狂犬病（不活性化したウイルス）ワクチン、麻疹ワクチン、ムンプスワクチン、風疹ワクチン、経口ポリオワクチン、SARSワクチン、ならびに黄熱病（生きたウイルス）、百日咳およびジフテリア（トキソイド）、ヘモフィルスインフルエンザb、髄膜炎菌、および肺炎球菌（細菌性多糖類）に関連して使用されるワクチン）はまた、使用され得る。当該分野において公知であるか、または本明細書中に開示される抗原がまた、使用され得る。

#### 【0472】

さらに、特定の現在実験的なワクチン（特に、強力な免疫応答を引き起こさない物質（例えば、組換えタンパク質、糖タンパク質、およびペプチド）もまた、3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物に関連した使用を見出されることが、企図される。例示の実験的なサブユニット抗原としては、ウイルス性疾患（例えば、アデノウイルス、AIDS、水痘、サイトメガロウイルス、デング熱、ネコの白血病、家禽ペスト、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HSV-1、HSV-2、豚コレラ、インフルエンザA型、インフルエンザB型、日本脳炎、麻疹、パラインフルエンザ、狂犬病、RSウイルス、SARSウイルス、ロタウイルス、いぼ、および黄熱病）に関連した抗原が挙げられる。

#### 【0473】

特定の抗原としては、以下が挙げられる：血清群Bの*N. meningitides*由来のタンパク質抗原（1-7）；血清群Bの*N. meningitides*由来の外膜小胞（OMV）調製物（8、9、10、11）；血清群A、C、W135および／またはYの*N. meningitides*由来の糖類抗原（例えば、血清群C（13）由来のオリゴ糖（12））；*Streptococcus pneumoniae*由来の糖類抗原（14、15、16）；*N. gonorrhoeae*由来の抗原（1、2、3）；*Chlamydia pneumoniae*由来の抗原（17、18、19、20、21、22、23）；*Chlamydia trachomatis*由来の抗原（24）；A型肝炎ウイルス（例えば、不活性化したウイルス）由来の抗原（25、26）；B型肝炎ウイルス由来の抗原（例えば、表面抗原および／またはコア抗原（例えば、26、27））；C型肝炎ウイルス由来の抗原（28）；*Bordetella pertussis*由来の抗原（例えば、必要に応じてベルタクチンならびに／または凝集原2および凝集原3とも組み合わせられる、*B. pertussis*由来の百日咳ホロ毒素（PT）および線維状赤血球凝集素（FHA）（29、30））；ジフテリア抗原（例えば、ジフテリアトキソイド（31：第3章）（例えば、CRM197変異体（32）））；破傷風抗原（例えば、破傷風トキソイド（31：第4章））；*Helicobacter pylori*由来のタンパク質抗原（例えば、CagA（33）、VacA（33）、NAP（34）、HopX（5）、HopY（35）および／またはウレアーゼ）；*Haemophilus influenzae* B由来の糖類抗原（13）；*Porphyromonas gingivalis*由来の抗原（36）；ポリオ抗原（37、38）（例えば、IPVまたはOPV）；狂犬病抗原（例えば、凍結乾燥されて不活性化したウイルス（40、RabAvert<sup>TM</sup>））；麻疹抗原、ムンプス抗原および／または風疹抗原（31：第9章、

10

20

30

40

50

第10章、および第11章) ; インフルエンザ抗原 (31 : 第19章) (例えば、赤血球凝集素および／またはノイラミニダーゼ表面タンパク質 ; *Moraxella catarrhalis* 由来の抗原 (41) ; *Streptococcus agalactiae* (B群連鎖球菌) 由来の抗原 (42、43) ; *Streptococcus pyogenes* (A群連鎖球菌) 由来の抗原 (43、44、45) ; ならびに *Staphylococcus aureus* 由来の抗原 (46) 。

#### 【0474】

上記組成物は、上記の抗原の1つ以上を含有し得る。

#### 【0475】

糖類抗原または炭水化物抗原が使用される場合、この抗原は、好ましくは、抗原性を増強するためにキャリアタンパク質と結合体化される (47～56) 。好ましいキャリアタンパク質は、細菌毒素または細菌トキソイド (例えば、ジフテリアトキソイドまたは破傷風トキソイド) である。CRM<sub>197</sub> ジフテリアトキソイドが、特に好ましい。他の適切なキャリアタンパク質としては、*N. meningitides* 外膜タンパク質 (57) 、合成ペプチド (58、59) 、熱ショックタンパク質 (60) 、百日咳タンパク質 (61、62) 、*H. influenzae* 由来のプロテインD (63) 、*C. difficile* 由来の毒素Aまたは毒素B (64) などが挙げられる。混合物が、血清群Aおよび血清群Cの両方に由来する莢膜糖類を含有する場合、MenA糖類 : MenC糖類の比 (w/w) は、1より大きい (例えば、2 : 1、3 : 1、4 : 4、5 : 1、10 : 1またはそれ以上) ことが好ましい。*N. meningitides* の異なる血清群由来の糖類は、同じかまたは異なるキャリアタンパク質に結合体化され得る。

#### 【0476】

任意の適切な結合体化反応が、必要に応じて任意の適切なリンカーを用いて、使用され得る。毒素タンパク質抗原は、必要に応じて無毒化され得る (例えば、化学的手段および／または遺伝的手段による百日咳毒素の無毒化 (30) ) 。ジフテリア抗原が上記組成物中に含有される場合、破傷風抗原および百日咳抗原を含むことがまた、好ましい。同様に、破傷風抗原が含まれる場合、ジフテリア抗原および百日咳抗原を含むことがまた、好ましい。同様に、百日咳抗原が含まれる場合、ジフテリア抗原および破傷風抗原を含むことがまた、好ましい。

#### 【0477】

本明細書中に記載される化合物を含む薬学的組成物は、添加剤 (例えば、賦形剤) を含有し得る。適切な薬学的に受容可能な賦形剤としては、処理剤 (processing agent) ならびに薬物送達改変因子および薬物送達増強因子 (enhancer) (例えば、リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、単糖類、二糖類、デンプン、ゼラチン、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストロース、ヒドロキシプロピルー (3-シクロデキストリン、ポリビニルピロリジノン、低融点のワックス、イオン交換樹脂など、およびそれらの2つ以上の任意の組み合わせ) が挙げられる。他の適切な薬学的に受容可能な賦形剤は、本明細書中に参考として援用される「Remington's Pharmaceutical Sciences」、Mack Pub. Co.、New Jersey (1991) に記載される。

#### 【0478】

本発明の化合物を含む薬学的組成物は、投与の意図された方法に適した任意の形態であり、この形態としては、例えば、溶液、懸濁物、またはエマルジョンが挙げられる。液体キャリアが、代表的に、溶液、懸濁物、またはエマルジョンを調製するのに使用される。本発明の実施における使用について企図される液体キャリアとしては、例えば、水、生理食塩水、薬学的に受容可能な有機溶媒、薬学的に受容可能な油または薬学的に受容可能な脂肪など、およびそれらの2つ以上の混合物が挙げられる。この液体キャリアは、他の適切な薬学的に受容可能な添加剤 (例えば、可溶化剤、乳化剤、栄養分、緩衝液、保存剤、懸濁剤、増粘剤 (thickening agents) 、粘度調整剤、安定剤など) を

含み得る。適切な有機溶媒としては、例えば、一価アルコール（例えば、エタノール）および多価アルコール（例えば、グリコール）が挙げられる。適切な油としては、例えば、大豆油、ヤシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、綿実油などが挙げられる。非経口投与のために、このキャリアはまた、油性エステル（例えば、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピルなど）であり得る。本発明の組成物はまた、微粒子、マイクロカプセルなど、およびそれらの2つ以上の任意の組み合わせの形態であり得る。

#### 【0479】

本発明の化合物および組成物はまた、リポソームの形態で投与され得る。当該分野において公知であるように、リポソームは、一般的に、リン脂質または他の脂質物質に由来する。リポソームは、水性媒体中に分散される単層または多層の水和液晶によって形成される。リポソームを形成し得る、任意の非毒性の、生理学的に受容可能であり、かつ代謝可能な脂質が、使用され得る。リポソーム形態にある本発明の組成物は、本発明の化合物に加えて、安定剤、保存剤、賦形剤などを含み得る。好ましい脂質は、天然および合成の両方の、リン脂質およびホスファチジルコリン（レシチン）である。リポソームを形成するための方法は、当該分野において公知である。例えば、Prescott編、Methods in Cell Biology、第XIV巻、Academic Press、New York、N. W.、p. 33以下参照、（1976）を参照のこと

他の添加剤としては、当該分野で公知であるか、または本明細書中に列挙される免疫刺激剤が挙げられる。免疫刺激性のオリゴヌクレオチドおよびポリヌクレオチドは、PCT WO 98/55495およびPCT WO 98/16247に記載される。米国特許出願第2002/0164341号は、非メチル化CpGジヌクレオチド（CpG ODN）および非核酸アジュバントを含むアジュバントを記載する。米国特許出願第2002/0197269号は、抗原、抗原性CpG-ODNおよびポリカチオン性ポリマーを含有する組成物を記載する。例えば、米国特許第5,026,546号；同第4,806,352号；および同第5,026,543号に記載されるような、当該分野において記載される他の免疫刺激性の添加剤が、使用され得る。さらに、USSN 10/814480およびUSSN 60/582654に記載されるようなSMIP化合物が、本発明の組成物との、有効な同時投与因子（co-administration agent）または組み合わせとして企図される。

#### 【0480】

例えば、Lee、「Diffusion-Controlled Matrix Systems」、pp. 155-198ならびにRonおよびLanger、「Erodible Systems」、pp. 199-224、「Treatise on Controlled Drug Delivery」、A. Kydonieus編、Marcel Dekker, Inc.、New York 1992に記載される、拡散制御マトリックスシステムまたは浸食（erodible）システムのような徐放送達システムが、使用され得る。このマトリックスは、例えば、インサイチュおよびインビボで自発的に分解（例えば、加水分解または（例えば、プロテアーゼによる）酵素的切断によって）し得る生分解性材料であり得る。この送達システムは、例えば、天然に存在するか、もしくはは合成のポリマーまたはコポリマー（例えば、ヒドロゲルの形態である）であり得る。切断可能な結合を有する例示的なポリマーとしては、ポリエステル、ポリオルトエステル、ポリ無水物、多糖類、ポリ（ホスホエステル）、ポリアミド、ポリウレタン、ポリ（イミドカルボネート）およびポリ（ホスファゼン）が挙げられる。

#### 【0481】

本発明の化合物は、所望されるような従来の非毒性の薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントおよびビヒクルを含む投薬単位処方物において、経腸的か、経口的か、非経口的か、舌下か、吸入スプレーによってか、直腸か、または局所に投与され得る。例えば、投与の適切な様式としては、経口、皮下（subcutaneous）、経皮、経粘膜、イオン泳動、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、皮下（subdermal）、直腸などが挙げられる。局所投与はまた、経皮投与（例えば、経皮パッチまたはイオン泳動デバイ

ス)の使用を含み得る。本明細書中で使用される場合、用語「非経口的な」は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射技術または注入技術が含まれる。

【0482】

注射用調製物（例えば、滅菌した注射用水性懸濁物または滅菌した注射用油性懸濁物）は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用する公知の技術によって処方され得る。滅菌した注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒における、滅菌した注射用溶液または滅菌した注射用懸濁物であり得る（例えば、1, 3-プロパンジオール中の溶液のような）。共通して、利用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒は、水、リンガー溶液、および等張性の塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌した不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として慣習的に利用される。この目的のために、任意の無菌不揮発性油が、利用され得、これらとしては、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射用の調製物における使用が見出される。

10

【0483】

薬物の直腸投与のための坐剤は、その薬物と適切な非刺激性の賦形剤（例えば、カカオ脂およびポリエチレングリコール）とを混合することによって調製され得る。この賦形剤は、常温において固体であるが、直腸の温度において液体であり、したがって直腸において融解し、そして薬物を放出する。

【0484】

経口投与のための固体投薬形態としては、カプセル、錠剤、丸剤、および顆粒剤が挙げられ得る。このような固体投薬形態において、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混合され得る。このような投薬形態はまた、通常の慣行として、不活性な希釈剤以外にさらなる物質（例えば、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム））を含み得る。カプセル、錠剤、および丸剤の場合において、その投薬形態はまた、緩衝剤を含み得る。さらに、錠剤および丸剤は、腸溶コーティングによって調製され得る。

20

【0485】

経口投与のための液体投薬形態としては、当該分野において一般的に使用される不活性な希釈剤（例えば、水）を含む、薬学的に受容可能なエマルション、溶液、懸濁物、シロップ、およびエリキシルが挙げられ得る。このような組成物はまた、アジュバント（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、シクロデキストリン、ならびに甘味料、香料、および芳香剤）を含有し得る。

30

【0486】

本発明の化合物の有効量は、一般的に、本明細書中に記載される障害を検出可能に処置するのに十分な任意の量を含む。

【0487】

本発明に従った被験体の上首尾の処置は、医学的または生物学的な障害に苦しむ被験体において、例えば、障害のさらなる進行を停止するか、または障害を予防する、症状の減少または軽減の誘発をもたらし得る。

【0488】

単一投薬形態を生産するためにキャリア材料と混合され得る活性成分の量は、処置される宿主および投与の特定の様式に依存して変動する。しかし、任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、利用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与の時間、投与の経路、排泄の速度、薬物の組み合わせ、および療法を受ける特定の疾患の重症度を含む種々の因子に依存することが、理解される。所定の状況に対する治療有効量は、慣習的な実験によって容易に決定され得、そしてそれは、通常の臨床家の技術および判断の範囲内である。

40

【0489】

本発明の組成物は、本発明の治療方法、予防方法、または診断方法において使用するために、1つ以上の抗原と組み合わせて投与され得る。好ましい抗原としては、下に列举さ

50

れるものが挙げられる。さらに、本発明の組成物は、下に列挙される微生物のいずれかによって引き起こされる感染を処置するか、または予防するために使用され得る。

#### 【0490】

下に記載される抗原との組み合わせに加えて、本発明の組成物はまた、本明細書中に記載されるようなアジュバントと組み合わせられ得る。本発明で使用するための抗原としては、下に示される以下の抗原の1つ以上、または下に示される病原体の1つ以上に由来する抗原が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0491】

##### (A. 細菌抗原)

本発明における使用に適した細菌抗原としては、細菌から単離され得るか、精製され得るか、または得られ得る、タンパク質、多糖類、リポ多糖類、および外膜小胞が挙げられる。さらに、細菌抗原としては、細菌溶解物および不活性化した細菌の処方物が挙げられ得る。細菌抗原は、組換え発現によって産生され得る。細菌抗原は、好ましくは、その生活環の少なくとも1つの段階の間にその細菌の表面に露出されるエピトープを含む。細菌抗原は、好ましくは、複数の血清型にわたって保存される。細菌抗原としては、下に示される細菌の1つ以上に由来する抗原、および以下に同定される特定の抗原の例が挙げられる。

#### 【0492】

*Neisseria meningitides* : 髄膜炎抗原は、血清群 A、C、W135、Y、および/または B の *N. meningitides* から精製されるか、または得られるタンパク質（例えば、参考文献 1～7 において同定されるタンパク質）、糖類（多糖類、オリゴ糖またはリポ多糖類が挙げられる）、または外膜小胞（参考文献 8、9、10、11）を含み得る。髄膜炎タンパク質抗原は、接着因子（adhesions）、自己輸送体（autotransporter）、毒素、Fe 捕捉タンパク質、および膜関連タンパク質（好ましくは、完全な外膜タンパク質）から選択され得る。

#### 【0493】

*Streptococcus pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae* 抗原は、*Streptococcus pneumoniae* 由来の糖類（多糖類またはオリゴ糖類が挙げられる）またはタンパク質を含み得る。糖類抗原は、血清型 1、2、3、4、5、6B、7F、8、9N、9V、10A、11A、12F、14、15B、17F、18C、19A、19F、20、22F、23F、および 33F から選択され得る。タンパク質抗原は、WO 98/18931、WO 98/18930、米国特許第 6,699,703 号、同第 6,800,744 号、WO 97/43303、および WO 97/37026 において同定されたタンパク質から選択され得る。*Streptococcus pneumoniae* タンパク質は、ポリヒスチジン三つ組（Poly Histidine Triad）ファミリー（PhT X）、コリン結合タンパク質ファミリー（Cb p X）、Cb p X 短縮物、Lyt X ファミリー、Lyt X 短縮物、Cb p X 短縮物-Lyt X 短縮物キメラタンパク質、ニューモリシン（Ply）、PspA、PsaA、Sp128、Sp101、Sp130、Sp125 または Sp133 から選択され得る。

#### 【0494】

*Streptococcus pyogenes* (A 群連鎖球菌) : A 群連鎖球菌抗原は、WO 02/34771 または WO 2005/032582 において同定されたタンパク質（GAS 40 が挙げられる）、GAS M タンパク質のフラグメントの融合体（WO 02/094851、および Dale、Vaccine、(1999)、17:193-200、および Dale、Vaccine、14(10):994-948 に記載されるものが挙げられる）フィブロンекチン結合タンパク質（Sfb 1）、連鎖球菌性ヘム関連タンパク質（Shp）、およびストレプトリシン S（SagA）を含み得る。

#### 【0495】

*Moraxella catarrhalis*: *Moraxella* 抗原は、WO 02/18595 および WO 99/58562 において同定された抗原、外膜タンパク質抗原 (HMW-OMP)、C-抗原、および/または LPS を含む。

【0496】

*Bordetella pertussis*: 百日咳抗原は、必要に応じてペルタクチンならびに/または凝集原 2 抗原および凝集原 3 抗原とも組み合わせられる、*B. pertussis* 由来の百日咳 (*petussis*) ホロ毒素 (PT) および線維状赤血球凝集素 (FHA) を含む。

【0497】

*Staphylococcus aureus*: *Staph aureus* 抗原は、必要に応じて非毒性の組換え体と結合体化される *S. aureus* 5 型および 8 型の莢膜多糖類、*Pseudomonas aeruginosa* 体外毒素 A (例えば、*Staph VAX<sup>TM</sup>*) もしくは表面タンパク質に由来する抗原、インペーシン (ロイコシジン、キナーゼ、ヒアルロニダーゼ)、食作用の飲み込みを阻害する表面因子 (莢膜、プロテイン A)、カロテノイド、カタラーゼ産生、プロテイン A、凝固酵素、凝固因子、および/または真核生物の細胞膜を溶解する膜障害性毒素 (必要に応じて無毒化される) (ヘモリシン、ロイコトキシン、ロイコシジン) を含む。

【0498】

*Staphylococcus epidermis*: *S. epidermidis* 抗原は、粘液関連抗原 (SAA) を含む。

【0499】

*Tetanus*: 破傷風抗原は、破傷風トキソイド (TT) (好ましくは、本発明の組成物との組み合わせ/結合体化においてキャリアタンパク質として使用される) を含む。

【0500】

*Diphtheria*: ジフテリア抗原は、ジフテリア毒素 (好ましくは、無毒化される) (例えば、CRM197) を含み、さらに、ADP リボシル化を調節し得るか、阻害し得るか、または ADP リボシル化に関連し得る抗原が、本発明の組成物との組み合わせ/同時投与/結合体化について企図され、ジフテリアトキソイドは、好ましくは、キャリアタンパク質として使用される。

【0501】

*Haemophilus influenzae B (Hib)*: *Hib* 抗原は、*Hib* 糖類抗原を含む。

【0502】

*Pseudomonas aeruginosa*: *Pseudomonas* 抗原は、内毒素 A、Wzz タンパク質、*P. aeruginosa* LPS (より具体的に、PAO1 (O5 血清型) から単離された LPS)、および/または外膜タンパク質 F (OprF) (*Infect Immun.*、2001 年 5 月; 69 (5): 3510-3515) が挙げられる外膜タンパク質を含む。

【0503】

*Legionella pneumophila* (レジオネラ症): *L. pneumophila* 抗原は、必要に応じて、破壊された *asd* 遺伝子を有する細胞株から得られ得る (*Infect Immun.*、1998 年 5 月; 66 (5): 1898)。

【0504】

*Streptococcus agalactiae* (B 群連鎖球菌): B 群連鎖球菌抗原は、WO 02/34771、WO 03/093306、WO 04/041157、または WO 2005/002619 において同定されたタンパク質または糖類抗原 (タンパク質 GBS 80、GBS 104、GBS 276 および GBS 322 が挙げられ、そして血清型 Ia、Ib、Ia/c、II、III、IV、V、VI、VII および VIII に由来する糖類抗原が挙げられる) を含む。

【0505】

10

20

30

40

50

*Neisseria gonorrhoeae*: *Gonorrhoeae* 抗原は、Por (すなわち、ポーリン) タンパク質 (例えば、PorB (Zhuら、Vaccine、(2004)、22:660-669を参照のこと)、転移する結合タンパク質 (例えば、TbpAおよびTbpB (Priceら、Infection and Immunity、(2004)、71(1):277-283)、混濁タンパク質 (例えば、Opa)、還元-改変可能タンパク質 (Rmp)、および外膜小胞 (OMV) 調製物 (Planterら、J. Infectious Disease、(2000)、182:848-855を参照のこと) (例えば、W099/24578、W099/36544、W099/57280、W002/079243も参照のこと) を含む。

#### 【0506】

*Chlamydia trachomatis*: *Chlamydia trachomatis* 抗原は、血清型A、B、BaおよびC (トラコーマ (失明の原因) の因子である)、血清型L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>およびL<sub>3</sub> (性病性リンパ肉芽腫に関連する)、ならびに血清型D~Kに由来する抗原を含む。*Chlamydia trachomatis* 抗原はまた、WO 00/37494、WO 03/049762、WO 03/068811、またはWO 05/002619において同定された抗原を含み得る。

#### 【0507】

*Treponema pallidum* (梅毒): 梅毒抗原は、TmpA抗原を含む。

#### 【0508】

*Haemophilus ducreyi* (軟性下疳を引き起こす): *Ducreyi* 抗原は、外膜タンパク質 (DsrA) を含む。

#### 【0509】

*Enterococcus faecalis* または *Enterococcus faecium*: 抗原は、三糖類の繰り返しまたは他の米国特許第6,756,361号に提供される *Enterococcus* 由来の抗原を含む。

#### 【0510】

*Helicobacter pylori*: *H. pylori* 抗原は、Cag、Vac、Nap、HopX、HopYおよび/またはウレアーゼ抗原を含む。

#### 【0511】

*Staphylococcus saprophyticus*: 抗原は、*S. saprophyticus* 抗原の160kDaのヘマグルチニンを含む。

#### 【0512】

*Yersinia enterocolitica*: 抗原は、LPS (Infect Immun.、2002年8月;70(8):4414) を含む。

#### 【0513】

*E. coli*: *E. coli* 抗原は、腸毒性 *E. coli* (ETEC)、凝集型付着性 *E. coli* (EAggEC)、分散型付着性 *E. coli* (DAEC)、腸病原性 *E. coli* (EPEC)、および/または腸出血性 *E. coli* (EHEC) に由来し得る。

#### 【0514】

*Bacillus anthracis* (炭疽): *B. anthracis* 抗原は、必要に応じて無毒化され、そしてA成分 (致死因子 (LF) および浮腫因子 (EF) (これらの両方は、保護抗原 (PA) として公知である共通のB成分を共有し得る)) から選択され得る。

#### 【0515】

*Yersinia pestis* (ペスト): ペスト抗原は、F1莢膜抗原 (Infect Immun.、2003年6月;71(1):374-383)、LPS (Infect Immun.、1999年10月;67(10))、*Yersinia pestis* V抗原 (Infect Immun.、1997年11月;65(11):4476-4482) を含む。

10

20

30

40

50

## 【0516】

*Mycobacterium tuberculosis*：結核抗原は、リポタンパク質、LPS、BCG抗原、必要に応じてカチオン性脂質小胞中に処方される抗原85B (Ag85B) および／もしくはESAT-6の融合タンパク質 (Infect Immun.、2004年；72(10)：6148)、*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) イソクエン酸デヒドロゲナーゼ関連抗原 (Proc Natl Acad Sci USA.、2004年8月24日；101(34)：12652)、ならびに／またはMPT51抗原 (Infect Immun.、2004年7月；72(7)：3829)を含む。

## 【0517】

*Rickettsia*：抗原は、外膜タンパク質Aおよび／または外膜タンパク質B (OmpB) が挙げられる外膜タンパク質 (Biochim Biophys Acta.、2004年11月1日；1702(2)：145)、LPS、および表面タンパク質抗原 (SPA) (J Autoimmun.、1989年6月；第2補遺：81)を含む。

## 【0518】

*Listeria monocytogenes*：L. *monocytogenes* に由来する抗原は、好ましくは、本発明の結合体／関連組成物の細胞質内送達のためのキャリア／ベクターとして使用される。

## 【0519】

*Chlamydia pneumoniae*：抗原は、WO 02/02606において同定された抗原を含む。

## 【0520】

*Vibrio cholerae*：抗原は、プロテイナーゼ抗原、LPS (特に、*Vibrio cholerae* IIのリポ多糖類)、O1 Inaba O特異的多糖類、V. *cholera* 0139、IEM108ワクチンの抗原 (Infect Immun.、2003年10月；71(10)：5498-504)、および／または閉鎖帯毒素 (Zot)を含む。

## 【0521】

*Salmonella typhi* (腸チフス)：抗原は、莢膜多糖類 (好ましくは、結合体 (Vi、すなわち、vax-TyVi)を含む。

## 【0522】

*Borrelia burgdorferi* (ライム病)：抗原は、リポタンパク質 (例えば、OspA、OspB、OspCおよびOspD)、他の表面タンパク質 (例えば、OspE関連タンパク質 (Erps)、デコリン結合タンパク質 (例えば、DbpA)、および抗原性可変VIタンパク質 (例えば、P39およびP13 (完全な膜タンパク質、Infect Immun.、2001年5月；69(5)：3323-3334)に関連した抗原)、VIsE抗原変異タンパク質 (J Clin Microbiol.、1999年12月；37(12)：3997)を含む。

## 【0523】

*Porphyromonas gingivalis*：抗原は、P. *gingivalis* 外膜タンパク質 (OMP)を含む。

## 【0524】

*Klebsiella*：抗原は、OMP Aが挙げられるOMP、または必要に応じて破傷風トキソイドと結合体化した多糖類を含む。

## 【0525】

特に言及されない場合、本発明のさらなる細菌抗原は、上記のいずれかの莢膜抗原、多糖類抗原またはタンパク質抗原であり得る。さらなる細菌抗原はまた、外膜小胞 (OMV) 調製物を含み得る。さらに、抗原は、上述の細菌のいずれかの生きたバリエーション、弱毒化したバリエーション、分裂したバリエーション、および／または精製したバリエーションを含む。本発明の細菌由来の抗原または微生物由来の抗原は、グラム陰性またはグ

10

20

30

40

50

ラム陽性および好気性または嫌気性であり得る。

#### 【0526】

さらに、あらゆる上記の細菌由来の糖類（多糖類、LPS、LOSまたはオリゴ糖）は、別の因子または抗原（例えば、キャリアタンパク質（例えば、CRM197））に結合体化される。このような結合体化は、米国特許第5,360,897号およびCan J Biochem Cell Biol.、1984年5月;62(5):270-5に提供されるような、タンパク質上のアミノ基への糖類上のカルボニル部分の還元的アミノ化によって達成される、直接的な結合体化であり得る。あるいは、これらの糖類は、例えば、スクシンイミド連結またはBiocoijugate Techniques、1996およびCRC、Chemistry of Protein Conjugation and Cross-Linking、1993に提供される他の連結を用いたリンカーによって結合体化され得る。

10

#### 【0527】

（B. ウイルス抗原）

本発明に使用するのに適したウイルス抗原としては、不活性化した（または殺傷した）ウイルス、弱毒化したウイルス、分裂したウイルス処方物、精製したサブユニット処方物、ウイルスから単離され得るか、精製され得るか、または得られ得るウイルスタンパク質、およびウイルス様粒子（VLP）が挙げられる。ウイルス抗原は、細胞培養において増殖されたか、または組換え発現されたウイルスに由来し得る。ウイルス抗原は、好ましくは、その生活環の少なくとも1つの段階の間にそのウイルスの表面に露出されるエピトープを含む。ウイルス抗原は、好ましくは、複数の血清型にわたって保存される。ウイルス抗原としては、下に示されるウイルスの1つ以上に由来する抗原、および下で同定される特定の抗原の例が挙げられる。

20

#### 【0528】

オルソミクソウイルス：ウイルス抗原は、オルソミクソウイルス（例えば、インフルエンザA型、インフルエンザB型およびインフルエンザC型）に由来し得る。オルソミクソウイルス抗原は、ヘマグルチニン（HA）、ノイラミニダーゼ（NA）、核タンパク質（NP）、マトリックスタンパク質（M1）、膜タンパク質（M2）、転写酵素成分（PB1、PB2およびPA）の1つ以上が挙げられるウイルスタンパク質の1つ以上から選択され得る。好ましい抗原は、HAおよびNAを含む。

30

#### 【0529】

インフルエンザ抗原は、流行間（年間）のflu株に由来し得る。あるいは、インフルエンザ抗原は、流行性の感染を引き起こす可能性を有する株（すなわち、現在広まっている株におけるヘマグルチニンと比較して新しいヘマグルチニンを有するインフルエンザ株、または鳥類の被験体において病原性であり、そしてヒト集団に水平に伝染する可能性を有するインフルエンザ株、またはヒトに対して病原性であるインフルエンザ株）に由来し得る。

#### 【0530】

パラミクソウイルス科ウイルス：ウイルス抗原は、パラミクソウイルス科ウイルス（例えば、肺炎ウイルス（RSV）、パラミクソウイルス（PIV）および麻疹ウイルス（麻疹）に由来し得る。

40

#### 【0531】

肺炎ウイルス：ウイルス抗原は、肺炎ウイルス（例えば、RSウイルス（RSV）、ウシRSウイルス、マウス肺炎ウイルス、およびシチメンチョウ鼻気管炎ウイルス）に由来し得る。好ましくは、肺炎ウイルスは、RSVである。

#### 【0532】

肺炎ウイルス抗原は、以下に挙げられるタンパク質の1つ以上から選択され得る：表面タンパク質融合体（F）、糖タンパク質（G）および低分子疎水性タンパク質（SH）、マトリックスタンパク質MおよびM2、ヌクレオカプシドタンパク質N、PおよびLならびに非構造タンパク質NS1およびNS2。好ましい肺炎ウイルス抗原は、F、Gおよび

50

Mを含む。例えば、J Gen Virol.、2004年11月；85 (Pt 11) : 3229を参照のこと。肺炎ウイルス抗原はまた、キメラウイルス中に処方されても、キメラウイルスに由来してもよい。例えば、キメラRSV／PIVウイルスは、RSVおよびPIVの両方の成分を含み得る。

#### 【0533】

パラミクソウイルス：ウイルス抗原は、パラミクソウイルス（例えば、パラインフルエンザウイルス1型～4型（PIV）、ムンプス、センダイウイルス、シミアンウイルス5、ウシパラインフルエンザウイルス、およびニューカッスル病ウイルス）に由来し得る。好ましくは、パラミクソウイルスは、PIVまたはムンプスである。パラミクソウイルス抗原は、以下のタンパク質の1つ以上から選択され得る：ヘマグルチニン－ノイラミニダーゼ（HN）、融合タンパク質F1およびF2、核タンパク質（NP）、リンタンパク質（P）、大（large）タンパク質（L）、およびマトリックスタンパク質（M）。好ましいパラミクソウイルスタンパク質としては、HN、F1およびF2が挙げられる。パラミクソウイルス抗原はまた、キメラウイルス中に処方されても、キメラウイルスに由来してもよい。例えば、キメラRSV／PIVウイルスは、RSVおよびPIVの両方の成分を含み得る。市販されているムンプスワクチンは、一価形態または麻疹・風疹ワクチンとの組み合わせのいずれかにおいて、弱毒化した生のムンプスウイルスを含む（MMR）。

10

#### 【0534】

麻疹ウイルス：ウイルス抗原は、麻疹ウイルス（例えば、麻疹）に由来し得る。麻疹ウイルス抗原は、以下のタンパク質の1つ以上から選択され得る：ヘマグルチニン（H）、糖タンパク質（G）、融合因子（F）、大タンパク質（L）、核タンパク質（NP）、ポリメラーゼリンタンパク質（P）、およびマトリックス（M）。市販されている麻疹ワクチンは、ムンプスおよび風疹との組み合わせにおいて、代表的に弱毒化した生の麻疹ウイルスを含む（MMR）。

20

#### 【0535】

ピコルナウイルス：ウイルス抗原は、ピコルナウイルス（例えば、エンテロウイルス、ライノウイルス、ヘパルナウイルス（Heparnavirus）、カーディオウイルスおよびアフトウイルス）に由来し得る。エンテロウイルス（例えば、ポリオウイルス）に由来する抗原が、好ましい。

30

#### 【0536】

エンテロウイルス：ウイルス抗原は、エンテロウイルス（例えば、ポリオウイルス1型、2型または3型、コサッキーAウイルス1型～22型および24型、コサッキーBウイルス1型～6型、エコーウイルス（ECHOウイルス）1型～9型、エコーウイルス11型～27型およびエコーウイルス29型～34型ならびにエンテロウイルス68～71）に由来し得る。好ましくは、エンテロウイルスは、ポリオウイルスである。エンテロウイルス抗原は、好ましくは、カプシドタンパク質VP1、VP2、VP3およびVP4の1つ以上から選択される。市販されているポリオワクチンとしては、不活性化ポリオウイルスワクチン（IPV）および／または経口ポリオウイルスワクチン（OPV）が挙げられる。

40

#### 【0537】

ヘパルナウイルス：ウイルス抗原は、ヘパルナウイルス（例えば、A型肝炎ウイルス（HAV））に由来し得る。市販されているHAVワクチンとしては、不活性化HAVワクチンが挙げられる。

#### 【0538】

トガウイルス：ウイルス抗原は、トガウイルス（例えば、ルビウイルス、アルファウイルス、またはアルテリウイルス）に由来し得る。ルビウイルス（例えば、風疹ウイルス）に由来する抗原が、好ましい。トガウイルス抗原は、E1、E2、E3、C、NSP-1、NSP-2、NSP-3またはNSP-4から選択され得る。トガウイルス抗原は、好ましくは、E1、E2またはE3から選択される。市販されている風疹ワクチンは、代

50

表的に、ムンプスワクチンおよび麻疹ワクチンと組み合わせた、生きた低温順応ウイルスを含む（MMR）。

#### 【0539】

フラビウイルス：ウイルス抗原は、フラビウイルス（例えば、ダニ媒介脳炎（TBE）、デング熱（1型、2型、3型または4型）、黄熱病、日本脳炎、西ナイル脳炎、セントルイス脳炎、ロシア春夏脳炎、ポーワッサン脳炎）に由来し得る。フラビウイルス抗原は、PrM、M、C、E、NS-1、NS-2a、NS-2b、NS-3、NS-4a、NS-4b、およびNS-5から選択され得る。フラビウイルス抗原は、好ましくは、PrM、MおよびEから選択される。市販されているTBEワクチンとしては、不活性化ウイルスワクチンが挙げられる。

10

#### 【0540】

ベスチウイルス：ウイルス抗原は、ベスチウイルス（例えば、ウシウイルス性下痢症（BVDV）、古典的な豚コレラ（CSFV）またはボーダー病（BDV））に由来し得る。

#### 【0541】

ヘパドナウイルス：ウイルス抗原は、ヘパドナウイルス（例えば、B型肝炎ウイルス）に由来し得る。ヘパドナウイルス抗原は、表面抗原（L、MおよびS）、コア抗原（HBc、HBe）から選択され得る。市販されているHBVワクチンとしては、表面抗原Sタンパク質を含むサブユニットワクチンが挙げられる。

20

#### 【0542】

C型肝炎ウイルス：ウイルス抗原は、C型肝炎ウイルス（HCV）に由来し得る。HCV抗原は、E1、E2、E1/E2、NS345ポリタンパク質、NS345-コアポリタンパク質、コア、および／または非構造領域由来のペプチド（Houghtonら、Hepatology、（1991）、14：381）の1つ以上から選択され得る。

#### 【0543】

ラブドウイルス：ウイルス抗原は、ラブドウイルス（例えば、リッサウイルス（狂犬病ウイルス）およびベシクロウイルス（VSV））に由来し得る。ラブドウイルス抗原は、糖タンパク質（G）、核タンパク質（N）、大タンパク質（L）、非構造タンパク質（NS）から選択され得る。市販されている狂犬病ウイルスワクチンは、ヒト2倍体細胞または胎仔アカゲザル肺細胞で増殖する殺傷したウイルスを含む。

30

#### 【0544】

カリシウイルス科；ウイルス抗原は、カリシウイルス科（例えば、ノーウォークウイルス）に由来し得る。

#### 【0545】

コロナウイルス：ウイルス抗原は、コロナウイルス、SARS、ヒト呼吸器コロナウイルス、トリ感染性気管支炎（IBV）、マウス肝炎ウイルス（MHV）、およびブタ伝染性胃腸炎ウイルス（TGEV）。コロナウイルス抗原は、スパイク（S）、エンベロープ（E）、マトリックス（M）、ヌクレオカプシド（N）、およびヘマグルチニン-エステラーゼ糖タンパク質（HE）から選択され得る。好ましくは、コロナウイルス抗原は、SARSウイルスに由来する。SARSウイルス抗原は、WO 04/92360に記載される。

40

#### 【0546】

レトロウイルス：ウイルス抗原は、レトロウイルス（例えば、オンコウイルス、レンチウイルスまたはスプマウイルス）に由来し得る。オンコウイルス抗原は、HTLV-1、HTLV-2またはHTLV-5に由来し得る。レンチウイルス抗原は、HIV-1またはHIV-2に由来し得る。レトロウイルス抗原は、gag、pol、env、tat、tax、rex、rev、nef、vif、vpu、およびvprから選択され得る。HIV抗原は、gag（p24gagおよびp55gag）、env（gp160およびgp41）、pol、tat、nef、rev、vpu、小型タンパク質（好ましくは、p55gagおよびgp140v欠失）から選択され得る。HIV抗原は、以下の株の1

50

つ以上に由来し得る：H I V<sub>I I I b</sub>、H I V<sub>S F 2</sub>、H I V<sub>L A V</sub>、H I V<sub>L A I</sub>、H I V M N、H I V-1<sub>C M 2 3 5</sub>、H I V-1<sub>U S 4</sub>。

【0547】

レオウイルス：ウイルス抗原は、レオウイルス（例えば、オルソレオウイルス、ロタウイルス、オルビウイルス、またはコルチウイル）に由来し得る。レオウイルス抗原は、非構造タンパク質 $\lambda$  1、 $\lambda$  2、 $\lambda$  3、 $\mu$  1、 $\mu$  2、 $\sigma$  1、 $\sigma$  2、もしくは $\sigma$  3、または非構造タンパク質 $\sigma$  N S、 $\mu$  N S、もしくは $\sigma$  1 sから選択され得る。好ましいレオウイルス抗原は、ロタウイルスに由来し得る。ロタウイルス抗原は、V P 1、V P 2、V P 3、V P 4（または分解産物V P 5およびV P 8）、N S P 1、V P 6、N S P 3、N S P 2、V P 7、N S P 4、またはN S P 5から選択され得る。好ましいロタウイルス抗原は、V P 4（または分解産物V P 5およびV P 8）、およびV P 7を含む。

10

【0548】

パルボウイルス：ウイルス抗原は、パルボウイルス（例えば、パルボウイルスB 1 9）に由来し得る。パルボウイルス抗原は、V P-1、V P-2、V P-3、N S-1およびN S-2から選択され得る。好ましくは、パルボウイルス抗原は、カプシドタンパク質V P-2である。

【0549】

D型肝炎ウイルス（H D V）：ウイルス抗原は、H D Vに由来し得る（特に、H D V由来の $\delta$ -抗原）（例えば、米国特許第5, 378, 814号を参照のこと）。

【0550】

E型肝炎ウイルス（H E V）：ウイルス抗原は、H E Vに由来し得る。

20

【0551】

G型肝炎ウイルス（H G V）：ウイルス抗原は、H G Vに由来し得る。

【0552】

ヒトヘルペスウイルス：ウイルス抗原は、ヒトヘルペスウイルス（例えば、単純ヘルペスウイルス（H S V）、水痘-帯状疱疹ウイルス（V Z V）、エプスタイン-バーウイルス（E B V）、サイトメガロウイルス（C M V）、ヒトヘルペスウイルス6（H H V 6）、ヒトヘルペスウイルス7（H H V 7）、およびヒトヘルペスウイルス8（H H V 8））に由来し得る。ヒトヘルペスウイルス抗原は、最初期タンパク質（ $\alpha$ ）、初期タンパク質（ $\beta$ ）、および後期タンパク質（ $\gamma$ ）から選択され得る。H S V抗原は、H S V-1株またはH S V-2株に由来し得る。H S V抗原は、糖タンパク質g B、g C、g Dおよびg H、融合タンパク質（g B）、または免疫回避タンパク質（g C、g E、またはg I）から選択され得る。V Z V抗原は、コアタンパク質、ヌクレオカプシドタンパク質、外被タンパク質、またはエンベロープタンパク質から選択され得る。弱毒化した生のV Z Vワクチンは、市販されている。E B V抗原は、初期抗原（E A）タンパク質、ウイルスカプシド抗原（V C A）、および膜抗原（M A）の糖タンパク質から選択され得る。C M V抗原は、カプシドタンパク質、エンベロープ糖タンパク質（例えば、g Bおよびg H）、および外被タンパク質から選択され得る。

30

【0553】

パポウイルス：抗原は、パポウイルス（例えば、パピローマウイルスおよびポリオマウイルス）に由来し得る。パピローマウイルスは、H P V血清型1、2、4、5、6、8、11、13、16、18、31、33、35、39、41、42、47、51、57、58、63および65を含む。好ましくは、H P V抗原は、血清型6、11、16または18に由来する。H P V抗原は、カプシドタンパク質（L 1）および（L 2）、もしくはカプシドタンパク質E 1～E 7、またはそれらの融合体から選択され得る。H P V抗原は、好ましくは、ウイルス様粒子（V L P）中に処方される。ポリオマウイルス（P o l y o m y a v i r u s v i r u s e s）は、B KウイルスおよびJ Kウイルスを含む。ポリオマウイルス抗原は、V P 1、V P 2またはV P 3から選択され得る。

40

【0554】

V a c c i n e s、第4版（P l o t k i n およびO r e n s t e i n編、2004

50

); Medical Microbiology、第4版 (Murrayら編、2002) ; Virology、第3版 (W. K. Joklik編、1988) ; Fundamental Virology、第2版 (B. N. FieldsおよびD. M. Knipe編、1991) に含まれる抗原、組成物、方法、および微生物が、さらに提供され、これらは、本発明の組成物に関連して企図される。

#### 【0555】

(真菌抗原)

いくつかの実施形態において、本発明の組成物は、真菌症の処置または予防を含む本発明の方法において使用するための真菌抗原と組み合わせられる。ワクチンに関して、本明細書中で使用するための真菌抗原としては、以下に記載されるものが挙げられる：Trichophyton mentagrophytesによって引き起こされる白癬症 (trichophytosis) の予防および処置に関する米国特許第4, 229, 434号および同第4, 368, 191号；動物 (例えば、モルモット、ネコ、ウサギ、ウマおよび子ヒツジ) における皮膚糸状菌感染の予防のための広域スペクトル皮膚糸状菌ワクチンに関する米国特許第5, 277, 904号および同第5, 284, 652号 (これらの抗原は、必要に応じてアジュバントと組み合わせられる殺傷したT. equinum、T. mentagrophytes (var. granulare)、M. canisおよび/またはM. gypseumを含む) ；均質化し、ホルムアルデヒドで殺傷した真菌の有効量を含む白癬ワクチン (すなわち、キャリア中のMicrosporum canis培養物) に関する米国特許第5, 453, 273号および同第6, 132, 733号；ピシウム感染症 (pythiosis) についての細胞外タンパク質および細胞内タンパク質に関する米国特許第5, 948, 413号。抗真菌ワクチン内で同定されたさらなる抗原としては、Ringvac bovis LTF-130およびBiovet aが挙げられる。

#### 【0556】

さらに、本明細書中で使用するための真菌抗原は、以下が挙げられるDermatophytesに由来し得る：

#### 【0557】

【化51-2】

*Epidermophyton floccusum*, *Microsporum audouini*, *Microsporum canis*,  
*Microsporum distortum*, *Microsporum equinum*, *Microsporum gypsum*, *Microsporum nanum*, *Trichophyton concentricum*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton gallinae*,  
*Trichophyton gypseum*, *Trichophyton megnini*, *Trichophyton mentagrophytes*,  
*Trichophyton quinckeanum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleini*,  
*Trichophyton tonsurans*, *Trichophyton verrucosum*, *T. verrucosum* var. *album*, var. *discooides*, var. *ochraceum*, *Trichophyton violaceum*, および/または *Trichophyton faviforme*.

本発明の組成物と共に、抗原としてか、または抗原の誘導体化において使用するための真菌病原体は、以下を含む：

#### 【0558】

10

20

30

40

## 【化 5 1 - 3】

*Aspergillus*

*fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus sydowi*, *Aspergillus flavatus*, *Aspergillus glaucus*,  
*Blastoschizomyces capitatus*, *Candida albicans*, *Candida enolase*, *Candida tropicalis*,  
*Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida stellatoidea*,  
*Candida kusei*, *Candida parakwsei*, *Candida lusitanae*, *Candida pseudotropicalis*,  
*Candida guilliermondi*, *Cladosporium carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatidis*, *Cryptococcus neoformans*, *Geotrichum clavatum*, *Histoplasma capsulatum*, *Klebsiella pneumoniae*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Pneumocystis carinii*, *Pythium insidiosum*, *Pityrosporum ovale*, *Sacharomyces cerevisiae*,  
*Saccharomyces boulardii*, *Saccharomyces pombe*, *Scedosporium apiospermum*,  
*Sporothrix schenckii*, *Trichosporon beigeli*, *Toxoplasma gondii*, *Penicillium marneffe*, *Malassezia* spp., *Fonsecaea* spp., *Wangiella* spp., *Sporothrix* spp.,  
*Basidiobolus* spp., *Conidiobolus* spp., *Rhizopus* spp., *Mucor* spp., *Absidia* spp.,  
*Mortierella* spp., *Cunninghamella* spp., および *Saksenaea* spp.

10

20

抗原が得られる他の真菌としては、*Alternaria* spp.、*Curvularia* spp.、*Helminthosporium* spp.、*Fusarium* spp.、*Aspergillus* spp.、*Penicillium* spp.、*Monolinia* spp.、*Rhizoctonia* spp.、*Paecilomyces* spp.、*Pithomyces* spp.、および *Cladosporium* spp. が挙げられる。

## 【0559】

真菌抗原を産生するためのプロセスは、当該分野において周知である（米国特許 6, 333, 164 号を参照のこと）。好ましい方法において、細胞壁が、実質的に除去されたか、少なくとも部分的に除去された真菌細胞から入手可能な不溶性画分から抽出され、そして分離される可溶化された画分は、以下の工程を包含するプロセスにおいて特徴付けられる：生きている真菌細胞を得る工程；細胞壁が、実質的に除去されたか、少なくとも部分的に除去された真菌細胞を得る工程；細胞壁が、実質的に除去されたか、少なくとも部分的に除去された真菌細胞を破裂させる工程；不溶性画分を得る工程；およびこの不溶性画分から可溶化された画分を抽出し、そして分離する工程。

30

## 【0560】

（STD 抗原）

本発明の実施形態は、細胞の感染前に中和され得る、微生物に対する予防的処置および治療的処置に関する組成物および方法に関する。特定の実施形態において、本発明の組成物および方法が実行され得る微生物（細菌、ウイルスおよび／または真菌）は、性感染症（STD）を引き起こす微生物および／または本発明の標的または抗原組成物であり得る抗原をその表面に提示する微生物が挙げられる。本発明の好ましい実施形態において、組成物は、ウイルス性の STD または細菌性の STD に由来する抗原と組み合わせられる。細菌またはウイルスに由来する抗原が本発明の組成物と共に投与されて、とりわけ、以下の STD の少なくとも 1 つに対する保護を提供し得る：クラミジア、陰部ヘルペス、肝炎（特に、HCV）、性器いぼ、淋病、梅毒および／または軟性下疳（WO 00/15255 を参照のこと）。

40

## 【0561】

別の実施形態において、本発明の組成物は、STD の予防または処置のために、抗原と同時に投与される。STD に関連する以下のウイルスに由来する抗原（これらは、上でより

50

詳細に記載される)は、本発明の組成物との同時投与について好ましい：肝炎（特に、HCV）、HPV、HIV、またはHSV。

#### 【0562】

さらに、STDに関連する以下の細菌に由来する抗原（これらは、上でより詳細に記載される）は、本発明の組成物との同時投与について好ましい：*Neisseria gonorrhoeae*、*Chlamydia pneumoniae*、*Chlamydia trachomatis*、*Treponema pallidum*、または*Haemophilus ducreyi*。

#### 【0563】

（呼吸器抗原）

本発明は、特に、感染および／または呼吸器のウイルス感染の1つ以上の症状を減少させるか、予防することによって、ウイルス、細菌、または真菌（例えば、RSウイルス（RSV）、PIV、SARSウイルス、インフルエンザ、*Bacillus anthracis*）が挙げられる呼吸性の病原体による感染を予防し、そして／または処置する方法を提供する。本明細書中に記載される抗原（例えば、呼吸器のウイルス、細菌または真菌に由来する抗原）を含有する組成物は、特定の呼吸器の微生物に曝露される危険にある個体、呼吸器の微生物に曝露された個体、または呼吸器のウイルス、細菌もしくは真菌に感染した個体に対して、本発明の組成物と共に投与される。本発明の組成物は、好ましくは、呼吸器の病原体の抗原と、同時に同時投与されるか、または同じ処方物中にある。この組成物の投与は、呼吸器感染の発生率および／または1つ以上の重症度の減少をもたらす。

#### 【0564】

（腫瘍抗原）

本発明の1つの実施形態は、本発明の組成物に関連した腫瘍抗原または癌抗原を含む。腫瘍抗原は、例えば、ペプチド含有腫瘍抗原（例えば、ポリペプチド腫瘍抗原または糖タンパク質腫瘍抗原）であり得る。腫瘍抗原はまた、例えば、糖類含有腫瘍抗原（例えば、糖脂質腫瘍抗原またはガングリオシド腫瘍抗原）であり得る。さらに、腫瘍抗原は、例えば、ポリペプチド含有腫瘍抗原を発現するポリヌクレオチド含有腫瘍抗原（例えば、RNA構築物またはDNAベクター構築物（例えば、プラスミドDNA））であり得る。

#### 【0565】

本発明の実施に適した腫瘍抗原は、広範な種々の分子（例えば、（a）例えば、8～20アミノ酸長の範囲であり得るが、この範囲外の長さもまた、一般的である）ポリペプチド、リポポリペプチドおよび糖タンパク質を含むポリペプチド含有腫瘍抗原、（b）多糖類、ムチン、ガングリオシド、糖脂質および糖タンパク質を含む糖類含有腫瘍抗原、ならびに（c）抗原性ポリペプチドを包含するポリヌクレオチド）を包含する。

#### 【0566】

上記腫瘍抗原は、例えば、（a）癌細胞に関連した完全長の分子、（b）欠失部分、付加部分および／または置換部分を有する分子を含む、癌細胞に関連した完全長の分子のホモログおよび改変形態、ならびに（c）癌細胞に関連した完全長の分子のフラグメントであり得る。腫瘍抗原は、組換え形態で提供され得る。腫瘍抗原としては、例えば、CD8+リンパ球によって認識されるクラスI制限性の抗原またはCD4+リンパ球によって認識されるクラスII制限性の抗原が挙げられる。

#### 【0567】

多くの腫瘍抗原は、当該分野において公知であり、それらとしては、以下が挙げられる：（a）癌-精巣抗原（例えば、NY-ESO-1、SSX2、SCP1）、およびRAGEファミリー、BAGEファミリー、GAGEファミリーおよびMAGEファミリーのポリペプチド（例えば、GAGE-1、GAGE-2、MAGE-1、MAGE-2、MAGE-3、MAGE-4、MAGE-5、MAGE-6、およびMAGE-12）（これらは、例えば、黒色腫、肺、頭部および頸部、NSCLC、乳、胃腸、および膀胱の腫瘍に取り組むために使用され得る）、（b）変異抗原（例えば、p53（種々の固形腫瘍

(例えば、結腸直腸の癌、肺癌、頭部および頸部の癌に関連する)、p21/Ras (例えば、黒色腫、膵臓癌および結腸直腸の癌に関連する)、CDK4 (例えば、黒色腫に関連する)、MUM1 (例えば、黒色腫に関連する)、カスパーゼ8 (例えば、頭部および頸部の癌に関連する)、CIA0205 (例えば、膀胱癌に関連する)、HLA-A2-R1701、 $\beta$ カテニン (例えば、黒色腫に関連する)、TCR (例えば、T細胞非ホジキンリンパ腫に関連する)、BCR-ab1 (例えば、慢性骨髄性白血病に関連する)、トリオースリン酸イソメラーゼ、KIA0205、CDC-27、およびLDLR-FUT、(c) 過発現した抗原 (例えば、ガレクチン4 (例えば、結腸直腸の癌に関連する)、ガレクチン9 (例えば、ホジキン病に関連する)、プロテイナーゼ3 (例えば、慢性骨髄性白血病に関連する)、WT1 (例えば、種々の白血病に関連する)、カルボニックアンヒドラーゼ (例えば、腎臓癌に関連する)、アルドラーゼA (例えば、肺癌に関連する)、PRAME (例えば、黒色腫に関連する)、HER-2/neu (例えば、乳癌、結腸癌、肺癌および卵巣癌に関連する)、 $\alpha$ -フェトプロテイン (例えば、肝細胞癌に関連する)、KSA (例えば、結腸直腸の癌に関連する)、ガストリン (例えば、膵臓癌および胃癌に関連する)、テロメラーゼ触媒タンパク質、MUC-1 (例えば、乳癌および卵巣癌に関連する)、G-250 (例えば、腎細胞癌に関連する)、p53 (例えば、乳癌、結腸癌に関連する)、および癌胎児性抗原 (例えば、乳癌、肺癌、および胃腸管の癌 (例えば、結腸直腸癌)、(d) 共通の抗原 (例えば、黒色腫-メラノサイト分化抗原 (例えば、MART-1/Melan A, gp100, MC1R, メラノサイト刺激ホルモンレセプター、チロシナーゼ、チロシナーゼ関連タンパク質-1/TRP1およびチロシナーゼ関連タンパク質-2/TRP2 (例えば、黒色腫に関連する))、(e) 前立腺に関連した抗原 (例えば、PAP、PSA、PSMA、PSH-P1、PSM-P1、PSM-P2 (例えば、前立腺癌に関連する))、(f) 免疫グロブリンイデiotyp (例えば、骨髄腫およびB細胞リンパ腫に関連する)、ならびに(g) (i) 糖タンパク質 (例えば、シアリルTnおよびシアリルLe<sup>x</sup> (例えば、乳癌および結腸直腸の癌に関連する) および種々のムチン; 糖タンパク質は、キャリアタンパク質に結合し得る (例えば、MUC-1は、KLHに結合し得る); (ii) リポポリペプチド (例えば、脂質部分に連結されるMUC-1); (iii) キャリアタンパク質 (例えば、KLH) に結合し得る多糖類 (例えば、Globo H合成六糖類)、(iv) キャリアタンパク質 (例えば、KLH) にまた結合し得るガングリオシド (例えば、GM2、GM12、GD2、GD3 (例えば、脳癌、肺癌、黒色腫に関連する) を含む他の腫瘍抗原 (例えば、ポリペプチド含有抗原および糖類含有抗原。当該分野において公知であるさらなる腫瘍抗原としては、p15、Hom/Mel-40、H-Ras、E2A-PRL、H4-RET、IGH-IGK、MYL-RAR、エプスタイン-バーウイルス抗原、EBNA、ヒトパピローマウイルス(HPV) 抗原 (E6およびE7を含む)、B型肝炎ウイルス抗原およびC型肝炎ウイルス抗原、ヒトT細胞リンパ指向性ウイルス抗原、TSP-180、p185erbB2、p180erbB-3、c-met、mn-23HI、TAG-72-4、CA19-9、CA72-4、CAM17.1、NuMa、K-ras、p16、TAGE、PSCA、CT7、43-9F、5T4、791 Tgp72、 $\beta$ -HCG、BCA225、BTAA、CA125、CA15-3 (CA27.29/BCAA)、CA195、CA242、CA-50、CAM43、CD68/KPI、CO-029、FGF-5、Ga733 (EpCAM)、HTgp-175、M344、MA-50、MG7-Ag、MOV18、NB/70K、NY-CO-1、RCAS1、SDCCAG16、TA-90 (Mac-2結合タンパク質/サイクロフィリンCに関連したタンパク質)、TAAL6、TAG72、TLP、TPSなどが挙げられる。これらの細胞成分および他の細胞成分は、例えば、米国特許出願第20020007173号およびその中に列挙される参考文献に記載される。

#### 【0568】

本発明に従うポリヌクレオチド含有抗原は、代表的に、ポリペプチド癌抗原 (例えば、上に列挙されるもの) をコードするポリヌクレオチドを含む。好ましいポリヌクレオチド

含有抗原としては、インビボでポリペプチド癌抗原を発現し得るDNAベクター構築物またはRNAベクター構築物（例えば、プラスミドベクター（例えば、pCMV）が挙げられる。

【0569】

腫瘍抗原は、例えば、変異した細胞成分または変化した細胞成分に由来し得る。変化後、この細胞成分は、もはやそれらの調節機能を実行せず、したがってその細胞は、制御されない増殖に直面し得る。変化した細胞成分の代表的な例としては、ras、p53、Rb、ウィルムス腫瘍遺伝子によってコードされる変化したタンパク質、ユビキチン、ムチン、DCC遺伝子、APC遺伝子、およびMCC遺伝子によってコードされるタンパク質、およびレセプターまたはレセプター様構造物（例えば、neu、甲状腺ホルモンレセプター、血小板由来成長因子（PDGF）レセプター、インスリンレセプター、上皮細胞成長因子（EGF）レセプター、およびコロニー刺激因子（CSF）レセプター）が挙げられる。これらの細胞成分および他の細胞成分は、例えば、米国特許第5,693,522号およびその中に列挙される参考文献に記載される。

10

【0570】

さらに、細菌抗原およびウイルス抗原は、癌の処置のために、本発明の組成物と共に使用され得る。特に、キャリアタンパク質（例えば、CRM197、破傷風トキソイド、またはSalmonella typhimurium抗原）は、癌の処置のために、本発明の化合物との結合／結合体化に使用され得る。癌抗原併用療法は、既存の両方と比較して、増加した有効性およびバイオアベイラビリティを示す。

20

【0571】

癌抗原または腫瘍抗原についてのさらなる情報は、例えば、以下に見出され得る：

【0572】

## 【化 5 1 - 4】

Moingeon P, "Cancer vaccines," Vaccine, 2001, 19:1305-1326; Rosenberg SA, "Progress in human tumor immunology and immunotherapy," Nature, 2001, 411:380-384; Dermine, S. et al, "Cancer Vaccines and Immunotherapy," British Medical Bulletin, 2002, 62, 149-162; Espinoza-Delgado I., "Cancer Vaccines," The Oncologist, 2002, 7(suppl3):20-33; Davis, I.D. ら, "Rational approaches to human cancer immunotherapy," Journal of Leukocyte Biology, 2003, 23: 3-29; Van den Eynde B ら, "New tumor antigens recognized by T cells," Curr. Opin. Immunol., 1995, 7:674-81; Rosenberg SA, "Cancer vaccines based on the identification of genes encoding cancer regression antigens, Immunol. Today, 1997, 18:175-82; Offringa R ら, "Design and evaluation of antigen-specific vaccination strategies against cancer," Current Opin. Immunol., 2000, 2:576-582; Rosenberg SA, "A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens," Immunity, 1999, 10:281-7; Sahin U ら, "Serological identification of human tumor antigens," Curr. Opin. Immunol., 1997, 9:709-16; Old LJ ら, "New paths in human cancer serology," J. Exp. Med., 1998, 187:1163-7; Chaux P, ら, "Identification of MAGE-3 epitopes presented by HLA-DR molecules to CD4(+) T lymphocytes," J. Exp. Med., 1999, 189:767-78; Gold P, ら, "Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system," J. Exp. Med., 1965, 122:467-8; Livingston PO, ら, "Carbohydrate vaccines that induce antibodies against cancer: Rationale," Cancer Immunol. Immunother., 1997, 45:1-6; Livingston PO, ら, "Carbohydrate vaccines that induce antibodies against cancer: Previous experience and future plans," Cancer Immunol. Immunother., 1997, 45:10-9; Taylor-Papadimitriou J, "Biology, biochemistry and immunology of carcinoma-associated mucins," Immunol. Today, 1997, 18:105-7; Zhao X-J ら, "GD2 oligosaccharide: target for cytotoxic T lymphocytes," J. Exp. Med., 1995, 182:67-74; Theobald M, ら, "Targeting p53 as a general tumor antigen," Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1995, 92:11993-7; Gaudernack G, "T cell responses against mutant ras: a basis for novel cancer vaccines," Immunotechnology, 1996, 2:3-9; WO 91/02062; 米国特許第 6,015,567 号 ; WO 01/08636; WO 96/30514; 米国特許第 5,846,538 号 ; および 米国特許第 5,869,445 号

10

20

30

## (小児／老人の抗原)

1 つの実施形態において、本発明の組成物は、小児集団の処置のために、小児の抗原のような抗原と共に使用される。より特定の実施形態において、この小児集団は、約 3 歳未満、または約 2 歳未満、または約 1 歳未満である。別の実施形態において、(本発明の組成物を伴う) この小児の抗原は、少なくとも 1 年、2 年、または 3 年にわたって複数回投与される。

40

## 【0 5 7 3】

別の実施形態において、本発明の組成物は、老人集団の処置のために、老人の抗原のような抗原と共に使用される。

## 【0 5 7 4】

## (他の抗原)

本発明の組成物と共に使用するための他の抗原としては、病院内の発生(院内)に関連した抗原が挙げられる。

50

## 【0575】

別の実施形態において、寄生生物抗原は、本発明の組成物に関連して企図される。寄生生物抗原の例としては、マラリアおよび／またはライム病を引き起こす生物体に由来するものが挙げられる。

## 【0576】

別の実施形態において、本発明の組成物に関連した抗原は、蚊が媒介する病気（mosquito born illness）に関連するか、または有効である。別の実施形態において、本発明の組成物に関連した抗原は、脳炎に関連するか、または有効である。別の実施形態において、本発明の組成物に関連した抗原は、神経系の感染に関連するか、または有効である。

10

## 【0577】

別の実施形態において本発明の組成物に関連した抗原は、血液または体液を介して抗原を伝播可能である。

## 【0578】

（抗原処方物）

本発明の他の局面において、吸着された抗原を有する微粒子を生成する方法が、提供される。この方法化、以下を包含する：（a）（i）水、（ii）界面活性剤、（iii）有機溶媒、および（iv）ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、およびポリシアノアクリレートからなる群より選択される生分解性ポリマーを含有する混合物を分散することによってエマルジョンを提供する工程（このポリマーは、代表的に、この有機溶媒に対して約1%～約30%の濃度で、この混合物中に存在する一方で、この界面活性剤は、代表的に、約0.00001：1～約0.1：1（より代表的には、約0.0001：1～約0.1：1、約0.001：1～約0.1：1、または約0.005：1～約0.1：1）の界面活性剤対ポリマーの重量比でこの混合物中に存在する）；（b）このエマルジョンからこの有機溶媒を除去する工程；および（c）微粒子の表面上に抗原を吸着する工程。特定の実施形態において、この生分解性ポリマーは、この有機溶媒に対して約3%～約10%の濃度で、存在する。

20

## 【0579】

本明細書中で使用するための微粒子は、滅菌可能であり、非毒性であり、そして生分解性である材料から形成される。このような材料としては、ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）、ポリヒドロキシ酪酸、ポリカプロラクトン、ポリオルトエステル、ポリ無水物、PACAおよびポリシアノアクリレートが挙げられるが、これらに限定されない。好ましくは、本発明で使用するための微粒子は、ポリ（ $\alpha$ -ヒドロキシ酸）（特に、ポリ（ラクチド）（「PLA」）またはD，L-ラクチドとグリコリドまたはグリコール酸とのコポリマー（例えば、ポリ（D，L-ラクチド-co-グリコリド）（「PLG」または「PLGA」））、またはD，L-ラクチドとカプロラクトンとのコポリマー）である。この微粒子は、多様な分子量、およびコポリマー（例えば、PLG）の場合においては、多様なラクチド：グリコリドの比（この選択の大部分が好みの問題である）を有する種々のポリマー出発材料のいずれかに由来し得、部分的に同時投与される高分子に依存する。これらのパラメータは、下でより完全に考察される。

30

40

## 【0580】

さらなる抗原はまた、外膜小胞（OMV）調製物を含み得る。

## 【0581】

さらなる処方方法および抗原（特に、腫瘍抗原）が、米国特許出願第09/581,772号に提供される。

## 【0582】

（抗原についての参考文献）

次の参考文献には、本発明の組成物および方法と関連して有用な抗原が含まれる。

## 【0583】

50

## 【化 5 2】

- 1 国際特許出願 WO99/24578
- 2 国際特許出願 WO99/36544.
- 3 国際特許出願 WO99/57280.
- 4 国際特許出願 WO00/22430.
- 5 Tettelin et al. (2000) Science 287:1809-1815.
- 6 国際特許出願 WO96/29412.
- 7 Pizza et al. (2000) Science 287:1816-1820.
- 8 PCT WO 01/52885.
- 9 Bjune et al. (1991) Lancet 338(8775).
- 10 Fuskasawa et al. (1999) Vaccine 17:2951-2958.
- 11 Rosenqist et al. (1998) Dev. Biol. Strand 92:323-333.
- 12 Constantino et al. (1992) Vaccine 10:691-698.
- 13 Constantino et al. (1999) Vaccine 17:1251-1263.
- 14 Watson (2000) Pediatr Infect Dis J 19:331-332.
- 15 Rubin (20000) Pediatr Clin North Am 47:269-285,v.
- 16 Jedrzejewski (2001) Microbiol Mol Biol Rev 65:187-207.
- 17 GB-0016363.4; WO 02/02606; PCT IB/01/00166. からの優先権を主張している 2001年7月3日出願の国際特許出願
- 18 Kalman et al. (1999) Nature Genetics 21:385-389.
- 19 Read et al. (2000) Nucleic Acids Res 28:1397-406.
- 20 Shirai et al. (2000) J. Infect. Dis 181(Suppl 3):S524-S527.
- 21 国際特許出願 WO99/27105.
- 22 国際特許出願 WO00/27994.
- 23 国際特許出願 WO00/37494.
- 24 国際特許出願 WO99/28475.
- 25 Bell (2000) Pediatr Infect Dis J 19:1187-1188.
- 26 Iwarson (1995) APMIS 103:321-326.
- 27 Gerlich et al. (1990) Vaccine 8 Suppl:S63-68 & 79-80.
- 28 Hsu et al. (1999) Clin Liver Dis 3:901-915.
- 29 Gastofsson et al. (1996) N. Engl. J. Med. 334-:349-355.
- 30 Rappuoli et al. (1991) TIBTECH 9:232-238.
- 31 Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0.
- 32 Del Giudice et al. (1998) Molecular Aspects of Medicine 19:1-70.
- 33 国際特許出願 WO93/018150.
- 34 国際特許出願 WO99/53310.
- 35 国際特許出願 WO98/04702.
- 36 Ross et al. (2001) Vaccine 19:135-142.

10

20

30

## 【 0 5 8 4 】

## 【化 5 3】

- 37 Sutter et al. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47:287-308.  
 38 Zimmerman & Spann (1999) *Am Fam Physician* 59:113-118, 125-126.  
 39 Dreensen (1997) *Vaccine* 15 Suppl 1:S2-6.  
 40 MMWR Morb Mortal Wkly rep 1998 Jan 16:47(1):12, 9.  
 41 McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1:S101-107.  
 42 Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146):51-6.  
 43 英国特許出願 0026333.5, 0028727.6 & 0105640.7.  
 44 Dale (1999) *Infect Disclin North Am* 13:227-43, viii.  
 45 Ferretti et al. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663.  
 46 Kuroda et al. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; 1218-1219も参照  
 47 Ramsay et al. (2001) *Lancet* 357(9251):195-196.  
 48 Lindberg (1999) *Vaccine* 17 Suppl 2:S28-36.  
 49 Buttery & Moxon (2000) *J R Coil Physicians Long* 34:163-168.  
 50 Ahmad & Chapnick (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:113-133, vii.  
 51 Goldblatt (1998) *J. Med. Microbiol.* 47:663-567.  
 52 欧州特許 0 477 508.  
 53 米国特許 No. 5,306,492.  
 54 国際特許出願 WO98/42721.  
 55 *Conjugate Vaccines* (eds. Cruse et al.) ISBN 3805549326, 特に vol. 10:48-114.  
 56 Hermanson (1996) *Bioconjugate Techniques* ISBN: 012323368 & 012342335X.  
 57 欧州特許出願 0372501.  
 58 欧州特許出願 0378881.  
 59 欧州特許出願 0427347.  
 60 国際特許出願 WO93/17712.  
 61 国際特許出願 WO98/58668.  
 62 欧州特許出願 0471177.  
 63 国際特許出願 WO00/56360.  
 64 国際特許出願 WO00/67161.

10

20

本発明は、本明細書中に記載する実施形態の、あらゆる可能な組合せを包含することが企図される。

30

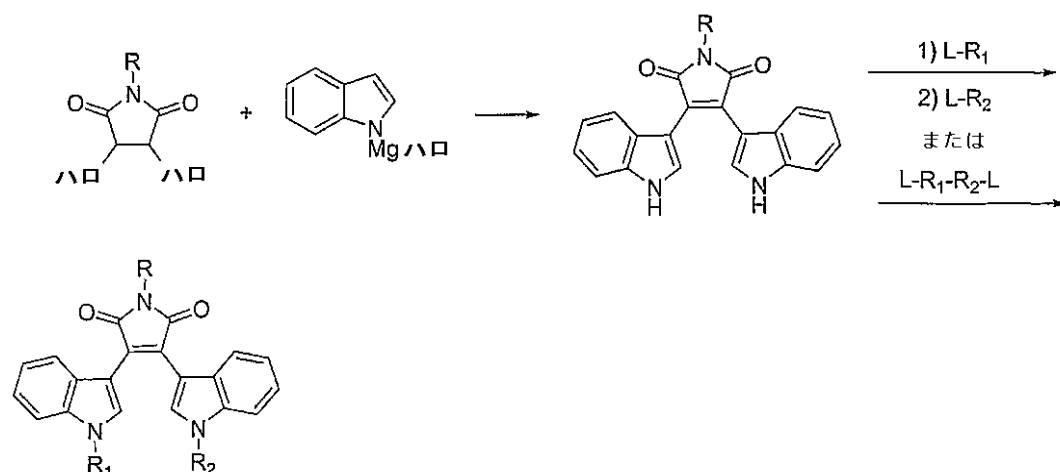
## 【実施例】

## 【0585】

(キナゾリンの調製)

## 【0586】

## 【化 5 4】



40

上記の反応において、ハロは、好ましくは、クロロ、ブロモ、またはヨードである。こ

50

の反応はグリニャール反応であり、室温と反応混合物の還流温度との間の温度で、不活性な有機溶媒（例えば、トルエン）中で実施される。最も重要なのは、この反応は、溶媒条件に依存しているということである。トルエン：THF：エーテル溶媒系中で実施される場合、この反応は、高収率で生成物を提供する。生成物を、塩化アンモニウム（ $\text{NH}_4\text{Cl}$ ）を用いて反応混合物から沈殿させる。標準的な技術により、この得られたビス-3, 4（3'-インドリル）-1N-ピロール-2, 5-ジオン生成物を単離し得る。

#### 【0587】

次の工程では、Lは良好な離脱基であり、例えば、クロロ、ブロモ、ヨード、メシル、トシルなどである。Lはまた、ヒドロキシまたは当該技術分野で公知の技術により良好な離脱基へと容易に転化し得る他の前駆体である。例えば、このヒドロキシと塩化メタンスルホニルとを反応させることにより、ヒドロキシをスルホン酸エステル（例えば、メシル）へと容易に転化して、メシレート離脱基を生成し得る。この反応は、N-置換インドールを調製する任意の公知の方法により達成される。この反応は、他の比率、特にアルキル化試薬が過剰である比率が、適切に効果をもたらすが、通常は、ほぼ等モル量の2種の試薬を必要とする。この反応は、アルカリ金属塩または当該技術分野において好まれるような他のアルキル化条件を使用して、非プロトン性極性溶媒中で実施するのが最良である。離脱基がブロモまたはクロロである場合、触媒量のヨウ化物塩（例えば、ヨウ化カリウム）を加えて反応を加速し得る。反応条件としては、以下：ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフラン中のカリウムヘキサメチルジシラジド（hexamethyldisilazide）、ジメチルホルムアミド中の水酸化ナトリウムが挙げられる。

10

20

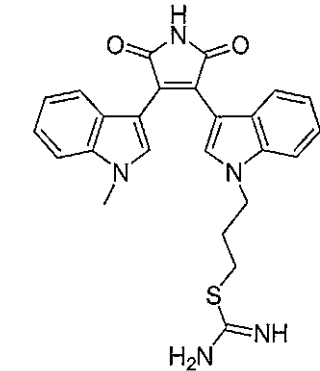
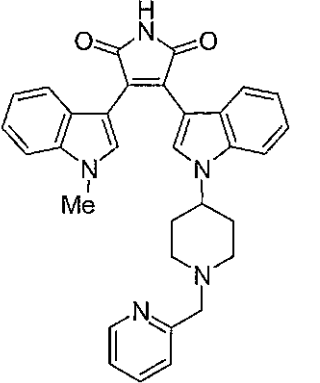
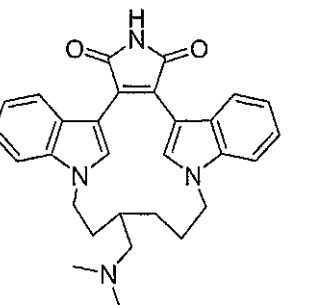
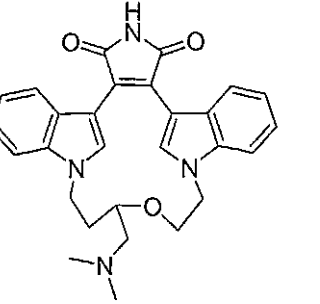
#### 【0588】

好ましくは、この反応を、アセトニトリル中か、ジメチルホルムアミド（DMF）中か、またはテトラヒドロフラン（THF）中のいずれかの炭酸セシウムを、ゆっくりと逆に添加することにより実施する。反応温度は、好ましくは、周囲温度程度から反応混合物の還流温度程度までである。

（表1：3, 4-ジ（1H-インドール-3-イル）-1H-ピロール-2, 5-ジオン化合物）

#### 【0589】

【化 5 5】

| 実施例 | 化学構造                                                                                |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   |    |
| 2   |   |
| 3   |  |
| 4   |  |

(インドリノンの調製)

【0590】

10

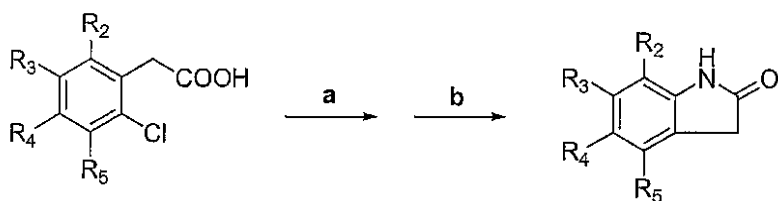
20

30

40

## 【化 5 6】

スキーム 1:

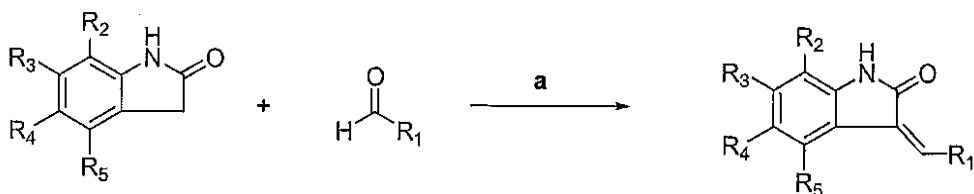


スキーム 1 は、ワンポット法として実施され、工程 a における試薬は  $\text{NH}_4\text{OH}$ 、 $\text{H}_2\text{O}$  中の  $\text{CuCl}$  である試薬を用いる。次いで、工程 b において  $\text{HCl}$  水溶液を添加する。  
 $\text{R}_2 \sim \text{R}_5$  は、本明細書中で規定するとおりである。

## 【0591】

## 【化 5 7】

スキーム 2:

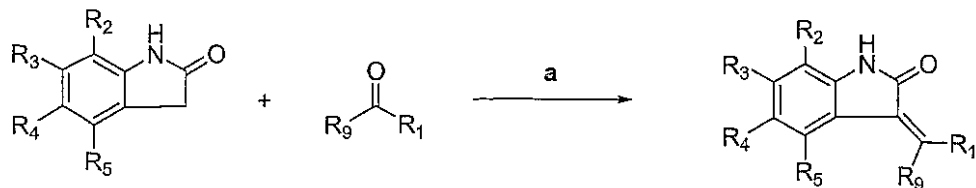


スキーム 2 では、これらの試薬をピペラジンの存在下、 $\text{EtOH}$  中で攪拌し (a)、最終生成物を得る。当業者には明らかであるように、この反応を加熱することにより、個々の出発物質の反応性に応じて、収率を高め得る。

## 【0592】

## 【化 5 8】

スキーム 3:



スキーム 3 では、 $\text{NaOBu-t}$  の存在下、 $\text{EtOH}$  中でこれらの試薬を還流させ (a)、最終生成物を得る。スキーム 3 に示される  $\text{R}_9$  は、 $\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルコキシ、または本明細書中で規定する  $-\text{NR}_a\text{R}_b$  である。上記構造は、式 I に代わって  $\text{R}_9$  における置換を可能とし得、それによるすべての他の置換基は、本明細書中に規定するとおりであることが企図される。

## 【0593】

10

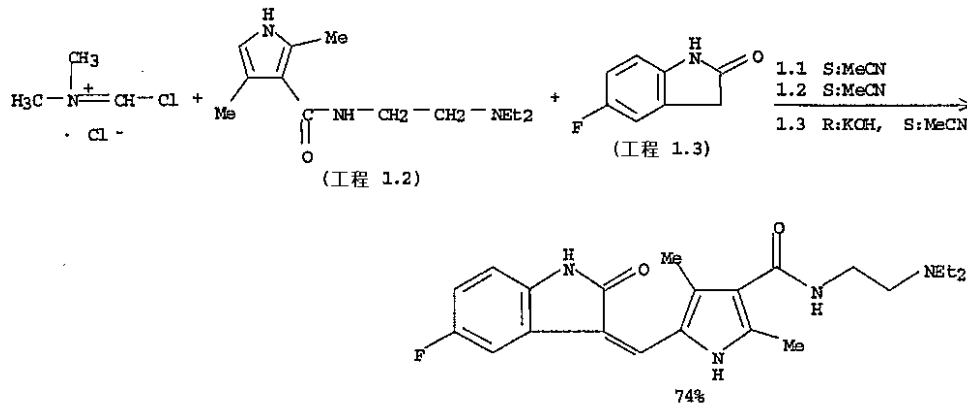
20

30

40

【化 5 9】

スキーム 4 (実施例 1 の合成):



10

【 0 5 9 4】

【化 6 0 - 1】

表 1: インドリノン化合物

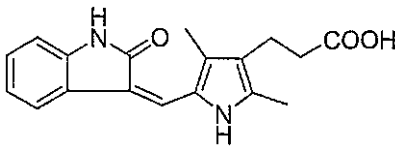
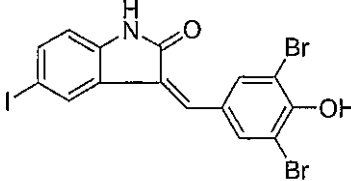
| 実施例 | 名称                                                                              | 化学構造 | 参考文献                        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|------|-----------------------------|
| 1   | N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(5-フルオロ-2-オキシインドリン-3-イルイデン)メチル)-2,4-ジエチル-1H-ピロール-3-カルボキサミド |      | WO 01/60814                 |
| 2   | 3-((3,5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル)メチレン)インドリン-2-オン                                       |      | US 5,883,113<br>WO 99/61422 |

20

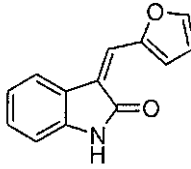
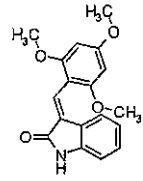
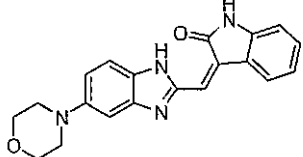
【 0 5 9 5】

30

## 【化 6 0 - 2】

|   |                                                                                     |                                                                                    |                                                                       |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 3 | 3 - (2, 4 - ジメチル - 5 - ( (2 - オキシインドリン - 3 - イリデン) メチル) - 1H - ピロール - 3 - イル) プロパン酸 |  | US 5,883,113<br>WO 99/61422                                           |
| 4 | 3 - (3, 5 - ジブロモ - 4 - ヒドロキシベンジリデン) - 5 - ヨードインドリン - 2 - オン                         |   | Lackey, K., et al.<br>2000 <i>Bioorg. Med. Chem. Lett.</i><br>10, 223 |

10

| 実施例 | 名称                                                                    | 化学構造                                                                                | MH+   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 5   | 3 - ( (フラン - 2 - イル) メチレン) インドリン - 2 - オン                             |    | 212.2 |
| 6   | 3 - (2, 4, 6 - トリメトキシベンジリデン) インドリン - 2 - オン                           |   | 312.3 |
| 7   | 3 - ( (5 - モルホリノ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) メチレン) インドリン - 2 - オン |  | 347.4 |

20

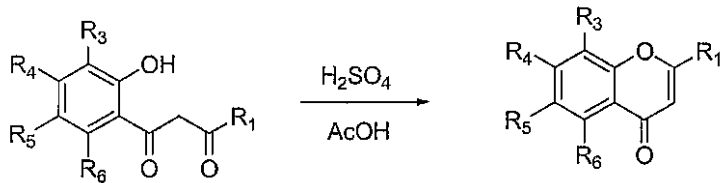
(実施例クロメン - 4 - オンの調製)

30

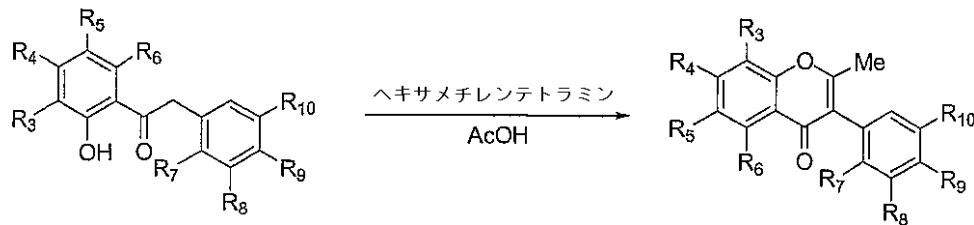
## 【 0 5 9 6】

## 【化 6 1】

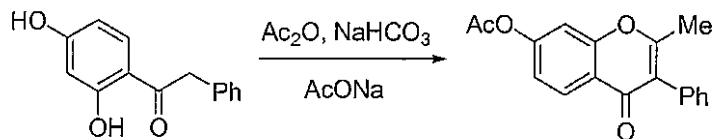
## スキーム 1: 一般的なフラボンの合成



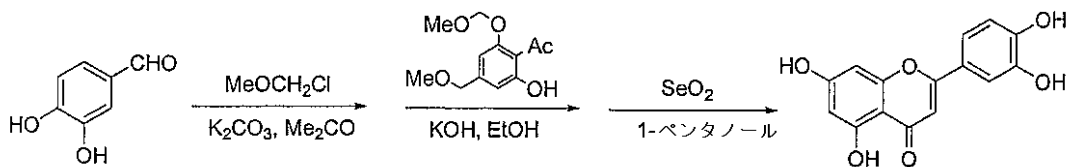
## スキーム 2: 一般的なイソフラボンの合成



## スキーム 3: 酢酸 2-メチル-4-オキソ-3-フェニル-4H-クロメン-7-イルの合成



## スキーム 4: 5,7-ジヒドロキシ-2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-4H-クロメン-4-オンの合成



さらに、多くのクロメン-4-オン（本明細書中で開示する実施例の多くを含む）、特にフラボンおよびイソフラボン、ならびに望ましい最終生成物に到達するよう機能し得る出発物質は、市販されているということが、当業者には明らかとなり得る。

## 【0597】

（表 1：クロメン-4-オン S M I P）

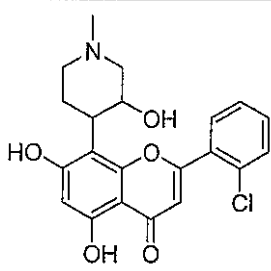
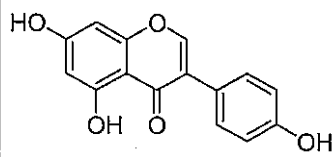
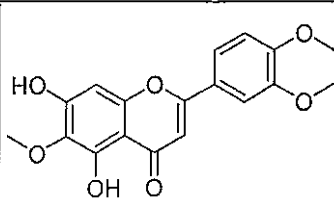
## 【0598】

10

20

30

## 【化 6 2】

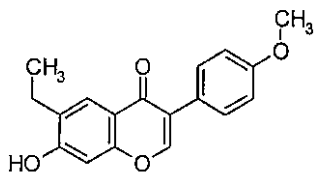
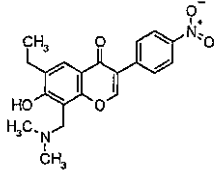
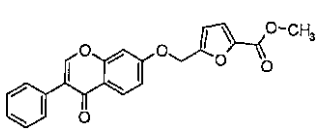
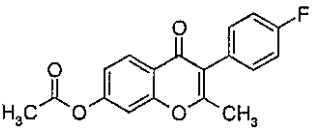
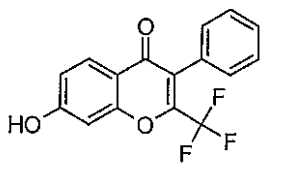
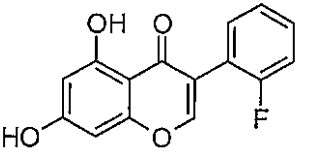
| 実施例 | 化学構造                                                                              | 名称                                                                                         | 特許                          |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1   |  | 2-(2-クロロフェニル)<br>-2,3-ジヒドロ-5,7-<br>ジヒドロキシ-8-(3-<br>ヒドロキシ-1-メチルピペ<br>リジン-4-イル)クロメン<br>-4-オン | WO 97/42949<br>WO 98/13344  |
| 2   |  | 5,7-ジヒドロキシ-3-<br>(4-ヒドロキシフェニル)<br>-4H-クロメン-4-オン                                            | US 5,554,519                |
| 3   |  | 2,3-ジヒドロ-5,7-<br>ジヒドロキシ-6-メトキシ<br>-2-(3,4-ジメトキシ<br>フェニル)クロメン-4-オ<br>ン                      | WO 98/04541<br>US 6,025,387 |

10

20

(表 2 : 実施例 4 ~ 49 3-フェニルクロメン-4-オン (イソフラボン) S M I P  
)  
【 0 5 9 9 】

## 【化 6 3】

| 実施例 | 化学構造                                                                                | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 4   |    | 297.3 |
| 5   |    | 369.4 |
| 6   |    | 377.4 |
| 7   |    | 313.3 |
| 8   |  | 307.2 |
| 9   |  | 273.2 |

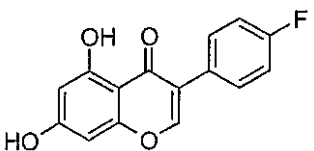
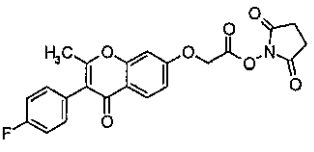
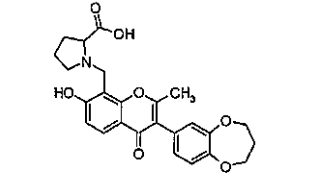
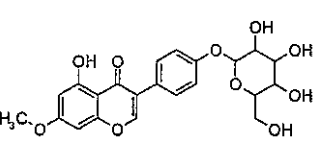
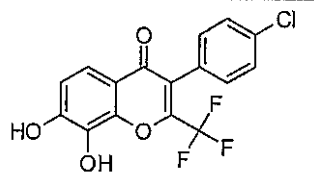
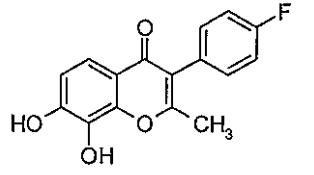
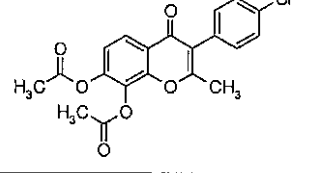
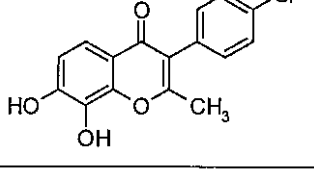
【 0 6 0 0 】

10

20

30

【化 6 4】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 10 |    | 273.2 |
| 11 |    | 426.4 |
| 12 |    | 452.5 |
| 13 |    | 447.4 |
| 14 |   | 357.7 |
| 15 |  | 287.3 |
| 16 |  | 387.8 |
| 17 |  | 303.7 |

10

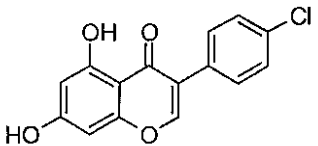
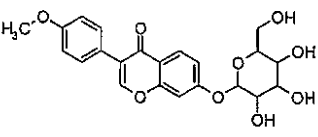
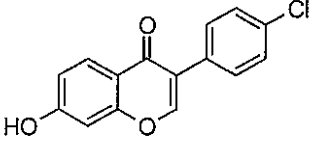
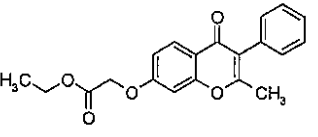
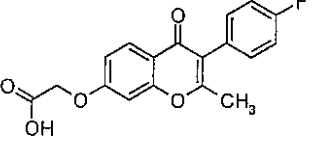
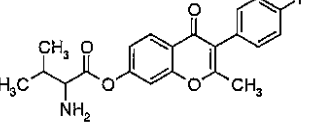
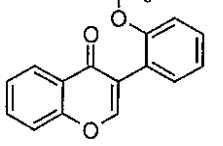
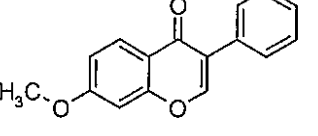
20

30

40

【 0 6 0 1 】

【化 6 5】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 18 |    | 289.7 |
| 19 |    | 431.4 |
| 20 |    | 273.7 |
| 21 |    | 339.4 |
| 22 |  | 329.3 |
| 23 |  | 370.4 |
| 24 |  | 253.3 |
| 25 |  | 253.3 |

10

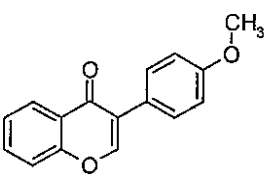
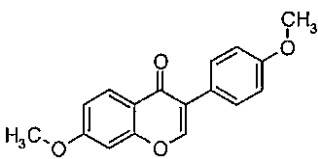
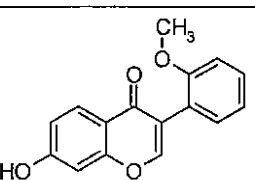
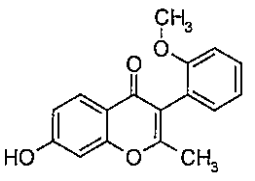
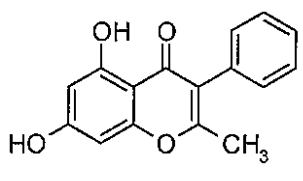
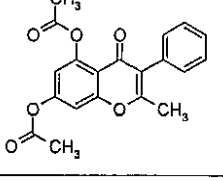
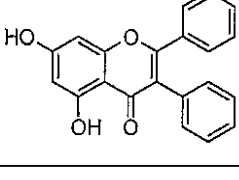
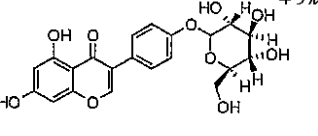
20

30

40

【 0 6 0 2 】

## 【化 6 6】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 26 |    | 253.3 |
| 27 |    | 283.3 |
| 28 |    | 269.3 |
| 29 |    | 283.3 |
| 30 |   | 269.3 |
| 31 |  | 353.3 |
| 32 |  | 331.3 |
| 33 |  | 433.4 |

10

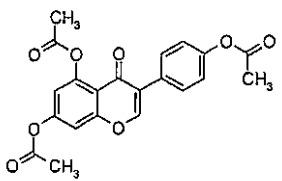
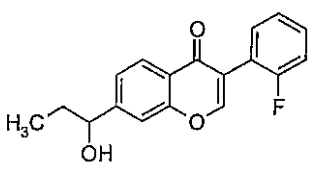
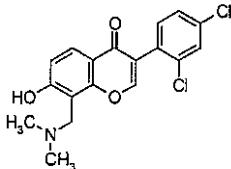
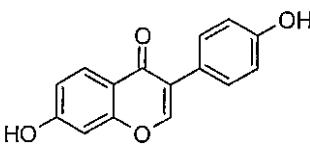
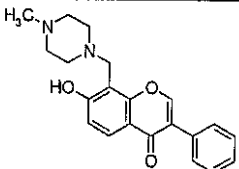
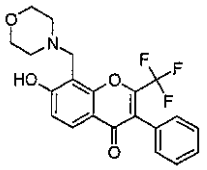
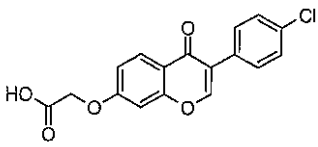
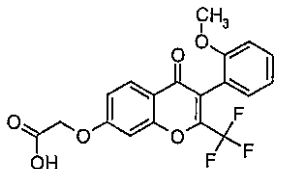
20

30

40

## 【 0 6 0 3 】

## 【化 6 7】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 34 |    | 397.3 |
| 35 |    | 299.3 |
| 36 |    | 365.2 |
| 37 |    | 255.2 |
| 38 |   | 351.4 |
| 39 |  | 406.4 |
| 40 |  | 331.7 |
| 41 |  | 395.3 |

## 【 0 6 0 4 】

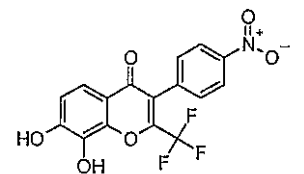
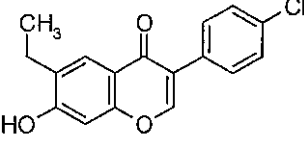
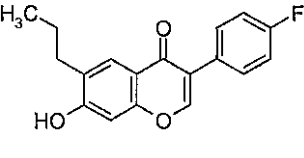
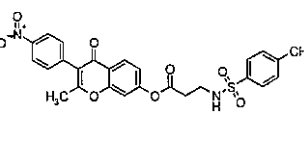
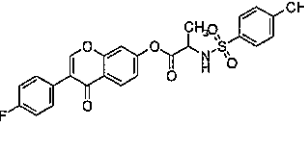
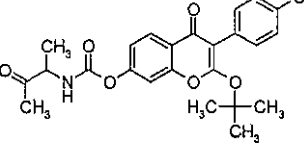
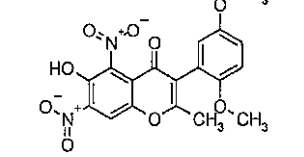
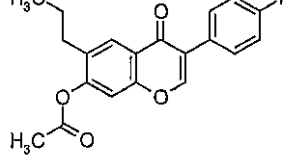
10

20

30

40

【化 6 8】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 42 |    | 368.2 |
| 43 |    | 301.7 |
| 44 |    | 299.3 |
| 45 |    | 523.5 |
| 46 |  | 482.5 |
| 47 |  | 458.9 |
| 48 |  | 403.3 |
| 49 |  | 341.3 |

10

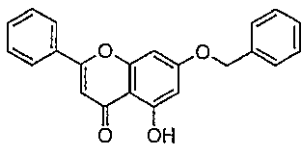
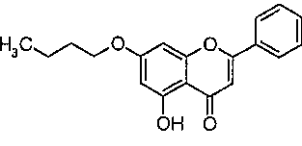
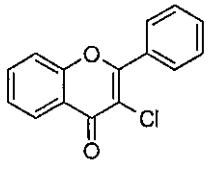
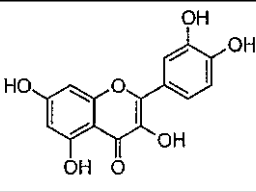
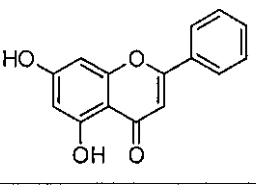
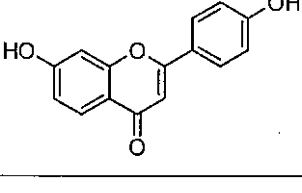
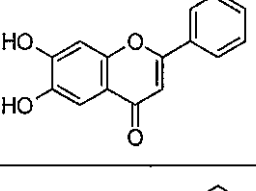
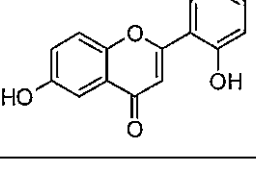
20

30

40

(表 3 : 実施例 50 ~ 100 2-フェニルクロメン-4-オン (フラボン) S M I P )  
 【 0 6 0 5 】

【化 6 9】

| 実施例 | 化学構造                                                                                | MH+   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 50  |    | 345.4 |
| 51  |    | 311.3 |
| 52  |    | 257.7 |
| 53  |   | 303.2 |
| 54  |  | 255.2 |
| 55  |  | 255.2 |
| 56  |  | 255.2 |
| 57  |  | 255.2 |

10

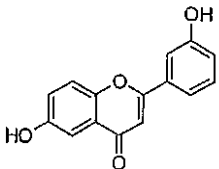
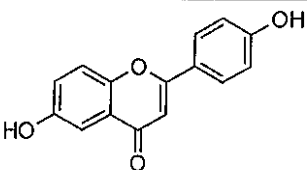
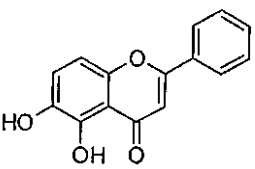
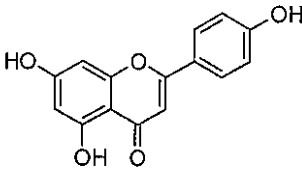
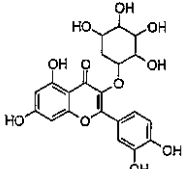
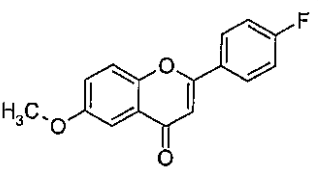
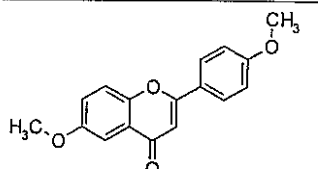
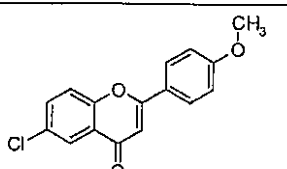
20

30

40

【 0 6 0 6 】

【化 7 0】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 58 |    | 255.2 |
| 59 |    | 255.2 |
| 60 |    | 255.2 |
| 61 |    | 271.2 |
| 62 |   | 449.4 |
| 63 |  | 271.3 |
| 64 |  | 283.3 |
| 65 |  | 287.7 |

10

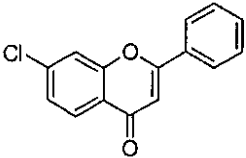
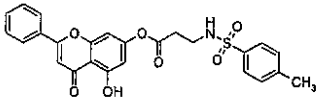
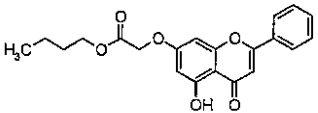
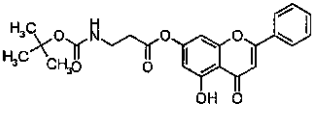
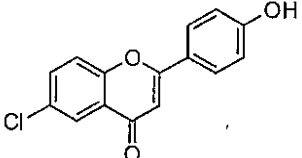
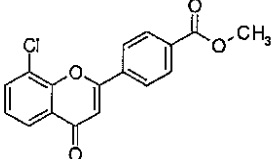
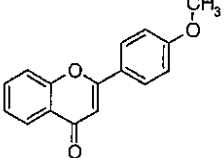
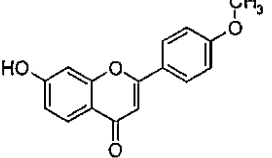
20

30

40

【 0 6 0 7 】

【化 7 1】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 66 |    | 257.7 |
| 67 |    | 480.5 |
| 68 |    | 369.4 |
| 69 |    | 426.4 |
| 70 |   | 273.7 |
| 71 |  | 315.7 |
| 72 |  | 253.3 |
| 73 |  | 269.3 |

【 0 6 0 8 】

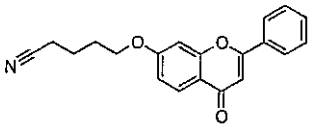
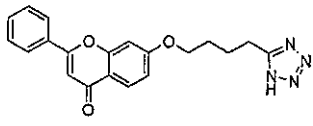
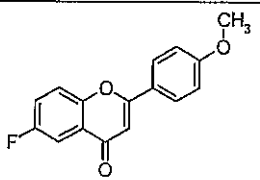
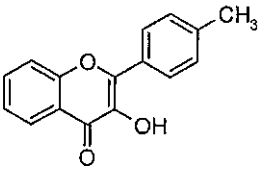
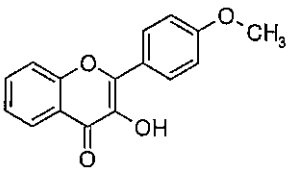
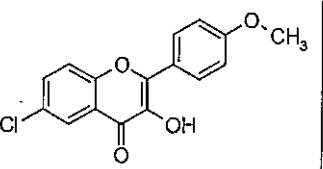
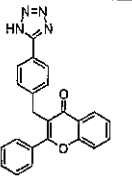
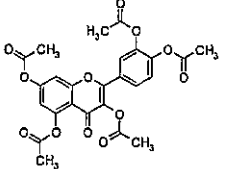
10

20

30

40

## 【化 7 2】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 74 |    | 320.4 |
| 75 |    | 363.4 |
| 76 |    | 271.3 |
| 77 |    | 253.3 |
| 78 |   | 269.3 |
| 79 |  | 303.7 |
| 80 |  | 381.4 |
| 81 |  | 513.4 |

## 【 0 6 0 9 】

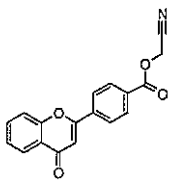
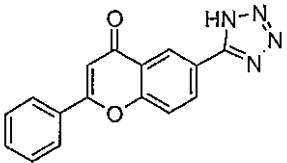
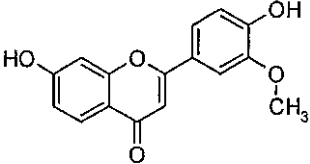
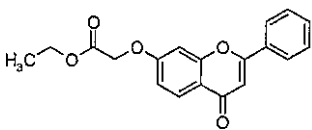
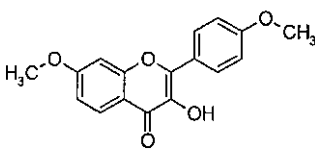
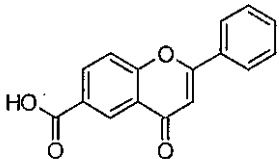
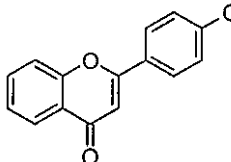
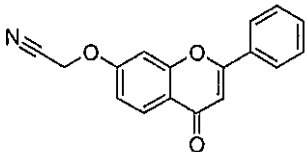
10

20

30

40

【化 7 3】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 82 |    | 306.3 |
| 83 |    | 291.3 |
| 84 |    | 285.3 |
| 85 |    | 325.3 |
| 86 |  | 299.3 |
| 87 |  | 267.3 |
| 88 |  | 257.7 |
| 89 |  | 278.3 |

【 0 6 1 0 】

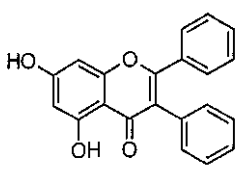
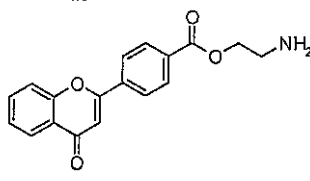
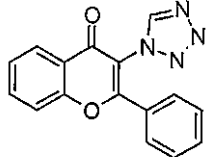
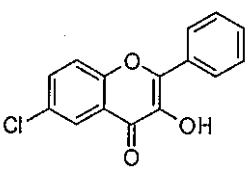
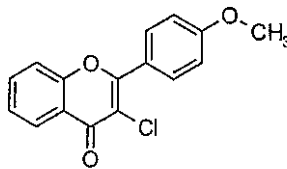
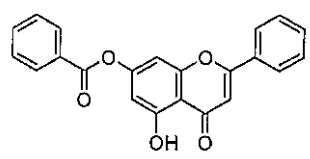
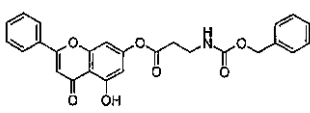
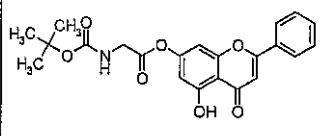
10

20

30

40

【化 7 4】

|    |                                                                                     |       |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 90 |    | 331.3 |
| 91 |    | 310.3 |
| 92 |    | 291.3 |
| 93 |    | 273.7 |
| 94 |   | 287.7 |
| 95 |  | 359.3 |
| 96 |  | 460.5 |
| 97 |  | 412.4 |

【 0 6 1 1 】

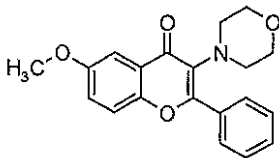
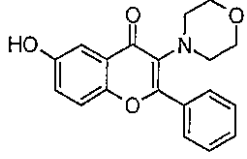
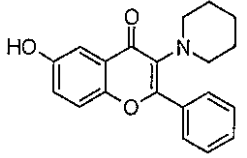
10

20

30

40

## 【化 7 5】

|     |                                                                                   |       |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 98  |  | 338.4 |
| 99  |  | 324.3 |
| 100 |  | 322.4 |

(誘導体化されたピリダジンの調製)

以下実施例 60～68 の調製は、米国特許第 6, 258, 812 号に記載されており、この特許文献はまた、本発明の化合物を合成するのに有用であり得る他の反応スキームを含んでいる。

実施例 60：

(1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン二塩酸塩)

15.22 g (59.52 mmol) の 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン (調製については 1959 年 7 月 23 日公告のドイツ特許出願公告第 1 061 788 号を参照されたい) と、7.73 g (60.59 mmol) の 4-クロロアニリンと、200 ml の 1-ブタノールとの混合物を、還流下で 2 時間加熱する。次いで、この混合物をゆっくりと 5℃ に冷却して得られる結晶化物 (crystallizate) を濾過して取り出し、1-ブタノールおよびエーテルで洗浄する。濾液を、約 200 ml の高温のメタノールに溶解させ、この溶液を、0.75 g の活性炭素で処理し、Hyflo Super Cel に通して濾過し、7 ml の 3N メタノール HCl (methanolic HCl) を用いて濾液の pH を約 2.5 に調節する。この濾液を元の体積の約半分までエバポレートし、エタノールを僅かに混濁するまで添加し；次いで、冷却することにより、結晶を沈殿させる。この結晶化物を濾過して取り出し、メタノール／エーテル (1:2) の混合物およびエーテルで洗浄し、110℃ にて 8 時間、HV 下で乾燥させ、20℃ にて 72 時間、室内環境下で平衡させる。このようにして、含水量 8.6% の表題の化合物を得る。

【0612】

【化 7 6】

融点 >270°C.; <sup>1</sup>H NMR

(DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05-12.20 (br), 9.18-9.23 (m, 1H), 8.88 (d, 2H), 8.35-8.40 (m, 1H), 8.18-8.29 (m, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 5.02 (s, 2H); ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup>≈347.

実施例 61：

【0613】

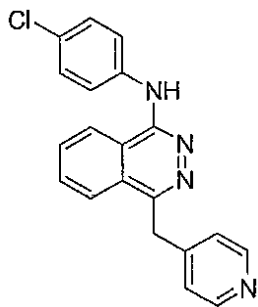
10

20

30

40

【化 77】



(1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩)

10

0.972 g (3.8 mmol) の 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、0.656 g (4 mmol) の 4-クロロアニリン塩酸塩 (Research Organics, Inc.、米国オハイオ州クリーブランド) と 20 ml のエタノールとの混合物を、還流下で 2 時間加熱する。この反応混合物を、氷浴中で冷却し、濾過し、結晶化物を少量のエタノールおよびエーテルで洗浄する。110℃にて 8 時間、そして 150℃にて 10 時間、HV 下で乾燥させた後、表題の化合物を、HCl の熱的除去の結果として得る。

【0614】

【化 78】

融点 >270°C.; <sup>1</sup>H NMR

20

(DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80-11.40 (br), 8.89-8.94 (m, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H),

8.06-8.17 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 4.81 (s, 2H); ESI-MS:

(M+H)<sup>+</sup>=347.

## 実施例 62

(1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩)

1.28 g (5 mmol) の 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンと、0.67 g (5.25 mmol) の 4-クロロアニリンと、15 ml の 1-ブタノールとの混合物を、窒素雰囲気下で攪拌しながら 100℃にて 0.5 時間加熱する。次いで、この混合物を RT まで冷却し、濾過し、濾液を 1-ブタノールおよびエーテルで洗浄する。精製については、結晶化物を高温のメタノール 40 ml に溶解させ、この溶液を活性炭素で処理し、Hyflo Super Cell に通して濾過し、濾液をその元の体積の約半分までエバポレートすることにより、結晶性沈殿物を形成させる。0℃に冷却し、濾過し、濾滓をエーテルで洗浄し、130℃にて 8 時間、HV 下で乾燥させた後、表題の化合物を得る。

30

【0615】

【化 79】

融点 >270°C.; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 9.80-11.40 (br), 8.89-8.94 (m, 1H),

40

8.67 (d, 2H), 8.25-8.30 (m, 1H), 8.06-8.17 (m, 2H), 7.87 (d, 2H), 7.69 (d, 2H), 7.49

(d, 2H), 4.81 (s, 2H); ESI-MS: (M+H)<sup>+</sup>=347.

## 実施例 63

(1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)

14.19 g (0.1 mol) の五酸化リンと、13.77 g (0.1 mol) のトリエチルアミン塩酸塩と、12.76 g (0.1 mol) の 4-クロロアニリンとの混合物を加熱し、均質な溶解物が生成されるまで、200度にて窒素雰囲気下で攪拌する (約 20 分)。溶解物に、5.93 g (0.025 mol) の 4-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-フタラジノン (phthalazine) (調製についてはドイツ特許出願公告第 1 061 788 号 [1959 年 7 月 23 日公告] を参照されたい) を加え

50

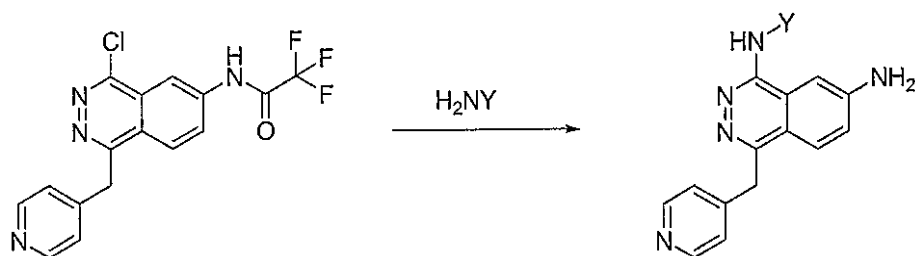
、この反応混合物を200℃にて3時間攪拌する。この反応混合物を約100℃に冷却した後、水200mlを加える。温度が約30℃に達するまで攪拌を続け、次いで、20mlの濃縮アンモニア（30%水酸化アンモニウム溶液）および900mlのクロロホルムを連続的に加える。2相混合物が形成されると直ぐに有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を約50mlの体積までREでエバポレートし、次いで100mlの酢酸塩を加え、この混合物を氷浴で冷却する。得られた結晶化物を濾過して取り出し、酢酸塩およびエーテルで洗浄する。メタノールからの再結晶化、および120℃にて8時間、HV下での乾燥後、表題の化合物を得る。融点194～195℃；ESI-MS：(M+H)<sup>+</sup> = 347。

実施例64

10

【0616】

【化80】



(A：7-アミノ-1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン塩酸塩)

20

空気の排除下で、381mg (0.77mmol)の7-トリフルオロアセトアミノ-1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンを、3.1mlのn-ブタノール中で295g (2.31mmol)の4-クロロアニリンと共に、5時間、100℃に加熱する。冷却後、この薄黒い懸濁液を濾過後、n-ブタノールおよびエタノールで洗浄し、乾燥させて、表題の化合物を得る。融点：>300℃；HPLC：tRet (Grad 5-40) = 12.9；FAB MS (M+H)<sup>+</sup> = 362。DIPEを用い、さらなる生成物をこの濾液から沈殿させ得る。出発物質を、次のとおり調製する。

【0617】

(64A. 1：7-トリフルオロアセトアミノ-4-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-フタラジノン塩酸塩)

30

1. 65ml (11.88mmol)の無水トリフルオロ酢酸中の500mg (1.98mmol)の7-アミノ-4-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-フタラジノン [=1-オキソ-4-[ピリジル-(4')メチル(methylq)-7-アミノ-1,2-ジヒドロフタラジン(調製についてはドイツ特許出願公告第1061788号[1959年7月23日公告]を参照されたい)]の懸濁液を、RTで週末にかけて攪拌する。水を加えて超音波処理することにより、懸濁液を得、それを濾過して得た結晶を水で洗浄し得る。この結晶を15mlの酢酸に懸濁させる。ジオキサン中の2.4M HCl溶液を2.47ml加えると、この懸濁液は溶解し、擦ること(scrapping)により、最終的に新たな結晶化をもたらす。濾過し、酢酸エチルで洗浄すると、表題の化合物を得る。HPLC：tRet (Grad 5-40) = 11.3；FAB MS (M+H)<sup>+</sup> = 349。

40

【0618】

(64A. 2：7-トリフルオロアセトアミノ-1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)

N<sub>2</sub>雰囲気下で、552mg (1.44mmol)の7-トリフルオロアセトアミノ-4-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-フタラジノン塩酸塩を、4.2mlのアセトニトリルおよび0.328ml (3.58mmol)のオキシ塩化リン(phosphoroxychloride)に加え、4時間、100℃に加熱する。次いで、これを10℃に冷却し、7mlの水中の1.4gのNaHCO<sub>3</sub>を加える。酢酸エチルを添加後、赤

50

味を帯びた懸濁液が形成され、これを濾過し、洗浄する。H V 下で乾燥させると、表題の化合物を得る。H P L C :  $t_{Ret} (Grad 5-40) = 12.1$  ; F A B M S (M + H)<sup>+</sup> = 367。

【0619】

以下の化合物：

【0620】

【化81】

| $H_2N-Y$ | $-HN-Y$ | HPLC: $t_{Ret}$ | FAB MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|----------|---------|-----------------|--------------------------------|
|          |         | 10.5            | 362                            |
|          |         | 9.5             | 328                            |
|          |         | 10.3            | 362                            |
|          |         | 9.5             | 358                            |

を、同じ方法で調製する。

#### 実施例 65

(5-(4-クロロアニリノ)-8-(4-ピリジルメチル)ピリド[2,3-d]ピリダジン)

N<sub>2</sub> 雰囲気下で、1.19 g (8.38 mmol) の五酸化リンと、1.156 g (8.4 mmol) のトリエチルアミン塩酸塩と、1.072 g (8.4 mmol) の4-クロロアニリンとの混合物を、5分間、200℃に加熱する。次いで、0.50 g (2.1 mmol) の8-(4-ピリジルメチル)-6H-ピリド[2,3-d]ピリダジン-5オンを、この溶解物に加え、これを200℃にて3時間攪拌する。冷却後、この溶解物を25 ml のジクロロメタン、10 ml の水、および5 ml の飽和NH<sub>3</sub> 溶液に溶解させ、有機相を分離し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、エバポレートにより濃縮する。カラムクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>; 酢酸塩/CH<sub>3</sub>OH 50:1→25:1)、そしてアセトニトリル/メタノールからの結晶化により、表題の化合物を得る。融点: 220~222℃; 分析値 計算値 C 65.61%、H 4.06%、N 20.14%; 測定値 C 65.7%、H 4.1%、N 20.1%; F A B M S (M + H)<sup>+</sup> = 348。

出発物質を、次のとおり調製する：

(65.1:6-(ピリジン-4-イル)-1-ピリジン-5,7-ジオン)

120 ml のメタノールおよび75 ml のプロピオン酸エチル中の20.27 g (150 mmol) のフロ[3,4-b]ピリジン-5(7h)-オン(調製については Synthesis 1997, 113 を参照されたい)と、14.13 ml (150 mmol) の4-ピリジナルカルデヒド(pyridinecarbaldehyde)との懸濁液に、メタノール中の5.4 M ナトリウムメチレート溶液27.8 ml (150 mmol) を氷冷却(およびN<sub>2</sub> 雰囲気)下で滴下する。この混合物を、15分間、RT に加熱し、次いで、2時間、還流温度に加熱する。この懸濁液は一時的に溶液となり、その後再度、固体を形成する。冷却後、120 ml の水を加え、その後に攪拌し、濾過し、生成物を水で洗浄する。酢酸を用いた酸性化により、濾液からさらなる生成物が得られる。F

AB MS (M+H)<sup>+</sup> = 225。

【0621】

(65. 2 : 8 - (4 - ピリジルメチル) - 6 H - ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 5 - オン (A) および 5 - (4 - ピリジルメチル) - 7 H - ピリド [2, 3 - d] ピリダジン - 8 - オン (B))

40 ml のヒドラジン水化物中の 8. 7 g (38. 8 mmol) の 6 - (ピリジン - 4 - イル) - [11] ピリジン - 5, 7 - ジオンの懸濁液を、4 時間、還流に加熱する。この懸濁液は一時的に溶液となり、次いで再度、固体を沈殿させ、この沈殿物を RT に冷却後、濾過して取り出し、水およびエーテルで洗浄し、乾燥させる。沸騰したメタノールからの分別結晶化により、A と B との混合物がもたらされる。カラムクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>; 酢酸エチル/CH<sub>3</sub>OH 19 : 1 → 7 : 3)、および沸騰メタノール中での攪拌により、A に続いて B を得る。

【0622】

【化82】

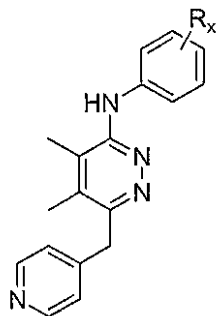
A:

融点: 246-248°C.; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12. 83 (s, HN), 9.13 (dd, 1H), 8.59 (dd, 1H), 8.43 (d, 2H), 7.85 (dd, 1H), 7. 29 (d, 2H), 4.38 (s, 2H; 7.29 ピリジンのシグナルの NOE); 分析値 計算値(C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O) C 65.54%, H 4.23%, N 23.52%; 測定値 C 65.2%, H 4.3%, N 23.5. B: 融点: >260°C.; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) 12.83 (s, HN), 9.04 (dd, 1H), 8.46 (d, 2H), 8.33 (dd, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.30 (d, 2H), 4.34 (s, 2H; 7.29<sup>ピリジン</sup> および 8.33<sup>HC-4</sup> のシグナルの NOE); 分析値 計算値(C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O) C 65.54%, H 4.23%, N 23. 52%; 測定値 C 65.2%, H 4.3%, N 23.5.

実施例 66 :

【0623】

【化83】



以下の化合物を、以下に記すとおり調製する。

【0624】

A : R<sub>x</sub> = 4 - Cl

B : R<sub>x</sub> = 4 - CH<sub>3</sub>

C : R<sub>x</sub> = 4 - OCH<sub>3</sub>

D : R<sub>x</sub> = 3 - Cl

E : R<sub>x</sub> = 3 - CH<sub>3</sub>

(82A = 3 - (4 - クロロアニリノ) - 4, 5 - ジメチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) メチルピリダジン (R<sub>x</sub> = パラクロロ) の調製)

0. 070 g の 3 - クロロ - 4, 5 - ジメチル - 6 - (ピリジン - 4 - イル) メチルピリダジンと、0. 153 g の パラクロロアニリンとの溶液を、20 時間、封管中で 130 °C に加熱する。RT に冷却後、この溶液をエバポレーションにより濃縮し、残留物を 100 ml の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて希釈し、次いで 100 ml の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を

用いて抽出する。有機相を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、エバポレーションにより濃縮し、残留物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / メタノール 19 / 1 でシリカゲルを用いたフラッシュクロマトグラフィー (FC) により精製する。表題の化合物を得る。

【0625】

【化84】

融点  $196-199^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$

(250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta=8.45$  (s, 広幅, 2H); 7.55 (d, 2H); 7.25 (d, 2H); 7.10 (d, 2H);

6.20 (s, 広幅, 1H); 4.25 (s, 2H); 2.15 (s, 3H); 2.10 (s, 3H). ES-MS 325, 327 ( $^{35}\text{Cl}$

および  $^{37}\text{Cl}$  についての  $\text{M}+\text{H}$  ).

10

#### 実施例 67

(A: 1-(3-フェノキシアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)

256 mg (1.00 mmol) の 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンと、556 mg (3.00 mmol) の 4-フェノキシアニリン (Aldrich) の混合物を、2時間、 $90^\circ\text{C}$  で加熱する。この溶解物を冷却し、6 ml の  $\text{NH}_3$  溶液 (水中 10% ; または 10 ml の飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液)、および 15 ml のジクロロメタン / メタノール 50 : 1 と共に、30分間攪拌する。次いで、水相を分離し、再度ジクロロメタンを用いて抽出する。有機相を乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、エバポレーションにより濃縮し、クロマトグラフィー法で分離する ( $\text{SiO}_2$  ; 酢酸エチル  $\rightarrow$  酢酸エチル /  $\text{CH}_3\text{OH}$  19 : 1  $\rightarrow$  10 : 1)。アセトニトリルからの結晶化により、表題の化合物を得る。融点  $186\sim 189^\circ\text{C}$  ; 分析値 計算値 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ ) C 77.02%、H 5.22%、N 13.82% ; 測定値 C 77.2%、H 4.9%、N 13.8%。

20

【0626】

出発物質を次の通り調製する：

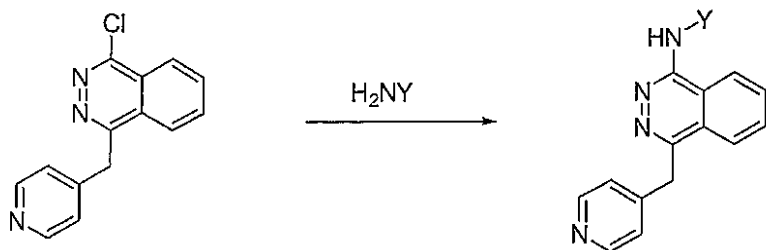
(67. A1: 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)

空気の排除下で、450 ml のアセトニトリル中の 29 g (122 mmol) の 4-(4-ピリジルメチル)-1(2H)-フタラジノン [調製についてはドイツ特許出願公告第 1061788 号 (1959年7月23日公告) を参照されたい] を、61 ml の  $\text{HCl}$  / ジオキサン 4 N、および 28 ml (306 mmol) の塩化ホスホリルと混合し、27時間、 $50^\circ\text{C}$  にて攪拌する。次いで、この白色懸濁液に 1.45 l の水中 119 g の  $\text{NaHCO}_3$  を氷冷却下で滴下し、この混合物を攪拌し、表題の化合物を濾過して得る。分析値 計算値 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{Cl}$ ) C 65.76%、H 3.94%、N 16.43%、Cl 13.86% ; 測定値 C 65.40%、H 4.12%、N 16.45%、Cl 13.66% ; FAB MS ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  = 256。

30

【0627】

【化85】

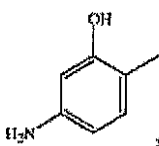
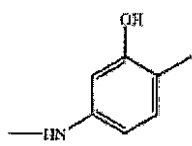


40

同じ方法で、次の化合物をこの溶解物中の反応により調製する。

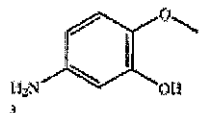
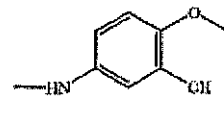
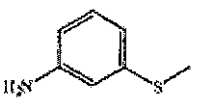
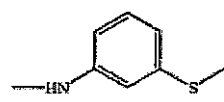
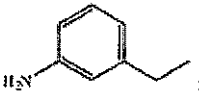
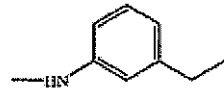
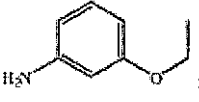
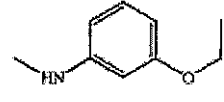
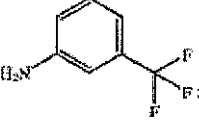
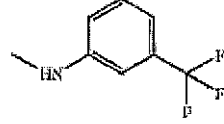
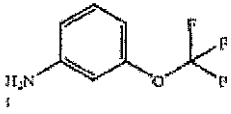
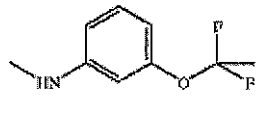
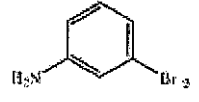
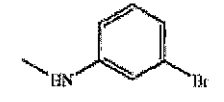
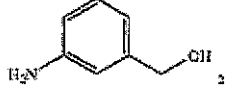
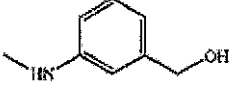
【0628】

## 【化 8 6】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N-Y                                                                |  | m.p. [° C.] | Anal. <sup>a</sup>               | FAB-MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 67B |  |  | 192-193     | CHN<br>(1.5<br>H <sub>2</sub> O) | 343                            |

## 【 0 6 2 9】

## 【化 8 7】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N-Y                                                                  |    | m.p. [° C.] | Anal. <sup>a</sup>                | FAB-MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| 67C |    |    | 256-258     | CHN<br>(0.23<br>H <sub>2</sub> O) | 359                            |
| 67D |    |    | 148-149     | CHN                               | 359                            |
| 67E |   |   | 143-144     | CHN                               | 341                            |
| 67F |  |  | 193-195     | CHN                               | 357                            |
| 67G |  |  | 184-185     | CHN                               | 381                            |
| 67H |  |  | 176-178     | CHN                               | 397                            |
| 67I |  |  |             |                                   | 381/393                        |
| 67J |  |  | 192-193     | CHN                               | 343                            |

## 【 0 6 3 0】

10

20

30

40

【化 8 8】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N—Y | —HN—R | m.p. [° C.] | Anal. <sup>1</sup>               | FAB-MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|--------------------|-------|-------------|----------------------------------|--------------------------------|
| 67K |                    |       | 221-222     | CHN                              | 357                            |
| 67L |                    |       | 188-193     | CHN                              | 371                            |
| 67M |                    |       | 143-145     | CHN                              | 411                            |
| 67N |                    |       | 193-196     | CHN                              | 373                            |
| 67O |                    |       |             | CHN<br>(0.5<br>H <sub>2</sub> O) | 369                            |
| 67P |                    |       | 223-226     | CHN                              | 459/461                        |

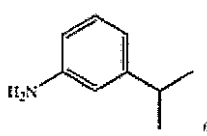
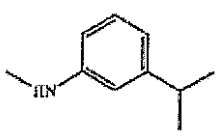
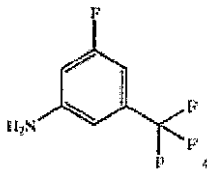
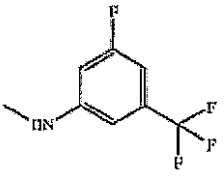
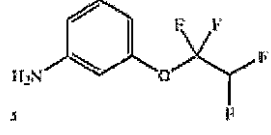
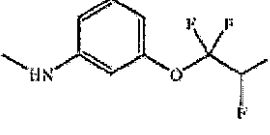
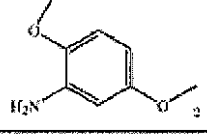
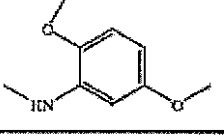
10

20

30

【 0 6 3 1 】

## 【化 8 9】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N=Y                                                                |  | m.p. [° C.] | Anal. <sup>1</sup>                    | FAB-MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------|------------------------------|
| 67A |  |  |             | CHN<br>(0.5<br>H <sub>2</sub> O)      | 355                          |
| 67B |  |  | 253-255     | CHN                                   | 399                          |
| 67C |  |  | 185-187     | CHN<br>F<br>(0.3<br>H <sub>2</sub> O) | 429                          |
| 67D |  |  | 199-201     | CHN                                   | 373                          |

<sup>1</sup>Deviation  $\pm 0.4\%$ ;  
manufacturer:  
<sup>2</sup>Fluka;  
<sup>3</sup>Langster;  
<sup>4</sup>IRD Pharmaceuticals;  
<sup>5</sup>Aldrich;  
<sup>6</sup>TCI;  
<sup>7</sup>Maybridge.

5 ml のエタノール中の 262 mg (1.05 mmol) のデシルオキシアニリン (S alor) に、0.26 ml の HCl / ジオキサン 4 N を加え、この混合物を約 3 分間攪拌し、次いで 256 mg (1.00 mmol) の 1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン (実施例 67A. 1) を加える。還流下で 2 時間の沸騰後、この混合物を冷却し、エバポレーションにより濃縮する。残留物を、6 ml の NH<sub>3</sub> 溶液 (水中 10% : または 10 ml の飽和 NaHCO<sub>3</sub> 溶液)、および 15 ml のジクロロメタン / メタノール 50 : 1 と共に、30 分間攪拌する。次いで、水相を分離し、再度ジクロロメタンを用いて抽出する。有機相を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、エバポレーションにより濃縮する。アセトニトリル (またはメタノール) からの結晶化 [場合により SiO<sub>2</sub> (酢酸エチル / CH<sub>3</sub>OH 19 : 1) を用いたクロマトグラフィー後] により、表題の化合物を得る。融点: 116 ~ 119 °C ; 分析値 計算値 (C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O) C 76.89%、H 7.74%、N 11.96% ; 測定値 C 76.7%、H 7.7%、N 11.9% ; FAB MS (M+H)<sup>+</sup> = 469。

## 【0632】

同じ方法により、加熱しながらエタノール中で、次の化合物を調製する。

## 【0633】

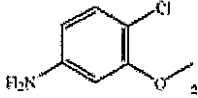
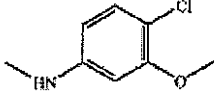
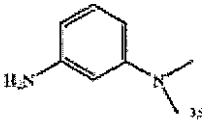
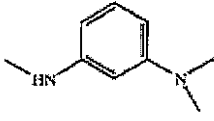
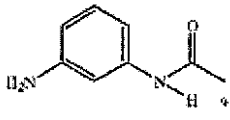
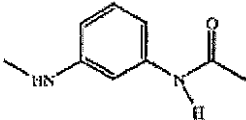
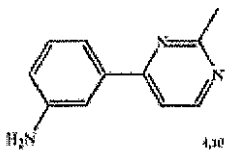
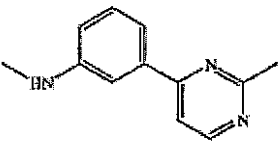
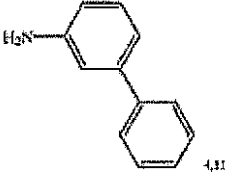
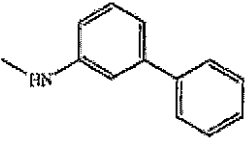
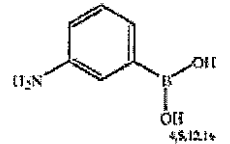
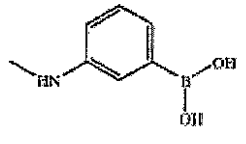
10

20

30

40

## 【化 9 0】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N—Y                                                                  | HN—R                                                                                | m.p. [° C.] | Anal. <sup>1</sup>                 | FAB MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 68B |    |    | 243–243     | CHN                                | 377                            |
| 68C |    |    | 243–245     | CHN                                | 356                            |
| 68D |    |    | 263–265     | CHN<br>(0.22<br>H <sub>2</sub> O)  | 370                            |
| 68E |    |    | 214–216     | CHN<br>(0.13<br>H <sub>2</sub> O)  | 405                            |
| 68F |   |   |             | CNH<br>(0.4<br>CH <sub>3</sub> CN) | 389                            |
| 68G |  |  |             | CHN<br>(0.5<br>H <sub>2</sub> O)   | 357                            |

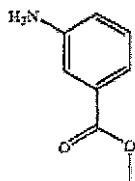
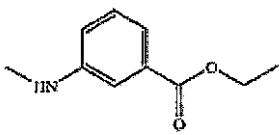
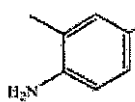
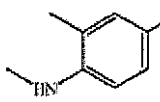
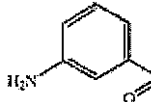
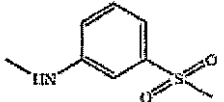
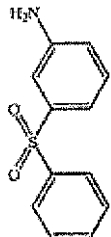
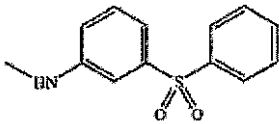
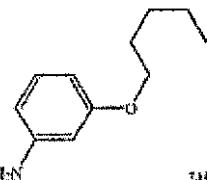
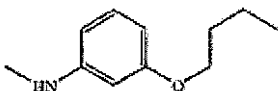
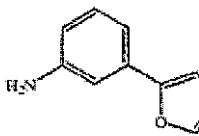
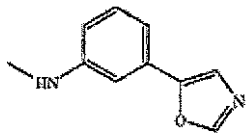
## 【 0 6 3 4 】

10

20

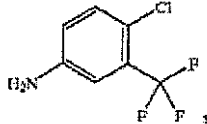
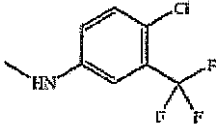
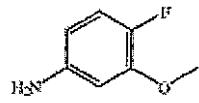
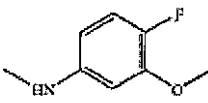
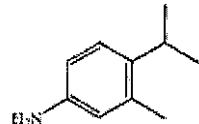
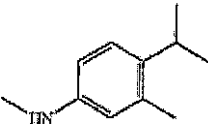
30

## 【化 9 1】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N—Y                                                                          | HN—R                                                                                | m.p. [°C.] | Anal. <sup>1</sup>                 | FAB MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|--------------------------------|
| 68J | <br>4,6,12 |    | 153–155    | CHN                                | 185                            |
| 68I | <br>4,6,8  |    |            |                                    | 243                            |
| 68H | <br>5,13   |    | 239–241    | CHN<br>(0.2<br>H <sub>2</sub> O)   | 391                            |
| 68K | <br>14     |    | 196–199    | CHNS<br>(0.26<br>H <sub>2</sub> O) | 453                            |
| 68L | <br>7,11 |  |            | CHNCl<br>(1.6<br>H <sub>2</sub> O) | 399                            |
| 68M | <br>10   |  | 194–196    | CHN<br>(0.2<br>H <sub>2</sub> O)   | 389                            |

## 【0 6 3 5】

## 【化 9 2】

| 実施例 | H <sub>2</sub> N—Y                                                                        | HN—R                                                                                | m.p. [°C.] | Anal. <sup>1</sup> | FAB MS<br>(M + H) <sup>+</sup> |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------|--------------------------------|
| 68N | <br>3  |  | 220–222    | CHNF               | 415                            |
| 68O | <br>15 |  | 190–192    | CHNF               | 361                            |
| 68P | <br>7  |  | 163–166    | CHN                | 369                            |

10

20

30

40

50

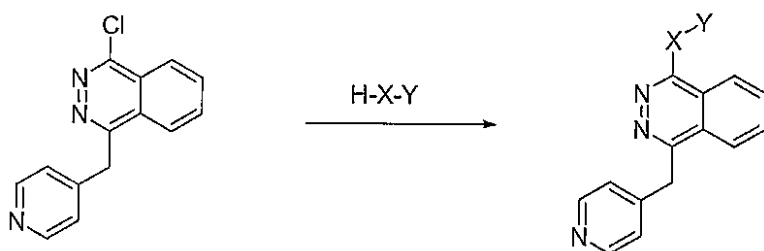
(A: 1-(3-クロロフェノキシ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン)

空気の排除下で、200mg (0.78mmol) の1-クロロ-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン (実施例67A.1)、173mg (1.25mmol) の $K_2CO_3$ 、および120mg (0.94mmol) の3-クロロフェノール (Fluka) を、2ml DMSO中で3時間、90℃に加熱する。この反応混合物を、20mlの水と20mlの酢酸エチルとの間で分配し、水相を分離して、酢酸エチルで2度抽出する。有機相を、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、エバポレーションにより濃縮する。残留物を15mlのTHFに溶解させ、ヘキサンを用いて沈殿させて濾過する。クロマトグラフィー ( $SiO_2$ ; 酢酸エチル/ $CH_3OH$  4:1) 後、エバポレートした濾液から、表題の化合物を得る。融点: 143~145℃; HPLC: tRet (Grad 20~100) = 8.9; FAB MS ( $M+H$ )<sup>+</sup> = 348。

10

【0636】

【化93】



20

以下の化合物を、同じ方法で調製する。

【0637】

【化94】

| 実施例 | H-X-Y | X-Y | mp. [°C] | HPLC<br>t <sub>R</sub> (Grad. 20~100) | FAB MS<br>(M+H) <sup>+</sup> |
|-----|-------|-----|----------|---------------------------------------|------------------------------|
| 72B |       |     | 217-218  | 8.9                                   | 348                          |
| 72C |       |     | 175-176  | 8.6                                   | 328                          |
| 72D |       |     | 194-196  | 8.1                                   | 344                          |
| 72E |       |     | 214-216  | 9.5                                   | 364                          |

30

Mitsunobu, r.  
Fluka

(スタウロスポリンアナログの調製)

40

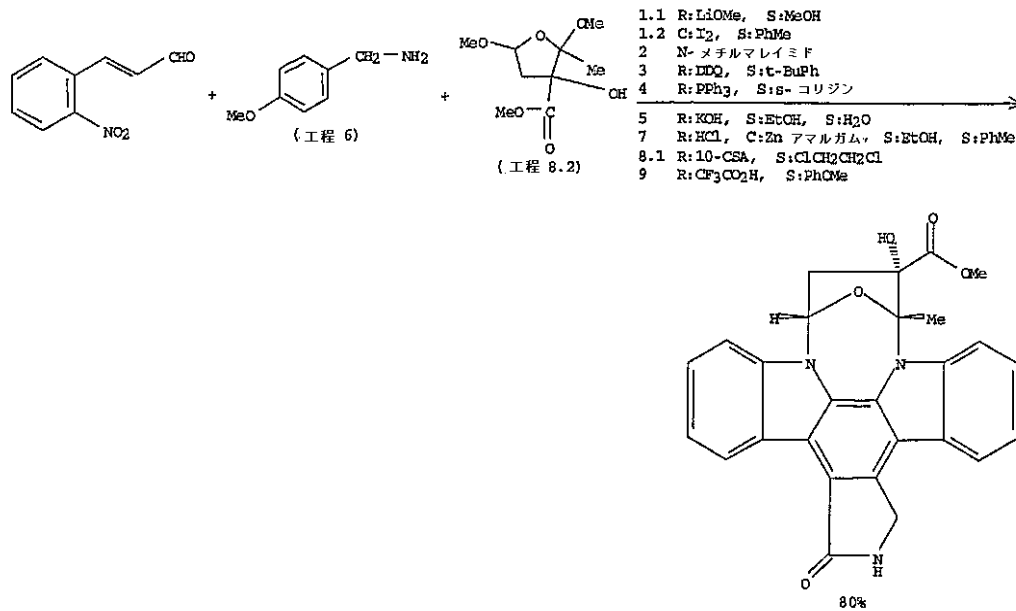
当業者には明らかであるように、架橋エポキシジインドロピロロ (diindolopyrrolo) -ヘキサヒドロベンゾジアゾシンの多くは、最終化合物または改変し得る中間体として市販されている。スタウロスポリンは当初、細菌 *Streptomyces staurosporeus* から単離された (S. Omura et al, J. Antibiotics, 30, 275 1977)。

【0638】

(9, 12-エポキシスタウロスポリンアナログの合成)

【0639】

## 【化 9 5】



注: 2) 120°, 6) 120°,  
 反応物質: 4、試薬: 7、触媒: 2、溶媒: 8、  
 工程: 9、段階: 11、1工程における段階: 大方2

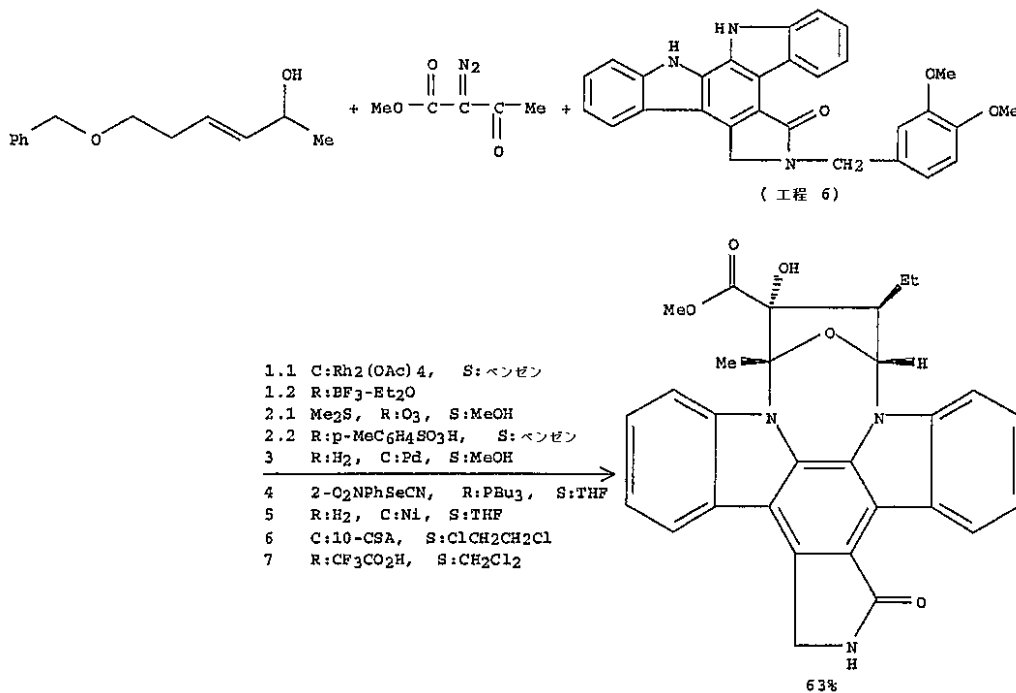
より詳細には、Tetrahedron Letters, 36 (46), 8383-6, 1995で提供されている。

## 【0640】

(9, 12-エポキシスタウロスポリンアナログの代替的な合成)

## 【0641】

## 【化 9 6】



注: 1) 立体選択的, 5) ラネーニッケルが存在する,  
 反応物質: 5、試薬: 6、触媒: 4、溶媒: 5、  
 工程: 7、段階: 9、1工程における段階: 大方2

より詳細には、Organic Letters, 3 (11), 1689-1692; 2001で提供されている。

## 【0642】

10

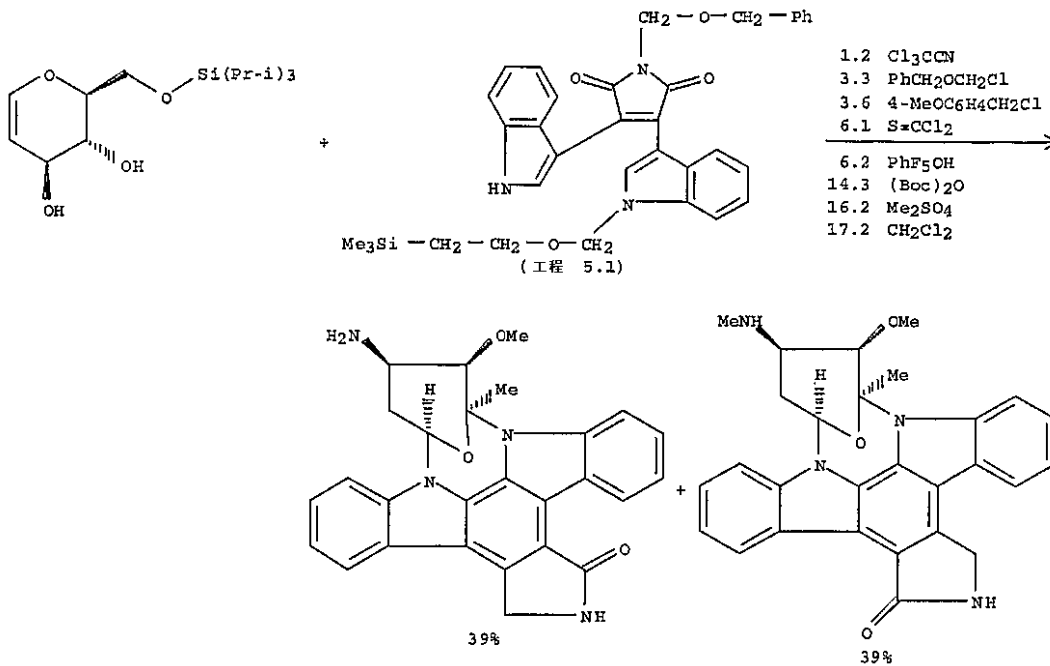
20

30

40

50

( 9, 13-エポキシスタウロスポリンアナログの合成 )  
 【 0 6 4 3 】  
 【 化 9 7 】



NOTE: 1) 立体選択的, 3) (92%/65%/95%/92%), 4) 100% すべて (5.5:1,  $\alpha:\beta$ ), 5) 立体選択的, 鍵となる工程, 8) (97%/91%), 9) 光化学物質,  
 12) 立体選択的, 鍵となる工程, 14) (92%/81%/82%),  
 反応物質: 10, 試薬: 20, 触媒: 5, 溶媒: 9,  
 工程: 17, 段階: 35, 1工程における段階: 大方 6

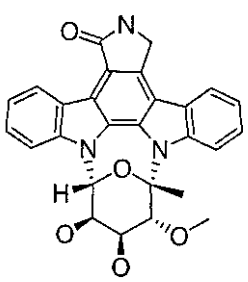
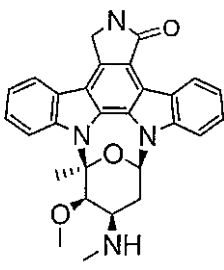
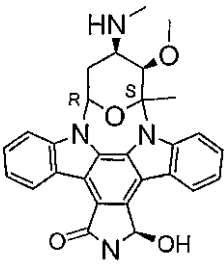
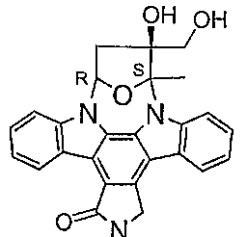
一方、試薬、反応条件、および他の関連する合成のより徹底した説明は、Journal of the American Chemical Society, 117 (1), 552-3; 1995に記載されている。加えて、スタウロスポリンおよびそのアナログの合成は、S. J. Danishefsky et al. (J. Am. Chem. Soc., 118, 2825 1996)、およびJ. L. Wood et al. (J. Am. Chem. Soc., 118, 10656 1996)により記載されている。

【 0 6 4 4 】

(表1:スタウロスポリンアナログ)

【 0 6 4 5 】

【化 9 8】

| 実施例 | 化学構造                                                                                | 特許                         |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1   |    | WO 02/30941<br>WO 97/07081 |
| 2   |    | WO 89/07105                |
| 3   |   | WO 89/07105                |
| 4   |  | US 5,621,100               |

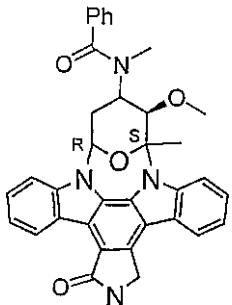
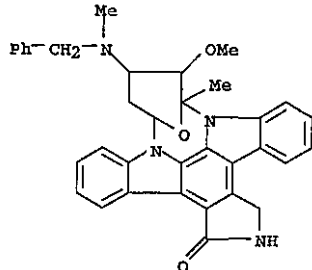
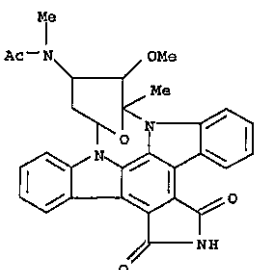
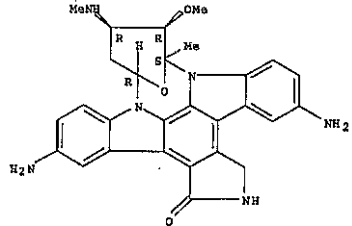
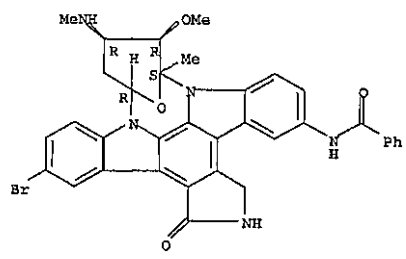
10

20

30

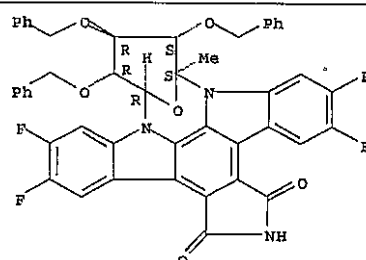
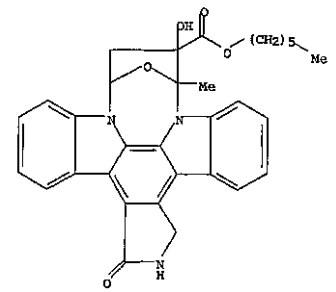
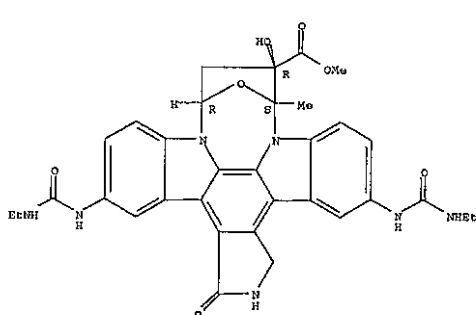
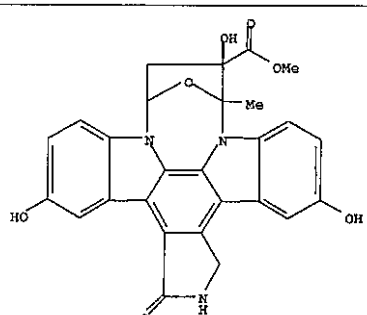
【 0 6 4 6 】

【化 9 9】

|   |                                                                                     |             |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| 5 |    | WO 89/07105 |
| 6 |    | WO 93/07153 |
| 7 |   | WO 89/07105 |
| 8 |  | WO 01/04125 |
| 9 |  | WO 01/04125 |

【 0 6 4 7 】

## 【化 1 0 0】

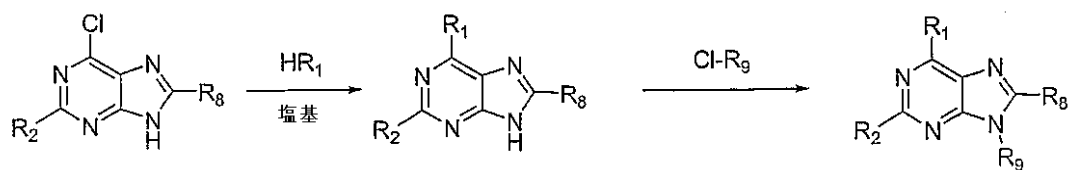
|    |                                                                                     |                                           |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 10 |    | WO 02/30941                               |
| 11 |    | WO 93/08809<br>WO 94/06799<br>WO 00/27422 |
| 12 |   | WO 96/13506                               |
| 13 |  | WO 88/07045                               |

(ヌクレオシドアナログの調製)

スキーム 1 a :

【 0 6 4 8】

【化 1 0 1】



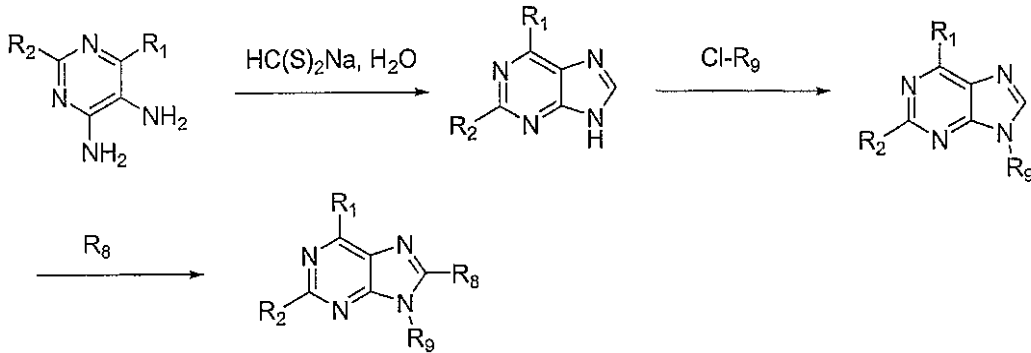
C 1 に加え、他の活性化基（例えば、Br、I、トリフレート、またはトシラートなど）を、上記の反応スキームで使用し得る。HR<sub>1</sub> は求核試薬（例えば、アンモニア）であり、塩基はトリエチルアミンまたはNaHであることが好ましい。

【0649】

スキーム1b:

【0650】

【化102】



10

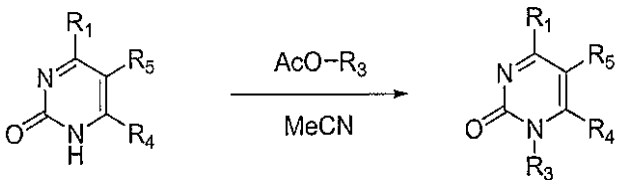
C1に加え、他の活性化基（例えば、Br、I、トリフレート、またはトシラートなど）を、上記の反応スキームで使用し得る。

【0651】

スキーム2:

【0652】

【化103】



20

$\text{R}_1$ 、 $\text{R}_4$ 、または $\text{R}_5$ が求核試薬（例えば、 $-\text{NH}_2$ ）である場合、 $\text{R}_3$ の付加後に続けて除去し得る（例えばBz基などで）保護する必要がある。

【0653】

スキーム3:

ブレジニンの5'-改変誘導体のアナログ、5'-ホスフェート2、5'-デオキシ誘導体3、および5'-O-(3-アミノプロピル)カルバミン酸エステル4（図1）の合成を試みた。

30

【0654】

【化 1 0 4】

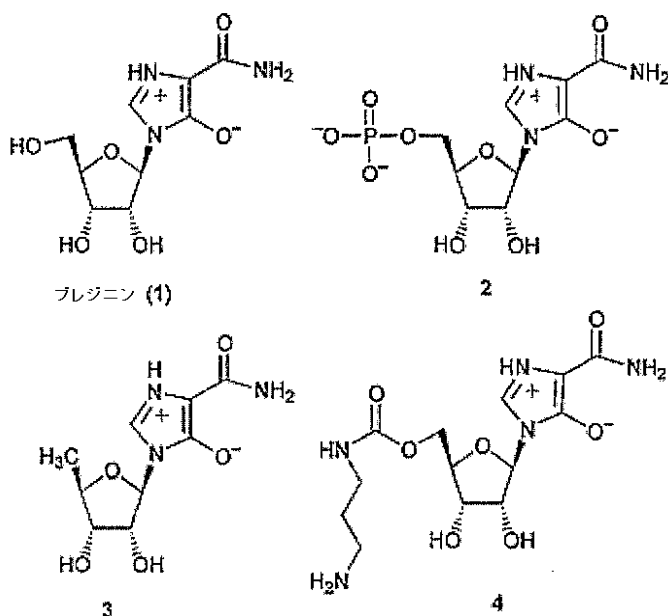
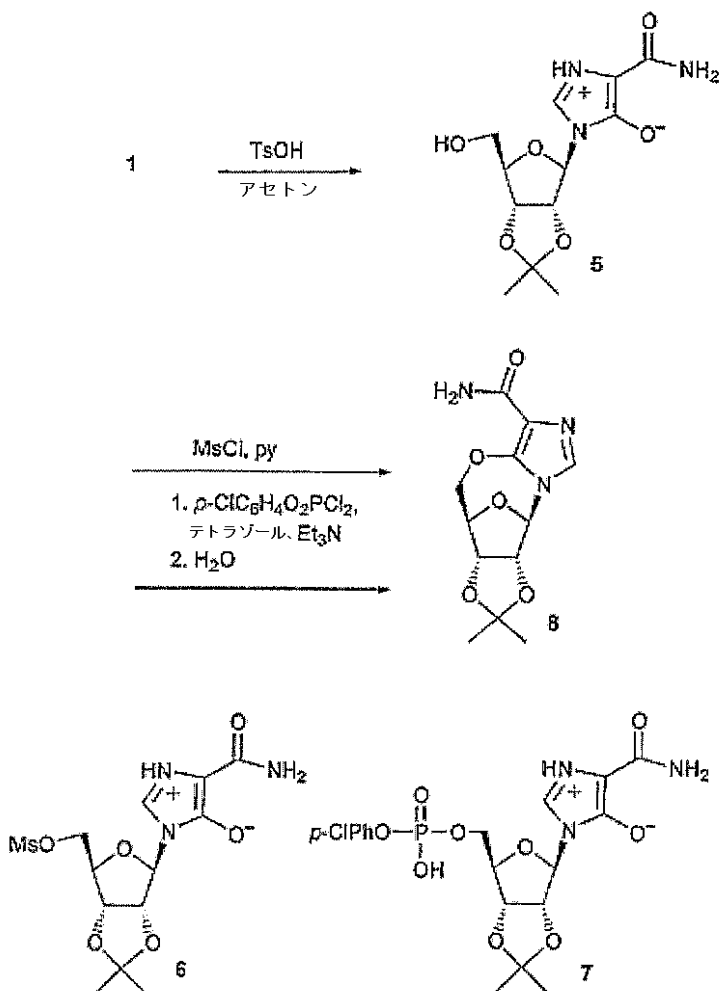


Fig. 1

【 0 6 5 5】

【化 1 0 5】



スキーム 3

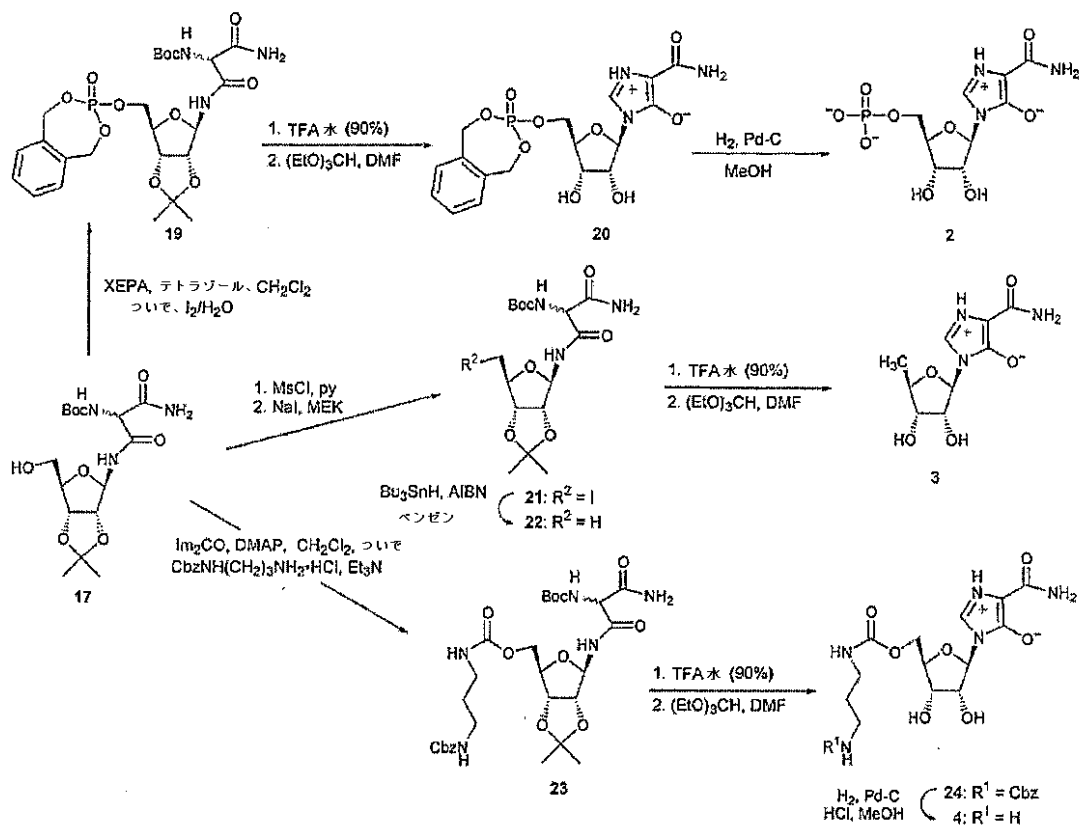
オーキシリレンN, N-ジエチルホスホラミダイト (X E P A) <sup>1 3</sup> を用いたホスホラミダイト法が、このシステム (スキーム 4) において効果的である。17 を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で X E P A およびテトラゾールを用いて処理し、続いて I<sub>2</sub> 水を用いて酸化することにより、70% の収率で、対応する 5'-ホスホトリエステル 19 を得る。19 のイソプロピリデンおよび Boc 基を、90% の TFA 水を用いて同時に除去し、得られた生成物を、精製せずに DMF 中の (EtO)<sub>3</sub>CH と共に 90℃ で加熱することにより、19 から収率 47% でプレジニン 5'-ホスフェート誘導体 20 を得る。Pd-炭素を用いて MeOH 中で 20 を水素化し、プレジニン 5'-ホスフェート 2 を得、Dowex 50 (H<sup>+</sup>) および Diaion WK-20 (Na<sup>+</sup>) 樹脂で連続して処置した後、収率 89% で二ナトリウム塩として単離する。

10

【0656】

【化106】

スキーム 4



20

30

(表 1 : ヌクレオシドアナログ)

【0657】

## 【化 1 0 7】

| 実施例 | 化学構造 | 名称                      | 参考文献                              |
|-----|------|-------------------------|-----------------------------------|
| 1   |      | ファムシクロビル<br>Famciclovir | US<br>5,684,153<br>WO<br>95/28402 |
| 2   |      | ペンシクロビル<br>Penciclovir  | US<br>5,684,153<br>WO<br>95/28402 |
| 3   |      | バラシクロビル<br>Valacyclovir | WO<br>98/03553<br>WO<br>03/41647  |
| 4   |      | ガンシクロビル<br>Ganciclovir  | US<br>4,355,032                   |
| 5   |      | アシクロビル<br>Acyclovir     | US<br>4,199,574                   |
| 6   |      | ビダラビン<br>Vidarabine     | US<br>3,948,883                   |
| 7   |      | ジダノシン<br>Didanosine     | US<br>4,970,148                   |

## 【 0 6 5 8 】

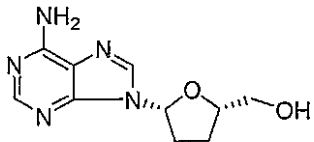
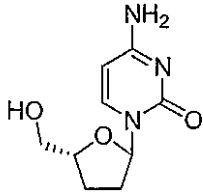
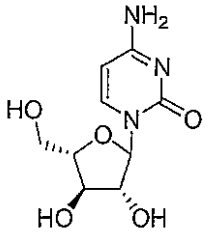
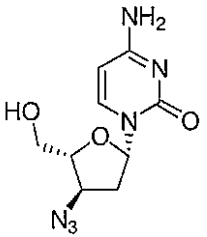
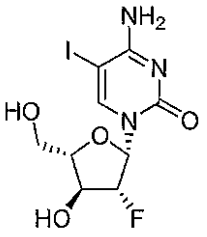
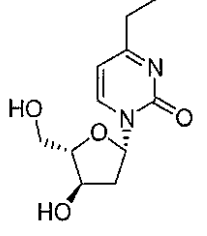
10

20

30

40

【化 1 0 8】

|    |                                                                                     |                               |                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 8  |    | デオキシアデノシン<br>Dideoxyadenosine | US<br>4,970,148                    |
| 9  |    | ジデオキシシチジン<br>Dideoxycytidine  | US<br>4,970,148                    |
| 10 |    | シタラビン<br>Cytarabine           | US<br>3,595,853                    |
| 11 |   | ジドブジン<br>Zidovudine           | US<br>4,730,001                    |
| 12 |  | フィアシタビン<br>Fiacitabine        | US<br>4,594,339<br>US<br>5,753,789 |
| 13 |  | イドクスウリジン<br>Edoxudine         | WO<br>03/53360                     |

【 0 6 5 9】

10

20

30

40

【化 1 0 9】

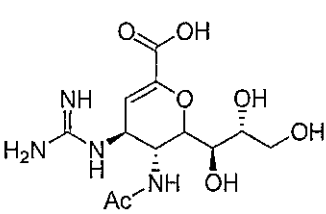
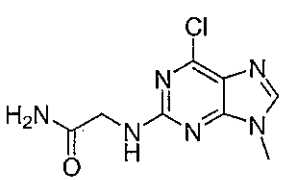
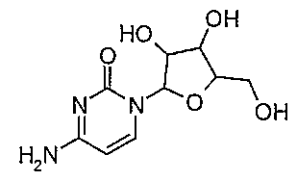
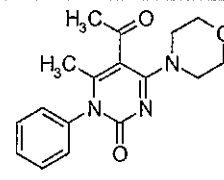
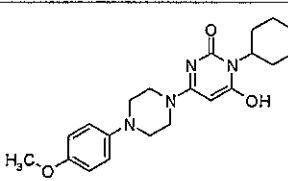
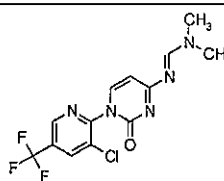
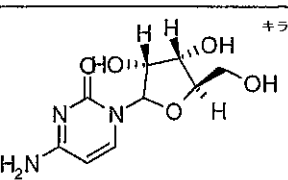
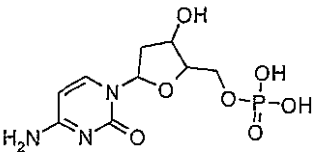
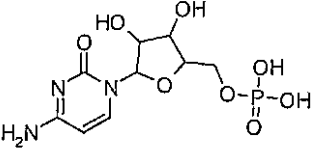
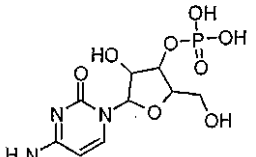
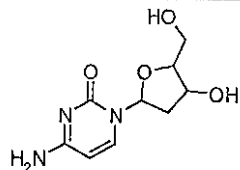
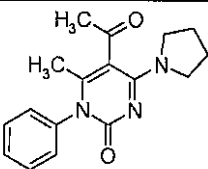
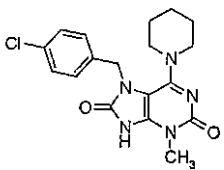
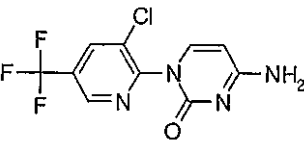
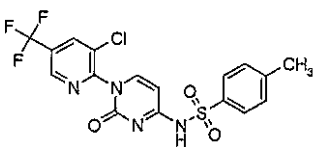
|    |                                                                                   |                    |                                  |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|
| 14 |  | ザナミビル<br>Zanerivir | WO<br>91/16320<br>WO<br>94/07885 |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|

表 1 の続き : ヌクレオシドアナログ

| 実施例 | Chiron ID | 化学構造                                                                                | MH+   |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 15  | 033288    |    | 241.7 |
| 16  | 085361    |    | 244.2 |
| 17  | 102410    |  | 314.4 |
| 18  | 110529    |  | 385.5 |
| 19  | 110681    |  | 346.7 |
| 20  | 120907    |  | 244.2 |

【 0 6 6 0】

【化 1 1 0】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 21 | 002432 |    | 308.2 |
| 22 | 002466 |    | 324.2 |
| 23 | 003266 |    | 324.2 |
| 24 | 003268 |    | 228.2 |
| 25 | 145854 |   | 298.4 |
| 27 | 176431 |  | 374.8 |
| 28 | 231323 |  | 291.6 |
| 29 | 231324 |  | 445.8 |

10

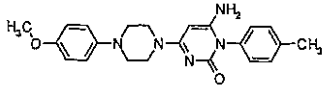
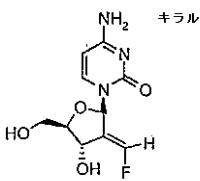
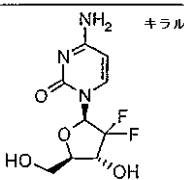
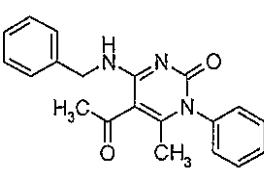
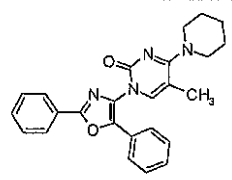
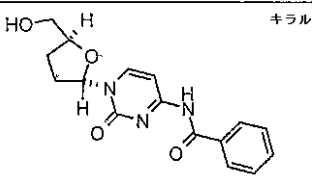
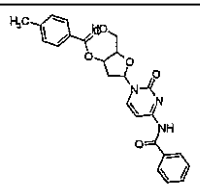
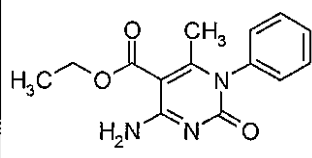
20

30

40

【 0 6 6 1】

【化 1 1 1】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 30 | 232148 |    | 392.5 |
| 31 | 166141 |    | 258.2 |
| 32 | 169218 |    | 264.2 |
| 38 | 259624 |    | 334.4 |
| 42 | 276564 |  | 413.5 |
| 43 | 288440 |  | 316.3 |
| 44 | 288441 |  | 450.5 |
| 45 | 308679 |  | 274.3 |

10

20

30

40

【 0 6 6 2】

## 【化 1 1 2】

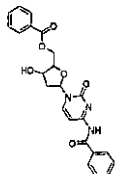
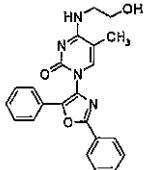
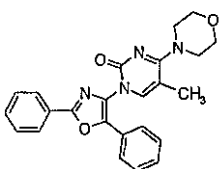
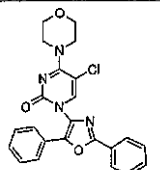
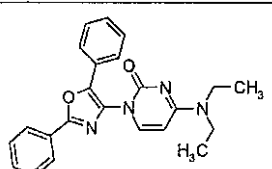
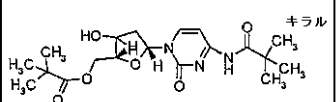
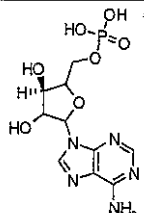
|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 46 | 308702 |    | 436.4 |
| 47 | 325289 |    | 389.4 |
| 48 | 326212 |    | 415.5 |
| 49 | 376367 |    | 435.9 |
| 50 | 376632 |   | 387.5 |
| 51 | 382680 |  | 396.5 |

表 1 の続き : ヌクレオシドアナログ

| 実施例 | Chiron ID | 化学構造                                                                                | MH+   |
|-----|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 52  | 085696    |  | 348.2 |

## 【 0 6 6 3】

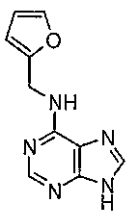
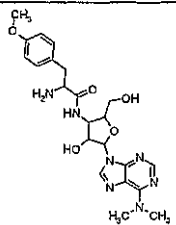
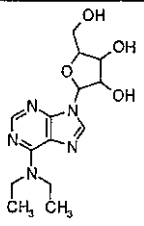
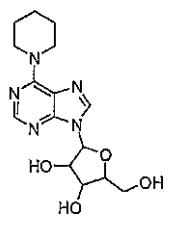
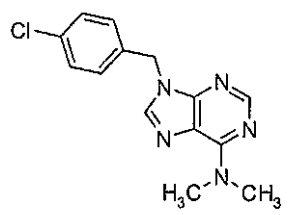
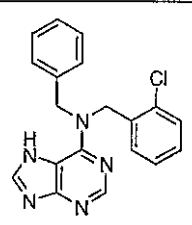
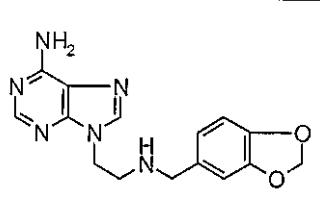
10

20

30

40

【化 1 1 3】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 53 | 085743 |    | 216.2 |
| 54 | 085773 |    | 472.5 |
| 55 | 098445 |    | 324.4 |
| 56 | 100013 |   | 336.4 |
| 57 | 146680 |  | 288.8 |
| 58 | 151489 |  | 350.8 |
| 59 | 239459 |  | 313.3 |

10

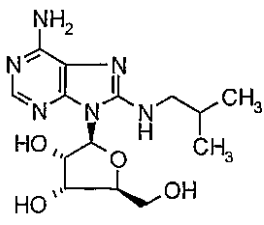
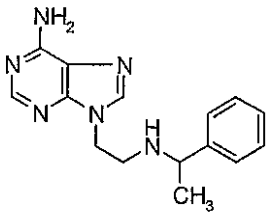
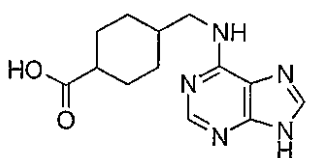
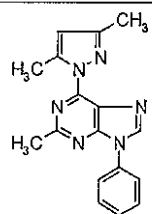
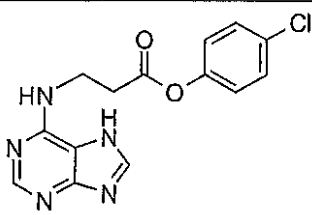
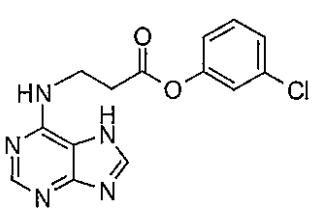
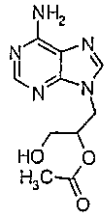
20

30

40

【0 6 6 4】

【化 1 1 4】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 60 | 239462 |    | 339.4 |
| 61 | 239491 |    | 283.3 |
| 62 | 247177 |    | 276.3 |
| 63 | 247445 |   | 305.4 |
| 64 | 249027 |  | 318.7 |
| 65 | 249028 |  | 318.7 |
| 66 | 251666 |  | 252.2 |

【0 6 6 5】

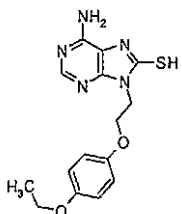
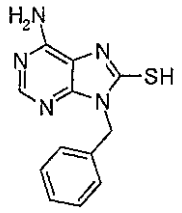
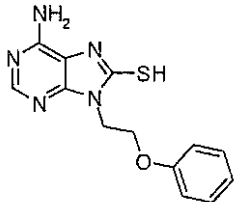
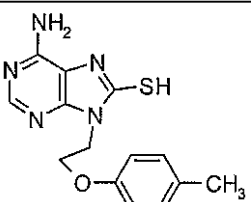
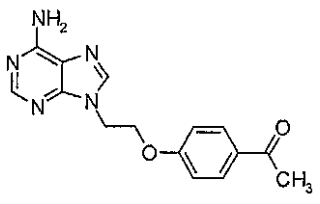
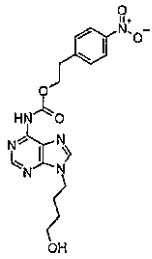
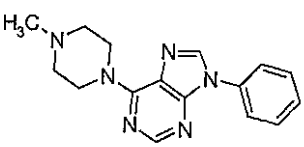
10

20

30

40

【化 1 1 5】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 67 | 261664 |    | 332.4 |
| 68 | 261688 |    | 258.3 |
| 69 | 301772 |    | 288.3 |
| 70 | 301812 |   | 302.4 |
| 71 | 301814 |  | 298.3 |
| 72 | 324616 |  | 401.4 |
| 73 | 326056 |  | 295.4 |

【 0 6 6 6 】

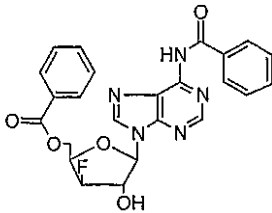
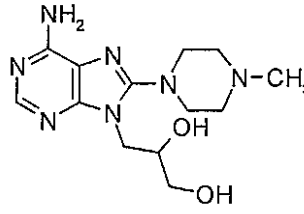
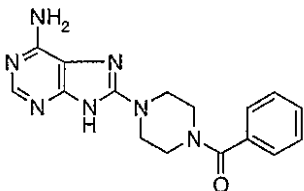
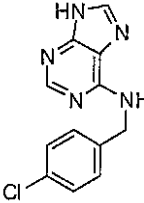
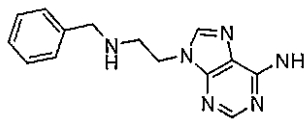
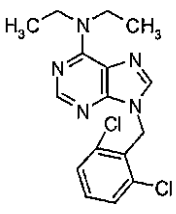
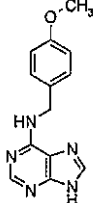
10

20

30

40

【化 1 1 6】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 74 | 328065 |    | 478.4 |
| 75 | 360367 |    | 308.4 |
| 76 | 369765 |    | 324.4 |
| 77 | 374495 |   | 260.7 |
| 78 | 375497 |  | 269.3 |
| 79 | 377272 |  | 351.3 |
| 80 | 378008 |  | 256.3 |

【 0 6 6 7 】

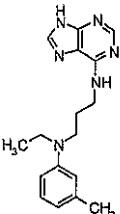
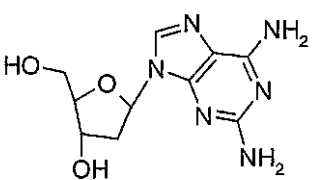
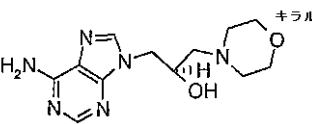
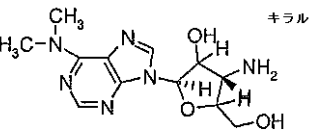
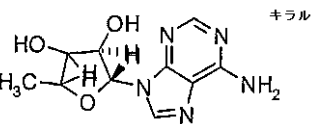
10

20

30

40

## 【化 1 1 7】

|    |        |                                                                                     |       |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 81 | 378010 |    | 256.3 |
| 82 | 378011 |    | 311.4 |
| 83 | 379980 |    | 267.3 |
| 84 | 382512 |   | 279.3 |
| 85 | 382621 |  | 295.3 |
| 86 | 382681 |  | 252.2 |

10

20

30

ヌクレオシドアナログの実施例の化合物を、サイトカインを誘発する能力について、以下に記載するアッセイにおいてスクリーンした。表中の式 I の化合物は、TNF- $\alpha$  の生産に関する活性を示した。続いて、これらの化合物は、それぞれ個々に好ましく、かつ任意の他の化合物または全ての他の化合物を含む群の一員として好ましい。そして、これらの化合物は、それぞれ免疫応答を調節する方法、およびそれと関連する生物学的状態を処置する方法において、例えば、抗ウイルス剤として使用されることが好ましい。これらの化合物はまた、免疫増強用の薬の調製、微生物およびウイルス感染症、特に、HCV、HIV、およびHSVの処置、そしてそれらから媒介される生物学的状態の処置における使用に対して好ましい。

40

## 【0668】

実施例の化合物の中には、以下に記載するアッセイを使用してスクリーンされ、20  $\mu$

50

M以下の濃度にて効果的ではないと見出されたものもある。本発明は、 $20\text{ }\mu\text{M}$ 以下の濃度にて有用である化合物に限定されることを意図していないので、これらの化合物もまた、本発明の範囲内で有用である。化合物は、現在のアッセイでは検出し得ない活性を有する中間体またはプロドラッグとして、または本明細書に記載するアッセイにおいて、より高い濃度（例えば、 $100\text{ }\mu\text{M}$ 、 $200\text{ }\mu\text{M}$ 、または $300\text{ }\mu\text{M}$ ）にて、 $\text{TNF-}\alpha$ の生産をもたらす最終生成物として有用であり得る。例えば、Loxoribineは、 $300\text{ }\mu\text{M}$ において $\text{TNF-}\alpha$ の有用な生産をもたらす（Pope et al. Cellular Immunology 162:333-339 (1995)を参照されたい）。

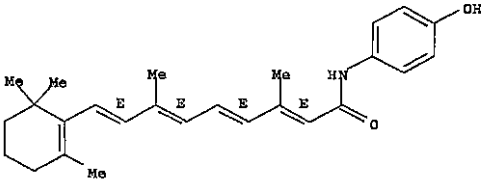
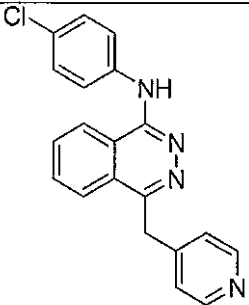
【0669】

（低分子化合物）

【0670】

【化118】

10

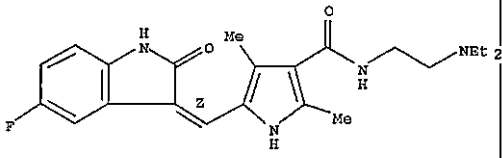
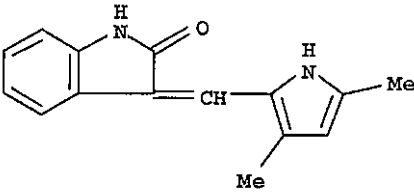
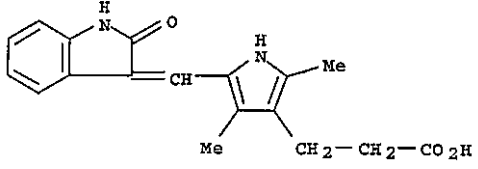
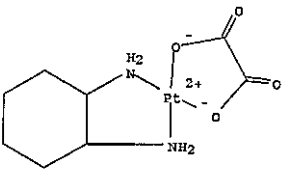
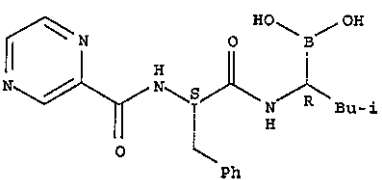
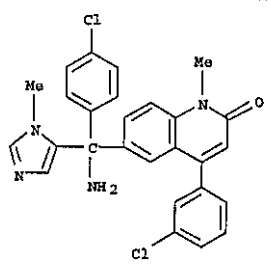
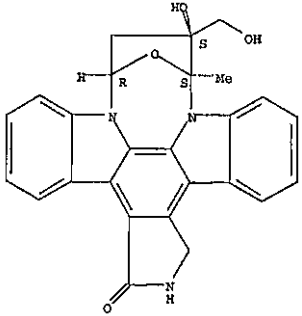
| 実施例 | 薬物                     | 化学構造                                                                                | 特許                          |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 1   | フェネルチニド<br>fenretinide |   | US 4,323,581                |
| 2   | ピタラニブまたは<br>PTK787     |  | US 6,258,812<br>WO 98/35958 |

20

30

【0671】

## 【化 1 1 9】

|   |                         |                                                                                     |                                 |
|---|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| 3 | SU-11248                |    | WO 01/60814                     |
| 4 | SU 5416                 |    | US 5,883,113<br>WO 99/61422     |
| 5 | SU 6668                 |    | US 5,883,113<br>WO 99/61422     |
| 6 | オキサリプラチン<br>oxaliplatin |   | WO 03/24978<br>WO 03/04505      |
| 7 | ボルテゾミブ<br>bortezomib    |  | US 5,780,454                    |
| 8 | R 115777,               |  | US<br>2003134846<br>WO 97/21701 |
| 9 | CEP-701                 |  | US 5621100                      |

10

20

30

40

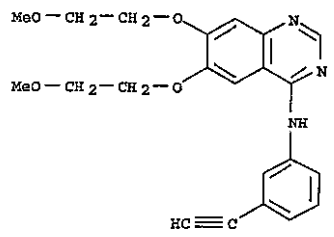
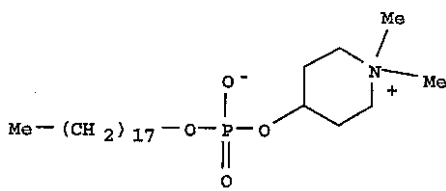
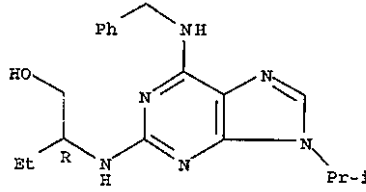
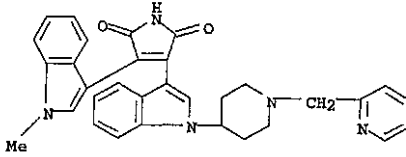
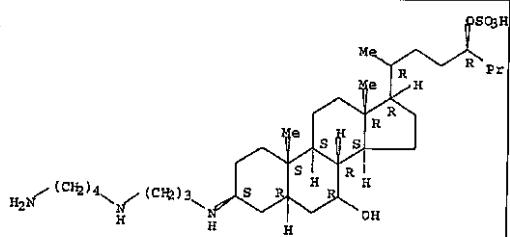
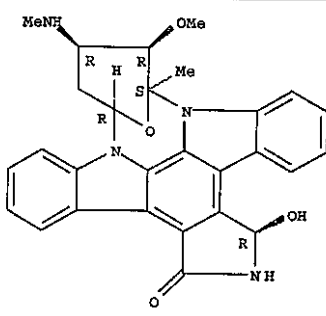
## 【 0 6 7 2 】

10

30

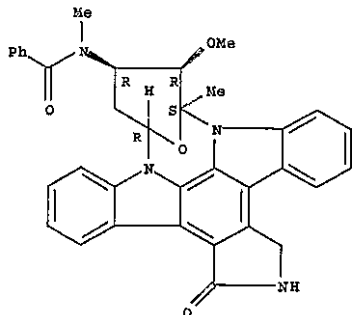
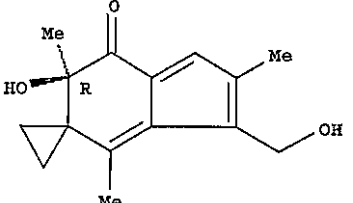
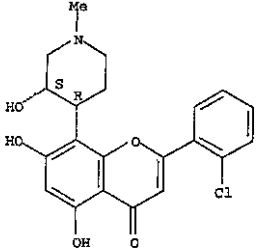
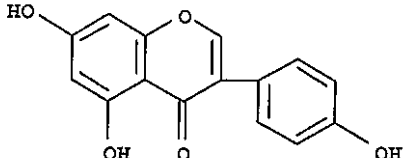
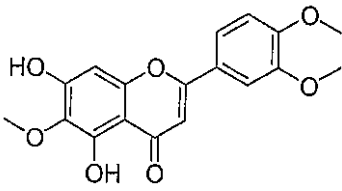
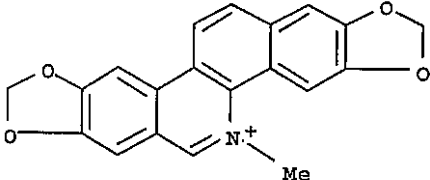
40

【化 1 2 1】

|    |                         |                                                                                     |                            |
|----|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 14 | エルロチニブまたはターセバ (tarceva) |    | US 5747498<br>WO 96/30347  |
| 15 | ペリホシン<br>perifosine     |    | US<br>2003171303           |
| 16 | CYC-202                 |    | WO 97/20842<br>WO 99/02162 |
| 17 | LY-317615               |  | WO 95/17182                |
| 18 | スクアラミン<br>squalamine    |  | WO 01/79255                |
| 19 | UCN-01                  |  | WO 89/07105                |

【 0 6 7 4 】

【化 1 2 2】

|    |                                                                         |                                                                                     |                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 20 | ミドスタウリン<br>midostaurin                                                  |    | WO 89/07105                                      |
| 21 | イロフルベン<br>irofulven                                                     |    | US 5,439,936<br>WO 94/18151                      |
| 22 | アルボシジブまたは<br>フラボピリドール<br>(flavopiridol)<br>alvocidib or<br>flavopiridol |   | WO 97/42949<br>WO 98/13344                       |
| 23 | ゲニステイン<br>Genistein                                                     |  | US 5,554,519                                     |
| 24 | DA-9601                                                                 |  | WO 9804541<br>US 6025387                         |
| 25 | アビシン<br>Avicine                                                         |  | Tetrahedron<br>Letters (1974),<br>(26), 2269-70. |

10

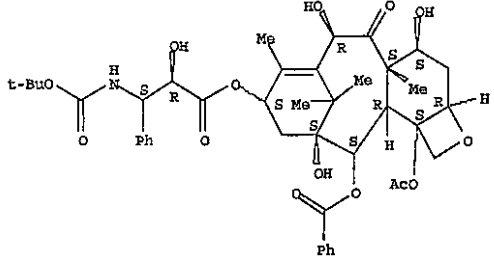
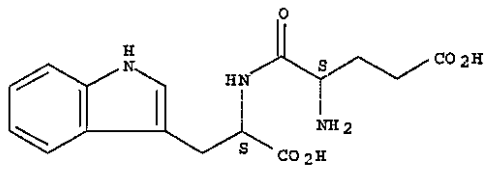
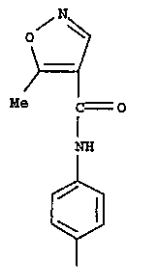
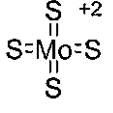
20

30

40

【 0 6 7 5 】

## 【化 1 2 3】

|    |                                   |                                                                                     |                             |
|----|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 26 | ドセタキセル<br>Docetaxel               |    | US<br>2004073044            |
| 27 | IM 862                            |    | WO 02/62826                 |
| 28 | SU101またはレフルノミド (teflunomide)      |   | WO 04/06834<br>US 6,331,555 |
| 29 | テトラチオモリブデート<br>tetrathiomolybdate |  | WO 01/60814                 |

(生物学的実施例)

(インビトロ)

候補の低分子増強因子は、インビトロにおいて同定され得る。化合物を、インビトロで、免疫細胞および／またはウイルスの複製／活性を阻害する能力を活性化する能力についてスクリーニングする。このような活性化の1つの指標は、サイトカイン産生（例えば、TNF-α産生）の誘発である。アポトーシスを誘発する低分子は、この活性を有することが同定され得る。これらの低分子免疫増強因子は、アジュバントおよび免疫治療剤として潜在的な有用性を有する。

## 【0676】

3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは本明細書中に記載されるような他の低分子（低分子免疫増強因子(SMIP)）に対するアッセイ手順（ハイスループットスクリーニング(HTS)）において、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)（10% FCS含むRPMI 1640培地中に1 mLあたり500, 000個を、既にDMSO中の5 μMの化合物を含む96ウェルプレートに分配する（ウェル1つあたり100, 000個）。このPBMCを、5% CO<sub>2</sub>において37℃で18時間インキュベートする。低分子化合物に対する応答においてサイトカインを産生するそれらの能力を、改変したサンドイッチELISAを使用して決定する。

## 【0677】

簡単にいうと、PBMC培養物から得た上清を、捕捉用の一次プレート結合抗体を使用

し、次いでサンドイッチを形成する二次ビオチン化抗TNF抗体を使用して、分泌されたTNFについてアッセイした。次いで、このビオチン化した第2の抗体を、ストレプトアビジン-ユウロピウムを使用して検出し、そして結合したユウロピウムを、時間と共に消失する蛍光によって測定した。3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは本明細書中に記載されるような他の低分子化合物を、それらのRPMI培地のみにおいてインキュベートした細胞に対して増加したユウロピウム数値として、このアッセイにおいて測定されるTNF誘発活性によって確認する。「ヒット(hit)」を、至適用量のリポ多糖類(LPS)(1 µg/ml)(強力なTNF誘発剤)に対するそれらのTNF誘発活性に基づいて選択した。このアッセイの厳密性および低いバックグラウンドにより、通常はバックグラウンド(細胞のみ)の5~10倍の間である10%のLPS活性を有するヒットの慣習的な選択が可能になった。その後、選択したヒットを、濃度を減少させて、複数のドナーからサイトカインを誘発するそれらの能力についての確認に供する。5 µM以下にて一貫した活性を有するそれらの化合物を、検討して、このアッセイの目的について確認する。このアッセイは、より高いか、またはより低い濃度にて有効な化合物についてスクリーニングするために容易に改変される。

10

#### 【0678】

上記の手順に加えて、他のサイトカイン(例えば、IL1-β、IL-12、IL-6、IFN-γ、IL-10など)を測定する方法は、当該分野において周知であり、そしてこれを、活性な3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは他の低分子の本明細書中に記載されるような本発明の化合物を見出すために使用する。

20

#### 【0679】

本明細書中に記載されるアッセイにおいてより高い濃度(例えば、100 µM、200 µMまたは300 µM)でTNF-αの産生をもたらす化合物は、有用であり得る。例えば、ロキソリビンは、300 µMにてTNF-αの有用な産生をもたらす(Popeら、Immunostimulatory Compound 7-Allyl-8-Oxoguanosine (Loxoribine) Induces a Distinct Subset of Murine Cytokines Cellular Immunology 162:333-339 (1995)を参照のこと)。

30

#### 【0680】

(インビボ)

被験体をランダム化して、3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは本明細書中に記載されるような他の低分子(LPSと等価な量)、または通常の生理食塩水のいずれかを与える。化合物の投与の3時間前に、橈骨動脈カテーテル(モデル2000A; Datascope Corp.、Paramus、NJ)を全ての被験体に配置して、心拍数および血圧を持続的にモニタリングする。直腸ゾンデを、深部体温の持続的な測定を可能にするために挿入する。1日目において、全ての被験体に、規定の決まった経口食(Sustacal; Mead-Johnson & Co.、Evansville、IN)を4等分で与える(合計30 kcal/kg)。1日目の10:00 p.m. から2日目の9:00 p.m. まで、全てのボランティアを、絶食させる。

40

#### 【0681】

1日目において、静脈血を、化合物の投与開始前に入手する。2日目において、動脈血を、化合物の投与開始前ならびにその0.5時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、3時間後、4時間後、5時間後、6時間後、8時間後、12時間後、および24時間後に直接入手する。全ての血液サンプル(白血球の数値のためのサンプルを除く)を、4℃

50

にて1, 600 gで20分間遠心分離し、そして-70℃にてアッセイするまで保存する。

# 【0682】

その後、2日目のように血液サンプルの採取を続けるが、その2日後に、化合物の投与を中止する

(全血刺激)

1日目(0, 4時間、および8時間)および2日目(-3時間および0時間)に、血液を抜いて、特定の3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは本明細書中に記載されるような低分子について、ヒト全血における種々の濃度の応答性の効果を評価する。血液を、注射器に接続した蝶形針から構成される無菌の回収システム(Becton Dickinson & Co., Rutherford, NJ)を使用して無菌的に回収する。抗凝固を、滅菌したヘパリン(Elkins-Sinn Inc., Cherry Hill, NJ)(血液1mlあたり10 U、最終濃度)を使用して得た。EDTAよりもむしろヘパリンを、全血実験において抗凝固剤として選択される。なぜならEDTAは、バイオアッセイにおいて細胞機能を阻害し、そしてTNFの産生を阻害することが報告されているからである。LPSの非存在下においてヘパリン処理した全血のインキュベーションは、検出可能なサイトカイン産生をもたらさない。スクリーニングをインビトロ法において上に記載されるように実行する。さらに、全血を、滅菌ポリプロピレンチューブ(Becton Dickinson & Co.)中で、先に記載されるようにLPSを用いて37℃にて24時間刺激する。インキュベーション後、血漿を、遠心分離によって調製し、そしてアッセイを行うまで-70℃にて保存する。TNFレベルを、 $10^9$ 個の単球あたりのナノグラムとして表す。なぜなら、単球の数値は、特定の3, 4-ジ(1H-インドール-3-イル)-1H-ピロール-2, 5-ジオン、インドリノン、クロメン-4-オン、誘導体化されたピリダジン、スタウロスポリンアナログ、ヌクレオシドアナログまたは本明細書中に記載されるような他の低分子の投与の間に変化し、そして単球は、TNFの主要な供給源であるからである。

# 【0683】

(細胞株中のHCVレプリコンRNAの定量化(HCV細胞ベースのアッセイ))

HCVレプリコンを有するHuh-11-7またはHuh-9-13を含む細胞株(Lohmannら、Science、285:110-113、1999)を、96ウェルプレートにウェル1つあたり $5 \times 10^3$ 個の細胞で播種し、そしてDMEM(高濃度グルコース)、10%ウシ胎仔血清、ペニシリン-ストربتマイシンおよび非必須アミノ酸を含む培地を供給する。細胞を、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター中で37℃にてインキュベートする。インキュベーション期間の終了時点において、全RNAを、Qiagen Rneasy 96 Kit(カタログ番号74182)を使用して、細胞から抽出し、そして精製する。十分な材料がHCV特異的プローブ(以下)によって検出され得るようにHCV RNAを増幅するために、HCVに特異的なプライマー(以下)は、TaqMan One-Step RT-PCR Master Mix Kit(Applied Biosystems カタログ番号4309169)を使用した、HCV RNAの逆転写(RT)およびポリメラーゼ連鎖反応(PCR)によるcDNAの増幅の両方を媒介する。NS5B領域中に配置されるRT-PCRプライマーのヌクレオチド配列は、以下である：

HCV Forwardプライマー「RBNS5bfor」：

5' GCTGCGGCGCTGTCTGAGCT：

HCV Reverseプライマー「RBNS5Brev」：

5' CAAGGTCGTCTCTCGCATAC：

RT-PCR産物の検出を、蛍光レポーター色素およびクエンチャー色素によって標識されるプローブがPCR反応の間にプロセッシングされる場合に放出する蛍光を検出する、

Applied Biosystem (ABI) Prism 7700 Sequence Detection System (SDS) を使用して達成する。蛍光の量の増加を、PCR の各サイクルの間に測定し、そして RT-PCR 産物の量の増加を示す。具体的には、定量化は、増幅プロットが定義される蛍光の閾値と交差する閾値サイクルに基づく。閾値サイクルのサンプルと公知の基準 (ABI User Bulletin #2、1997 年 12 月 11 日) との比較は、異なるサンプル中の相対的な鋳型濃度の高感度な測定を提供する。このデータを、ABI SDS プログラム バージョン 1.7 を使用して分析する。この相対的な鋳型の濃度は、公知のコピー数 (ABI User Bulletin #2、1997 年 12 月 11 日) による HCV RNA 基準の検量線を利用することによって RNA コピー数に変換され得る。

10

#### 【0684】

RT-PCR 産物を、以下の標識したプローブを使用して検出した：

5' FAM-CGAAGCTCCAGGACTGCACGATGCT-TAMRA：

FAM= 蛍光レポーター色素。

#### 【0685】

TAMRA= クエンチャー色素。

#### 【0686】

RT 反応を、48℃にて30分間行い、次いでPCRを行う。ABI Prism 7700 Sequence Detection System 上での PCR 反応に使用されるサーマルサイクラーのパラメータは、以下であった：95℃にて10分間で1サイクル行い、次いで95℃にて15秒間の1回のインキュベーションおよび60℃にて1分間の第2のインキュベーションを各々に含む35サイクルを行う。

20

#### 【0687】

細胞 RNA の範囲内で内部コントロール分子に対してデータを標準化するために、本発明者らは、グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH) の細胞メッセンジャー RNA に対して RT-PCR を行う。GAPDH コピー数は、使用した細胞株において非常に安定である。GAPDH RT-PCR を、その HCV コピー数が決定される同じ正確な RNA サンプルに対して行う GAPDH プライマーおよび GAPDH プローブ、ならびにコピー数を決定するために用いられる基準は、ABI Pre-Developed TaqMan Assay Kit (カタログ番号 4310884E) に含まれる。HCV RNA/GAPDH RNA の比を使用して、HCV RNA 複製の阻害について評価される化合物の活性を算出する。

30

#### 【0688】

レプリコン含有 Huh-7 細胞株における HCV 複製の阻害剤としての化合物の活性 (細胞ベースのアッセイ)：Huh-11-7 細胞または Huh-9-13 細胞中の HCV レプリコン RNA レベルに対する特定の抗ウイルス化合物の効果を、化合物に曝された細胞対 0% 阻害コントロールおよび 100% 阻害コントロールに曝された細胞において、GAPDH (例えば、HCV/GAPDH の比) に対して標準化した HCV RNA の量を比較することによって決定した。具体的には、細胞を、96 ウェルプレートにウェル 1 つあたり  $5 \times 10^3$  個の細胞で播種し、そして (1) 1% DMSO (0% 阻害コントロール) を含む培地、(2) 培地/1% DMSO 中の 100 国際単位 (IU)/ml のインターフェロン- $\alpha$  2b または (3) 固定した濃度の化合物を含む培地/1% DMSO のいずれかと一緒にインキュベートした。次いで上に記載されるような 96 ウェルプレートを、37℃にて、3 日間 (一次スクリーニングアッセイ) または 4 日間 (IC50 測定) インキュベートした。% 阻害を、以下のように定義した： $\% \text{阻害} = [100 - ((S - C2) / (C1 - C2))] \times 100$ ；ここで S = サンプル中の HCV RNA コピー数/GAPDH RNA コピー数の比；C1 = 0% 阻害コントロール (培地/1% DMSO) における HCV RNA コピー数/GAPDH RNA コピー数；そして C2 = 100% 阻害コントロール (100 IU/ml インターフェロン- $\alpha$  2b) における HCV RNA コピー数/GAPDH RNA コピー数の比。

40

50

## 【0689】

上記阻害剤の用量反応曲線を、 $10 \mu\text{M}$ における特定の化合物の最も高い濃度によって始まり  $0.01 \mu\text{M}$  の最も低い濃度で終わる、ウェルに対する  $3 \log$  を上回る 3 倍希釈で、連続的に化合物を添加することによって作成する。さらなる希釈列（例えば、 $1 \mu\text{M} \sim 0.001 \mu\text{M}$ ）を、 $\text{IC}_{50}$  値がこの曲線の線形範囲にない場合に実施する。 $\text{IC}_{50}$  を、 $A = 100\%$  阻害値 ( $100 \text{ IU/ml}$  のインターフェロン- $\alpha 2b$ )、 $B = 0\%$  阻害コントロール値 (培地 /  $1\%$  DMSO)、および  $C = (B - A / 2) + A$  として定義されるような曲線の中点として、Microsoft Excel「XL Fit」を使用する IDBS Activity Base プログラムに基づいて決定する。A、B および C の値を、上に記載されるような 96 ウェルプレートの各ウェル中の各サンプルについて決定されるような HCV RNA / GAPDH RNA の比として表す。各プレートに関して、4 つのウェルの平均を使用して、 $100\%$  阻害値および  $0\%$  阻害値を規定した。

10

## 【0690】

(HIV-1 レプリコンアッセイ)

HIV-1 レプリコンに対するヌクレオシドアナログの阻害効果を、MAGI-CCR5 細胞におけるウイルス誘発性の感染病巣形成の阻害に起因し得る。簡単にいうと、MAGI-CCR5 細胞を、96 ウェルプレートにウェル 1 つあたり  $5 \times 10^4$  個の細胞で播種する。培養上清を、翌日に除去し、そしてウイルス (ウェル 1 つあたり約 300 の病変を形成する単位) を含む新鮮な培養培地および種々の濃度の試験化合物を各ウェルに添加する。ウイルス感染の 2 日後、この培養上清を、除去し、そして固定溶液 (リン酸緩衝化生理食塩水 [PBS] 中の  $1\%$  ホルムアミドおよび  $0.2\%$  グルタルアルデヒド) を各ウェルに添加する。この細胞を、室温にて 5 分間固定し、そして PBS によって 2 回洗浄する。X-Gal 染色溶液 (PBS 中に  $1 \text{ ml}$  あたり  $4 \text{ mM}$  フェロシアン化カリウム、 $4 \text{ mM}$  フェリシアン化カリウム、 $2 \text{ mM}$  塩化マグネシウム、および  $0.4 \text{ mg}$  の 5-ブromo-4-クロロ-3-インドリル-P-D-ガラクトピラノシド) を、各ウェルに添加し、そしてこの細胞を、 $37^\circ\text{C}$  にて 45 分間染色する。感染した (青色) 細胞の数を、顕微鏡で計測する。

20

## 【0691】

(ENV 媒介性膜融合アッセイ)

HIV-1 Env 媒介性膜融合に対する試験化合物の阻害効果を、P-D-ガラクトシダーゼレポーター遺伝子システムによって決定する。エフェクター細胞の調製のために、293T 細胞を、6 ウェルプレートにウェル 1 つあたり  $10^6$  個の細胞で播種する。培養上清を、翌日に除去し、そしてこれらの細胞を、 $0.6 \mu\text{g}$  の Env 発現ベクター、 $0.2 \mu\text{g}$  の HIV-1 Rev をコードする p-rev、および HIV-1 Tat をコードする  $1.0 \mu\text{g}$  の pSV2tat によって、リポフェクチン (Life Technologies) を用いてトランスフェクトする。6 時間のインキュベーション後、この混合物を、除去し、そしてこれらの細胞を、新鮮な培養培地と一緒に 2 日間インキュベートする。標的細胞の調製のために、MAGI-CCR5 細胞を、96 ウェルプレートにウェル 1 つあたり  $10^4$  個の細胞で播種する。培養上清を、翌日に除去し、そしてトランスフェクトした 293T 細胞 (ウェル 1 つあたり  $10^4$  個の細胞) を含む新鮮な培養培地および種々の濃度の試験化合物を各ウェルに添加する。この標的細胞懸濁物およびエフェクター細胞懸濁物を、 $37^\circ\text{C}$  にてインキュベートする。一晚インキュベートした後、Gal-Screen (Tropix、Foster City、Calif.) を、各ウェルに添加し、そしてこの混合物を、 $30^\circ\text{C}$  で 45 分間インキュベートする。各細胞中の P-D-ガラクトシダーゼ活性を、照度計 (Microlumet LB96P; Berthold、Wildbad、Germany) を用いて測定する。

30

40

## 【0692】

(ポケットペットにおける抗ウイルス活性)

以下の試験方法は、2 型単純ヘルペスウイルスに感染した動物が発症する病変の数およ

50

び重症度の検出のためのスクリーニングを記載する。

【0693】

雌ポケットペットを、その膣領域を乾いた綿棒によって清掃した後にメトキシフルラン (Pitman-Moore, Inc., Washington Crossing, N. J. から商品名 Metafane で入手可能) によって麻酔する。次いでこのポケットペットを、2 型単純ヘルペスウイルス株 333 (1 ml あたり 1 回に  $10^5$  のプラークを形成する単位) によって飽和させた綿棒によって膣内に感染させた。ポケットペットを、7 匹の動物からなる群 (各処置について 1 つの群およびコントロール (ビヒクル処置) として機能する 1 つの群) に割り当てる。本発明の化合物を、5 % の Tween 80 (Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, Wis. から入手可能なポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート) を含む水中に処方する。これらのポケットペットを、感染の 24 時間後から始めて、4 日間連続で 1 日 1 回経口的に処置する。

10

【0694】

抗ウイルス活性を、化合物処置したポケットペット対ビヒクル処置したポケットペットにおける病変の発症を比較することによって評価する。外側の病変を、以下の尺度を使用して、感染の 4、7、8 および 9 日後に記録する：0 — 病変無し、1 — 発赤および腫脹、2 — 少数の小さい小胞、3 — いくつかの大きな小胞、4 — 壊死を伴う大きな潰瘍、および 5 — 麻痺。各ポケットマウスの最大病変スコアを使用して、% 病変阻害を算出する。この % 病変阻害を、以下のように算出する：

20

【0695】

【化 124】

100 -  $\frac{\text{処置群の最大病変スコアの合計}}{\text{ビヒクル群の最大病変スコアの合計}} \times 100$

ビヒクル群の最大病変スコアの合計

本発明は、本発明の実施の現在好ましい様式を包含する特定の実施例に関して記載され、当業者は、本発明の精神および範囲に含まれる、上記のシステムおよび技術の多くのバリエーションおよび順列が存在することを認識する。

【0696】

以下の米国仮特許出願の各々は、その全体が本明細書中に参考として援用される：60/599,717 (2004 年 8 月 5 日出願)；60/599,592 (2004 年 8 月 5 日出願)；60/600,850 (2004 年 8 月 11 日出願)；60/603,001 (2004 年 8 月 19 日出願)；60,603,867 (2004 年 8 月 23 日出願)；60/612,070 (2004 年 9 月 21 日出願)；60/582,654 (2004 年 6 月 24 日出願)；60/614,963 (2004 年 9 月 21 日出願)；および 60/590,459 (2004 年 7 月 22 日出願)。

30

【0697】

(参考としての援用)

この文書全体を通して列挙される特許、特許出願、および定期刊行物の全ての内容は、あたかも本明細書中に完全に示されるように、参考として援用される。

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           | International application No<br>PCT/US2005/022769 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| INV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | A61K31/00                                                                                                                                                                                                                                | A61K31/517 | A61K45/06                                                             | A61P37/04 | A61P37/08                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                | A61P31/14  | A61P31/18                                                             | A61P31/22 | A61P11/06                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | A61P25/02                                                                                                                                                                                                                                |            |                                                                       |           |                                                   |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>A61K A61P                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)<br>EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                       |            |                                                                       |           | Relevant to claim No.                             |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 5 747 498 A (SCHNUR ET AL)<br>5 May 1998 (1998-05-05)<br>cited in the application<br><br>column 40, first compound mentioned<br>column 41, compound mentioned at line<br>43-44<br>claims 1-14<br>column 1, line 1 - column 3, line 46 |            |                                                                       |           | 1-4,7,<br>10,11,<br>14,15,<br>24-33,<br>37,38,45  |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | US 2004/047835 A1 (BIANCO JAMES A)<br>11 March 2004 (2004-03-11)<br><br>claim 1<br>paragraphs [0097], [0142]                                                                                                                             |            |                                                                       |           | 1-4,7,<br>10,11,<br>14,15,<br>24-33,<br>37,38,45  |
| -/-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| * Special categories of cited documents :<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier document but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                          |            |                                                                       |           |                                                   |
| Date of the actual completion of the international search<br><br>1 March 2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                          |            | Date of mailing of the international search report<br><br>21 06. 2006 |           |                                                   |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                          |            | Authorized officer<br><br>Bazzanini, R                                |           |                                                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/022769

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                             |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Relevant to claim No.                                       |
| X                                                    | <p>ADENIS A ET AL: "INHIBITEURS DES RECEPTEURS DU FACTEUR DE CROISSANCE EPIDERMIQUE ET CANCERS COLORECTAUX EGFR TARGETED AGENTS IN COLORECTAL CANCER" BULLETIN DU CANCER, EDITIONS SCIENTIFIQUES ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 90, no. SPEC ISS, 2003, pages S228-S232, XP009053002 ISSN: 0007-4551<br/>page S230, right-hand column, line 1 -<br/>page S231, left-hand column, last line<br/>Table on page S229<br/>abstract</p> <p>-----</p> | <p>1-4,7,<br/>10,11,<br/>14,15,<br/>24-33,<br/>37,38,45</p> |
| X                                                    | <p>MASS ROBERT D: "The HER receptor family: A rich target for therapeutic development." INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, vol. 58, no. 3, 1 March 2004 (2004-03-01), pages 932-940, XP008060823 ISSN: 0360-3016<br/>abstract<br/>page 934, right-hand column, paragraph 4 -<br/>page 937, left-hand column, paragraph 1<br/>table 1<br/>figure 4</p> <p>-----</p>                                               | <p>1-4,7,<br/>10,11,<br/>14,15,<br/>24-33,<br/>37,38,45</p> |
| X                                                    | <p>BONOMI P: "CLINICAL STUDIES WITH NON-IRESSA EGFR TYROSINE KINASE INHIBITORS" LUNG CANCER, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. SUPPL 1, 1 August 2003 (2003-08-01), pages S43-S48, XP001154843 ISSN: 0169-5002<br/>page S44, left-hand column, paragraph 3 -<br/>page S45, right-hand column, paragraph 1<br/>abstract</p> <p>-----</p>                                                                                                | <p>1-4,7,<br/>10,11,<br/>14,15,<br/>24-33,<br/>37,38,45</p> |
| X                                                    | <p>US 6 727 256 B1 (CARTER MALCOLM CLIVE ET AL) 27 April 2004 (2004-04-27)<br/>cited in the application<br/>claims 1,2,5<br/>column 35, lines 4-13<br/>example 29<br/>column 1, line 36 - column 2, line 35</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                               | <p>1,24</p>                                                 |
| X                                                    | <p>WO 02/16351 A (COR THERAPEUTICS, INC; KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD; PANDEY, ANJALI; SCA) 28 February 2002 (2002-02-28)<br/>cited in the application<br/>page 2, lines 7-28<br/>claims 1-12</p> <p>-----</p>                                                                                                                                                                                                                               | <p>1,24</p>                                                 |

-/--

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No  
 PCT/US2005/022769

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                       |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                        | Relevant to claim No. |
| X                                                    | WO 2004/026341 A (ORIENT CANCER THERAPY CO., LTD; YAGITA, AKIKUNI)<br>1 April 2004 (2004-04-01)<br>abstract<br>paragraphs [0009], [0010], [0056] - [0067], [0084]                                                                                                                                                         | 1,24                  |
| P,X                                                  | & EP 1 552 849 A (ORIENT CANCER THERAPY CO. LTD) 13 July 2005 (2005-07-13)<br>-----                                                                                                                                                                                                                                       | 1,24                  |
| X                                                    | WO 01/32651 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; HENNEQUIN, LAURENT, FRANCOIS,) 10 May 2001 (2001-05-10)<br>cited in the application<br>page 2, line 25 - page 6, line 18<br>claims 6,12<br>see third compound mentioned in claim 6 (also known as ZD6474)<br>page 22, lines 14-29<br>page 28, lines 22-25<br>----- | 1,24                  |
| X                                                    | WO 03/039551 A (ASTRAZENECA AB; ASTRAZENECA UK LIMITED; WEDGE, STEPHEN, ROBERT) 15 May 2003 (2003-05-15)<br>page 2, line 14 - page 4, line 5<br>-----                                                                                                                                                                     | 1,24                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2005/022769

**Box 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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

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

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.:  
1-4,7,10,11,14,15,24-33,37,38,45 (all partially)

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2005/ 022769

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-45 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

International Application No. PCT/US2005/022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-33,37,38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib alone for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

2. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33,34,37-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis

---

3. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33,34,37,38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein the viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

4. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33,34,37,38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

5. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33,34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

6. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-33,35-38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

7. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33-40,45 (all partially)

International Application No. PCT/US2005/022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of a compound of formula I selected from elrotinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

8. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33-38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

9. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33-38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

10. claims: 1-4,7,10,11,14,15,24-30,33,34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from elrotinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

11. claims: 1-6,10,16-19,24-33,37,38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib alone for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

12. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33,34,37-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

13. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33,34,37,38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein the viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

14. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33,34,37,38,43,45 (all partially)

International Application No. PCT/ US2005/ 022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of a compound of formula I selected from lapatinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

15. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33,34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib alone for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

16. claims: 1-6,10,16-19,24-33,35-38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

17. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

18. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33-38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein the viral infection is HCV, HIV, HSV.

---

19. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33-38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

20. claims: 1-6,10,16-19,24-30,33-38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from lapatinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

21. claims: 1,2,8-12,20-33,37,38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 alone for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

International Application No. PCT/US2005/022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

---

22. claims: 1,2,8-12,20-34,37-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 alone for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

23. claims: 1,2,8-12,20-34,37,38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 alone for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

24. claims: 1,2,8-12,20-34,37,38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 alone for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

25. claims: 1,2,8-12,20-34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 alone for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

26. claims: 1,2,8-12,20-33,35-38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

27. claims: 1,2,8-12,20-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

28. claims: 1,2,8-12,20-38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

International Application No. PCT/US2005/022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

29. claims: 1,2,8-12,20-38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518  
co-administered with another agent for modulating an immune  
response in a subject suffering from allergies.

---

30. claims: 1,2,8-12,20-38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from MLN-518  
co-administered with another agent for modulating an immune  
response in a subject suffering from asthma.

---

31. claims: 1-4,10,11,13,20,24-33,37,38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib alone  
for modulating an immune response in a subject in remission  
from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

32. claims: 1-4,10,11,13,20,24-34,37-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib alone  
for modulating an immune response in a subject suffering  
from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

33. claims: 1-4,10,11,13,20,24-34,37,38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib alone  
for modulating an immune response in a subject suffering  
from a viral infection, preferably wherein said viral  
infection is HCV, HIV, or HSV.

---

34. claims: 1-4,10,11,13,20,24-34,37,38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib alone  
for modulating an immune response in a subject suffering  
from allergies.

---

35. claims: 1-4,10,11,13,20,24-34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib alone  
for modulating an immune response in a subject suffering  
from asthma.

---

36. claims: 1-4,10,11,13,20,24-33,35-38,45 (all partially)

International Application No. PCT/ US2005/ 022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 219

Use of a compound of formula I selected from gefitinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

37. claims: 1-4,10,11,13,20,24-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

38. claims: 1-4,10,11,13,20,24-38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

39. claims: 1-4,10,11,13,20,24-38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

40. claims: 1-4,10,11,13,20,24-38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from gefitinib co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

41. claims: 1-3,10-12,20-33,37,38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 alone for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

42. claims: 1-3,10-12,20-34,37-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 alone for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

43. claims: 1-3,10-12,20-34,37,38,41,42,45 (all partially)

International Application No. PCT/US2005/022769

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 alone for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

44. claims: 1-3,10-12,20-34,37,38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 alone for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

45. claims: 1-3,10-12,20-34,37,38,44,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 alone for modulating an immune response in a subject suffering from asthma.

---

46. claims: 1-3,10-12,20-33,35-38,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject in remission from cancer or in the treatment of refractory cancer cells.

---

47. claims: 1-3,10-12,20-40,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from an autoimmune disease, preferably multiple sclerosis.

---

48. claims: 1-3,10-12,20-38,41,42,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from a viral infection, preferably wherein said viral infection is HCV, HIV, or HSV.

---

49. claims: 1-3,10-12,20-38,43,45 (all partially)

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474 co-administered with another agent for modulating an immune response in a subject suffering from allergies.

---

50. claims: 1-3,10-12,20-38,44,45 (all partially)

International Application No. PCT/ US2005/ 022769

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Use of a compound of formula I selected from ZD-6474  
co-administered with another agent for modulating an immune  
response in a subject suffering from asthma.

---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/022769

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| US 5747498                                | A                   | 05-05-1998                 | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| US 2004047835                             | A1                  | 11-03-2004                 | NONE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| US 6727256                                | B1                  | 27-04-2004                 | AP 1446 A 30-09-2005<br>AT 322491 T 15-04-2006<br>AT 270670 T 15-07-2004<br>AU 749549 B2 27-06-2002<br>AU 2278399 A 26-07-1999<br>BG 104668 A 30-04-2001<br>BR 9906904 A 17-10-2000<br>CA 2317589 A1 15-07-1999<br>CN 1292788 A 25-04-2001<br>DE 69918528 D1 12-08-2004<br>DE 69918528 T2 28-07-2005<br>EA 2455 B1 25-04-2002<br>EE 200000411 A 17-12-2001<br>WO 9935146 A1 15-07-1999<br>EP 1047694 A1 02-11-2000<br>ES 2221354 T3 16-12-2004<br>HK 1031883 A1 04-03-2005<br>HR 20000469 A1 30-06-2001<br>HU 0100941 A2 28-09-2001<br>JP 3390741 B2 31-03-2003<br>JP 2002500225 T 08-01-2002<br>JP 2002326990 A 15-11-2002<br>MA 26596 A1 20-12-2004<br>NO 20003561 A 11-09-2000<br>NZ 505456 A 30-06-2003<br>OA 11444 A 29-04-2004<br>PL 341595 A1 23-04-2001<br>PT 1047694 T 30-11-2004<br>SK 10502000 A3 06-08-2001<br>TR 200002015 T2 22-01-2001<br>TW 477788 B 01-03-2002<br>UA 66827 C2 15-12-2000<br>ZA 9900172 A 11-07-2000 |
| WO 0216351                                | A                   | 28-02-2002                 | AU 8544901 A 04-03-2002<br>BR 0113356 A 20-04-2004<br>CA 2426440 A1 28-02-2002<br>CN 1633431 A 29-06-2005<br>CZ 20030765 A3 18-08-2004<br>EA 5809 B1 30-06-2005<br>EP 1315715 A1 04-06-2003<br>HU 0302615 A2 29-12-2003<br>JP 2005501796 T 20-01-2005<br>MX PA03001359 A 13-12-2004<br>NO 20030747 A 14-04-2003<br>NZ 524461 A 24-12-2004<br>ZA 200301510 A 22-06-2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| WO 2004026341                             | A                   | 01-04-2004                 | AU 2003264488 A1 08-04-2004<br>EP 1552849 A1 13-07-2005<br>US 2006067947 A1 30-03-2006                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| EP 1552849                                | A                   | 13-07-2005                 | AU 2003264488 A1 08-04-2004<br>WO 2004026341 A1 01-04-2004                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2005/022769

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1552849                                | A                   | US 2006067947 A1           | 30-03-2006          |
| WO 0132651                                | A 10-05-2001        | AU 769222 B2               | 22-01-2004          |
|                                           |                     | AU 1288601 A               | 14-05-2001          |
|                                           |                     | BG 106659 A                | 31-03-2003          |
|                                           |                     | BR 0015203 A               | 16-07-2002          |
|                                           |                     | CA 2389767 A1              | 10-05-2001          |
|                                           |                     | CN 1387527 A               | 25-12-2002          |
|                                           |                     | CZ 20021526 A3             | 17-07-2002          |
|                                           |                     | EE 200200237 A             | 16-06-2003          |
|                                           |                     | HU 0203453 A2              | 28-05-2003          |
|                                           |                     | JP 3522727 B2              | 26-04-2004          |
|                                           |                     | JP 2003513089 T            | 08-04-2003          |
|                                           |                     | MX PA02004366 A            | 07-11-2002          |
|                                           |                     | NO 20022139 A              | 03-05-2002          |
|                                           |                     | NZ 518028 A                | 26-03-2004          |
|                                           |                     | PL 355942 A1               | 31-05-2004          |
|                                           |                     | SK 6122002 A3              | 09-01-2003          |
| WO 03039551                               | A 15-05-2003        | BR 0213906 A               | 31-08-2004          |
|                                           |                     | CA 2464758 A1              | 15-05-2003          |
|                                           |                     | CN 1612738 A               | 04-05-2005          |
|                                           |                     | EP 1446124 A1              | 18-08-2004          |
|                                           |                     | JP 2005511597 T            | 28-04-2005          |
|                                           |                     | MX PA04004355 A            | 11-08-2004          |
|                                           |                     | US 2005043395 A1           | 24-02-2005          |
|                                           |                     | ZA 200403455 A             | 29-08-2005          |

フロントページの続き

| (51)Int.Cl.              | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 25/00 (2006.01)  | A 6 1 P 25/00  |             |
| A 6 1 P 1/04 (2006.01)   | A 6 1 P 1/04   |             |
| A 6 1 P 31/18 (2006.01)  | A 6 1 P 31/18  |             |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01)  | A 6 1 P 31/12  |             |
| A 6 1 P 37/00 (2006.01)  | A 6 1 P 37/00  |             |
| A 6 1 P 37/04 (2006.01)  | A 6 1 P 37/04  |             |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1       |
| A 6 1 P 37/08 (2006.01)  | A 6 1 P 37/08  |             |
| A 6 1 P 11/06 (2006.01)  | A 6 1 P 11/06  |             |
| C 0 7 D 239/94 (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 0 7       |
| C 0 7 D 405/04 (2006.01) | A 6 1 P 43/00  | 1 2 1       |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | C 0 7 D 239/94 |             |
|                          | C 0 7 D 405/04 |             |
|                          | C 0 7 D 401/12 |             |

- (31)優先権主張番号 60/599,717  
 (32)優先日 平成16年8月5日(2004.8.5)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/599,592  
 (32)優先日 平成16年8月5日(2004.8.5)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/600,850  
 (32)優先日 平成16年8月11日(2004.8.11)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/603,001  
 (32)優先日 平成16年8月19日(2004.8.19)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/603,867  
 (32)優先日 平成16年8月23日(2004.8.23)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/612,070  
 (32)優先日 平成16年9月21日(2004.9.21)  
 (33)優先権主張国 米国(US)  
 (31)優先権主張番号 60/614,963  
 (32)優先日 平成16年9月30日(2004.9.30)  
 (33)優先権主張国 米国(US)

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,L T,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

- (72)発明者 バリアンテ, ニコラス  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 94608-2916, エミリービル, ホートン ストリート 4560, エム/エス アール338

(72)発明者 シュー, フェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94608-2916, エミリービル, ホートン ストリート 4560, エム/エス アール338

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB01 BB08 CC31 CC75 DD10 DD31 EE01

4C084 AA14 AA19 MA02 NA14 ZA01 ZA621 ZA681 ZB021 ZB071 ZB091

ZB131 ZB221 ZB261 ZB331 ZC021 ZC551 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC46 BC50 BC73 GA02 GA07 GA09 GA12 MA01

MA02 MA04 NA14 ZA01 ZA62 ZA68 ZB02 ZB07 ZB09 ZB13

ZB22 ZB26 ZB33 ZC02 ZC55 ZC75