

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-546806

(P2022-546806A)

(43)公表日 令和4年11月9日(2022.11.9)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/23 (2006.01)	A 6 1 K	31/23	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	38/05 (2006.01)	A 6 1 K	38/05	4 C 0 8 5	
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39	4 C 2 0 6	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	N	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全165頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-513248(P2022-513248)	(71)出願人	517322204		
(86)(22)出願日	令和2年9月4日(2020.9.4)		アクセリア オンコロジー ピーティーワ		
(85)翻訳文提出日	令和4年4月20日(2022.4.20)		イ リミテッド		
(86)国際出願番号	PCT/AU2020/050932		オーストラリア, メルボルン ヴィクト		
(87)国際公開番号	WO2021/042171		リア 3 0 0 0, クイーン ストリート		
(87)国際公開日	令和3年3月11日(2021.3.11)		3 1, レベル 9		
(31)優先権主張番号	2019903262	(74)代理人	100107456		
(32)優先日	令和1年9月4日(2019.9.4)		弁理士 池田 成人		
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(74)代理人	100162352		
			弁理士 酒巻 順一郎		
(31)優先権主張番号	2019904864	(74)代理人	100123995		
(32)優先日	令和1年12月20日(2019.12.20)		弁理士 野田 雅一		
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)	(72)発明者	ディメイソン, クリストフ		
			オーストラリア, 3 0 0 0 ヴィクトリ		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		ア州, メルボルン, クイーン ストリ		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 癌免疫療法

(57)【要約】

癌の治療及び／又は予防のための方法、化合物、組成物及びキットが提供される。特に、T L R 2 アゴニスト、例えば、ジパルミトイル-S-グリセリル-システイン (P a m 2 C y s) 及びポリエチレングリコール (P E G) のコンジュゲート、より特に、P a m 2 C y s-S e r-P E G 化合物、及び免疫刺激剤、例えば、抗P D-1、抗P D L-1、抗P L-1、又は抗C T L A-4免疫治療薬の投与を含む、癌の治療のための方法が提供される。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を対象に投与し、それによって、前記対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法。

【請求項 2】

免疫刺激剤を投与されたか、又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニストを前記対象に投与し、それによって、前記対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法。

10

【請求項 3】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、
－癌の治療のために免疫刺激剤を投与されたか、又は投与されている、癌を有する対象を特定する工程、
－前記対象が前記免疫刺激剤に反応するかどうかを評価する工程、
－前記対象が前記免疫刺激剤に反応しない場合、治療有効量の T L R 2 アゴニストを前記対象に投与し、
それによって、前記対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法。

【請求項 4】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、
－癌を有し、免疫刺激剤を含む治療に反応しない対象を特定する工程、
－治療有効量の T L R 2 アゴニストを、前記対象に投与し、
それによって、前記対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法。

20

【請求項 5】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、
－癌を有する対象を特定する工程；及び
－治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を、前記対象に投与し、
それによって、前記対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法。

30

【請求項 6】

癌を有する対象の生存率を高める方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する前記対象の生存率を高めることを含む方法。

【請求項 7】

癌を有する対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を対象に投与し、それによって、癌を有する前記対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法。

40

【請求項 8】

癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を対象に投与し、それによって、癌を有する前記対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法。

【請求項 9】

前記方法が、肺への転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、
－転移可能な腫瘍を有する対象を特定すること；及び

50

ー治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、前記対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法。

【請求項 1 1】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための薬剤の調製における、T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤の使用。

【請求項 1 2】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための、T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤の使用。

【請求項 1 3】

前記免疫刺激剤が、細胞免疫療法、腫瘍溶解性ウイルス、癌ワクチン、T 細胞エンゲージャ、二重特異性 T 細胞エンゲージャ及びチェックポイント阻害剤からなる群から選択される、請求項 1 ～ 1 2 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 1 4】

前記免疫刺激剤が、チェックポイント阻害剤である、請求項 1 3 に記載の方法又は使用。

【請求項 1 5】

前記チェックポイント阻害剤が、好ましくは抗体の形態の、P D - 1、P D - L 1 又は C T L A - 4 チェックポイント阻害剤である、請求項 1 4 に記載の方法又は使用。

【請求項 1 6】

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1 抗体である、請求項 1 5 に記載の方法又は使用。

【請求項 1 7】

前記癌が、乳癌、大腸癌、腺癌、中皮腫、膀胱癌、前立腺癌、胚細胞癌、肝細胞癌／胆管癌、神経内分泌癌、下垂体腫瘍、小円形細胞腫瘍、扁平上皮細胞癌、黒色腫、異型線維黄色腫、セミノーマ、非セミノーマ、間質性ライディッヒ細胞腫、セルトリ細胞腫、皮膚腫瘍、腎臓腫瘍、精巣腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胃腫瘍、口腔腫瘍、膀胱腫瘍、骨腫瘍、線維肉腫、頸部腫瘍、食道腫瘍、喉頭腫瘍、肝臓腫瘍、肺腫瘍、膈腫瘍又はウィルムス腫瘍からなる群から選択され、好ましい実施形態において、前記癌が、黒色腫又は結腸癌である、請求項 1 ～ 1 6 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 1 8】

前記癌が、黒色腫、乳癌、線維肉腫又は結腸癌である、請求項 1 7 に記載の方法又は使用。

【請求項 1 9】

前記 T L R 2 アゴニストが、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含む組成物中で投与される、請求項 1 ～ 1 8 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 0】

前記組成物が、T L R 2 アゴニスト、免疫刺激剤及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤からなる、請求項 1 9 に記載の方法又は使用。

【請求項 2 1】

前記 T L R 2 アゴニストが、脂質、ペプチドグリカン、リポタンパク質又はリポ多糖を含む、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 2】

前記 T L R 2 アゴニストが、P a m₂ C y s - S e r - P E G を含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 3】

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1 抗体であり、前記 T L R 2 アゴニストが、P a m₂ C y s - S e r - P E G を含む、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 4】

前記 T L R 2 アゴニストが、パルミトイル、ミリストイル、ステアロイル、ラウロイル、オクタノイル、又はデカノイルを含む、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 5】

前記 T L R 2 アゴニストが、P a m 2 C y s、P a m 3 C y s、S t e 2 C y s、L a u 2 C y s、及び O c t 2 C y s からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 6】

前記 T L R 2 アゴニストが、P a m 2 C y s を含む、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

10

【請求項 2 7】

前記化合物が、T L R 2 アゴニスト及び可溶化剤を含む、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 2 8】

前記 T L R 2 アゴニスト及び可溶化剤が、結合される、請求項 2 7 に記載の方法又は使用。

【請求項 2 9】

前記可溶化剤が、正又は負荷電基を含むか又はそれからなる、請求項 2 7 又は 2 8 に記載の方法又は使用。

【請求項 3 0】

前記荷電基が、分枝鎖状又は直鎖状ペプチドである、請求項 2 9 に記載の方法又は使用。

20

【請求項 3 1】

前記正荷電基が、少なくとも 1 つの正荷電アミノ酸、好ましくは、アルギニン又はリジン残基を含む、請求項 2 9 に記載の方法又は使用。

【請求項 3 2】

前記負荷電基が、少なくとも 1 つの負荷電アミノ酸、好ましくは、グルタメート又はアスパルテートを含む、請求項 2 9 に記載の方法又は使用。

【請求項 3 3】

前記分枝鎖状又は直鎖状ペプチドが、R 4、H 4、H 8 又は E 8 である、請求項 3 0 に記載の方法又は使用。

30

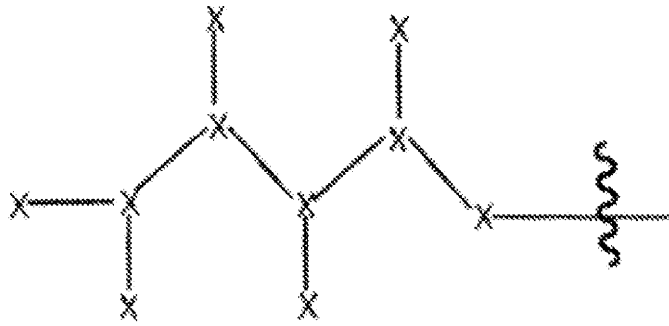
【請求項 3 4】

前記分枝鎖状ペプチドが、

40

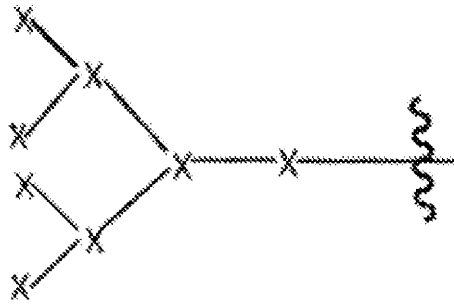
50

【化 1】



10

又は



20

を含む、請求項 30 に記載の方法又は使用。

【請求項 35】

前記可溶化剤が、ポリエチレングリコール（PEG）又は R4 を含む、請求項 27 に記載の方法又は使用。

【請求項 36】

前記可溶化剤が、ポリエチレングリコール（PEG）及び R4 を含む、請求項 27 に記載の方法又は使用。

30

【請求項 37】

前記 PEG が、PEG₁₁ 又は PEG₁₂ である、請求項 35 又は 36 に記載の方法又は使用。

【請求項 38】

前記 TLR2 アゴニストが、式（I）：



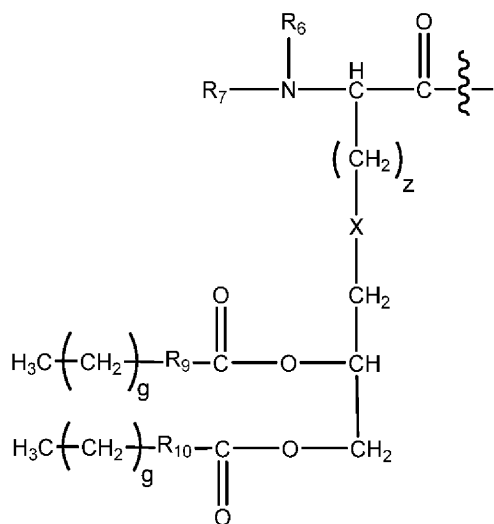
（I）

（式中、A が、A1 及び A2：

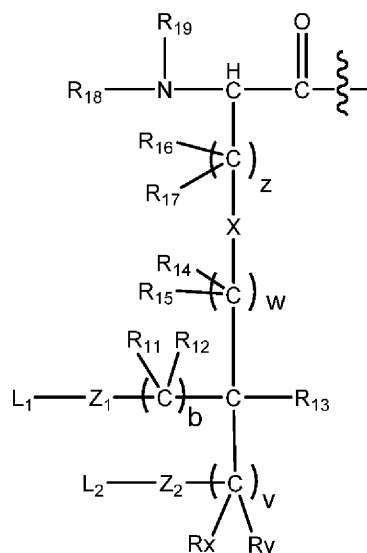
40

50

【化 2】



A1



A2

10

から選択される部分を含むか又はそれからなり、式中、

各 z が、独立して、1又は2から選択され；

各 X が、独立して、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

部分 A 1 において：

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17又は18であり；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

部分 A 2 において：

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7の整数であり、 v が、0～5、例えば2～5の整数であり、ただし：

b 、 v 、及び w の合計が、少なくとも3であり；

b 及び w の合計が、0～7であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A 2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A 2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換され；

Y が、

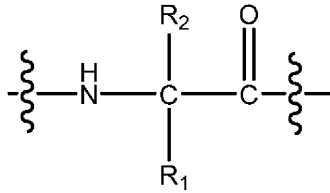
20

30

40

50

【化 3】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OPO(OH)_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ 及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、前記アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

10

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

B が、ポリエチレングリコール (PEG) を含むか又はそれからなる)

の化合物、

又はその薬学的に許容される塩若しくはプロドラッグである、請求項 1 ～ 34 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項 39】

前記化合物が、部分構造 $A1Y'$ 又は $A2Y'$ ：

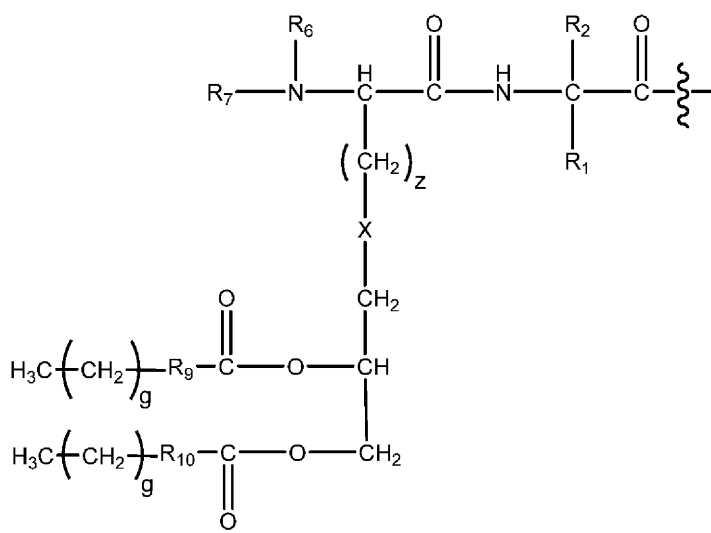
20

30

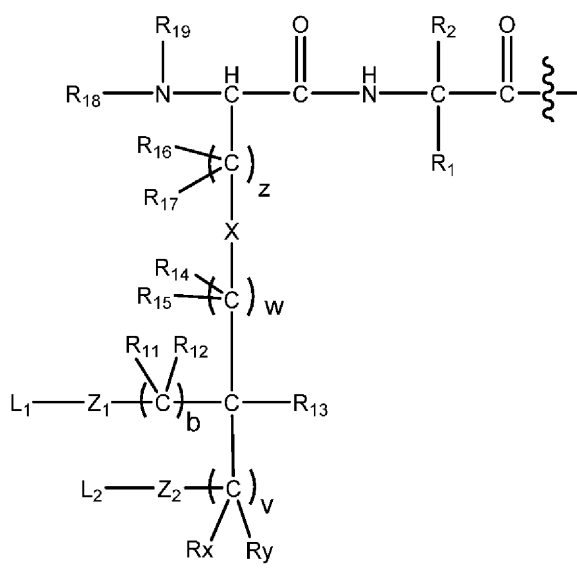
40

50

【化 4】



10



20

30

(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、前記アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_6 及び R_7 が、独立して、 H 、直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ からなる群から選択され；

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

40

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は単結合からなる群から選択され；
 z が、1 又は 2 であり；

X が、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から選択され；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、 v が、0～5 の整数であり、ただし；

b 、 v 、及び w の合計が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の合計が、0～7 であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NRC}(=$

50

○) $O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

b 、 v 、 w 、及び z の各場合における R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、 H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、 H 、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A_2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A_2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換され；

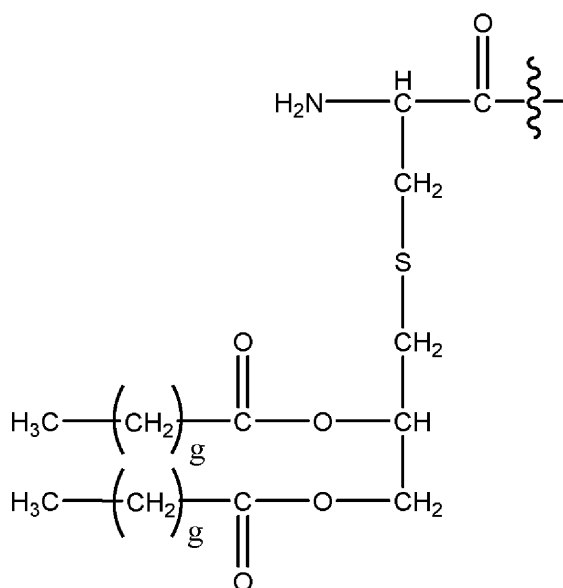
A_1Y' 又は A_2Y' が、ポリエチレングリコール（PEG）に共有結合される）を含むか又はそれからなり、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法又は使用。

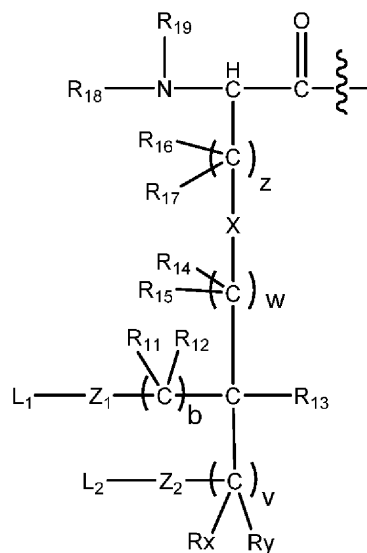
【請求項40】

前記TLR2アゴニストが、 A_1' 及び A_2 及びPEGから選択される部分Aを含む化合物（ここで、前記部分A及びPEGが、グリシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホスホセリン、アスパラギン若しくはグルタミン残基、又はグルタミン残基のエステルによって結合され、

【化5】



A1'



A2

式中：

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17又は18であり、

各 z が、独立して、1又は2から選択され；

各 X が、独立して、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7の整数であり、 v が、0～5、例えば2～5の

整数であり、ただし：

b、v、及びwの合計が、少なくとも3であり；

b及びwの合計が、0～7であり；

Z₁及びZ₂がそれぞれ、独立して、-O-、-NR-、-S-、S(=O)、-S(=O)₂-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NRC(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)O-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、及び-NRC(=O)NR-からなる群から選択され；

R₁₁、R₁₂、R_x、R_y、R₁₄、R₁₅、R₁₆、及びR₁₇がそれぞれ、独立して、H又はC₁～C₆脂肪族であり；

R、R₁₃及びR₁₈がそれぞれ、独立して、H又はC₁～C₆脂肪族であり；

R₁₉が、H、C₁～C₆脂肪族、アミノ保護基、L₃-C(=O)-、又はA₂であり；

L₁及びL₂がそれぞれ、独立して、C₅～C₂₁脂肪族又はC₄～C₂₀ヘテロ脂肪族であり；

L₃が、C₁～C₂₁脂肪族又はC₂～C₂₀ヘテロ脂肪族であり；

A₂が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、R、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R_x、R_y、L₁、L₂、及びL₃のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換される）

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項1～34のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項41】

前記TLR2アゴニストが、式(VIII)：

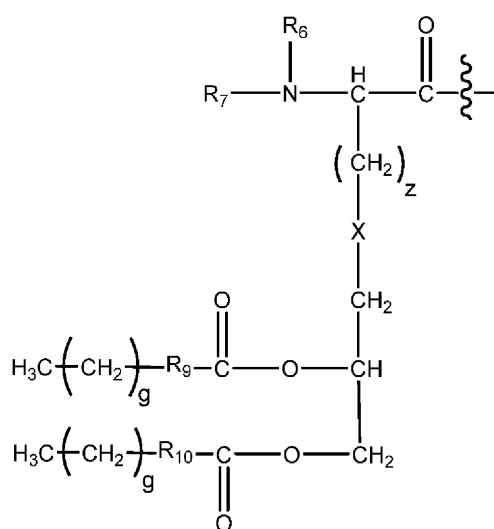
A-Y-NH-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂-O)_n-[(CH₂)_m-CO-L]_qR₃

(VIII)

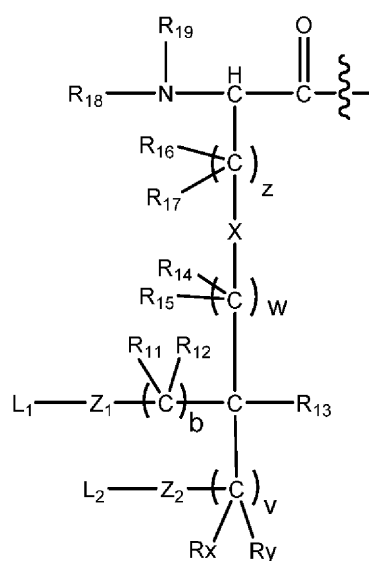
(式中、

Aが、A₁及びA₂

【化6】



A1



A2

から選択される部分であり、
式中、

10

20

30

40

50

各 z が、独立して、1 又は 2 から選択され；

各 X が、独立して、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

部分 A 1 において；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

部分 A 2 において；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、 v が、0～5、例えば 2～5 の整数であり、ただし；

b 、 v 、及び w の合計が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の合計が、0～7 であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A_2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

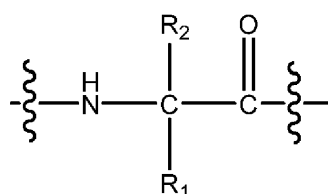
L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A_2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換され；

Y が、

【化 7】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(C_1 \sim C_6)OH$ 、 $-CH_2OPO(OH)_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ 及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、前記アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

R_8 が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

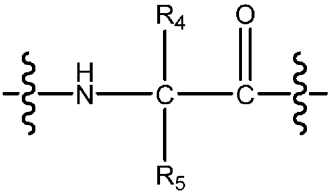
R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

n が、3～100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；
q = 1 である場合、R₃ は、－NH₂ 又は－OH であり；
q = 0 である場合、R₃ は H であり；
L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：
【化 8】



10

で表され、
式中、R₄ が H であり；
R₅ が、前記アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である）
の化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか一項に記載の方法又は使用。
【請求項 4 2】
前記 T L R 2 アゴニストが、以下の表：
【表 1】

20

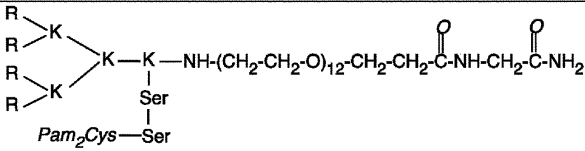
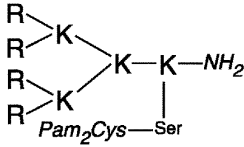
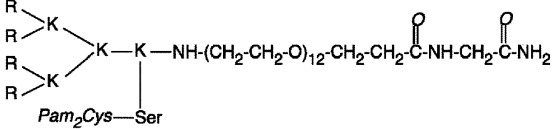
化合物構造	化合物名
	001

30

40

50

【表 2】

	002
$Pam_2Cys-Ser-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_{12}-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	003
$Pam_2Cys-Ser-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys$	004
$Pam_2Cys-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys$	005
$Pam_2Cys-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_{12}-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	A101 / 化合物1
	007
	008

10

20

30

40

50

【表 3】

$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	009
$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_6\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	010
$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A105
$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A106
$\text{Pam2Cys-Ser(PO)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A104
$\text{Pam2Cys-homoSer-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A103
$\text{Pam2Cys-Thr-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A102
$\text{CH}_3\text{-NH-CH-C(=O)-NH-CH-C(=O)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$ CH_2 S CH_2 $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-CH}$ $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-CH}_2$ CH_2 OH	A109

10

20

30

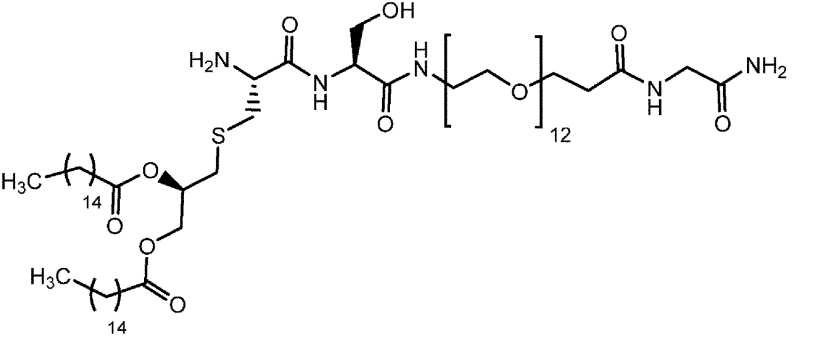
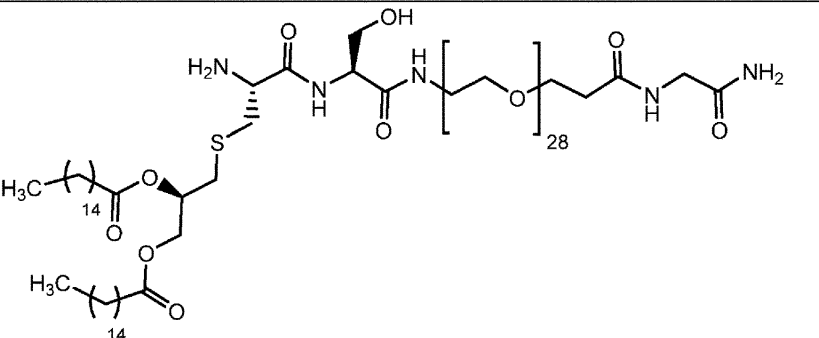
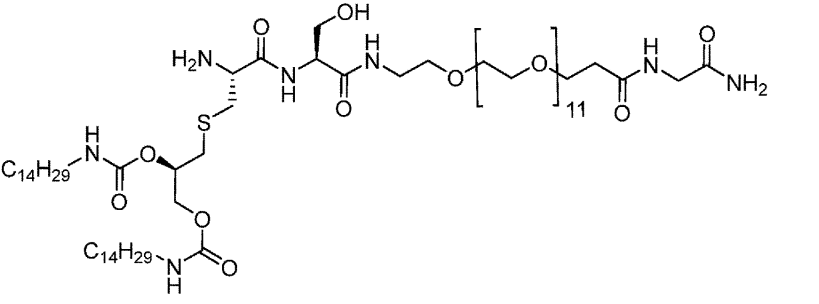
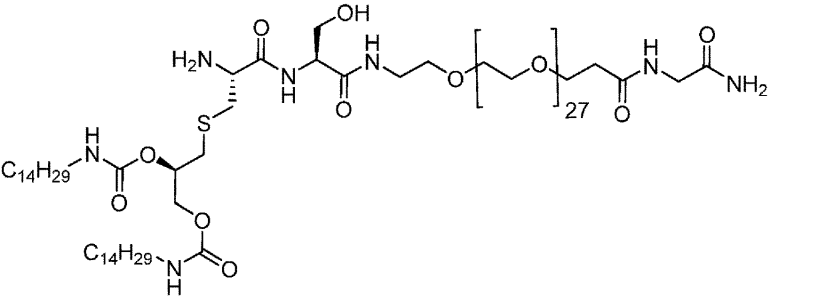
40

50

$ \begin{array}{c} \text{NH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{C}'\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \begin{array}{cc} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & \\ \text{OH}_2 & \text{OH} \\ & \\ \text{S} & \\ & \\ \text{CH}_2 & \end{array} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{C}'\text{H} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A110
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \begin{array}{cc} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & \\ \text{S} & \text{OH} \\ & \\ \text{CH}_2 & \end{array} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A111
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \begin{array}{cc} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & \\ \text{S} & \text{OH} \\ & \\ \text{CH}_2 & \end{array} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A112
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{N}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \begin{array}{cc} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & \\ \text{S} & \text{OH} \\ & \\ \text{CH}_2 & \end{array} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A113
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}_2 \\ \begin{array}{cc} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ & \\ \text{OH} & \text{OH} \\ & \\ \text{S} & \\ & \\ \text{CH}_2 & \end{array} \\ \text{O}=\text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A114

40

【表 5】

	A107
	A108
	A115
	A116

10

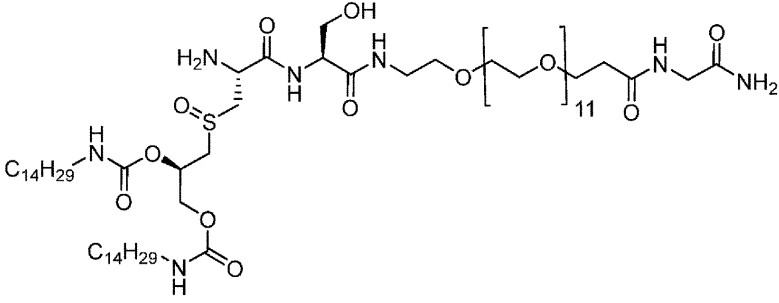
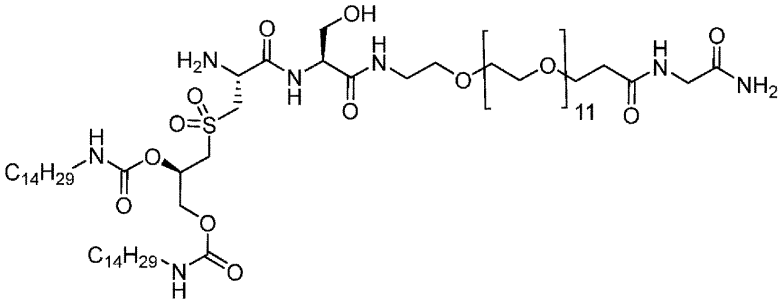
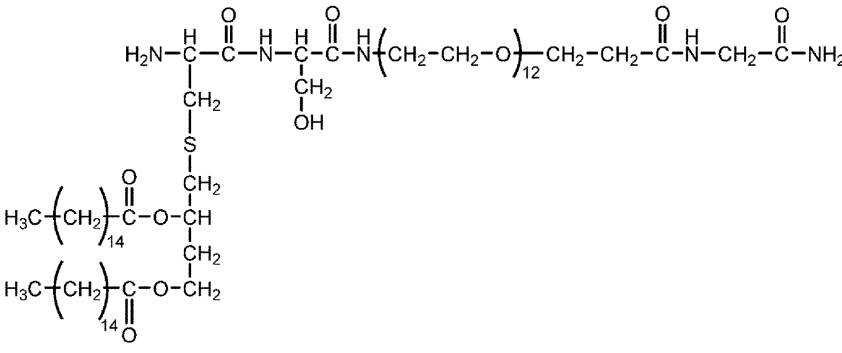
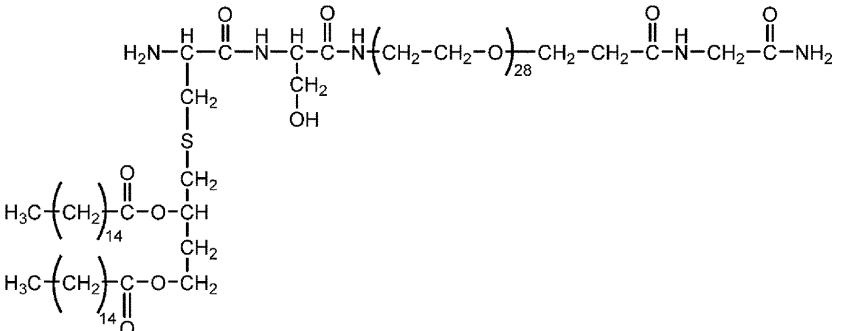
20

30

40

50

【表 6】

	A117
	A118
	A201
	A202

10

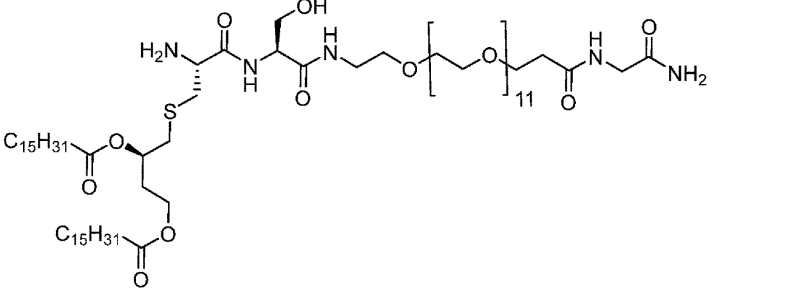
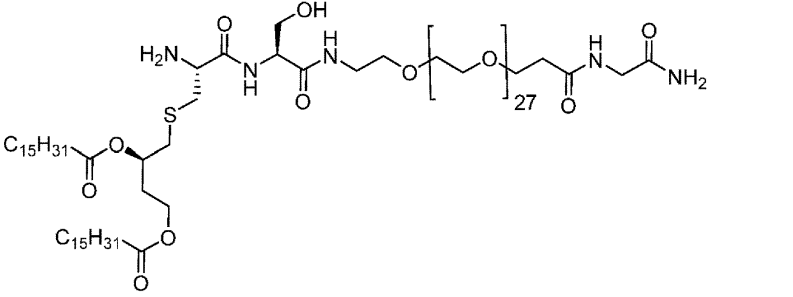
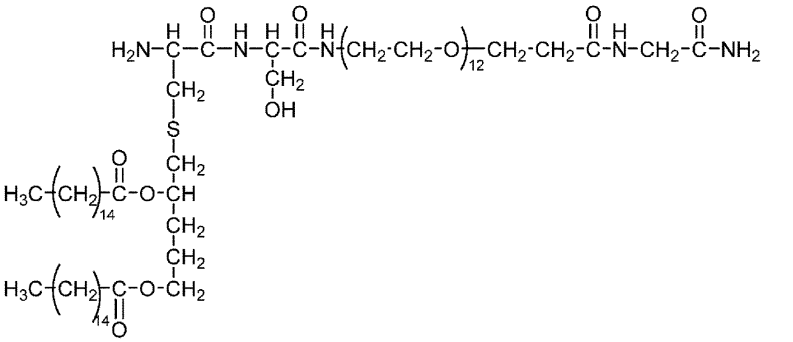
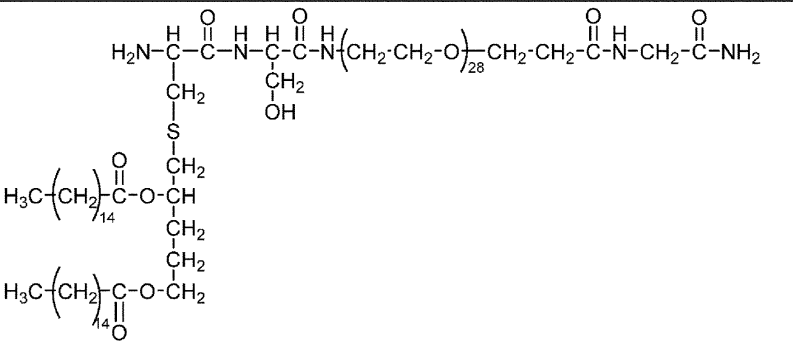
20

30

40

50

【表 7】

	A203
	A204
	A205
	A206

10

20

30

40

50

10

20

30

40

10

20

30

40

50

【表 10】

Chemical structure A214: A complex molecule featuring a poly(ethylene glycol) chain with terminal amide groups, a central amide linkage, and two long-chain fatty acid esters (C₁₄) attached via a sulfur atom.	A214
Chemical structure A215: A molecule with a central amide linkage, a poly(ethylene glycol) chain, and two long-chain fatty acid esters (C₁₄) attached via a sulfur atom.	A215
Chemical structure A216: A molecule with a central amide linkage, a poly(ethylene glycol) chain, and two long-chain fatty acid esters (C₁₄) attached via a sulfur atom.	A216
Chemical structure A217: A molecule with a poly(ethylene glycol) chain, a central amide linkage, and two long-chain fatty acid esters (C₁₃) attached via a sulfur atom.	A217

10

20

30

40

50

【表 1 1】

$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A218
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_{11}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A219
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-[\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}]_{27}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A220
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{OH} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_2)-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A221

10

20

30

40

50

【表 1 2】

The structure shows a linear polymer chain starting from a primary amine group (H_2N) attached to a carbon atom. This carbon is part of a repeating unit containing a carbonyl group (C=O) and a methylene group (CH_2). The chain continues through another carbonyl-containing unit and a hydroxymethyl group (CH_2OH) before reaching a terminal carboxylic acid group (COOH). A side chain branches off from the first carbon atom, consisting of a thioether linkage (-S-) followed by a methylene group (CH_2), which connects to a chiral center. This chiral center is also bonded to a hydrogen atom (H) and two long-chain alkyl ester groups, each represented as $\text{H}_3\text{C}(\text{CH}_2)_{14}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$.	A222
This structure is similar to A222, but the spacer between the thioether group and the chiral center consists of a single methylene group (CH_2) instead of two.	A223
This structure is similar to A222, but the spacer between the thioether group and the chiral center consists of three methylene groups ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) instead of two.	A224
This structure is similar to A222, but the spacer between the thioether group and the chiral center consists of four methylene groups ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) instead of two.	A225

10

20

30

40

50

【表 1 3】

	A226
	A227
	A228

10

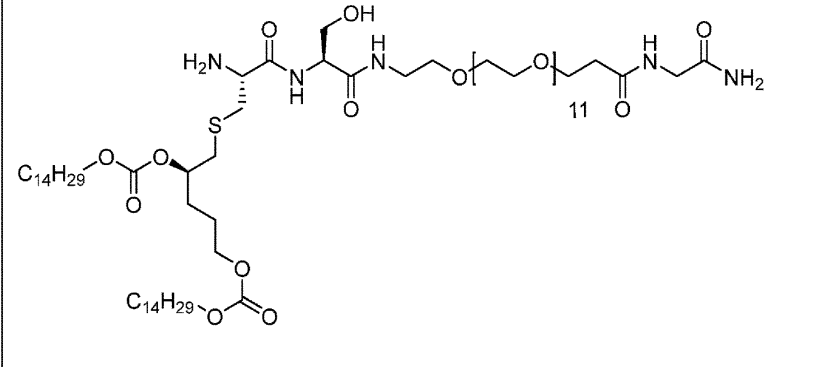
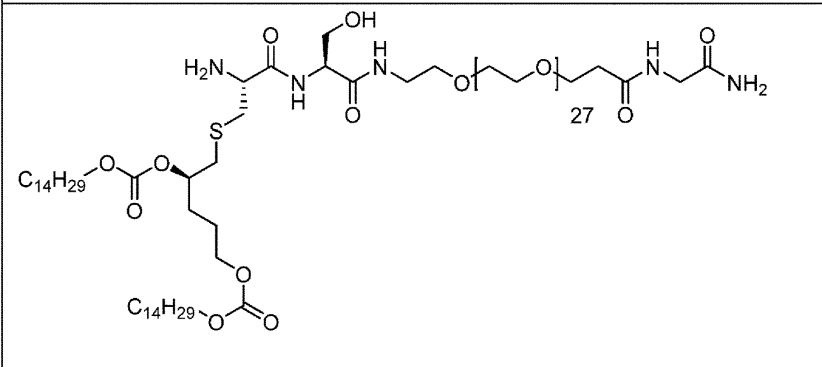
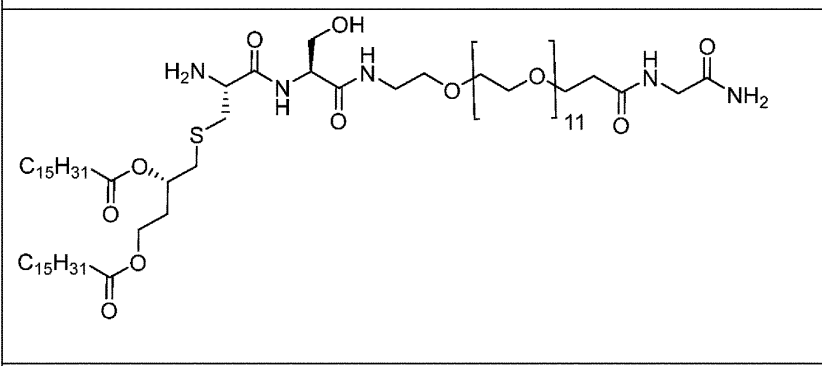
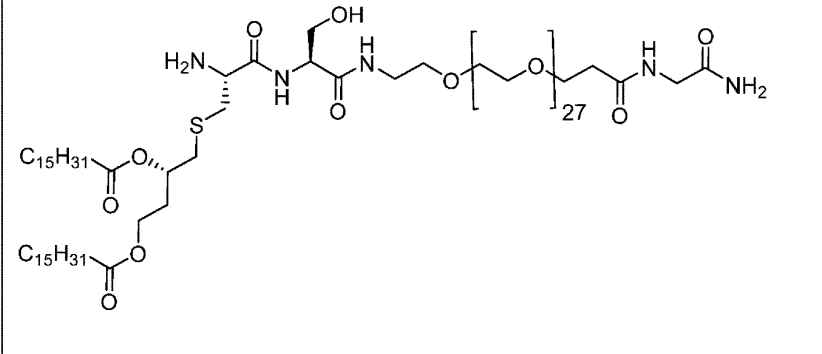
20

30

40

50

【表 1 4】

	A229
	A230
	A231
	A232

から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである、請求項 1～3 4 のいずれか一項に記載の方法又は使用。

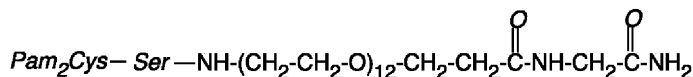
【請求項 4 3】

欠番

【請求項 4 4】

前記 T L R 2 アゴニストが、下式：

【化 9】

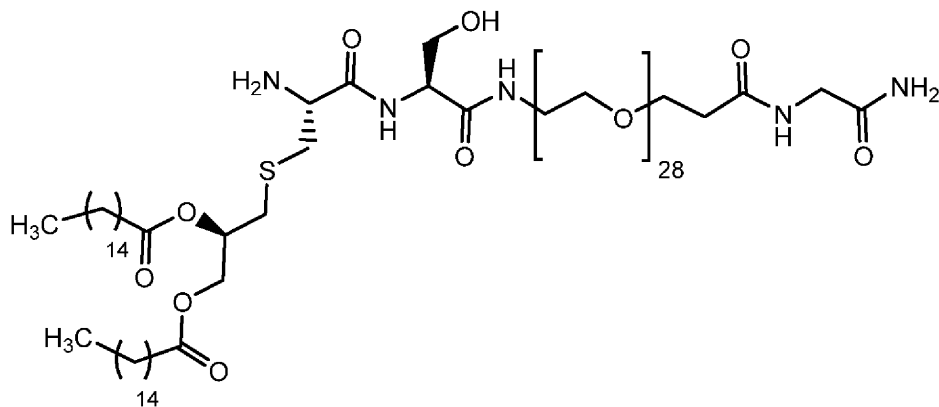


によって定義され、前記免疫刺激剤が、PD-1、PD-L1又はCTLA-4抗体である、請求項43に記載の使用の方法。

【請求項45】

前記TLR2アゴニストが、下式：

【化10】



によって定義され、前記免疫刺激剤が、PD-1、PD-L1又はCTLA-4抗体である、請求項43に記載の使用の方法。

【請求項46】

前記TLR2アゴニストが、Pam3Cysでない、請求項1～45のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項47】

前記治療有効量のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤が、1日1回投与される、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項48】

前記治療有効量のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤が、週に1回投与される、請求項1～46のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項49】

前記治療有効量のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤が、前記対象への静脈内投与に好適である、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項50】

前記治療有効量のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤が、好ましくは吸入による気道への投与に好適である、請求項1～48のいずれか一項に記載の方法又は使用。

【請求項51】

免疫刺激剤と組み合わせた、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることに使用するためのTLR2アゴニスト。

【請求項52】

TLR2アゴニストと組み合わせた、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることに使用するための免疫刺激剤。

【請求項53】

免疫刺激剤と組み合わせた、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることにおける、TLR2アゴニストの使用。

【請求項54】

10

20

30

40

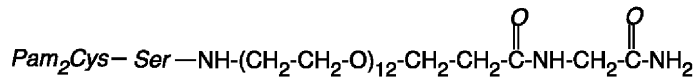
50

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることに使用するための、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を含む医薬組成物。

【請求項 5 5】

前記 T L R 2 アゴニストが、下式：

【化 1 1】



10

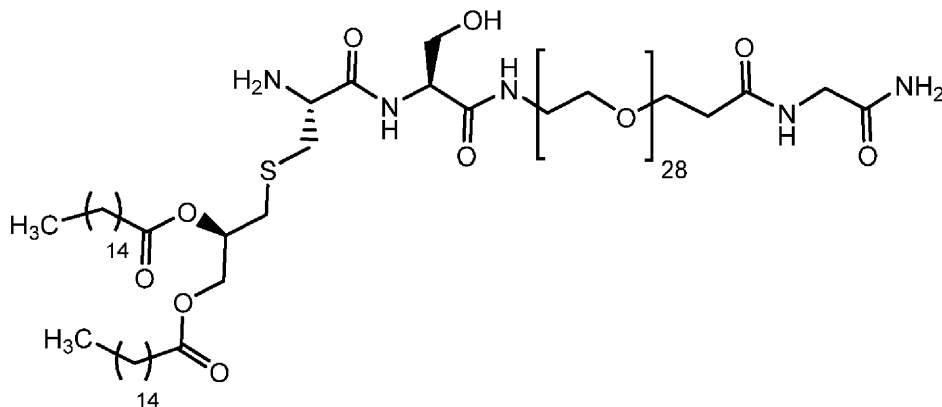
(Pam₂Cys-Ser-PEG)

によって定義される Pam₂Cys-Ser-PEG であり、前記免疫刺激剤が、PD-1、PD-L1 又は CTLA-4 抗体である、請求項 5 1 に記載の T L R 2 アゴニスト、請求項 5 2 に記載の免疫刺激剤、請求項 5 3 に記載の使用又は請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 6】

前記 T L R 2 アゴニストが、下式：

【化 1 2】



30

によって定義され、前記免疫刺激剤が、PD-1、PD-L1 又は CTLA-4 抗体である、請求項 5 1 に記載の T L R 2 アゴニスト、請求項 5 2 に記載の免疫刺激剤、請求項 5 3 に記載の使用又は請求項 5 4 に記載の組成物。

【請求項 5 7】

前記治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤が、好ましくは吸入による、前記対象の気道への投与に好適である、請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の T L R 2 アゴニスト、免疫刺激剤、使用又は医薬組成物。

40

【請求項 5 8】

前記組成物が、点鼻スプレー又は点鼻薬として製剤化される、請求項 5 7 に記載の T L R 2 アゴニスト、免疫刺激剤、使用又は医薬組成物。

【請求項 5 9】

前記 T L R 2 アゴニストが、前記対象における前記免疫刺激剤の有効性を改善する、請求項 1 ～ 5 8 のいずれか一項に記載の方法、使用、T L R 2 アゴニスト、免疫刺激剤又は医薬組成物。

【請求項 6 0】

前記 T L R 2 アゴニストが、前記対象の生存期間を改善し、腫瘍増殖を低下させ、及び

50

／又は腫瘍の転移を減少させる、請求項 59 に記載の方法、使用、T L R 2 アゴニスト、免疫刺激剤又は医薬組成物。

【請求項 61】

対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための、請求項 13 ～16 又は 19 ～46 のいずれか一項に記載の T L R 2 アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤を含むキット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、オーストラリア仮特許出願第 2019903262 号（2019 年 9 月 4 日に出願された）及びオーストラリア仮特許出願第 2019904864 号（2019 年 12 月 20 日に出願された）の優先権を主張するものである。A U 2019903262 号及び A U 2019904864 号のそれぞれの全内容が、参照により本明細書に援用される。

【0002】

〔発明の分野〕

本発明は、治療及び／又は予防のための方法、化合物、組成物及びキットに関する。一態様において、本発明は、癌の治療及び／又は予防のための免疫療法の使用に関する。

【0003】

〔発明の背景〕

免疫療法は、癌細胞の増殖及び転移を遅らせるその能力のため、及び免疫系が、存在する癌細胞を破壊するのを助けることによって、癌の治療に有望であることが示されている。免疫療法は、抗原提示細胞、T 細胞、若しくは自然免疫細胞の刺激によって免疫系を高めるか若しくは強化することによって、阻害経路を調節することによって腫瘍環境における免疫抑制を低減することによって、及び／又は適応若しくは自然免疫応答を促進することによって、免疫系を助けることができる。

【0004】

免疫療法の例は、チェックポイント阻害剤である。米国食品医薬品局（U S F o o d a n d D r u g A d m i n i s t r a t i o n）（F D A）によって現在承認されているチェックポイント阻害剤は、細胞傷害性 Tーリンパ球関連タンパク質 4（C T L Aー4）、プログラム細胞死受容体 1（P Dー1）、又はプログラム細胞死リガンド 1（P DーL 1）を標的とする。このようなチェックポイント阻害剤は、癌細胞からの免疫回避を防止することによって作用する。最初に承認された薬剤である、イピリムマブは、転移性黒色腫のために 2011 年に F D A 販売承認を受けた。イピリムマブ以来、さらに 5 つのチェックポイント阻害薬が、合計で 14 の異なる適応症のために承認されている。

【0005】

2015 ～2017 年の間に、P Dー1 及び P DーL 1 阻害剤を用いた臨床試験の数は、ほぼ 600 % 増加した。チェックポイント阻害剤が投与された適応症の数が、近年、かなり増加したが、奏功している患者のパーセンテージに関してこれらの薬物からの利益の増加は減速している。P Dー1 免疫療法に対する臨床反応は、他の臨床試験における、既存の C D 8 + T 細胞浸潤及び変異／新抗原負荷などの他の予測バイオマーカーとともに、腫瘍 P DーL 1 発現と正に相関しているが、P DーL 1 を発現しない腫瘍を有する一部の患者が、P Dー1 経路遮断に応答することが実証された。実際には、最近の分析は、チェックポイント阻害剤が、米国における様々なタイプの癌を有する患者のせいぜい 13 % 未満で、応答をもたらし得ることを示唆している。

【0006】

したがって、癌の治療のための改良された免疫療法が依然として必要とされている。

【0007】

本明細書におけるいかなる先行技術への言及も、この先行技術が、任意の管轄権内における共通の一般知識の一部を形成すること、又はこの先行技術が、当業者によって先行技

10

20

30

40

50

術の他の部分と関連し、及び／又は組み合わせられるものと理解され、見なされることが合理的に予測され得ることを承認又は示唆するものではない。

【0008】

〔発明の概要〕

本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法を提供する。

【0009】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、本明細書に記載されるいずれか1つであり得る。好ましくは、TLR2アゴニストは、式(I)、(IA1)、(IA2)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVII)、(XVIII)及び(XIX)(本明細書において、まとめて式(I)～(XIX)と呼ばれる。)のいずれか1つによって規定される化合物である。

10

【0010】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、本明細書において定義されるA1'及びA2から選択される部分A及びポリエチレングリコール(PEG)を含む化合物であり得、ここで、部分A及びPEGは、グリシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホスホセリン、アスパラギン若しくはグルタミン残基、又はグルタミン残基のエステルによって結合される。

20

【0011】

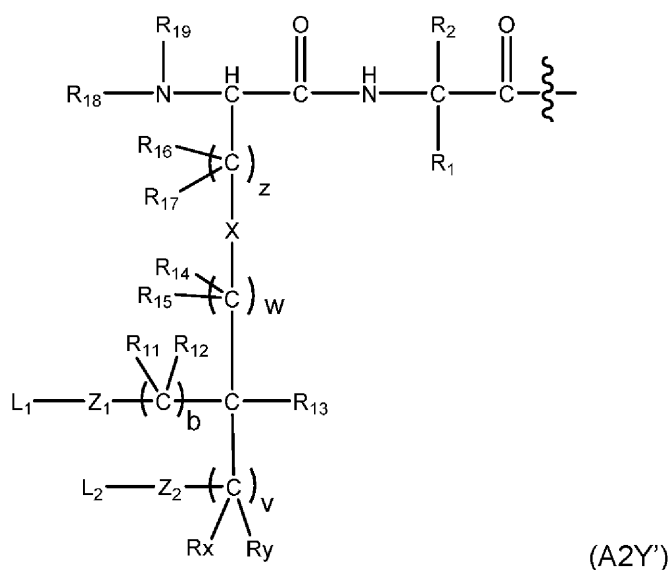
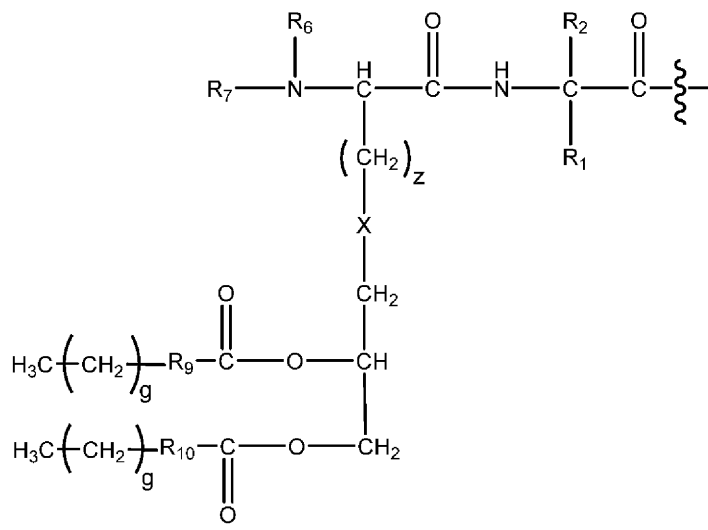
本発明のいずれかの態様において、化合物は、部分構造A1Y'又はA2Y'：

30

40

50

【化 1】



(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_6 及び R_7 が、独立して、 H 、直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ からなる群から選択され；

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

X が、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から選択され；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、 v が、0～5 の整数であり、ただし；

b 、 v 、及び w の和が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の和が、0～7 であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}-$ 、 $-\text{NRC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}-$ 、 $-\text{SC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NRC}(=$

10

20

30

40

50

O) O-、-OC(=O)NR-、及び-NRC(=O)NR-からなる群から選択され；

b、v、w、及びzの各場合におけるR₁₁、R₁₂、R_x、R_y、R₁₄、R₁₅、R₁₆、及びR₁₇がそれぞれ、独立して、H又はC₁～C₆脂肪族であり；

R、R₁₃及びR₁₈がそれぞれ、独立して、H又はC₁～C₆脂肪族であり；

R₁₉が、H、C₁～C₆脂肪族、アミノ保護基、L₃-C(=O)-、又はA₂であり；

L₁及びL₂がそれぞれ、独立して、C₅～C₂₁脂肪族又はC₄～C₂₀ヘテロ脂肪族であり；

L₃が、C₁～C₂₁脂肪族又はC₂～C₂₀ヘテロ脂肪族であり；

A₂が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、R、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R_x、R_y、L₁、L₂、及びL₃のいずれかに存在するいずれかの脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換され；

A₁Y'又はA₂Y'が、ポリエチレングリコール(PEG)に共有結合される。)を含むか又はそれからなり得、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0012】

ある実施形態において、TLR2アゴニストは、化合物001～010、A101～A114及びA201～A232のいずれかから選択される化合物である。

【0013】

本明細書において使用される際の「本発明の化合物」への言及は、以下のいずれかを指し得る：

・式(I)～(XIX)の化合物；

・化合物001～010、A101～A114及びA201～A232のいずれかから選択される化合物；

・本明細書において定義されるA₁'及びA₂から選択される部分A及びポリエチレングリコール(PEG)を含む化合物、ここで、部分A及びPEGは、グリシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホスホセリン、アスパラギン若しくはグルタミン残基、又はグルタミン残基のエステルによって結合され；及び／又は

・PEGによって共有結合された式(A₁Y')又は(A₂Y')の部分構造を含む化合物。

【0014】

本発明のいずれかの態様において、免疫刺激剤は、限定はされないが、

－細胞免疫療法(細胞傷害性細胞免疫療法又は養子免疫細胞療法)；

－腫瘍溶解性ウイルス；

－癌ワクチン；

－T細胞エンゲージャ；

－二重特異性T細胞エンゲージャ；及び

－チェックポイント阻害剤

からなる群を含む、本明細書に記載されるいずれか1つから選択され得る。

【0015】

好ましい実施形態において、本明細書に記載される任意の方法にしたがって使用される免疫刺激剤は、チェックポイント阻害剤である。

【0016】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量のTLR2アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法を提供する。

【0017】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、免疫刺激剤を投与されたか、又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニストを、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法を提供する。

【0018】

別の態様において、本発明は、チェックポイント阻害剤を投与されたか、又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量の T L R 2 アゴニストを、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法を提供する。

【0019】

本発明のいずれかの態様において、T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤は、同時に投与され得る。或いは、それらは、連続して投与され得る。例えば、免疫刺激剤は、T L R 2 アゴニストの前に投与され得、又は T L R 2 アゴニストは、免疫刺激剤の前に投与され得る。或いは、免疫刺激剤及び／又は T L R 2 アゴニストによる治療は、交互であり得る。好ましい実施形態において、免疫刺激剤は、チェックポイント阻害剤である。本発明のこの態様において、T L R 2 アゴニストは、週に1回又は2回投与され得、チェックポイント阻害剤は、3週間に1回投与され得る。

【0020】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、

－癌の治療のために免疫刺激剤を投与されたか、又は投与されている、癌を有する対象を特定する工程、

－対象が免疫刺激剤に反応するかどうかを評価する工程、

－対象が免疫刺激剤に反応しない場合、治療有効量の T L R 2 アゴニストを、対象に投与し、

それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法を提供する。

【0021】

好ましい実施形態において、免疫刺激剤は、チェックポイント阻害剤、好ましくは、P D - 1 阻害剤、P D - L 1 阻害剤又は C T L A - 4 阻害剤である。より好ましくは、チェックポイント阻害剤は、P D - 1、P D - L 1 又は C T L A - 4 抗体である。

【0022】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、

－癌を有し、免疫刺激剤を含む治療に反応しない対象を特定する工程、

－治療有効量の、T L R 2 アゴニストを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる化合物を、対象に投与し、

それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法を提供する。

【0023】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、

－癌を有する対象を特定する工程；及び

－治療有効量の T L R 2 アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、

それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法を提供する。

【0024】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、

－癌を有する対象を特定する工程；及び

ー治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える工程を含む方法を提供する。

【００２５】

本発明のいずれかの態様において、ＴＬＲ２アゴニストは、組成物中で投与され得る。さらに、本発明のいずれかの態様において、免疫刺激剤は、組成物中で投与され得る。好ましい実施形態において、チェックポイント阻害剤は、組成物中で投与され得る。典型的に、組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤をさらに含む。

【００２６】

本発明のいずれかの実施形態において、組成物は、対象への静脈内投与のために製剤化され得る。言い換えると、組成物は、静脈内投与に好適である。本発明の別の実施形態において、組成物は、気道への、好ましくは、吸入による又は鼻腔内への投与のために製剤化される。別の好ましい実施形態において、組成物は、点鼻スプレー又は点鼻薬として製剤化される。別の実施形態において、ＴＬＲ２アゴニストは、気道への、好ましくは、吸入による投与のために製剤化され、免疫刺激剤、好ましくは、本明細書に記載される任意のチェックポイント阻害剤は、腹腔内又は静脈内投与のために製剤化される。この実施形態において、免疫刺激剤及びチェックポイント阻害剤は、同時に又は異なる時点で投与され得る。

【００２７】

一実施形態において、ＴＬＲ２アゴニストは、ＴＬＲ２組成物の形態で投与され、これは、他のＴＬＲのアゴニストである化合物を含まなくてよい。好ましくは、ＴＬＲ２組成物中に存在する唯一のＴＬＲアゴニストは、ＴＬＲ２ホモ二量体又はヘテロ二量体のアゴニストである。好ましくは、組成物は、１つのみのＴＬＲ２アゴニストを含有する。

【００２８】

いずれかの実施形態において、組成物は、ＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤、好ましくは、チェックポイント阻害剤、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。

【００２９】

別の態様において、本発明はさらに、ＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤、好ましくは、チェックポイント阻害剤、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる組成物を提供する。

【００３０】

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象の生存率を高める方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象の生存率を高めることを含む方法を提供する。

【００３１】

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象の生存率を高める方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象の生存率を高めることを含む方法を提供する。

【００３２】

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

【００３３】

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

【００３４】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。好ましい実施形態において、本方法は、肺への転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する。

【００３５】

別の態様において、本発明はさらに、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。好ましい実施形態において、本方法は、肺への転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する。

10

【００３６】

いずれかの実施形態において、本発明はさらに、対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、

- －転移可能な腫瘍を有する対象を特定すること；及び
- －治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

【００３７】

いずれかの実施形態において、本発明はさらに、対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、

- －転移可能な腫瘍を有する対象を特定すること；及び
- －治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

20

【００３８】

いずれかの実施形態において、本発明はさらに、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、

- －転移可能な原発腫瘍を有する対象を特定すること；
- －対象から原発腫瘍を除去すること；及び
- －治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

30

【００３９】

いずれかの実施形態において、本発明はさらに、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、

- －転移可能な原発腫瘍を有する対象を特定すること；
- －対象から原発腫瘍を除去すること；及び
- －治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、癌を有する対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

40

【００４０】

別の態様において、本発明はさらに、対象における原発腫瘍の部位から離れた少なくとも１つの部位における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、治療有効量のＴＬＲ２アゴニスト及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、対象における原発腫瘍の部位から離れた少なくとも１つの部位における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

【００４１】

別の態様において、本発明はさらに、対象における原発腫瘍の部位から離れた少なくとも１つの部位における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止する方法であって、

50

治療有効量の TLR2 アゴニスト及びチェックポイント阻害剤を、対象に投与し、それによって、対象における原発腫瘍の部位から離れた少なくとも1つの部位における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止することを含む方法を提供する。

【0042】

本発明のいずれかの態様において、本明細書に記載される方法は、癌を有する対象を特定することをさらに含む。一実施形態において、癌は、前癌状態又は非転移性であり得る。別の実施形態において、癌は、悪性又は転移性であり得る。

【0043】

別の態様において、本発明はさらに、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための薬剤の調製における、TLR2 アゴニスト及び免疫刺激剤を含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる化合物の使用を提供する。

10

【0044】

別の態様において、本発明はさらに、第1の薬剤の製造におけるTLR2 アゴニストを含むか、それからなるか、又はそれから本質的になる化合物、及び第2の薬剤の調製における免疫刺激剤の使用であって、第1及び第2の薬剤が、

- ・対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑え、
- ・対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止し、
- ・対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止し、或いは
- ・対象の生存率を高めるためのものである、使用を提供する。

【0045】

或いは、第1及び第2の薬剤は、本明細書に記載される本発明の任意の他の方法又は使用のためのものである。

20

【0046】

別の態様において、本発明はさらに、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を防止するための、TLR2 アゴニスト及び免疫刺激剤の使用を提供する。

【0047】

別の態様において、本発明はさらに、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を防止するのに使用するための、TLR2 アゴニスト及び免疫刺激剤を提供する。或いは、TLR2 アゴニスト及びチェックポイント阻害剤は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑え、対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止し、対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止し、或いは対象の生存率を高めることを含む、本明細書に記載される本発明の任意の他の方法又は使用において使用するためのものである。

30

【0048】

別の態様において、本発明はさらに、

- ・免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑え、
- ・免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象における腫瘍の増殖を最小限に抑え、低減し、又は防止し、
- ・免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象における転移を最小限に抑え、低減し、又は防止し、或いは

40

・免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象の生存率を高めるための薬剤の製造における、TLR2 アゴニストの使用を提供する。

【0049】

本発明のいずれかの態様において、本明細書に記載される任意の薬剤は、腹腔内、腫瘍内、局所、経口、静脈内、気道への、好ましくは、吸入による又は鼻腔内、皮下又は筋肉内投与に好適である。好ましくは、本明細書に記載される任意の薬剤は、静脈内投与又は吸入による投与に好適である。この態様において、薬剤は、点鼻スプレー又は点鼻薬として製剤化され得る。

【0050】

50

別の態様において、本発明はさらに、免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるのに使用するためのTLR2アゴニストを提供する。或いは、TLR2アゴニストは、本明細書に記載される本発明の任意の他の方法又は使用に使用するものである。本発明の一態様において、使用のためのTLR2アゴニストは、腹腔内、腫瘍内、局所、経口、気道への、好ましくは、吸入による又は鼻腔内、静脈内、皮下又は筋肉内投与に好適である。好ましくは、使用のためのTLR2アゴニストは、静脈内投与又は吸入による投与に好適である。別の態様において、使用のためのTLR2アゴニストは、鼻腔内投与のための点鼻スプレー又は点鼻薬として製剤化され得る。

【0051】

10

別の態様において、本発明はさらに、免疫刺激剤を投与されたか又は投与されている対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための、TLR2アゴニストの使用を提供する。或いは、TLR2アゴニストの使用は、本明細書に記載される本発明の任意の他の方法又は使用におけるものである。本発明の一態様において、TLR2アゴニストの使用は、腹腔内、腫瘍内、局所、経口、気道への、好ましくは、吸入による又は鼻腔内、静脈内、皮下又は筋肉内投与に好適である。好ましくは、TLR2アゴニストの使用は、静脈内投与又は吸入による投与に好適である。別の態様において、TLR2アゴニストの使用は、点鼻スプレー又は点鼻薬として製剤化され得る。

【0052】

20

本発明のいずれかの実施形態において、免疫刺激剤は、
－細胞免疫療法（細胞傷害性細胞免疫療法又は養子免疫細胞療法）；
－腫瘍溶解性ウイルス；
－癌ワクチン；
－T細胞エンゲージャ；
－二重特異性T細胞エンゲージャ；及び
－チェックポイント阻害剤

からなる群から選択される。

【0053】

本発明のいずれかの態様において、本方法は、
抗原；
ペプチド抗原；又は
Tヘルパー抗原

の投与を含まない。

30

【0054】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、典型的に、皮下、吸入、鼻腔内、皮内又は筋肉内経路を介して投与される場合、ワクチン製剤の一部として投与されない。

【0055】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、抗原とともに投与されない。別の態様において、TLR2アゴニストは、細胞透過性ペプチドとともに投与されない。

40

【0056】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、Pam3Cysでない。

【0057】

本発明のいずれかの実施形態において、本明細書に記載される任意のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤の効果は、TLR2アゴニスト単独又は免疫刺激剤単独の効果と比較して顕著であり得る。一態様において、効果は、相加的又は相乗的であり得る。

【0058】

別の態様において、本明細書に記載される任意のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤が、対象に投与される場合、TLR2アゴニストは、本明細書に記載される任意の免疫刺激

50

剤の有効性を向上させることができる。好ましくは、本明細書に記載される任意の免疫刺激剤の向上した有効性は、チェックポイント阻害剤に対して部分的に又は完全に耐性のある腫瘍、例えばPD-1耐性腫瘍に対するものである。

【0059】

一実施形態において、対象の生存率に対する本明細書に記載される任意のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤の効果は、単独で投与される場合のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤の効果より著しく大きくなり得る。さらなる実施形態において、対象における腫瘍増殖又は転移に対する本明細書に記載される任意のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤の効果は、単独で投与される場合のTLR2アゴニスト及び免疫刺激剤の効果より著しく大きくなり得る。

10

【0060】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤は、1回投与される。別の実施形態において、TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤は、対象に2、3、4回又はそれ以上の回数で投与される。

【0061】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤は、同じ組成物中又は別個の組成物中で投与され得る。したがって、別の態様において、TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤は、一緒に又は連続して投与され得る。或いは、投与は、交互であり得る。TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤はまた、同じ頻度で又は異なる頻度で投与され得る。

20

【0062】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニスト及び免疫刺激剤は、腹腔内、腫瘍内、局所、経口、吸入若しくは鼻腔内を介して気道への、静脈内、皮下又は筋肉内投与を含む、当該技術分野において公知の任意の投与経路によって投与され得る。好ましくは、TLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤は、静脈内に又は吸入によって投与される。

【0063】

本発明のいずれかの態様において、投与されるTLR2アゴニストの量は、約250ナノモル/kg体重/投与～0.005ナノモル/kg体重/投与の範囲内であり得る。好ましくは、範囲は、約250ナノモル/kg体重/投与～0.05ナノモル/kg体重/投与である。ある実施形態において、体重/投与範囲は、約250ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg、約50ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg、約5ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg、約2.5ナノモル/kg～0.25ナノモル/kg、又は約0.5ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg体重/投与である。ある実施形態において、量は、250ナノモル、50ナノモル、5ナノモル、2.5ナノモル、0.5ナノモル、0.25ナノモル、0.1ナノモル又は0.05ナノモル/kg体重/投与又はおおよそこのような量の化合物である。

30

【0064】

本発明のいずれかの態様において、投与されるTLR2アゴニストの量は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95又は100µg/kg又はそれ以上の範囲内であり得る。

40

【0065】

本発明のいずれかの態様において、投与される免疫刺激剤の量、特に、チェックポイント阻害剤の量は、約0.01～約20mg/kg、約0.1～約10mg/kg、約0.1～約5mg/kg、約1～約5mg/kg、約2～約5mg/g、約7.5～約12.5mg/kg、又は約0.1～約30mg/kg対象の体重の範囲内であり得る。例えば、投与量は、約0.1、約0.3、約1、約2、約3、約5又は約10mg/kg体重、又は、約0.3、約1、約2、約3、又は約5mg/kg体重であり得る。

【0066】

本発明のいずれかの態様において、癌は、乳癌、大腸癌、腺癌、中皮腫、膀胱癌、前立

50

腺癌、胚細胞癌、肝細胞癌／胆管癌、神経内分泌癌、下垂体腫瘍、小円形細胞腫瘍、扁平上皮細胞癌、黒色腫、異型線維黄色腫、セミノーマ、非セミノーマ、間質性ライディッヒ細胞腫、セルトリ細胞腫、皮膚腫瘍、腎臓腫瘍、精巣腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胃腫瘍、口腔腫瘍、膀胱腫瘍、骨腫瘍、頸部腫瘍、食道腫瘍、喉頭腫瘍、肝臓腫瘍、肺腫瘍、線維肉腫、腫瘍又はウィルス腫瘍からなる群から選択される。好ましい実施形態において、癌は、黒色腫、乳癌又は結腸癌である。

【0067】

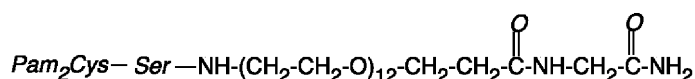
本発明のいずれかの態様において、チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1又はCTLA-4チェックポイント阻害剤であり得る。一態様において、チェックポイント阻害剤は、抗体である。好ましくは、チェックポイント阻害剤は、抗体の形態のPD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤である。

10

【0068】

好ましくは、TLR2アゴニストは、本明細書に記載されるいずれか1つ、さらにより好ましくは、Pam₂Cys-Ser-PEGである。本明細書において使用される際、Pam₂Cys-Ser-PEGは、下式の化合物：

【化2】



20

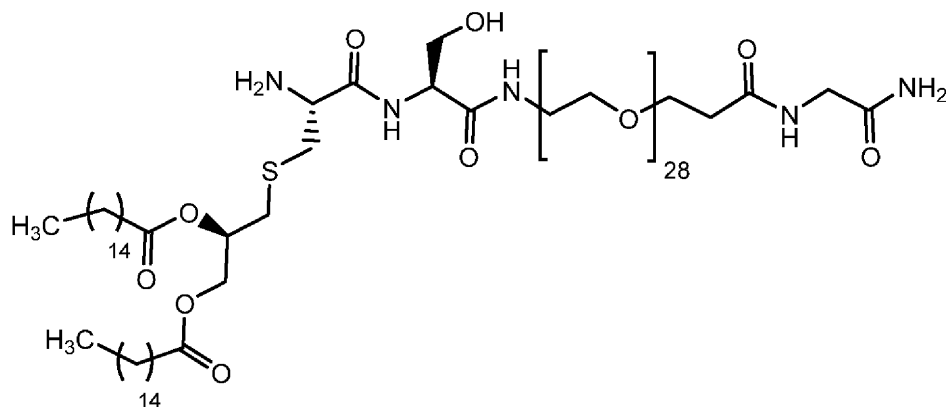
(Pam₂Cys-Ser-PEG)

であり得る。

【0069】

別の好ましい態様において、TLR2アゴニストは、下式の化合物：

【化3】



30

である。

【0070】

本発明のいずれかの実施形態において、本方法は、TLR2ホモ二量体又はヘテロ二量体以外のTLRのアゴニストを投与することを含まない。

【0071】

本発明の一態様において、対象への治療有効量のTLR2アゴニスト及び治療有効量の免疫刺激剤の投与は、本明細書に記載される方法にしたがって、Pam₂Cys-Ser-PEG及び免疫刺激剤を投与することを含む。好ましくは、免疫刺激剤は、PD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤であるチェックポイント阻害剤である。より好ましくは、チェックポイント阻害剤は、抗体の形態である。

50

【0072】

本発明のいずれかの態様において、対象への治療有効量のTLR2アゴニスト及び治療有効量のチェックポイント阻害剤の投与は、本明細書に記載される方法にしたがって、化合物A108及び免疫刺激剤を投与することを含む。好ましくは、免疫刺激剤は、PD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤であるチェックポイント阻害剤である。より好ましくは、チェックポイント阻害剤は、抗体の形態である。この又はいずれかの他の態様において、TLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤は、好ましくは、吸入によって、気道に投与され得る。

【0073】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、脂質、ペプチドグリカン、リポタンパク質又はリポ多糖を含む。好ましくは、TLR2アゴニストは、パルミトイル、ミリストイル、ステアロイル、ラウロイル、オクタノイル、又はデカノイルを含む。TLR2アゴニストは、Pam2Cys、Pam3Cys、Ste2Cys、Lau2Cys、及びOct2Cysからなる群から選択され得る。好ましい実施形態において、TLR2アゴニストは、Pam2Cysを含む。

10

【0074】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、他の化合物又は官能基とコンジュゲートされ得る。他の化合物又は官能基は、本明細書に記載されるもののいずれかである。好ましい化合物は、TLR2アゴニストを、担体、希釈剤、賦形剤又は溶媒に溶解させるのに役立つことに基づいて選択される。

20

【0075】

溶媒の極性に応じて、TLR2アゴニストの溶解度は、可溶化剤によって高められ得る。したがって、化合物は、TLR2アゴニスト及び可溶化剤を含み得る。好ましくは、TLR2アゴニスト及び可溶化剤は、結合される。TLR2アゴニストは、PEG化される。好ましくは、可溶化剤は、本明細書に記載される任意の分子である。

【0076】

可溶化剤は、正又は負荷電基を含むか、それから本質的になるか、又はそれからなり得る。好ましくは、荷電基は、分枝鎖状又は直鎖状ペプチドである。好ましくは、正荷電基は、少なくとも1つの正荷電アミノ酸、例えば、アルギニン又はリジン残基を含む。好ましくは、負荷電基は、少なくとも1つの負荷電アミノ酸、例えば、グルタメート又はアスパルテートを含む。荷電アミノ酸は、末端、好ましくは、N末端であり得る。

30

【0077】

典型的に、可溶化剤は、ポリエチレングリコール(PEG)又はR4を含む。本発明のいずれかの態様において、可溶化剤は、ポリエチレングリコール(PEG)及びR4を含む。

【0078】

本発明のいずれかの態様において、化合物は、PEG₁₁にコンジュゲートされたPam2Cysを含む。本発明のいずれかの態様において、Pam2Cys及びPEG₁₁分子は、少なくとも1つのセリンによって隔てられる。

【0079】

本発明のいずれかの態様において、TLR2アゴニストは、他のTLR2アゴニストの効果と比較した際に、向上した溶解度を有する。好ましい実施形態において、化合物A108の溶解度は、PEG-Pam2Cys-R4より約10倍良好である。

40

【0080】

一実施形態において、化合物1は、約0.2pg/ml~500pg/ml以上のEC₅₀で、ヒトTLR2に対する刺激効果を有する。好ましい実施形態において、化合物1は、0.5pg/ml、1.9pg/ml、7.8pg/ml、31.25pg/ml、125pg/ml及び500pg/mlのEC₅₀で、ヒトTLR2に対する刺激効果を有する。

【0081】

50

別の態様において、化合物 1 は、 10 ng/ml の EC_{50} で、TLR2 のみを刺激する。言い換えると、化合物 1 は、 10 ng/ml の EC_{50} で、任意の他の TLR2 アゴニストを刺激しない。

【0082】

一実施形態において、Pam2CysSK4 は、約 $0.05 \text{ pg/ml} \sim 64 \text{ pg/ml}$ 以上の EC_{50} で、ヒト TLR2 に対する刺激効果を有する。別の実施形態において、Pam2CysSK4 は、 0.5 pg/ml 、 1.9 pg/ml 、 7.8 pg/ml 、 31.3 pg/ml 、 125 pg/ml 及び 500 pg/ml の EC_{50} で、ヒト TLR2 に対する刺激効果を有する。別の実施形態において、Pam2CysSK4 は、 0.0625 pg/ml 、 0.25 pg/ml 、 1.0 pg/ml 、 4 pg/ml 、 16 pg/ml 及び 64 pg/ml の EC_{50} で、ヒト TLR2 に対する刺激効果を有する。

10

【0083】

一実施形態において、化合物 A108 は、約 $0.2 \text{ pg/ml} \sim 500 \text{ pg/ml}$ 以上の EC_{50} で、ヒト TLR2 に対する刺激効果を有する。

【0084】

本発明のいずれかの態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、細胞傷害性を示さない。一態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、ヒトシクロム p450 酵素を阻害しない。

【0085】

さらなる態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、I 型インターフェロン ($\text{IFN-}\alpha$) 及び II 型インターフェロン ($\text{IFN-}\gamma$) を有意に増加させない。別の態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、好ましくは、単球走化性タンパク質-1 (MCP-1) を増加させることによって、免疫応答を引き起こすことが可能である。

20

【0086】

別の態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、約 1 ~ 10 時間、好ましくは、約 3 ~ 6 時間の半減期を有する。好ましい実施形態において、TLR2 アゴニストは、化合物 A108 である。

【0087】

一態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、TLR2 ホモ二量体又は TLR2 / 6 ヘテロ二量体を活性化することによって、TLR2 経路を活性化し得る。一態様において、化合物 1 は、約 1 pg/ml 超、好ましくは、約 2 pg/ml 超の濃度で、ヒト TLR2 ホモ二量体及び TLR2 / 6 ヘテロ二量体の刺激効果を有する。一態様において、化合物 A108 は、約 6 pg/ml 超、好ましくは、約 7 pg/ml 超の濃度で、ヒト TLR2 ホモ二量体の刺激効果を有する。一態様において、化合物 A108 は、約 0.3 pg/ml 超、好ましくは、約 0.4 pg/ml 超の濃度で、ヒト TLR2 / 6 ヘテロ二量体の刺激効果を有する。別の態様において、本明細書に記載される任意の TLR2 アゴニストは、TLR2 / 1 ヘテロ二量体を活性化しない。

30

【0088】

本発明のいずれかの態様において使用することが想定される TLR2 アゴニストは、式 (I) ~ (XIX) の化合物を含む、本明細書に記載される化合物のいずれかである。

40

【0089】

別の態様において、本発明は、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑える方法であって、治療有効量の、本明細書に記載される化合物、例えば、式 (I) ~ (XIX) のいずれか 1 つで表される化合物及び部分 A) を含む任意の他の化合物及び免疫刺激剤を、対象に投与し、それによって、対象における癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えることを含む方法を提供する。

【0090】

本発明のさらなる態様及び前の段落に記載される態様のさらなる実施形態は、例として及び添付の図面を参照して示される以下の説明から明らかになるであろう。

50

【図面の簡単な説明】

【0091】

【図1A】化合物1／化合物A101は、MC38モデルにおいて抗PD1免疫療法の有効性を改善する。実験設定：MC38担持WTマウスを、抗PD1ブロッキング抗体と一緒に、示される用量の化合物1で、腫瘍内で処置した。腫瘍増殖を、経時的に測定し、監視した。

【図1B】化合物1／化合物A101は、MC38モデルにおいて抗PD1免疫療法の有効性を改善する。カプラン・マイヤー生存曲線平均±SEM.；n=10（対照）、抗PD1、抗PD1+5μgの化合物1及び抗PD1+50μgの化合物1についてn=9、抗PD1+25μgの化合物1についてn=8、統計；ログランク検定）。

10

【図2A】化合物1／化合物A101は、B16F10モデルにおいて抗PD1免疫療法の有効性を改善する。実験設定：B16F10担持WTマウスを、抗PD1ブロッキング抗体と一緒に、示される用量の化合物1又は対照で、腫瘍内で処置した。腫瘍増殖を、経時的に測定し、監視した。

【図2B】化合物1／化合物A101は、B16F10モデルにおいて抗PD1免疫療法の有効性を改善する。カプラン・マイヤー生存曲線（対照及び抗PD1についてn=10、抗PD1+25μgの化合物1についてn=11、抗PD1+50μgの化合物1についてn=12；ログランク検定）。

【図3A】化合物1／化合物A101の全身送達は、抗PD1免疫療法の有効性を改善する。実験設定：MC38担持WTマウスを、示される用量の化合物1又は対照で、静脈内で、及び抗PD1又は対照IgGの腹腔内注入で処置した。

20

【図3B】化合物1／化合物A101の全身送達は、抗PD1免疫療法の有効性を改善する。腫瘍増殖を、経時的に測定し、監視し、化合物1、抗PD-1、化合物1及び抗PD-1又は対照IgGに応答して評価した。

【図4A】組合せ免疫療法は、4T1.2乳癌細胞の転移拡散を低減する。実験設定：Balb/cマウスに、4T1.2乳癌細胞を注入した。原発腫瘍を外科的に切除し、マウスを指示されるように処置した。肺表面における転移の数を計数した。

【図4B】組合せ免疫療法は、4T1.2乳癌細胞の転移拡散を低減する。示されるコホートにおける4T1.2肺転移の数（平均±SEM.；n=8（対照及び抗PD1）；抗PD1+10μgの化合物1についてn=9；統計、複数の濃度についてのダネット検定を用いた一元配置ANOVA）。

30

【図5A】チェックポイント阻害剤と組み合わせた化合物A108は、インビボでのEMT6.5腫瘍の増殖速度を有意に低下させる。EMT6.5腫瘍の縦断的モニタリング（キャリパー測定）は、化合物A108を含有する治療レジメンが、EMT6.5腫瘍増殖、及び腫瘍サイズの減少をもたらすことを実証している。（ビヒクル対抗PD1単剤療法（200μg）、p=有意差なし（n.s）；ビヒクル対INNA-042（10μg）、p=0.0001；ビヒクル対INNA-042+抗PD1、p<0.0001；抗PD1単剤療法（200μg）対INNA-042+抗PD1、p<0.0001。

【図5B】チェックポイント阻害剤と組み合わせた化合物A108は、インビボでのEMT6.5腫瘍の増殖速度を有意に低下させる。カプラン・マイヤー生存プロットは、化合物A108及び抗PD1の組合せで処置された動物についてより良好な予後を示す。ログランク検定。

40

【図5C】チェックポイント阻害剤と組み合わせた化合物A108は、インビボでのEMT6.5腫瘍の増殖速度を有意に低下させる。バイオリン図は、各群内の個々の腫瘍サイズを詳述している（黒色点）。

【図6】チェックポイント阻害剤と組み合わせた化合物A108は、免疫細胞リッチMC38モデルにおいて抗腫瘍活性を有する。MC38黒色腫担持WTマウスを、25ugの化合物A108で、腫瘍内で処置した。化合物A108及び抗PD1免疫療法の投与に回答して生存率の有意な改善を強調しているカプラン・マイヤー生存分析。

【図7】チェックポイント阻害剤と組み合わせた化合物A108は、MC38結腸癌モデ

50

ルの大きな腫瘍に対する抗腫瘍活性を有する。化合物 A 1 0 8 を 2 日に 1 回、及び抗 P D 1 (1 0 m g / K g (2 0 0 μ g の用量) を腹腔内 (i . p) で) 4 日に 1 回の腫瘍内投与。腫瘍増殖を、経時的に測定し、監視した。データは、治療期間にわたる、化合物 A 1 0 8、抗 P D - 1 又は組合せの抗腫瘍効果を示す。テューキーの多重比較検定を用いた二元配置 A N O V A。

【図 8 A】抗 P D - 1、抗 P D L 1 又は抗 C T L 4 と組み合わせた化合物 A 1 0 8 は、W E H I 1 6 4 線維芽細胞腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖を防止する。A . 3 つの用量の抗 P D 1 (2 0 0 μ g 腹腔内 (i . p)) と組み合わせて接種の 7 日後の時点で腹腔内 (i . p .) 経路を介した、単回の 2 . 5 μ g の用量の化合物 A 1 0 8。A . 抗 P D 1 対抗 - P D 1 + A 1 0 8 p = 0 . 0 3 4 ; 抗 P D 1 + A 1 0 8 対 P B S p = 0 . 0 0 8 1。

10

【図 8 B】抗 P D - 1、抗 P D L 1 又は抗 C T L 4 と組み合わせた化合物 A 1 0 8 は、W E H I 1 6 4 線維芽細胞腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖を防止する。B . 抗 C T L A 4 (1 0 0 μ g 腹腔内 (i . p) - 7 日) と組み合わせて接種の 7 日後の時点で腹腔内 (i . p .) 経路を介した、単回の 2 . 5 μ g の用量の化合物 A 1 0 8。B . 抗 C T L A 4 + A 1 0 8 対抗 C T L A 4 p = 0 . 0 2 3 7 ; 抗 C T L A 4 + A 1 0 8 対 A 1 0 8 単独 p = 0 . 0 0 0 1 ; 抗 C T L A 4 単独対 P B S p = 0 . 0 4 5 3 ; 抗 C T L A 4 + A 1 0 8 対 P B S p = 0 . 0 0 0 1。

【図 8 C】抗 P D - 1、抗 P D L 1 又は抗 C T L 4 と組み合わせた化合物 A 1 0 8 は、W E H I 1 6 4 線維芽細胞腫瘍モデルにおいて腫瘍増殖を防止する。C . 抗 P D L 1 と組み合わせて接種の 7 日後の時点で腹腔内 (i . p .) 経路を介した、単回の 2 . 5 μ g の用量の化合物 A 1 0 8。C . 抗 P D L 1 + A 1 0 8 対 A 1 0 8 単独 p = 0 . 0 0 0 1 ; 抗 P D L 1 単独対 P B S p = 0 . 0 4 1 4 ; 抗 P D L 1 + A 1 0 8 対 P B S p = 0 . 0 0 2 8。

20

【図 9】ヒト T L R 2 活性。実施例 5 に記載される N K - κ B ルシフェラーゼアッセイからの化合物 A 1 0 7、A 1 0 8、A 1 1 5、A 1 1 6、A 2 0 3、A 2 0 4、A 2 1 5 及び A 2 1 6 のヒト T L R 2 活性。

【0092】

〔実施形態の詳細な説明〕

これより、本発明の特定の実施形態が詳細に言及される。本発明は、実施形態とともに記載されるが、本発明が、本発明をそれらの実施形態に限定しないことが理解されるであろう。逆に、本発明は、全ての代替例、変更、及び均等物を包含することが意図され、これらは、特許請求の範囲によって規定される本発明の範囲内に含まれ得る。

30

【0093】

当業者は、本発明の実施において使用され得る、本明細書に記載されるものと同様又は同等の多くの方法及び材料を認識するであろう。本発明は、記載される方法及び材料に決して限定されない。本明細書に開示及び定義される本発明が、本文若しくは図面に記載されるか又はそれらから明らかな個々の特徴の 2 つ以上の全ての代替的な組合せに及ぶことが理解されるであろう。これらの異なる組合せは全て、本発明の様々な代替的な態様を成す。

【0094】

本明細書において言及される特許及び刊行物は全て、全体が参照により援用される。

40

【0095】

本明細書を解釈するために、単数形で使用される用語は、複数も含み、逆もまた同様である。

【0096】

腫瘍の発達の際、腫瘍細胞は、患者自身の細胞であり（例えば、それらは自身である）、患者の免疫系によって有効に認識されないため、程度の差はあるが、患者自身の免疫系によって許容されて、適切な調整制御なしに腫瘍細胞が増殖及び分裂することが可能になる。したがって、患者自身の免疫系は、癌細胞を攻撃する刺激を必要とする。癌免疫療法は、患者の免疫系を刺激することによって、癌を拒絶するために癌患者の免疫系を利用す

50

ることを含む。次に、活性化された免疫系は、患者の正常細胞を損傷せずに、癌細胞を攻撃する。癌の治療に有用であることが示されているいわゆる免疫療法は、チェックポイント阻害剤の使用である。

【0097】

このようなチェックポイント阻害剤癌免疫療法は、いくつかの癌において有効性を実証してきたが、このような療法は、かなりの割合の患者において効果がなく、一部の初期応答者は、最終的に、これらの療法に対する耐性を生じ、疾患を再発する。免疫療法に反応する患者の能力は、個体の遺伝子構造、感染歴、年齢、栄養状態、HLAタイプ及び特定の薬剤の服用を含む、多数の要因に依存する。免疫監視機構によって腫瘍細胞を検出できないようにする腫瘍抗原の遮蔽も、癌患者の一般に損なわれた免疫状態と同様に特に問題である。

10

【0098】

例として、PD-1遮断単独では、黒色腫及び大細胞型B細胞リンパ腫などのある種の癌において患者の一部において効果がないことが示されている。したがって、癌の治療において有用性を有するより確実及び効果的な免疫療法レジームが必要とされている。本発明者らは、免疫刺激剤（例えば、チェックポイント阻害剤）が、TLR2アゴニストと一緒に投与される場合、免疫療法に対する好反応が観察されることを予想外に見出した。この効果は、結腸癌、乳癌、転移性乳癌、線維肉腫及び黒色腫を含む癌の多くのモデルにおいて試験されている。有意に、ある態様において、免疫刺激剤（例えば、チェックポイント阻害剤）及びTLR2アゴニストの投与は、対象における癌を有意に改善することが可能である。

20

【0099】

詳細には、免疫刺激剤及びTLR2アゴニストの組合せが、対象に投与される場合、これは、腫瘍増殖の有意な抑制をもたらす。この効果は、低用量の所与のTLR2アゴニストでも観察可能である。有意に、免疫刺激剤及びTLR2アゴニストの組合せが、対象に投与される場合、これは、免疫刺激剤単独の効果と比較した際に、生存率の増加をもたらす。ある場合に、本発明者らは、免疫刺激剤単独の投与が、対象の生存率を増加させなかった一方、免疫刺激剤をTLR2アゴニストの存在下で投与した場合、生存率の有意な増加があったことを見出した。詳細には、チェックポイント阻害剤単独の投与は、効果が低いか又は効果がないが、チェックポイント阻害剤が、黒色腫及び乳癌のモデルにおいてTLR2アゴニストと一緒に投与される場合、好反応が観察される。

30

【0100】

本発明者らは、異なる病因及び発症機序の癌の多くのモデルにおいてこの顕著な効果を示した。

【0101】

詳細には、本明細書に記載されるTLRアゴニスト及び免疫刺激剤の組合せが、

- ・トリプルネガティブ乳癌の特徴を有する乳腺上皮癌；
- ・転移性PD1非感受性乳癌；
- ・結腸癌；
- ・PD1非感受性黒色腫；及び
- ・線維肉腫

40

を含むいくつかの癌モデルにおいて試験されている。

【0102】

したがって、当業者は、本明細書に記載される他の癌のいずれかへの本発明の適用性を理解するであろう。本明細書に記載される知見は、それらが、チェックポイント阻害剤単独を用いて以前に治療不可能であった腫瘍が、免疫刺激剤及びTLR2アゴニストの組合せが使用される場合に、治療可能になったことを証明したため、重要である。

【0103】

本発明者らはまた、以下を含む様々な免疫刺激剤と組み合わせて癌を治療する際の、いくつかの異なるTLR2アゴニストの有用性を本明細書に記載している：

50

・腹腔内に、腫瘍内に又は全身に投与された場合、腫瘍増殖を低下させ、生存期間を延長し、転移を減少させることができた、結腸癌、黒色腫及び転移性乳癌のモデルにおける化合物 1 / 化合物 A 1 0 1 ; 並びに

・腹腔内に、腫瘍内に又は全身に投与された場合、腫瘍増殖を有意に低減し、生存率を改善し、転移を減少させた、結腸癌、乳癌、黒色腫、線維肉腫及び転移性乳癌のモデルにおける、化合物 A 1 0 8 。

【 0 1 0 4 】

したがって、当業者は、本明細書に記載される他の T L R 2 アゴニストのいずれかへの、本発明の適用性を理解するであろう。

【 0 1 0 5 】

本発明者らはまた、

- ・ P D 1 ;
- ・ P D - L 1 ; 及び
- ・ C T L A - 4

を含む上記の T L R 2 アゴニストと組み合わせた癌の治療における、いくつかのチェックポイント阻害剤の有用性を実証している。

【 0 1 0 6 】

したがって、当業者は、本明細書に記載される又は当該技術分野において公知の他の免疫刺激剤のいずれかへの、本発明の適用性を理解するであろう。

【 0 1 0 7 】

したがって、この研究は、免疫刺激に対して以前に反応しなかった患者を含む、癌患者の奏効率を改善し得る新規な免疫療法治療を特定する。

【 0 1 0 8 】

癌の治療における T L R 2 アゴニストの効果は不明確であったため、この効果は、本発明者らにとって意外である。特に、合成 T L R 2 / 6 アゴニスト (P a m 2 c y s S K 4 及び M A L P 2 を含む) の皮下又は腹腔内投与が、抗腫瘍活性を有さず、逆に、 I L - 1 0 及び T r e g s を誘導することが報告されている (Y a m a z a k i e t a l . P L O S O N E 2 0 1 1 6 (4) : e 1 8 8 3 3) 。同じグループが、 P a m 2 c y s S K 4 、 T L R 2 / 6 アゴニストの静脈内投与が、骨髄由来免疫抑制細胞を促進することを報告した (M a r u y a m a e t a l . B i o c h e m i c a l a n d B i o p h y s i c a l R e s e a r c h C o m m u n i c a t i o n s 2 0 1 5 4 5 7 : 4 4 5 e 4 5 0) 。重要なことに、癌細胞に由来する内因性 T L R 2 / 6 アゴニストが、転移を促進し得ることが示唆されている (K i m e t a l . N a t u r e 2 0 0 9 4 5 7 : 1 0 2 - 1 0 6) 。別の研究がまた、 T L R 2 刺激が、 P I 3 K / A k t 及び N F κ B シグナル伝達経路を介して大腸癌細胞増殖を促進し得ることを示唆した (L i u e t a l . I n t e r n a t i o n a l I m m u n o p h a r m a c o l o g y 2 0 1 8 5 9 : 3 7 5 - 3 8 3) 。

【 0 1 0 9 】

【 T o l l 様受容体 (T L R) 】

T o l l 様受容体 (T L R) は、自然免疫及び適応免疫の両方において重要な役割を果たす多様な細胞型によって発現されるパターン認識受容体 (P R R) である。自然免疫系の細胞は、病原体及び損傷自己のクリアランスを合図する炎症性サイトカイン及びケモカインを産生することによって、 T L R 活性化に応答する。特異的リガンドと結合すると、 T L R 活性化は、サイトカイン発現を調節するために、骨髄分化一次応答遺伝子 8 8 (M y D 8 8) 、 T o l l - l i g a n d i n t e r a l p h a 1 受容体 (T I R) ドメイン含有アダプタータンパク質 T I R A P 及びインターフェロン β T R I F を誘導する T I R - ドメイン含有アダプターを含むいくつかのアダプター分子を介した、転写因子、例えば、核因子 κ B (N F) - κ B 、活性化タンパク質 - 1 (A P - 1) 及びインターフェロン制御因子 (I R F) の活性化をもたらす。

【 0 1 1 0 】

T L R 1、T L R 3、T L R 4、T L R 5、T L R 6、T L R 7、T L R 8 及び T L R 9 を含むこの膜受容体タンパク質ファミリーに属するいくつかの T L R がある。

【0111】

本明細書において使用される際、「T L R 2」という用語は、T o l l 様受容体 2 タンパク質を意味することが意図される。ヒトにおいて、T L R 2 は、T L R 2 遺伝子によってコードされる。T L R 2 は、特定の細胞の表面において発現され、病原体の認識及び自然免疫の活性化において基本的な役割を果たす。

【0112】

T L R 2 アゴニストは、T o l l 様受容体 2 に結合する薬剤である。T L R 2 アゴニストは、ホモ二量体又はヘテロ二量体として T L R 2 に結合し、それを活性化し得る。当該技術分野において公知の任意の T L R 2 アゴニストが、本発明において使用することが想定される。

10

【0113】

本発明のいずれかの実施形態において、T L R 2 アゴニストは、脂質、ペプチドグリカン、リポタンパク質又はリポ多糖を含む。好ましくは、T L R 2 アゴニストは、パルミトイル、ミリストイル、ステアロイル、ラウロイル、オクタノイル、又はデカノイルを含む。T L R 2 アゴニストは、P a m 2 C y s、P a m 3 C y s、S t e 2 C y s、L a u 2 C y s、及び O c t 2 C y s からなる群から選択され得る。好ましい実施形態において、T L R 2 アゴニストは、P a m 2 C y s を含む。

20

【0114】

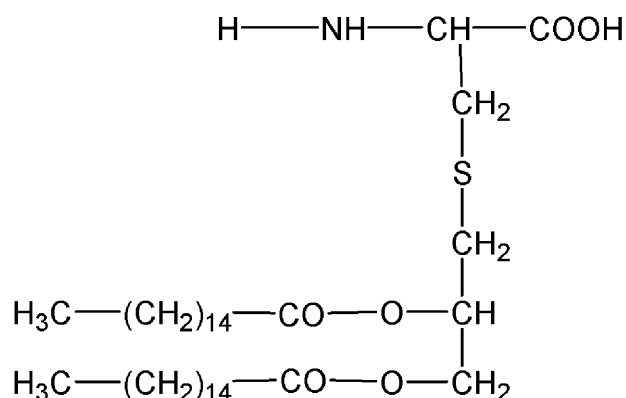
本発明のいずれかの実施形態に係る例示的なリポペプチドは、リポペプチド「P a m 2 C y s」である。当業者は、「リポペプチド」という用語が、コンジュゲートされた 1 つ以上の脂質部分及び 1 つ以上のアミノ酸配列を含む任意の組成物を意味することを理解するであろう。「P a m 2 C y s」（ジパルミトイル-S-グリセリル-システイン又は S-[2, 3ビス（パルミトイルオキシ）プロピル]システインとしても知られている）は、合成されており、マイコプラズマ・ファーマンタンス（M y c o p l a s m a f e r m e n t a n s）から単離されるマクロファージ活性化リポペプチドである M A L P-2 の脂質部分に対応する。P a m 2 C y s は、T L R 2 のリガンドであることが知られている。

30

【0115】

P a m 2 C y s は、構造：

【化 4】



40

を有する。

【0116】

本明細書において使用される際、上記の化学構造中に示される「S」への言及は、硫黄原子を定義する。

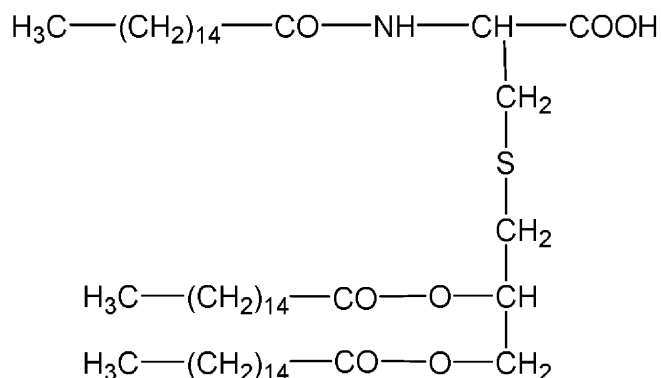
【0117】

別の例示的なリポペプチドは、P a m 3 C y s としても知られているリポアミノ酸 N-

50

パルミトイル-S-[2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル]システインであり、又は Pam3Cys-OH は、グラム陰性菌 Pam3Cys の内膜及び外膜に及ぶブラウンのリポタンパク質の N 末端部分の合成形態であり、以下の構造：

【化 5】



10

を有する。

【0118】

米国特許第 5,700,910 号明細書には、合成補助剤、Bリンパ球刺激剤、マクロファージ刺激剤、又は合成ワクチンとして使用されるリポペプチドの調製における中間体として使用するためのいくつかの N-アシル-S-(2-ヒドロキシアルキル)システインが記載されている。米国特許第 5,700,910 号明細書にはまた、Pam3Cys-OH 及び N 末端にこのリポアミノ酸又はその類似体を含むリポペプチドの合成における中間体としてのこのような化合物の使用が教示されている。

20

【0119】

細胞表面 TLR を標的とするのに使用され得る他の脂質部分としては、パルミトイル、ミリストイル、ステアロイル、ラウロイル、オクタノイル、又はデカノイルが挙げられる。

【0120】

Pam2Cys 及び Pam3Cys に加えて、本発明はまた、本発明に係る Ste2Cys、Lau2Cys 及び Oct2Cys の使用を想定している。当業者は、Ste2Cys が、S-[2,3-ビス(ステアロイルオキシ)プロピル]システイン又はジステアロイル-S-グリセリル-システインとしても知られており；Lau2Cys が、S-[2,3-ビス(ラウロイルオキシ)プロピル]システイン又はジラウロイル-S-グリセリル-システインとしても知られており；Oct2Cys が、S-[2,3-ビス(オクタノイルオキシ)プロピル]システイン又はジオクタノイル-S-グリセリル-システインとしても知られていることを認識するであろう。

30

【0121】

他の好適な TLR2 アゴニストとしては、限定はされないが、合成トリアシル化及びジアシル化リポペプチド、FSL-1 (マイコプラズマ・サリバリウム (Mycoplasma salivarium) 1 に由来する合成リポタンパク質)、Pam3Cys (トリパルミトイル-S-グリセリルシステイン) 及び S-[2,3-ビス(パルミトイルオキシ)-(2RS)-プロピル]-N-パルミトイル-(R)-システインが挙げられ、ここで、「Pam3」は、「トリパルミトイル-S-グリセリル」である。Pam3Cys の誘導体はまた、好適な TLR2 アゴニストであり、ここで、誘導体としては、限定はされないが：S-[2,3-ビス(パルミトイルオキシ)-(2-R,S)-プロピル]-N-パルミトイル-(R)-Cys-(S)-Ser-(Lys)4-ヒドロキシ三塩酸塩；Pam3Cys-Ser-Ser-Asn-Ala；Pam3Cys-Ser-(Lys)4；Pam3Cys-Ala-Gly；Pam3Cys-Ser-Gly；Pam3Cys-Ser；Pam3Cys-OMe；Pam3Cys-OH；PamCAG、

40

50

パルミトイル-Cys ((RS)-2,3-ジ(パルミトイルオキシ)-プロピル)-Ala-Gly-OHなどが挙げられる。

【0122】

好適なTLR2アゴニストの他の非限定的な例は、Pam2CSK4 Pam2CysSK4 (ジパルミトイル-S-グリセリルシステイン-セリン-(リジン)4であり；又はPam2Cys-Ser-(Lys)4)は、合成ジアシル化リポペプチドである。他の合成TLRアゴニストとしては、例えば、Kellner et al. (1992) Biol. Chem. 373:1:51-5; Seifer et al. (1990) Biochem. J, 26:795-802; 及びLee et al. (2003) J. Lipid Res., 44:479-486に記載されるものが挙げられる。

10

【0123】

TLR2アゴニストは、1つ以上の化合物又は官能基とコンジュゲートされ得る。特定の化合物又は官能基の例が、以下に示される。化合物又は官能基の1つの形態が、TLR2アゴニストの溶解度を高めるように作用し得る。当業者によって理解されるように、TLR2アゴニストは、典型的に非極性であり、したがって、非極性溶媒に可溶性である一方、極性及び水性溶媒にごくわずかに可溶性である。TLR2アゴニストを極性又は水性溶媒中で使用することが望ましい場合、TLR2アゴニストは、可溶化剤とコンジュゲートされ得る。

【0124】

可溶化剤は、TLR2部分の溶解度を向上させるためにTLR2アゴニストにコンジュゲートされ得る1つ、又は2つ以上の可溶化剤を含み得る。可溶化剤は、一般に、極性又は水性溶媒におけるTLR2部分の溶解度を高める極性部分であろう。

20

【0125】

本発明のいずれかの態様において、可溶化剤は、正荷電基であり得る。本発明の正荷電基としては、限定はされないが、ペネトラチン、HIV Tat 48-60、HIV Rev 34-50、トランスポータン、オリゴアルギニンペプチド(直鎖状及び分枝鎖状)、オリゴリジンペプチド、ピロコリシン(pyrrrochoricin)、 α -ヘリックス両親媒性モデルペプチド、ポリリジン、プロタミン、FL17、Magnafloc 1697、並びに米国特許第6,689,478号明細書及び米国特許第4,035,558号明細書に記載されるポリカチオン性化合物が挙げられる。

30

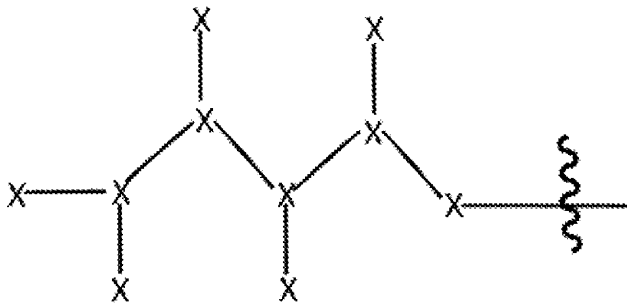
【0126】

本発明のさらに他の実施形態において、可溶化剤は、直鎖状又は分枝鎖状ペプチドを含むか、それから本質的になるか、又はそれからなる。典型的に、直鎖状又は分枝鎖状ペプチドは、正又は負荷電アミノ酸を含有する。正荷電アミノ酸は、リジン、アルギニン、ヒスチジン、オルニチン又はそれらの組合せであり得る。分枝鎖状又は直鎖状ペプチドは、少なくとも1つのリジン又はアルギニン残基を含有し得る。好ましくは、荷電アミノ酸は、末端、例えばN-末端である。分枝鎖状ペプチドは、以下の構造の1つを有し得る。

40

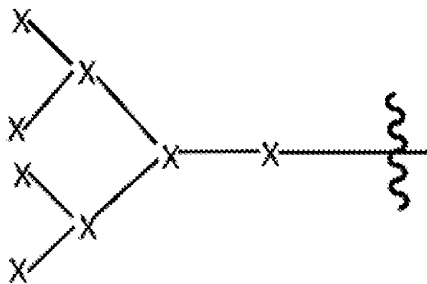
50

【化 6】



10

又は



20

【0127】

上記の構造において、Xが、独立して、荷電残基、正又は負荷電残基のいずれかであり得る。好ましくは、正荷電アミノ酸は、リジン、アルギニン、ヒスチジン又はオルニチンである。好ましくは、負荷電アミノ酸は、グルタメート又はアスパルテートである。

【0128】

本明細書において使用される際、「PEG」は、ポリマー化合物ポリエチレングリコールを指す。特に定義されない限り、「PEG」への言及は、エチレンオキシドの任意の長さのポリマーを含む。PEGへの言及は、置換PEGも含む。

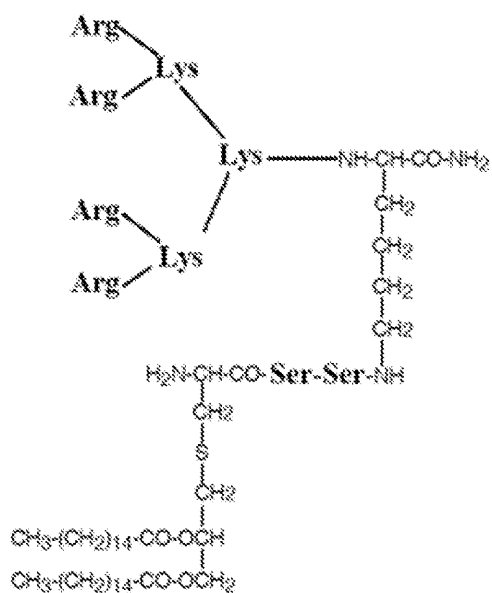
30

【0129】

可溶化剤として作用し得る化合物又は官能基は、「PEG」（又はポリエチレングリコール）及び極性ポリペプチド、例えば、「R4」、超分岐テトラアルギニン複合体；「H4」、超分岐テトラヒスチジン複合体；「H8」、ヒスチジン残基を含有する直鎖状ペプチド；及びグルタメート残基を含有する「E8」直鎖状ペプチドからなる群の1つ以上であり得る。グルタメート残基を含有する超分岐ペプチド（例えば、以下の「分枝鎖状E8」を参照）を含む他の直鎖状及び分枝鎖状脂質可溶化剤も想定される。本発明のさらに他の実施形態において、可溶化剤は、PEG及び並びにR4、H4、H8及びE8（直鎖状又は分枝鎖状）からなる群の1つ以上を含む。R4、H4、H8及びE8は、PCT/AU2009/000469号明細書（国際公開第2010/115230号）に既に記載されており、以下の構造：

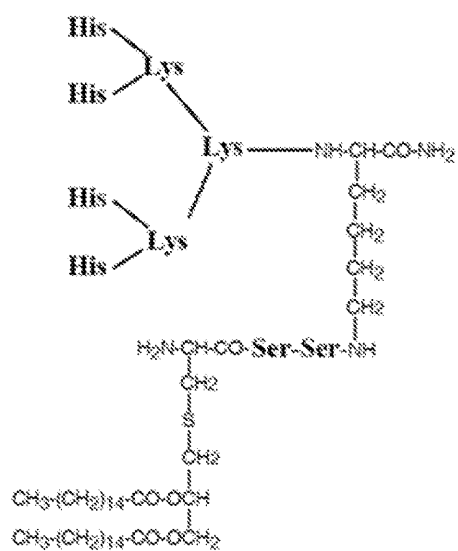
40

【化 7】



10

例示的なR4



20

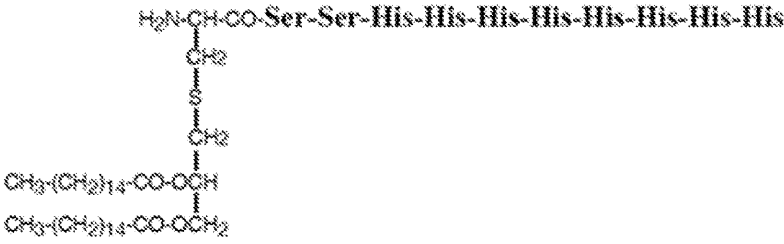
30

例示的なH4

40

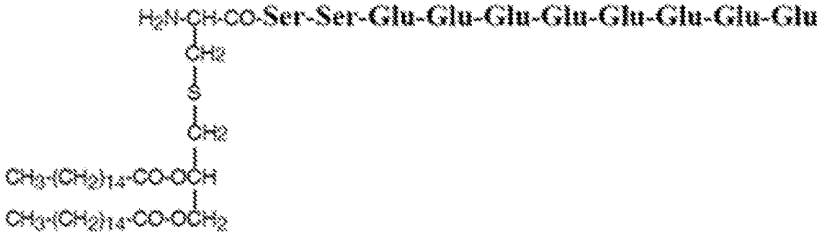
50

【化 8】



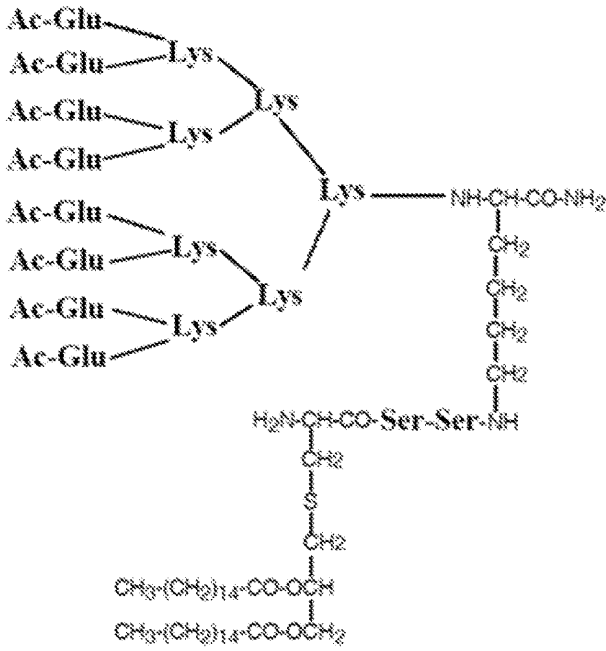
例示的なH8

10



例示的なE8

20



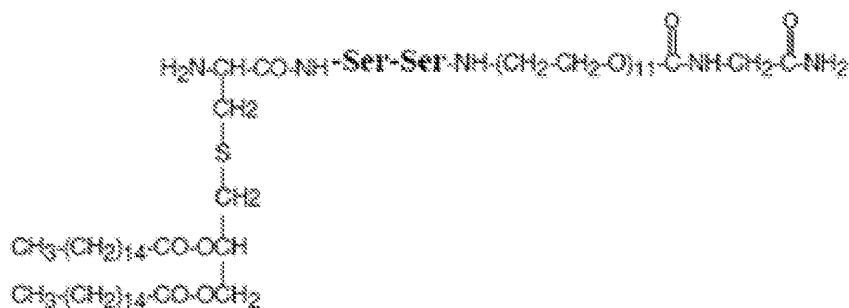
30

例示的な分枝鎖状E8

40

50

【化 9】



10

例示的なPEG

を有する。

【 0 1 3 0 】

以下は、それぞれの静電電荷が環境に曝されるように末端位置に正荷電（アルギニン、R；リジン、K）又は負荷電（アスパラギン酸、D；グルタミン酸、E）アミノ酸を含む分枝鎖状（構造1～5）及び直鎖状（構造6～8）免疫原性組成物のいくつかの例の概略図である。各免疫原性組成物は、Toll様受容体2のリガンドであるジパルミトイル-S-グリセリルシステイン（Pam2Cys）も含有する。2つのセリン残基（Ser）も組み込まれる。構築物2の場合、ペプチド構造を、N→Cの方向に組み立て、図に示される全ての他の構造を、C→Nで組み立てた。正及び負の静電電荷が、電荷の大きさに応じて、2-、2+、1-、1+などとして示される。Ac=N末端に位置するグルタミン酸の場合、αアミノ基の正電荷を抑制するのに使用されるアセチル基である。

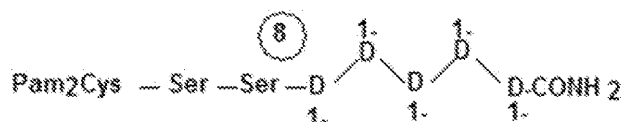
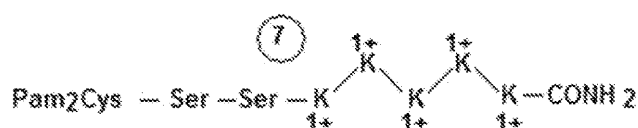
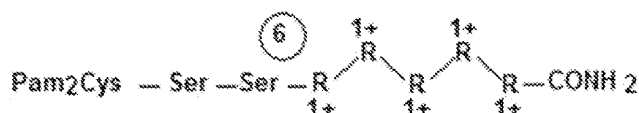
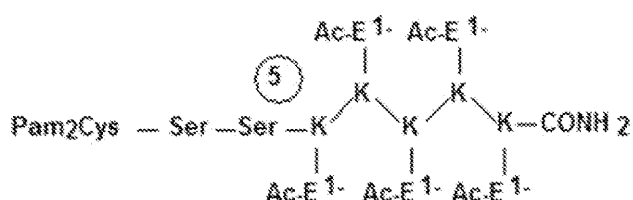
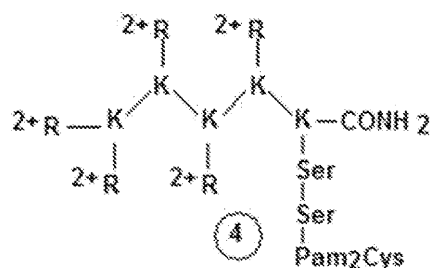
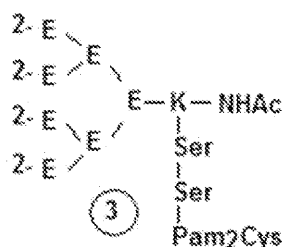
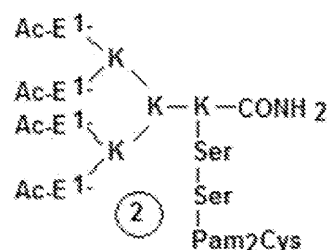
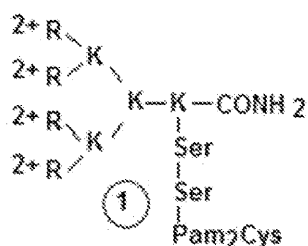
20

30

40

50

【化 1 0】



【 0 1 3 1 】

当業者は、本発明が、可溶化剤として作用し得る特定の例示される化合物又は官能基に限定されないこと、及び糖質などの当該技術分野において公知の可溶化剤として作用し得るものを含む他の好適な化合物又は官能基が、本発明にしたがって使用され得ることを理解するであろう。

【 0 1 3 2 】

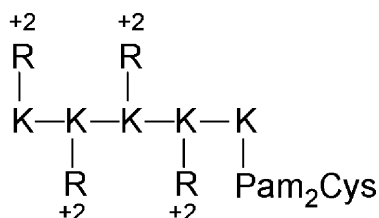
1つ以上の化合物又は官能基（可溶化剤など）が本発明にしたがって脂質にコンジュゲートされ得る方法は、当業者に周知であろう。例えば、Fmoc化学、ジスルフィド又はチオエーテル架橋、又はオキシム化学を介したコンジュゲーションが想定される。本発明の特定の実施形態において、Pam2Cysの可溶性形態を、Pam2CysへのO-（N-Fmoc-2-アミノエチル）-O'-（2-カルボキシエチル）-ウンデカエチレ

ングリコール（Fmoc-PEOn-OH、Merck Ltd）の付加によって調製した。これは、その後、対象への投与に好適な脂質のPEG化形態、Pam2Cys-PEG₁₁の形成をもたらした。

【0133】

本発明の別の形態において、TLR2部分は、ペンダントR4形態にコンジュゲートされたPam2Cysを含むコンジュゲートを含む。好ましい形態において、ペンダントPam2Cysが、以下の構造：

【化11】



10

にしたがって、R4にコンジュゲートされる。

【0134】

本発明のいずれかの実施形態に係る好ましい形態において、TLR2部分は、PEGにコンジュゲートされたPam2Cysを含むコンジュゲートを含む。本発明のいずれかの実施形態に係る好ましい形態において、TLR2部分は、PEG₁₁又はPEG₁₂にコンジュゲートされたPam2Cysを含むコンジュゲートを含む。好ましくは、Pam2Cys及びPEG₁₁又はPEG₁₂分子は、少なくとも2つのセリン（PEG₁₁-SS-Pam2Cys又はPEG₁₂-SS-Pam2Cys）によって隔てられる。

20

【0135】

本明細書において使用される際、TLR2アゴニストへの言及は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、多形又はプロドラッグも含む。

【0136】

本発明のいずれかの態様において有用であるTLR2アゴニストを含むさらなる化合物が後述される。

30

【0137】

いずれかの態様において、化合物は、式（I）：

A-Y-B

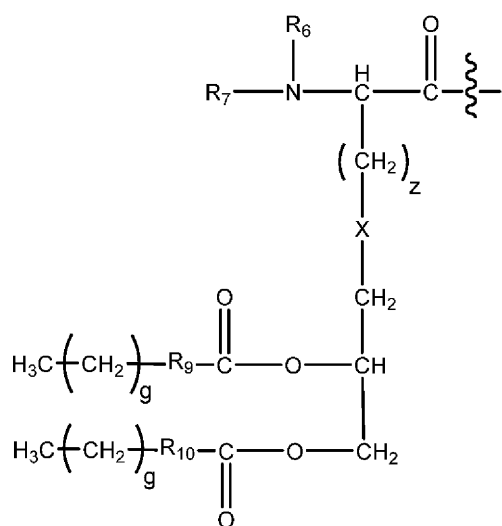
（I）

（式中、Aが、A1及びA2：

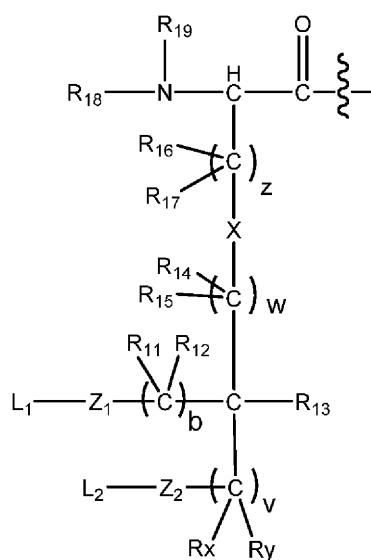
40

50

【化 1 2】



A1



A2

10

20

から選択される部分を含むか又はそれからなり、

式中、各 z が、独立して、1 又は 2 から選択され；

各 X が、独立して、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

部分 A 1 において：

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

部分 A 2 において：

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、 v が、0～5、例えば 2～5 の整数であり、ただし：

b 、 v 、及び w の合計が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の合計が、0～7 であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A 2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A 2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪

30

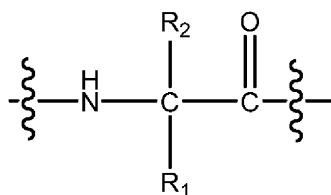
40

50

族が、任意に置換され；

Y が、

【化 1 3】



10

であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OPO(OH)_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ 及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

B が、ポリエチレングリコール (PEG) を含むか又はそれからなる。))

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0138】

20

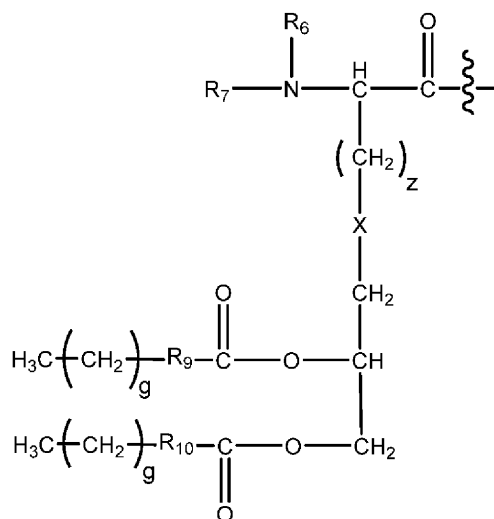
いずれかの態様において、化合物は、式 (IA1)：

A - Y - B

(IA1)

(式中、A が、部分 A1：

【化 1 4】



30

A1

40

を含むか又はそれからなり、

式中、各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

z が、1 又は 2 であり；

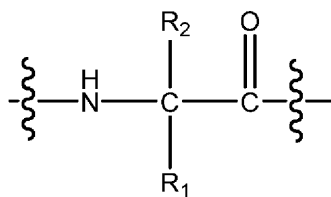
X が、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

R_6 及び R_7 が、独立して、 H 、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

50

R₉ 及び R₁₀ が、独立して、-NH-、-O- 又は単結合からなる群から選択され；
Y が、

【化 1 5】



10

であり、

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH 及び -CH₂CH₂C(=O)OR₈ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R₈ が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され；

B が、ポリエチレングリコール (PEG) を含むか又はそれからなる。))

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0139】

20

ある実施形態において、g が、12 ~ 16 の整数である。

【0140】

ある実施形態において、g が 14 である。

【0141】

いずれかの態様において、化合物は、式 (IA2)：

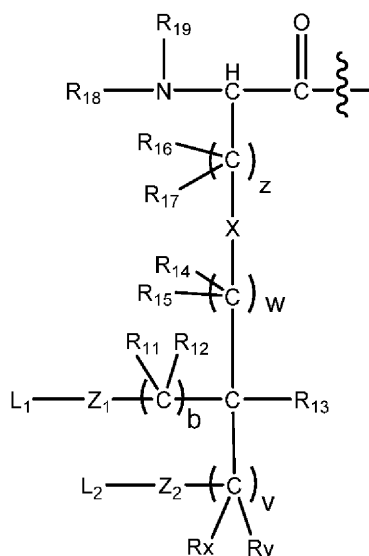
A - Y - B

(IA2)

(式中、A が、

【化 1 6】

30



A2

40

を含むか又はそれからなり、

式中、b 及び w がそれぞれ、独立して、0 ~ 7 の整数であり、v が、0 ~ 5、例えば 2

50

～5の整数であり、ただし：

b、v、及びwの合計が、少なくとも3であり；

b及びwの合計が、0～7であり；

zが、1又は2であり；

Xが、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A_2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

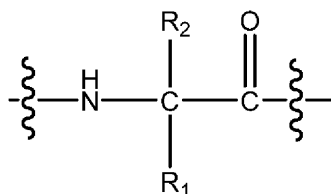
L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A_2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換され；

Yが、

【化17】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(C_1H_3)OH$ 、 $-CH_2OPO(OH)_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ 及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

R_8 が、H及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

Bが、ポリエチレングリコール(PEG)を含むか又はそれからなる。)の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0142】

ある実施形態において、vが、2、3、4又は5から選択される整数である。ある実施形態において、vが、2又は3である。ある実施形態において、vが2である。

【0143】

ある実施形態において、 R_x 、 R_y 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がHである。

【0144】

ある実施形態において、R及び R_{13} がそれぞれHである。

【0145】

ある実施形態において、 Z_1 及び Z_2 が、同じであり、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $S(=O)-$ 、 $S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $OC(=O)O-$ 、NR

C(=O)O⁻、⁻OC(=O)NR⁻、及び⁻NRC(=O)NR⁻からなる群から選択される。

【0146】

ある実施形態において、Z₁及びZ₂が、独立して、⁻C(=O)O⁻、⁻OC(=O)⁻、⁻C(=O)NR⁻、⁻NRC(=O)⁻、⁻C(=O)S⁻、⁻SC(=O)⁻、⁻OC(=O)O⁻、⁻NRC(=O)O⁻、⁻OC(=O)NR⁻、及び⁻NRC(=O)NR⁻からなる群から選択される。

【0147】

ある実施形態において、wが、1～7から選択される整数である。ある実施形態において、wが1である。

10

【0148】

ある実施形態において、bが0である。

【0149】

ある実施形態において、b及びwの合計が、1～7である。これらの実施形態において、bが、0～7から選択される整数であり得、wが、1～7から選択される整数、好ましくは、1であり得る。

【0150】

ある実施形態において、bが0であり、wが1であり、vが2である。

【0151】

ある実施形態において、R₁₈がHである。

20

【0152】

ある実施形態において、R₁₉が、H、C₁～C₆アルキル、⁻C(=O)C₁～C₆アルキル又は⁻C(=O)C₁₁～C₁₉アルキルからなる群から選択される。

【0153】

ある実施形態において、R₁₉が、H、C₁～C₆アルキル、⁻C(=O)C₁～C₆アルキル、好ましくは、H、C₁～C₄アルキル、⁻C(=O)C₁～C₄アルキルから選択される。

【0154】

ある実施形態において、R₁₉が、H及び⁻C(=O)CH₃から選択される。

【0155】

ある実施形態において、L₁及びL₂が、独立して、C₅～C₂₁脂肪族又はC₄～C₂₀ヘテロ脂肪族から選択される。ある実施形態において、L₁及びL₂が、独立して、C₁₀～C₁₈脂肪族又はC₁₀～C₁₈ヘテロ脂肪族から選択される。ある実施形態において、L₁及びL₂が、独立して、C₁₄-アルキル及びC₁₅-アルキルから選択される。

30

【0156】

ある実施形態において、XがSである。

【0157】

ある実施形態において、XがS(=O)である。

【0158】

ある実施形態において、XがS(=O)₂である。

40

【0159】

ある実施形態において、R₆及びR₇がそれぞれHである。

【0160】

ある実施形態において、R₁₈及びR₁₉がそれぞれHである。

【0161】

ある実施形態において、本発明は、式(I)の化合物を提供する。式中：

vが、2～5の整数であり；

bが0であり；

R_x、R_y、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、及びR₁₇がHであり；

50

Z_1 及び Z_2 が、独立して、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

w が、1～7の整数であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-C(=O)C_{11} \sim C_{19}$ アルキルからなる群から選択され；

L_1 及び L_2 が、独立して、 $C_{10} \sim C_{18}$ 脂肪族又は $C_{10} \sim C_{18}$ ヘテロ脂肪族から選択される。

【0162】

ある実施形態において、本発明は、化合物を提供する。式中、

v が2であり；

b が0であり；

w が1であり；

v 、 b 及び w の合計が3であり；

b 及び w の合計が1であり；

z が1であり；

X がSであり、

Z_1 及び Z_2 が、独立して、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

b 、 v 、 w 、及び z の各場合における R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、Hであり；

R 及び R_{13} がそれぞれ、Hであり；

R_{18} がHであり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1 \sim C_6$ アルキル又は $-C(=O)C_{11} \sim C_{19}$ アルキルからなる群から選択され；

L_1 及び L_2 が、独立して、 $C_{10} \sim C_{18}$ 脂肪族又は $C_{10} \sim C_{18}$ ヘテロ脂肪族から選択される。

【0163】

置換基 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 z 、 X 、 g 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 b 、 v 、 w 、 n 、 m 、 p 、 q 、 R_3 、 L 、 t 、 k 及び h を含む、本明細書に記載される置換基のいずれかの実施形態が、式 (I) ～ (XIX) の化合物を含む、本明細書に記載される任意の化合物の置換基のいずれかの場合に適用されることが意図されることが理解されるであろう。

【0164】

いずれかの態様において、化合物は、式 (II)：

$A-Y'-B$

(II)

(式中、 A が、本明細書に定義される部分 A_1 又は A_2 を含むか又はそれからなり；

Y' が、

10

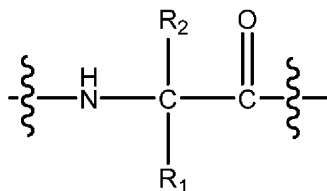
20

30

40

50

【化 1 8】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{C}\text{H}_3)\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、 R_1 及び R_2 が両方とも H であるわけではなく；

B が、ポリエチレングリコール（PEG）を含むか又はそれからなる）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0 1 6 5】

ある実施形態において、化合物は、部分 A 1 を含み、式中：

各 g が、独立して、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7 又は 1 8 であり；

z が 1 であり；

X が S であり；

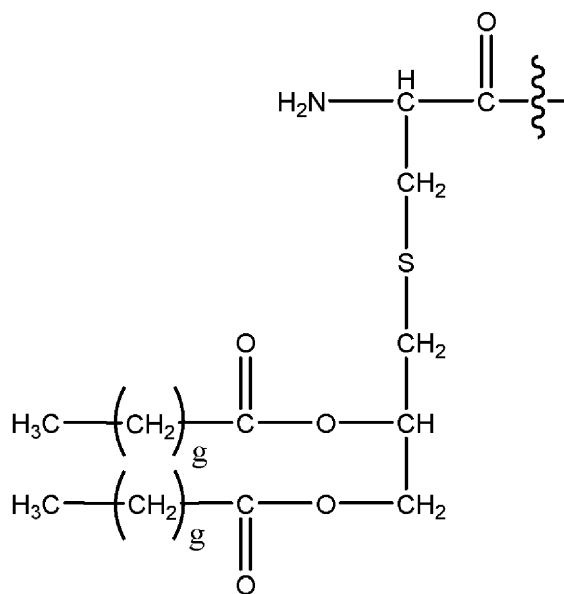
R_6 及び R_7 が H であり；

R_9 及び R_{10} が両方とも、単結合である。

【0 1 6 6】

ある実施形態において、部分 A 1 は、部分 A 1'、

【化 1 9】



A1'

によって定義され、

式中、各 g が、独立して、1 0、1 1、1 2、1 3、1 4、1 5、1 6、1 7 又は 1 8 である。

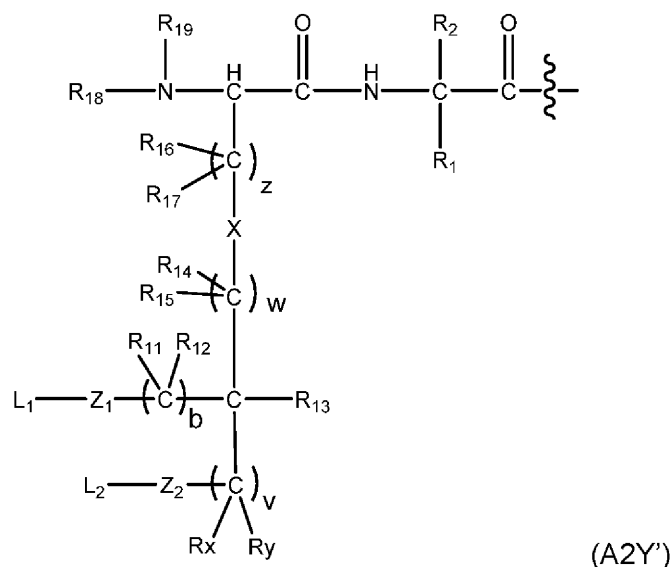
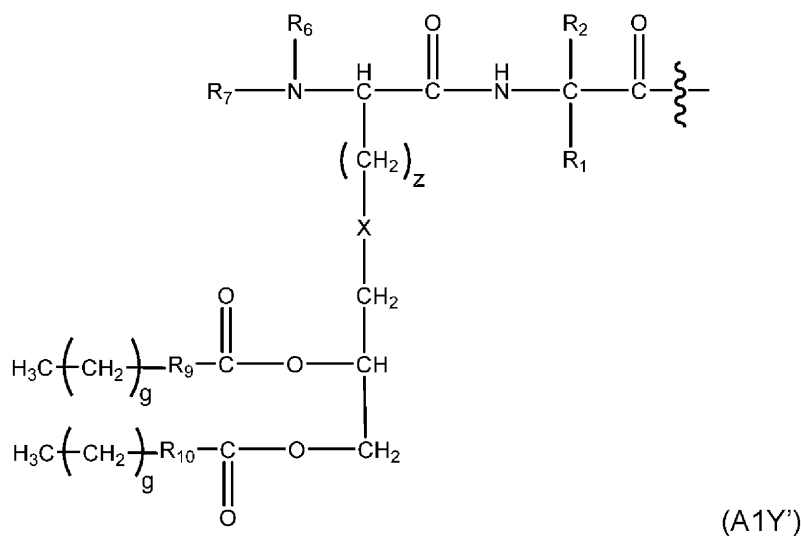
【0167】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物のいずれかが、本明細書において定義されるA1'及びA2から選択される部分A及びPEGを含む化合物であり得、ここで、部分A及びPEGは、グリシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホスホセリン、アスパラギン若しくはグルタミン残基、又はグルタミン残基のエステルによって結合される。

【0168】

いずれかの態様において、化合物は、部分構造A1Y'又はA2Y'：

【化20】



(式中、R₁及びR₂が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH及び-CH₂CH₂C(=O)OR₈からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

R₆及びR₇が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状C₁～C₄アルキル、及び-C(=O)CH₃からなる群から選択され；

R₈が、H及び直鎖状又は分枝鎖状C₁～C₆アルキルからなる群から選択され；

R₉及びR₁₀が、独立して、-NH-、-O-又は単結合からなる群から選択され；

zが、1又は2であり；

10

20

30

40

50

X が、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、v が、0～5 の整数であり、ただし：

b、v、及び w の和が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の和が、0～7 であり；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

10

b、v、w、及び z の各場合における R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H 又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A_2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A_2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在するいずれかの脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換される；

20

A_1Y' 又は A_2Y' が、ポリエチレングリコール (PEG) に共有結合される。) を含むか又はそれからなり得、

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0169】

ある実施形態において、部分 A 及び PEG は、セリン、ホモセリン、トレオニン又はホスホセリン残基によって結合される。

【0170】

ある実施形態において、部分 A 及び PEG は、

30

【化 21】

〜

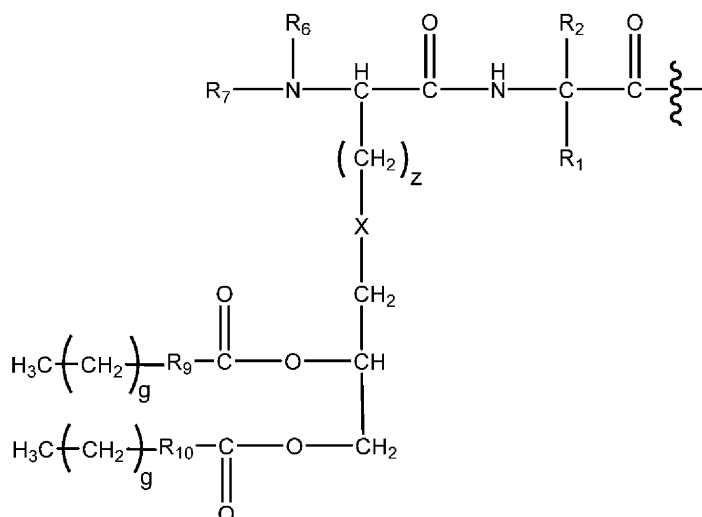
によって示される結合を介して、グリシン、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホスホセリン、アスパラギン若しくはグルタミン残基、又はグルタミン残基のエステルに共有結合される。

【0171】

いずれかの態様において、化合物は、ポリエチレングリコール (PEG) に共有結合された、

40

【化 2 2】



10

20

30

40

50

(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_6 及び R_7 が、独立して、 H 、直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ からなる群から選択され；

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は単結合からなる群から選択され；
 z が、1 又は 2 であり；

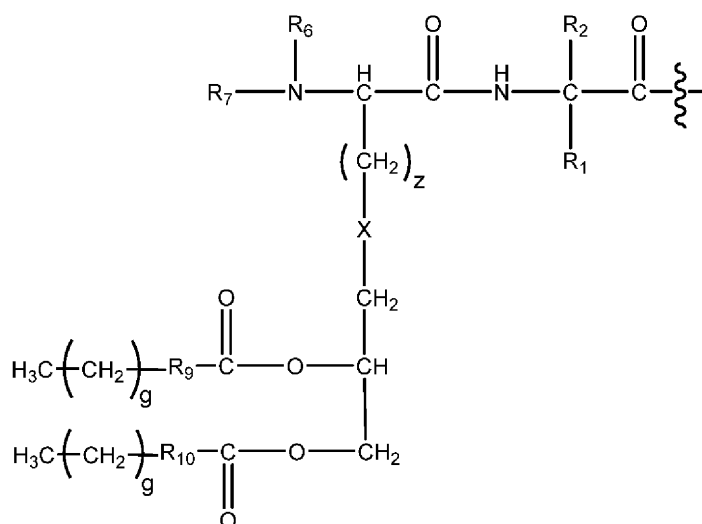
X が、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から選択される。)；

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0172】

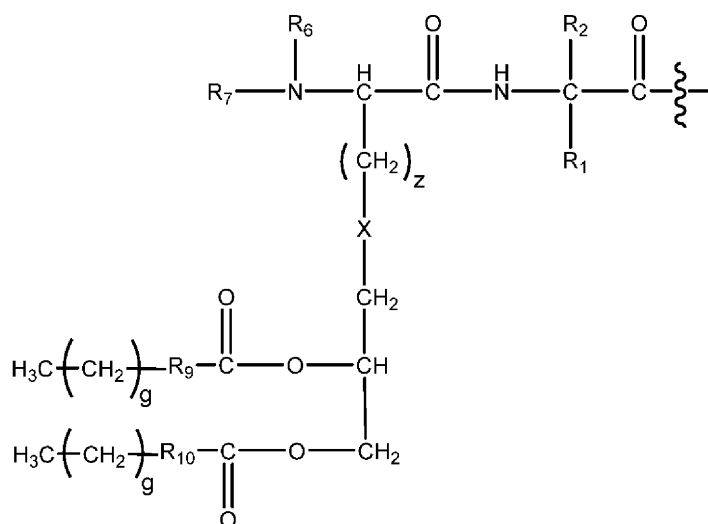
ある実施形態において、化合物は、ポリエチレングリコール (PEG) に共有結合された、

【化 2 3】



(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル

【化 2 6】



10

(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 及び $-CH_2OPO(OH)_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、 R_1 及び R_2 が両方とも H であるわけではなく；

20

R_6 及び R_7 が H であり；

R_9 及び R_{10} が両方とも、単結合であり；

z が 1 であり；

X が S である。)；

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0176】

ある実施形態において、PEG は、

【化 2 7】



30

によって示される結合を介して共有結合される。

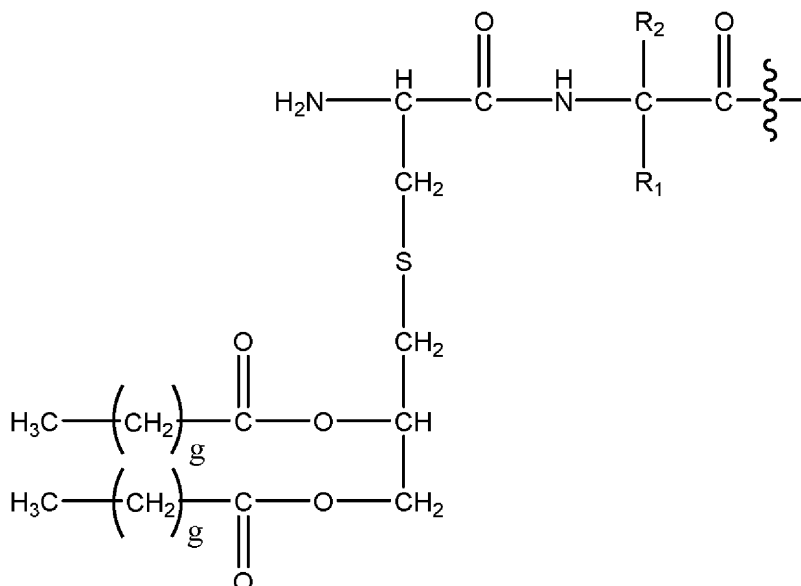
【0177】

ある実施形態において、化合物は、

40

50

【化 2 8】



10

(式中、 R_1 、 R_2 及び g が、本明細書において定義されるとおりである。) 又はその塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

20

【0178】

ある実施形態において、PEG は、

【化 2 9】

 [wavy line]

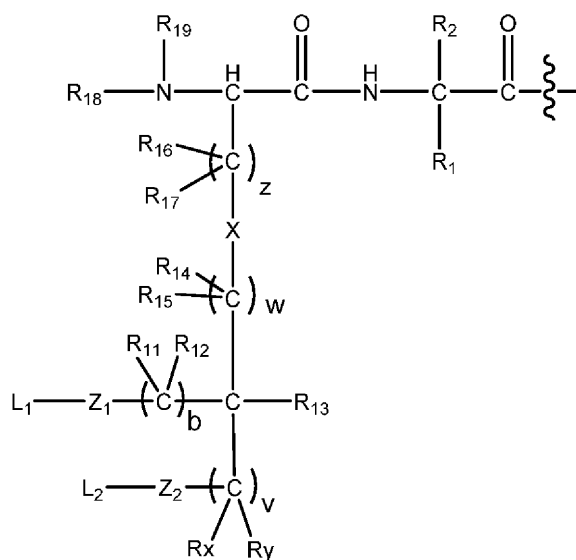
によって示される結合を介して共有結合される。

【0179】

ある実施形態において、化合物は、ポリエチレングリコール (PEG) に共有結合された、

30

【化 3 0】



40

(式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2$

50

C(=O)OH及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

R_8 が、H及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

b及びwがそれぞれ、独立して、0～7の整数であり、vが、0～5の整数であり、ただし；

b、v、及びwの和が、少なくとも3であり；

b及びwの和が、0～7であり；

zが、1又は2であり；

Xが、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

Z_1 及び Z_2 がそれぞれ、独立して、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)NR-$ 、 $-NRC(=O)-$ 、 $-C(=O)S-$ 、 $-SC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-NRC(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、及び $-NRC(=O)NR-$ からなる群から選択され；

10

b、v、w、及びzの各場合における R_{11} 、 R_{12} 、 R_x 、 R_y 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、及び R_{17} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R 、 R_{13} 及び R_{18} がそれぞれ、独立して、H又は $C_1 \sim C_6$ 脂肪族であり；

R_{19} が、H、 $C_1 \sim C_6$ 脂肪族、アミノ保護基、 $L_3-C(=O)-$ 、又は A_2 であり；

L_1 及び L_2 がそれぞれ、独立して、 $C_5 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_4 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

20

L_3 が、 $C_1 \sim C_{21}$ 脂肪族又は $C_2 \sim C_{20}$ ヘテロ脂肪族であり；

A_2 が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、 R 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、及び L_3 のいずれかに存在するいずれかの脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換される。)

又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0180】

ある実施形態において、PEGは、

【化31】

30

〜

によって示される結合を介して共有結合される。

【0181】

いずれかの態様において、化合物は、式(III)：

$AY-B$

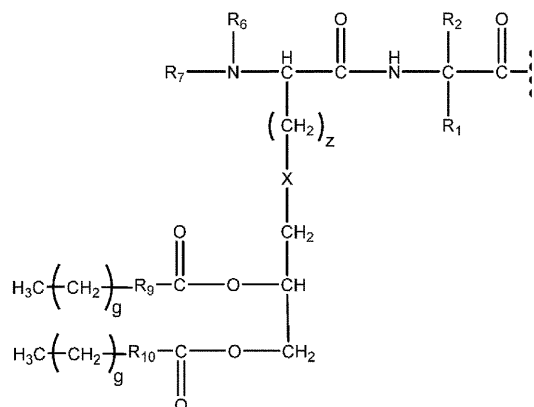
(III)

(式中、

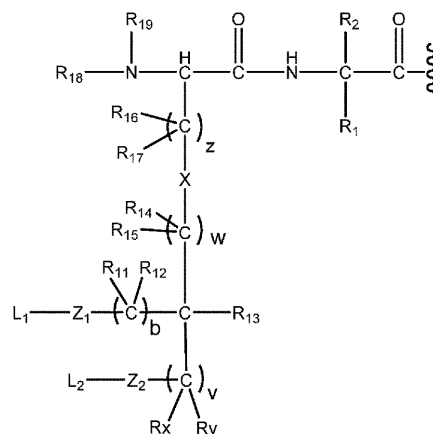
AY が、 AY_1 及び AY_2

40

【化 3 2】



AY1



AY2

10

から選択される部分を含むか又はそれからなり、

式中、 R_1 、 R_2 、 R_6 、 R_7 、 R_9 、 R_{10} 、 z 、 X 、 g 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_x 、 R_y 、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 b 、 v 及び w のそれぞれが、式 (I) の化合物について定義されるとおりであり；

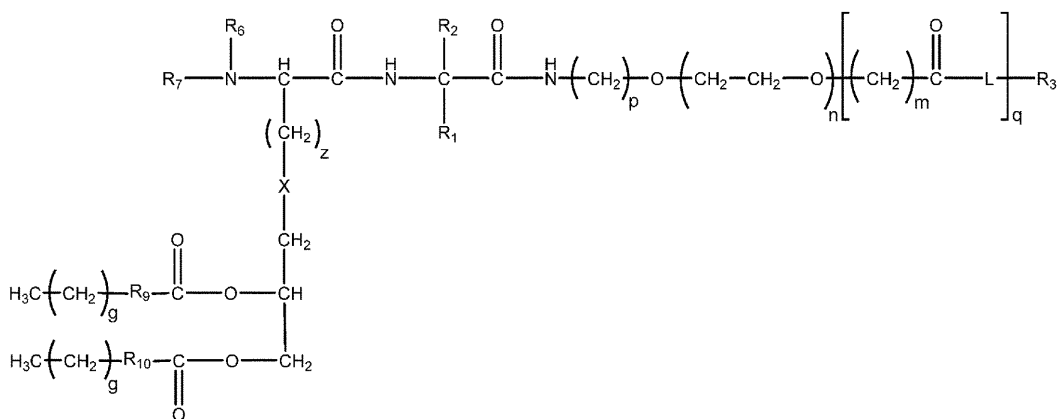
20

B が、ポリエチレングリコール (PEG) を含むか又はそれからなる。) の化合物であり得る。

【0182】

いずれかの態様において、化合物は、式 (IV)：

【化 3 3】



(IV)

30

40

(式中、

n が、3 ~ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキ

50

ル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $-C(=O)CH_3$ からなる群から選択され；

R_8 が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

X が、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

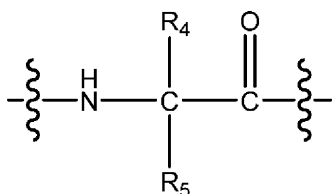
$q = 1$ である場合、 R_3 は、 $-NH_2$ 又は $-OH$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

10

【化 3 4】



20

で表され、

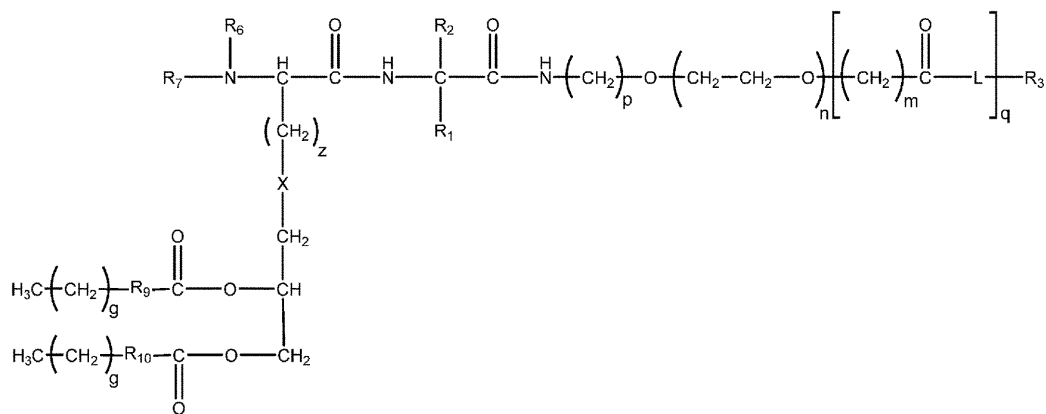
式中、 R_4 が H であり；

R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である）の化合物
又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0183】

いずれかの態様において、化合物は、式 (V)：

【化 3 5】



30

(V)

40

(式中、

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

R_1 及び R_2 が、独立して、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)$

50

) OH及び $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得、 R_1 及び R_2 が両方ともHであるわけではなく；

R_6 及び R_7 が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ からなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-$ 又は単結合からなる群から選択され；
 z が、1又は2であり；

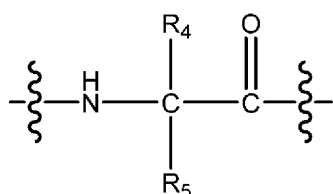
X が、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 及び $-\text{S}(=\text{O})_2-$ から選択され；

$q = 1$ である場合、 R_3 は、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 はHであり；

L が、0であるか又は1～10個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化36】



で表され、

式中、 R_4 がHであり；

R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は2つめの水素である)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0184】

ある実施形態において、化合物は、式(IV)又は(V)の化合物であり、式中、

R_6 及び R_7 がHであり；

R_8 が、H及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が両方とも、単結合であり；

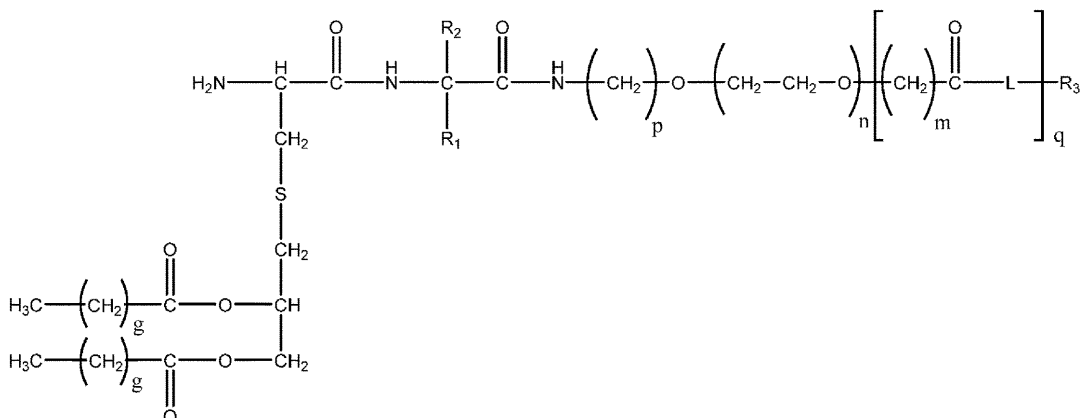
z が1であり；

X がSである。

【0185】

ある実施形態において、式(I)～(V)のいずれか1つの化合物は、式(VI)：

【化37】



(VI)

(式中、

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

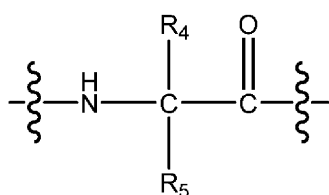
R_1 及び R_2 が、独立して、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 及び $-CH_2OPO(OH)_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、 R_1 及び R_2 が両方とも H であるわけではなく；

$q = 1$ である場合、 R_3 は、 $-NH_2$ 又は $-OH$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 38】



で表され、

式中、 R_4 が H であり；

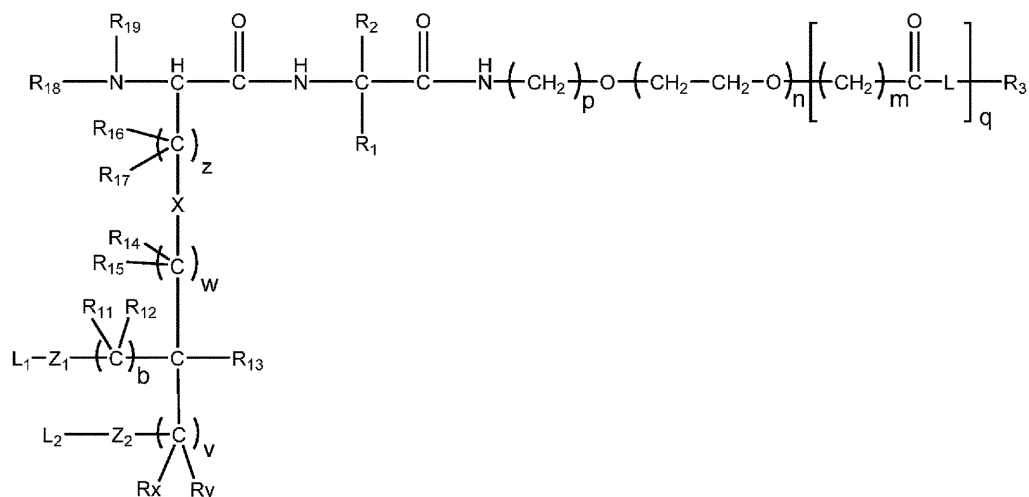
R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0186】

いずれかの態様において、化合物は、式 (VII)：

【化 39】



(VII)

式中、

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

10

20

30

40

50

p が、2、3又は4であり；

q が、0又は1であり；

R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH 及び CH₂CH₂C(=O)OR₈ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

R₈ が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 C₁～C₆ アルキルからなる群から選択され；

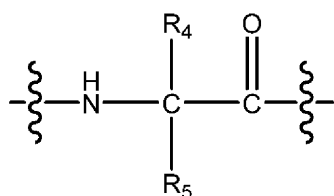
q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1～10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

10

【化 40】



で表され、

20

式中、R₄ が H であり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素であり；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、v が、0～5 の整数であり、ただし：

b、v、及び w の合計が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の合計が、0～7 であり；

z が、1 又は 2 であり；

X が、-S-、-S(=O)- 及び -S(=O)₂- から選択され；

Z₁ 及び Z₂ がそれぞれ、独立して、-O-、-NR-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NRC(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)O-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、及び -NRC(=O)NR- からなる群から選択され；

30

b、v、w、及び z の各場合における R₁₁、R₁₂、R_x、R_y、R₁₄、R₁₅、R₁₆、及び R₁₇ がそれぞれ、独立して、H 又は C₁～C₆ 脂肪族であり；

R、R₁₃ 及び R₁₈ がそれぞれ、独立して、H 又は C₁～C₆ 脂肪族であり；

R₁₉ が、H、C₁～C₆ 脂肪族、アミノ保護基、L₃-C(=O)-、又は A₂ であり；

L₁ 及び L₂ がそれぞれ、独立して、C₅～C₂₁ 脂肪族又は C₄～C₂₀ ヘテロ脂肪族であり；

40

L₃ が、C₁～C₂₁ 脂肪族又は C₂～C₂₀ ヘテロ脂肪族であり；

A₂ が、アミノ酸又はペプチドであり；

ここで、R、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R_x、R_y、L₁、L₂、及び L₃ のいずれかに存在する任意の脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換される。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0187】

いずれかの態様において、化合物は、式 (VII)：

A-Y-NH-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂-O)_n-[(CH₂)_m-CO-L]_qR₃

50

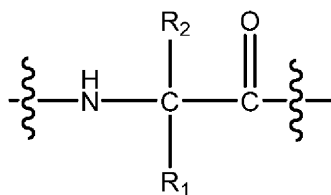
(V I I I)

(式中、

A が、本明細書において定義される A 1 及び A 2 から選択される部分であり、

Y が、

【化 4 1】



10

であり、

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH 及び -CH₂CH₂C(=O)OR₈ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R₆ 及び R₇ が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₄ アルキル、及び -C(=O)CH₃ からなる群から選択され；

R₈ が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され；

20

R₉ 及び R₁₀ が、独立して、-NH-、-O- 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

X が、-S-、-S(=O)- 及び -S(=O)₂- から選択され；

n が、3 ~ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

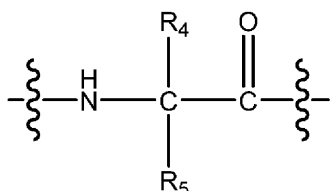
q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

30

q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ~ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 4 2】



40

で表され、

式中、R₄ が H であり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0188】

いずれかの態様において、化合物は、式 (IX)：

A1-Y-NH-(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂-O)_n-[(CH₂)_m-C
O-L-]_qR₃

(IX)

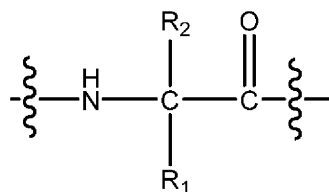
50

(式中、

A 1 が、式 (I) について定義される部分 A 1 によって表され、

Y が、

【化 4 3】



10

であり、

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH 及び -CH₂OP(O)(OH)₂ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、R₁ 及び R₂ が両方とも H であるわけではなく；

R₆ 及び R₇ が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₄ アルキル、及び -C(=O)CH₃ からなる群から選択され；

R₉ 及び R₁₀ が、独立して、-NH-、-O- 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

X が、-S-、-S(=O)- 及び -S(=O)₂- から選択され；

n が、3 ~ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

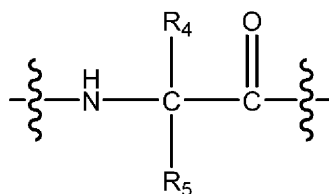
q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ~ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

20

30

【化 4 4】



で表され、

式中、R₄ が H であり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0189】

ある実施形態において、化合物は、式 (VII) 又は (IX) の化合物であり、式中

R₆ 及び R₇ が H であり；

R₉ 及び R₁₀ が両方とも、単結合であり；

z が 1 であり；

X が S である。

40

50

【0190】

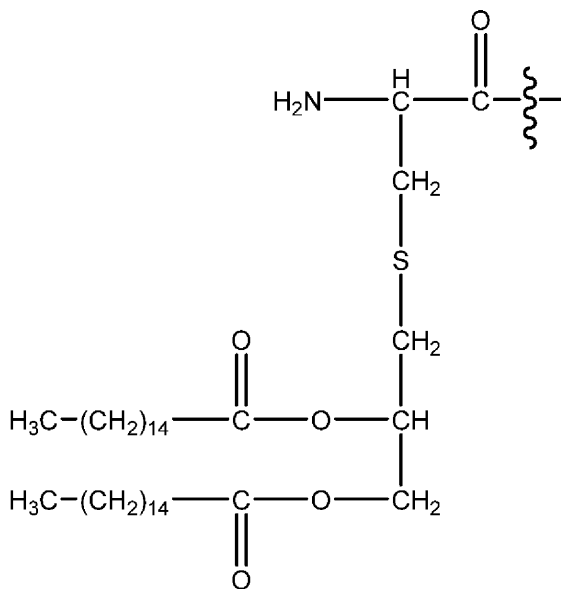
いずれかの態様において、化合物は、式 (X) :

$\text{Pam2Cys-Y-NH-(CH}_2\text{)}_p\text{-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n\text{-[(CH}_2\text{)}_m\text{-CO-L-]}_q\text{R}_3$
 (X)

(式中、

Pam2Cysが、構造：

【化45】



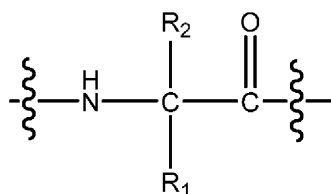
10

20

を有し；

Yが：

【化46】



30

であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

40

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

n が、3～100であり；

m が、1、2、3又は4であり；

p が、2、3又は4であり；

q が、0又は1であり；

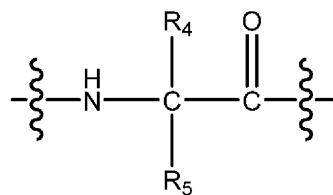
$q = 1$ である場合、 R_3 は、 H 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0であるか又は1～10個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

50

【化 4 7】



で表され、

10

式中、 R_4 が H であり； R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0191】

いずれかの態様において、化合物は、式 (XI)：

$$\text{Pam2Cys-Y-NH-(CH}_2)_p\text{-O-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_n\text{-[(CH}_2)_m\text{-CO-L-]}_q\text{R}_3$$

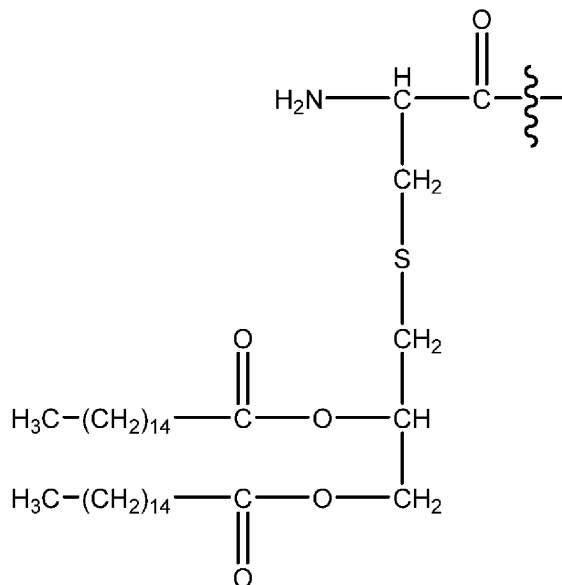
(XI)

(式中、

 Pam2Cys が、構造：

20

【化 4 8】



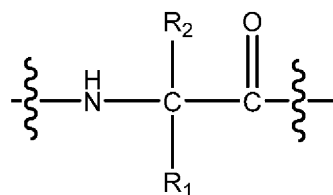
30

を有し；

Y が：

40

【化 4 9】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、H、 $\text{-CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $\text{-CH($

50

CH_3) OH 及び $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、ここで、 R_1 及び R_2 が両方とも、 H であるわけではなく；

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

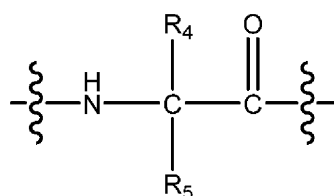
$q = 1$ である場合、 R_3 は、 H 、 $-\text{NH}_2$ 又は $-\text{OH}$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

10

【化 50】



で表され、

20

式中、 R_4 が H であり；

R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0192】

いずれかの態様において、化合物は、式 (XII)：

$\text{Pam2Cys} - \text{Y} - \text{NH} - (\text{CH}_2)_p - \text{O} - (\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O})_n - [(\text{CH}_2)_m - \text{CO} - \text{L} -]_q \text{R}_3$

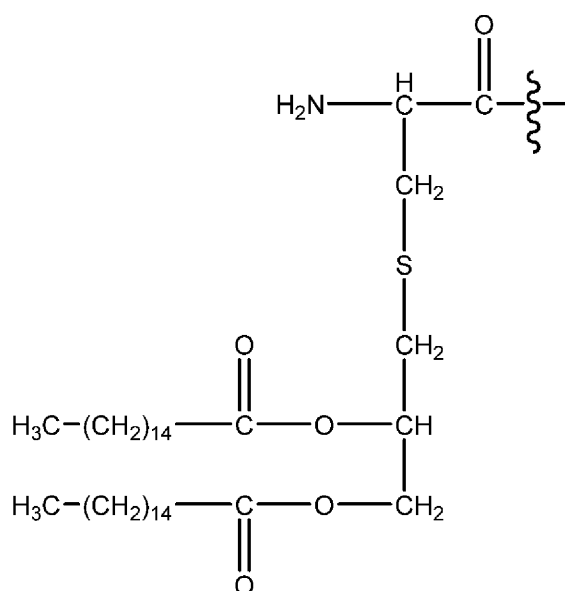
(XII)

(式中、

Pam2Cys が、構造：

30

【化 51】



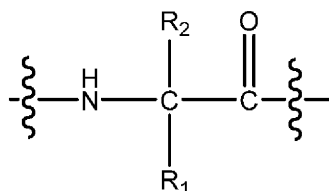
40

を有し；

Y が：

50

【化 5 2】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 及び $-CH_2OPO(OH)_2$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、 R_1 及び R_2 が両方とも H であるわけではなく；

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

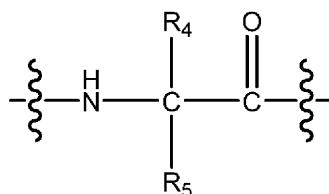
q が、0 又は 1 であり；

$q = 1$ である場合、 R_3 は、 H 、 $-NH_2$ 又は $-OH$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 5 3】



で表され、

式中、 R_4 が H であり；

R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0193】

いずれかの態様において、化合物は、式 (XII)：

$Pam_2Cys-Ser-NH-(CH_2)_p-O-(CH_2-CH_2-O)_n-[(CH_2)_m-CO-L-]_qR_3$
(XII)

(式中、

$Pam_2Cys-Ser$ が、構造：

10

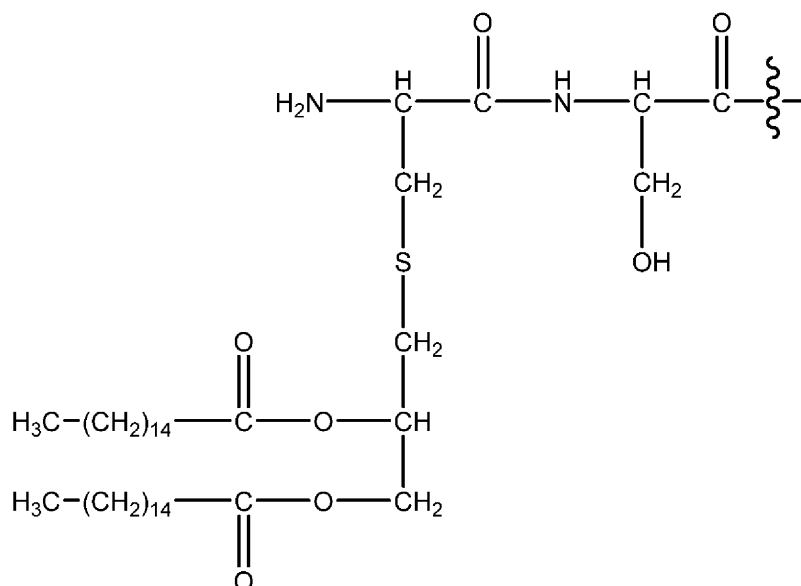
20

30

40

50

【化 5 4】



10

を有し；

20

n が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

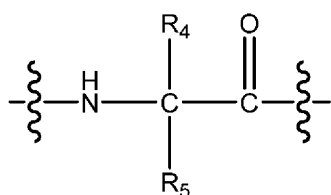
q が、0 又は 1 であり；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 5 5】

30



で表され、

式中、R₄ が H であり；R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

40

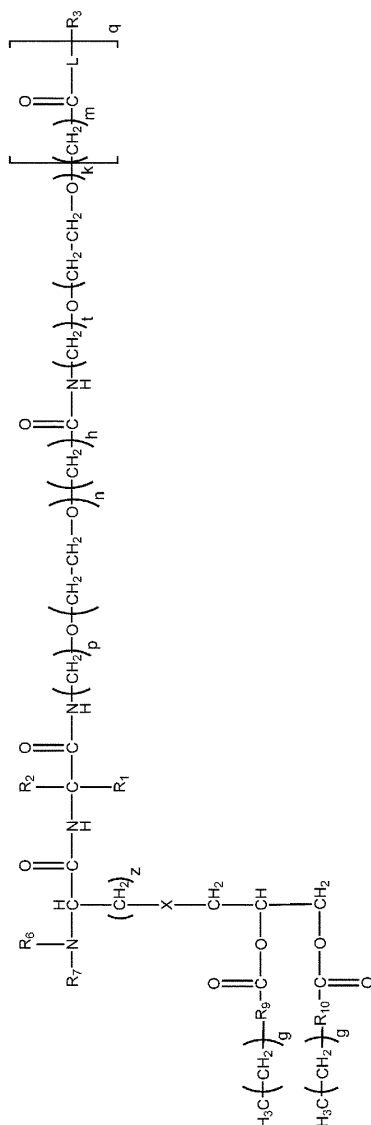
の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0194】

一実施形態において、化合物は、式 (XIV)：

50

10



20

30

(XIV)

40

k が、3 ~ 100 であり；

mが、1、2、3又は4であり；

各 g が、独立して、 10 、 11 、 12 、 13 、 14 、 15 、 16 、 17 又は 18 であり

•

p が、2、3 又は 4 であり；

t が、2、3 又は 4 であり；

h が、1、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2OPO(OH)_2$ 、 $-CH_2C(=O)NH_2$ 、 $-CH_2CH_2C(=O)OH$ 及び $-CH_2CH_2C(=O)OR_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得；

R₆ 及び R₇ が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₄ アルキル、及び -C(=O)CH₃ からなる群から選択され；

50

R_8 が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R_9 及び R_{10} が、独立して、 $-NH-$ 、 $-O-$ 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

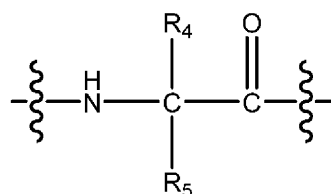
X が、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 及び $-S(=O)_2-$ から選択され；

$q = 1$ である場合、 R_3 は、 $-NH_2$ 又は $-OH$ であり；

$q = 0$ である場合、 R_3 は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 57】



10

で表され、

式中、 R_4 が H であり；

R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

20

で表されるか、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0195】

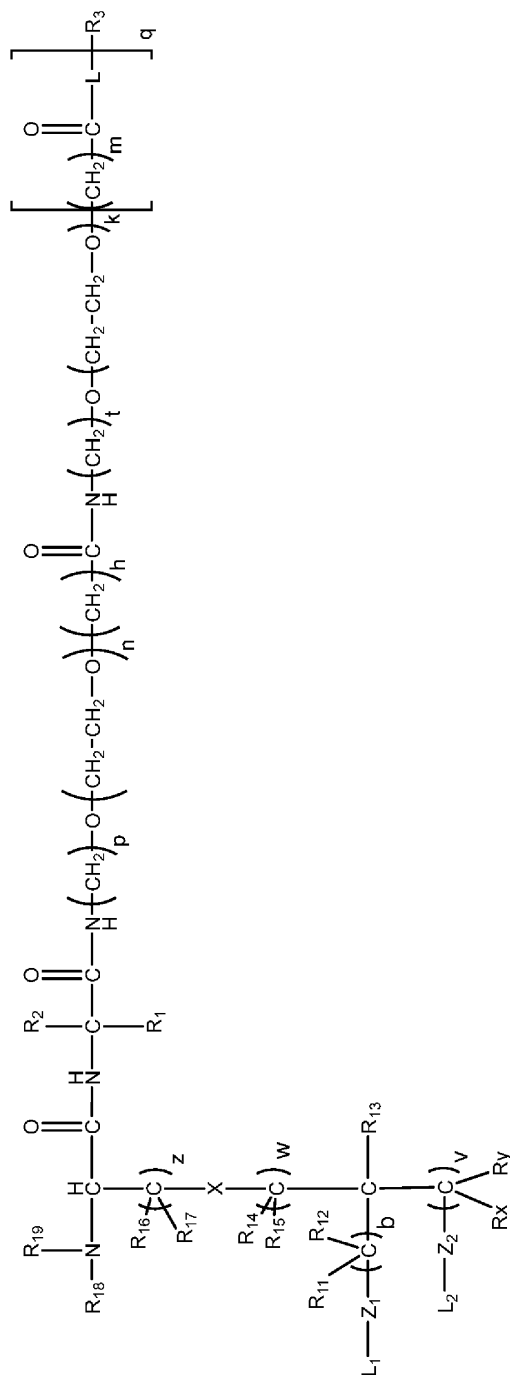
－実施形態において、化合物は、式 (XV)：

30

40

50

【化 5 8】



(XV)

(式中、

nが、3～100であり；

kが、3～100であり；

mが、1、2、3又は4であり；

pが、2、3又は4であり；

tが、2、3又は4であり；

hが、1、2、3又は4であり；

qが、0又は1であり；

式中、R₁及びR₂が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(C

10

20

30

40

50

H₃) OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH 及び -CH₂CH₂C(=O)OR₈ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

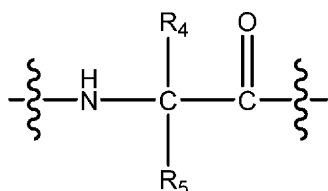
R₈ が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 C₁～C₆ アルキルからなる群から選択され；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L は、ゼロであるか、又は 1～10 個の単位からなり、ここで、各単位は、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 59】



10

で表され、

式中、R₄ が H であり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖又は 2 つめ水素であり；

b 及び w がそれぞれ、独立して、0～7 の整数であり、v が、0～5 の整数であり、ただし：

20

b、v、及び w の和が、少なくとも 3 であり；

b 及び w の和が、0～7 であり；

z が、1 又は 2 であり；

X が、-S-、-S(=O)- 及び -S(=O)₂- から選択され；

Z₁ 及び Z₂ がそれぞれ、独立して、-O-、-NR-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-C(=O)NR-、-NRC(=O)-、-C(=O)S-、-SC(=O)-、-OC(=O)O-、-NRC(=O)O-、-OC(=O)NR-、及び -NRC(=O)NR- からなる群から選択され；

30

b、v、w、及び z の各場合における R₁₁、R₁₂、R_x、R_y、R₁₄、R₁₅、R₁₆、及び R₁₇ がそれぞれ、独立して、H 又は C₁～C₆ 脂肪族であり；

R、R₁₃ 及び R₁₈ がそれぞれ、独立して、H 又は C₁～C₆ 脂肪族であり；

R₁₉ が、H、C₁～C₆ 脂肪族、アミノ保護基、L₃-C(=O)-、又は A₂ であり；

L₁ 及び L₂ がそれぞれ、独立して、C₅～C₂₁ 脂肪族又は C₄～C₂₀ ヘテロ脂肪族であり；

L₃ が、C₁～C₂₁ 脂肪族又は C₂～C₂₀ ヘテロ脂肪族であり；

A₂ が、アミノ酸又はペプチドであり；

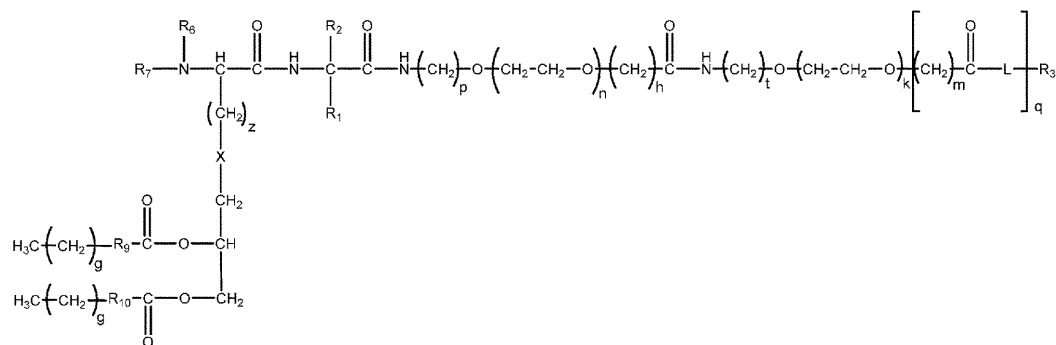
ここで、R、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R_x、R_y、L₁、L₂、及び L₃ のいずれかに存在するいずれかの脂肪族又はヘテロ脂肪族が、任意に置換される。) 40

で表されるか、又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグである。

【0196】

いずれかの態様において、化合物は、式 (XVI)：

【化 6 0】



10

(XVI)

(式中、

n が、3 ～ 100 であり；

k が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

20

p が、2、3 又は 4 であり；

t が、2、3 又は 4 であり；

h が、1、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH 及び -CH₂OP(O)(OH)₂ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、R₁ 及び R₂ が両方とも H であるわけではなく；

30

R₆ 及び R₇ が、独立して、H、直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ～ C₄ アルキル、及び -C(=O)CH₃ からなる群から選択され；

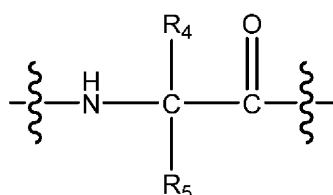
R₉ 及び R₁₀ が、独立して、-NH-、-O- 又は単結合からなる群から選択され；

z が、1 又は 2 であり；

X が、-S-、-S(=O)- 及び -S(=O)₂- から選択され；q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 6 1】



40

で表され、

式中、R₄ が H であり；R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である)

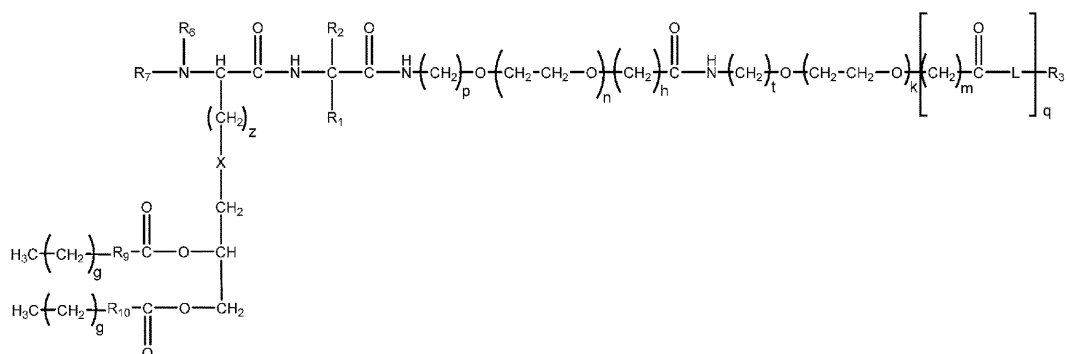
の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【0197】

50

いずれかの態様において、化合物は、式 (X V I I) :

【化 6 2】



10

(XVII)

(式中、

n が、3 ~ 100 であり；

k が、3 ~ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり

20

；

p が、2、3 又は 4 であり；

t が、2、3 又は 4 であり；

h が、1、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂OPO(OH)₂、-CH₂C(=O)NH₂、-CH₂CH₂C(=O)OH 及び -CH₂CH₂C(=O)OR₈ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R₆ 及び R₇ が H であり；

30

R₈ が、H 及び直鎖状又は分枝鎖状 C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され；

R₉ 及び R₁₀ が両方とも、単結合であり；

z が 1 であり；

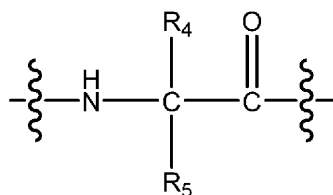
X が S であり；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ~ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 6 3】



40

で表され、

式中、R₄ が H であり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

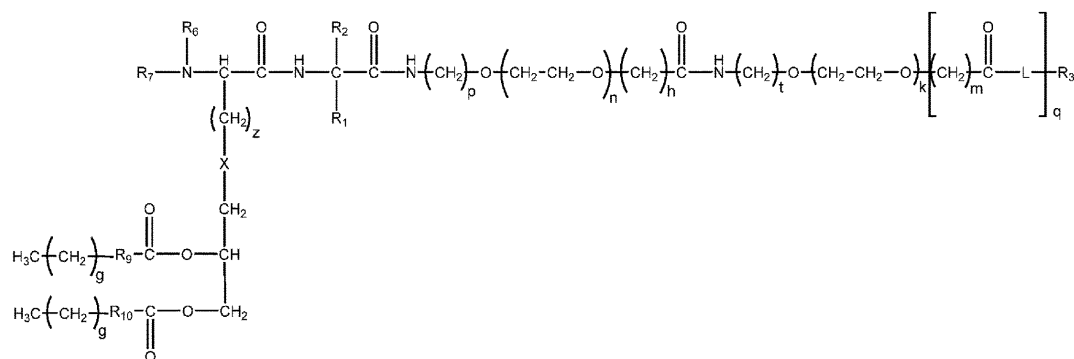
の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

50

【 0 1 9 8 】

いずれかの態様において、化合物は、式（X V I I I）：

【化 6 4】



10

(XVIII)

(式中、

n が、3 ～ 100 であり；

k が、3 ～ 100 であり；

m が、1、2、3 又は 4 であり；

20

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17 又は 18 であり；

p が、2、3 又は 4 であり；

t が、2、3 又は 4 であり；

h が、1、2、3 又は 4 であり；

q が、0 又は 1 であり；

式中、R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH 及び -CH₂OPO(OH)₂ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得、R₁ 及び R₂ が両方とも H であるわけではなく；

30

R₆ 及び R₇ が H であり；R₉ 及び R₁₀ が両方とも、単結合であり；

z が 1 であり；

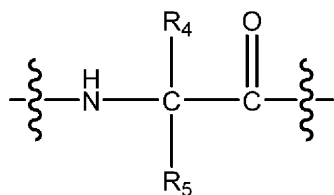
X が S であり；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；q = 0 である場合、R₃ は H であり；

L が、0 であるか又は 1 ～ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 6 5】

40



で表され、

式中、R₄ が H であり；R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

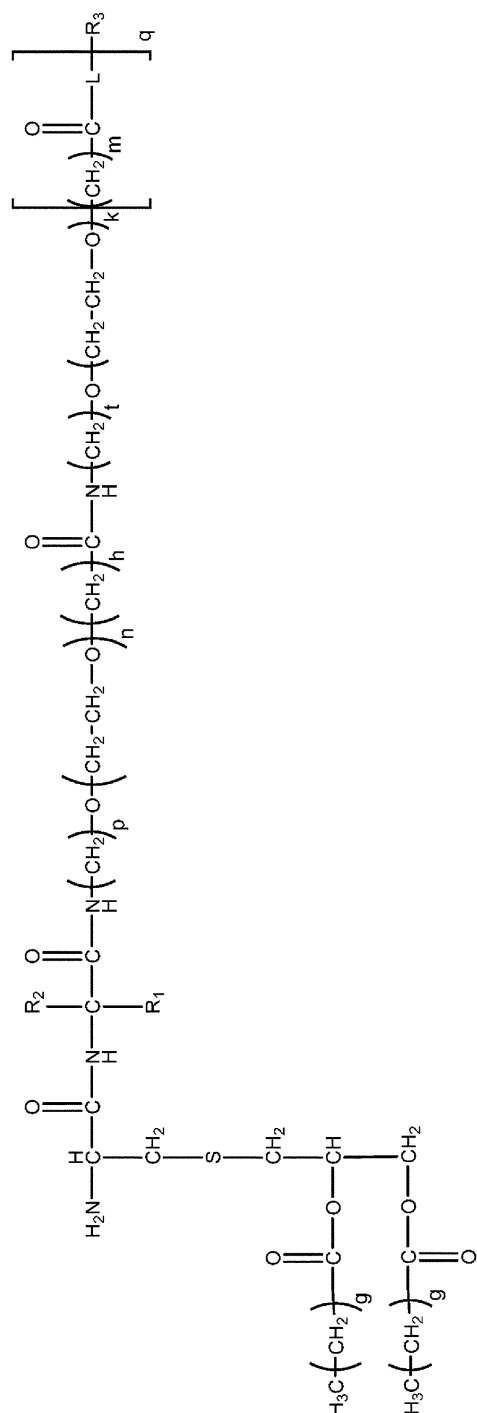
50

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

【 0 1 9 9 】

いずれかの態様において、化合物は、式 (X I X) :

【化 6 6】



(XIX)

(式中、

n が、3 ～ 100 であり；

k が、3 ~ 100 であり；

m が、1、2、3又は4であり；

各 g が、独立して、10、11、12、13、14、15、16、17又は18であり

;

p が、2、3又は4であり；
 t が、2、3又は4であり；
 h が、1、2、3又は4であり；
 q が、0又は1であり；

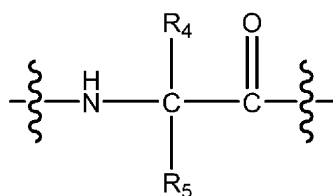
R₁ 及び R₂ が、独立して、H、-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH(CH₃)OH 及び -CH₂OPO(OH)₂ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか1つが、ハロゲンで置換され得、R₁ 及び R₂ が両方ともHであるわけではなく；

q = 1 である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

q = 0 である場合、R₃ はHであり；

L が、0 であるか又は1～10個の単位からなり、ここで、各単位が、天然αアミノ酸であるか、又は天然αアミノ酸に由来し、式：

【化67】



10

20

で表され、

式中、R₄ がHであり；

R₅ が、アミノ酸の側鎖、又は2つめの水素である。）

の化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグであり得る。

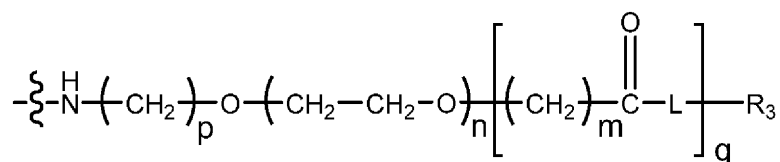
【0200】

ある実施形態において、ポリエチレングリコール（PEG）を含む本明細書に開示される任意の化合物（式（I）～（XIX）のいずれか1つの化合物を含む）は、置換PEGの形態のPEGを含み得る。

【0201】

ある実施形態において、置換PEGは、部分式B-I：

【化68】



(B-I)

30

40

（式中、

n が、3～100であり；

m が、1、2、3又は4であり；

p が、2、3又は4であり；

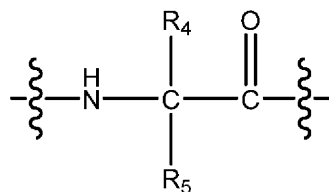
q が、0又は1であり；

R₃ が、H、-NH₂ 又は -OH であり、q が0である場合、R₃ はHであり、q が1である場合、R₃ は、-NH₂ 又は -OH であり；

L が、0 であるか又は1～10個の単位からなり、ここで、各単位が、天然αアミノ酸であるか、又は天然αアミノ酸に由来し、式：

50

【化 6 9】



で表され、

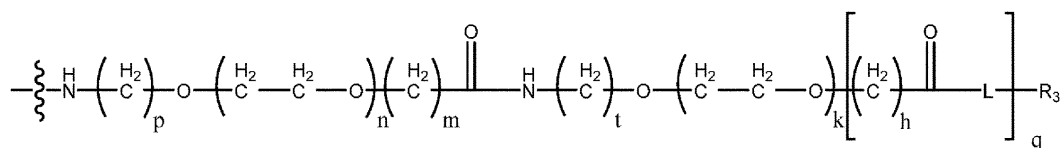
式中、 R_4 が H であり； R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である）によって表される。

10

【0 2 0 2】

ある実施形態において、置換 PEG は、部分式 B - I I：

【化 7 0】



B-II

20

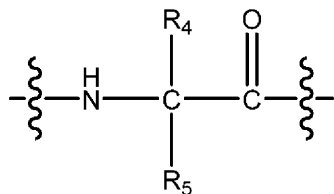
(式中、

 p が、2、3 又は 4 であり； n が、3 ~ 100 であり； m が、1、2、3 又は 4 であり； t が、2、3 又は 4 であり； k が、3 ~ 100 であり； h が、1、2、3 又は 4 であり； q が、0 又は 1 であり； q が 1 である場合、 R_3 は、 ---NH_2 又は ---OH であり； q が 0 である場合、 R_3 は H であり；

30

L が、0 であるか又は 1 ~ 10 個の単位からなり、ここで、各単位が、天然 α アミノ酸であるか、又は天然 α アミノ酸に由来し、式：

【化 7 1】



40

で表され、

式中、 R_4 が H であり； R_5 が、アミノ酸の側鎖、又は 2 つめの水素である。）

によって表される。

【0 2 0 3】

式 B - I 又は B - I I の置換 PEG のある実施形態において、 q が 1 である。

【0 2 0 4】

式 B - I 又は B - I I の置換 PEG のある実施形態において、 n が、10 ~ 14、例え

50

ば 11、又は 24～30、例えば 27 であり得る。

【0205】

式 B-I 又は B-II の置換 PEG のある実施形態において、m が、1～3、例えば 2 である。

【0206】

式 B-I 又は B-II の置換 PEG のある実施形態において、q が 1 である場合、R₃ は -NH₂ である。

【0207】

式 B-I 又は B-II の置換 PEG のある実施形態において、L が、天然 α アミノ酸残基である。

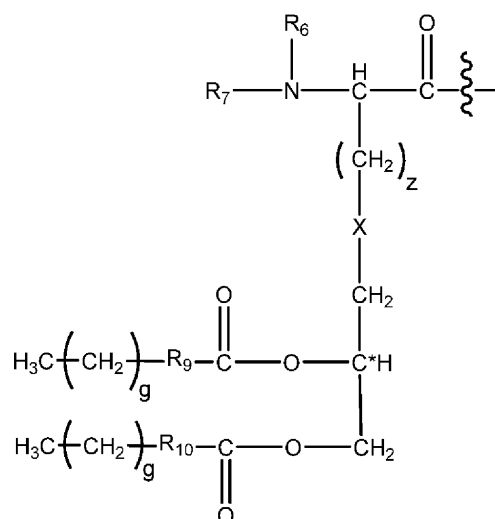
【0208】

本明細書に記載される化合物は、光学活性及びラセミ形態で存在し得、単離され得る。当業者によって理解されるように、本発明は、本明細書に記載される有用な特性を有する本発明の化合物の任意のラセミ、光学活性又は立体異性体、又はそれらの混合物を包含することが意図される。このような形態を調製する方法（例えば、再結晶化によるラセミ混合物の分割、光学活性出発材料からの合成、キラル合成、又はキラルクロマトグラフ分離による）は、当該技術分野において周知である。ある実施形態において、組成物は、エナンチオ又はジアステレオ富化形態の化合物を含み得る。例えば、化合物は、少なくとも約 1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 99% 超の鏡像体過剰率（e e）又はジアステレオマー過剰率（d e）を有し得る。ある実施形態において、化合物は、化合物の任意の立体中心において少なくとも約 1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99% 又は 99% 超だけ富化され得る。

【0209】

いずれかの態様において、化合物は、以下のキラル中心（*で示される）：

【化 7 2】



の周りのキラル中心を含み得、

式中、キラル中心は、R 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される本発明の化合物の R-P am 2 類似体ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

10

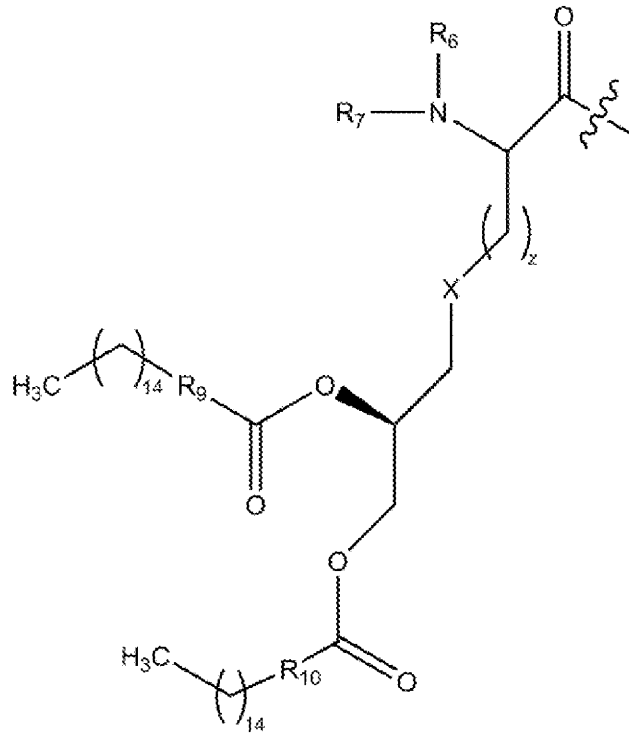
20

30

40

50

【化 7 3】



10

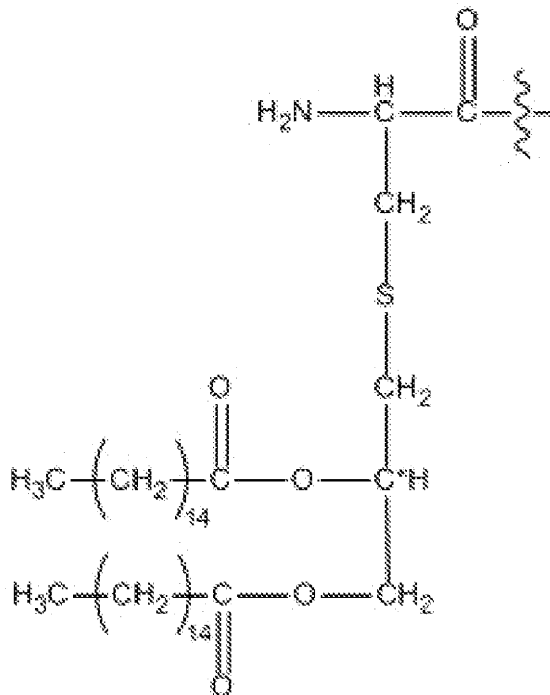
20

として示され得る。

【0210】

いずれかの態様において、化合物は、Pam2Cysの2,3-ビス（パルミトイルオキシ）プロピル部分におけるキラル中心（*で示される）：

【化 7 4】



30

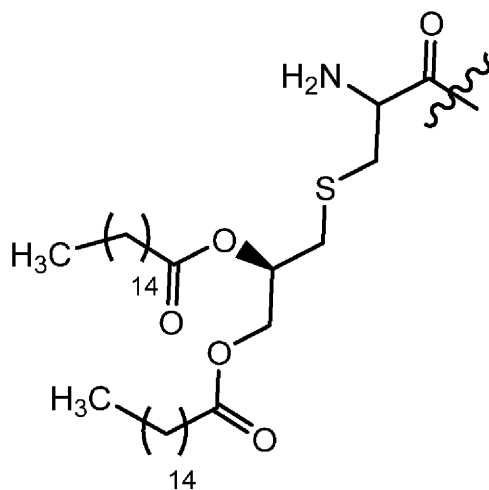
40

を含み得、

式中、キラル中心は、R 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される本発明の化合物の R-Pam2 ジアステレオマーとも呼ばれる。これは、

50

【化 7 5】



10

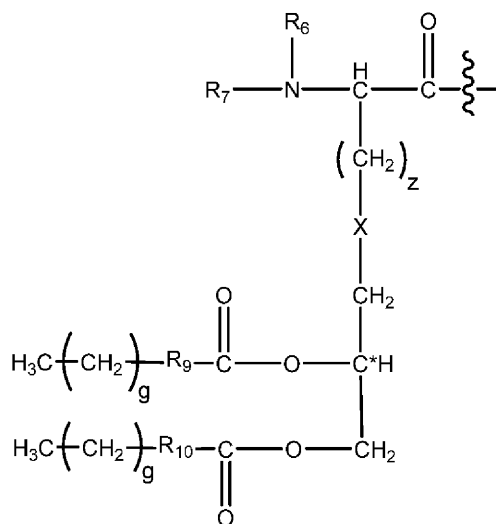
として示され得る。

【0 2 1 1】

いずれかの態様において、化合物は、以下のキラル中心（*で示される）：

【化 7 6】

20



30

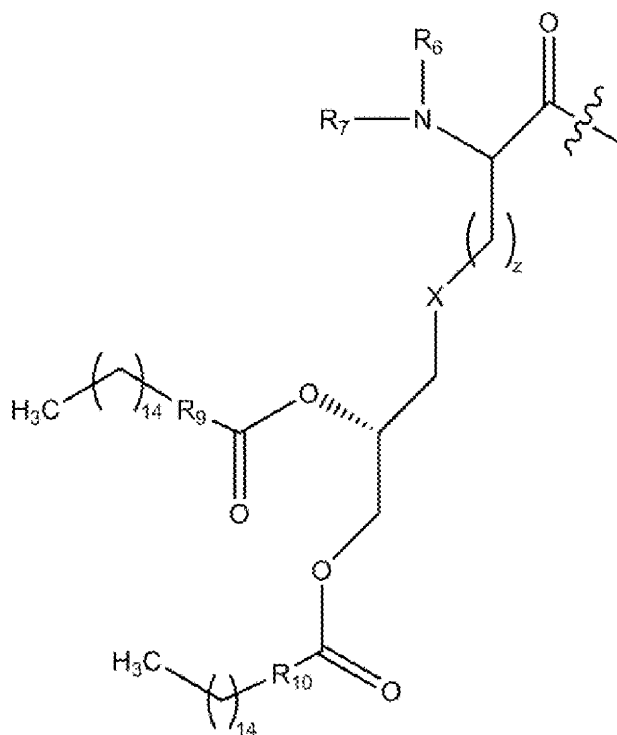
の周りのキラル中心を含み得、

式中、キラル中心は、S 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される本発明の化合物の S-P a m 2 類似体ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

40

50

【化 7 7】



10

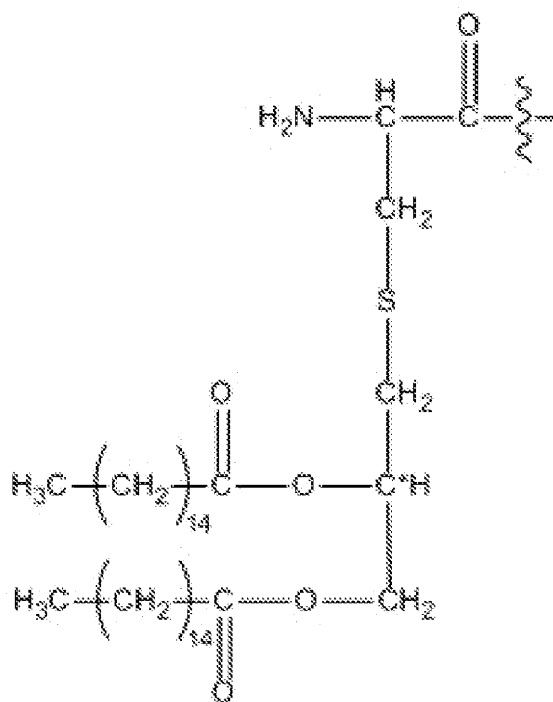
20

として示され得る。

【0 2 1 2】

いずれかの態様において、化合物は、Pam2Cysの2, 3-ビス（パルミトイルオキシ）プロピル部分におけるキラル中心（*で示される）：

【化 7 8】



30

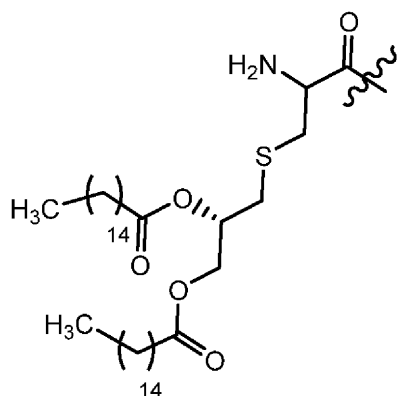
40

を含み、

式中、キラル中心は、S 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される本発明の化合物の S-Pam2 ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

50

【化 7 9】



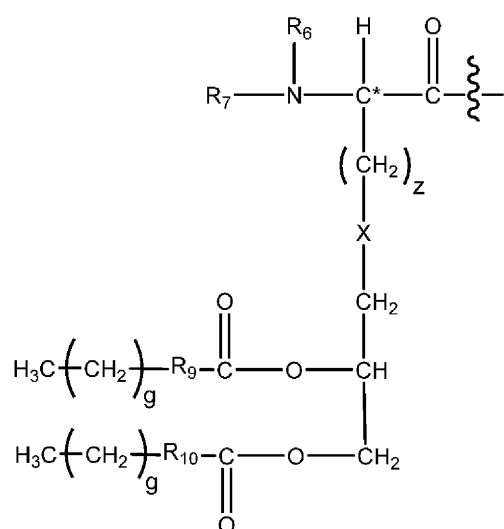
10

として示され得る。

【 0 2 1 3】

いずれかの態様において、化合物は、以下のキラル中心（*で示される）：

【化 8 0】



20

30

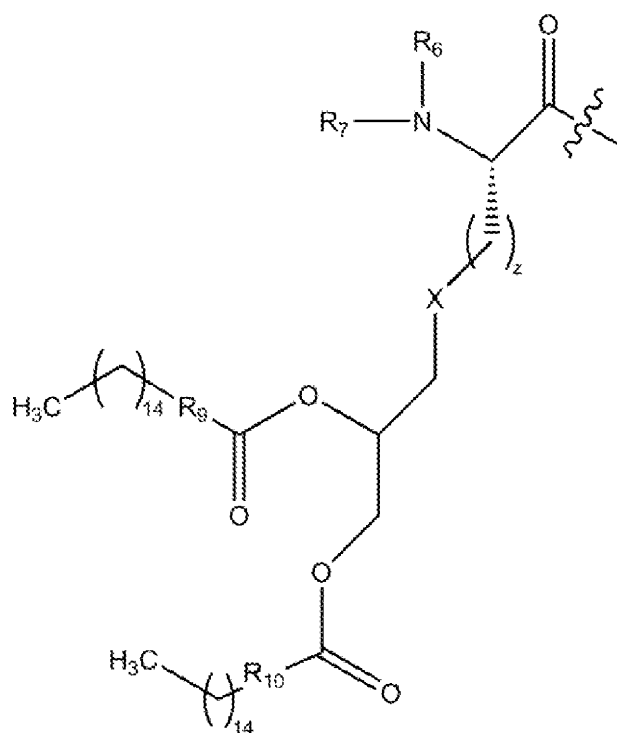
の周りのキラル中心を含み、

式中、キラル中心は、L 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される化合物の P a m 2 C y s の L - C y s 類似体ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

40

50

【化 8 1】



10

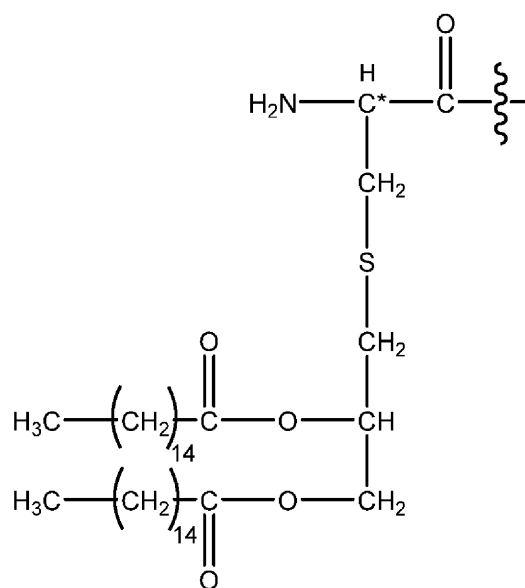
20

として示され得る。

【 0 2 1 4】

いずれかの態様において、化合物は、P a m 2 C y s のシステイン残基におけるキラル中心（*で示される）：

【化 8 2】



30

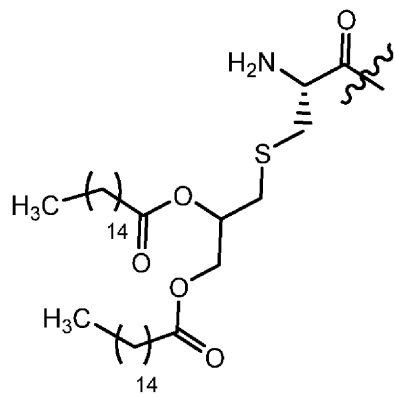
40

を含み、

式中、キラル中心は、L 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される化合物の P a m 2 C y s の L - C y s ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

50

【化 8 3】



10

として示され得る。

【 0 2 1 5】

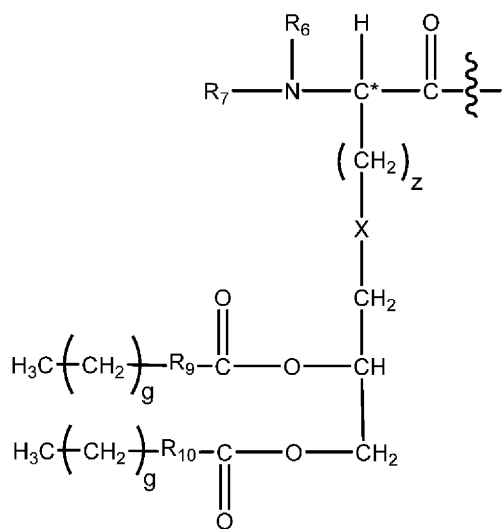
これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

【 0 2 1 6】

いずれかの態様において、化合物は、以下のキラル中心（*で示される）：

【化 8 4】

20



30

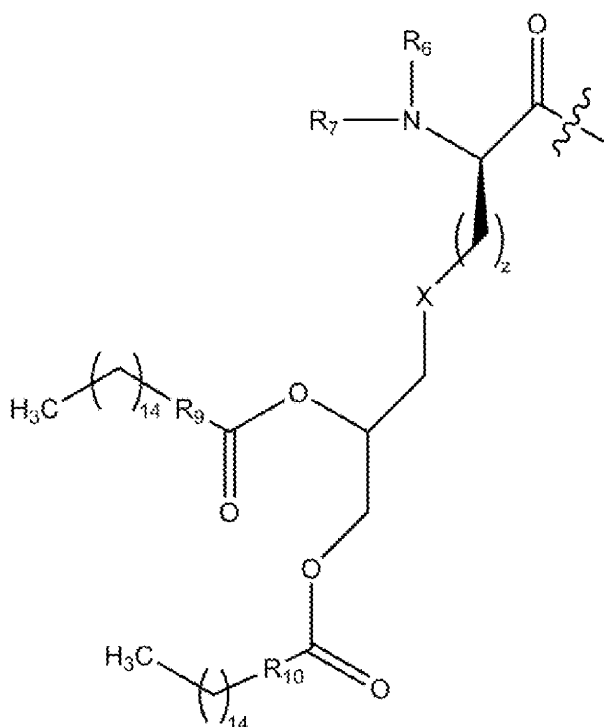
の周りの、部分 A 1 中のキラル中心を含み、

式中、キラル中心は、D 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される化合物の P a m 2 C y s の D - C y s 類似体ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、

40

50

【化 8 5】



10

20

として示され得る。

【0 2 1 7】

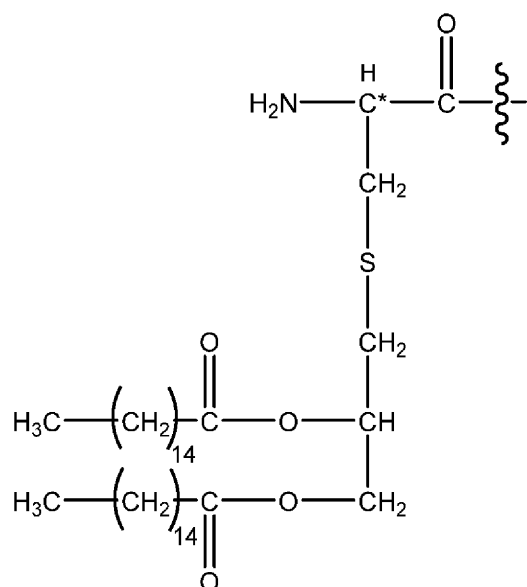
これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

【0 2 1 8】

いずれかの態様において、化合物は、P a m 2 C y s のシステイン残基におけるキラル中心 (*で示される) :

【化 8 6】

30



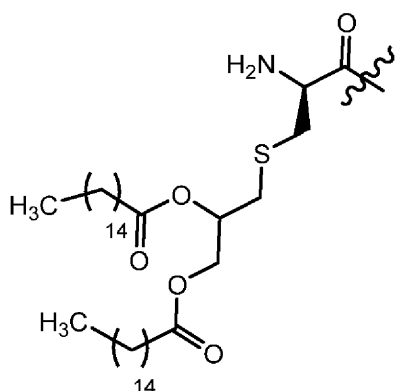
40

を含み、

式中、キラル中心は、D 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される

50

化合物の P a m 2 C y s の D - C y s ジアステレオマーとも呼ばれ得る。これは、
【化 8 7】



10

として示され得る。

【0219】

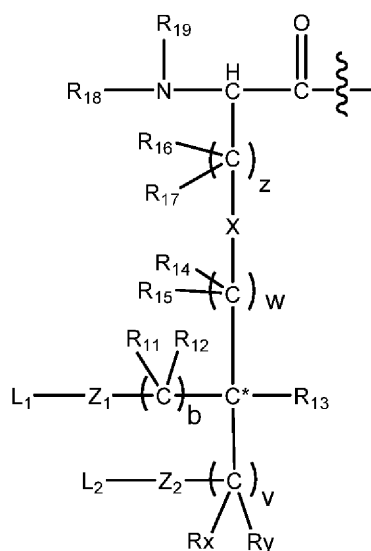
これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

【0220】

本発明のいずれかの態様又は実施形態において、本発明の化合物は、部分 A 2 の以下の炭素原子におけるキラル中心（*で示される）：

20

【化 8 8】



30

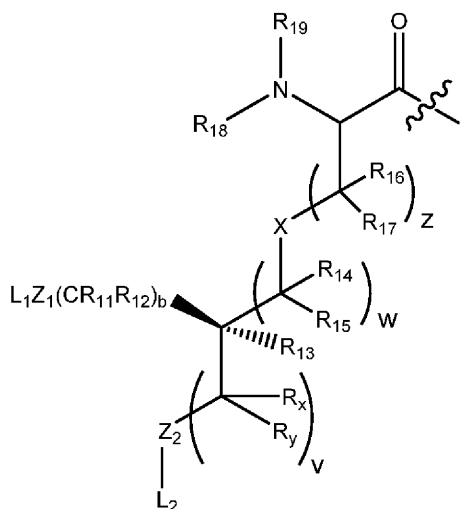
において富化されたキラル形態で提供され得、

40

式中、キラル中心は、R 立体配置である。ある実施形態において、化合物のこの立体異性体は、

50

【化 8 9】



10

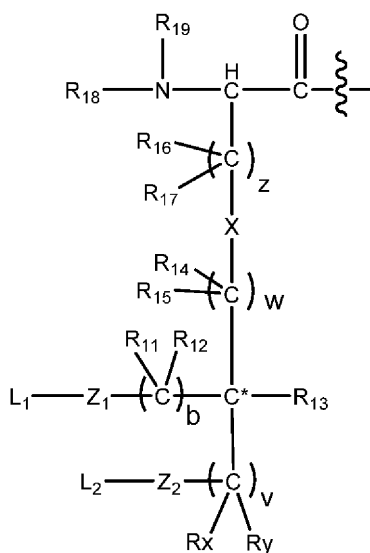
として示され得、式中、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 R_x 、 R_y 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 b 、 v 及び z が、式 (I) の化合物について定義されるとおりであり、 w が 1 である。これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

20

【0 2 2 1】

本発明のいずれかの態様又は実施形態において、本発明の化合物は、部分 A 2 の以下の炭素原子におけるキラル中心 (*で示される) :

【化 9 0】



30

40

において富化されたキラル形態で提供され得、

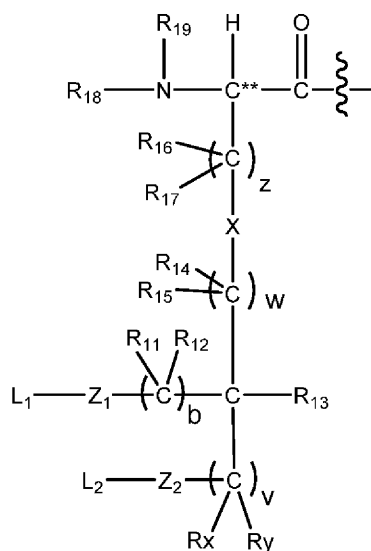
式中、キラル中心は、S 立体配置である。ある実施形態において、化合物のこの立体異性体の部分 A は、

50

[illegible]

10

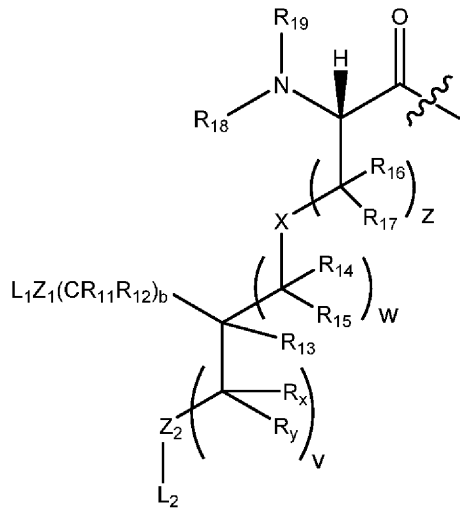
20



30

式中、キラル中心は、L 立体配置である。この形態の化合物は、本発明の化合物の L-Cys 類似体立体異性体とも呼ばれ得る。ある実施形態において、化合物のこの立体異性体は、

【化 9 3】



10

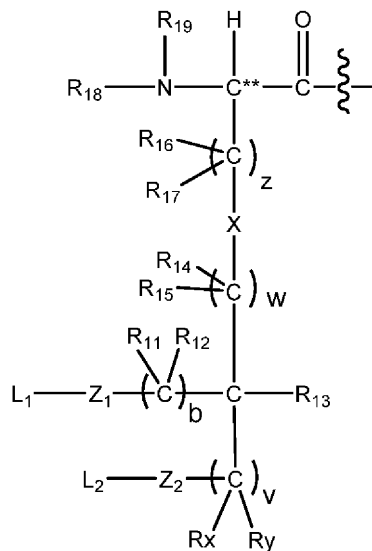
として示され得、式中、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 R_x 、 R_y 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 b 、 v 、 w 、及び z が、化合物又は式 (I) について定義されるとおりである。これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

20

【0 2 2 3】

本発明のいずれかの態様又は実施形態において、本発明の化合物は、部分 A 2 の以下の炭素原子におけるキラル中心（**で示される）：

【化 9 4】



30

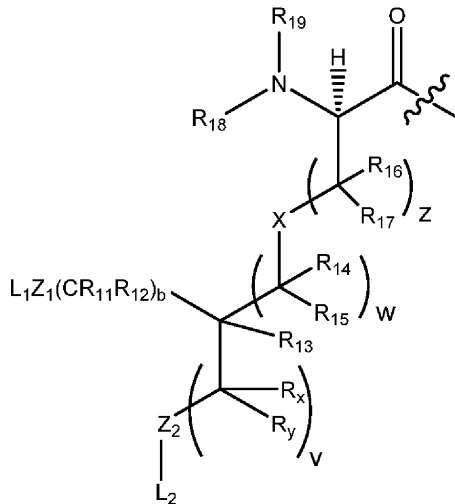
40

において富化されたキラル形態で提供され得、

式中、キラル中心は、D 立体配置である。この形態の化合物は、本発明の化合物の D - C y s 類似体立体異性体とも呼ばれ得る。ある実施形態において、化合物のこの立体異性体の部分 A は、

50

【化 9 5】



10

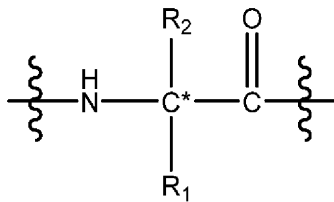
として示され得、式中、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 R_x 、 R_y 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 b 、 v 及び z が、化合物又は式 (I) について定義されるとおりであり、 w が 1 である。これらの化合物中の他の立体中心は、ラセミ体であるか又は R 若しくは S 立体配置のいずれかが富化され得る。

20

【0224】

いずれかの態様において、化合物は、化合物の Y 部分におけるキラル中心 (* で示される) :

【化 9 6】



30

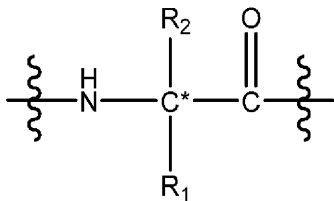
を含み、

式中、キラル中心は、L 立体配置である。この形態の化合物は、本明細書に記載される本発明の化合物の L-Y ジアステレオマーとも呼ばれ得る。

【0225】

いずれかの態様において、化合物は、化合物の Y 部分におけるキラル中心 (* で示される) :

【化 9 7】



40

を含み、

式中、キラル中心は、D 立体配置である。この形態の化合物はまた、であり得る。

【0226】

いずれかの態様において、本発明の化合物 (式 (I) ~ (XIX)) のいずれか 1 つの化

50

合物を含む)又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物若しくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体、希釈剤又は賦形剤を含む組成物が、本発明の方法又は使用において使用され得る。

【0227】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分のキラル中心の周りのRジアステレオマーである。

【0228】

ある実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分のキラル中心の周りのSジアステレオマーである。

【0229】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分のキラル中心の周りのRジアステレオマーである化合物を含む。

【0230】

いずれかの態様において、組成物は、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分のキラル中心の周りのSジアステレオマーである化合物を含む。

【0231】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は99%超が、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分のキラル中心の周りのRジアステレオマーである。

【0232】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の1%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%又は99%超が、化合物の2,3-ビス(パルミトイルオキシ)プロピル部分(例えば部分A1)のキラル中心の周りのSジアステレオマーである。

【0233】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物は、化合物のPam2Cys類似体部分(例えば部分Y)のシステイン類似体残基のキラル中心の周りのLジアステレオマーである。

【0234】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物は、化合物のPam2Cys部分(例えば部分Y)のシステイン残基のキラル中心の周りのLジアステレオマーである。

【0235】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物は、化合物のPam2Cys類似体部分(例えば部分Y)のシステイン類似体残基のキラル中心の周りのDジアステレオマーである。

【0236】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物は、化合物のPam2Cys部分(例えば部分Y)のシステイン残基のキラル中心の周りのDジアステレオマーである。

【0237】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、化合物のPam2Cys類似体部分(例えば部分Y)のシステイン類似体残基のキラル中心の周りのLジアステレオマーである化合物を含む。

【0238】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、化合物のPam2Cys部分(例えば部分Y)のシステイン残基のキラル中心の周りのLジアステレオマーである化合物を含む。

【0239】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、化合物のPam2Cys類

10

20

30

40

50

似体部分（例えば部分 Y）のシステイン類似体残基のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである化合物を含む。

【0240】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、化合物の P a m 2 C y s 部分（例えば部分 Y）のシステイン残基のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである化合物を含む。

【0241】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、化合物の P a m 2 C y s 類似体部分のシステイン類似体残基のキラル中心の周りの L ジアステレオマーである。

10

【0242】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、化合物の P a m 2 C y s 部分のシステイン残基のキラル中心の周りの L ジアステレオマーである。

【0243】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、化合物の P a m 2 C y s 類似体部分のシステイン類似体残基のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである。

20

【0244】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、化合物の P a m 2 C y s 部分のシステイン残基のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである。

【0245】

いずれかの態様において、本発明の化合物は、Y 部分のキラル中心の周りの L ジアステレオマーである。

【0246】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物は、Y 部分のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである。

30

【0247】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、Y 部分のキラル中心の周りの L ジアステレオマーである化合物を含む。

【0248】

いずれかの態様において、本明細書に記載される組成物は、Y 部分のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである化合物を含む。

【0249】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、Y 部分のキラル中心の周りの L ジアステレオマーである。

40

【0250】

いずれかの態様において、組成物中に存在する化合物の 1 %、5 %、10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 又は 99 % 超が、Y 部分のキラル中心の周りの D ジアステレオマーである。

【0251】

本明細書に記載される式 (I) ~ (XIX) の化合物は、溶液中のかなりの安定性を実

50

証し得る。この溶液安定性は、少なくとも約 14 日間にわたって、周囲貯蔵条件下（例えば 25℃で）又は加速された分解安定性の下（例えば 40℃で）で、化合物の溶液を貯蔵することによって観察され得る。

【0252】

いずれかの態様において、本明細書に記載される化合物のいずれかが、薬学的に許容される塩の形態で投与され得る。

【0253】

「薬学的に許容される」という用語は、対象に投与されると、本明細書に記載される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ若しくはエステル、又はその活性代謝産物若しくは残基を（直接若しくは間接的に）提供することが可能な、任意の薬学的に許容される塩、水和物又はプロドラッグ、又は任意の他の化合物を表すために使用され得る。

【0254】

好適な薬学的に許容される塩としては、限定はされないが、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、及び臭化水素酸などの薬学的に許容される無機酸の塩、又は酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸及び吉草酸などの薬学的に許容される有機酸の塩が挙げられる。

【0255】

塩基塩としては、限定はされないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、アンモニウムなどの薬学的に許容されるカチオンとともに形成されるもの、トリエチルアミンから形成される塩などのアルキルアンモニウム、エタノールアミンとともに形成されるものなどのアルコキシアンモニウム及びエチレンジアミン、コリン又はアルギニン、リジン若しくはヒスチジンなどのアミノ酸から形成される塩が挙げられる。薬学的に許容される塩のタイプ及びそれらの形成についての一般的情報は、当業者に公知であり、“*Handbook of Pharmaceutical salts*” P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 1st edition, 2002, Wiley-VCHなどの一般テキストに記載されているとおりである。

【0256】

固体である化合物の場合、本発明の化合物、薬剤及び塩が、異なる結晶形態又は多形で存在し得ることが当業者によって理解され、これらは全て、本発明及び規定の式の範囲内に含まれることが意図される。

【0257】

「多形」という用語は、無水形態、水和形態、溶媒和物形態及び混合溶媒和物形態など、本明細書に記載される本発明の化合物の任意の結晶形態を含む。

【0258】

本明細書に記載される本発明の化合物は、適用可能な場合、化合物の溶媒和並びに非溶媒和形態を含むことが意図される。したがって、本明細書に記載される本発明の化合物は、水和又は溶媒和物形態、並びに非水和及び非溶媒和物形態を含む、示される構造を有する化合物を含む。

【0259】

本明細書において使用される際、「溶媒和物」という用語は、溶質（本発明において、本明細書に記載される本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩、プロドラッグ若しくはエステル）及び溶媒によって形成される可変化学量論量の複合体を指す。本発明のためのこのような溶媒は、溶質の生物学的活性を妨げてはならない。好適な溶媒の例としては、限定はされないが、水、メタノール、エタノール及び酢酸が挙げられる。好ましくは、使用される溶媒は、薬学的に許容される溶媒である。好適な薬学的に許容される溶媒

の例としては、限定はされないが、水、エタノール及び酢酸が挙げられる。最も好ましくは、使用される溶媒は、水である。

【0260】

塩基性窒素含有基は、塩化、臭化及びヨウ化メチル、エチル、プロピル、及びブチルなどのハロゲン化低級アルキル；硫酸ジメチル及び硫酸ジエチルのような硫酸ジアルキルなどの物質で四級化され得る。

【0261】

本明細書に記載される化合物は、水素による重水素の置換などの同位体形態も含むものである。

【0262】

「プロドラッグ」は、本明細書において提供される化合物の構造要件を完全に満たさないことがあるが、対象又は患者への投与後に、インビボで修飾されて、本明細書に記載される本発明の化合物を生成する化合物である。例えば、プロドラッグは、本明細書において提供される化合物のアシル化誘導体であり得る。プロドラッグは、ヒドロキシ、カルボキシ、アミン又はスルフヒドリル基が、任意の基に結合され、これが、哺乳動物対象に投与されるとき、開裂して、それぞれ遊離ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、又はスルフヒドリル基を形成する化合物を含む。プロドラッグの例としては、限定はされないが、本明細書において提供される化合物中のアルコール及びアミン官能基のアセテート、ホルメート、ホスフェート及びベンゾエート誘導体が挙げられる。本明細書において提供される化合物のプロドラッグは、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得、修飾は、インビボで切断されて、親化合物を生成するようになっている。

【0263】

プロドラッグは、アミノ酸残基、又は2つ以上（例えば、2、3又は4つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、式（I）～（XIX）の化合物のいずれかの遊離アミノ、及びアミド基に共有結合される化合物を含む。アミノ酸残基は、3文字の記号で一般的に示される20の天然アミノ酸を含み、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デモシン、イソデモシン、3-メチルヒスチジン、ノルブリン、β-アラニン、γ-アミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン及びメチオニンスルホンも含む。プロドラッグは、カーボネート、カルバメート、アミド及びアルキルエステルが、式（I）～（XIX）の化合物を含む本明細書に記載される化合物の上記の置換基、又は本明細書に示される他の構造に共有結合される化合物も含む。

【0264】

本明細書における式中で使用される一般的な化学用語は、それらの通常の意味を有する。

【0265】

「脂肪族」という用語は、飽和及び不飽和、非芳香族、直鎖状、分枝鎖状、非環状、及び環状炭化水素を含むことが意図される。当業者は、脂肪族基が、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、及びシクロアルケニル基、並びにそれらのハイブリッド、例えば、（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキル及び（シクロアルキル）アルケニル基を含むことを理解するであろう。様々な実施形態において、脂肪族基は、1～12、1～8、1～6、又は1～4個の炭素原子を含む。ある実施形態において、脂肪族基は、5～21、9～21、又は11～21個の炭素原子、例えば、11、13、15、17、又は19個の炭素原子を含む。ある実施形態において、脂肪族基は、飽和している。

【0266】

「ヘテロ脂肪族」という用語は、1つ以上の鎖及び／又は環炭素原子が、独立して、ヘテロ原子、好ましくは、酸素、窒素及び硫黄から選択されるヘテロ原子で置換された脂肪族基を含むことが意図される。ある実施形態において、ヘテロ脂肪族は、飽和している。ヘテロ脂肪族基の例としては、直鎖状又は分枝鎖状、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、及びヘテロアルキニル基が挙げられる。

【0267】

「アルキル」という用語は、飽和直鎖状及び分枝鎖状鎖炭化水素基を含むことが意図される。ある実施形態において、アルキル基は、1～12、1～10、1～8、1～6、又は1～4個の炭素原子を有する。ある実施形態において、アルキル基は、5～21、9～21、又は11～21個の炭素原子、例えば、11、13、15、17、又は19個の炭素原子を有する。直鎖状アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、及び*n*-オクチルが挙げられる。分枝鎖状アルキル基の例としては、限定はされないが、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ネオペンチル、イソペンチル、及び2,2-ジメチルプロピルが挙げられる。

10

【0268】

「アルケニル」という用語は、2個の炭素原子間に少なくとも1つの二重結合を有する直鎖状及び分枝鎖状アルキル基を含むことが意図される。ある実施形態において、アルケニル基は、2～12、2～10、2～8、2～6、又は2～4個の炭素原子を有する。ある実施形態において、アルケニル基は、5～21、9～21、又は11～21個の炭素原子、例えば、11、13、15、17、又は19個の炭素原子を有する。ある実施形態において、アルケニル基は、1、2、又は3つの炭素-炭素二重結合を有する。アルケニル基の例としては、限定はされないが、ビニル、アリル、 $-CH=CH(CH_3)$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、及び $-C(CH_3)=CH(CH_3)$ が挙げられる。

20

【0269】

「アルキニル」という用語は、2個の炭素原子間に少なくとも1つの三重結合を有する直鎖状及び分枝鎖状アルキル基を含むことが意図される。ある実施形態において、アルキニル基は、2～12、2～10、2～8、2～6、又は2～4個の炭素原子を有する。ある実施形態において、アルキニル基は、1、2、又は3つの炭素-炭素三重結合を有する。例としては、限定はされないが、 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CH_3$ 、及び $-C\equiv CH_2CH(CH_2CH_3)_2$ が挙げられる。

【0270】

「ヘテロアルキル」という用語は、1つ以上の鎖炭素原子が、ヘテロ原子、好ましくは、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子で置換されたアルキル基を含むことが意図される。ある実施形態において、ヘテロアルキルは、飽和している。ヘテロアルキル基としては、例えば、ポリエチレングリコール基及びポリエチレングリコールエーテル基などが挙げられる。

30

【0271】

「シクロアルキル」という用語は、単環式、二環式又は三環式アルキル基を含むことが意図される。ある実施形態において、シクロアルキル基は、環中に3～12、3～10、3～8、3～6、3～5個の炭素原子を有する。ある実施形態において、シクロアルキル基は、5又は6個の環炭素原子を有する。単環式シクロアルキル基の例としては、限定はされないが、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、及びシクロオクチルが挙げられる。ある実施形態において、シクロアルキル基は、3～8、3～7、3～6、4～6、3～5、又は4～5個の環炭素原子を有する。二環式及び三環式環系は、架橋、スピロ、及び縮合シクロアルキル環系を含む。二環式及び三環式環シクロアルキル系の例としては、限定はされないが、ビスシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アダマンチル、及びデカリニルが挙げられる。

40

【0272】

「シクロアルケニル」という用語は、2個の炭素原子間に少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族シクロアルキル基を含むことが意図される。ある実施形態において、シクロアルケニル基は、1、2又は3つの二重結合を有する。ある実施形態において、シクロアルケニル基は、環中に4～14、5～14、5～10、5～8、又は5～6個の炭素原

50

子を有する。ある実施形態において、シクロアルケニル基は、5、6、7、又は8個の環炭素原子を有する。シクロアルケニル基の例としては、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、及びヘキサジエニルが挙げられる。

【0273】

「アリール」という用語は、いずれの環ヘテロ原子も含有しない環状芳香族炭化水素基を含むことが意図される。アリール基は、単環式、二環式及び三環式環系を含む。アリール基の例としては、限定はされないが、フェニル、アズレニル、ヘプタレニル、ビフェニル、フルオレニル、フェナントレニル、アントラセニル、インデニル、インダニル、ペントレニル、及びナフチルが挙げられる。ある実施形態において、アリール基は、環中に6～14、6～12、又は6～10個の炭素原子を有する。ある実施形態において、アリール基は、フェニル又はナフチルである。アリール基は、芳香族脂肪族縮合環系を含む。例としては、限定はされないが、インダニル及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。

10

【0274】

「ヘテロシクリル」という用語は、3個以上の環原子（そのうちの1つ以上がヘテロ原子である）を含有する非芳香環系を含むことが意図される。ある実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素、又は硫黄である。ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、1、2、3、又は4個のヘテロ原子を含有する。ある実施形態において、ヘテロシクリル基は、3～16、3～14、3～12、3～10、3～8、又は3～6個の環原子を有する単環式、二環式及び三環式環系を含む。ヘテロシクリル基は、部分不飽和及び飽和環系、例えば、イミダゾリニル及びイミダゾリジニルを含む。ヘテロシクリル基は、ヘテロ原子を含有する縮合及び架橋環系、例えば、キヌクリジル（quinuclyl）を含む。ヘテロシクリル基としては、限定はされないが、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリジニル、及びトリチアニルが挙げられる。

20

【0275】

「ヘテロアリール」という用語は、5個以上の環原子（そのうちの1つ以上がヘテロ原子である）を含有する芳香環系を含むことが意図される。ある実施形態において、ヘテロ原子は、窒素、酸素、又は硫黄である。ある実施形態において、ヘテロアリール基は、5～16、5～14、5～12、5～10、5～8、又は5～6個の環原子を有する単環式、二環式及び三環式環系を含む。ヘテロアリール基としては、限定はされないが、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル、アザインドリル（ピロロピリジニル）、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ピラゾロピリジニル、トリアゾロピリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、イミダゾピリジニル、イソキサゾロピリジニルキサンチニル、グアニニル（guaniny l）、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニルが挙げられる。ヘテロアリール基は、環の全てが芳香族である縮合環系、例えば、インドリル、及び環の1つのみが芳香族である縮合環系、例えば、2,3-ジヒドロインドリルを含む。

30

40

【0276】

「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、F、Cl、Br、及びIを含むことが意図される。

【0277】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、窒素、硫黄、又はリンを含むことが意図される。ある実施形態において、ヘテロ原子は、酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される。

50

【0278】

本明細書において使用される際、「置換」という用語は、置換基が結合される各原子の通常の原子価を超えないこと、及び置換により安定した化合物が得られることを条件として、示される基中の1つ以上の水素原子が、1つ以上の、独立して選択される好適な置換基で置換されることを意味することが意図される。ある実施形態において、本明細書に記載される化合物における任意の置換基としては、限定はされないが、ハロ、CN、NO₂、OH、NH₂、NHR₁₀₀、NR₁₀₀R₂₀₀、C₁~6ハロアルキル、C₁~6ハロアルコキシ、C(O)NH₂、C(O)NHR₁₀₀、C(O)NR₁₀₀R₂₀₀、SO₂R₁₀₀、OR₁₀₀、SR₁₀₀、S(O)R₁₀₀、C(O)R₁₀₀、及びC₁~6脂肪族が挙げられ；ここで、R₁₀₀及びR₂₀₀がそれぞれ、独立して、C₁~6脂肪族、例えばC₁~6アルキルである。

10

【0279】

保護基(PG)が示される場合、当業者は、いずれのタイプの保護基が好適であるかを容易に理解するであろう。

【0280】

本明細書において使用される際の「アミン保護基」という用語は、アミン基のNH₂基を提供するために容易に除去することが可能であり、合成手順中の望ましくない反応からアミン基を保護する基を意味することが意図される。このような保護基は、T. W. Greene et al. によって編集されるProtective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999) 及びFernando Albericio (Albert Isidro-Llobet及びMercedes Alvarezとともに) による‘Amino Acid-Protecting Groups’ Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504に記載されている。例としては、限定はされないが、アシル及びアシルオキシ基、例えばアセチル、クロロアセチル、トリクロロアセチル、o-ニトロフェニルアセチル、o-ニトロフェノキシアセチル、トリフルオロアセチル、アセトアセチル、4-クロロブチリル、イソブチリル、ピコリノイル、アミノカプロイル、ベンゾイル、メトキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、tert-ブチルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。さらなる例としては、Cbz (カルボキシベンジル)、Nosyl (o-又はp-ニトロフェニルスルホニル)、Bpoc (2-(4-ビフェニル)イソプロポキシカルボニル) 及びDde (1-(4, 4-ジメチル-2, 6-ジオキソヘキシリデン)エチル) が挙げられる。ある実施形態において、本明細書に記載される目的のためのアミン保護基としては、(限定はされないが) tert-ブチルオキシカルボニル(t-Boc) 及び9H-フルオレン-9-イルメトキシカルボニル(Fmoc) が挙げられる。

20

30

【0281】

本明細書において使用される際の「カルボキシル保護基」という用語は、カルボキシル基のOH基を提供するために容易に除去することが可能であり、合成手順中の望ましくない反応からカルボキシル基を保護する基を意味することが意図される。このような保護基は、T. W. Greeneらによって編集されるProtective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999) 及びFernando Albericio (Albert Isidro-Llobet及びMercedes Alvarezとともに) による‘Amino Acid-Protecting Groups’ Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504に記載されている。例としては、限定はされないが、アルキル及びシリル基、例えばメチル、エチル、tert-ブチル、メトキシメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ベンジル、ジフェニルメチル、トリメチルシリル、及びtert-ブチルジメチルシリルなどが挙げられる。

40

50

【0282】

本明細書において使用される際の「カルボキサミド保護基」という用語は、カルボキサミド基のNH₂基を提供するために容易に除去することが可能であり、合成手順中の望ましくない反応からカルボキサミド基を保護する基を意味することが意図される。このような保護基は、T. W. Greene et al. によって編集されるProtective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons, 1999) 及びFernando Albericio (Albert Isidro-Llobet及びMercedes Alvarezとともに) による‘Amino Acid-Protecting Groups’ Chemical Reviews 2009 (109) 2455-2504に記載されている。例としては、限定はされないが、9-キサンテニル(Xan)、トリチル(Trt)、メチルトリチル(Mtt)、シクロプロピルジメチルカルビニル(cyclopropyldimethylcarbiny l)(Cpd)、及びジメチルシクロプロピルメチル(Dmcp)が挙げられる。

10

【0283】

「エステル」という用語は、ヒドロキシル基の水素が飽和、直鎖状(straight-chain) (すなわち直鎖状(linear)) 又は分枝鎖状炭化水素基で置換されたカルボン酸基を指す。アルキル基の具体例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル及び2, 2-ジメチルブチルである。アルキル基は、C₁ ~ C₆アルキル基であり得る。本明細書において使用される際、例えば、「1~5」などの、長さの範囲の限度値を規定する用語は、1~5の任意の整数、すなわち、1、2、3、4及び5を意味する。言い換えると、明白に記載される2つの整数によって規定される任意の範囲は、前記限度値を規定する任意の整数及び前記範囲に含まれる任意の整数を含み、それを開示することを意味する。アルキル基は、分枝鎖状アルキル基であり得る。

20

【0284】

本明細書において使用される際、「Ser」は、アミノ酸セリンを指し、「Cys」は、アミノ酸システインを指す。

【0285】

本明細書において使用される際、「PEG」は、ポリマー化合物ポリエチレングリコールを指す。特に定義されない限り、「PEG」への言及は、エチレンオキシドの任意の長さのポリマーを含む。PEGへの言及は、置換PEGも含む。ある実施形態において、置換PEGは、本明細書に記載される式B-I又はB-IIによって定義され得る。

30

【0286】

本明細書において使用される際、「及び／又は」という用語は、「及び」、若しくは「又は」、又はその両方を意味する。

【0287】

名詞の後の「(s)」という用語は、単数形及び複数形、又はその両方を想定している。

【0288】

本明細書に開示される数値の範囲(例えば、1~10)への言及は、その範囲内の全ての有理数(例えば、1、1.1、2、3、3.9、4、5、6、6.5、7、8、9、及び10)への言及、及びさらにその範囲内の有理数の任意の範囲(例えば、2~8、1.5~5.5、及び3.1~4.7)への言及も組み込み、したがって、本明細書に明示的に開示される全ての範囲の全ての部分範囲が、本明細書に明示的に開示されることが意図される。これらは、特に意図されているものの例に過ぎず、列挙される最小値と最大値との間の数値の全ての可能な組合せが、同様に本出願において明示的に記載されているものと見なされる。

40

【0289】

[免疫系の刺激剤]

50

本発明の一態様において、癌を治療し、予防し、又は癌の進行を最小限に抑えるための方法であって、TLR2アゴニスト及び免疫刺激剤を投与することを含む方法が提供される。

【0290】

当業者は、「免疫刺激剤」、「免疫刺激性」、又は「免疫応答を刺激／誘導する」という用語、及び文法的に同等の用語が、本明細書において使用される際、免疫応答に関して有益な効果を誘導し、増大し、促進し、又は他の形で提供することを指すことを理解するであろう。

【0291】

「免疫刺激」又は「免疫刺激性」又は「免疫応答を刺激／誘導する」は、本明細書に記載される任意の治療に対する免疫系細胞又は構成要素の直接又は間接的な応答を指す。このような応答は、免疫系細胞（B細胞、T細胞、樹状細胞、APC、マクロファージ、NK細胞、NKT細胞など）の活性化、増殖又は分化、マーカー、サイトカイン、インターフェロンの上方制御若しくは下方制御された発現、血清並びに様々な器官における混合された細胞浸潤物中でのIgM及びIgG放出を含む、当該技術分野において公知の任意の手段によって測定され得る。

【0292】

免疫刺激剤は、特異的な免疫刺激剤及び非特異的な免疫刺激剤を含み得る。特異的な免疫刺激剤は、ワクチン又は任意の抗原など、免疫応答における抗原特異性を提供する。非特異的な免疫刺激剤は、他の抗原の免疫応答を増大するために、抗原特異性にかかわらず作用し、又は補助剤及び非特異的な免疫刺激剤など、抗原特異性を問わずに免疫系の構成要素を刺激する。

【0293】

このような免疫刺激剤は、抗原提示細胞、T細胞、若しくは自然免疫細胞の刺激によって免疫系を高めるか若しくは強化することによる；阻害経路を調節することによって腫瘍環境における免疫抑制を低減することによる；及び／又は適応若しくは自然免疫応答を促進することによるなどのいずれか1つ以上の異なる方法によって、免疫系を助け得る。したがって、免疫系の刺激は、自然免疫系細胞、又は獲得免疫系細胞のものであり得る。免疫刺激剤は、癌細胞又は抗原提示細胞によって誘導される免疫抑制効果を阻害し得る。

【0294】

本明細書において使用される際、免疫刺激剤は、免疫系を直接刺激しないが、免疫細胞を再分極させ、又は免疫抑制を阻害し得る分子であり得る。或いは、免疫刺激剤は、免疫系を直接刺激又は活性化し得る。

【0295】

自然免疫は、感染又は癌の発症後に迅速に生じる免疫応答を指す。それらは、病原体又は悪性細胞への事前感作なしに開始され、抗原特異的ではなく、マクロファージなどの食細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞などの細胞傷害性細胞及び樹状細胞（DC）などの抗原提示細胞によって直接、並びにこれらの細胞によって産生されるサイトカインによって間接的に仲介される。適応免疫又は細胞性免疫は、場合により、初期感染又は癌発症後に生じる必要のある応答を指し、免疫細胞の教育を含み、特異性が高く、非常に強力であり、長期の応答の発生をもたらす。これは、細胞傷害性Tリンパ球（CTL）、ヘルパーTリンパ球及び抗体産生Bリンパ球によって仲介される。これらの考え方に沿って、適応免疫応答は、細胞（CTLによって仲介されるもの）又は液性（抗体に仲介される応答）のいずれかとして分類され、ヘルパーTリンパ球が、両方の応答を促進する。総合して、迅速な自然免疫応答が、疾患の早期の転移を制御するように機能し、適応免疫応答の発生を促進する一方、非常に強力であり、特異性が高く、長期の適応応答が、疾患を取り除き、並びに再発を防ぐように機能する。

【0296】

本発明は、癌の治療、予防又は進行の最小化のための、本明細書に記載される任意のTLR2アゴニストと組み合わせた免疫刺激剤の使用を想定している。本明細書に記載され

10

20

30

40

50

る方法にしたがって使用され得る好適な免疫刺激剤としては、

- －細胞免疫療法（細胞傷害性細胞免疫療法又は養子免疫細胞療法）；
- －腫瘍溶解性ウイルス；
- －癌ワクチン；
- －T細胞エンゲージャ；及び
- －二重特異性T細胞エンゲージャ

が挙げられる。

【0297】

好適な免疫刺激剤の特定の例としては、B l i n c y t o（ブリナツモマブ）、O n c o t i c e（カルメット・ゲラン桿菌 [B C G] [T i c e株] ワクチン）、B C G（B C G [R i v m株] ワクチン）、I m m u C y s t（I m m u C y s t）、P a c i s（B C G [M o n t r e a l株] ワクチン）、P r o v e n g e（シプリューセル-T）、D C V a x - L（D C V a x - L）、O n c o r i n e（ヒトアデノウイルス5型 [組み換え]）、及び I m l y g i c（タリモジンラヘルパレブペク）が挙げられる。

10

【0298】

本発明の方法において使用するのに好適な免疫刺激剤は、副刺激分子の活性化剤又は免疫チェックポイント分子の阻害剤も含む。したがって、免疫刺激剤は、免疫チェックポイント阻害剤、副刺激分子アゴニスト、又は免疫活性化剤であり得る。本発明において有用なチェックポイント阻害剤の例が、本明細書に記載される。阻害性分子の阻害は、D N A、R N A又はタンパク質レベルでの阻害によって行われ得る。実施形態において、阻害性核酸（例えば、d s R N A、s i R N A又はs h R N A）は、阻害剤性分子の発現を阻害するのに使用され得る。他の実施形態において、阻害性シグナルの阻害剤は、阻害性分子に結合するポリペプチド、例えば、可溶性リガンド、又は抗体若しくはその抗原結合フラグメントである。

20

【0299】

副刺激分子は、O X 4 0、C D 2、C D 2 7、C D S、I C A M - 1、L F A - 1、（C D 1 1 a / C D 1 8）、I C O S（C D 2 7 8）、4 - l B B（C D 1 3 7）、G I T R、C D 3 0、C D 4 0、B A F F R、H V E M、C D 7、L I G H T、N K G 2 C、S L A M F 7、N K p 8 0、C D 1 6 0、B 7 - H 3又はC D 8 3リガンドの1つ以上のアゴニストから選択される以下の副刺激分子のいずれか1つであり得る。これらの副刺激分子のいずれか1つのアゴニストも、免疫刺激剤として想定される。

30

【0300】

【チェックポイント阻害剤】

「チェックポイント阻害剤」は、免疫応答の阻害性チェックポイント経路においてタンパク質を不活性化する。

【0301】

癌に関して、チェックポイント阻害剤は、免疫系が癌細胞を攻撃するのを停止させるタンパク質をブロックすることによって、免疫系を調節する。特に、それらは、T細胞が腫瘍細胞を認識し、それらに対して適切な免疫応答を開始し得るように、検出回避癌細胞及びT細胞がいかに相互作用するかを制御する。本明細書に記載される方法にしたがって使用され得るチェックポイント阻害剤の非限定的な例としては、P D - 1（プログラム細胞死タンパク質1）、C T L A - 4（細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4）及びP D - L 1（プログラム死リガンド1）を標的とする阻害剤が挙げられる。当業者は、C T L A - 4及びP D - 1が、T細胞において見られ、P D - L 1が、癌細胞において発現されることを理解するであろう。他の非限定的な例としては、P D - L 2、T I M 3、L A G 3、C E A C A M（例えば、C E A C A M - 1、C E A C A M - 3及び／又はC E A C A M - 5）、V I S T A、B T L A、T I G I T、L A I R 1、C D 1 6 0、2 B 4、C D 8 0、C D 8 6、B 7 - H 3（C D 2 7 6）、B 7 - H 4（V T C N 1）、H V E M（T N F R S F 1 4又はC D 1 0 7）、K I R、A 2 a R、M H CクラスI、M H CクラスII、G A L 9、アデノシン、及びT G F - β が挙げられる。

40

50

【0302】

他の免疫チェックポイントとしては、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 及びCSF-R1が挙げられる。それらのタンパク質の阻害剤も、本発明において使用するための免疫チェックポイント阻害剤として想定される。

【0303】

「プログラム死-1 (PD-1)」は、CD28ファミリーに属する免疫阻害性受容体を指す。PD-1は、主に、インビボで活性化T細胞において発現され、2つのリガンド、PD-L1及びPD-L2に結合する。本明細書において使用される際の「PD-1」という用語は、ヒトPD-1 (hPD-1)、hPD-1の変異体、アイソフォーム、及び種相同体、並びにhPD-1との少なくとも1つの共通のエピトープを有する類似体を含む。完全なhPD-1配列は、GenBank登録番号U64863で見られる。

10

【0304】

PD-1がプログラム細胞死リガンド1 (PD-L1) に結合すると、T細胞が細胞を損傷又は死滅させるのを防ぐように、免疫反応が、停止される。癌に関して、癌細胞は、それらを健常な細胞と見せかけるためにPD-L1タンパク質で覆われることで、免疫応答を回避し得る。プログラム死リガンド-1 (PD-L1) は、PD-1に結合するとT細胞活性化及びサイトカイン分泌を下方制御するPD-1についての2つの細胞表面糖タンパク質リガンドの1つである (他方はPD-L2である)。本明細書において使用される際の「PD-L1」という用語は、ヒトPD-L1 (HPD-L1)、hPD-L1の変異体、アイソフォーム、及び種相同体、並びにhPD-L1との少なくとも1つの共通のエピトープを有する類似体を含む。完全なhPD-L1配列は、GenBank登録番号Q9NZQ7で見られる。

20

【0305】

細胞傷害性T-リンパ球抗原-4 (CTLA-4) は、CD28ファミリーに属する免疫阻害性受容体を指す。CTLA-4は、インビボでT細胞のみに発現され、2つのリガンド、CD80及びCD86 (それぞれB7-1及びB7-2とも呼ばれる) に結合する。本明細書において使用される際の「CTLA-4」という用語は、ヒトCTLA-4 (hCTLA-4)、hCTLA-4の変異体、アイソフォーム、及び種相同体、並びにhCTLA-4との少なくとも1つの共通のエピトープを有する類似体を含む。完全なhCTLA-4配列は、GenBank登録番号AAB59385で見られる。

30

【0306】

本明細書に記載されるチェックポイント阻害剤のいずれかが、抗体の形態で投与され得る。「抗体」 (Ab) は、限定はされないが、抗原に特異的に結合し、ジスルフィド結合によって相互接続された少なくとも2つの重 (H) 鎖及び2つの軽 (L) 鎖を含む糖タンパク質免疫グロブリン、又はその抗原結合部分を含むものとする。各H鎖は、重鎖可変領域 (本明細書においてVHと略記される) 及び重鎖定常領域を含む。重鎖定常領域は、3つの定常ドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む。各軽鎖は、軽鎖可変領域 (本明細書においてVLと略記される) 及び軽鎖定常領域を含む。軽鎖定常領域は、1つの定常ドメイン、CLを含む。VH及びVL領域は、フレームワーク領域 (FR) と呼ばれるより保存的な領域が散在する、相補性決定領域 (CDR) と呼ばれる超可変性の領域にさらに分割され得る。各VH及びVLは、以下の順序でアミノ末端からカルボキシ末端へと配置された3つのCDR及び4つのFRを含む: FRI、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重及び軽鎖の可変領域は、抗原と相互作用する結合ドメインを含む。Abの定常領域は、免疫系の様々な細胞 (例えば、エフェクター細胞) 及び古典的補体系の第1の成分 (C1q) を含む、宿主組織又は因子への免疫グロブリンの結合を仲介することができる。

40

【0307】

「抗体」という用語は、例として、モノクローナル及びポリクローナルAb; キメラ及びヒト化Ab; ヒト又は非ヒトAb; 完全合成Ab; 及び1本鎖Abを含む。非ヒトAbは、ヒトにおけるその免疫原性を低下させるために組み換え方法によってヒト化され得る

50

。明記されていない場合、及び文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「抗体」という用語は、上記の免疫グロブリンのいずれかの抗原結合フラグメント又は抗原結合部分も含み、1価及び2価フラグメント又は部分、及び1本鎖Abを含む。

【0308】

「単離された抗体」は、異なる抗原特異性を有する他のAbを実質的に含まないAbを指す（例えば、PD-1に特異的に結合する単離されたAbは、PD-1以外の抗原に特異的に結合するAbを実質的に含まない）。しかしながら、PD-1に特異的に結合する単離されたAbは、異なる種に由来するPD-1分子などの他の抗原との交差反応性を有し得る。さらに、単離されたAbは、他の細胞物質及び／又は化学物質を実質的に含まなくてもよい。「モノクローナル抗体」（mAb）という用語は、単一分子組成のAb分子の非天然の調製物、すなわち、次配列が本質的に同一であり、特定のエピトープに対する単一の結合特異性及び親和性を示すAb分子を指す。mAbは、単離されたAbの例である。mAbは、ハイブリドーマ、組み換え、トランスジェニック又は当業者に公知の他の技術によって産生され得る。

10

【0309】

「ヒト」抗体（hMAb）は、フレームワーク及びCDR領域が両方とも、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する可変領域を有するAbを指す。さらに、Abが定常領域を含む場合、定常領域はまた、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列に由来する。本発明のヒトAbは、ヒト生殖細胞系列免疫グロブリン配列によってコードされないアミノ酸残基を含み得る（例えば、インビトロでのランダム若しくは部位特異的突然変異誘発又はインビボでの体細胞突然変異によって導入される突然変異）。しかしながら、本明細書において使用される際の「ヒト抗体」という用語は、マウスなどの別の哺乳動物種の生殖細胞系列に由来するCDR配列が、ヒトフレームワーク配列にグラフトされたAbを含むことは意図されていない。「ヒト」Ab及び「完全ヒト」Abという用語は、同義的に使用される。

20

【0310】

「ヒト化抗体」は、非ヒトAbのCDRドメインの外部のアミノ酸の一部、大部分又は全てが、ヒト免疫グロブリンに由来する対応するアミノ酸で置換されたAbを指す。Abのヒト化形態の一実施形態において、CDRドメインの外部のアミノ酸の一部、大部分又は全てが、ヒト免疫グロブリンに由来するアミノ酸で置換されている一方、1つ以上のCDR領域内の一部、大部分又は全てのアミノ酸は変化されない。アミノ酸の小さい付加、欠失、挿入、置換又は修飾は、それらが、特定の抗原に結合するAbの能力を無効にしない限り、許容可能である。「ヒト化」Abは、元のAbのものと同様の抗原特異性を保持する。

30

【0311】

「キメラ抗体」は、可変領域が1つの種に由来し、定常領域が別の種に由来するAb、例えば、可変領域がマウスAbに由来し、定常領域がヒトAbに由来するAbを指す。

【0312】

「抗抗原」Abは、抗原に特異的に結合するAbを指す。例えば、抗PD-1 Abは、PD-1に特異的に結合し、抗CTLA-4 Abは、CTLA-4に特異的に結合する。

40

【0313】

Abの「抗原結合部分」（「抗原結合フラグメント」とも呼ばれる）は、全Abによって結合された抗原に特異的に結合する能力を保持するAbの1つ以上のフラグメントを指す。

【0314】

それらのチェックポイントを標的とする免疫チェックポイント及び抗体阻害剤の例としては、抗CTLA-4（例えば、イピリムマブ、トレメリムマブ、KAHR-102）、抗TIM3（例えば、F38-2E2、ENUM005）、抗LAG3（例えば、BMS-986016、IMP701、IMP321、C9B7W）、抗KIR（例えば、リリ

50

ルマブ、IPH2101、IPH4102）、抗PD-1（例えば、ニボルマブ、ピディリズマブ、ペムブロリズマブ、BMS-936559、アテゾリズマブ、ランブロリズマブ、MK-3475、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-042）、抗PD-L1（例えば、KY-1003（EP20120194977）、MCLA-145、アテゾリズマブ、BMS-936559、MEDI-4736、MSB0010718C、AUR-012、STI-A1010、PCT/US2001/020964、MPDL3280A、AMP-224、ダピロリズマブペゴル（CDP-7657）、MEDI-4920）、抗CD73（例えば、AR-42（OSU-HDAC42、HDAC-42、AR42、AR 42、OSU-HDAC 42、OSU-HDAC-42、NSC D736012、HDAC-42、HDAC 42、HDAC42、NSCD736012、NSC-D736012）、MEDI-9447）、抗B7-H3（例えば、MGA271、DS-5573a、8H9）、抗CD47（例えば、CC-90002、TTI-621、VLST-007）、抗BTLA、抗VISTA、抗A2aR、抗B7-1、抗B7-H4、抗CD52（アレムツズマブなど）、抗IL-10、抗IL-35、抗TGF- β （フレソリムマブなど）、抗CSF1R（例えば、FPA008）、抗NKG2A（例えば、モナリズマブ）、抗MICA（例えば、IPH43）、及び抗CD39が挙げられる。

10

【0315】

〔抗PD-1抗体及び抗PD-L1抗体〕

本発明にしたがって使用され得る好適なPD-1阻害剤の例としては、Keytruda（ペムブロリズマブ）、Opdivo（ニボルマブ）、AGEN 2034、BGB-A317、BI-754091、CBT-501（ゲノリムズマブ（genolimzumab））、MEDI0680、MGA012、PDR001、PF-06801591、REGN2810（SAR439684）、及びTSR-042又は米国特許第8,008,449号明細書に開示されるものが挙げられる。他の抗PD-1 mAbは、例えば、米国特許第6,808,710号明細書、同第7,488,802号明細書、同第8,168,757号明細書及び同第8,354,509号明細書、及びPCT公開番号国際公開第2012/145493号に記載されている。

20

【0316】

ニボルマブ（「Opdivo（登録商標）」としても知られている；以前は5C4、BMS-936558、MDX-1106、又はONO4538と表記された）は、PD-1リガンド（PD-L1及びPD-L2）との相互作用を選択的に防止し、それによって、抗腫瘍T細胞機能の下方制御をブロックする完全ヒトIgG4（S228P）PD-1免疫チェックポイント阻害剤Abである（米国特許第8,008,449号明細書）。

30

【0317】

ペムブロリズマブ（「Keytruda（登録商標）」、ランブロリズマブ、及びMK-3475としても知られている）は、ヒト細胞表面受容体PD-1に対するヒト化モノクローナルIgG4抗体（プログラム死-1又はプログラム細胞死-1）である。ペムブロリズマブは、例えば、米国特許第8,354,509号明細書及び同第8,900,587号明細書）に記載される。ペムブロリズマブは、再発性又は難治性黒色腫の治療についてFDAによって承認されている。

40

【0318】

他の好適なPD-1阻害剤としては、Libtayo（セミプリマブ）、Blincty（ブリナツモマブ）、ドスタリマブ、スパルタリズマブ、セトレリマブ、ピディリズマブ及びBI-754091が挙げられる。

【0319】

開示される方法又は組成物において使用するのに好適な抗PD-1 Abは、高い特異性及び親和性でPD-1に結合し、PD-L1及び又はPD-L2の結合をブロックし、PD-1シグナル伝達経路の免疫抑制効果を阻害するAbである。本明細書に開示される組成物又は方法のいずれかにおいて、抗PD-1抗体は、PD-1受容体に結合し、リガ

50

ンド結合を阻害し、免疫系を下方制御する際に全 A b のものと同様の機能特性を示す、抗原結合部分又はフラグメントを含む。

【0320】

特定の実施形態において、本方法において使用される抗 P D - 1 抗体は、別の P D - 1 又は抗 P D - L 1 アンタゴニストで置換され得る。例えば、抗 P D - L 1 抗体が、P D - 1 と P D - L 1 との間の相互作用を防止し、それによって、P D - 1 のシグナル伝達経路に同様の効果を発揮するため、抗 P D - L 1 抗体は、本明細書に開示される方法における抗 P D - 1 抗体の使用を代替し得る。いずれかの実施形態において、好適な P D - L 1 阻害剤としては、I m f i n z i (デュルバルマブ又は M E D I 4 7 3 6)、T e c e n t r i q (アテゾリズマブ又は M P D L 3 2 8 0 A)、B a v e n c i o (アベルマブ; M S B 0 0 1 0 7 1 8 C)、M S - 9 3 6 5 5 9 (1 2 A 4 又は M D X - 1 1 0 5) 及び C X - 0 7 2 が挙げられる。

10

【0321】

[抗 C T L A - 4 抗体]

本発明の抗 C T L A - 4 抗体は、ヒト B 7 受容体との C T L A - 4 の相互作用を妨げるようにヒト C T L A - 4 に結合する。B 7 との C T L A - 4 の相互作用が、C T L A - 4 受容体を有する T - 細胞の不活性化をもたらすシグナルを伝達するため、相互作用の阻害は、このような細胞の活性化を有効に誘導、促進又は延長し、それによって、免疫応答を誘導、促進又は延長することが理解されるであろう。

【0322】

本発明にしたがって使用され得る好適な C T L A - 4 阻害剤としては、Y e r v o y (イピリムマブ)、トレメリムマブ及び A G E N 1 8 8 4 又は米国特許第 6, 9 8 4, 7 2 0 号明細書及び同第 7, 6 0 5, 2 3 8 号明細書に開示されるものが挙げられる。イピリムマブは、C T L A - 4 の、その B 7 リガンドへの結合をブロックし、それによって、T 細胞活性化を刺激する完全ヒト、I g G 1 モノクローナル A b である。トレメリムマブは、ヒト I g G 2 モノクローナル抗 C T L A - 4 抗体である。別のものは、二重特異性 C D 1 9 指向性 C D 3 T 細胞エンゲージャである B l i n c y t o (ブリナツモマブ) である。

20

【0323】

[投与及び投与量]

本発明の一実施形態において、治療有効量の T L R 2 アゴニスト及びチェックポイント阻害剤が、対象に投与される。

30

【0324】

投与は、本明細書に記載されるものを含む、当業者に公知の様々な方法及び送達システムのいずれかを用いた、治療剤を含む組成物の、対象への物理的な導入を指す。医薬組成物は、任意の適切な投与経路のために、本明細書に記載される本発明の化合物から製剤化され得る。典型的に、治療剤 (例えば、T L R 2 アゴニスト及び／又は免疫刺激剤) に加えて、医薬組成物は、薬学的に許容される賦形剤、担体及び／又は希釈剤を含む。医薬組成物における包含のための好適な構成要素の例は、M a r t i n d a l e - T h e E x t r a P h a r m a c o p o e i a (P h a r m a c e u t i c a l P r e s s, L o n d o n 1 9 9 3) 及び M a r t i n (e d.), R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s に記載される。

40

【0325】

規定される方法を実施するための好適な投与経路は、経口、静脈内、筋肉内、局所、皮下、腹腔内、脊髄又は例えば注射若しくは注入による他の非経口投与経路を含む。本明細書において使用される際の「非経口投与」という語句は、通常は注射による、腸内及び局所投与以外の投与の方法を意味し、限定はされないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ管内、病巣内、嚢内 (i n t r a c a p s u l a r)、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内注射及び注入、並びにインビボエレクトロポレーションを含む。投与はまた、例えば、1

50

回、複数回、及び／又は1つ以上の長期間にわたって行われ得る。

【0326】

本明細書に記載される任意の組成物は、気道への、言い換えると、呼吸器経路による投与のために製剤化され得る。気道の全て又は一部への投与が想定される場合、当業者は、これが、特に、肺への投与のために、鼻腔内への又は吸入による投与を含むことを理解するであろう。本明細書に記載される組成物は、乾燥粉末、スプレー、ミスト、又はエアゾールを含め、鼻腔内投与のために製剤化され得る。

【0327】

例えば、点鼻スプレー又は点鼻薬としての投与のための、担体が液体である好適な製剤は、有効成分の水性又は油性溶液を含む。或いは、組成物は、乾燥粉末であり得、本明細書に規定されるように、気道のみ投与され得る。

10

【0328】

適切な担体の選択は、想定される特定のタイプの投与に依存する。気道、例えば鼻粘膜表面を介した投与については、化合物は、滴下剤若しくはスプレーとしての鼻腔内投与のために、溶液、例えば、水又は緩衝若しくは非緩衝等張食塩水中で、又は懸濁液として製剤化され得る。好ましくは、このような溶液又は懸濁液は、鼻汁に対して等張であり、例えば、約pH4.0～約pH7.4又は、pH6.0～pH7.0の範囲のおおよそ同じpHのものである。緩衝液は、生理学的に適合性であるべきであり、単に例として、リン酸緩衝液が挙げられる。例えば、代表的な鼻充血除去薬は、約6.2のpHに緩衝されると記載されている(Remington's, Id. page 1445)。当然ながら、当業者は、経鼻及び／又は呼吸器投与のための無毒の水性担体のための好適な生理食塩水含量及びpHを容易に決定することができる。

20

【0329】

他の成分、例えば、当該技術分野において公知の防腐剤、着色剤、滑沢剤又は粘性の鉱油又は植物油、香料、芳香油などの天然又は合成植物抽出物、並びに保湿剤及び例えばグリセロールなどの粘度促進剤も、さらなる粘度、水分保持及び製剤の好ましい質感及び香りを提供するために含まれ得る。本発明に係る溶液又は懸濁液の経鼻投与のために、滴下剤、液滴剤及びスプレーの生成のための様々なデバイスが、当該技術分野において入手可能である。例えば、本明細書に記載されるTLR2アゴニスト及び／又は免疫刺激剤、又は組成物は、手動のポンプ、例えば、一端に取り付けられた可撓性のゴム球によって提供される空気圧によって内容物を1滴ずつ放出する、ガラス、プラスチック又は金属製の分配管を含む単純なドロPPER（又はピペット）によって、鼻腔内に投与され得る。

30

【0330】

眼の涙液分泌は、眼窩から鼻腔内へと流れ出るため、望ましい場合、好適な薬学的に許容される眼科用溶液は、送達される本明細書に記載される化合物又は組成物のための担体として当業者によって容易に提供され得、眼内及び鼻腔内投与の両方のために提供するための点眼剤の形態で眼窩に投与され得る。

【0331】

一実施形態において、滴下剤又はスプレーとしての送達のための溶液又は懸濁液を含むドロPPER又は噴霧デバイスを含む予め測定された単位投与量の分配器が、投与される薬剤の1回以上の用量を含んで用意される。本発明は、好適な量の水の添加によって溶液又は懸濁液を調製する準備ができた、1回以上の単位乾燥用量の化合物を、任意の必要な塩及び／又は緩衝剤、防腐剤、着色剤などと一緒に含むキットも含む。水は、滅菌又は非滅菌であり得るが、滅菌水が一般に好ましい。

40

【0332】

「治療有効量」又は「有効量」という語句は、一般に、(i)特定の疾患、病態、若しくは障害を治療し、(ii)特定の疾患、病態、若しくは障害の1つ以上の症状を軽減するか、改善するか、若しくはなくし、又は(iii)本明細書に記載される特定の疾患、病態、若しくは障害の1つ以上の症状の発症を遅らせる、本発明のTLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤、その薬学的に許容される塩、多形又はプロドラッグの

50

量を指す。望ましくない作用、例えば副作用が、場合により、所望の治療効果とともに発現されることもあり；そのため、医師は、いずれが適切な「有効量」であるかを決定する際に、潜在的なリスクに対して潜在的な利益のバランスを取る。

【0333】

例えば、腫瘍の治療のために、治療有効量の本明細書に記載される化合物又は組成物は、未処置の対象と比べて、少なくとも約10%、少なくとも約20%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、又は少なくとも約90%又はそれ以上だけ、腫瘍増殖を阻害し得る。或いは、本明細書に記載される治療は、腫瘍量の完全縮小を引き起こし得る。本発明の他の実施形態において、腫瘍縮小は、少なくとも約10日、少なくとも約20日、少なくとも約30日、少なくとも約40日、少なくとも約50日又は少なくとも約60日、少なくとも約70日、少なくとも約80日、少なくとも約90日、少なくとも約100日又はそれ以上の期間にわたって観察され、継続し得る。

10

【0334】

薬剤の治療有効量は、「予防薬」又は「予防的に有効な量」も含み、これは、癌の発症又は再発を阻害する、癌を発症するリスクのある対象（例えば、前悪性状態を有する対象）又は癌を再発した対象に投与されるTLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤の任意の量である。特定の実施形態において、予防的に有効な量は、癌の発症又は再発を完全に予防する。癌の発症若しくは再発を「阻害する」又は「予防する」は、癌の発症若しくは再発の可能性を低下させるか、又は癌の発症若しくは再発を完全に予防することのいずれかを意味する。

20

【0335】

必要とされる正確な治療有効量は、対象の種、年齢及び全身状態、投与方法などに応じて、対象によって変化し得る。したがって、正確な治療有効量を規定することは不可能であろう。しかしながら、任意の個別の場合における適切な治療有効量は、日常的な実験を用いるのみで、当業者によって決定され得る。一態様において、対象に投与される用量は、癌細胞の数の減少；腫瘍サイズの減少；末梢器官中への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；腫瘍転移の阻害（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；腫瘍増殖のある程度の阻害；又は癌に関連する症状の1つ以上を軽減することのいずれか1つの結果として、癌に関連する症状を低減する任意の治療有効量である。それに加えて又はその代わりに、治療有効量は、対象の生存期間の増加をもたらす得る。

30

【0336】

ある実施形態において、ヒト対象のためのTLR2アゴニストの治療有効量は、約250ナノモル/kg体重/投与～0.005ナノモル/kg体重/投与の範囲内にある。好ましくは、範囲は、約250ナノモル/kg体重/投与～0.05ナノモル/kg体重/投与である。ある実施形態において、体重/投与範囲は、約250ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg、約50ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg、約5ナノモル/kg～0.1nmol/kg、約2.5ナノモル/kg～0.25ナノモル/kg、又は約0.5ナノモル/kg～0.1ナノモル/kg体重/投与である。ある実施形態において、量は、250ナノモル、50ナノモル、5ナノモル、2.5ナノモル、0.5ナノモル、0.25ナノモル、0.1ナノモル若しくは0.05ナノモル/kg体重/投与又はおおよそそのような量の化合物である。投薬計画は、状況の必要性に合わせて調整され、最適な治療用量をもたらすように調整され得る。

40

【0337】

典型的に、治療的に有効な投与量は、少なくとも約0.1%から最大で約50%又はそれ以上、及びその中の範囲の全ての組合せ及び部分的な組合せの濃度（重量基準）を含有するように製剤化される。組成物は、約0.1～約50%未満、例えば、約49、48、47、46、45、44、43、42、41又は40%の濃度の1つ以上の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形若しくはプロドラッグを含有するように製剤化され得、

50

濃度は、約 0.1%、例えば、約 0.2、0.3、0.4 又は 0.5% 超から、約 40%、例えば、約 39、38、37、36、35、34、33、32、31 又は 30% 未満である。例示的な組成物は、約 0.5% から約 30%、例えば、約 29、28、27、26、25、24、23、22、21 又は 20% 未満を含有し得、濃度は、約 0.5%、例えば、約 0.6、0.7、0.8、0.9 又は 1% 超から、約 20%、例えば、約 19、18、17、16、15、14、13、12、11 又は 10% 未満である。組成物は、約 2%、例えば、約 3 又は 4% 超から、約 8%、例えば、約 7 又は 6% 未満の濃度を含む、約 1%、例えば、約 2% 超から、約 10%、例えば約 9 又は 8% 未満を含有し得る。活性薬剤は、例えば、約 5% の濃度で存在し得る。全ての場合、量は、処置された細胞又は組織に実際に送達される有効成分の量の差を補うように調整され得る。

10

【0338】

PD-1、PD-L1 又は CTLA-4 阻害剤を含むチェックポイント阻害剤の投与について、投与量は、約 0.01~約 20 mg/kg、約 0.1~約 10 mg/kg、約 0.1~約 5 mg/kg、約 1~約 5 mg/kg、約 2~約 5 mg/g、約 7.5~約 12.5 mg/kg、又は約 0.1~約 30 mg/kg 対象の体重の範囲であり得る。例えば、投与量は、約 0.1、約 0.3、約 1、約 2、約 3、約 5 又は約 10 mg/kg 体重、又は、約 0.3、約 1、約 2、約 3、又は約 5 mg/kg 体重であり得る。投与スケジュールは、典型的に、Ab の典型的な薬物速度論的特性に基づいて持続する受容体占有 (RO) をもたらず曝露量を達成するように設計される。例示的な治療計画は、1 週間に約 1 回、2 週間に約 1 回、3 週間に約 1 回、4 週間に約 1 回、月に約 1 回、3~6 か月又はそれ以上で約 1 回の投与を伴う。特定の実施形態において、チェックポイント阻害剤は、2 週間に約 1 回、対象に投与される。他の実施形態において、Ab は、3 週間に約 1 回、投与される。投与量及びスケジュールは、治療過程で変化し得る。例えば、抗 PD-1 療法のための投与スケジュールは、(i) 約 6 週間のサイクルで約 2 週間ごと；(ii) 約 6 回の投与量について約 4 週間ごと、次に、約 3 か月ごと；(iii) 約 3 週間ごと；(iv) 約 3~約 10 mg/kg を 1 回、続いて約 1 mg/kg を約 2~3 週間ごと、Ab を投与することを含み得る。IgG4 Ab が、典型的に、2~3 週間の半減期を有することを考えると、本発明の抗 PD-1 Ab のための投与計画は、静脈内投与による、約 0.3~約 10 mg/kg 体重、1~5 mg/kg 体重、又は約 1~約 3 mg/kg 体重を含み、Ab は、完全奏効又は進行性疾患が確認されるまで、最大で約 6 週間又は約 12 週間のサイクルで約 14~21 日ごとに投与される。

20

30

【0339】

ある実施形態において、本明細書に開示されるチェックポイント阻害剤及び／又は TLR2 アゴニスト治療は、少なくとも約 1 か月、少なくとも約 2 か月、少なくとも約 3 か月、少なくとも約 4 か月、少なくとも約 5 か月、少なくとも約 6 か月、少なくとも約 7 か月、少なくとも約 8 か月、少なくとも約 9 か月、少なくとも約 10 か月、少なくとも約 11 か月、少なくとも約 1 年間、少なくとも約 18 か月、少なくとも約 24 か月、少なくとも約 3 年間、少なくとも約 5 年間、又は少なくとも約 10 年間にわたって継続される。

【0340】

任意の特定の患者に対する具体的な用量レベルは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康、性別、食習慣、投与時間、投与経路、及び排せつ速度、複合薬（すなわち、患者を治療するために使用される他の薬物）、及び治療中の具体的な障害の重症度を含む様々な要因に応じて変化し得ることが理解されるであろう。

40

【0341】

対象の「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患若しくは病態、疾患若しくは病態の症状、又は疾患若しくは病態のリスク（又はそれに対する感受性）を遅らせるか、減速するか、安定させるか、治癒するか、治すか、緩和するか、軽減するか、変化させるか、治療するか、悪化を抑えるか、和らげるか、改善するか、又は作用することを目的とする、対象への本発明の化合物の適用若しくは投与を含む。「治療すること」という用語は、傷害、病状若しくは病態の治療又は改善の成功の任意の指標を指し、それには、軽減

50

；寛解；悪化速度の低下；疾患の重症度の軽減；症状の安定化、減少又は傷害、病状若しくは病態を対象にとってより忍容性にすること；悪化若しくは衰弱の速度の低下；悪化の最終点での衰弱の軽減；又は対象の身体的若しくは精神的健康状態を改善することなどの任意の客観的又は主観的パラメータが含まれる。

【0342】

本明細書において使用される際、癌の進行を最小限に抑えるか又は予防することは、腫瘍の再発若しくは転移を予防するか若しくは遅らせるため、又は存在する腫瘍を予防するために対象を処置することを意味する。癌の進行を最小限に抑えるか又は予防することは、癌の治療の後、癌の再発を予防するか若しくは遅らせること、又は存在する腫瘍の増殖を予防することを含む。予防される再発は、例えば、外科的切除後の、腫瘍床における再発を含む。或いは、再発は、身体の別の部位における癌の転移を含む。本明細書において使用される際の「再発（recurrence）を予防する」及び「再発（relapse）を予防する」という用語は、同義的である。

10

【0343】

本発明は、個体における癌の発症を予防する方法も含む。例えば、癌の予防が必要とされる個体は、癌を発症するリスクがあると考えられ得るが、検出可能な癌をまだ有さない。癌の発症のリスクがある個体は、癌の家族歴を有する個体、及び／又は遺伝子検査若しくは他の検査が、癌の発症の高いリスク若しくは高い可能性を示す個体であり得る。個体は、癌幹細胞を有し得るが、何らかの検出可能な腫瘍をまだ有さない。癌の発症を予防する方法が、対象における癌の発症を遅らせる方法を含むことが理解されるであろう。

20

【0344】

「対象」及び「患者」という用語は、同義的であることが理解されるであろう。本発明は、ヒトに適用されるが、本発明はまた、治療的獣医学的目的のために有用である。本発明は、ウシ、ヒツジ、ウマ及び家禽などの家畜若しくは農場動物；ネコ及びイヌなどのコンパニオンアニマル；及び動物園の動物のために有用である。

【0345】

【癌】

「癌」という用語は、良性、前癌状態、前癌性又は非転移性腫瘍又は転移性腫瘍を含むことが理解されるであろう。

【0346】

ある実施形態において、治療される癌のタイプは、良性、前癌状態、前癌性又は非転移性腫瘍を有する癌を含む。良性腫瘍は、悪性腫瘍ではなく、隣接組織に浸潤せず、又は身体の他の部位に広がらないことが理解されるであろう。同様に、非転移性癌は、隣接組織に浸潤せず、又は身体の他の部位に広がらないことが理解されるであろう。「前癌状態」又は「前癌性」は、一般に、典型的に癌の前の又は癌に発達する状態又は増殖を指す。「前癌状態」増殖は、異常な細胞周期の調節、増殖、又は分化によって特徴付けられる細胞を有し得、これは、細胞周期のマーカーによって決定され得る。

30

【0347】

一実施形態において、癌は、二次癌又は転移である。二次癌は、任意の器官又は組織、特に、比較的高い血流力学的圧力を有する器官又は組織、例えば、肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸及び脳内に位置し得る。二次癌は、腹水及び／又はリンパ節中で検出され得る。

40

【0348】

前癌性、腫瘍性及び転移性癌は、本発明の方法が適用され得る特定の例である。広い例としては、乳房腫瘍、大腸腫瘍、腺癌、中皮腫、膀胱腫瘍、前立腺腫瘍、胚細胞腫瘍、肝細胞癌／胆管癌、癌腫、神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍、小円形細胞腫瘍、扁平上皮細胞癌、黒色腫、異型線維黄色腫、セミノーマ、非セミノーマ、間質性ライディッヒ細胞腫、セルトリ細胞腫、皮膚腫瘍、腎臓腫瘍、精巣腫瘍、脳腫瘍、卵巣腫瘍、胃腫瘍、口腔腫瘍、膀胱腫瘍、骨腫瘍、頸部腫瘍、食道腫瘍、喉頭腫瘍、肝臓腫瘍、肺腫瘍、膈腫瘍及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0349】

50

特定の癌の例としては、限定はされないが、腺癌、腺腫、腺線維腫、腺リンパ腫、歯牙腫、AIDS関連癌、聴神経腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、腺様嚢胞癌、副腎皮質癌、特発性骨髄化生、脱毛症、胞状軟部肉腫、エナメル上皮腫、被角血管腫、好酸球増多随伴性血管リンパ球増殖症、硬化性血管腫、血管腫症、アブドーマ、肛門癌、血管肉腫、再生不良性貧血、星細胞腫、毛細血管拡張性運動失調、基底細胞癌（皮膚）、膀胱癌、骨癌、腸癌、脳幹神経膠腫、脳及びCNS腫瘍、乳癌、鰓腫、CNS腫瘍、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、小児脳腫瘍、小児癌、小児白血病、小児軟組織肉腫、軟骨肉腫、絨毛腫、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、癌腫（例えば、ウォーカー、基底細胞、基底扁平細胞、ブラウン・ピアース、腺管、エールリッヒ腫瘍、クレブス2、メルケル細胞、粘液性、非小細胞肺、燕麦細胞、乳頭、硬性、細気管支、気管支原性、扁平上皮細胞、及び移行細胞）、癌肉腫、子宮頸部形成異常、葉状嚢肉腫、セメント腫、脊索腫、分離腫、軟骨肉腫、軟骨芽細胞腫、頭蓋咽頭腫、胆管腫、真珠腫、円柱腫、嚢胞腺癌、嚢胞腺腫、隆起性皮膚線維肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、腺管癌、未分化胚細胞腫、内分泌癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、眼：黒色腫、網膜芽細胞腫、卵管癌、ファンコニー貧血、線維腫、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、消化管カルチノイド腫瘍、尿生殖器癌、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛疾患、神経膠腫、婦人科癌、巨細胞腫、神経節細胞腫、神経膠腫、グロームス血管腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巢腫瘍、血液学的悪性疾患、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、遺伝性乳癌、組織球症、ホジキン病、ヒトパピローマウイルス、胞状奇胎、高カルシウム血症、下咽頭癌、過誤腫、血管内皮腫、血管腫、血管外皮細胞腫、血管内皮腫、血管内皮腫、組織球性障害、悪性組織球症、組織球腫、肝細胞癌、汗腺腫、軟骨肉腫、免疫増殖性小、オボマ（opoma）、眼球内黒色腫、膵島細胞癌、カボジ肉腫、腎臓癌、ランゲルハンス細胞組織球症、喉頭癌、平滑筋肉腫、白血病、リー・フラウメニ症候群、口唇癌、脂肪肉腫、肝臓癌、肺癌、リンパ浮腫、リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、平滑筋肉腫、白血病（例えば、B細胞、混合細胞、ヌル細胞、T細胞、T細胞慢性、HTLV-ⅠⅡ関連、リンパ管肉腫、リンパ球性急性、リンパ球性慢性、肥満細胞及び骨髄性）、白血肉腫、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、平滑筋腫、平滑筋肉腫、リンパ管腫、リンパ管細胞腫、リンパ管腫、リンパ管筋腫、リンパ管肉腫、男性乳癌、腎臓の悪性ラブドイド腫瘍、髓芽腫、黒色腫、メルケル細胞癌、中皮腫、転移性癌、口腔癌、多発性内分泌新生物、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、悪性カルチノイド症候群カルチノイド心疾患、髓芽腫、髓膜腫、黒色腫、間葉細胞腫、中腎腫、中皮腫、筋芽細胞筋腫、筋腫、筋肉腫、粘液腫、粘液肉腫、鼻腔癌、上咽頭癌、腎芽細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫症、ナイミーヘン染色体不安定症候群、非黒色腫皮膚癌、非小細胞肺癌－（nsc lc）、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経上皮腫、神経線維腫症、神経線維腫、神経腫、新生物（例えば、骨、乳房、消化器系、結腸直腸、肝臓）、眼癌、食道癌、口腔癌、中咽頭癌、骨肉腫、オストミー卵巣癌（ostomy ovarian cancer）、膵臓癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、耳下腺癌、陰莖癌、末梢性神経外胚葉性腫瘍、下垂体癌、真性赤血球増加症、前立腺癌、骨腫、骨肉腫、卵巣癌、乳頭腫、傍神経節腫、非クロム親和性傍神経節腫、松果体腫、形質細胞腫、癌原遺伝子、希少癌及び関連する障害、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、ロスムンド・トムソン症候群、細網内皮症、横紋筋腫、唾液腺癌、肉腫、神経鞘腫、セザリー症候群、皮膚癌、小細胞肺癌（sc lc）、小腸癌、軟組織肉腫、脊髄腫瘍、扁平上皮癌－（皮膚）、胃癌、滑膜肉腫、肉腫（例えば、ユーイング実験肉腫、カボジ及び肥満細胞肉腫）、セルトリ細胞腫、滑膜腫、精巣癌、胸腺癌、甲状腺癌、移行細胞癌－（膀胱）、移行細胞癌－（腎盂－尿管）、栄養膜癌、奇形腫、卵胞膜細胞腫、胸腺腫、栄養膜腫瘍、尿道癌、泌尿器系癌、ウロブラキン、子宮肉腫、子宮癌、陰癌、外陰癌、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症及びウィルムス腫瘍が挙げられる。

【0350】

癌の存在、改善、治療、又は癌の進行の最小化は、本明細書に記載されるか又は当該技術分野において公知の任意の臨床的に又は生化学的に関連する方法によって決定され得る

10

20

30

40

50

。癌の治療又は癌の進行の最小化に対する好反応は、当該技術分野において公知の任意の方法によって決定され得、以下の決定を含み得る：

- －癌細胞の数の減少；
- －腫瘍サイズの減少；
- －末梢器官への癌細胞浸潤の阻害（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；
- －腫瘍転移の阻害（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；
- －原発腫瘍の除去後の腫瘍転移の減少又は完全な防止；
- －腫瘍増殖のある程度の阻害；
- －癌に関連する症状の1つ以上のある程度の軽減；及び／又は
- －対象の生存期間の増加。

10

【0351】

上記のいずれかの決定は、本明細書に記載されるTLRアゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤に対する好反応であると考えられ得る。

【0352】

対照的に、本明細書に記載される任意のTLRアゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤を含む治療に対するマイナスの反応又は癌の反応の欠如は、当該技術分野において公知の任意の方法によって決定され得、以下の決定を含み得る：

- －癌細胞の数の変化なし又は増加；
- －腫瘍サイズの変化なし又は増加；
- －変化なし、持続又は増加した、末梢器官への癌細胞浸潤；
- －変化なし、持続又は増加した腫瘍転移；
- －原発腫瘍の除去にもかかわらず、変化なし又は増加した腫瘍転移；
- －腫瘍増殖の変化なし又は増加；
- －癌に関連する症状の1つ以上の変化なし又は増加；及び／又は
- －対象の生存期間の変化なし又は減少。

20

【0353】

本発明の一実施形態において、対象は、以前に治療を受けたことがあり得る。一実施形態において、以前の治療は、PD-1、PD-L1又はCTLA-4の阻害剤の形態であり得るチェックポイント阻害剤である。好ましい実施形態において、チェックポイント阻害剤は、抗体の形態である。

30

【0354】

癌の治療を受けた対象は、部分又は完全寛解状態であり得る。言い換えると、上述されるような癌の治療を受けた対象は、身体検査、放射線検査、又は血液若しくは尿検査からのバイオマーカーレベルにおいて見られるような腫瘍増殖の測定可能なパラメータの、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%又はそれ以上の低下を有し得る。或いは、対象が完全寛解状態である場合、対象が、癌の何らかの検出可能な兆候を有さないように、疾患の全ての検出可能な兆候の完全な消失がある。対象は、癌の実質的に検出できない兆候を有し得る。「実質的に検出できない」癌は、一般に、生体内撮像などの関連する標準的な検出技術を用いて、治療の結果として、癌が明確に検出可能でないように、治療が、癌のサイズ、体積又は他の物理的尺度を減少させた状況を指す。

40

【0355】

TLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤による治療の目的又は結果は、癌細胞の数を減少させ；原発腫瘍サイズを減少させ；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅らせ、好ましくは、停止させる）；腫瘍増殖をある程度阻害し；及び／又は障害に関連する症状の1つ以上をある程度軽減することであり得る。

【0356】

治療の有効性は、生存期間、疾患進行までの時間、奏効率（RR）、奏功期間、及び／

50

又はクオリティ・オブ・ライフを評価することによって測定され得る。

【0357】

一実施形態において、本方法は、癌の進行を遅らせるのに特に有用である。一実施形態において、本方法は、全生存期間並びに無増悪生存期間を含む、対象の生存期間を延長するのに特に有用である。全生存期間は、診断日又は癌の治療の開始のいずれかからの時間の長さであること、癌であると診断された患者が生存していることが理解されるであろう。無増悪生存期間は、疾患を有するがそれが悪化せずに患者が生存する、癌の治療中又は治療後の時間の長さであることが理解されるであろう。

【0358】

生存時間解析は、カプラン・マイヤー法を含む当該技術分野において周知の技術を用いて行われ得る。カプラン・マイヤー法は、寿命データから生存時間関数を推定する。医学研究において、それは、治療後に一定の期間にわたって生存している患者の割合を測定するのに使用され得る。生存時間関数のカプラン・マイヤー法のプロットは、大きさが減少する一連の水平ステップであり、これは、十分に大きいサンプルが取られた場合、その集団の真の生存時間関数に近づく。連続的な別個のサンプル観測値（「クリック」）間の生存時間関数の値は、一定であると仮定される。

【0359】

カプラン・マイヤー曲線の重要な利点は、この方法が、最終結果が観察される前に（例えば、患者が試験から離脱した場合）「打ち切られた」サンプルからのデータ損失を考慮に入れ得ることである。このプロットにおいて、小さい縦の目盛りが、損失を示す一方、患者データは、打ち切られた。切り捨て又は打ち切りが発生しない場合、カプラン・マイヤー曲線は、経験分布に等しい。

【0360】

一実施形態において、本方法は、治療に完全奏効を提供するのに特に有用であり、それによって、治療に応答して癌の全ての兆候が消失した。これは、癌が治癒したことを必ずしも意味するとは限らない。一実施形態において、本方法は、治療に部分奏効を提供するのに特に有用であり、それによって、治療に応答して、1つ以上の腫瘍又は病変のサイズ、又は身体における癌の程度の減少があった。

【0361】

【キット】

別の実施形態において、本明細書に記載されるTLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤、薬学的に許容される塩、希釈剤又は賦形剤及び／又は上記の医薬組成物を含むキット又は製品が提供される。さらに、キットは、本明細書に記載される本発明の任意の方法又は使用における使用説明書を含み得る。

【0362】

他の実施形態において、上記の治療及び／又は予防用途に使用するためのキットであって、

一本明細書に記載されるTLR2アゴニスト及び／又はチェックポイント阻害剤の形態の治療用組成物、又は薬学的に許容される塩、希釈剤又は賦形剤又は医薬組成物を保持する容器；

使用説明書を含むラベル又は添付文書を含む、キットが提供される。

【0363】

特定の実施形態において、キットは、癌の治療のための1つ以上のさらなる有効成分又は原料を含有し得る。

【0364】

キット又は「製品」は、容器と、容器における又は容器に付随するラベル又は添付文書とを含み得る。好適な容器としては、例えば、瓶、バイアル、シリンジ、プリスターパックなどが挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成される。容器は、病態を治療するのに有効である治療用組成物を保持し、滅菌したアクセス口

10

20

30

40

50

を有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって突き刺し可能なストッパを有する静脈注射用溶液バッグ又はバイアルであり得る）。ラベル又は添付文書は、治療用組成物が、最適な病態を治療するのに使用されることを示す。一実施形態において、ラベル又は添付文書は、使用説明書を含み、治療用又は予防用組成物が、本明細書に記載される癌を治療するのに使用され得ることを示す。

【0365】

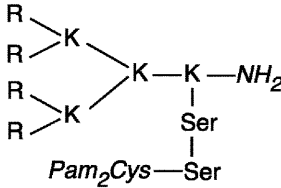
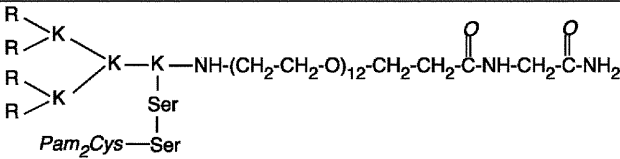
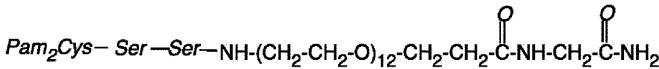
キットは、（a）治療用又は予防用組成物；及び（b）第2の有効成分又は原料が中に含まれる第2の容器を含み得る。本発明のこの実施形態におけるキットは、組成物及び他の有効成分が、本明細書に記載される癌を治療するか又は癌の進行を防ぐのに使用され得ることを示す添付文書をさらに含み得る。

【0366】

本明細書において使用される際、以下の化合物は、以下の表及び本明細書の他の箇所に示される特定の構造中に記載され、本発明の任意の方法又は使用において想定される。

【0367】

【表1】

化合物構造	化合物名
 $Pam_2Cys-Ser$	001
 $Pam_2Cys-Ser$	002
 $Pam_2Cys-Ser-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_{12}-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	003

【0368】

10

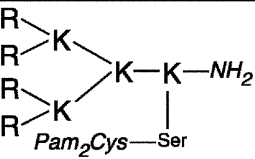
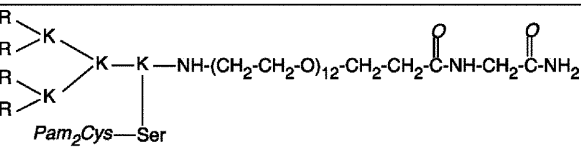
20

30

40

50

【表 2】

$Pam_2Cys-Ser-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys$	004
$Pam_2Cys-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys$	005
$Pam_2Cys-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_{12}-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	A101 / 化合物1
	007
	008
$Pam_2Cys-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_4-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	009
$Pam_2Cys-Ser-NH-(CH_2-CH_2-O)_6-CH_2-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-C(=O)-NH_2$	010

【 0 3 6 9 】

10

20

30

40

50

【表 3】

$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A105
$\text{Pam2Cys-Ser-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{28}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A106
$\text{Pam2Cys-Ser(PO)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A104
$\text{Pam2Cys-homoSer-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A103
$\text{Pam2Cys-Thr-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2$	A102
$\begin{array}{c} \text{CH}_3\text{-NH-CH-C(=O)-NH-C}^*\text{H-C(=O)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{S} \quad \quad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-C}^*\text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-CH}_2 \end{array}$	A109
$\begin{array}{c} \text{NH}_2\text{-CH-C(=O)-NH-C}^*\text{H-C(=O)-NH-(CH}_2\text{-CH}_2\text{-O)}_{12}\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-C(=O)-NH-CH}_2\text{-C(=O)-NH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{CH}_2 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_2 \quad \quad \text{OH} \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-C}^*\text{H} \\ \\ \text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CO-O-CH}_2 \end{array}$	A110

【 0 3 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 4】

$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A111
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A112
$ \begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CO}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A113
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O}=\text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A114

【 0 3 7 1 】

【表 5】

	A107
	A108
	A115
	A116

【 0 3 7 2 】

10

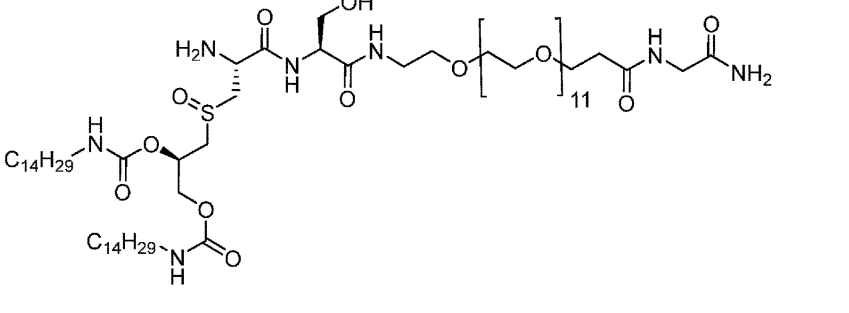
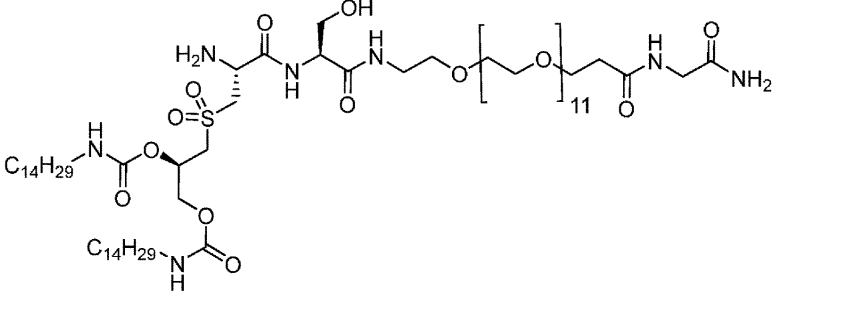
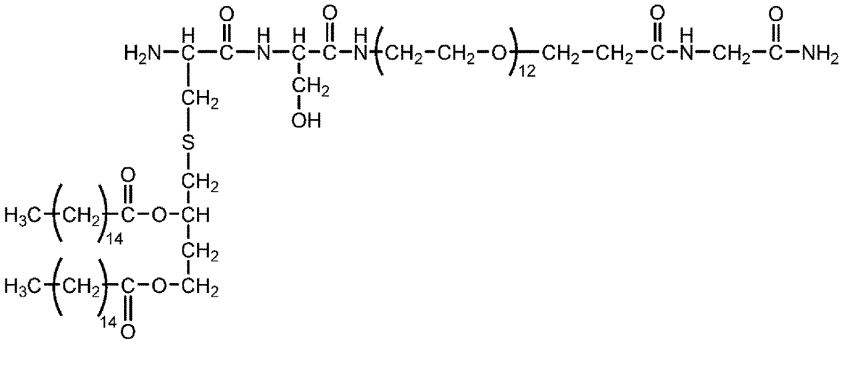
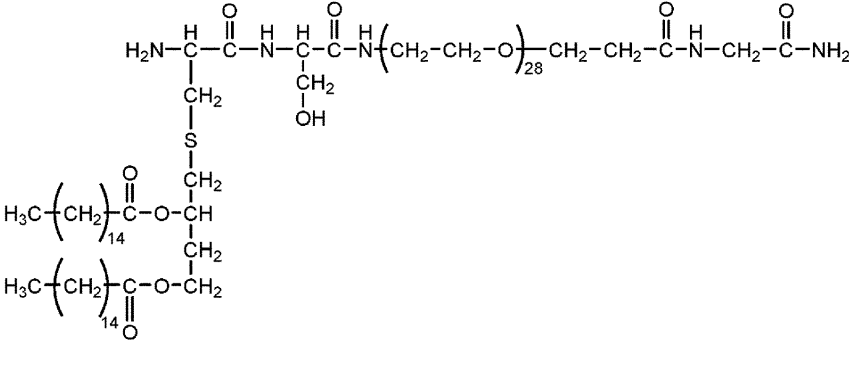
20

30

40

50

【表 6】

	A117
	A118
	A201
	A202

【 0 3 7 3 】

10

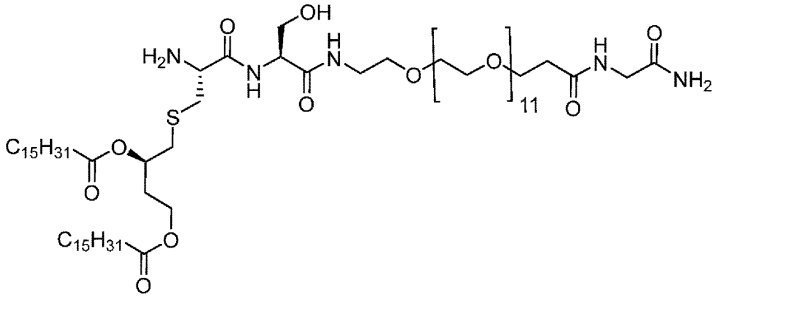
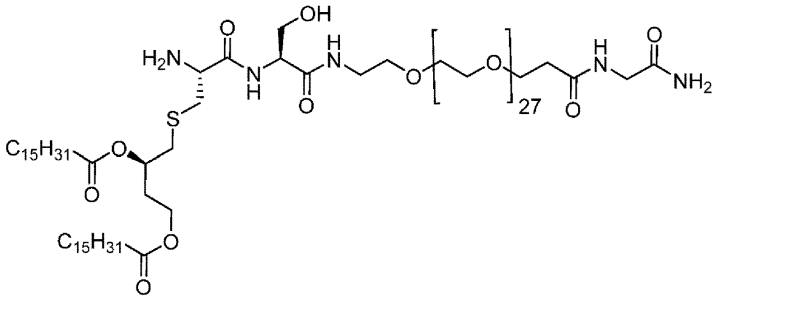
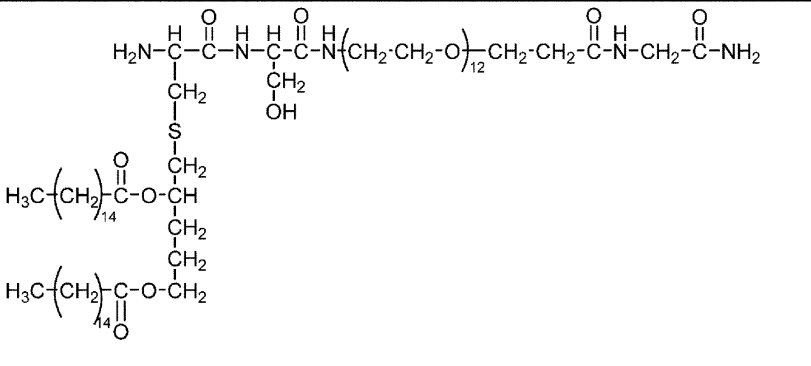
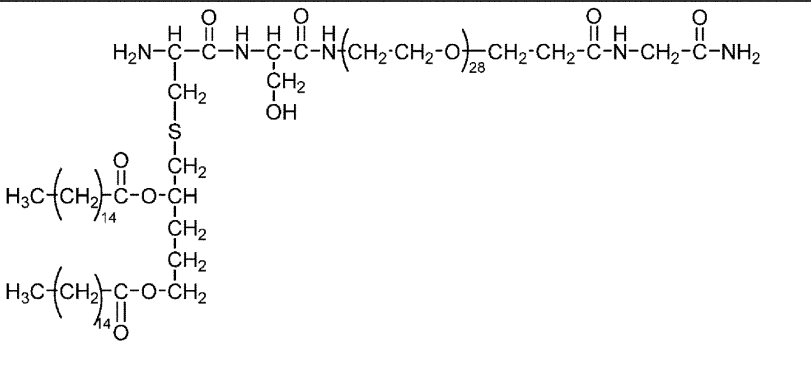
20

30

40

50

【表 7】

	A203
	A204
	A205
	A206

【 0 3 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 8】

$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array} $	A207
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{28}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array} $	A208
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array} $	A209
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{28}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \end{array} $	A210

【 0 3 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 9】

$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A211
$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{28}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A212
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\left(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}\right)_{12}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N}-\text{H}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\left(\text{CH}_2\right)_{14}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A213

【 0 3 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 10】

$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{28}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A214
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O} \end{array} $	A215
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{27}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \\ \text{S} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O} \\ \\ \text{C}_{14}\text{H}_{29}-\text{N}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{O} \end{array} $	A216
$ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{H})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_2\text{OH})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{12}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{CH}_2 \qquad \qquad \text{CH}_2 \\ \qquad \qquad \qquad \\ \text{S} \qquad \qquad \text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-(\text{CH}_2)_{13}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2 \end{array} $	A217

【0377】

10

20

30

40

50

【表 1 1】

A218	
A219	
A220	
A221	

10

20

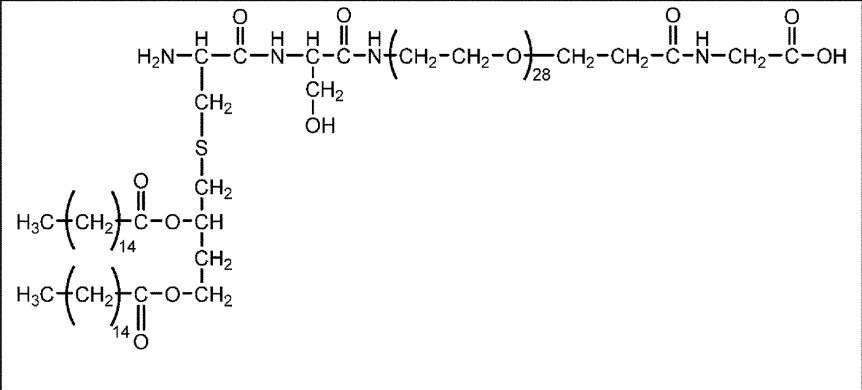
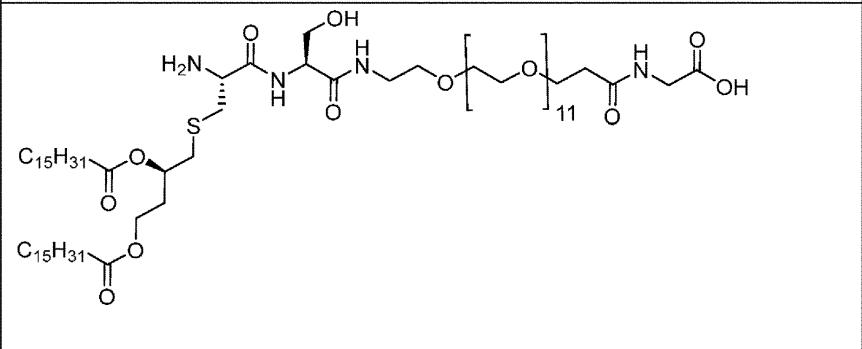
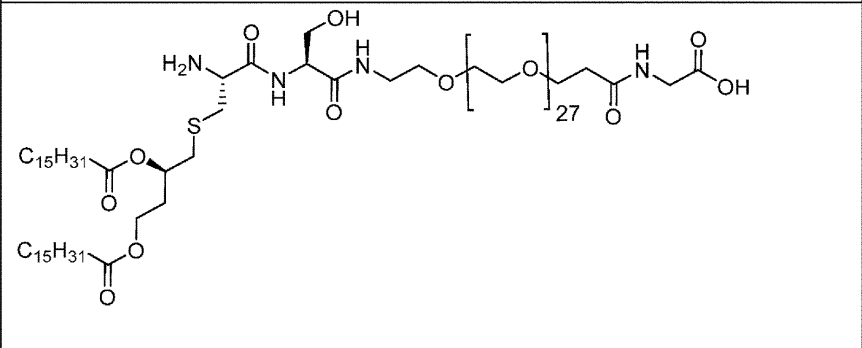
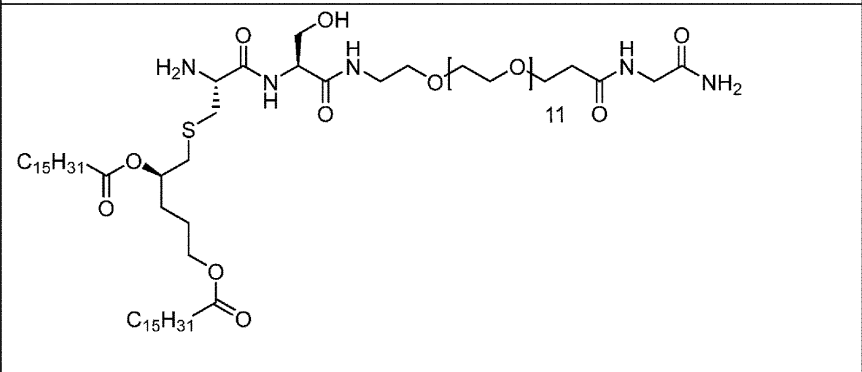
30

40

【 0 3 7 8 】

50

【表 1 2】

	A222
	A223
	A224
	A225

【 0 3 7 9 】

10

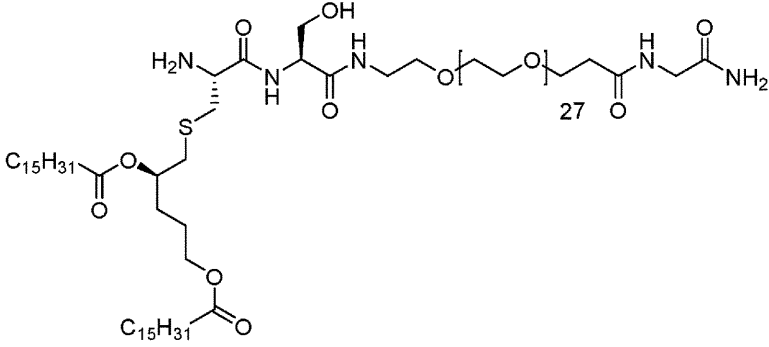
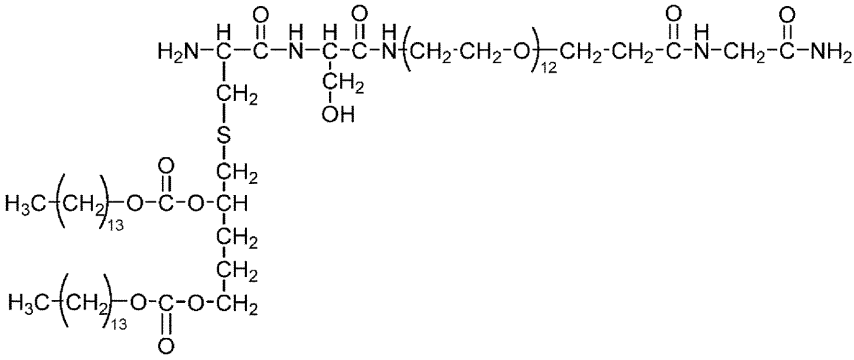
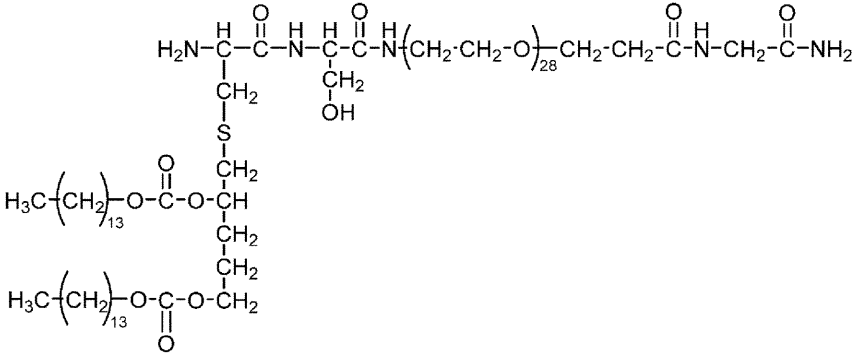
20

30

40

50

【表 1 3】

	A226
	A227
	A228

【 0 3 8 0 】

10

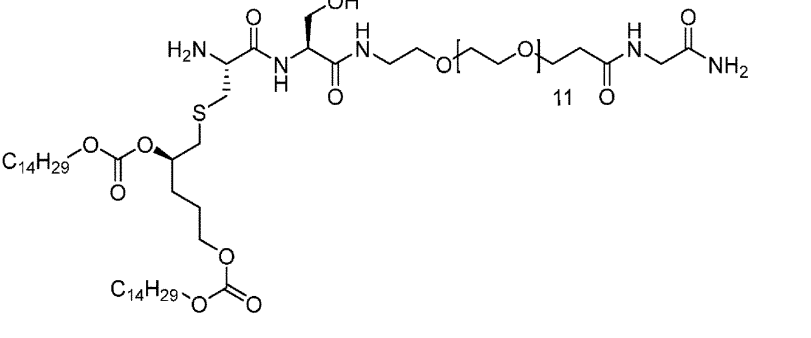
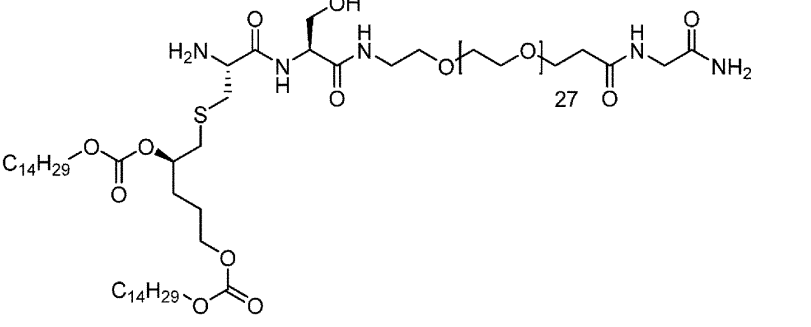
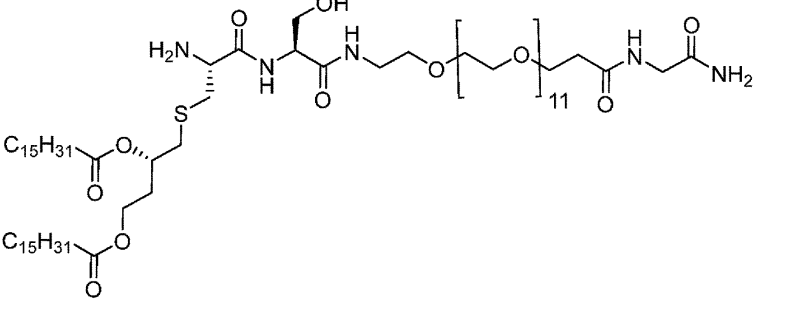
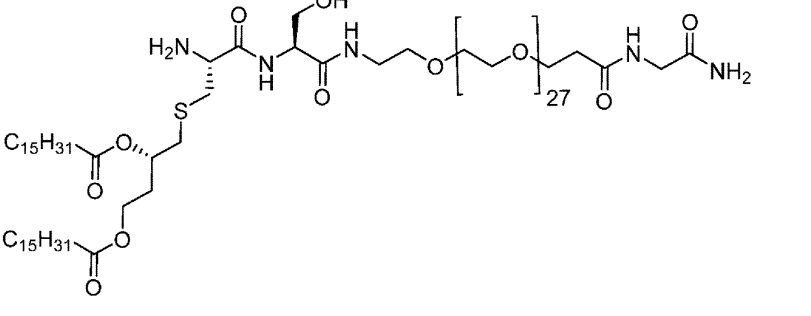
20

30

40

50

【表 1 4】

	A229
	A230
	A231
	A232

【0381】

本発明の化合物は、当該技術分野において公知の技術によって調製され得る。例えば、A 1 部分を含む式 (I) ~ (XIX) のいずれか 1 つを含む本発明の化合物は、全内容が参照により本明細書に援用される国際公開第 2019 / 119067 号に記載される技術によって調製され得る。

【0382】

A 2 部分を含む式 (I) ~ (XIX) のいずれか 1 つを含む本発明の化合物は、式 A 2 - I の化合物：

10

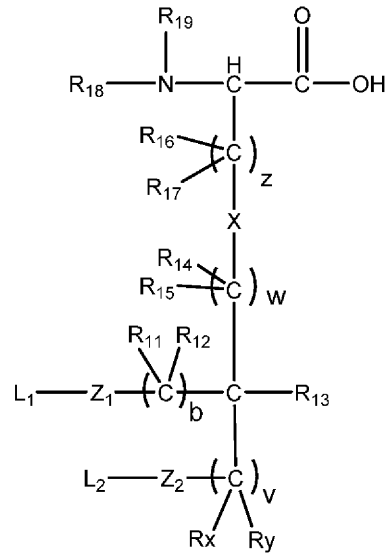
20

30

40

50

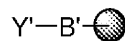
【化 9 8】



(A2-I)

(式中、 L_1 、 L_2 、 Z_1 、 Z_2 、 v 、 b 、 w 、 z 、 R_x 、 R_y 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 及び X が、本明細書において定義される本発明の任意の化合物について定義される意味を有し、 R_{19} が、アミノ保護基である) を、式 (YB-I) の化合物：

【化 9 9】

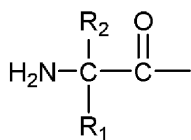


(YB-I)

(式中、

 Y' が、

【化 100】



であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、アルキル水素のいずれか 1 つが、ハロゲンで置換され得；

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

B' が、ポリエチレングリコール (PEG) であり；

【化 101】



10

20

30

40

50

が、固相担体樹脂である)

とカップリングすることによって提供され得る。

【0383】

ある実施形態において、B' が、式 B-I の置換 PEG を含む。これらの実施形態において、以下の一連の固相反応が用いられ得る：

- a) 任意に、Fmoc 化学を用いて、L を構成する、1～10 の α アミノ酸又は天然 α アミノ酸に由来する化合物を、固相樹脂にカップリングすること、
- b) $PG-NH-(CH_2)_p-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-COOH$ を、固相樹脂又は L が存在する場合は置換樹脂にカップリングすること（ここで、PG が、Fmoc 化学と適合性のアミノ保護基を表す）；
- c) PG を除去すること；
- d) $PG-NH-CR_{13}R_{14}-COOH$ をカップリングすること（ここで、PG' が、Fmoc 化学と適合性のアミノ保護基を表す）；
- e) PG' を除去すること；
- f) 式 (A-I) の酸をカップリングすること；
- g) 任意に、 R_{19} を除去し、任意に、アシル化及び／又はアルキル化して、 R_{18} 及び／又は R_{19} を導入すること；及び
- h) 化合物を固相担体から除去すること。

10

【0384】

ある実施形態において、B' が、式 (B-II) で表される置換 PEG を含み、以下の一連の固相反応が用いられ得る：

- a) 任意に、Fmoc 化学を用いて、L を構成する、1～10 の α アミノ酸又は天然 α アミノ酸に由来する化合物を、固相樹脂にカップリングすること、
- b) $PG-NH-(CH_2)_t-O-(CH_2CH_2O)_k-(CH_2)_h-COOH$ を、固相樹脂又は L が存在する場合は置換樹脂にカップリングすること（ここで、PG が、Fmoc 化学と適合性のアミノ保護基を表す）；
- c) PG を除去すること；
- d) $PG'-NH-(CH_2)_p-O-(CH_2CH_2O)_n-(CH_2)_m-COOH$ をカップリングすること（ここで、PG' が、Fmoc 化学と適合性のアミノ保護基を表す）；
- e) PG' を除去すること；
- f) $PG''-NH-CR_{13}R_{14}-COOH$ をカップリングすること（ここで、PG' が、Fmoc 化学と適合性のアミノ保護基を表す）；
- g) PG'' を除去すること；
- h) 式 (A-I) の酸をカップリングすること；
- i) 任意に、 R_{19} を除去し、任意に、アシル化及び／又はアルキル化して、 R_{18} 及び／又は R_{19} を組み込むこと；及び
- j) 化合物を固相樹脂から除去すること。

20

30

【0385】

事象の正確な順序が、概説したものと異なり得、必要であるか及び合成に好都合である場合、さらなる工程、例えば、システイン硫黄の、スルホキシド又はスルホンへの酸化が追加され得ることが理解されるであろう。

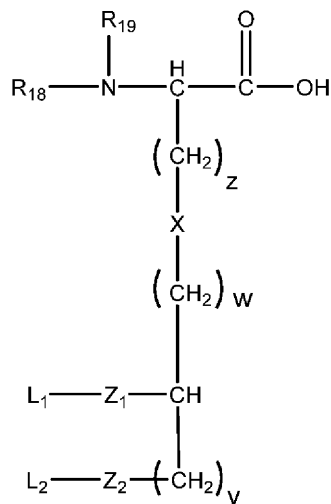
40

【0386】

式 A2-I の化合物が、式 A2-II：

50

【化 1 0 2】



10

A2-II

(式中、 L_1 、 L_2 、 X 、 v 、 w 及び R_{18} が、上記の式A-Iの化合物について定義されたとおりであり、 Z_1 及び Z_2 が、独立して、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ 及び $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ から選択される)

20

の形態で提供される。

【0387】

式A2-IIの化合物は、スキーム1に示す合成により提供され得る。

【0388】

スキーム1は、式A2-IIの化合物の実施形態の合成を表し、式中、

X がSであり、

L_1-Z_1 が、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{E}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_3$ であり、ここで、 E が、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ であり、 g が、10、11、12、13、14、15、16、17又は18であり；

30

L_2-Z_2 が、 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{E}-(\text{CH}_2)_g-\text{CH}_3$ あり、ここで、 E が、 $-\text{O}-$ 又は $-\text{NH}-$ であり、 g が、10、11、12、13、14、15、16、17又は18であり；

R_{19} が、PG3であり、これはアミノ保護基である。

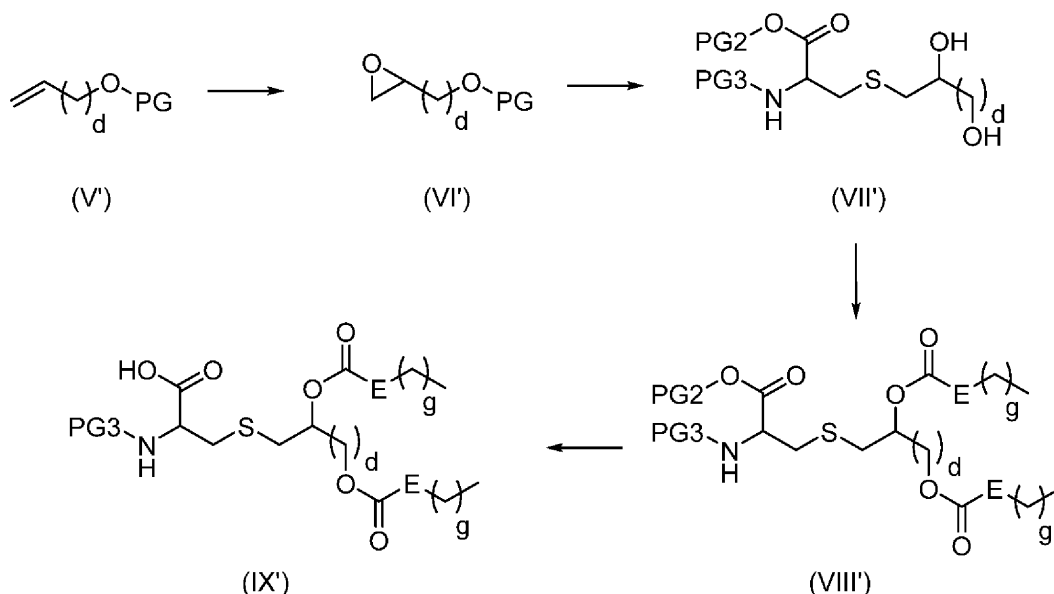
【0389】

[スキーム1]

40

50

【化 1 0 3】



10

式 (V') の保護アルケンアルコール (式中、PG が、好適な保護基、例えば、TBDMS などのシリル基である) の反応により、式 (VI') のエポキシドが形成される。エポキシド形成は、ラセミ的に生成物を得るか、又はエナンチオ富化材料を得るように行われ得ることが理解されるであろう。鏡像異性体のラセミ体又はスケールミック (scalemic) 混合物が生成される場合、必要に応じて、鏡像異性体を分離するために、分取キラルクロマトグラフィーが用いられる。

20

【0390】

式 (VI') のエポキシドを、好適に保護されたシスチン類似体、例えば tert-ブチル N-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-S-((R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)チオ)-D-システイナート (ここで、PG2 が、tert-ブチルエステルであり、PG3 が Fmoc である) と、還元条件下で反応されて、式 (VII') のアルコールを得る。式 (VII') のアルコールは、2 つ以上の立体異性体から構成され得、立体異性体が存在する場合、これらは、必要に応じて、キラル分取クロマトグラフィーによって分離され得ることが理解されるであろう。

30

【0391】

式 (VII') のアルコールが、好適な試薬を用いてアシル化されて、式 (VII') のカルボニル含有付加物が得られる。エステルが必要とされる場合、酸塩化物が、好適な塩基及び溶媒の存在下で反応され得；カルバメートが必要とされる場合、イソシアネートが、好適な塩基及び溶媒の存在下で反応され得、カーボネートが必要とされる場合、クロロホルメートが、好適な塩基及び溶媒の存在下で反応され得る。次に、式 (VII') のカルボニル含有付加物は、好適な試薬を用いて、式 (IX') のカルボン酸を露出させるように脱保護され得、例えば、PG2 が tert-ブチルである場合、トリフルオロ酢酸が使用されて、tert-ブチル基を優先的に除去し得る。

40

【0392】

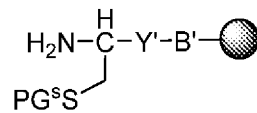
次に、式 (IX') の酸が、固相合成において試薬として使用されて、式 Y 及び B の基を付加し得る。

【0393】

部分 A2 を含む式 (I) ~ (XIX) のいずれか 1 つを含む本発明の化合物 (式中、z が 1 であり、w が 1 であり、b が 0 である) は、下式の樹脂結合ペプチド：

50

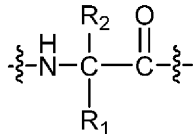
【化 1 0 4】



(式中、

Y' が、

【化 1 0 5】



10

であり、

式中、 R_1 及び R_2 が、独立して、 H 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{OR}_8$ からなる群から選択され、ここで、

20

R_8 が、 H 及び直鎖状又は分枝鎖状 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルからなる群から選択され；

B' が、ポリエチレングリコール (PEG) であり；

PG^{S} が、 H 又は硫黄保護基、例えば *tert*-ブチルであり；

【化 1 0 6】



が、固相担体樹脂である)

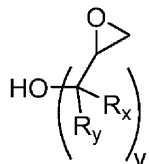
30

を調製することによって提供され得る。

【0 3 9 4】

任意の硫黄脱保護の後、この樹脂結合ペプチドは、下式の 1, 2-エポキシアルコール：

【化 1 0 7】



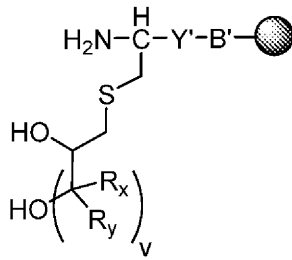
40

(式中、 R_x 、 R_y 及び v が、式 (I) における部分 A2 について示される意味を有する)

と反応されて、式 S-1 のアルキル化チオール：

50

【化 1 0 8】



S-1

10

(式中、Y' 及び B' が、上に示される意味を有し、v が、部分 A 2 について示される意味を有する)、又はそのスルホン若しくはスルホキシドが得られる。

【0395】

樹脂結合化合物 S-1 のジオール部分は、例えば、パルミチン酸基又はラウリルカルバメート基によるジオール官能化などによって、さらに反応されて、本発明の化合物が得られる。

【0396】

[実施例]

20

以下の実施例 1～6 は、本発明の化合物の様々な特性を説明する。これらの実施例において試験される化合物を、国際公開第 2019/119067 号又は合成実施例 5 に記載されるように調製した。

【0397】

[実施例 1：腫瘍増殖、生存及び転移に対する組合せ療法の効果]

「免疫チェックポイント」とも呼ばれる阻害性免疫細胞受容体をブロックすることは、癌の治療に革命をもたらした。驚くべき奏効率にもかかわらず、患者の大部分は、免疫チェックポイント遮断 (ICB) に反応せず、又はそれに対する耐性を獲得する。基礎にある機序は、ほとんど解明されておらず、新規な免疫療法を開発するか又は既存の免疫療法を改善することに対する満たされていないニーズがある。ここで、本発明者らは、癌及び癌転移の複数のモデルにおいて、化合物 A101 (これらの実施例及び図において化合物 1 と呼ばれる) と示される合成 TLR2 アゴニストを、抗 PD1 免疫療法と組み合わせることの効果を調べることを開始した。

30

【0398】

[材料及び方法]

[マウス]

C57BL/6 又は Balb/c 野生型 (WT) マウスを、ウォルター・アンド・イライザ・ホール医学研究所 (Walter and Eliza Hall Institute for Medical Research) から購入し、社内で飼育し、QIMRベルクホーファー医学研究所 (QIMR Berghofer Medical Research Institute) において維持した。8週齢を超えるマウスを、適切なモデルに性別を合わせた。各群の処置におけるマウスの数又は各実験についてのマウスの株が、図の説明文中に示される。全ての試験において、マウスを、予め決められた基準に基づいて除外せず、ランダム化を、治療実験における処置の直前に適用した。実験を、QIMRベルクホーファー医学研究所動物倫理委員会 (QIMR Berghofer Medical Research Institute Animal Ethics Committee) によって承認されるように行った。

40

【0399】

[細胞培養]

マウス B16F10 (黒色腫)、MC38 (結腸腺癌) 及び 4T1.2 (乳癌) 細胞を

50

、10%のウシ胎仔血清（Bovogen）、1%のグルタミン（Gibco）、及び1%のペニシリン／ストレプトマイシン（Gibco）が補充されたダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）中で増殖させた。B16F10及び4T1.2細胞を、37℃、5%のCO₂で維持した。MC38細胞を、37℃、10%のCO₂で維持した。全ての細胞株は、慣例的に、マイコプラズマ属（Mycoplasma）に対して陰性であると試験されたが、細胞株の認証は、慣例的に行わなかった。

【0400】

〔皮下腫瘍モデル〕

原発腫瘍増殖実験のために、MC38（ 1×10^6 個）又はB16F10（ 1×10^5 個）細胞を、100μlの最終的な体積で、マウスに皮下（s.c.）注入した（0日目）。マウスの処置は、図又は説明文に示されるように開始した。デジタルキャリパーを用いて、各個々の腫瘍の垂直直径を測定した。腫瘍サイズを計算し、平均±SEMとして示す。腫瘍が150mm²のサイズに達したら、マウスを殺処分した。

10

【0401】

〔4T1.2乳癌転移モデル〕

5×10^4 個の4T1.2細胞を、50μlの体積で第4乳腺脂肪体中に注入した（0日目）。注入後12日目に、原発腫瘍を、イソフルラン麻酔下で外科的に切除した。マウスを、腫瘍細胞注入後15、18及び21日目に図の説明文中に示されるように注入して処置した。全てのマウスを、転移性負荷の評価のために、腫瘍細胞注入後26日目に殺処分した。このために、肉眼で見える肺転移を計数した。

20

【0402】

〔免疫チェックポイント遮断実験〕

移植された腫瘍が、直径3～5mmのサイズに達したとき、免疫療法を開始した。PD-1の治療的遮断を、250μgのラット抗マウスPD-1 IgG2a（クローンRMP1-14；BioXcell）又は100μlのPBS中の対照ラットIgG2a mAb（クローン2A3；BioXcell）の腹腔内（i.p.）注入によって行った。投与の量及び正確な治療スケジュールは、図及び／又は説明文に示される。

【0403】

〔化合物1／化合物A101の腫瘍内注入〕

マウスに、抗PD1又は対照IgGの第1の注入を与えたとき、マウスをさらに、化合物1で処置した。このために、100μlの、生理食塩水中の化合物1の溶液を、腫瘍内に注入した。用量及び治療スケジュールは、図及び／又は説明文に示される。

30

【0404】

〔化合物1／化合物A101の静脈注射〕

マウスに、抗PD1又は対照IgGの第1の注入を与えたとき、マウスをさらに、化合物1で処置した。このために、200μlの生理食塩水中の10μgの化合物1を、側部尾静脈内に注入した。治療スケジュールは、図及び／又は説明文に示される。

【0405】

〔結果〕

C57BL／6 WTマウスに、MC38細胞を皮下注入し、腫瘍が明白になったら、示されるように処置した（図1A）。抗PD1免疫療法を、化合物1と組み合わせることにより、MC38腫瘍担持マウスの生存期間を有意に改善した（図1B）。

40

【0406】

次の実験において、低免疫原性及び免疫療法耐性B16F10黒色腫細胞株を、C57BL／6 WTマウスに注入した。同様に、腫瘍が明白になったら、マウスを、4つの群にランダムに分け、示されるように処置した（図2A）。意外なことに、化合物1及び抗PD1で処置されたB16F10担持マウスにおいて生存期間の改善があった（図2B）。重要なことに、抗PD1単剤療法は、生存率に影響を与えなかった。

【0407】

総合すると、癌の高及び低免疫原性前臨床モデルの両方において、腫瘍微小環境中に局

50

所的に注入される場合、化合物 1 が、抗 P D 1 免疫療法と有効に組み合わせられることが示された。

【0408】

局所注入が可能である一方、それは、日常の臨床業務において難題を提示する。さらに、多くの癌実体が、腫瘍内注入のために到達できない。したがって、抗 P D 1 免疫療法と組み合わせて全身投与された化合物 1 の治療効果を調査した。このために、C 5 7 B L / 6 W T マウスに、M C 3 8 細胞を皮下 (s. c.) 注入した。腫瘍が明白になったら、マウスに、1 0 μ g の化合物 1 又は対照を静脈内 (i. v.) 注入し、抗 P D 1 又は対照 I g G を腹腔内 (i. p.) 注入した (図 3 A)。抗 P D 1 と合わせた、化合物 1 の組合せ免疫療法は、抗 P D 1 単剤療法と比較して優れていた (図 3 B)。

10

【0409】

このデータは、化合物 1 が、M C 3 8 及び B 1 6 F 1 0 腫瘍モデルにおいて抗 P D 1 免疫療法の有効性を改善することを実証している。腫瘍細胞の転移性播種が、癌患者の主な死亡原因であるため、自然転移モデルにおける組合せ免疫療法の有効性を、次に評価した。このために、B a l b / c W T マウスの第 4 乳腺脂肪体に、非常に侵襲性の強い 4 T 1 . 2 乳癌細胞株を注入した。典型的な臨床的手法と同様に、対象の原発腫瘍を、外科的に切除し、マウスを、化合物 1 単独で又は抗 P D 1 免疫療法と組み合わせて処置した (図 4 A)。全てのマウスを、手術の 1 4 日後に殺処分し、肺転移の数を評価した。原発性 4 T 1 . 2 腫瘍並びに播種された癌細胞は、抗 P D 1 免疫療法に対して強い耐性を示す。1 0 μ g の化合物 1 の全身投与は、より少ない数の肺転移をもたらした。重要なことに、組合せ免疫療法は、体重減少に影響を与えずに (データは示されていない)、マウスにおける転移性負荷を有意に低減した (図 4 B)。

20

【0410】

要約すると、本発明者らは、化合物 1、高度に特異的な T L R 2 アゴニストが、抗 P D 1 免疫療法の有効性を高めることを本明細書において示し、これは、様々な病因及び発症機序の癌の治療におけるこのような組合せ療法に論理的根拠を与える。これらの結果はまた、チェックポイント阻害剤治療に対して以前は耐性であった癌における T L R 2 アゴニスト及びチェックポイント阻害剤組合せ療法の有用性を実証している。

【0411】

[実施例 2. E M T 6 . 5 モデルにおける腫瘍増殖及び生存に対する組合せ療法の効果]

30

B a l b / c マウス (n = 4 8) の第 4 鼠径乳腺に、1 0 0 , 0 0 0 個の E M T 6 . 5 細胞を移植し、定着腫瘍を、キャリパー測定によって監視した。腫瘍が約 1 0 0 m m ³ になったら、マウスを、6 つの治療アームのいずれか 1 つにランダムに分けた (アーム当たり n = 8)。さらなる T L R 2 アゴニストを試験するために、化合物 A 1 0 8 を、3 日置きに、3 回の投与にわたって、腫瘍担持マウスに静脈内投与した。チェックポイント阻害剤を、腹腔内経路を介して同じ日に投与した。化合物 A 1 0 8 を含む治療レジメンは、体重の軽度であるが可逆的減少を誘導した (データは示されていない)。データは、抗 P D L - 1 と組み合わせた化合物 A 1 0 8 が、腫瘍増殖に対する効果を促進することを示す (図 5 A、C)。抗 P L - 1 と組み合わせた化合物 A 1 0 8 はまた、改善した生存期間を示す (図 5 B)。

40

【0412】

これらのデータは、全身投与された化合物 A 1 0 8 の反復投与が、E M T 6 . 5 腫瘍を有する B a l b / c マウスにおいて良好な忍容性を示したこと、並びに化合物 A 1 0 8 及び抗 P D L - 1 の反復投与が、様々なタイプのチェックポイント阻害剤の有効性を統計的に高め得ることを実証している。

【0413】

[実施例 3. M C 3 8 担持マウスの腫瘍増殖及び生存に対する組合せ療法の効果]

化合物 A 1 0 8 はまた、チェックポイント阻害剤の存在下で、M C - 3 8 モデルにおいて試験した。C 5 7 B L / 6 W T マウス (n = 1 0 ~ 1 4) に、高免疫原性 M C 3 8 結腸癌細胞を皮下注入した。腫瘍が明白になったら、(直径約 3 ~ 5 m m)、マウスを、4

50

つの群にランダムに分け、ビヒクル、抗PD1 (200 µg、腹腔内 (i.p.))、100 µlの生理食塩水中の25 µgの化合物A108又は化合物A108及び抗PD-1の組合せの3つの腫瘍内注入を与えた。この試験は、組合せ療法が、マウスの生存期間を改善することを実証している (図6)。

【0414】

上記の試験を、MC38マウスモデルにおいて大きな腫瘍に対する組合せ療法の効果を調べることによってさらに調査した。これらの試験は、2週間の期間にわたる反復投与が腫瘍増殖を遅らせ得るかどうかを理解することを目的としていた。マウスに、腹腔内 (i.p.) (10 µgの用量) 経路を介して、13日間にわたって2日置きに反復投与を行った。人道的エンドポイントに達したとき又は最後の投与の1週間後 (25日まで) のいずれか早い方で、マウスを殺処分した。人道的エンドポイントは、治療の初日の体重と比べて20%超の体重減少 (又は連続する3日間で15%超の体重減少)、3000 mm³超の個々のマウス腫瘍体積又は2000 mm³超の群の平均腫瘍体積を含んでいた (群中の全てのマウスを殺処分した)。この試験は、組合せ療法が、腹腔内 (i.p.) 経路を介した治療段階中に腫瘍増殖を遅らせ得ることを実証している (図7)。

【0415】

これらのデータは、化合物A108及び抗PD1免疫療法の組合せが、MC38結腸癌を有するマウスの腫瘍増殖の低下をもたらし、生存期間を延長し得ることを実証している。

【0416】

[実施例4. 化合物A108は、WEHI164モデルにおいて抗腫瘍活性を有する]

抗CTLA4、抗PDL1又は抗PD-1と組み合わせた低用量の化合物A108 (2.5 µg) が、腫瘍増殖を阻害し得るかどうかを決定するために、この試験を行った。この実験から得られたデータは、抗PDL1 (図8A)、抗CTLA-4 (図8B) 及び抗PD-1 (図8C) が、化合物A108の存在下で投与されたとき、より高い効果を有することを実証している。

【0417】

これらのデータは、化合物A108が、癌のWEHI-164肉腫モデルにおいて抗CTLA4、抗PDL1及び抗PD-1チェックポイント療法に対する奏効率を増加させることを実証している。

【0418】

[実施例5. 本発明の選択された化合物: A107、A108、A115、A116、A117、A118、A203、A204、A215、A216、A220及びA224の代表的な合成、特性評価及びTLR2活性]

[化合物A107 (x=11) 及びA108 (x=27) の合成]

Fmoc-S-2, 3-ジ (パルミトイルオキシプロピル) -システイン (S-Fmoc-Dpc-OH) を、Bachem Inc. から購入した。

【0419】

[樹脂結合ペプチドへのS-Fmoc-Dpc-OHのカップリング:]

Fmoc-Dpc-OH (100 mg、0.24 mmol) を、5分間にわたって0℃で、HOBt (36 mg、0.24 mmol) 及びN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (DIC; 37 µL、0.24 mmol) で、DCM及びDMF (1:1、v/v、3 mL) 中で活性化する。次に、混合物を、Boc-Cys-Ser (tBu) CH₂CH₂O- (PEG)₁₁-CH₂CH₂C(O)Gly樹脂又はBoc-Cys-Ser (tBu)-CH₂CH₂O- (PEG)₂₇-CH₂CH₂C(O)Gly樹脂 (0.25 mmol/g、0.25 g=0.0625 mmol) を含む容器に加える。2時間にわたって振とうした後、溶液を、ガラス焼結漏斗 (多孔性3) におけるろ過によって除去し、樹脂を、DCM及びDMF (それぞれ3×30 mL) で洗浄する。反応を、トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBSA) 試験を用いて、完了について監視する。必要に応じて、二重カップリングを行う。

【0420】

[固体担体からのペプチドの切断:]

2時間にわたって試薬B(93%のTFA、5%の水及び2%のトリイソプロピルシラン)。ペプチドは、冷却されたエーテル中で沈殿しなかった。TFAの大部分は、除去されなければならない、次に、残渣を、50%のアセトニトリルに溶解させ、直ぐに精製し、又は凍結乾燥させる。

【0421】

[化合物A115及びA116の合成]

化合物A115($x=11$)及びA116($x=27$)の合成を、スキーム2に示されるように行った。(R)-グリシドールを、アルキル化によってペプチド樹脂に結合されたシステイン残基のチオール基にカップリングし; DMF中で飽和された250mgのBoc-Cys-Ser(tBu)CH₂CH₂O-(PEG)₁₁-CH₂CH₂C(O)Gly樹脂又はBoc-Cys-Ser(tBu)CH₂CH₂O-PEG₂₇-CH₂CH₂C(O)Gly樹脂(0.25mmol/g、0.25g=0.0625mmol)に、250μlのR-(+)-グリシドール(分子量=74.08、 $d=1.1$ 、250μl=3.71mmol、ペプチド樹脂における遊離スルフヒドリル基より60倍過剰)及び25μlのジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、分子量=129.2、 $d=0.74$ 、25μl=0.14mmol)を加えた。反応混合物を、水浴中で2時間にわたって50℃に保ち、次に、固体担体を、次に、DMFで十分に洗浄した。グリシドール化後にトルエンで洗浄された250mgのペプチド樹脂に、100μlのエチルメチルスルフィド($W=76.16$ 、 $d=0.842$ 、100μl=1.10mmol)、続いて、105μlのイソシアン酸テトラデシル(分子量=239、 $d=0.869$ 、105μl=0.38mmol、すなわち、固体担体上に存在するヒドロキシル基のそれぞれより3倍過剰)及び最後に、210μlのジブチルスズジラウレート(分子量=631.6、 $d=1.053$ 、210μl=0.35mmol)を加えた。反応混合物を、約5分間にわたって窒素ガスでスパージし、室温で一晩混合した(Intelli-Mixer、RM-2、プログラムF26を使用した)。反応混合物を、50mlの管に移し、クロロホルムを、50mlに加えた。約5分間にわたる超音波処理の後、反応中に形成された白色の沈殿物が溶解した。固体担体を、DMF及びアセトニトリルで洗浄し、担体からの切断後に得られた最終生成物を、HPLCによって精製した。

【0422】

[スキーム2. 化合物A115及びA116の合成]

10

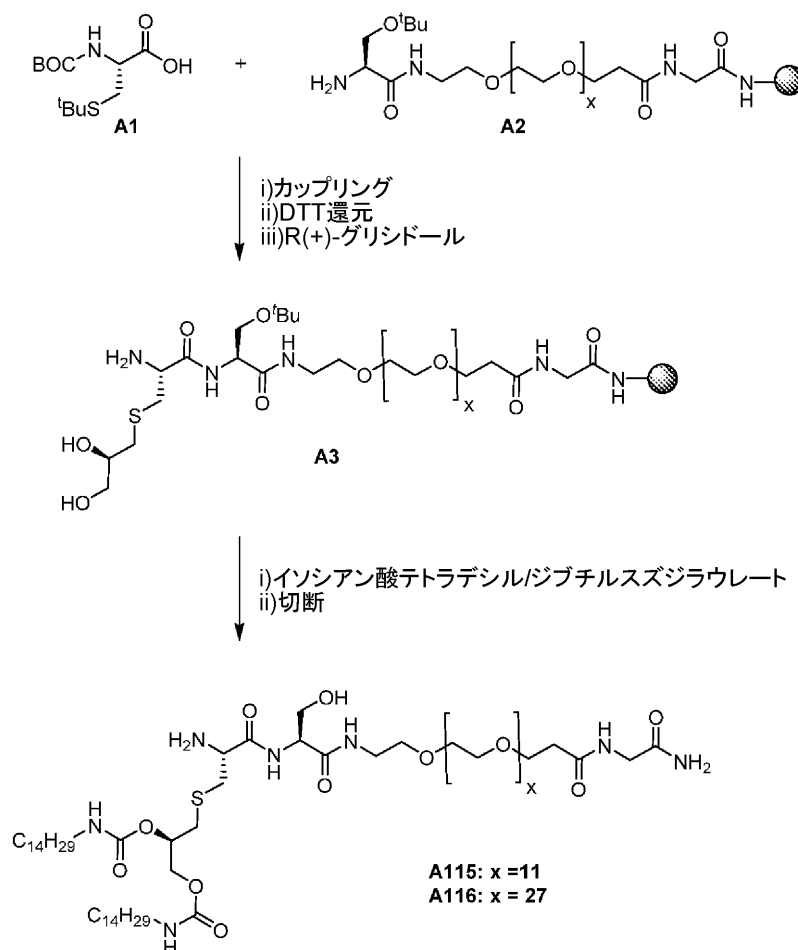
20

30

40

50

【化 1 0 9】



10

20

【化合物 A 1 1 7 及び A 1 1 8 の合成】

化合物 A 1 1 7 ($X = S(=O)$) 及び A 1 1 8 ($X = S(=O)_2$) を、カルバメート形成工程からの、エチルメチルスルフィドスカベンジャーの省略、及び、窒素スパージの任意の省略を除いて、化合物 A 1 1 5 について上述されるのと同様の合成経路にしたがって調製した。エチルメチルスルフィドスカベンジャーの省略により、化合物 A 1 1 5、A 1 1 7 及び A 1 1 8 の混合物が得られ、それを分離し、HPLCによって精製した。

30

【0 4 2 3】

或いは、スルホン又はスルホキシド誘導体（例えば、A 1 1 7 及び A 1 1 8）は、適切な条件下で、メタークロロ過安息香酸（MCPBA）又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシド（*t*-BuOOH）などの酸化剤を用いた対応する硫化物（例えば、A 1 1 5）の酸化によって調製され得る。

【0 4 2 4】

【化合物 A 2 0 3 及び A 2 0 4 の合成】

化合物 A 2 0 3 及び A 2 0 4 の合成が、以下のスキーム 3 に示される。

40

【0 4 2 5】

Fmoc-Gly を、第 1 のアミノ酸として固相担体に加えた後、2 時間にわたって、2 ml のジメチルホルムアミド（DMF）中、2 倍過剰量のヘキサフルオロホスフェートベンゾトリアゾールテトラメチルウロニウム（HBTU）、ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）及び 4 倍過剰量のジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）の存在下で、2 倍モル過剰量の Fmoc-NHCH₂CH₂O-(PEG)₁₁-CH₂CH₂COOH 又は Fmoc-NHCH₂CH₂O-(PEG)₂₇-CH₂CH₂COOH をカップリングした。次に、Fmoc-Ser(*t*Bu)-OH をカップリングして、中間体 A 2 を得た後、Boc-Cys(S*t*Bu) A 1 をカップリングする。システイン残基上の

50

チオール-tert-ブチル基を、室温で、DMF中1時間にわたって、0.5Mのジチオスレイトール中でペプチド樹脂をインキュベートすることによって除去した。DMF中で飽和された250mgのBoc-Cys-Ser(tBu)-NHCH₂CH₂O-(PEG)₁₁-CH₂CH₂C(O)Gly樹脂又はBoc-Cys-Ser(tBu)-CH₂CH₂O-(PEG)₂₇-CH₂CH₂C(O)-Gly樹脂(0.25ミリモル/g、0.25g=0.0625ミリモル)に、250μlのR-(+)-1,2-エポキシブタン-4-オール[(R)-2-(オキシラン-2-イル)エタン-1-オール](M_w=88.11、d=1.1、250μl=ペプチド樹脂上に存在する遊離スルフィドリル基の50倍過剰量に相当する3.125mmol)及び25μlのジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、M_w=129.2、d=0.74、25μl=0.14mmol)を加えた。反応混合物を、2時間にわたって50℃の水浴に入れておき、次に、DMFで十分に洗浄して、中間体A3を得た。

10

【0426】

パルミチン酸(320mg、1.25mmol)、DIPCDI(225μl、1.5mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(DMAP; 15.25mg、0.125mmol)を、2mLのジクロロメタン(DCM)に溶解させ、次に、樹脂結合BOC-Dhc-ペプチド樹脂A3(0.0625mmol、0.25g)に加え、室温で16時間振とうした。上清を、ろ過によって除去し、固相担体を、DCM及びジメチルホルムアミド(DMF)で十分に洗浄して、尿素の残渣を除去してから、後述される開裂プロセスに供した。

20

【0427】

組み立てられたリボペプチドを有する固相担体を、2時間にわたって試薬B(93%のTFA、5%の水及び2%のトリイソプロピルシラン)に曝した。生成物を単離するために、TFAの大部分を除去し、次に、残渣を、50%のアセトニトリルに溶解させ、後述される精製プロトコルを用いて直ちに精製するか、又は材料を凍結乾燥させ、後の精製のために貯蔵した。

【0428】

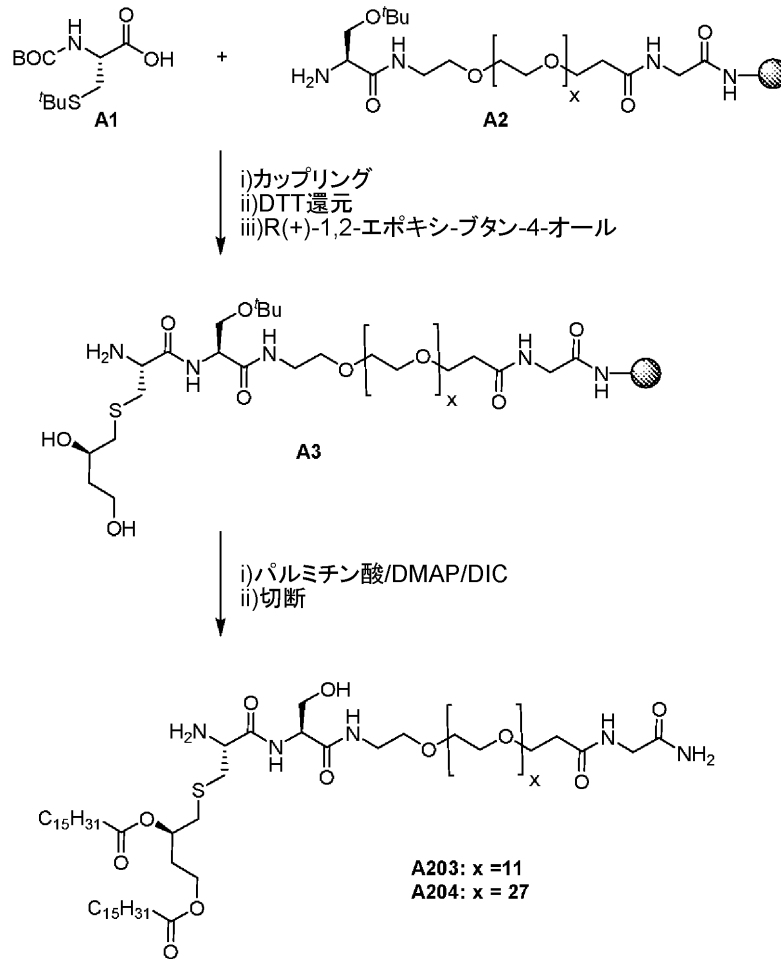
[スキーム3. 化合物A203(x=11)及び化合物A204(x=27)の合成]

30

40

50

【化 1 1 0】



10

20

【化合物 A 2 1 5 及び化合物 A 2 1 6 の合成】

化合物 A 2 1 5 及び A 2 1 6 の合成を、スキーム 4 に示されるように行った。中間体 A 3 を、上記の化合物 3 及び 4 について記載されるように調製した。

30

【0 4 2 9】

次に、グリシドール化の後、トルエンで洗浄された 250 mg のペプチド樹脂に、100 μ l のエチルメチルスルフィド ($M_W = 76.16$ 、 $d = 0.842$ 、 $100 \mu l = 1.10 mmol$)、続いて、105 μ l のテトラデシルイソシアネート ($M_W = 239$ 、 $d = 0.869$ 、 $105 \mu l = 0.38 mmol$ 、すなわち、固相担体上に存在するヒドロキシル基のそれぞれの 3 倍過剰量) 及び最後に 210 μ l のジブチルスズジラウレート ($M_W = 631.6$ 、 $d = 1.053$ 、 $210 \mu l = 0.35 mmol$) を加えた。反応混合物を、約 5 分間にわたって窒素ガスでスパージし、室温で一晩混合した (Intel li - M i x e r、RM-2、使用されるプログラム F 2 6)。反応混合物を、50 ml の管に移し、クロロホルムを 50 ml になるまで加えた。約 5 分間の超音波処理の後、反応中に形成された白色の沈殿物が溶解された。固相担体を、DMF 及びアセトニトリルで洗浄し、担体から (上記のように) 開裂の後に得られた最終生成物を、HPLC によって精製した。

40

【0 4 3 0】

【スキーム 4. 化合物 A 2 1 5 ($x = 11$) 及び A 2 1 6 ($x = 27$) の合成】

50

プロピルシラン (TIPS) の溶液への樹脂の曝露によって行った。開裂反応の後、混合物を蒸発させ、得られた残渣を、30%のアセトニトリル／水に再溶解させ、凍結乾燥させた。

【0432】

[A224の合成]

化合物A224を、1.6 meq/gの最初の置換により、クロトリチルクロリド樹脂から出発して、標準的なFmoc固相ペプチド合成によって合成した。第1のアミノ酸、Fmoc-Gly-OHを、0.5倍モル過剰量のFmoc-Gly-OH及びDIEA (1.5倍過剰量) を用いて、樹脂にまず充填した後、DMF/MeOH/DIEA (80/10/10) によるカップリング、及びFmoc脱保護が続いて、0.67 meq/gの最後の置換により、乾式充填されたH-Gly-CT樹脂を得た。各カップリング後のFmoc基の除去を、DMF中20%のピペリジンを用いて行った。Fmoc-NH-PEG₂₈-CH₂CH₂COOH (1.4当量) のカップリングを、DMF中の(7-アザベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリスピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyAOP; 1.4当量)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA; 3.2当量) を用いて行った一方、Fmoc-Ser(tBu)-OH (2当量)、及びN-(Boc)-S-((R)-2,4-ジヒドロキシブチル)-L-システイン (1.5当量) のカップリングを、カップリング剤として当量過剰のOxyma Pure及びDICを用いて、DMF中で行った。パルミチン酸カップリングを、室温で24時間にわたって、DCM/THF (85/15) (v/v) 中のパルミチン酸 (樹脂モルに対して20当量)、DIC (20当量)、DMAP (2当量) を用いて行った。

【0433】

樹脂からのペプチドの開裂、N末端Boc基の除去、及びセリン側鎖脱保護を、1.5時間にわたって、93%のTFA、5%のH₂O、3%のTIPSの溶液への樹脂の曝露によって行った。開裂反応の後、混合物を蒸発させ、得られた残渣を、30%のアセトニトリル／水に再溶解させ、凍結乾燥させた。

【0434】

[精製及び特性決定]

精製及び特性決定：固相担体からの開裂後、類似体のそれぞれを、後述されるプロトコルA又はBのいずれかにしたがって、逆相HPLCによって精製した。

【0435】

プロトコルA：逆相HPLCを、緩衝液A (水中0.1%のトリフルオロ酢酸) 及び緩衝液B (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸) を用いて開発されたクロマトグラムを用いて、Agilent HPLC 1260 Infinityシステム (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) に取り付けられたAgilent Zorbax 300SB-C3、5µmカラム (9.4mm×250mm; Agilent Technology, Australia) を用いて行った。

【0436】

プロトコルB：逆相クロマトグラフィーを、[0.1%のTFA／水] 中のアセトニトリルの勾配を用いて、シアノ培地 (Daisogel SP-120-CN-P) を充填されたNovasep Axial Compression Column (5cmの直径) を用いて行った。中間体の凍結乾燥の後、イオン交換を、酢酸塩としてペプチドを得るために、Dowexイオン交換樹脂において行った。

【0437】

標的材料の同定及び純度決定を、以下の条件を用いて、インラインHPLC-MSシステムを用いて行った：

条件A：以下の勾配条件：0～5分、20%のB；5～32分、20%のB～100%のB；32～40分、100%のB～20%のBを用いたHPLCカラム：Agilent Zorbax 300-SB C3 (150×0.5mm；5µm)。流量は20µ

l / 分であった。LC-MS: Agilent 1100 series LC/MSD イオントラップ質量分析計とインラインの Agilent 1100 series キャピラリー LC システム。質量分析計を、正イオンモードで構成されたエレクトロスプレーイオン化を用いて操作した。Agilent Technologies 製のデータ分析ソフトウェアを用いて、ペプチド材料の同定のために一連の荷電イオンをデコンボリューションし、次に、材料を、LC-MS によって特性決定した。

【0438】

条件 B: シアノカラム (Daiso Fine Chem、SP-120-3-CN-P、150×4.6 mm、3 μm、120 Å) を用いた分析的逆相 HPLC。ペプチドはまた、Finnigan LCQ Deca XPMAX を用いて、正イオンモードで ESI LC-MS によって分析した。

10

【0439】

化合物 A107、A108、A115、A116、A203、A204、A215 及び A216 を、プロトコル A 及び条件 A にしたがって、化合物 A220 及び A224 を、プロトコル B 及び条件 B にしたがって、上述されるように調製及び精製し、上述されるように調製及び精製し、それぞれ、95% 超純粋であることが分かった。

【0440】

[ペプチド定量化]

化合物 A107、A108、A115、A116、A203、A204、A215 及び A216 の定量化を、0.1% のフェノールを含有する 6N の HCl の存在下で、密閉ガラスバイアル中で、試料の、110℃ における減圧下での加水分解によって行った。次に、アミノ酸の誘導体化を、製造業者の説明書にしたがって、Waters AccQTag 試薬を用いて行った後、AccQTag ultra カラム (2.1 mm×100 mm; Waters Millipore) を用いて、Waters Acquity UPLC System (Waters Millipore) において分析した。他の化合物の定量化が、同様のプロトコルによって行われ得る。

20

【0441】

[化合物 A215 及び A216 のスルホン及びスルホキシド類似体の合成]

化合物 A215 及び A216 のスルホン及びスルホキシド誘導体が、カルバメート形成工程からの、エチルメチルスルフィド捕捉剤の省略、及び窒素スパーズの任意の省略を伴い、上述される同様の合成経路によって得られ得る。この反応は、チオール、スルホン及びスルホキシド誘導体の混合物をもたらす得、これは、HPLC によって分離され、精製され得る。

30

【0442】

或いは、スルホン又はスルホキシド誘導体が、適切な条件下で、メタクロロ過安息香酸 (MCPBA) 又は *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (*t*-BuOOH) などの、酸化剤による対応するスルフィドの酸化によって調製され得る。

【0443】

[ヒト TLR2 の活性化]

ヒト及びマウス TLR-2s の活性化因子としての化合物の効力が、インビトロアッセイにおいて試験される。アッセイでは、HEKBlue-mTLR-2 細胞株における NF-κB 活性化を評価する。これらの細胞は、マウス TLR-2 を安定的にトランスフェクトされており、完全に機能的な TLR-1/2 及び TLR-2/6 活性化を可能にするのに十分なレベルで、TLR-1 及び TLR-6 を内因的に発現する。

40

【0444】

ToL 様受容体 2 (TLR2) 刺激は、HEKBlue-hTLR2 細胞株における NF-κB 活性化を評価することによって試験される。これらの細胞は、ヒト TLR2 を安定的にトランスフェクトされており、完全に機能的な TLR1/2 及び TLR2/6 活性化を可能にするのに十分なレベルで、TLR1 及び TLR6 を内因的に発現する。被験物質の活性は、有望なアゴニストとしてヒト TLR2 について試験される。被験物質は、

50

7つの濃度で評価され、対照リガンドと比較される。これらの工程は、3連で行われる。
【0445】

NF- κ Bレポーター遺伝子アッセイプロトコル：このアッセイを、既に記載されるように行った (Jackson et al. 2004; Lau et al. 2006; Sandor et al. 2003; Zeng et al. 2010)。HEK293T細胞を、 4×10^4 個の細胞/ウェルで、96ウェルプレートにおいて培養し、0.8 μ lのFugene 6 (Roche Diagnostic) の存在下で、5 ngのTLR2発現プラスミドとともに又はそれを伴わずに、100 ngのNF- κ Bルシフェラーゼレポーター遺伝子 [50 ngのTK-ウミシイタケ (Renilla) -ルシフェラーゼ発現プラスミド (Promega corporation, Madison, USA)] を24時間後にトランスフェクトした。化合物を、ヒストグラムに示される濃度で、24時間後にウェルに加えた。細胞溶解物を、レポーター溶解緩衝液 (Promega Corporation, Madison, USA) を用いて、刺激の5時間後に調製した。細胞溶解物におけるルシフェラーゼ活性を、試薬キット (Promega Corporation, Madison, USA) を用いて及びFLUOstarマイクロプレートリーダー (BMG Labtech, Ortenberg, Germany) を用いて決定した。NF- κ B依存性ホタルルシフェラーゼ活性が、NF- κ B依存性ウミシイタケルシフェラーゼ活性を用いて正規化される。相対刺激を、非刺激試料に対する刺激試料の比率として計算した。

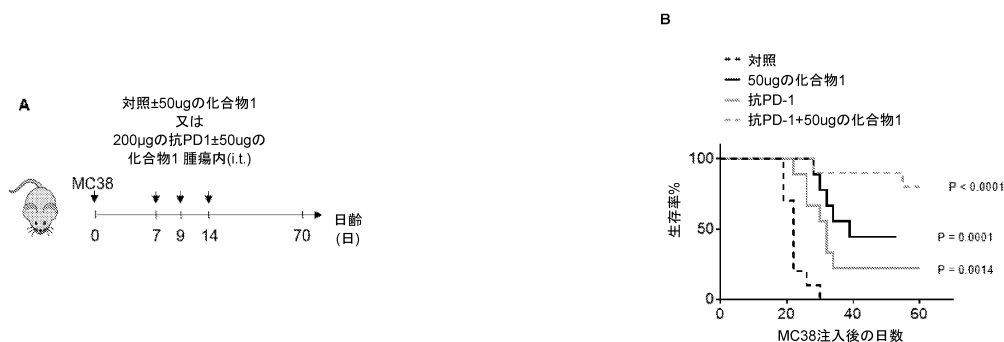
【0446】

化合物A107、A108、A115、A116、A203、A204、A215及びA216についてのこのアッセイの結果は、図9に示される。これらのデータは、これらの化合物が、TLR2において有意な活性を示すことを示す。

【図面】

【図1A】

【図1B】



10

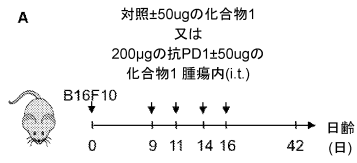
20

30

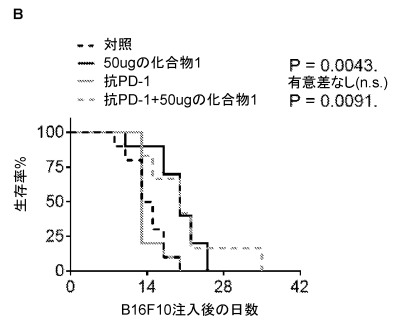
40

50

【図 2 A】



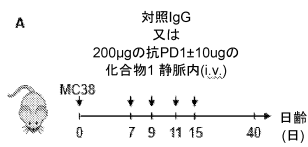
【図 2 B】



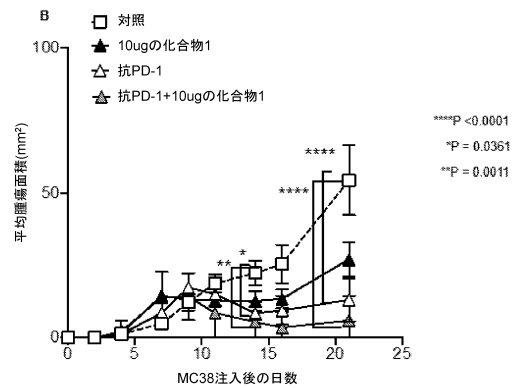
10

20

【図 3 A】



【図 3 B】

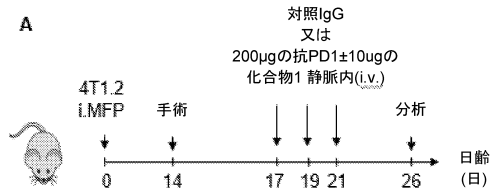


30

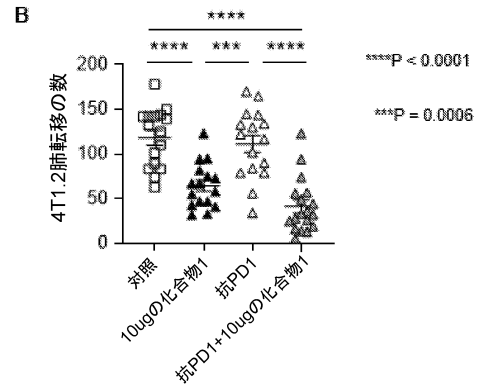
40

50

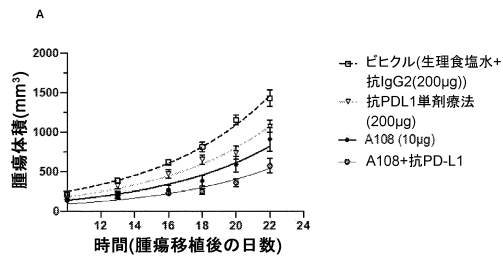
【図 4 A】



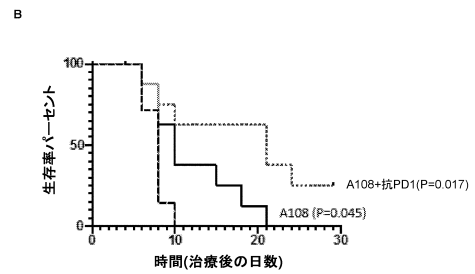
【図 4 B】



【図 5 A】



【図 5 B】



10

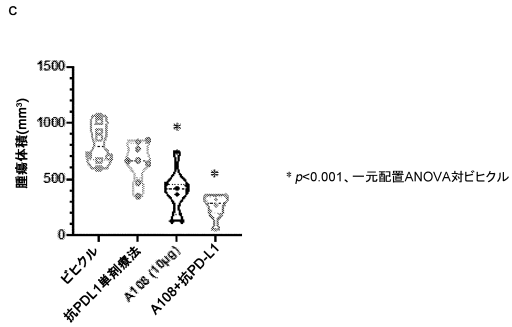
20

30

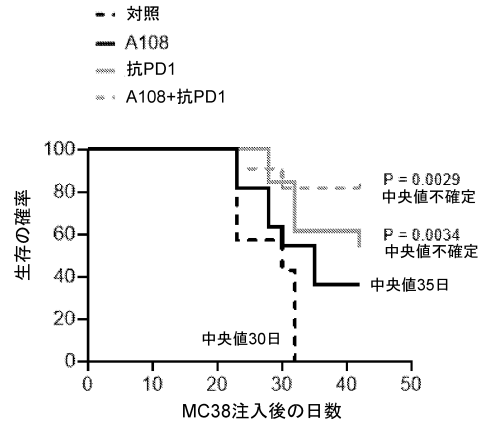
40

50

【図 5 C】



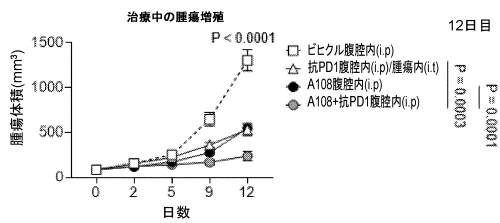
【図 6】



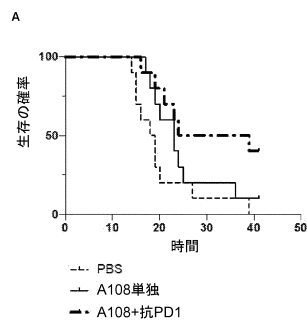
10

20

【図 7】



【図 8 A】

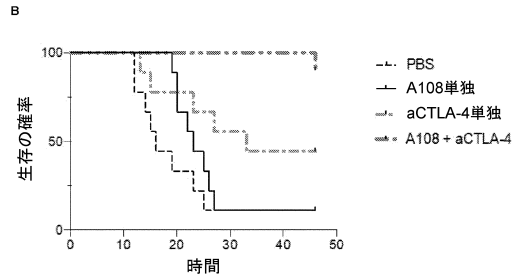


30

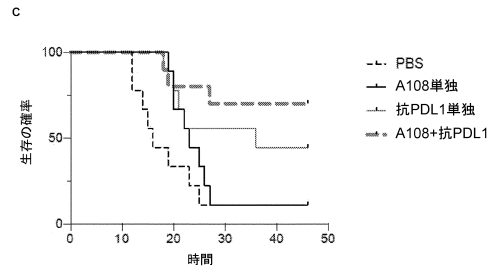
40

50

【図 8 B】



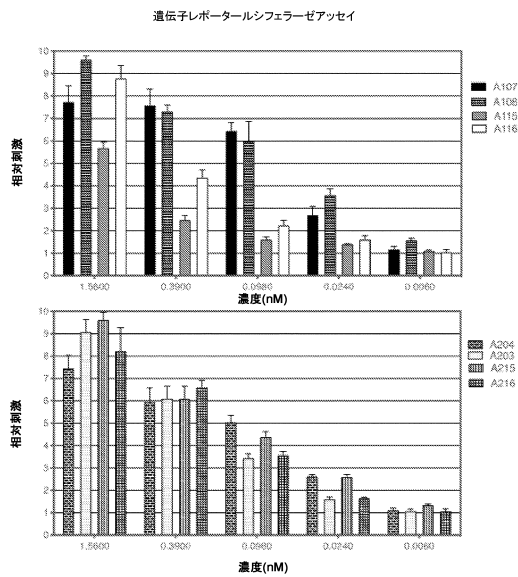
【図 8 C】



10

20

【図 9】



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2020/050932
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/23 (2006.01) A61K 47/60 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
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 practicable, search terms used) STN - Registry, HCAPLUS: structure search based on Formula (I) and Compounds A101 ("compound 1"), and A108. EPOQUE - PATENW; STN - HCAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE: Keywords - Pam2Cys, Dipalmitoyl-S-glycerylcysteine, Pam3Cys, Ste2Cys, Lau2Cys, Oct2Cys, cancer, carcinoma, melanoma, sarcoma, mesothelioma, leukemia, lymphoma, seminoma, TLR2, Toll-like receptor, and similar terms; CPC/IPC - A61P35/00 Applicant/Inventor search: Espacenet, Google Scholar, ClinicalTrials.gov, and IP Australia internal databases		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application earlier application or patent but published on or after the international filing date "E" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 13 November 2020		Date of mailing of the international search report 13 November 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Alexander McCaffery AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262832590

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2020/050932
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2012/037612 A1 (THE UNIVERSITY OF MELBOURNE) 29 March 2012 Abstract, pg. 2-3, 9-13, 15, 17 Examples, Figures	1-42, 44-61
X	WO 2013/049941 A1 (IMMUNOVACCINE TECHNOLOGIES INC.) 11 April 2013 Abstract, pg. 2-3, 16-18, Examples, claims	1-42, 44-61
X	WO 2010/128303 A1 (HYBRID BIOSYSTEMS LIMITED) 11 November 2010 Abstract, pg. 1-2, 4, 6-7, 19, 23-24, Example 7	1-42, 44-61
X	WO 2017/019896 A1 (NOVARTIS AG et al.) 02 February 2017 Abstract, pg. 3, 31, 39, 83-85, claims	1-42, 44-61
X A	KHONG, K. et al, "Adjuvants for peptide-based cancer vaccines", <i>Journal of Immunotherapy of Cancer</i> (2016), Vol. 4 No. 56, 11 pages, <DOI:10.1186/s40425-016-0160-y> Whole document, particularly Abstract, "TLR2 agonists"	1-21, 24-31, 46, 49-54, 57-61
X A	WO 2018/176099 A1 (ENA THERAPEUTICS PTY LTD) 04 October 2018 pg. 33-37, 49-53, 84-85, Examples Whole document, particularly pg. 33-37, 49-53, 84-85, Examples	51-52, 55, 57-61
X A	FENG, Y. et al., "A toll-like receptor agonist mimicking microbial signal to generate tumor-suppressive macrophages", <i>Nature Communications</i> , Vol. 10 No. 2272, 22 May 2019, <DOI:10.1038/s41467-019-10354-2> Whole document Whole document	51-52, 57-61
X A	ERNEST, M. et al., "The Toll-like Receptor 2 agonist PEG-Pam ₂ Cys as an immunochemoprophylactic and immunochemotherapeutic against liver and transmission stages of malaria parasites", <i>IJP: Drugs and Drug Resistance</i> (2018), Vol. 8, pp. 451-458, <DOI:10.1016/j.ijpddr.2018.10.006> Whole document Whole document	51-52, 57-61
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2020/050932	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2012/037612 A1	29 March 2012	WO 2012037612 A1	29 Mar 2012
		AU 2011305061 A1	02 May 2013
		AU 2011305061 B2	14 Apr 2016
		CA 2811957 A1	29 Mar 2012
		CN 103189072 A	03 Jul 2013
		CN 103189072 B	09 Feb 2018
		CN 105477640 A	13 Apr 2016
		CN 105477640 B	17 Sep 2019
		EP 2618842 A1	31 Jul 2013
		EP 2618842 B1	24 Apr 2019
		EP 3520814 A1	07 Aug 2019
		EP 3669892 A1	24 Jun 2020
		JP 2017061504 A	30 Mar 2017
		JP 6657507 B2	04 Mar 2020
		JP 2013537892 A	07 Oct 2013
		JP 2019167369 A	03 Oct 2019
		US 2013230544 A1	05 Sep 2013
		US 9676819 B2	13 Jun 2017
		US 2017246312 A1	31 Aug 2017
		US 10406100 B2	10 Sep 2019
		US 2019380952 A1	19 Dec 2019
WO 2013/049941 A1	11 April 2013	WO 2013049941 A1	11 Apr 2013
		AU 2012321022 A1	17 Apr 2014
		AU 2012321022 B2	23 Mar 2017
		BR 112014007927 A2	11 Apr 2017
		CA 2850857 A1	11 Apr 2013
		CN 103998058 A	20 Aug 2014
		EP 2763698 A1	13 Aug 2014
		HK 1201044 A1	23 Oct 2015
		IL 231888 A	28 Feb 2018
		IN 2581CHN2014 A	07 Aug 2015
		JP 2014528955 A	30 Oct 2014
		JP 6240077 B2	29 Nov 2017
		JP 2018008964 A	18 Jan 2018
		JP 6625587 B2	25 Dec 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2020/050932	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		SG 11201401177W A	28 Apr 2014
		US 2014234404 A1	21 Aug 2014
		US 10105435 B2	23 Oct 2018
		US 2019142928 A1	16 May 2019
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2020/050932	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2010/128303 A1	11 November 2010	WO 2010128303 A1	11 Nov 2010
		AU 2010244197 A1	17 Nov 2011
		AU 2010244197 B2	11 Jul 2013
		BR PI1012606 A2	24 Jan 2017
		CA 2760764 A1	11 Nov 2010
		CN 102421452 A	18 Apr 2012
		CN 102421452 B	31 Aug 2018
		EA 201190283 A1	30 Jul 2012
		EA 021741 B1	31 Aug 2015
		EP 2427217 A1	14 Mar 2012
		JP 2015172065 A	01 Oct 2015
		JP 6267155 B2	24 Jan 2018
		JP 2012526092 A	25 Oct 2012
		KR 20120023066 A	12 Mar 2012
		US 2012141409 A1	07 Jun 2012
		US 2017112923 A1	27 Apr 2017
WO 2017/019896 A1	02 February 2017	WO 2017019896 A1	02 Feb 2017
		CN 108025051 A	11 May 2018
		EP 3328418 A1	06 Jun 2018
		JP 2018522027 A	09 Aug 2018
		US 2018222982 A1	09 Aug 2018
WO 2018/176099 A1	04 October 2018	WO 2018176099 A1	04 Oct 2018
		AU 2018241248 A1	05 Sep 2019
		AU 2018391325 A1	18 Jun 2020
		CA 3085377 A1	27 Jun 2019
		CN 110461351 A	15 Nov 2019
		CN 111491943 A	04 Aug 2020
		EP 3600374 A1	05 Feb 2020
		EP 3728289 A1	28 Oct 2020
		JP 2020512336 A	23 Apr 2020
		KR 20200101428 A	27 Aug 2020
		SG 11202004895U A	29 Jun 2020
		US 2020147028 A1	14 May 2020
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2020/050932	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		WO 2019119067 A1	27 Jun 2019
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

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 2 1

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

ート 3 1, ケアオブ レベル 9

(72)発明者

スミス, クリストファー

オーストラリア, 3 0 0 0 ヴィクトリア州, メルボルン, クイーン ストリート 3 1, ケア
オブ レベル 9

(72)発明者

メルクリ, フランセスカ

オーストラリア, 3 0 0 0 ヴィクトリア州, メルボルン, クイーン ストリート 3 1, ケア
オブ レベル 9

(72)発明者

ボールド, トビアス

オーストラリア, 3 0 0 0 ヴィクトリア州, メルボルン, クイーン ストリート 3 1, ケア
オブ レベル 9

(72)発明者

ベッテス, マイケル

オーストラリア, 3 0 0 0 ヴィクトリア州, メルボルン, クイーン ストリート 3 1, ケア
オブ レベル 9

F ターム (参考)

4C084 AA02 BA01 BA08 BA14 BA23 BA36 BA37 CA59 MA56 MA59
NA14 ZB091 ZB092 ZB261 ZC751

4C085 AA13 AA14 AA38 BB11 DD62 EE01 FF13 FF17 GG01

4C206 AA01 AA02 JA26 MA02 MA04 MA76 MA79 NA14 ZB09 ZB26
ZC75