(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-514198
(P2025-514198A)
(43)公表日　令和7年5月2日(2025.5.2)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 409/12	*(2006.01)*	C07D	409/12	CSP	4C076
A61K 9/16	*(2006.01)*	A61K	9/16		4C084
A61K 9/51	*(2006.01)*	A61K	9/51		4C085
A61K 9/127	*(2025.01)*	A61K	9/127		4C086
A61K 9/107	*(2006.01)*	A61K	9/107		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全82頁）　最終頁に続く

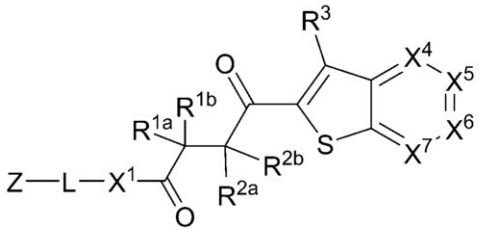
(21)出願番号　特願2024-563317(P2024-563317)
(86)(22)出願日　令和5年4月25日(2023.4.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月25日(2024.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/019804
(87)国際公開番号　WO2023/211930
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/334,441
(32)優先日　令和4年4月25日(2022.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509009692
ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン
アメリカ合衆国 ４８１０９ ミシガン州 アナーバー ヒューロン パークウェイ １６００ ビルディング ５２０ セカンド フロア
(74)代理人　100103610
弁理士　▲吉▼田 和彦
(74)代理人　100109070
弁理士　須田 洋之
(74)代理人　100119013
弁理士　山崎 一夫
(74)代理人　100111796
弁理士　服部 博信
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　二重機能免疫調節化合物、製剤、及びその使用

(57)【要約】
本開示は、免疫反応または炎症反応を誘導または調節し、化合物またはその組成物を用いて疾患または障害（例えば、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び感染症）を処置するための二重機能化合物、組成物、製剤、及び方法を提供する。特に、インターフェロン（ＩＦＮ）遺伝子刺激剤（ＳＴＩＮＧ）アゴニスト部分と、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害薬及びホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害薬から選択される第２の活性部分とを含む二重機能化合物、ならびにその組成物及び製剤が本明細書で開示される。
【選択図】なし

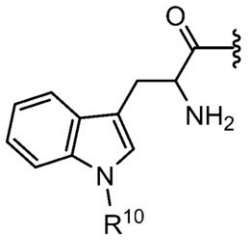
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩
（式中、
X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、
R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_4アルキル、アミノC_1-C_4アルキル、ヒドロキシC_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、及びシアノから選択され；R^{1a}及びR^{1b}、またはR^{1a}及びR^{2a}、またはR^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された３～６員環を形成してもよく、
X^4は、CR^4またはＮであり、
X^5は、CR^5またはＮであり、
X^6は、CR^6またはＮであり、
X^7は、CR^7またはＮであり、
R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、$-SO_2R^z$、オリゴまたはポリエチレングリコール鎖、及び基$-Y-R^8$から選択され；R^4及びR^5、R^5及びR^6、またはR^6及びR^7は、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された５員環または６員環を形成してもよく、
Ｙは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）NR^v－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｓ－から選択され、
R^8は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、
R^v、R^w、R^x、R^y、及びR^zは、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、及びハロC_1-C_6アルキルから選択され、
Ｌは、リンカーであり、
Ｚは、式（ａ）または式（ｂ）の部分であり、

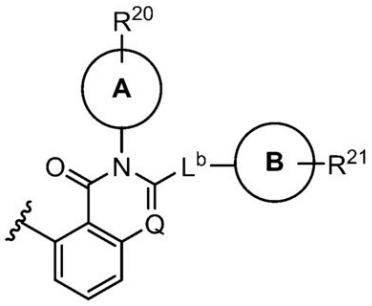
【化２】



（ａ）

R^{10}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、

【化３】



（ｂ）

Ｑは、ＣＨまたはＮであり、

Ａは、アリール、または、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＰから独立して選択される１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールであり、

R^{20}は、水素、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、$-OR^{a1}$、$-N(R^{a2})(R^{a3})$、$-SO_2R^{a4}$、$-SO_2N(R^{a5})(R^{a6})$、及び$-NHSO_2R^{a7}$から選択され、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、及びR^{a7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択され、

R^{21}は、水素及び基$-L^{21}-E$から選択され、

L^{21}は、結合、C_1-C_2アルキレン、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-C(O)-$、$-O-$、$-NH-$、$-S-$、$-C(O)O-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)S-$、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、もしくはヘテロシクリレンであるか、または、L^{21}は、それらの基のいずれか２つの組み合わせを含み、

Ｅは、二環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロアリールであり、これらのそれぞれは、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_3-C_6シクロアルキル$-C_{1-4}$アルキル、C_1-C_4ハロアルキル、オキソ、$-OR^{b1}$、$-N(R^{b2})(R^{b3})$、$-SO_2R^{b4}$、$-SO_2N(R^{b5})(R^{b6})$、及び$-NHSO_2R^{b7}$から独立して選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}、R^{b4}、R^{b5}、R^{b6}、及びR^{b7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択され、

L^bは、$-(CR^{c1}R^{c2})_m-G^b-$であり、

R^{c1}及びR^{c2}は、独立して、水素及びC_1-C_4アルキルから選択され、

ｍは、０、１、または２であり、

G^bは、結合、$-NHC(O)-$、$-NH-$、$-O-$、または$-S-$であり、

Ｂは、二環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、任意に置換されたアリール、$-OR^{d1}$、$-N(R^{d2})(R^{d3})$、$-SO_2R^{d4}$、$-SO_2N(R$

^{d5}）（R^{d6}）、及び－$NHSO_2R^{d7}$から独立して選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、及びR^{d7}は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、及びC_1－C_4ハロアルキルから選択される）。

【請求項２】

X^4が、CR^4であり、X^5が、CR^5であり、X^6が、CR^6であり、X^7が、CR^7である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

R^4が、水素及びハロから選択される、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

R^4が、水素である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

R^5及びR^6が、それぞれ独立して、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_3－C_6シクロアルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルコキシ、アミノC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、ジC_1－C_4アルキルアミノ、シアノ、－$COOR^x$、－$CON(R^y)_2$、及び－SO_2R^zから選択される、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

R^5及びR^6が、それぞれ独立して、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、ハロC_1－C_4アルキル、ハロC_1－C_4アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びC_1－C_4アルキルアミノから選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

R^5及びR^6が、それぞれ独立して、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、及びハロから選択される、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項８】

R^5及びR^6が、それぞれ独立して、C_1－C_4アルコキシから選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

R^7が、水素である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}が、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_4アルコキシC_1－C_4アルキル、及びヒドロキシから選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

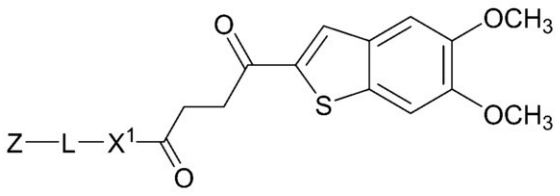
【請求項１１】

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}が、それぞれ独立して、水素及びC_1－C_4アルキルから選択される、請求項１～１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

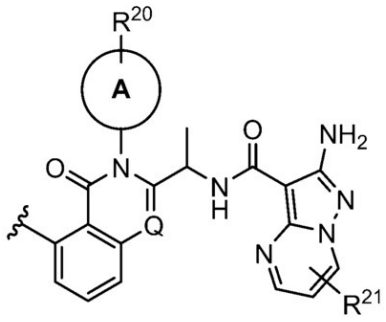
R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}が、水素であり、R^{1a}が、水素及びC_1－C_4アルキルから選択される、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】
Ｒ^{1a}及びＲ^{2a}が、水素であり、Ｒ^{1b}及びＲ^{2b}が、それらが結合している炭素原子と共に３員環を形成している、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
Ｒ^{3}が、水素及びハロから選択される、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１５】
Ｒ^{3}が、水素である、請求項１～１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化４】



（Ｉａ）。

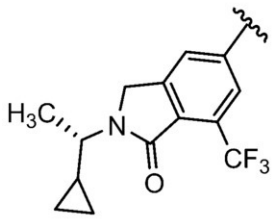
【請求項１７】
Ｚが、式（ａ）の部分を有する、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
Ｒ^{10}が、メチルである、請求項１７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
Ｚが、式（ｂ）の部分である、請求項１～１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
式（ｂ）の前記部分が、式（ｂｉ）の部分である、請求項１９に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：
【化５】



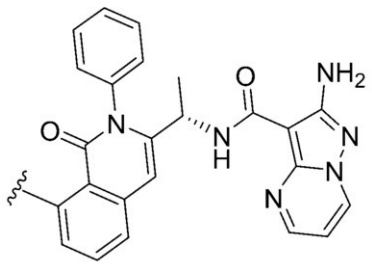
（ｂｉ）。

【請求項２１】
Ａが、フェニルである、請求項１９もしくは２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】

Ｒ^{20}が、水素である、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
Ｑが、ＣＨである、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
Ｒ^{21}が、水素及び式：
【化６】

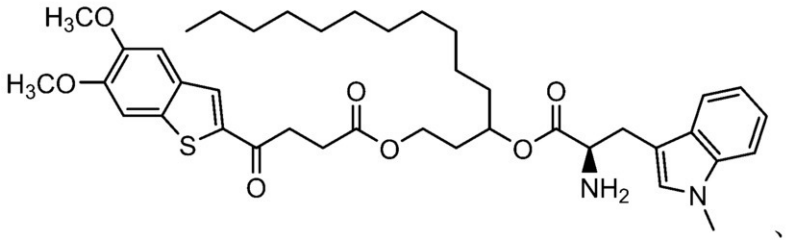


の基から選択される、請求項１９～２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
式（ｂ）の前記部分が、
【化７】

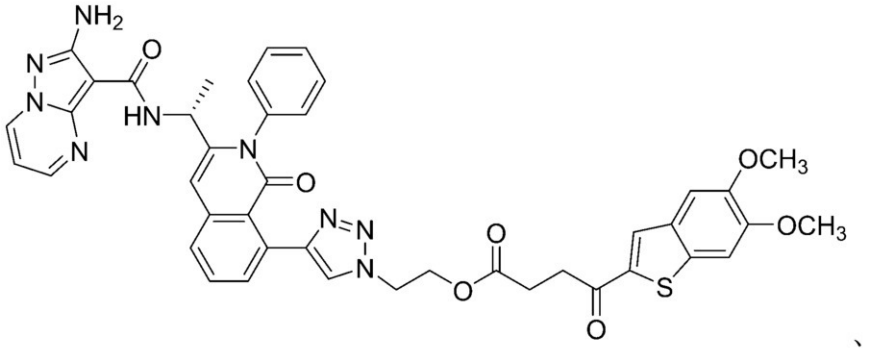


である、請求項１９～２４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
Ｌが、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＲ’－、－ＢＲ’－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンから独立して選択される１つ以上の基を含み、各Ｒ’が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから独立して選択され、各アルキル、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンが、独立して、置換されていないか、または１、２、もしくは３個の置換基で置換されている、請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
Ｌが、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、及びヘテロアリーレンから独立して選択される１つ以上の基を含み、各Ｒ’が、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{40}$アルキル、フェニル、及び－ＣＨ$_2$－ヘテロシクリル（例えば、前記ヘテロシクリルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１または２つのヘテロ原子を有する６員ヘテロシクリルである）から選択され、前記フェニル及び前記ヘテロシクリルが、それぞれ独立して、置換されていないか、または１もしくは２つの置換基で置換されている、請求項

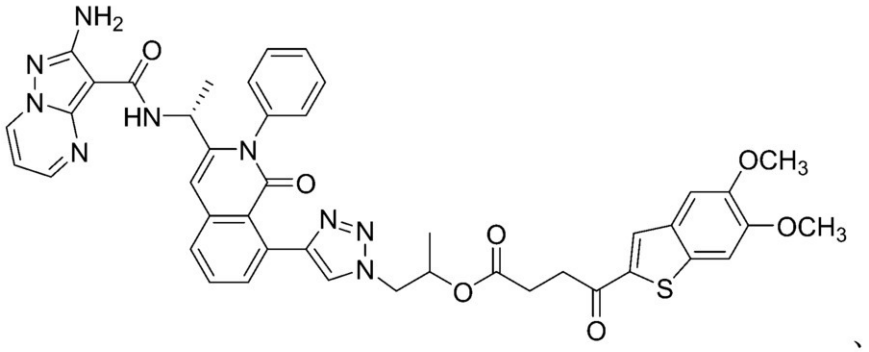
２６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
前記化合物が、
【化８】



、



、



、

ならびにその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１に記載の化合物。
【請求項２９】
有効量の請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項３０】
前記組成物が、アルブミンナノ粒子、リポソーム、ミセル、または脂質ナノ粒子を含む、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記組成物が、アルブミンナノ粒子をさらに含む、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記アルブミンが、ヒト血清アルブミンまたは動物種由来のアルブミンである、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記組成物が、少なくとも１つの追加の治療薬をさらに含む、請求項２９～３２のいずれかに記載の組成物。
【請求項３４】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、充血除去薬、

ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む、請求項３３に記載の組成物。
【請求項３５】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物からなる群より選択されるＲＮＡを含む、請求項３３または３４に記載の組成物。
【請求項３６】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、化学療法薬、ＩＤＯ阻害薬、Ｓｔａｔ３阻害薬、ＴＬＲアゴニスト、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体、及びＰＩ３Ｋ阻害薬から選択される、請求項３３または３４に記載の組成物。
【請求項３７】
１つ以上の細胞標的化エピトープをさらに含む、請求項２９～３６のいずれかに記載の組成物。
【請求項３８】
前記１つ以上の細胞標的化エピトープが、アルブミンに共有結合しているか、または直接コンジュゲートされている、請求項３７に記載の組成物。
【請求項３９】
前記細胞標的化エピトープが、免疫細胞エピトープを含む、請求項３７または３８に記載の組成物。
【請求項４０】
微生物因子由来の１つ以上のエピトープをさらに含む、請求項３７または３８に記載の組成物。
【請求項４１】
ワクチンであって、有効量の
請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２９～４０のいずれか１項に記載の組成物、及び
抗原またはそれをコードする核酸、を含む、前記ワクチン。
【請求項４２】
前記抗原が、腫瘍抗原、自己抗原、または感染症由来抗原である、請求項４１に記載のワクチン。
【請求項４３】
前記核酸が、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である、請求項４１または４２に記載のワクチン。
【請求項４４】
疾患または障害を処置または予防する方法であって、有効量の、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項２９～４０のいずれかに記載の組成物、または請求項４１～４３のいずれかに記載のワクチンを、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項４５】
前記疾患または障害が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記疾患または障害が、がんである、請求項４４または４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記対象が、がんに罹患しているか、がんに罹患したことがあるか、がんに罹患しやすいか、またはがんの家族歴を有する、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんを含む、請求項４５～４７のいずれかに記載の方

法。
【請求項４９】
前記がんが、転移性がんである、請求項４５～４８のいずれかに記載の方法。
【請求項５０】
前記方法が、がんの転移を抑制もしくは排除するか、腫瘍の成長を減少させるか、腫瘍の再発を防ぐか、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項４５～４９のいずれかに記載の方法。
【請求項５１】
前記投与することが、最初の免疫化及び少なくとも１回の後続の免疫化を含む、請求項４４～５０のいずれかに記載の方法。
【請求項５２】
対象における免疫または炎症応答を誘導または調節する方法であって、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、請求項２９～４０のいずれかに記載の組成物、または請求項４１～４３のいずれかに記載のワクチンを、それを必要とする対象に投与することを含む、前記方法。
【請求項５３】
前記対象が、ヒトである、請求項４４～５２のいずれかに記載の方法。
【請求項５４】
少なくとも１つの追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項４４～５３のいずれかに記載の方法。
【請求項５５】
前記少なくとも１つの追加の治療薬が、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、充血除去薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む、請求項５４に記載の方法。
【請求項５６】
疾患または障害の処置または予防のための医薬の製造における、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項２９～４０のいずれかに記載の組成物の使用。
【請求項５７】
前記疾患または障害が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む、請求項５６に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願との相互参照
本出願は、２０２２年４月２５日に提出された米国仮出願第６３／３３４，４４１号の利益を主張し、この内容は、全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、免疫反応または炎症反応を誘導または調節し、化合物またはその組成物を用いて疾患または障害（例えば、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び感染症）を処置するための二重機能化合物、組成物、製剤、及び方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
先天性免疫アゴニストＳＴＩＮＧ（インターフェロン遺伝子刺激因子）は、天然リガンド２’３’－ｃＧＡＭＰ（環状グアノシンアデノシン一リン酸）に結合し、次に、シグナル伝達経路を介して、インターフェロン、炎症因子、及びオートファジー遺伝子の発現を誘導する。微生物感染、腫瘍ＤＮＡ、及び自己損傷ＤＮＡは、ｃＧＡＳ－ＳＴＩＮＧシグナル伝達経路の活性化を誘導し且つＳＴＩＮＧをがん、ならびに自己免疫疾患、感染症、及び炎症性疾患の病因と関連付ける３つの要因である。多くの天然及び合成のＳＴＩＮＧアゴニストが、臨床開発（特に、がん処置目的のもの）に入っており、第１世代は安全性を

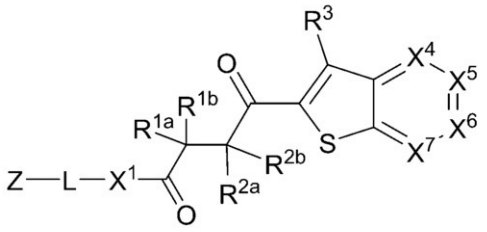
実証するが、わずかな全身作用のみである。それ故、ほとんどのＳＴＩＮＧアゴニストは、安定性が低いために、局所投与が必要となり、それにより、その有用性が制限される。

【発明の概要】

【０００４】

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される（式中、

X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_4アルキル、アミノC_1-C_4アルキル、ヒドロキシC_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、及びシアノから選択され；R^{1a}及びR^{1b}、またはR^{1a}及びR^{2a}、またはR^{2a}及びR^{2b}は、任意に、それらが結合している炭素原子（複数可）と共に、任意に置換された３～６員環を形成し、

X^4は、CR^4またはＮであり、

X^5は、CR^5またはＮであり、

X^6は、CR^6またはＮであり、

X^7は、CR^7またはＮであり、

R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、$-SO_2R^z$、オリゴまたはポリエチレングリコール鎖、及び基$-Y-R^8$から選択され；R^4及びR^5、R^5及びR^6、またはR^6及びR^7は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された５員環または６員環を形成し、

Ｙは、$-C(O)-$、$-C(O)O-$、$-C(O)NR^v-$、及び$-C(O)S-$から選択され、

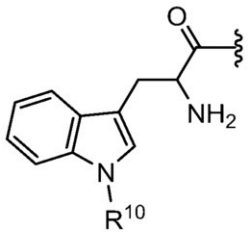
R^8は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

R^v、R^w、R^x、R^y、及びR^zは、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、及びハロC_1-C_6アルキルから選択され、

Ｌは、リンカーであり、

Ｚは、式（ａ）または式（ｂ）の部分であり、

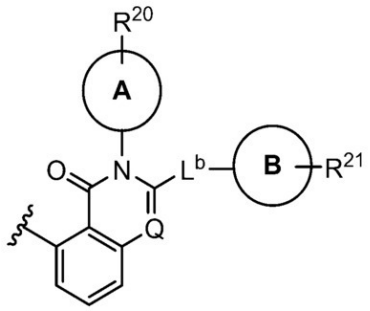
【化２】



（ａ）

Ｒ^{10}は、水素、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルであり、

【化３】



（ｂ）

Ｑは、ＣＨまたはＮであり、

Ａは、アリール、または、独立してＮ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールであり、

Ｒ^{20}は、水素、ハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、－ＯＲ^{a1}、－Ｎ（Ｒ^{a2}）（Ｒ^{a3}）、－ＳＯ$_2$Ｒ^{a4}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{a5}）（Ｒ^{a6}）、及び－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^{a7}から選択され、Ｒ^{a1}、Ｒ^{a2}、Ｒ^{a3}、Ｒ^{a4}、Ｒ^{a5}、Ｒ^{a6}、及びＲ^{a7}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキルから選択され、

Ｒ^{21}は、水素及び基－Ｌ^{21}－Ｅから選択され、

Ｌ^{21}は、結合、Ｃ$_1$－Ｃ$_2$アルキレン、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、もしくはヘテロシクリレンであるか、または、Ｌ^{21}は、それらの基のいずれか２つの組み合わせを含み、

Ｅは、二環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロアリールであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル－Ｃ$_1$－$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、オキソ、－ＯＲ^{b1}、－Ｎ（Ｒ^{b2}）（Ｒ^{b3}）、－ＳＯ$_2$Ｒ^{b4}、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{b5}）（Ｒ^{b6}）、及び－ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^{b7}から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、Ｒ^{b1}、Ｒ^{b2}、Ｒ^{b3}、Ｒ^{b4}、Ｒ^{b5}、Ｒ^{b6}、及びＲ^{b7}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキルから選択され、

Ｌ^{b}は、－（ＣＲ^{c1}Ｒ^{c2}）$_m$－Ｇ^{b}－であり、

Ｒ^{c1}及びＲ^{c2}は、独立して、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択され、

ｍは、０、１、または２であり、

Ｇ^{b}は、結合、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり、

Ｂは、二環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ハロアルキル、任意に置換されたアリール、－ＯＲ^{d1}、－Ｎ（Ｒ^{d2}）（Ｒ^{d3}）、－ＳＯ$_2$Ｒ^{d4}、－

$SO_2N(R^{d5})(R^{d6})$、及び$-NHSO_2R^{d7}$から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、及びR^{d7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択される）。

【０００５】

いくつかの実施形態では、X^4は、CR^4であり、X^5は、CR^5であり、X^6は、CR^6であり、X^7は、CR^7である。

【０００６】

いくつかの実施形態では、R^4は、水素及びハロから選択される。いくつかの実施形態では、R^4は、水素である。

【０００７】

いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、及び$-SO_2R^z$から選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、ハロC_1-C_4アルキル、ハロC_1-C_4アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びC_1-C_4アルキルアミノから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、及びハロから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_4アルコキシから選択される。

【０００８】

いくつかの実施形態では、R^7は、水素である。

【０００９】

いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、及びヒドロキシから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素及びC_1-C_4アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、水素であり、R^{1a}は、水素及びC_1-C_4アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{2a}は、水素であり、R^{1b}及びR^{2b}は、それらが結合している炭素原子と共に３員環を形成する。

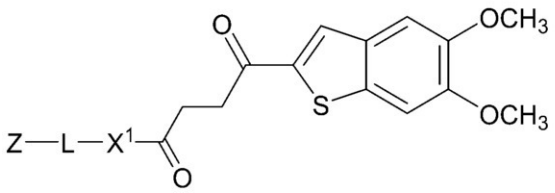
【００１０】

いくつかの実施形態では、R^3は、水素及びハロから選択される。いくつかの実施形態では、R^3は、水素である。

【００１１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物：

【化４】



（Ｉａ）、

またはその薬学的に許容される塩である。

【００１２】

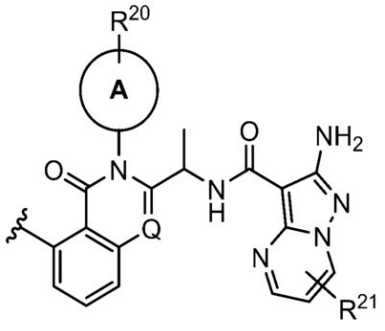
いくつかの実施形態では、Ｚは、式（ａ）の部分である。いくつかの実施形態では、Ｒ

^{10}は、メチルである。

【００１３】

いくつかの実施形態では、Ｚは、式（ｂ）の部分である。いくつかの実施形態では、式（ｂ）の部分は、式（ｂｉ）の部分である：

【化５】



（ｂｉ）。

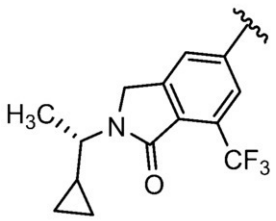
【００１４】

いくつかの実施形態では、Ａは、フェニルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{20}は、水素である。

【００１５】

いくつかの実施形態では、Ｑは、ＣＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{21}は、水素及び式

【化６】

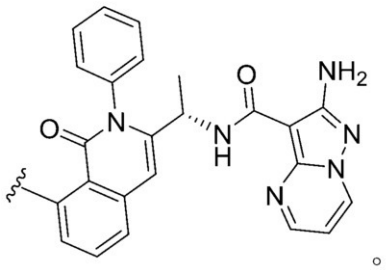


の基から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、式（ｂ）の部分は、以下である：

【化７】



。

【００１７】

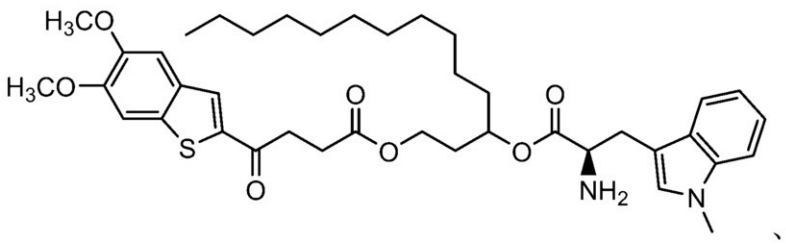
いくつかの実施形態では、Ｌは、独立して－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＲ’－、－ＢＲ’－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンから選択される１つ以上の基を含み、各Ｒ’は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルキニル、アリール、アリールアルキ

ル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択されており、各アルキル、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンは、独立して、置換されていないか、または１、２、もしくは３個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｌは、独立して－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、及びヘテロアリーレンから選択される１つ以上の基を含み、各Ｒ’は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{40}$アルキル、フェニル、及び－ＣＨ$_2$－ヘテロシクリル（例えば、ヘテロシクリルは、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１または２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクリルである）から選択され、フェニル及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、置換されていないか、または１もしくは２つの置換基で置換されている。

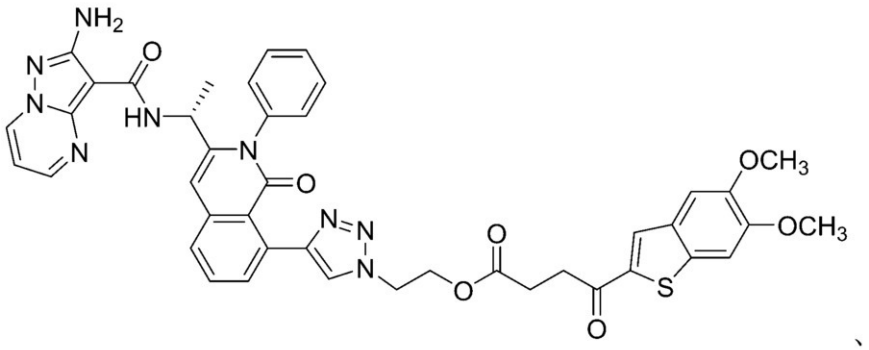
【００１８】

いくつかの実施形態では、化合物は、

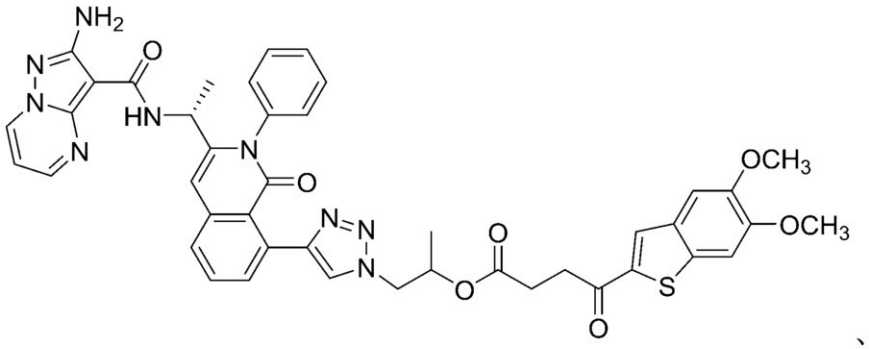
【化８】



、



、



、

ならびにその薬学的に許容される塩から選択される。

【００１９】

別の態様では、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）またはその薬学的に許容される塩の有効量、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物が本明細書で開示される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、組成物は、アルブミンナノ粒子、リポソーム、ミセル、または脂質ナノ粒子を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、さらに、アルブミンナノ粒

子を含む。いくつかの実施形態では、アルブミンは、ヒト血清アルブミンまたは動物種由来のアルブミンである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、組成物は、さらに、少なくとも１つの追加の治療薬を含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、充血除去薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬が、小分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物からなる群より選択されるＲＮＡを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、化学療法薬、ＩＤＯ阻害薬、Ｓｔａｔ３阻害薬、ＴＬＲアゴニスト、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体、及びＰＩ３Ｋ阻害薬から選択される。いくつかの実施形態では、組成物は、さらに、１つ以上の細胞標的化エピトープを含む。いくつかの実施形態では、１つ以上の細胞標的化エピトープは、アルブミンに共有結合しているか、または直接コンジュゲートしている。いくつかの実施形態では、細胞標的化エピトープは、免疫細胞エピトープを含む。いくつかの実施形態では、組成物は、さらに、微生物因子由来の１つ以上のエピトープを含む。

【００２２】

別の態様では、有効量の、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物）と、抗原またはそれをコードする核酸とを含むワクチンが本明細書に開示される。

【００２３】

いくつかの実施形態では、抗原は、腫瘍抗原、自己抗原、または感染症由来抗原である。いくつかの実施形態では、核酸は、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である。

【００２４】

別の態様では、疾患または障害を処置または予防する方法が本明細書で開示され、方法は、有効量の、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むワクチン）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、対象は、がんに罹患しているか、がんに罹患したことがあるか、がんに罹患しやすいか、またはがんの家族歴を有する。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍または血液癌を含む。いくつかの実施形態では、がんは、転移性癌である。いくつかの実施形態では、方法は、がんの転移を抑制もしくは排除するか、腫瘍の成長を減少させるか、腫瘍の再発を防ぐか、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、投与は、最初の免疫化及び少なくとも１回の後続の免疫化を含む。

【００２５】

別の態様では、対象の免疫応答または炎症応答を誘導または調節する方法が本明細書で開示され、方法は、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物）、または本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含むワクチン）を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、方法は、さらに、少なくとも１つの追加の治療薬を投与することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸、充血除去薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、また

はそれらの組み合わせを含む。
【００２６】
別の態様では、疾患または障害の処置または予防のための医薬品の製造における、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩）、または本明細書に開示の医薬組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物）の使用が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、または感染症を含む。
【００２７】
本開示の他の態様及び実施形態は、以下の詳細な説明に照らして明らかになるであろう。
【図面の簡単な説明】
【００２８】
【図１】ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ細胞と共に２４時間インキュベートし、「ＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ」溶液と混合して、ＯＤ６５５を測定することにより決定された様々な濃度の化合物に対するＳＴＩＮＧ活性化のグラフである。
【図２】ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ細胞と共に２４時間インキュベートし、「ＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ」溶液と混合して、ＯＤ６５５を測定することにより決定された様々な濃度のＤＭＡ０１－１６６に対するＳＴＩＮＧ活性化のグラフである。
【図３】ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ細胞と共に２４時間インキュベートし、「ＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅ」溶液と混合して、ＯＤ６５５を測定することにより決定された様々な濃度のＭＳＡ－２に対するＳＴＩＮＧ活性化のグラフである。
【図４】マウス骨髄由来樹状細胞（ＢＭＤＣ）と共に２４時間インキュベートし、異なる濃度の化合物（ｃＧＡＭＰ（１０μｇ／ｍＬ）、ＩＰＩ－５４９（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１６６（１０μＭ））について、フローサイトメトリーによるＣＤ８０及びＣＤ８６の上方調節に基づいて測定されたＢＭＤＣ活性化のグラフである。
【図５】マウス骨髄由来樹状細胞（ＢＭＤＣ）と共に２４時間インキュベートされた異なる濃度のＤＭＡ０１－１６６について、フローサイトメトリーによるＣＤ８０及びＣＤ８６の上方調節に基づいて測定されたＢＭＤＣ活性化のグラフである。
【図６】異なる濃度の化合物（ｃＧＡＭＰ（１０μｇ／ｍＬ）、ＩＰＩ－５４９（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１６６（１０μＭ））と共に２４時間インキュベートされたマウス骨髄由来樹状細胞（ＢＭＤＣ）の上清の、ＥＬＩＳＡで測定されたｍＩＦＮβ濃度のグラフである。
【図７】異なる濃度のＤＭＡ０１－１６６と共に２４時間インキュベートされたマウス骨髄由来樹状細胞（ＢＭＤＣ）の上清の、ＥＬＩＳＡで測定されたｍＩＦＮβ濃度のグラフである。
【図８】異なる濃度の化合物（ｃＧＡＭＰ（１０μｇ／ｍＬ）、ＡＤＵ（１０μｇ／ｍＬ）、ＩＰＩ－５４９（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７０（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１６６（１０μＭ））と共に２日間インキュベートされたＭ２極性化ＲＡＷ２６４．７細胞の上清の、ＥＬＩＳＡで測定されたＴＮＦα濃度のグラフである。
【図９】異なる濃度の化合物（ｃＧＡＭＰ（１０μｇ／ｍＬ）、ＡＤＵ（１０μｇ／ｍＬ）、ＩＰＩ－５４９（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１７０（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１６６（１０μＭ））と共に２日間インキュベートされたＭ２極性化ＲＡＷ２６４．７細胞からＭ１マクロファージのマーカーとしてのＣＤ８０及びＣＤ８６をフローサイトメトリーで測定することにより決定されたＭ１マクロファージ比のグラフである。
【図１０】様々な濃度のＤＭＡ０１－１６６で２日間インキュベートされたＭ２極性化ＲＡＷ２６４．７細胞からフローサイトメトリーでＭ１マクロファージのマーカーとしてのＣＤ８０及びＣＤ８６を測定することにより決定されたＭ１マクロファージ比のグラフで

ある。
【図１１】ＩＰＩ－５４９、ＤＭＡ０１－１４８、１４３、１３２、１６６、１７０、及び１７３によるＰＩ３Ｋアルファ、ベータ、ガンマ、デルタの異なるアイソフォームの阻害のグラフである。精製酵素ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋγ、及びＰＩ３Ｋδに対するＫｉｎａｓｅ－ＧｌｏＭａｘアッセイを使用して、ＩＰＩ－５４９、ＤＭＡ０１－１４８、１４３、１３２、１６６、１７０、１７３（０．１～１０，０００ｎＭ）によるＰＩ３Ｋ活性の阻害を測定した。Ｐｒｉｓｍ８を使用して、様々なＰＩ３Ｋアイソフォームを阻害する化合物のＩＣ５０を計算した。
【図１２】ＤＭＡ０１－１６６の例示的なアルブミンナノ製剤のサイズ分布図（左）ならびに平均直径及びＰＤＩの変化（中央）及びＴＥＭ画像（右）である。
【図１３】パクリタキセル（Ｎａｎｏ－Ｐ）の有無に関わらず、ＤＭＡ０１－１６６（Ｄ１６６）及びＤＭＡ０１－１６６とＰＤ－１抗体（Ｄ１６６＋ＰＤ－１）の例示的なアルブミンナノ製剤のＫＰＣトランスジェニック膵臓癌モデルに対するｉｎ　ｖｉｖｏ有効性を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】
【００２９】
インターフェロン（ＩＦＮ）遺伝子刺激剤（ＳＴＩＮＧ）アゴニスト部分と、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害薬及びホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害薬から選択される第２の活性部分とを含む二重機能化合物、ならびにその組成物及び製剤が本明細書で開示される。開示された分子の一部は、ｃＧＡＳ－ＳＴＩＮＧ経路を標的とするＳＴＩＮＧアゴニストとして機能し、これは、Ｉ型ＩＦＮ及び他の炎症性サイトカインの活性化を引き起こす細胞質ＤＮＡ感知経路である。二重機能化合物の他方の部分は、ＰＩ３Ｋ阻害薬またはＩＤＯ阻害薬のいずれかとして、化合物が免疫応答を刺激するように作用する。
【００３０】
このセクション及び本明細書の開示全体で使用されるセクション見出しは、単に構成目的のためだけのものであり、制限することは意図されない。
【００３１】
１．定義
本明細書で使用される用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「有する（ｈａｖｉｎｇ）」、「有する（ｈａｓ）」、「できる」、「含有する」、及びそれらの変形は、追加の行為または構造の可能性を排除しないオープンエンドな移行句、用語、または単語であることが意図される。単数形「ａ」、「ａｎｄ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈に別途明示のない限り、複数形の指示対象も含む。本開示は、明示的に記載されているか否かに関わらず、本明細書に提示される実施形態または要素「を含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ）」、及び「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ）」他の実施形態も企図する。
【００３２】
本明細書における数値範囲への言及に関して、それらの間に介在するそれぞれの数値は、同程度の精度で明示的に想定される。例えば、６～９の範囲では、６及び９に加えて７及び８の数字が企図され、６．０～７．０の範囲では、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、及び７．０の数字が明示的に企図される。
【００３３】
本明細書で別途定義されていない限り、本開示に関連して使用される科学用語及び技術用語は、当業者らにより一般に理解される意味を有するものとする。用語の意味及び範囲は、明確でなければならない。しかし、潜在的な曖昧さがある場合、本明細書で提供される定義が辞書または外部定義よりも優先される。さらに、別途文脈が要求しない限り、単数形の用語は、複数形を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。本明

細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、全体が参照により組み込まれる。

【００３４】

本明細書で使用される場合、「処置する」、「処置すること」などは、本明細書に記載の化合物または組成物が適切な対照対象に提供される時に、疾患または障害の進行を減速させること、停止させること、または後退させることを意味する。用語は、そのような疾患または障害の進行を、症状をなくすか、または大幅に低減するまで後退させることも意味する。それ故、「処置すること」は、本明細書に記載の組成物を対象に適用または投与することを意味し、対象が、疾患または疾患の症状を有し、その目的は、疾患または疾患の症状を治癒させるか、治すか、緩和させるか、軽減させるか、変更するか、治療するか、改善するか、向上させるか、またはそれに影響を及ぼすことである。

【００３５】

「対象」または「患者」は、ヒトまたは非ヒトであってよく、例えば、本明細書に記載のマウスモデルなど、研究目的の「モデルシステム」として使用される動物の系統または種を含んでもよい。同様に、患者は、成人または未成年者（例えば、子供）を含んでもよい。さらに、患者は、本明細書で企図される組成物の投与から利益を受け得る任意の生物、好ましくは、哺乳動物（例えば、ヒト及び非ヒト）を意味し得る。哺乳動物の例としては、哺乳動物綱の任意のメンバー；ヒト、非ヒト霊長類（例えば、チンパンジーならびに他の類人猿及びサル種）；家畜（例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、イノシシ）；飼育動物（例えば、ウサギ、イヌ、及びネコ）；齧歯動物を含む実験動物（例えば、ネズミ、マウス、及びモルモットなど）が挙げられるが、これらに限定されない。非哺乳動物の例としては、鳥類、魚類などが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。

【００３６】

本明細書で使用される場合、「提供すること」、「投与すること」、及び「導入すること」という用語は、本明細書では互換的に使用され、所望の部位に化合物または組成物の少なくとも部分的な局在をもたらす方法または経路により、本開示の化合物または組成物を対象に配置することを指す。化合物または組成物は、対象の所望の場所への送達をもたらす任意の適切な経路により投与することができる。

【００３７】

本明細書で使用される「ワクチン」という用語は、対象の疾患または状態を予防または処置するために使用することができる、少なくとも１つの抗原性もしくは免疫原性ペプチドもしくは他の免疫原、または少なくとも１つの抗原性もしくは免疫原性ペプチドもしくは他の免疫原をコードする少なくとも１つの核酸を含む任意の医薬組成物を指す。

【００３８】

本明細書で使用される「免疫化」という用語は、抗原に対する生物の反応を増加させ、それにより、感染に対する抵抗力または感染を克服する能力を向上させるプロセスを指す。

【００３９】

本明細書で使用される「ポリヌクレオチド」または「オリゴヌクレオチド」または「核酸」は、一緒に共有結合している少なくとも２つのヌクレオチドを意味する。ポリヌクレオチドは、ＤＮＡ、ゲノムとｃＤＮＡの両方、ＲＮＡ、またはハイブリッドであってよく、ポリヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド及びリボヌクレオチドの組み合わせ、及び塩基（例えば、ウラシル、アデニン、チミン、シトシン、グアニン、イノシン、キサンチン、ヒポキサンチン、イソシトシン、及びイソグアニン）の組み合わせを含有してもよい。核酸は、ＤＮＡまたはＲＮＡが、天然ヌクレオチドと同じ機能を示し得る、非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、及び／または非ヌクレオチド構成単位（例えば、「ヌクレオチドアナログ」）を含んでもよい。核酸は、化学合成法または組み換え法により取得され得る。ポリヌクレオチドは、一本鎖もしくは二本鎖であってよく、または二本鎖配列及び一本鎖配列の両方の部分を含有してもよい。一本鎖の描写は、相補鎖の配列も定義

する。従って、核酸は、描写された一本鎖の相補鎖も含有する。核酸の多くのバリアントは、所与の核酸と同じ目的に使用され得る。従って、核酸は、実質的に同一の核酸及びその相補物も包含する。

【００４０】

「ペプチド」または「ポリペプチド」は、ペプチド結合で結合している２つ以上のアミノ酸の結合配列である。ペプチド及びポリペプチドは、結合タンパク質、受容体、及び抗体などのタンパク質を含む。「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、本明細書で互換的に使用される。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「核酸」または「核酸配列」は、ピリミジン塩基及び／またはプリン塩基、好ましくは、それぞれ、シトシン、チミン、及びウラシル、ならびにアデニン及びグアニンのポリマーまたはオリゴマーを指す（Ａｌｂｅｒｔ Ｌ．Ｌｅｈｎｉｎｇｅｒ，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ａｔ ７９３－８００（Ｗｏｒｔｈ Ｐｕｂ．１９８２）を参照）。本技術は、任意のデオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、またはペプチド核酸成分、及びそれらの任意の化学的バリアント（例えば、これらの塩基のメチル化、ヒドロキシメチル化、またはグリコシル化形態など）を企図する。ポリマーまたはオリゴマーは、組成が不均一または均一であり得、天然に存在する供給源から単離することができるか、または人工的もしくは合成的に生成することができる。さらに、核酸は、ＤＮＡもしくはＲＮＡ、またはそれらの混合物であり得、ホモ二本鎖、ヘテロ二本鎖、及びハイブリッド状態を含む一本鎖または二本鎖の形態で恒久的または一過性に存在し得る。いくつかの実施形態では、核酸または核酸配列は、例えば、ＤＮＡ／ＲＮＡヘリックス、ペプチド核酸（ＰＮＡ）、モルホリノ核酸（例えば、ＢｒａａｓｃｈａｎｄＣｏｒｅｙ，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４１（１４）：４５０３－４５１０（２００２）、及び米国特許第５，０３４，５０６号を参照のこと）、ロックド核酸（ＬＮＡ；Ｗａｈｌｅｓｔｅｄｔｅｔａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．，９７：５６３３－５６３８（２０００）を参照のこと）、シクロヘキセニル核酸（Ｗａｎｇ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１２２：８５９５－８６０２（２０００）を参照のこと）及び／またはリボザイムなどの他の種類の核酸構造を含む。従って、「核酸」または「核酸配列」という用語は、非天然ヌクレオチド、修飾ヌクレオチド、及び／または天然ヌクレオチドと同じ機能を呈し得る非ヌクレオチド構成単位（例えば、「ヌクレオチドアナログ」）を含む鎖も包含してもよく；さらに、本明細書で使用される「核酸配列」という用語は、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、またはポリヌクレオチド、及びそれらのフラグメントまたは部分、ならびにゲノムまたは合成起源のＤＮＡまたはＲＮＡを指し、これらは、一本鎖または二本鎖であり、センス鎖またはアンチセンス鎖を表し得る。「核酸」、「ポリヌクレオチド」、「ヌクレオチド配列」、及び「オリゴヌクレオチド」という用語は、互換的に使用される。それらは、デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはそれらのアナログのいずれかである、任意の長さのヌクレオチドのポリマー形態を指す。

【００４２】

特定の官能基及び化学用語の定義は、以下でより詳しく記載されている。本開示の目的のために、化学元素は、元素周期表（ＣＡＳバージョン、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄ、表紙の内側）に従って識別され、特定の官能基は、一般に、そこに記載されているように定義される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の機能的部分及び反応性は、以下に記載されている：Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２nd ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ，２００６；Ｓｍｉｔｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，７th Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１３；Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ

，３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２０１８；及びＣａｒｒｕｔｈｅｒｓ，Ｓｏｍｅ Ｍｏｄｅｒｎ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，１９８７（これらのそれぞれの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【００４３】

本明細書で使用される「アルキル」という用語は、直鎖または分岐の飽和炭化水素鎖を意味する。アルキルの代表例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、３－メチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、２，３－ジメチルペンチル、４，４－ジメチルペンタン－２－イル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、及びイコシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４４】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。二重結合（複数可）は、炭化水素鎖の任意の位置に位置し得る。アルケニルの代表例としては、エテニル、２－プロペニル、２－メチル－２－プロペニル、３－ブテニル、４－ペンテニル、５－ヘキセニル、２－ヘプテニル、２－メチル－１－ヘプテニル、及び３－デセニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４５】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する直鎖または分岐の炭化水素鎖を意味する。三重結合（複数可）は、炭化水素鎖の任意の位置に位置し得る。アルキニルの代表例としては、エチニル、プロピニル、及びブチニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４６】

本明細書において使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。アルコキシの代表例としては、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、及びｔｅｒｔ－ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４７】

本明細書で使用される「アルコキシアルキル」という用語は、少なくとも１個の水素原子（例えば、１個の水素原子）が本明細書で定義されるアルコキシ基で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。アルコキシアルキルの代表例としては、メトキシメチルが挙げられるが、これに限定されない。

【００４８】

本明細書において使用される「アルキルチオ」という用語は、硫黄原子を介して親分子部分に付加された、本明細書で定義されるアルキル基を指す。アルコキシの代表例としては、メチルチオ、エチルチオ、ｎ－プロピルチオ、イソプロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、及びｔｅｒｔ－ブチルチオが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、－NH_2基を指す。本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、基－ＮＨＲ（式中、Ｒは、本明細書で定義されるアルキル基である）を指す。本明細書で使用される「ジアルキルアミノ」という用語は、基－NR_2（式中、各Ｒは、独立して、本明細書で定義されるアルキル基である）を指す。

【００５０】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、少なくとも１個の水素原子（例えば、１個の水素原子）がアミノ基で置換されている、本明細書で定義されるアルキル

基を指す。
【００５１】
本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、３～１０個の炭素原子及び０個のヘテロ原子を含有する飽和炭素環式環系を指す。シクロアルキルは、単環式、二環式、架橋式、縮合式、またはスピロ環式であってよい。シクロアルキルの代表例としては、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、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．２．１］オクタニル、及びビシクロ［５．２．０］ノナニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５２】
本明細書で使用される「シアノ」という用語は、式－ＣＮの基を指す。
【００５３】
本明細書で使用される「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩを意味する。
【００５４】
本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、少なくとも１個の水素原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、または８個の水素原子）がハロゲンで置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。いくつかの実施形態では、アルキル基の各水素原子は、ハロゲンで置換されている。ハロアルキルの代表例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２－フルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、及び３，３，３－トリフルオロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５５】
本明細書で使用される「ハロアルコキシ」という用語は、酸素原子を介して親分子部分に付加されている、本明細書で定義されるハロアルキル基を意味する。ハロアルコキシの代表例としては、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、及び２，２，２－トリフルオロエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。
【００５６】
本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子（及び関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、ヘテロ原子基（例えば、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＯＰ（Ｏ）（Ｏ$^-$）Ｏ－など）で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を意味する。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルキル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。
【００５７】
本明細書において使用される「ヘテロアルケニル」という用語は、本明細書で定義されるアルケニル基を指し、炭素原子（及び任意の関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－などのヘテロ原子基で置換されている。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルケニル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。
【００５８】
本明細書において使用される「ヘテロアルキニル」という用語は、本明細書で定義されるアルキニル基を指し、炭素原子（及び任意の関連水素原子）のうちの１つ以上が、それぞれ独立して、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－などのヘテロ原子基で置換されている。一例として、１、２、３、４、５、６個、またはそれ以上の炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置換されていてもよい。ヘテロアルキニル基は、１つ以上のカルボニル部分（すなわち、アルキル基の炭素原子が、－Ｃ（

Ｏ）－基に酸化されている）も含み得る。
【００５９】
本明細書で使用される「ヒドロキシ」という用語は、－ＯＨ基を指す。
【００６０】
本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、少なくとも１個の水素原子（例えば、１個の水素原子）がヒドロキシ基で置換されている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。
【００６１】
本明細書で使用される「置換基」という用語は、示された基の原子上で置換された基を指す。
【００６２】
基または部分を置換することができる場合、「置換された」という用語を使用した表現で示される基上の、１個以上（例えば、１、２、３、４、５、または６個、いくつかの実施形態では、１、２、または３個、他の実施形態では、１または２個）の水素原子が、列挙される指定基または当業者らに既知の好適な置換基（例えば、以下で列挙される基のうちの１つ以上）で置換することができることを示す。但し、所定の原子の通常の原子価は超えない。置換基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルケニル、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、ホスファート、ホスホナート、スルホン酸、スルホンアミド、チオール、チオン、チオキソ、またはそれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない。
【００６３】
本明細書で使用される場合、化学構造において、表示：
【化９】



は、ある部分の別の部分への結合点を表す。
【００６４】
いくつかの場合では、ヒドロカルビル置換基（例えば、アルキルアルケニル）の炭素原子の数は、接頭辞「C_x－C_y」（式中、ｘは、置換基の炭素原子の最小数であり、ｙは、置換基の炭素原子の最大数である）で示される。従って、例えば、「C_1－C_3アルキル」は、１～３個の炭素原子を含有するアルキル置換基を指す。
【００６５】
本明細書に記載の化合物では、基及びその置換基は、原子及び置換基の許容される原子価に従って選択され得、その結果、選択及び置換により、例えば、転位、環化、脱離などによる、変換を自発的に受けない、安定した化合物がもたらされる。
【００６６】
置換基が、左から右に書かれた従来の化学式で指定されている場合、それらは、任意に、構造を右から左に書くことにより生じる置換基を包含する。例えば、－CH_2O－は、－OCH_2－を包含することを意図し、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－は、－ＮＨＣ（Ｏ）－を包含することを意図する。
【００６７】
好ましい方法及び材料が以下に記載されるが、本明細書に記載のものと同様または同等の方法及び材料は、本開示の実施または試験に使用することができる。本明細書において言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、全体が参照により組み込まれる。本明細書に開示の材料、方法、及び実施例は、例示のみを示し、限定すること

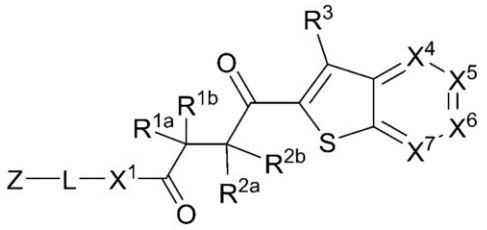
を意図しない。

【００６８】

２．化合物

一態様では、式（Ｉ）の化合物：

【化１０】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩が開示される（式中、

X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_4アルキル、アミノC_1-C_4アルキル、ヒドロキシC_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、及びシアノから選択され；R^{1a}及びR^{1b}、またはR^{1a}及びR^{2a}、またはR^{2a}及びR^{2b}は、任意に、それらが結合している炭素原子（複数可）と共に、任意に置換された３～６員環を形成し、

X^4は、CR^4またはＮであり、

X^5は、CR^5またはＮであり、

X^6は、CR^6またはＮであり、

X^7は、CR^7またはＮであり、

R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、$-SO_2R^z$、オリゴまたはポリエチレングリコール鎖、及び基$-Y-R^8$から選択され；R^4及びR^5、R^5及びR^6、またはR^6及びR^7は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された５員環または６員環を形成し、

Ｙは、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）NR^v－、及び－Ｃ（Ｏ）Ｓ－から選択され、

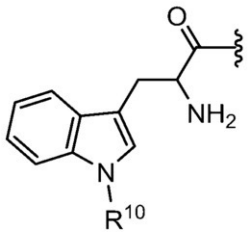
R^8は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

R^v、R^w、R^x、R^y、及びR^zは、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_6シクロアルキル、及びハロC_1-C_6アルキルから選択され、

Ｌは、リンカーであり、

Ｚは、式（ａ）または式（ｂ）の部分であり、

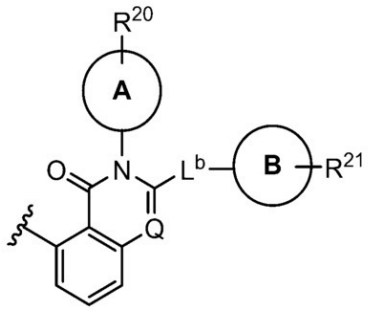
【化１１】



（ａ）

R^{10}は、水素、またはC_1-C_6アルキルであり、

【化１２】



（ｂ）

Ｑは、ＣＨまたはＮであり、

Ａは、アリール、または、独立してＮ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールであり、

R^{20}は、水素、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、$-OR^{a1}$、$-N(R^{a2})(R^{a3})$、$-SO_2R^{a4}$、$-SO_2N(R^{a5})(R^{a6})$、及び$-NHSO_2R^{a7}$から選択され、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、及びR^{a7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択され、

R^{21}は、水素及び基$-L^{21}-E$から選択され、

L^{21}は、結合、C_1-C_2アルキレン、$-CH=CH-$、$-C\equiv C-$、$-C(O)-$、$-O-$、$-NH-$、$-S-$、$-C(O)O-$、$-C(O)NH-$、$-C(O)S-$、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、もしくはヘテロシクリレンであるか、または、L^{21}は、それらの基のいずれか２つの組み合わせを含み、

Ｅは、二環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロアリールであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_3-C_6シクロアルキル$-C_{1-4}$アルキル、C_1-C_4ハロアルキル、オキソ、$-OR^{b1}$、$-N(R^{b2})(R^{b3})$、$-SO_2R^{b4}$、$-SO_2N(R^{b5})(R^{b6})$、及び$-NHSO_2R^{b7}$から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}、R^{b4}、R^{b5}、R^{b6}、及びR^{b7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択され、

L^bは、$-(CR^{c1}R^{c2})_m-G^b-$であり、

R^{c1}及びR^{c2}は、独立して、水素及びC_1-C_4アルキルから選択され、

ｍは、０、１、または２であり、

G^bは、結合、$-NHC(O)-$、$-NH-$、$-O-$、または$-S-$であり、

Ｂは、二環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4ハロアルキル、任意に置換されたアリール、$-OR^{d1}$、$-N(R^{d2})(R^{d3})$、$-SO_2R^{d4}$、$-$

$SO_2N(R^{d5})(R^{d6})$、及び$-NHSO_2R^{d7}$から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、及びR^{d7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択される）。

【００６９】

いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、及びヒドロキシから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシメチル、及びヒドロキシから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素及びC_1-C_4アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ独立して、水素及びメチルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}のうちの１つは、C_1-C_4アルキル、C_3-C_6シクロアルキル、C_1-C_4アルコキシC_1-C_4アルキル、及びヒドロキシから選択され、残りの３つは、水素である。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}のうちの１つは、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、メトキシメチル、及びヒドロキシから選択され、残りの３つは、水素である。いくつかの実施形態では、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、水素であり、R^{1a}は、水素及びC_1-C_4アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、水素であり、R^{1a}は、水素及びメチルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、及びR^{2b}は、それぞれ、水素である。

【００７０】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{2a}は、水素であり、R^{1b}及びR^{2b}は、それらが結合している炭素原子と共に３員環（例えば、シクロプロピル環）を形成する。

【００７１】

いくつかの実施形態では、R^3は、水素及びハロ（例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ）から選択される。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^3は、水素である。

【００７２】

いくつかの実施形態では、X^4は、CR^4であり、X^5は、CR^5であり、X^6は、CR^6であり、X^7は、CR^7である。

【００７３】

いくつかの実施形態では、R^4は、水素及びハロ（例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ）から選択される。いくつかの実施形態では、R^4は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^4は、水素である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、及び$-SO_2R^z$から選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、C_1-C_4アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、ハロC_1-C_4アルキル、ハロC_1-C_4アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びC_1-C_4アルキルアミノから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、エテニル、エチニル、メトキシ、エトキシ、メチルチオ、２－フルオロエチル、ジフルオロメトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びメチルアミノから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ

独立して、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4アルコキシ、及びハロから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、メチル、エチル、ｎ－プロピル、メトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、及びブロモから選択される。
いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ独立して、C_1-C_4アルコキシから選択される。いくつかの実施形態では、R^5及びR^6は、それぞれ、メトキシである。

【００７５】

いくつかの実施形態では、R^7は、水素及びハロ（例えば、フルオロ、クロロ、またはブロモ）から選択される。いくつかの実施形態では、R^7は、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^7は、水素である。

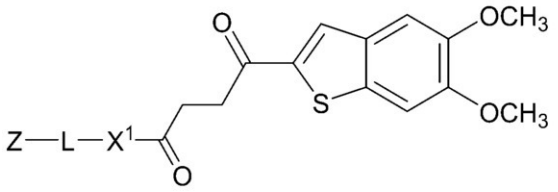
【００７６】

いくつかの実施形態では、X^1は、Ｏまたは結合である。いくつかの実施形態では、X^1は、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^1は、結合である。いくつかの実施形態では、X^1は、NR^wであり、R^wは、水素及びC_1-C_6アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、X^1は、ＮＨである。いくつかの実施形態では、X^1は、NR^wであり、R^wは、メチルである。いくつかの実施形態では、X^1は、Ｓである。

【００７７】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物：

【化１３】



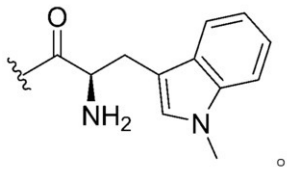
（Ｉａ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｚは、式（ａ）の部分である。いくつかの実施形態では、R^{10}は、C_1-C_6アルキルである。いくつかの実施形態では、R^{10}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｚは、以下の式の部分である：

【化１４】



。

【００７９】

いくつかの実施形態では、Ｚは、式（ｂ）の部分である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ａは、フェニル、または独立してＮ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａは、フェニル、または独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａは、フェニル、またはＮ、Ｏ、及びＳから選択される１個のヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、Ａは、フェニル、ピリジル、フラン、及びチオフェンから選択される。いくつかの実施形態では、Ａは、フェニルである。いくつかの実施形態では、R^{20}は、水素である。いくつかの実施形態では、

Ａは、フェニルであり、R^{20}は、水素である。

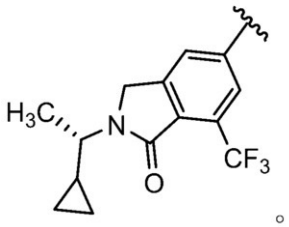
【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｂは、独立してＮ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する９員の二環式ヘテロアリールまたは９員の二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｂは、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を有する９員の二環式ヘテロアリールまたは９員の二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｂは、１、２、３、または４個の窒素原子を有する９員の二環式ヘテロアリールまたは９員の二環式ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態では、Ｂは、ピラゾロピリミジンである。いくつかの実施形態では、$-R^{21}$に加えて、Ｂは、独立してハロ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ハロアルキル、$-OR^{e1}$、$-N(R^{e2})(R^{e3})$、$-SO_2R^{e4}$、$-SO_2N(R^{e5})(R^{e6})$、及び$-NHSO_2R^{e7}$から選択される１、２、３、４、または５つの置換基で任意に置換されており、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}、R^{e6}、及びR^{e7}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_4アルキル、及びC_1-C_4ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、$-R^{21}$に加えて、Ｂは、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_1-C_4ハロアルキル、$-OR^{e1}$、$-N(R^{e2})(R^{e3})$、$-SO_2R^{e4}$、$-SO_2N(R^{e5})(R^{e6})$、及び$-NHSO_2R^{e7}$から選択される１つの置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、$-R^{21}$に加えて、Ｂは、ハロ、メチル、トリフルオロメチル、$-OR^{e1}$、$-N(R^{e2})(R^{e3})$、$-SO_2R^{e4}$、$-SO_2N(R^{e5})(R^{e6})$、及び$-NHSO_2R^{e7}$から選択される１つの置換基で置換されており、R^{e1}、R^{e2}、R^{e3}、R^{e4}、R^{e5}、R^{e6}、及びR^{e7}は、それぞれ独立して、水素、メチル、エチル、イソプロピル、ｔ－ブチル、及びトリフルオロメチルから選択される。

【００８２】

いくつかの実施形態では、R^{21}は、水素及び以下の式の基から選択される：

【化１５】

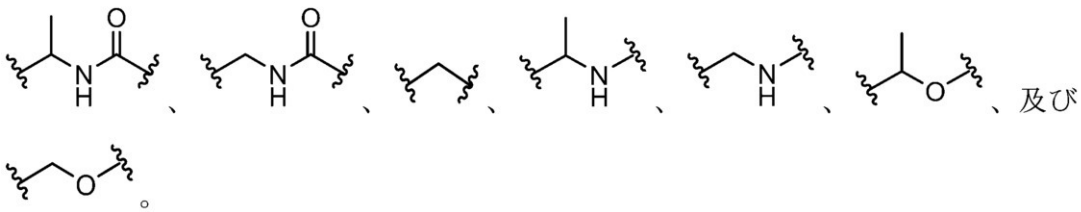


。

【００８３】

いくつかの実施形態では、L^bは、$-(CR^{c1}R^{c2})_m-G^b-$であり、ｍは、０、１、または２であり、R^{c1}及びR^{c2}は、独立して、水素及びメチルから選択され、G^bは、結合、$-NHC(O)-$、$-NH-$、$-O-$、または$-S-$である。いくつかの実施形態では、L^bは、以下から選択される式を有する：

【化１６】



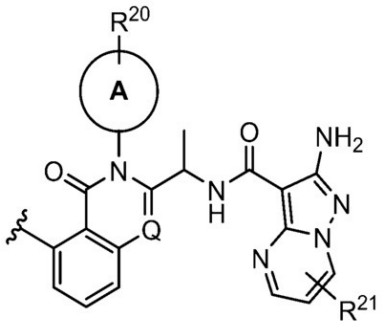
、及び

。

【００８４】

いくつかの実施形態では、式（ｂ）の部分は、式（ｂｉ）の部分である：

【化１７】



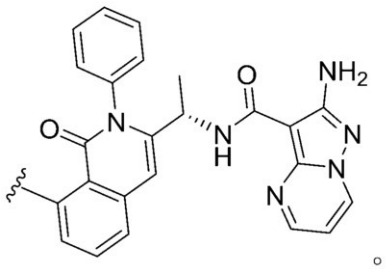
（ｂｉ）

Ａ、Ｑ、Ｒ^{20}、及びＲ^{21}は、本明細書で定義及び記載された基のいずれかである。

【００８５】

いくつかの実施形態では、式（ｂ）の部分は、以下である：

【化１８】



。

【００８６】

式（Ｉ）の化合物は、リンカー部分であるＬを含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、化合物の２つの要素（すなわち、ＳＴＩＮＧアゴニスト部分と、式（ａ）の基（ＩＤＯ１阻害薬）または式（ｂ）の基（ＰＩ３Ｋアゴニスト）のいずれかである基Ｚ）との間に十分な距離を提供し、それぞれが、他方との結合により妨げられることなく（または最小限に妨げられて）機能することを可能にする。いくつかの実施形態では、Ｌは、２つの基を、約５Å～約１０００Åだけ隔てる。いくつかの実施形態では、Ｌは、２つの基を、５Å、１０Å、２０Å、５０Å、１００Å、１５０Å、２００Å、３００Å、４００Å、５００Å、６００Å、７００Å、８００Å、９００Å、１０００Å、またはそれらの間の任意の好適な範囲（例えば、５～１００Å、５０～５００Å、１５０～７００Åなど）だけ隔てる。いくつかの実施形態では、Ｌは、２つの基を、約１～２００個の原子（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、４０、４５、５０、６０、７０、８０、９０、１００、１２０、１４０、１６０、１８０、２００、またはそれらの間の任意の好適な範囲（例えば、２～２０、１０～５０など））だけ隔てる。

【００８７】

Ｌは、独立して、－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＲ’－、－ＢＲ’－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（ＮＲ’）－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ$_2$）－、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンから選択される１つ以上の基を含み得、各Ｒ’は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及び脂質部分から選択され、各アルキル、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンは、独立して、置換されていないか、または１、２、もしくは３個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｌ

は、独立して－Ｃ（Ｒ’）$_2$－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－、及びヘテロアリーレン（例えば、１、２、または３個の窒素原子を有する５員ヘテロアリーレン）から選択される１つ以上の基を含み、各Ｒ’は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{40}$アルキル、フェニル、及び－ＣH_2－ヘテロシクリル（例えば、ヘテロシクリルは、独立してＮ、Ｏ、及びＳから選択される１または２個のヘテロ原子を有する６員ヘテロシクリルである）から選択され、フェニル及びヘテロシクリルは、それぞれ独立して、置換されていないか、または１もしくは２個の置換基で置換されている。

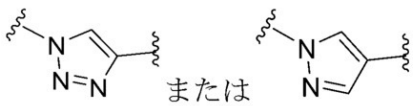
【００８８】

いくつかの実施形態では、Ｌは、１つ以上の－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）－（オキシエチレン）基、例えば、１～２０個の－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）－基（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、もしくは２０個の－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）－基、またはそれらの間の任意の範囲）を含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_2$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_3$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_4$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_5$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_6$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_7$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_8$－、－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_9$－、または－（ＣH_2ＣH_2Ｏ）$_{10}$－基を含む。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、１つ以上のアルキレン基（例えば、－（ＣH_2）$_n$－、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２である）を含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、１つ以上の分岐アルキレン基を含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも１つの－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－基を含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、少なくとも１つの－Ｏ－基を含む。いくつかの実施形態では、Ｌは、２または３個の窒素原子を有する少なくとも１つの５員ヘテロアリーレン基（例えば、式

【化１９】



の基）を含む。

【００９０】

いくつかの実施形態では、基－Ｘ^1－Ｌ－は、一緒に、式－Ｏ－（ＣＲ’$_2$）$_n$－Ｏ－を有し、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、または１２であり、各Ｒ’は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、及び脂質部分から選択され、各アルキル、アリーレン、ヘテロアリーレン、シクロアルキレン、及びヘテロシクリレンは、独立して、置換されていないか、または１、２、もしくは３個の置換基で置換されている。いくつかの実施形態では、Ｌは、式－Ｏ－（ＣＲ’$_2$）$_n$－Ｏ－を有し、ｎは、１、２、３、４、または５であり、１つのＲ’は、Ｃ$_1$－Ｃ$_{80}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{80}$アルキニル、アリール、アリールアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、残りのＲ’は、全ての水素である。

【００９１】

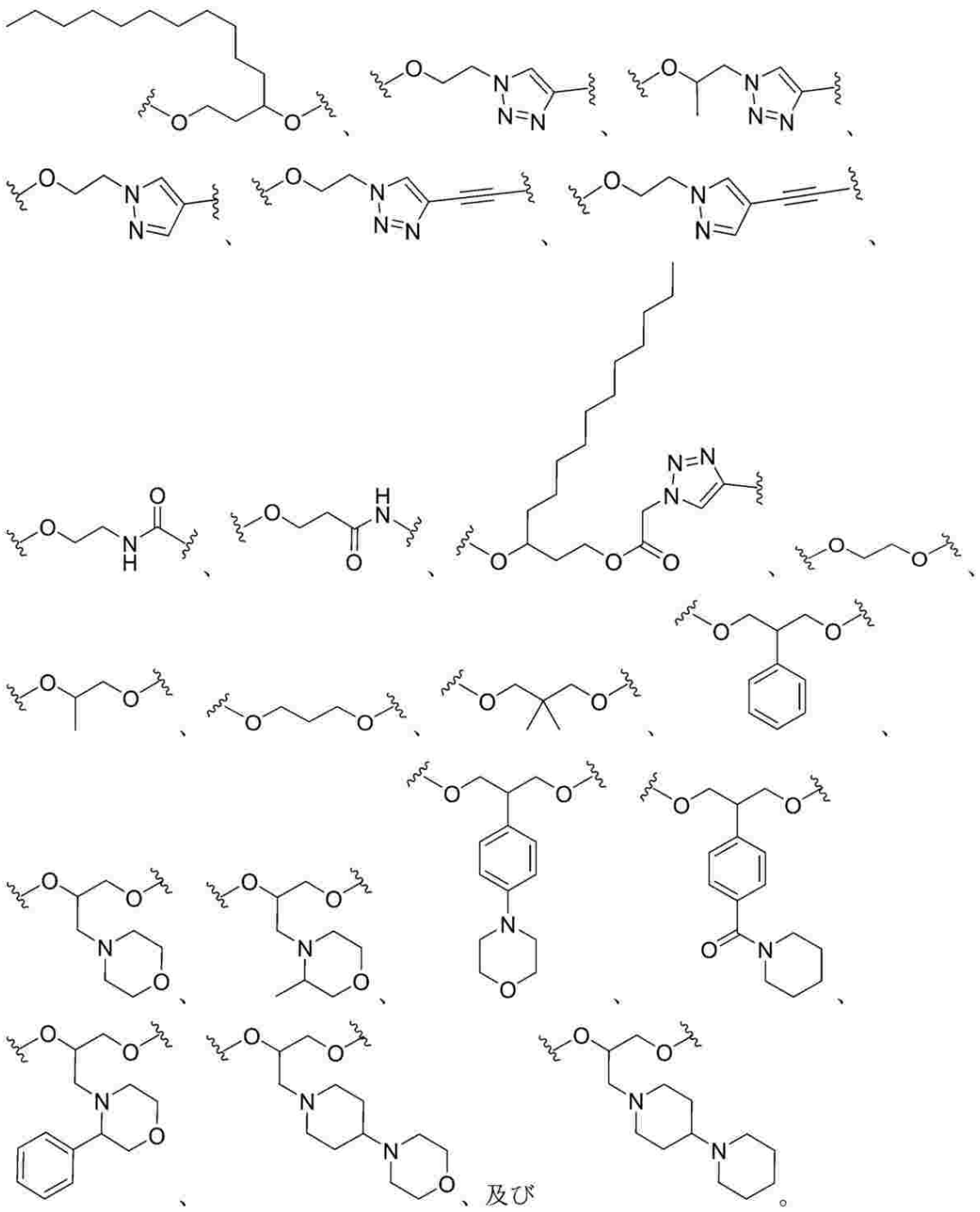
いくつかの実施形態では、Ｌは、任意の好適な有機官能基（例えば、－ＯＨ、－ＮH_2、－ＳＨ、－ＣＮ、＝Ｏ、＝Ｓ、ハロゲン（例えば、－Ｆ、－Ｃｌ、－Ｂｒ、－Ｉ）、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮH_2、－ＣH_3など）を含む１つ以上の置換基、ペンダント、側鎖などを含む。

【００９２】

いくつかの実施形態では、基－Ｘ^1－Ｌ－は、一緒になって、以下から選択される式を

有する：

【化２０】



【００９３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分を含む。例えば、いくつかの実施形態では、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの１つは、基－Ｙ－R^8であり、R^8は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分である。いくつかの実施形態では、リンカー基Ｌは、脂質部分（例えば、基－Ｃ（Ｒ’）$_2$－の一部としての）を含み、１つのＲ’は、脂質部分である。

【００９４】

脂質部分は、任意の好適な脂質（例えば、脂肪アルコール、脂肪酸、リン脂質、ステロ

イド、または合成脂質）に由来し得る。いくつかの実施形態では、脂質部分は、官能基（例えば、ヒドロキシ基、カルボン酸基、またはアミノ基）を有する脂質に由来し、脂質部分は、その官能基を介して式（Ｉ）の化合物に結合している。例えば、いくつかの実施形態では、R^1は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、そのような実施形態では、式（Ｉ）中の基X^1は、官能基に由来し；例えば、脂質部分が脂肪族アルコールに由来する場合、X^1は、Ｏである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、脂質部分は、C_8－C_{80}アルキル、C_8－C_{80}アルケニル、C_8－C_{80}アルキニル、C_8－C_{80}ヘテロアルキル、C_8－C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8－C_{80}ヘテロアルキニルから選択され、それぞれは、ヒドロキシ及びアミノから選択される１つ以上の置換基で任意に置換される。

【００９６】

例えば、いくつかの実施形態では、脂質部分は、C_8－C_{80}アルキル及びC_8－C_{80}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、脂質部分は、C_8－C_{40}アルキル及びC_8－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、脂質部分は、C_{12}－C_{40}アルキル及びC_{12}－C_{40}アルケニルから選択される。いくつかのそのような実施形態（例えば、R^1が脂質部分であり且つX^1がＯである場合、またはR^8が脂質部分であり且つＹが－Ｃ（Ｏ）Ｏ－である場合）では、脂質部分は、飽和または不飽和脂肪アルコールに由来する。いくつかの実施形態では、脂質部分は、以下に由来する：リノレイルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－オール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、パルミトレイルアルコール（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－オール）、オレイルアルコール（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－オール）、エライジルアルコール（トランス－９－オクタデセノール）、シス－バクセニルアルコール（シス－１１－オクタデセノール）、ガドレイルアルコール（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－オール）、１１－エイコセノール、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセノール）、１５－テトラコセン－１－オール、エイコサジエニルアルコール（イコサ－１１，１４－ジエン－１－オール）、リノレニルアルコール（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－オール）、γ－リノレニルアルコール（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－オール）、エレオステアリルアルコール（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－オール）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－オール、イコス－１３－エン－１－オール、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－オール、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－オール、アラキドニルアルコール（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－オール）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－オール、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－オール、ドコサヘキサエノイルアルコール（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－オール）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－オール、テトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－オール、カプリルアルコール（１－オクタノール）、ペラルゴンアルコール（１－ノナノール）、デシルアルコール（１－デカノール）、ウンデシルアルコール（１－ウンデカノール）、ラウリルアルコール（１－ドデカノール）、トリデシルアルコール（１－トリデカノール）、ミリスチルアルコール（１－テトラデカノール）、ペンタデシルアルコール（１－ペンタデカノール）、セチルアルコール（１－ヘキサデカノール）、パルミトレイルアルコール（シス－９－ヘキサデセン－１－オール）、ヘプタデシルアルコール（１－ｎ－ヘプタデカノール）、ステアリルアルコール（１－オクタデカノール）、オレイルアルコール（１－オクタデセノール）、ノナデシルアルコール（１－ノナデカノール）、アラキジルアルコール（１－エイコサノール）、ヘネイコシルアルコール（１－ヘネイコサノール）、ベヘニルアルコール（１－ドコサノール）、エルシルアルコール（シス－１３－ドコセン－１－オール）、１－トリコサノール、リグノセリルアルコール（１－テトラコサノール）、ペンタコシルアルコール（１－ペンタコサノール）、セリルアルコール（１－ヘキサコサノール）、１－ヘプタコサノール、モンタニ

ルアルコール（１－オクタコサノール）、１－ノナコサノール、ミリシルアルコール（１－トリアコンタノール）、１－ヘントリアコンタノール、１－ドトリアコンタノール（ラセリルアルコール）、１－トリトリアコンタノール、ゲディルアルコール（１－テトラトリアコンタノール）、１－ヘキサトリアコンタノール、１－ヘプタトリアコンタノール、１－オクタトリアコンタノール、ノナトリアコンタン－１－オール、または１－テトラコンタノール。

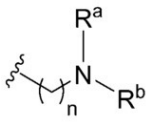
【００９７】

いくつかの実施形態では、脂質部分は、C_8－C_{80}ヘテロアルキル、C_8－C_{80}ヘテロアルケニル、及びC_8－C_{80}ヘテロアルキニルから選択される。そのような実施形態では、脂質部分は、１つ以上のヘテロ原子基（例えば、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－など、またはそれらの組み合わせ（例えば、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－基））を含む脂質に由来し得る。

【００９８】

例えば、いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ａ）を有する：

【化２１】



（Ａ）

（式中、

ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。

【００９９】

例えば、いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【０１００】

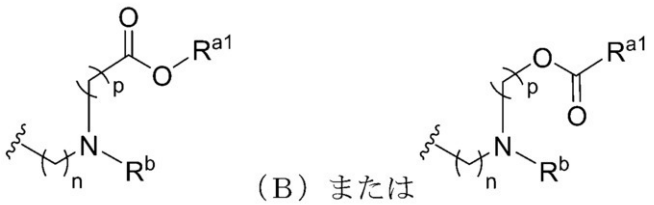
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１

－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ、リノレイルである。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ｂ）または（Ｃ）を有する：

【化２２】



（Ｂ）または

（Ｃ）、

（式中、

ｎ及びｐは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、

R^{a1}は、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択され、

R^bは、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは、４である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｐは、３、４、５、６、または７である。いくつかの実施形態では、ｐは、３である。いくつかの実施形態では、ｐは、４である。いくつかの実施形態では、ｐは、５である。いくつかの実施形態では、ｐは、６である。いくつかの実施形態では、ｐは、７である。

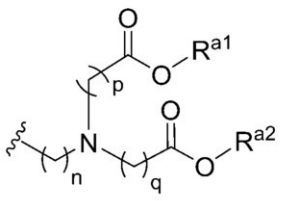
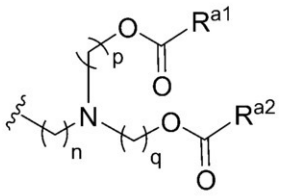
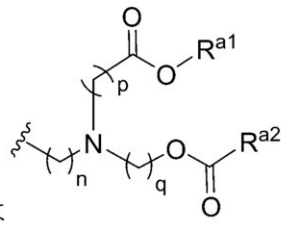
【０１０４】

いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_6－C_{24}アルキルまたはC_6－C_{24}アルケニルである。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、C_9－C_{22}アルキル及びC_9－C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}は、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。

【０１０５】
いくつかの実施形態では、R^bは、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^bは、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、テトラトリアコンチル、ペンタトリアコンチル、ヘキサトリアコンチル、ヘプタトリアコンチル、オクタトリアコンチル、ノナトリアコンチル、テトラコンチル、リノレイル（（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル）、パルミトレイル（（Ｚ）－ヘキサデカ－９－エン－１－イル）、オレイル（（Ｚ）－オクタデカ－９－エン－１－イル）、エライジル（トランス－９－オクタデセニル）、シス－バクセニル（シス－１１－オクタデセニル）、ガドレイル（（Ｚ）－イコス－９－エン－１－イル）、１１－エイコセニル、エルシル（シス－１３－ドコセニル）、１５－テトラコセン－１－イル、エイコサジエニル（イコサ－１１，１４－ジエン－１－イル）、リノレニル（（９Ｚ，１２Ｚ，１５Ｚ）－９，１２，１５－オクタデカトリエン－１－イル）、γ－リノレニル（（６Ｅ，９Ｅ，１２Ｅ）－オクタデカ－６，９，１２－トリエン－１－イル）、エレオステアリル（オクタデカ－９，１１，１３－トリエン－１－イル）、イコサ－５，８，１１－トリエン－１－イル、エイコス－１３－エン－１－イル、イコサ－１１，１４－１７－トリエン－１－イル、オクタデカ－６，９，１２，１５－テトラエン－１－イル、アラキドニル（（５Ｚ，８Ｚ，１１Ｚ，１４Ｚ）－イコサテトラエン－１－イル）、４Ｅ，６Ｚ－ヘキサデカジエン－１－イル、イコサ－５，８，１１，１４，１７－ペンタエン－１－イル、ドコサヘキサエノイル（ドコサ－４，７，１０，１３，１６，１９－ヘキサエン－１－イル）、ドコサ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタエン－１－イル、及びテトラコサ－６，９，１２，１５，１８，２１－ヘキサエン－１－イル。いくつかの実施形態では、R^bは、リノレイルである。

【０１０６】
いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：

【化２３】

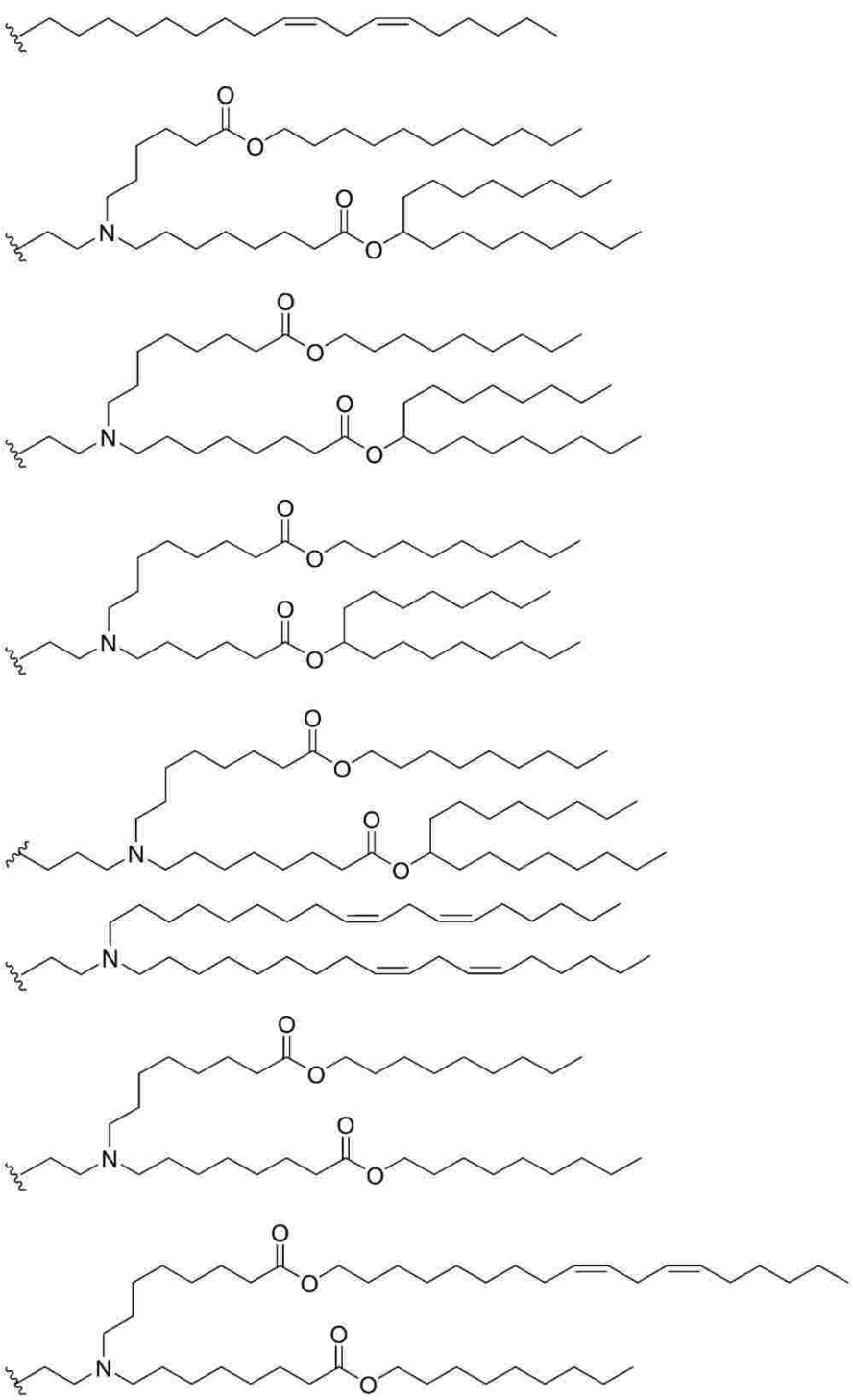

（Ｄ）

（Ｅ）または

（Ｆ）、

（式中、
ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される）。

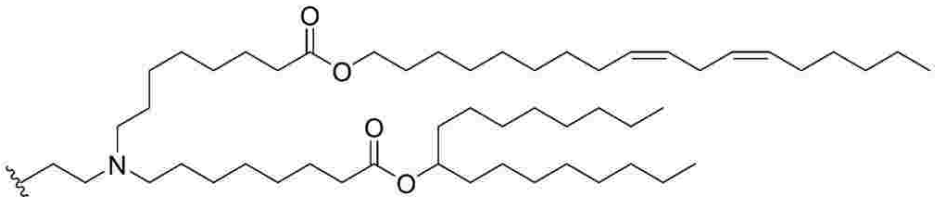
【０１０７】
いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ｄ）を有する。いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ｅ）を有する。いくつかの実施形態では、脂質部分は、式（Ｆ）を有する。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎは、２、３、または４である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、３である。いくつかの実施形態では、ｎは

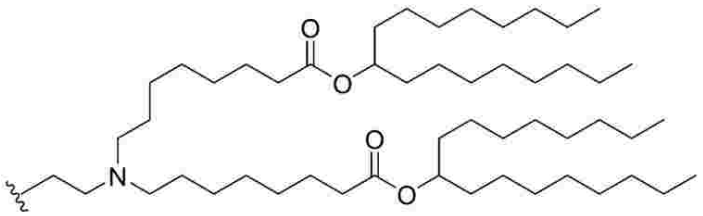
、４である。
【０１０８】
いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、４、５、６、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ独立して、３、５、及び７から選択される。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、５である。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、６である。いくつかの実施形態では、ｐ及びｑは、それぞれ、７である。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_6－C_{24}アルキル及びC_6－C_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、C_9－C_{22}アルキル及びC_9－C_{22}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルキルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、直鎖または分岐のC_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}、C_{11}、C_{12}、C_{13}、C_{14}、C_{15}、C_{16}、C_{17}、C_{18}、C_{19}、C_{20}、C_{21}、C_{22}、C_{23}、またはC_{24}アルケニルから選択される。いくつかの実施形態では、R^{a1}及びR^{a2}は、それぞれ独立して、リノレイル、ｎ－ノニル、ｎ－ウンデシル、ヘニコサン－１１－イル、ペンタデカン－７－イル、及びヘプタデカン－９－イルから選択される。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、脂質部分は、ステロイドに由来する。例えば、いくつかの実施形態では、脂質部分は、コレステロール、ベータシステロール、またはＢＨＥＭコレステロールに由来する。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、脂質部分は、以下から選択される：

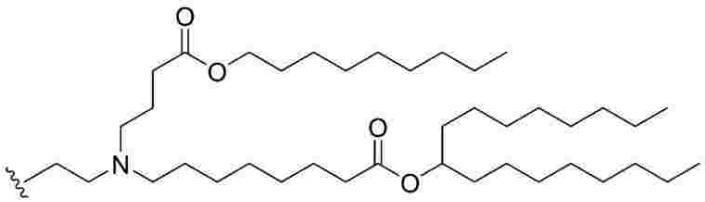
【化２４－１】

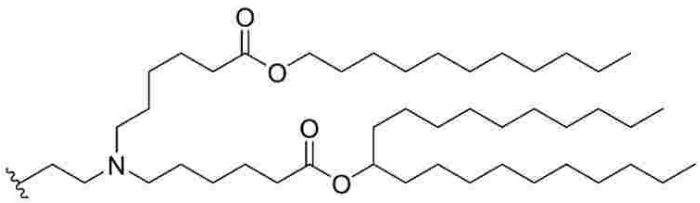


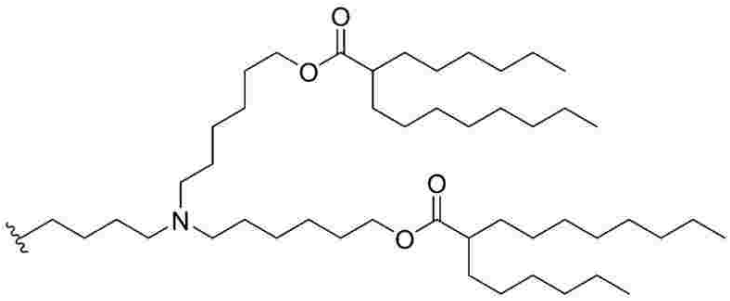
【化２４－２】

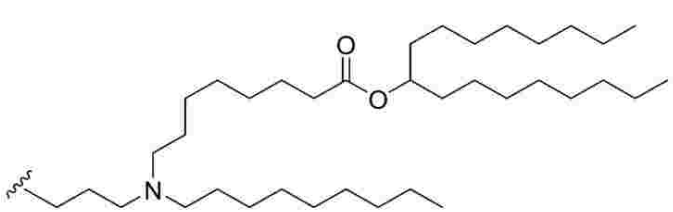


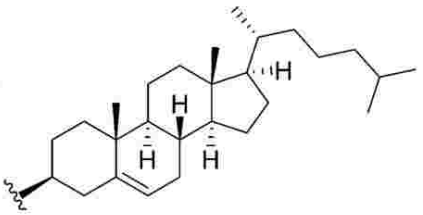




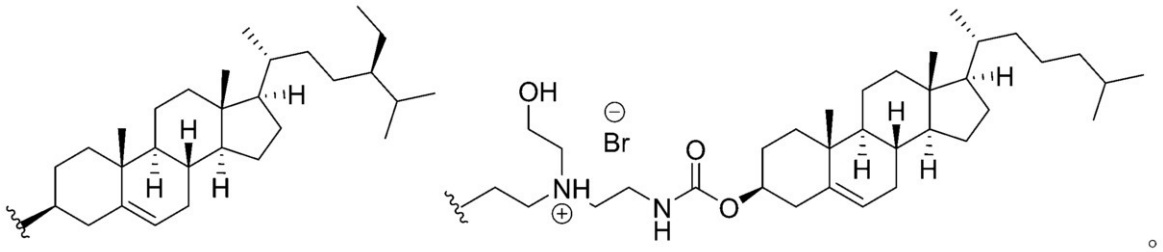








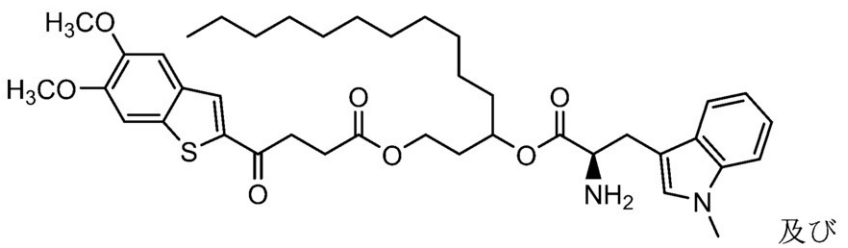
【化２４－３】



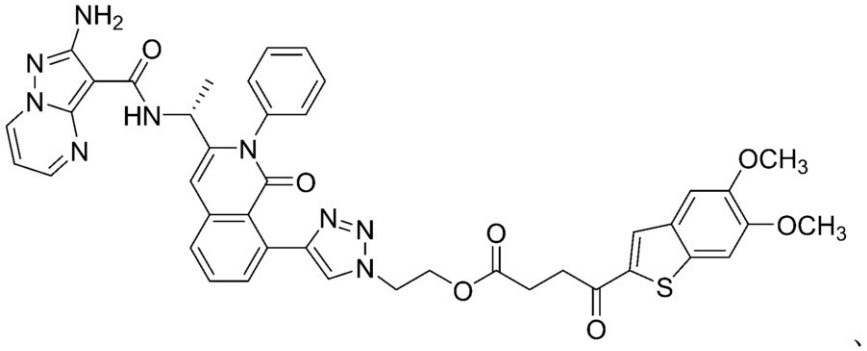
【０１１２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、以下から選択される：

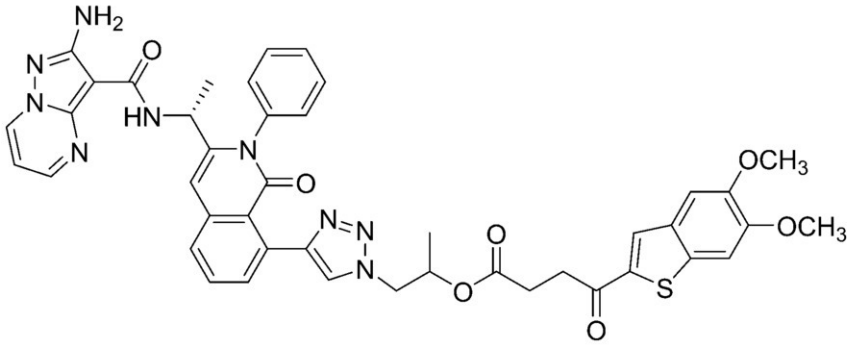
【化２５】



及び



、

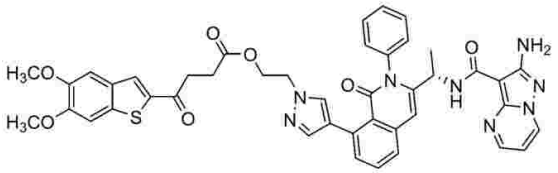


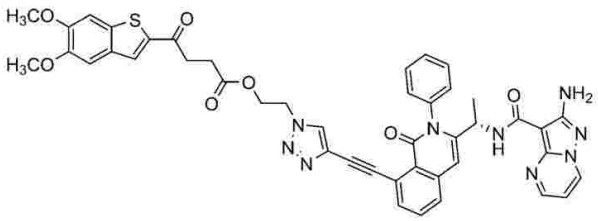
ならびにその薬学的に許容される塩。

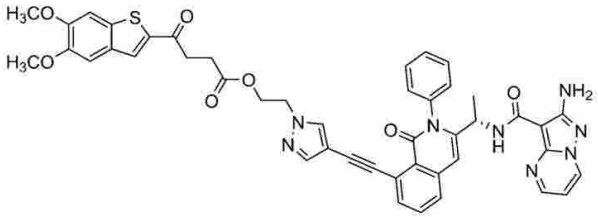
【０１１３】

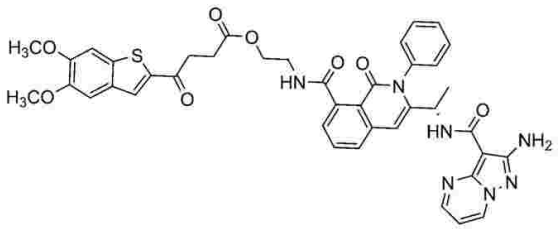
式（Ｉ）の他の化合物は、以下を含む。

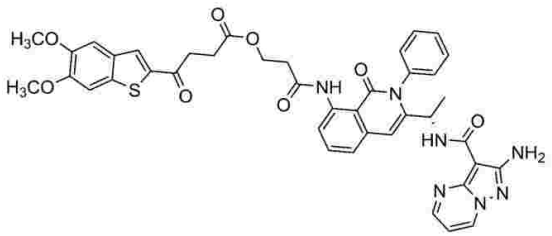
【化２６－１】

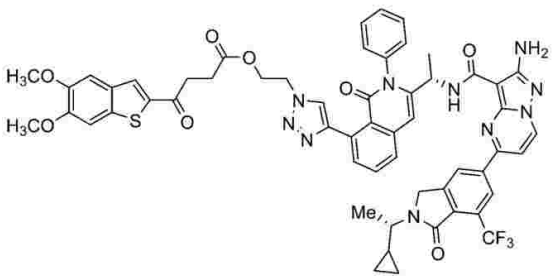




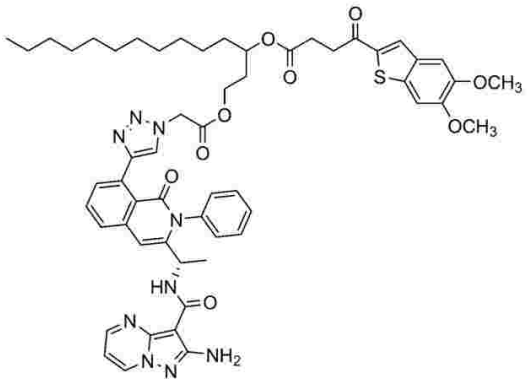


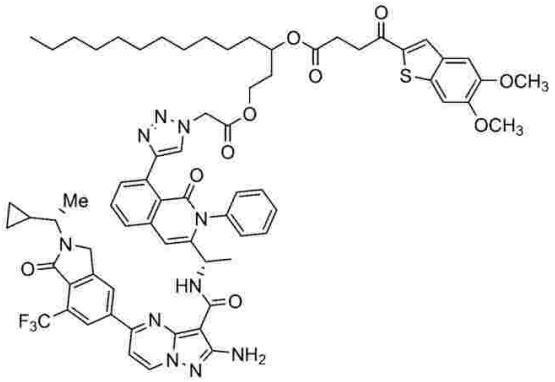


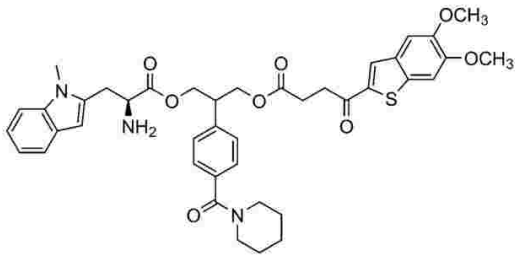


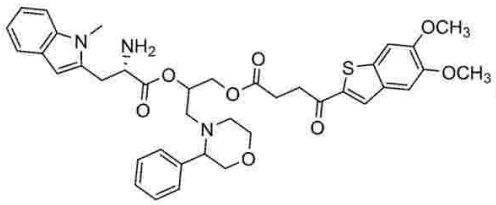


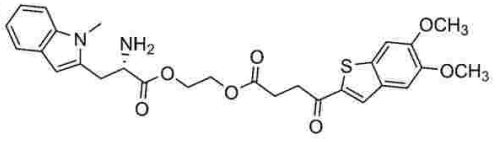
【化２６－２】

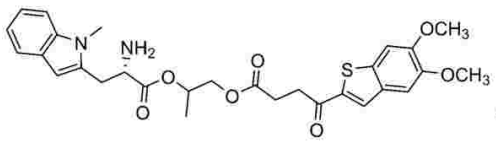


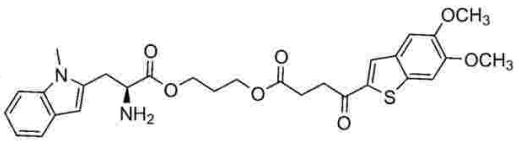




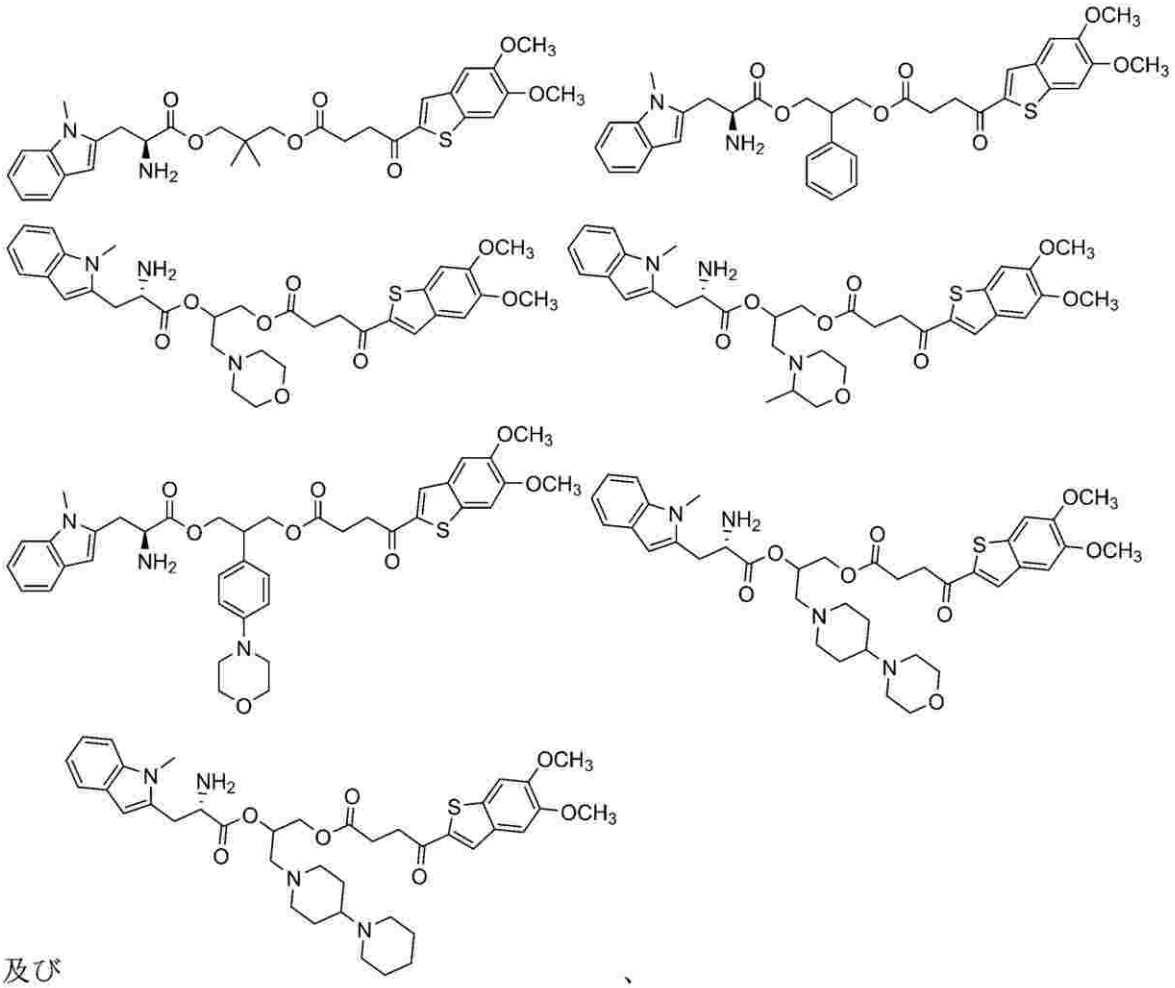








【化２６－３】



及び

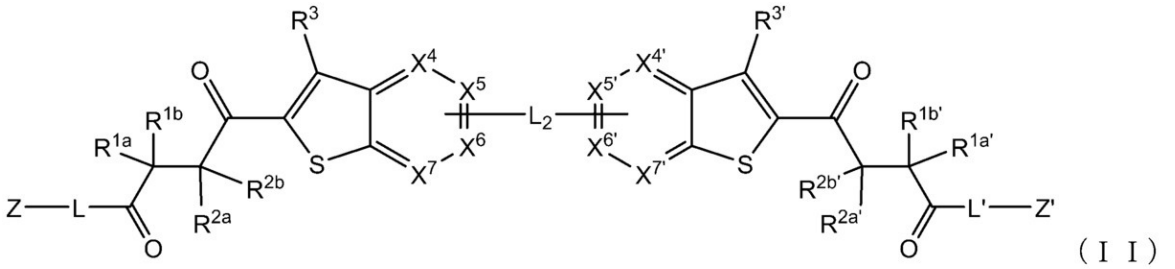
、

またはその薬学的に許容される塩である。

【０１１４】

また、式（ＩＩ）の化合物：

【化２７】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩が本明細書に開示される（式中、

R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、$R^{1a'}$、$R^{1b'}$、$R^{2a'}$、及び$R^{2b'}$は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、C_3－C_6シクロアルキル、ハロC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシC_1－C_4アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、ジC_1－C_4アルキルアミノ、及びシアノから選択され、R^{1a}及びR^{1b}、またはR^{1a}及びR^{2a}、またはR^{2a}及びR^{2b}は、任意に、それらが結合している炭素原子（複数可）と一緒に

なって、任意に置換された３～６員環を形成し；$R^{1a'}$及び$R^{1b'}$、または$R^{1a'}$及び$R^{2a'}$、または$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$は、任意に、それらが結合している炭素原子（複数可）と一緒になって、任意に置換された３～６員環を形成し、

X^4は、CR^4またはNであり、

X^5は、CR^5またはNであり、

X^6は、CR^6またはNであり、

X^7は、CR^7またはNであり、

$X^{4'}$は、$CR^{4'}$またはNであり、

$X^{5'}$は、$CR^{5'}$またはNであり、

$X^{6'}$は、$CR^{6'}$またはNであり、

$X^{7'}$は、$CR^{7'}$またはNであり、

R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、$R^{3'}$、$R^{4'}$、$R^{5'}$、$R^{6'}$、及び$R^{7'}$は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_3－C_6シクロアルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルコキシ、アミノC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、ジC_1－C_4アルキルアミノ、シアノ、－$COOR^x$、－$CON(R^y)_2$、－SO_2R^z、オリゴまたはポリエチレングリコール鎖、及び基－Y－R^8から選択され；R^4及びR^5、R^5及びR^6、またはR^6及びR^7は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された５員環または６員環を形成し；$R^{4'}$及び$R^{5'}$、$R^{5'}$及び$R^{6'}$、または$R^{6'}$及び$R^{7'}$は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に置換された５員環または６員環を形成し、

Yは、－C（O）－、－C（O）O－、－C（O）NR^v－、及び－C（O）S－から選択され、

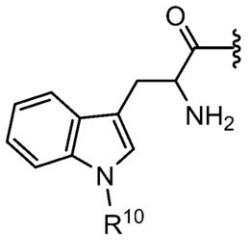
R^8は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

R^v、R^w、R^x、R^y、及びR^zは、それぞれ独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_6シクロアルキル、及びハロC_1－C_6アルキルから選択され、

L、L’、及びL^2は、それぞれ独立して、リンカーであり、

Z及びZ’は、それぞれ独立して、式（ａ）または式（ｂ）の部分である：

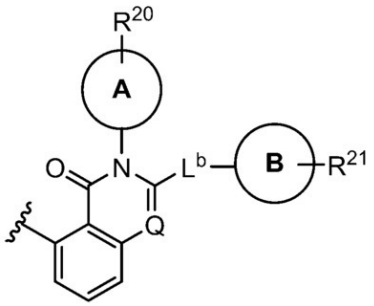
【化２８】



（ａ）

R^{10}は、水素、またはC_1－C_6アルキルであり、

【化２９】



（ｂ）

Ｑは、ＣＨまたはＮであり、

Ａは、アリール、または、独立してＮ、Ｏ、Ｓ、及びＰから選択される１、２、３、もしくは４個のヘテロ原子を有する５員もしくは６員の単環式ヘテロアリールであり、

R^{20}は、水素、ハロ、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、－OR^{a1}、－$N(R^{a2})(R^{a3})$、－SO_2R^{a4}、－$SO_2N(R^{a5})(R^{a6})$、及び－$NHSO_2R^{a7}$から選択され、R^{a1}、R^{a2}、R^{a3}、R^{a4}、R^{a5}、R^{a6}、及びR^{a7}は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、及びC_1－C_4ハロアルキルから選択され、

R^{21}は、水素及び基－L^{21}－Ｅから選択され、

L^{21}は、結合、C_1－C_2アルキレン、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－Ｃ（Ｏ）－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｓ－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、アリーレン、シクロアルキレン、ヘテロアリーレン、もしくはヘテロシクリレンであるか、または、L^{21}は、それらの基のいずれか２つの組み合わせを含み、

Ｅは、二環式ヘテロシクリルまたは二環式ヘテロアリールであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_3－C_6シクロアルキル－C_1－$_4$アルキル、C_1－C_4ハロアルキル、オキソ、－OR^{b1}、－$N(R^{b2})(R^{b3})$、－SO_2R^{b4}、－$SO_2N(R^{b5})(R^{b6})$、及び－$NHSO_2R^{b7}$から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{b1}、R^{b2}、R^{b3}、R^{b4}、R^{b5}、R^{b6}、及びR^{b7}は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、及びC_1－C_4ハロアルキルから選択され、

L^bは、－$(CR^{c1}R^{c2})_m$－G^b－であり、

R^{c1}及びR^{c2}は、独立して、水素及びC_1－C_4アルキルから選択され、

ｍは、０、１、または２であり、

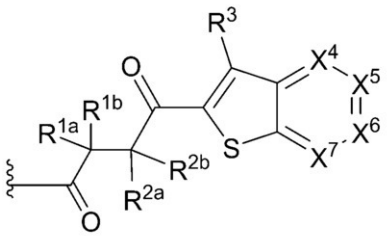
G^bは、結合、－ＮＨＣ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－Ｏ－、または－Ｓ－であり、

Ｂは、二環式ヘテロアリールまたは二環式ヘテロシクリルであり、これらのそれぞれは、独立してハロ、C_1－C_4アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_1－C_4ハロアルキル、任意に置換されたアリール、－OR^{d1}、－$N(R^{d2})(R^{d3})$、－SO_2R^{d4}、－$SO_2N(R^{d5})(R^{d6})$、及び－$NHSO_2R^{d7}$から選択される１、２、３、４、または５個の置換基で任意に置換されており、R^{d1}、R^{d2}、R^{d3}、R^{d4}、R^{d5}、R^{d6}、及びR^{d7}は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_4アルキル、及びC_1－C_4ハロアルキルから選択される）。

【０１１５】

式（Ｉ）において、基

【化３０】

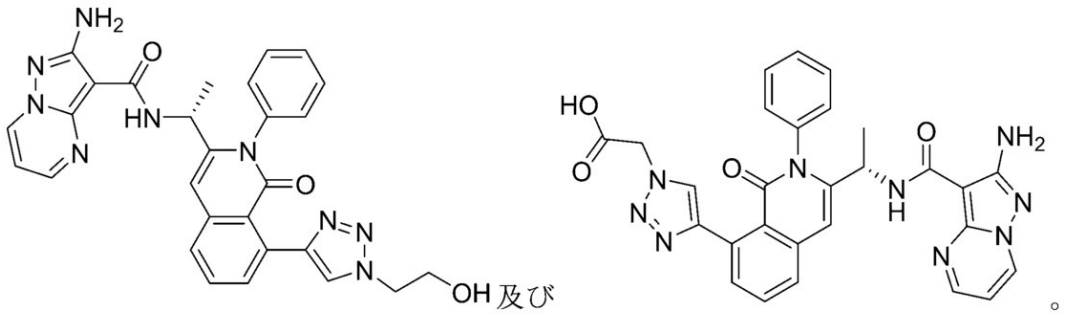


の代わりに他のＳＴＩＮＧアゴニストを含む化合物も、本開示の範囲に含まれる。他のＳＴＩＮＧアゴニストとしては、例えば、環状ジヌクレオチド（ＣＤＮ）（Ｋｒａｓｔｅｖａ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｃｈｅｍ．Ｂｉｏｌ．２０１７，１３（４），３５０－３５９；Ｂｕｒｄｅｔｔｅ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ２０１１，４７８（７３７０），５１５－５１８）、アミドベンズイミダゾール（ＡＢＺＩ）ならびにその誘導体（例えば、ｄｉＡＢＺＩ１、ｄｉＡＢＺＩ２、及びｄｉＡＢＺＩ３）（Ｒａｍａｎｊｕｌｕ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ２０１８，５６４，４３９－４４３；Ｓｏｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２１，６４（３），１６４９－１６６９）、５，６－ジメチルキサンテノン－４－酢酸（ＤＭＸＡＡ）、１０－カルボキシメチル－９－アクリダノン（ＣＭＡ）、ＳＲ－７１７（Ｃｈｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０２０，３６９（６５０６），９９３－９９９）、α－マンゴスチン（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．ＣｈｅｍＭｅｄＣｈｅｍ ２０１８，１３（１９），２０５７－２０６４）、化合物１２ｂ（２－メトキシ－５，６－ジメチルアクリジン－９（１０Ｈ）－オン；Ｈｏｕ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．２０２０，９５：１０３５５６）、化合物Ｇ１０（４－（２－クロロ－６－フルオロベンジル）－Ｎ－（フラン－２－イルメチル）－３－オキソ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］チアジン－６－カルボキサミド；Ｓａｌｉ ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｐａｔｈｏｇ．２０１５，１１（１２），ｐ．ｅ１００５３２４））、化合物Ｃ１１（Ｎ－（メチルカルバモイル）－２－フェニル－２－（（５－（ｐ－トリル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）チオ）アセトアミド；Ｇａｌｌ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｖｉｒｏｌ．２０１８，９２（６））、（５ａ’Ｓ，１０ａ’Ｒ）－５ａ’，６’－ジヒドロ－３’Ｈ，５’Ｈ－ジスピロ［インデン－２，２’－ジチアゾロ［３，２－ａ：３’，４’－ｄ］ピラジン－８’，２’’－インデン］－１，１’’，３，３’’，５’，１０’（１０ａ’Ｈ）－ヘキサオン（ＤＳＤＰ；Ｌｉｕ ｅｔ ａｌ．Ａｎｔｉｖｉｒａｌ Ｒｅｓ．２０１７、１４７、３７－４６）、ならびにＡＤＵ－Ｓ１００、ＭＫ－１５４、ＭＫ－２１１８、ＢＭＳ－９８６３０１、ＧＳＫ－３７４５４１７、ＳＢ－１１２８５、及びＩＭＳＡ－１０１などの他の化合物が挙げられる。ＳＴＩＮＧアゴニストは、例えば、Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０２０，６３（８），３７８５－３８１６についても開示される。

【０１１６】

（例えば、実施例における）本明細書に開示の特定の化合物は、追加の単一機能または二重機能活性（例えば、ＰＩ３Ｋ阻害薬としての活性または二重機能ＰＩ３Ｋ－ＩＤＯ化合物としての活性）を有してもよい。例えば、本明細書の実施例において中間体として調製される特定の化合物は、ＰＩ３Ｋ阻害薬としての個別の活性を有し、これは、以下の化合物を含むが、これらに限定されない：

【化３１】



本開示は、また、そのような化合物を、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物、及びその使用方法と共に包含することが意図される。

【０１１７】

化合物は、不斉中心またはキラル中心が存在する立体異性体として存在し得る。立体異性体は、キラル炭素原子の周りの置換基の配置に応じて、「Ｒ」または「Ｓ」である。本明細書で使用される「Ｒ」及び「Ｓ」という用語は、以下で定義される配置である：ＩＵＰＡＣ １９７４ Ｒｅｃｏｍｍｅｎｄａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｓｅｃｔｉｏｎ Ｅ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，ｉｎ Ｐｕｒｅ Ａｐｐｌ．Ｃｈｅｍ．，１９７６，４５：１３－３０。本開示は、様々な立体異性体及びそれらの混合物を企図しており、これらは、本開示の範囲内に具体的に含まれる。立体異性体は、エナンチオマー及びジアステレオマー、ならびにエナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物を含む。化合物の個々の立体異性体は、不斉中心またはキラル中心を含有する市販の出発物質から合成的に調製されても、ラセミ混合物を調製し、その後、当業者らに周知の分割方法に従って調製され得る。これらの分割法は、以下で例示される：（１）エナンチオマー混合物をキラル補助剤に結合させること、得られたジアステレオマー混合物を再結晶もしくはクロマトグラフィーで分離すること、及び、任意に、以下に記載の補助剤から光学的に純粋な生成物を遊離させること：Ｆｕｒｎｉｓｓ，Ｈａｎｎａｆｏｒｄ，Ｓｍｉｔｈ，ａｎｄ Ｔａｔｃｈｅｌｌ，“Ｖｏｇｅｌ’ｓ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ（１９８９），Ｌｏｎｇｍａｎ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ ＆ Ｔｅｃｈｎｉｃａｌ，Ｅｓｓｅｘ ＣＭ２０ ２ＪＥ，Ｅｎｇｌａｎｄ（もしくはそれより新しいバージョン）、または、（２）光学エナンチオマーの混合物をキラルクロマトグラフィーカラムで直接分離すること、または、（３）分別再結晶法。

【０１１８】

化合物は、互変異性型及び幾何異性型を有し得ること、ならびに、これらも本開示の実施形態を構成することを理解すべきである。

【０１１９】

本開示は、１つ以上の原子が、自然界に通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子で置換されているという事実を除いて、式（Ｉ）に記載されたものと同一である同位体標識化合物も含む。同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩素の同位体（例えば、限定されないが、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ）が挙げられるが、これらに限定されない。より重い同位体（例えば、重水素、例えば、^{2}Ｈ）で置換すると、代謝安定性の向上、例えば、ｉｎ ｖｉｖｏ半減期の延長、または投薬量の必要量の減少がもたらされる特定の治療上の利点が得られ得、従って、状況次第で好ましいことがある。医療用画像診断及び陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）研究のために、化合物に陽電子放出同位体が組み込まれ得る。式（Ｉ）の化合物に組み込むことができる好適な陽電子放出同位体は、^{11}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、及び^{18}Ｆである。式（Ｉ）の同位体

標識化合物は、一般に、当業者らに既知の従来の手法により、または非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例に記載されるものと類似のプロセスにより調製することができる。

【０１２０】

開示された化合物は、薬学的に許容される塩として存在し得る。「薬学的に許容される塩」という用語は、水溶性または油溶性または分散可能であり、過度の毒性、刺激、及びアレルギー応答のない障害の処置に適しており、合理的な利益／リスク比に見合っており、意図された用途に有効である、化合物の塩または両性イオンを指す。塩は、化合物の最終的な単離及び精製中に調製しても、化合物のアミノ基を好適な酸と反応させることにより別々に調製してもよい。例えば、化合物は、好適な溶媒（例えば、限定されないが、メタノール及び水）に溶解させて、少なくとも１当量の塩酸などの酸で処理され得る。得られた塩は、沈殿し、濾過により単離され、減圧下で乾燥され得る。あるいは、溶媒及び過剰の酸を減圧下で除去して、塩を提供してもよい。代表的な塩としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、二グルコン酸塩、グリセロリン酸、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、イセチオン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などが挙げられる。化合物のアミノ基は、また、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ラウリル、ミリスチル、ステアリルなどのアルキル塩化物、アルキル臭化物及びアルキルヨウ化物で四級化され得る。

【０１２１】

塩基付加塩は、開示された化合物の最終的な単離及び精製中に、金属陽イオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、またはアルミニウム）の好適な塩基（例えば、水酸化物、炭酸塩、もしくは重炭酸塩）または有機一級アミン、二級アミン、もしくは三級アミンとのカルボキシル基の反応により調製され得る。メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジエチルアミン、エチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン、Ｎ－メチルピペリジン、Ｎ－メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルフェネチルアミン、１－エフェナミン及びＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペリジン、ピペラジンなどに由来するような四級アミン塩を調製することができる。

【０１２２】

化合物は、実施例で示された方法を含む様々な方法に従って合成され得る。個別のそれぞれのステップの反応条件及び反応時間は、用いられる特定の反応物と、使用される反応物に存在する置換基に応じて変動する可能性がある。具体的な手順は、実施例セクションで提供される。反応は、例えば、残渣から溶媒を除去することにより、従来の方法で後処理し、さらに、当該技術分野で一般に既知の方法論（例えば、限定されないが、結晶化、蒸留、抽出、粉砕、及びクロマトグラフィー）に従って精製することができる。別途記載のない限り、出発物質及び試薬は、市販されているか、または化学文献に記載されている方法を使用して、市販の物質から当業者が調製することができる。出発物質は、市販されていない場合、標準的な有機化学手法、既知の構造的に類似した化合物の合成に類似した手法、または上記のスキームもしくは合成例のセクションに記載の手順に類似した手法、から選択される手順で調製することができる。

【０１２３】

通常の実験（例えば、反応条件、試薬、及び合成経路の順番の適切な操作、反応条件と適合性のない任意の化学官能基の保護、ならびに方法の反応順序の好適な時点での脱保護

）が本開示の範囲に含まれる。好適な保護基、及びそのような好適な保護基を使用して様々な置換基を保護及び脱保護する方法は、当業者らに周知であり；この例は、以下に見出すことができる：ＰＧＭ Ｗｕｔｓ ａｎｄ ＴＷ Ｇｒｅｅｎｅ，ｉｎ Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ ｂｏｏｋ ｔｉｔｌｅｄ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（４ｔｈ ｅｄ．），Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，ＮＹ（２００６）（全体が参照により本明細書に組み込まれる）。本開示の化合物の合成は、上述の合成スキーム及び特定の実施例に記載された方法と同様の方法により達成することができる。

【０１２４】

開示された化合物の光学活性形態は、必要な場合、光学活性出発物質（例えば、好適な反応ステップの不斉誘導により調製）を使用して、本明細書に記載の手順の１つを実行することにより、または、標準的な手順（例えば、クロマトグラフィー分離、再結晶化、もしくは酵素分割）を使用して、化合物もしくは中間体の立体異性体の混合物を分割することにより得ることができる。

【０１２５】

同様に、化合物の純粋な幾何異性体が必要な場合、出発物質として純粋な幾何異性体を使用して上記の手順の１つを実行するか、またはクロマトグラフィー分離などの標準的な手順を使用して化合物の幾何異性体または中間体の混合物を分割することにより得ることができる。

【０１２６】

記載されている合成スキーム及び特定の実施例は、例示的なものであり、添付の特許請求の範囲で定義されるような本開示の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないことを理解することができる。合成方法及び特定の実施例の全ての代替物、修正物、及び同等物は、特許請求の範囲に含まれる。

【０１２７】

３．組成物

開示された化合物は、対象（例えば、患者、これは、ヒトまたは非ヒトであってよい）への投与に適し得る組成物に組み込まれ得る。

【０１２８】

ａ．医薬組成物

開示された化合物は、薬学的に許容される組成物に組み込まれ得る。医薬組成物は、「治療的有効量」または「予防的有効量」の化合物（複数可）を含んでもよい。「治療的有効量」は、望ましい治療結果を達成するために必要な投薬量及び期間で有効な量を指す。組成物の治療的有効量は、当業者が決定し得、個体の病状、年齢、性別、及び体重、ならびに個体において所望の応答を誘発する組成物の能力などの要因に応じて変動し得る。治療的有効量は、また、本発明の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）の毒性または有害作用が治療上有益な効果を上回る量である。「予防的有効量」は、望ましい予防結果を達成するために必要な投薬量及び期間で有効な量を指す。通常、予防用量が、初期の病期の前または初期の病期に、対象に使用されるので、予防的有効量は、治療的有効量よりも少なくなるであろう。

【０１２９】

医薬組成物及び製剤は、薬学的に許容される担体を含んでもよい。本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、非毒性、不活性の固体、半固体もしくは液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料、界面活性剤、シクロデキストリン、または任意の種類の製剤補助剤を意味する。薬学的に許容される担体として機能し得る物質のいくつかの例は、糖類（例えば、限定されないが、ラクトース、グルコース、及びスクロース）；デンプン（例えば、限定されないが、コーンスターチ及びジャガイモデンプン）；セルロース及びその誘導体（例えば、限定されないが、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及びセルロースアセタート）；トラガカント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、限定されないが、カカオバター及び坐薬用ワックス）；油類（

例えば、限定されないが、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）；界面活性剤（例えば、限定されないが、クレモフォールＥＬ、クレモフォールＲＨ６０、ソルトールＨＳ１５、及びポリソルベート８０）；シクロデキストリン（例えば、限定されないが、アルファ－ＣＤ、ベータ－ＣＤ、ガンマ－ＣＤ、ＨＰ－ベータ－ＣＤ、ＳＢＥ－ベータ－ＣＤ）；グリコール（例えば、限定されないが、プロピレングリコール）；エステル（例えば、限定されないが、エチルオレアート及びエチルラウラート）；寒天；緩衝剤（例えば、限定されないが、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱性物質不含水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール、及びリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性の適合性潤滑剤（例えば、限定されないが、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、防腐剤、ならびに抗酸化剤は、また、製剤者の判断により、組成物中に存在し得る。

【０１３０】

開示された化合物が投与される経路及び組成物の形態により、使用されるべき担体の種類が決定されることになる。組成物は、例えば、全身投与（例えば、経口、直腸内、経鼻、舌下、口内、インプラント、もしくは非経口注射）または局所投与（例えば、経皮、経肺、経鼻、耳、眼内、リポソーム送達系、もしくはイオントフォレシス）に適した様々な形態であってよい。いくつかの実施形態では、組成物は、経口投与用である。

【０１３１】

全身投与用の担体は、通常、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、香味料、甘味料、抗酸化剤、防腐剤、流動促進剤、溶媒、懸濁剤、湿潤剤、界面活性剤、シクロデキストリン、それらの組み合わせなどのうちの少なくとも１つを含む。全ての担体は、組成物中で任意である。

【０１３２】

好適な希釈剤としては、糖（例えば、グルコース、ラクトース、デキストロース、及びスクロース）；ジオール（例えば、プロピレングリコール）；炭酸カルシウム；炭酸ナトリウム；糖アルコール（例えば、グリセリン、マンニトール、及びソルビトール）が挙げられる。全身または局所用組成物中の希釈剤（複数可）の量は、通常、約５０～約９０％である。

【０１３３】

好適な潤滑剤としては、シリカ、タルク、ステアリン酸ならびにそのマグネシウム塩及びカルシウム塩、硫酸カルシウム；ならびに液体潤滑剤（例えば、ポリエチレングリコール、ならびに植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びテオブロマ油））が挙げられる。全身用または局所用組成物中の潤滑剤（複数可）の量は、通常、約５～約１０％である。

【０１３４】

好適な結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム；デンプン（例えば、コーンスターチ及びジャガイモデンプン）；ゼラチン；トラガカント；ならびにセルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、微結晶セルロース、及びカルボキシメチルセルロースナトリウム）が挙げられる。全身組成物中の結合剤（複数可）の量は、通常は、約５～約５０％である。

【０１３５】

好適な崩壊剤としては、寒天、アルギン酸及びそのナトリウム塩、発泡性混合物、クロスカルメロース、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、クレイ、及びイオン交換樹脂が挙げられる。全身用または局所用組成物中の崩壊剤（複数可）の量は、通常、約０．１～約１０％である。

【０１３６】

好適な着色剤としては、ＦＤ＆Ｃ染料などの着色剤が挙げられる。使用される場合、全身または局所用組成物中の着色剤の量は、通常、約０．００５～約０．１％である。

【０１３７】
好適な香味料としては、メントール、ペパーミント、及びフルーツフレーバーが挙げられる。全身または局所用組成物中に使用される香味料（複数可）の量は、通常、約０．１～約１．０％である。
【０１３８】
好適な甘味料としては、アスパルテーム及びサッカリンが挙げられる。全身用または局所用組成物中の甘味料（複数可）の量は、通常、約０．００１～約１％である。
【０１３９】
好適な抗酸化剤としては、ブチル化ヒドロキシアニソール（「ＢＨＡ」）、ブチル化ヒドロキシトルエン（「ＢＨＴ」）、及びビタミンＥが挙げられる。全身用または局所用組成物中の抗酸化物質（複数可）の量は、通常、約０．１～約５％である。
【０１４０】
好適な防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベン、及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。全身用または局所用組成物中の防腐剤（複数可）の量は、通常、約０．０１～約５％である。
【０１４１】
好適な流動促進剤としては、二酸化ケイ素が挙げられる。全身または局所用組成物中の滑剤（複数可）の量は、通常、約１～約５％である。
【０１４２】
好適な溶媒としては、水、等張食塩水、オレイン酸エチル、グリセリン、ヒドロキシル化ヒマシ油、アルコール（例えば、エタノール）、ジメチルスルホキシド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ジメチルアセトアミド、及びリン酸（または他の好適な緩衝液）が挙げられる。全身または局所用組成物中の溶媒（複数可）の量は、通常、約０～約１００％である。
【０１４３】
好適な懸濁剤としては、ＡＶＩＣＥＬＲＣ－５９１（ペンシルバニア州フィラデルフィアのＦＭＣ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ製）及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。全身または局所用組成物中の懸濁剤（複数可）の量は、通常、約１～約８％である。
【０１４４】
好適な界面活性剤としては、レシチン、ポリソルベート８０、及びラウリル硫酸ナトリウム、ならびにＴＷＥＥＮＳ（デラウェア州ウィルミントンのＡｔｌａｓ　Ｐｏｗｄｅｒ　Ｃｏｍｐａｎｙ製）が挙げられる。好適な界面活性剤としては、以下に開示されるものが挙げられる：Ｃ．Ｔ．Ｆ．Ａ．Ｃｏｓｍｅｔｉｃ　Ｉｎｇｒｅｄｉｅｎｔ　Ｈａｎｄｂｏｏｋ，１９９２，ｐｐ．５８７－５９２；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１５ｔｈ　Ｅｄ．１９７５，ｐｐ．３３５－３３７；及びＭｃＣｕｔｃｈｅｏｎ’ｓ　Ｖｏｌｕｍｅ　１，Ｅｍｕｌｓｉｆｉｅｒｓ　＆　Ｄｅｔｅｒｇｅｎｔｓ，１９９４，Ｎｏｒｔｈ　Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｐｐ．２３６－２３９。全身用または局所用組成物中の界面活性剤（複数可）の量は、通常、約０．１％～約５％である。
【０１４５】
好適なシクロデキストリンとしては、アルファ－ＣＤ、ベータ－ＣＤ、ガンマ－ＣＤ、ヒドロキシプロピルベータデックス（ＨＰ－ベータ－ＣＤ）、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリン（ＳＢＥ－ベータ－ＣＤ）が挙げられる。全身用または局所用組成物中のシクロデキストリンの量は、通常、約０％～約４０％である。
【０１４６】
全身組成物中の構成成分の量は、調製される全身組成物の種類に応じて変動し得るが、一般に、全身組成物は、０．０１％～５０％の活性化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）及び５０％～９９．９９％の１つ以上の担体を含む。非経口投与用の組成物は、通常、０．１％～１０％の有効成分と、９０％～９９．９％の担体（例えば、希釈剤及び溶媒）を含む。

【０１４７】
経口投与用の組成物は、様々な剤形を有し得る。例えば、固形は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、及びバルク粉末を含む。これらの経口剤形は、安全且つ有効な量、通常、少なくとも約５％、より具体的には、約２５％～約５０％の有効成分を含む。経口投薬組成物は、約５０％～約９５％、より具体的には、約５０％～約７５％の担体を含む。
【０１４８】
錠剤は、圧縮錠、粉薬錠剤、腸溶錠、糖衣錠、フィルムコーティング錠、または多重圧縮錠であり得る。錠剤は、通常、有効構成成分ならびに担体（例えば、希釈剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、着色剤、香味料、甘味料、流動促進剤、及びそれらの組み合わせから選択される成分）を含む。具体的な希釈剤としては、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース、及びセルロースが挙げられる。具体的な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、及びスクロースが挙げられる。具体的な崩壊剤としては、アルギン酸及びクロスカルメロースが挙げられる。具体的な潤滑剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及びタルクが挙げられる。特定の着色剤は、外観のために添加することができるＦＤ＆Ｃ染料である。チュアブル錠は、好ましくは、甘味料（例えば、アスパルテーム及びサッカリン）もしくは香味料（例えば、メントール、ペパーミント、フルーツフレーバー）、またはそれらの組み合わせを含有する。
【０１４９】
カプセル（例えば、インプラント、徐放性製剤、及び持続放出製剤）は、通常、ゼラチンを含むカプセル内に、活性化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）と、上で開示された１つ以上の希釈剤を含む担体とを含む。顆粒は、通常、開示された化合物、好ましくは、流動特性を改善するための流動促進剤（例えば、二酸化ケイ素）を含む。インプラントは、生分解性タイプまたは非生分解性タイプのものであり得る。
【０１５０】
経口組成物用の担体の成分の選択は、味、コスト、及び貯蔵性などの２次的な考慮事項により決定されるが、これらは、本発明の目的にとって重要ではない。
【０１５１】
固体組成物は、通常、ｐＨまたは時間依存性コーティングを用いて、従来の方法でコーティングされ得る、開示された化合物が、所望の適用の近傍の胃腸管内で、または所望の作用を延長するために様々な時点及び時間に放出される。コーティングは、通常、セルロースアセタートフタラート、ポリビニルアセタートフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、エチルセルロース、ＥＵＤＲＡＧＩＴ（登録商標）コーティング（Ｅｖｏｎｉｋ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ（独国エッセン）から入手可能）、ワックス、及びシェラックからなる群より選択される１つ以上の構成成分を含む。
【０１５２】
経口投与用の組成物は、液体の形態をとり得る。例えば、好適な液体形態としては、水溶液、エマルション、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成された溶液、非発泡性顆粒から再構成された懸濁液、発泡性顆粒から再構成された発泡性調製物、エリキシル剤、チンキ剤、シロップなどが挙げられる。液体の経口投与組成物は、通常、開示された化合物ならびに担体（つまり、希釈剤、着色剤、香味料、甘味料、防腐剤、溶媒、懸濁剤、及び界面活性剤から選択される担体）を含む。経口用液体組成物は、好ましくは、着色剤、香味料、及び甘味料から選択される１つ以上の成分を含む。
【０１５３】
対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物は、舌下、口内、及び経鼻剤形を含む。そのような組成物は、通常、可溶性充填剤（例えば、スクロース、ソルビトール、及びマンニトールを含む希釈剤）ならびに結合剤（例えば、アカシア、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース）のうちの１つ以上を含む。そのような組成物は、さらに、潤滑剤、着色剤、香味料、甘味料、抗酸化剤、及び流動促進剤を含んでもよい。
【０１５４】

開示された化合物を、局所的に投与することができる。皮膚に局所的に塗布することができる局所用組成物は、固体、溶液、油、クリーム、軟膏、ジェル、ローション、シャンプー、洗い流し型ヘアコンディショナー、ミルク、洗浄剤、保湿剤、スプレー、皮膚パッチなどを含む、任意の形態をとり得る。局所用組成物は、開示された化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物）及び担体を含む。局所用組成物の担体は、好ましくは、化合物の皮膚への浸透を助ける。担体は、さらに、１つ以上の任意の構成成分を含んでもよい。

【０１５５】

開示された化合物と組み合わせて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与のための組成物の実用的な量を提供するのに十分である。本発明の方法に有用な剤形を製造するための手法及び組成物は、以下の参考文献に記載されている：Ｍｏｄｅｒｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ，Ｃｈａｐｔｅｒｓ ９ ａｎｄ １０，Ｂａｎｋｅｒ & Ｒｈｏｄｅｓ，ｅｄｓ．（１９７９）；Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ（１９８１）；及びＡｎｓｅｌ，Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，２ｎｄ Ｅｄ．，（１９７６）。

【０１５６】

担体は、単一の成分または２つ以上の成分の組み合わせを含んでもよい。局所用組成物では、担体は、局所用担体を含む。好適な局所用担体としては、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、単官能アルコール、対称アルコール、アロエベラジェル、アラントイン、グリセリン、ビタミンＡ及びＥオイル、鉱油、プロピレングリコール、ＰＰＧ－２ミリスチルプロピオナート、ジメチルイソソルビド、ヒマシ油、それらの組み合わせなどから選択される１つ以上の成分が挙げられる。より具体的には、皮膚適用のための担体としては、プロピレングリコール、ジメチルイソソルビド、及び水が挙げられ、さらに具体的には、リン酸緩衝生理食塩水、等張水、脱イオン水、単官能アルコール、及び対称アルコールが挙げられる。

【０１５７】

局所用組成物の担体は、さらに、皮膚軟化剤、噴射剤、溶媒、保湿剤、増粘剤、粉末、香料、顔料、及び防腐剤から選択される１つ以上の成分を含んでもよく、これらは全て任意である。

【０１５８】

好適な皮膚軟化剤としては、以下が挙げられる：ステアリルアルコール、グリセリルモノリシノレアート、グリセリルモノステアラート、プロパン－１，２－ジオール、ブタン－１，３－ジオール、ミンク油、セチルアルコール、イソプロピルイソステアラート、ステアリン酸、イソブチルパルミタート、イソセチルステアラート、オレイルアルコール、イソプロピルラウラート、ヘキシルラウラート、デシルオレアート、オクタデカン－２－オール、イソセチルアルコール、セチルパルミタート、ジ－ｎ－ブチルセバケート、イソプロピルミリスタート、イソプロピルパルミタート、イソプロピルステアラート、ブチルステアラート、ポリエチレングリコール、トリエチレングリコール、ラノリン、ゴマ油、ココナッツ油、落花生油、ヒマシ油、アセチル化ラノリンアルコール、石油、鉱油、ブチルミリスタート、イソステアリン酸、パルミチン酸酸、イソプロピルリノラート、ラウリルラクタート、ミリスチルラクタート、デシルオレアート、ミリスチルミリスタート、及びそれらの組み合わせ。皮膚用の特定の皮膚軟化剤は、ステアリルアルコール及びポリジメチルシロキサンを含む。皮膚ベースの局所用組成物中の皮膚軟化剤（複数可）の量は、通常、約５％～約９５％である。

【０１５９】

好適な噴射剤としては、プロパン、ブタン、イソブタン、ジメチルエーテル、二酸化炭素、亜酸化窒素、及びそれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の噴射剤（複数可）の量は、通常、約０％～約９５％である。

【０１６０】

好適な溶媒としては、水、エチルアルコール、塩化メチレン、イソプロパノール、ヒマ

シ油、エチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。具体的な溶媒としては、エチルアルコール及びホモトピックアルコールが挙げられる。局所用組成物中の溶媒（複数可）の量は、通常、約０％～約９５％である。

【０１６１】

好適な保湿剤としては、グリセリン、ソルビトール、２－ピロリドン－５－カルボン酸ナトリウム、可溶性コラーゲン、ジブチルフタラート、ゼラチン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。具体的な保湿剤としては、グリセリンが挙げられる。局所用組成物中の保湿剤（複数可）の量は、通常、０％～９５％である。

【０１６２】

局所用組成物中の増粘剤（複数可）の量は、通常、約０％～約９５％である。

【０１６３】

好適な粉末としては、ベータシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、チョーク、タルク、フラー土、カオリン、デンプン、ガム、コロイド状二酸化ケイ素、ポリアクリル酸ナトリウム、テトラアルキルアンモニウムスメクタイト、トリアルキルアリールアンモニウムスメクタイト、化学修飾マグネシウムアルミニウムケイ酸塩、有機修飾モンモリロナイトクレイ、水和アルミニウムケイ酸塩、フュームドシリカ、カルボキシビニルポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチレングリコールモノステアラート、及びそれらの組み合わせが挙げられる。局所用組成物中の粉末（複数可）の量は、通常、０％～９５％である。

【０１６４】

局所用組成物中の香料の量は、通常、約０％～約０．５％、特に、約０．００１％～約０．１％である。

【０１６５】

好適なｐＨ調整添加剤としては、局所用医薬組成物のｐＨを調整するのに十分な量のＨＣｌまたはＮａＯＨが挙げられる。

【０１６６】

ｂ．アルブミン組成物

本開示は、さらに、アルブミンナノ粒子を含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、アルブミンナノ粒子を含む組成物に組み込まれる。アルブミンナノ粒子組成物及び製剤は、上述のように、薬学的に許容される担体も含んでもよい。

【０１６７】

アルブミンは、哺乳動物に最も多く含まれる血漿タンパク質を含み、多数且つ多様な哺乳動物のアルブミンは、生化学的方法及び／または配列情報で特徴付けられている。任意の天然、合成、または操作アルブミンが、本明細書に記載のナノ粒子組成物との関連で使用され得る。いくつかの実施形態では、アルブミンは、ヒト血清アルブミンである。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、アルブミンナノ粒子は、さらに、１つ以上の細胞標的化エピトープを含む。いくつかの実施形態では、エピトープは、アルブミンに共有結合しているか、または直接コンジュゲートされている。いくつかの実施形態では、エピトープは、アルブミンに架橋されている。選択された実施形態では、アルブミンナノ粒子は、さらに、１つ以上の免疫細胞エピトープ（例えば、Ｂ細胞及びＴ細胞エピトープ）を含む。１つ以上の免疫細胞抗原は、リンパ系への標的化を促進し得る。選択された実施形態では、アルブミンナノ粒子は、さらに、微生物因子（例えば、*Clostridioides difficile*、*Bacillus anthracis*、*clostridium botulinum*、*Helicobacter pylori*、*Rotavirus sp.*、*Coronaviridae*）由来の１つ以上のエピトープを含む。

【０１６９】

ｃ．親油性製剤

いくつかの実施形態では、本明細書に開示の化合物は、リポソーム、脂質ナノ粒子、ミセルなどを含む親油性組成物に組み込まれる。いくつかの実施形態では、開示された化合物は、リポソーム、脂質ナノ粒子、またはミセル内にカプセル化される。製剤は、上記のように、薬学的に許容される担体も含んでもよい。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、１つ以上の小胞形成脂質を含む親油性組成物に組み込まれる。親油性組成物の製造方法は、例えば、脂質膜水和（任意に超音波処理もしくは押し出しと組み合わせる）、溶媒蒸発（例えば、エタノール注入、エーテル注入、もしくは逆相蒸発）、溶媒拡散法、高温均質化プロセス、洗剤除去法、またはそれらの組み合わせを含む。開示された化合物は、小胞の形成前（受動的負荷）または小胞の形成後（能動的負荷）に脂質（複数可）と組み合わせることができる。親油性組成物は、ｉｎ　ｖｉｖｏでの循環時間を延長し、化合物の安定性を高め、血流中での分解を防ぎ得る。親油性組成物は、肺、乳房、膵臓、及び脾臓内での化合物の分布を増加させ得る。

【０１７１】

天然もしくは合成の小胞形成脂質、またはそれらの組み合わせを使用することができる。１つ以上の小胞形成脂質は、二脂肪族鎖脂質（例えば、リン脂質）；ジグリセリド；二脂肪族糖脂質；単一脂質（例えば、スフィンゴミエリンもしくはスフィンゴ糖脂質）；ステロイド脂質；親水性ポリマー誘導体化脂質；またはそれらの混合物から選択され得る。

【０１７２】

本開示の親油性組成物は、１つ以上のカチオン性及び／もしくはイオン化可能な脂質、リン脂質、中性もしくは非カチオン性脂質、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）脂質コンジュゲート、ならびに／またはステロールを含んでもよい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、カチオン性脂質及び／またはイオン化可能な脂質、中性または非カチオン性脂質、及びコレステロールを含む。

【０１７３】

カチオン性脂質及び／またはイオン化可能な脂質は、例えば、容易にプロトン化することができ、ｐＫａ値がｐＨ５～８であるので、生理学的ｐＨで正電荷または部分正電荷を有し得るアミン含有脂質を含む。カチオン性脂質の極性頭部基は、好ましくは、アミン誘導体、例えば、一級アミン、二級アミン、及び／もしくは三級アミン、四級アンモニウム、アミンの様々な組み合わせ、アミジニウム塩、またはグアニジン及び／もしくはイミダゾール基、ならびにピリジニウム、ピペラジン、ならびにアミノ酸頭部基（例えば、リジン、アルギニン、オルニチン、及び／またはトリプトファン）を含む。カチオン性脂質は、以下を含むが、これらに限定されない：１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－エチルホスホコリン（ＤＭＥＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＯＴＭＡ）及び／もしくは１，２－ジオレオイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＯＴＡＰ）、１，２－ジミリストイル－３－トリメチルアンモニウムプロパン（ＤＭＴＡＰ）、２，３－ジ（テトラデコキシ）プロピル－（２－ヒドロキシエチル）ジメチルアザニウム臭化物（ＤＭＲＩＥ）、ジドデシル（ジメチル）アンモニウム臭化物（ＤＤＡＢ）、１，２－ジオレイルオキシプロピル－３－ジメチルヒドロキシエチルアンモニウム臭化物（ＤＯＲＩＥ）、３β－［Ｎ－（Ｎ，Ｎ′－ジメチルアミノエタン）カルバモイル］コレステロール（ＤＣ－Ｃｈｏｌ）、またはジオレイルエーテルホスファチジルコリン（ＤＯＥＰＣ）。イオン化脂質は、１，２－ジオレイルオキシ－３－ジメチルアミノプロパン（ＤＯＤＭＡ）を含むが、これに限定されない。

【０１７４】

いくつかの実施形態では、親油性組成物は、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）－脂質コンジュゲートを含む。ＰＥＧ－脂質コンジュゲートは、ＰＥＧ修飾ホスファチジルエタノールアミン、ＰＥＧ修飾ホスファチジン酸、ＰＥＧ修飾セラミド、ＰＥＧ修飾ジアルキルアミン、ＰＥＧ修飾ジアシルグリセロール、ＰＥＧ修飾ジアルキルグリセロール、及びそれらの混合物を含んでもよいが、これらに限定されない。例えば、ＰＥＧ脂質は、ＰＥ

Ｇ－ＤＭＧ（１，２－ジミリストイル－ｒａｃ－グリセロ－３－メトキシポリエチレングリコール）、ＰＥＧ－ｃ－ＤＯＭＧ（Ｒ－３－［（ω－メトキシポリ（エチレングリコール）２０００）カルバモイル）］－１，２－ジミリスチルオキシプロピル－３－アミン）、ＰＥＧ－ＤＭＡ（ＰＥＧ－ジメタクリラート）、ＰＥＧ－ＤＬＰＥ（１，２－ジドデカノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－ＰＥＧ）、ＰＥＧ－ＤＭＰＥ（ＰＥＧ－１，２－ジミリストイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン）、ＰＥＧ－ＤＰＰＣ（ＰＥＧ－ジパルミトイルホスファチジルコリン）、ＰＥＧ－Ｎ，Ｎ－ジ（テトラデシル）アセトアミド、またはＰＥＧ－ＤＳＰＥ（１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン－ポリ（エチレングリコール））脂質であってよい。いくつかの実施形態では、脂質ナノ粒子は、ＰＥＧ－ＤＭＧ及び／またはＰＥＧ－Ｎ，Ｎ－ジ（テトラデシル）アセトアミドを含む。

【０１７５】

ステロールは、コレステロール、フェコステロール、エルゴステロール、カンペステロール、シトステロール、スティグマステロール、ブラシカステロール、またはステロールエステル（例えば、コレステリルヘミスクシナート、コレステリルスルファート）、もしくはコレステロールの任意の他の誘導体を含んでもよい。

【０１７６】

中性または非カチオン性脂質は、１つ以上のリン脂質を含んでもよい。リン脂質は、リン脂質部分及び１つ以上の脂肪酸部分を含む。リン脂質部分は、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸、２－リゾホスファチジルコリン、及びスフィンゴミエリンを含んでもよいが、これらに限定されない。脂肪酸部分は、ラウリン酸、ミリスチン酸、ミリストレイン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、α－リノレン酸、エルカ酸、フィタン酸、アラキジン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸、ベヘン酸、ドコサペンタエン酸、及びドコサヘキサエン酸を含んでもよいが、これらに限定されない。

【０１７７】

組成物に使用するのに適したリン脂質としては、以下に挙げられ得るが、これらに限定されない：ホスファチジルグリセロール（ＰＧ）、（例えば、ジミリストイルホスファチジルグリセロール（ＤＭＰＧ）及び１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホ－ｒａｃ－（１－グリセロール）ナトリウム塩（ＤＯＰＧ））；ホスファチジルコリン（ＰＣ）（例えば、卵黄ホスファチジルコリン、ジミリストイルホスファチジルコリン（ＤＭＰＣ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＳＰＣ）、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＬＰＣ）、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＯＰＣ）、１，２－ジパルミトイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＤＰＰＣ）、１，２－ジウンデカノイル－ｓｎ－グリセロ－ホスホコリン（ＤＵＰＣ）、１－パルミトイル－２－オレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＰＯＰＣ）、１，２－ジ－Ｏ－オクタデセニル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（１８：０　ジエーテルＰＣ）、１－オレオイル－２－コレステリルヘミスクシノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（ＯＣｈｅｍｓＰＣ）、１－ヘキサデシル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン（Ｃ１６　Ｌｙｓｏ　ＰＣ）、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホコリン）；ホスファチジルエタノールアミン（ＰＥ）（例えば、１，２－ジオレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＤＯＰＥ）、１，２－ジフィタノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン（ＭＥ　１６．０　ＰＥ）、１，２－ジステアロイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレオイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジリノレノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジアラキドノイル－ｓｎ－グリセロ－３－ホスホエタノールアミン、１，２－ジドコサヘキサエノイル－ｓｎ－グリセロ－３

－ホスホエタノールアミン）；ホスファチジン酸（ＰＡ）；ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）；ホスファチジルセリン（ＰＳ）；及びスフィンゴミエリン（ＳＭ）。

【０１７８】

本明細書に記載の正荷電脂質構造は、（例えば、安定化のために）小胞の形成に通常使用される他の構成成分も含んでもよい。そのような他の構成成分の例としては、脂肪アルコール、脂肪酸、ならびに／または表面電荷、膜流動性、及び脂質の脂質アセンブリへの組み込みへの支援に影響を及ぼし得る任意の他の薬学的に許容される賦形剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７９】

親油性組成物は、また、標的化であり、例えば、表面に１つ以上の標的化部分または生体内分布修飾因子を含有し得る。標的部分は、所望の標的と特異的に結合可能であるか、または相互作用可能である任意の薬剤であり得、一般に、当該技術分野で既知であり、例えば、リガンド（例えば、葉酸、タンパク質、抗体、または抗体フラグメントなど）である。いくつかの実施形態では、標的化部分は、免疫細胞エピトープ（例えば、Ｂ細胞及びＴ細胞エピトープ）である。選択された実施形態では、標的部分は、微生物因子（例えば、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｏｉｄｅｓ ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ａｎｔｈｒａｃｉｓ、ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｂｏｔｕｌｉｎｕｍ、Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ ｐｙｌｏｒｉ、Ｒｏｔａｖｉｒｕｓ ｓｐ．、Ｃｏｒｏｎａｖｉｒｉｄａｅ）由来の１つ以上のエピトープを含む。

【０１８０】

親油性組成物は、任意の構造（例えば、１つ以上の脂質二重層により外部媒体から隔離された内部空間を有する構造）、または膜が内部を隔離する親油性中央部分を有する半透膜を有する任意のマイクロカプセル、を有し得る。いくつかの実施形態では、親油性組成物は、単一の脂質層を有する単層リポソームを含んでもよい。開示された化合物は、リポソームの内部空間に完全にまたは部分的に位置しても、リポソームの二重膜内に完全にまたは部分的に位置してもよい。いくつかの実施形態では、親油性組成物は、ミセルを含む。

【０１８１】

ｄ．追加の製剤

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、ＰＬＡ及び／またはＰＬＧＡを含む製剤に組み込まれる。ＰＬＡまたはＰＬＧＡ製剤は、単一／二重エマルション溶媒蒸発手法、スプレー乾燥、スプレー凍結乾燥、超臨界流体乾燥、及びナノ沈殿などの当該技術分野で既知の様々な方法により調製され得る。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、天然物質のポリマー（例えば、ポリアルギニン、キトサン、デキストリン、多糖類、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸）、及びヒアルロン酸）または合成ポリマー（例えば、ポリ（２－ヒドロキシエチルメタクリラート）、ポリ（Ｎ－イソプロピルアクリルアミド）、ポリ（エチレンイミン）、樹状ポリマーなど）により形成されたポリマー薬物送達システムに組み込まれる。製剤は、単一／二重エマルション溶媒蒸発手法、スプレー乾燥、スプレー凍結乾燥、超臨界流体乾燥、及びナノ沈殿などの当該技術分野で既知の様々な方法により調製され得る。

【０１８３】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、ペプチド、タンパク質、核酸、またはそれらの任意の組み合わせにより形成された有機ナノ粒子に組み込まれる。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、開示された化合物は、シリカ、金、銀、鉄などにより形成された無機ナノ粒子に組み込まれる。

【０１８５】

ｄ．追加の治療薬

本明細書に開示の上記の組成物または製剤のいずれもが、さらに、少なくとも１つの追

加の治療薬を含んでもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸（例えば、ｍＲＮＡ、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム核酸、干渉ＲＮＡ、アンチセンス、及び抗原核酸）、充血除去薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、化学療法薬、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害薬、Ｓｔａｔ３阻害薬、ＴＬＲアゴニスト、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体、及びホスファチジルイノシトール３キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害薬（例えば、クラスＩＰＩ３Ｋ阻害薬、アイソフォーム選択的ＰＩ３Ｋ阻害薬）から選択される。

【０１８６】

例示的な免疫調節薬としては、以下が挙げられる：インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害薬及びそのアナログ（例えば、エパカドスタット、ＢＭＳ－９８６２０５、インドキシモド、ＰＦ－０６８４０００３、及びそのアナログ）；シグナル伝達兼転写活性化因子３（Ｓｔａｔ３）阻害薬及びそのアナログ（例えば、ＳＭ－３６及びそのアナログ）；トール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト及びそのアナログ（例えば、イミキモド、レシキモド、セルガントリモド、ガルジキモド、ＳＭ－３６０３２０、ＴＭＸ－１０１、ＴＭＸ－２０２、ＴＭＸ－３０２、ＴＭＸ－３０６、ＧＳＫ２２４５０３５、ＣＬ０９７、８５２Ａ、ＡＺＤ－８８４８、ＤＳＰ－３０２５、ＧＳ－９６２０、ＲＯ７０２０５３１、ＲＯ６８７１７６５、ＡＮＡ７７３、ＤＳＰ－０５０９、ＮＪＨ３９５、ＢＮＴ４１１、ＴＱ－Ａ３３３４、ＪＮＪ－４９６４、ＬＨＣ１６５、ＣＶ８１０２、ＶＴＸ－１４６３、ＶＴＸ－２３３７、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－３１００、ＩＲＳ－９５４、及びそれらのアナログ）；ならびにスタチンまたは他の脂質低下薬及びそのアナログ（例えば、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、及びそれらのアナログ）。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、少なくとも１つの化学療法薬を含む。本明細書で使用される場合、「化学療法薬」または「抗癌薬」という用語は、がんの処置または予防に使用される任意の小分子または他の薬剤を含む。化学療法薬は、以下を含むが、これらに限定されない：シクロホスファミド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ドキソルビシン、ドセタキセル、ダウノルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、パクリタキセル、ラロキシフェン塩酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、アベマシリブ、アフィニトール（エベロリムス）、アルペリシブ、アナストロゾール、パミドロネート、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、エピルビシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、ゴセレリン、イキサベピロン、エムタンシン、ラパチニブ、オラパリブ、メゲストロール、ネラチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、タラゾパリブ、チオテパ、トレミフェン、メトトレキサート、及びツカチニブ。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ポリヌクレオチドまたは核酸（例えば、リボ核酸またはデオキシリボ核酸）を含む。「ポリヌクレオチド」という用語は、その最も広い意味では、オリゴヌクレオチド鎖に組み込まれているか、または組み込むことができる任意の化合物及び／または物質を含む。本開示に従って使用される例示的なポリヌクレオチドとしては、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、リボ核酸（ＲＮＡ）（例えば、メッセンジャーｍＲＮＡ（ｍＲＮＡ））、それらのハイブリッド、ＲＮＡｉ誘導剤、ＲＮＡｉ剤、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ｍｉＲＮＡ、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、触媒ＤＮＡ、三重らせん形成を誘導するＲＮＡ、アプタマー、ベクターなどのうちの１つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ＲＮＡである。本明細書に記載の組成物及び方法に有用なＲＮＡは、以下からなる群より選択することができるが

、これらに限定されない：ショートマー（ｓｈｏｒｔｍｅｒ）、アンタゴマー、アンチセンスＲＮＡ、リボザイム、低分子干渉ＲＮＡ（ｓｉＲＮＡ）、非対称干渉ＲＮＡ（ａｉＲＮＡ）、マイクロＲＮＡ（ｍｉＲＮＡ）、ダイサー基質ＲＮＡ（ｄｓＲＮＡ）、低分子ヘアピンＲＮＡ（ｓｈＲＮＡ）、トランスファーＲＮＡ（ｔＲＮＡ）、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）、及びそれらの混合物。

【０１９０】

特定の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ｍＲＮＡである。ｍＲＮＡは、任意の天然もしくは非天然に存在する、または別の方法で修飾されたポリペプチドを含む、任意の目的のポリペプチドをコードし得る。ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、任意のサイズであってよく、任意の２次構造または活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、細胞内で発現される時、治療効果を有し得る。

【０１９１】

他の実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ｓｉＲＮＡである。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子の発現を選択的にノックダウンまたは下方調節可能であり得る。例えば、ｓｉＲＮＡは、それを必要とする対象に、ｓｉＲＮＡを含むナノ粒子組成物を投与する時に、特定の疾患、障害、または状態に関連する遺伝子をサイレンシングするように選択することができる。ｓｉＲＮＡは、目的の遺伝子またはタンパク質をコードするｍＲＮＡ配列に相補的な配列を含んでもよい。いくつかの実施形態では、ｓｉＲＮＡは、免疫調節ｓｉＲＮＡであってよい。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、ｓｈＲＮＡまたはそれをコードするベクターもしくはプラスミドである。ｓｈＲＮＡは、適切な構成物が核に送達されると、標的細胞内で生成され得る。ｓｈＲＮＡに関連する構造及び機序は、関連技術で周知である。

【０１９３】

ＰＩ３Ｋ阻害薬は、クラスＩ（例えば、ＩＡ及びＩＢ）、クラスＩＩ、またはクラスＩＩＩを含む、ＰＩ３Ｋの任意のクラスを標的とし得る。いくつかの実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害薬は、本明細書に開示の化合物である。いくつかの実施形態では、ＰＩ３Ｋ阻害薬は、アイソフォーム選択的ＰＩ３Ｋ阻害薬、二重汎クラスＩ　ＰＩ３Ｋ／ｍ－ＴＯＲ阻害薬、及び顕著なｍ－ＴＯＲ活性を有さない汎クラスＩ　ＰＩ３Ｋ阻害薬を含む。本組成物及び方法に有用なＰＩ３Ｋ阻害薬は、ＩＰＩ－５４９、イデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、アルペリシブ、レニオリシブ、ウンブラリシブ、ブパルリシブ、タセリシブ、ピクチリシブ、ＰＸ－８８６、ピララリシブ、ＢＥＺ２３５、ＧＳＫ２１２６４５８、ＧＳＫ２６３６７７１、ＡＺＤ８１８６、ＳＡＲ２６０３０１、ゲダトリシブ、アピトリシブ、ＰＱＲ３０９、ＭＬＮ１１１７、及びペリフォシンを含むが、これらに限定されない。

【０１９４】

ｆ．ワクチン

化合物及び組成物は、ワクチンにも使用され得る。ワクチンは、開示された化合物または組成物と、抗原またはそれをコードする核酸とを含む。好適な抗原としては、微生物病原体、細菌、ウイルス、タンパク質、糖タンパク質、リポタンパク質、ペプチド、糖ペプチド、リポペプチド、トキソイド、炭水化物、及び腫瘍特異抗原が挙げられる。２つ以上の抗原の混合物が使用され得る。

【０１９５】

抗原は、特定のワクチン組成物で処置されるべき感染症、自己免疫疾患、状態、がん、病原体、または疾患に応じて、本質的に任意の所望の供給源に由来し、及び／またはそれから単離することができる。

【０１９６】

本明細書に記載のワクチンは、感染症（例えば、限定されないが、インフルエンザ、麻

疹、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、狂犬病、髄膜炎、百日咳、破傷風、ペスト、肝炎、及び結核）に関連する１つ以上の状態に対する免疫を提供可能であり得、感染症由来の抗原及び／またはエピトープ、またはそれらをコードする核酸を含み得る。

【０１９７】

本明細書に記載のワクチンは、また、がん細胞に対する免疫応答を誘導し得、腫瘍細胞由来の抗原、エピトープ、及び／またはネオエピトープ、またはその一部、あるいは腫瘍細胞由来の抗原、エピトープ、及び／もしくはネオエピトープをコードする核酸を含み得る。腫瘍抗原は、非腫瘍組織と比較して腫瘍細胞で差次的に発現する表面分子である。腫瘍抗原は、腫瘍細胞を正常細胞と免疫学的に区別し、ヒトがんの診断及び治療の標的を提供する。腫瘍抗原は、膜タンパク質、または細胞表面上の糖タンパク質もしくは糖脂質の変化した炭水化物分子として特徴付けられている。がん細胞は、多くの場合、その表面に、特徴的な腫瘍抗原（例えば、切断型上皮成長因子、葉酸結合タンパク質、上皮ムチン、メラノフェリン、癌胎児性抗原、前立腺特異的膜抗原、ＨＥＲ２－ｎｅｕ）を有し、これらは、治療用がんワクチンに使用される候補である。腫瘍抗原が正常であるか、または体の正常な構成要素に関連しているので、免疫システムは、多くの場合、腫瘍細胞を破壊するために、それらの抗原に対して効果的な免疫応答を開始できない。このアプローチを使用することができる実例となるがんの種類としては、前立腺癌、結腸癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、脳癌、頭頸部癌、黒色腫、白血病、リンパ腫などが挙げられる。

【０１９８】

他の実施形態では、ワクチン組成物中に存在する抗原は、外来抗原ではないが、自己抗原であり、例えば、ワクチン組成物は、自己免疫疾患に向けられている。自己免疫疾患の例としては、１型糖尿病、従来の臓器特異的自己免疫、神経疾患、リウマチ性疾患／結合組織病、自己免疫性血球減少症、及び関連自己免疫疾患が挙げられる。そのような従来の臓器特異的自己免疫は、甲状腺炎（バセドウ病＋橋本病）、胃炎、副腎炎（アジソン病）、卵巣炎、原発性胆汁性肝硬変、重症筋無力症、性腺機能不全、副甲状腺機能低下症、脱毛症、吸収不良症候群、悪性貧血、肝炎、抗受容体抗体疾患、及び白斑を含んでもよい。そのような神経疾患としては、統合失調症、アルツハイマー病、うつ病、下垂体機能低下症、尿崩症、乾燥症候群、及び多発性硬化症が挙げられ得る。そのようなリウマチ性疾患／結合組織病としては、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）または狼瘡、強皮症、多発性筋炎、炎症性腸疾患、皮膚筋炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、血管炎、乾癬性関節炎、剥脱性乾癬性皮膚炎、尋常性天疱瘡、シェーグレン症候群が挙げられ得る。他の自己免疫関連疾患としては、本明細書に提示され、関連技術分野で既知である自己免疫性ぶどう膜網膜炎、糸球体腎炎、心筋梗塞後心切開症候群、肺ヘモジデリン沈着症、アミロイドーシス、サルコイドーシス、アフタ性口内炎、及び他の免疫関連疾患が挙げられ得る。

【０１９９】

一実施形態では、ワクチン組成物中の抗原は、ペプチド、ポリペプチド、またはその免疫原性部分である。本明細書で使用される「免疫原性部分」は、Ｂ細胞及び／またはＴ細胞表面抗原受容体により認識される（例えば、特異的に結合する）タンパク質の部分である。そのような免疫原性部分は、一般に、抗原タンパク質またはそのバリアントの少なくとも５個のアミノ酸残基、より好ましくは、少なくとも１０個、さらに好ましくは、少なくとも２０個のアミノ酸残基を含む。

【０２００】

抗原ポリペプチドの免疫原性部分は、一般に、Ｐａｕｌ，Ｆｕｎｄａｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，３ｒｄ ｅｄ．，２４３－２４７（Ｒａｖｅｎ Ｐｒｅｓｓ，１９９３）及びそこに引用されている参考文献に要約されているような、周知の手法を使用して同定され得る。そのような手法としては、抗原特異的抗体、抗血清、及び／またはＴ細胞株もしくはクローンと反応する能力についてポリペプチドをスクリーニングすることが挙げられる。本明細書で使用される場合、抗血清及び抗体は、抗原に特異的に結合する（例えば、ＥＬＩＳＡまたは他の免疫アッセイでタンパク質と反応し、無関係なタンパク質

とは検出可能な反応を示さない）場合、「抗原特異的」である。そのような抗血清及び抗体は、既知の手法を使用して調製され得る。タンパク質の免疫原性部分は、（例えば、ＥＬＩＳＡ及び／またはＴ細胞反応性アッセイにおいて）全長ポリペプチドの反応性よりも実質的に低くないレベルでそのような抗血清及び／またはＴ細胞と反応する部分である。そのような免疫原性部分は、そのようなアッセイ内で、全長ポリペプチドの反応性と同等か、またはそれ以上のレベルで反応し得る。そのようなスクリーニングは、一般に、以下に記載されるように、当業者らに周知の方法を使用して実施され得る：Ｈａｒｌｏｗ ａｎｄ Ｌａｎｅ，Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ，１９８８。例えば、ポリペプチドは、固体支持体上に固定化され、血清内の抗体の固定化されたポリペプチドへの結合を可能にするように、患者の血清と接触させてもよい。次に、結合していない血清を除去してもよく、例えば、^{125}Ｉ標識タンパク質Ａを使用して、結合抗体を検出する。

【０２０１】

ペプチド抗原及びポリペプチド抗原は、様々な周知の手法のいずれかを使用して調製され得る。ＤＮＡ配列にコードされる組み換えポリペプチドは、当業者らに既知の様々な発現ベクターのいずれかを使用して、単離ＤＮＡ配列から容易に調製され得る。発現は、組み換えポリペプチドをコードするＤＮＡ分子を含有する発現ベクターで形質転換またはトランスフェクトされている任意の適切な宿主細胞で達成され得る。好適な宿主細胞は、原核生物、酵母、及び高等真核細胞（例えば、哺乳動物細胞及び植物細胞）を含む。好ましくは、用いられる宿主細胞は、Ｅ．ｃｏｌｉ、酵母、または哺乳動物細胞株（例えば、ＣＯＳもしくはＣＨＯ）である。

【０２０２】

約１００個未満のアミノ酸、一般に、約５０個未満のアミノ酸を有するタンパク質抗原の部分及び他のバリアントは、また、当業者らに周知の手法を使用した合成手段で生成され得る。例えば、そのようなポリペプチドは、成長するアミノ酸鎖にアミノ酸を順次追加するメリフィールド固相合成法などの市販の固相手法のいずれかを使用して合成され得る。以下を参照：Ｍｅｒｒｉｆｉｅｌｄ，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．８５：２１４９－２１４６，１９６３。ポリペプチドの自動合成装置は、供給者（例えば、Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ／Ａｐｐｌｉｅｄ ＢｉｏＳｙｓｔｅｍｓ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ（カリフォルニア州フォスターシティ））から市販されており、製造者の使用説明書に従って操作され得る。

【０２０３】

特定の実施形態では、抗原をコードする核酸は、ＤＮＡである。このタイプの例示的なＤＮＡベースのワクチンは、抗原がｉｎ ｓｉｔｕで生成されるように、１つ以上のポリペプチド抗原をコードするＤＮＡを含有する。あるいは、ワクチンは、ＲＮＡベースのワクチンであってよい。特定の実施形態では、抗原をコードする核酸は、ｍＲＮＡである。ｍＲＮＡは、任意の天然もしくは非天然に存在する、または別の方法で修飾されたポリペプチドを含む、任意の目的のポリペプチド抗原をコードし得る。ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、任意のサイズであってよく、任意の２次構造または活性を有し得る。いくつかの実施形態では、ｍＲＮＡにコードされるポリペプチドは、細胞内で発現されると免疫応答を刺激し得る。

【０２０４】

本開示のワクチン組成物は、生物学的に活性または不活性であり得る他の化合物も含有してもよい。ワクチンまたは薬品は、アジュバントもしくは免疫刺激薬、またはアジュバントもしくは免疫刺激薬をコードするポリヌクレオチド（例えば、アジュバントポリペプチド）を含んでもよい。アジュバント及び免疫刺激薬は、同時投与された抗原に対する免疫系の応答を直接的または間接的に刺激する化合物または組成物である。いくつかの実施形態では、ワクチンは、アジュバント化されていないか、または自己アジュバント化されている。

【０２０５】

好適なアジュバントは、例えば、以下として市販されている：グルコピラノシル脂質アジュバント（ＧＬＡ）；Ｐａｍ３ＣＳＫ４；フロイントの不完全アジュバント及び完全アジュバント（Ｄｉｆｃｏ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ、ミシガン州デトロイト）；Ｍｅｒｃｋアジュバント６５（Ｍｅｒｃｋ　ａｎｄ　Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｉｎｃ．、ニュージャージー州ローウェイ）；ＡＳ－２（ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ　Ｂｅｅｃｈａｍ）；ミネラル塩（例えば、アルミニウム、シリカ、カオリン、及び炭素）；アルミニウム塩（例えば、水酸化アルミニウムゲル（ミョウバン）、ＡｌＫ（SO_4）$_2$、ＡｌＮａ（SO_4）$_2$、ＡｌNH_4（SO_4）、及びＡｌ（ＯＨ）$_3$）；カルシウム塩（例えば、Ca_3（PO_4）$_2$）；鉄または亜鉛；アシル化チロシンの不溶性懸濁液；アシル化糖；カチオン性またはアニオン性誘導体化多糖類；ポリヌクレオチド（例えば、ポリＩＣ、ポリＡＵ酸、及びＣｐＧオリゴデオキシヌクレオチド（例えば、クラスＡまたはＢ））；ポリホスファゼン；シアノアクリラート；ポリメラーゼ－（ＤＬ－ラクチド－コ－グリコシド）；ウシ血清アルブミン；ジフテリアトキソイド；破傷風トキソイド；エデスチン；キーホールリンペットヘモシアニン；緑膿菌毒素Ａ；コレラゲノイド；コレラ毒素；百日咳毒素；ウイルスタンパク質；Ｑｕｉｌ　Ａ、アミノアルキルグルコサミンリン酸化合物。さらに、アジュバント（例えば、サイトカイン（例えば、ＧＭ－ＣＳＦまたはインターロイキン－２、インターロイキン－７、もしくはインターロイキン－１２）、インターフェロン、または腫瘍壊死因子）もアジュバントとして使用され得る。タンパク質及びポリペプチドアジュバントは、当業者らに周知の方法に従って、天然または組み換え源から得られ得る。組み換え源から得られる場合、アジュバントは、分子の少なくとも免疫刺激部分を含むタンパク質フラグメントを含んでもよい。

【０２０６】

使用することができる他の既知の免疫刺激性ポリマーは、多糖類、ｔＲＮＡ、非代謝性合成ポリマー（例えば、ポリビニルアミン、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン）、４’，４－ジアミノジフェニルメタン－３，３’－ジカルボン酸と４－ニトロ－２－アミノ安息香酸の（比較的高分子量の）混合重縮合物（以下を参照：Ｓｅｌａ，Ｍ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ　１６６：１３６５－１３７４（１９６９））、または糖脂質、脂質、もしくは炭水化物を含むが、これらに限定されない。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、アジュバントポリペプチドは、免疫活性化タンパク質（例えば、ＣＤ７０、ＣＤ４０リガンド、及び恒常活性ＴＬＲ４）またはポリカチオンペプチド（例えば、プロタミン）を含む。いくつかの実施形態では、アジュバントポリペプチドは、フラジェリンポリペプチドである。アジュバントポリペプチドをコードする市販のｍＲＮＡは、例えば、ＴｒｉＭｉｘとして入手可能である（以下を参照：Ｂｏｎｅｈｉｌｌ，Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．１６，１１７０－１１８０（２００８）、参照により本明細書に組み込まれる）。いくつかの実施形態では、ワクチンは、少なくとも２つの別々のポリヌクレオチドを含んでもよく、１つは、上述のように抗ミュラー管ホルモン受容体ＩＩ細胞外ドメイン（ＡＭＨＲ２－ＥＤ）をコードし、他方は、アジュバントポリペプチド（例えば、フラジェリンポリペプチドまたは免疫活性化タンパク質）をコードする。

【０２０８】

ワクチンの調製は、高度に発達した技術であり、ワクチンの調製及び製剤化における一般的なガイドラインは、様々な情報源のいずれかから容易に入手できる。そのような１つの例は、Ｎｅｗ　Ｔｒｅｎｄｓ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ　ｉｎ　Ｖａｃｃｉｎｅｓ，ｅｄｉｔｅｄ　ｂｙ　Ｖｏｌｉｅｒ　ｅｔ　ａｌ．Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐａｒｋ　Ｐｒｅｓｓ，Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ，Ｍｄ．，Ｕ．Ｓ．Ａ．１９７８である。ワクチン組成物は、一般に、予防目的及び治療目的で使用され得る。

【０２０９】

各ワクチン投与中の抗原の量は、一般に、代表的なワクチンにおいて重大な副作用なしに免疫保護応答を誘発する量として選択される。そのような量は、どの特定の免疫原が用

いられるか、及び、どのようにそれが提示されるか、に応じて変動するであろう。もちろん、投与された投薬量は、年齢、体重、同時処置の種類、ある場合は、投与される抗原の性質により異なることがある。

【０２１０】

所定量のワクチン組成物の免疫原活性は、例えば、ワクチン組成物中に使用される抗原に対する抗体の力価の増加をモニターすることにより、容易に決定することができる（Ｄａｌｓｇａａｒｄ，Ｋ．Ａｃｔａ Ｖｅｔｅｒｉｎｉａ Ｓｃａｎｄｉｎａｖｉｃａ ６９：１－４０（１９７８））。もう１つの一般的な方法は、ＣＤ－１マウスに様々な量のワクチン組成物を皮内注射すること、その後の、血清をマウスから採取すること、例えば、ＥＬＩＳＡで、抗免疫原抗体について試験すること、を含む。これら及び他の同様のアプローチは、当業者には明らかであろう。

【０２１１】

４．使用方法

本開示は、免疫または炎症応答を誘導または調節する方法を提供する。本明細書で使用される場合、「調節する」という用語は、一般に、特定の濃度、レベル、発現、機能、または挙動（例えば、免疫または炎症応答のもの）を、増加または減少させること、例えば、直接的または間接的に促進／刺激／上方調節、または干渉／阻害／下方調節することにより、変更する能力を指す。いくつかの実施形態では、調節することは、対照と比較して、または一般に予想される平均活性レベルと比較して、または対照活性レベルと比較して、特定の濃度、レベル、活性、または機能の増加及び／または減少である。

【０２１２】

従って、いくつかの実施形態では、免疫または炎症応答を調節することは、本発明の化合物が免疫または炎症応答の１つ以上の態様を変更または調節する能力を指す。いくつかの実施形態では、方法は、マクロファージを極性化させる。いくつかの実施形態では、方法は、インターフェロン応答を誘導する。いくつかの実施形態では、方法は、自然免疫応答の転写因子（例えば、ＳＴＡＴ６、ＩＲＦ３）を活性化する。

【０２１３】

本開示は、さらに、本明細書に開示の化合物または組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む、疾患または障害を処置するための方法を提供する。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。

【０２１４】

疾患または障害は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、及び感染症を含んでもよい。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、炎症性疾患または障害である。炎症性疾患は、組織または臓器の免疫系の、組織または臓器の機能異常及び／または疾患を引き起こし得る異常なレベルへの活性化を特徴とする。本発明の方法により処置され得る炎症性疾患及び障害は、以下を含むが、これらに限定されない：関節炎、関節リウマチ、喘息、炎症性腸疾患（クローン病または潰瘍性大腸炎）、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー性鼻炎、血管炎（結節性多発性動脈炎、側頭動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、高安動脈炎、またはベーチェット症候群）、炎症性神経障害、乾癬、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）、慢性甲状腺炎、橋本甲状腺炎、アジソン病、リウマチ性多発筋痛症、シェーグレン症候群、またはチャーグ・ストラウス症候群。

【０２１６】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、自己免疫疾患または障害である。自己免疫疾患及び障害は、自体の細胞、組織、及び／または臓器への対象の免疫反応により引き起こされる、細胞、組織、及び／または臓器の損傷を特徴とする対象の状態を指す。本発明の方法により処置され得る自己免疫疾患及び障害は、以下を含むが、これらに限定されない：円形脱毛症、強直性脊椎炎、抗リン脂質抗症候群、自己免疫性アジソン病、副腎の自己免疫疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎及び睾丸炎、自己免疫性血小板減少症、ベーチェット病、水疱性類天疱瘡、心筋症、セリアックスプル

ー皮膚炎、慢性疲労免疫不全症候群（ＣＦＩＤＳ）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、チャーグ・ストラウス症候群、瘢痕性類天疱瘡、ＣＲＥＳＴ症候群、寒冷凝集素症、クローン病、円板状ループス、混合性本態性クリオグロブリン血症、線維筋痛－線維筋炎、糸球体腎炎、グレーブス病、ギランバレー、橋本甲状腺炎、特発性肺線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ＩＴＰ）、過敏性腸疾患（ＩＢＤ）、ＩｇＡ神経障害、若年性関節炎、扁平苔癬、エリテマトーデス、メニエール病、混合性結合組織病、多発性硬化症、１型または免疫介在性糖尿病、重症筋無力症、尋常性天疱瘡、悪性貧血、結節性多発動脈炎、多発性軟骨炎、多腺性症候群、リウマチ性多発筋痛、多発性筋炎及び皮膚筋炎、原発性無ガンマグロブリン血症、原発性胆汁性肝硬変、乾癬、乾癬性関節炎、レイノー現象、ライター症候群、関節リウマチ、サルコイドーシス、強皮症、シェーグレン症候群、スティッフマン症候群、全身性エリテマトーデス、エリテマトーデス、高安動脈炎、側頭動脈炎／巨細胞性動脈炎、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、血管炎（例えば、疱疹性皮膚炎、血管炎）、白斑、及びウェゲナー肉芽腫症。

【０２１７】

いくつかの自己免疫障害は、炎症状態とも関連している。本発明の方法に従って予防、処置、または管理することができる自己免疫障害でもある炎症性障害の例としては、喘息、脳炎、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、アレルギー障害、肺線維症、未分化脊椎関節症、未分化関節症、関節炎、炎症性骨溶解症、及び慢性ウイルスまたは細菌感染に起因する慢性炎症が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の組成物及び方法に従って処置することができる乾癬の種類の例としては、尋常性乾癬、膿疱性乾癬、紅皮症性乾癬、滴状乾癬、及び逆乾癬が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの自己免疫障害は、免疫調節異常疾患（例えば、洞肺感染症、日和見肺炎、炎症性腸疾患、自己免疫性肝炎、及び若年性特発性関節炎、ならびに骨髄線維症）にも関連している。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、がんは、血液癌またはリンパ腫を含む。いくつかの実施形態では、がんは、転移性癌である。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、転移の除去の抑制をもたらす。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、腫瘍の成長の減少をもたらす。いくつかの実施形態では、開示された化合物、組成物、または方法は、腫瘍の再発を予防する。

【０２１９】

本明細書の化合物及び組成物は、多種多様ながん（例えば、癌腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫）を処置することが有用であることがある。がんは、膀胱、血液、骨、脳、乳房、子宮頸部、結腸／直腸、子宮内膜、頭頸部、腎臓、肝臓、肺、リンパ節、筋肉組織、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚、脾臓、胃、精巣、甲状腺、または子宮のがんであってよい。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、がんは、浸潤性癌及び／または転移性癌（例えば、ステージＩＩがん、ステージＩＩＩがん、またはステージＩＶがん）である。いくつかの実施形態では、がんは、早期癌（例えば、ステージ０がん、ステージＩがん）であり、ならびに／または浸潤性癌及び／もしくは転移性癌ではない。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、感染症である。本発明の方法により処置または予防することができる感染症は、感染性因子（例えば、限定されないが、ウイルス、細菌、真菌、原生動物、蠕虫、及び寄生虫）により引き起こされる。本発明は、細胞内または細胞外病原体により引き起こされる感染症の処置または予防に限定されない。感染症は、細菌（例えば、Ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｔｕｂｅｒｃｕｌｏｓｉｓ、Ｃｈｌａｍｙｄｉａ、Ｆｒａｎｃｉｓｅｌｌａ ｔｕｌａｒｅｎｓｉｓ）、ＤＮＡウイルス（例えば、ヘルペスウイルス科（単純ヘルペスウイルス１型、カポジ肉腫関連ウイルス、及び

エプスタイン・バーウイルス）、パピローマウイルス科（ヒトパピローマウイルス）、アデノウイルス、ならびにヘパドナウイルス科（Ｂ型肝炎ウイルス））、またはＲＮＡウイルス（例えば、レトロウイルス科（ヒト免疫不全ウイルス）、フラビウイルス科（デングウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス）、オルソミクソウイルス科（インフルエンザ）、ならびにコロナウイルス科（ヒトコロナウイルス及びＳＡＲＳコロナウイルス）に由来し得る。

【０２２２】

本明細書に開示の化合物及び組成物は、様々な方法により対象に投与され得る。本明細書に記載の用途または方法のいずれにおいても、投与は、当業者らに既知の様々な経路（例えば、限定されないが、それを必要とする対象への、経口、吸入、静脈内、筋肉内、局所、皮下、全身、及び／または腹腔内投与）によるものであってよい。

【０２２３】

開示された方法での使用に必要とされる、本開示の化合物の量は、選択された特定の化合物だけでなく、投与経路、疾患の性質及び／または症状、ならびに患者の年齢及び状態によっても変動することになり、最終的には担当医または臨床医の裁量に委ねられるであろう。有効な投薬レベル（所望の結果を得るために必要な投薬量レベル）の決定は、通常の方法（例えば、ヒト臨床試験、ｉｎ　ｖｉｖｏ研究、及びｉｎ　ｖｉｔｒｏ研究）を使用して、当業者が行うことができる。例えば、有効な投薬量は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ活性及び動物モデルにおけるｉｎ　ｖｉｖｏ活性を比較することにより決定することができる。

【０２２４】

投薬量及び投薬間隔は、調節効果、または最小有効濃度（ＭＥＣ）を維持するのに十分な活性部分の血漿中レベルを提供するために個別に調整され得る。ＭＥＣは、化合物毎に変動することになるが、ｉｎ　ｖｉｖｏ及び／またはｉｎ　ｖｉｔｒｏデータから推定することができる。ＭＥＣを達成するのに必要な投薬量は、個体の特性及び投与経路により決定されるであろう。しかし、ＦＩＰＬＣアッセイまたはバイオアッセイは、血漿濃度を決定するために使用することができる。投薬間隔は、ＭＥＣ値を使用して決定することもできる。組成物は、レジメン（血漿中レベルをＭＥＣより上に時間の１０～９０％、好ましくは、３０～９０％、最も好ましくは、５０～９０％維持する）を使用して投与すべきである。局所投与または選択的摂取の場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度と関連しないことがある。

【０２２５】

主治医は、毒性または臓器機能不全のために投与を、どのように、いつ終了、中断、または調整するかを知っていることを留意する必要がある。逆に、主治医は、また、臨床応答が適切でない場合（毒性を排除する）は、処置をより高いレベルに調整することを知っているであろう。目的の障害の管理において投与用量の大きさは、処置されるべき症状の重症度及び投与経路により変動するであろう。さらに、用量、及びおそらく投与頻度も、個々の患者の年齢、体重、及び応答により変動するであろう。上記で考察したプログラムに匹敵するプログラムは、獣医学でも使用され得る。

【０２２６】

本明細書に開示の化合物及び組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性について評価することができる。例えば、特定の化合物、または特定の化学部分を共有する化合物のサブセット、あるいはその組成物の毒性は、細胞株（例えば、哺乳動物細胞株、好ましくは、ヒト細胞株）に対するｉｎ　ｖｉｔｒｏ毒性を決定することにより確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、動物（例えば、哺乳動物）、より具体的には、ヒトに対する毒性を予測するものである。あるいは、動物モデル（例えば、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、またはサル）における特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して決定され得る。有効性は、いくつかの認められた方法（例えば、ｉｎ　ｖｉｔｒｏ法、動物モデル、またはヒト臨床試験）を使用して確立され得る。有効性を決定するモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路、及び／またはレジメンを選択するために、最先端技術に導かれ得る。

【０２２７】

広範囲にわたる第２の療法は、本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。第２の療法は、追加の療薬の投与であっても、別の治療薬の投与に関連しない第２の療法であってもよい。そのような第２の療法としては、手術、免疫療法、放射線療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２８】

第２の療法は、最初の療法と同時に、同じ組成物で、または第１の組成物と実質的に同時に投与される別の組成物で投与され得る。いくつかの実施形態では、第２の療法は、数時間から数ヶ月の範囲の時間間隔で第１の療法の処置に先行するか、またはその後に続いてもよい。

【０２２９】

いくつかの実施形態では、治療的有効量の、本明細書に開示の化合物またはその組成物は、単独で、または治療的有効量の少なくとも１つの追加の治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、両方の薬剤を含む単一の組成物もしくは薬理学的製剤、または２つの異なる組成物もしくは製剤を用いる効果的な併用療法が達成されるか、同時に投与されるか、または時間間隔で隔てられており、一方の組成物が、本発明の化合物を含み、他方が、少なくとも１つの追加の治療薬を含む。

【０２３０】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、免疫調節薬、化学療法薬、核酸（例えば、ｍＲＮＡ、アプタマー、アンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイム核酸、干渉ＲＮＡ、抗原核酸）、充血除去薬、ステロイド、鎮痛薬、抗菌薬、免疫療法、またはそれらの組み合わせを含む。

【０２３１】

例示的な免疫調節薬としては、以下が挙げられる：インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）阻害薬及びそのアナログ（例えば、エパカドスタット、ＢＭＳ－９８６２０５、インドキシモド、ＰＦ－０６８４０００３、及びそのアナログ）；シグナル伝達兼転写活性化因子３（Ｓｔａｔ３）阻害薬及びそのアナログ（例えば、ＳＭ－３６及びそのアナログ）；トール様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト及びそのアナログ（例えば、イミキモド、レシキモド、セルガントリモド、ガルジキモド、ＳＭ－３６０３２０、ＴＭＸ－１０１、ＴＭＸ－２０２、ＴＭＸ－３０２、ＴＭＸ－３０６、ＧＳＫ２２４５０３５、ＣＬ０９７、８５２Ａ、ＡＺＤ－８８４８、ＤＳＰ－３０２５、ＧＳ－９６２０、ＲＯ７０２０５３１、ＲＯ６８７１７６５、ＡＮＡ７７３、ＤＳＰ－０５０９、ＮＪＨ３９５、ＢＮＴ４１１、ＴＱ－Ａ３３３４、ＪＮＪ－４９６４、ＬＨＣ１６５、ＣＶ８１０２、ＶＴＸ－１４６３、ＶＴＸ－２３３７、ＩＭＯ－８４００、ＩＭＯ－３１００、ＩＲＳ－９５４、及びそれらのアナログ）；ならびにスタチンまたは他の脂質低下薬及びそのアナログ（例えば、アトルバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン、及びそれらのアナログ）。

【０２３２】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの追加の治療薬は、少なくとも１つの化学療法薬を含む。本明細書で使用される場合、「化学療法薬」または「抗癌薬」という用語は、がんの処置または予防に使用される任意の小分子または他の薬剤を含む。化学療法薬は、以下を含むが、これらに限定されない：シクロホスファミド、メトトレキサート、５－フルオロウラシル、ドキソルビシン、ドセタキセル、ダウノルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、シスプラチン、パクリタキセル、ラロキシフェン塩酸塩、タモキシフェンクエン酸塩、アベマシリブ、アフィニトール（エベロリムス）、アルペリシブ、アナストロゾール、パミドロネート、アナストロゾール、エキセメスタン、カペシタビン、エピルビシン塩酸塩、エリブリンメシル酸塩、トレミフェン、フルベストラント、レトロゾール、ゲムシタビン、ゴセレリン、イキサベピロン、エムタンシン、ラパチニブ、オラパリブ、メゲストロール、ネラチニブ、パルボシクリブ、リボシクリブ、タラゾパリブ、チオテパ、トレミフェン、メトトレキサート、及びツカチニブ。選択された実施形態では、化学療法薬は、パクリタキセルを含む。

【０２３３】
本明細書に開示の方法のいくつかの実施形態では、化合物または組成物は、抗菌薬（例えば、抗ウイルス薬または抗菌薬）と併用投与することができる。いくつかの実施形態では、追加の抗菌薬は、抗ウイルス薬（例えば、アバカビル、アシクロビル、アデホビル、アマンタジン、アンプレナビル、アタザナビル、バロキサビルマルボキシル、ビクタルビ、ボセプレビル、ブレビルチド、シドホビル、コビシスタット、ダクラタスビル、ダルナビル、デラビルジン、ジダノシン、ドコサノール、ドルテグラビル、ドラビリン、エドクスジン、エファビレンツ、エルビテグラビル、エムトリシタビン、エンフビルチド、エンテカビル、エトラビリン、ファムシクロビル、ホミビルセン、ホスアンプレナビル、ホスカルネット、ガンシクロビル、イバシタビン、イバリズマブ、イドクスウリジン、イミキモド、イムノビル（ｉｍｕｎｏｖｉｒ）、インジナビル、ラミブジン、レテルモビル、ロピナビル、ロビリド、マラビロク、メチサゾン、モロキシジン、ネルフィナビル、ネビラピン、ネクサビル（ｎｅｘａｖｉｒ）、ニタゾキサニド、オセルタミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、ペンシクロビル、ペラミビル、プレコナリル、ポドフィロトキシン、ラルテグラビル、レムデシビル、リバビリン、リルピビリン、リルピビリン、リマンタジン、リンタトリモド、リトナビル、サキナビル、シメプレビル、ソホスブビル、スタブジン、タリバビリン、テラプレビル、テルビブジン、テノホビル（例えば、テノホビルアラフェナミドまたはテノホビルジソプロキシル）、チプラナビル、トリフルリジン、トロマンタジン、ウミフェノビル、バラシクロビル、バルガンシクロビル、ビクリビロク、ビダラビン、ザルシタビン、ザナミビル、及びジドブジン、ならびにそれらの組み合わせ）である。

【０２３４】
いくつかの実施形態では、追加の抗菌薬は、抗菌薬である。抗菌薬の例としては、スルホンアミド、アンフェニコール、スペクチノマイシン、トリメトプリム、グリシルサイクリン、マクロリド（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン、ロキシトロマイシン）、オキサゾリジノン（例えば、リネゾリド）、テトラサイクリン（例えば、ドキシサイクリン、テトラサイクリン、ミノサイクリン）、β－ラクタム（例えば、ペニシリン、メチシリン、クロキサシリン）、カルバペネム（例えば、イミペネム、メロペネム、アズトレオナム）、アミノグリコシド（例えば、ゲンタマイシン、トブラマイシン、アミカシン）、キノロン及びフルオロキノロン（例えば、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシン）、糖ペプチド（例えば、バンコマイシン）、ポリミキシン（例えば、ポリミキシン、コリスチン）が挙げられる。

【０２３５】
いくつかの実施形態では、第２の療法は、免疫療法を含む。免疫療法は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞療法もしくはＴ細胞移入療法、サイトカイン療法、免疫調節薬、がんワクチン、または抗体（例えば、モノクローナル抗体）の投与を含む。

【０２３６】
いくつかの実施形態では、免疫療法は、抗体の投与を含む。抗体は、腫瘍細胞により特異的に発現される抗原、または正常細胞と共有される抗原のいずれかを標的とし得る。いくつかの実施形態では、免疫療法は、例えば、ＣＤ２０、ＣＤ３３、ＣＤ５２、ＣＤ３０、ＨＥＲ（ｅｒｂＢまたはＥＧＦＲとも呼ばれる）、ＶＥＧＦ、ＣＴＬＡ－４（ＣＤ１５２とも呼ばれる）、上皮細胞接着分子（ＥｐＣＡＭ、ＣＤ３２６とも呼ばれる）、及びＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１を標的とする抗体を含んでもよい。好適な抗体としては、リツキシマブ、ブリナツモマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、イピリムマブ、ブレンツキシマブ、ペルツズマブなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、限定されないが、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、及びイピリムマブを含む抗ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１抗体を含んでもよい。抗体は、また、化学療法薬と結合していることがある。従って、いくつかの実施形態では、抗体は、抗体薬物コンジュゲート

である。

【０２３７】

免疫療法（例えば、抗体の投与）は、様々な方法で対象に投与され得る。本明細書に記載の用途または方法のいずれにおいても、投与は、当業者らに既知の様々な経路（例えば、限定されないが、それを必要とする対象への、経口、吸入、静脈内、筋肉内、局所、皮下、全身、及び／または腹腔内投与）によるものであってよい。免疫療法は、非経口投与（例えば、限定されないが、皮下、筋肉内、静脈内、腹腔内、心臓内、及び関節内注射）により投与され得る。いくつかの実施形態では、免疫療法は、開示された化合物または組成物と同じ方法または異なる方法で投与されてもよい。

【０２３８】

５．キット

別の態様では、本開示は、少なくとも１つの開示された化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または該化合物もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物、及び化合物または組成物を使用するための使用説明書を含むキットを提供する。

【０２３９】

キットは、他の構成要素と同時パッケージ化、合剤化、及び／または同時送達される他の薬剤及び／または製品も含み得る。例えば、薬物製造業者、薬物再販業者、医師、調剤店、または薬剤師は、開示された化合物及び／または製品及び別の薬剤を含むキットを患者に送達するために提供し得る。

【０２４０】

キットは、キットの構成要素を使用するための使用説明書も含み得る。使用説明書はキットに関連する資料または方法論である。資料には、背景情報、構成成分のリスト、組成物を使用するための簡単または詳細なプロトコール、トラブルシューティング、参考資料、技術サポート、及びその他の関連文書の任意の組み合わせを含めることができる。使用説明書は、キットと共に、または別個のメンバー構成要素として、紙形態または電子形態として提供することができ、コンピューター読み取り可能なメモリデバイスで提供されるか、またはインターネットウェブサイトからダウンロードするか、または録画されたプレゼンテーションとして提供される。

【０２４１】

開示されたキットは、開示された方法と関連してが用いることができることが理解される。キットは、さらに、本明細書に開示の方法または組成物で使用される容器またはデバイスを含んでもよい。キットは、任意に、追加の構成要素（例えば、緩衝液及び使い捨ての単回使用機器（例えば、ピペット、細胞培養プレート、またはフラスコ）を供給し得る。

【０２４２】

本明細書で提供されるキットは、好適なパッケージにある。好適なパッケージとしては、バイアル、ボトル、瓶、フレキシブルパッケージなどが挙げられるが、これらに限定されない。キットの個々のメンバー構成要素は、一緒にまたは個別に、物理的にパッケージ化され得る。

【０２４３】

６．実施例

以下のスキーム及び実施例で使用される略語は、以下の通りである：Ｂｏｃは、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニルであり；Boc_2Oは、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナートであり；ＤＣＭは、ジクロロメタンであり；ＤＭＡＰは、４－ジメチルアミノピリジンであり；ＥＤＣは、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドであり；ｅｑは、当量であり；ＥｔＯＡｃは、酢酸エチルであり；ＭｅＯＨは、メタノールであり；ＲＴまたはｒ．ｔ．は、室温であり；ＴＨＦは、テトラヒドロフランである。

【０２４４】

全ての空気及び湿気に敏感な操作を、標準的なシュレンク法を使用して、アルゴン下または真空中で実行した。無水溶媒（Et_2O、ＴＨＦ、ジオキサン、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、

ＤＣＭ、及びトルエン）を、Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した。全ての化学物質を、Ｆｉｓｃｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ、ＴＣＩ、ＷＵＸＩ　Ａｐｐｔｅｃ、及びＤＣ　Ｃｈｅｍｉｃａｌｓ　Ｅｕｒｏｐｅから購入し、別途記載のない限り、さらに精製することなく使用した。

【０２４５】

Ｍｅｒｃｋ　ＳＩＬ　Ｇ／ＵＶ２５４プレートを使用して、分析用薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）を実施した。紫外線にさらすか、またはプレートをニンヒドリンまたは過マンガン酸カリウムの溶液に浸し、その後、加熱するか、または広いジャーチャンバー内でヨウ素蒸気で染色することにより、化合物を可視化した。空気中で、シリカゲル６０（Ｆｌｕｋａ）を用いたカラムクロマトグラフィーを実施した。Ｍｅｒｃｋ　Ｋｉｅｓｅｌｇｅｌ６０（２００～５００ｍｍ）を用いたカラムクロマトグラフィーを実施した。溶媒系を投与した（ｓ／ｓ　ｖ：ｖ）。

【０２４６】

ＮＭＲスペクトル^{1}Ｈ（３００ＭＨｚ）、^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ）は、それぞれ、ＡＲＸ３００またはＡｖａｎｃｅ　ＩＩ　５００　Ｂｒｕｋｅｒ分光計で記録された。化学シフト（δ、ｐｐｍ）は、示された溶媒中の重水素化溶媒の残留１Ｈまたは１３Ｃを基準として示される（$CDCl_3$　７．２６、７７．００；$(CD_3)_2CO$　２．０５、２９．８４、及び２０６．２６、$(CD_3)_2SO$　２．５０、３９．５２））。１Ｈ－ＮＭＲ及び１３Ｃ－ＮＭＲ化学シフト（δ）は、ＴＭＳスケールに対する百万分率（ｐｐｍ）で示される。結合定数Ｊは、Ｈｚで示される。以下の略語は、陽子スペクトルの多重度に対し使用される：ｓ：シングレット、ｄ：ダブレット、ｔ：トリプレット、ｑ：カルテット、ｑｔ：クインテット、ｍ：マルチプレット、ｂｒ．：ブロード、ｄｄ：ダブルダブレット、ｄｔ：ダブルトリプレット。結合定数（Ｊ）は、ヘルツ（Ｈｚ）で報告される。帰属させることができなかった、いくつかのシグナルは、ＡｒＨ（芳香族水素）で表されるであろう。

【０２４７】

正（ＥＳＩ＋）または負（ＥＳＩ－）エレクトロスプレーイオン化（イオン化電圧４．５ｋＶ、注入温度２４０℃）を備えたＬＣＱ－ａｄｖａｎｔａｇｅ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ）質量分析計で、質量スペクトル（ＭＳ）を記録した。

【０２４８】

実施例１

化合物の合成

【０２４９】

一般的な手順１：エステル化

窒素雰囲気下で、カルボン酸誘導体（１当量）、ＥＤＣ塩酸塩（１当量）、及びＤＭＡＰ（０．５当量）の乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）溶液を、０℃で０．５時間撹拌した。次に、アルコール（１当量）の乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）溶液を添加した。溶液を、０℃～室温で１６時間撹拌した。溶出液としてCH_2-Cl_2-MeOH（１０：１）混合物を使用したＴＬＣ、及びＡＲＸ３００　Ｂｒｕｃｋｅｒ分光計を使用した１Ｈ　ＮＭＲで、反応の進行を監視した。反応の完了時に、混合物をジクロロメタン（３×）で抽出した。合わせた有機層を、０．２ＭのＨＣｌ水溶液、$NaHCO_3$飽和水溶液、及びブラインでそれぞれ洗浄した。次に、溶出液としてCH_2Cl_2－ＥｔＯＡｃまたはCH_2Cl_2-MeOH段階勾配溶媒系を使用した手動カラムクロマトグラフィーで、固体残渣を精製して、標題生成物を得た。

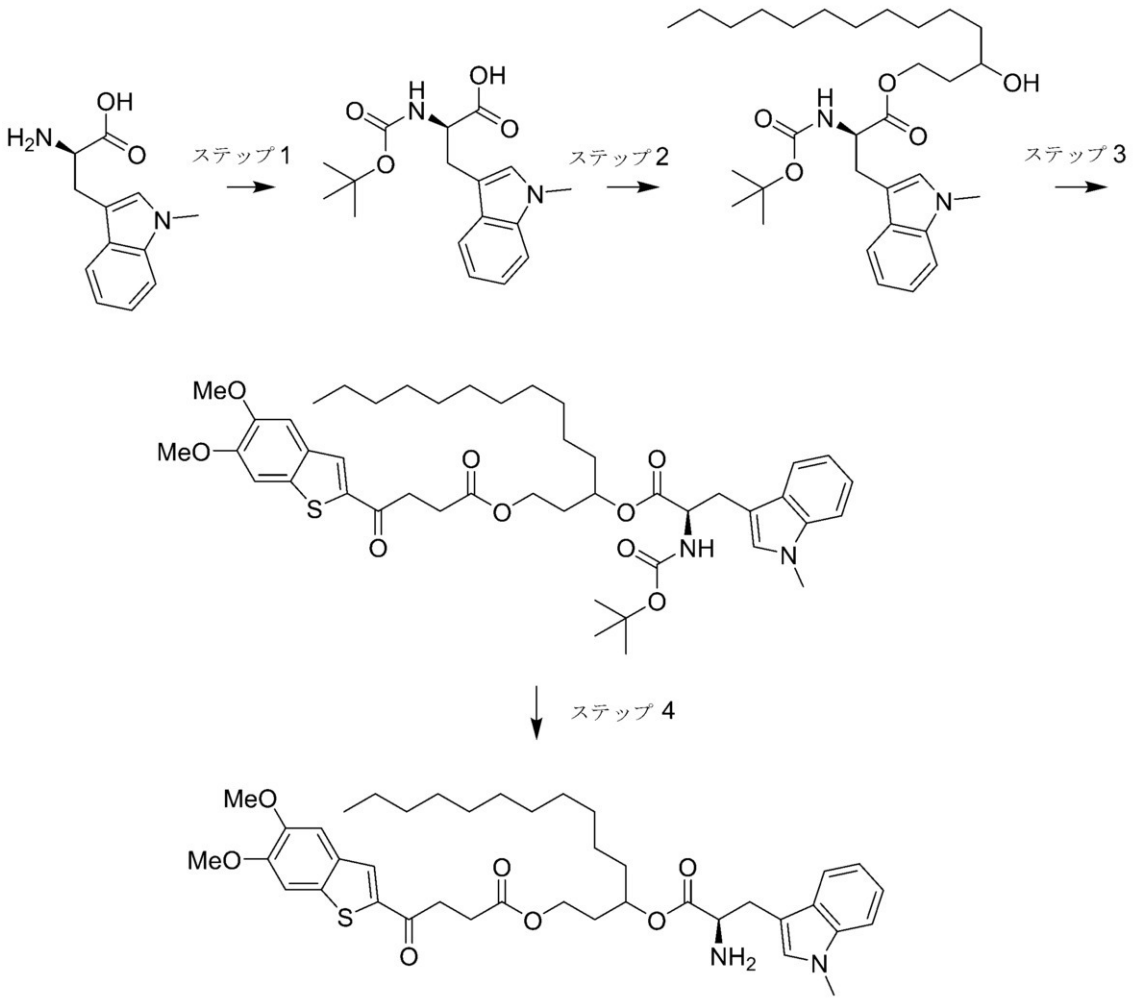
【０２５０】

二重官能化合物の合成は、以下のステップに記載の上記の一般的なエステル化手順を使用した。

【０２５１】

３－（（１－メチル－Ｌ－トリプトフィル）オキシ）プロピル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノアート

【化３２】



ステップ１：Ｎα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファン。１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１当量）の無水ＤＣＭ溶液を、トリメチルアミン（２．５当量）及びBoc_2（Ｏ）（１．０５当量）で０℃から室温で１６時間かけて処理した。混合物を１ＮのＨＣｌ水溶液及びブラインで洗浄して、所望の生成物を得た。

【０２５２】

ステップ２：３－ヒドロキシプロピルＮα（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファナート。一般手順１に従って、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中のＮα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファン（１当量）、１，２－テトラデカンジオール（１．２当量）、ＥＤＣ．塩酸塩（１当量）、ＤＭＡＰ（０．５当量）から室温で４時間かけて、標題化合物を合成した。

【０２５３】

ステップ３：３－（（Ｎα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）プロピル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノアート。一般手順１に従って、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の３－ヒドロキシプロピルＮα（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファナート（１当量）、４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタン酸（１当量）、ＥＤＣ．塩酸塩（１当量）、ＤＭＡＰ（０．５当量）から室温で４時間かけて、標題化合物を合成した。

【０２５４】

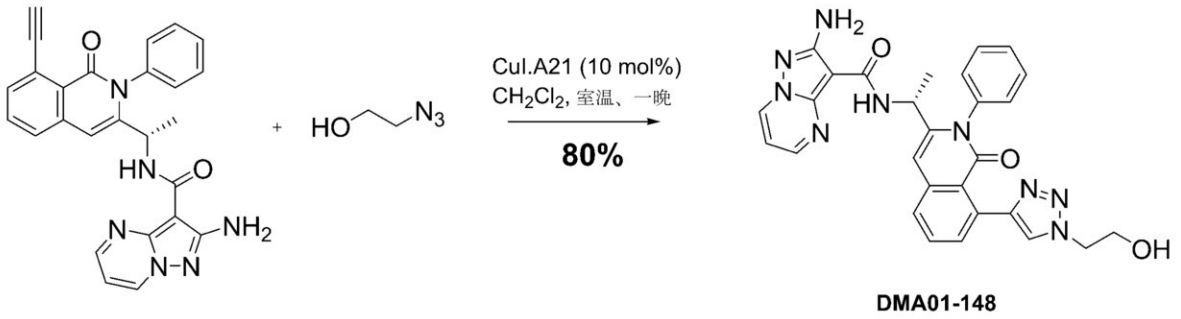
ステップ４：３－（（１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）プロピル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタン。ジオキサンのＨ

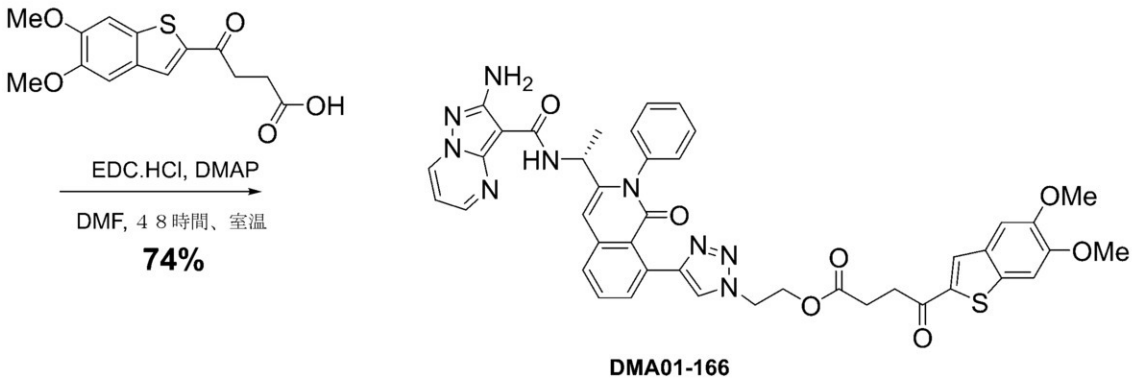
Ｃｌ溶液（ジオキサン中ＨＣｌ（４Ｍ））中で０℃からＲＴで５時間撹拌された３－（（Ｎα－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトフィル）オキシ）プロピル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノアート（１当量）から、標題化合物を合成した。

【０２５５】

（Ｒ）－２－（４－（３－（１－（２－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）エチル）－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノアート（ＤＭＡ０１－１６６）

【化３３】





ＤＭＡ０１－１４８の合成：（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（８－エチニル－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－３－イル）エチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及び２－アジドエタノール（３８．８３ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３ｍＬ）溶液に、ＣｕＩ．Ａ－２１触媒（１６．５ｍｇ、１０ｍｏｌ％）を添加した。反応混合物を１時間超音波処理し、室温で一晩撹拌した。反応が完了すると、CH_2Cl_2を使用して、触媒を濾過し、溶媒を真空下で蒸発させた。次に、粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、化合物ＤＭＡ０１－１４８（９５ｍｇ、収率８０％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．４４（ｄｄ，Ｊ＝２３．４，５．４ Ｈｚ，２Ｈ），８．０３－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．３５（ｍ，５Ｈ），６．８０（ｄｄ，Ｊ＝６．５，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），４．８０（ｐ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝４．９ Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

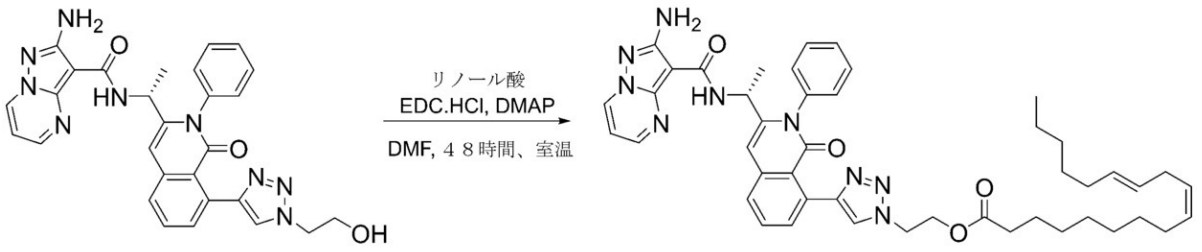
【０２５６】

ＤＭＡ０１－１６６の合成（エステル化）：４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタン酸（４８．２７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及びＥＤＣ塩酸塩（２８．６５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を、０℃で０．５時間撹拌した。ＤＭＡ０１－１４８（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１８．２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を０℃で１時間撹拌した後、室温で４８時間撹拌した。反応が完了すると、反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、$NaHCO_3$飽和水溶液、水、及びブラインでそれぞれ洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。カラムクロマトグラフィーによる精製により、化合物ＤＭＡ０１－１６６（９０ｍｇ、収率７４％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （５００ ＭＨｚ，$CDCl_3$） δ ８．４８ － ８．３９ （ｍ，２Ｈ），８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．９５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ７．５，１．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｔ，Ｊ ＝ ７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ － ７．３６ （ｍ，５Ｈ），７．２２ （ｓ，１Ｈ），７．１８ （ｓ，１Ｈ），６．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ６．７，４．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６９ （ｓ，１Ｈ），４．８０ （ｐ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，１Ｈ），４．５９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．８，４．３ Ｈｚ，２Ｈ），４．４９ （ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，２Ｈ），３．９７ （ｓ，３Ｈ），３．９２ （ｓ，３Ｈ），３．２６ － ３．０３ （ｍ，２Ｈ），２．６４ （ｔｄ，Ｊ ＝ ６．６，１．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２５７】

２－（４－（３－（（Ｒ）－１－（２－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）エチル）－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル（９Ｚ，１２Ｅ）－オクタデカ－９，１２－ジエノアート（ＤＭＡ０１－１７０）

【化３４】



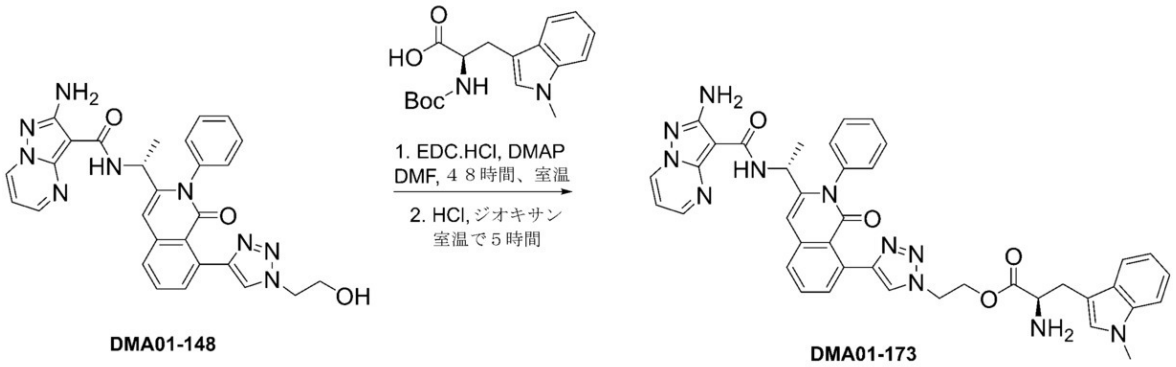
DMA01-148　　DMA01-170

ＤＭＡ０１－１７０の合成：化合物ＤＭＡ０１－１７０を、上記のエステル化法に従って、ＤＭＡ０１－１４８及びリノール酸から得た。

【０２５８】

２－（４－（３－（（Ｒ）－１－（２－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）エチル）－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）エチル１－メチル－Ｄ－トリプトファナート（ＤＭＡ０１－１７３）

【化３５】

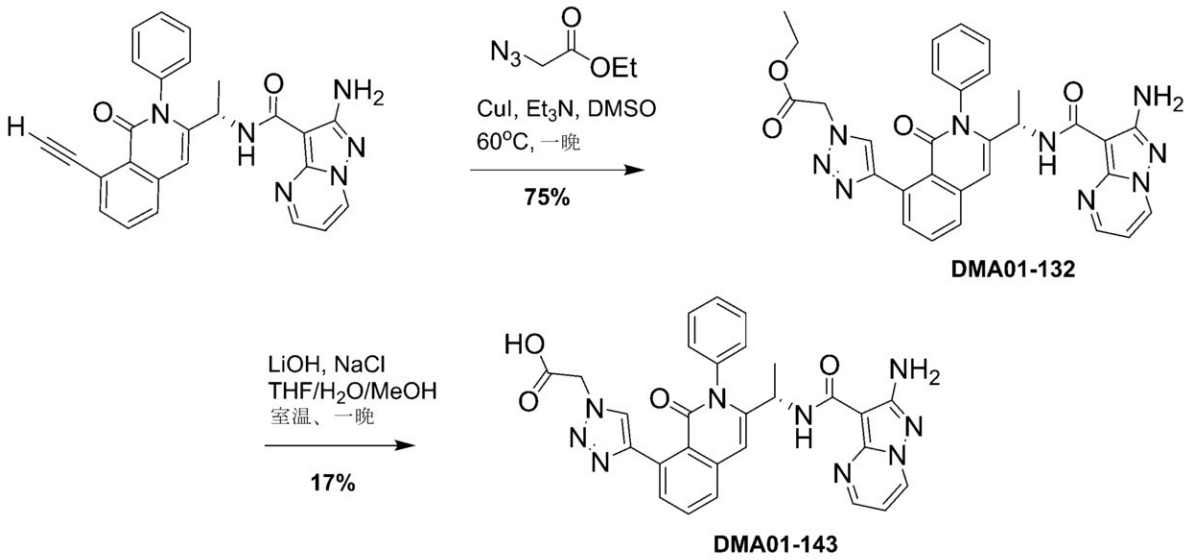


ＤＭＡ０１－１７３の合成：化合物ＤＭＡ０１－１７３を、上記のエステル化法及びジオキサン中のＨＣｌによるＢｏｃの脱保護に従って、ＤＭＡ０１－１４８及びＮ$^{\alpha}$－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－メチル－Ｄ－トリプトファンから得た。

【０２５９】

（Ｓ）－２－（４－（３－（１－（２－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）エチル）－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）酢酸（ＤＭＡ０１－１４３）

【化３６】



ＤＭＡ０１－１３２の合成：ＤＭＳＯ（０．９ｍＬ、０．４Ｍ）中の（Ｓ）－２－アミノ－Ｎ－（１－（８－エチニル－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－３－イル）エチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド（１５５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、エチルアジド酢酸エチル（トルエン中２５％、１８０μＬ、０．３５ｍｍｏｌ、１当量）、及びＣｕＩ（８ｍｇ、１０ｍｏｌ％）を超音波浴で０．５時間粉砕し、その後、６０℃に一晩加熱し、この後、カラム精製（SiO_2、CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ（９７：３））により、所望の生成物をオフホワイト固体（１５０ｍｇ、７５％収率）として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ ８．６６（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．２７（ｍ，８Ｈ），７．００－６．８４（ｍ，２Ｈ），５．２５（ｓ，２Ｈ），４．７５（ｔ，

Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

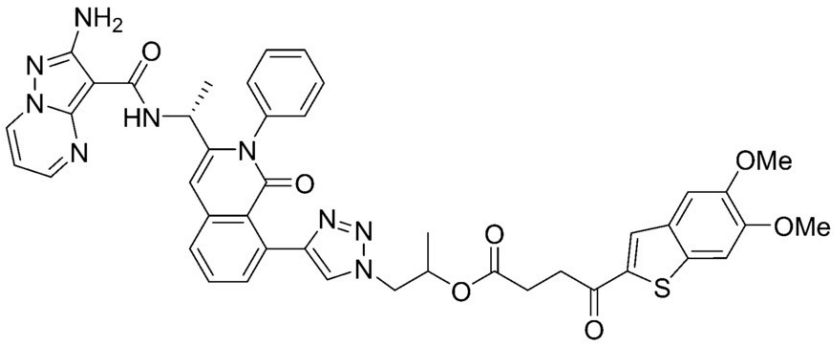
【０２６０】

ＤＭＡ０１－１４３の合成：ＴＨＦ（１ｍＬ）中のＤＭＡ０１－１３２（３１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、１当量）を、H_2O（０．３ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＮａＣｌ（５ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、１．５当量）の水溶液で処置した。メタノール（０．３ｍＬ）を混合物に添加し、反応物を室温で一晩撹拌し、この後、ｐＴＬＣ精製（SiO_2、CH_2Cl_2－ＭｅＯＨ（９：１）、所要時間：１８時間）により、所望の生成物をオフホワイト固体（５ｍｇ、収率１７％）として得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ８．７０（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７８－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６９－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．９１（ｍ，２Ｈ），５．４９（ｓ，２Ｈ），４．７９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２６１】

１－（４－（３－（（Ｒ）－１－（２－アミノピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－カルボキサミド）エチル）－１－オキソ－２－フェニル－１，２－ジヒドロイソキノリン－８－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）プロパン－２－イル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノアート（ＳＨ－２３３）

【化３７】



２－アジドエタノールの代わりに２－アジドプロパン－１－オールを使用して、上記のＤＭＡ０１－１６６で示された方法と同様の方法で、ＳＨ－２３３を合成した。^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ｃｄｃｌ$_3$）δ８．４４（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，５．７Ｈｚ，２Ｈ），８．１５－７．５７（ｍ，５Ｈ），７．５４－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．２５－７．１０（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５７（ｓ，２Ｈ），４．８３－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝１４．６，６．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．６４（ｓ，１Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，７．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０２６２】

実施例２

二重機能ＮＣＥによるＳＴＩＮＧ活性化。

ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ細胞分析は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＳＴＩＮＧ活性化を試験するための標準的なアッセイである。ＤＭＡ０１－１６６は、対照群及びｃＧＡＭＰ群と比較して、強化されたインターフェロンシグナルを示した。ＤＭＡ０１－１６６は、Ｍ

ＳＡ－２及びＡＤＵ（これらは双方共に、強力なＳＴＩＮＧアゴニストである）と比較して、同様のＳＴＩＮＧ活性化を示した（図１）。対照的に、ＤＭＡ０１－１７３は、ＳＴＩＮＧ活性化を刺激しなかった。異なる濃度のＤＭＡ０１－１６６（図２）及びＭＳＡ－２（図３）を、ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ細胞と共に２４時間インキュベートした。ＤＭＡ０１－１６６及びＭＳＡ－２は双方共に、同様の用量非依存的なＳＴＩＮＧ活性化効果を示した。

【０２６３】

実施例３

二重機能ＮＣＥによる骨髄樹状細胞（ＢＭＤＣ）の活性化。

ＳＴＩＮＧ活性化は、ＢＭＤＣの活性化を引き起こす。ＤＭＡ０１－１６６のＢＭＤＣ活性化能力を試験するために、フローサイトメトリーによるＣＤ８０及びＣＤ８６の上方調節に基づいて、ＢＭＤＣ活性化を測定した。ＤＭＡ０１－１６６は、ＭＳＡ－２と比較して同様のＳＴＩＮＧ活性化を示した（図４）。対照的に、ＤＭＡ０１－１７３は、ＤＣ活性化を刺激しなかった。異なる濃度のＤＭＡ０１－１６６を、ＢＭＤＣ細胞と共に２４時間インキュベートした。ＤＭＡ０１－１６６は、用量非依存的にＢＭＤＣ活性化効果を示した（図５）。

【０２６４】

実施例４

ｍＩＦＮβ分泌は、二重機能ＮＣＥを誘導した。

ＢＭＤＣにおけるＳＴＩＮＧ活性化は、ｍＩＦＮβ分泌をもたらした。ＤＭＡ０１－１６６は、ＭＳＡ－２と比較して、より高いｍＩＦＮβ分泌を示した（図６）。対照的に、ＤＭＡ０１－１７３は、ｍＩＦＮβ分泌を増強することはできない。異なる濃度のＤＭＡ０１－１６６（図７）を、ＢＭＤＣ細胞と共に２４時間インキュベートした。ＤＭＡ０１－１６６は、用量非依存的なＢＭＤＣ活性化効果を示した。

【０２６５】

実施例５

二重機能ＮＣＥによるマクロファージの極性化。

ＳＴＩＮＧ活性化及びＰＩ３Ｋ阻害は双方共に、マクロファージ極性化をＭ２からＭ１表現型に誘導し、マクロファージ極性化に対する有効性について、よく研究されている４つの化合物（ＩＰＩ－５４９、ＭＳＡ－２、ＡＤＵ、及びｃＧＡＭＰ）と比較して、より高いＴＮＦα分泌を引き起こした（図８）。ＤＭＡ０１－１７３及びＤＭＡ０１－１７０は、Ｍ２対照群と比較して、マクロファージ極性効果も示した（図８）。まずＲＡＷ２６４．７細胞をＭ２マクロファージに誘導し、次に、様々な薬物で処理して、全てのマクロファージの中でのＭ１マクロファージの割合をテストすることにより、さらに、二重機能ＮＣＥのマクロファージ極性効果を試験した。ＤＭＡ０１－１６６は、ＩＰＩ－５４９、ｃＧＡＭＰ、ＡＤＵ、及びＭＳＡ－２と比較して、より高い割合のＭ１マクロファージを誘導した。ＤＭＡ０１－１７３及びＤＭＡ０１－１７０は、Ｍ１の割合の増加にも軽度の効果を示した（図９）。ＤＭＡ０１－１６６は、用量非依存性のマクロファージ極性効果を示した（図１０）。

【０２６６】

実施例６

二重機能ＮＣＥによるＰＩ３Ｋ阻害。

ＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋγ、及びＰＩ３Ｋδ結合アッセイキットを、ＢＰＳ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（米国カリフォルニア州サンディエゴ）から入手した。アッセイを、９６ウェルマイクロプレートで製造元のプロトコールに従って実施した。簡単に説明すると、５μＬのＰＩ３Ｋ脂質基質を、全てのウェルに添加した。次に、異なる濃度のＩＰＩ－５４９、ＤＭＡ０１－１４８、１４３、１３２、または１６６を５μＬ添加し、続いて、ＡＴＰ（１２．５μＭ）を５μＬ添加した。１０μＬのＰＩ３Ｋα（０．５ｎｇ／μＬ）、ＰＩ３Ｋβ（４ｎｇ／μＬ）、ＰＩ３Ｋγ（４ｎｇ／μＬ）、またはＰＩ３Ｋδ１（３ｎｇ／μＬ）を添加して反応を開始させた。プレートを、慎重に振盪し、反応混合物

を３０℃で４０分間インキュベートした。次に、２５μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、米国ウィスコンシン州マディソン）を、各ウェルに添加し、暗闇の中で４５分間反応を実施した。最後に、５０μＬのキナーゼ検出試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、米国ウィスコンシン州マディソン）を、各ウェルに添加し、暗闇の中で３０分間反応を実施した。反応混合物の発光を、Ｓｙｎｅｒｇｙ２マイクロプレートリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ）で読み取った。

【０２６７】

ＩＰＩ－５４９、ＤＭＡ０１－１４８、ＤＭＡ０１－１４３、ＤＭＡ０１－１３２、ＤＭＡ０１－１６６、ＤＭＡ０１－１７０、ＤＭＡ０１－１７３によるＰＩ３Ｋα、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３Ｋγ、及びＰＩ３Ｋδの異なるアイソフォームの阻害を試験した（図１１）。Ｐｒｉｓｍ８を使用して、異なるＰＩ３Ｋアイソフォームに対する化合物のＩＣ５０を計算した（表１）。ＤＭＡ０１－１４８は、ＩＰＩ－５４９と比較して同様の有効性で、ＰＩ３Ｋγを選択的に阻害した。ＤＭＡ０１－１４３及びＤＭＡ０１－１３２は、ＰＩ３ＫγとＰＩ３Ｋδの両方を阻害した。ＤＭＡ０１－１６６は、ＰＩ３Ｋα及びＰＩ３Ｋβには影響を示さなかったが、３４９ｎＭでは、両方のＰＩ３Ｋγを阻害した。

【表１】

表１：ＰＩ３Ｋの異なるアイソフォームに対する、ＩＰＩ－５４９、ＤＭＡ０１－１４８、１４３、１３２、１６６のｉｎ　ｖｉｔｒｏ阻害活性（ＩＣ５０）

化合物	酵素 IC_{50}(nM)			
	PI3K α	PI3K β	PI3K γ	PI3K δ
IPI-549	186.6	106.84	0.3620	337.7
148	1052	547.5	0.8636	15.44
143	409	311.8	5.343	1.364
132	371.9	373.8	0.8447	0.3811
166	＞10000	＞10000	349.0	1250

【０２６８】

実施例７

ＤＭＡ０１－１６６ナノ製剤

ＤＭＡ０１－１６６を、１ｍＬのクロロホルム（有機相）に溶解させ、２０ｍＬのミリＱ水（水相）に溶解させたヒト血清アルブミン（６６ｋＤａ）に滴下し、ローターステーターホモジナイザーを使用して、乳状のエマルションを得た。高圧ホモジナイザー（Ｎａｎｏ　ＤｅＢＥＥ）で低圧（２００００ｐｓｉ）を６サイクル実行した後に、粗Ｎａｎｏ－１６６エマルションを得た。有機溶媒を、２５℃でロータリーエバポレーターで除去した。得られたＮａｎｏ－ＰＩ懸濁液を、０．２２μｍのストレーナーで濾過した後、凍結乾燥させて、－２０℃での長期保存のための乾燥粉末を得た。Ｎａｎｏ－１６６のサイズは、約１２０ｎｍであり、ＰＤＩは、０．２未満である（動的光散乱（ＤＬＳ）で試験）。ＴＥＭで測定されたサイズは、１００ｎｍ未満である。Ｎａｎｏ－１６６は、１０００倍に希釈した後も安定している（図１２）。

【０２６９】

ＤＭＡ０１－１６６及びそのアルブミンナノ製剤のｉｎ　ｖｉｖｏ有効性を、ＫＰＣトランスジェニックモデルで試験した。ＤＭＡ０１－１６６とＰＤ－１抗体（Ｄ１６６＋ＰＤ－１）は、ＤＭＡ０１－１６６（Ｄ１６６　１５７．５日）またはＰＤ－１単独（ＰＤ－１　１３２．５日）と比較して、より長い中央生存期間（１８５．５日）を示す。Ｎａｎｏ－ＤとＰＤ－１抗体（Ｎａｎｏ－Ｄ＋ＰＤ－１）は、最も長い中央生存期間（１８５

．５日）を示す。パクリタキセルのアルブミンナノ製剤（Ｎａｎｏ－Ｐ）を添加すると、中央生存期間が変化しなかった（図１３）。

【０２７０】

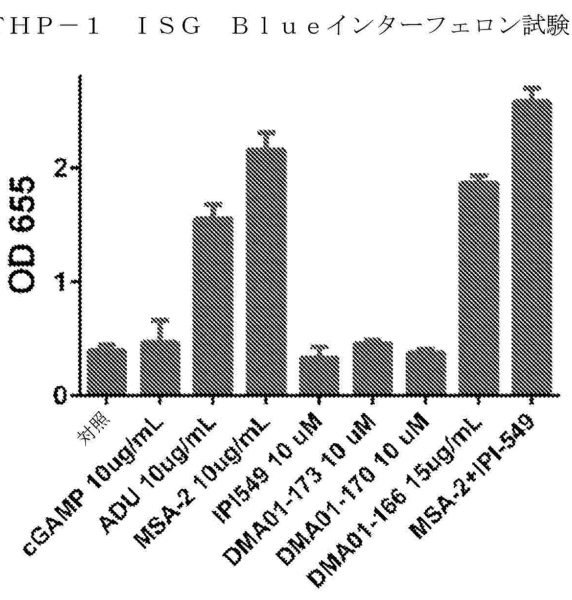
上述の詳細な説明及び付随する実施例は、単なる例示であり、添付の請求項及びその同等物によりのみ定義される本開示の範囲を制限するものではないことが理解される。

【０２７１】

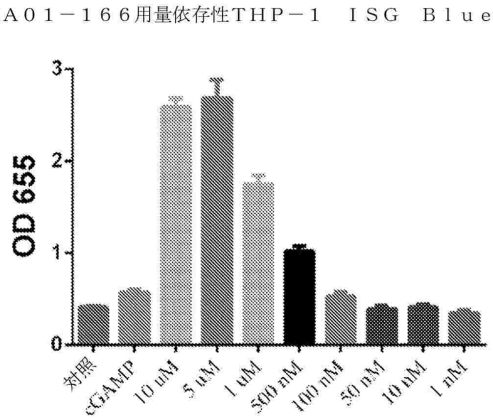
開示された実施形態に対する様々な変更及び修正は、当業者らには明らかであり、その趣旨及び範囲から逸脱することなく行われ得る。

【図面】

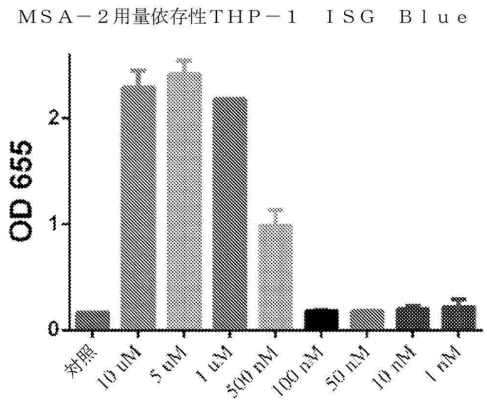
【図１】



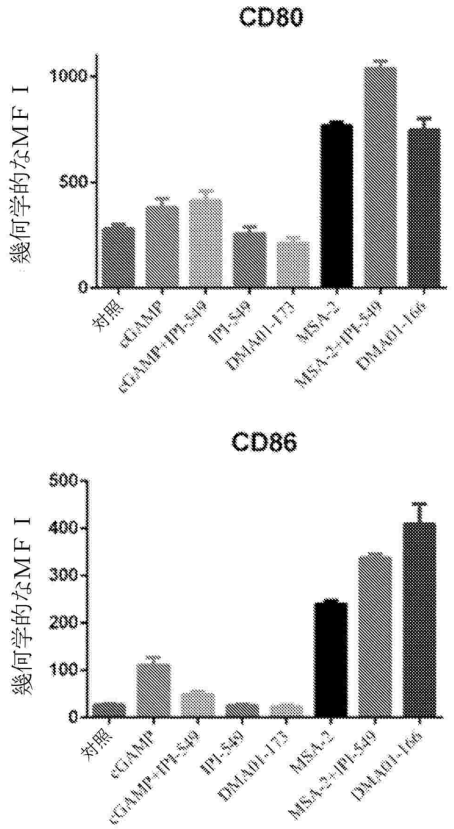
【図２】



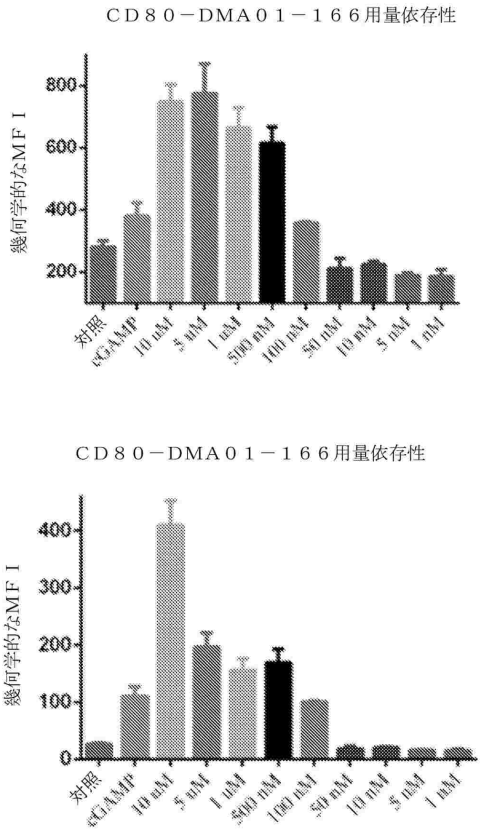
【図３】


ＭＳＡ－２用量依存性ＴＨＰ－１　ＩＳＧ　Ｂｌｕｅ
OD 655
0
1
2
対照
10 uM
5 uM
1 uM
500 nM
100 nM
50 nM
10 nM
1 nM

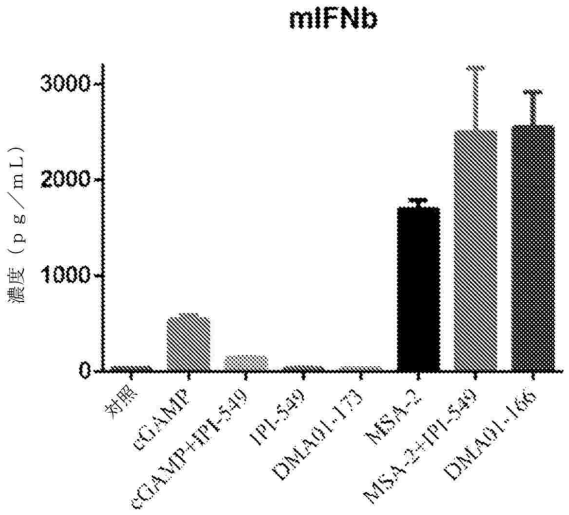
【図４】


CD80
幾何学的なＭＦＩ
0
500
1000
CD86
幾何学的なＭＦＩ
0
100
200
300
400
500
対照
cGAMP
cGAMP+IPI-549
IPI-549
DMA01-173
MSA-2
MSA-2+IPI-549
DMA01-166

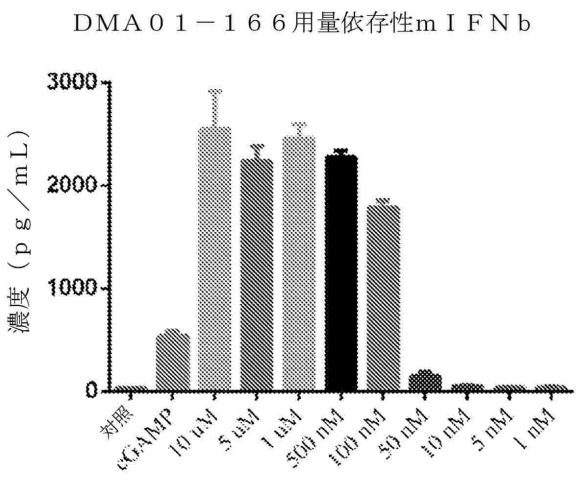
【図５】


ＣＤ８０－ＤＭＡ０１－１６６用量依存性
幾何学的なＭＦＩ
200
400
600
800
対照
cGAMP
10 uM
5 uM
1 uM
500 nM
100 nM
50 nM
10 nM
5 nM
1 nM
ＣＤ８０－ＤＭＡ０１－１６６用量依存性
幾何学的なＭＦＩ
0
100
200
300
400
対照
cGAMP
10 uM
5 uM
1 uM
500 nM
100 nM
50 nM
10 nM
5 nM
1 nM

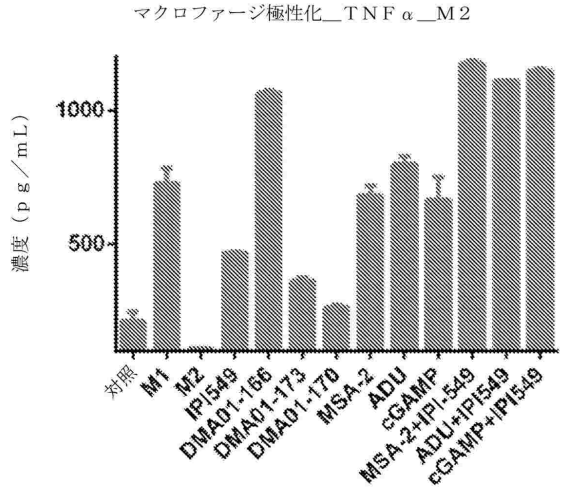
【図６】


mIFNb
濃度（ｐｇ／ｍＬ）
0
1000
2000
3000
対照
cGAMP
cGAMP+IPI-549
IPI-549
DMA01-173
MSA-2
MSA-2+IPI-549
DMA01-166

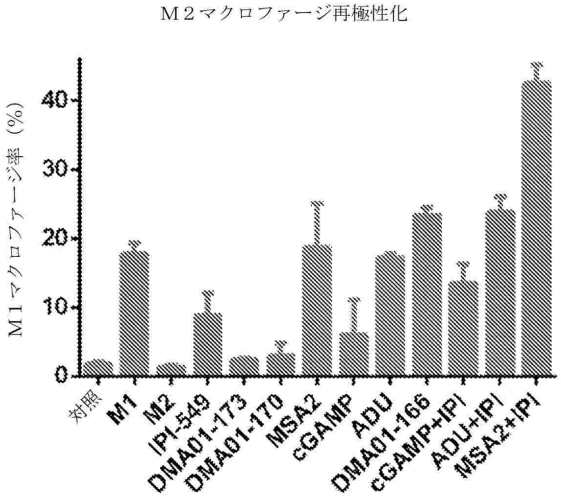
【図７】


ＤＭＡ０１－１６６用量依存性ｍＩＦＮｂ
濃度（ｐｇ／ｍＬ）
3000
2000
1000
0
対照
cGAMP
10 uM
5 uM
1 uM
500 nM
100 nM
50 nM
10 nM
5 nM
1 nM

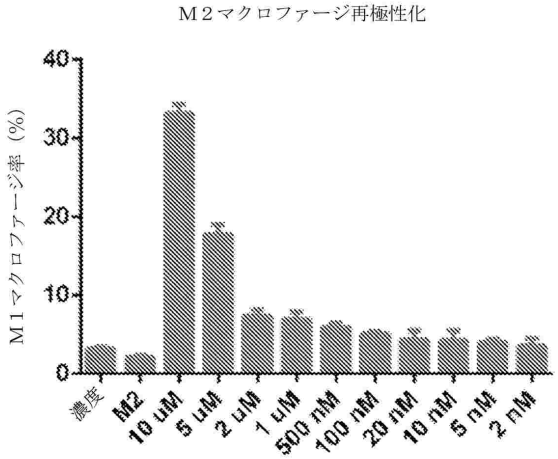
【図８】


マクロファージ極性化＿ＴＮＦα＿Ｍ２
濃度（ｐｇ／ｍＬ）
1000
500
対照
M1
M2
IPI549
DMA01-166
DMA01-173
DMA01-170
MSA-2
ADU
cGAMP
MSA-2+IPI-549
ADU+IPI549
cGAMP+IPI549

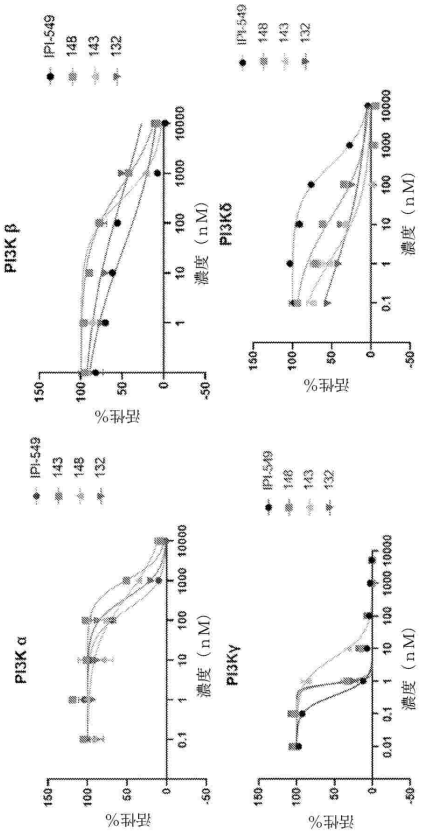
【図９】


Ｍ２マクロファージ再極性化
Ｍ１マクロファージ率（％）
40
30
20
10
0
対照
M1
M2
IPI-549
DMA01-173
DMA01-170
MSA2
cGAMP
ADU
DMA01-166
cGAMP+IPI
ADU+IPI
MSA2+IPI

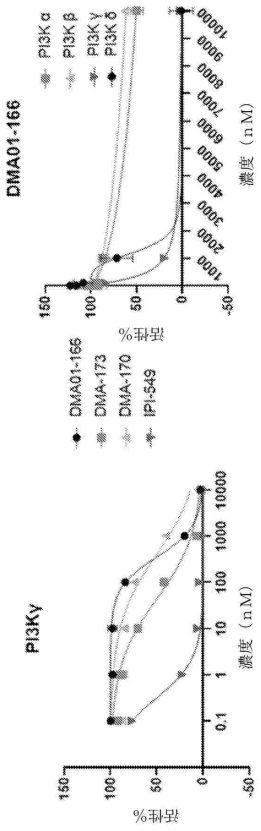
【図１０】


Ｍ２マクロファージ再極性化
Ｍ１マクロファージ率（％）
40
30
20
10
0
濃度
M2
10 uM
5 uM
2 uM
1 uM
500 nM
100 nM
20 nM
10 nM
5 nM
2 nM

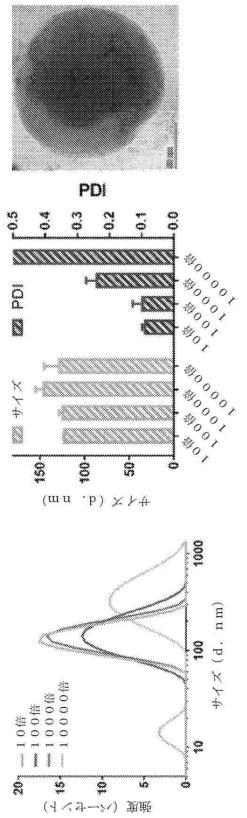
【図１１－１】



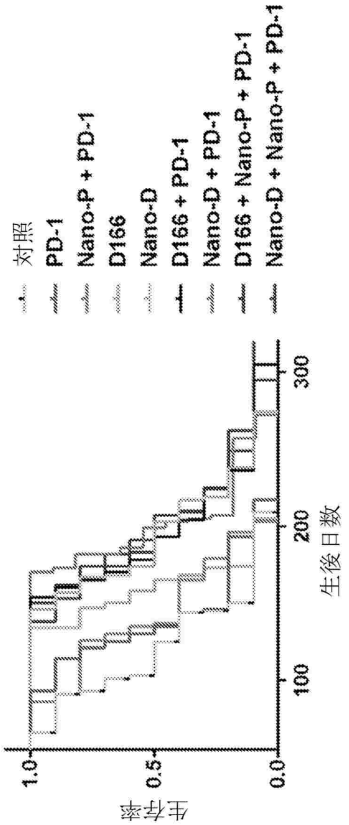
【図１１－２】



【図１２】



【図１３】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19804

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. C07D 333/50, C07D 333/52, C07D 333/56, C07D 417/04 (2023.01)
ADD. A61K 31/381, A61P 35/00 (2023.01)

CPC - INV. C07D 333/50, C07D 333/52, C07D 333/56, C07D 417/04

ADD. A61K 31/381, A61P 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 10,703,738 B2 (MERCK, SHARP and DOHME, CORP.) 07 July 2020 (07.07.2020) Col 34, ln 40	1-3, 28
A	US 8,940,742 B2 (INFINITY PHARMACEUTICALS, Inc., et.al.) 27 January 2015 (27.01.2015) Col 319, ln 35-45, Example 149	1-3, 28
A	PUBCHEM 414492 deposited 26 March 2005 (26.03.2005) pp. 1-6. pg. 2	1-3, 28
A	US 2019/0216816 A1 (INFINITY PHARMACEUTICALS, INC.) 18 July 2019 (18.07.2019) para [0482];[0485];[0489]	1-3, 28

☐ 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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 June 2023 (15.06.2023)	JUL 10 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Karl Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 23/19804

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-27, 29-57
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/42 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*48/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	48/00		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｋ	*31/405 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/405		
Ｃ０７Ｄ	*487/04 (2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１４２	
Ａ６１Ｋ	*31/519 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ｇ	
Ａ６１Ｋ	*39/002 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/002		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,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,ZW

(74)代理人　100123766
弁理士　松田 七重
(74)代理人　100162422
弁理士　志村 将
(72)発明者　スン ドゥシン
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　リ チェンイー
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　ガオ ウェイ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　ジボー マハマドゥ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　トラオレ モハメド ディット マディ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　リウ ゾンウェイ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内
(72)発明者　マオ シュアイ
アメリカ合衆国 ミシガン州 ４８１０９－２５９０ アン アーバー フゥーロン パークウェイ １６００ セカンド フロアー ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシティ オブ ミシガン内

Ｆターム（参考）　4C076　AA17 AA19 AA31 AA65 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16 BB21
BB31 CC04 CC07 CC27 CC31 EE41
4C084　AA13 AA19 MA02 MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60

Fターム（参考） MA63 MA66 NA05 NA14 ZA082 ZB072 ZB081 ZB082 ZB111 ZB112
ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZB311 ZB312 ZB352 ZC202 ZC412 ZC751
4C085 AA03 BA01 BA02 BB01 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04
GG06 GG08
4C086 AA01 AA02 AA03 BC14 CB06 GA04 GA07 MA01 MA02 MA04
MA13 MA16 MA17 MA22 MA23 MA24 MA28 MA35 MA37 MA41 MA43
MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 NA14
ZB08 ZB11 ZB26 ZB27 ZB31 ZC75