(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-515330
(P2025-515330A)
(43)公表日　令和7年5月14日(2025.5.14)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）	
C07D 333/56	*(2006.01)*	C07D	333/56	CSP	4C076
A61K 31/381	*(2006.01)*	A61K	31/381		4C084
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		4C085
A61K 31/56	*(2006.01)*	A61K	31/56		4C086
A61K 31/713	*(2006.01)*	A61K	31/713		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全95頁）　最終頁に続く

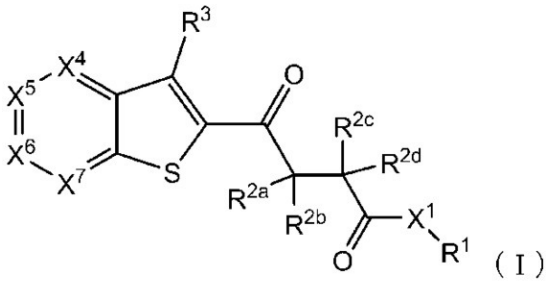
(21)出願番号　特願2024-563319(P2024-563319)
(86)(22)出願日　令和5年4月25日(2023.4.25)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月25日(2024.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/019815
(87)国際公開番号　WO2023/211940
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/334,433
(32)優先日　令和4年4月25日(2022.4.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),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】　ＳＴＩＮＧアゴニスト、製剤、及びその使用

(57)【要約】
本開示は、ＳＴＩＮＧアゴニスト、ならびにＳＴＩＮＧアゴニストまたはその組成物を用いて疾患または障害（例えば、がん、炎症性疾患、自己免疫疾患、及び感染症）を処置するための組成物、製剤、及び方法を提供する。
【選択図】なし

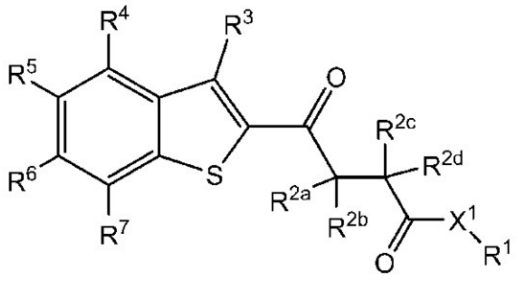
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物
【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩
（式中、
R^1は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分、水素であり、
X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}及びR^{2b}、またはR^{2b}及びR^{2c}、またはR^{2c}及びR^{2d}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、
R^1が水素である場合、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうち少なくとも１つは、$-Y-R^8$基である）。
【請求項２】
前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物である、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：

【化２】



（Ｉａ）。

【請求項３】
Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2c}、及びＲ^{2d}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^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2c}、及びＲ^{2d}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１～３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^{2a}、Ｒ^{2b}、及びＲ^{2d}が、水素であり、Ｒ^{2c}が、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択される、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^{2a}及びＲ^{2d}が、水素であり、Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}が、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、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７】
Ｒ^{3}が、水素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^{3}が、水素である、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^{4}が、水素及びハロから選択される、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^{4}が、水素である、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^{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$_2$Ｒ^{z}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^{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１～１１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^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１～１２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^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１～１３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^7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】

X^1が、Ｏまたは結合である、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。

【請求項１７】

R^1が、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7が、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）$_2$、及び－SO_2R^zから選択される、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^1が、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、これらのそれぞれが、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ている、請求項１～１７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。

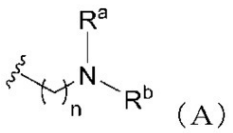
【請求項１９】

R^1が、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、請求項１～１８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】

R^1が、式（Ａ）を有する、請求項１～１９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３】



（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）。

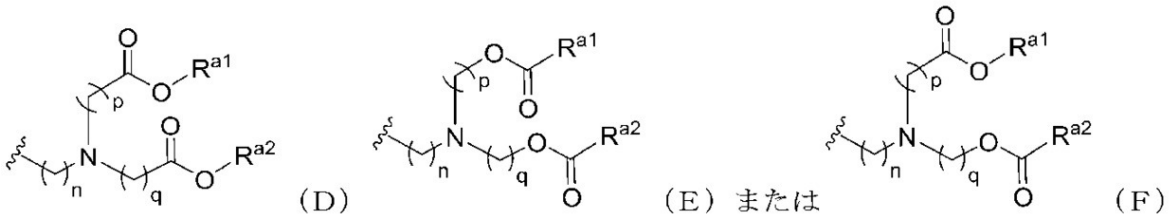
【請求項２１】

ｎが、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項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^{1}が、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する、請求項１～１９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】



（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）。

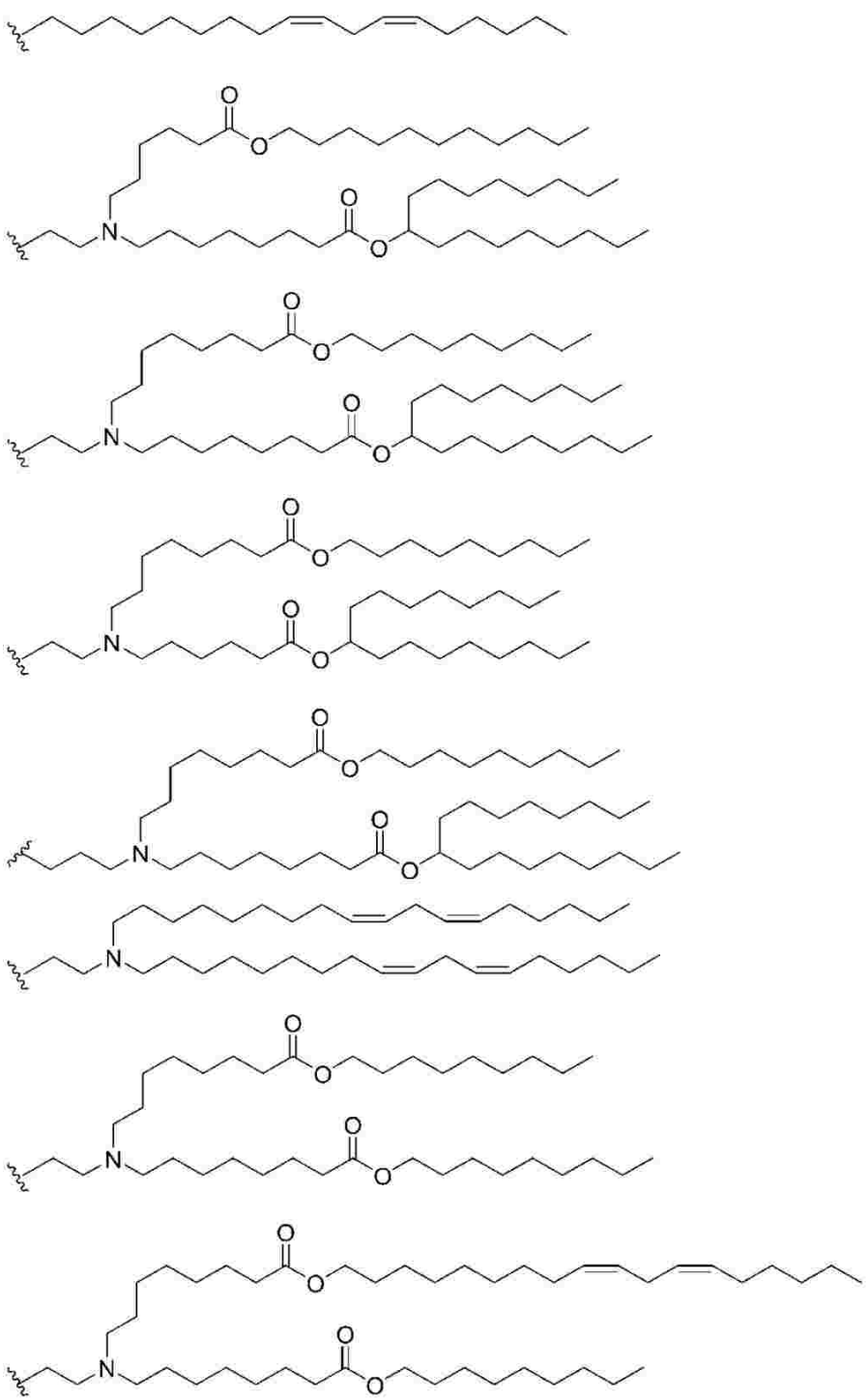
【請求項２３】

ｎ、ｐ、及びｑが、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項２２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

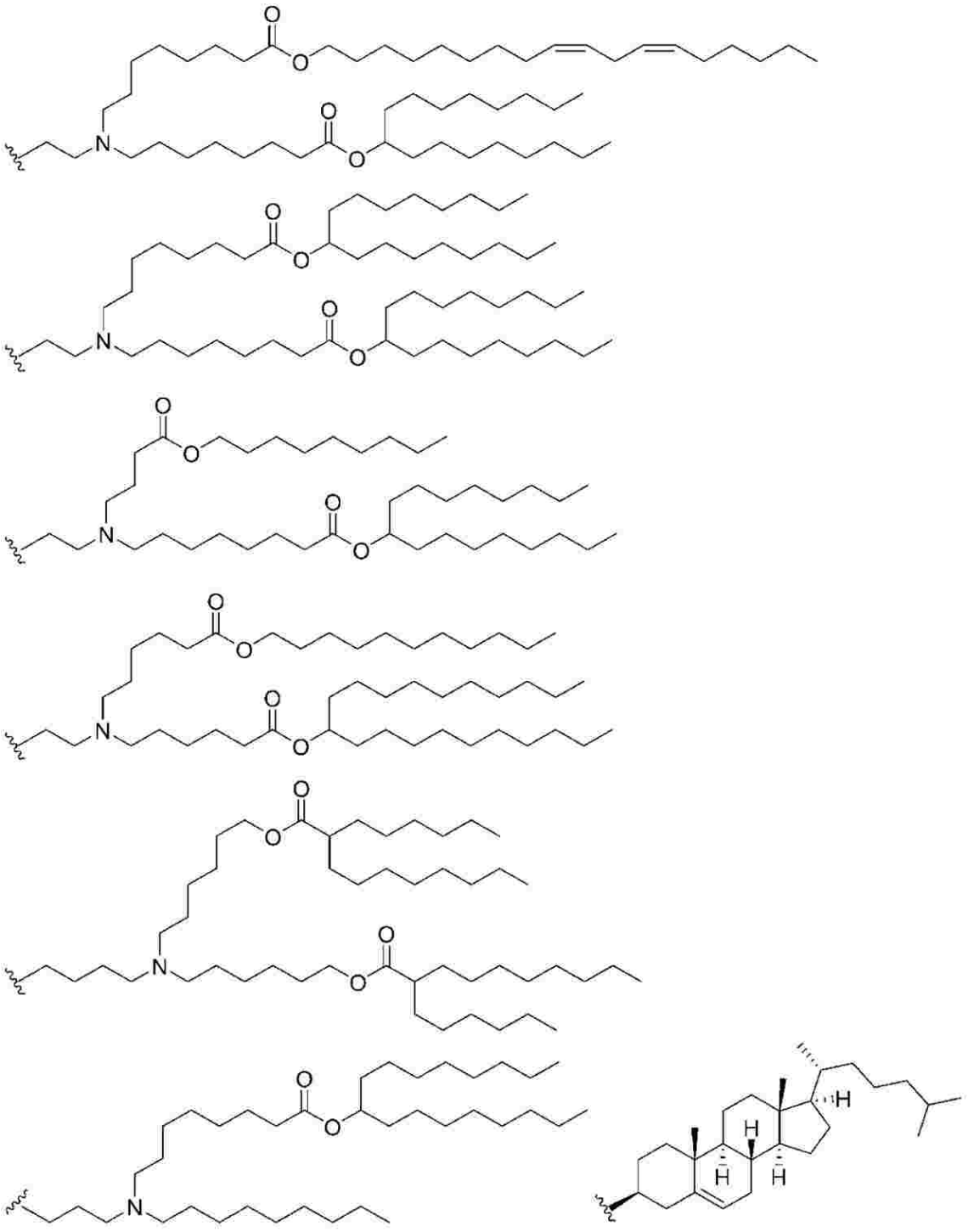
【請求項２４】

Ｒ^{1}が、以下から選択される、請求項１～１９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：

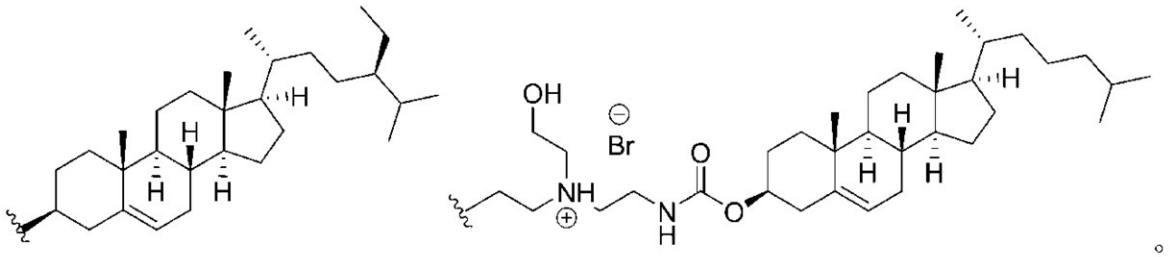
【化５－１】



【化５－２】



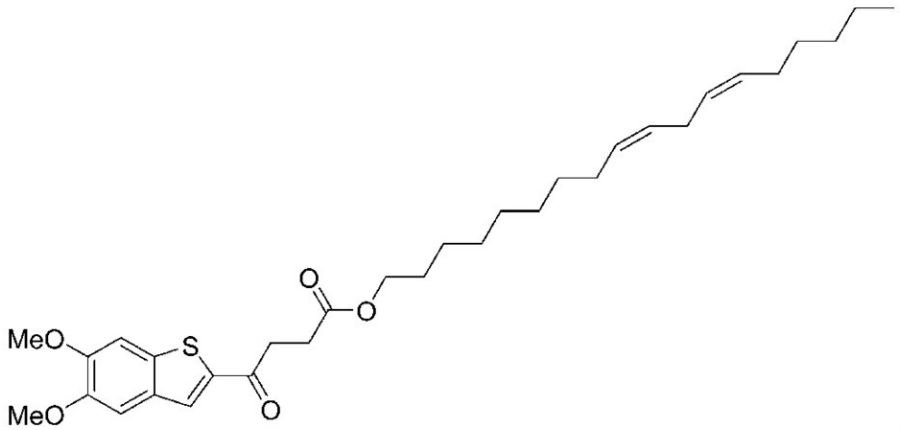
【化５－３】



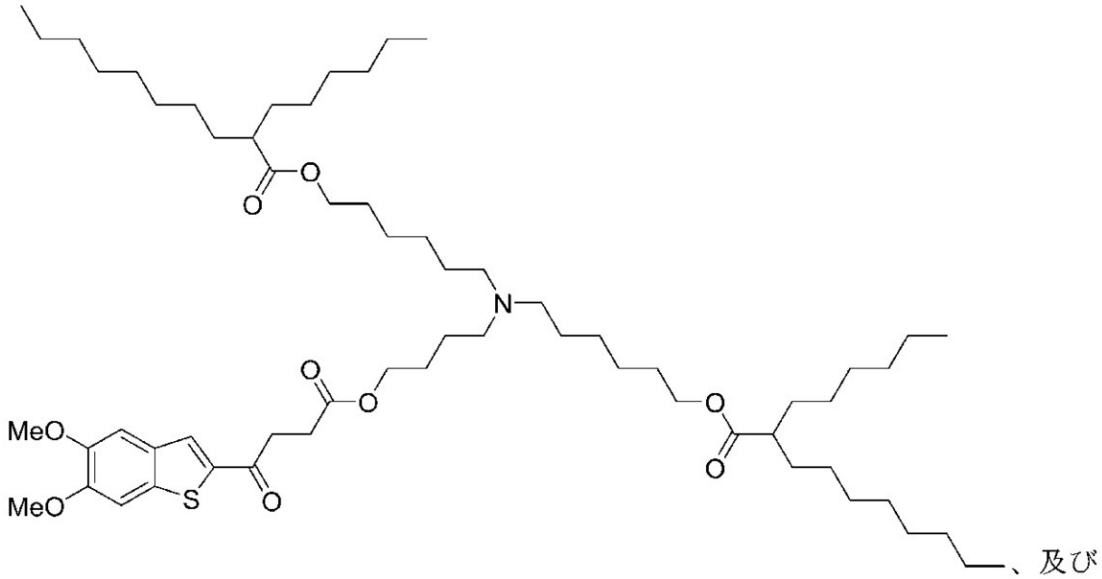
。

【請求項２５】
前記化合物が、以下からなる群より選択される、請求項１に記載の化合物：

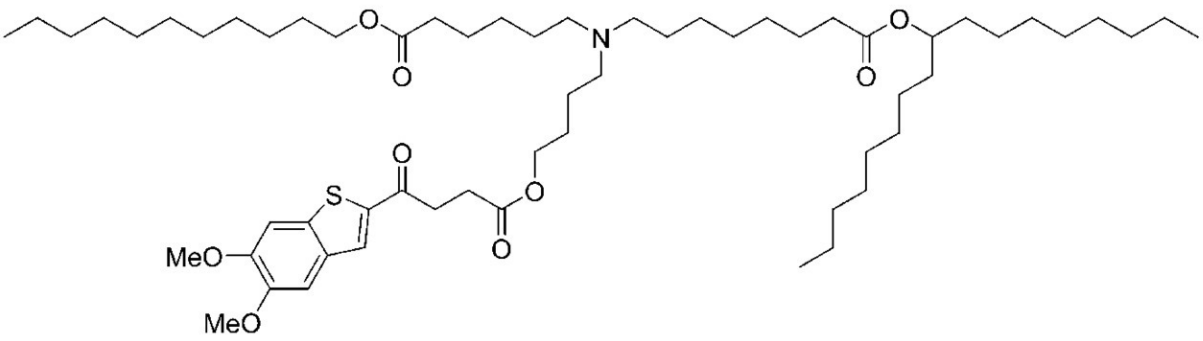
【化６】



、



、及び

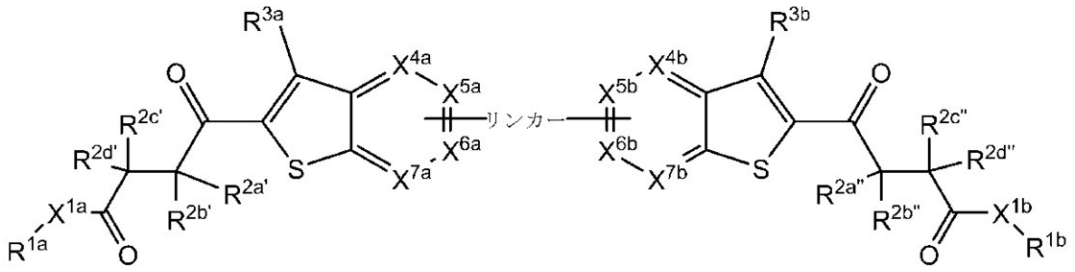


ならびにその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

式（ＩＩ）の化合物：

【化７】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩

（式中、

R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ独立して、Ｏ、NR^{w}、Ｓ、及び結合から選択され、

$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、'$R^{2b'}$、'$R^{2c'}$、'及び$R^{2d'}$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；$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$、$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、'$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、'または$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$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^{4a}は、CR^{4a}またはＮであり、

X^{4b}は、CR^{4b}またはＮであり、

X^{5a}は、CR^{5a}またはＮであり、

X^{5b}は、CR^{5b}またはＮであり、

X^{6a}は、CR^{6a}またはＮであり、

X^{6b}は、CR^{6b}またはＮであり、

X^{7a}は、CR^{7a}またはＮであり、

X^{7b}は、CR^{7b}またはＮであり、

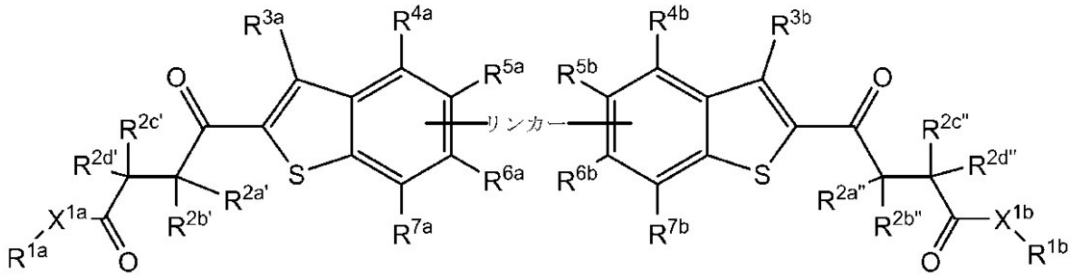
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及びR^{7b}は、それぞれ独立して、水素、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_3－C_6シクロアルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルコキシ、アミノC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_4アルキルアミノ、ジC_1－C_4アルキルアミノ、シアノ、－ＣＯＯR^{x}、－ＣＯＮ（R^{y}）$_2$、及び－SO_2R^{z}であり、R^{4a}及びR^{5a}、R^{5a}及びR^{6a}、またはR^{6a}及びR^{7a}は、それらが結合している炭素原子と共に５員環または６員環を形成してもよく；R^{4b}及びR^{5b}、R^{5b}及びR^{6b}、またはR^{6b}及びR^{7b}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、

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る）。

【請求項２７】

前記化合物が、式（ＩＩａ）の化合物である、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：

【化８】



（ＩＩａ）。

【請求項２８】

Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、Ｒ$^{2c'}$、Ｒ$^{2d'}$、Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、Ｒ$^{2c'}$、及びＲ$^{2d'}$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２６または２７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２９】

Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、Ｒ$^{2c'}$、Ｒ$^{2d'}$、Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、Ｒ$^{2c'}$、及びＲ$^{2d'}$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２６～２８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。

【請求項３０】

Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、Ｒ$^{2d'}$、Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2b'}$、及びＲ$^{2d'}$が、水素であり、Ｒ$^{2c'}$及びＲ$^{2c''}$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２６～２９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３１】

Ｒ$^{2a'}$、Ｒ$^{2d'}$、Ｒ$^{2a'}$、及びＲ$^{2d'}$が、水素であり；Ｒ$^{2b'}$及びＲ$^{2c'}$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；Ｒ$^{2b'}$及びＲ$^{2c'}$が、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、請求項２６または２７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３２】

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が、それぞれ独立して、水素及びハロから選択される、請求項２６～３１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３３】

Ｒ^{3a}及びＲ^{3b}が、それぞれ、水素である、請求項２６～３２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３４】

Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}が、それぞれ独立して、水素及びハロから選択される、請求項２６～３３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。

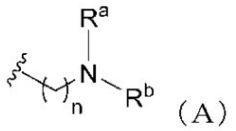
【請求項３５】

Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}が、それぞれ、水素である、請求項２６～３４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３６】

Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{6a}、及びＲ^{6b}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$_2$Ｒ^{z}から選択される、請求項２６～３５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。

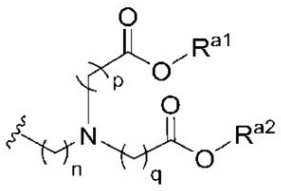
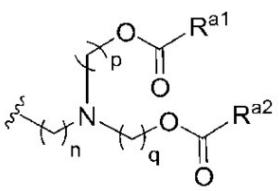
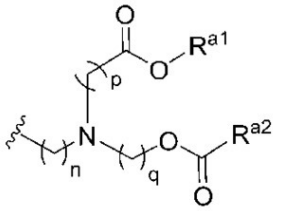
【請求項３７】
R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}が、それぞれ独立して、C_1－C_4アルキル、C_2－C_4アルケニル、C_2－C_4アルキニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、ハロC_1－C_4アルキル、ハロC_1－C_4アルコキシ、ヒドロキシ、ハロ、及びC_1－C_4アルキルアミノから選択される、請求項２６～３６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}が、それぞれ独立して、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルコキシ、及びハロから選択される、請求項２６～３７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３９】
R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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２６～３８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４０】
R^{7a}及びR^{7b}が、それぞれ独立して、水素である、請求項２６～３９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４１】
X^{1a}及びX^{1b}が、それぞれ、Ｏまたは結合である、請求項２６～４０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４２】
R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、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、これらのそれぞれが、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ている、請求項２６～４１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４３】
R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、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、請求項２６～４２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４４】
R^{1a}及びR^{1b}が、それぞれ独立して、式（Ａ）を有する、請求項２６～４１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９】



（Ａ）

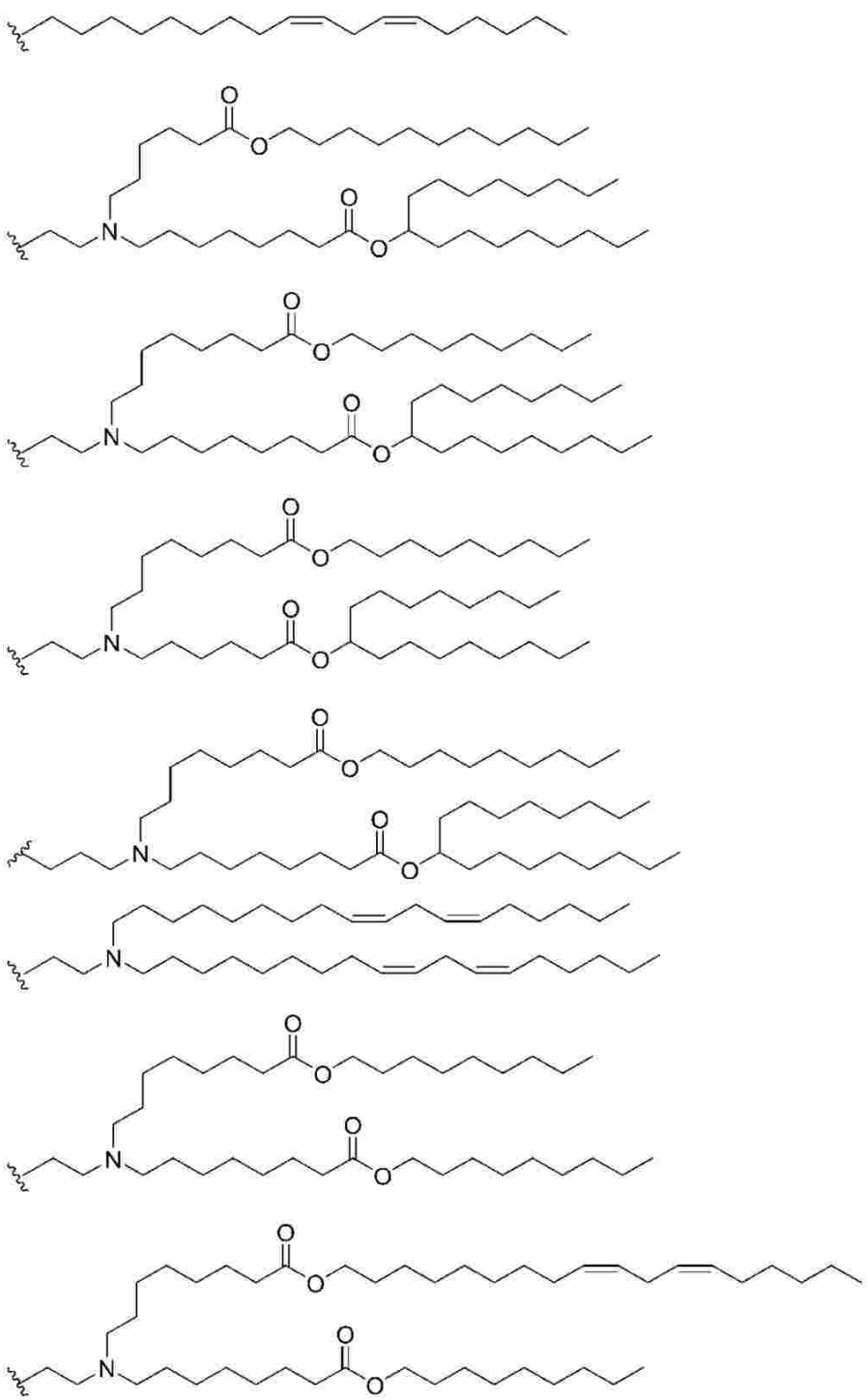
（式中、
ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり、
R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。
【請求項４５】
ｎが、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項４４に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４６】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、それぞれ独立して、式（Ｄ）または（Ｅ）を有する、請求項２６～４１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１０】

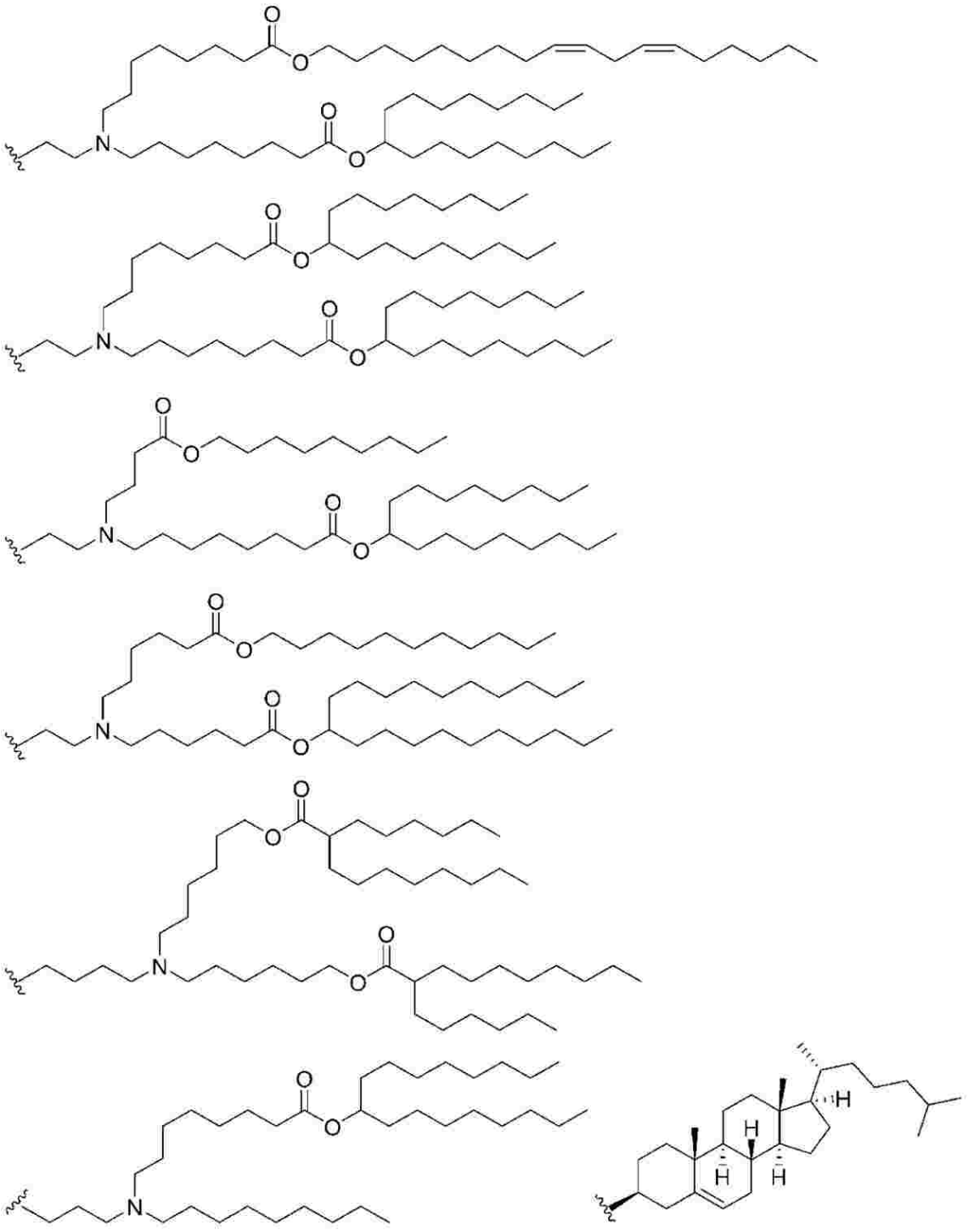

（Ｄ）

（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）。
【請求項４７】
ｎ、ｐ、及びｑが、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である、請求項４６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４８】
Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、それぞれ独立して、以下から選択される、請求項２６～４１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：

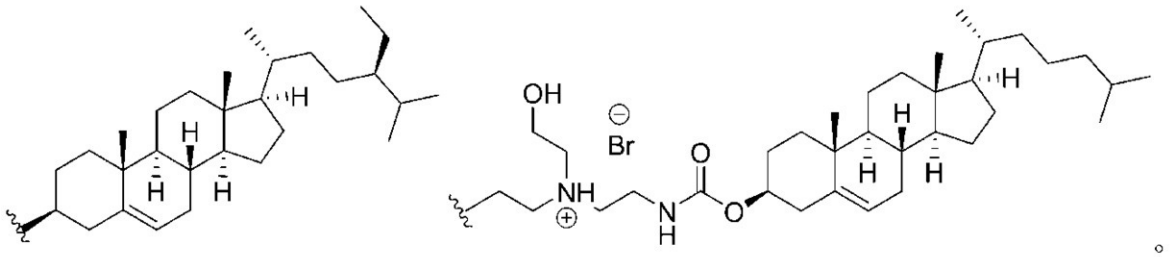
【化１１－１】



【化１１－２】



【化１１－３】

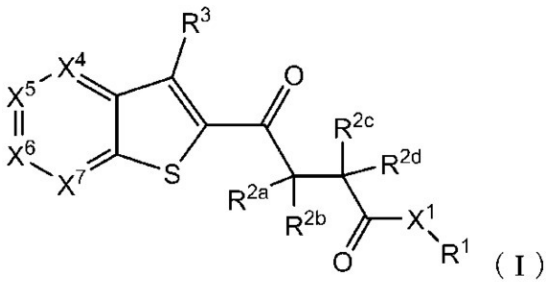


。

【請求項４９】
有効量の請求項１～４８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５０】
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４９に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
前記組成物が、さらに、アルブミンナノ粒子を含む、請求項４９に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
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５１に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
前記組成物が、さらに、少なくとも１つの追加の治療薬を含む、請求項４９～５２のいずれかに記載の組成物。
【請求項５４】
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、またはそれらの組み合わせを含む、請求項５３に記載の組成物。
【請求項５５】
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５３または５４に記載の組成物。
【請求項５６】
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、及びＰＩ３Ｋ阻害薬から選択される、請求項５３または５４に記載の組成物。
【請求項５７】
さらに、１つ以上の細胞標的化エピトープを含む、請求項４９～５６のいずれかに記載の組成物。
【請求項５８】
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５７に記載の組成物。
【請求項５９】
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５７または５８に記載の組成物。
【請求項６０】
さらに、微生物因子由来の１つ以上のエピトープを含む、請求項５７または５８に記載

の組成物。
【請求項６１】
ワクチンであって、有効量の
請求項１～４８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４９～５８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６２】
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６１に記載のワクチン。
【請求項６３】
前記核酸が、メッセンジャーＲＮＡ（ｍＲＮＡ）である、請求項６１または６２に記載のワクチン。
【請求項６４】
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１～４８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４９～６０のいずれかに記載の組成物、または請求項６１～６３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６５】
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６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記疾患または障害が、がんである、請求項６４または６５に記載の方法。
【請求項６７】
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６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記がんが、固形腫瘍または血液がんを含む、請求項６５～６７のいずれかに記載の方法。
【請求項６９】
前記がんが、転移性がんである、請求項６５～６８のいずれかに記載の方法。
【請求項７０】
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６５～６９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】
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６５～７０のいずれかに記載の方法。
【請求項７２】
対象における免疫応答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１～４８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の組成物、請求項４９～６０のいずれかに記載の組成物、または請求項６１～６３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７３】
前記対象が、ヒトである、請求項６５～７２のいずれかに記載の方法。
【請求項７４】
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、請求項６５～７３のいずれかに記載の方法。
【請求項７５】
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、またはそれらの組み合わせを含む、請求項７４に記載の方法。
【請求項７６】
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１～４８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４９～６０のいずれかに記載の組成物の使用。
【請求項７７】
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７６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６３／３３４，４３３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】
分野
本開示は、インターフェロン（ＩＦＮ）遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）アゴニスト、組成物、製剤、及び免疫または炎症応答を誘導または調節するための方法、及びＳＴＩＮＧアゴニスト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）を処置するための方法を開示する。
【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）の化合物が、本明細書に開示される：
【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1は、少なくとも８個の炭素原子有する脂質部分、水素であり、
X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}及びＲ^{2b}、またはＲ^{2b}及びＲ^{2c}、またはＲ^{2c}及びＲ^{2d}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$_2$Ｒ^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、

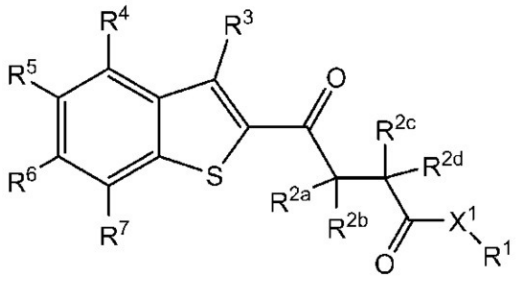
Ｒ^v、Ｒ^w、Ｒ^x、Ｒ^y、及びＲ^{z}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、及びハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルから選択され、

Ｒ^{1}が水素である場合、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、Ｒ^6、及びＲ^{7}のうち少なくとも１つは、－ＹＲ^{8}基である）。

【０００５】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物である：

【化２】



（Ｉａ）。

【０００６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2c}、及びＲ^{2d}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^{2a}、Ｒ^{2b}、Ｒ^{2c}、及びＲ^{2d}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^{2a}、Ｒ^{2b}、及びＲ^{2d}は、水素であり、Ｒ^{2c}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^{2a}及びＲ^{2d}は、水素であり、Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}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。

【０００７】

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。

【０００８】

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。

【０００９】

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。

【００１０】

いくつかの実施形態では、X^1は、Ｏまたは結合である。

【００１１】

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、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、$-COOR^x$、$-CON(R^y)_2$、及び$-SO_2R^z$から選択される。

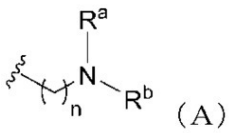
【００１２】

いくつかの実施形態では、R^1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。いくつかの実施形態では、R^1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。

【００１３】

いくつかの実施形態では、R^1は、式（Ａ）を有する：

【化３】



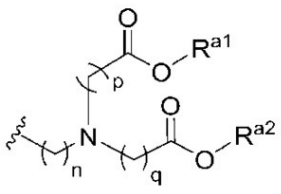
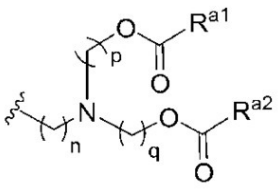
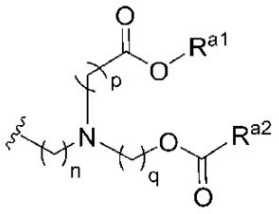
（Ａ）

（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）。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。

【００１４】

いくつかの実施形態では、R^1は、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：

【化４】

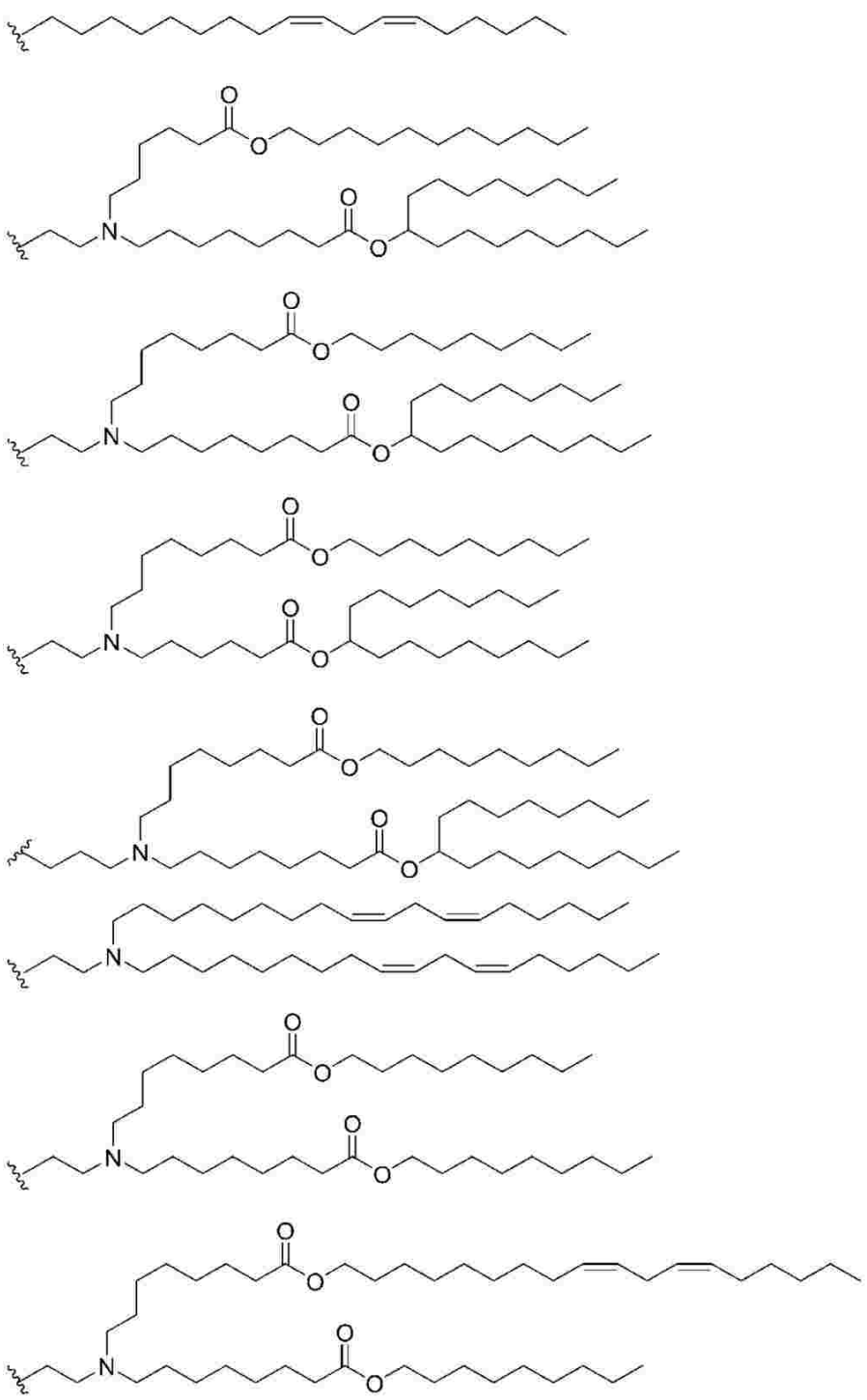

（D）

（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）。いくつかの実施形態では、ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である。

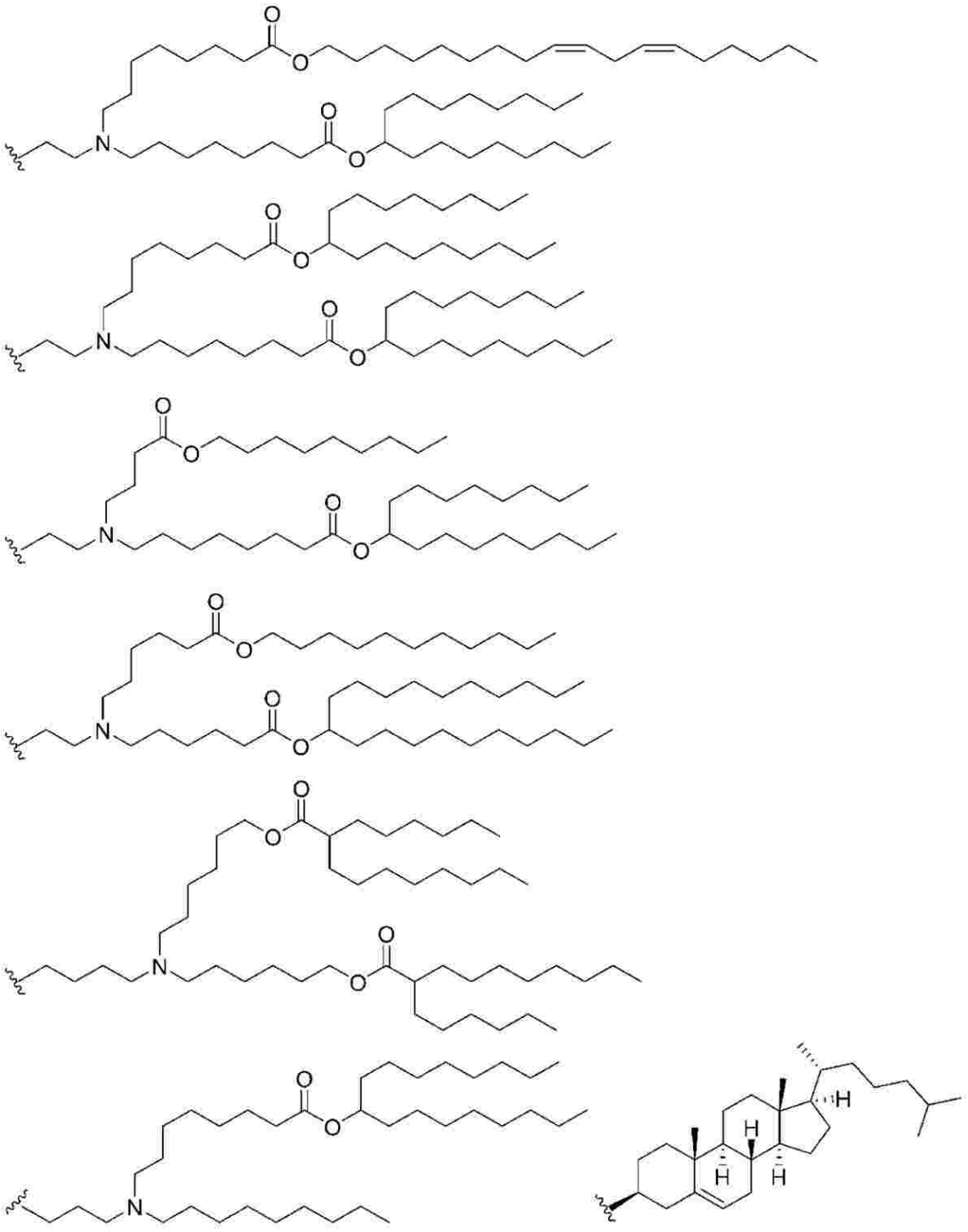
【００１５】

いくつかの実施形態では、R^1は、以下から選択される：

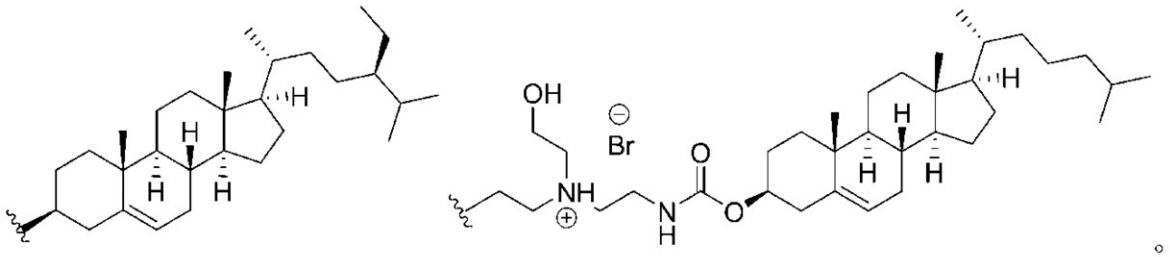
【化５－１】



【化５－２】



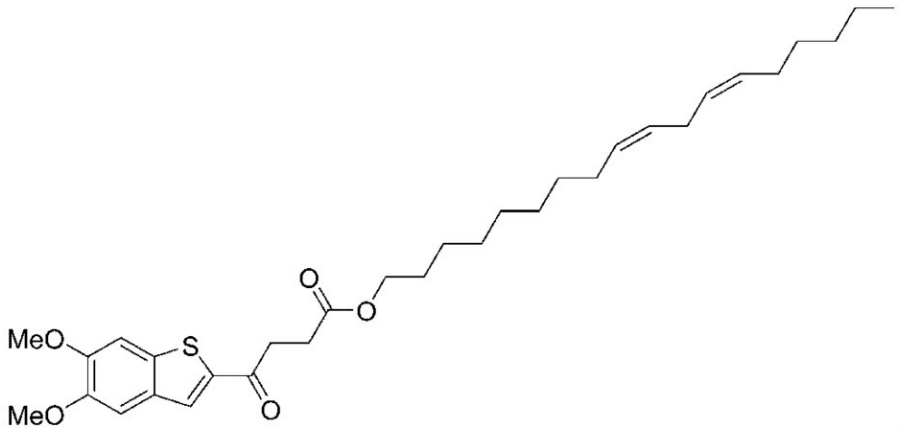
【化５－３】



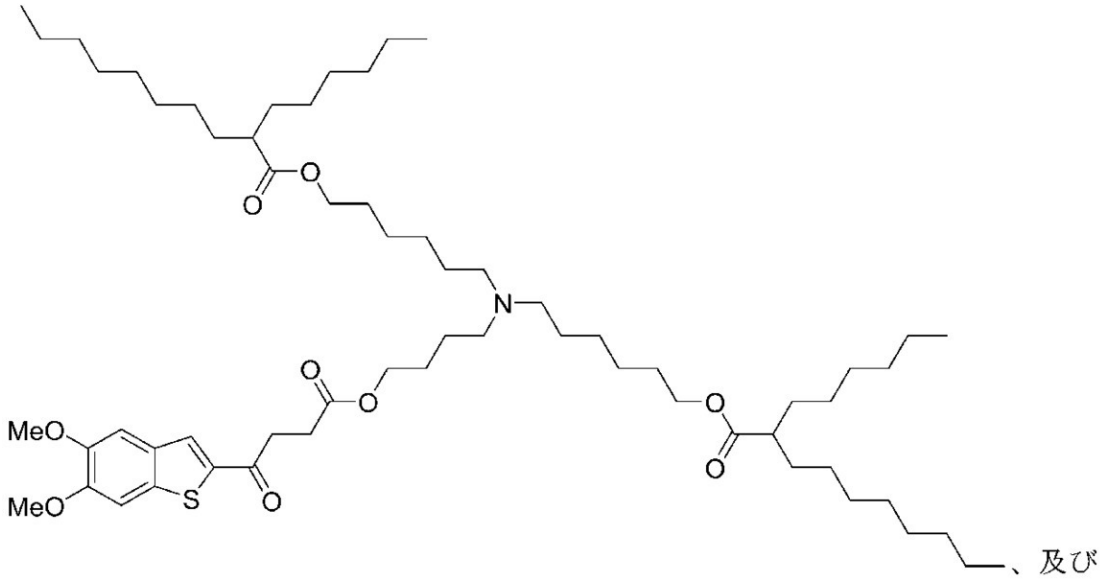
【００１６】

いくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群より選択される：

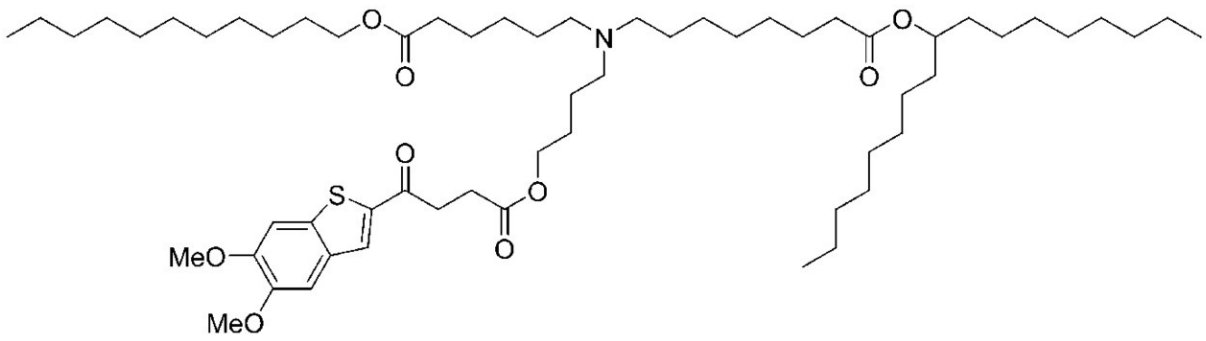
【化６】



、



、及び

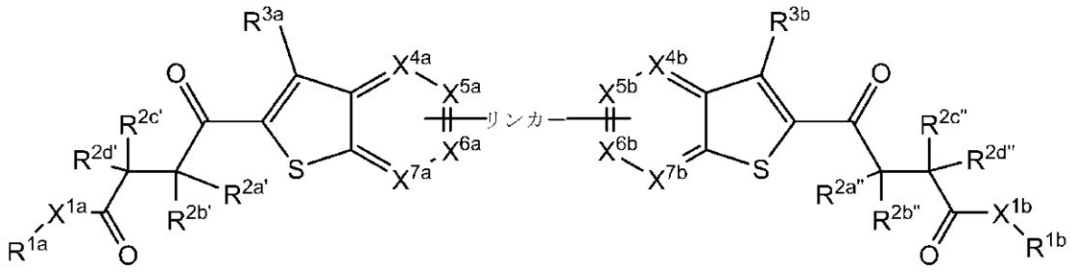


ならびにその薬学的に許容される塩。

【００１７】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物が本明細書で開示される：

【化７】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ独立して、Ｏ、NR^{w}、Ｓ、及び結合から選択され、

$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、'$R^{2b'}$、'$R^{2c'}$、'及び$R^{2d'}$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；$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$、$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、'$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、'または$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$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^{4a}は、CR^{4a}またはＮであり、

X^{4b}は、CR^{4b}またはＮであり、

X^{5a}は、CR^{5a}またはＮであり、

X^{5b}は、CR^{5b}またはＮであり、

X^{6a}は、CR^{6a}またはＮであり、

X^{6b}は、CR^{6b}またはＮであり、

X^{7a}は、CR^{7a}またはＮであり、

X^{7b}は、CR^{7b}またはＮであり、

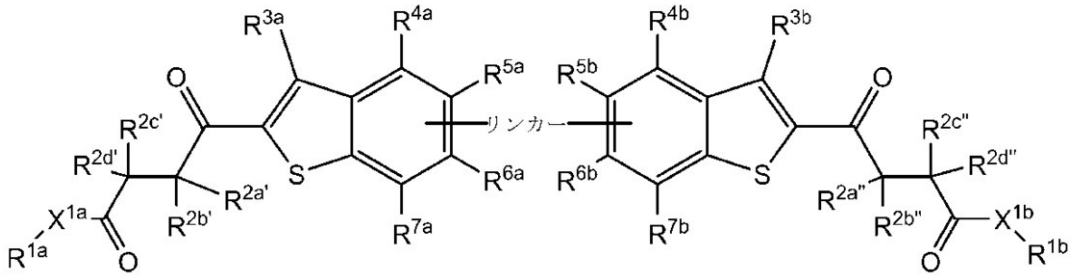
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及びR^{7b}は、それぞれ独立して、水素、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、C_3-C_6シクロアルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルコキシ、アミノC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシC_1-C_6アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_4アルキルアミノ、ジC_1-C_4アルキルアミノ、シアノ、$-COOR^{x}$、$-CON(R^{y})_2$、及び$-SO_2R^{z}$であり、R^{4a}及びR^{5a}、R^{5a}及びR^{6a}、またはR^{6a}及びR^{7a}は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に５員環または６員環を形成し；R^{4b}及びR^{5b}、R^{5b}及びR^{6b}、またはR^{6b}及びR^{7b}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、

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る）。

【００１８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）の化合物である：

【化８】



（ＩＩａ）。

【００１９】

いくつかの実施形態では、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’及び$R^{2d'}$は、水素であり、$R^{2c'}$及び$R^{2c''}$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、$R^{2a'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’及び$R^{2d'}$は、水素であり、$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$は、それらが結合している炭素原子と共に３員環を形成し；$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$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。

【００２０】

いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、水素及びハロから選択される。

【００２１】

いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ、水素である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ独立して、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^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ、水素である。

【００２３】

いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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。

【００２４】

いくつかの実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、水素である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、Ｏまたは結合である。

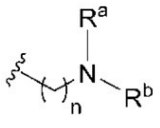
【００２６】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、これらのそれぞれは、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。いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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。

【００２７】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、式（Ａ）を有する：

【化９】

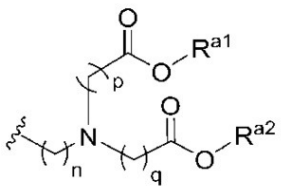

（Ａ）

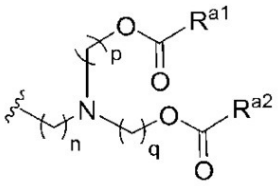
（式中、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２３、２４、２５、２６、２７、２８、２９、３０、３１、３２、３３、３４、３５、３６、３７、３８、３９、または４０であり；R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル、C_6－C_{40}アルケニル、C_6－C_{40}ヘテロアルキル、及びC_6－C_{40}ヘテロアルケニルから選択される）。いくつかの実施形態では、ｎは、１、２、３、４、５、６、７、または８である。

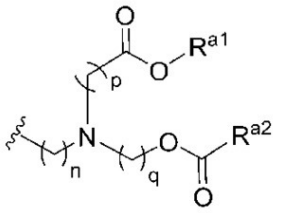
【００２８】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、式（Ｄ）または（Ｅ）を有する：

【化１０】


（Ｄ）


（Ｅ）または

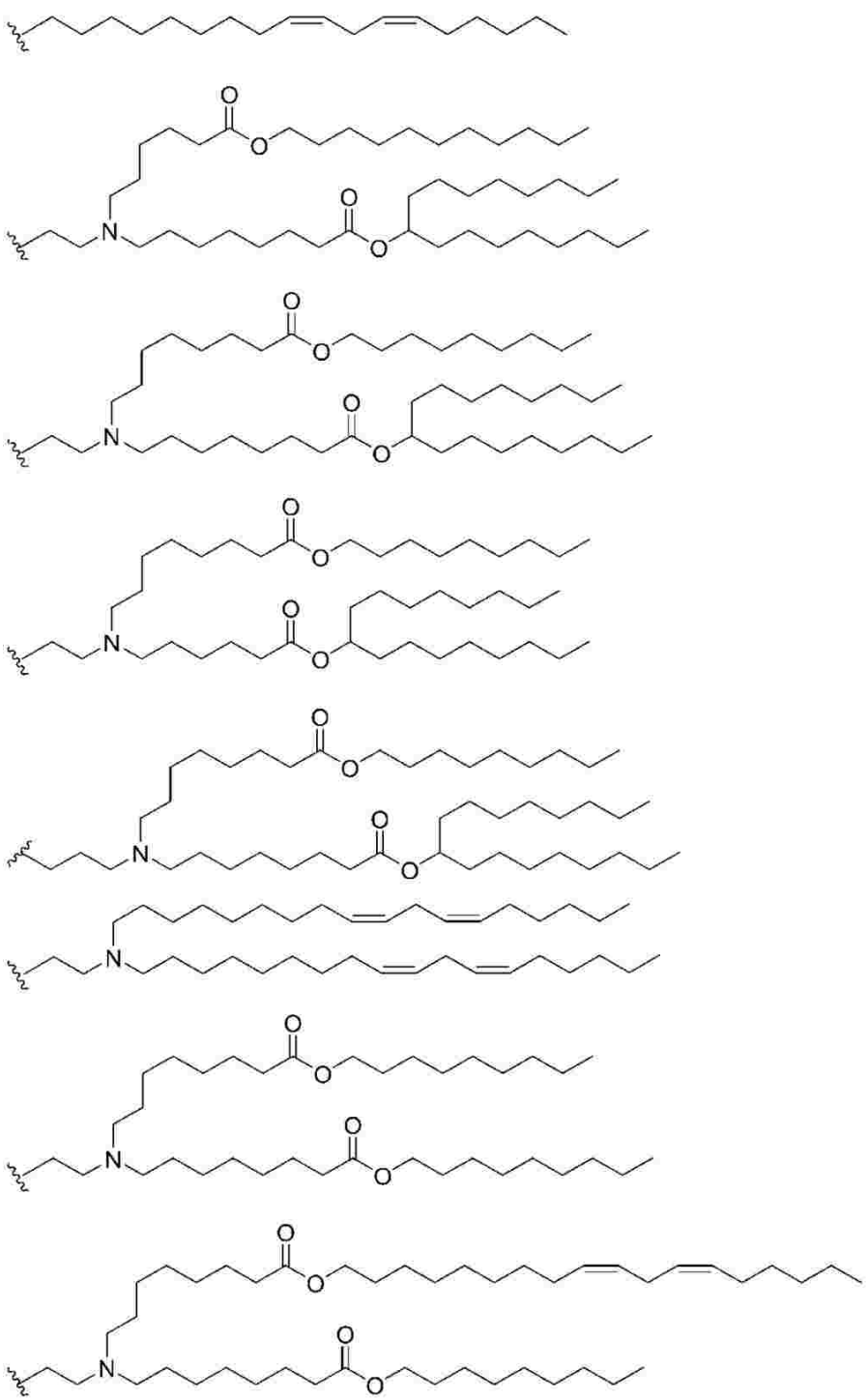

（Ｆ）、

（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）。いくつかの実施形態では、ｎ、ｐ、及びｑは、それぞれ独立して、１、２、３、４、５、６、７、または８である。

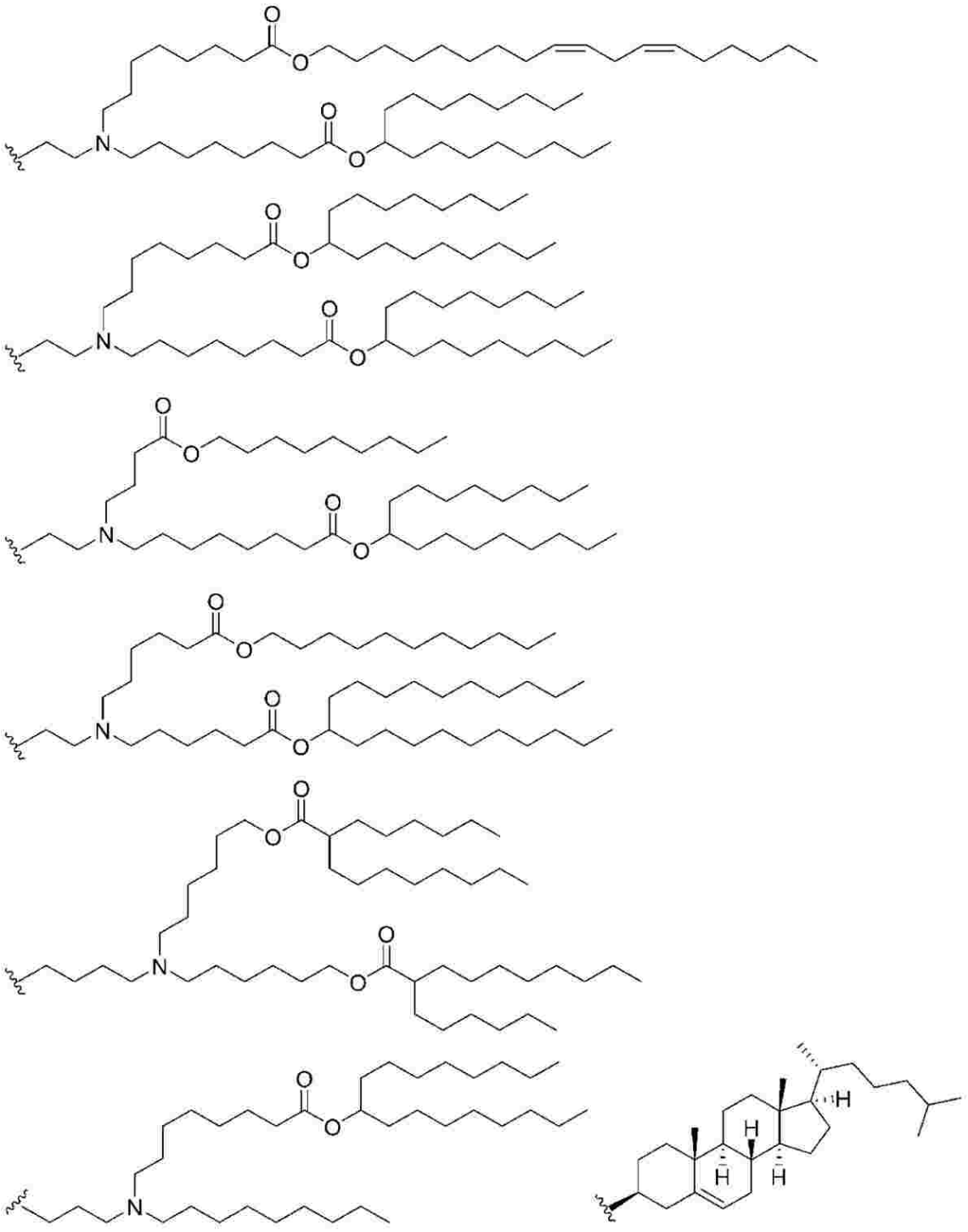
【００２９】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、以下から選択される：

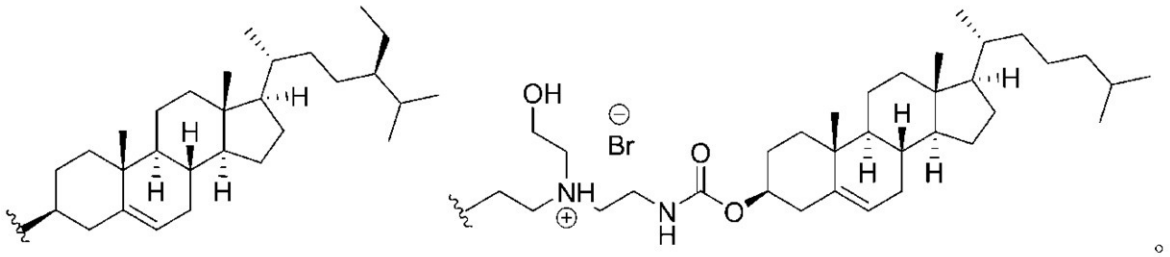
【化１１－１】



【化１１－２】



【化１１－３】



。

【００３０】
別の態様では、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）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。
【００３１】
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。
【００３２】
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、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、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）、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、及びＰＩ３Ｋ阻害薬から選択される。
【００３３】
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。
【００３４】
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）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩）、あるいは本明細書に開示の組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む組成物）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で開示される。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。
【００３５】
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）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）、あるいは本明細書に開示の組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物）、あるいは本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）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、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る。

【００３６】

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。

【００３７】

別の態様では、本明細書に開示の化合物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）の組成物、あるいは本明細書に開示の組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物または式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物）、あるいは本明細書に開示のワクチン（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）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、対象における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る。

【００３８】

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、またはそれらの組み合わせを含む。

【００３９】

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）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩）、あるいは本明細書に開示の組成物（例えば、式（Ｉ）の化合物もしくは式（ＩＩ）の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む組成物）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。

【００４０】

本開示の他の態様及び実施形態は、以下の詳細な説明及び添付の図に照らして明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００４１】

【図１Ａ】ＲＡＷ２６４．７細胞の異なる分極化状態及び化合物の処置下でのＴＮＦ－α濃度のＥＬＩＳＡ測定である。記載の化合物と共にインキュベートする前の、ＲＡＷ２６４．７細胞がＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）／ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ１マクロファージに分極化していることを表すＴＮＦα＿Ｍ１（左）、及びＲＡＷ２６４．７細胞が、ＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）／ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ２マクロファージに分極化していることを表すＴＮＦα＿Ｍ２（右）。図１Ａの化合物の濃度：ＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）。図１Ｃの化合物の濃度：図１ＢのＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）。

【図１Ｂ】ＲＡＷ２６４．７細胞の異なる分極化状態及び化合物の処置下でのＴＮＦ－α

濃度のＥＬＩＳＡ測定である。記載の化合物と共にインキュベートする前の、ＲＡＷ２６４．７細胞がＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）／ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ１マクロファージに分極化していることを表すＴＮＦα＿Ｍ１（左）、及びＲＡＷ２６４．７細胞が、ＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）／ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ２マクロファージに分極化していることを表すＴＮＦα＿Ｍ２（右）。図１Ａの化合物の濃度：ＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）。図１Ｃの化合物の濃度：図１ＢのＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）。

【図１Ｃ】ＲＡＷ２６４．７細胞の異なる分極化状態及び化合物の処置下でのＴＧＦβ濃度のＥＬＩＳＡ測定である。ｘ軸に記載の化合物と共にインキュベートする前の、ＲＡＷ２６４．７細胞がＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）／ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ１マクロファージに分極化していることを表すＴＧＦβ＿Ｍ１（左）、及び、ＲＡＷ２６４．７細胞がＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）／ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）によりＭ２マクロファージに分極化していることを表すＴＧＦβ＿Ｍ２（右）。化合物の濃度：ＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２、（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ４（２０ｎｇ／ｍＬ）、ＩＬ１０（２０ｎｇ／ｍＬ）。

【図１Ｄ】骨髄由来マクロファージ（ＢＭＤＭ）の異なる分極化状態及び化合物の処理下でのＴＮＦ－α濃度（図１Ｄ）またはＴＧＦβ濃度（図１Ｅ）のＥＬＩＳＡ測定である。化合物の濃度：示されるとおり、ＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）。

【図１Ｅ】骨髄由来マクロファージ（ＢＭＤＭ）の異なる分極化状態及び化合物の処理下でのＴＮＦ－α濃度（図１Ｄ）またはＴＧＦβ濃度（図１Ｅ）のＥＬＩＳＡ測定である。化合物の濃度：示されるとおり、ＩＰＩ５４９（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４８（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１４３（１０μＭ）、ＤＭＡ０１－１３２（１０μＭ）、ＭＳＡ－２（１０μｇ／ｍＬ）、ＤＭＡ０１－１３９（１０μｇ／ｍＬ）、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ＩＦＮγ（１０ｎｇ／ｍＬ）。

【００４２】

【図２Ａ】ゼロシンまたは様々な溶媒（図２Ｃ）を添加した場合（図２Ａ）または添加しない場合（図２Ｂ）の、ＳＴＩＮＧアゴニストがＳＴＩＮＧ経路を刺激する能力を示すグラフである。インターフェロン調節因子（ＩＲＦ）誘導性ＳＥＡＰレポーター（ＯＤ６５５値）を、インターフェロン分泌の発現レベルについてモニターした。

【図２Ｂ】ゼロシンまたは様々な溶媒（図２Ｃ）を添加した場合（図２Ａ）または添加しない場合（図２Ｂ）の、ＳＴＩＮＧアゴニストがＳＴＩＮＧ経路を刺激する能力を示すグラフである。インターフェロン調節因子（ＩＲＦ）誘導性ＳＥＡＰレポーター（ＯＤ６５５値）を、インターフェロン分泌の発現レベルについてモニターした。

【図２Ｃ】ゼロシンまたは様々な溶媒（図２Ｃ）を添加した場合（図２Ａ）または添加しない場合（図２Ｂ）の、ＳＴＩＮＧアゴニストがＳＴＩＮＧ経路を刺激する能力を示すグラフである。インターフェロン調節因子（ＩＲＦ）誘導性ＳＥＡＰレポーター（ＯＤ６５５値）を、インターフェロン分泌の発現レベルについてモニターした。

【発明を実施するための形態】

【００４３】

インターフェロン（ＩＦＮ）遺伝子刺激因子（ＳＴＩＮＧ）アゴニスト、ならびにその

組成物及び製剤が、本明細書に記載されている。開示されたＳＴＩＮＧアゴニストは、脂質ベース及びアルブミンベースのナノ担体に製剤化することが可能であり、これらは、現在利用可能ながん及び免疫調節薬との併用療法として送達することを可能にし、ワクチン及び生体分子送達（例えば、核酸送達）に使用される。

【００４４】

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。

【００４５】

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、文脈で明確に別段指示されない限り、複数の参照を含む。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」、「からなる」、及び「から本質的になる」他の実施形態も企図する。

【００４６】

本明細書における数値範囲の記載では、その間のそれぞれの介在数値が同じ精度で明示的に企図されている。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。

【００４７】

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、参照により、それらの全体が組み込まれる。

【００４８】

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、治癒させるか、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。

【００４９】

「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。

【００５０】
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。
【００５１】
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。
【００５２】
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。
【００５３】
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。
【００５４】
「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。
【００５５】
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）：４５０

３－４５１０（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。

【００５６】

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）。

【００５７】

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。

【００５８】

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。

【００５９】

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。

【００６０】

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。

【００６１】

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。

【００６２】

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。

【００６３】

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。

【００６４】

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。

【００６５】

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。

【００６６】

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。

【００６７】

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。

【００６８】

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。

【００６９】

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。

【００７０】

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。

【００７１】

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。

【００７２】

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。

【００７３】

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。

【００７４】

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。

【００７５】

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。

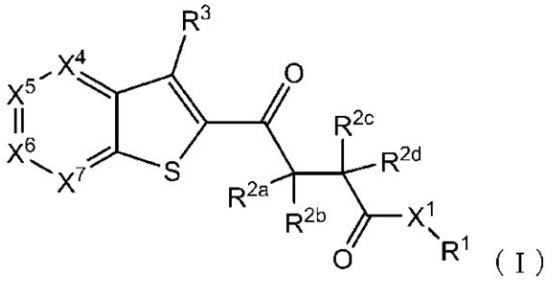
【００７６】

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。

【００７７】
本明細書で使用される場合、化学構造において、表示：
【化１２】



は、ある部分の別の部分への結合点を表す。
【００７８】
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。
【００７９】
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。
【００８０】
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任意に包含する。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。
【００８１】
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、参照により、それらの全体が組み込まれる。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。
【００８２】
２．化合物
一態様では、式（Ｉ）の化合物：
【化１３】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩が開示される（式中、
R^1は、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分、または水素であり、
X^1は、Ｏ、NR^w、Ｓ、及び結合から選択され、
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}及びR^{2b}、またはR^{2b}及びR^{2c}、またはR^{2c}及びR^{2d}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、
R^1が水素である場合、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうち少なくとも１つは、$-YR^8$基である）。

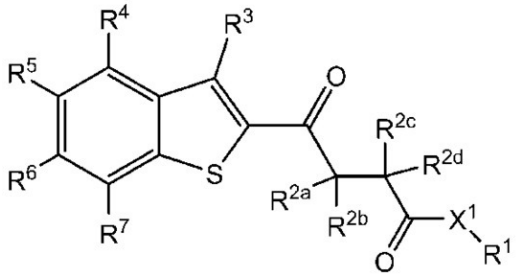
【００８３】

いくつかの実施形態では、X^4、X^5、X^6、及びX^7のうちの１つまたは２つは、Ｎである。いくつかの実施形態では、X^4、X^5、X^6、及びX^7のうちの１つは、Ｎである。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。

【００８４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物：

【化１４】



（Ｉａ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００８５】

いくつかの実施形態では、R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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^{2a}、R^{2b}、及びR^{2d}は、水素であり、R^{2c}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^{2a}、R^{2b}、及びR^{2d}は、水素であり、R^{2c}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^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}は、それぞれ、水素である。

【００８６】

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

【００８７】

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。

【００８８】

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。

【００８９】

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。

【００９０】

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。

【００９１】

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。

【００９２】
いくつかの実施形態では、R^1が少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分である場合、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のいずれもが、基－ＹR^8ではない。いくつかの実施形態では、R^1が水素である場合、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの唯１つが、基－ＹR^8である。
【００９３】
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、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）$_2$、及び－SO_2R^zから選択される。いくつかの実施形態では、R^1は、水素であり、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－ＹR^8から選択され、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの１つは、基－ＹR^8である。いくつかの実施形態では、R^1は、水素であり、R^3は、水素であり、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－ＹR^8から選択され、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの１つは、基－ＹR^8である。いくつかの実施形態では、R^1は、水素であり、R^3は、水素であり、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの１つは、基－ＹR^8であり、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの他の３つは、それぞれ、水素である。いくつかの実施形態では、R^1は、水素であり、R^3は、水素であり、R^4は、基－ＹR^8であり、R^5、R^6、及びR^7は、それぞれ、水素である。
【００９４】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物であり、
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、
X^1は、Ｏであり、
R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、及びR^{2d}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、
R^3、R^4、及びR^7は、水素であり、
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。
【００９５】
式（Ｉ）の化合物（例えば、式（Ｉａ）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、上記のように、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；他の実施形態では、R^3、R^4、R^5、R^6、及びR^7のうちの１つは、基－ＹR^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。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。

【００９６】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）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、これらのそれぞれは、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。

【００９７】

例えば、いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）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（例えば、R^1またはR^8）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（例えば、R^1またはR^8）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（例えば、R^1またはR^8）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。

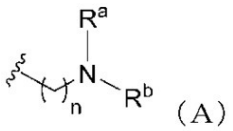
【００９８】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）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（例えば、R^1またはR^8）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。

【００９９】

例えば、いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）は、式（Ａ）を有する：

【化１５】



（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）。

【０１００】

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。

【０１０１】

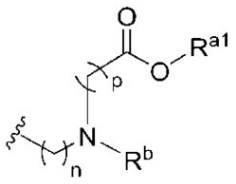
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、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。

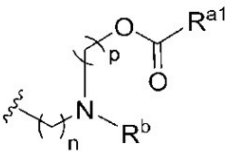
【０１０２】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）は、式（Ｂ）または（Ｃ）を有する：

【化１６】



（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）。

【０１０３】

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。

【０１０４】

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。

【０１０５】

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。

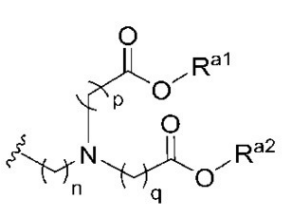
【０１０６】

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。

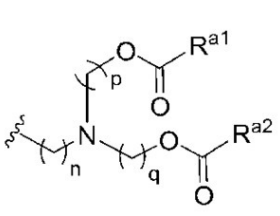
【０１０７】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^{1}またはR^{8}）は、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する：

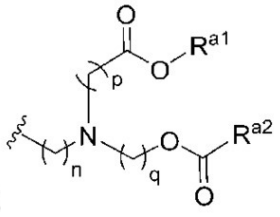
【化１７】



（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）。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）は、式（Ｄ）を有する。いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）は、式（Ｅ）を有する。いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）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。

【０１０９】

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。

【０１１０】

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。

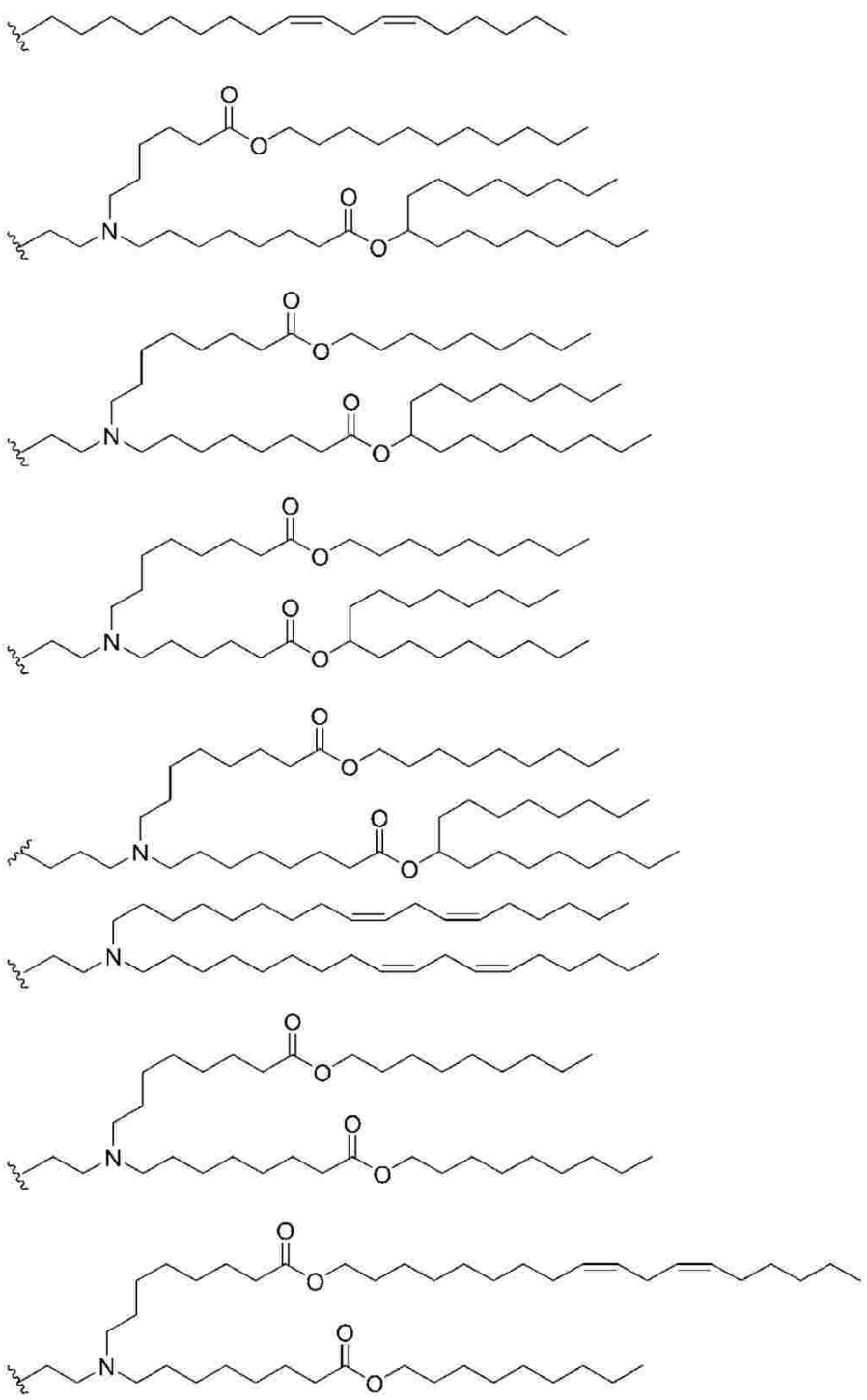
【０１１１】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）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（例えば、R^1またはR^8）は、コレステロール、ベーターシステロール、またはＢＨＥＭ－コレステロールに由来する。

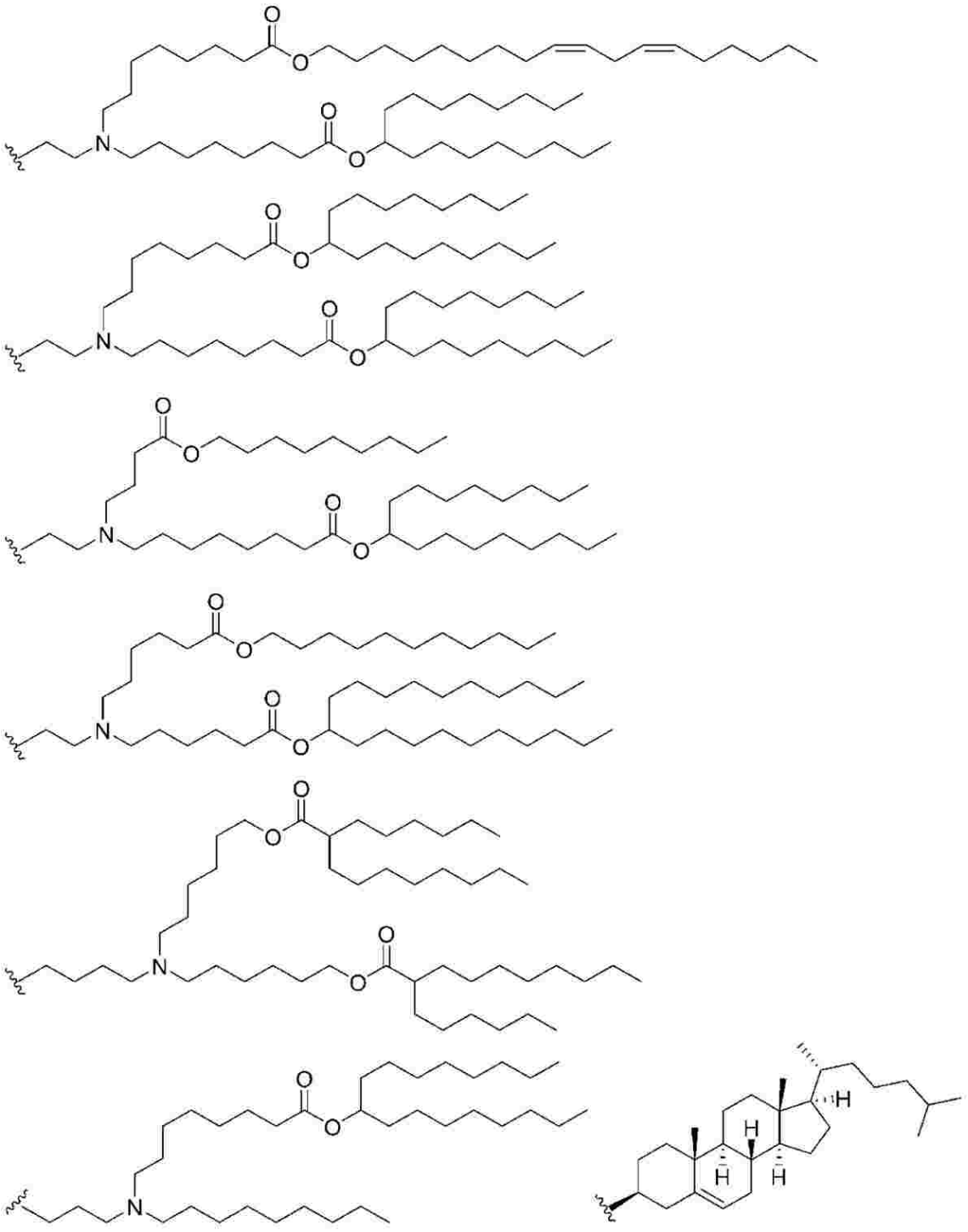
【０１１２】

いくつかの実施形態では、脂質部分（例えば、R^1またはR^8）は、以下から選択される：

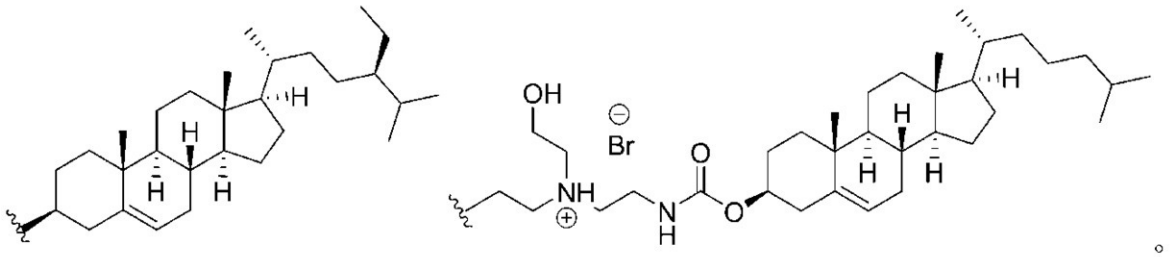
【化１８－１】



【化１８－２】



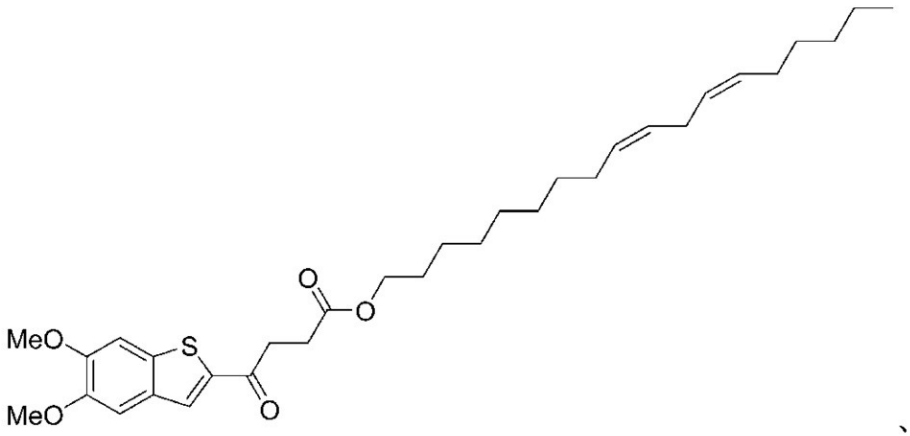
【化１８－３】



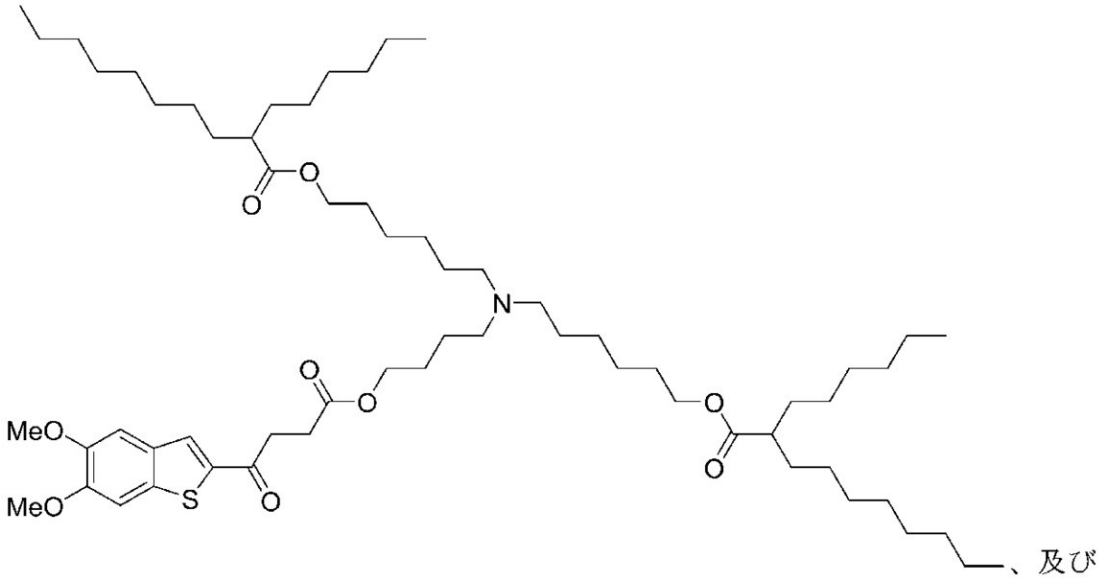
【０１１３】

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：

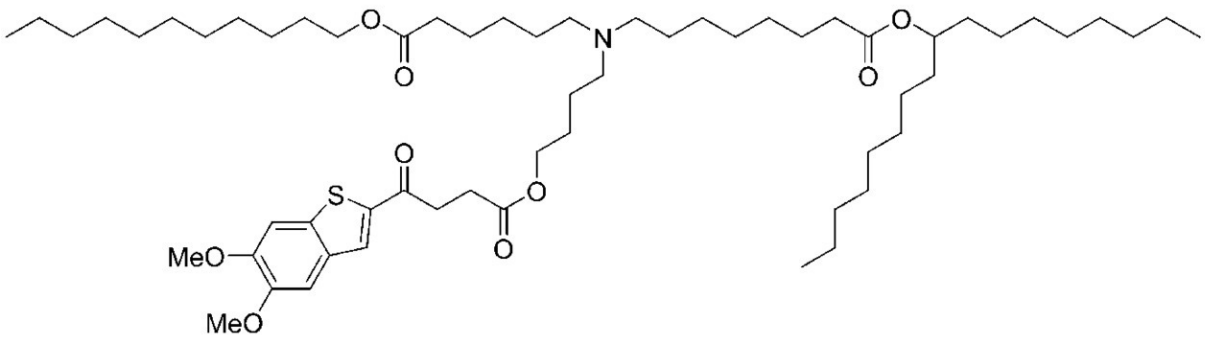
【化１９】



、



、及び

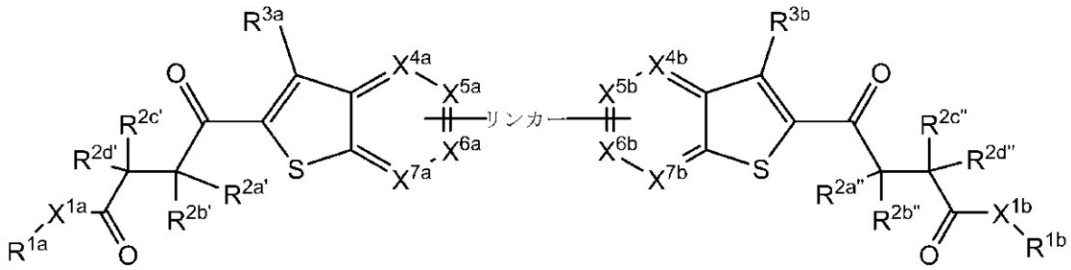


ならびにその薬学的に許容される塩。

【０１１４】

別の態様では、式（ＩＩ）の化合物が開示される：

【化２０】



（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、
X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ独立して、Ｏ、NR^{w}、Ｓ、及び結合から選択され、
$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、'$R^{2b'}$、'$R^{2c'}$、'及び$R^{2d'}$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；$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$、$R^{2a'}$及び$R^{2b'}$、'$R^{2b'}$及び$R^{2c'}$、'または$R^{2c'}$及び$R^{2d'}$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^{4a}は、CR^{4a}またはＮであり、
X^{4b}は、CR^{4b}またはＮであり、
X^{5a}は、CR^{5a}またはＮであり、
X^{5b}は、CR^{5b}またはＮであり、
X^{6a}は、CR^{6a}またはＮであり、
X^{6b}は、CR^{6b}またはＮであり、
X^{7a}は、CR^{7a}またはＮであり、
X^{7b}は、CR^{7b}またはＮであり、
R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、R^{6b}、R^{7a}、及びR^{7b}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、$-COOR^{x}$、$-CON(R^{y})_2$、及び$-SO_2R^{z}$であり、R^{4a}及びR^{5a}、R^{5a}及びR^{6a}、またはR^{6a}及びR^{7a}は、任意に、それらが結合している炭素原子と共に、任意に５員環または６員環を形成し；R^{4b}及びR^{5b}、R^{5b}及びR^{6b}、またはR^{6b}及びR^{7b}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、
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る）。

【０１１５】

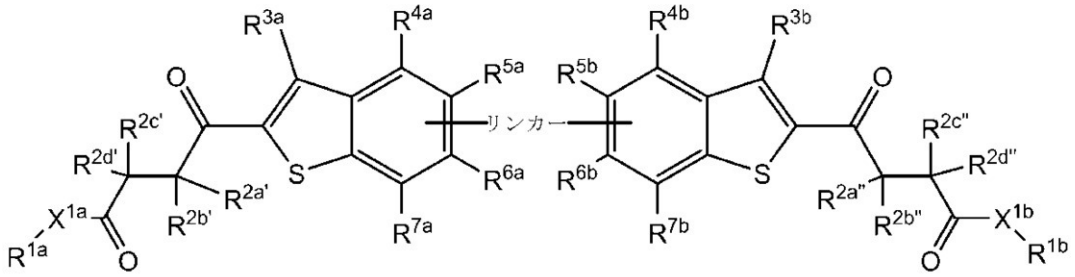
いくつかの実施形態では、X^{4a}、X^{5a}、X^{6a}、及びX^{7a}のうちの１つまたは２つは、Ｎであり、X^{4b}、X^{5b}、X^{6b}、及びX^{7b}のうちの１つまたは２つは、Ｎである。いくつかの実施形態では、X^{4a}、X^{5a}、X^{6a}、及びX^{7a}のうちの１つは、Ｎであり、X^{4b}、X^{5b}、X^{6b}、及びX^{7b}のうちの１つは、Ｎである。いくつかの実施形態では、X^{4a}は、CR^{4a}であり、X^{5a}は、CR^{5a}であり、X^{6a}は、CR^{6a}であり、X^{7a}は、CR^{7a}であり

、X^{4b}は、CR^{4b}であり、X^{5b}は、CR^{5b}であり、X^{6b}は、CR^{6b}であり、X^{7b}は、CR^{7b}である。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）の化合物である：

【化２１】



（ＩＩａ）。

【０１１７】

いくつかの実施形態では、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’及び$R^{2d'}$は、水素であり、$R^{2c'}$及び$R^{2c'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’及び$R^{2d'}$は、水素であり、$R^{2c'}$及び$R^{2c'}$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、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、’$R^{2b'}$、’$R^{2c'}$、’及び$R^{2d'}$は、それぞれ、水素である。

【０１１８】

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

【０１１９】

いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ独立して、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^{3a}

及びR^{3b}は、それぞれ、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{3a}及びR^{3b}は、それぞれ、水素である。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ独立して、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^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}は、それぞれ、水素である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}は、それぞれ、メトキシである。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立して、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^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ、フルオロである。いくつかの実施形態では、R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ、水素である。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、Ｏまたは結合である。いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、Ｏである。いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、結合である。いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、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^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、ＮＨである。いくつかの実施形態では、X^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、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^{1a}及びX^{1b}は、それぞれ、Ｓである。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）の化合物であり、

R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、少なくとも８個の炭素原子を有する脂質部分であり、

X^{1a}及びX^{1b}は、Ｏであり、

$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、$R^{2d'}$、$R^{2a'}$、$R^{2b'}$、$R^{2c'}$、及び$R^{2d'}$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、

R^{3a}、R^{3b}、R^{4a}、R^{4b}、R^{7a}、及びR^{7b}は、水素であり、

R^{5a}、R^{5b}、R^{6a}、及びR^{6b}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。

【０１２５】

R^{1a}基及びR^{1b}基は、式（Ｉ）の化合物のR^1基について上記のように、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、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、これらのそれぞれは、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。

【０１２６】

例えば、いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、X^1がＯである）では、R^{1a}及びR^{1b}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、R^{1a}及びR^{1b}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。

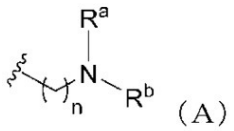
【０１２７】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、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、R^{1a}及びR^{1b}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。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、式（Ａ）を有する：

【化２２】



（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）。

【０１２９】

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。

【０１３０】

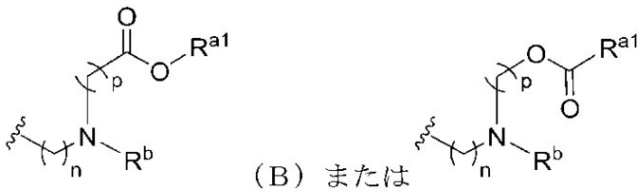
いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、C_6－C_{40}アルキル及びC_6－C_{40}アルケニルから選択される。例えば、いくつかの実施形態では、R^a及びR^bは、それぞれ独立して、以下から選択される：ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル、ヘニコシル、ドコシル、トリコシル、テトラコシル、ペンタコシル、ヘキサコシル、ヘプタコシル、オクタコシル、ノナコシル、トリアコンチル、ヘントリアコンチル、ドトリアコンチル、トリトリアコンチル、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。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、式（Ｂ）または（Ｃ）を有する：

【化２３】



（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）。

【０１３２】

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。

【０１３３】

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。

【０１３４】

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。

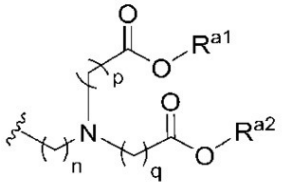
【０１３５】

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。

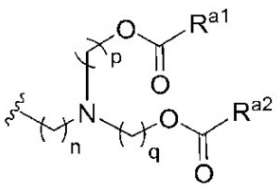
【０１３６】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、式（Ｄ）、（Ｅ）、または（Ｆ）を有する。

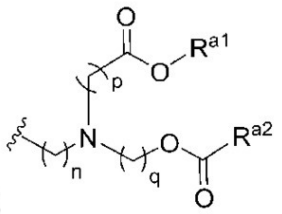
【化２４】



（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）。

【０１３７】

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。

【０１３８】

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。

【０１３９】

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。

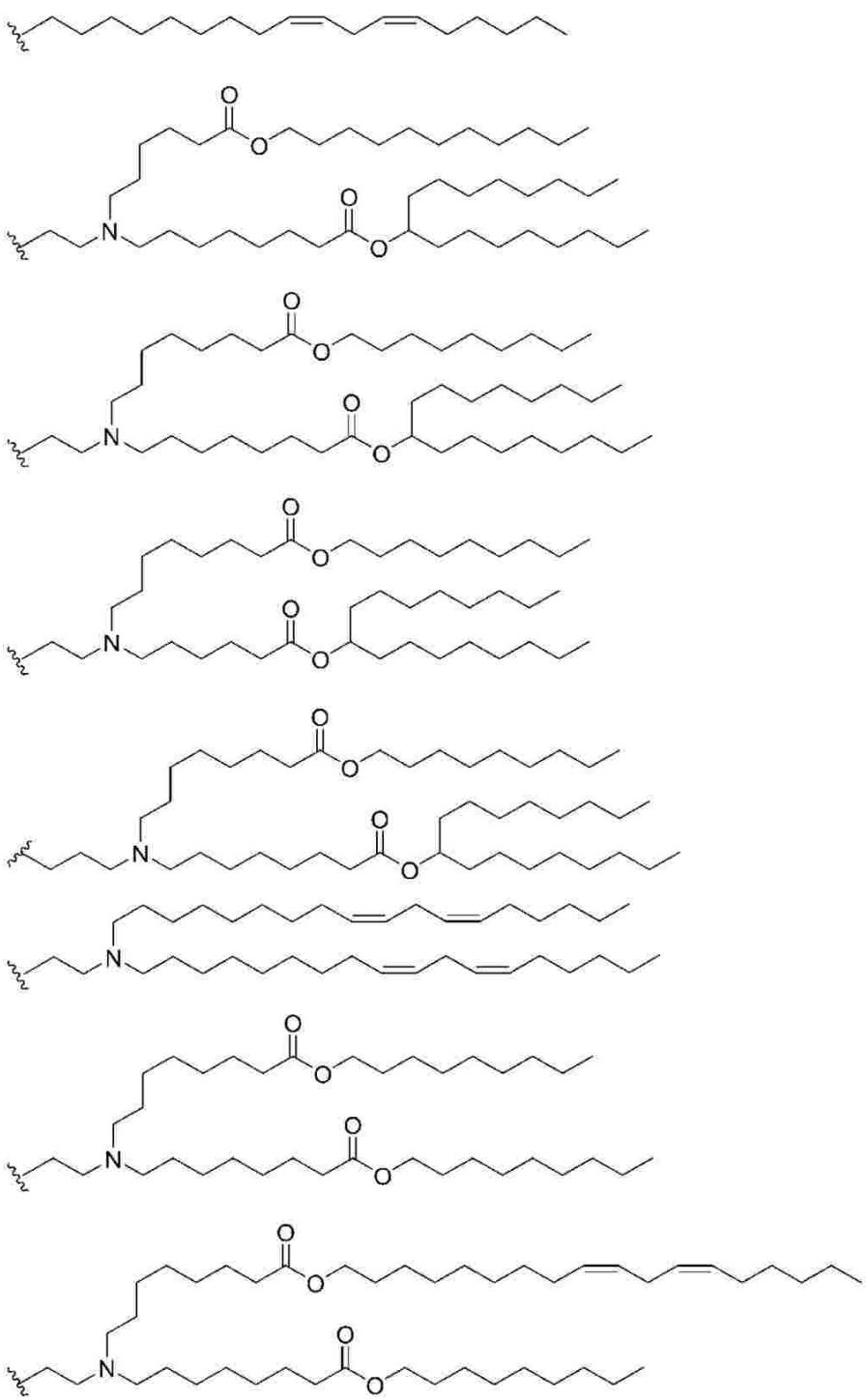
【０１４０】

いくつかの実施形態では、R^1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、R^1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。

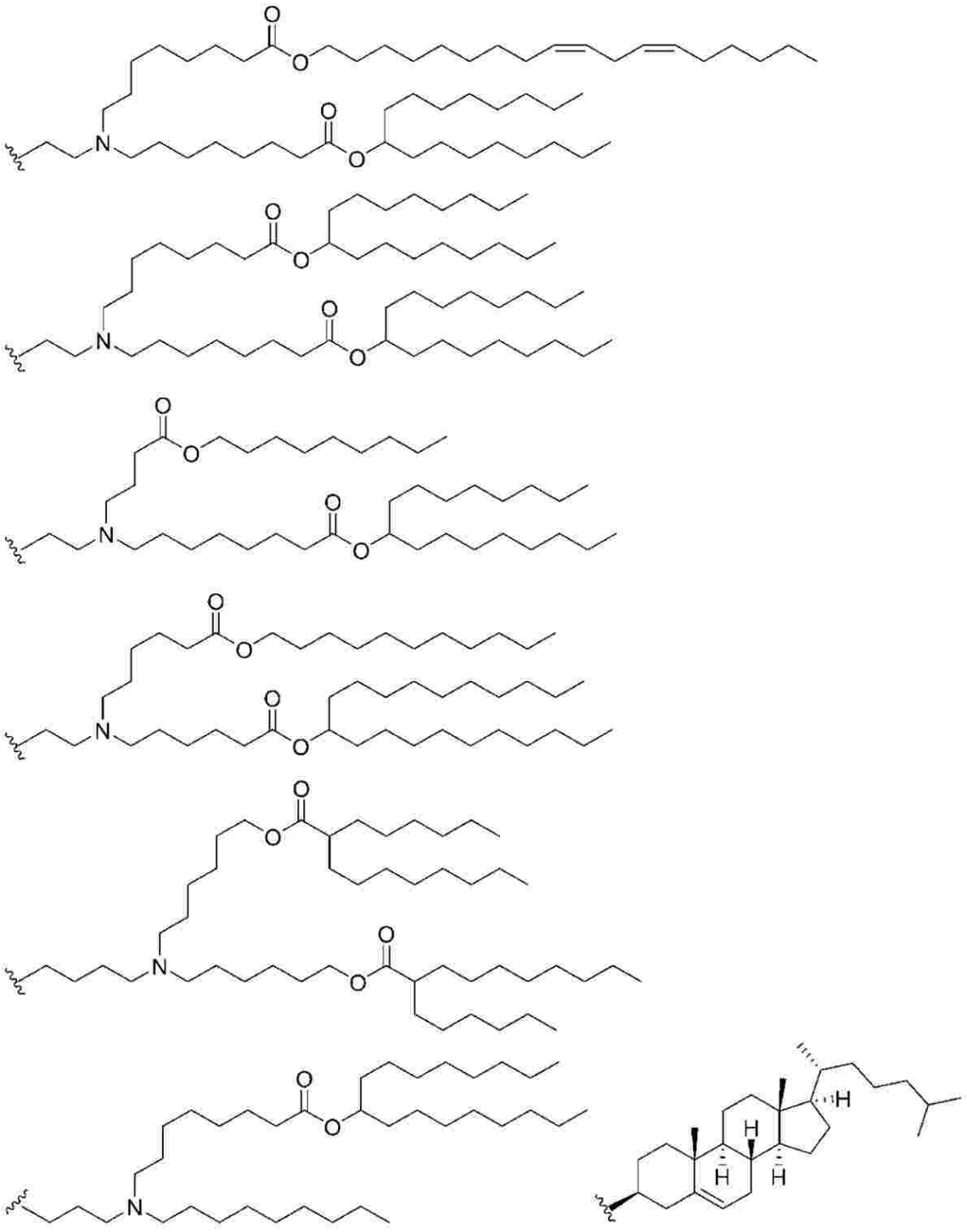
【０１４１】

いくつかの実施形態では、R^{1a}及びR^{1b}は、それぞれ独立して、以下から選択される：

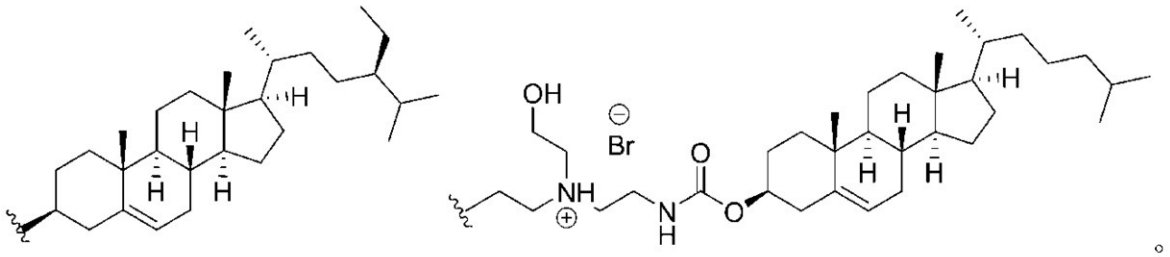
【化２５－１】



【化２５－２】



【化２５－３】



。

【０１４２】
式（ＩＩ）の化合物は、リンカーを含む。いくつかの実施形態では、リンカーの長さは、約５Å～１０００Åである。いくつかの実施形態では、リンカーの長さは、約５Å、１０Å、２０Å、５０Å、１００Å、１５０Å、２００Å、３００Å、４００Å、５００Å、６００Å、７００Å、８００Å、９００Å、もしくは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）である。いくつかの実施形態では、リンカーは、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））を含む。
【０１４３】
リンカーは、独立してメチレン（－CH_2－）、エーテル（－Ｏ－）、アミン（－ＮＨ－）、アルキルアミン（－ＮＲ－Ｒは、任意に置換されたC_1－C_6アルキル基である）、チオエーテル（－Ｓ－）、ジスルフィド（－Ｓ－Ｓ－）、アミド（－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－）、エステル（－Ｃ（Ｏ）Ｏ－）、カルバマート（－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ－）、尿素（－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ－）、及びスルホンアミド（－Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＨ－）、ならびにそれらの任意の組み合わせから選択される１つ以上の基を含み得る。
【０１４４】
いくつかの実施形態では、リンカーは、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、または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、リンカーは、－（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。いくつかの実施形態では、リンカーは、１つ以上の－（$CH_2CH_2CH_2O$）－（オキシプロピレン）基、例えば、１～２０個の－（$CH_2CH_2CH_2O$）－基（例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、または２０個の－（$CH_2CH_2CH_2O$）－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、リンカーは、－（$CH_2CH_2CH_2O$）－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_2$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_3$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_4$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_5$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_6$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_7$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_8$－、－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_9$－、または－（$CH_2CH_2CH_2O$）$_{10}$－基を含む。
【０１４５】
いくつかの実施形態では、リンカーは、－Ｏ$CH_2CH_2CH_2O$－、－Ｏ$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－ＯCH_2CH_2O－、及び－ＯCH_2CH_2－から選択される。

【０１４６】
いくつかの実施形態では、リンカーは、１つ以上のアルキレン基（例えば、－（CH_2）$_n$－、ｎは、１～１２、例えば、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、もしくは１２、またはそれらの間の任意の好適な範囲）を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、１つ以上の分岐アルキレン基を含む。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、リンカーは、切断可能な（例えば、酵素的に切断可能、化学的に切断可能など）部分を含む。
【０１４８】
いくつかの実施形態では、リンカーは、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。
【０１４９】
本開示の範囲は、脂質部分（例えば、式（Ｉ）について記載される基R^1またはR^8）を含む他のＳＴＩＮＧアゴニストも含む。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。
【０１５０】
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。

【０１５１】

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。

【０１５２】

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。受容体の分布を決定するための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節することができる。

【０１５３】

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、溶媒及び過剰の酸は、塩を得るために減圧下で除去され得る。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４級化され得る。

【０１５４】

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１級アミン、２級アミン、もしくは３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４級アミン塩を調製することができる。

【０１５５】

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。

【０１５６】

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）。本発明の化合物の合成は、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。

【０１５７】

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。

【０１５８】

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。

【０１５９】

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。

【０１６０】

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。

【０１６１】

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与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与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。

【０１６２】

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。

【０１６３】

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。

【０１６４】

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。

【０１６５】

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。

【０１６６】

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。

【０１６７】

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。

【０１６８】

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。

【０１６９】

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。

【０１７０】

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。

【０１７１】

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。

【０１７２】

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。

【０１７３】

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。

【０１７４】

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。

【０１７５】

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。

【０１７６】

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。

【０１７７】

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。

【０１７８】

好適なシクロデキストリンとしては、アルファ－ＣＤ、ベーター－ＣＤ、ガンマ－ＣＤ、ヒドロキシプロピルベータデックス（ＨＰ－ベーター－ＣＤ）、スルホブチルエーテルβ－シクロデキストリン（ＳＢＥ－ベーター－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。

【０１７９】

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。

【０１８０】

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。経口投与組成物は、約５０％～約９５％、より具体的には、約５０％～約７５％の担体を含む。

【０１８１】

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。

【０１８２】

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。

【０１８３】

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。

【０１８４】

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。

【０１８５】

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。

【０１８６】

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。

【０１８７】

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。

【０１８８】

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技術及び組成物は、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）。

【０１８９】

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。

【０１９０】

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。

【０１９１】

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。

【０１９２】

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。

【０１９３】

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。

【０１９４】

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。

【０１９５】

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。

【０１９６】

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。

【０１９７】

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。

【０１９８】

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。

【０１９９】

ｂ．アルブミン組成物

本発明は、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。

【０２００】

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。

【０２０１】

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。

【０２０２】

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。

【０２０３】

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。

【０２０４】

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。

【０２０５】

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。

【０２０６】

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、１級アミン、２級アミン、及び／もしくは３級アミン、４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。

【０２０７】

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、ＰＥＧ－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。

【０２０８】

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。

【０２０９】

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。

【０２１０】

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）。

【０２１１】

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。

【０２１２】

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。

【０２１３】

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。

【０２１４】

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。

【０２１５】

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、アンチセンス及びアンチジーン核酸）、またはそれらの組み合わせを含む。

【０２１６】

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）。

【０２１７】

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。

【０２１８】

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。

【０２１９】

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。

【０２２０】

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。

【０２２１】

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制御可能であり得る。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。

【０２２２】

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。

【０２２３】

ｅ．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。

【０２２４】

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。

【０２２５】

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。

【０２２６】

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、結腸がん、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。

【０２２７】

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。

【０２２８】

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。

【０２２９】

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。

【０２３０】

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。

【０２３１】

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、当業者らに周知の技術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。

【０２３２】

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。

【０２３３】

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。

【０２３４】

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Ｇ５（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。

【０２３５】

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。

【０２３６】

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。

【０２３７】

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。

【０２３８】

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。

【０２３９】

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。

【０２４０】

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／上方制御、または干渉／阻害／下方制御することにより、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。

【０２４１】

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、マクロファージを分極化させる。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。

【０２４２】

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。

【０２４３】

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。

【０２４４】

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。

【０２４５】

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、ギランバレー症候群、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。

【０２４６】

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。

【０２４７】

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。

【０２４８】

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。

【０２４９】

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。

【０２５０】

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。

【０２５１】

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。

【０２５２】

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。

【０２５３】

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。

【０２５４】

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。

【０２５５】

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。

【０２５６】

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の治療法は、追加の治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。

【０２５７】

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。

【０２５８】

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。

【０２５９】

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、またはそれらの組み合わせを含む。

【０２６０】

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）。

【０２６１】

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。

【０２６２】

本明細書に開示される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。

【０２６３】

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。

【０２６４】

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。

【０２６５】

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。

【０２６６】

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。

【０２６７】

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。

【０２６８】

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。

【０２６９】

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。

【０２７０】

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。

【０２７１】

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。

【実施例】

【０２７２】

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、以下のとおりである：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；ＯＡｃは、アセチルオキシであり；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。

【０２７３】

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。

【０２７４】

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）。

【０２７５】

ＮＭＲスペクトル^{1}Ｈ（３００ＭＨｚ）及び^{13}Ｃ（７５ＭＨｚ）を、それぞれ、Ａｖａｎｃｅ　ＩＩ　５００　Ｂｒｕｋｅｒ分光計のＡＲＸ３００で記録した。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。

【０２７６】

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。

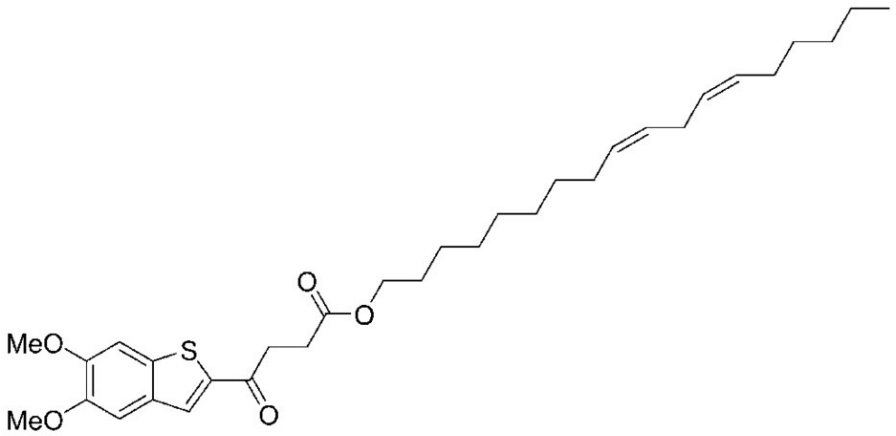
【０２７７】

実施例１

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_2Cl_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。

（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタン酸

【化２６】

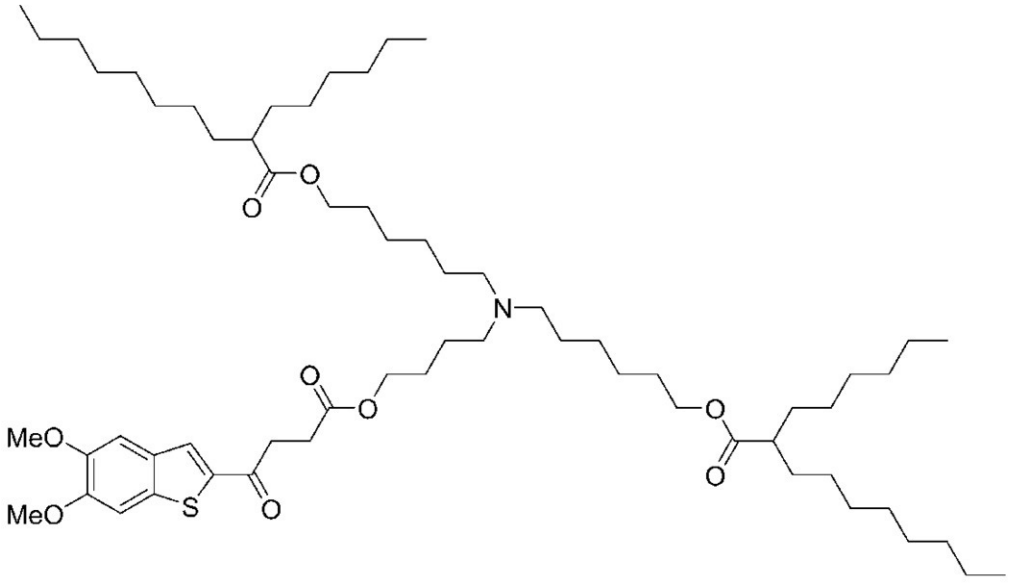


【０２７８】

一般手順１に従って、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の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）、及びリノレイルアルコール（１当量）から、（９Ｚ，１２Ｚ）－オクタデカ－９，１２－ジエン－１－イル４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタン酸を室温で４時間かけて合成した。

（（４－（（４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノイル）オキシ）ブチル）アザンジイル）ビス（ヘキサン－６，１－ジイル）ビス（２－ヘキシルデカノアート）

【化２７】

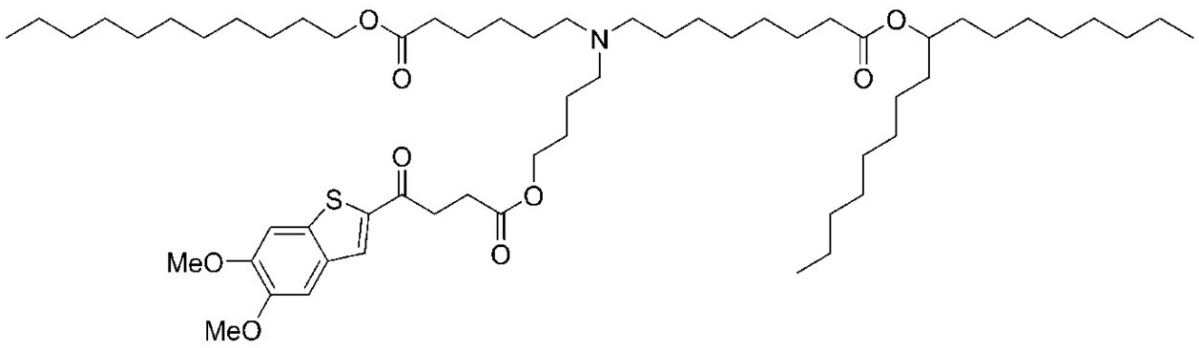


【０２７９】

一般手順１に従って、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の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）、及びＡＬＣ－０３１５（ＣＡＳ＝２０３６２７２－５５－４、１当量）から、標題化合物を室温で４時間かけて合成した。

ヘプタデカン－９－イル８－（（４－（（４－（５，６－ジメトキシベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）－４－オキソブタノイル）オキシ）ブチル）（６－オキソ－６－（ウンデシルオキシ）ヘキシル）アミノ）オクタン酸

【化２８】



【０２８０】
一般手順１に従って、乾燥ＴＨＦ（０．１Ｍ）中の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）、及びＳＭ－１０２（ＣＡＳ＝２０８９２５１－４７－６、１当量）から、標題化合物を室温で４時間かけて合成した。
【０２８１】
実施例２
アルブミンナノ製剤
化合物を１ｍＬのクロロホルム（有機相）に溶解させ、次に、２０ｍＬのＭｉｌｌｉ－Ｑ水（水相）に溶解させた２００ｍｇのマウス血清アルブミン（６６ｋＤａ）に滴加し、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生成した。次に、４℃の条件下で、高圧ホモジナイザー（Ｎａｎｏ　ＤｅＢＥＥ）で低圧（５０００ｐｓｉ）を２サイクル、高圧（３０００ｐｓｉ）を１５サイクル実行した後、粗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。０．２２μｍストレーナーで濾過した後、得られたナノ懸濁液を、バイアル毎に２ｍＬずつ凍結乾燥して、白色の乾燥粉末として得、－２０℃で保存した。
【０２８２】
実施例３
ＳＴＩＮＧアゴニストの親油性製剤
開示された化合物の親油性製剤は、様々な脂質を用いて様々な方法を使用して形成することができる。
【０２８３】
一つの例示的な製剤では、大豆ホスファチジルコリン（ＳＰＣ）、Ｎ－（カルボニルメトキシポリエチレングリコール２０００）－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（ｍＰＥＧ－ＤＳＰＥ）、コレステロール、及びＳＴＩＮＧアゴニストアナログを、単独または他の小分子薬物（例えば、ＩＰＩ－５４９アナログ、パクリタキセル）と共に、丸底フラスコ内のクロロホルムに溶解させた。４０℃で回転蒸発器により有機溶媒を除去した後、乾燥脂質フィルムを、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中で水和させ、４５℃で５分毎に３０秒間のボルテックスを６回繰り返した。次に、得られた脂質懸濁液を、液体窒素と３７℃の水浴の間で、１０サイクルの凍結融解させ、０．２μｍのポリカーボネートフィルター膜を備えた押し出し機で押し出して、均質を得た。
【０２８４】
別の例示的な製剤では、溶媒拡散法と高温均質化プロセスの両方を用いることにより、複合技術を使用して、ＳＴＩＮＧアゴニストアナログ単独または他の小分子薬物と組み合わせた脂質ナノ粒子を調製した。簡単に説明すると、脂質５０ｍｇ（例えば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミン）、ＳＴＩＮＧアゴニストアナログ（０．１ｍｇ／ｍＬ）を、等量のアセトンとエタノールの混合物（１：１（ｖ／ｖ））を含有する溶媒（１ｍＬ）に完全に溶解させ、次に、水浴で７０℃に加熱した。得られた透明な

有機相を、同じ温度に予熱した乳化剤を含有する水相２０ｍＬと素早く混合した。続いて、混合物を、７０℃で５分間２４，５００ｒｐｍで乳化させた。次に、試料を氷水浴で冷却して、脂質を急速に結晶化させることにより、ＳＴＩＮＧアゴニストアナログ単独または他の小分子薬物と混合した脂質ナノ粒子をそれぞれ得た。

【０２８５】

実施例４

ＳＴＩＮＧアゴニストを含む核酸のリポソーム製剤

調製方法１：ドライフィルム法でカチオン性リポソームを生成した。カチオン性脂質（例えば、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）、ＤＯＳＰＡ、ｅＰＣ、４級アンモニウム脂質）、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミン）、コレステロールまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）官能化脂質（ＰＥＧ脂質）、及びＳＴＩＮＧアゴニストアナログを単独または他の小分子薬物と共に丸底フラスコ内でクロロホルムに溶解させた。４０℃で回転蒸発器により有機溶媒を除去した後、乾燥脂質フィルムを、ＰＢＳ（ｐＨ７．４）中で水和させ、４５℃で５分毎に３０秒間のボルテックスを６回繰り返した。次に、得られた脂質懸濁液を、液体窒素と３７℃の水浴の間で、１０サイクルの凍結融解させ、０．２μｍのポリカーボネートフィルター膜を備えた押し出し機で押し出して、均質なナノ懸濁物を得た。次に、核酸（複数可）をリポソームと混合し、室温で２０分間インキュベートして、十分なカプセル化を可能にした。

【０２８６】

調製方法２：核酸を、ｐＨ４．０の酢酸緩衝液中で調製した。所望の製剤化に応じて、イオン化可能なカチオン性脂質（例えば、ＤＬｉｎＫＣ２－ＤＭＡ、ＡＬＣ－０３１５、脂質Ｈ（ＳＭ－１０２）、Ａ２－Ｉｓｏ５－２ＤＣ１８、ＢＡＭＥ－Ｏ１６Ｂ、９Ａ１Ｐ９、Ｃ１２－２００、ｃＫＫ－Ｅ１２、ＯＦ－Ｄｅｇ－Ｌｉｎ、３０６Ｏｉ１０、ＴＴ３、ＦＴＴ５）、リン脂質（例えば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルエタノールアミン）、コレステロールまたはポリエチレングリコール（ＰＥＧ）官能化脂質（ＰＥＧ脂質）及びＳＴＩＮＧアゴニストプロドラッグ、適切なモル比の他の小分子薬物を含むエタノール溶液を調製した。この研究で使用されたマイクロ流体装置は、エラストマーで微細加工されたマスターのレプリカ成形であるソフトリソグラフィーにより作製された。

【０２８７】

実施例４

マクロファージの分極化

骨髄由来マクロファージ（ＢＭＤＭ）を、ＢＡＬＢ／ｃマウス（メス、７週齢）の大腿骨及び脛骨から得た。簡単に説明すると、マウスを安楽死させた後、後ろ足の大腿骨及び脛骨を採取し、次に、２６Ｇ針付きの５ｍＬの注射器を使用して、骨髄細胞をプレコールドＲＩＰＡ１６４０培地で徐々に洗い流した。５００ｇで１０分間遠心分離した後、細胞を、２ｍＭのＬ－グルタミン、１０％のＦＢＳ、１０ｎｇ／ｍＬのマクロファージコロニー刺激因子（Ｍ－ＳＦ）（ＰｅｐｒｏＴｅｃｈ，Ｉｎｃ，ＵＳＡ）、５０Ｕ／ｍＬのペニシリン、及び５０μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを含有する完全ＤＭＥＭ培地で再懸濁させ、滅菌プラスチックペトリ皿（１０ｍＬ）に、5×10^{6}細胞／皿の密度で播種した。培地を３日目に更新し、７日目にＢＭＤＭ細胞が採取し、以下の実験に使用した。

【０２８８】

Ｍ１及びＭ２マクロファージ分化では、ＢＭＤＭ及びＲＡＷ２６４．７細胞を、1×10^{5}細胞の密度で、２４のプレートに播種し、ＬＰＳ（１００ｎｇ／ｍＬ）及びＩＦＮγ（５０ｎｇ／ｍＬ）またはＩＬ－４（２０ｎｇ／ｍＬ）及びＩＬ－１３（１０ｎｇ／ｍＬ）でそれぞれ２４時間及び４８時間刺激した。ＰＢＳで処置された細胞を、Ｍ０マクロファージとして機能した。

【０２８９】

ＩＰＩ５４９と比較する、１０ｕＭのＤＭＡ０１－１３２、ＤＭＡ０１－１４３、ＤＭＡ０１－１４８、ＤＭＡ０１－１３９を、無血清ＤＭＥＭで培地を更新した後の２４時間

、ＲＡＷ２６４．７細胞により生成されたＭ２マクロファージと共にインキュベートした。次に、倒立型蛍光顕微鏡（Ｏｌｙｍｐｕｓ、日本）を使用して、マクロファージのモルホロジーを観察した。さらに、各ウェルの細胞及び上清培地を、採取し、ＴＮＦ－α及びＴＧＦ－βを含む分泌サイトカインを、ＥＬＩＳＡ分析で検出した。

【０２９０】

実施例５

ＳＴＩＮＧ経路刺激

ゼロシン（２００ｕｇ／ｍｌ）存在下（図２Ａ）及び非存在下（図２Ｂ）で、ＳＴＩＮＧシグナル経路を刺激する能力について、合成されたＳＴＩＮＧアゴニストプロドラッグを評価した。

【０２９１】

ＴＨＰ１－ｂｌｕｅ　ＩＳＧ細胞（５０００／ウェル）を９６ウェルプレートに播種し、一晩培養し、次に、新しい培地中のＭＳＡ－２、ｃＧＡＭＰ（１０μｇ／ｍＬ）、及びＡＤＵ－Ｓ１００（１０μｇ／ｍＬ）と比較して、様々な濃度のＤＭＡ０１－１２９及びＤＭＡ０１－１３９を添加した。製造者の使用説明書に従って、３６時間後にＱＵＡＮＴＩ－Ｂｌｕｅキット（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）を使用することにより、分泌型胎児アルカリホスファターゼ（ＳＥＡＰ）活性を測定した。

【０２９２】

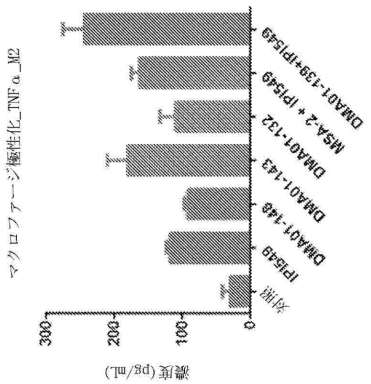
上述の詳細な説明及び付随する実施例は、単なる例示であり、添付の請求項及びその同等物によりのみ定義される本開示の範囲を制限するものではないことが理解される。

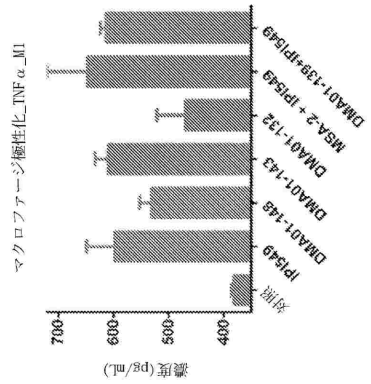
【０２９３】

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。

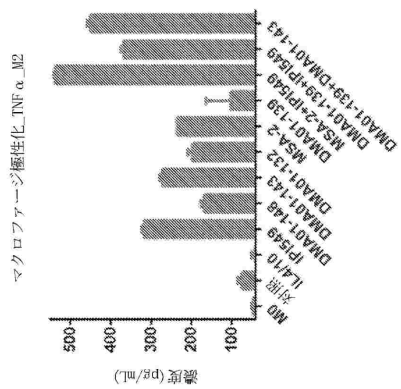
【図面】

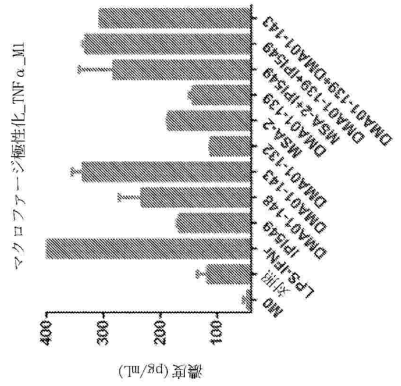
【図１Ａ】



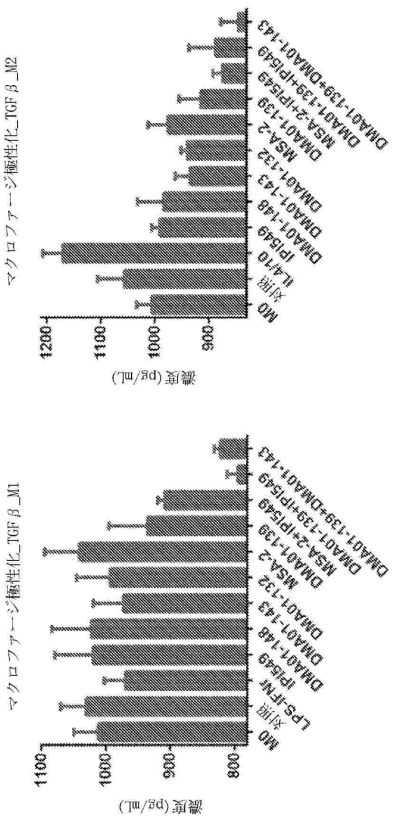


【図１Ｂ】

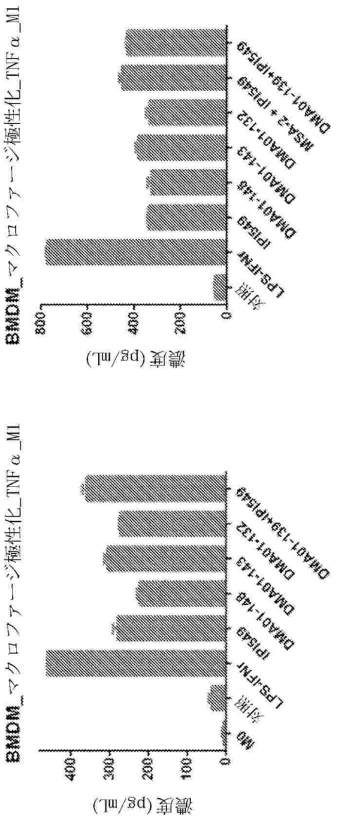




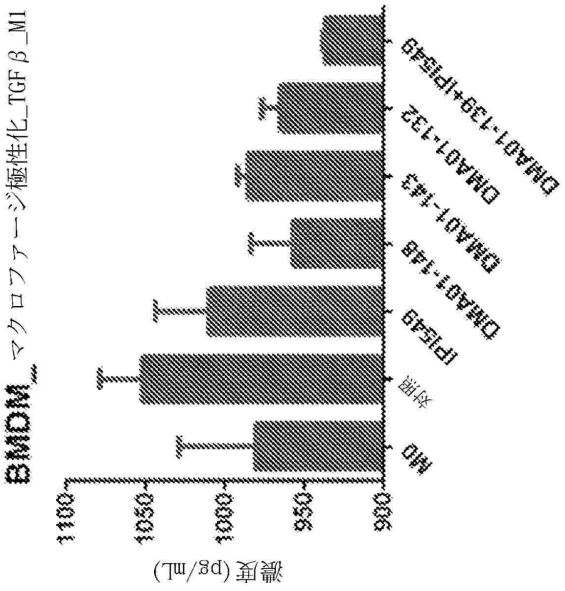
【図１Ｃ】



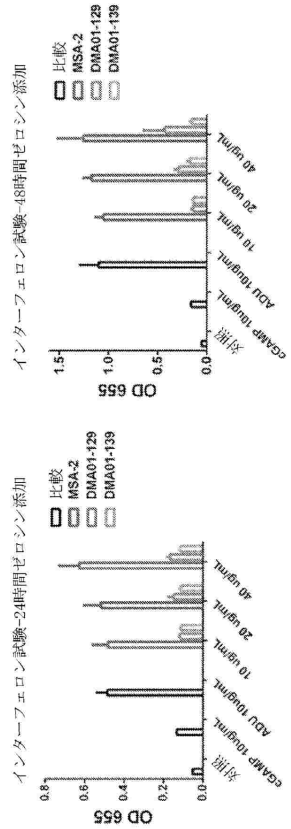
【図１Ｄ】



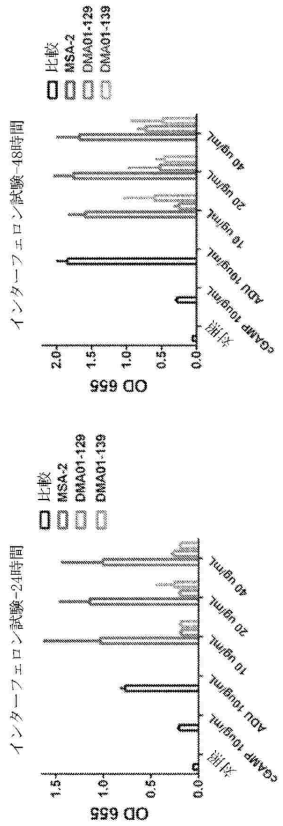
【図１Ｅ】



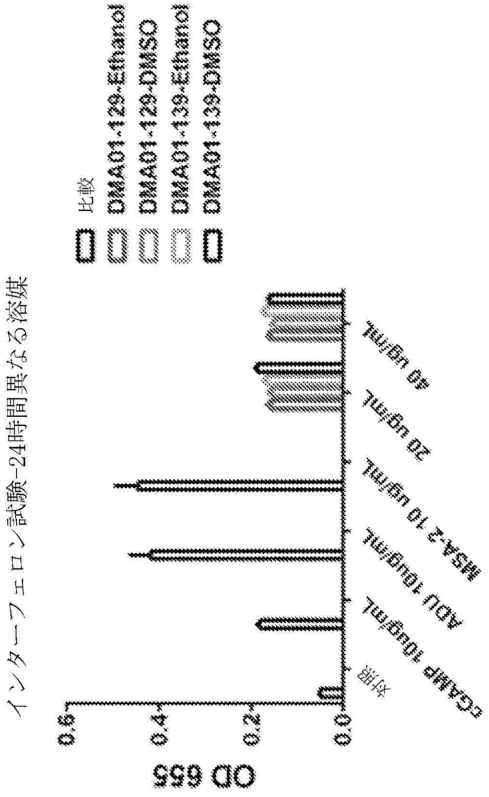
【図２Ａ】



【図２Ｂ】


インターフェロン試験-48時間
比較
MSA-2
DMA01-129
DMA01-139
OD 655
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
対照
cGAMP 10ug/mL
ADU 10ug/mL
10 ug/mL
20 ug/mL
40 ug/mL
インターフェロン試験-24時間
比較
MSA-2
DMA01-129
DMA01-139
OD 655
1.5
1.0
0.5
0.0
対照
cGAMP 10ug/mL
ADU 10ug/mL
10 ug/mL
20 ug/mL
40 ug/mL

【図２Ｃ】


インターフェロン試験-24時間異なる溶媒
比較
DMA01-129-Ethanol
DMA01-129-DMSO
DMA01-139-Ethanol
DMA01-139-DMSO
OD 655
0.6
0.4
0.2
0.0
対照
cGAMP 10ug/mL
ADU 10ug/mL
MSA-2 10 ug/mL
20 ug/mL
40 ug/mL

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019815

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 333/60; C07D 409/06; C07D 409/12; A61P 35/04 (2023.01)
ADD. - A61K 31/381; A61K 45/06 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 333/60; C07D 409/06; C07D 409/12; A61P 35/04 (2023.08)
ADD. - A61K 31/381; A61K 45/06 (2023.08)

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 database consulted during the international search (name of database 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	PUBCHEM, Substance Record for SID 374650930, Modify Date: 23 June 2018 [retrieved on 20 June 2023]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/374650930>. entire document	1-3
A	US 2018/0093964 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP) 05 April 2018 (05.04.2018) entire document	1-3
A	WO 2020/221038 A1 (SICHUAN KELUN-BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO LTD) 05 November 2020 (05.11.2020) see machine translation	1-3

☐ 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
11 August 2023	SEP 21 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019815

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, 5, 7-24, 29, 30, 32-77
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:
See extra sheet(s).

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.:
1-3

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/019815

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-3, 6, 25-28 and 31 are drawn to compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and compounds of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is based on the proviso wherein when R1 is hydrogen, at least one of R3, R4, R5, R6, and R7 is a group –Y-R8, and is restricted to a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is a lipid moiety having at least 8 carbon atoms, wherein R1 has formula (A) as shown in claim 20 of the instant application PCT/US2023/019815, wherein: n is 1; and Ra and Rb are each independently C6 alkyl, wherein Ra and Rb are each independently hexyl unsubstituted; X1 is O; R2a, R2b, R2c, and R2d are each independently H; X4 is CR4; X5 is CR5; X6 is CR6; X7 is CR7; R3, R4, R5, R6, and R7 are each independently hydrogen; and a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is believed that claims 1-3 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein: R1 is hydrogen; X1 is O; R2a, R2b, R2c, and R2d are each independently H; X4 is CR4; X5 is CR5; X6 is CR6; X7 is CR7; R3 is –Y-R8; R4, R5, R6, and R7 are each independently hydrogen; Y is –C(O)-; and R8 is a lipid moiety having at least 8 carbon atoms, wherein R8 has a formula (A) as shown in claim 20 of the instant application PCT/US2023/019815, wherein: n is 1; and Ra and Rb are each independently C6 alkyl, wherein Ra and Rb are each independently hexyl unsubstituted; and a compound of formula (II) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables R1, X1, R2a, R2b, R2c, R2d, X4,.X5, X6, X7, and R3 and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound of the core structure of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a compound of the core structure of formula (II): or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by PubChem SID 374650930 to PubChem.

PubChem SID 374650930 to PubChem teaches a compound of the core structure of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, see shown structure); and a compound of the core structure of formula (II): or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, see shown structure).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

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	*31/7105(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7105		
Ａ６１Ｋ	*9/127(2025.01)*	Ａ６１Ｋ	9/127		
Ａ６１Ｋ	*9/14 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14		
Ａ６１Ｋ	*9/51 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/51		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*37/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02		
Ａ６１Ｐ	*29/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00		
Ａ６１Ｐ	*31/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*9/107(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/107		
Ａ６１Ｋ	*47/42 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42		
Ａ６１Ｋ	*39/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/00	Ａ	

,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

Ｆターム（参考）
4C076 AA16 AA19 AA22 AA65 BB01 BB11 CC06 CC27 DD49 DD63 DD70 EE23
4C084 AA17 MA02 MA17 MA35 MA52 MA55 NA05 NA14 ZA511 ZA512 ZB111 ZB112 ZB261 ZB262 ZB311 ZB312 ZC751
4C085 AA03 AA14 BB01 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BB03 CB05 EA16 EA19 MA03 MA05 MA17 MA24 MA35 MA52 MA55 NA05 NA14 ZA51 ZB11 ZB26 ZB31 ZC75