



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 202506187 A

(43) 公開日：中華民國 114 (2025) 年 02 月 16 日

(21) 申請案號：113113616 (22) 申請日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 11 日
(51) Int. Cl. : *A61K47/61 (2017.01)* *C08B37/02 (2006.01)*
C07D239/48 (2006.01) *A61K31/505 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)
(30) 優先權：2023/04/12 日本 2023-065007
(71) 申請人：日商住友製藥股份有限公司 (日本) SUMITOMO PHARMA CO., LTD. (JP)
日本
(72) 發明人：高梨洋輔 TAKANASHI, YOSUKE (JP)；坂仁志 BAN, HITOSHI (JP)；上町昊
UEMACHI, HIRO (JP)；永井康裕 NAGAI, YASUHIRO (JP)
(74) 代理人：陳長文
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：35 共 141 頁

(54) 名稱

葡聚糖與 TLR7 促效劑之複合體

(57) 摘要

本發明關於一種可用作醫藥之 TLR7 促效劑與葡聚糖之複合體。

The present invention relates to a conjugate of a TLR7 agonist and a dextran, which is useful as a medicament.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

葡聚糖與TLR7促效劑之複合體

【英文發明名稱】

CONJUGATE OF DEXTRAN AND TLR7 AGONIST

【中文】

本發明關於一種可用作醫藥之TLR7促效劑與葡聚糖之複合體。

【英文】

The present invention relates to a conjugate of a TLR7 agonist and a dextran, which is useful as a medicament.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

葡聚糖與TLR7促效劑之複合體

【英文發明名稱】

CONJUGATE OF DEXTRAN AND TLR7 AGONIST

【技術領域】

【0001】

本發明關於一種可用作醫藥之TLR7促效劑及其製藥學上容許之鹽、以及含有該等作為有效成分之醫藥組合物或癌之治療劑。

【先前技術】

【0002】

葡聚糖係以 α -1,6鍵為主體之葡萄糖之聚合物，常作為改善血流、體外循環灌注液用於醫藥品(非專利文獻1)。葡聚糖由於保持較高之水溶性，故有時可用作調整物性之載體，報告有將化學療法劑與葡聚糖加以複合之藥劑。具體而言，報告有與多柔比星之複合體(非專利文獻2)、與紫杉醇之複合體(非專利文獻3)、與拓樸異構酶抑制劑之複合體(非專利文獻4、5)。

【0003】

據報告，針對Toll樣受體(TLR)7之促效劑可使Th1細胞活化，增強抗腫瘤作用所需之細胞性免疫(專利文獻1)。已知TLR7可被易於製造之低分子化合物配體化，除已上市之咪喹莫特(非專利文獻6)以外，據報告，具有嘧啶骨架之化合物(專利文獻1)亦作為TLR7促效劑發揮作用。

【0004】

TLR7促效劑有時亦可用作疫苗之佐劑。其中，存在將TLR7促效劑負載於載體上所得之佐劑，作為該載體，報告有使用葡聚糖或Ficoll之例(非專利文獻7)。

【0005】

目前，以葡聚糖作為載體之抗癌劑之藥理作用限定於化學療法劑，尚無TLR7促效劑之類的癌免疫療法劑之相關報告，未有針對TLR7促效劑與葡聚糖之複合體之較佳化合物群組之報告。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

[專利文獻1]國際公開第WO2013/172479

[非專利文獻]

【0007】

[非專利文獻1]LMD IN DEXTROSE Package insert

[非專利文獻2]Invest New Drugs. 1993 May-Aug;11(2-3):187-95.

[非專利文獻3]J Control Release. 2007 Jan 22;117(1):40-50.

[非專利文獻4]Cancer Res. 2000 Jun 1;60(11):2988-95.

[非專利文獻5]Cancer Chemother Pharmacol. 2005 Apr;55(4):323-332.

[非專利文獻6]Aldara Prescribing Information

[非專利文獻7]Bioconjugate Chem. 2015, 26, 8, 1713-1723.

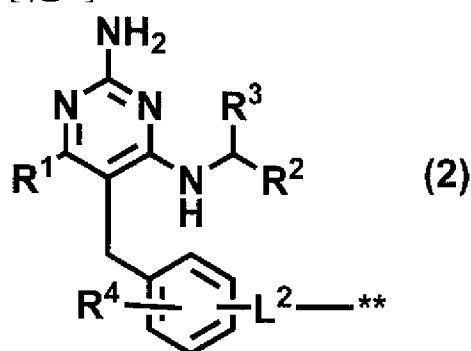
【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

$(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-$
 $\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立表示氫、 C_{1-6} 烷基或
 C_{1-6} 烷基羰基， p 及 q 分別獨立表示1~6之整數，經由*與X鍵結)，此處，
 L^1 與葡聚糖之羥基或還原末端鍵結；

A表示式(2)：

[化2]



[式(2)中，

R^1 表示 C_{1-6} 烷基，

R^2 及 R^3 分別獨立表示氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基所組成之群中之1~5個取代基取代)，

R^4 表示氫、羥基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或氰基，

L^2 表示 $-(\text{CH}_2)_r-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-$ 、或 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^5\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ (此處， R^5 表示氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)， r 表示1~6之整數)，經由**與 L^1 鍵結]；

m 表示0以上之整數， n 表示1以上之整數，

此處， m 與 n 之合計為20以下，

其中，於X之分子量為20 KDa、 L^1 為 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 之情形時， $m=0$ 。

【0011】

[項2]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中於式(1)之A中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 及 R^3 分別獨立為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經羥基取代)，

R^4 為氫、羥基、或 C_{1-6} 烷氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫或 C_{1-2} 烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)， r 為1~6之整數，經由**與 L^1 鍵結)。

【0012】

[項3]

如項1或2記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中於式(1)之A中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ， r 為1~3之整數，經由**與 L^1 鍵結)。

【0013】

[項4]

如項1至3中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 L^1 分別獨立為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*-C(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $*-C(O)O-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或 C_{1-6} 烷基， p

及q分別獨立為1~6之整數，經由*與X鍵結)。

【0014】

[項5]

如項1至3中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹分別獨立為 *-NR⁶(CH₂)_pNR⁷-、*-NR⁶(CH₂)_pO-、*-O(CH₂)_pO-、*-(CH₂)_pC(O)O-、或*-C(O)O-(此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，p為1~6之整數，經由*與X鍵結)。

【0015】

[項6]

如項1至3中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹為 *-NR⁶(CH₂)_pNR⁷-(此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，p為1~6之整數，經由*與X鍵結)。

【0016】

[項7]

如項1至6中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa。

【0017】

[項8]

如項1至6中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚糖之分子量為3 KDa至15 KDa。

【0018】

[項9]

如項1至6中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚

糖之分子量為4 KDa至7 KDa。

【0019】

[項10]

如項1至9中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹與葡聚糖之羥基鍵結。

【0020】

[項11]

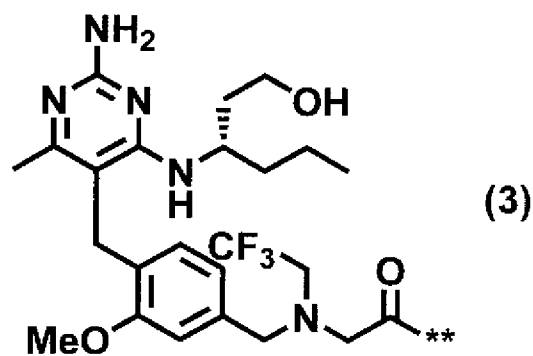
如項1至9中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹與葡聚糖之還原末端鍵結。

【0021】

[項12]

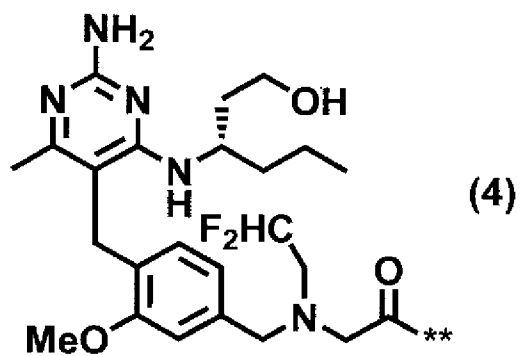
如項1至11中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中A為式(3)：

[化3]



或式(4)：

[化4]



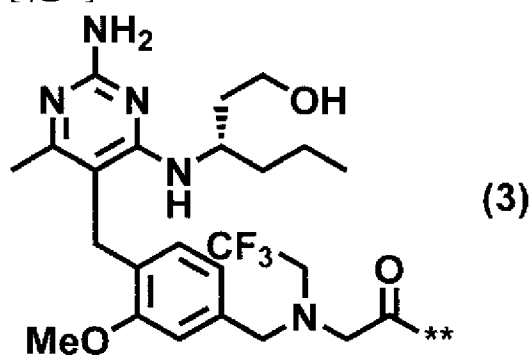
此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結。

【0022】

[項13]

如項1至11中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中A為式(3)：

[化5]



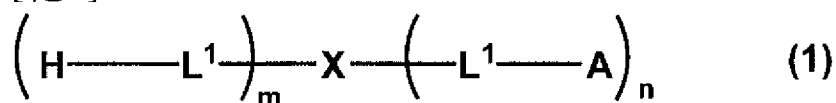
此處，於式(3)中，經由**與L¹鍵結。

【0023】

[項14]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化6]



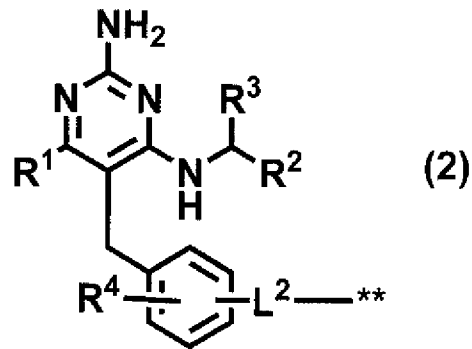
[式(1)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L^1 分別獨立為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*-C(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*-NR^6(CH_2)_pNR^7-$ 、 $*-NR^6(CH_2)_pO-$ 、 $*-O(CH_2)_pO-$ 、 $*(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $*-C(O)O-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 及 q 分別獨立為1~6之整數，經由*與X鍵結)，此處， L^1 與葡聚糖之羥基或還原末端鍵結；

A為式(2)：

[化7]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1個羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 或 CH_2CHF_2 ， r 為1~3之整數)，

經由**與 L^1 鍵結]；

m 為0~9之整數， n 為1~5之整數，此處， m 與 n 之合計為10以下，

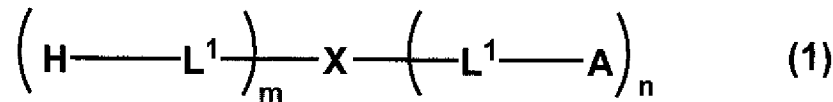
其中，於X之分子量為20 KDa、 L^1 為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 之情形時， $m=0$]。

【0024】

[項15]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化8]



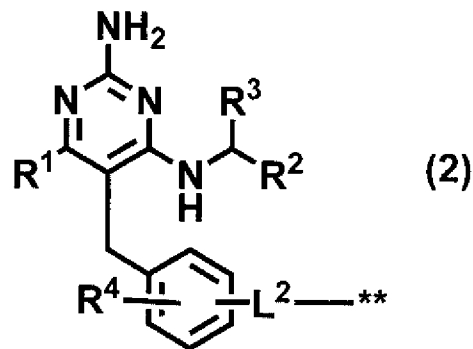
[式(1)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為4 KDa至7 KDa)；

L¹ 分別獨立為 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $^*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $^*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫或C₁₋₆烷基，p及q分別獨立為1~6之整數，經由*與X鍵結)，此處，L¹與葡聚糖之羥基鍵結；

A為式(2)：

[化9]



[式(2)中，

R¹為C₁₋₃烷基，

R²為氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經1個羥基取代)，

R³為C₁₋₆烷基，

R⁴為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ， r 為 1~3 之整數)，

經由 ** 與 L^1 鍵結]；

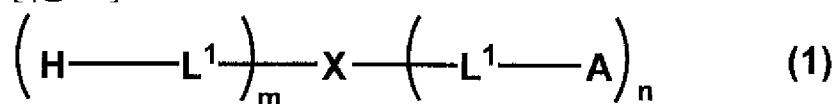
m 為 0~9 之整數， n 為 1~5 之整數，此處， m 與 n 之合計為 10 以下]。

【0025】

[項16]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化10]



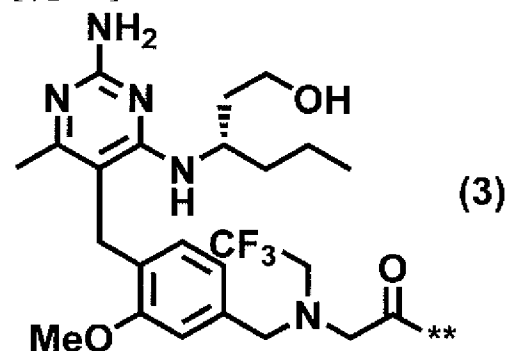
[式(1)中，

X 為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為 4 KDa 至 7 KDa)；

L^1 為 $^{*}-(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、或 $^{*}-C(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或甲基， $p=1$ ， $q=2$ ，經由 * 與 X 鍵結)，此處， L^1 與葡聚糖之羥基鍵結；

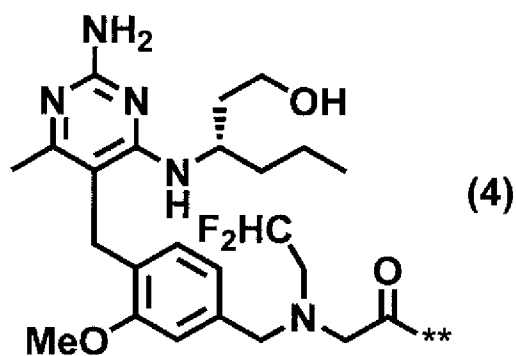
A 為式(3)：

[化11]



或式(4)：

[化12]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

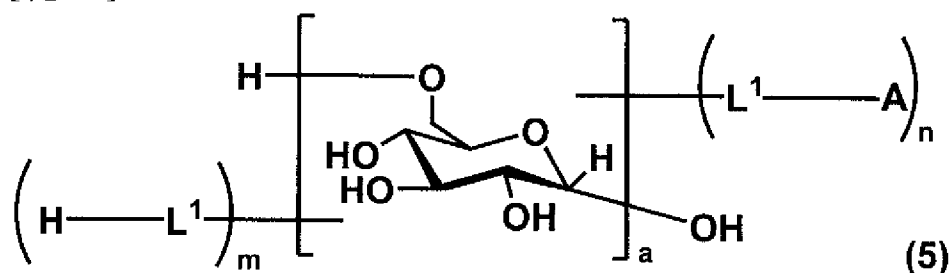
m為0~9之整數，n為1~5之整數(此處，m與n之合計不超過10)]。

【0026】

[項17]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(5)表示：

[化13]



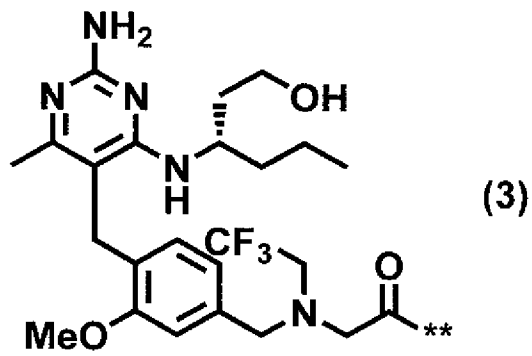
[式(5)中，

a為3至42之整數；

L¹為 $^{*}-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ 、或 $^{*}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫或甲基)，此處，L¹於*之位置與葡聚糖之羥基鍵結；

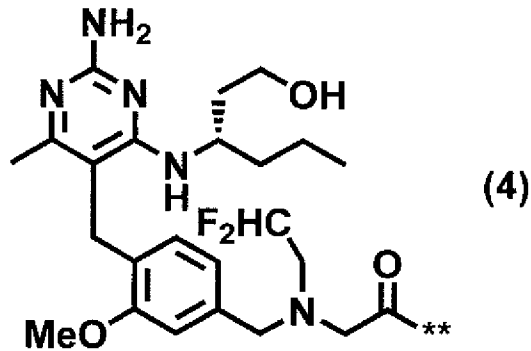
A為式(3)：

[化14]



或式(4)：

[化15]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

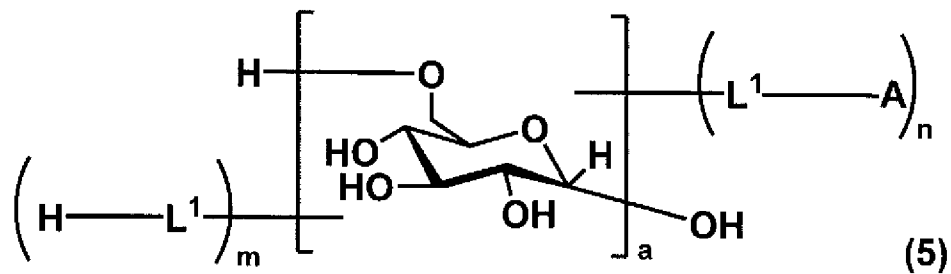
m為0~9之整數，n為1~5之整數(此處，m與n之合計不超過10)。

【0027】

[項18]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(5)表示：

[化16]



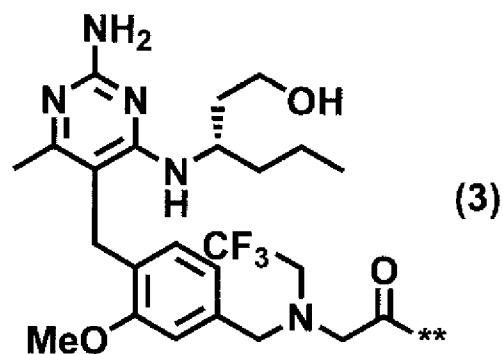
[式(5)中，

a為3至42之整數；

L^1 為 $^*-CH_2C(O)NH(CH_2)_2NH-$ 、或 $^*-C(O)NH(CH_2)_2NH-$ ，此處， L^1 於 * 之位置與葡聚糖之羥基鍵結；

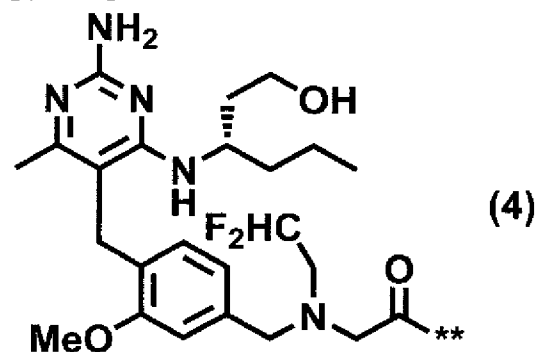
A 為式(3)：

[化17]



或式(4)：

[化18]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與 L^1 鍵結；

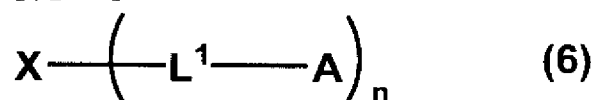
m 為 0~9 之整數， n 為 1~5 之整數(此處， m 與 n 之合計為 10 以下)]。

【0028】

[項19]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(6)表示：

[化19]



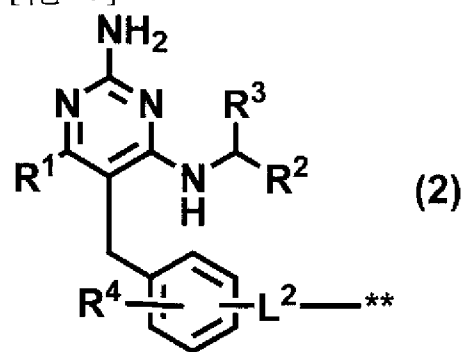
[式(6)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L^1 為 $^*-NR^6(CH_2)_pNR^7-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 為1~6之整數)，此處， L^1 於 * 之位置與葡聚糖之還原末端鍵結；

A為式(2)：

[化20]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1個羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 或 CH_2CHF_2 ， r 為1~3之整數)，

經由**與 L^1 鍵結]；

$n = 1$]。

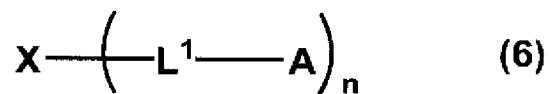
【0029】

[項20]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(6)表

示：

[化21]



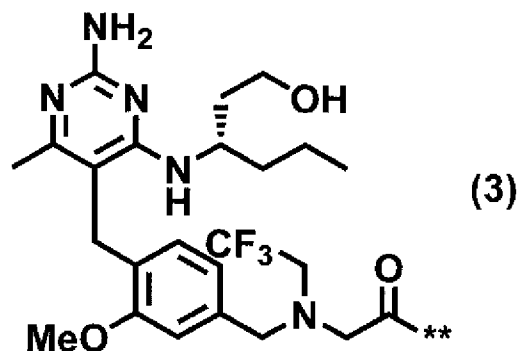
[式(6)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L^1 為 $^*-NR^6(CH_2)_pNR^7-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、甲基或乙醯基， $p=2$)，此處， L^1 於 * 之位置與葡聚糖之還原末端鍵結；

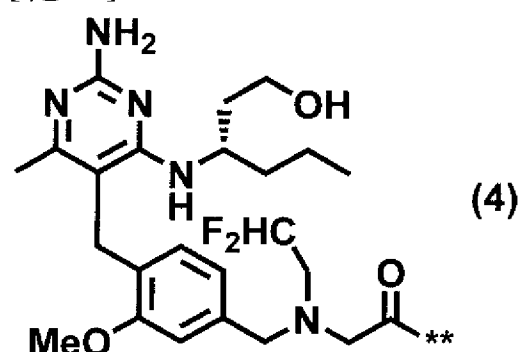
A為式(3)：

[化22]



或式(4)：

[化23]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與 L^1 鍵結；

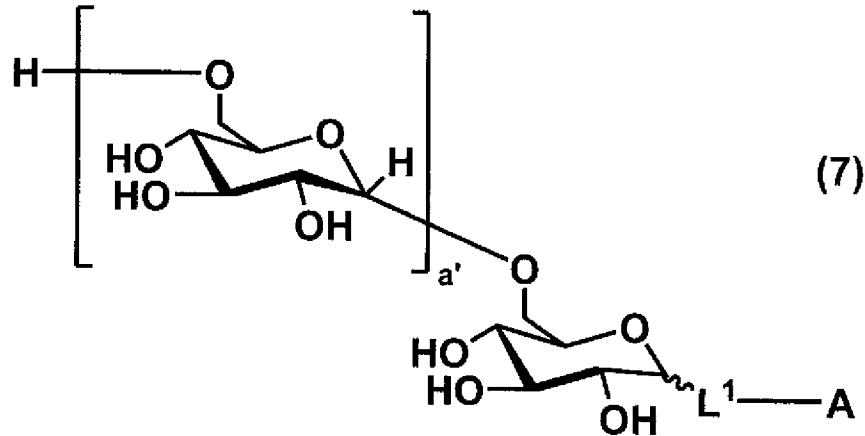
$n = 1$ 。

【0030】

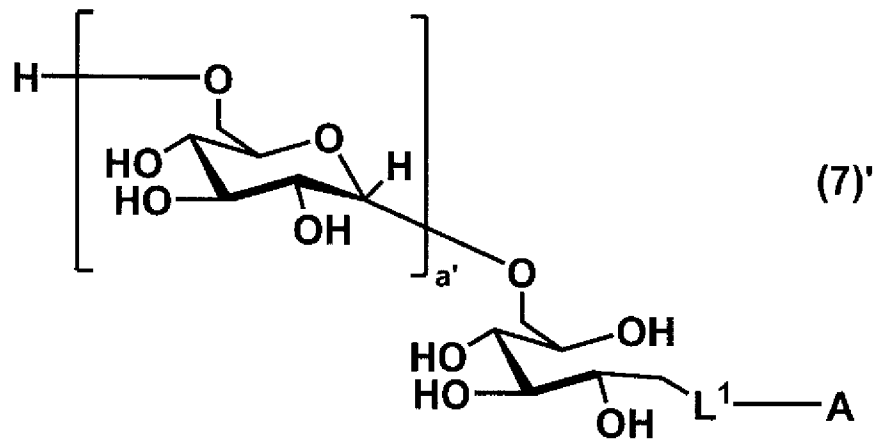
[項21]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(7)或式(7)'表示：

[化24]



[化25]



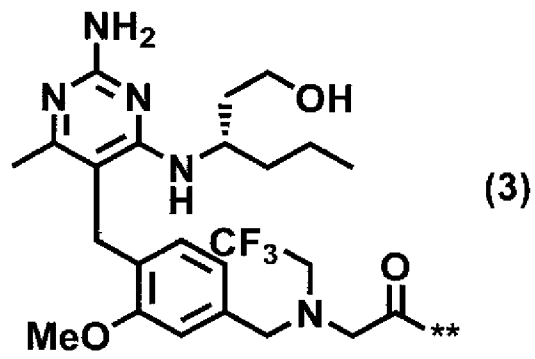
[式(7)及(7)'中，

a'為2至121之整數；

L¹為*-NR⁶(CH₂)_pNR⁷- (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫、甲基或乙醯基，p=2)；

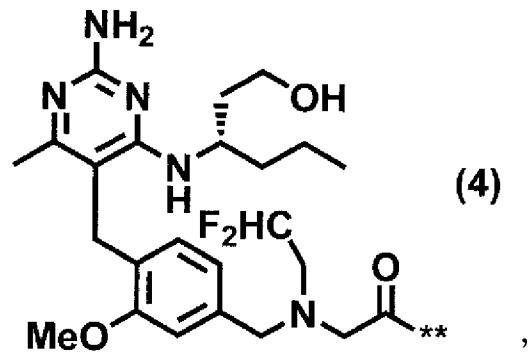
A為式(3)：

[化26]



或式(4)：

[化27]



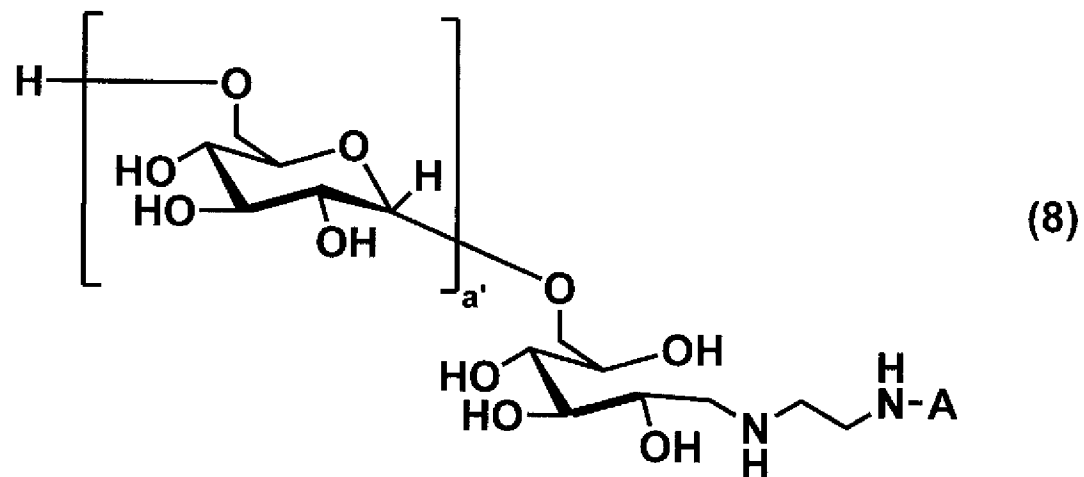
此處，於式(3)或(4)中，經由**與L¹鍵結]。

【0031】

[項22]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(8)表示：

[化28]

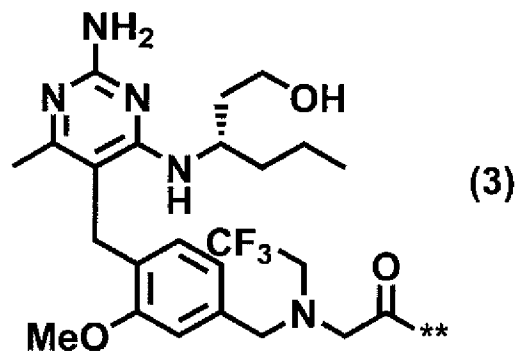


[式(8)中，

a'為2至121之整數；

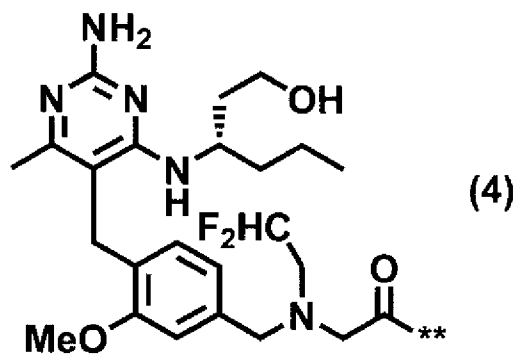
A為式(3)：

[化29]



或式(4)：

[化30]



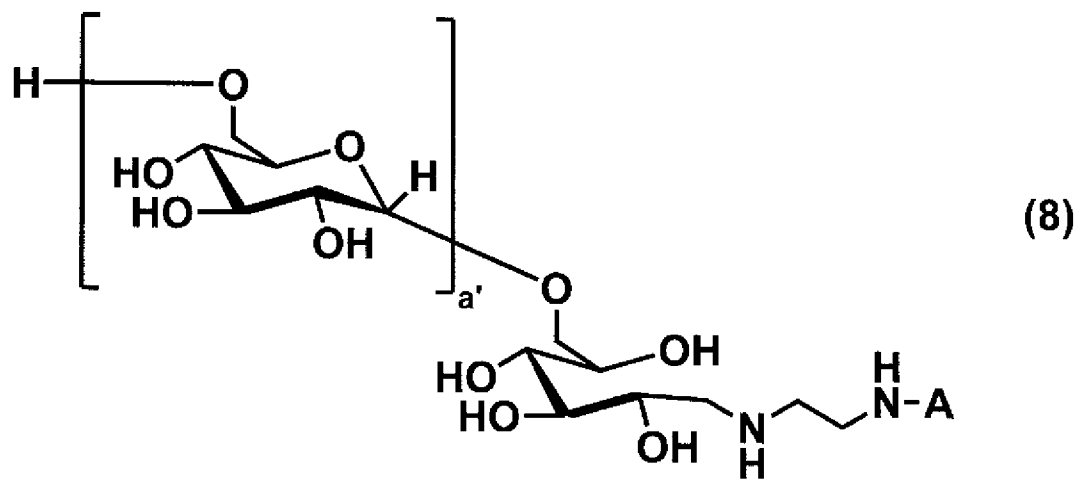
此處，於式(3)或(4)中，經由**與式(8)中之末端之胺基鍵結]。

【0032】

[項23]

如項1記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(8)表示：

[化31]

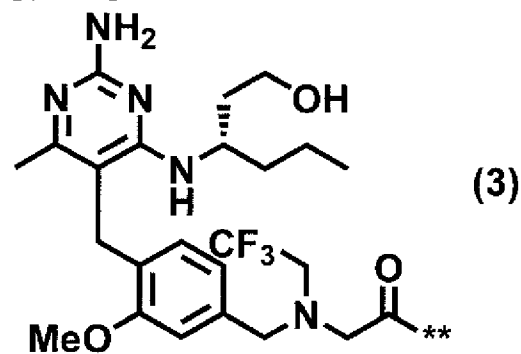


[式(8)中，

a'為2至41之整數；

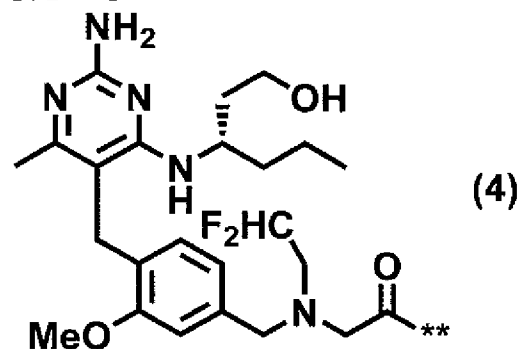
A為式(3)：

[化32]



或式(4)：

[化33]



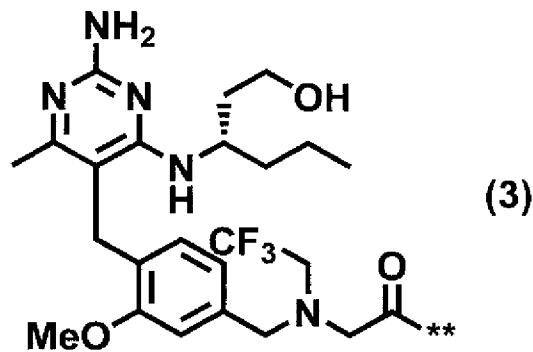
此處，於式(3)或(4)中，經由**與式(8)中之末端之胺基鍵結]。

【0033】

[項24]

如項14至23中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中A為式(3)：

[化34]



此處，於式(3)中，經由**與L¹鍵結。

【0034】

[項25]

一種醫藥組合物，其含有如項1至24中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0035】

[項26]

一種癌之治療劑及/或預防劑，其含有如項1至24中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0036】

[項27]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為非小細胞肺癌、頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、生殖細胞腫瘤、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、多形性神經膠母細胞瘤、肉瘤、腦瘤、白血病、骨髓化生不良症候

群、多發性骨髓瘤、或惡性淋巴瘤。

【0037】

[項28]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、前列腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、腦瘤、惡性淋巴瘤、或肉瘤。

【0038】

[項29]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為大腸癌、肉瘤、膀胱癌、乳癌、B細胞淋巴瘤、胰臟癌、肝癌、腎癌、頭頸癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、T細胞淋巴瘤、或惡性黑色素瘤。

【0039】

[項30]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為轉移性癌。

【0040】

[項31]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為對免疫檢查點抑制劑具有抗性之癌。

【0041】

[項32]

如項26記載之治療劑及/或預防劑，其中癌為復發性癌。

【0042】

[項33]

一種用於治療及/或預防癌之方法，其包括對需進行治療之患者投予治療上有效量之如項1至24中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【0043】

[項34]

一種如項1至24中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽之用途，其用於製造癌之治療劑及/或預防劑。

【0044】

[項35]

如項1至24中任一項記載之化合物或其製藥學上容許之鹽，其用於癌之治療及/或預防。

【圖式簡單說明】**【0045】**

圖1係表示於試驗例4中，採用作為小鼠乳癌細胞之EMT6時，藉由每週一次投予實施例5、參考例1及抗小鼠PD-1抗體而產生之抗腫瘤效果的圖。圖中，「tumor volume」意指「腫瘤體積」，「Days after transplantation」意指「移植後之天數」，「Vehicle(媒劑)」意指「PBS投予組」(圖2～圖6中亦相同)。

圖2係表示於試驗例5中，採用作為小鼠乳癌細胞之EMT6時，藉由每週一次投予實施例23而產生之抗腫瘤效果的圖。

圖3係表示於試驗例6中，採用作為小鼠乳癌細胞之EMT6時，藉由每週一次投予實施例29而產生之抗腫瘤效果的圖。

圖4係表示於試驗例7中，採用作為小鼠乳癌細胞之EMT6時，藉由每

週一次投予實施例26而產生之抗腫瘤效果的圖。

圖5係表示於試驗例8中，採用作為小鼠乳癌細胞之EMT6時，藉由每週一次投予實施例2、9、10、18而產生之抗腫瘤效果之變化的圖。

圖6係表示於試驗例9中，每週一次投予實施例29之情形時，對作為小鼠乳癌細胞之EMT6之肺轉移之轉移抑制效果的圖。

圖7係表示實施例3中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖8係表示實施例37中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖9係表示實施例29中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖10係表示實施例5中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖11係表示實施例23中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖12係表示實施例2中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖13係表示實施例9中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖14係表示實施例10中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖15係表示實施例18中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖16係表示實施例26中獲得之化合物於重水中之NMR的圖。

圖17係表示於試驗例12中，AF750標記葡聚糖之小鼠體內分佈的圖。

圖18係表示於試驗例13中，AF750標記葡聚糖於脾臟中巨噬細胞及腫瘤中巨噬細胞中之吸收情況的圖。

圖19係表示於試驗例14中，採用小鼠腫瘤模型之腫瘤組織之RNA定序資料時之巨噬細胞及CD8⁺T細胞之估值與TGI之相關性的圖。

圖20係表示於試驗例15中，藉由單細胞RNA定序分析而獲得之投予實施例29之情形時腫瘤中巨噬細胞之轉形的圖。

圖21係表示於試驗例17中，使用裸小鼠之Colon26模型中之實施例29之抗腫瘤效果的圖。

圖22係表示於試驗例18中，使用SCID/beige小鼠之MV4；11模型中之實施例29之抗腫瘤效果的圖。

圖23係表示於試驗例19中，採用Colon26之腫瘤模型中之由實施例29之投予間隔所引起之抗腫瘤效果之變化的圖。

圖24係表示於試驗例20中，採用CT26之腫瘤模型中之藉由實施例29與奧沙利鉑之並用而產生之抗腫瘤效果的圖。

圖25係表示於試驗例21中，採用EMT6與E0771之腫瘤模型中之腫瘤中巨噬細胞之CD206表現及實施例29之效果、PD-1並用之抗腫瘤效果的圖。

圖26係表示於試驗例22中，採用EMT6之腫瘤模型中之由實施例29之投予方法所引起之抗腫瘤效果之變化的圖。

圖27係表示於試驗例23中，使用實施例5時之小鼠血中PK的圖。

圖28係表示於試驗例24中，使用實施例29時之小鼠血中PK的圖。

圖29係表示於試驗例25中，使用實施例29時之小鼠血中細胞激素變化的圖。

圖30係表示於試驗例26中，人PBMC於參考例1及實施例29之刺激下，上清液中TNFa分泌及單核球中之CD206表現的圖。

圖31係表示於試驗例27中，源自人單核球之M2巨噬細胞於參考例1及實施例29之刺激下，上清液中TNFa分泌及CD206表現的圖。

圖32係表示於試驗例28中，採用CT26之腫瘤模型中之實施例29與R848之抗腫瘤效果及體重變化的圖。

圖33係表示於試驗例29中，使用實施例29及MBS-8時之小鼠血中細胞激素變化、以及採用EMT6之小鼠腫瘤模型中之實施例29與MBS-8之抗腫瘤效果的圖。

圖34係表示於試驗例30中，採用LLC之小鼠腫瘤模型中之實施例29與MBS-8之抗腫瘤效果的圖。

圖35係表示於試驗例31中，採用EMT6之小鼠腫瘤模型中之經過投予實施例29治癒腫瘤之小鼠藉由長期免疫記憶而產生之腫瘤排斥的圖。

【實施方式】

【0046】

以下說明本說明書中之用語。

【0047】

關於用「可經取代」或「經取代」定義之基中之取代基之數量，只要可進行取代，則無特別限制。又，除特別說明之情況以外，各基之說明亦適用於該基為其他基之一部分或取代基之情形。

【0048】

作為「鹵素」，例如可例舉：氟、氯、溴、或碘。較佳為氟、或氯。更佳為氟。

【0049】

所謂「C₁₋₆烷基」，意指碳原子數為1~6之烷基；所謂「C₆烷基」，意指碳原子數為6之烷基。其他數字之情形時亦同理。

所謂「C₁₋₆烷基」，意指碳原子數為1~6之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基。作為「C₁₋₆烷基」，可較佳例舉「C₁₋₃烷基」，可更佳例舉「C₁₋₂烷基」。作為「C₁₋₂烷基」之具體例，例如可例舉：甲基、乙基，作為「C₁₋

3烷基」之具體例，例如可例舉：甲基、乙基、丙基、1-甲基乙基等。作為「C₁₋₆烷基」之具體例，例如除上述作為「C₁₋₃烷基」之具體例所例舉者以外，亦可例舉：丁基、1,1-二甲基乙基、1-甲基丙基、2-甲基丙基等。

【0050】

所謂「C₁₋₆烷氧基」，意指經上述「C₁₋₆烷基」取代之氧基。作為「C₁₋₆烷氧基」，可較佳例舉「C₁₋₄烷氧基」。作為「C₁₋₄烷氧基」之具體例，例如可例舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、1-甲基乙氧基、丁氧基、1,1-二甲基乙氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基。作為「C₁₋₆烷氧基」之具體例，例如除上述作為「C₁₋₄烷氧基」之具體例所例舉者以外，亦可例舉：戊氧基、3-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基、1,1-二甲基丙氧基、己氧基、4-甲基戊氧基、3-甲基戊氧基、2-甲基戊氧基、1-甲基戊氧基、3,3-二甲基丁氧基、2,2-二甲基丁氧基、1,1-二甲基丁氧基、1,2-二甲基丁氧基等。

【0051】

所謂「C₁₋₆烷基羰基」，意指經上述「C₁₋₆烷基」取代之羰基。作為「C₁₋₆烷基羰基」，可較佳例舉「C₁₋₄烷基羰基」。作為「C₁₋₄烷基羰基」之具體例，例如可例舉：乙醯基(acetyl)、乙醯基(ethanoyl)、丙醯基、丁醯基、2-甲基丙醯基等。作為「C₁₋₆烷基羰基」之具體例，例如除上述作為「C₁₋₄烷基羰基」之具體例所例舉者以外，亦可例舉：戊醯基、己醯基等。

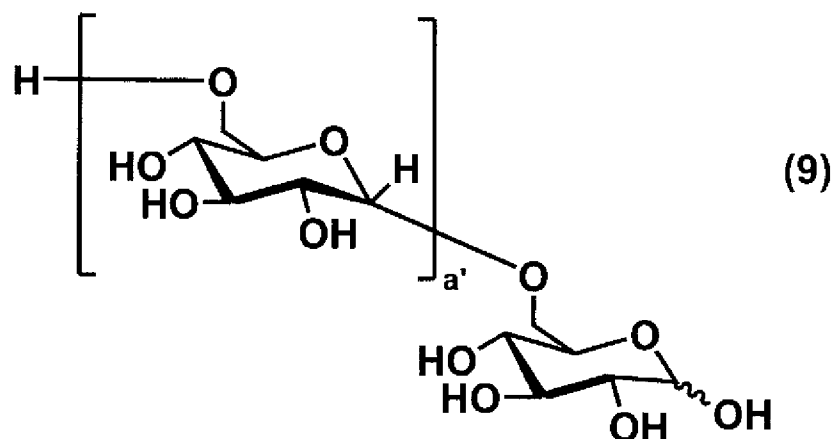
【0052】

用式X或dextran表示之所謂「葡聚糖」，意指由以 α -1,6鍵為主體之

葡萄糖構成之聚合物。分子量根據參與構成之葡萄糖之數量而不同，由於為聚合物，故存在分子量分佈。例如記載為「5 KDa葡聚糖」者表示於分子量分佈中5 KDa占最大值之葡聚糖。又，葡聚糖亦可用如下之化學式表示。

式(9)

[化35]



(式中， a' 表示2以上之整數)

作為 a' 之值，較佳為 $2 \leq a' \leq 307$ (相當於50 KDa以下之葡聚糖)，更佳為 $2 \leq a' \leq 121$ (相當於20 KDa以下之葡聚糖)，進而較佳為 $2 \leq a' \leq 60$ (相當於10 KDa以下之葡聚糖)，最佳為 $2 \leq a' \leq 41$ (相當於7 KDa以下之葡聚糖)。

【0053】

藉由本說明書中記載之製造法，將用式X或dextran表示之「葡聚糖」誘導成為本發明之實施例化合物。於向實施例之誘導過程中，連接基之一部分未參與反應而殘留，於此狀態下被誘導成為實施例化合物。用dextran表示之化合物之中亦可包含此處例舉之殘留有未反應之連接基者。

【0054】

所謂還原末端，意指變旋異構碳(anomeric carbon)之羥基未與其他原子鍵結之葡萄糖。葡聚糖為包含 $\alpha 1,6$ 糖基鍵之聚合物，位於還原末端之葡萄糖之變旋異構碳具有羥基，但其以外之葡萄糖與其他葡萄糖之6位之羥基形成糖基鍵。又，還原末端於羥基與醛基之間存在互變異構性。

【0055】

由於為聚合物，葡聚糖分子中之「分子量」於其性質不變之範圍內具有分佈。例如5 KDa葡聚糖意指平均分子量為5 KDa之葡聚糖。平均分子量可藉由尺寸排除層析法或動態光散射法測定。

【0056】

本發明化合物於葡聚糖分子中，(H-L¹)具有m個修飾，(A-L¹)具有n個修飾，共具有m+n個修飾。該等修飾可與葡聚糖中之同一或不同葡萄糖之某一羥基鍵結，亦可與還原末端之羥基鍵結。又，於(A-L¹)鍵結於還原末端之情形時n=1，根據m之數而(H-L¹)可與葡聚糖中之羥基鍵結。

【0057】

作為R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、m、n、p、q、r、a、a'、A、X、L¹及L²，較佳者如下所示，但本發明之技術範圍不限定於以下例舉之化合物之範圍。

【0058】

所謂「連接基」，意指於官能基內具有兩條鍵結鍵之二價基。本說明書中，L¹及L²為連接基，亦可自下述L¹與L²之例示當中適當組合而用作二價基。

【0059】

作為L¹，可分別獨立地較佳例舉： $*(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $*-$

$(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6-$ 、 $*-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-$
 $\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立表示氫、 C_{1-6} 烷基或
 C_{1-6} 烷基羰基， p 及 q 分別獨立表示1~6之整數，經由*與X鍵結)。作為
 L^1 ，可分別獨立地更佳例舉： $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-$
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-$
 $\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立表示
 氫或 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 及 q 分別獨立表示1~6之整數，經由*與X
 鍵結)。

L^1 與葡聚糖之羥基鍵結時，作為 L^1 ，可分別獨立地較佳例舉： $*-$
 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或 C_{1-6} 烷基， p 及 q 分別獨立為1~
 6之整數，經由*與X鍵結)。作為 L^1 ，可分別獨立地更佳例舉： $*-$
 $(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ 、 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或甲基)；可進而較佳例舉： $*-$
 $(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ 、或 $*-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ ；可進而更佳例舉：
 $*-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ 。

L^1 與葡聚糖之還原末端鍵結時，作為 L^1 ，可分別獨立地較佳例舉：
 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、
 或 $*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 為
 1~6之整數，經由*與X鍵結)。作為 L^1 ，可更佳例舉： $*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$
 (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 為1~6之整

數)。作為 L^1 ，可進而較佳例舉： $^*NR^6(CH_2)_pNR^7-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、甲基或乙醯基， $p=2$)；可進而更佳例舉： $^*NH(CH_2)_2NH-$ 。

【0060】

作為 L^2 ，可較佳例舉： $-(CH_2)_r-^{**}$ 、 $-O(CH_2)_r-^{**}$ 、或 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 表示氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)， r 表示1~6之整數，經由 ** 與 L^1 鍵結)。作為 L^2 ，可更佳例舉： $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 為氫或 C_{1-2} 烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)，經由 ** 與 L^1 鍵結)。作為 L^2 ，可進而較佳例舉： $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ， r 為1~3之整數，經由 ** 與 L^1 鍵結)；可進而更佳例舉： $-CH_2NHR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 表示 CH_2CF_3 或 CH_2CHF_2)。

【0061】

作為 R^1 ，可較佳例舉 C_{1-6} 烷基，可更佳例舉 C_{1-3} 烷基，可進而更佳例舉甲基。

【0062】

作為 R^2 ，可較佳例舉：氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基所組成之群中之1~5個取代基取代)，可更佳例舉：氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經羥基取代)，可進而較佳例舉：氫、或 C_{1-3} 烷基(該烷基可經羥基取代)，可進而更佳例舉：氫或羥基乙基，可最佳例舉：羥基乙基。

【0063】

作為 R^3 ，可較佳例舉：氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基所組成之群中之1~5個取代基取代)，可更佳例

舉：氫、或C₁₋₆烷基(該烷基可經羥基取代)，可進而較佳例舉：C₁₋₆烷基，可進而更佳例舉：甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基，可最佳例舉：正丙基。

【0064】

作為R⁴，可較佳例舉：氫、羥基、鹵素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或氰基，可更佳例舉：氫、羥基、或C₁₋₆烷氧基，可進而較佳例舉：氫或C₁₋₃烷氧基，可進而更佳例舉：甲氧基或乙氧基，可最佳例舉：甲氧基。

【0065】

作為R⁵，可較佳例舉：氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)，可更佳例舉：氫或C₁₋₂烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)，可進而較佳例舉：氫、甲基、乙基、CH₂CF₃、或CH₂CHF₂，可進而更佳例舉：乙基、CH₂CF₃、或CH₂CHF₂，可最佳例舉：CH₂CF₃、或CH₂CHF₂。

【0066】

作為R⁶，可較佳例舉：氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，可更佳例舉：氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基羰基。

L¹與葡聚糖之羥基鍵結時，作為R⁶，可較佳例舉：氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，可更佳例舉：氫或C₁₋₃烷基，可進而較佳例舉：氫或甲基，可進而更佳例舉：氫。

L¹與葡聚糖之還原末端鍵結時，作為R⁶，可較佳例舉：氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，可更佳例舉：氫、C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷基羰基，可進而較佳例舉：氫、甲基、乙醯基，可進而更佳例舉：氫。

【0067】

作為R⁷，可較佳例舉：氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，可更佳例舉：

氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基羰基。

L^1 與葡聚糖之羥基鍵結時，作為 R^7 ，可較佳例舉：氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基，可更佳例舉：氫或 C_{1-3} 烷基，可進而較佳例舉：氫或甲基，可進而更佳例舉：氫。

L^1 與葡聚糖之還原末端鍵結時，作為 R^7 ，可較佳例舉：氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基，可更佳例舉：氫、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷基羰基，可進而較佳例舉：氫、甲基、乙醯基，可進而更佳例舉：氫。

【0068】

作為 m ，可較佳例舉：0~19之整數，可更佳例舉：0~10之整數，可進而較佳例舉：0~8之整數，可進而更佳例舉：0~3之整數。其中，於 X 之分子量為20 KDa、 L^1 為 $-(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 之情形時， $m=0$ ， m 與 n 之合計為20以下。

【0069】

作為 n ，可較佳例舉：1~20，可更佳例舉：1~10之整數，可進而較佳例舉：1~5之整數，可進而更佳例舉：1~3之整數。其中， m 與 n 之合計為20以下。

【0070】

作為 p ，可較佳例舉：1~6之整數，可進而較佳例舉：1~3之整數。

L^1 與葡聚糖之羥基鍵結時，作為 p ，可較佳例舉：1~6之整數，可進而較佳例舉：1~3之整數，可進而更佳例舉：1或2，可最佳例舉：1。

L^1 與葡聚糖之還原末端鍵結時，作為 p ，可較佳例舉：2~6之整數，可進而較佳例舉：2~3之整數，可進而更佳例舉：2。

【0071】

作為q，可較佳例舉：1~6之整數，可進而較佳例舉：2~4之整數，可進而更佳例舉：2或3，可最佳例舉：2。

【0072】

作為r，可較佳例舉：1~6之整數，可進而較佳例舉：1~3之整數，可進而更佳例舉：1或2，可最佳例舉：1。

【0073】

a為3以上之整數，較佳為3~308(相當於50 KDa以下之葡聚糖)，更佳為3~122(相當於20 KDa以下之葡聚糖)，進而較佳為3~61(相當於10 KDa以下之葡聚糖)，最佳為3~42(相當於7 KDa以下之葡聚糖)。

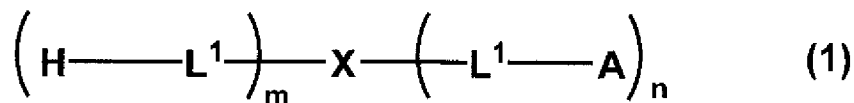
【0074】

a'為2以上之整數，較佳為2~307(相當於50 KDa以下之葡聚糖)，更佳為2~121(相當於20 KDa以下之葡聚糖)，進而較佳為2~60(相當於10 KDa以下之葡聚糖)，最佳為2~41(相當於7 KDa以下之葡聚糖)。

【0075】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態A)。

[化36]



(形態A)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為20 KDa以下)；

L¹ 分別獨立為 *-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qO-、*-(CH₂)_pC(O)NR⁶(CH₂)_qO-、*-(CH₂)_pC(O)O(CH₂)_qNR⁶-、*(CH₂)_pC(O)NR⁶(CH₂)_qNR⁷-、*-C(O)NR⁶(CH₂)_qNR⁷-、*-

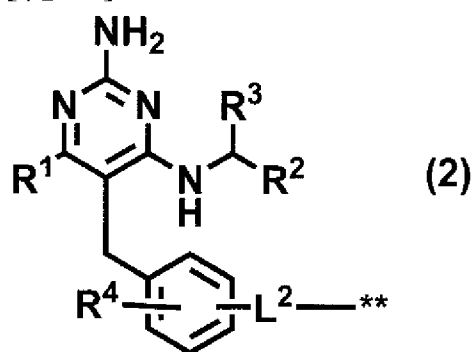
$\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $^*\text{-NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O-}$ 、 $^*\text{-O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $^*\text{-O}(\text{CH}_2)_p\text{O-}$ 、 $^*\text{-}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O-}$ 、或 $^*\text{-C}(\text{O})\text{O-}$ (此處，經由*與X鍵結)；

R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基；

p 及 q 分別獨立為1~6之整數；

A為式(2)：

[化37]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-6} 烷基；

R^2 及 R^3 分別獨立為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基所組成之群中之1~5個取代基取代)；

R^4 為氫、羥基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或氰基；

L^2 為 $-(\text{CH}_2)_r-^{**}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_r-^{**}$ 、或 $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}^5\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-^{**}$ (此處，經由**與 L^1 鍵結)；

R^5 為氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1~5個鹵素取代)；

r 表示1~6之整數]；

m 為0以上之整數；

n 為1以上之整數；

此處， m 與 n 之合計為20以下，

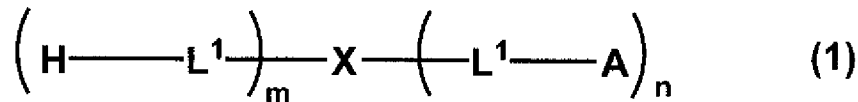
其中，於X之分子量為20 KDa、 L^1 為 $^*\text{-}(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$

之情形時， $m=0$ 。

【0076】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態B)。

[化38]



(形態B)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa以上20 KDa以下)；

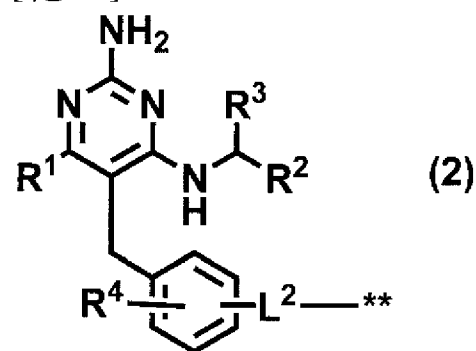
L^1 分別獨立為 $^*\text{-NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7\text{-}$ 、 $^*\text{-(CH}_2)_p\text{C(O)NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{-}$ 、 $^*\text{-C(O)NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7\text{-}$ 、 $^*\text{-(CH}_2)_p\text{C(O)O-}$ 、或 $^*\text{-C(O)O-}$ (此處，經由*與X鍵結)；

R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基，

p 及 q 分別獨立為1~6之整數；

A為式(2)：

[化39]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基；

R^2 為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1個羥基取代)；

R^3 為 C_{1-6} 烷基；

R^4 為甲氧基或乙氧基；

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處，經由**與 L^1 鍵結)；

R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ；

r 為1~3之整數]；

m 為0以上9以下之整數；

n 為1以上5以下之整數；

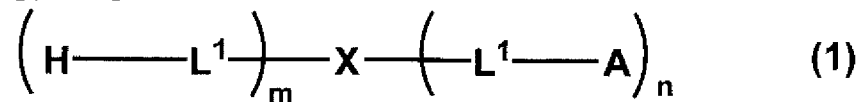
此處， m 與 n 之合計為10以下，

其中，於 X 之分子量為20 KDa、 L^1 為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 之情形時， $m=0$ 。

【0077】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態C)。

[化40]



(形態C)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

X 為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為4 KDa以上7 KDa以下)；

L^1 分別獨立為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、或 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $*-C(O)O-$ (此處，經由*與 X 之經基鍵結)；

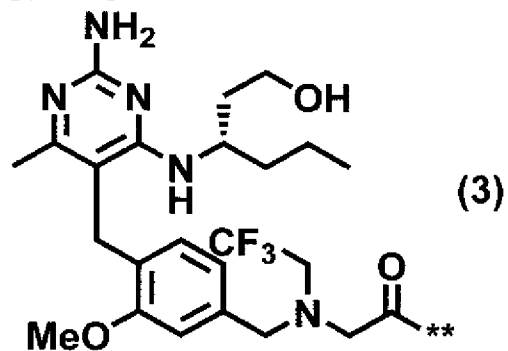
R^6 及 R^7 分別獨立為氫或甲基；

$p=1$ ；

$q=2$ ；

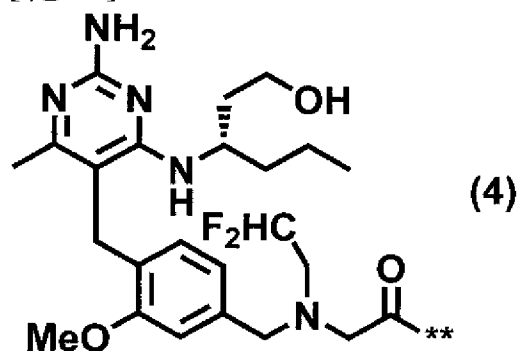
A 為式(3)：

[化41]



或式(4)：

[化42]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

m為0以上9以下之整數；

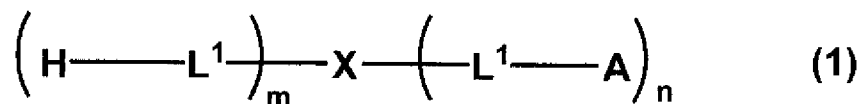
n為1以上5以下之整數；

此處，m與n之合計為10以下。

【0078】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態D)。

[化43]

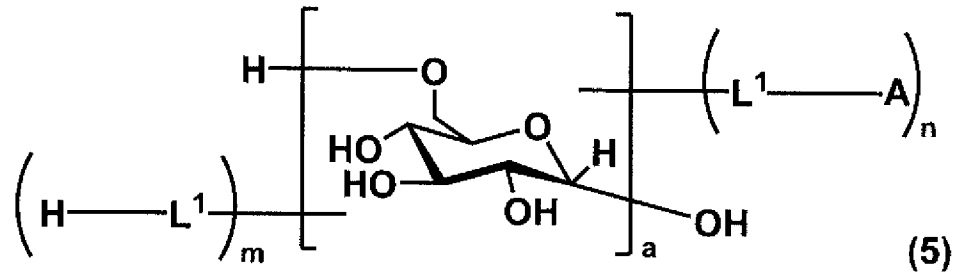


(形態D)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

式(1)為式(5)：

[化44]



[式(5)中，

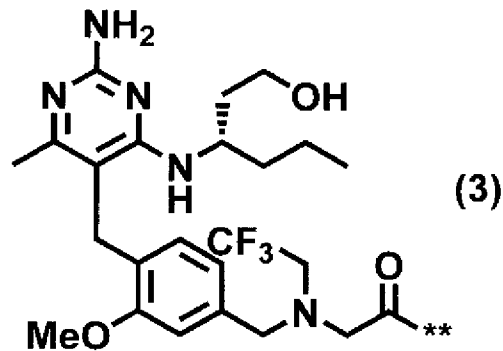
a為3至42之整數；

L^1 為 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、或 $^*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ (此處，經由*與X之羥基鍵結)；

 R^6 及 R^7 分別獨立為氫或甲基；

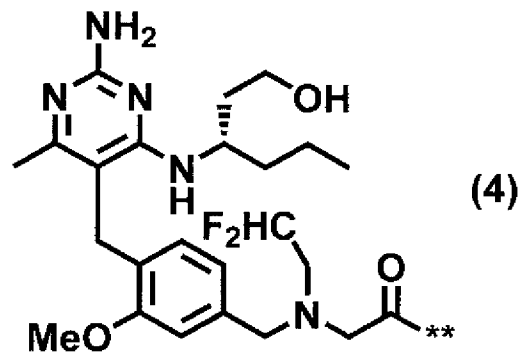
A為式(3)：

[化45]



或式(4)：

[化46]

此處，於式(3)及(4)中，經由**與 L^1 鍵結；

m為0以上9以下之整數；

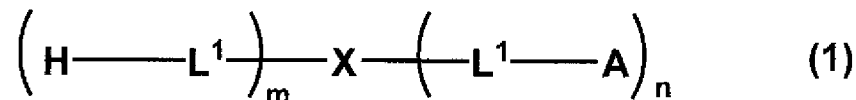
n為1以上5以下之整數；

此處，m與n之合計為10以下]。

【0079】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態E)。

[化47]

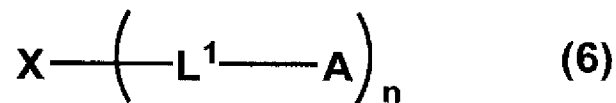


(形態E)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

式(1)為式(6)：

[化48]



[式(6)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為4 KDa以上7 KDa以下)；

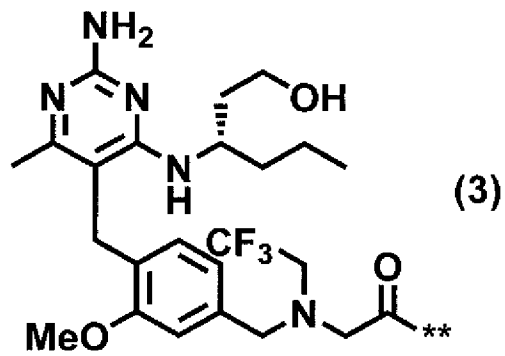
L¹為*-NR⁶(CH₂)_pNR⁷-(此處，經由*與X之還原末端鍵結)；

R⁶及R⁷分別獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基；

p為1~6之整數；

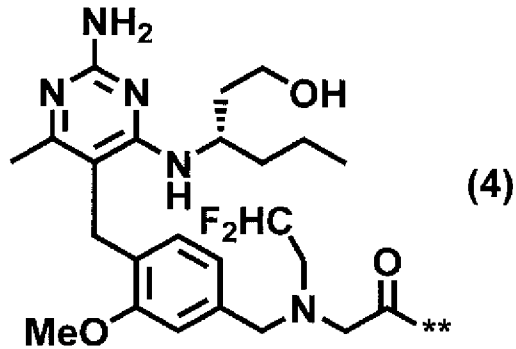
A為式(3)：

[化49]



或式(4)：

[化50]



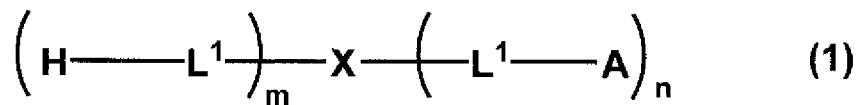
此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

n = 1]。

【0080】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態F)。

[化51]

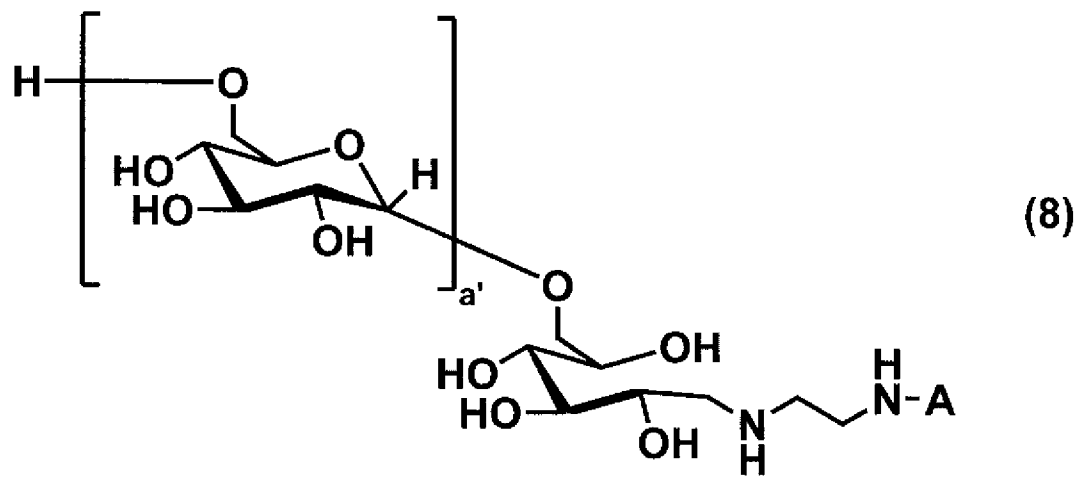


(形態F)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

式(1)為式(8)：

[化52]

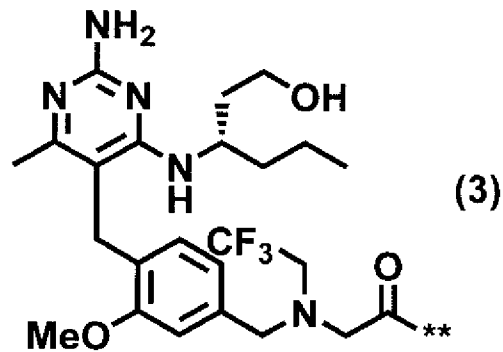


[式(8)中，

a'為2至41之整數；

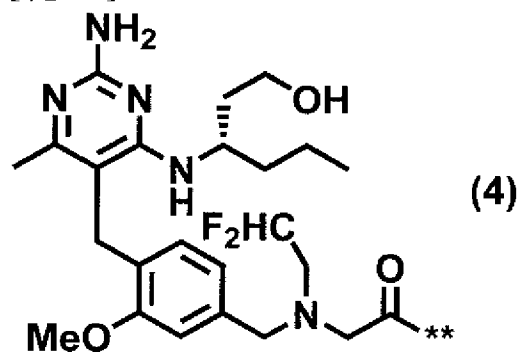
A為式(3)：

[化53]



或式(4)：

[化54]



此處，於式(3)及(4)中，經由**與式(8)中之末端之NH鍵結]。

【0081】

作為式(1)表示之化合物之一形態，可例舉以下之(形態G)。

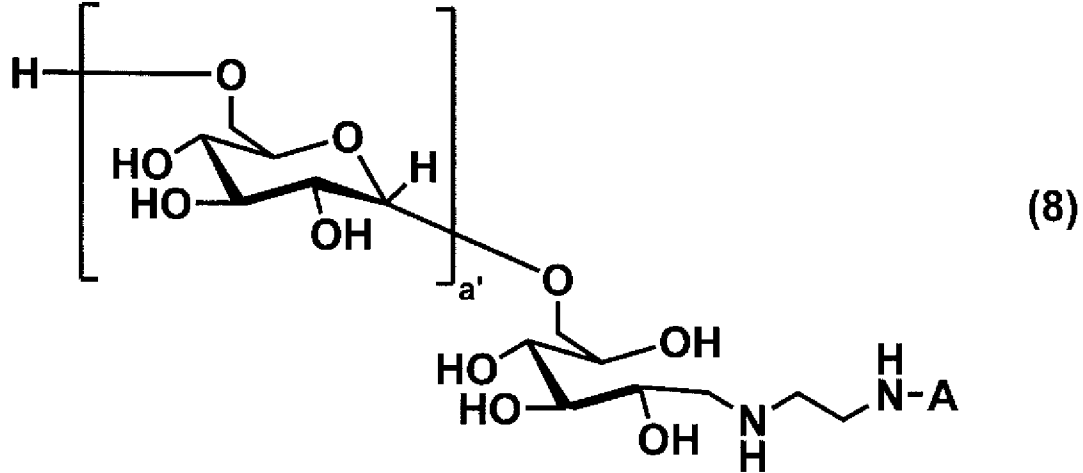
第 42 頁(發明說明書)

(形態G)

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，其中

式(1)為式(8)：

[化55]

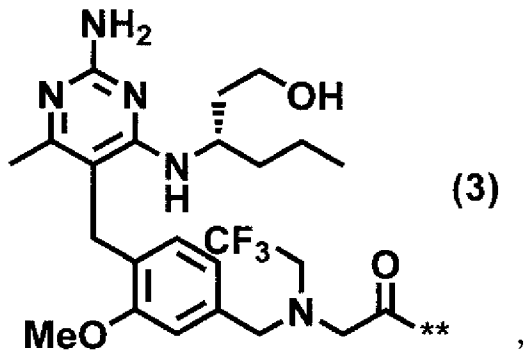


[式(8)中，

a'為2至41之整數；

A為式(3)：

[化56]



此處，於式(3)中，經由**與式(8)中之末端之胺基(NH)鍵結]。

【0082】

作為「製藥學上容許之鹽」，可例舉：酸加成鹽及鹼加成鹽。例如，作為酸加成鹽，可例舉：鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、氫碘酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽；或檸檬酸鹽、草酸鹽、苯二甲酸鹽、反丁烯二

酸鹽、順丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、蘋果酸鹽、乙酸鹽、甲酸鹽、丙酸鹽、苯甲酸鹽、三氟乙酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽等有機酸鹽。又，作為鹼加成鹽，可例舉：鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽、鋇鹽、鋁鹽等無機鹼鹽；或三甲基胺、三乙基胺、吡啶、甲吡啶、2,6-二甲吡啶、乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇[三(羥基甲基)甲基胺]、第三丁基胺、環己基胺、二環己基胺、N,N-二苄基乙基胺之有機鹼鹽等。進而，作為「製藥學上容許之鹽」，亦可例舉：與精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、天冬胺酸、或麩胺酸等鹼性胺基酸或酸性胺基酸之胺基酸鹽。

【0083】

於欲取得本發明之化合物之鹽時，以鹽之形態獲得本發明之化合物之情形時，直接純化即可；又，以游離之形態獲得本發明之化合物之情形時，使其溶解或懸浮於適宜之有機溶劑中，添加酸或鹼，採用通常之方法形成鹽即可。

【0084】

於本發明中，式(1)表示之化合物亦包括將式(1)表示之化合物之任意1個或2個以上之 ^1H 轉化為 $^2\text{H(D)}$ 所得之氘轉化體。

本發明包括式(1)表示之化合物、或其製藥學上容許之鹽。又，本發明之化合物有時亦以水合物及/或與各種溶劑之溶劑合物(乙醇合物等)之形態存在，因此，本發明之化合物亦包括該等水合物及/或溶劑合物。進而，本發明亦包括本發明之式(1)之全部互變異構物、存在之全部立體異構物、及全部形態之晶形者、以及該等之混合物。

【0085】

本發明之式(1)之中，包括可存在基於光學活性中心之光學異構物、基於因分子內旋轉受限而產生之軸手性或平面手性的旋轉對映異構物、其他立體異構物、互變異構物、及幾何異構物等者，包括該等在內之所有可能之異構物及該等之混合物包含於本發明之範圍中。

【0086】

尤其是光學異構物或旋轉對映異構物可以外消旋體之形式、或於使用光學活性之起始原料或中間物之情形時可以光學活性體之形式獲得。視需要可於下述製造法之適宜階段，藉由使用光學活性柱之方法、分級結晶法等公知之分離方法，將所對應之原料、中間物或最終品之外消旋體物理性地或化學性地拆分成該等之旋光對映體。具體而言，例如若為非鏡像異構物法，藉由使用光學活性拆分劑之反應而自外消旋體形成2種非鏡像異構物。該不同之非鏡像異構物一般而言物理性質不同，因此可藉由分級結晶等公知方法進行拆分。

【0087】

以下說明本發明之化合物之製造方法，但本發明之化合物之製造法並不限定於該等。

式(1)表示之本發明之化合物例如可藉由下述製造法1~5製造。

【0088】

製造法1

式(1)表示之化合物之中，下述A1表示之化合物例如可藉由下述製法製造。

[化57]

保護基，可例舉：第三丁基、乙醯基、第三丁基二甲基矽烷基、甲氧基甲基、2-四氫吡喃基、苄基、4-甲氧基苯基苄基等，作為胺基之保護基，可例舉：9-芴基甲氧基羰基、三苯基甲基、第三丁氧基羰基、苄氧基羰基等。化合物a1、化合物a2及化合物a4例如可購買市售品。化合物a7例如可依據國際公開第2013/172479號中記載之方法等製造。

【0090】

[步驟A-1]

化合物a3係藉由使葡聚糖a1於各種鹼之存在下，於適宜之溶劑中，與化合物a2進行反應而製造。本步驟中使用之鹼以無機鹼為宜，其中，可較佳例舉：氫氧化鈉、氫氧化鋰、氫氧化鉀等無機鹼，可更佳例舉氫氧化鈉。本步驟中使用之溶劑可自以下例示之溶劑等中適當選擇，可較佳例舉：水、DMSO等。反應時間通常為5分鐘～48小時，較佳為10分鐘～6小時。反應溫度通常為4℃～100℃，較佳為25℃～80℃。

本反應可採用《化學工程研究與設計(Chem. Eng. Res. Des.)》2019, 146, 211-220.等中記載之方法同樣地製造。

【0091】

[步驟A-2]

化合物a5係藉由於各種縮合劑及/或鹼之存在下或非存在下，於適宜之溶劑中，使化合物a3與化合物a4進行縮合而製造。作為縮合劑，可例舉：1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(包括鹽酸鹽)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、或N,N,N',N'-四甲基-O-(N-丁二醯亞胺基)脲鎂四氟硼酸鹽(TSTU)等。作為鹼，可自以下例示之鹼等中適當選擇，可較佳例舉：三

乙基胺或二異丙基乙基胺。作為溶劑，可自以下例示之溶劑等中適當選擇，可較佳例舉：二甲基甲醯胺或水等。反應時間通常為5分鐘～48小時，較佳為1小時～24小時。反應溫度通常為4°C～100°C，較佳為4°C～40°C。

【0092】

[步驟A-3]

化合物a6係藉由對化合物a5之Y²之保護基P¹進行去保護而製造。本步驟可依據《有機合成中之保護基》(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著, John Wiley & Sons, Inc.發行, 1999年)中記載之方法等進行。

【0093】

[步驟A-4]

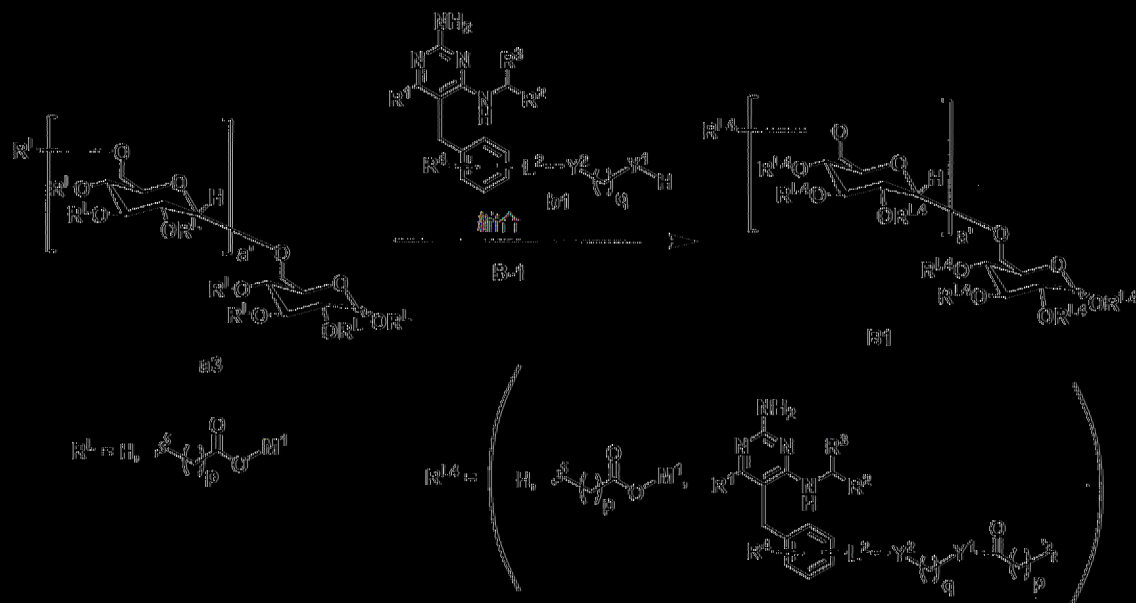
化合物A1可藉由依據步驟A-2所記載之方法，使化合物a6與化合物a7進行縮合而製造。

【0094】

製造法2

式(1)表示之化合物之中，下述B1表示之化合物例如可藉由下述製法製造。

[化58]



(式中， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 L^2 、 p 、及 q 與項1中同義， a' 表示2以上之整數， M^1 為氫或鹼金屬， Y^1 為氧或 NR^6 ， Y^2 為氧、 NR^6 或 NR^7 。)

[(0095)]

化合物a3例如可依據製造法A之步驟A-1中記載之方法製造。或可購買市售品。化合物b1例如可依據國際公開第2013/172479號、國際公開第2012/066335、或國際公開第2010/133885之製造法中記載之方法等製造。

[(0096)]

[步驟B-1]

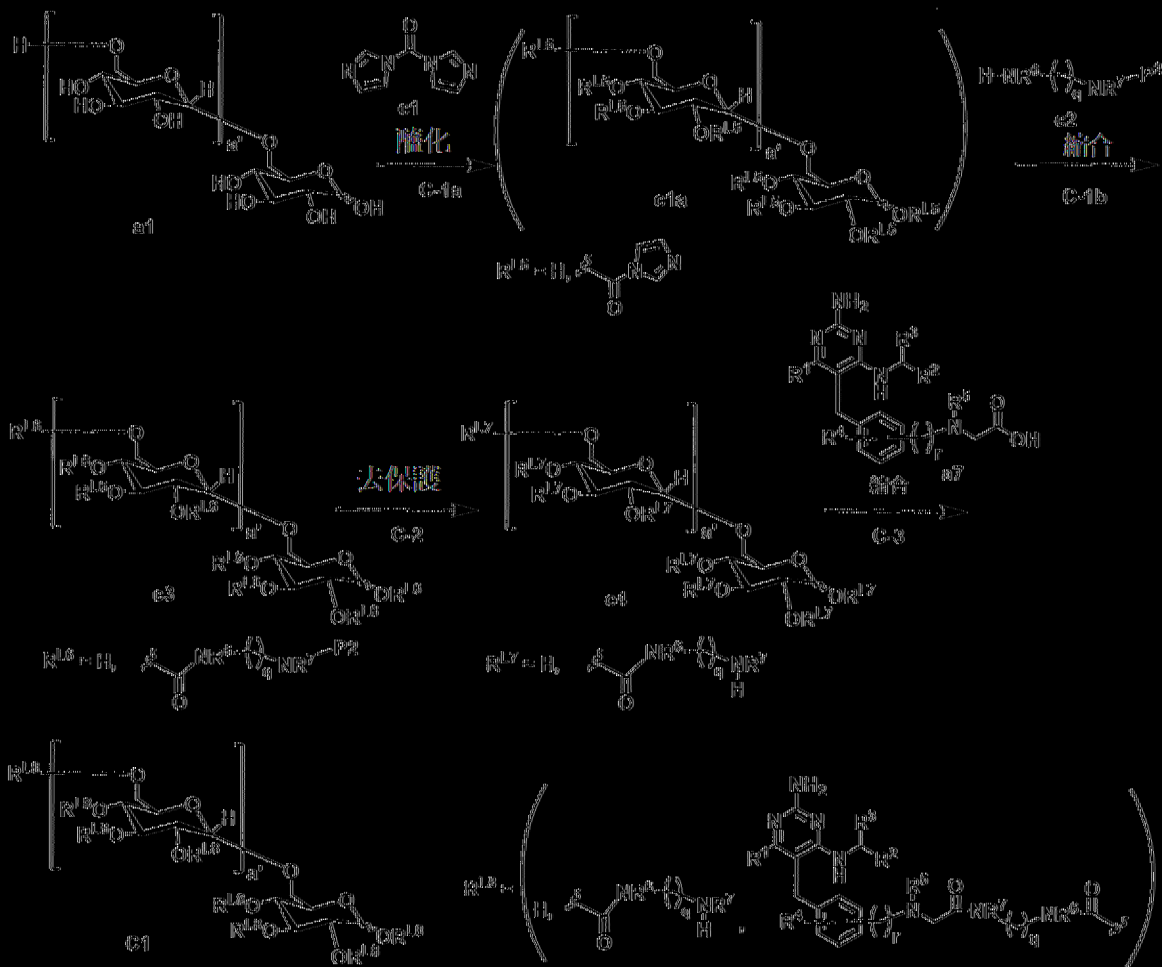
化合物B1可藉由依據製造法A之步驟A-2所記載之方法，使化合物a3與化合物b1進行縮合而製造。

[(0097)]

製造法3

式(1)表示之化合物之中，下述C1表示之化合物例如可藉由下述製法製造。

[化59]



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、q、及r與項1中同義，a'表示2以上之整數，P²為胺基之保護基。)

[(0098)]

化合物a1及化合物c2例如可購買市售品。化合物a'例如可依據國際公開第2013/172479號中記載之方法等製造。

[(0099)]

[步驟C-1a、C-1b]

化合物c3係藉由使葡聚糖a1於適宜之溶劑中，與嘧啶咪唑c1進行反應而生成中間物c1a後，添加化合物c2而製造。本步驟中使用之溶劑可自以下例示之溶劑等中適當選擇，可較佳例舉DMSO等。反應時間通常為5

分鐘～48小時，較佳為10分鐘～6小時。反應溫度通常為4℃～100℃，較佳為25℃～80℃。

[(0100)]

[步驟C-2]

化合物c4可藉由依據製造法A之步驟A-3所記載之方法進行去保護而製造。

[(0101)]

[步驟C-3]

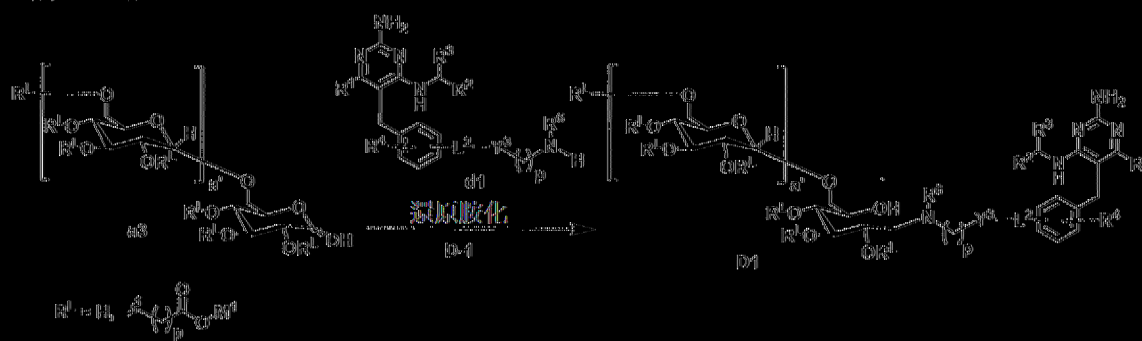
化合物C1可藉由依據製造法A之步驟A-2所記載之方法，使化合物c4與化合物a7進行縮合而製造。

[(0102)]

製造法4

式(1)表示之化合物之中，下述D1表示之化合物例如可藉由下述製法製造。

[化60]



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、L²及p與項1中同義，a'表示2以上之整數，M¹為鹼或鹼金屬，Y³為氧或NR⁷。)

[(0103)]

化合物a3例如可依據製造法A之步驟A-1所記載之方法製造。或可購

買市售品。化合物d1例如可依據國際公開第2013/172479號、國際公開第2012/066335、或國際公開第2010/133885之製造法中記載之方法等製造。

[(0104)]

[步驟D-1]

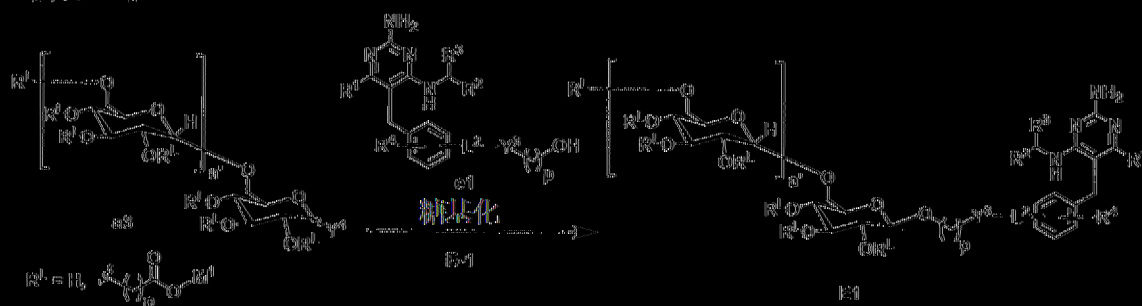
化合物D1係藉由使化合物a3與化合物d1於適宜之溶劑中，與適宜之酸及還原劑進行反應而製造。本步驟中使用之溶劑可自以下例示之溶劑等中適當選擇，可較佳例舉水或DMSO等。作為酸，例如可例舉：鹽酸、乙酸、磷酸等。作為還原劑，例如可例舉：氫基硼氫化鈉、三乙醯氫基硼氫化鈉或2-甲吡啶硼烷。反應時間通常為5分鐘~96小時，較佳為4~72小時。反應溫度通常為4°C~100°C，較佳為25°C~80°C。

[(0105)]

製造法5

式(1)表示之化合物之中，下述E1表示之化合物例如可藉由下述製法製造。

[化61]



(式中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L²及p與項1中同義，a'表示2以上之整數，M¹為氫或鹼金屬，Y³為氫或NR⁷，Y⁴為羥基或脫離基。)

[(0106)]

化合物a3例如可依據製造法A之步驟A-1所記載之方法製造。或可購買市售品。化合物e1例如可依據國際公開第2013/172479號、國際公開第2012/066335、或國際公開第2010/133885之製造法中記載之方法等製造。

【0107】

[步驟E-1]

化合物E1係藉由使化合物a3與化合物e1於適宜之溶劑中，進行糖基化反應而製造。本步驟中使用之溶劑可自以下例示之溶劑等中適當選擇，可較佳例舉：THF、1,4-二噁烷或乙腈等。作為脫離基，例如可例舉：鹵素、三氯乙醯亞胺酯、硫苷或硫苷等。反應時可使用路易斯酸作為觸媒，作為路易斯酸，可例舉：Hf(OTf)₄、BF₃·OEt₂、三甲基矽烷基三氟甲磺酸鹽等。反應時間通常為5分鐘～96小時，較佳為4～72小時。反應溫度通常為4℃～100℃，較佳為25℃～80℃。

【0108】

上述各製造法之各步驟中使用之鹼應根據反應或原料化合物之種類等適當選擇，例如可例舉：碳酸氫鈉、碳酸氫鉀之類的鹼金屬碳酸氫鹽類；碳酸鈉、碳酸鉀之類的鹼金屬碳酸鹽類；氫化鈉、氫化鉀之類的金屬氫化物類；氫氧化鈉、氫氧化鉀之類的鹼金屬氫氧化物；甲醇鈉、第三丁醇鈉之類的鹼金屬烷氧化物類；丁基鋰、二異丙基醯胺鋰之類的有機金屬鹼類；三乙基胺、二異丙基乙基胺、吡啶、4-二甲基胺基吡啶(DMAP)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]-7-十一烯(DBU)之類的有機鹼類。

【0109】

上述各製造法之各步驟中使用之溶劑應根據反應或原料化合物之種

類等適當選擇，例如可例舉：甲醇、乙醇、異丙醇之類的醇類；丙酮、甲基酮之類的酮類；二氯甲烷、氯仿之類的鹵化烴類；四氫呋喃(THF)、二噁烷之類的醚類；甲苯、苯之類的芳香族烴類；己烷、庚烷之類的脂肪族烴類；乙酸乙酯、乙酸丙酯之類的酯類；N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮之類的醯胺類；二甲基亞砷(DMSO)之類的亞砷類；乙腈之類的腈類；或者水或緩衝液等水溶液。該等溶劑可單獨使用或將兩種以上混合使用。又，根據反應之種類，亦可使用有機鹼類作為溶劑。

【0110】

式(1)表示之本發明之化合物或其中間物可藉由業者公知之方法進行分離、純化。例如可例舉：萃取、分配、再沉澱、管柱層析法(例如矽膠管柱層析法、離子交換管柱層析法、尺寸排除層析法或分取液相層析法)、或再結晶等。

作為再結晶溶劑，例如可使用甲醇、乙醇或2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；苯或甲苯等芳香族烴系溶劑；丙酮等酮系溶劑；二氯甲烷或氯仿等鹵素系溶劑；己烷等烴系溶劑；二甲基甲醯胺或乙腈等非質子系溶劑；水；或該等之混合溶劑等。作為其他純化方法，可採用實驗化學講座(日本化學會編，丸善)第1卷等中記載方法等。又，關於本發明之化合物之分子結構之確定，可參考源自各原料化合物之結構，利用核磁共振法、紅外線吸收法、圓二色光譜分析法等分光學方法、及質譜分析法而容易地進行。

【0111】

又，上述製造方法中之中間物或最終產物亦可藉由適當轉化其官能基，又，尤其是以胺基、羥基、羰基、鹵素等為起點來擴展各種側鏈，及

此時視需要進行上述保護、去保護，而實現向本發明所含之其他化合物之誘導。官能基之轉化及側鏈之擴展可藉由常用之一般方法(例如參照《綜合有機轉化(Comprehensive Organic Transformations)》，R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc.(1999)等)進行。

【0112】

式(1)表示之本發明之化合物或其製藥學上容許之鹽存在產生不對稱之情況或含有具有不對稱碳之取代基之情況，於此種化合物時存在光學異構物。本發明之化合物亦包括該等各異構物之混合物或經單離者，可依據通常之方法製造。作為製造方法，例如可例舉：使用具有不對稱點之原料之方法、或於中途階段導入不對稱之方法。例如於光學異構物之情形時，藉由使用光學活性之原料、或於製造步驟之適宜階段進行光學拆分等，可獲得光學異構物。作為光學拆分法，例如於式(1)表示之化合物或其中間物具有鹼性官能基之情形時，可例舉：於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑；或選自上述溶劑中之2種以上之混合溶劑)，使用光學活性之酸(例如苦杏仁酸、N-苄氧基丙胺酸、乳酸等單羧酸；酒石酸、鄰二亞異丙基酒石酸、蘋果酸等二羧酸；樟腦磺酸、溴樟腦磺酸等磺酸)而形成鹽之非鏡像異構物法。於式(1)表示之本發明之化合物或其中間物具有羧基等酸性官能基之情形時，亦可藉由使用光學活性之胺(例如1-苯基乙基胺、奎寧、奎尼丁、辛可尼丁、辛可寧、番木鱈鹼等有機胺)形成鹽而進行光學拆分。

【0113】

作為形成鹽之溫度，自如下範圍中選擇：-50°C至溶劑之沸點的範

圍、較佳為 0°C 至溶劑之沸點的範圍、更佳為室溫至溶劑之沸點的範圍。為了提高光學純度，較理想為暫時將溫度升至溶劑之沸點附近。濾取所析出之鹽時，視需要可進行冷卻以提高產率。關於光學活性之酸或胺之用量，適宜的是相對於原料物質為約0.5~約2.0當量之範圍，較佳為1當量左右之範圍。視需要亦可使結晶於惰性溶劑中(例如甲醇、乙醇、2-丙醇等醇系溶劑；二乙醚等醚系溶劑；乙酸乙酯等酯系溶劑；甲苯等烴系溶劑；乙腈等非質子系溶劑；或選自上述溶劑中之2種以上之混合溶劑)進行再結晶，而獲得高純度之光學活性之鹽。又，視需要亦可藉由常用方法利用酸或鹼對經光學拆分之鹽進行處理，而以游離體之形式獲得。

【0114】

以上說明之各製造法中之原料、中間物中，關於未特別重新記載其製造法者，可為市售化合物，或可自市售化合物藉由業者公知之方法或依據其之方法進行合成。

【0115】

作為本發明之化合物之投予路徑，可為經口投予或非經口投予之任意者，其一日投予量根據化合物之種類、投予方法、患者之症狀・年齡等而異。例如於非經口投予之情形時，通常相對於人或哺乳動物每1 kg體重，可一次或分成數次投予約0.01~1000 mg、進而較佳為約0.1~500 mg。於靜脈注射等非經口投予之情形時，通常例如相對於人或哺乳動物每1 kg體重，可投予約0.01 mg~300 mg、進而較佳為約1 mg~30 mg。

【0116】

本發明之化合物可以經口投予或非經口投予之方式直接投予，或採用適宜之劑形製成製劑而投予。劑形例如可例舉：錠劑、膠囊劑、散劑、

顆粒劑、液劑、懸浮劑、注射劑、貼附劑、敷劑等，但不限於此。使用藥學上容許之添加劑，利用公知方法製造製劑。根據目的，添加劑可使用賦形劑、崩解劑、結合劑、塑化劑、潤滑劑、包衣劑、溶解劑、增溶劑、增黏劑、分散劑、穩定劑、甜味劑、香料等。具體而言，例如可例舉：乳糖、甘露醇、結晶纖維素、低取代度羥丙基纖維素、玉米澱粉、部分 α 化澱粉、羧甲基纖維素鈣、交聯羧甲基纖維素鈉、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、聚乙烯醇、硬脂酸鎂、反丁烯二酸硬脂酯鈉、聚乙二醇、丙二醇、氧化鈦、滑石等。

【0117】

本發明之化合物可進行經口投予或非經口投予。作為非經口投予之方法，可採用皮下投予、急速靜脈注射、靜脈內點滴之方式進行投予，較佳為藉由靜脈內點滴進行投予。

【0118】

本發明之化合物可與抗癌劑並用。作為抗癌劑，具體而言，可例舉：化學療法劑(例如異環磷醯胺、環磷醯胺、達卡巴仁、替莫唑胺、尼莫司汀、白消安、美法侖、依諾他濱、卡培他濱、卡莫氟、吉西他濱、阿糖胞苷、替加氟、奈拉濱、氟尿嘧啶、氟達拉濱、培美曲塞、噴司他汀、甲胺喋呤、伊立替康、依託泊苷、索布佐生、多西紫杉醇、紫杉醇、長春瑞濱、長春新鹼、長春地辛、長春花鹼、放線菌素D、阿柔比星、伊達比星、表柔比星、柔紅黴素、多柔比星、吡柔比星、博來黴素、培洛黴素、絲裂黴素C、米托蒽醌、奧沙利鉑、卡鉑、順鉑、奈達鉑)；激酶抑制劑(例如吉非替尼、厄洛替尼、奧希替尼、阿法替尼、伊馬替尼、達沙替尼、博舒替尼、凡德他尼、舒尼替尼、阿西替尼、帕唑帕尼、樂伐替尼、

拉帕替尼、尼達尼布、尼洛替尼、伊魯替尼、克唑替尼、色瑞替尼、艾樂替尼、托法替尼、巴瑞克替尼、魯索替尼、奧拉帕尼、索拉菲尼、維莫非尼、達拉非尼、曲美替尼、帕博西林)；單株抗體(例如利妥昔單抗、西妥昔單抗、曲妥珠單抗、貝伐單抗、莫加珠單抗、帕妥珠單抗、阿侖單抗、帕尼單抗、奧法木單抗、雷莫盧單抗、地諾單抗)；免疫檢查點抑制劑或放射線療法。可將選自該等藥劑或治療法中之一種或複數種藥物或治療法進行並用。可較佳例舉放射線療法。

作為上述免疫檢查點抑制劑，可較佳例舉：針對PD-1、PD-L1、CTLA4、LAG-3、TIM-3、VISTA、HVEM、BTLA、CD160、TIGIT、CD47、CCR8、或PVR之藥劑，可進而較佳例舉：針對PD-1或PD-L1之藥劑。又，作為免疫檢查點抑制劑，可較佳例舉抗體，例如可例舉：針對PD-1、PD-L1、CTLA4、LAG-3、TIM-3、VISTA、HVEM、BTLA、CD160、TIGIT、CD47、CCR8、或PVR之抗體。

作為用作免疫檢查點抑制劑之抗體，可較佳例舉：針對PD-1之抗體(納武單抗、帕博利珠單抗、AMP-224、AMP-514(MEDI0680)、匹地利珠單抗(Pidilizumab)(CT-011)等)；針對PD-L1之抗體(度伐魯單抗(MEDI4736)、阿特珠單抗(MPDL3280A)、BMS-936559、阿維魯單抗(MSB0010718C)等)；針對LAG-3之抗體(IMP-321、BMS-986016等)；針對TIM-3之抗體；針對VISTA之抗體；針對HVEM之抗體；針對BTLA之抗體；針對CD160之抗體；針對TIGIT之抗體；針對CD47之抗體；針對CCR8之抗體；或針對PVR之抗體。可更佳例舉：針對PD-1之抗體(納武單抗、帕博利珠單抗)、或針對PD-L1之抗體(度伐魯單抗、阿特珠單抗(MPDL3280A)、阿維魯單抗(MSB0010718C)或BMS-936559)。

【0119】

本發明之化合物可用於癌之治療。作為成為對象之癌，可例舉：非小細胞肺癌、頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、生殖細胞腫瘤、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、多形性神經膠母細胞瘤、肉瘤、或腦瘤等實體癌；白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、或惡性淋巴瘤等血液性癌等。可更佳例舉：頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、前列腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、腦瘤、惡性淋巴瘤、肉瘤等。作為其他形態，可例舉：骨癌、皮膚或眼窩內惡性黑色素瘤、直腸癌、肛門部癌、睪丸癌、輸卵管之癌瘤(carcinoma)、子宮內膜癌瘤、子宮頸部癌瘤、陰道癌瘤、外陰部癌瘤、霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、食道癌、小腸癌、內分泌系統癌、甲狀腺癌、副甲狀腺癌、腎上腺癌、軟組織肉瘤、尿道癌、陰莖癌、包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴細胞白血病在內之慢性或急性白血病、兒童實體癌、淋巴細胞淋巴瘤、腎臟或輸尿管之癌、腎盂癌瘤、中樞神經系統(CNS)腫瘤、原發性CNS淋巴瘤、腫瘤新血管生成、脊椎腫瘤、腦幹膠質瘤、垂體腺瘤、卡波西肉瘤、鱗狀上皮癌、鱗狀細胞癌、T細胞淋巴瘤、樹狀細胞來源癌、包括由石棉誘發之癌在內之環境誘發之癌、以及上述癌之組合。作為其他形態，可例舉：大腸癌、肉瘤、膀胱癌、乳癌、B細胞淋巴瘤、胰臟癌、肝癌、腎癌、頭頸癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、急性骨髓性白血病、T細胞淋巴瘤、惡性黑色素瘤等。

又，本發明亦可用於轉移性癌之治療。又，亦可用於對免疫檢查點抑制劑具有抗性之癌、復發性癌之治療。

[實施例]

【0120】

以下，藉由參考例、實施例及試驗例來更具體地說明本發明，但本發明當然不限定於此。再者，以下之參考例及實施例中所示之化合物名未必為依據IUPAC命名法者。

【0121】

為了簡化說明書之記載，有時亦於參考例、實施例及實施例中之表中使用如下所示之縮寫。

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

THF：四氫呋喃

DMSO：二甲基亞砜

TFA：三氟乙酸

HATU：1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂3-氧化物六氟磷酸鹽

MP-TsOH：微孔聚苯乙烯磺酸

PBS：磷酸緩衝生理鹽水

DIPEA：N,N-二異丙基乙基胺

TSTU：N,N,N',N'-四甲基-O-(N-丁二醯亞胺基)脲鎂四氟硼酸鹽

CPME：環戊基甲基醚

Me意指甲基、Ph意指苯基。作為NMR中所用之符號，s意指單峰、d意指二重峰、dd意指雙二重峰、t意指三重峰、td意指三重雙峰、q意指四重峰、m為多重峰、br意指寬幅、brs意指寬單峰、brs意指寬多重峰、J意指耦合常數。

【0122】

高速液相層析質譜儀；LCMS之測定條件如下所示，將所觀察到之質譜分析之值[MS(m/z)]以MH⁺表示、保持時間以Rt(min)表示。再者，對於各實測值，將測定所採用之測定條件以A～C進行附注。

【0123】**測定條件A**

檢測機器：ACQUITY(註冊商標)SQdetector(Waters公司)

HPLC：ACQUITY(註冊商標)系統

管柱(Column)：Waters ACQUITYUPLC(註冊商標)BEH C18(1.7 μm，2.1 mm×30 mm)

溶劑(Solvent)：

A液：0.06%甲酸/CH₃CN、B液：0.06%甲酸/H₂O

梯度條件(Gradient Condition)：

0.0-1.30分鐘：A液：B液=2：98～96：4(線性梯度(linear gradient))

流動速率(Flow rate)：3.5 mL/分鐘

UV：254 nm/220 nm

管柱溫度：25℃

【0124】**測定條件B**

檢測機器：SPD-20A

管柱：Phenomenex Kinetex(5 μm C18，150 mm×4.6 mm)

溶劑：

A液：0.05%TFA/H₂O、B液：0.05%TFA/CH₃CN

梯度條件：

0.0-10.0分鐘：A/B = 10：90～90：10(線性梯度)

流動速率：1.0 mL/分鐘

UV：280 nm/254 nm

管柱溫度：40℃

注入量：10 μL

【0125】

測定條件C

檢測機器：島津LCMS-2020

管柱：Phenomenex Kinetex(1.7 μm C18，50 mm×2.10 mm)

溶劑：

A液：0.05%TFA/H₂O、B液：乙腈

梯度條件：

0.0-1.7分鐘(線性梯度B10%～B99%)；1.7-1.9分鐘(B99%)；1.9-3.0分鐘(B10%)

流動速率：0.5 mL/分鐘

UV：254 nm

管柱溫度：40℃

【0126】

參考例及實施例所含之TLR7促效劑之價數(以下，DAR意指藥劑API比率、API意指活性藥物成分(Active Pharmaceutical Ingredient))係藉由將參考例及實施例之PBS溶液之HPLC(測定條件B)與已知濃度之標準品(參考例1)之利用面積百分率法求出之值進行比較而計算。

[(0127)]

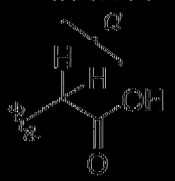
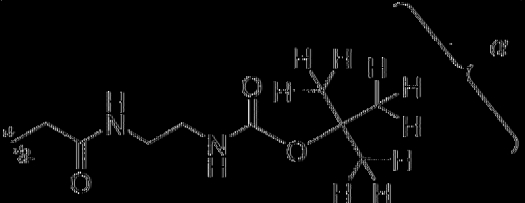
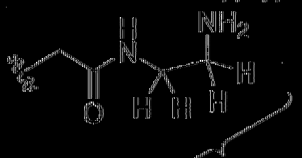
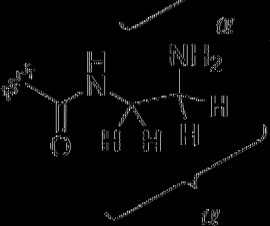
計算方法1

葡聚糖上之連接基之平均價數之計算方法記載於Biomatter. 2014, 4, e28805。測定經過化學反應之葡聚糖化合物之質子NMR，藉由下式計算官能基之平均價數。成為對象之官能基之質子之面積比為 α ，2'位未取代葡聚糖之變旋異構質子(anomeric proton)(1H、4.86 ppm)之面積比為H1，2'位經取代葡聚糖之變旋異構質子(1H、5.04 ppm)之面積比為H1'。

$$\text{平均價數} = \frac{f_{\alpha}}{\alpha\text{-之質子數}} \times \frac{1}{f_{H1} + f_{H1'}} \times \frac{\text{葡聚糖分子量} \cdot 18}{162} \quad \text{計算式(1)}$$

此處， α 如表1所示。

[表1]

α -之相應部位	化學位移值	α -之質子數
	4.00-4.25 ppm, m	2
	1.20-1.40 ppm, br	9
	3.05-3.20 ppm, m	4
	3.05-3.30 ppm, m	4

[(0128)]

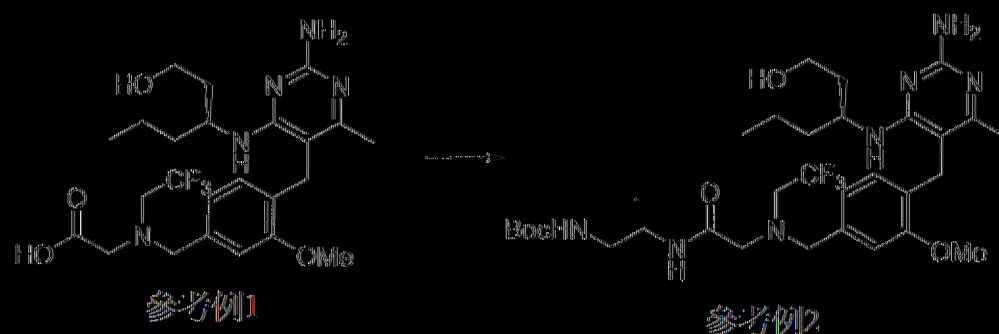
計算方法2

葡聚糖上之胺基之平均價數可藉由Methods Enzymol. 1972, 25 : 464-

參考例2

(2-[[N-((4-[(2-胺基-4-[[[(3S)-1-羥基己烷-3-基]胺基]-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苯基]甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)甘胺醯基]胺基]乙基)胺基甲酸第三丁酯

[化63]



於參考例1(1.53 g)之DMF溶液(15 mL)中，於室溫下添加TSTU(1.1 g)、DIPEA(2.1 mL)、N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.62 mL)，於室溫下攪拌3小時。反應結束後，利用乙酸乙酯-飽和碳酸氫鈉溶液進行分液萃取，將所獲得之有機層用飽和鹽水洗淨後，經硫酸鈉乾燥。減壓蒸餾去除溶劑後，藉由矽膠管柱層析法(分離溶劑為氯仿：甲醇)純化所獲得之殘渣，藉此獲得參考例2(1.67 g)。

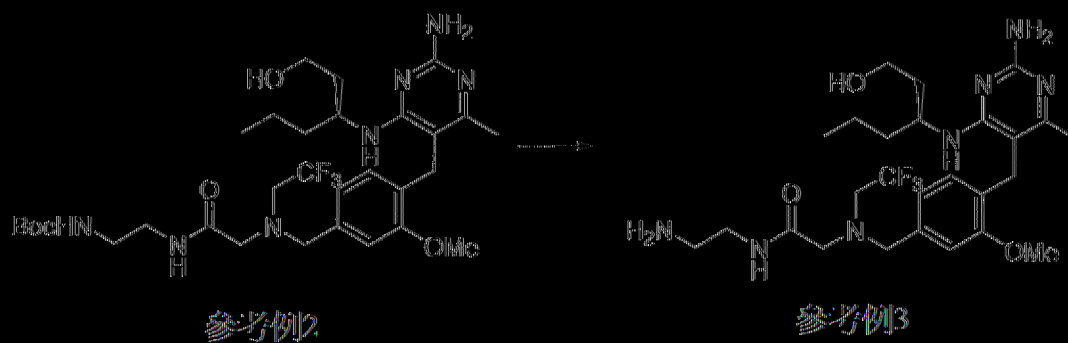
LCMS(測定條件A)：m/z：656 [M+H]⁺；(Rt：0.779 min)

[(0131)]

參考例3

N-(2-胺基乙基)-N2-((4-[(2-胺基-4-[[[(3S)-1-羥基己烷-3-基]胺基]-6-甲基嘧啶-5-基)甲基]-3-甲氧基苯基]甲基)-N2-(2,2,2-三氟乙基)甘胺醯胺

[化64]



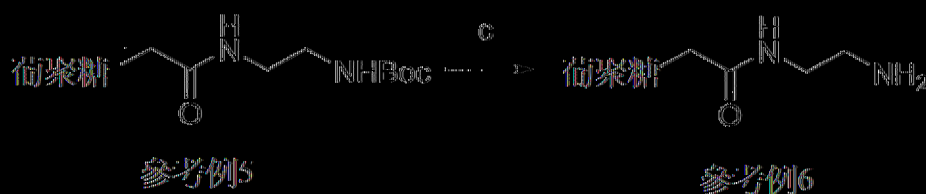
於參考例2(1.67 g)之CPMBE溶液(25 mL)中，於室溫下添加鹽酸(4 M，CPMBE溶液)，於室溫下攪拌3小時。反應結束後，減壓蒸餾去除溶劑，獲得參考例3(1.7 g)。

LCMS(測定條件A)：m/z :: 278 [M+2H]²⁺ :: (R1 :: 0.608 min)

[(0132)]

參考例4~6

[化65]



[(0133)]

a)參考例4之製造

於葡聚糖(Pharmacosmos公司製造，5 kDa，藥品等級(pharmaceutical grade)，2 g)之水溶液(10 mL)中添加NaOH(1.92 g)之水溶液(3.3 mL)，於60°C下攪拌30分鐘。添加氫乙酸鈉(3.73 g)，於60°C下攪拌2小時。反應結束後，將反應液冰浴冷卻，使用濃鹽酸進行中和。裝

入至1 KDa之透析袋(Spectra/Por公司)內，用蒸餾水徹夜透析。將殘留之葡聚糖溶液冷凍乾燥，獲得參考例4(1.78 g)。

藉由NMR測定($^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O))，於將參考例4之2'位未取代葡聚糖之變旋異構質子H1之面積比設為1.0(4.86 ppm, br)時，2'位經取代葡聚糖之變旋異構質子H1'之面積比為0.58(5.04 ppm, br)，羧基甲基(CM基)之亞甲基質子 α 之面積比為1.05(4.05-4.24 ppm, m)。根據計算方法1，參考例4之CM基之平均價數為19.3。

【0134】

b)參考例5之製造

於參考例4(120 mg)之水溶液(1.1 mL)中添加DMF(2.3 mL)、HATU(0.64 g)、及DIPEA(0.22 g)。於室溫下攪拌5分鐘後，添加N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.27 g)，徹夜攪拌。於反應液中分別添加與第1次添加時等量之HATU、DIPEA、及N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯，再次徹夜攪拌。將反應液濃縮，添加異丙醇，藉此使固體沉澱。將沉澱物用乙醇洗淨後，加以乾燥。使乾燥後之沉澱物溶解於蒸餾水(3 mL)，添加MP-TsOH樹脂(41 mg, Biotage公司)，攪拌7小時。過濾出樹脂後，將溶液冷凍乾燥，獲得參考例5(120 mg)。

藉由NMR測定($^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O))，於將2'位未取代葡聚糖之變旋異構質子H1之面積比設為1.0(4.84 ppm, br)時，2'位經取代葡聚糖之變旋異構質子H1'之面積比為0.52(5.02 ppm, br)，第三丁基之質子之面積比為6.99(1.29 ppm, br)。根據計算方法1，參考例5之N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯基之平均價數為15.8。

【0135】

c) 參考例6之製造

於冰浴冷卻下對參考例5添加TFA(4 mL)，將所獲得之懸浮液於室溫下攪拌1小時。將反應液濃縮後，藉由在冰浴冷卻下添加0.5 M氫氧化鈉水溶液而將溶液中和。於PD-10管柱(Cytiva公司)中添加所獲得之水溶液，用蒸餾水進行溶離，藉此獲得參考例6(81 mg)。

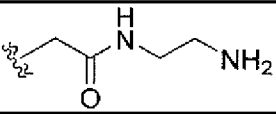
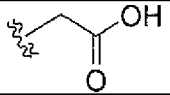
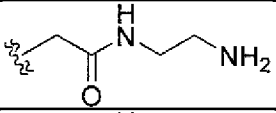
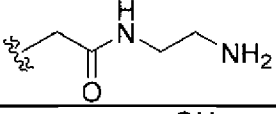
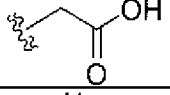
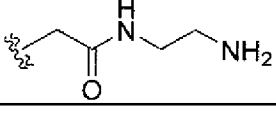
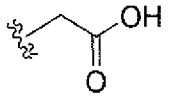
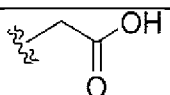
根據計算方法2，參考例6之胺基之平均價數為5.7。

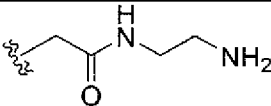
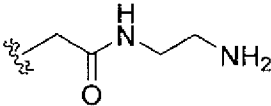
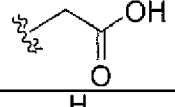
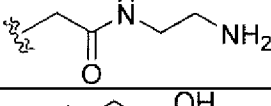
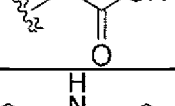
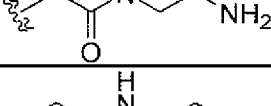
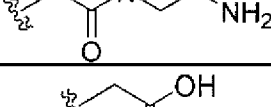
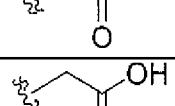
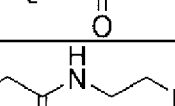
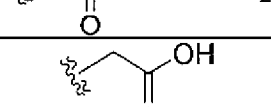
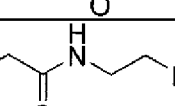
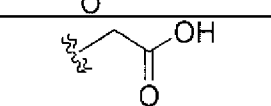
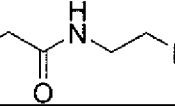
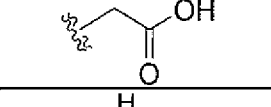
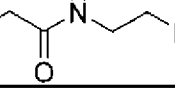

【0136】

參考例7~30

使用對應之原料化合物，與參考例4~6同樣地進行反應、處理，而獲得表2所示之化合物。

[表2]

參考例編號	葡聚糖之分子量(KDa)	連接基之結構	連接基之平均價數	計算方法
參考例7	1		1.4	計算方法1
參考例8	3		10.9	計算方法1
參考例9	3		4.4	計算方法2
參考例10	3		0.9	計算方法2
參考例11	5		17.3	計算方法1
參考例12	5		2.9	計算方法2
參考例13	5		3.1	計算方法1
參考例14	6		26.4	計算方法1

參考例 15	6		4.7	計算方法2
參考例 16	6		2.1	計算方法2
參考例 17	10		25.8	計算方法1
參考例 18	10		7.3	計算方法2
參考例 19	10		42.7	計算方法1
參考例 20	10		10	計算方法2
參考例 21	10		2.7	計算方法2
參考例 22	20		26.5	計算方法1
參考例 23	20		30.1	計算方法1
參考例 24	20		8.1	計算方法2
參考例 25	20		32.9	計算方法1
參考例 26	20		8.2	計算方法2
參考例 27	20		23.9	計算方法1
參考例 28	20		7.2	計算方法2
參考例 29	20		14.9	計算方法1
參考例 30	20		5.9	計算方法2

【0137】

參考例31

[化66]

第 69 頁(發明說明書)



參考例31

於葡聚糖 (SigmaAldrich 公司製造，1 KDa，GPC 分析標準品 (analytical standard for GPC)，50 mg) 之 DMSO 溶液 (1 mL) 中添加 1,1'-羰基-2-咪唑 (40.5 mg) 之 DMSO (0.18 mL) 溶液，於 50°C 下攪拌 15 分鐘。其後，添加乙二胺 (0.057 mL)，進而於 50°C 下攪拌 6 小時。將溶液濃縮後，添加異丙醇，藉此使沉澱物析出。進而將沉澱物用異丙醇清洗 2 次後，加以乾燥。

藉由 NMR 測定 ($^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O))，於將 2' 位未取代葡聚糖之變旋異構質子 H1 之面積比設為 1.0 (4.86 ppm, br) 時，2' 位經取代葡聚糖之變旋異構質子 H1' 之面積比為 0.14 (5.07 ppm, br)，乙二胺基部分之仲乙基之質子之面積比為 1.05 (3.02-3.26 ppm, m)。根據計算方法 1，參考例 31 之乙二胺基之平均價數為 1.4。

[(0138)]

參考例 32~33

[化 67]



[(0139)]

a) 參考例 32 之製造

於葡聚糖 (SigmaAldrich 公司製造，6 KDa，源自明串珠菌屬 (*Leuconostoc* spp.))，1 g) 之 DMSO (10 mL) 懸浮液中添加 1,1'-羰基-2-咪唑

(0.27 g)，於60°C下攪拌30分鐘。其後，添加N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.53 g)，於50°C下攪拌8小時。將反應液冷卻，添加乙醇，藉此使沉澱物析出。將沉澱物用乙醇/異丙醇=1/1之溶液清洗1次，加以乾燥。繼而，溶解於蒸餾水(5 mL)，添加MP-TsOH樹脂(800 mg，Biotage公司)，於室溫下攪拌1小時。過濾出樹脂後，將溶液冷凍乾燥，獲得參考例32(940 mg)。

藉由NMR測定(¹H-NMR(400 MHz, D₂O))，於將2'位未取代葡聚糖之變旋異構質子H1之面積比設為1.0(4.92 ppm, m)時，2'位經取代葡聚糖之變旋異構質子H1'之面積比為0.08(5.13 ppm, br)，第三丁基之質子之面積比為0.97(1.37 ppm, s)。根據計算方法1，參考例32之N-(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯基之平均價數為3.7。

【0140】

b)參考例33之製造

以與參考例6之製造法相同之方式對參考例32(940 mg)進行處理，藉此獲得參考例33(400 mg)。

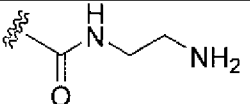
根據計算方法2，參考例33之胺基之平均價數為2.1。

【0141】

參考例34

使用對應之原料化合物，與參考例33之製造法同樣地進行反應、處理，而獲得表3所示之化合物。

[表3]

參考例編號	葡聚糖之分子量(KDa)	連接基之結構	胺基之平均價數	計算方法
參考例34	6		5.0	計算方法2

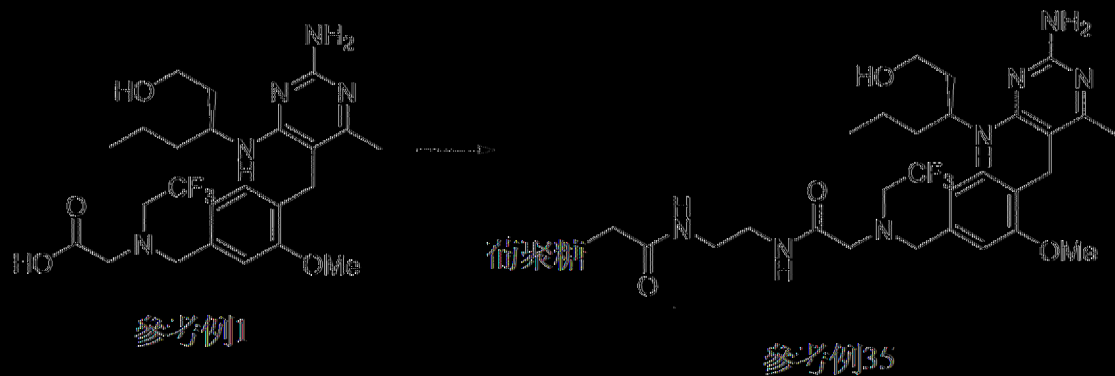
[0142]

藉由參考例6等所記載之方法製造之胺基葡聚糖亦可使用市售品(Pina biosolutions LLC公司等)。

[0143]

參考例35

[化68]



於參考例1(28 mg)之DMF(1 mL)溶液中添加TSTU(16 mg)、DIPEA(0.019 mL)，於室溫下攪拌30分鐘。將該溶液添加至胺基葡聚糖(20 KDa, Pina biosolutions LLC公司製造)之水溶液中，於室溫下攪拌30分鐘。藉由凝膠過濾管柱層析法(流動相：PBS)純化所獲得之溶液，藉此獲得參考例35(30 mg)。藉由HPLC(測定條件B)算出DAR，結果DAR：1.3。

Rt：4.88 min(測定條件B)、峰面積：4,363,407(10 mg/mL)

[0144]

參考例36~43

使用對應之原料化合物，與參考例35之製造法同樣地進行反應、處理，而獲得表4所示之化合物。

[表4]

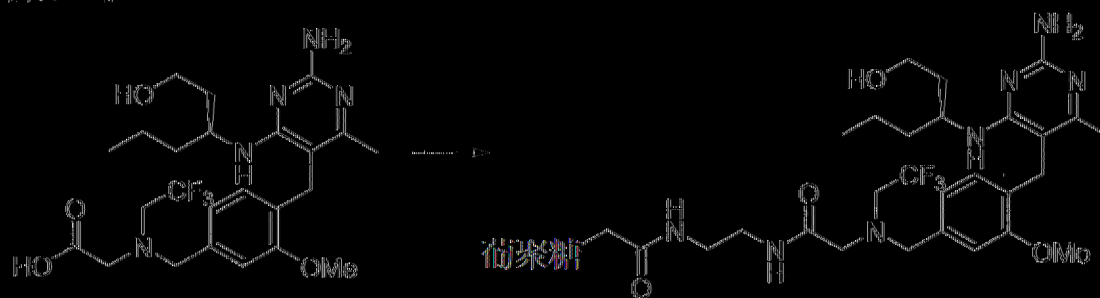
參考例編號	葡聚糖之分子量(KDa)	原料	鏈接基之平均價數	DA:R	分析資料
參考例36	20	參考例24	8.1	2.7	Rt : 5.19 min(測定條件B)、峰面積 : 2,624,929(3 mg/mL)
參考例37	20	參考例28	7.2	2.8	Rt : 5.18 min(測定條件B)、峰面積 : 2,774,480(3 mg/mL)
參考例38	20	參考例26	8.2	2.0	Rt : 5.29 min(測定條件B)、峰面積 : 2,024,026(3 mg/mL)
參考例39	20	參考例30	5.9	2.4	Rt : 5.00 min(測定條件B)、峰面積 : 5,101,005(6 mg/mL)
參考例40	20	胺基葡聚糖*	16.5	1.3	Rt : 4.81 min(測定條件B)、峰面積 : 4,363,407(10 mg/mL)
參考例41	20	胺基葡聚糖*	9.4	2.0	Rt : 5.16 min(測定條件B)、峰面積 : 6,604,406(10 mg/mL)
參考例42	20	胺基葡聚糖*	9.4	2.5	Rt : 4.91 min(測定條件B)、峰面積 : 8,077,616(10 mg/mL)
參考例43	70	胺基葡聚糖*	59	2.3	Rt : 6.45 min(測定條件B)、峰面積 : 278,805(1 mg/mL)

*Lima biosolutions LLC公司製造

[(0145)]

實施例1~21

[化:69]



參考例1

實施例1~21

藉由與參考例35之製造法相同之方法，使用對應之原料，獲得表5之化合物。

[表5]

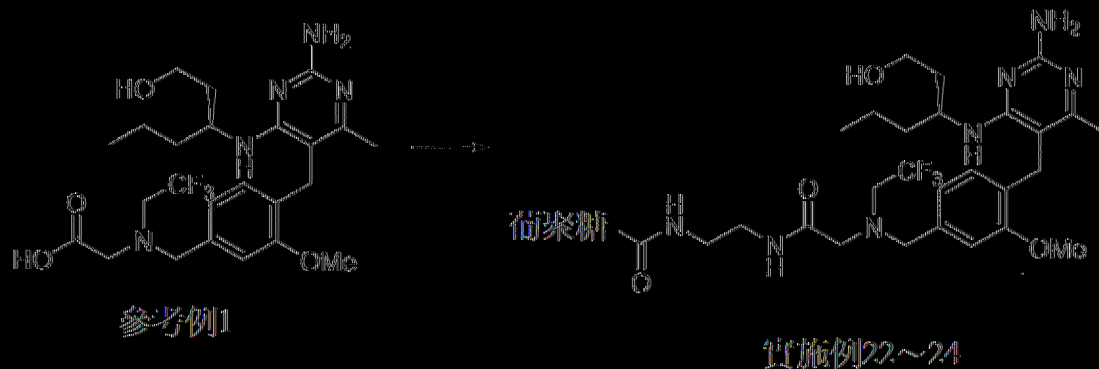
實施例編號	葡聚糖之分子量(KDa)	原料	連接基之平均價數	DAR	分析資料
實施例1	6	胺基葡聚糖*	4.0	1.5	Rt : 5.54 min(測定條件B)、峰面積 : 1,633,120(1 mg/mL)
實施例2	6	胺基葡聚糖*	4.0	1.9	Rt : 5.63 min(測定條件B)、峰面積 : 4,145,137(2 mg/mL)
實施例3	6	胺基葡聚糖*	4.0	1.0	Rt : 5.59 min(測定條件B)、峰面積 : 1,0637,872(10 mg/mL)
實施例4	6	胺基葡聚糖*	4.0	1.5	Rt : 5.71 min(測定條件B)、峰面積 : 4,350,209(10 mg/mL)
實施例5	6	胺基葡聚糖*	3.1	1.5	Rt : 5.22 min(測定條件B)、峰面積 : 16,286,264(10 mg/mL)
實施例6	6	胺基葡聚糖*	3.1	3.1	Rt : 6.55 min(測定條件B)、峰面積 : 40,568,305(10 mg/mL)
實施例7	6	胺基葡聚糖*	3.1	0.6	Rt : 4.40 min(測定條件B)、峰面積 : 5,375,173(10 mg/mL)
實施例8	6	胺基葡聚糖*	3.1	0.8	Rt : 5.22 min(測定條件B)、峰面積 : 13,010,342(10 mg/mL)
實施例9	1	參考例7	1.4	0.6	Rt : 5.25、6.50 min(測定條件B)、峰面積 : 240,646 1,704,604(0.5 mg/mL)
實施例10	3	參考例9	4.4	1.3	Rt : 5.90 min(測定條件B)、峰面積 : 5,748,280(2 mg/mL)
實施例11	3	參考例10	0.9	0.8	Rt : 6.17 min(測定條件B)、峰面積 : 3,661,343(2mg/mL)
實施例12	5	參考例6	5.7	1.1	Rt : 5.51 min(測定條件B)、峰面積 : 2,809,688(2 mg/mL)
實施例13	5	參考例12	2.9	1.1	Rt : 5.71 min(測定條件B)、峰面積 : 2,820,516(2 mg/mL)
實施例14	5	參考例12	2.9	0.5	Rt : 4.75 min(測定條件B)、峰面積 : 1,309,893(2 mg/mL)
實施例15	5	參考例12	2.9	1.9	Rt : 6.45 min(測定條件B)、峰面積 : 4,972,674(2 mg/mL)
實施例16	6	參考例15	4.7	1.0	Rt : 5.58 min(測定條件B)、峰面積 : 2,252,936(2 mg/mL)
實施例17	6	參考例16	2.1	1.2	Rt : 5.52 min(測定條件B)、峰面積 : 2,631,672(2 mg/mL)
實施例18	10	參考例18	7.3	1.2	Rt : 5.18 min(測定條件B)、峰面積 : 1,654,417(2 mg/mL)
實施例19	10	參考例21	2.7	1.2	Rt : 5.38 min(測定條件B)、峰面積 : 1,644,189(2mg/mL)
實施例20	10	參考例20	10	2.8	Rt : 6.06 min(測定條件B)、峰面積 : 4,029,316(2 mg/mL)
實施例21	10	參考例20	10	0.9	Rt : 5.20 min(測定條件B)、峰面積 : 3,423,592(6 mg/mL)

*Finabiosolutions LLC公司製造

[0146]

實施例22~24

[化70]



藉由與參考例35之製造法相同之方法，使用參考例1及對應之原料，獲得表6之化合物。

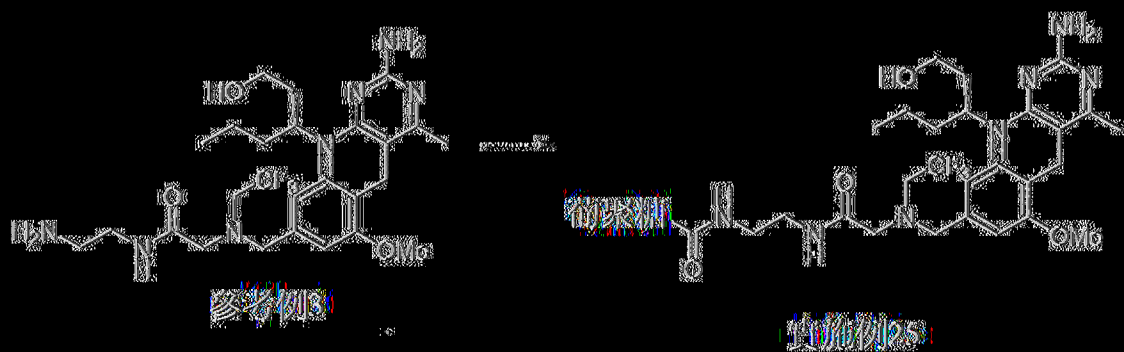
[表6]

實施例編號	葡萄糖之分子量(KDa)	原料	連接基之平均價數	DA:R	分析資料
實施例22	1	參考例31	1.4	0.15	Rt : 5.2、6.2 min(測定條件B)、峰面積 : 881,355 1,181,829(2.5 mg/mL)
實施例23	6	參考例34	5.0	1.4	Rt : 5.52 min(測定條件B)、峰面積 : 3,104,624(2 mg/mL)
實施例24	6	參考例33	2.1	1.7	Rt : 5.59 min(測定條件B)、峰面積 : 3,624,936(2 mg/mL)

[0147]

實施例25

[化71]



藉由將葡聚糖(Pharmacosmos公司製造，5 KDa，藥品等級，50 mg)之DMSO懸浮液(0.59 mL)於60°C下加熱5分鐘而製成溶液。於其中添加1,1'-羰基二咪唑(11.4 mg)，進而於60°C下攪拌30分鐘。繼而，添加參考例3(38.9 mg)，於60°C下攪拌5小時。於反應液中添加水(0.1 mL)及丙酮(10 mL)而使沉澱物析出。進而將所獲得之沉澱物用丙酮清洗2次，加以乾燥。使乾燥後之沉澱物溶解於水(1.5 mL)，添加[MMP-TsOCl]樹脂(119 mg)，於室溫下攪拌4小時。過濾出樹脂後，進行冷凍乾燥，藉此獲得實施例25(4 mg)。

藉由測定條件B下之測定，DAR為0.8。Rt：4.52 min(測定條件B)、
峰面積：2,071,781(2 mg/mL)

[0148]

實施例26~28

[化12]



藉由與參考例5相同之方法，使用參考例3及對應之原料，獲得表7之化合物。

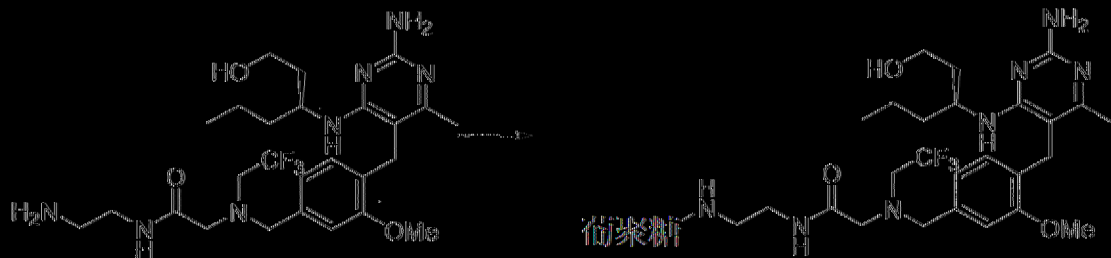
[表7]

實施例編號	葡聚糖之分子量(KDa)	原料	DAR	分析資料
實施例26	5	參考例11	1.1	Rt: 6.38 min(測定條件B)、 峰面積: 2,915,771(2 mg/mL)
實施例27	5	參考例11	0.6	Rt: 4.60 min(測定條件B)、 峰面積: 1,688,006(2 mg/mL)
實施例28	20	參考例22	0.6	Rt: 4.03 min(測定條件B)、 峰面積: 1,844,384(10 mg/mL)

[(0149)]

實施例29

[化73]



參考例3

實施例29

於參考例3(22 mg)之水溶液(5 mL)中添加乙酸(2 μ L)、氨基硼氫化鈉(254 mg)、5 KDa葡聚糖(202 mg)，於60°C下攪拌24小時。藉由反相HPLC(流動相: 0.1% TFA水: 乙腈)純化反應液，藉此獲得實施例29(106 mg)。藉由測定條件B下之測定，DAR為1.3。

Rt: 4.79 min(測定條件B)、峰面積: 2,885,831(2 mg/mL)

[(0150)]

實施例30~37

藉由與實施例29相同之方法，使用對應之原料，獲得表8之化合物。

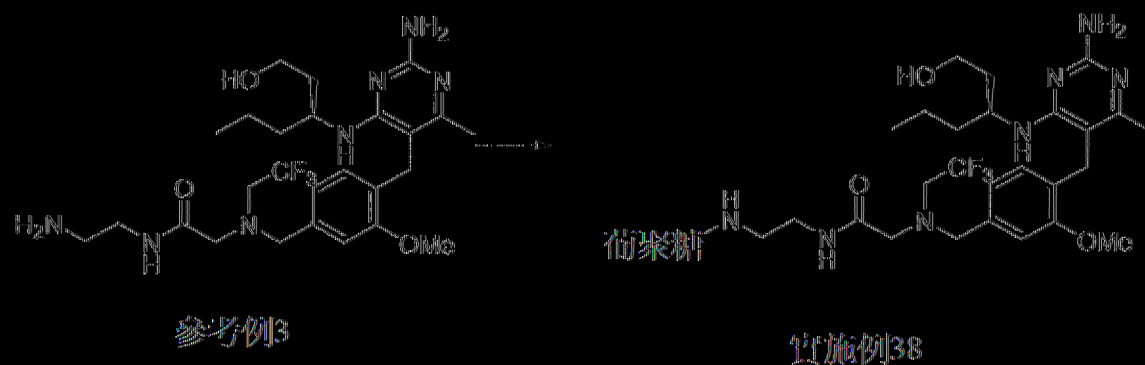
[表8]

實施例 編號	葡聚糖之 分子量(KDa)	原料	DAR	分析資料
實施例 30	0.7	0.7 KDa 葡聚糖	1.0	¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O) δ: 6.49 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 4.38-4.35 (3H, m), 3.74-3.68 (1H, m), 3.54-3.50 (1H, m), 3.42-3.31 (11H, m), 3.28-3.25 (2H, m), 3.23-3.08 (11H, m), 3.04-2.94 (5H, m), 2.92-2.54 (13H, m), 1.82 (3H, s), 1.23-1.15 (1H, m), 1.00-0.87 (2H, m), 0.74 (1H, tt, J = 11.9, 5.1 Hz), 0.40 (2H, td, J = 14.8, 7.7 Hz), 0.16 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS : 測定法 C、m/z = 1206.5 [M+H] ⁺ 、1.38 min
實施例 31	1	1 KDa 葡聚糖	1.0	¹ H-NMR (400 MHz, D ₂ O) δ: 6.93 (2H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 4.83 (5H, t, J = 3.4 Hz), 4.16 (1H, dq, J = 14.2, 4.3 Hz), 3.97 (1H, dd, J = 9.5, 4.6 Hz), 3.87-3.70 (18H, m), 3.65-3.53 (16H, m), 3.48-3.00 (23H, m), 2.26 (3H, s), 1.68-1.59 (1H, m), 1.45-1.32 (2H, m), 1.18 (1H, dq, J = 24.3, 6.2 Hz), 0.85 (2H, td, J = 15.0, 7.3 Hz), 0.61 (3H, t, J = 7.3 Hz). LCMS : 測定法 C、m/z = 766.1 [M+2H] ²⁺ 、1.36 min
實施例 32	5	參考例13	0.7	Rt : 4.41 min(測定條件B)、 峰面積 : 1,746,927(2 mg/mL)
實施例 33	5	參考例11	0.7	Rt : 4.76 min(測定條件B)、 峰面積 : 1,950,821(2 mg/mL)
實施例 34	5	參考例13	0.6	Rt : 4.38 min(測定條件B)、 峰面積 : 1,711,129(2 mg/mL)
實施例 35	10	10 KDa 葡聚糖	1.4	Rt : 4.48 min(測定條件B)、 峰面積 : 3,587,408(4 mg/mL)
實施例 36	20	20 KDa 葡聚糖	0.3	Rt : 3.97 min(測定條件B)、 峰面積 : 1,052,121(10 mg/mL)
實施例 37	20	20 KDa 葡聚糖	1.3	Rt : 4.20 min(測定條件B)、 峰面積 : 4,351,012(10 mg/mL)

【0151】

實施例38

[化74]



於葡聚糖(Pharmacosmos公司製造，5 KDa，藥品等級，12.8 mg)之DMSO懸浮液(13.9 mL)中添加參考例3(11 mg)、乙酸(16 μ L)，於60°C下攪拌30分鐘。繼而，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(59 mg)，於60°C下攪拌8小時。藉由反相HPLC(流動相：0.1% TFA水：乙腈)純化反應液，藉此獲得實施例38(354 mg)。藉由測定條件B下之測定，DAR = 1.3。

HPLC測定：Rt：4.81 min(測定條件B)、峰面積：3,201,988(2 mg/mL)

[(0152)]

關於試驗例中使用之參考例及實施例之化合物，可使其溶解於適宜之溶劑而使用。作為適宜之溶劑，例如可使用蒸餾水、PBS、pH值2~8之磷酸緩衝液、DMSO等。較佳使用蒸餾水或PBS。經溶解而成之溶液可直接使用，亦可通過滅菌過濾器後使用。

[(0153)]

試驗例1. 人TLR7報導基因分析

TLR7/NF- κ B/SEAP^{Porter}™CEK293細胞株(Imgenex Corporation)係於NF- κ B應答因子之轉錄調控下表現全長人TLR7與分泌型鹼性磷酸酶(SEAP)報導基因之穩定之共轉染細胞株。該細胞株上之TLR7之表現已完成流式細胞分析之驗證。使用作為抗生素之殺稻瘟菌素及遺傳黴素來篩選具有穩定表現之轉形體。TLR7訊號傳遞誘導NF- κ B之移位，激活啟動子而

引起SEAP基因之表現。將該細胞於0.1%(v/v)二甲基亞砜(DMSO)存在下，於37°C下與實施例化合物培養一晚後，測定所生成之SEAP之水平，藉此評價TLR7特異性活化。使用人TLR7報導基因分析，評價本發明化合物之人TLR7之活化程度，以引起SEAP之最大水平之一半時的化合物之濃度(EC₅₀)之形式示於表9。

[表9]

實施例編號	EC ₅₀ (nM)
29	330
27	885
14	1166
15	851
25	864
28	281
13	792
12	839
1	244
21	254
20	601
19	327
18	507
2	710
24	895
23	764
4	781
11	2457
10	2001
17	674
16	2391
9	273
38	260
3	93

【0154】

根據試驗例1之結果，暗示本說明書中記載之實施例化合物發揮作為人之TLR7促效劑之作用。

【0155】

試驗例2.使用人PBMC(Peripheral Blood Mononuclear Cell，外周血單

個核細胞)的TNFa(Tumour Necrosis Factor alpha，腫瘤壞死因子- α)產生之確認

將冷凍保存之人PBMC於含5%人血清之AIM-V培養基(Invitrogen)中、於37°C下預培養4小時後，與實施例及參考例之化合物培養2小時，測定培養上清液中之TNFa之濃度，示於表10。

[表10]

實施例編號	濃度	TNFa表現量(pg/ml)
媒劑(Vehicle)	-	3.6
29	1 μ M	477.8
2	5 μ M	105.2
16	5 μ M	467.1
22	5 μ M	130.5

【0156】

根據試驗例2之結果，可知本說明書中記載之實施例化合物具有作用於人PBMC而促進細胞激素之產生之作用。

【0157】

試驗例3.使用小鼠的TNFa產生之確認

對Balb/c小鼠(7週齡)於尾靜脈投予化合物，投予後2小時後進行採血，回收血清。利用Luminex(Millipore)測定血清中之TNFa，示於表11。

[表11]

實施例編號	投予量	表現量(pg/ml)
29	0.2 mpk	198
26	0.2 mpk	259
18	0.2 mpk	509

【0158】

根據試驗例3之結果，可知本說明書中記載之實施例化合物於使用小鼠之體內試驗中，具有促進細胞激素之產生之作用。

【0159】**試驗例4.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果**

於 Balb/c 小鼠 (移植時 7 週齡) 皮下移植 EMT6 細胞 (ATCC)(1×10^6 /mouse), 7 天後進行如下投予: 作為對照之 PBS、參考例 1 (用 PBS 稀釋, 以 1 mg/kg 每週投予一次)、實施例 5 (10 mg/mL 之 PBS 溶液, 換算成參考例 1 之重量而以 0.2 mg/kg 每週投予一次)、及抗小鼠 PD-1 抗體 (購自 Biolegend, 用 PBS 稀釋, 以 10 mg/kg 每週投予兩次)。於移植腫瘤第 0 天至第 26 天之期間, 經時測定腫瘤直徑, 進行藥效評價。分別測定腫瘤之短徑與長徑, 根據短徑 \times 短徑 \times 長徑 \times 0.5 之計算公式算出腫瘤體積。

【0160】

將各組之 5 隻小鼠之腫瘤體積之平均値之經時演變示於圖 1。相對於 PBS 投予組 (媒劑 (Vehicle))、參考例 1 投予組及抗小鼠 PD-1 抗體投予組, 實施例 5 投予組顯著抑制腫瘤細胞之增殖 (學生 t 檢驗 (Student's t test) 中 $p = 6.1E-05$)。再者, 實施例 5 之投予量換算成參考例 1 之重量而為 0.2 mg/kg, 為參考例 1 之 1/5 之投予量, 顯示出強於參考例 1 之腫瘤增殖抑制效果, 據此表明實施例 5 具有較強之抗腫瘤效果。又, 相對於作為免疫檢查點抑制劑之抗小鼠 PD-1 抗體投予組, 實施例 5 顯著抑制腫瘤細胞之增殖, 據此表明對於對免疫檢查點抑制劑具有抗性之癌亦有效。

【0161】**試驗例5.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果**

使用與試驗例 4 相同之 EMT6 小鼠腫瘤模型, 與試驗例 4 同樣地進行作為對照之 PBS、及實施例 23 (10 mg/mL 之 PBS 溶液, 換算成參考例 1 之重量

而以0.2 mg/kg每週投予一次)之投予。於移植腫瘤第0天至第28天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。分別測定腫瘤之短徑與長徑，根據短徑×短徑×長徑×0.5之計算公式算出腫瘤體積。將各組之5隻小鼠之腫瘤體積之平均值之經時演變示於圖2。

相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例23投予組顯著抑制腫瘤細胞之增殖(學生t檢驗中 $p = 0.009$)。

【0162】

試驗例6.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果

使用與試驗例4相同之EMT6小鼠腫瘤模型，與試驗例4同樣地進行作為對照之PBS、及實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次)之投予。經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。於移植腫瘤第0天至第18天之期間，分別測定腫瘤之短徑與長徑，根據短徑×短徑×長徑×0.5之計算公式算出腫瘤體積。將各組之5隻小鼠之腫瘤體積之平均值之經時演變示於圖3。

相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例29投予組顯著抑制腫瘤細胞之增殖(學生t檢驗中 $p = 0.00032$)。

【0163】

試驗例7.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果

使用與試驗例4相同之EMT6小鼠腫瘤模型，與試驗例4同樣地進行作為對照之PBS、及實施例26(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次)之投予。於移植腫瘤第0天至第22天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。分別測定腫瘤之短徑與長徑，根據短徑×短徑×長徑×0.5之計算公式算出腫瘤體積。將各組之6隻小鼠之腫

瘤體積之平均值之經時演變示於圖4。

相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例26投予組顯著抑制腫瘤細胞之增殖(學生t檢驗中 $p = 0.0027$)。

【0164】

試驗例8.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果

使用與試驗例4相同之EMT6小鼠腫瘤模型，與試驗例4同樣地進行作為對照之PBS、以及實施例2、9、10及18(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次)之投予。於移植腫瘤第0天至第28天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。分別測定腫瘤之短徑與長徑，根據短徑×短徑×長徑×0.5之計算公式算出腫瘤體積。將各組之5隻小鼠之腫瘤體積之平均值之經時演變示於圖5。

相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例化合物投予組於全部群組中顯著抑制腫瘤細胞之增殖(藉由學生t檢驗計算結果為實施例2： $p = 0.0017$ 、實施例9： $p = 0.006$ 、實施例10： $p = 0.01$ 、實施例18： $p = 0.0014$)。

【0165】

試驗例9.使用小鼠之體內腫瘤轉移抑制效果

於Balb/c小鼠(移植時7週齡)皮下移植EMT6細胞(ATCC)(1×10^6 /mouse)，7天後進行作為對照之PBS、及實施例29(換算成參考例1之重量而以0.1 mg/kg每週投予一次)之投予。於移植後第29天，自各小鼠採集肺組織，利用立體顯微鏡計測轉移灶。將各組之4隻小鼠中之平均數示於圖6。

相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例29投予組顯著抑制腫瘤細

胞之增殖(學生t檢驗中 $p=0.0041$)，據此表明實施例29具有腫瘤轉移抑制效果。

【0166】

根據試驗例4~9之結果，可知本說明書中記載之實施例化合物顯使出抗腫瘤效果。又，較佳之化合物抑制腫瘤向肺之轉移。由此暗示，本說明書中記載之實施例化合物於用作抗癌劑時，發揮抗腫瘤效果及腫瘤轉移之抑制效果。

【0167】

作為測定過敏性休克之方法，基於公知之文獻資訊(*Journal of Leukocyte Biology* 91 (3), 485-494)，採用體溫降低之程度。測定距第2次之化合物投予最長經過1小時之體溫，與剛投予後之體溫進行比較，產生1~5°C之體溫降低時記為「+」、產生最多10°C之體溫降低時記為「++」、體溫降低未達1°C時記為「-」，將資料記載於以下之試驗例10及比較例1之表中。

【0168】

試驗例10.使用小鼠之體內體溫降低之確認

對移植腫瘤之Balb/c小鼠(7-8週齡)投予葡聚糖複合物，經過一週後，同樣地進行第2次投予。自第2次投予開始，每隔10分鐘測定一次直腸溫度。於投予後30分鐘之時間點觀察到體溫降低之情形時，繼續測定直至60分鐘之時間點，示於表12。

[表12]

實施例編號	投予量	體溫降低
36	0.2 mpk	—
28	0.2 mpk	—
12	0.2 mpk	—
16	0.2 mpk	—
29	0.2 mpk	—
29	1 mpk	—
29	3 mpk	—
26	0.2 mpk	—
1	0.2 mpk	—

【0169】

根據試驗例10之結果，可知本說明書中記載之實施例化合物未顯示出體溫降低。其中，實施例29即便增加了投予量，亦未觀察到體溫降低。據此暗示，本說明書中記載之實施例化合物不會引起過敏性休克，為可安全投予之化合物。

【0170】

試驗例11.使用小鼠之體內腫瘤增殖抑制效果

於小鼠(移植時6-7週齡)皮下移植表13所示之各腫瘤細胞(1×10^5 - 1×10^7 /mouse)，待增殖至約 100 mm^3 後，進行作為媒劑(Vehicle)之PBS、及實施例29(換算成參考例1之重量而以 0.5 - 1 mg/kg 每週投予一次)之投予。經時測定腫瘤移植後之腫瘤直徑，進行藥效評價。分別測定腫瘤之短徑與長徑，根據短徑 \times 短徑 \times 長徑 $\times 0.5$ 之計算公式算出腫瘤體積。將無法測定腫瘤尺寸者設為完全消退(CR)，計算達到CR之小鼠之個體數之比率(完全消退之個體數/進行測定之個體數)。又，以 $(1 - (\text{治療後腫瘤體積平均值}(\text{mean volume of treated tumors})) / (\text{對照組腫瘤體積平均值}(\text{mean volume of control tumors}))) \times 100\%$ 之形式計算腫瘤抑制率(TGI)。相對於媒劑(Vehicle)，實施例29投予組對於表13所示之各癌種均顯著抑制腫瘤細胞之增殖(學生t檢驗中 $p < 0.05$)，據此表明實施例29具有腫瘤增殖抑制

效果。

[表13]

癌瘤名稱	模型	小鼠系統	CR(%)	TGI(%)
結腸直腸癌	Colon26	Balb/c	6/6(100)	100
肉瘤	K7M2	Balb/c	3/5(60)	94.5
膀胱癌	MBT2	B6C3HF1	3/8(37.5)	93.9
乳癌	EMT6	Balb/c	3/5(60)	93
B細胞淋巴瘤	A20	Balb/c	6/10(60)	85.3
胰臟癌	Pan02	B6	0	81.1
肝癌	Hepa1-6	B6	4/10(40)	70.4
腎癌	Renca	Balb/c	0	67.7
頭頸癌	SCCVII	C3H	0	67.2
前列腺癌	RM-1	B6	0	63.9
肺癌	LLC	B6	0	63.3
卵巢癌	HM-1	B6C3HF1	0	55.8
急性骨髓性白血病	MV4 ; 11	SCID/beige	0	51.7
T細胞淋巴瘤	EG7	B6	0	46.8
惡性黑色素瘤	B16_BL6	B6	0	40.9

【0171】

根據試驗例11之結果，表明實施例29對各種癌瘤具有強力之腫瘤抑制效果。

【0172】

試驗例12.利用螢光葡聚糖之小鼠體內組織動態分析

於 Balb/c 小鼠（移植時 7 週齡）皮下移植 EMT6 細胞 (ATCC)(1×10^6 /mouse)，以 1 mg/kg(螢光色素等量) i.v.(Intravenous therapy，靜脈注射)投予經螢光色素(AF750)標記之葡聚糖後，於4小時後、24小時後、48小時後、120小時後採集各組織，藉由IVIS(In Vivo Imaging System，活體成像系統)分析組織集積，示於圖17。

【0173】

試驗例13.利用螢光葡聚糖之小鼠腫瘤巨噬細胞吸收分析

於 Balb/c 小鼠 (移植時 7 週齡) 皮下移植 EMT6 細胞 (ATCC)(1×10^6 /mouse), 以 1 mg/kg(螢光色素等量)i.v.投予經螢光色素 (AF750)標記之葡聚糖後, 進行腫瘤及脾臟之巨噬細胞之單離, 藉由流式細胞術(Flow Cytometry)分析螢光葡聚糖之吸收, 示於圖18。

【0174】

根據試驗例12及13之結果, 表明5 kDa葡聚糖分子集積於腫瘤組織中, 參與CD206之表現並被腫瘤中巨噬細胞吸收。

【0175】

試驗例14.腫瘤組織內環境與TGI之相關性分析

採集試驗例11及小鼠腫瘤模型(H22、MC38、B6F10、CT26)之投予前腫瘤, 使用mRNA表現經RNA定序資料庫化者(Crown Bio), 基於TGI與表現基因之相關性, 利用微環境細胞種群計數器(mCP-counter)預測與TGI相關之細胞種群(圖19)。巨噬細胞顯示出具有較高相關性、CD8 T細胞顯示出具有相關性之傾向。

【0176】

根據試驗例14之結果, 顯示出藉由投予前之腫瘤環境、尤其是巨噬細胞與CD8⁺T細胞之數量而可預見本申請案中記載之化合物之藥效的可能性。

【0177】

試驗例15.藉由單細胞RNA定序進行之腫瘤內巨噬細胞轉形之分析

與試驗例4同樣地, 於 Balb/c 小鼠皮下移植 EMT6 細胞 (ATCC)(1×10^6 /mouse), 7天後i.v.投予作為對照之PBS、及實施例29(10 mg/mL之PBS溶液, 換算成參考例1之重量為0.5 mg/kg)。投予後第2天、

第7天自腫瘤組織單離腫瘤浸潤淋巴細胞，進行單細胞RNA定序分析。根據其基因表現圖來鑑定M1型、M2型之細胞集群，將其比率變化之分析結果示於圖20。於高表現CD206、抑制腫瘤免疫之M2型中，藉由投予實施例29，截至第7天(day7)腫瘤浸潤淋巴細胞之數量相較於媒劑組(Vehicle)顯著減少、消失；於促進抗腫瘤免疫之M1型中，第7天(day7)腫瘤浸潤淋巴細胞之數量相較於媒劑組(Vehicle)大幅上升。

【0178】

試驗例16.藉由組織RNA定序進行之腫瘤內免疫細胞分析

與試驗例4同樣地，於Balb/c小鼠皮下移植EMT6細胞(ATCC)(1×10^6 /mouse)，9天後i.v.投予作為對照之PBS、及實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量為0.5 mg/kg)。於投予後4小時、第2天、第5天、第7天自腫瘤組織提取RNA，進行RNA定序分析(表14)。於投予實施例29後，腫瘤中巨噬細胞、CD8 T細胞、B細胞顯著(藉由學生t檢驗得到之p值(利用本傑明-霍赫伯格(Benjamini-Hochberg)法進行多重比較修正)增加。

[表14]

細胞類型	投予後時間(小時)	細胞類型平均評分差異 (Mean cell type score difference) (實施例29-媒劑(Vehicle))	調整後p值
巨噬細胞	168	2.51	0.028
CD8 T細胞	168	2.39	0.039
B細胞	168	1.18	0.018
記憶性B細胞	4	0.34	0.005
記憶性B細胞	48	3.12	0.000
記憶性B細胞	120	3.90	0.021
記憶性B細胞	168	4.45	0.021

【0179】

根據試驗例14~16，表明藉由投予實施例29，引起腫瘤中巨噬細胞之性質變化，促進腫瘤免疫，與此同時，使T細胞及B細胞活化而帶來抗腫瘤效果。

【0180】

試驗例17.T細胞缺損小鼠中之抗腫瘤效果之分析

與試驗例4同樣地，對作為T細胞缺損小鼠之裸小鼠移植Colon26細胞(1×10^6 /mouse)，7天後投予PBS(媒劑(Vehicle))、參考例1(用PBS稀釋，以5 mg/kg每週投予一次)、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.5 mg/kg每週投予一次)。於移植腫瘤第0天至第28天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖21。藉由學生t檢驗計算有意義差。相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))及參考例1投予組，實施例29投予組顯示出顯著之抗腫瘤效果。

【0181】

試驗例18.重度免疫缺陷小鼠中之AML(Acute Myeloid Leukemia，急性骨髓性白血病)抗腫瘤效果之分析

與試驗例4同樣地，對SCID-Beige小鼠移植MV4；11細胞(1×10^7 /mouse)，16天後投予PBS(媒劑(Vehicle))、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.5 mg/kg每週投予一次)。於移植腫瘤第0天至第35天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖22。藉由學生t檢驗計算有意義差。相對於PBS投予組(媒劑(Vehicle))，實施例29投予組顯示出顯著之抗腫瘤效果。

【0182】

根據試驗例17、18，實施例29顯示出T細胞非依賴性抗腫瘤效果。

【0183】**試驗例19.投予間隔之研究**

與試驗例17同樣地對裸小鼠移植Colon26細胞(1×10^6 /mouse)，10天後投予PBS(媒劑(Vehicle))、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.5 mg/kg兩週投予一次或一週投予一次)、游離之葡聚糖(free dextran)(與實施例29中之葡聚糖之含量等量，一週投予一次)。於移植腫瘤第0天至第31天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖23。

【0184】

根據試驗例19，可知實施例29於兩週投予一次時亦顯示出與一週投予一次時相同之較強抗腫瘤效果。

【0185】**試驗例20.與奧沙利鉑之並用**

與試驗例17同樣地對裸小鼠移植CT26細胞(1×10^6 /mouse)，8天後投予PBS(媒劑(Vehicle))、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次)、奧沙利鉑(以6 mg/kg每週腹腔投予兩次)、及並用投予實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次)與奧沙利鉑(以6 mg/kg每週腹腔投予兩次)。於移植腫瘤第0天至第22天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖24。藉由學生t檢驗計算有意義差。

【0186】

根據試驗例20，可知實施例29藉由與作為化學療法劑之奧沙利鉑並用而顯示出較強抗腫瘤效果。

【0187】**試驗例21.小鼠乳癌模型中之巨噬細胞CD206表現之差異及其對抗腫瘤效果之影響**

對於作為乳癌模型之EMT6小鼠腫瘤模型(腫瘤中巨噬細胞中之高CD206表現模型)與E0771小鼠腫瘤模型(低CD206表現模型)，投予PBS(媒劑(Vehicle))、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以1 mg/kg每週投予一次)。對於E0771模型，進而投予抗小鼠PD-1抗體(購自Biolegend，用PBS稀釋，以10 mg/kg每週投予兩次)、及並用投予實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以1 mg/kg每週投予一次)與實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以1 mg/kg每週投予一次)。對於EMT6模型在移植腫瘤第0天至第18天之期間，對於E0771模型在移植腫瘤第0天至第24天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖25。於EMT6模型中實施例29單劑顯示出非常強之藥效，相對於此，於E0771模型中實施例29單劑顯示出非常弱之藥效。於E0771模型中藉由並用實施例29與抗PD-1抗體而顯示出顯著之抗腫瘤效果(藉由學生t檢驗進行計算)。

【0188】

根據試驗例21，表明雖然實施例29需要巨噬細胞之CD206表現以發揮較強藥效，但藉由與PD-1並用，即便於低CD206表現模型中亦發揮顯著之抗腫瘤效果。

【0189】**試驗例22.由投予法引起之對抗腫瘤效果之影響研究**

與試驗例4同樣地於Balb/c小鼠皮下移植EMT6細胞(ATCC)，8天後

投予PBS(媒劑(Vehicle)，採用快速注射(bolus)投予)及實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.2 mg/kg每週投予一次，分別採用快速注射、點滴、皮下(s.c.)投予)。於移植腫瘤第0天至第18天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖26。藉由學生t檢驗計算有意義差。

【0190】

根據試驗例22，可知實施例29不論採用何種投予方法，均顯示出顯著之抗腫瘤效果。

【0191】

試驗例23.帶癌小鼠中之血中PK(Protein Kinase，蛋白激酶)分析

與試驗例20同樣地移植CT26細胞(1×10^6 /mouse)，待增殖至約100 mm³後，i.v.投予實施例5(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量為3 mg/kg)。於投予後5分鐘、15分鐘、30分鐘、1小時、2小時、4小時、6小時、24小時之時間點進行採血，藉由液相層析法/串聯式質譜法測定與葡聚糖結合後之參考例1之血漿中濃度，將結果示於圖27。

【0192】

試驗例24.帶癌小鼠中之血中PK分析

與試驗例4同樣地移植EMT6細胞(1×10^6 /mouse)，待增殖至約100 mm³後，i.v.投予實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量為1 mg/kg)。於投予後5分鐘、20分鐘、1小時、2小時、4小時、24小時、48小時、120小時之時間點進行採血，藉由液相層析法/串聯式質譜法測定與葡聚糖結合後之參考例1之血漿中濃度，將結果示於圖28。示出能夠檢測到血漿中濃度之前4小時之資料。

【0193】

根據試驗例23、24，可知實施例5、29均顯示出較快之血中清除率，實施例5之結合樣式為式(5)之類型，實施例29之結合樣式為式(8)之類型，清除率根據結合樣式之不同而變化。

【0194】**試驗例25.小鼠血中細胞激素測定**

使用試驗例24中採集之血漿，利用Luminex進行血中細胞激素測定。將結果示於圖29。

【0195】

根據試驗例25，表明實施例29會使炎症性細胞激素之血中濃度暫時上升，其後快速降低。又，表明自投予經過5天後使對於抗腫瘤免疫重要之IFN γ 上升。

【0196】**試驗例26.自人PBMC之TNFa誘導**

將冷凍保存之人PBMC於含5%人血清之AIM-V培養基(Invitrogen)中、於37°C下預培養4小時後，與實施例29及參考例1(分別為1 μ M)培養2小時，藉由ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay，酵素結合免疫吸附分析)(R&D)測定培養上清液中之TNFa之濃度，示於圖30。

【0197】**試驗例27.自源於人單核球之M2巨噬細胞之TNFa誘導**

自人PBMC單離單核球，藉由體外細胞激素刺激(M-CSF、IL4、IL10)進行分化誘導，誘導分化成CD206高表現巨噬細胞。其後，利用參考例1及實施例29(分別為1 μ M)刺激6小時，藉由ELISA測定培養上清液中

之TNFa，示於圖31。

【0198】

根據試驗例26、27，表明與參考例1相比，實施例29相較於人血中細胞而更多地激活CD206高表現巨噬細胞。

【0199】

試驗例28.使用小鼠之體內抗腫瘤效果

與試驗例20同樣地移植CT26細胞(1×10^6 /mouse)，8天後投予PBS(媒劑(Vehicle))、實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.3 mg/kg每週投予一次)、R848(以0.25 mg/kg每週投予一次)、及R848(以5 mg/kg每週投予一次)。於移植腫瘤第0天至第28天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑及體重變化之測定結果示於圖32。藉由學生t檢驗計算有意義差。再者，R848之投予量係基於WO 2022/047083 A1中記載之人最高投予量 0.75 mg/m^2 而估算小鼠之投予量，設為0.25 mg/kg及其20倍之5 mg/kg。

【0200】

根據試驗例28，表明與R848相比，實施例29發揮更強之抗腫瘤效果且不伴有體重減少。

【0201】

試驗例29.使用小鼠之體內血中細胞激素測定

與試驗例25同樣地移植EMT6細胞(1×10^6 /mouse)，待增殖至約 100 mm^3 後，i.v.投予實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.1 mg/kg投予)及MBS-8(以100 nmol/mouse每週投予一次)，利用Luminex測定投予後1小時、2小時、4小時、6小時後之血漿中細胞激素，

示於圖33。再者，MBS-8係依據WO 2021/053163 A1中記載之方法合成。

【0202】

試驗例30.使用小鼠之體內抗腫瘤效果

與試驗例11同樣地對C57BL/6小鼠移植LLC(1×10^6 /mouse)，投予PBS(媒劑(Vehicle))、以與比較例5相同之方式合成之MBS-8(以100 nmol/mouse每週投予一次)及實施例29(10 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.1 mg/kg每週投予一次)。於移植腫瘤第0天至第26天之期間，經時測定腫瘤直徑，進行藥效評價。將腫瘤直徑之測定結果示於圖34。

【0203】

根據試驗例29及30之結果，表明與MBS-8相比，實施例29於顯示同一程度藥效之投予量下表現出短時間且較低之血中細胞激素分泌能力。

【0204】

根據試驗例28~30之結果，可知本說明書中記載之包含實施例29之化合物與目前處於臨床試驗階段之化合物相比顯示出較高之安全性與藥效。

【0205】

試驗例31.小鼠中之藉由長期抗腫瘤免疫而產生之腫瘤排斥效果

與試驗例4同樣地採用EMT6小鼠腫瘤模型(0.5×10^6 /mouse)，投予實施例29(50-300 mg/mL之PBS溶液，換算成參考例1之重量而以0.5-3 mg/kg每週投予一次，共三次)，將確認腫瘤CR之小鼠飼養40天以上，再次移植EMT6(0.5×10^6 /mouse)。將腫瘤直徑之測定結果示於圖35。

【0206】

根據試驗例31之結果，可知藉由實施例29治癒腫瘤之小鼠存在獲得長期腫瘤免疫而防止腫瘤復發之可能性。

【0207】**比較例1.使用小鼠之體內體溫降低之確認**

對移植腫瘤之Balb/c小鼠(7-8週齡)投予葡聚糖複合物，經過一週後，同樣地進行第2次投予。自第2次投予開始，每隔10分鐘測定一次直腸溫度。於投予後30分鐘之時間點觀察到體溫降低之情形時，繼續測定直至60分鐘之時間點，示於表15。

[表15]

參考例編號	投予量	體溫降低
39	0.2 mpk	+
32	0.2 mpk	+
38	0.2 mpk	+
40	0.2 mpk	+
33	0.2 mpk	++
34	0.2 mpk	++
36	0.2 mpk	+
35	0.2 mpk	++
43	0.2 mpk	+

【0208】

根據比較例1之結果，可知與本說明書中記載之TLR7促效劑複合之參考例化合物出現了體溫降低。由此暗示，該過敏性休克之出現取決於葡聚糖之結構。又，表明體溫降低受到連接基之結構及葡聚糖之分子量該兩方面之影響。

【0209】**比較例2.人TLR7報導基因分析**

與試驗例1同樣地，對於本說明書中記載之參考例化合物，採用人

TLR7報導基因分析來評價人TLR7之活化程度，以引起SEAP之最大水平之一半時的化合物之濃度(EC₅₀)之形式示於表16。

[表16]

參考例編號	EC ₅₀ (nM)
33	598
39	351
38	141

【0210】

根據比較例2之結果，暗示參考例33、38及39作為人之TLR7促效劑發揮作用。

【0211】

比較例3.使用小鼠之TNFa產生之確認

於Balb/c小鼠(7週齡)尾靜脈投予化合物，投予後2小時後進行採血，回收血清。利用Luminex(Millipore)測定血清中之TNFa，示於表17。

[表17]

參考例編號	投予量	表現量(pg/ml)
33	0.1 mpk	268

【0212】

根據比較例3之結果，可知參考例33於使用小鼠之體內試驗中，具有促進細胞激素之產生之作用。

【0213】

根據比較例1~3之結果，暗示本說明書中記載之參考例32~40所示之化合物具有TLR7促效劑活性，誘導體內細胞激素之產生。又，如比較例1所示，參考例32~40所示之化合物群組出現了較強之體溫降低。由此暗示，將葡聚糖與TLR7促效劑加以複合之參考例32~40所代表之化合物群組會引起體溫降低，於安全性方面存在問題。另一方面，本說明書之實

施例化合物發揮作為TLR7促效劑之功能，顯示出較強之抗腫瘤活性，並且不會出現體溫降低，由此暗示，為可安全投予之化合物群組。

[產業上之可利用性]

【0214】

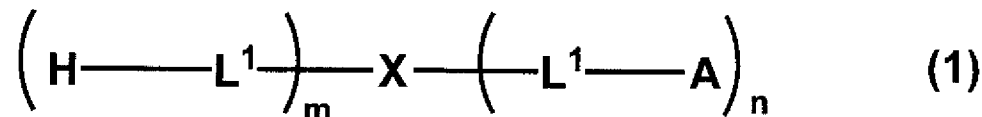
本發明之化合物於複數個模型動物中顯示出較強之抗腫瘤效果，且安全性較高，從而可用作抗癌劑。進而，本發明之化合物中之一組較佳之化合物抑制腫瘤之轉移，因此有望實現先前之抗癌劑所不具有之腫瘤轉移抑制作用。又，本發明之化合物中之一組較佳之化合物對於對免疫檢查點抑制劑具有抗性之癌、及復發性癌之治療效果受到期待。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化1]



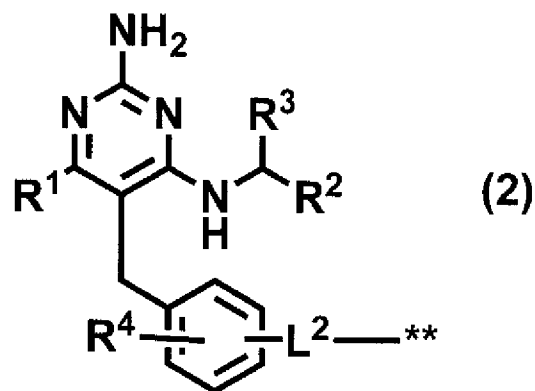
[式(1)中，

X表示葡聚糖(該葡聚糖之分子量為20 KDa以下)；

L¹ 分別獨立表示 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{O}-$ 、 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q\text{NR}^6-$ 、 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $^*-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $^*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $^*-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $^*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $^*-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $^*-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $^*-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立表示氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，p及q分別獨立表示1至6之整數，經由*與X鍵結)，此處，L¹與葡聚糖之羥基或還原末端鍵結；

A表示式(2)：

[化2]



[式(2)中，

R¹表示C₁₋₆烷基，

R^2 及 R^3 分別獨立表示氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經獨立地選自由鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷氧基所組成之群中之1至5個取代基取代)，

R^4 表示氫、羥基、鹵素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或氰基，

L^2 表示 $-(CH_2)_r-^{**}$ 、 $-O(CH_2)_r-^{**}$ 、或 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處，

R^5 表示氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1至5個鹵素取代)， r 表示1至6之整數)，

經由 ** 與 L^1 鍵結]；

m 表示0以上之整數， n 表示1以上之整數，

此處， m 與 n 之合計為20以下，

其中，於 X 之分子量為20 KDa、 L^1 為 $^{*}-(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 之情形時， $m=0$]。

【請求項2】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中於式(1)之A中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 及 R^3 分別獨立為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經羥基取代)，

R^4 為氫、羥基、或 C_{1-6} 烷氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-^{**}$ (此處， R^5 為氫或 C_{1-2} 烷基(該烷基可經1至5個鹵素取代)， r 為1至6之整數，經由 ** 與 L^1 鍵結)。

【請求項3】

如請求項1或2之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中於式(1)之A中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ， r 為1至3之整數，經由**與 L^1 鍵結)。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 L^1 分別獨立為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*-C(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $*(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $*-C(O)O-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或 C_{1-6} 烷基， p 及 q 分別獨立為1至6之整數，經由*與X鍵結)。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 L^1 分別獨立為 $*-NR^6(CH_2)_pNR^7-$ 、 $*-NR^6(CH_2)_pO-$ 、 $*-O(CH_2)_pO-$ 、 $*(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $*-C(O)O-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 為1至6之整數，經由*與X鍵結)。

【請求項6】

如請求項1至3中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中 L^1 為 $*-NR^6(CH_2)_pNR^7-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷基羰基， p 為1至6之整數，經由*與X鍵結)。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa。

【請求項8】

如請求項1至6中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚糖之分子量為3 KDa至15 KDa。

【請求項9】

如請求項1至6中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中葡聚糖之分子量為4 KDa至7 KDa。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹與葡聚糖之羥基鍵結。

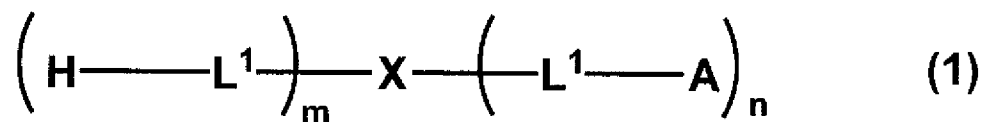
【請求項11】

如請求項1至9中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽，其中L¹與葡聚糖之還原末端鍵結。

【請求項12】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化3]



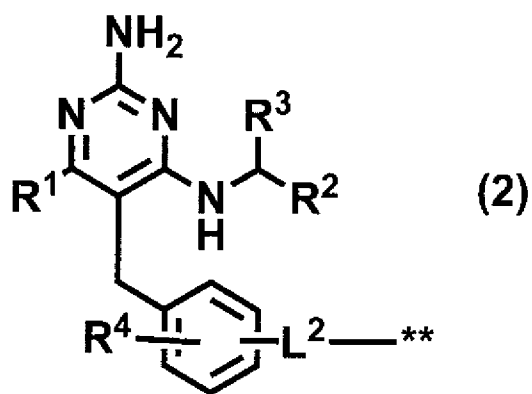
[式(1)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L¹ 分別獨立為 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{NR}^7-$ 、 $-\text{NR}^6(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_p\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，p及q分別獨立為1至6之整數，經由*與X鍵結)，此處，L¹與葡聚糖之羥基或還原末端鍵結；

A為式(2)：

[化4]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫、或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1個羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 或 CH_2CHF_2 ， r 為1至3之整數)，

經由**與 L^1 鍵結]；

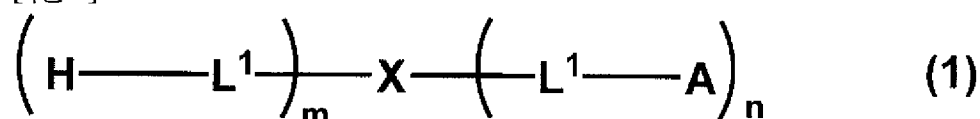
m 為0至9之整數， n 為1至5之整數，此處， m 與 n 之合計為10以下，

其中，於 X 之分子量為 20 KDa、 L^1 為 $*(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 之情形時， $m=0$]。

【請求項13】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化5]



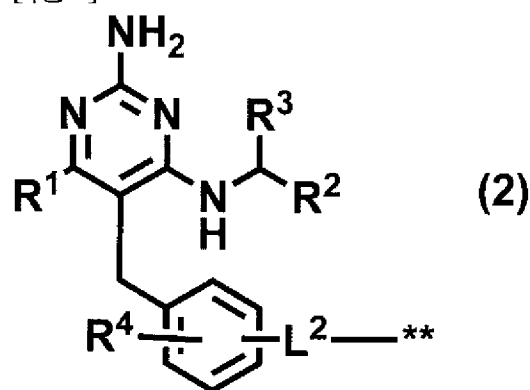
[式(1)中，

X 為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為4 KDa至7 KDa)；

L^1 分別獨立為 $-(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)NR^6(CH_2)_qNR^7-$ 、 $-(CH_2)_pC(O)O-$ 、或 $-(CH_2)_pC(O)O-$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫或 C_{1-6} 烷基， p 及 q 分別獨立為1至6之整數，經由*與X鍵結)，此處， L^1 與葡聚糖之羥基鍵結；

A為式(2)：

[化6]



[式(2)中，

R^1 為 C_{1-3} 烷基，

R^2 為氫或 C_{1-6} 烷基(該烷基可經1個羥基取代)，

R^3 為 C_{1-6} 烷基，

R^4 為甲氧基或乙氧基，

L^2 為 $-(CH_2)_rNR^5CH_2C(O)-**$ (此處， R^5 為氫、甲基、乙基、 CH_2CF_3 、或 CH_2CHF_2 ， r 為1至3之整數)，

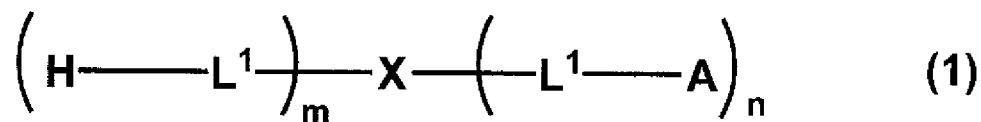
經由**與 L^1 鍵結]；

m 為0至9之整數， n 為1至5之整數，此處， m 與 n 之合計為10以下]。

【請求項14】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(1)表示：

[化7]



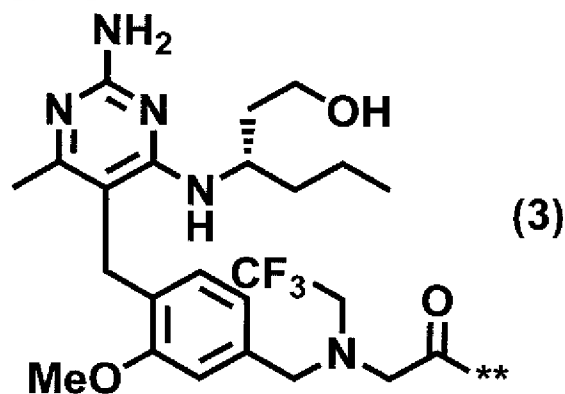
[式(1)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為4 KDa至7 KDa)；

L¹ 為 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_q\text{NR}^7-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫或甲基，p=1，q=2，經由*與X鍵結)，此處，L¹與葡聚糖之羥基鍵結；

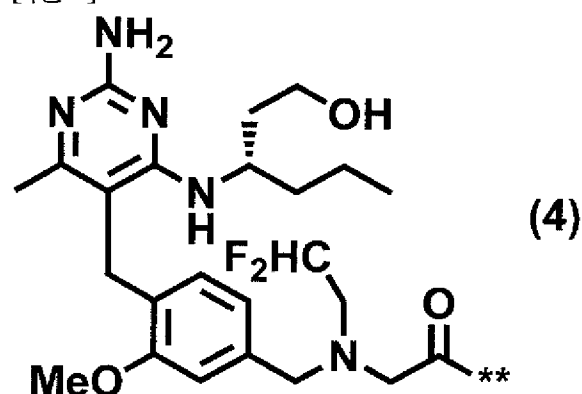
A為式(3)：

[化8]



或式(4)：

[化9]



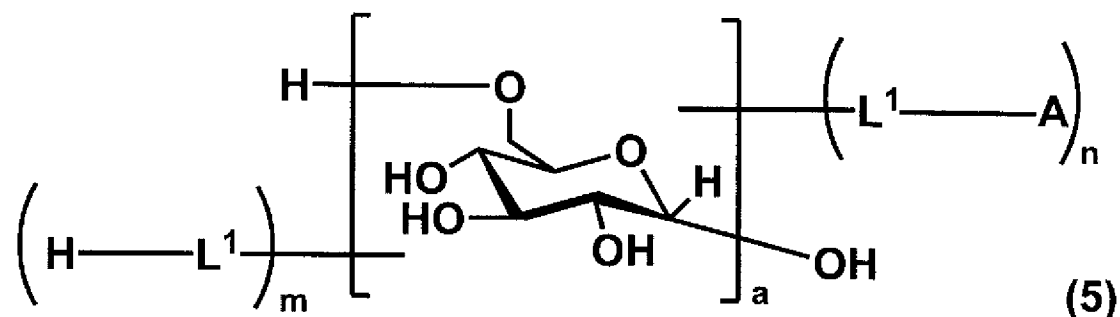
此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

m為0至9之整數，n為1至5之整數(此處，m與n之合計不超過10)]。

【請求項15】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(5)表示：

[化10]



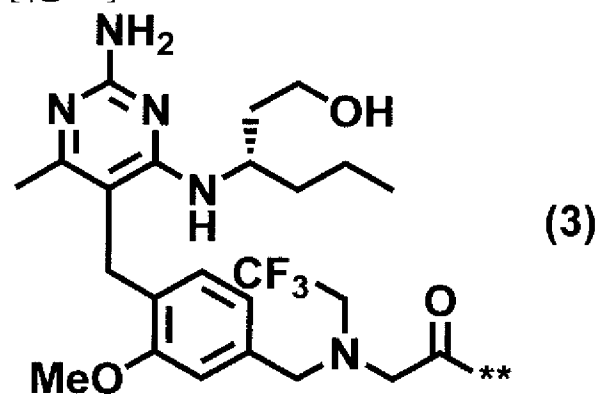
[式(5)中，

a為3至42之整數；

L¹ 為 $-(\text{CH}_2)\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ 、或 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6(\text{CH}_2)_2\text{NR}^7-$ (此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫或甲基)，此處，L¹於*之位置與葡聚糖之羥基鍵結；

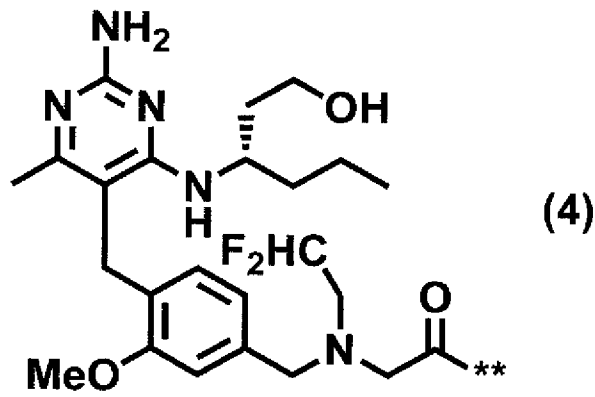
A為式(3)：

[化11]



或式(4)：

[化12]



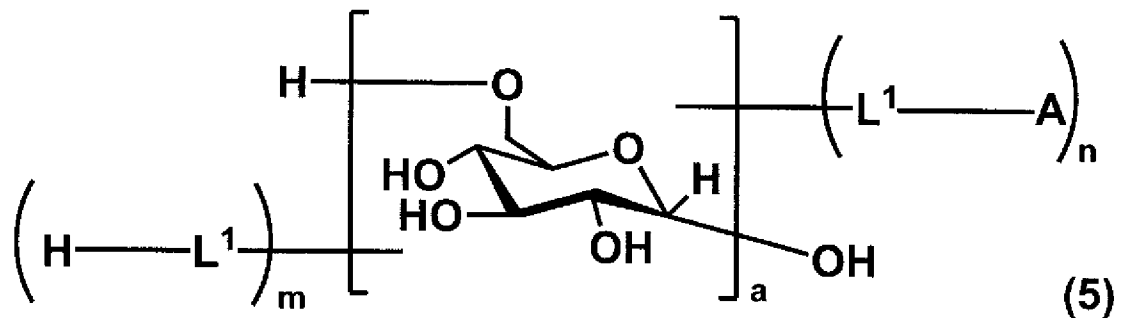
此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

m為0至9之整數，n為1至5之整數(此處，m與n之合計不超過10)]。

【請求項16】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(5)表示：

[化13]



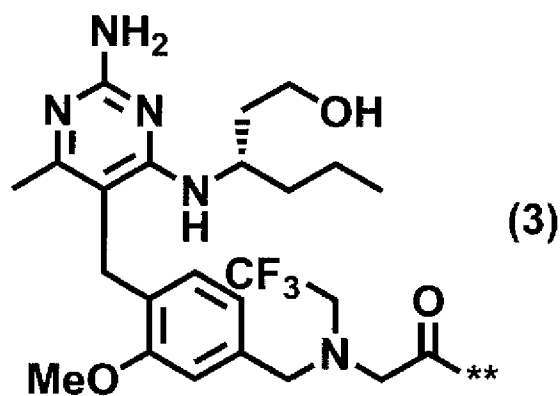
[式(5)中，

a為3至42之整數；

L¹為*-CH₂C(O)NH(CH₂)₂NH-、或*-C(O)NH(CH₂)₂NH-，此處，L¹於*之位置與葡聚糖之羥基鍵結；

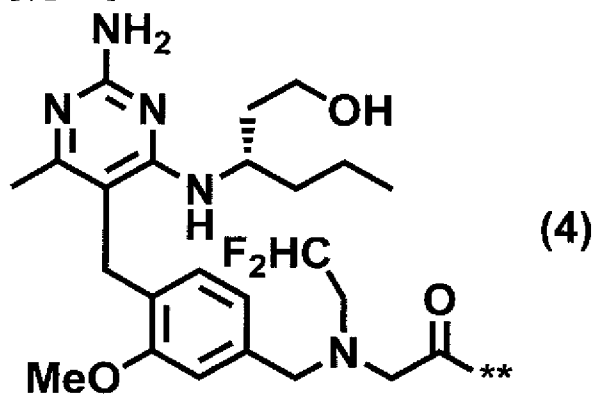
A為式(3)：

[化14]



或式(4)：

[化15]



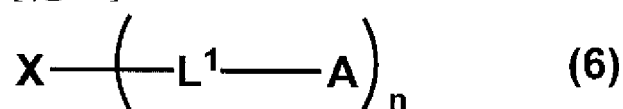
此處，於式(3)及(4)中，經由**與L¹鍵結；

m為0至9之整數，n為1至5之整數(此處，m與n之合計為10以下)]。

【請求項17】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(6)表示：

[化16]



[式(6)中，

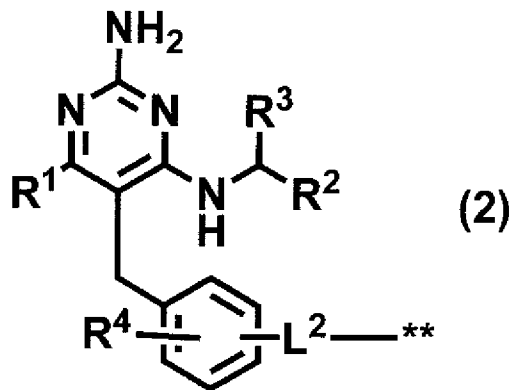
X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L¹為*-NR⁶(CH₂)_pNR⁷-(此處，R⁶及R⁷分別獨立為氫、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷基羰基，p為1至6之整數)，此處，L¹於*之位置與葡聚糖之還原末端鍵

結；

A為式(2)：

[化17]



[式(2)中，

R¹為C₁₋₃烷基，

R²為氫或C₁₋₆烷基(該烷基可經1個經基取代)，

R³為C₁₋₆烷基，

R⁴為甲氧基或乙氧基，

L²為-(CH₂)_rNR⁵CH₂C(O)- (此處，R⁵為氫、甲基、乙基、CH₂CF₃或CH₂CHF₂，r為1至3之整數)，

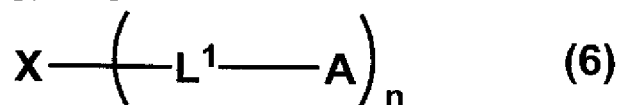
經由**與L¹鍵結]；

n = 1]。

【請求項18】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(6)表示：

[化18]



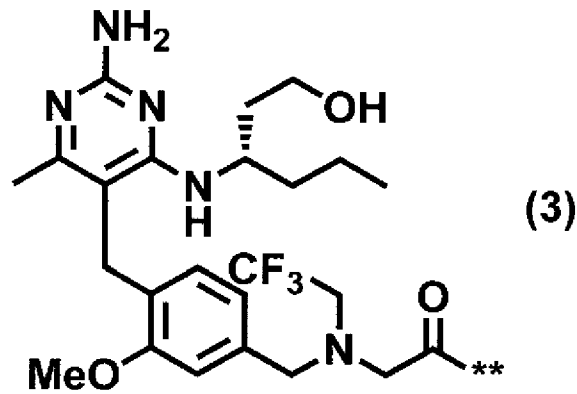
[式(6)中，

X為葡聚糖(該葡聚糖之分子量為1 KDa至20 KDa)；

L^1 為 $^* -NR^6(CH_2)_pNR^7 -$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、甲基或乙醯基， $p=2$)，此處， L^1 於 * 之位置與葡聚糖之還原末端鍵結；

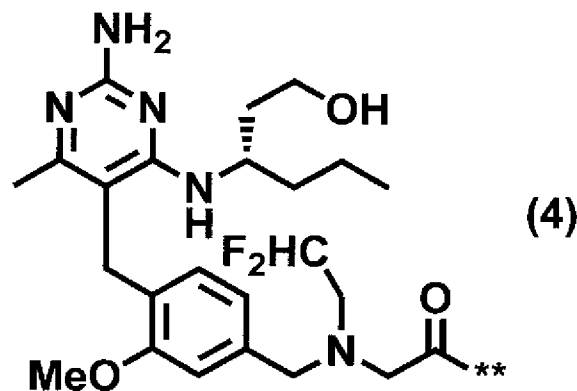
A為式(3)：

[化19]



或式(4)：

[化20]



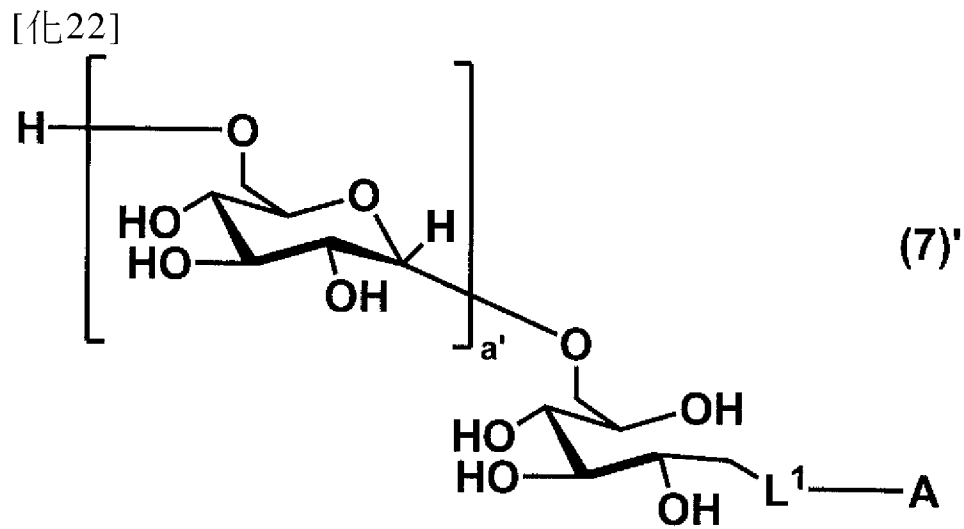
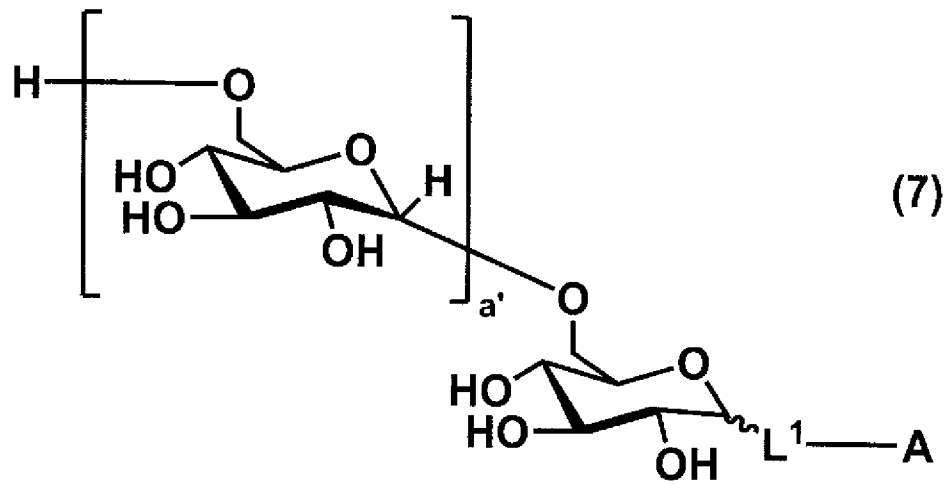
此處，於式(3)及(4)中，經由**與 L^1 鍵結；

$n = 1$]。

【請求項19】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(7)或式(7)'表示：

[化21]



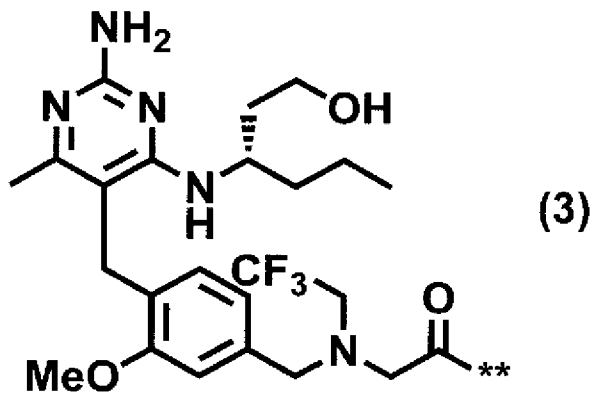
[式(7)及(7)'中，

a' 為2至121之整數；

L^1 為 $^* -NR^6(CH_2)_pNR^7 -$ (此處， R^6 及 R^7 分別獨立為氫、甲基或乙醯基， $p=2$)；

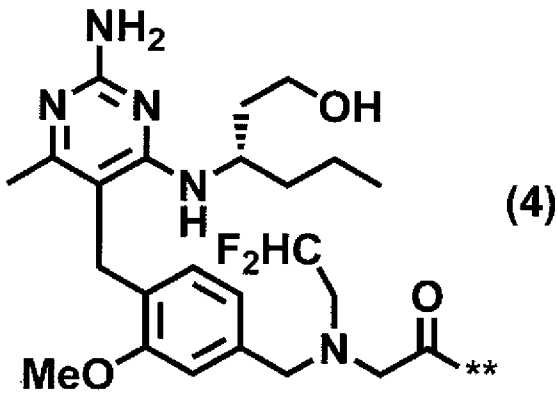
A 為式(3)：

[化23]



或式(4)：

[化24]

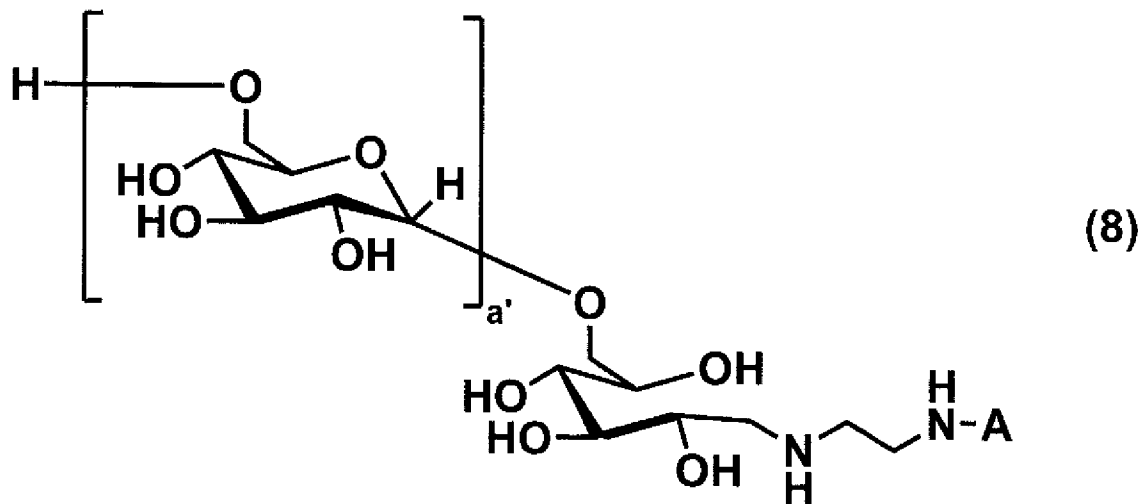


此處，於式(3)或(4)中，經由**與L¹鍵結]。

【請求項20】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(8)表示：

[化25]

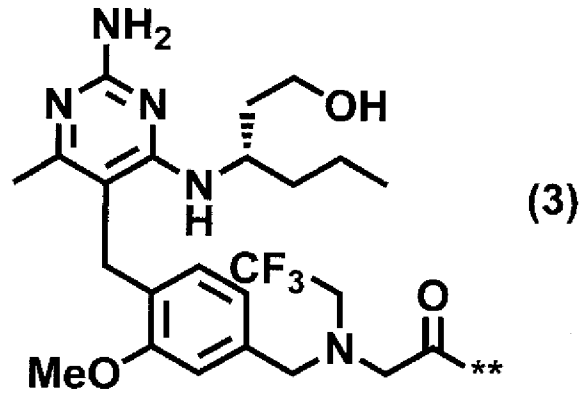


[式(8)中，

a'為2至121之整數；

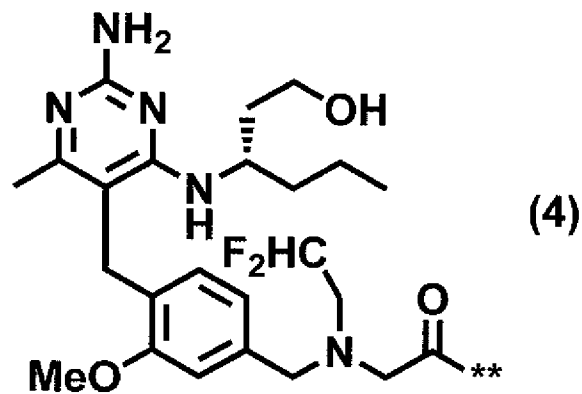
A為式(3)：

[化26]



或式(4)：

[化27]

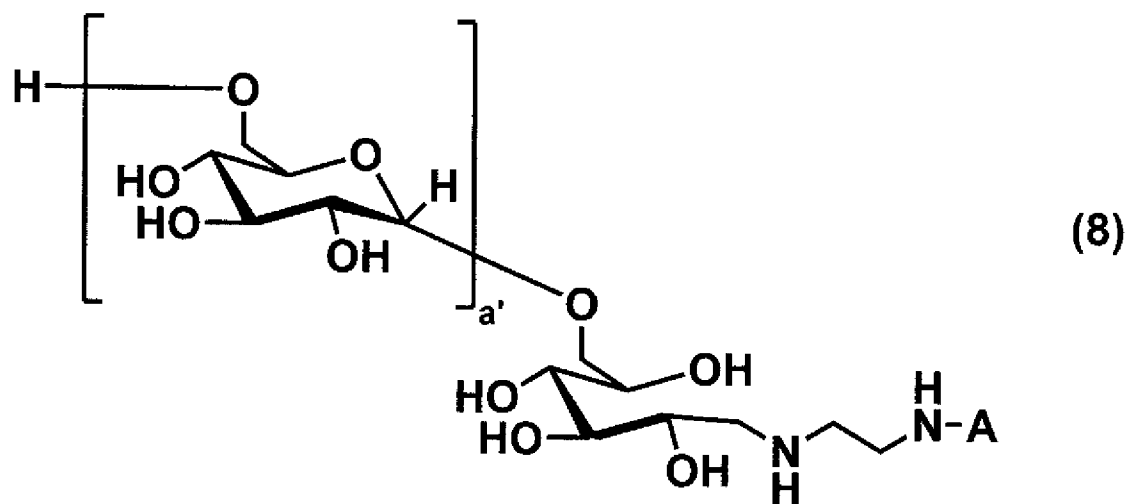


此處，於式(3)或(4)中，經由**與式(8)中之末端之胺基鍵結]。

【請求項21】

如請求項1之化合物或其製藥學上容許之鹽，該化合物係以式(8)表示：

[化28]

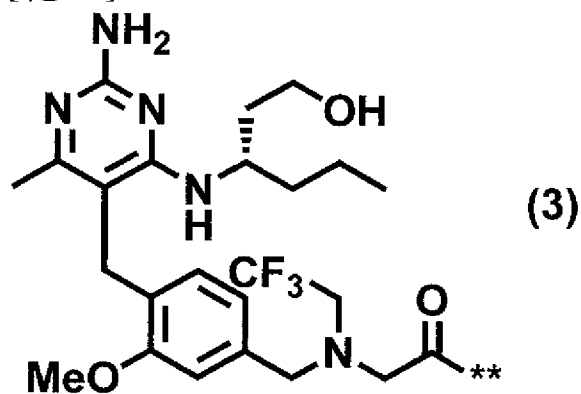


[式(8)中，

a'為2至41之整數；

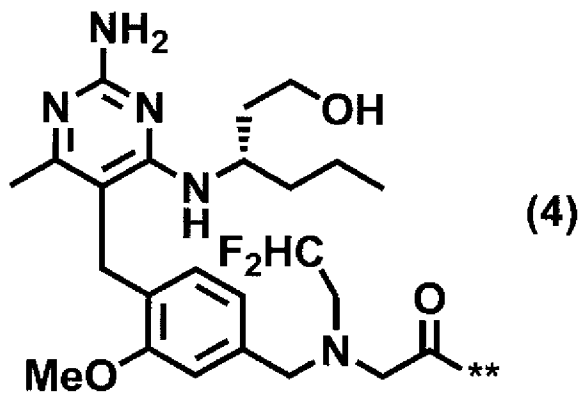
A為式(3)：

[化29]



或式(4)：

[化30]



此處，於式(3)或(4)中，經由**與式(8)中之末端之胺基鍵結。

【請求項22】

一種醫藥組合物，其含有如請求項1至21中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽。

【請求項23】

一種癌之治療劑及/或預防劑，其含有如請求項1至21中任一項之化合物或其製藥學上容許之鹽。

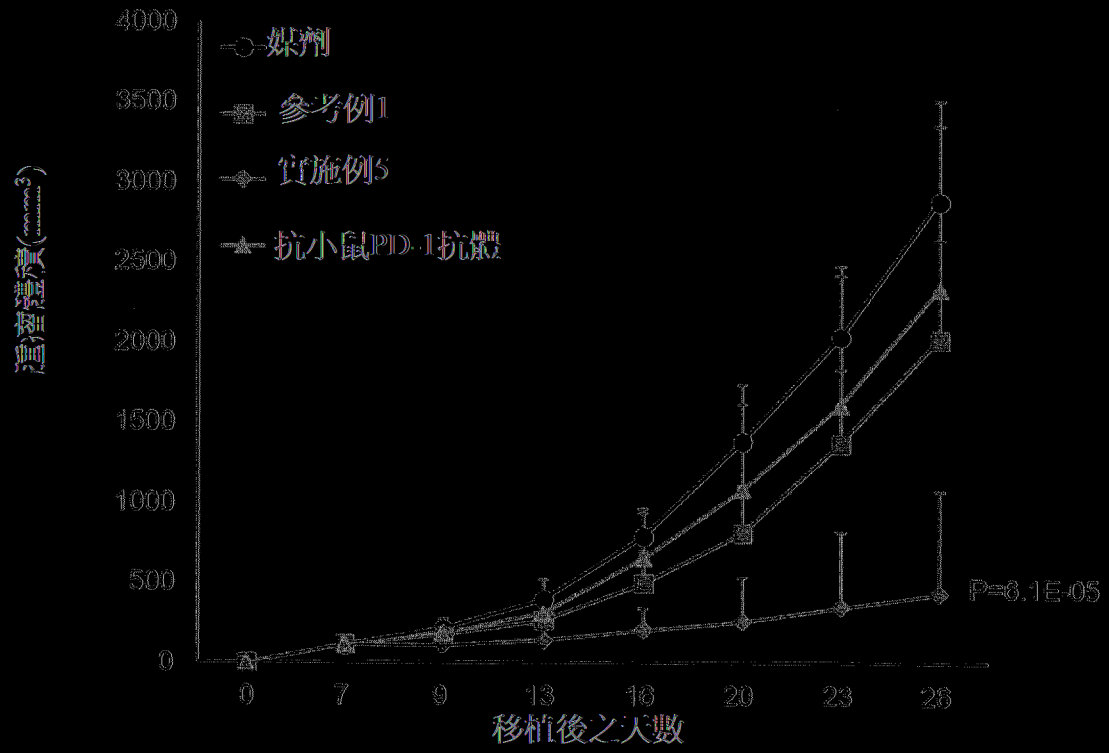
【請求項24】

如請求項23之治療劑及/或預防劑，其中癌為非小細胞肺癌、頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、胃癌、大腸癌、肺癌、乳癌、生殖細胞腫瘤、肝癌、皮膚癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、子宮頸癌、卵巢癌、多形性神經膠母細胞瘤、肉瘤、腦瘤、白血病、骨髓化生不良症候群、多發性骨髓瘤、或惡性淋巴瘤。

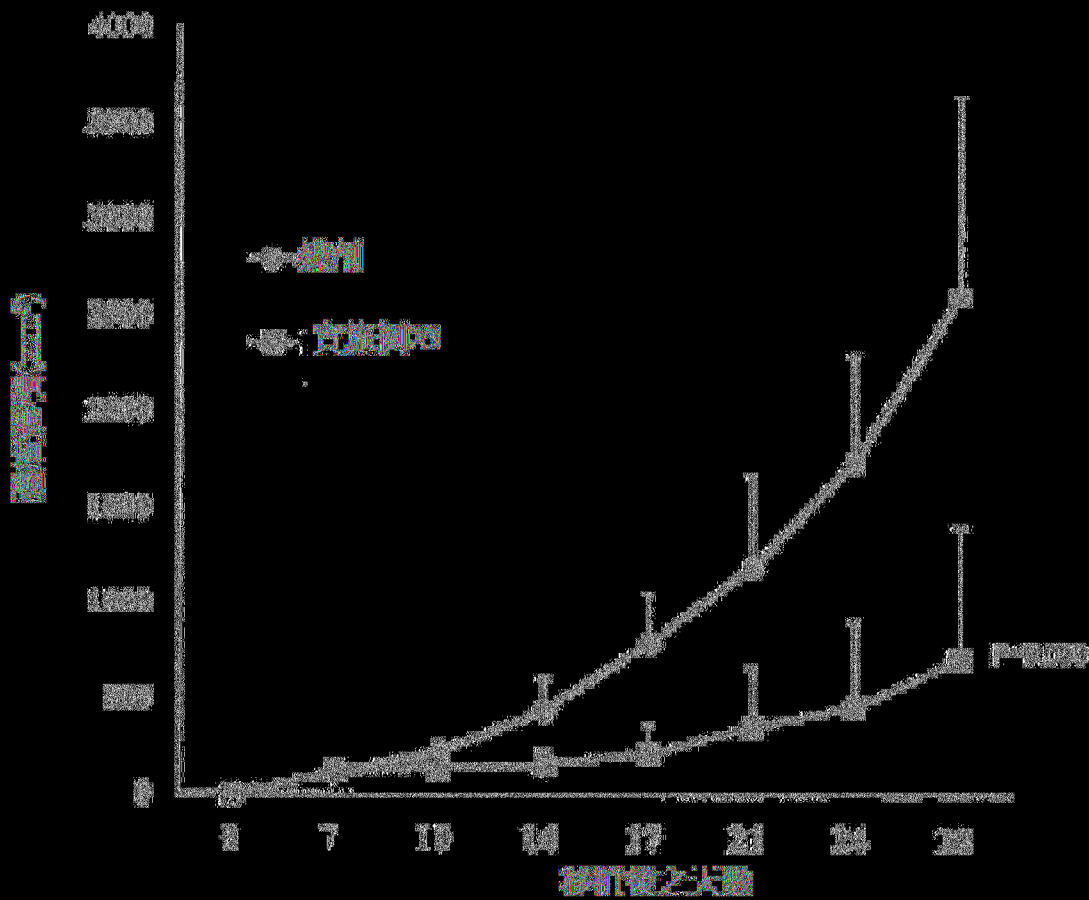
【請求項25】

如請求項23之治療劑及/或預防劑，其中癌為頭頸癌、胰臟癌、惡性黑色素瘤、腎細胞癌、膀胱癌、前列腺癌、肝癌、大腸癌、乳癌、肺癌、腦瘤、惡性淋巴瘤、或肉瘤。

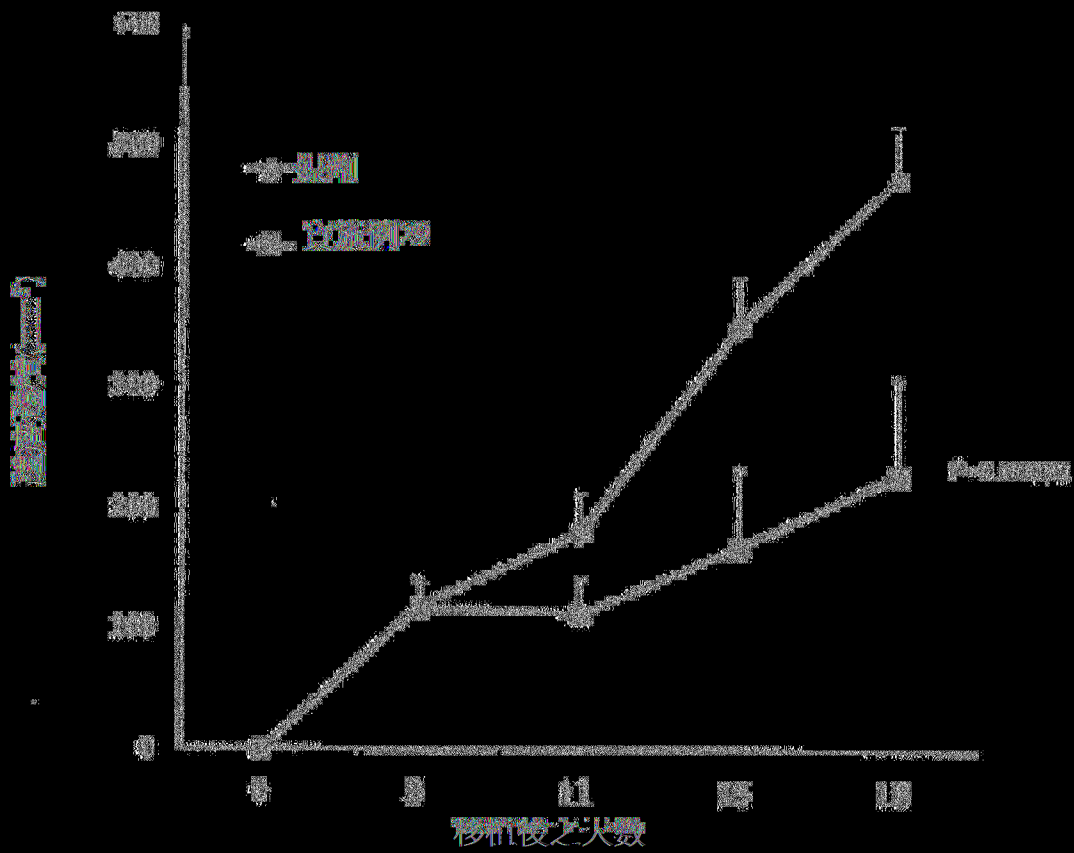
〔發明圖式〕



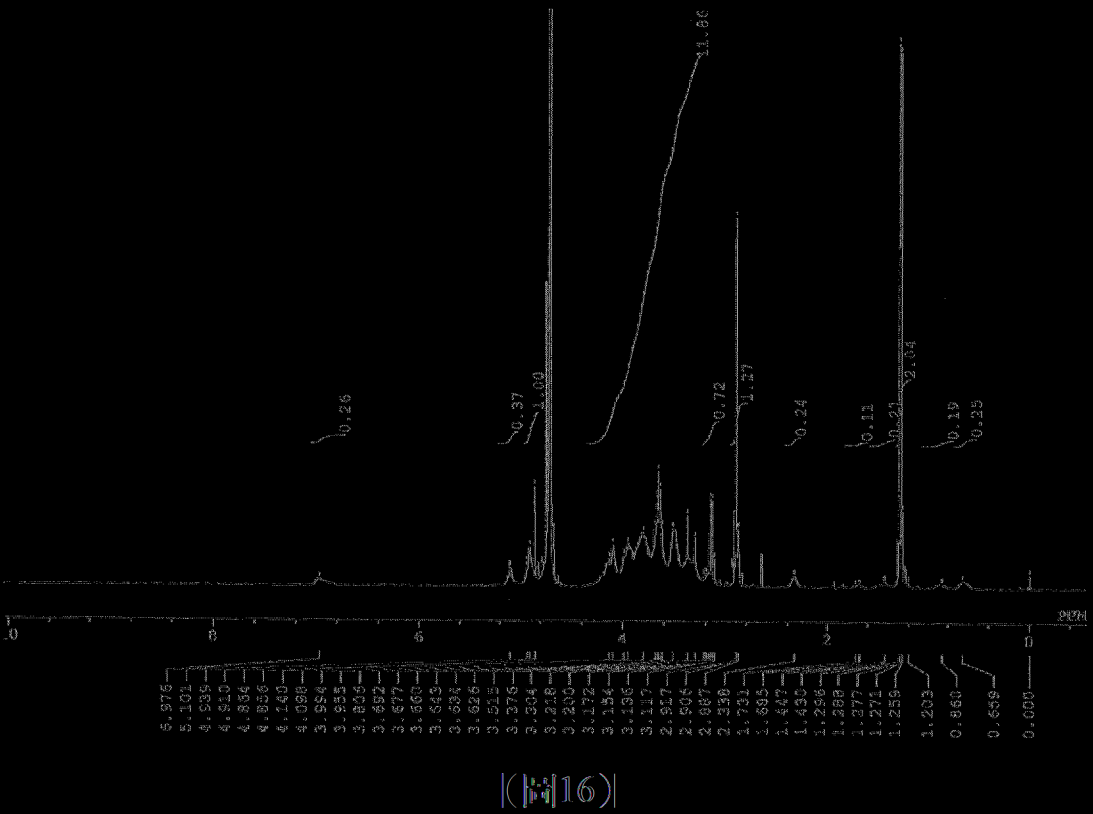
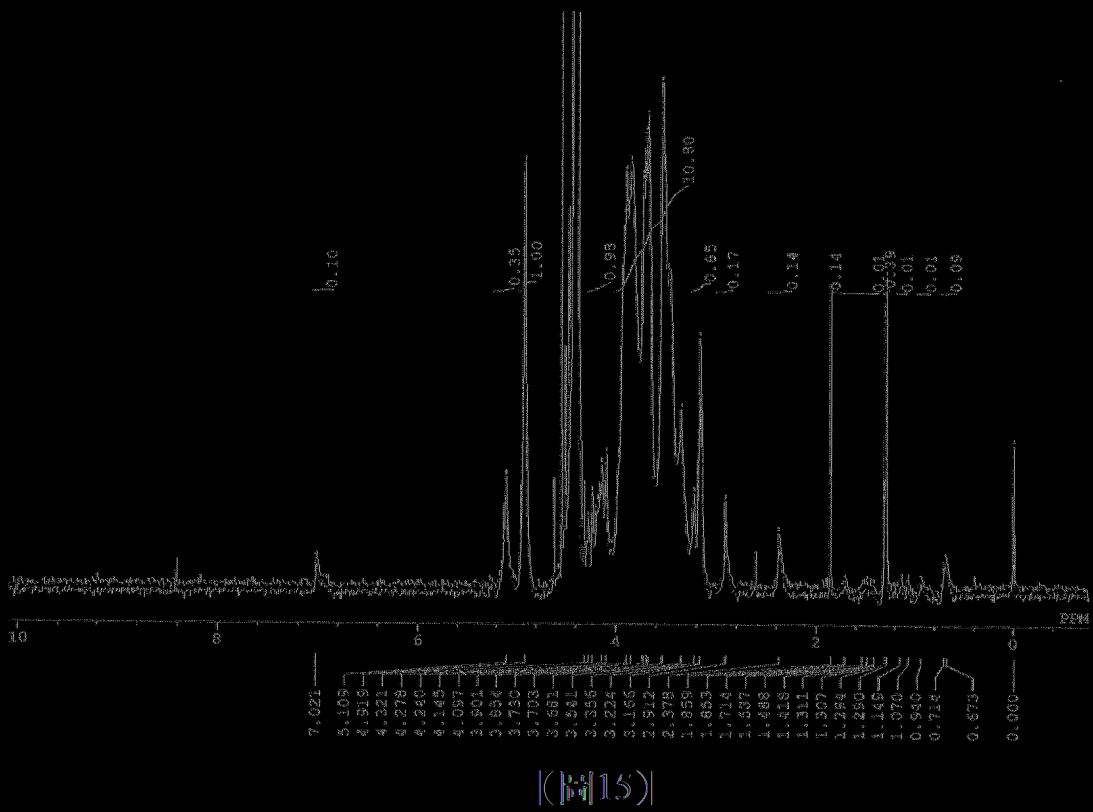
〔圖1〕

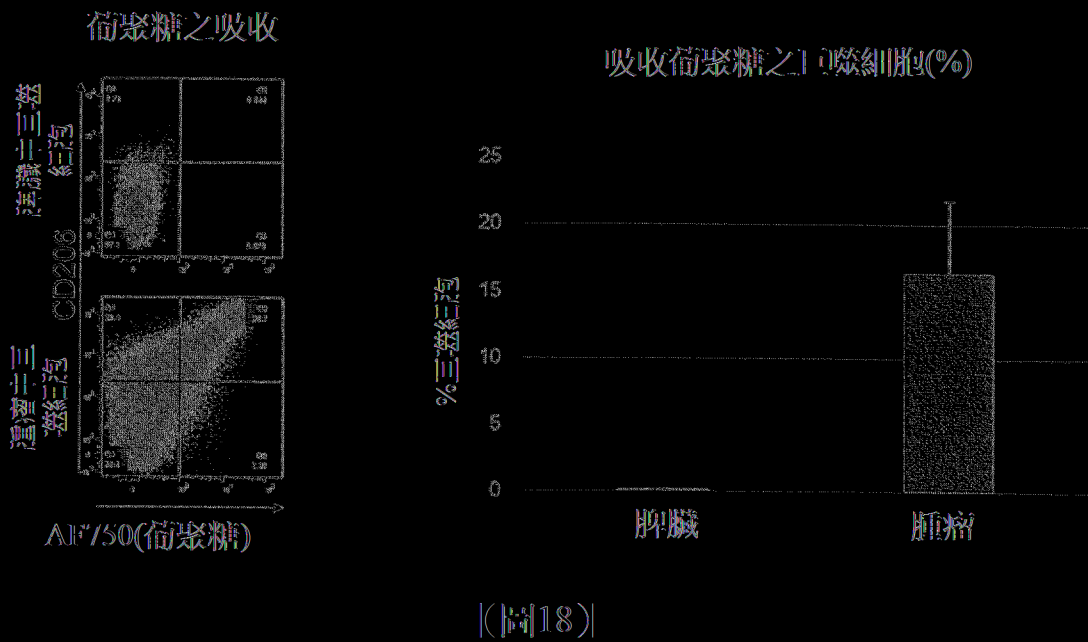
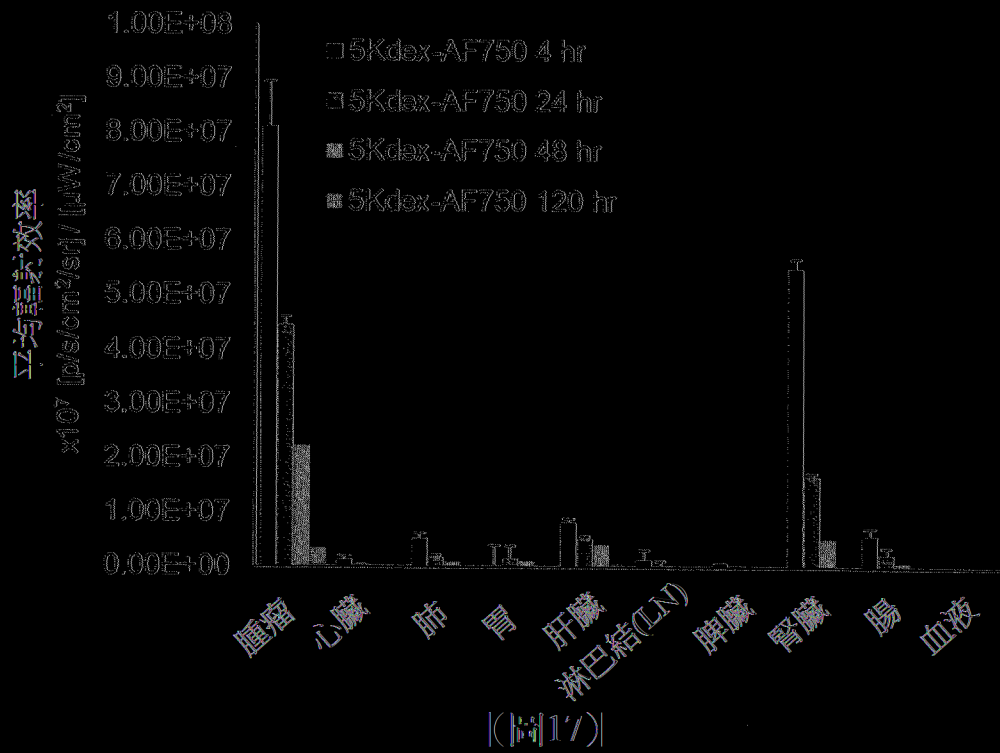


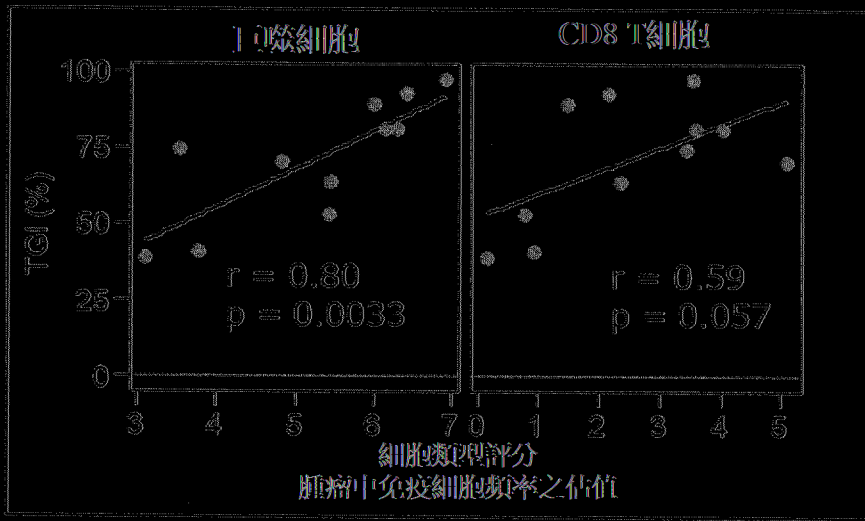
(圖2)



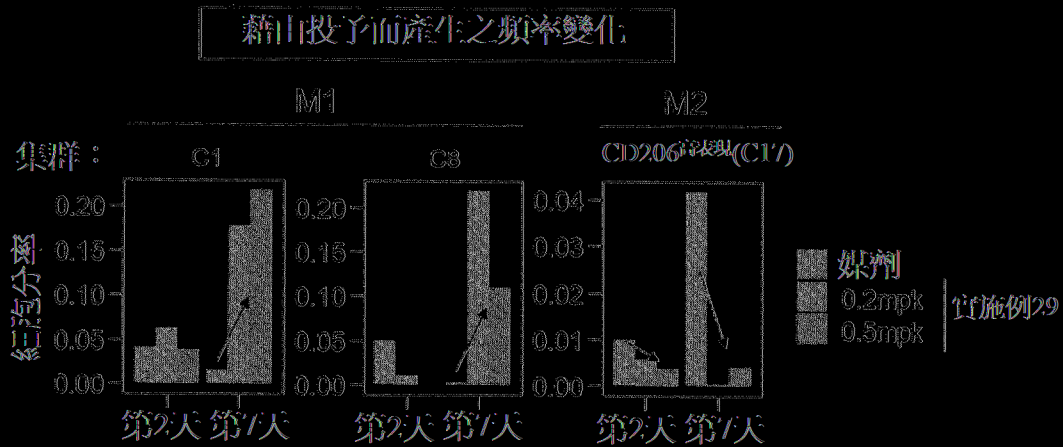
(圖3)



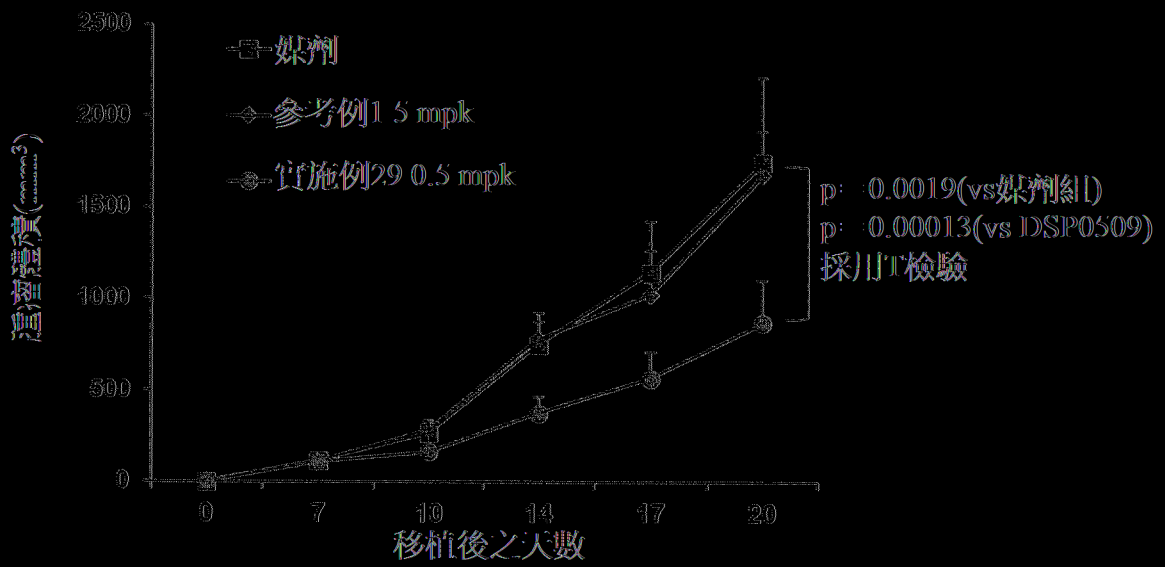




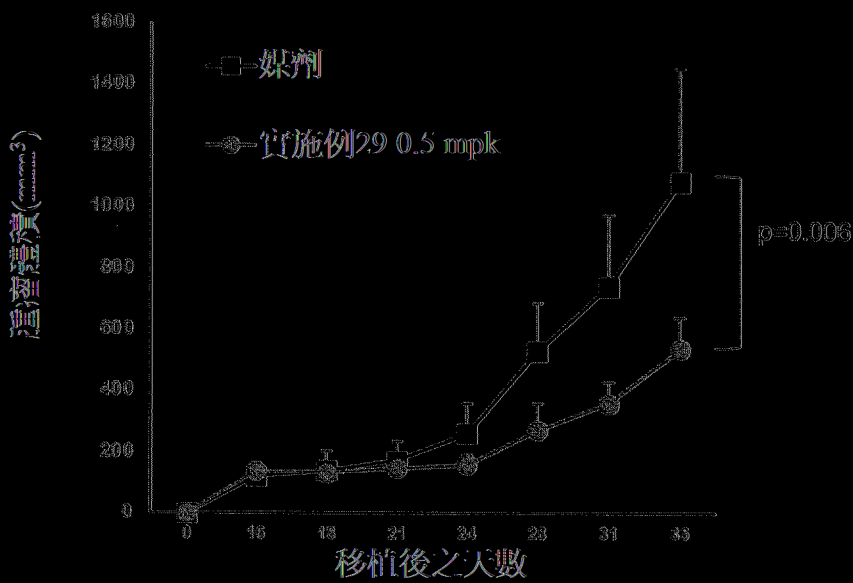
【圖19】



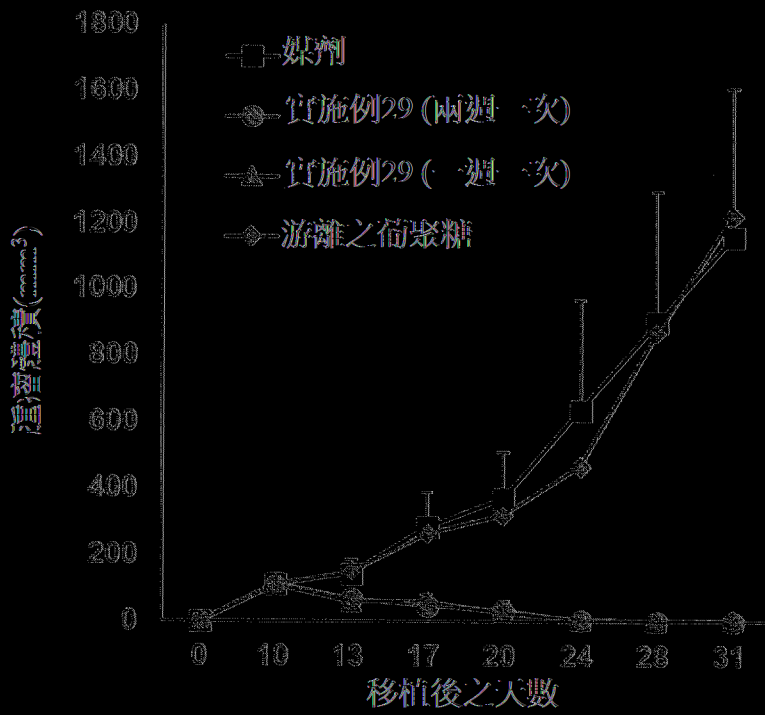
【圖20】



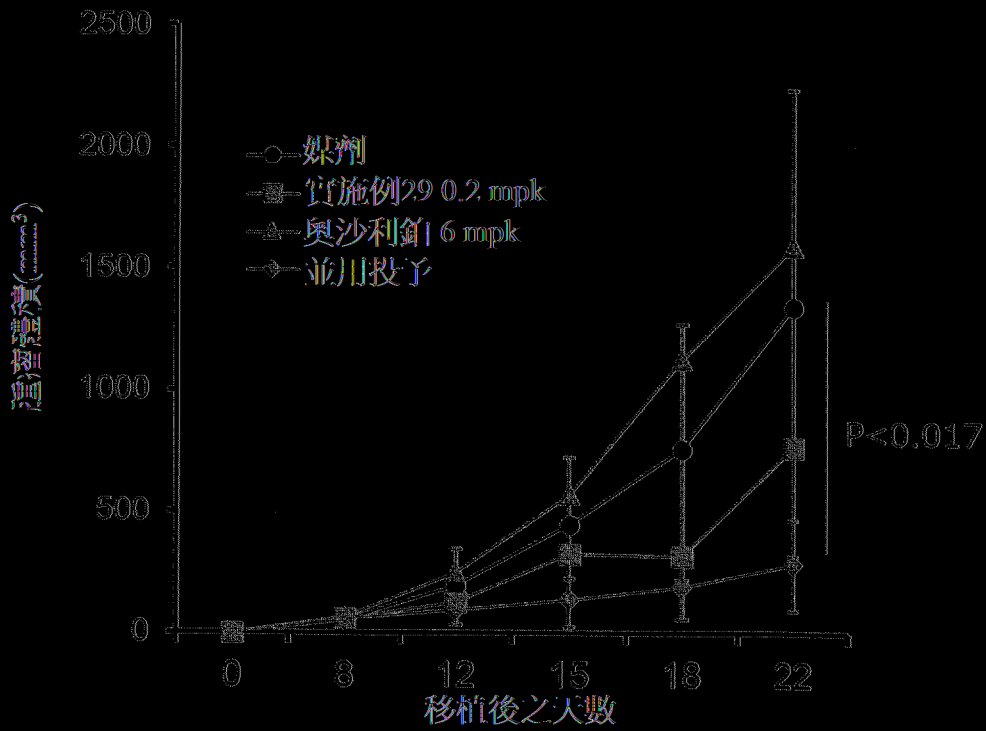
【圖21】



【圖22】

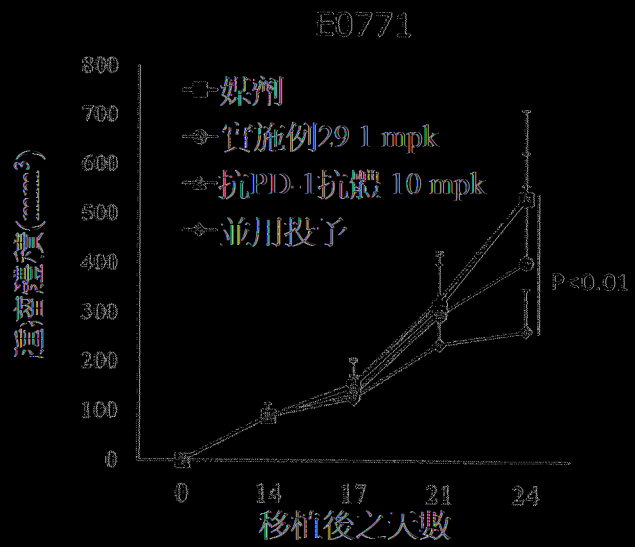
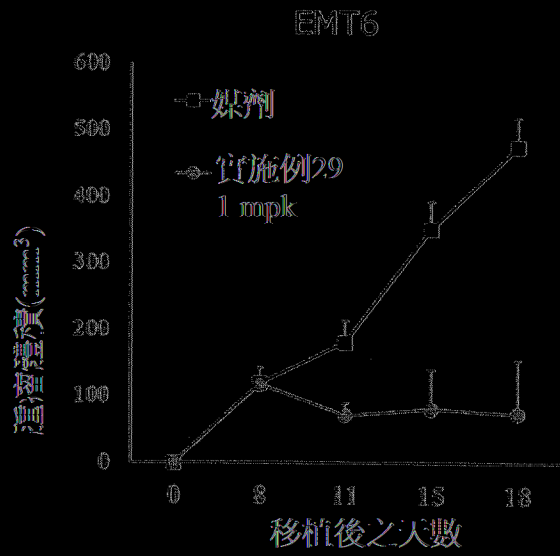
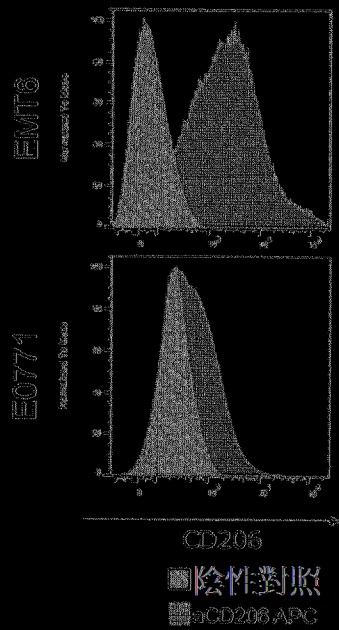


|(圖23)|

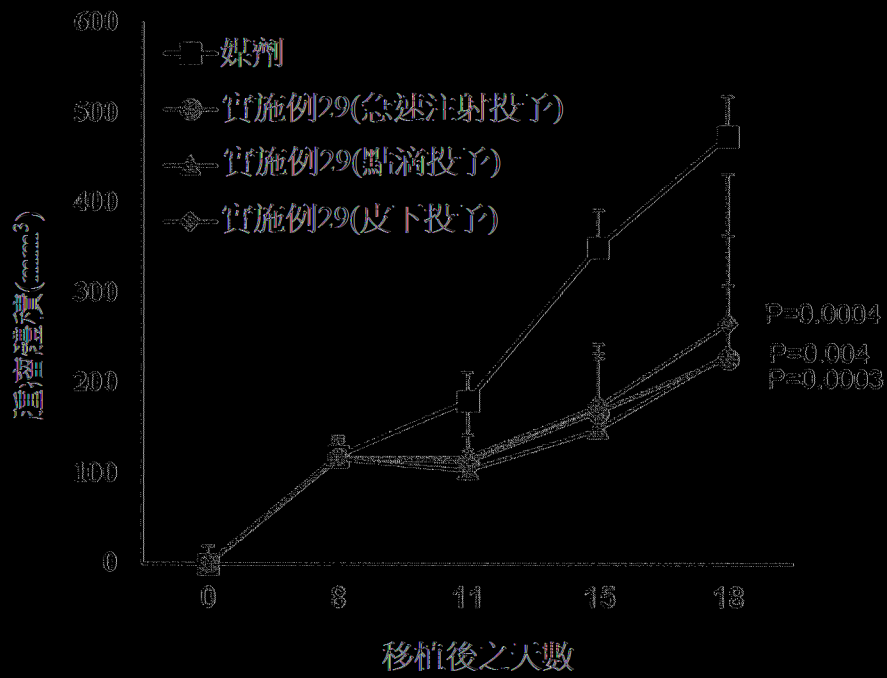


|(圖24)|

巨噬細胞中之CD206表現

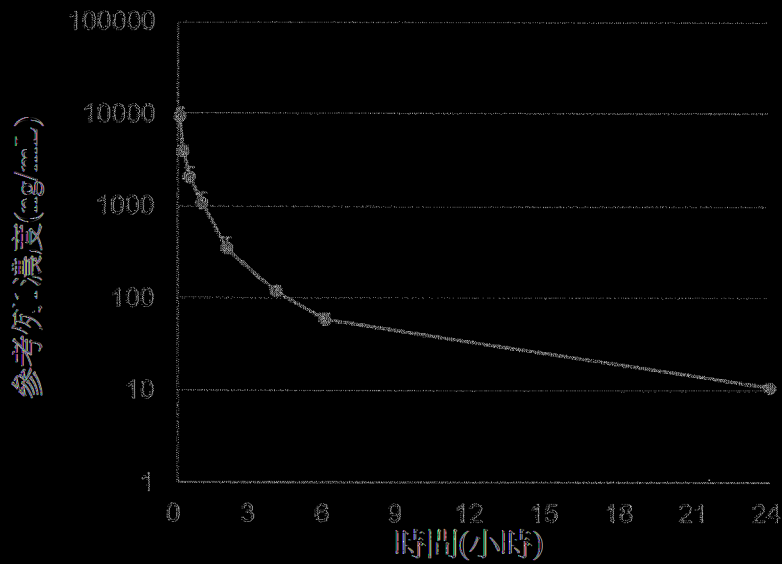


(圖25)

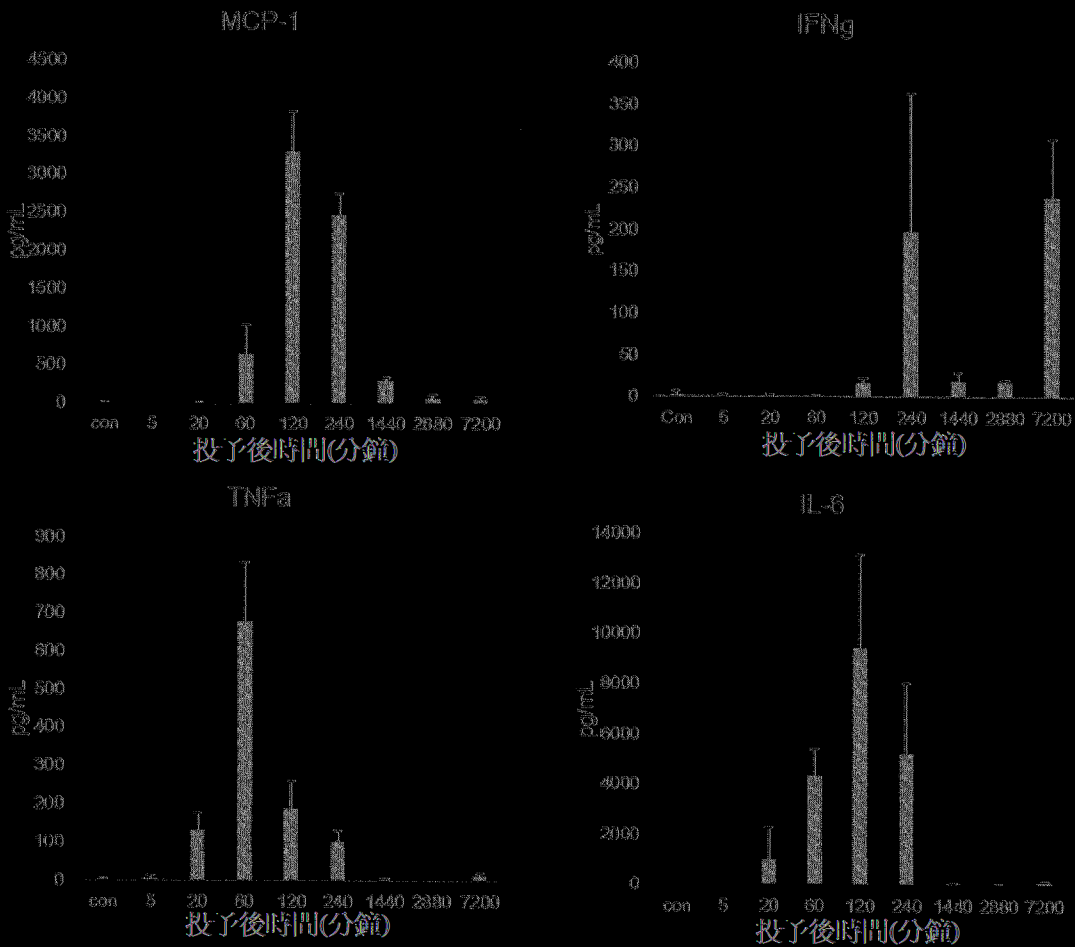


[(圖26)]

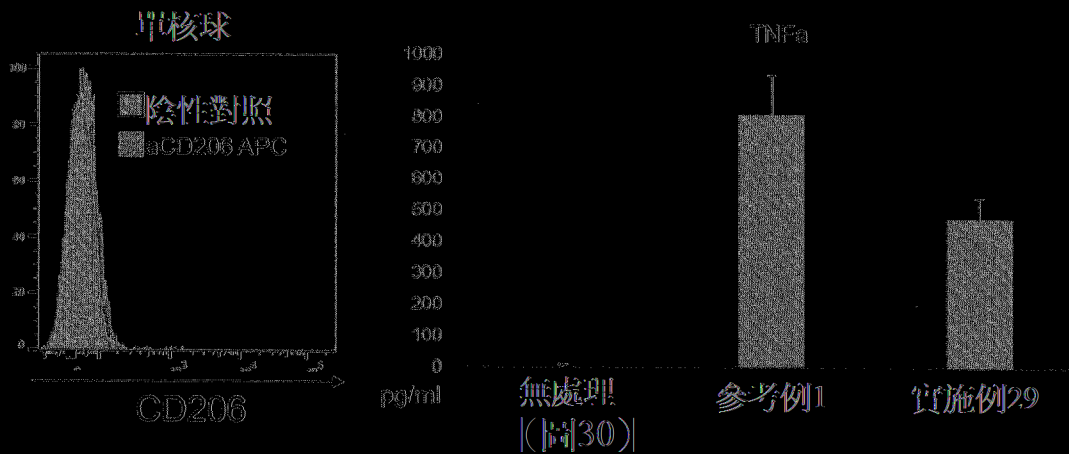
實施例5(3 mpik)



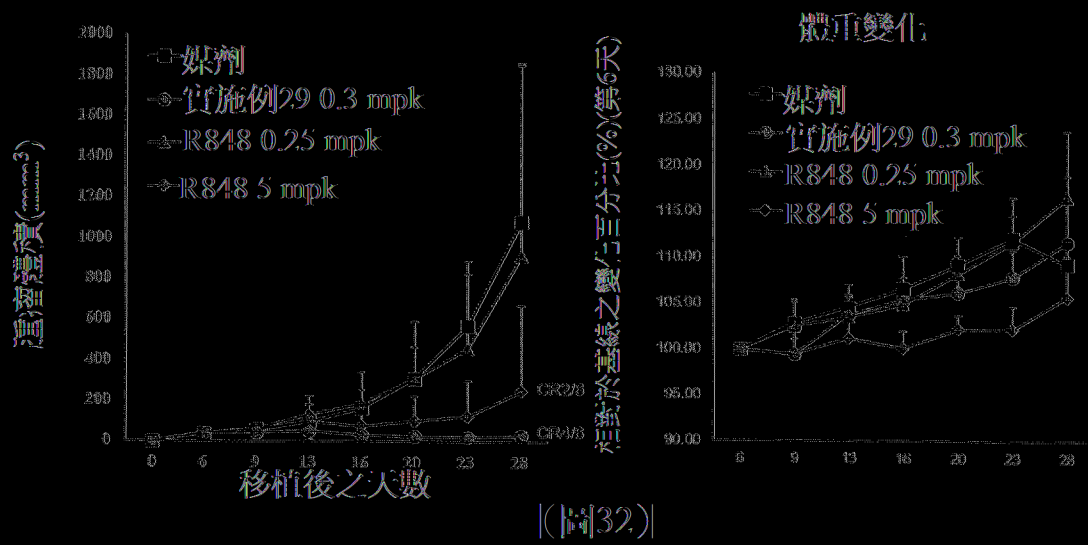
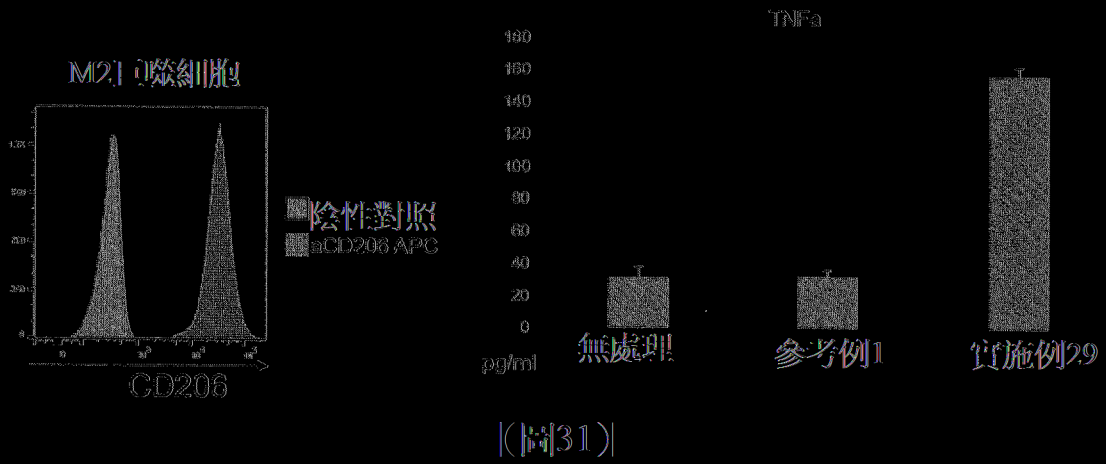
[(圖27)]

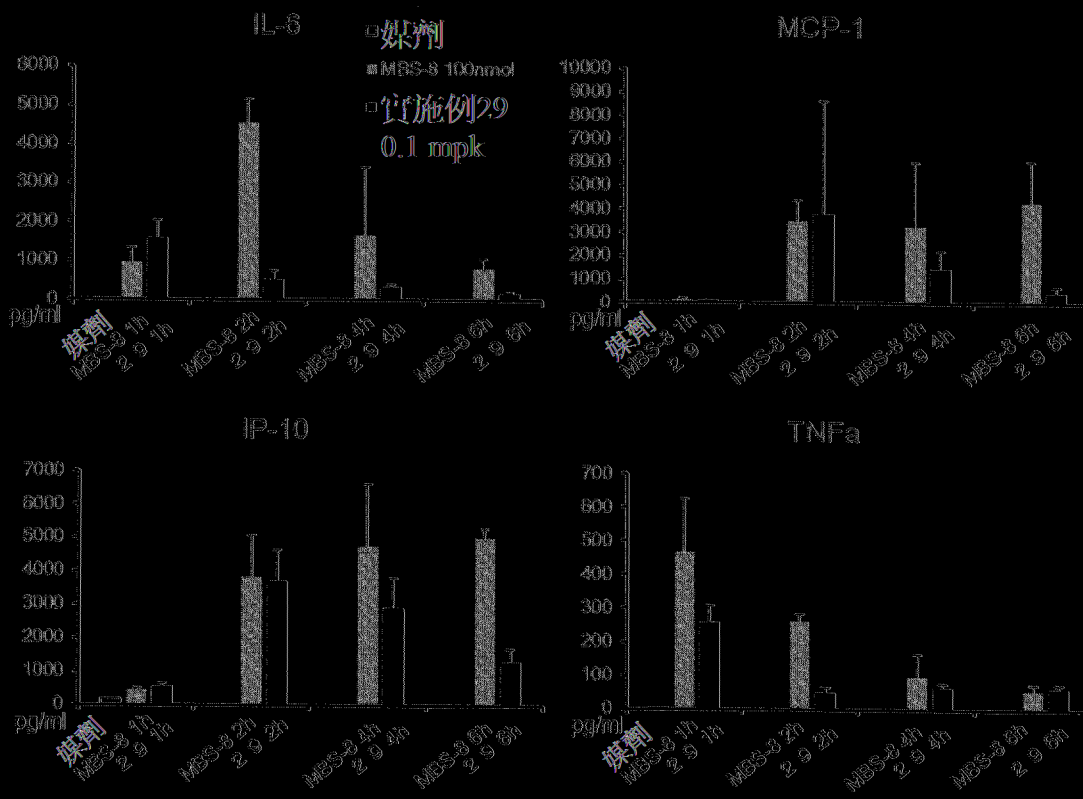


|(圖29)|

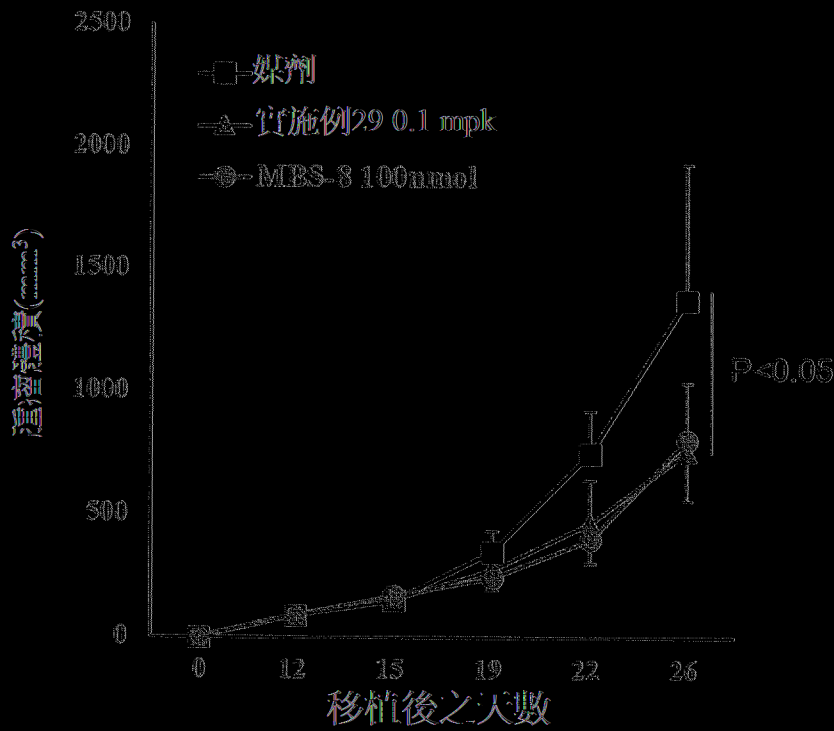


|(圖30)|

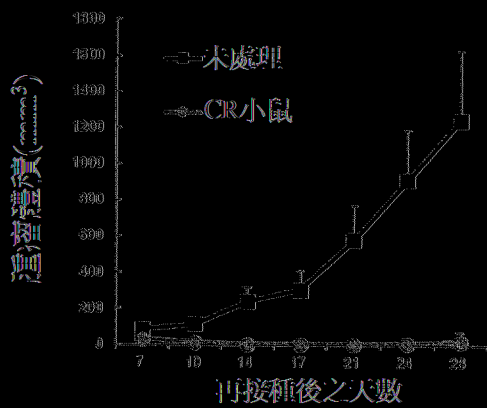
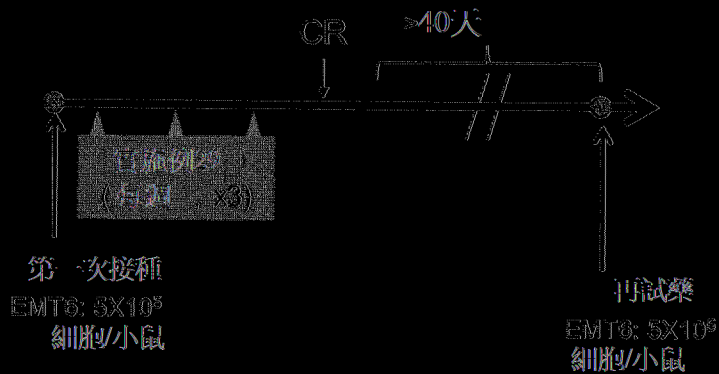




(圖33)



(圖34)



(圖35)