(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-533961
(P2023-533961A)
(43)公表日　令和5年8月7日(2023.8.7)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	105C	4C065
A61K 47/55 (2017.01)		C07D	471/04	CSP	4C072
A61K 47/54 (2017.01)		A61K	47/55		4C076
A61K 31/4745(2006.01)		A61K	47/54		4C086
A61P 29/00 (2006.01)		A61K	31/4745		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全139頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-500997(P2023-500997)
(86)(22)出願日　令和3年7月7日(2021.7.7)
(85)翻訳文提出日　令和5年2月27日(2023.2.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/040736
(87)国際公開番号　WO2022/011043
(87)国際公開日　令和4年1月13日(2022.1.13)
(31)優先権主張番号　63/049,556
(32)優先日　令和2年7月8日(2020.7.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　598063203
パーデュー・リサーチ・ファウンデーション
ＰＵＲＤＵＥ ＲＥＳＥＡＲＣＨ ＦＯＵＮＤＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国 ４７９０６ インディアナ州， ウェスト ラファイエット，スィート ２５００，ファウンドリー ドライブ １０１
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100110663
弁理士　杉山 共永

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　線維性疾患およびがんを処置するための化合物、組成物、および方法

(57)【要約】
Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト、例えば、ＴＬＲ７およびＴＬＲ７／８アゴニスト、およびそれらの葉酸またはプテロイルアミノ酸コンジュゲートを含む化合物、ならびにがんまたは線維性疾患もしくは障害を処置するためのその使用；ならびに葉酸受容体の標的化リガンドとＴＬＲ７およびＴＬＲ７／８アゴニストを含むコンジュゲートを調製する方法。

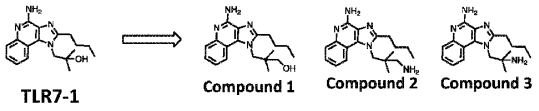
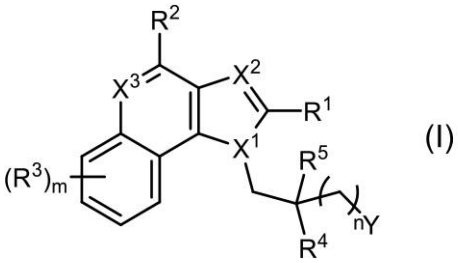


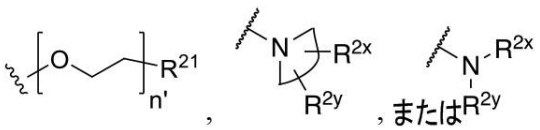
FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）によって表される化合物：
【化１】

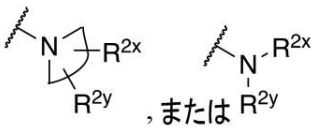


(I)

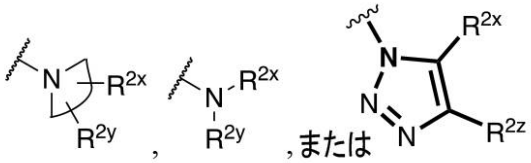
またはその薬学的に許容される塩（式Ｉ中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、
【化２】



であり；
R^2は、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、Ｎ$_3$、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、
【化３】



であり；
Ｙは、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、－Ｏ－Ｒ^{2x}、－ＳＯ－Ｒ^{2x}、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｎ$_3$、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＳＨ、－ＣＯＲ^{2x}、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、
【化４】



であり、
R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＣＨ$_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；
各R^{2z}は、－ＮＨ$_2$、－ＮＲ^{2q}Ｒ$^{2q'}$、－Ｏ－Ｒ^{2q}、－ＳＯ－Ｒ^{2q}、および－ＣＯＲ^{2q}からなる群から独立して選択され；

各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはＨであり、

【化５】



は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；

R^{21}はＨまたはアルキルであり；

ｎ’は０～３０であり；

式Ｉ中、X^1、X^2、X^3の各々は、独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；

ｎは０～３０であり；

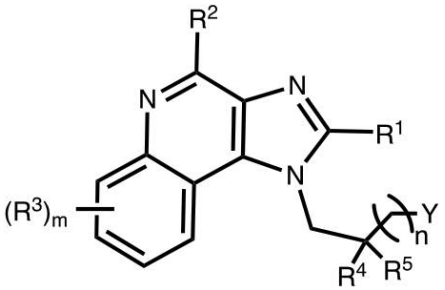
ｍは０～４であり；

ｎが０である場合、ＹはＨでも、－ＯＨでも、－Ｏ－R^{2x}でもない）。

【請求項２】

式（ＩＡ）によって表される化合物：

【化６】



式(IA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1は、場合により置換されたC_3～C_8アルキルであり；

R^2は、Ｈ、－OR^z、－$SO_2N(R^z)_2$、－$NR^{2x}R^{2y}$、またはN_3であり；

Ｙは、Ｈ、－OR^z、－$NR^{2x}R^{2y}$、－SR^z、－SOR^z、－SO_3R^z、－N_3、－COR^z、－$COOR^z$、－$CON(R^z)_2$、－$COSR^z$、－$SO_2N(R^z)_2$、または－$CON(R^z)_2$であり、

R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、－$N(R^z)_2$、－$CON(R^z)_2$、－$C(R^z)_2$－$N(R^z)_2$、－ＣＳ－$N(R^z)_2$、もしくは場合により置換されたアルキルであり、各R^zは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか、または

R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキルを形成し；

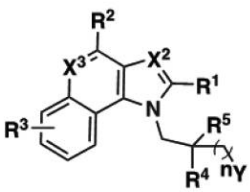
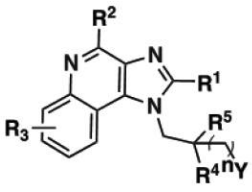
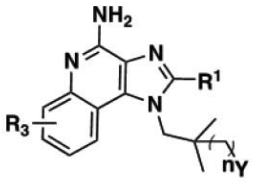
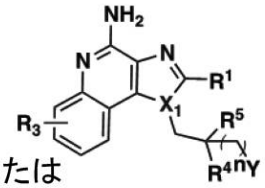
各R^3は、独立して、ハロゲン、－N_3、－ＣＮ、－NO_2、－COR^z、－$COOR^z$、－$CON(R^z)_2$、－$COSR^z$、－$SO_2N(R^z)_2$、または－$CON(R^z)_2$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、前記アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；

R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、前記アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；

ｎは１～６であり；

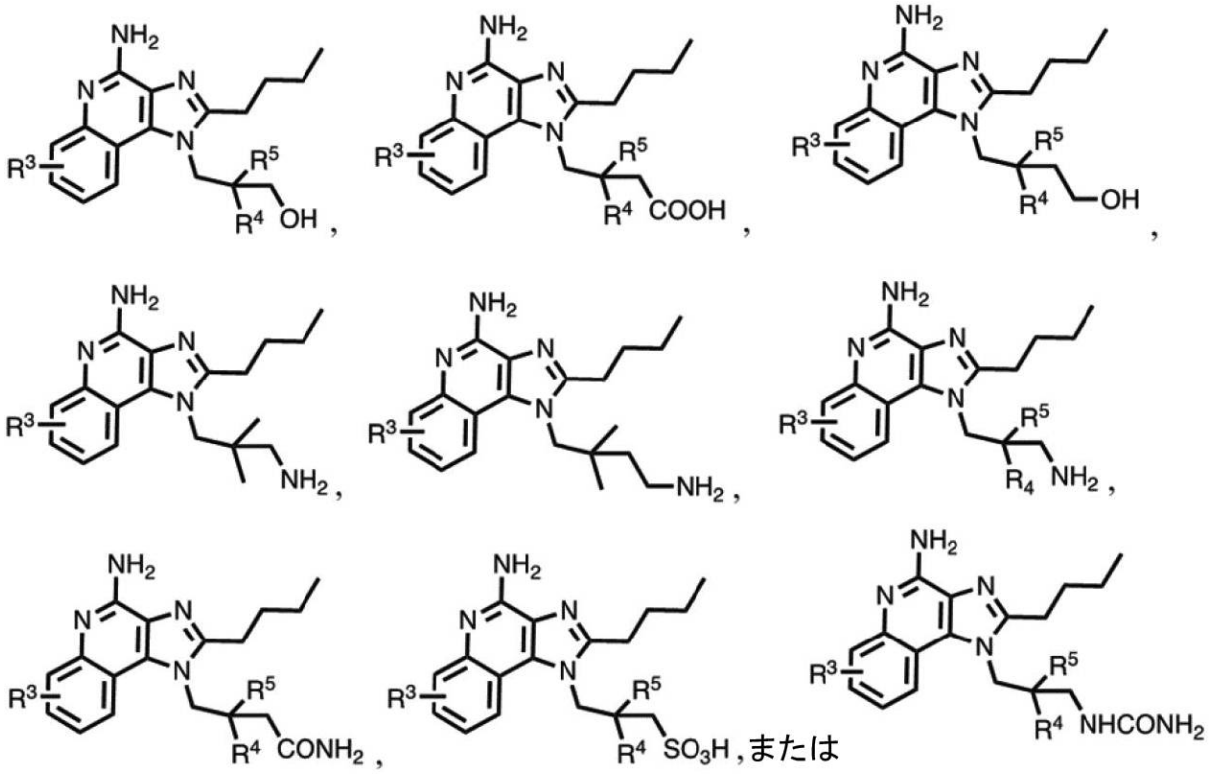
ｍは０～４である）。

【請求項３】
Ｒ^{1}が場合により置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１および２に記載の化合物。
【請求項４】
Ｒ^{1}が場合により置換された非環状Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１および２に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}が－ＮＲ^{2x}Ｒ^{2y}である、請求項１および２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{2}が－ＮＨ$_{2}$である、請求項１および２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
以下の式：
【化７】


,

,

,または


の１つによって表される、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
ｎが１～３である、請求項１、２、および７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
ｎが１または２である、請求項１、２、および７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
ｎが１である、請求項１、２、および７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
Ｙが、－ＯＨ、ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＯＮＨ$_{2}$、－ＳＨ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ$_{3}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＣＨ$_{3}$、－ＣＯＯＣＨ$_{3}$、または－ＣＯＮＨ$_{2}$である、請求項１、２、および７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
以下の式：

【化８】



の１つによって表される、請求項１または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１３】

Ｒ^{4}およびＲ^{5}が、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルキルである、請求項１、２、７および１２のいずれか一項に記載の化合物。

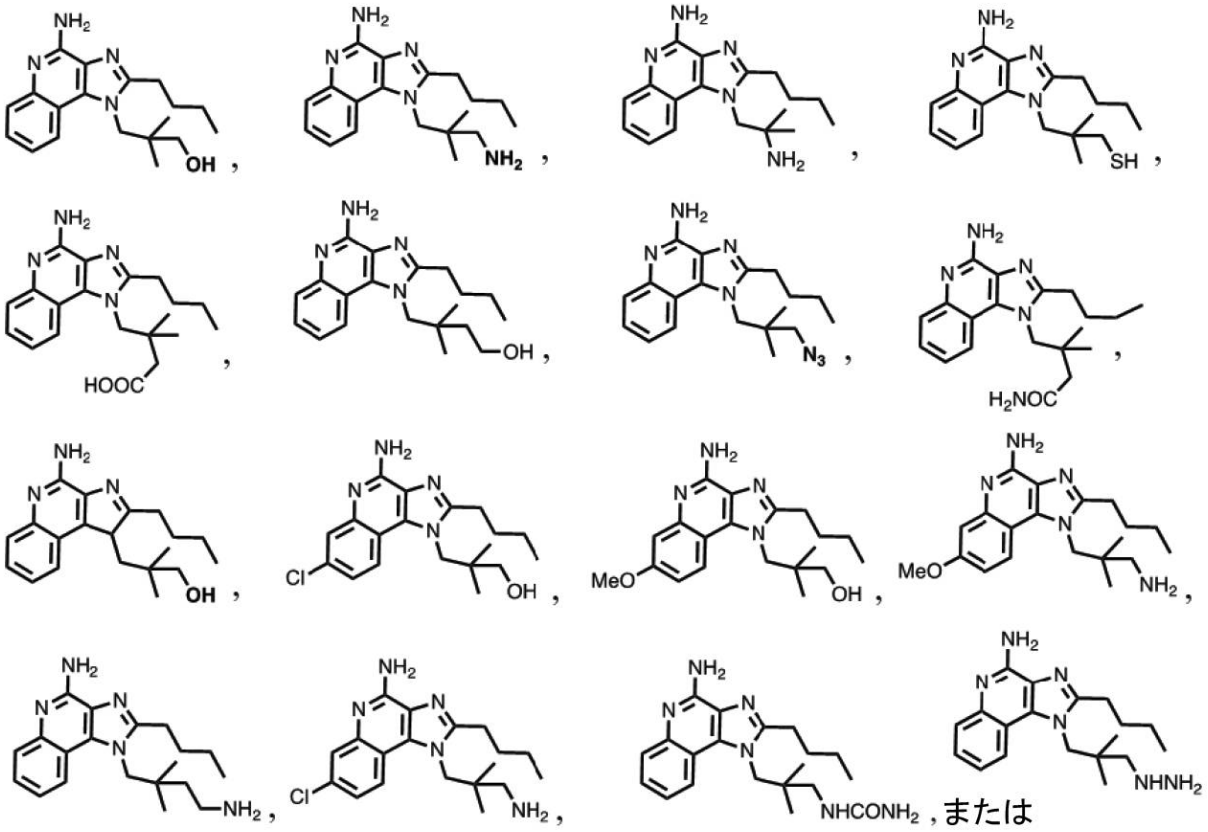
【請求項１４】

Ｒ^{4}およびＲ^{5}がそれぞれメチルである、請求項１、２、７、および１２のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１５】

以下の式：

【化９】

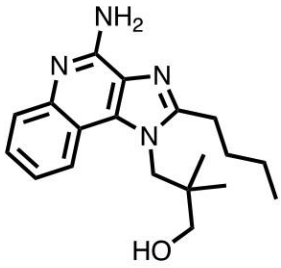


の１つによって表される、請求項１、２、７、および１２のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１６】

式：

【化１０】

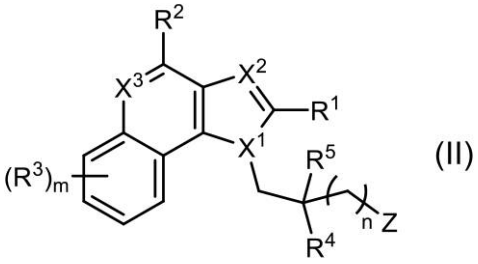


である、請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的な塩。

【請求項１７】

式（ＩＩ）の化合物

【化１１】

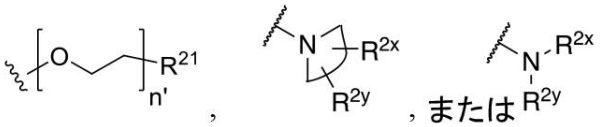


(II)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、

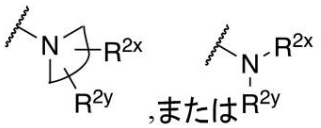
【化１２】



であり；

R^2は、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、Ｎ$_3$、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、

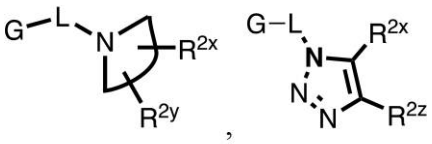
【化１３】



であり；

Ｚは、式Ｇ－Ｌ－、Ｇ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－Ｏ－アルキル－、Ｇ－Ｌ－Ｓ－、Ｇ－ＳＯ$_2$－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＲ^{a}Ｒ^b－、Ｇ－Ｌ－Ｓ（Ｏ）$_x$－アルキル－、Ｇ－Ｌ－ＣＯ－、Ｇ－Ｌ－アリール－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ、Ｇ－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－アルキル－、Ｇ－Ｌ－ＳＯ$_2$－、

【化１４】



の基であり、

Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；

R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、Ｈ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{c}であり、R^cは、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり；

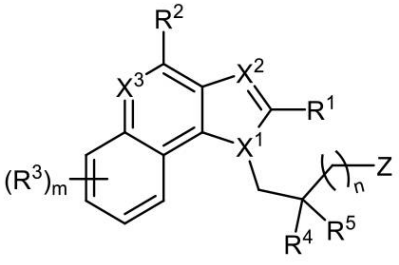
ｘは０～３であり；

R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＣＨ$_3$、アルキル、アルケニル、

アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；
各R^{2z}は、$-NH_2$、$-NR^{2q}R^{2q'}$、$-O-R^{2q}$、$-SO-R^{2q}$、および$-COR^{2q}$からなる群から独立して選択され；
各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはHであり、
【化１５】



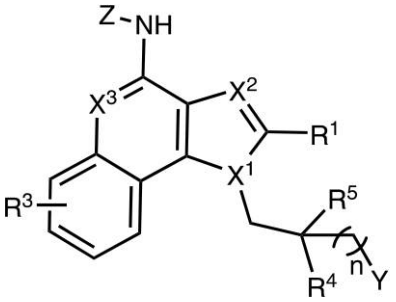
は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；
R^{21}はHまたはアルキルであり；
ｎ’は０～３０であり；
式ＩＩ中、
X^1、X^2、およびX^3は、それぞれ独立して、CR^qまたはＮであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり、
ｎは０～３０であり、ｍは０～４であり；
ｎが０である場合、Ｚは酸素原子によって式（ＩＩ）に結合していない）。
【請求項１８】
式（ＩＩＡ）の化合物
【化１６】



式 (IIA)

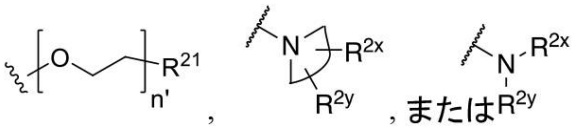
またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1は、場合により置換されたアルキルであり；
R^2は、Ｈ、$-OR^z$、$-SO_2N(R^z)_2$、$-NR^{2x}R^{2y}$、またはN_3であり、
R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、$-N(R^z)_2$、$-CON(R^z)_2$、$-C(R^z)_2-N(R^z)_2$、$-CS-N(R^z)_2$、もしくは例えば場合により置換されたアルキルであり、各R^zは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキルを形成し；
各R^3は、独立して、ハロゲン、$-N_3$、$-CN$、$-NO_2$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり、前記アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、前記アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
X^1、X^2、およびX^3の各々は、独立して、CR^qまたはＮであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ＺはＬ－Ｇであり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；

ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）。
【請求項１９】
式（ＩＩＩ）によって表される化合物
【化１７】

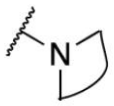


(III)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯR^{2x}、
【化１８】

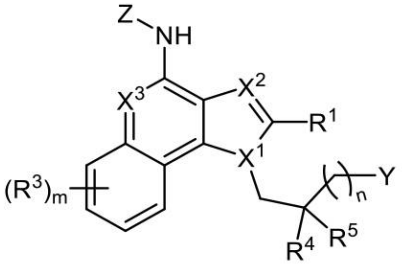


であり、R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－CH_2－ＯＨ、－NH_2、－CH_2－NH_2、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－$COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、各R^{2z}は、－NH_2、－$NR^{2q}R^{2q'}$、－Ｏ－R^{2q}、－ＳＯ－R^{2q}、および－ＣＯR^{2q}からなる群から独立して選択され、各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはＨであり、
【化１９】



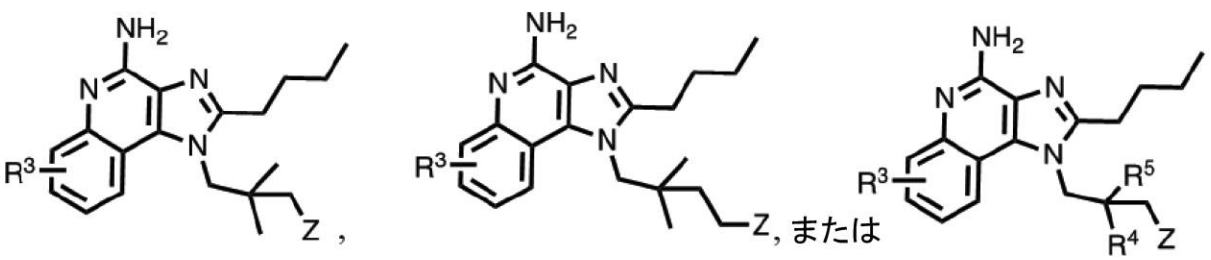
は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、R^{21}はＨまたはアルキルであり、ｎ’は０～３０であり；
Ｚは、式Ｇ－Ｌ－、Ｇ－Ｌ－ＣＯ－、Ｇ－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－アルキル－の基であり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
X^1、X^2、およびX^3は、それぞれ独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ｎは０～３０であり；
ｍは０～４である）。
【請求項２０】
式（ＩＩＩＡ）によって表される化合物

【化２０】



式 (IIIA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
Ｒ^{1}は、場合により置換されたアルキルであり；
Ｙは、Ｈ、－ＯＲ^{z}、－ＮＲ^{2x}Ｒ^{2y}、－ＳＲ^{z}、－ＳＯＲ^{z}、－ＳＯ$_{3}$Ｒ^{z}、－Ｎ$_{3}$、－ＣＯＲ^{z}、－ＣＯＯＲ^{z}、－ＣＯＮＲ$^{z}{}_{2}$、－ＣＯＳＲ^{z}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、または－ＣＯＮ（Ｒ^{z}）$_{2}$であり、
Ｒ^{2x}およびＲ^{2y}は、それぞれ独立して、水素、－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－ＣＯＮ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－Ｃ（Ｒ^{z}）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－ＣＳ－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、もしくは場合により置換されたアルキルであり、各Ｒ^{z}は、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか、または
Ｒ^{2x}およびＲ^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキルを形成し；
各Ｒ^{3}は、独立して、ハロゲン、－Ｎ$_{3}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、またはチオールであり、前記アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、前記アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
各Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ＺはＬ－Ｇであり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）。
【請求項２１】
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}がそれぞれＮである、請求項１、２、７、および１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
ｎが１である、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
式：
【化２１】

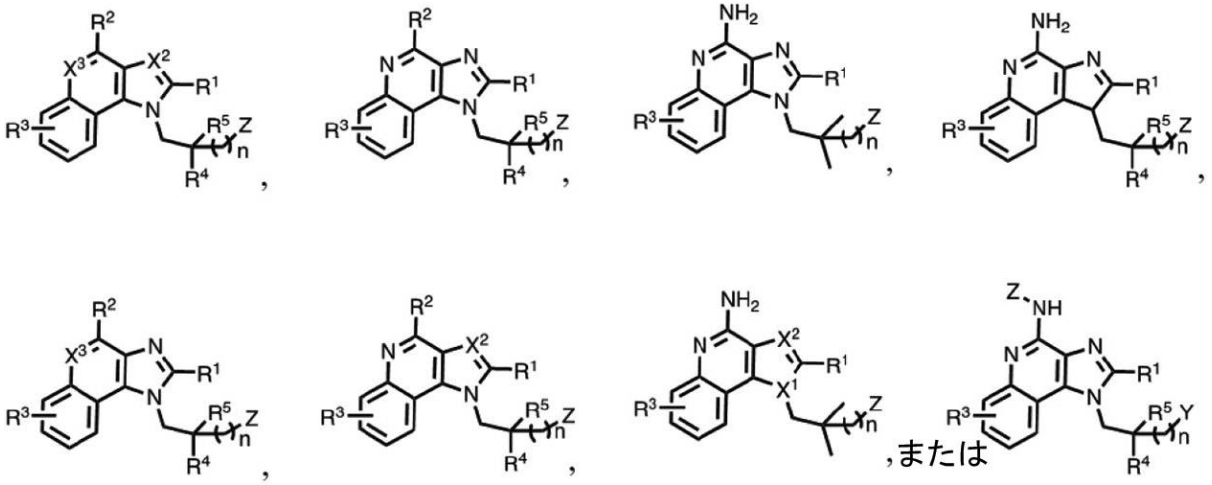


の１つによって表される、請求項１７または１８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２４】

式：

【化２２】



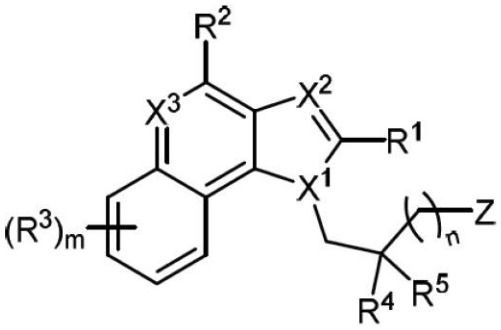
,または

の１つによって表される、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

式（ＩＩＡ）の化合物

【化２３】



式 (IIA)

（式中、

R^1は、１～３つの置換基で場合により置換されたC_1～C_6アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたはC_1～C_6アルコキシであり；

R^2は－$NR^{2x}R^{2y}$であり、R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素またはC_1～C_6アルキルであり；

各R^3は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり；

R^4およびR^5は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルキルであり；

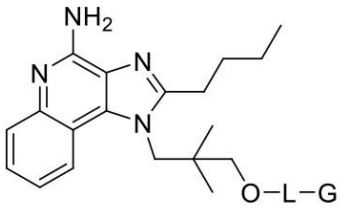
各X^1、X^2、およびX^3はＮであり；

ＺはＧ－Ｌ－またはＧ－Ｌ－Ｏ－であり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；

ｎは１であり；

ｍは０～４である）

である、請求項１８に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
Ｒ^{1}がＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである、請求項１７、１８、または２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
Ｒ^{2}が－ＮＨ$_{2}$である、請求項１７、１８、または２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
ｍが０である、請求項１７、１８、または２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｒ^{1}がＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり；
Ｒ^{2}が－ＮＨ$_{2}$であり；
ｎが１であり；
ｍが０である、
請求項１７、１８、または２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
式（ＩＩＢ）の化合物
【化２４】



式 (IIB)

である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項３１】
Ｌが切断可能リンカーである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
Ｌが加水分解性リンカーである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
Ｌが場合により置換されたヘテロアルキルを含む、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
前記場合により置換されたヘテロアルキルが、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されている、請求項３３に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含む、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
Ｌが、酵素反応、活性酸素種（ＲＯＳ）、または還元条件によって切断され得る放出性リンカーである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物

。

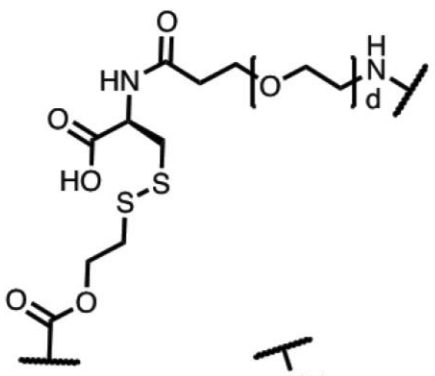
【請求項３８】

Ｌが、式：－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{6}Ｒ^7－Ｓ－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＯ－（式中、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立して、水素（Ｈ）、アルキル、またはヘテロアルキルである）を有する、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

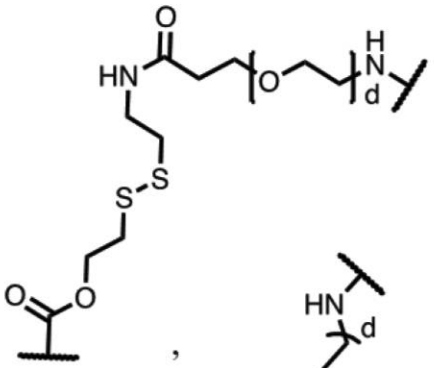
【請求項３９】

Ｌが、式：

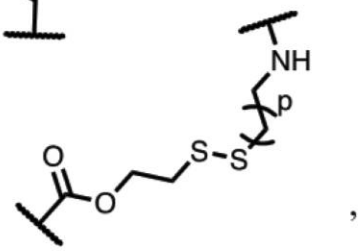
【化２５】



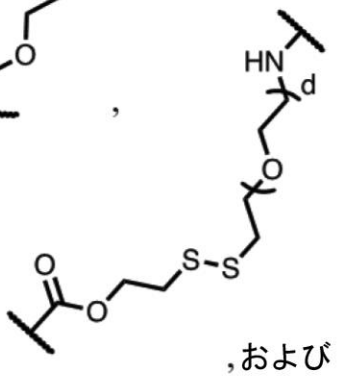
,



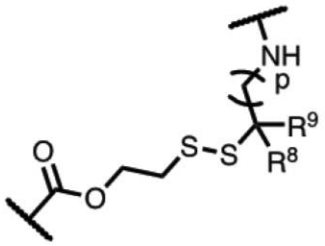
,



,



,および



（式中、

ｐは０～３０の整数であり；

ｄは１～４０の整数であり；

Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それぞれ独立して、水素、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）

の基であるか、または該基を含む、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４０】

Ｌが非放出性リンカーである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４１】

Ｌが非加水分解性リンカーである、請求項１７から２０および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４２】

Ｌが１つまたは複数のリンカー部分を含み、各１つまたは複数のリンカー部分が、アルキレン、ヘテロアルキレン、－Ｏ－アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、ＰＥＧ、カルボキシレート、カーボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４３】

Ｌがアルキルエーテルであるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４４】

Ｌがアミドであるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４５】

Ｌがペプチドもしくはペプチドグリカンであるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４６】

Ｌがアミノ酸であるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４７】

ＬがＰＥＧであるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

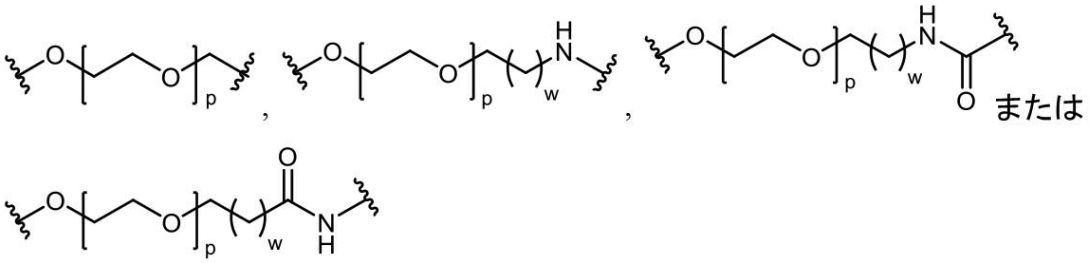
【請求項４８】

Ｌが多糖であるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項４９】

Ｌが、構造：

【化２６】



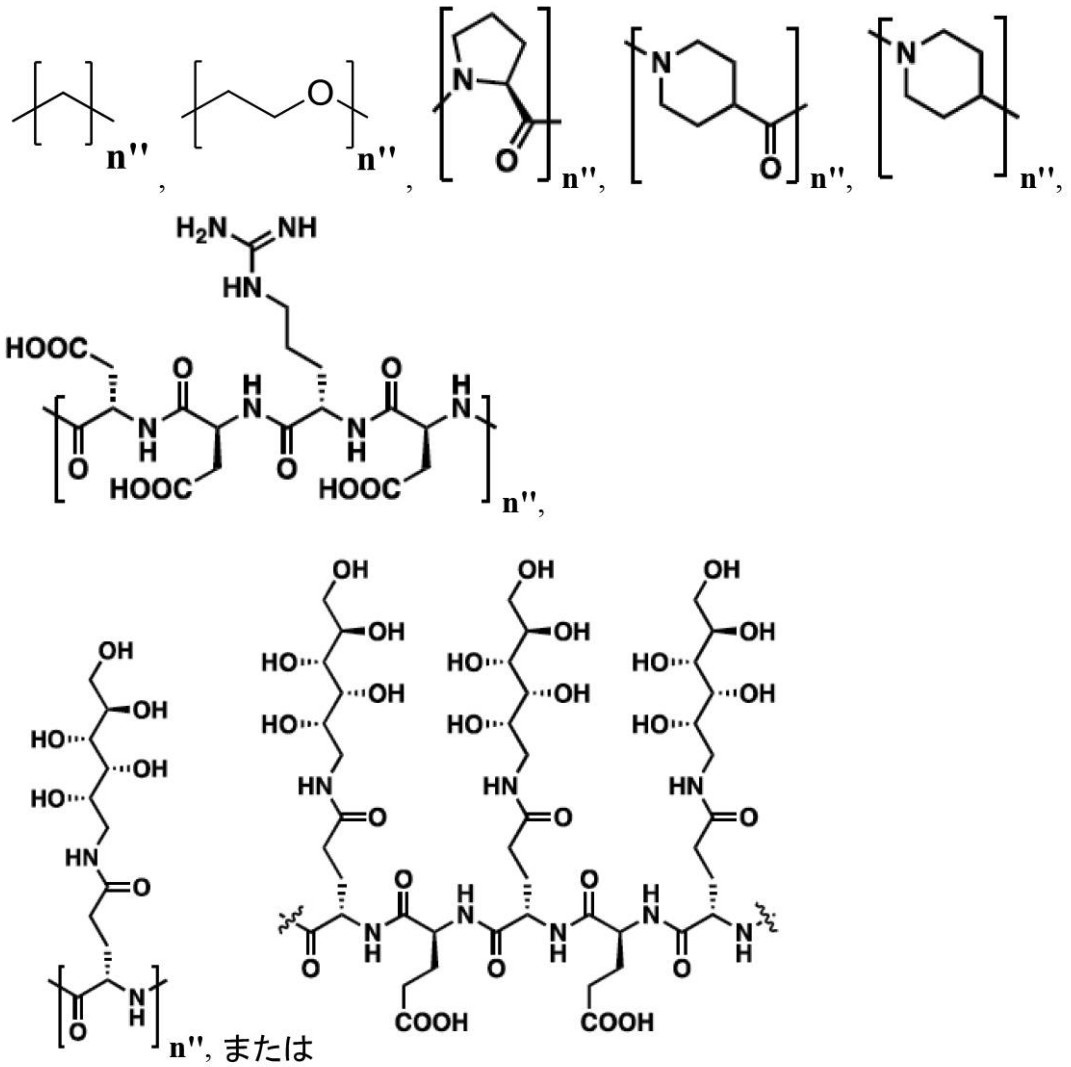
（式中、ｗは０～５であり、ｐは１～３０である）

によって表される基であるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５０】

Ｌが、

【化２７】



（式中、ｎ’’は０～３０である）
からなる群から選択されるリンカー部分であるか、またはこれを含む、請求項１７から２０のいずれか一項に記載の化合物。

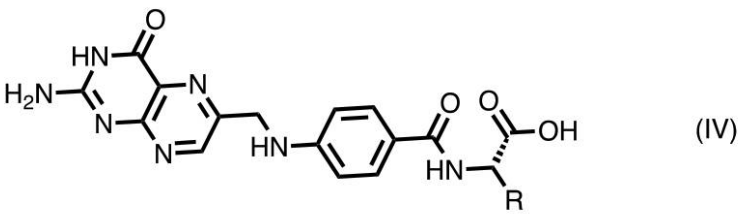
【請求項５１】

Ｌが二価リンカーである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５２】

Ｇが、式（ＩＶ）の基：

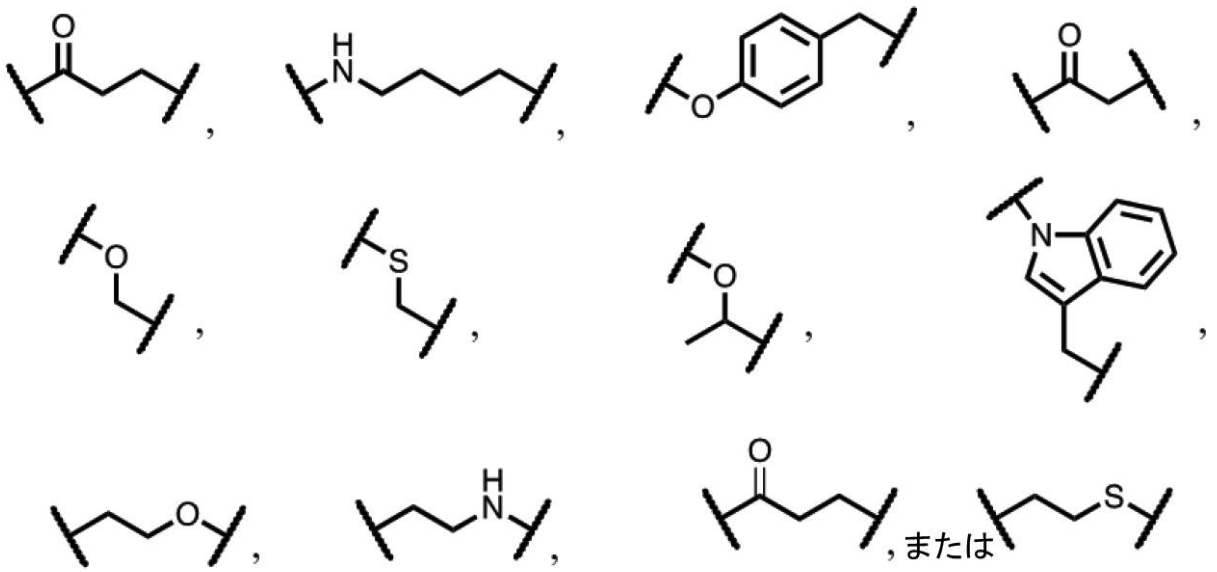
【化２８】



(IV)

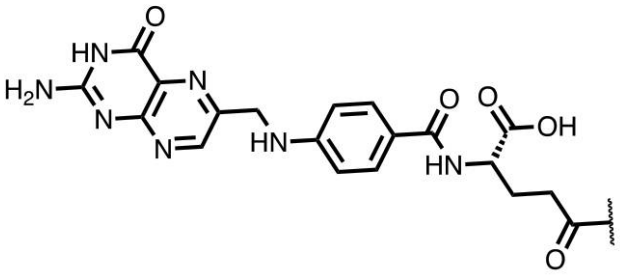
（式中、Ｒは以下：

【化２９】



または天然に存在するかもしくは非天然のアミノ酸またはその誘導体もしくは断片のいずれかであるか、またはこれを含む）
であるか、または該基を含む、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

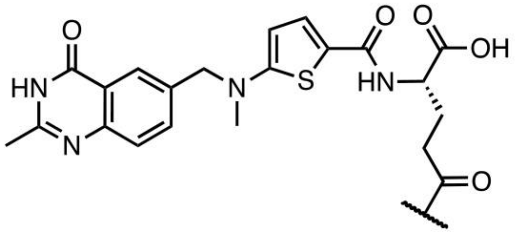
【請求項５３】
Ｇが、式（Ｖ）の構造：
【化３０】



式 (V)

を有するラジカルである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

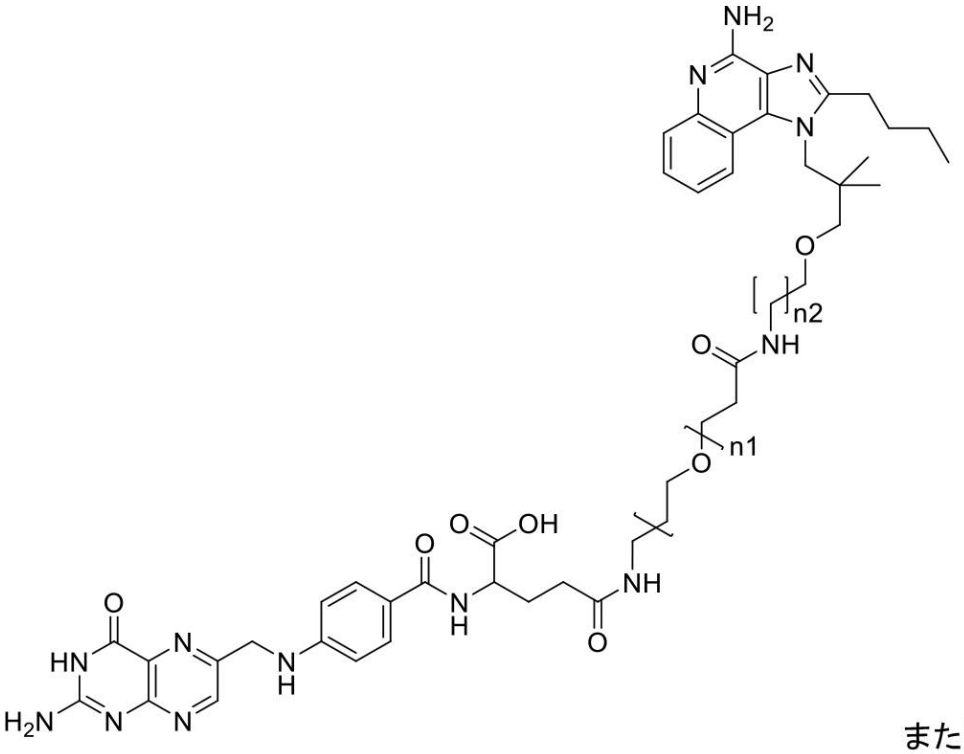
【請求項５４】
Ｇが、式（ＶＩ）の構造：
【化３１】



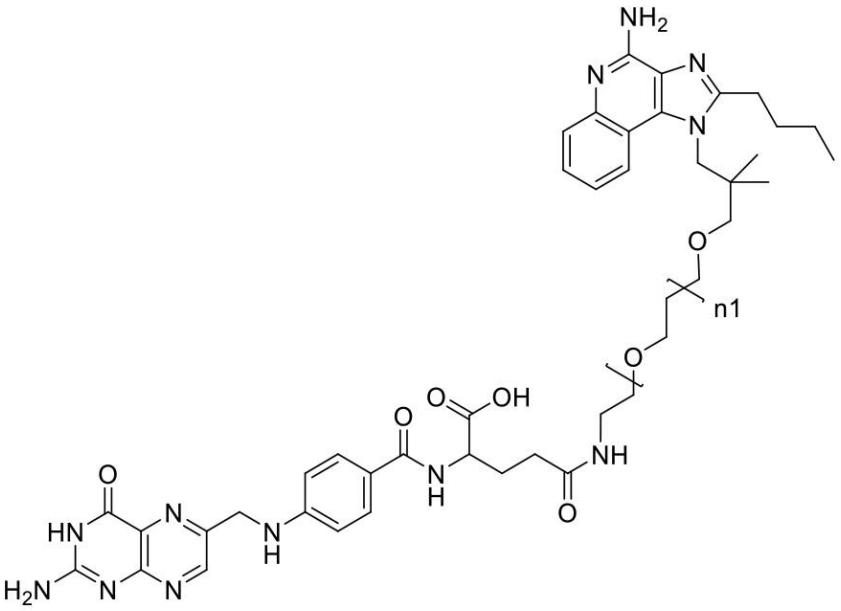
式 VI

を有するラジカルである、請求項１７から２０、２５、および３０のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５５】
以下の構造：
【化３２】

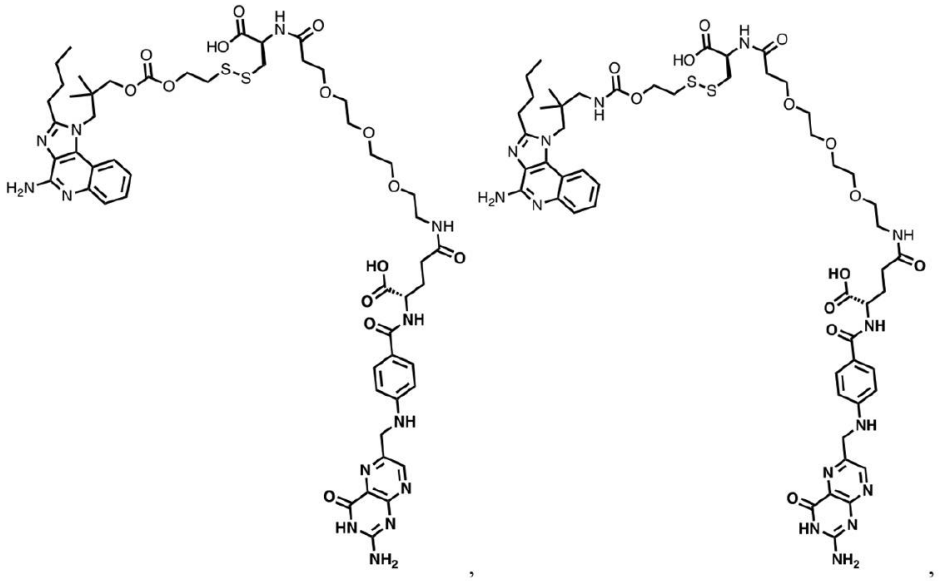


または



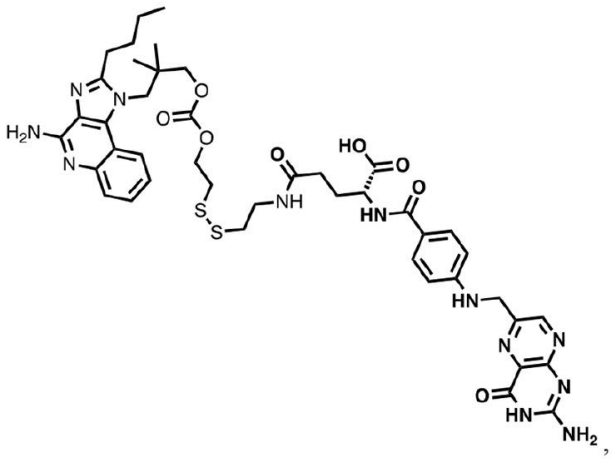
の１つによって表される、請求項１７に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩（式中、ｎ１は０～１０であり、ｎ２は０～１０である）。
【請求項５６】
以下の構造：

【化３３－１】

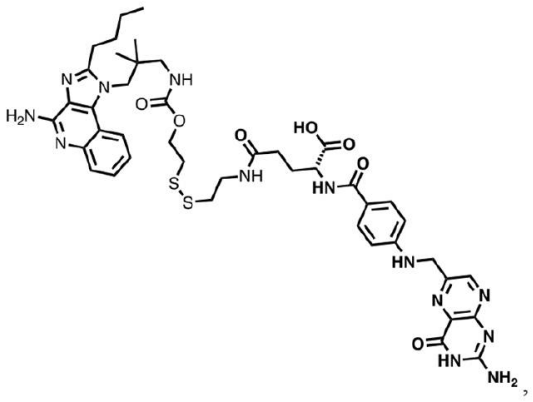


,

,

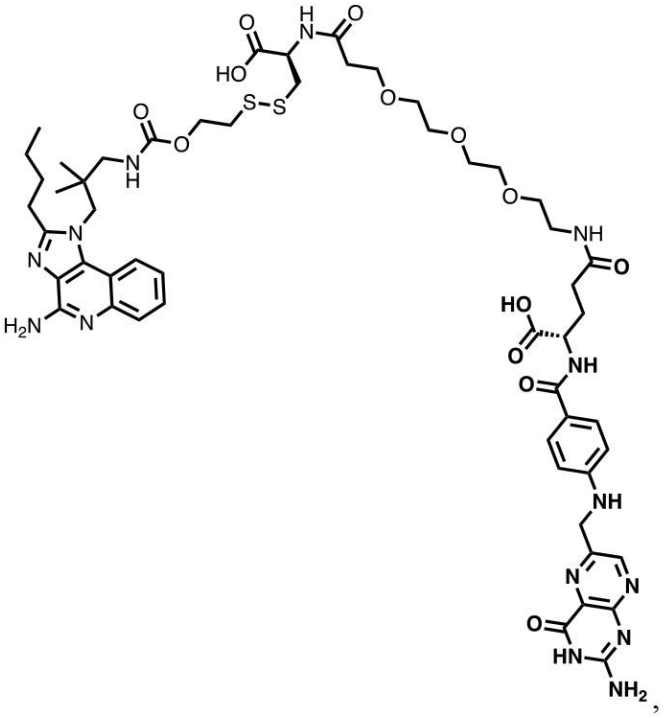


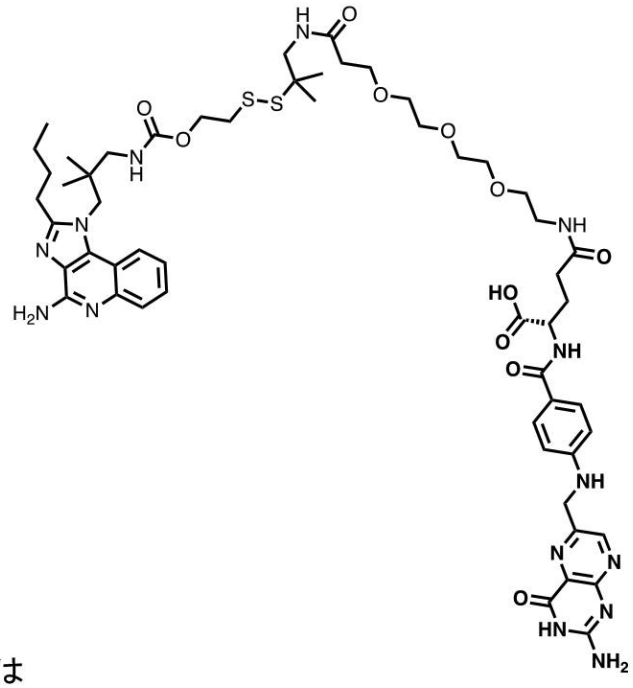
,



,

【化３３－２】





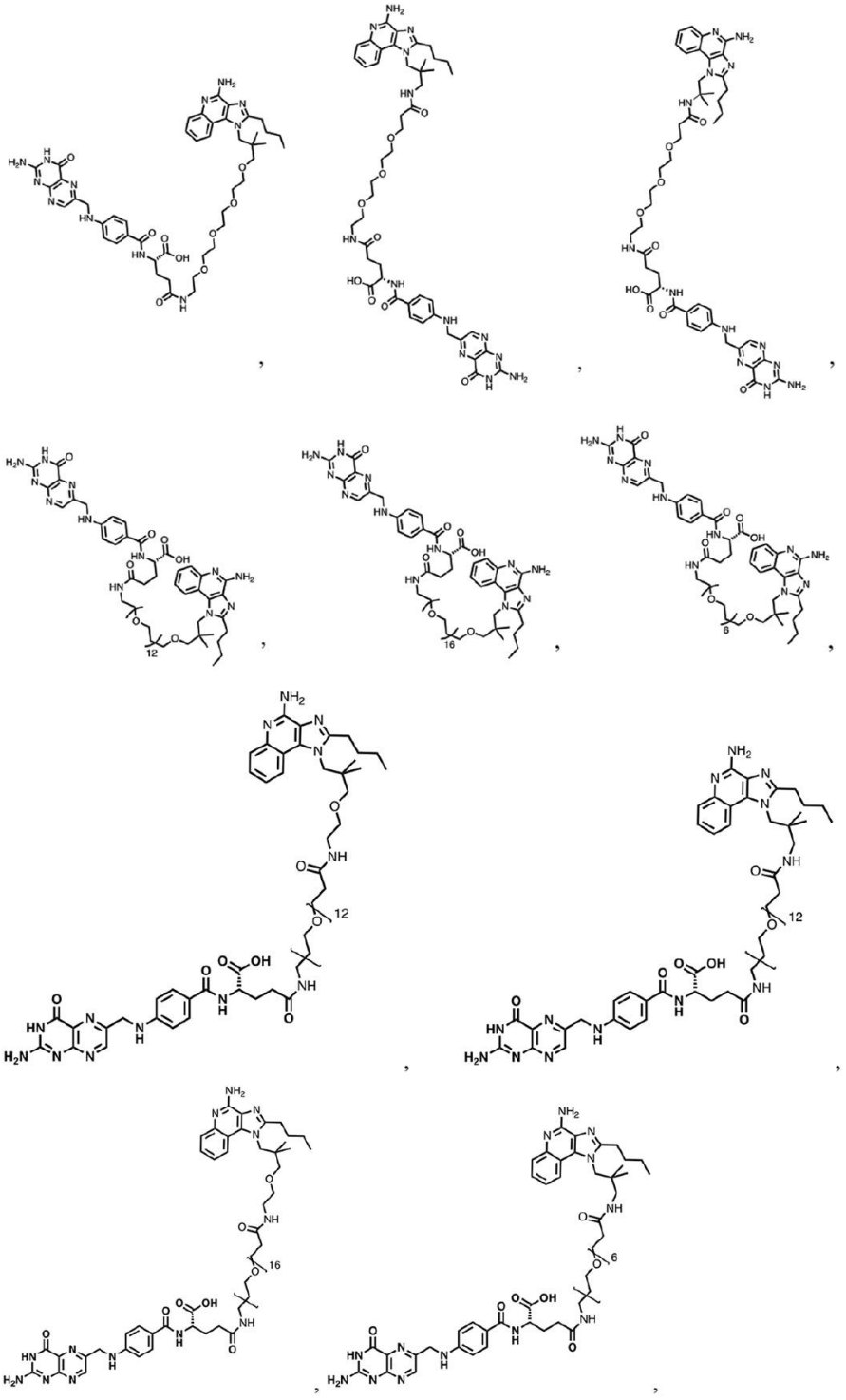
または

の１つによって表される、請求項１７に記載の化合物。

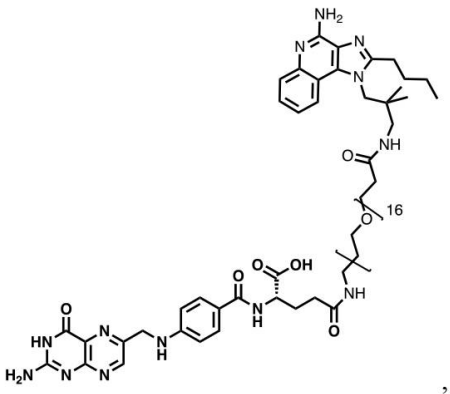
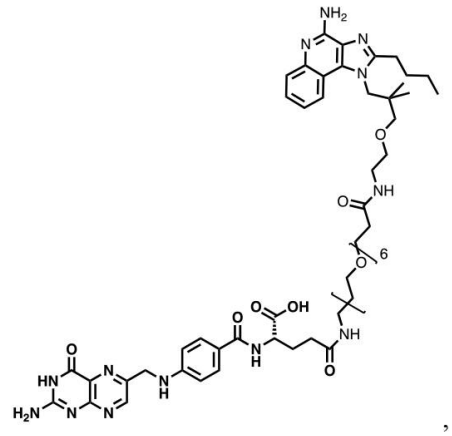
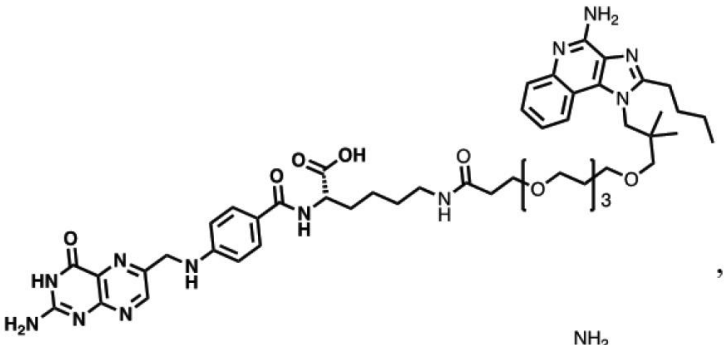
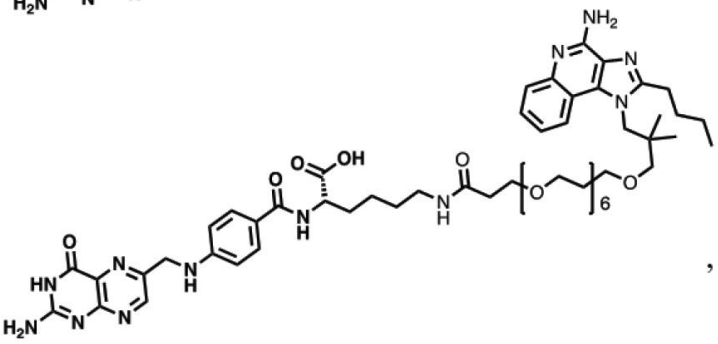
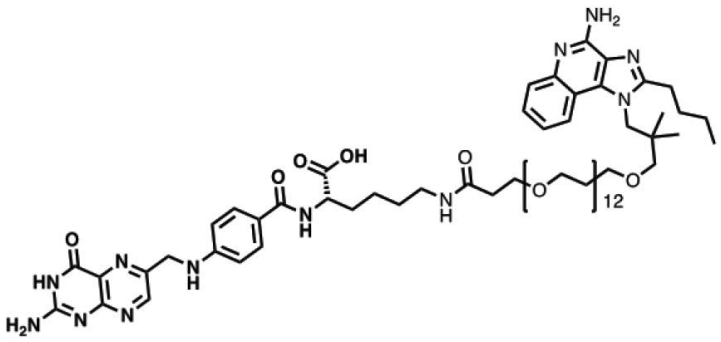
【請求項５７】

以下の構造：

【化３４－１】



【化３４－２】

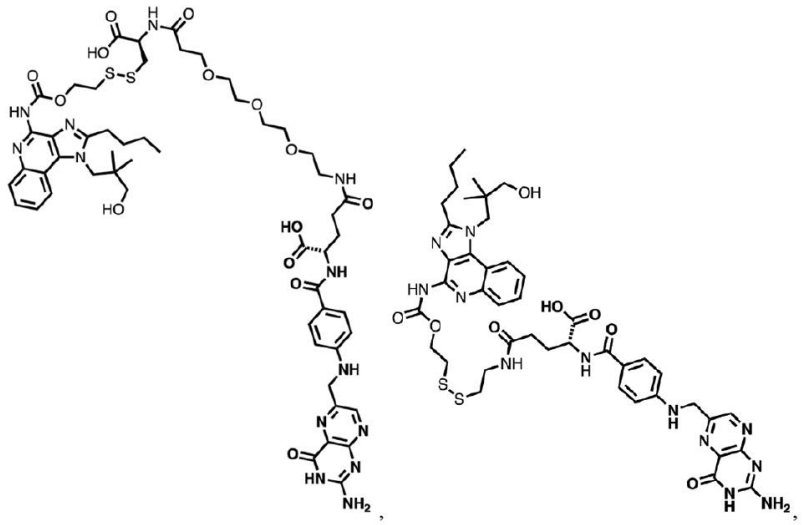

,

,

,

,または


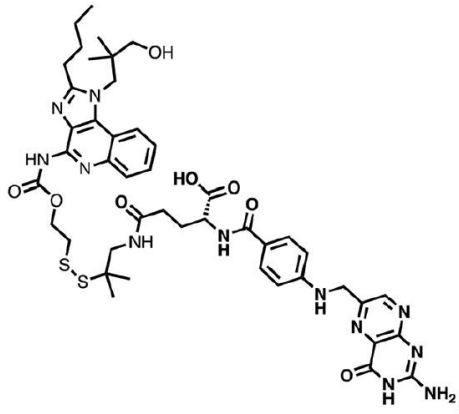
の１つによって表される、請求項１、２、７、１７から２０、２５、３０、５５、および５６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項５８】

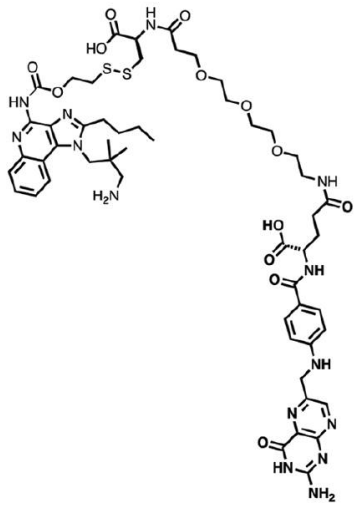
以下の構造：

【化３５】





, または



の１つによって表される、請求項１９に記載の化合物。

【請求項５９】

請求項１から５８のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項６０】

治療有効量の１つまたは複数の請求項１から５８のいずれか一項に記載の化合物と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項６１】

それを必要とする個体におけるがんまたは線維性疾患もしくは障害を処置する方法であ

って、治療有効量の１つまたは複数の請求項１から６０のいずれか一項に記載の化合物または組成物を前記個体に投与するステップを含む方法。
【請求項６２】
がんを処置するためのものである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記がんが、肺がんおよび乳がんからなる群から選択される、請求項６２に記載の方法。
【請求項６４】
線維性疾患または障害を処置するためのものである、請求項６１に記載の方法。
【請求項６５】
それを必要とする個体における線維性疾患もしくは障害またはがんを処置する方法であって、Ｍ２様表現型に偏ったマクロファージの集団をＭ１様表現型に転換するのに有効な量の１つまたは複数の請求項１から６０のいずれか一項に記載の化合物または組成物を前記個体に投与するステップを含み、前記マクロファージの集団は、前記個体内の標的化位置に存在し、前記Ｍ２様表現型は抗炎症性／線維化促進性状態に関連しており、前記Ｍ１様表現型は炎症促進性／抗線維化状態に関連している、方法。
【請求項６６】
がんを処置するためのものである、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記個体内の前記標的化位置が腫瘍微小環境である、請求項６６に記載の方法。
【請求項６８】
線維性疾患または障害を処置するためのものである、請求項６５に記載の方法。
【請求項６９】
前記１つまたは複数の化合物の投与が、前記個体において不要な炎症を誘発しない、請求項６１から６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
第２の治療薬を投与するステップをさらに含む、請求項６１から６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
線維性疾患または障害を処置するためのものであって、前記第２の治療薬が抗炎症薬である、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
がんを処置するためのものであって、前記第２の治療薬が化学療法薬または放射線療法である、請求項７０に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
優先権
本出願は、２０２０年７月８日に出願された、米国仮特許出願第６３／０４９，５５６号明細書の優先権の利益に関し、これを主張する。上記出願の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
本開示は、例えば、がん、線維症、および他の疾患状態を含む様々な疾患を処置するための化合物、組成物および方法に関する。一部の実施形態では、本開示は、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト、例えばＴＬＲ－７／８アゴニストおよびその葉酸またはプテロイルアミノ酸コンジュゲート、ならびにがんおよび炎症性疾患（例えば、線維性疾患）を処置するためのその使用に関する。一部の実施形態では、本開示はさらに、一般的に、葉酸受容体の標的化リガンドとＴＬＲ７／８アゴニストとを含むコンジュゲートを調製する方法に関する。
【背景技術】

【０００３】
マクロファージは、自然免疫の重要な細胞成分である。Ｍ１型マクロファージは炎症促進性であるが、Ｍ２型マクロファージは抗炎症性細胞である。Ｍ１様およびＭ２様マクロファージの過剰刺激は、いくつかの疾患、例えば、線維症、炎症性疾患およびがんに関連付けられている。がんにおいては、Ｍ２表現型を有する腫瘍関連マクロファージ（ＴＡＭ）が、腫瘍微小環境（ＴＭＥ）において最も顕著な細胞となる。ＴＡＭ浸潤の増加は、多くのがんにおいて予後不良に関連付けられている。ＴＭＥ内では、ＴＡＭが免疫抑制機能に寄与する。線維性疾患においては、活性化Ｍ２様マクロファージが、筋線維芽細胞にコラーゲンおよびフィブロネクチンを含む細胞外マトリックスタンパク質の産生を誘発する線維化促進性サイトカイン（profibrotic cytokine）を産生する。これらの免疫抑制表現型をより炎症促進性の表現型に再プログラムすることによって、このような疾患に対する有効な処置がもたらされ得る。
【０００４】
Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）は、病原体を認識することができ、免疫細胞で有意に発現される。ＴＬＲ－７／８を標的化する合成低分子アゴニストは、強力な免疫賦活薬として機能することが知られている。しかしながら、非標的化形態のこのようなＴＬＲ－７／８アゴニストの全身投与は、用量制限毒性で妨害される可能性があり、ヒトにおいて毒性サイトカイン症候群を引き起こすおそれがある。したがって、このような薬物の多くは局所施用される。
【発明の概要】
【０００５】
ある特定の実施形態では、例えば治療方法に使用するための、化合物および組成物が本明細書で提供される。一部の例では、化合物および組成物が、処置、例えばがんおよび／または線維症の処置の方法に使用される。一部の実施形態では、化合物がＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）７および／または８アゴニストである。ある特定の実施形態では、化合物が、単独でまたは標的化剤と合わせて使用される。
【０００６】
本明細書で提供される化合物は、第１のラジカルを含むことができる。第１のラジカルは、（例えば、直接またはリンカーを介して）第２のラジカルに連結され得る。第２のラジカルは、細胞のパターン認識受容体（例えば、免疫細胞受容体、例えば葉酸受容体、例えば葉酸受容体ベータ（ＦＲ－β））を標的化する標的化部分であり得る。一部の実施形態では、標的化リガンドが、葉酸受容体結合リガンド、例えば葉酸またはその機能的断片もしくは類似体、例えばプテロイルアミノ酸（例えば、アミノ酸または２つ以上のアミノ酸を含むペプチドに連結したプテロイル）を含む。
【０００７】
一部の例では、例えば化合物が（例えば、強力な）ＴＬＲ７／８アゴニストである場合、非コンジュゲート化合物が、全身送達された場合に、極めて毒性であり得る。このような化合物に関連する全身毒性を低減および／または排除することが望ましい。化合物のコンジュゲートラジカルは、化合物の遊離形態と比較して低下した毒性を有し得る（例えば、少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも５０％、少なくとも７５％、または少なくとも９０％低下）。さらに、一部の例では、化合物（コンジュゲート）が、化合物の遊離形態と比較して同等のまたは低い濃度で効果的であり得る（例えば、遊離形態の１２０％以下、１００％以下、８０％以下、６０％以下、または４０％以下のＥＤ５０濃度を有する）。
【０００８】
ある特定の実施形態では、化合物が、非放出性結合を介して、例えば非放出性リンカーを介して第２のラジカルに接続された第１のラジカルを含む。コンジュゲート中の化合物またはその類似体の非放出性結合は、化合物に対する全身曝露（例えば、対応する毒性）を低減することができる。
【０００９】

ある特定の実施形態では、第２の（例えば、標的化）ラジカルが、葉酸またはその類似体、機能的断片、もしくは誘導体（例えば、プテロイルアミノ酸）である。一部の例では、このようなリガンドが、細胞のパターン認識受容体、例えばＦＲ－βを標的化するのに有用である。一部の例では、ＦＲ－βが活性化骨髄系細胞で過剰発現されているが、健康な細胞では極めて低レベルで存在する。

【００１０】

一部の実施形態では、本明細書で提供される第１のラジカルが、ＴＬＲ７および／または８（ＴＬＲ７／８）のアゴニスト、例えば強力なアゴニストである。一部の実施形態では、標的化リガンド（例えば、葉酸またはプテロイルアミノ酸）を介したＴＬＲ－７／８アゴニストの送達が、全身サイトカイン放出を緩和するのに有効であることが実証されている。

【００１１】

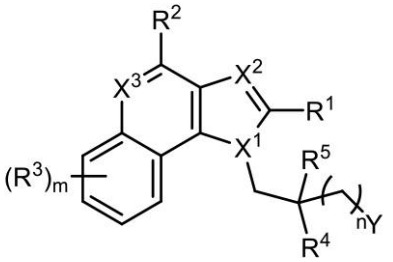
一部の実施形態では、葉酸とコンジュゲートしたＴＬＲ－７／８アゴニストが、病気の細胞型に対する特異性を提供する。一実施形態では、例えば、ＴＬＲ７／８アゴニストに対する全身曝露を制限しながら、葉酸－ＴＬＲ７／８アゴニストコンジュゲートをＦＲ－β＋マクロファージのエンドソーム内に（例えば、特異的に）送達することができる。

【００１２】

一部の例では、ハロゲン化アルキルによる第三級ヒドロキシルの直接アルキル化が、一般に、嵩高いｔｅｒｔ－ブチル基の立体効果により、低い収率および位置異性体生成物で進行する。一部の実施形態では、ラジカル（例えば、ＴＬＲ７アゴニストラジカル）を含む化合物が、より立体障害のある化合物と比較して高い効率で葉酸（ラジカル）にカップリングする。一部の実施形態では、アルキレンスペーサー（例えば、ｎ＞０、例えばｎ＝１～８、例えばｎ＝１、メチレンを形成）が、ｔｅｒｔ－ブチル基とヒドロキシルとの間に位置し（例えば、以下の式Ｉに例示される）、効率的な化学合成を可能にし、高収率で安定なコンジュゲートをもたらす。

【００１３】

【化１】



(I)

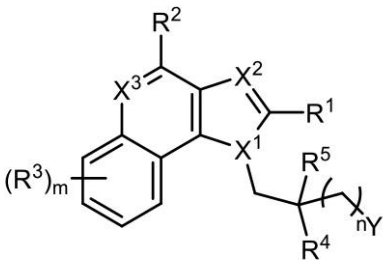
【００１４】

このような化合物の利点は、一部の例で、このような化合物（そのラジカル）が、非放出性リンカーを介して接続された葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体と安定なコンジュゲートを形成することである。一部の実施形態では、例えばＹがヒドロキシルである場合、リンカーへの接続が、Ｙでのエステル（－ＯＣＯ－）、カーボネート（－ＯＣ（＝Ｏ）Ｏ－）、またはカルバメート（－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ－）の形成をもたらす。他の例では、Ｙが本明細書に記載される別の基である。一部の実施形態では、スペーサーの組み込みにより、非放出性リンカーを介して葉酸受容体リガンドに接続された式（Ｉ）のラジカルを有するコンジュゲートが安定な付加物を形成することが可能になる。一部の例では、コンジュゲートが（例えば、インビボで）より安定であり、ＴＬＲ７アゴニストの全身曝露を低減させ、例えば有害効果および副作用プロファイルを低減する。

【００１５】

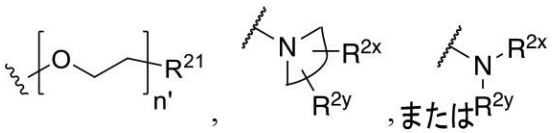
一部の実施形態では、式（Ｉ）の構造によって表される（または式（Ｉ）の構造のラジカルを含む）化合物：

【００１６】
【化２】

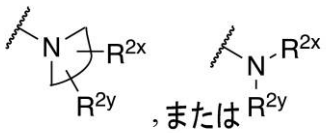


(I)

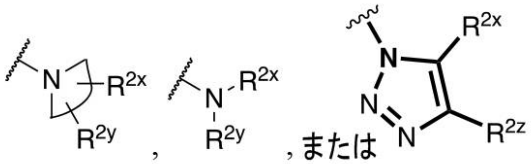
（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、脂環式、アリール（例えば、ビアリール）、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、
【００１７】
【化３】



であり；
R^2は、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、Ｎ$_3$、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、
【００１８】
【化４】



であり；
Ｙは、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、－Ｏ－Ｒ^{2x}、－ＳＯ－Ｒ^{2x}、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｎ$_3$、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＳＨ、－ＣＯＲ^{2x}、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、
【００１９】
【化５】

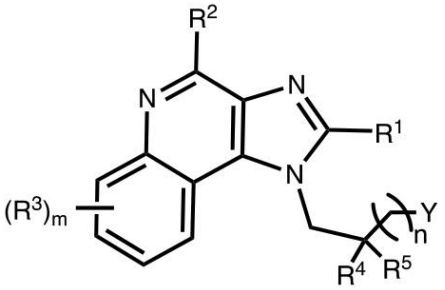


であり、
R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＣＨ$_3$、アルキル、アルケニル、ア

ルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、R^{2z}の各々は、－NH_2、－$NR^{2q}R^{2q'}$、－O－R^{2q}、－SO－R^{2q}、および－COR^{2q}からなる群から独立して選択され；
各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはHであり、
【００２０】
【化６】



は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；
X^1、X^2、およびX^3の各々は、独立して、CR^qまたはＮであり、
R^{21}はＨまたはアルキルであり；
ｎ’は０～３０であり；
式Ｉ中、X^1、X^2、およびX^3の各々は、独立して、CR^qまたはＮであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ｎは０～３０（例えば、１～８または１～６）であり；ｍは０～４であり；
ｎが０である場合、ＹはＨでも、－ＯＨでも、－O－R^{2x}でもない）
が本明細書で提供される。
【００２１】
一部の実施形態では、式Ｉの化合物が、１つまたは複数のR^3基（例えば、ｍ個のR^3基（例えば、ｍは０～４である））で置換されている。
【００２２】
ある特定の実施形態は、式（ＩＡ）の構造を有する（または式（ＩＡ）の構造のラジカルを含む）化合物：
【００２３】
【化７】



式(IA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1は、場合により置換されたC_3～C_8アルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり；
R^2は、Ｈ、－OR^z、－$SO_2N(R^z)_2$、－$NR^{2x}R^{2y}$、またはN_3であり；
Ｙは、Ｈ、－OR^z、－$NR^{2x}R^{2y}$、－SR^z、－SOR^z、－SO_3R^z、－N_3、－COR^z、－$COOR^z$、－$CON(R^z)_2$、－$COSR^z$、－$SO_2N(R^z)_2$、または－$CON(R^z)_2$であり、
R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、－$N(R^z)_2$、－$CON(R^z)_2$、－$C(R^z)_2$－$N(R^z)_2$、－CS－$N(R^z)_2$、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロ

アルキルである）であり、各R^zは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか、または
R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
各R^3は、独立して、ハロゲン、$-N_3$、－ＣＮ、$-NO_2$、$-COR^z$、$-COOR^z$、$-CON(R^z)_2$、$-COSR^z$、$-SO_2N(R^z)_2$、$-CON(R^z)_2$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルは、場合により置換されており；
ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）。
を提供する。

【００２４】

一部の実施形態では、式（Ｉ）または（ＩＡ）のR^1が場合により置換されたC_3～C_6アルキルである。一実施形態では、式（Ｉ）または（ＩＡ）のR^1が場合により置換された非環状C_3～C_6アルキルである。

【００２５】

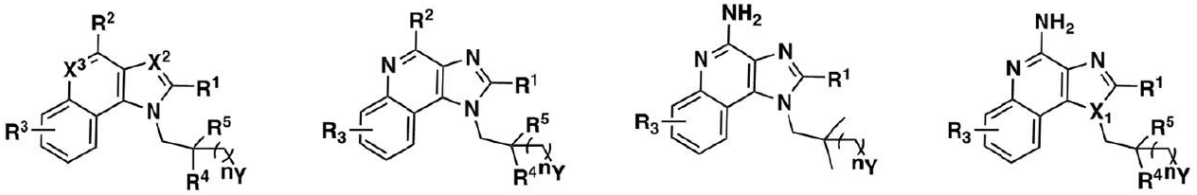
式（Ｉ）および式（ＩＡ）の一部の実施形態では、R^2が$-NR^{2x}R^{2y}$である。式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、R^2がNH_2である。

【００２６】

一部の実施形態では、化合物が、式：

【００２７】

【化８】



のいずれか１つまたは複数によって表される（またはこのラジカルを含む）か、またはその薬学的に許容される塩である。

【００２８】

一部の実施形態では、ｎが１～３である。別の実施形態では、ｎが１または２である。この化合物のある特定の実施形態では、ｎが１である。

【００２９】

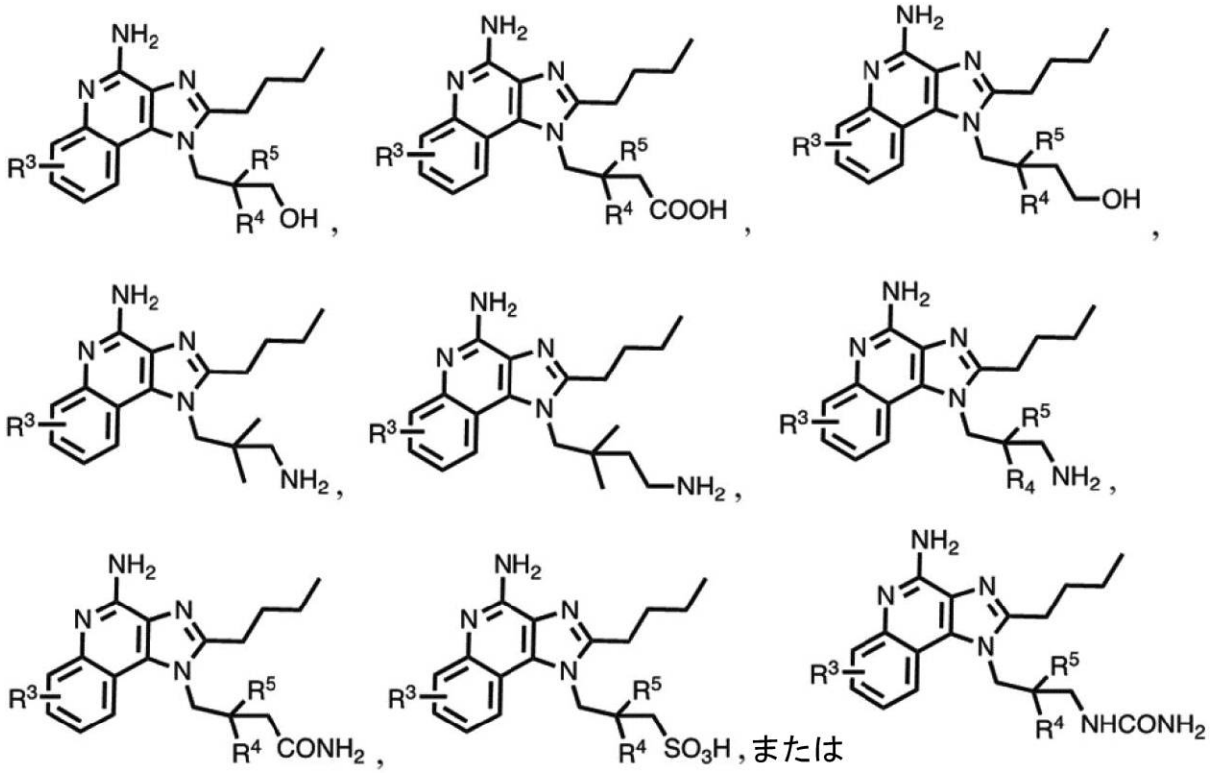
一実施形態は、Ｙが－ＯＨ、OCH_3、$-NH_2$、$-NHNH_2$、$-NHCONH_2$、－ＳＨ、$-SO_2NH_2$、$-N_3$、－ＣＯＯＨ、$-COCH_3$、$-COOCH_3$、または－ＣＯＮＨである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一部の実施形態では、ＹがＯＨである。他の実施形態では、ＹがNH_2である。

【００３０】

一部の実施形態では、化合物が、式：

【００３１】

【化９】



のいずれか１つまたは複数によって表される（またはこのラジカルを含む）か、またはその薬学的に許容される塩である。

【００３２】

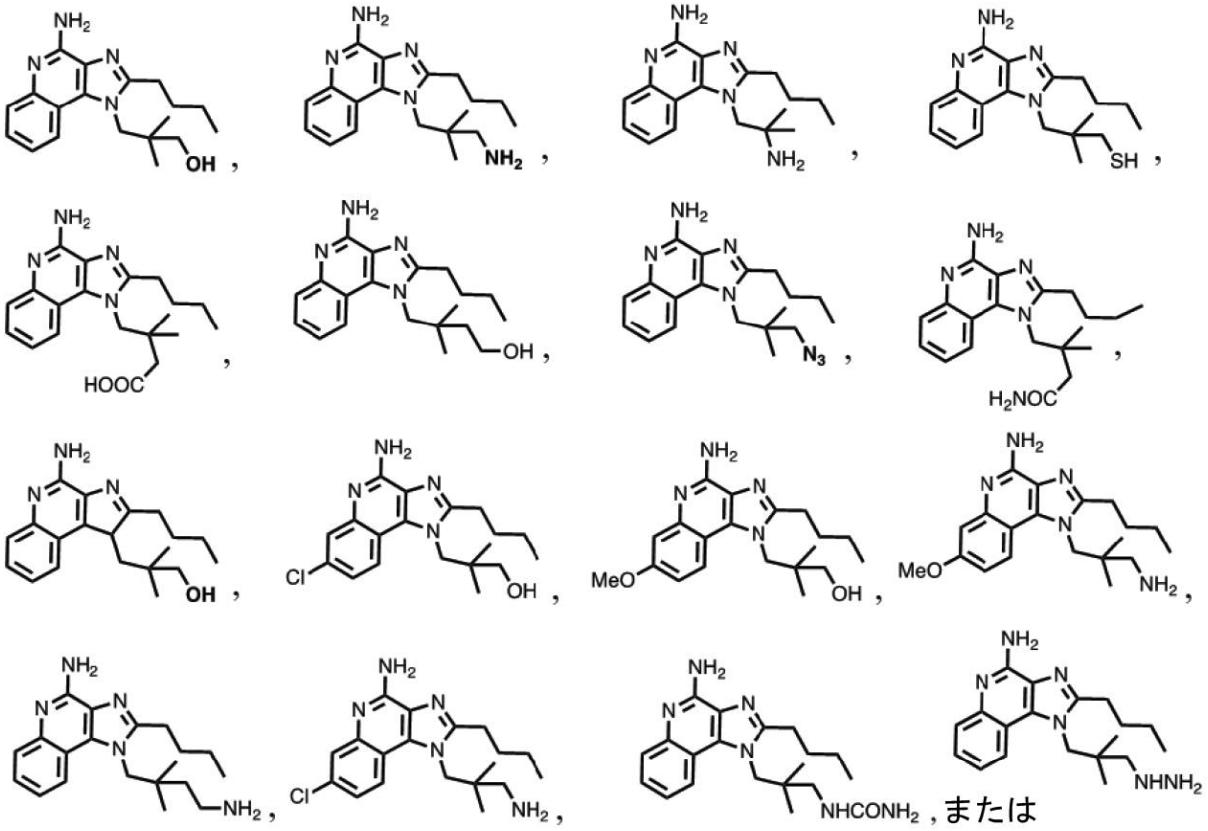
式（Ｉ）または（ＩＡ）の一部の実施形態では、R^4およびR^5がそれぞれアルキルである。式（Ｉ）または（ＩＡ）のある特定の実施形態では、R^4およびR^5が、それぞれ独立して、C_1～C_4アルキルである。一実施形態では、R^4およびR^5がそれぞれメチルである。

【００３３】

一部の実施形態では、化合物が、以下の式：

【００３４】

【化１０】



のいずれか１つによって表される（またはこのラジカルを含む）か、またはその薬学的に許容される塩である。

【００３５】

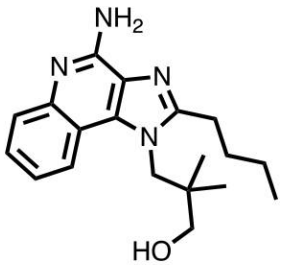
一部の実施形態では、X^1、X^2、およびX^3がそれぞれＮである。

【００３６】

式（Ｉ）または（ＩＡ）のある特定の実施形態では、化合物が、式：

【００３７】

【化１１】



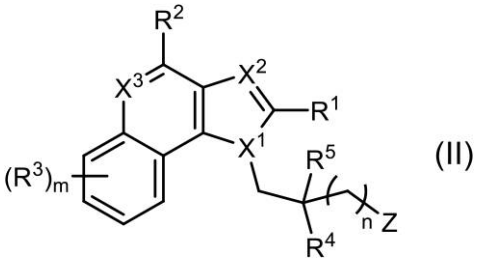
またはその薬学的に許容される塩である。

【００３８】

一実施形態は、式（ＩＩ）の構造によって表される化合物：

【００３９】

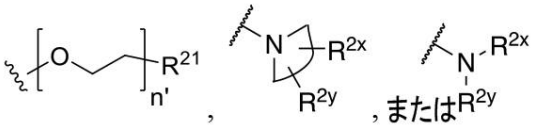
【化１２】



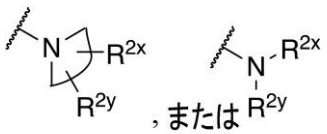
(II)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、

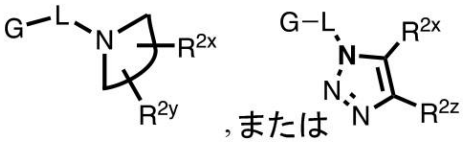
【００４０】
【化１３】



であり；
R^2は、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、Ｎ$_3$、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、
【００４１】
【化１４】



であり；
Ｚは、式Ｇ－Ｌ－、Ｇ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－Ｏ－アルキル－、Ｇ－Ｌ－Ｓ－、Ｇ－ＳＯ$_2$－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＲ^{a}Ｒ^b－、Ｇ－Ｌ－Ｓ（Ｏ）$_x$－アルキル－、Ｇ－Ｌ－ＣＯ－、Ｇ－Ｌ－アリール－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＣＯ－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－Ｏ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＮＨ－、Ｇ－Ｌ－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ、Ｇ－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－アルキル－、Ｇ－Ｌ－ＳＯ$_2$－、
【００４２】
【化１５】

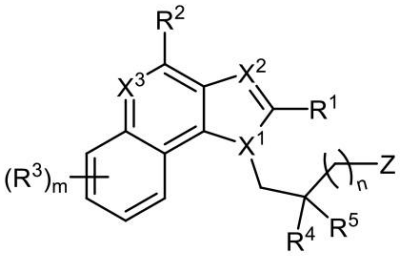


の基であり、
Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、Ｈ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたはＣ（Ｏ）Ｒ^{c}であり、Ｒ^{c}は、アルキル、アリール、オキシまた

はアルコキシであり；
　ｘは０～３であり；
　R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－CH_2－ＯＨ、－NH_2、－CH_2－NH_2、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－$COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；
　R^{2z}の各々は、－NH_2、－$NR^{2q}R^{2q'}$、－Ｏ－R^{2q}、－ＳＯ－R^{2q}、および－COR^{2q}からなる群から独立して選択され；
　各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはＨであり、
【００４３】
【化１６】



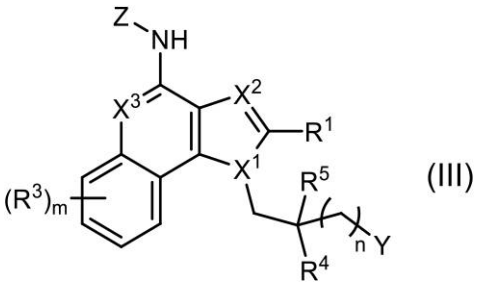
は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；
　R^{21}はＨまたはアルキルであり；
　ｎ’は０～３０であり；
式ＩＩ中、
　X^1、X^2、およびX^3は、それぞれ独立して、CR^qまたはＮであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
　ｎは０～３０（例えば、１～８または１～６）であり、ｍは０～４であり；
　ｎが０である場合、Ｚは酸素原子によって式（ＩＩ）に結合していない）
を提供する。
【００４４】
　一実施形態は、式（ＩＩＡ）の構造によって表される化合物：
【００４５】
【化１７】



式 (IIA)

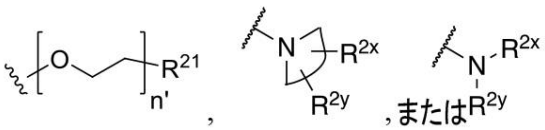
またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1は、場合により置換されたアルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり；
R^2は、Ｈ、－OR^z、－$SO_2N(R^z)_2$、－$NR^{2x}R^{2y}$、またはN_3であり、
　R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、－$N(R^z)_2$、－$CON(R^z)_2$、－$C(R^z)_2$－$N(R^z)_2$、－ＣＳ－$N(R^z)_2$、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり、各R^zは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
　R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例

えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
各R^3は、独立して、ハロゲン、－N_3、－ＣＮ、－NO_2、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
各X^1、X^2、およびX^3は、独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ＺはＬ－Ｇであり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）
を提供する。
【００４６】
一実施形態は、式（ＩＩＩ）の構造によって表される化合物：
【００４７】
【化１８】



(III)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、－COR^{2x}、
【００４８】
【化１９】

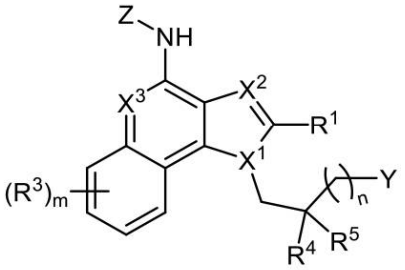


であり、R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－CH_2－ＯＨ、－NH_2、－CH_2－NH_2、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－$CONH_2$、－$COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、R^{2z}の各々は、－NH_2、－$NR^{2q}R^{2q'}$、－Ｏ－R^{2q}、－ＳＯ－R^{2q}、および－COR^{2q}からなる群から独立して選択され、各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはＨであり、
【００４９】

【化２０】



は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、Ｒ^{21}はＨまたはアルキルであり、ｎ’は０～３０であり；
Ｚは、式Ｇ－Ｌ－、Ｇ－Ｌ－ＣＯ－、Ｇ－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－アルキル－の基であり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、およびＸ^{3}は、それぞれ独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
Ｙは式ＩまたはＩＡに記載される通りであり；
ｎは０～３０であり；
ｍは０～４である）
を提供する。
【００５０】
一実施形態では、式（ＩＩＩＡ）の構造によって表される化合物：
【００５１】
【化２１】



式 (IIIA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
Ｒ^{1}は、場合により置換されたアルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり；
Ｙは、Ｈ、－ＯＲ^{z}、－ＮＲ^{2x}Ｒ^{2y}、－ＳＲ^{z}、－ＳＯＲ^{z}、－ＳＯ$_{3}$Ｒ^{z}、－Ｎ$_{3}$、－ＣＯＲ^{z}、－ＣＯＯＲ^{z}、－ＣＯＮＲ$^{z}{}_{2}$、－ＣＯＳＲ^{z}、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、または－ＣＯＮ（Ｒ^{z}）$_{2}$であり、
Ｒ^{2x}およびＲ^{2y}は、それぞれ独立して、水素、Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－ＣＯＮ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－Ｃ（Ｒ^{z}）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、－ＣＳ－Ｎ（Ｒ^{z}）$_{2}$、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり、各Ｒ^{z}は、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
Ｒ^{2x}およびＲ^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
各Ｒ^{3}は、独立して、ハロゲン、－Ｎ$_{3}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、またはチオールであり、アルキ

ル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
各X^1、X^2、およびX^3は、独立して、CR^qまたはNであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ZはL－Gであり、Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドであり；
nは１～６であり；
mは０～４である）
を提供する。

【００５２】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の実施形態では、X^1、X^2、およびX^3がそれぞれNである。

【００５３】

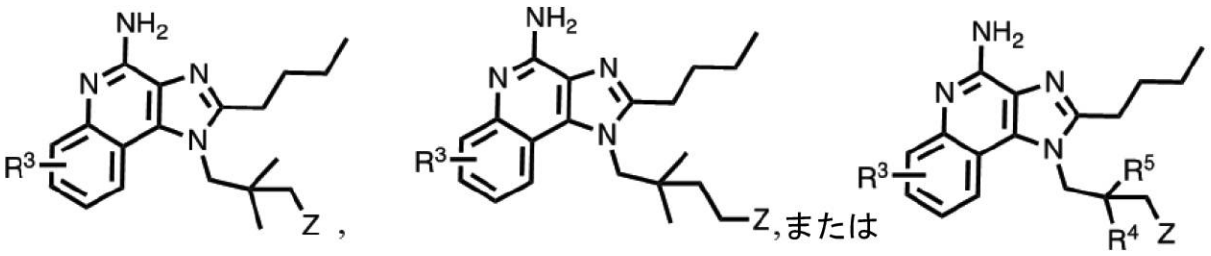
式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の実施形態では、nが１である。

【００５４】

一部の実施形態では、化合物が、式：

【００５５】

【化２２】



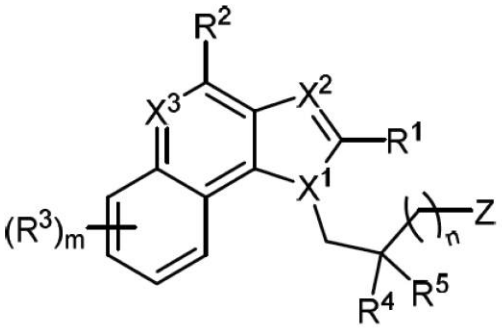
（式中、ZはL－Gであり、Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドである）
のいずれか１つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【００５６】

一部の実施形態では、化合物が、式（ＩＩＡ）の化合物：

【００５７】

【化２３】



式(IIA)

（式中、
R^1は、１～３つの置換基で場合により置換されたC_1～C_6アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたはC_1～C_6アルコキシであり；

R^2は－$NR^{2x}R^{2y}$であり、R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素またはC_1～C_6アルキルであり；
各R^3は、独立して、ハロゲン、－CN、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルキルであり；
各X^1、X^2、およびX^3はNであり；
ZはG－L－またはG－L－O－であり、Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドであり；
nは１であり；
mは０～４である）
またはその薬学的に許容される塩である。

【００５８】

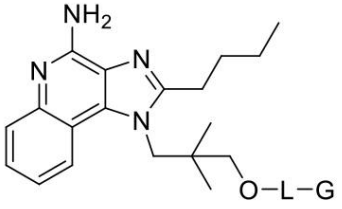
一部の実施形態では、R^1がC_1～C_6アルキルである。一部の実施形態では、R^2が$-NH_2$である。一部の実施形態では、mが０である。ある特定の実施形態では、R^1がC_1～C_6アルキルであり、R^2が$-NH_2$であり、nが１であり、mが０である。

【００５９】

一部の実施形態では、式（ＩＩ）の化合物が、式（ＩＩＢ）の化合物：

【００６０】

【化２４】



式(IIB)

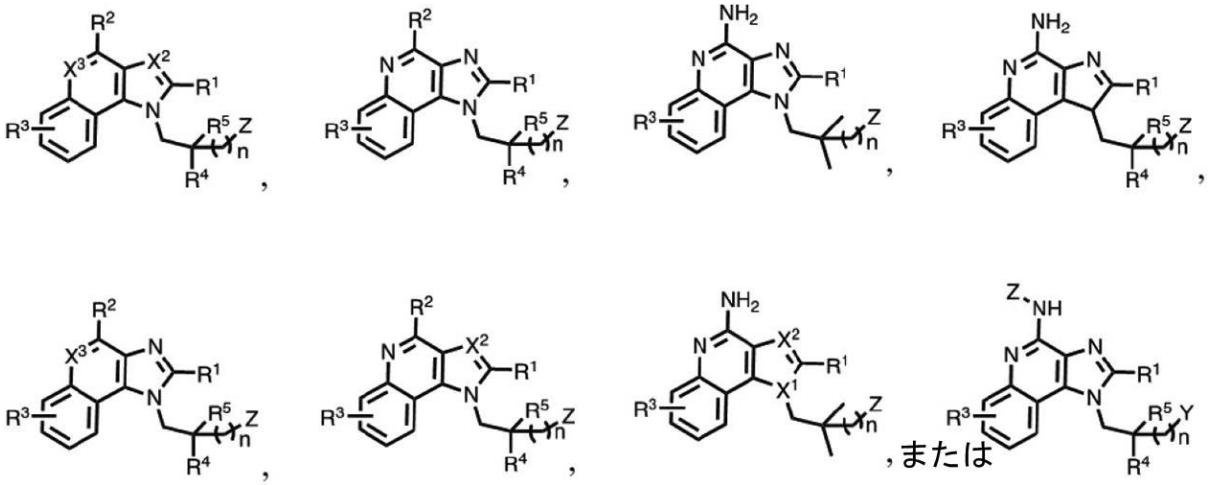
である。

【００６１】

一部の実施形態では、化合物が、構造：

【００６２】

【化２５】



（式中、ZはＬ－Ｇであり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドである）
のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である

。

【００６３】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の実施形態では、Ｌが切断可能（放出性）リンカーである。式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の具体的な実施形態では、Ｌが加水分解性リンカーである。好ましい実施形態では、Ｌが非切断可能または非放出性リンカーである。式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の具体的な実施形態では、Ｌが非加水分解性リンカーである。

【００６４】

一部の実施形態では、Ｌが場合により置換されたヘテロアルキルを含む。一部の実施形態では、ヘテロアルキルが非置換である。他の実施形態では、ヘテロアルキルが、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されている。別の実施形態では、Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルを含む。

【００６５】

一部の実施形態では、Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンである。

【００６６】

一部の実施形態では、Ｌが、酵素反応、活性酸素種（ＲＯＳ）、または還元条件によって切断され得る切断可能／放出性リンカーである。

【００６７】

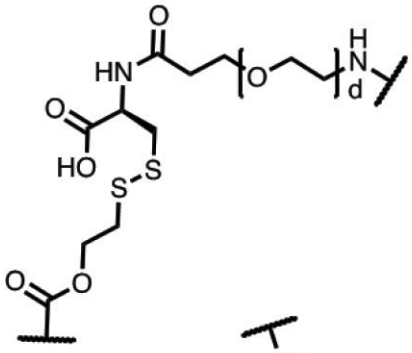
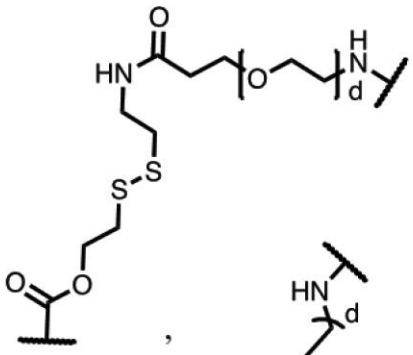
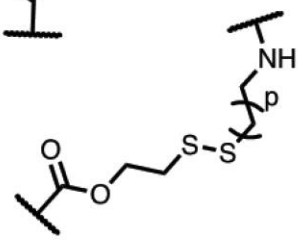
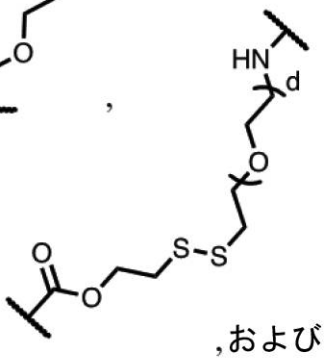
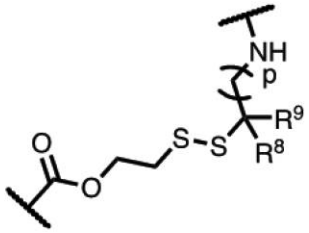
一部の実施形態では、Ｌが、式－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{6}Ｒ^7－Ｓ－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＯ－（式中、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、またはヘテロアルキルである）を有する。一部の好ましい実施形態では、Ｌがジスルフィドを含まない。

【００６８】

一部の実施形態では、Ｌが、式：

【００６９】

【化２６】


,

,

,

,および


（式中、ｐは０～３０の整数であり；ｄは１～４０の整数であり；Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）
の基であるか、またはこの基を含む。

【００７０】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の実施形態では、Ｌが非放出性リンカーである。一部の具体的な実施形態では、Ｌが非加水分解性リンカーである。

【００７１】

一部の実施形態では、Ｌが、１つまたは複数の基リンカー部分（Ｌ’）（例えば、Ｌ$_{n}$’，によって表される）を含む。一部の実施形態では、各１つまたは複数のリンカー部分が、アルキレン、ヘテロアルキレン、－Ｏ－アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、ＰＥＧ、カルボキシレート、カーボネート、カルバメート、アミノ酸、ペプチド（例えば、２つ以上のアミノ酸残基を含む）、およびペプチドグリカンからなる群から独立して選択される。

【００７２】

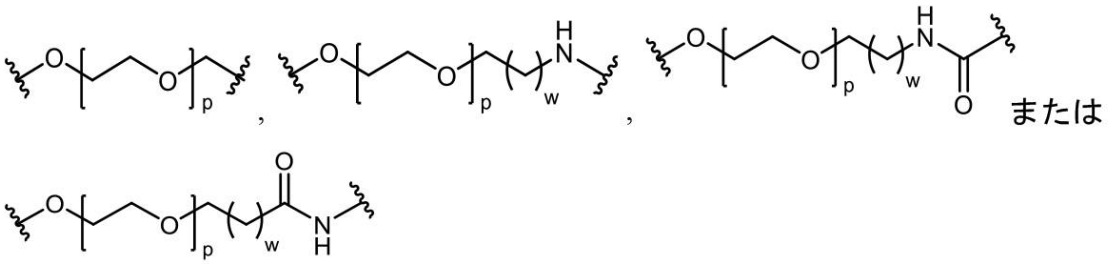
一実施形態では、Ｌがアルキルエーテルであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがアミドであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがペプチドもしくはペプチドグリカンであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがアミノ酸であるか、またはこれを含む。別の実施形態では、ＬがＰＥＧ（例えば、－ＯＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－）であるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌが多糖であるか、またはこれを含む。

【００７３】

一部の実施形態では、Ｌが、構造：

【００７４】

【化２７】



（式中、ｗは０～５であり、ｐは１～３０である）

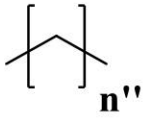
によって表される基であるか、またはこれを含む。

【００７５】

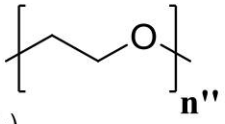
一実施形態では、Ｌが、

【００７６】

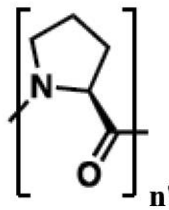
【化２８－１】



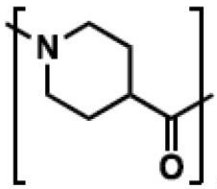
(例えば、アルキル),



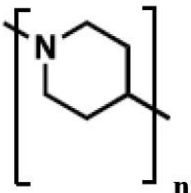
(*例えば*、ポリエチレングリコール;PEG),



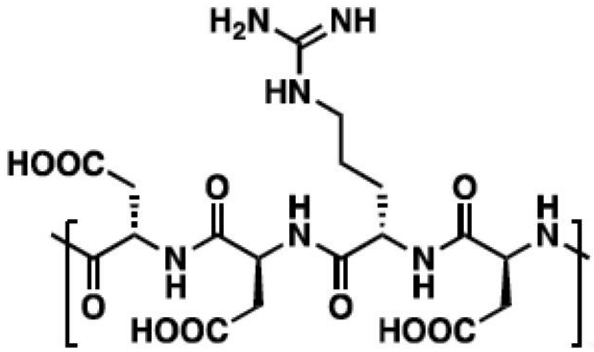
n'' (*例えば*、ポリプロリン),



n'' (*例えば*、オリゴ-(4-ピペリジンカルボン酸)),



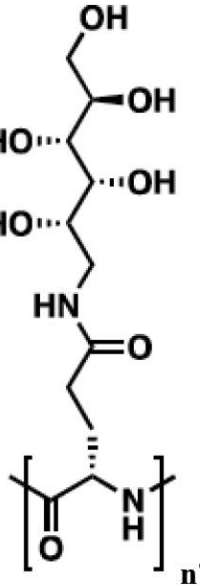
n'' (*例えば*、オリゴピペリジン),



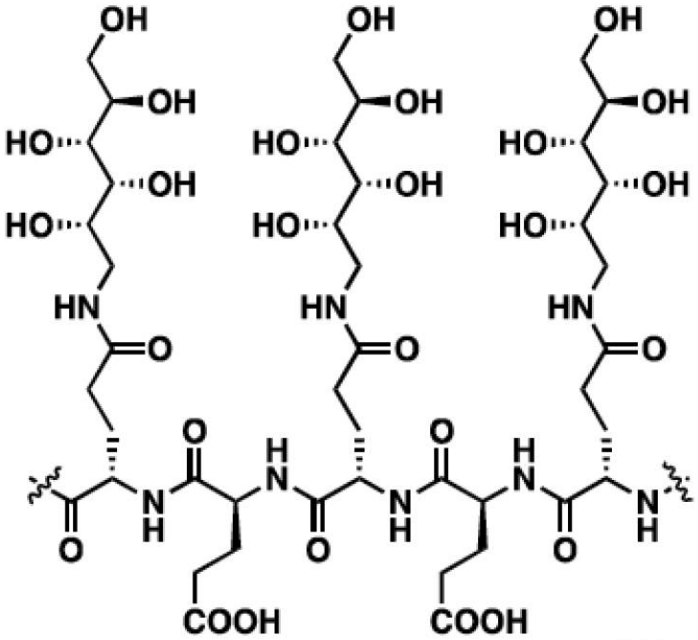
n'' (*例えば*、ペプチド),

【００７７】

【化２８－２】



n'' (*例えば*、サッカロペプチド(saccharopeptide)),または



(*例えば*、トリサッカロペプチド)

（式中、ｎ’’は０～３０（例えば、１～３０、１～８、または１～６）の整数である）であるか、またはこれを含む。

【００７８】

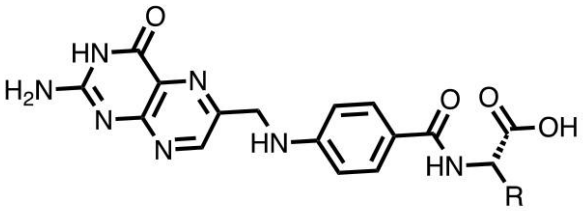
ある特定の実施形態では、Ｌが二価リンカーである。

【００７９】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の実施形態では、Ｇが、式（ＩＶ）の基：

【００８０】

【化２９】

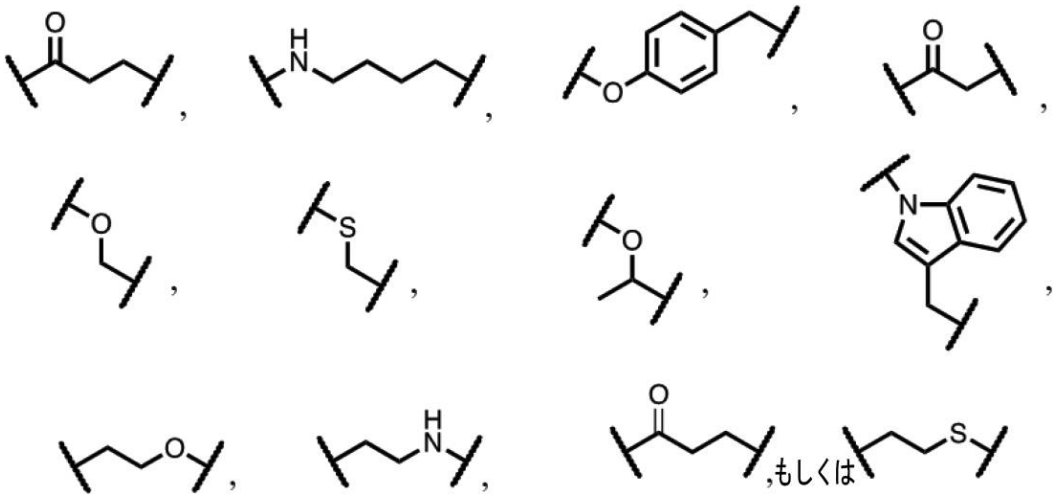


(IV)

（式中、Ｒは以下：

【００８１】

【化３０】



または天然に存在するもしくは非天然アミノ酸またはその誘導体もしくは断片のいずれかであるか、またはこれを含む）

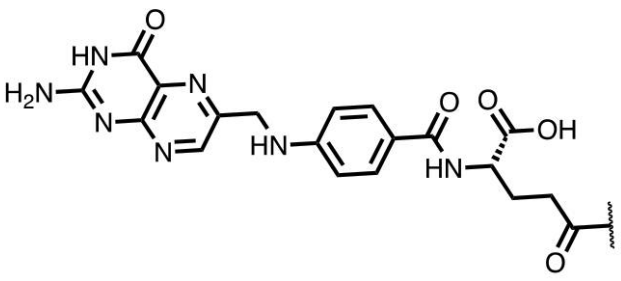
であるか、またはこの基を含む。

【００８２】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）のある特定の具体的な実施形態では、Ｇが、式（Ｖ）の構造：

【００８３】

【化３１】



式(V)

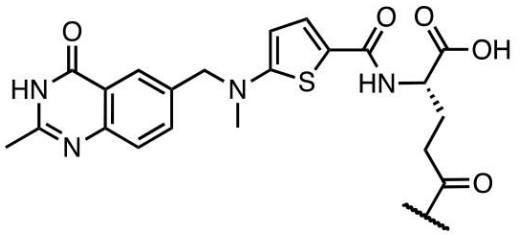
を有するラジカルである（例えば、該基であるか、または該基を含む）。

【００８４】

式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の一部の具体的な実施形態では、Ｇが、式（ＶＩ）の構造：

【００８５】

【化３２】



式 VI

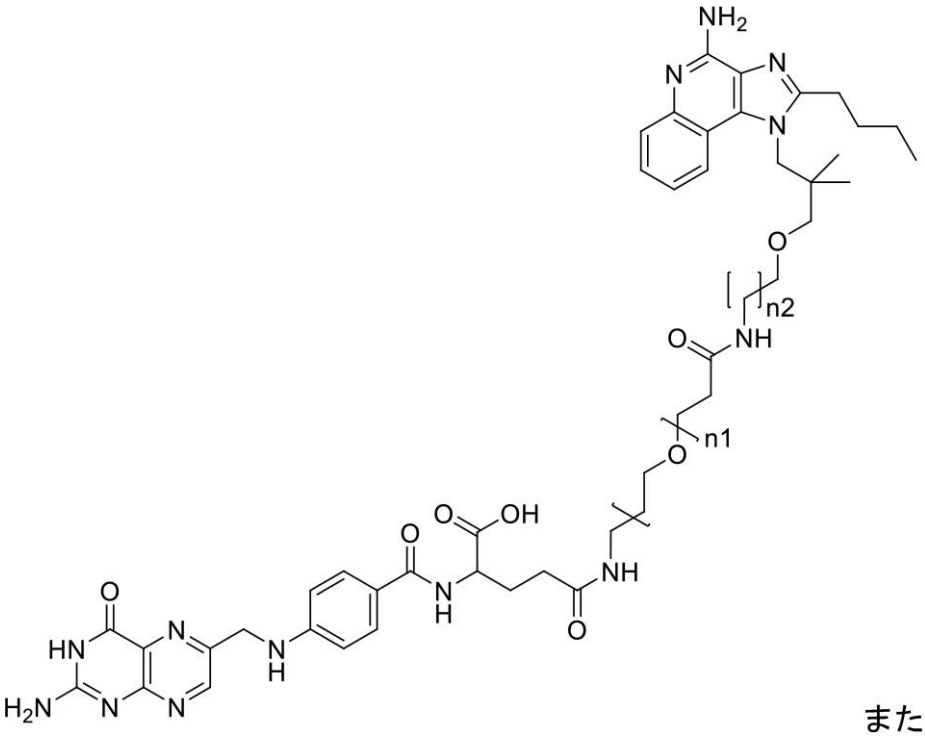
を有するラジカルである（例えば、該基であるか、または該基を含む）。

【００８６】

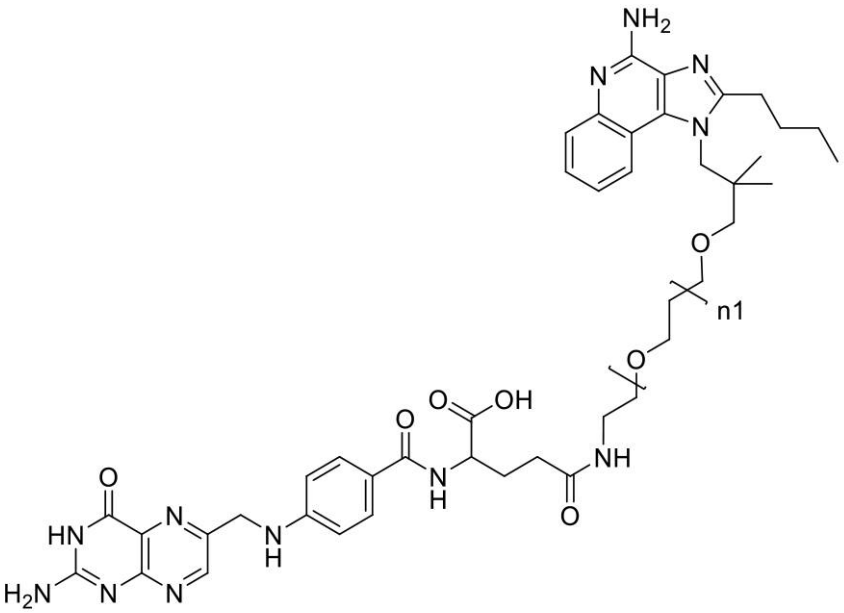
一部の実施形態では、化合物が、以下の構造：

【００８７】

【化３３】



または



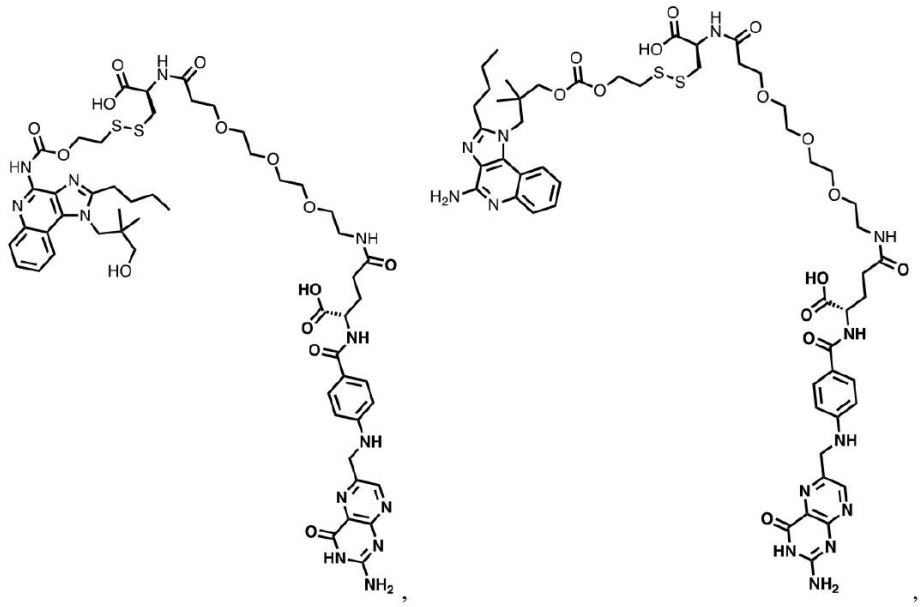
の１つによって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である（式中、ｎ１は０～１０であり、ｎ２は０～１０である）。

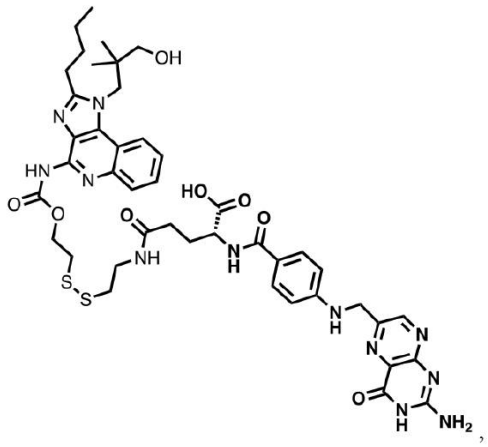
【００８８】

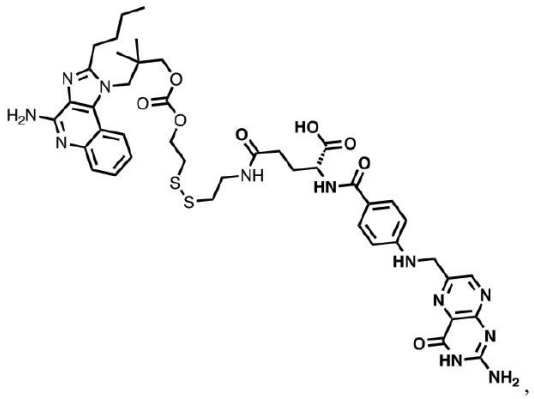
一部の実施形態では、化合物が、以下の構造：

【００８９】

【化３４－１】

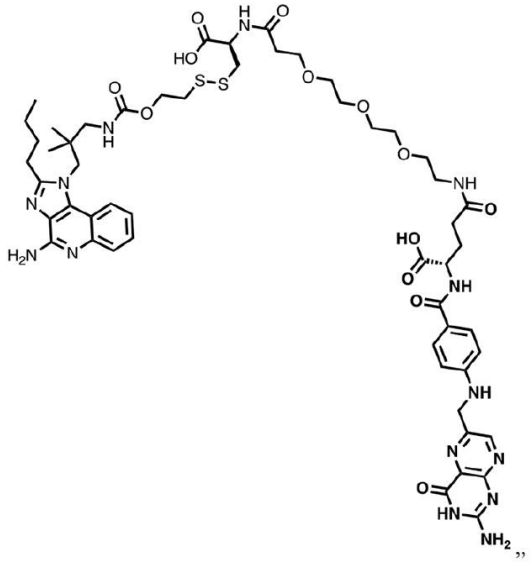


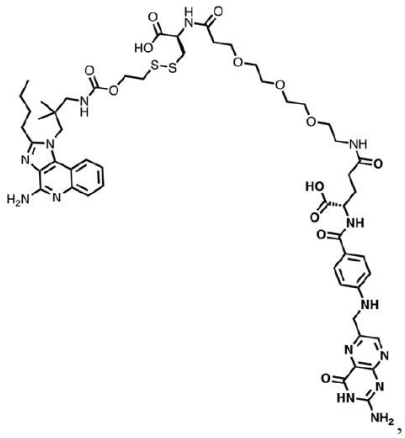


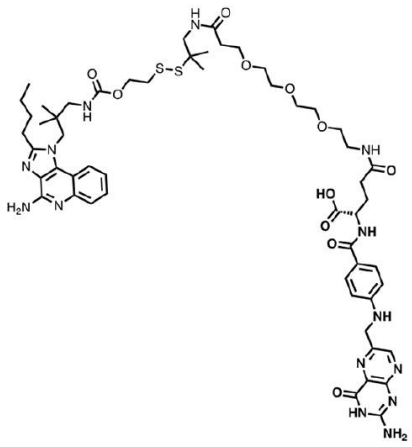


【００９０】

【化３４－２】


,,


, または



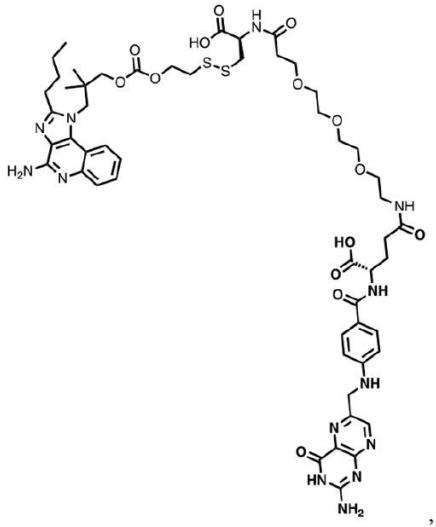
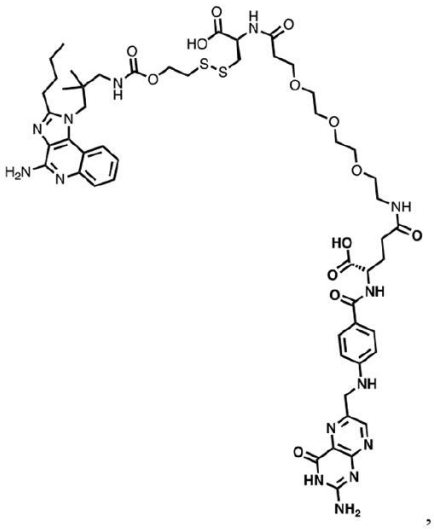
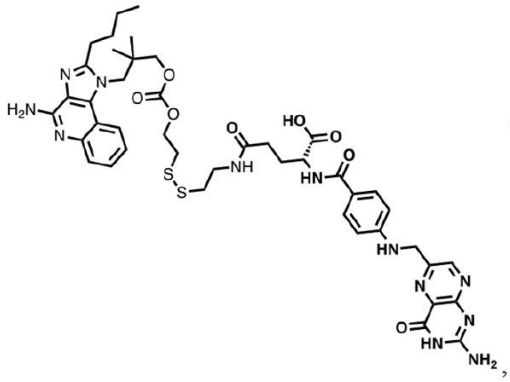
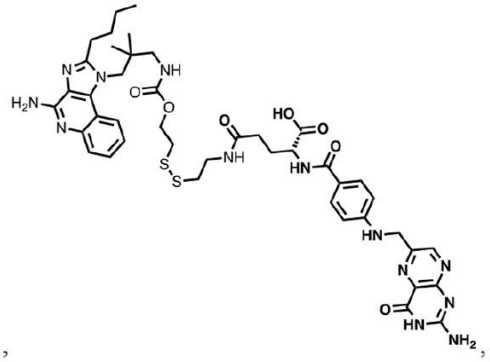
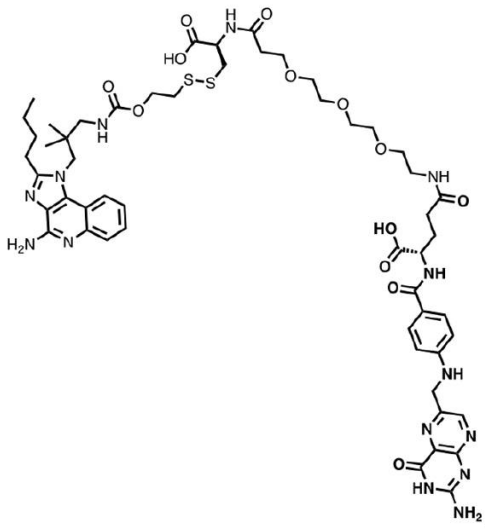
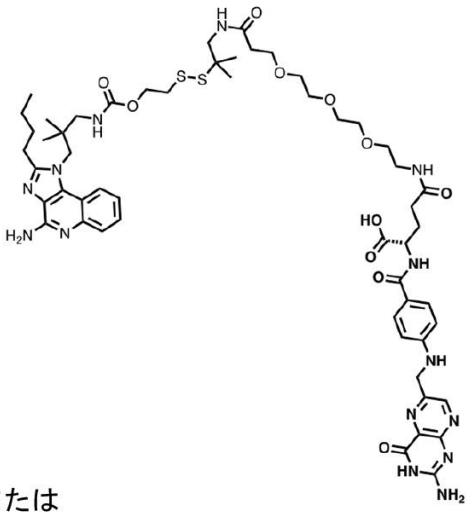
の１つによって表される。

【００９１】

一部の実施形態では、化合物が、以下の構造：

【００９２】

【化３５】


,

,

,

,

,

, または

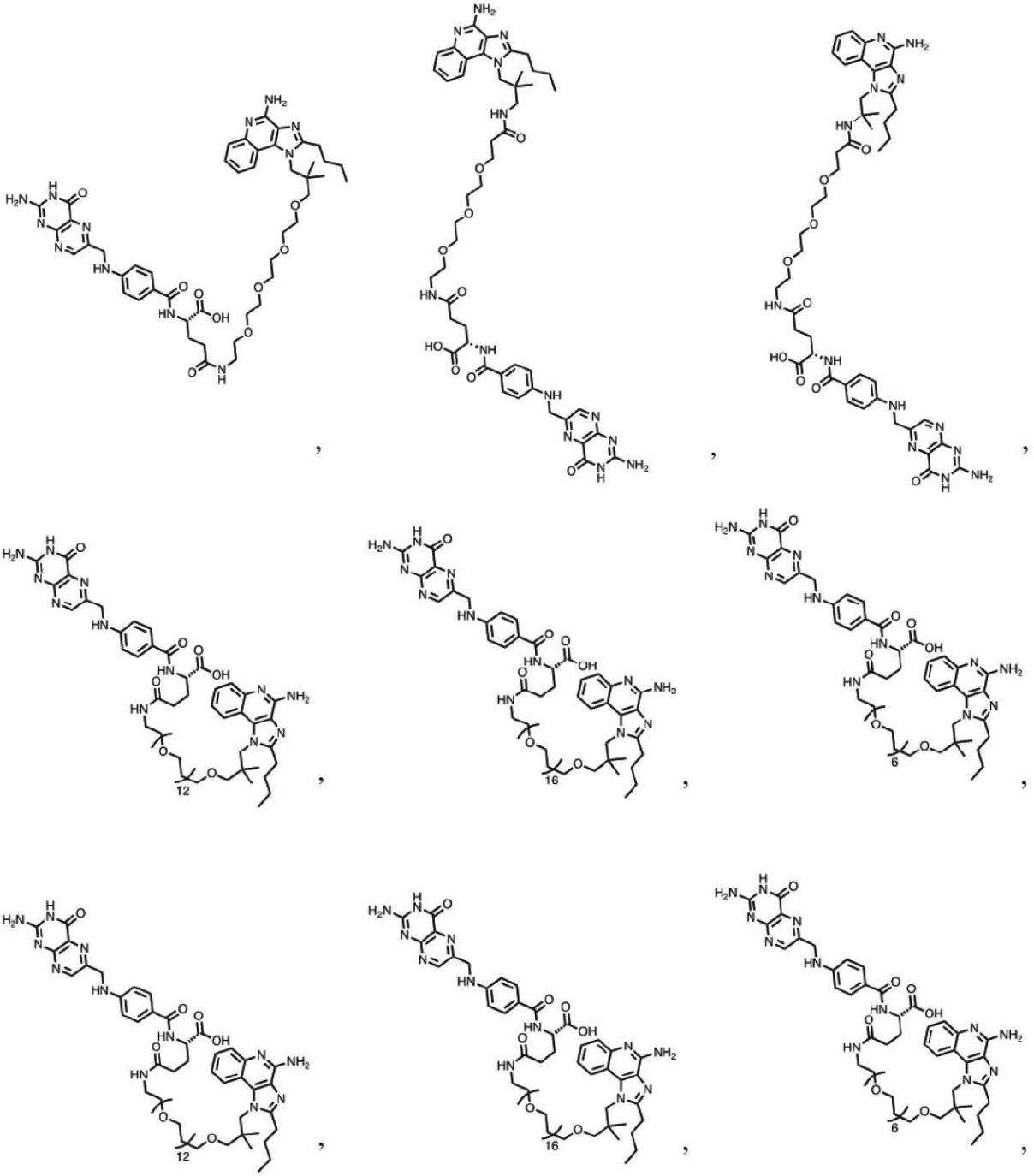
の１つによって表される。

【００９３】

ある特定の実施形態では、化合物が、以下の構造：

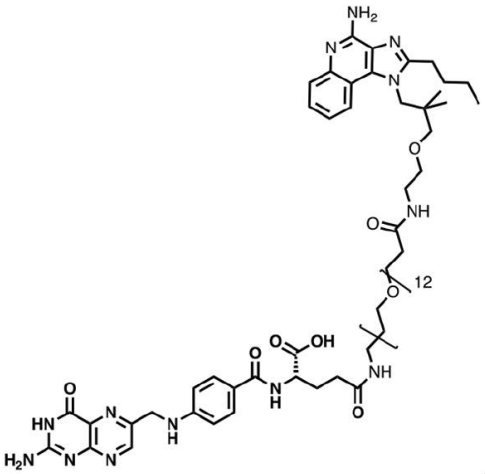
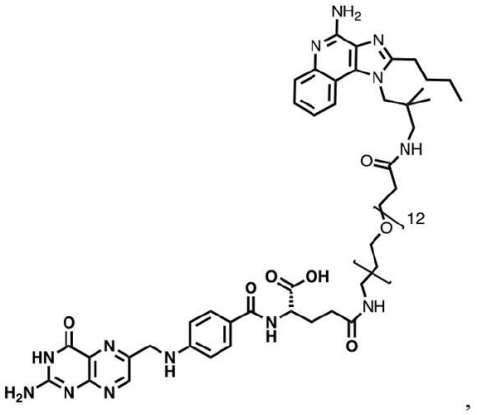
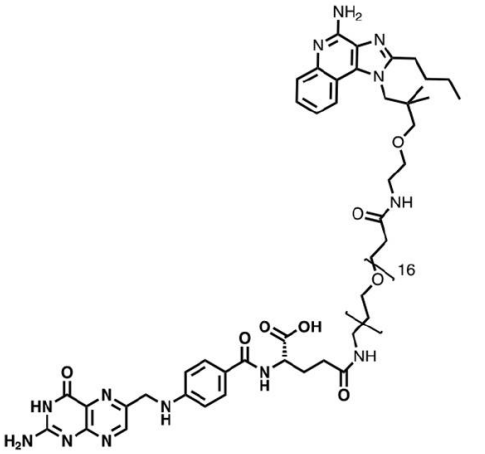
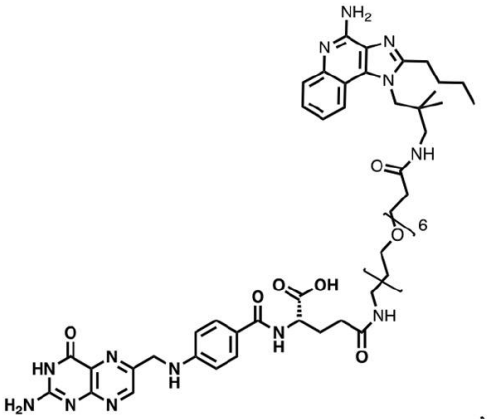
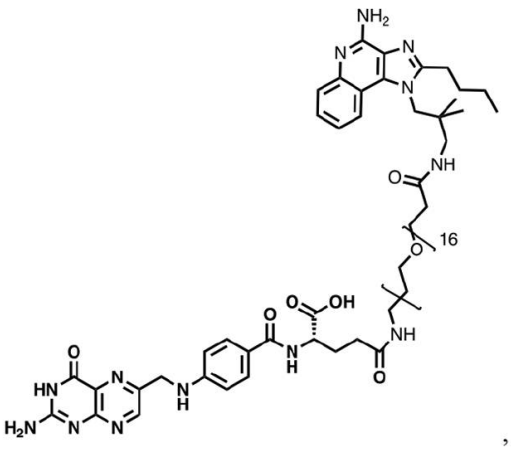
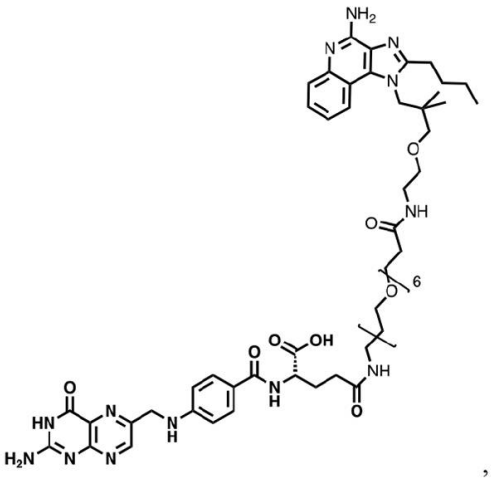
【００９４】

【化３６－１】



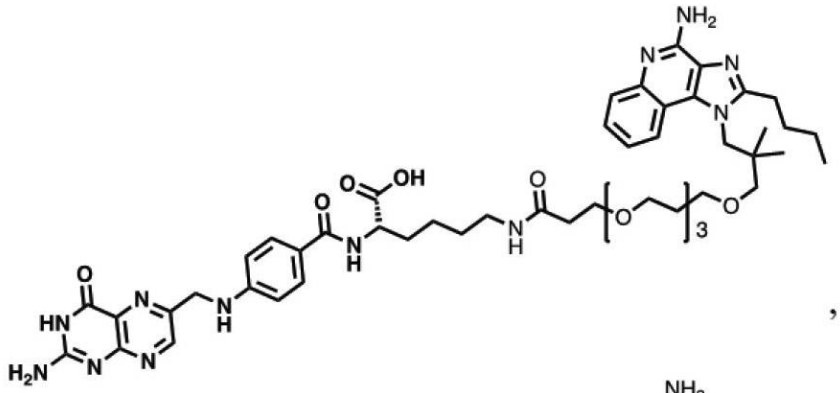
【００９５】

【化３６－２】

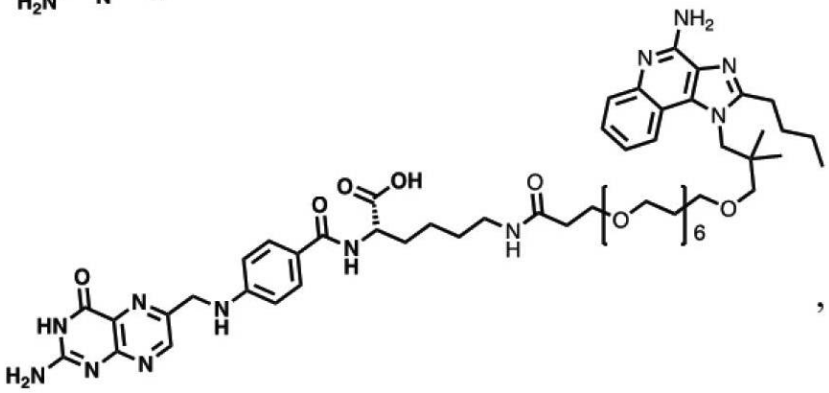

,

,

,

,

,

,

【００９６】

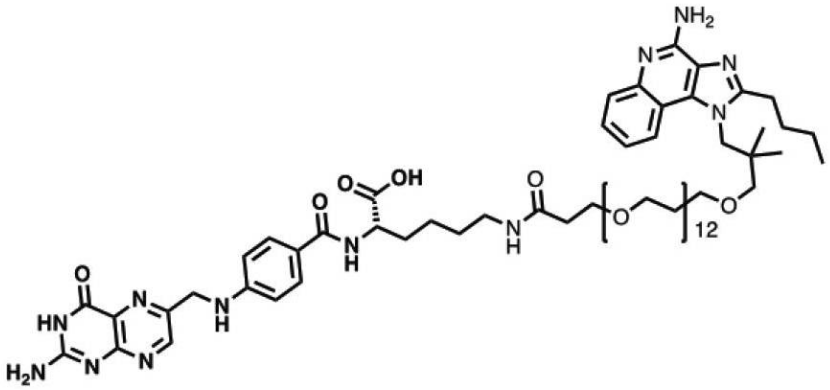
【化３６－３】



,



,または



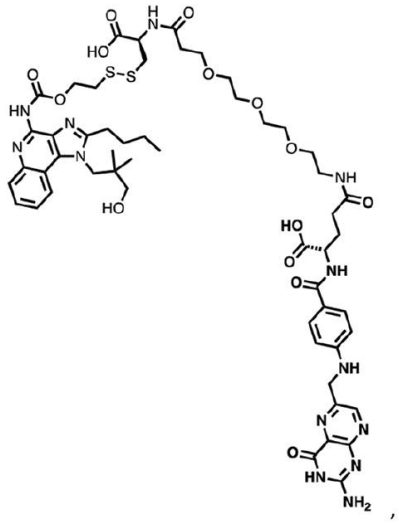
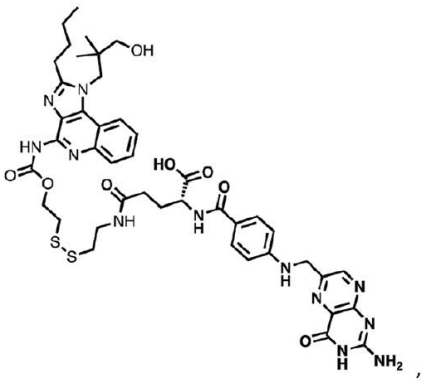
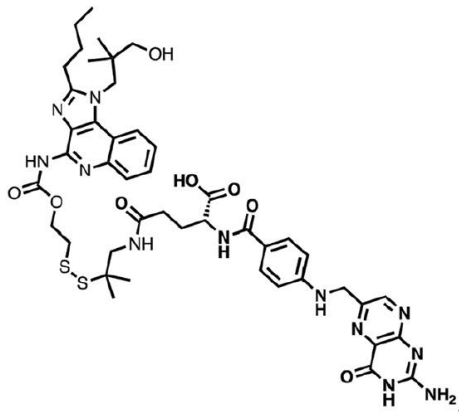
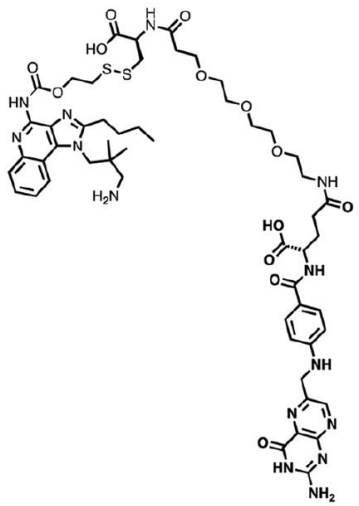
の１つによって表される。

【００９７】

ある特定の実施形態では、化合物が、以下の構造：

【００９８】

【化３７】


,

,

, または


の１つによって表される。

【００９９】

式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【０１００】

式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の治療的に有効な化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、ま

たはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物も提供される。

【０１０１】

それを必要とする個体におけるがんまたは炎症性疾患もしくは障害、例えば、線維性疾患もしくは障害を処置する方法がさらに提供される。本方法は、治療有効量の（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）のいずれか１つの１つもしくは複数の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体または対象に投与するステップを含む。

【０１０２】

本方法が炎症性疾患または障害を処置するためのものであるある特定の実施形態では、炎症性疾患または障害が、ループス、炎症性腸疾患（ＩＢＳ）、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、セリアック病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫血管炎、反応性関節炎、乾癬性関節炎、悪性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、１型糖尿病、多発性硬化症、移植拒絶、脂肪性肝疾患、喘息、骨粗鬆症、サルコイドーシス、虚血再灌流障害、補綴骨溶解、糸球体腎炎、強皮症、乾癬、自己免疫心筋炎、脊髄損傷、中枢神経系、ウイルス感染症、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、サイトカインストーム症候群、骨損傷、炎症性脳疾患、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、炎症性疾患または障害が線維性疾患または障害である。

【０１０３】

それを必要とする個体における線維性疾患または障害を処置する方法がなお一層さらに提供される。本方法は、治療有効量の１つまたは複数の（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）のいずれか１つの化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体または対象に投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、関節線維症、自己免疫性膵炎、膀胱線維症、慢性腎臓病、慢性創傷、クローン病、類腱腫、デュピュイトラン拘縮、子宮内膜筋腫、線維腫症、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、心臓線維症、ケロイド、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または硬変）、縦隔線維症、骨髄線維症、腎性全身性線維症、ペロニー病、肺線維症、後腹膜腔線維症、強皮症または全身性硬化症、および皮膚線維症からなる群から選択される。

【０１０４】

提供される別の方法は、それを必要とする個体におけるがんを処置する方法である。本方法は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含む。一実施形態では、がんが、肺がん、骨がん、膵がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、子宮内膜がん、上皮がん、平滑筋肉腫、直腸がん、胃がん（stomach cancer）、結腸がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性白血病、急性白血病、リンパ球性リンパ腫、胸膜中皮腫、膀胱がん、胃がん（gastric cancer）、バーキットリンパ腫、尿管がん、腎がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、胆管癌、ハースル細胞甲状腺がん、および胃食道接合部腺癌からなる群から選択される。追加の実施形態では、がんが、肺がん、乳がん（例えば、トリプルネガティブ乳がん）、結腸がん、胃がん（gastric cancer）、膀胱がん、卵巣がん、膵がん、または上皮がんである。

【０１０５】

提供されるさらに別の方法は、（例えば、それを必要とする個体、例えばがんまたは線維性疾患を患っている個体における）線維症を阻害または低減する方法である。本方法は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含む。一部の実施形態では、線維性疾患または障害が、関節線維症、自己免疫性膵炎、膀胱線維症、慢性腎臓病、慢性創傷、クローン病、類腱腫、デュピュイトラン拘縮、子宮内膜筋腫、線維腫症、移植片対宿主病、心臓線維症、ケロイド、肝線維症（例えば、ＮＡＳＨまたは硬変）、縦隔線維症、骨髄線維症、腎性全身性線維症、ペロニー病、肺線維症、後腹膜腔線維症、強皮症または全身性硬化症、および皮膚線維症からなる群から選択される。

【０１０６】

一実施形態では、線維性疾患または障害が、特発性肺線維症、肝線維症、骨髄線維症、または心臓線維症である。ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、肺線維症、肝線維症、強皮症、骨髄線維症、クローン病、または慢性腎臓病である。

【０１０７】

（例えば、それを必要とする個体、例えばがんまたは線維性疾患を患っている個体における）線維症を阻害または低減する方法であって、Ｍ２様表現型（例えば、線維化促進性）に偏ったマクロファージの集団をＭ１様表現型（例えば、抗線維化）に転換するのに有効な量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含み、マクロファージの集団は、個体内の標的化位置に存在し、Ｍ２様表現型は抗炎症性／線維化促進性状態に関連しており、Ｍ１様表現型は炎症促進性／抗線維化状態に関連している、方法が提供される。

【０１０８】

さらに、（例えば、それを必要とする個体、例えばがんを患っている個体における）がん性増殖を阻害または低減する方法であって、Ｍ２様表現型（例えば、線維化促進性）に偏ったマクロファージの集団をＭ１様表現型（例えば、抗線維化）に転換するのに有効な量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含み、マクロファージの集団は、個体内の標的化位置に存在し、Ｍ２様表現型は抗炎症性／線維化促進性状態に関連しており、Ｍ１様表現型は炎症促進性／抗線維化状態に関連している、方法が提供される。少なくとも１つの実施形態では、標的化位置が腫瘍微小環境である。

【０１０９】

上記実施形態のいずれかでは、本方法が、個体において不要な炎症を誘発しない。

【０１１０】

上記実施形態のいずれかでは、本方法が、第２の治療薬を投与するステップをさらに含む。一実施形態では、第２の治療薬が抗炎症薬である。上記実施形態のいずれかでは、本方法が、化学療法薬を投与するステップをさらに含む。

【０１１１】

さらなる実施形態および本開示の適用性の全範囲は、詳細な説明から明らかになるだろう。しかしながら、詳細な説明および具体例が単なる例示として与えられることを理解すべきである。本開示の精神および範囲内の様々な変更および修正が当業者に明らかになるだろう。

【０１１２】

詳細な説明は、付随する図面と合わせればより良く理解されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【０１１３】
【図１】本明細書で提供される例示的な化合物の化学構造を示す図である。
【図２】末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）におけるインターロイキン－６（ＩＬ－６）発現に対する様々な例示的な化合物の効果を示す図である。
【図３－１】４８時間にわたるヒト単球由来Ｍ２マクロファージにおけるＩＬ－６（図３Ａ）およびＣＸＣＬ－１０（図３Ｂ）誘導に対する様々な例示的な化合物のインビトロ効果を示す図である。
【図３－２】ＩＬ－６（図３Ｃ）および腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）（図３Ｄ）産生に対する様々な例示的な化合物のマウスにおけるインビボ効果を示す図である。
【図４】マウス骨髄由来Ｍ２マクロファージにおけるＩＬ－６およびＴＮＦ－αに対するＴｏｌｌ様受容体７（ＴＬＲ７）アゴニストの効果を示す図である。
【図５】固定し、透過処理したヒトＭ２分極化マクロファージにおけるＴＬＲ７および葉酸受容体β（ＦＲ－β）の発現のフローサイトメトリーデータを示す図である。
【図６】固定し、透過処理し、ＴＬＲ７抗体とＦＲ－β抗体の両方で染色したヒトＰＢＭＣ由来Ｍ２マクロファージの共焦点顕微鏡画像を示す図である（結果は、共にエンドソーム内に位置することを示している）。
【図７－１】０分、７分、３０分および５０分で実施した分析による、葉酸（ＦＡ）－ＴＬＲ７コンジュゲートＦＡ－ＴＬＲ７－１（図７Ａ）およびＦＡ－化合物１（放出性コンジュゲート）（化合物５）（図７Ｂ）のジスルフィド切断試験の液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）データを示す図である。
【図７－２】０分、７分、３０分および５０分で実施した分析による、葉酸（ＦＡ）－ＴＬＲ７コンジュゲートＦＡ－ＴＬＲ７－１（図７Ａ）およびＦＡ－化合物１（放出性コンジュゲート）（化合物５）（図７Ｂ）のジスルフィド切断試験の液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）データを示す図である。
【図８】これまでに得られたデータに基づく、ある特定の放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲートおよび非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲートの可能性のある作用機序の例であると考えられるものの概略図を示す図である。
【図９】放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（放出性（「Ｒｅ」））による処理後のＰＢＭＣ由来マクロファージにおけるＭ１マーカーＩＬ－６発現を表すグラフィックデータを示す図である。
【図１０－１】４Ｔ１固形腫瘍モデルにおける放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物５；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（Ｒｅ））（１０ｎｍｏｌ／マウス）のインビボ治療試験に関するグラフィカルデータを示す図である。図１０Ａは処置後１日おきに測定した腫瘍体積を示す。図１０Ｂは試験の最後で測定される平均腫瘍重量を示す。図１０ＣはＭ１／Ｍ２（ＣＤ８６＋／ＣＤ２０６＋）マクロファージの相対比を示す。図１０Ｄは１００，０００イベント当たりのＣＤ８＋細胞を示す。図１０Ｅは１００，０００イベント当たりのＣＤ４＋細胞を示す。
【図１０－２】４Ｔ１固形腫瘍モデルにおける放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物５；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（Ｒｅ））（１０ｎｍｏｌ／マウス）のインビボ治療試験に関するグラフィカルデータを示す図である。図１０Ａは処置後１日おきに測定した腫瘍体積を示す。図１０Ｂは試験の最後で測定される平均腫瘍重量を示す。図１０ＣはＭ１／Ｍ２（ＣＤ８６＋／ＣＤ２０６＋）マクロファージの相対比を示す。図１０Ｄは１００，０００イベント当たりのＣＤ８＋細胞を示す。図１０Ｅは１００，０００イベント当たりのＣＤ４＋細胞を示す。
【図１１】本開示の非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））による処理後のヒトＰＢＭＣ由来マクロファージ中の様々なＭ１マーカーに関するグラフィカルデータを示す図である。図１１Ａは３時間の処理後のＭ１マーカーＩＬ－６のｍＲＮＡレベルの変化を示し、図１１Ｂは３時間の処理後のＭ１マーカーＴＮＦ－αのｍＲＮＡレベルの変化を示す。図１１Ｃは、３＋４５時間の処理後の、ＥＬＩＳＡを使用したＩＬ－６タンパク質発現の分析を示す。図１１Ｄは、フローサ

イトメトリーによって分析されるマクロファージのＭ２マーカーＣＤ２０６表面発現を示す。
【図１２】非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４；ＦＡＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））による処理後のヒトＰＢＭＣ由来Ｍ２マクロファージの、フローサイトメトリーを使用して分析した、細胞表面マーカーＣＤ４０およびＣＤ８０に関するグラフィカルデータをそれぞれ示す図である。
【図１３】マウスにおける非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））のインビボ薬物動態分析データを示す図である（カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｐｌｕｓ　Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ＳＮ：Ｂ１７４７７、溶離液：Ａ－水＋０．１％ＦＡ、Ｂ－ＣＡＮ＋０．１％ＦＡ）。
【図１４】４Ｔ１固形腫瘍モデルにおける異なる濃度および異なる投与間隔での非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））のインビボ治療試験に関するグラフィカルデータを示す図である。図１４Ａは処置後に測定した腫瘍体積を示す。図１４Ｂは試験の最後で測定した腫瘍重量（グラム）を示す。
【図１５】４Ｔ１転移腫瘍モデルにおける非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））（１ｎｍｏｌ　１回／週）のインビボ治療試験からのデータを示す図である。図１５Ａは、処置中に測定した腫瘍体積を示し、図１５Ｂは、６－チオグアニンアッセイを使用した、肺の転移腫瘍細胞の定量化を示し、図１５Ｃは、図１５Ｂの６－チオグアニンアッセイからの代表的な画像を示す。
【発明を実施するための形態】
【０１１４】
本開示は、線維性疾患を予防および／または処置する化合物および組成物の調製および使用に関する。ある特定の実施形態では、提供される化合物、組成物、および方法が、がんの予防および／または処置にも有用である。一部の実施形態では、提供される化合物、組成物、および方法が、自然免疫系を（例えば、選択的に）標的化し、Ｍ２からＭ１へのマクロファージの分極化を再プログラムする戦略を利用し、例えば、Ｍ１型表現型の抗線維化／炎症促進性特性を利用する。
【０１１５】
少なくとも１つの実施形態では、このような化合物および組成物が、投与すると、活性化骨髄系細胞（例えば、Ｍ２様マクロファージ）を抗線維化／炎症促進性Ｍ１分極化に転換－例えば、再プログラム－することができる、免疫モジュレーターまたはその薬学的に許容される塩（例えば、Ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト、例えばＴＬＲ７またはＴＬＲ７／８アゴニスト）を含む。
【０１１６】
例示的な実施形態では、免疫モジュレーターまたはその薬学的に許容される塩が、線維性またはがん性細胞のパターン認識受容体を標的化する標的化部分またはそのラジカルに（直接的にまたはリンカーを介して）コンジュゲートしている。標的化部分またはそのラジカルは、例えば、葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体であり得る。このような実施形態は、標的化部分の標的の制限された発現を利用して、全身投与された化合物を標的発現細胞（例えば、線維性および／またはがん性組織の細胞）に直接局在化して、免疫モジュレーターが活性化骨髄系細胞（例えば、Ｍ２様マクロファージ）を抗線維化／炎症促進性Ｍ１分極化に再プログラムすることができるようにする。この標的化設計により、免疫系の全身活性化を有利に予防し、よって、対象における毒性を回避することができる。
【０１１７】
さらに、例示的な実施形態は、標的化部分と免疫モジュレーターまたはその薬学的に許容される塩との間に配置されたリンカーを含むことができる。このようなリンカーは放出性であっても非放出性であってもよい。放出性リンカーを含む化合物（ならびに化合物を含む組成物）は、投与されると、免疫モジュレーターが活性になる時または頃に標的化部分と免疫モジュレーターを互いから放出させる。非放出性リンカーを含む化合物（ならび

に化合物を含む組成物）が投与される実施形態では、標的化部分と免疫モジュレーターが、生理的条件下で迅速に放出しない。こうして、成分は、標的化細胞（例えば、線維性もしくはがん性細胞）による取り込みおよび／または免疫モジュレーターの活性化後に一緒のままである。

【０１１８】

ここで、様々な実施形態、ならびにこれを支持する例に関するデータを記載する。

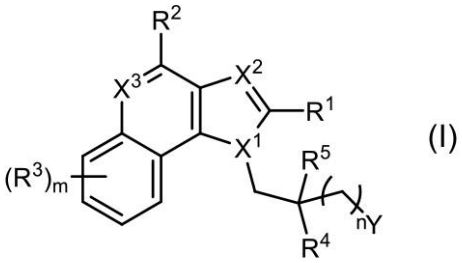
【０１１９】

化合物

一実施形態は、式（Ｉ）の構造によって表される化合物（例えば、免疫モジュレーター）：

【０１２０】

【化３８】



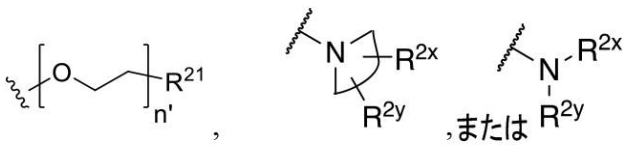
(I)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、脂環式、アリール（例えば、ビアリール）、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、

【０１２１】

【化３９】

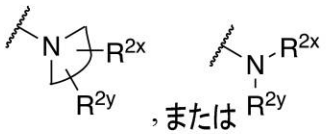


であり；

R^2は、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、Ｎ$_3$、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、

【０１２２】

【化４０】

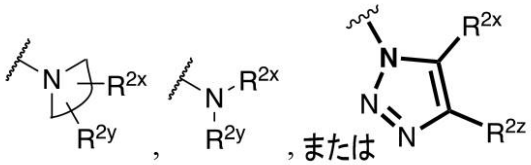


であり；

Ｙは、Ｈ、－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、－Ｏ－Ｒ^{2x}、－ＳＯ－Ｒ^{2x}、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｎ$_3$、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＳＨ、－ＣＯＲ^{2x}、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、

【０１２３】

【化４１】



であり、Ｒ２ｘおよびＲ２ｙの各々は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＨ２－ＯＨ、－ＮＨ２、－ＣＨ２－ＮＨ２、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ２、－ＣＯＣＨ３、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、

Ｒ２ｚの各々は、－ＮＨ２、－ＮＲ２ｑＲ２ｑ’、－Ｏ－Ｒ２ｑ、－ＳＯ－Ｒ２ｑ、および－ＣＯＲ２ｑからなる群から独立して選択され；各Ｒ２ｑおよび Ｒ２ｑ’は、独立して、アルキルまたはＨであり、

【０１２４】

【化４２】



は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；

Ｒ２１はＨまたはアルキルであり；

ｎ’は０～３０であり；

式（Ｉ）中、Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３の各々は、独立して、ＣＲｑまたはＮであり、各Ｒｑは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；

ｎは０～３０であり；

ｍは０～４である）。

を提供する。

【０１２５】

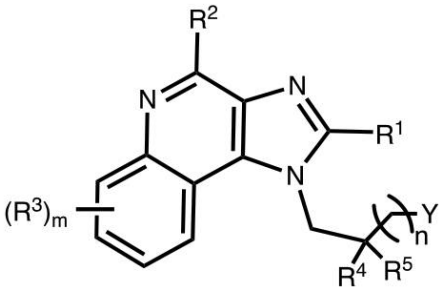
式（Ｉ）の少なくとも１つの実施形態では、ｎが０である場合、ＹがＨでも、－ＯＨでも、－Ｏ－Ｒ２ｘでもない。

【０１２６】

別の実施形態は、式（ＩＡ）の構造を有する化合物（例えば、免疫モジュレーター）：

【０１２７】

【化４３】



式(IA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、

Ｒ１は、場合により置換されたＣ３～Ｃ８アルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり

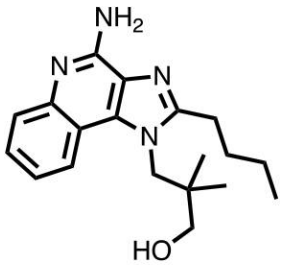
；
R^2は、H、－OR^z、－$SO_2N(R^z)_2$、－$NR^{2x}R^{2y}$、またはN_3であり；
Yは、H、－OR^z、－$NR^{2x}R^{2y}$、－SR^z、－SOR^z、－SO_3R^z、－N_3、－COR^z、－$COOR^z$、－$CON(R^z)_2$、－$COSR^z$、－$SO_2N(R^z)_2$、または－$CON(R^z)_2$であり、
R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、－$N(R^z)_2$、－$CON(R^z)_2$、－$C(R^z)_2$－$N(R^z)_2$、－CS－$N(R^z)_2$、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり、各R^zは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
各R^3は、独立して、ハロゲン、－N_3、－CN、－NO_2、－COR^z、－$COOR^z$、－$CON(R^z)_2$、－$COSR^z$、－$SO_2N(R^z)_2$、または－$CON(R^z)_2$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アミノ、ヒドロキシまたはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）。
を提供する。

【０１２８】

一実施形態は、ｎが１～３０である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、ｎが１～６である。別の実施形態では、ｎが１～３である。別の実施形態では、ｎが１または２である。別の実施形態では、ｎが０である。別の実施形態では、ｎが１である。別の実施形態では、ｎが１であり、ＹがＯＨである。別の実施形態では、ｎが１であり、ＹがNH_2である。一実施形態では、化合物が、化合物１の構造：

【０１２９】

【化４４】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１３０】

一実施形態では、化合物が、化合物２の構造によって表される。一実施形態では、化合物が、化合物３の構造によって表される。このような化合物の構造は図１に示される。

【０１３１】

一実施形態は、Ｙが－ＯＨ、OCH_3、－NH_2、－$NHNH_2$、－$NHCONH_2$、

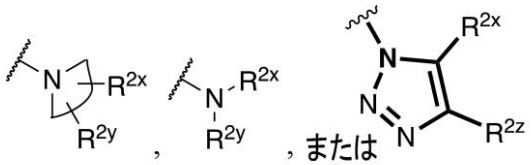
－ＳＨ、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＣＨ$_3$、－ＣＯＯＣＨ$_3$、または－ＣＯＮＨ$_2$である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３２】

一実施形態は、ＹがＨ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＲ^{2x}、－Ｏ－Ｒ^{2X}、－ＳＯ－Ｒ^{2x}、－ＳＨ、－ＳＯ$_3$Ｈ、－Ｎ$_3$、－ＣＨＯ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＳＨ、－ＣＯＲ^{2x}、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、アルケニル、アルキニル、アルコキシル、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨ－ＣＳ－ＮＨ$_2$、

【０１３３】

【化４５】



である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３４】

一実施形態は、ＹがＯＨである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３５】

一実施形態は、ＹがＮＨ$_2$である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３６】

一実施形態は、ｎが１であり、ＹがＯＨである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３７】

一実施形態は、ｎが１であり、ＹがＮＨ$_2$である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３８】

一実施形態は、ｎが０であり、ＹがＮＨ$_2$である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１３９】

一実施形態は、Ｒ^{1}が場合により置換されたアルキルである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、Ｒ^{1}が場合により置換されたＣ$_3$～Ｃ$_6$アルキルである。別の実施形態では、Ｒ^{1}が場合により置換された非環状Ｃ$_3$～Ｃ$_6$アルキルである。別の実施形態では、Ｒ^{1}がブチルである。

【０１４０】

一実施形態は、Ｒ^{2}が－ＮＲ^{2x}Ｒ^{2y}である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、Ｒ^{2}がＮＨ$_2$である。

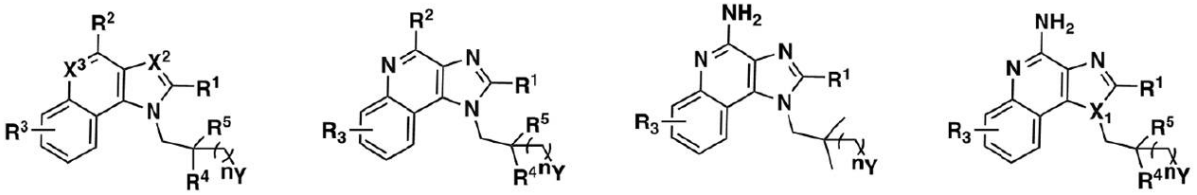
【０１４１】

一実施形態は、Ｒ^{3}がＨである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１４２】

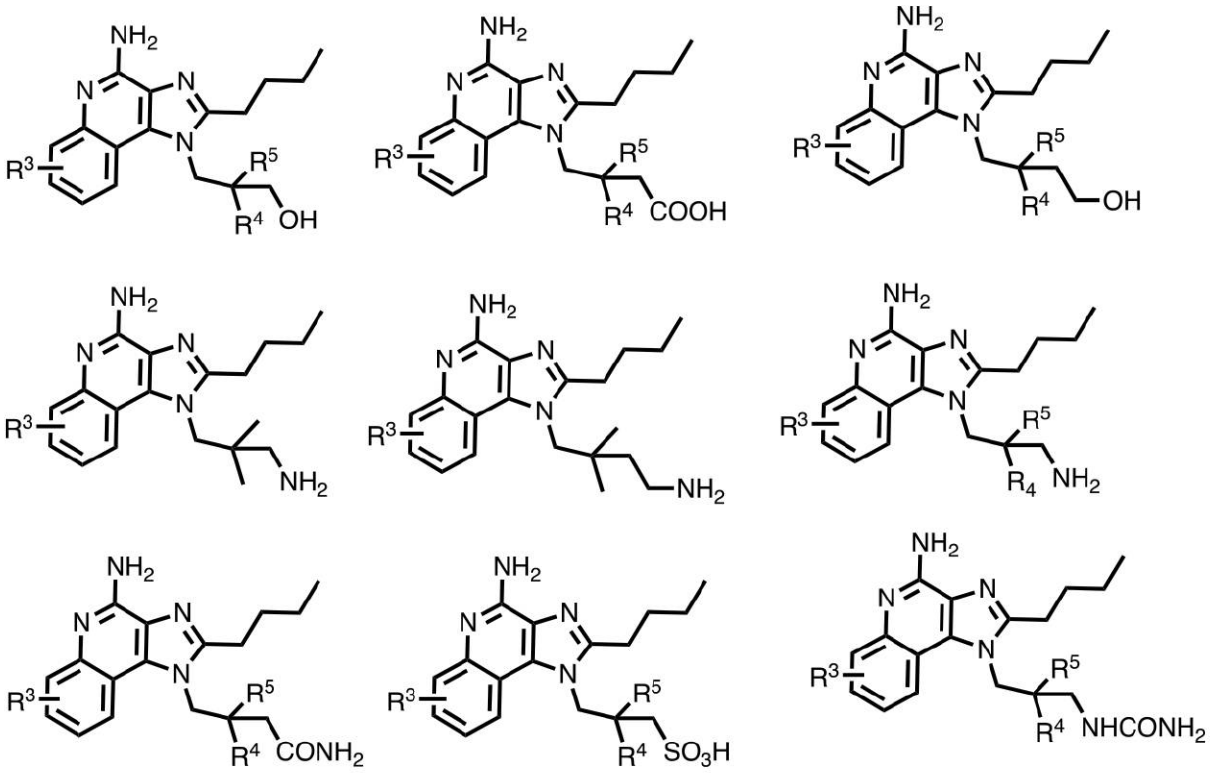
一実施形態は、Ｒ^{4}がアルキルである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、Ｒ^{4}がメチルである。

【０１４３】
一実施形態は、R^5がアルキルである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^5がメチルである。
【０１４４】
一実施形態は、R^4およびR^5がそれぞれアルキルである、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^4およびR^5が、それぞれ独立して、C_1～C_4アルキルである。一実施形態では、R^4およびR^5がそれぞれメチルである。
【０１４５】
一実施形態は、ｍが０である、式（Ｉ）または（ＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施形態では、ｍが１である。別の実施形態では、ｍが２である。別の実施形態では、ｍが３である。別の実施形態では、ｍが４である。
【０１４６】
一実施形態は、X^1、X^2、およびX^3がそれぞれＮである、式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、X^1がＮである。別の実施形態では、X^2がＮである。別の実施形態では、X^3がＮである。
【０１４７】
一実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、但し、ｎが０である化合物を除外する。
【０１４８】
一実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、但し、ｎが０であり、ＹがＯＨである化合物を除外する。
【０１４９】
一実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、但し、ｎが０であり、ＹがＯＨであり、R^1がブチルであり、R^2がNH_2であり、R^3がＨであり、R^4およびR^5がそれぞれメチルである化合物を除外する。
【０１５０】
一実施形態は、式（Ｉ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、但し、図１に示される化合物ＴＬＲ７－１を除外する。
【０１５１】
一部の実施形態では、化合物が、式：
【０１５２】
【化４６】



のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。
【０１５３】
一部の実施形態では、化合物が、式：
【０１５４】

【化４７】



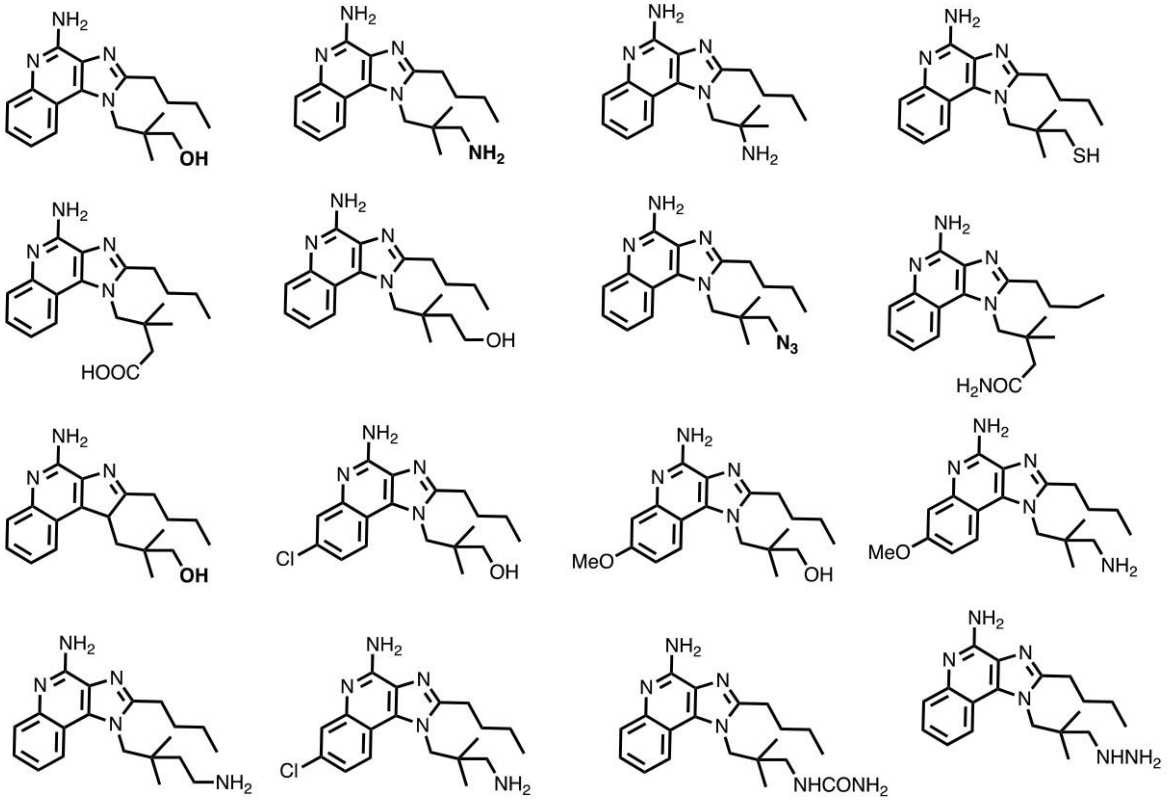
のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１５５】

一部の実施形態では、化合物が、式：

【０１５６】

【化４８】



のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０１５７】

コンジュゲート

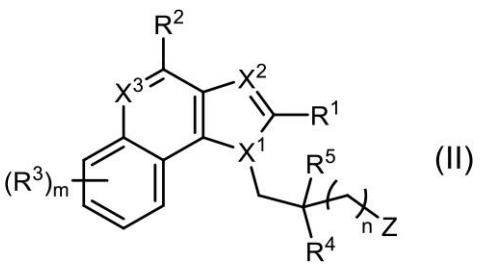
本開示はさらに、直接的にまたはリンカーを介して、細胞のパターン認識受容体を標的化する標的化部分にコンジュゲートしている本明細書で提供される化合物（およびそのラジカル）（例えば、ＴＬＲ７／８アゴニスト）に関する。一部の実施形態では、標的化リガンドが、葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体、例えばプテロイルアミノ酸を含む。一部の実施形態では、リンカーが非放出性である。一部の実施形態では、コンジュゲートが、非放出性リンカーを有する標的化分子を提供し、それによって、ＴＬＲ７／８アゴニストの全身曝露を低減する。一部の実施形態では、コンジュゲートが、非放出性リンカーを有する標的化分子を提供し、それによって、ＴＬＲ７／８アゴニストの全身有害効果を低減する。

【０１５８】

一実施形態は、式（ＩＩ）の構造によって表される化合物：

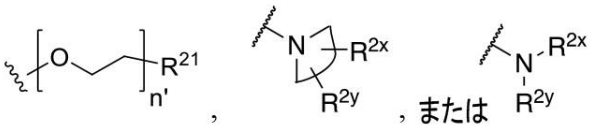
【０１５９】

【化４９】

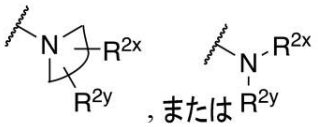


(II)

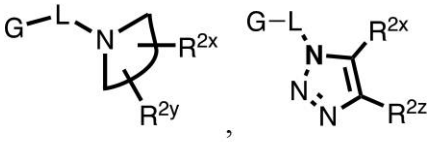
またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、H、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、$-COR^{2x}$、
【０１６０】
【化５０】



であり；
R^2は、H、－OH、$-NH_2$、$-NHR^{2x}$、N_3、$-NH-CH_2-NH_2$、$-CONH_2$、$-SO_2NH_2$、$-NH-CS-NH_2$、
【０１６１】
【化５１】



であり；
Zは、式G－L－、G－O－、G－L－O－、G－L－O－アルキル－、G－L－S－、$G-SO_2-NH-$、$G-L-NR^aR^b-$、G－L－S（O）$_x$－アルキル－、G－L－CO－、G－L－アリール－、G－L－NH－CO－NH－、G－L－NH－O－、G－L－NH－NH－、G－L－NH－CS－NH、G－L－C（O）－アルキル－、$G-L-SO_2-$、
【０１６２】
【化５２】

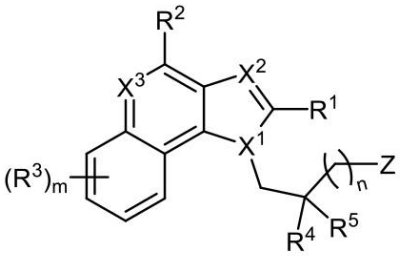


の基であり、
Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドであり；
R^aおよびR^bは、それぞれ独立して、H、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリール、アミノ、アシルまたはC（O）R^cであり、R^cは、アルキル、アリール、オキシまたはアルコキシであり；
xは０～３（例えば、０～３で変化する整数）であり；
R^{2x}およびR^{2y}の各々は、H、－OH、$-CH_2-OH$、$-NH_2$、$-CH_2-NH_2$、$-COOMe$、$-COOH$、$-CONH_2$、$-COCH_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；
各R^{2z}は、$-NH_2$、$-NR^{2q}R^{2q'}$、$-O-R^{2q}$、$-SO-R^{2q}$、および$-COR^{2q}$からなる群から独立して選択され、各R^{2q}および$R^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはHであり、
【０１６３】

【化５３】



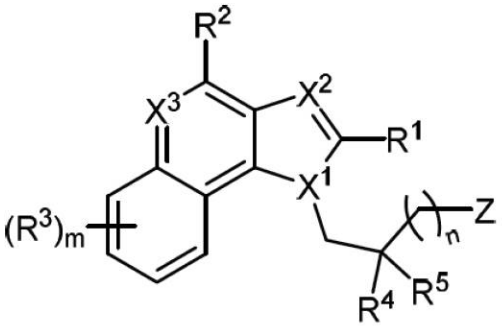
は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり；
　Ｒ２１はＨまたはアルキルであり；
　ｎ’は０～３０であり；
式ＩＩ中、
　Ｘ１、Ｘ２、Ｘ３は、それぞれ独立して、ＣＲｑまたはＮであり、各Ｒｑは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり、
　ｎは０～３０（例えば、０～３０で変化する整数）であり；
　ｍは０～４である）
を提供する。
【０１６４】
　式ＩＩの化合物のある特定の実施形態では、ｎが０である場合、Ｚが酸素原子によって式（ＩＩ）に結合していない。
【０１６５】
　一実施形態は、式（ＩＩＡ）の構造によって表される化合物：
【０１６６】
【化５４】



式(IIA)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
　Ｒ１は、場合により置換されたアルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり；
　Ｒ２は、Ｈ、－ＯＲｚ、－ＳＯ２Ｎ（Ｒｚ）２、－ＮＲ２ｘＲ２ｙ、またはＮ３であり、
　　Ｒ２ｘおよびＲ２ｙは、それぞれ独立して、水素、－Ｎ（Ｒｚ）２、－ＣＯＮ（Ｒｚ）２、－Ｃ（Ｒｚ）２－Ｎ（Ｒｚ）２、－ＣＳ－Ｎ（Ｒｚ）２、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり、各Ｒｚは、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
　　Ｒ２ｘおよびＲ２ｙは一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
　各Ｒ３は、独立して、ハロゲン、－Ｎ３、－ＣＮ、－ＮＯ２、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは

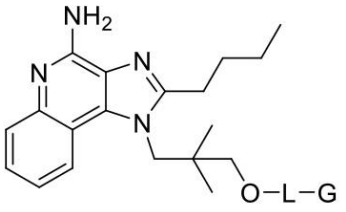
、場合により置換されており；
　R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
　各X^1、X^2、およびX^3は、独立して、CR^qまたはNであり、各R^qは、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
　ZはL－Gであり、Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドであり；
　nは１～６であり；
　mは０～４である）
を提供する。
【０１６７】
　一実施形態は、式（ＩＩＡ）の構造によって表される化合物：
【０１６８】
【化５５】



式(IIA)

（式中、
　R^1は、１～３つの置換基で場合により置換されたC_1～C_6アルキルであり、各置換基は、独立して、ハロゲンまたはC_1～C_6アルコキシであり；
　R^2は－$NR^{2x}R^{2y}$であり、R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素またはC_1～C_6アルキルであり；
　各R^3は、独立して、ハロゲン、－CN、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6ヘテロアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_1～C_6アルコキシ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシル、またはチオールであり；
　R^4およびR^5は、それぞれ独立して、C_1～C_6アルキルであり；
　各X^1、X^2、およびX^3はNであり；
　ZはG－L－またはG－L－O－であり、Lはリンカーであり、Gは葉酸受容体結合リガンドであり；
　nは１であり；
　mは０～４である）
またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１６９】
　一実施形態は、式（ＩＩＢ）の構造：
【０１７０】

【化５６】



式 (IIB)

を有する、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１７１】

一実施形態は、ｎが１～３０である、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、ｎが１～６である。別の実施形態では、ｎが１～３である。別の実施形態では、ｎが１または２である。別の実施形態では、ｎが０である。別の実施形態では、ｎが１である。

【０１７２】

一実施形態は、R^1が場合により置換されたアルキルである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）または（ＩＩＢ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^1が場合により置換されたC_3～C_6アルキルである。別の実施形態では、R^1が場合により置換された非環状C_3～C_6アルキルである。別の実施形態では、R^1がブチルである。

【０１７３】

一実施形態は、R^2が$-NR^{2x}R^{2y}$である、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^2がNH_2である。

【０１７４】

一実施形態は、R^3がＨである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０１７５】

一実施形態は、R^4がアルキルである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^4がメチルである。

【０１７６】

一実施形態は、R^5がアルキルである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^5がメチルである。

【０１７７】

一実施形態は、R^4およびR^5がそれぞれアルキルである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^4およびR^5がそれぞれメチルである。

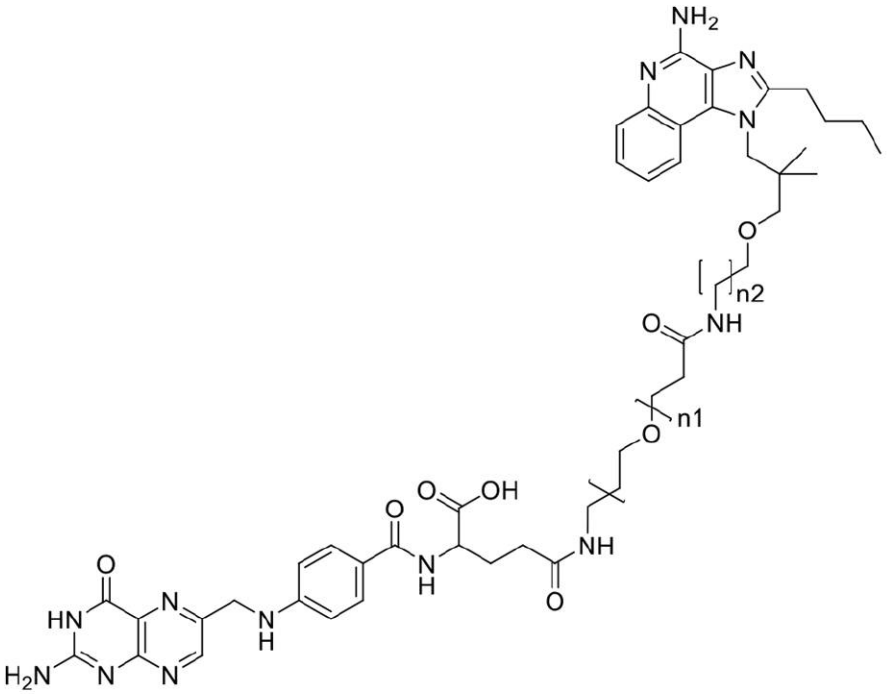
【０１７８】

一実施形態は、ｍが０である、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施形態では、ｍが１である。別の実施形態では、ｍが２である。別の実施形態では、ｍが３である。別の実施形態では、ｍが４である。

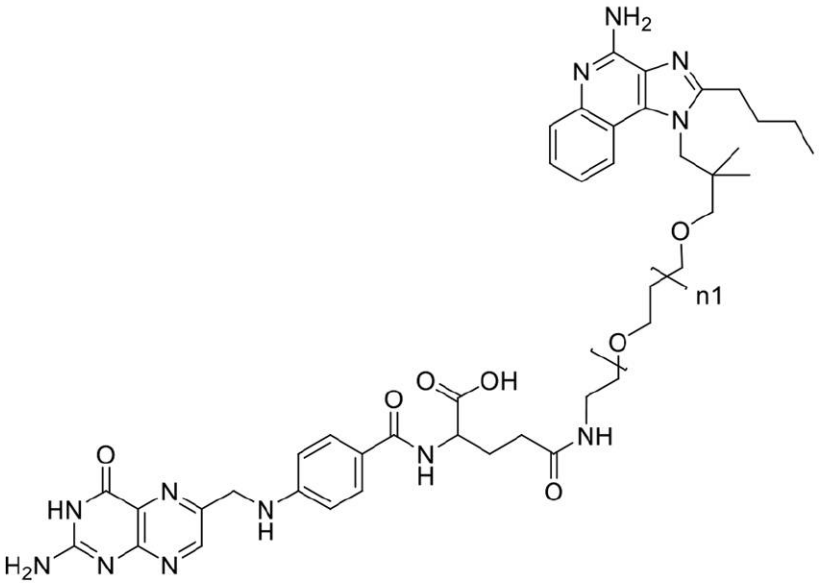
【０１７９】

一実施形態は、X^1、X^2、およびX^3がそれぞれＮである、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、X^1がＮである。別の実施形態では、X^2がＮである。別の実施形態では、X^3がＮである。

【０１８０】
一実施形態は、化合物が構造：
【０１８１】
【化５７】

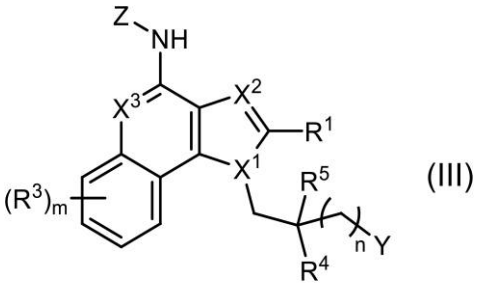


または



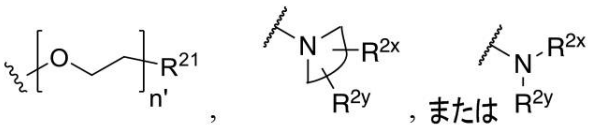
（式中、ｎ１は０～１０であり、ｎ２は０～１０である）
によって表される、式（ＩＩ）または（ＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１８２】
一実施形態は、式（ＩＩＩ）の構造によって表される化合物：
【０１８３】

【化５８】



(III)

またはその薬学的に許容される塩（式中、
　R^1、R^3、R^4、R^5は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、アルコキシル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、ハロ、ヘテロアリール、－ＣＯＲ^{2x}、
【０１８４】
【化５９】

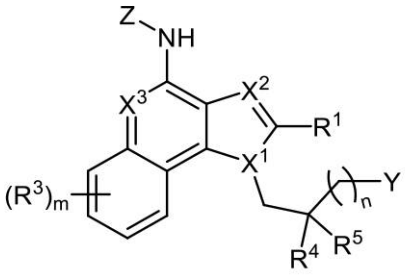


であり、R^{2x}およびR^{2y}の各々は、Ｈ、－ＯＨ、－ＣＨ$_2$－ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－ＣＨ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＣＯＯＭｅ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯＣＨ$_3$、アルキル、アルケニル、アルキニル、脂環式、アリール、ビアリール、およびヘテロアリールからなる群から独立して選択され、R^{2z}の各々は、－ＮＨ$_2$、－ＮＲ^{2q}Ｒ$^{2q'}$、－Ｏ－Ｒ^{2q}、－ＳＯ－Ｒ^{2q}、および－ＣＯＲ^{2q}からなる群から独立して選択され、各Ｒ^{2q}およびＲ$^{2q'}$は、独立して、アルキルまたはＨであり、
【０１８５】
【化６０】



は３～１０員Ｎ含有非芳香族単環式または二環式複素環であり、R^{21}はＨまたはアルキルであり、ｎ’は０～３０であり；
　Ｚは、式Ｇ－Ｌ－、Ｇ－Ｌ－ＣＯ－、Ｇ－Ｌ－Ｃ（Ｏ）－アルキル－の基であり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
　X^1、X^2、X^3は、それぞれ独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
　ｎは０～３０（例えば、０～３０の整数）であり；
ｍは０～４である）
を提供する。
【０１８６】
　一実施形態は、式（ＩＩＩＡ）の構造によって表される化合物：
【０１８７】

【化６１】



式 (IIIA)

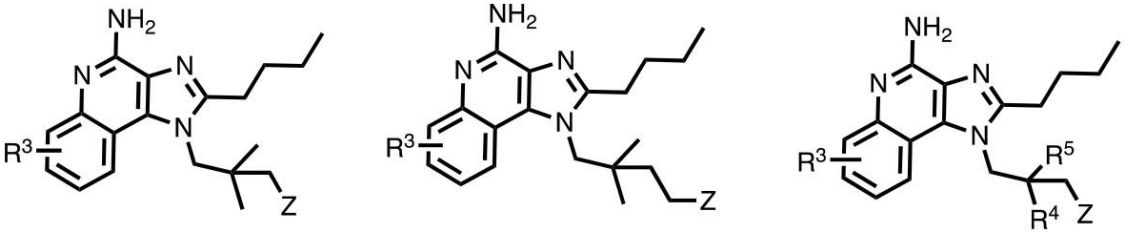
またはその薬学的に許容される塩（式中、
R^1は、場合により置換されたアルキル（例えば、非環状または環状）（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり；
Ｙは、Ｈ、－ＯＲ^z、－ＮＲ^{2x}Ｒ^{2y}、－ＳＲ^z、－ＳＯＲ^z、－ＳＯ$_3$Ｒ^z、－Ｎ$_3$、－ＣＯＲ^z、－ＣＯＯＲ^z、－ＣＯＮＲ$^z{}_2$、－ＣＯＳＲ^z、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^z）$_2$、または－ＣＯＮ（Ｒ^z）$_2$であり、
R^{2x}およびR^{2y}は、それぞれ独立して、水素、Ｎ（Ｒ^z）$_2$、－ＣＯＮ（Ｒ^z）$_2$、－Ｃ（Ｒ^z）$_2$－Ｎ（Ｒ^z）$_2$、－ＣＳ－Ｎ（Ｒ^z）$_2$、もしくは場合により置換されたアルキル（例えば、１つまたは複数の置換基で場合により置換されており、各置換基は、独立して、オキソ、ハロゲン、アルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、またはシクロアルキルである）であり、各Ｒ^{z}は、独立して、水素、ハロゲン、もしくは場合により置換されたアルキルであるか；または
R^{2x}およびR^{2y}は一緒になって、場合により置換されたヘテロシクロアルキル（例えば、場合により置換されたヘテロシクロアルキルは単環式もしくは二環式ヘテロシクロアルキルである、および／または場合により置換されたヘテロシクロアルキルは３～１０員ヘテロシクロアルキルである）を形成し；
各R^3は、独立して、ハロゲン、－Ｎ$_3$、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、アミノ、ヒドロキシ、カルボニル、またはチオールであり、アルキル、アルコキシ、ヘテロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルは、場合により置換されており；
R^4およびR^5は、それぞれ独立して、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、またはシクロアルキルであり、アルキル、アルコキシ、およびシクロアルキルは、場合により置換されており；
各X^1、X^2、およびX^3は、独立して、ＣＲ^{q}またはＮであり、各Ｒ^{q}は、独立して、水素、ハロゲン、または場合により置換されたアルキルであり；
ＺはＬ－Ｇであり、Ｌはリンカーであり、Ｇは葉酸受容体結合リガンドであり；
ｎは１～６であり；
ｍは０～４である）
を提供する。

【０１８８】

一実施形態は、ｎが１～３０である、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、ｎが１～６である。別の実施形態では、ｎが１～３である。別の実施形態では、ｎが１または２である。別の実施形態では、ｎが０である。別の実施形態では、ｎが１である。別の実施形態では、ｎが１であり、ＹがＯＨである。別の実施形態では、ｎが１であり、ＹがＮＨ$_2$である。

【０１８９】
一実施形態は、ＹがＯＨである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９０】
一実施形態は、ＹがNH_2である、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９１】
一実施形態は、ｎが１であり、ＹがＯＨである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９２】
一実施形態は、ｎが１であり、ＹがNH_2である、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９３】
一実施形態は、ｎが０であり、ＹがNH_2である、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９４】
一実施形態は、R^1が場合により置換されたアルキルである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^1が場合により置換されたC_3～C_6アルキルである。別の実施形態では、R^1が場合により置換された非環状C_3～C_6アルキルである。別の実施形態では、R^1がブチルである。
【０１９５】
一実施形態は、R^3がＨである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０１９６】
一実施形態は、R^4がアルキルである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^4がメチルである。
【０１９７】
一実施形態は、R^5がアルキルである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^5がメチルである。
【０１９８】
一実施形態は、R^4およびR^5がそれぞれアルキルである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、R^4およびR^5がそれぞれメチルである。
【０１９９】
一実施形態は、ｍが０である、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。別の実施形態では、ｍが１である。別の実施形態では、ｍが２である。別の実施形態では、ｍが３である。別の実施形態では、ｍが４である。
【０２００】
一実施形態は、X^1、X^2、およびX^3がそれぞれＮである、式（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、X^1がＮである。別の実施形態では、X^2がＮである。別の実施形態では、X^3がＮである。
【０２０１】
一部の実施形態では、化合物が、構造：
【０２０２】

【化６２】



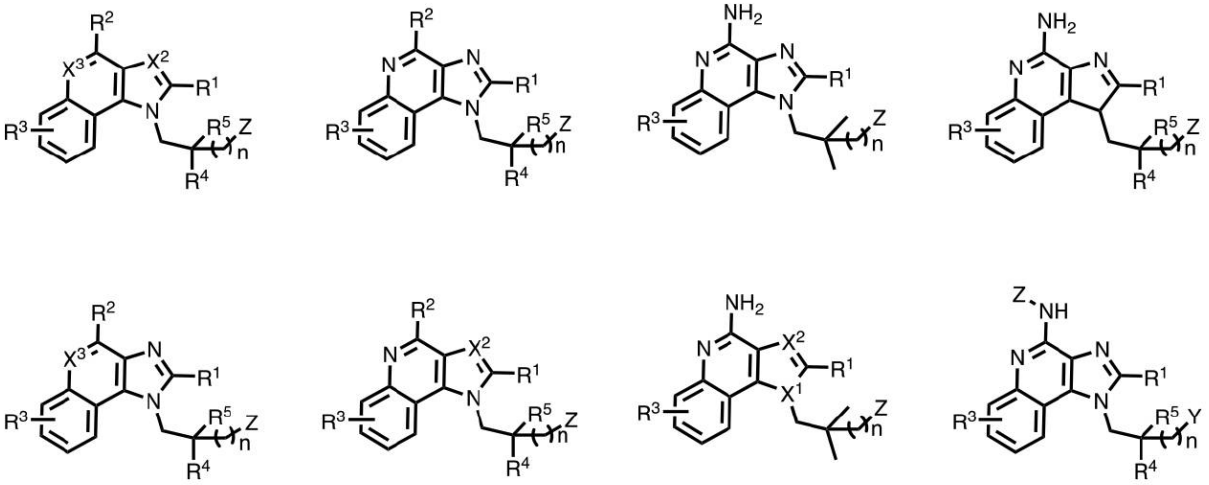
のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０２０３】

一部の実施形態では、化合物が、構造：

【０２０４】

【化６３】



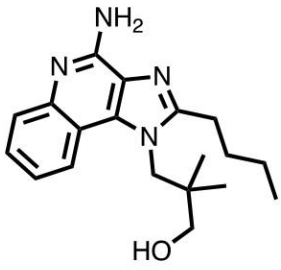
のいずれか１つまたは複数によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０２０５】

一部の実施形態では、化合物が、以下の構造：

【０２０６】

【化６４】



によって表されるか、またはその薬学的に許容される塩である。

【０２０７】

リンカー

化合物は、リンカー（例えば、場合によりスペーサーを含む）を通して標的化部分またはそのラジカルにコンジュゲートした免疫モジュレーターまたはその薬学的に許容される

塩（例えば、薬物）を含むことができる。リンカーは放出性であっても非放出性であってもよい。一部の例では、非放出性リンカーを含む化合物の標的が（例えば、目的の細胞の）エンドソームであり、例えば、放出性リンカーの標的が、一部の例では、（例えば、目的の細胞の）エンドソーム、細胞質、または両方である。

【０２０８】

リンカーの文脈における「放出性」という用語は、例えば、還元剤不安定結合、ｐＨ不安定結合、酸不安定結合、塩基不安定結合、酸化的不安定結合、代謝的不安定結合、生化学的不安定結合、酵素的不安定結合、またはｐ－アミノベンジル系多価放出性結合によって、生理的条件下で破壊され得る（例えば、化学的または酵素的に加水分解される）少なくとも１つの結合を含むリンカーを意味する。結合破壊をもたらす生理的条件が、必ずしも生物学的または代謝的プロセスを含まず、代わりに、標準的な化学反応、例えば生理的ｐＨでのまたは細胞質ｐＨよりも低いｐＨを有するエンドソームなどの細胞小器官への区画化の結果としての加水分解反応を含んでもよいことが認識される。切断可能結合は、放出性リンカー内の２個の隣接原子を接続する、ならびに／または例えば、放出性リンカーのいずれかの端もしくは両端で、本明細書に記載される他のリンカー部分もしくは標的化部分および／もしくは薬物を接続することができる。一部の例では、放出性リンカーが、２つ以上の断片に破壊される。一部の例では、放出性リンカーが、標的化部分から分離される。一部の実施形態では、標的化部分と免疫モジュレーターが互いから放出され、免疫モジュレーターが活性になる。

【０２０９】

対照的に、リンカーの文脈における「非放出性」という用語は、生理的条件下で容易にも迅速にも破壊されない少なくとも１つの結合を含むリンカーを意味する。一部の実施形態では、非放出性リンカーが、生理的条件下で安定な骨格を含む（例えば、骨格は加水分解（例えば、水性加水分解または酵素加水分解）に感受性でない）。一部の実施形態では、非放出性リンカーを含む化合物が、化合物のいずれの成分（例えば、標的化リガンド（例えば、ＦＡ－リガンド）または免疫モジュレーター（例えば、ＴＬＲ７アゴニスト））も放出しない。一部の実施形態では、非放出性リンカーが、骨格中にジスルフィド結合（例えば、Ｓ－Ｓ）もエステルも欠く。一部の実施形態では、化合物が、化合物の循環の全期間（例えば、標的細胞エンドソームへのエンドサイトーシス中）にわたって実質的に安定な骨格によって接続された標的化部分と免疫モジュレーターを含む。一部の実施形態では、免疫モジュレーターがＴＬＲ、ヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン（nucleotide-binding oligomerization domain）（ＮＯＤ）様受容体、および／または細胞のエンドソーム内に存在する他のパターン認識受容体を標的化する場合、非放出性リンカーを含む化合物が特に有益である。非放出性リンカーは、アミド、エステル、エーテル、アミン、および／またはチオエーテル（例えば、チオ－マレイミド）を含むことができる。具体例を本明細書で提供するが、生理的条件下で容易にも迅速にも破壊されない少なくとも１つの結合が形成される限り、任意の分子（複数可）を非放出性リンカーに使用することができることが理解されよう。

【０２１０】

一部の実施形態では、非放出性リンカーが、例えば、中性ｐＨで、一定期間（例えば、２４時間）内に水溶液（例えば、緩衝（例えば、リン酸緩衝液）溶液）中で１０パーセント（１０％）未満（例えば、５％未満、４％未満、３％未満、２％未満、１％未満、０．１％未満、０．０１％未満、または０．００１％未満）しか加水分解しないリンカーを含む。一部の実施形態では、非放出性リンカーが使用される場合、投与されたコンジュゲートの約１０パーセント（１０％）未満、好ましくは５パーセント（５％）未満しか遊離薬物を放出しないか、いずれも遊離薬物を放出しない（例えば、標的化細胞／組織による取り込み前に全身循環に）。一部の実施形態では、投与の１時間以内に、化合物が全身循環にある間に、遊離薬物の５パーセント（５％）未満しかコンジュゲートから放出されない。

【０２１１】

一部の実施形態では、標的化部分が、化合物がインビボで治療的に有効になるために薬物／免疫モジュレーターから切断しない。これは、例えば、（あるとしても）ごく少量の薬物（例えば、免疫モジュレーター、例えば、ＴＬＲ７またはＴＬＲ７／８アゴニスト）しか化合物の標的化送達前に（例えば、全身的に）放出されないので、強力な薬物（例えば、ＴＬＲ７およびＴＬＲ７／８アゴニスト）を含む標的化化合物および組成物の使用を可能にすることができるので有利となり得る。一部の実施形態では、活性成分の放出特性を調整することが、有効な医薬組成物の調製の困難な態様である。一部の実施形態では、本明細書で提供される非放出性リンカーを含む化合物が、（例えば、放出のタイミングの必要性を除去することによって）有効な医薬組成物の調製の困難さを回避する。一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物の免疫モジュレーター／弾頭が、結合している（例えば、標的化コンジュゲートにコンジュゲートしている）場合に活性である。一部の実施形態では、弾頭／免疫モジュレーターが活性であり、非放出性リンカーおよび標的化部分が、免疫系を活性化する毒性サイトカイン（例えば、ＩＬ－６など）の（例えば、対象の体による）放出を防止する（例えば、化合物が特異的に標的化されているため（例えば、葉酸またはその類似体を使用して））。ある特定の例では、例えば、化合物の弾頭／免疫モジュレーターが、非放出性リンカーに接続している場合に活性であるが、化合物が標的化受容体（例えば、葉酸受容体）に結合するまで、免疫モジュレーターが細胞のエンドソーム内の適切な（例えば、標的化）受容体に接近することができない。

【０２１２】

放出性リンカーと非放出性リンカーの両方が、当技術分野で一般的に知られているか、または今後開発される方法論に従って、例えばＰＥＧ化などを通して、（例えば、化合物の）生体分布、バイオアベイラビリティ、およびＰＫ／ＰＤを最適化する、ならびに／または標的化組織への（例えば、化合物の）取り込みを増加させるように操作され得る。一部の実施形態では、リンカーが、細胞（例えば、目的の細胞（例えば、処置される線維性またはがん組織のマクロファージ））による捕捉前の循環中への薬学的活性量の薬物の有意な放出を回避するように構成される。

【０２１３】

一部の実施形態では、本開示の放出性リンカーを含む化合物が、エンドソームの膜を横切って、例えば、標的化細胞の細胞質に拡散するように設計され得る。一部の実施形態では、放出性リンカーが、化合物が細胞質に到達するまで免疫モジュレーターが放出されないように設計され得る。

【０２１４】

一部の実施形態では、本明細書で提供されるコンジュゲートが、放出性リンカーを含む（例えば、細胞質への免疫モジュレーターの放出を促進するため）。放出性リンカーは、例えば、標的化部分が適切な標的（例えば、マクロファージ葉酸受容体）に結合した後、標的化細胞のエンドソームに内部移行する、および／または細胞質（例えば、所望のパターン認識受容体が位置する場所）に拡散するまで、免疫モジュレーターの放出を防止することができる。一部の実施形態では、放出性リンカーが、エンドソーム内に免疫モジュレーターを放出する。

【０２１５】

一部の実施形態では、リンカーが、１つまたは複数のスペーサーを含むことができる（例えば、特定の放出時間を促進する、標的化組織への取り込みの増加を促進する、ならびに／または化合物の生体分布、バイオアベイラビリティ、および／もしくはＰＫ／ＰＤを最適化するため）。スペーサーは、アルキル鎖、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、ペプチド、糖、ペプチドグリカン、クリック可能なリンカー（例えば、トリアゾール）、剛性リンカー、例えばポリ－プロリンおよびポリ－ピペリジンなどのうちの１つまたは複数を含むことができる。

【０２１６】

一部の実施形態では、PEG_{12}を含むリンカーが、本明細書で提供される化合物の（例えば、非標的化臓器への（例えば、投与後の対象の肝臓および／または腎臓への））非

特異的取り込みを、完全に回避するわけではないが、有意に減少させる。一部の実施形態では、化合物が、肝臓および腎臓への送達を回避する。一部の実施形態では、標的化部分（それらの遊離形態、そのラジカル、またはそのコンジュゲート）が、非標的化細胞上の取り込み受容体と結合しない（例えば、臓器が標的化部位ではない場合、よって、これらの臓器の免疫複合体の刺激が回避され得、臨床状況において極めて有益である）。

【０２１７】

一部の実施形態では、非放出性リンカーを含むコンジュゲートが、その遊離形態（例えば、本明細書で提供される化合物および／またはリガンドの遊離形態）のコンジュゲートから放出される成分の毒性を低減するか、または排除する。

【０２１８】

一実施形態は、Ｌが切断可能リンカーである、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２１９】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物の１つまたは複数のリンカーが、本明細書に示される目的を達成することができる、ＰＥＧ、ＰＥＧ誘導体、または当技術分野で知られているか、もしくは今後開発される任意の他のリンカーを含むことができる。一部の実施形態では、リンカーがｎ回（ｎは正の整数である）繰り返される。例えば、限定されないが、ｎは、１～１６、１～３２、１～６４、または１～９６の範囲から選択される任意の整数であり得る。リンカーの繰り返しの数は、化合物の所望の機能性、サイズ、および／もしくは効力を達成するように、ならびに／または所望の用途を考慮して選択され得る。一部の実施形態では、リンカーの１つまたは複数が、１つまたは複数のスペーサー（例えば、化合物の特徴を特異的に設計するためにも使用され得る）を含む。

【０２２０】

一部の実施形態では、リンカーが加水分解性リンカーである。一部の実施形態では、リンカーが非加水分解性リンカーである。一部の実施形態では、リンカーが場合により置換されたヘテロアルキルである。一部の実施形態では、リンカーが、アルキル、ヒドロキシル、オキソ、ＰＥＧ、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも１つの置換基を含む置換ヘテロアルキルである。一部の実施形態では、リンカーがスペーサー（例えば、本明細書の他の場所に記載される）を含む。

【０２２１】

一実施形態は、Ｌが加水分解性リンカー（例えば、アミド、エステル、エーテル、またはスルホンアミド）である、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２２２】

別の実施形態では、Ｌが場合により置換されたヘテロアルキルである。一部の実施形態では、ヘテロアルキルが非置換である。他の実施形態では、ヘテロアリールが、アルキル、ヒドロキシル、アシル、ＰＥＧ、カルボキシレート、およびハロからなる群から選択される少なくとも１つの置換基で置換されている。別の実施形態では、Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有する置換ヘテロアルキルである。

【０２２３】

別の実施形態では、Ｌが、その骨格中に少なくとも１つのジスルフィド結合を有するペプチドまたはペプチドグリカンである。

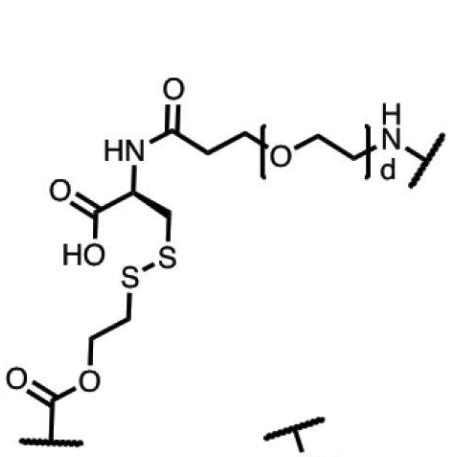
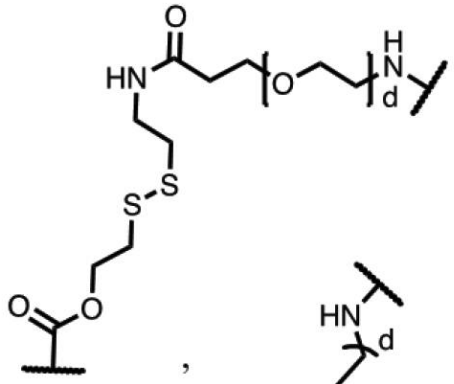
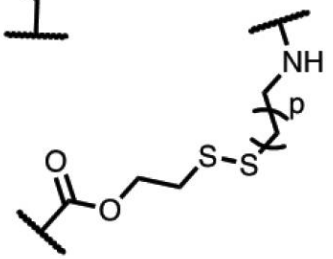
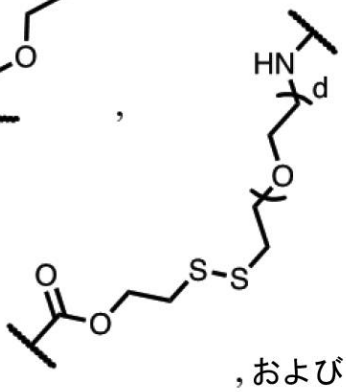
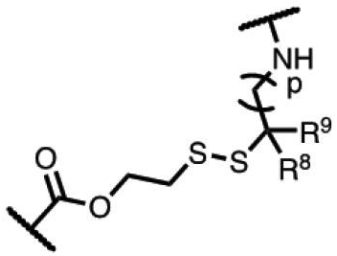
【０２２４】

別の実施形態では、Ｌが、酵素反応、活性酸素種（ＲＯＳ）または還元条件によって切断され得る切断可能リンカーである。

【０２２５】

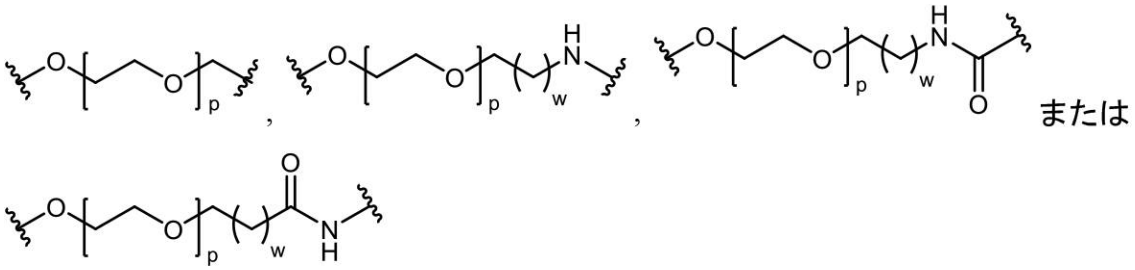
一部の実施形態では、Ｌが、式：－ＮＨ－ＣＨ$_2$－ＣＲ^{6}Ｒ^7－Ｓ－Ｓ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－ＣＯ－（式中、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、またはヘテロアルキルである）を有する。

【０２２６】
一部の実施形態では、Ｌが、式：
【０２２７】
【化６５】


,

,

,

,および


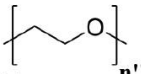
（式中、
ｐは０～３０の整数であり；
ｄは１～４０の整数であり；
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それぞれ独立して、Ｈ、アルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアルキルである）
の基であるか、またはこの基を含む。
【０２２８】
一実施形態は、Ｌが非放出性リンカーである、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０２２９】
一実施形態は、Ｌが非加水分解性リンカーである、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０２３０】
一部の実施形態では、Ｌが、アルキレン、ヘテロアルキレン、－Ｏ－アルキニレン、アルケニレン、アシル、アリール、ヘテロアリール、アミド、オキシム、エーテル、エステル、トリアゾール、ＰＥＧ、およびカルボキシレートからなる群から選択される。

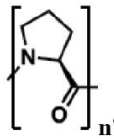
【０２３１】
一実施形態では、Ｌがアルキルエーテルであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがアミドであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがペプチドもしくはペプチドグリカンであるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌがアミノ酸であるか、またはこれを含む。別の実施形態では、ＬがＰＥＧ（例えば、－ＯＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｏ－）であるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌが多糖であるか、またはこれを含む。別の実施形態では、Ｌが、構造：
【０２３２】
【化６６】

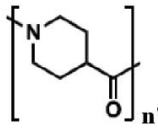


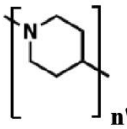
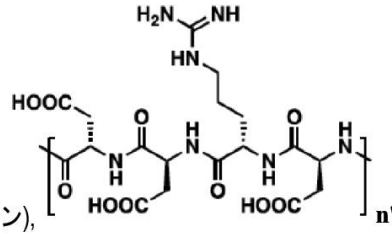
（式中、ｗは０～５であり、ｐは１～３０である）
によって表される基であるか、またはこれを含む。
【０２３３】
一実施形態では、Ｌが、以下のリスト：
【０２３４】

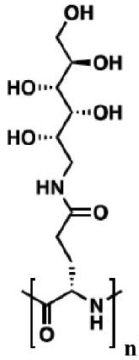
【化６７】

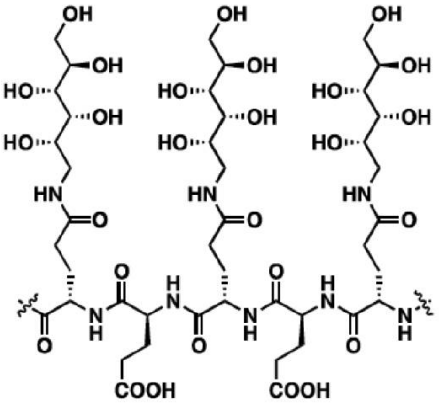

(例えば、アルキル),

(ポリエチレングリコール;PEG),


(*例えば*、ポリプロリン),


(*例えば*、オリゴ-(4-ピペリジンカルボン酸)),


(*例えば*、オリゴピペリジン),

(*例えば*、ペプチド),


(*例えば*、サッカロペプチド),または

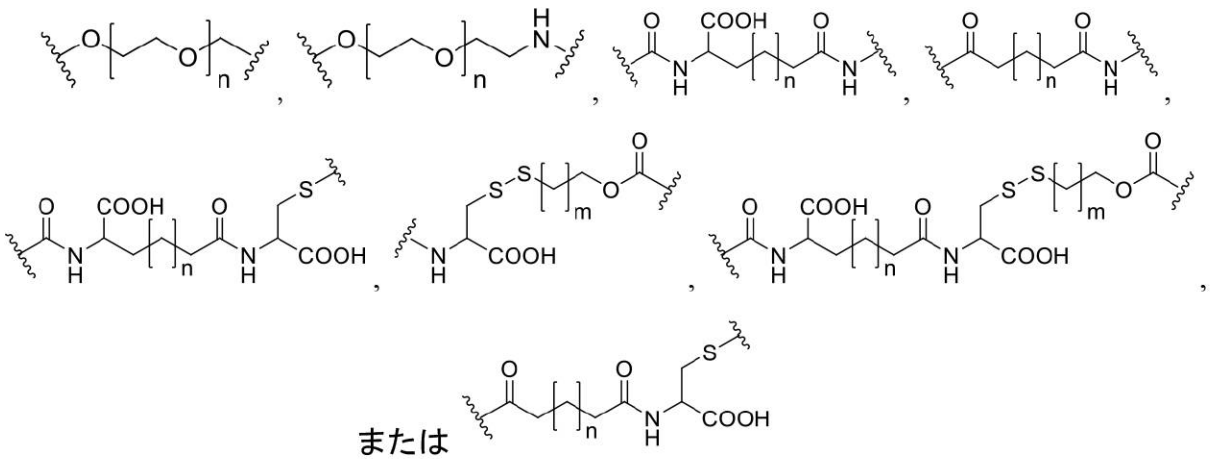

(*例えば*、トリサッカロペプチド)

（式中、ｎ’’は０～３０である（例えば、ｎ’’は０～３０で変化する整数である））から選択されるリンカー部分であるか、またはこれを含む。

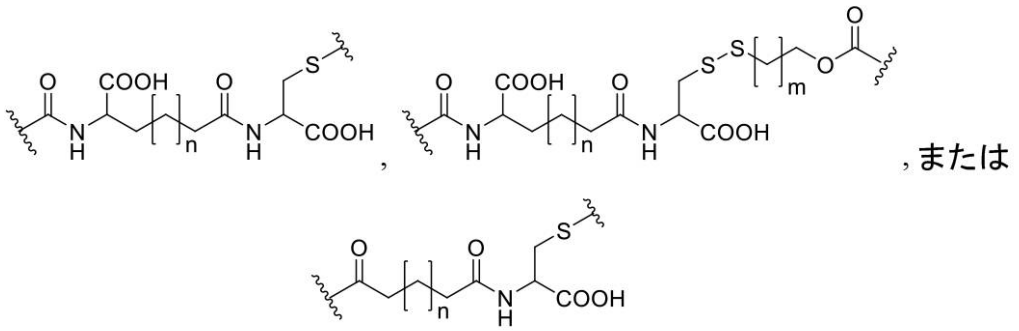
【０２３５】

一部の実施形態では、リンカーが、－ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＣＨ$_2$－Ｓ－Ｓ－ＣＨ$_2$－Ｒ^{a}Ｒ^b－Ｏ－ＣＯ－、－ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＯＯＨ）Ｒ^{a}Ｒ^b－Ｏ－ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＯＯＨ）（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＯＯＨ）ＣＲ^{a}Ｒ^b－Ｏ－ＣＯ－または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣＨ（ＣＯＯＨ）（ＣＨ$_2$）$_2$－ＣＯＮＨ－ＣＨ（ＣＯＯＨ）－ＣＨ$_2$－Ｓ－Ｓ－ＣＨ$_2$－Ｒ^{a}Ｒ^b－Ｏ－ＣＯ－（式中、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、独立して、Ｈ、アルキル、またはヘテロアルキル（例えば、ＰＥＧ）である）を含む。

【０２３６】
一部の実施形態では、リンカーＬが、
【０２３７】
【化６８】

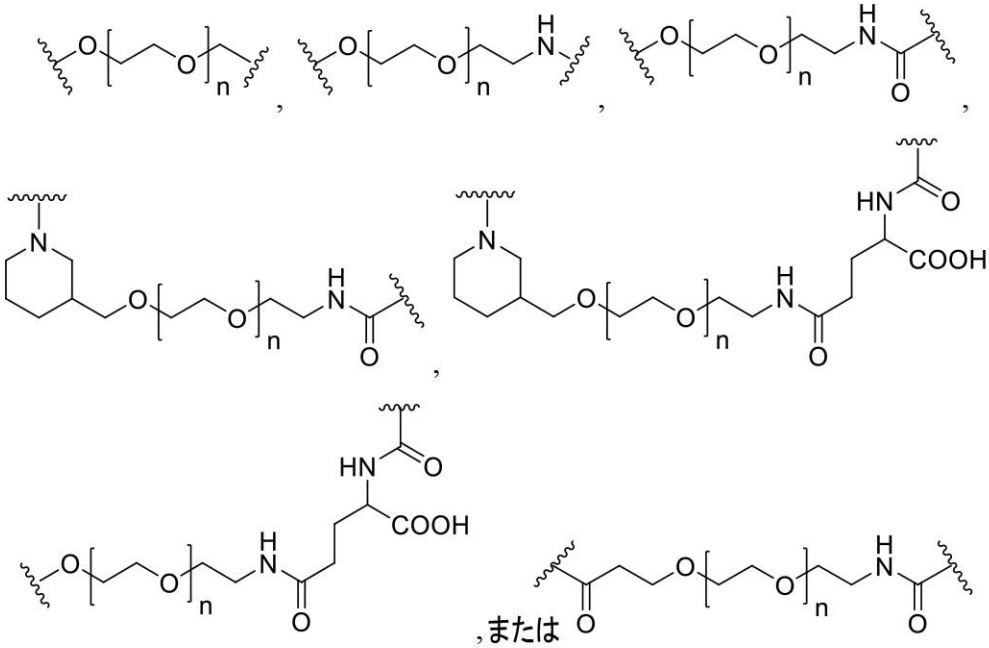


（式中、ｎおよびｍは、それぞれ独立して、０～１０の整数である）
の構造を含む。
【０２３８】
一部の実施形態では、リンカーＬが、
【０２３９】
【化６９】

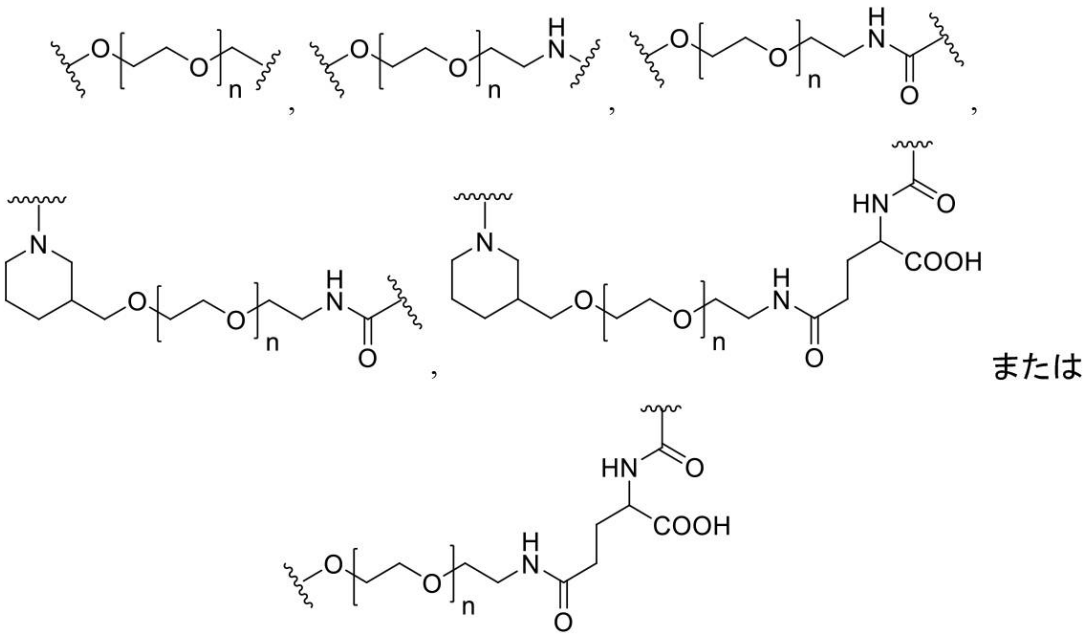


（式中、ｎおよびｍは、それぞれ独立して、０～１０の整数である）
の構造を含む。
【０２４０】
一部の実施形態では、リンカーＬが、
【０２４１】

【化７０】



（式中、ｎは１～３２の整数である）
の構造を含む。
【０２４２】
一部の実施形態では、リンカーが、
【０２４３】
【化７１】



の構造を含む。
【０２４４】
一部の実施形態では、リンカーが二価リンカー（例えば、２つの基を接続する）である。一部の実施形態では、リンカーが放出性リンカーである。一部の実施形態では、リンカーが非放出性リンカーである。
【０２４５】

本明細書に記載される化合物中に存在するリンカーは任意の適切なリンカーであり得る。例えば、一部の実施形態では、リンカーが、親水性リンカー、例えばアミノ酸（同じであるか、もしくは異なる）、アルキル鎖、ＰＥＧモノマー、ＰＥＧオリゴマー、ＰＥＧポリマー、または前記のいずれかの組合せの１つまたは複数を含むリンカーである。一部の実施形態では、リンカーが、ペプチドグリカン、グリカン、またはアニオンのオリゴマーを含む。

【０２４６】

１つまたは複数のＰＥＧ単位を含むリンカーについては、特に指定しない限り、ＰＥＧ単位の全ての炭素原子および酸素原子が骨格の一部である。放出性リンカーの切断可能結合は骨格の一部である。リンカーＬの「骨格」は、G^1とG^2との間の共有結合された接続を形成する連続原子の最短鎖である。

【０２４７】

一部の実施形態では、多価リンカーが分岐骨格を有し、各分岐が、末端に到達するまで骨格リンカーのセクションとして働く。

【０２４８】

葉酸受容体結合リガンド

一部の例では、少なくとも本明細書で特定される慣用的な薬物の全身投与に関連する毒性が、線維性疾患および障害、がん、ならびに他の疾患状態の処置に関するその実際的な適用を妨げている。例えば、ＴＬＲアゴニストは、個体によって許容され得ず、一部の例では、対象の死をもたらし得る（例えば、慣用的な様式を介して全身投与した場合）。一部の実施形態では、化合物、例えば、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）、および／または（ＩＩＩＡ）を有する化合物が強力であり、全身毒性を回避する機序（例えば、本明細書で提供される標的化部分ならびに／または放出性および非放出性リンカー）と共に使用され得る。

【０２４９】

一部の例では、免疫モジュレーターまたはその薬学的に許容される塩が標的化部分にコンジュゲートしている。一部の実施形態では、標的化部分が、（例えば、高い特異性で）個体の特定の領域または組織を標的化するリガンドまたは他の原子もしくは分子を含み、ある特定の例では、例えば、ホルモン、抗体、および／またはビタミンを含むことができる。以下にさらに詳細に記載されるように、少なくとも１つの実施形態では、標的化部分が、葉酸受容体β（ＦＲ－β）に対する（例えば、高い）親和性を有する分子を含む。一部の例では、標的化部分が、必要に応じて、線維性疾患もしくは障害、またはがんの細胞または組織に特有の任意の受容体に対する特異的親和性を有する。

【０２５０】

一部の例では、ＦＲ－βが、活性化骨髄系細胞（例えば、優勢活性化単球およびＭ２様マクロファージ）で有意に上方制御されており、例えば、今日までに記録されたデータが、ＦＲ－βが抗炎症性刺激または炎症促進性刺激への曝露後に骨髄起源の細胞でのみ誘導されることを裏付けている。葉酸受容体は、非粘液性卵巣癌（例えば、その９０％超）で上方制御され得る。ある特定の例では、葉酸受容体が、腎癌、脳癌、肺癌、および乳癌に存在する。それ自体は所望の特異性を提供するのに十分な数の葉酸受容体を発現しないいくつかのがんが存在するが、がん性腫瘍は、例えば、ＦＲ－βを発現し、標的化部分によって標的化され得る、骨髄由来免疫抑制細胞（ＭＤＳＣ）を発現する。一部の実施形態では、葉酸受容体が、健康な（非骨髄）組織（例えば、肺、肝臓、脾臓、心臓、脳、筋肉、腸、膵臓、膀胱等のいずれででも）に実質的に存在しない（例えば、極めて低いレベルでのみ存在する）。一部の例では、葉酸標的化イメージング剤の取り込みが、例えば、炎症組織、悪性病変、および腎臓にある。ある特定の例では、がんのない対象が、葉酸標的化薬物を腎臓および炎症部位に保持するだけである。一部の例では、葉酸受容体発現の食い違いが、線維性がん細胞を選択的に標的化する機序を提供する。

【０２５１】

一部の実施形態では、化合物、組成物、および方法が、ＦＲ－βの限られた発現を利用

して、全身投与された強力な化合物（例えば、コンジュゲートまたは薬物）を線維性および／またはがん性組織に標的化／局在化する。一部の例では、化合物がＦＲ－β発現細胞に直接送達され、例えば、免疫系の全身活性化を有利に防止し、例えば、非標的化化合物（例えば、薬物）の全身使用を今まで妨げてきた毒性（例えば、その少なくとも一部）を回避することができる。一部の実施形態では、例えば、がんが葉酸受容体を発現しているかどうかにかかわらず、線維性疾患および／またはがんを処置するために方法が使用される。一部の実施形態では、葉酸および他の葉酸受容体結合リガンド（またはそのラジカル）、例えば葉酸塩が、例えば、ＦＲ－βに対する親和性を有するので、標的化部分として使用される。

【０２５２】

葉酸は、ビタミンＢ群のメンバーであり、核酸およびアミノ酸の生合成に関与することによって細胞生存において必須の役割を果たすことができる。葉酸は、活性化骨髄系細胞を標的化することによりコンジュゲート免疫モジュレーター薬物および葉酸受容体陽性がん細胞を標的化することによりコンジュゲート抗がん薬物の特異性を増強することができる。標的化部分としての、葉酸リガンド（またはそのラジカル）、またはその機能的断片もしくは類似体と免疫モジュレーター（例えば、ＴＬＲ７またはＴＬＲ７／８アゴニスト）を含む化合物が本明細書で提供される。一部の例では、ＴＬＲ７およびＴＬＲ７／８がエンドソームに存在する。一部の実施形態では、化合物、またはそのラジカルが、ＴＬＲ（例えば、ＴＬＲ７またはＴＬＲ７／８）に結合する。

【０２５３】

あるいは、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン類似体リガンド（例えば、もしくはそのラジカル）、その機能的断片もしくは類似体、またはＦＲ－βに対する親和性（例えば、限定されないが、高い特異性）を有する任意の他の分子、断片もしくは原子が、標的化部分（またはそのラジカル）として使用され得る。例えば、このような葉酸類似体は、約２０℃／２５℃／３０℃／生理学の温度で、葉酸と比較して約０．０１以上の結合ＦＲ－βに対する相対的親和性を有し得る。同様に、ガレクチン－３リガンド、トランスロケーターターンパク質（ＴＳＰＯ）リガンド、ならびに線維性および／またはがん性細胞または組織に対する高い特異的親和性を有する任意の他のリガンドまたは標的化部分が使用され得る。

【０２５４】

適切な標的化部分（またはそのラジカル）の具体例をここで提供する；しかしながら、標的化部分（またはそのラジカル）は、ＦＲ－βを標的化するのに有用な任意のリガンド（またはそのラジカル）を含むことができ、本明細書で指定される構造に限定されないことが理解されよう。リガンド（またはそのラジカル）はＦＲ－βに結合することができる。

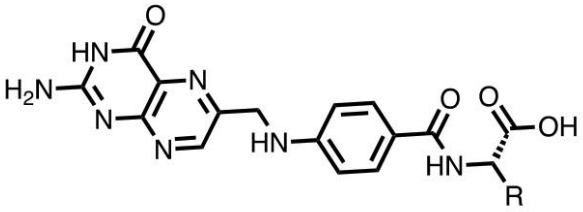
【０２５５】

一実施形態は、Ｇが葉酸受容体結合リガンドである、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。一実施形態では、Ｇが、葉酸塩、葉酸、またはその機能的断片もしくは誘導体であるか、あるいはこれに由来する。一実施形態では、Ｇが葉酸塩または葉酸塩誘導体である。別の実施形態では、Ｇがプテロイン酸またはプテロイル誘導体である。

【０２５６】

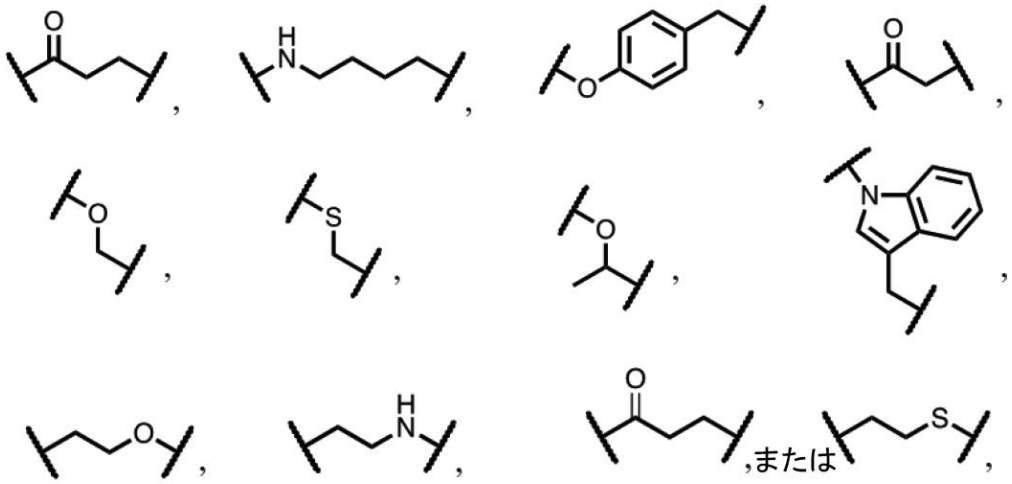
一部の実施形態では、Ｇが還元型葉酸塩である。一部の実施形態では、Ｇが天然に存在する葉酸塩である。一部の実施形態では、Ｇが、５－メチルテトラヒドロ葉酸（５－ＭＴＨＦ）、５－ホルミルテトラヒドロ葉酸（５－ホルミル－ＴＨＦ）、１０－ホルミルテトラヒドロ葉酸（１０－ホルミル－ＴＨＦ）、５，１０－メチレンテトラヒドロ葉酸（５，１０－メチレン－ＴＨＦ）、５，１０－メテニルテトラヒドロ葉酸（５，１０－メテニル－ＴＨＦ）、５，１０－ホルムイミノテトラヒドロ葉酸（５，１０－ホルムイミノ－ＴＨＦ）、５，６，７，８－テトラヒドロ葉酸（ＴＨＦ）、およびジヒドロ葉酸（ＤＨＦ）からなる群から選択される。

【０２５７】
一実施形態は、Ｇが式（ＩＶ）の基：
【０２５８】
【化７２】

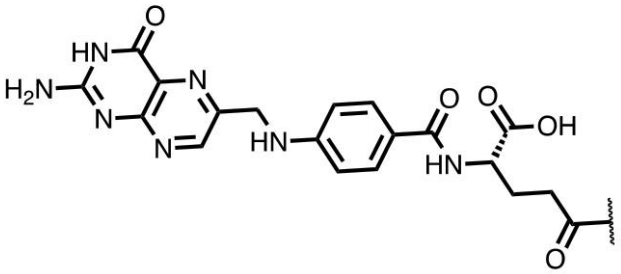


(IV)

（式中、各Ｒは、独立して、
【０２５９】
【化７３】



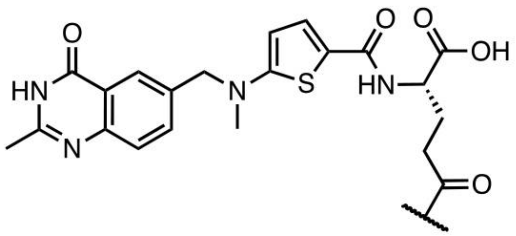
であるか、もしくはこれを含むか、またはＲは天然に存在するもしくは非天然アミノ酸またはその誘導体もしくは断片である）
であるか、またはこれを含む、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０２６０】
一実施形態は、Ｇが式（Ｖ）の構造：
【０２６１】
【化７４】



式 (V)

を有するラジカルである（例えば、該基であるか、または該基を含む）、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、または

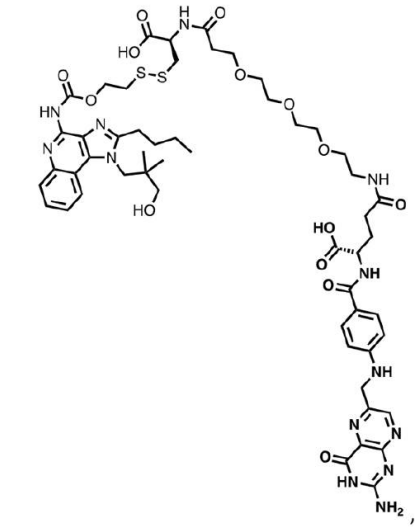
その薬学的に許容される塩を提供する。
【０２６２】
一実施形態は、Ｇが式（ＶＩ）の構造：
【０２６３】
【化７５】

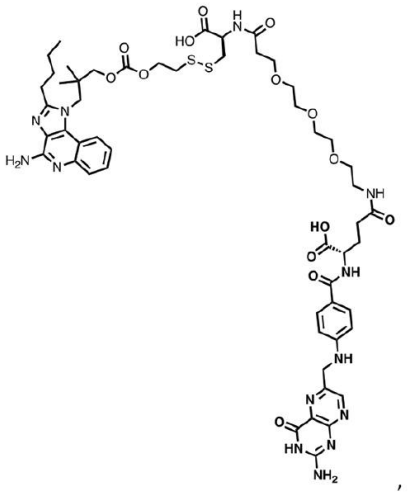


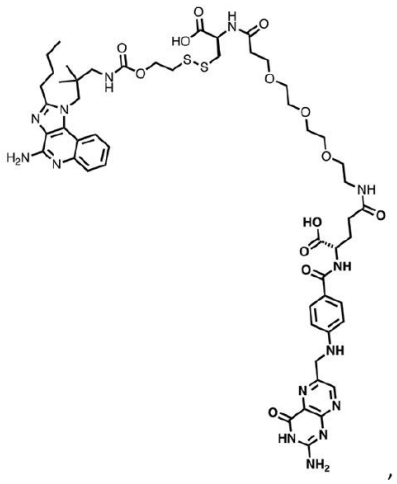
式VI

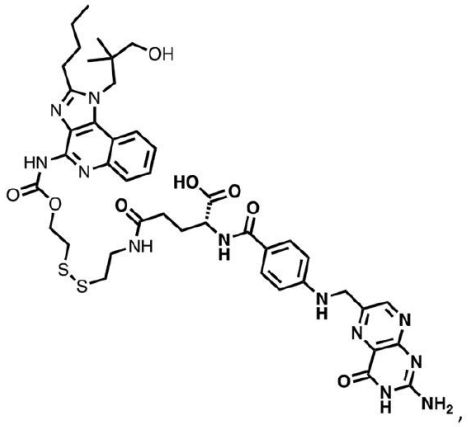
を有するラジカルである（例えば、該基であるか、または該基を含む）、式（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）の構造を有する、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。
【０２６４】
一実施形態は、以下の構造：
【０２６５】

【化７６－１】



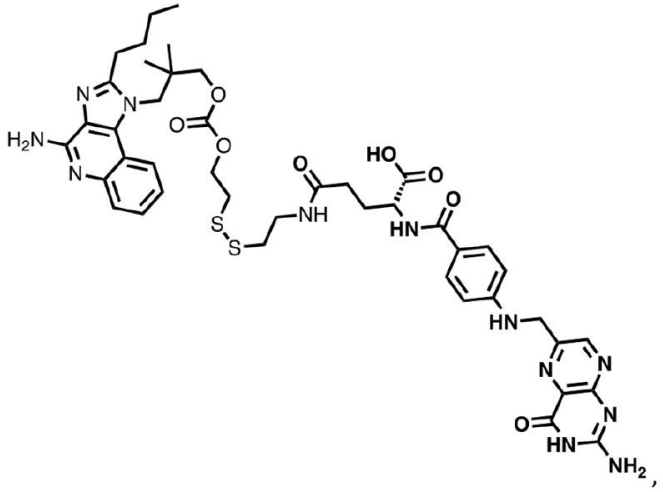


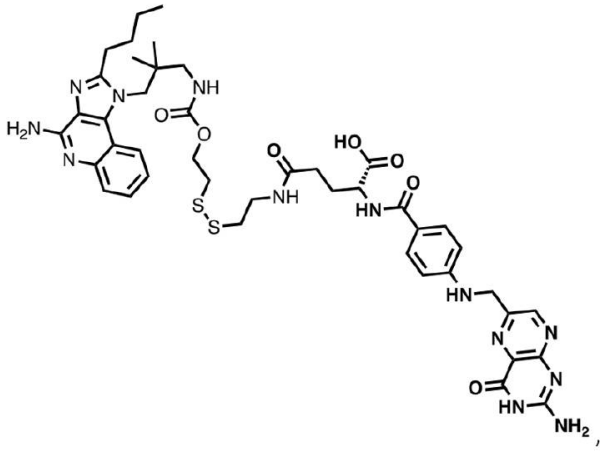


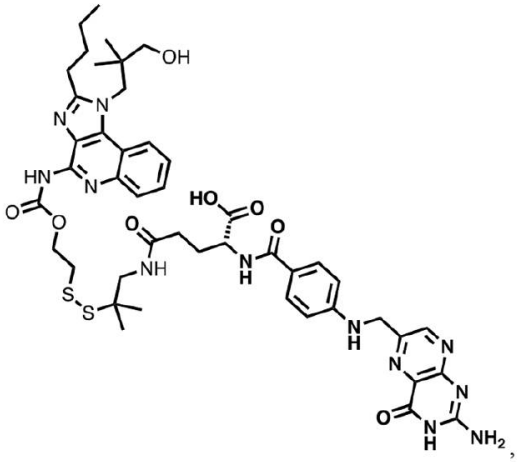


【０２６６】

【化７６－２】

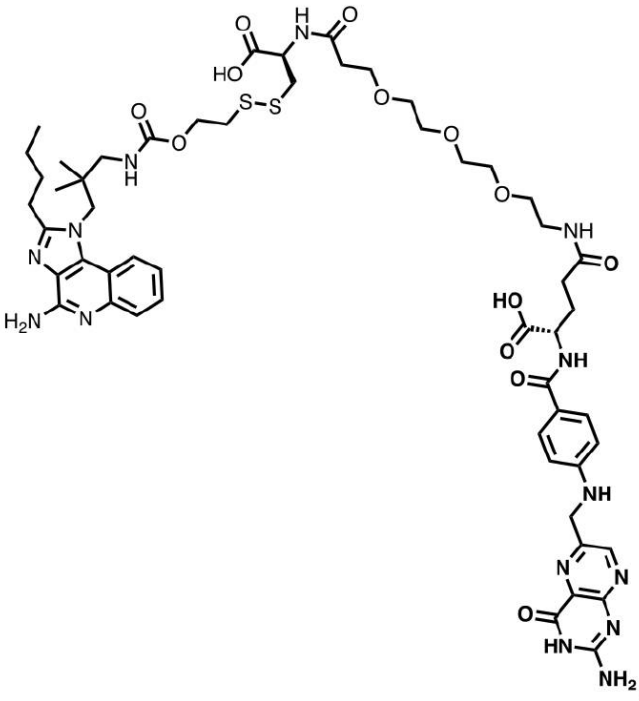


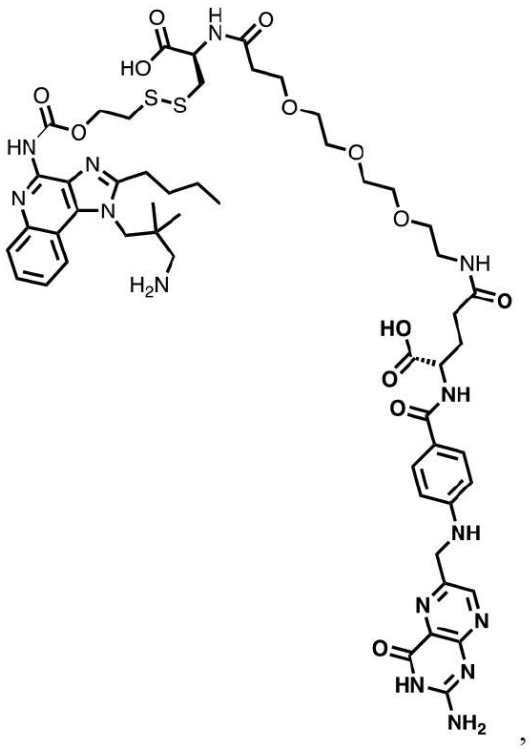
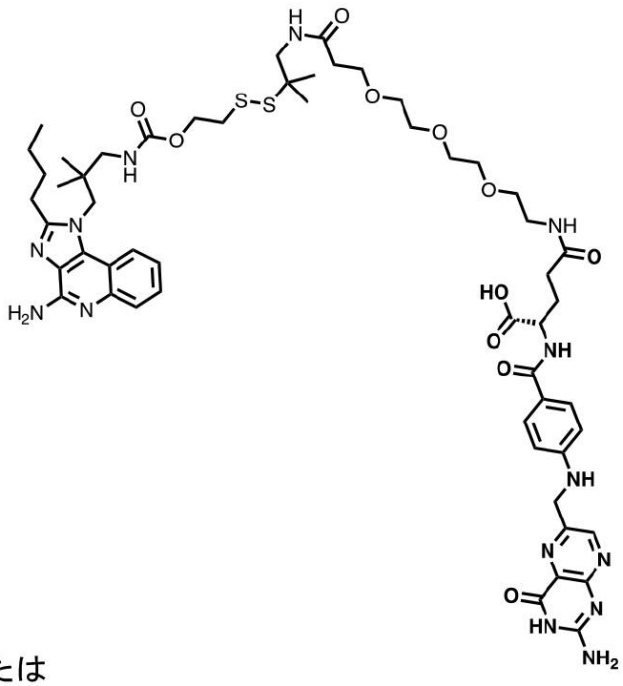




【０２６７】

【化７６－３】


,



, または

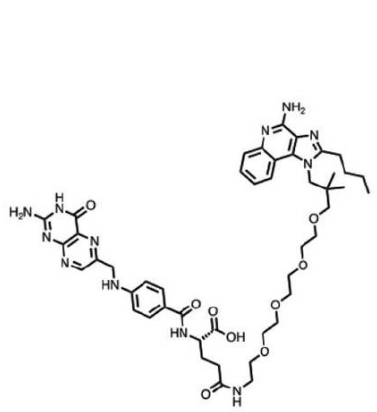
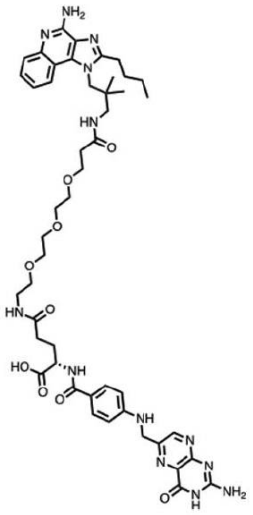
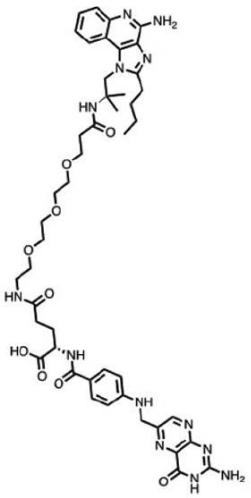
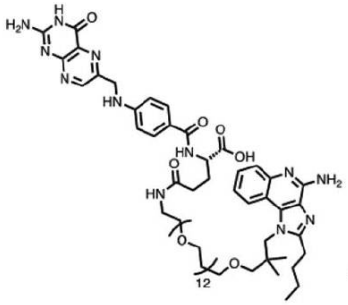
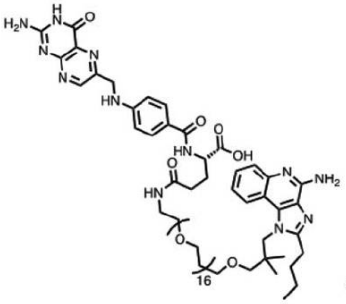
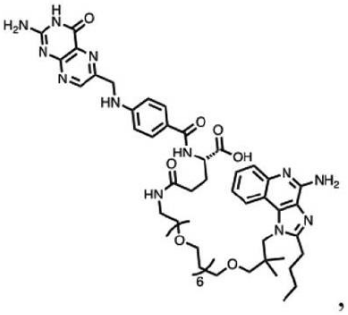
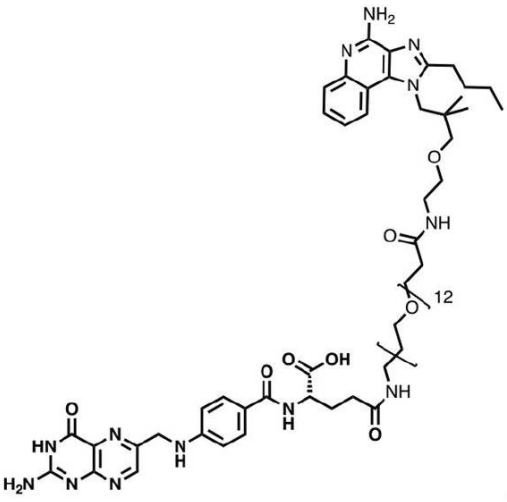
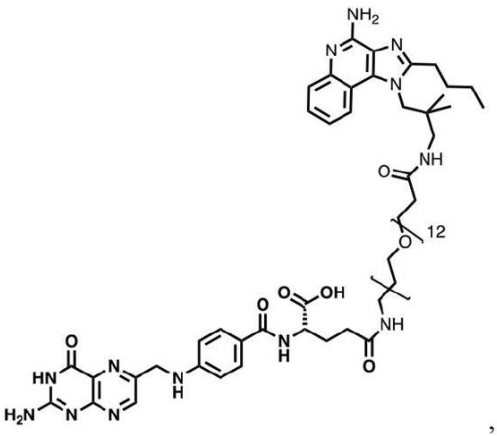
の１つによって表される、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２６８】

一実施形態は、以下の構造：

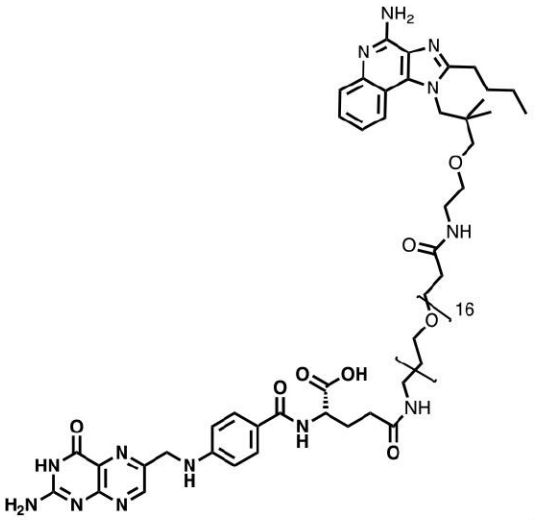
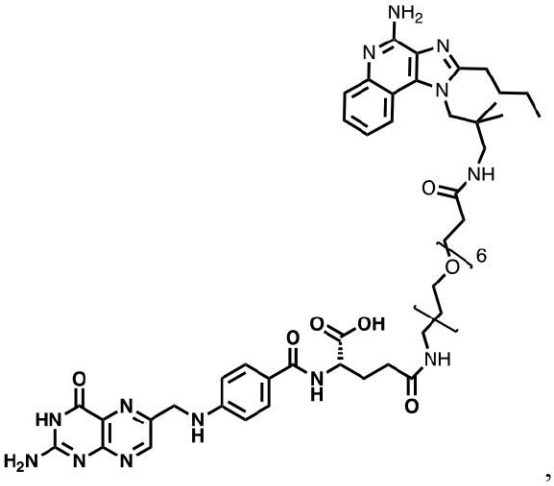
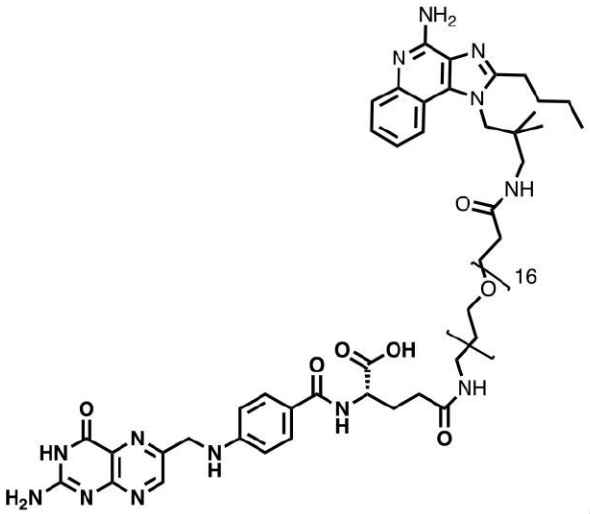
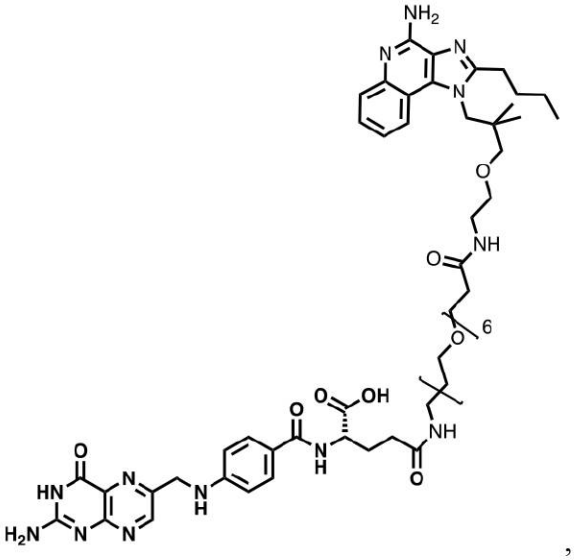
【０２６９】

【化７７－１】


,

,

,

,

,

,

,

,

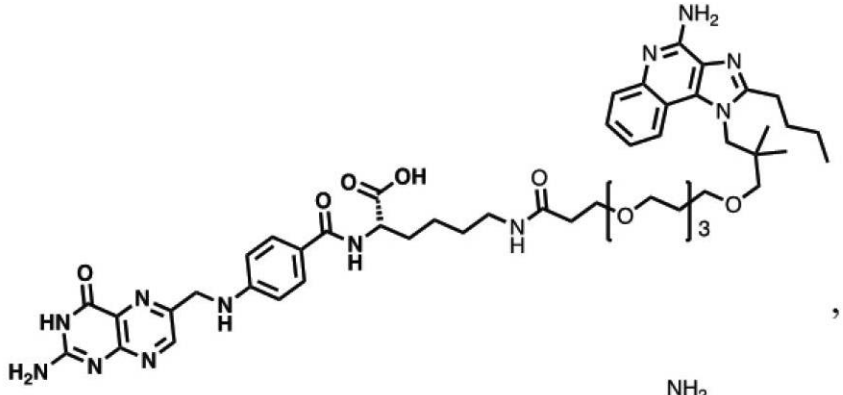
【０２７０】

【化７７－２】

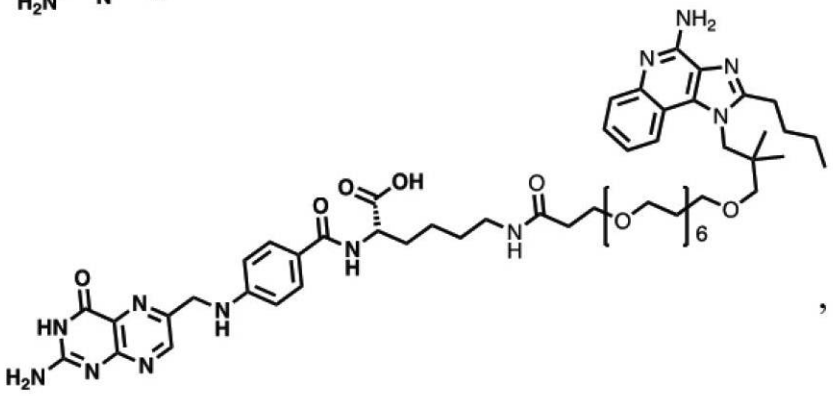

,

,

,

,

【０２７１】

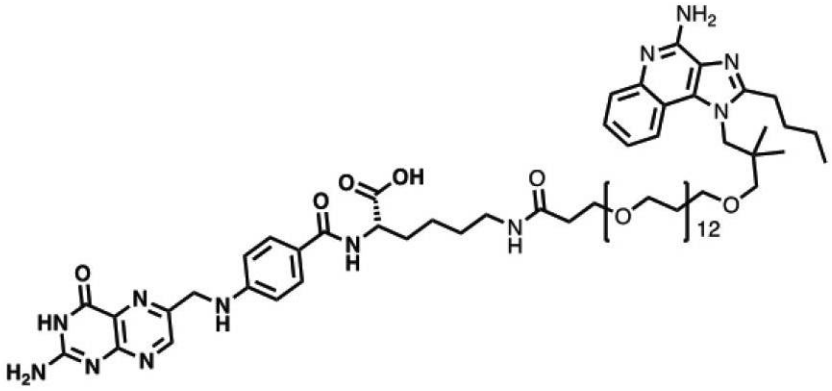
【化７７－３】



,



,または



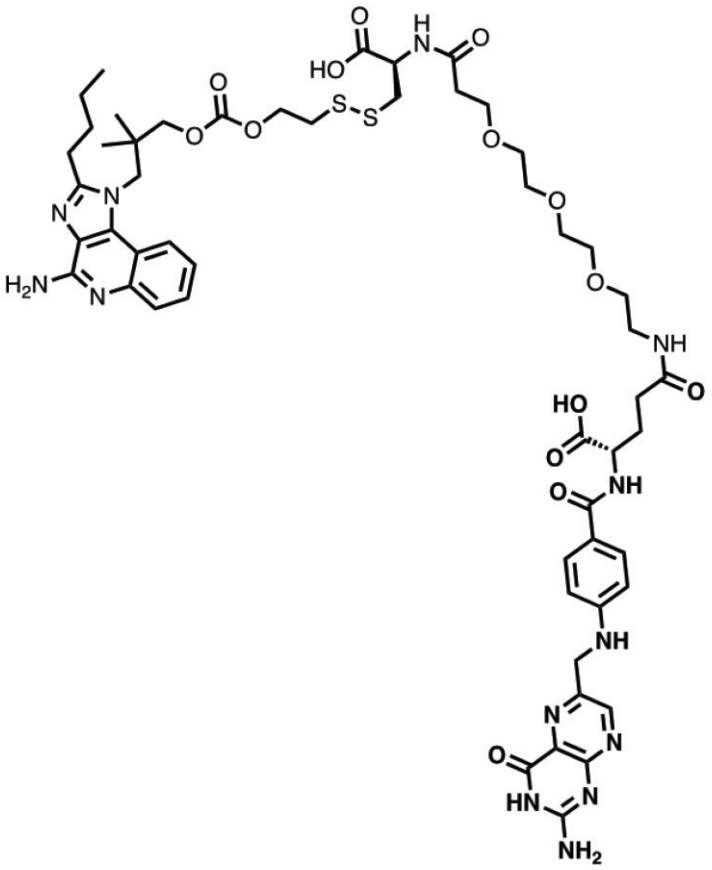
の１つによって表される、化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２７２】

一実施形態は、構造：

【０２７３】

【化７８】



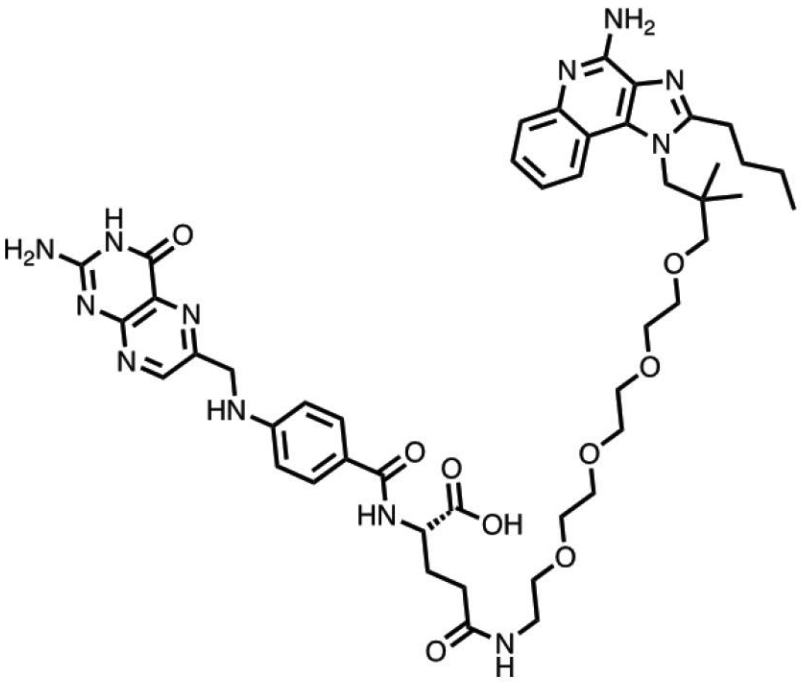
を有する、化合物（化合物５）（例えば、放出性リンカーを含む葉酸－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２７４】

一実施形態は、構造：

【０２７５】

【化７９】



を有する、化合物（化合物４）（例えば、非放出性リンカーを含む葉酸－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ）、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【０２７６】

化合物は、当業者によって実行される有機合成の慣用的な方法によって調製することができる。以下に概説される一般的な反応順序は、化合物を調製するのに有用な一般的な方法を表すが、範囲または有用性を限定することを意図するものではない。

【０２７７】

本明細書の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定される。したがって、基がいくつかの置換基のうちの１つまたは複数によって置換され得る場合、このような置換は、化学結合の原理に従い、本質的に不安定ではない、ならびに／または周囲条件、例えば、水性条件、中性条件、およびいくつかの公知の生理的条件下で不安定になりやすいものとして当業者に知られているであろう化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従って環ヘテロ原子を介して分子の残りに結合しており、それによって、本質的に不安定な化合物を回避する。

【０２７８】

医薬組成物

本明細書に記載される化合物は、単独で投与することができるか、または１つもしくは複数の化合物と、１種もしくは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物として製剤化することができる。本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、一般的に、本明細書に記載される化合物を含む、２種以上の成分を含む任意の生成物を指す。本明細書に記載される組成物が、単離された化合物から、または化合物の塩、溶液、水和物、溶媒和物、および他の形態から調製され得ることが理解されるべきである。ある特定の官能基、例えばヒドロキシ、アミノ、および同様の基が、化合物の様々な物理形態において、水および／または様々な溶媒と複合体を形成することができることが認識される。組成物が、化合物の様々な非晶質形態、非－非晶質形態、部分的結晶形態、結晶形態、および／または他の形態学的形態から調製され得、組成物が、化合物の様々な水和物および／または溶媒和物から調製され得ることも理解されるべきである。したがって、化合物を列挙するこのような医薬組成物には、化合物の様々な形態学的形態および／または溶媒和物もしくは水和物形態の各々、またはその任意の組合せ、またはその個々の形態が含まれる。

【０２７９】

一実施形態は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【０２８０】

一実施形態は、有効量の治療的に（または予防的に）有効な式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１種の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【０２８１】

本明細書に記載される化合物および／または組成物は、１種または複数の薬学的に許容される担体、アジュバント、希釈剤、賦形剤、および／またはビヒクル、ならびにこれらの組合せを含有する単位剤形および／または組成物で投与され得る。

【０２８２】

本明細書で使用される場合、「投与する」という用語は、一般的に、それだけに限らないが、経口、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、吸入、頬側、眼、舌下、膣、直腸、および同様の投与経路を含む、本明細書に記載される化合物を宿主対象に導入するありとあらゆる手段を指す。

【０２８３】
塩としての化合物の投与が適切であり得る。許容される塩の例としては、限定されないが、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムもしくはリチウム）またはアルカリ土類金属（例えば、カルシウム）塩が挙げられる；しかしながら、処置される対象に投与された場合に、一般的に非毒性であり、有効である任意の塩が許容される。同様に、「薬学的に許容される塩」は、医薬品に使用され得る対イオンによる塩を指す。このような塩には、限定されないが、（１）親化合物の遊離塩基と無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸、過塩素酸など、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、（Ｄ）もしくは（Ｌ）リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸などの反応によって得ることができる、酸付加塩；あるいは（２）親化合物中に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオンによって置き換えられるか、または有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トリメタミン（trimethamine）、Ｎ－メチルグルカミンなどと配位するかのいずれかで形成される塩が含まれ得る。薬学的に許容される塩は、当業者に周知であり、任意のこのような薬学的に許容される塩が企図される。

【０２８４】
許容される塩は、（限定されないが）十分に酸性の化合物を適切な塩基と反応させて、生理的に許容されるアニオンを得ることを含む、当技術分野で公知の標準的な手順を使用して得ることができる。適切な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。非限定的であるが例示的な例としては、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシレート（esylate）、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチレート（naphthylate）、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩およびトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。本明細書に記載される化合物の適切な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。非限定的であるが例示的な例としては、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミンおよび亜鉛塩が挙げられる。酸および塩基のヘミ塩、例えばヘミ硫酸塩およびヘミカルシウム塩も形成され得る。

【０２８５】
化合物は、医薬組成物として製剤化され、哺乳動物宿主、例えばヒト患者に、選択された投与経路に適合した様々な形態で投与され得る。例えば、医薬組成物は、経口または非経口、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、硬膜外、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、腫瘍内、筋肉内、局所、吸入および／または皮下経路のために製剤化され、この経路を介して投与され得る。実際、少なくとも１つの実施形態では、化合物および／または組成物が、血流、筋肉、または内臓に直接投与され得る。

【０２８６】
例えば、少なくとも１つの実施形態では、化合物が、薬学的に許容されるビヒクル、例えば不活性希釈剤または吸収可能な可食担体と組み合わせて全身投与（例えば、経口）され得る。経口治療投与のために、活性化合物は、１種または複数の賦形剤と組み合わされ、摂取可能な錠剤、バッカル錠、トローチ、カプセル剤、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハーなどの形態で使用され得る。組成物および調製物のパーセンテージは変化し得、有効成分（複数可）および結合剤、賦形剤、崩壊剤、潤滑剤、および／または甘味剤（当技術分野で公知であるような）の約１～約９９％重量の間であり得る。このような治療的に有用な組成物中の活性化合物の量は、有効な投与量レベルが得られるようなものであ

る。

【０２８７】

例えば、凍結乾燥による、無菌条件下での非経口化合物／組成物の調製は、当業者に周知の標準的な医薬技術を使用して容易に達成され得る。少なくとも１つの実施形態では、非経口組成物の調製に使用される化合物の溶解度は、適切な製剤化技術、例えば溶解度増強剤の組み込みを使用することによって増加され得る。

【０２８８】

前述のように、化合物／組成物は、注入または注射（例えば、有針（マイクロニードルを含む）注射器および／または無針注射器を使用する）を介して投与することもできる。活性組成物の溶液は、水性であり、場合により非毒性界面活性剤と混合され、ならびに／または担体もしくは賦形剤、例えば塩、炭水化物および緩衝化剤（好ましくは、ｐＨ３～９）を含有することができるが、一部の用途については、無菌非水性溶液として、または適切なビヒクル、例えば無菌、パイロジェンフリー水もしくはリン酸緩衝生理食塩水と合わせて使用するための乾燥形態としてより適切に製剤化され得る。例えば、分散液は、グリセリン、液体ＰＥＧ、トリアセチン、およびこれらの混合物、ならびに油中に調製され得る。通常の貯蔵および使用条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を防ぐための保存剤をさらに含有することができる。

【０２８９】

注射または注入に適した医薬剤形には、無菌水溶液もしくは分散液、または場合によりリポソームにカプセル化された、無菌注射用もしくは注入用溶液または分散液の即時調製に適合している有効成分を含む無菌粉末が含まれ得る。全ての場合で、最終剤形は、製造および貯蔵条件下、無菌で、流動性で、安定であるべきである。液体担体またはビヒクルは、例えば、限定されないが、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ＰＥＧなど）、植物油、非毒性グリセリルエステル、および／またはこれらの適切な混合物を含む溶媒または液体分散媒であり得る。少なくとも１つの実施形態では、適切な流動性が、リポソームの形成、分散液の場合には要求される粒径の維持、または界面活性剤の使用によって維持され得る。微生物の作用は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどの添加によって防止され得る。ある特定の場合、１種または複数の等張剤、例えば糖、緩衝剤、または塩化ナトリウムを含めることが望ましくなり得る。注射用組成物の延長された吸収は、吸収を遅延させるために製剤化された薬剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの組み込みによってもたらされ得る。

【０２９０】

無菌注射用溶液は、必要に応じて、上に示される他の成分の１種または複数を含む必要量の適切な溶媒に活性化合物および／または組成物を組み込み、引き続いて濾過滅菌することによって調製され得る。無菌注射用溶液を調製するための無菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥であり、これらは前に無菌濾過された溶液中に存在する有効成分＋任意の追加の所望の成分の粉末をもたらす。

【０２９１】

局所投与の場合、化合物を、固体であっても液体であってもよい皮膚科学的に許容される担体と組み合わせた組成物または製剤として皮膚に投与することが望ましくなり得る。例えば、ある特定の実施形態では、固体担体が、微粉固体、例えばタルク、粘土、微結晶セルロース、シリカ、アルミナなどを含むことができる。同様に、有用な液体担体は、化合物を、場合により非毒性界面活性剤の助けを借りて、有効なレベルで溶解または分散することができる水、アルコールもしくはグリコールまたは水－アルコール／グリコールブレンドを含むことができる。さらにまたはあるいは、アジュバント、例えば芳香剤および抗微生物剤を添加して所与の用途のための特性を最適化することができる。結果として生じる液体組成物は、吸収パッドから施用され得る、包帯および／もしくは他の被覆物を含侵させるために使用され得る、ポンプ型もしくはエアロゾル噴霧器を使用して標的化領域上に噴霧され得る、または単に対象の所望の領域に直接施用され得る。

【０２９２】
増粘剤、例えば合成ポリマー、脂肪酸、脂肪酸塩およびエステル、脂肪アルコール、改質セルロースまたは改質鉱物材料を液体担体と共に使用して、対象の皮膚に直接施用するための展延性ペースト、ゲル、軟膏、石鹸などを形成することもできる。
【０２９３】
本明細書で使用される場合、「治療（または予防）有効用量」という用語は、（特に具体的に明記しない限り）一度にまたは処置サイクルの経過にわたって投与した場合に、対象の健康、幸福または死亡率に影響を及ぼす（例えば、限定されないが、該当する場合、線維性疾患もしくは状態および／またはがんに関連する徴候および／または症状の１つまたは複数の開始を遅延する、および／またはその重症度を低減する）化合物の量を意味する。本開示の化合物の有用な投与量は、それらのインビトロ活性と動物モデルでのインビボ活性を比較することによって決定することができる。マウスおよび他の動物における有効投与量のヒト対象への外挿法は、当技術分野で公知である。実際、化合物の投与量は、宿主対象の状態、処置されるがんまたは線維性疾患、病態がどれほど進行しているか、化合物の投与経路および組織分布、ならびに他の治療的処置（例えば、併用療法における放射線療法または追加の薬物）の同時使用の可能性に応じて有意に変化し得る。処置に使用するために要求される組成物の量（例えば、治療もしくは診断有効量または用量）は、特定の用途によってのみ変化するのではなく、選択される塩（該当する場合）および対象の特性（例えば、年齢、状態、性別、対象の体表面積および／または質量、薬物に対する忍容性など）によっても変化し、最終的には、担当医師、臨床医、またはその他の者の裁量である。治療（もしくは予防）有効もしくは診断有効量または用量は、例えば、それだけに限らないが、０．０１ｍｇ／ｋｇ、０．０２ｍｇ／ｋｇ、０．０３ｍｇ／ｋｇ、０．０４ｍｇ／ｋｇ、０．０５ｍｇ／ｋｇ、０．１ｍｇ／ｋｇ、０．２ｍｇ／ｋｇ、０．３ｍｇ／ｋｇ、０．４ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、１．５ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、２．５ｍｇ／ｋｇ、３．０ｍｇ／ｋｇ、３．５ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、４．５ｍｇ／ｋｇ、および５．０ｍｇ／ｋｇ（その全てが患者体重のｋｇである）を含む、約０．０５ｍｇ／患者体重のｋｇ～約３０．０ｍｇ／患者体重のｋｇ、または約０．０１ｍｇ／患者体重のｋｇ～約５．０ｍｇ／患者体重のｋｇの範囲であり得る。化合物の総治療（もしくは予防）または診断有効量は、単回投与または分割投与で投与され得、医師の裁量で、本明細書に与えられる典型的な範囲から外れてもよい。
【０２９４】
別の実施形態では、化合物が、約０．５ｇ／ｍ^2～約５００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｇ／ｍ^2～約３００ｍｇ／ｍ^2、または約１００ｇ／ｍ^2～約２００ｍｇ／ｍ^{2}の治療（もしくは予防）または診断有効量で投与され得る。他の実施形態では、量が、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約５００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約３００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約２００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約６００ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約６．０ｍｇ／ｍ^2、約０．５ｍｇ／ｍ^2～約４．０ｍｇ／ｍ^2、または約０．５ｍｇ／ｍ^2～約２．０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。総量は、単回投与または分割投与で投与され得、医師の裁量で、本明細書に与えられる典型的な範囲から外れてもよい。これらの量は、体表面積のｍ^{2}に基づく。
【０２９５】
処置の方法
ある特定の実施形態では、組成物および方法が、線維性疾患の予防および／または処置に有用である。ある特定の実施形態では、組成物が、がんの予防および／または処置にも有用である。組成物および方法は、自然免疫系を（例えば、選択的に）標的化し、Ｍ２からＭ１へのマクロファージの分極化を再プログラムする戦略を利用することができ、例えばその抗線維化特性を利用する。
【０２９６】
主として、自然免疫系と適応免疫系の２つの主な免疫戦略が脊椎動物に見られる。自然

、または非特異的、免疫応答は、非自己病原体に対する防御の第一線であり、物理的防御、化学的防御、および細胞防御からなる。他方、適応免疫系は、一次自然免疫防御を回避または克服することができる病原体に対して作用する。

【０２９７】

炎症反応は、免疫において役割を果たす。例えば、組織が損傷を受けるか、または病原体が検出されると、炎症反応が開始され、免疫系が動員される。自然免疫系の免疫細胞（例えば、好中球および好酸球）が、最初に血管およびリンパ系を介して組織傷害もしくは損傷の部位または病原体の位置に動員され、引き続いてマクロファージが動員される。

【０２９８】

自然免疫系の細胞は、微生物病原体または他の非自己に存在する特異的タンパク質配列を感知し、これと結合する特別なパターン認識受容体を発現することができる。例えば、これらのパターン認識受容体に結合することができる分子の２つのクラスは、微生物病原体に関連する病原体関連分子パターンと細胞損傷または細胞死中に放出される宿主の細胞の成分に関連する損傷関連分子パターンである。パターン認識受容体によるこれらのタンパク質配列の認識によって、その生成物が自然免疫応答を制御する（例えば、最終的に（必要であれば）抗原特異的獲得免疫の発達を指示する）ある特定の遺伝子の発現を誘因するシグナル伝達経路が開始され得る。したがって、パターン認識受容体は、これらのシグナル伝達経路を媒介するので、これを使用して自然免疫応答－および適応免疫応答さえ－を正または負に制御することができる。

【０２９９】

より具体的には、マクロファージは、食作用を通して病原体を排除することで知られている白血球の多様な群である。マクロファージは、局所組織環境に応じてどの特異的分化を受けるかに応じて、Ｍ１またはＭ２表現型のいずれかを有するものとして広く分類される。

【０３００】

一部の例では、マクロファージが、ＩＦＮ－γ、リポ多糖（ＬＰＳ）、および／または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）への曝露によってＭ１表現型に分極化される。ある特定の例では、Ｍ１表現型が、高レベルの炎症促進性サイトカイン（例えば、ＩＬ－１β、腫瘍壊死因子（ＴＮＦ）、ＩＬ－１２、ＩＬ－１８、および／もしくはＩＬ－２３）の産生、病原体に対する耐性を媒介する能力、強力な殺微生物特性、活性窒素および酸素中間体の高い産生、ならびに／またはＴｈ１応答の促進を特徴とする。一部の例では、Ｍ１分極化が、自然免疫応答の「攻撃および殺傷」段階に関連する。ある特定の例では、Ｍ１分極化が、感染の最初の確立を阻害もしくは防止する、および／または損傷組織を除去するように機能する。

【０３０１】

ある特定の例では、自然免疫系がこの「攻撃および殺傷」段階を実施した後、マクロファージが、自身を治癒系になるよう再プログラムすることができる。一部の例では、マクロファージが、成長因子を放出して治癒を促進する。このような成長因子には、（限定されないが）ある特定のサイトカイン、例えばＩＬ－４、ＩＬ－１０、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、ＴＧＦβ、ＣＣＬ１８、および／またはＩＬ－１３が含まれ得る。ある特定の例では、このようなサイトカイン／成長因子への曝露が、あるいは、Ｍ２マクロファージ表現型を活性化し得る。

【０３０２】

Ｍ１と対照的に、Ｍ２マクロファージは、典型的には創傷治癒および組織修復に関連する。一部の例では、Ｍ２マクロファージが、組織リモデリング、免疫調節／抑制、および／または腫瘍促進への関与を特徴とする。具体例では、Ｍ２マクロファージが、細胞増殖を誘導するポリアミンおよび／またはコラーゲン産生を誘導するプロリンを産生する。この治癒反応は健康な対象においては有益であるが、Ｍ２マクロファージの存在は、線維性疾患またはがんを患っている対象にとっては、免疫抑制ならびに／または腫瘍成長および線維症の促進を通して有意に有害な効果をもたらし得る。

【０３０３】
例えば、線維性病態は、上皮に対する未知の外傷または傷害で始まり得る。得られた組織損傷に応じて、ケモカインおよび他の因子が放出されて、例えば、Ｍ２様表現型を呈し、例えば、線維化促進性サイトカインを放出する単球およびマクロファージを含む免疫細胞の損傷組織への浸潤を促進し得る（例えば、自然免疫応答）。次いで、これらのサイトカインの慢性分泌が、筋線維芽細胞になる組織常在性および浸潤性線維芽細胞／線維細胞を活性化し得、今度はこれらが周囲組織を硬化し得るコラーゲンおよび他の細胞外マトリックスタンパク質を分泌する。このようにして、これらのＭ２マクロファージは、疾患を悪化させ、線維化促進的に作用し得る。例えば、Ｍ２マクロファージは、例えば、特発性肺線維症（ＩＰＦ）対象の肺に浸潤し、その中で線維症を促進し得、疾患の進行を促進する。

【０３０４】
Ｍ２表現型によって産生される成長因子および他のサイトカインは、同様の経路を通してがん性腫瘍成長を駆動することができる。例えば、がんはまた、がん性腫瘍の成長を促進する（例えば、活性化Ｍ２様マクロファージ、具体的には腫瘍関連マクロファージ（ＴＡＭ）によって分泌される成長因子による）、および／またはがん性腫瘍におけるコラーゲン形成を促進する（例えば、下流線維コラーゲン産生を通して）抗炎症性免疫応答を伴い得る。ある特定の例では、これにより、その成長がその薬物透過性を低下させるので、より進行しており、より処置が困難ながん性腫瘍がもたらされ得る。

【０３０５】
Ｍ２様マクロファージのＭ１様マクロファージへの再プログラミング
ある特定のがんおよび線維性疾患では、マクロファージが、抗炎症性線維化促進性（Ｍ２様）表現型に不釣り合いに偏っている。ある特定の例では、免疫モジュレーター（例えば、ＴＬＲ７アゴニスト）が、活性化骨髄系細胞（例えば、Ｍ２様マクロファージ）を炎症促進性および抗線維化Ｍ１分極化（例えば、ここではこれらの細胞が成長因子および／または関連するサイトカインをほとんどまたは全く産生せず、例えば、疾患状態の進行を遅延させるか、またはさらには排除さえする）に転換する－例えば、再プログラムする－ことができる。線維性疾患（例えば、ＩＰＦなど）およびある特定のがんの発症の過程中で観察される抗線維化／炎症促進性マクロファージから線維化促進性／抗炎症性（Ｍ１＞Ｍ２）マクロファージへのシフトを逆転させる化合物、組成物および方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物、組成物および方法が、個体またはその試料における（例えば、線維化促進活性の（例えば、ＣＣＬ１８、ヒドロキシプロリン、およびコラーゲン））線維化促進性／抗炎症性バイオマーカーの量を低下させる。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物、組成物および方法が、抗線維化／炎症促進性バイオマーカー（例えば、ＴＮＦαおよびＩＦＮ－γ）を増加させる。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物、組成物および方法が、Ｍ２様マクロファージをＭ１様マクロファージに再プログラムする。一部の実施形態では、本明細書に記載される化合物、組成物および方法が、サイトカイン分泌およびマクロファージによって生成される走化性因子を変更する。一部の実施形態では、Ｍ２様表現型シフトを逆転させて、線維性疾患、障害、またはその状態、ならびにある特定の種類のがんに有効な処置を提供する組成物が提供される。

【０３０６】
少なくとも１つの実施形態では、免疫モジュレーター（例えば、ＴＬＲ７アゴニスト）を含む薬物が、本方法に使用される化合物および組成物を調製するために使用される。活性化マクロファージ（Ｍ２様表現型）をＭ１様表現型（例えば、ＴＬＲ７アゴニスト）に再プログラムするのに適した治療薬（例えば、薬物）を使用することができ、薬物（または弾頭）が、（例えば、その構造に応じて）細胞のエンドソームおよび／または細胞質で機能することができる。少なくとも１つの実施形態では、治療薬（例えば、薬物）が、免疫モジュレーター（例えば、パターン認識受容体および／またはその下流シグナル伝達経路（各場合で、自然免疫系の一部）を正に制御する）、例えば、ＴＬＲ７アゴニストであ

る。一部の実施形態では、薬物が、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）または（ＩＩＩＡ）のいずれか１つによるＴＬＲ７アゴニストである。

【０３０７】

ある特定の実施形態では、細胞のパターン認識受容体を標的化する免疫モジュレーター（またはそのラジカル；例えば、ＴＬＲ７アゴニスト）に結合した標的化部分（またはそのラジカル；例えば、葉酸）を含む化合物であって、標的化部分が葉酸リガンドまたはその機能的断片もしくは類似体を含む、化合物が提供される。一部の実施形態では、免疫モジュレーターがＴＬＲ７アゴニストである。

【０３０８】

一実施形態は、それを必要とする個体におけるがんを処置する方法を提供する。本方法は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）のいずれか１つの１つもしくは複数の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこれを含む組成物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む。一部の実施形態では、がんが、ＴＡＭを含む腫瘍を特徴とする。一部の実施形態では、がんが、肺がん、骨がん、膵がん、皮膚がん、頭部がん、頸部がん、皮膚黒色腫、眼内黒色腫、子宮がん、卵巣がん、子宮内膜がん、上皮がん、平滑筋肉腫、直腸がん、胃がん（stomach cancer）、結腸がん、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、副腎がん、軟部組織肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、慢性白血病、急性白血病、リンパ球性リンパ腫、胸膜中皮腫、膀胱がん、胃がん（gastric cancer）、バーキットリンパ腫、尿管がん、腎がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊椎軸腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、胆管癌、ハースル細胞甲状腺がん、および胃食道接合部腺癌からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、がんが、肺がん、乳がん、結腸がん、卵巣がん、膵がん、または上皮がんである。

【０３０９】

一実施形態では、がんが肺がんである。

【０３１０】

一実施形態では、がんが、肺がん、トリプルネガティブ乳がん、結腸がん、胃がん、膀胱がん、前立腺がん、または膵がんである。

【０３１１】

一実施形態は、炎症性疾患または障害を処置する方法を提供する。本方法は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）のいずれか１つの１つもしくは複数の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこれを含む組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む。

【０３１２】

一実施形態は、それを必要とする個体における線維性疾患または障害を処置する方法を提供する。本方法は、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）のいずれか１つの１つもしくは複数の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこれを含む組成物を、それを必要とする個体に投与するステップを含む。

【０３１３】

ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、関節線維症、自己免疫性膵炎、膀胱線維症、慢性腎臓病、慢性創傷、クローン病、類腱腫、デュピュイトラン拘縮、子宮内膜筋腫、線維腫症、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）、心臓線維症、ケロイド、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）または硬変）、縦隔線維症、骨髄線維症、腎性全身性線維症、ペロニー病、肺線維症、後腹膜腔線維症、強皮症または全身性硬化症、および皮膚線維症からなる群から選択される。

【０３１４】

ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、特発性肺線維症（ＩＰＦ）、肝線維症、骨髄線維症、または心臓線維症である。

【０３１５】

他の実施形態では、線維性疾患もしくは障害または炎症性疾患もしくは障害が、ループス、炎症性腸疾患（ＩＢＳ）、アジソン病、グレーブス病、シェーグレン症候群、セリアック病、橋本甲状腺炎、重症筋無力症、自己免疫血管炎、反応性関節炎、乾癬性関節炎、悪性貧血、潰瘍性大腸炎、関節リウマチ、１型糖尿病、多発性硬化症、移植拒絶、脂肪性肝疾患、喘息、骨粗鬆症、サルコイドーシス、虚血再灌流障害、補綴骨溶解、糸球体腎炎、強皮症、乾癬、自己免疫心筋炎、脊髄損傷、中枢神経系、ウイルス感染症、インフルエンザ、コロナウイルス感染症、サイトカインストーム症候群、骨損傷、炎症性脳疾患、およびアテローム性動脈硬化からなる群から選択される。

【０３１６】

一実施形態は、炎症性疾患または障害を阻害または低減する方法を提供する。本方法は、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこれを含む組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む。

【０３１７】

一実施形態は、がん（例えば、本明細書に列挙されるがんの種類のいずれか）を処置する方法に使用するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を提供する。

【０３１８】

一実施形態は、炎症性疾患または障害を処置する方法に使用するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を提供する。一部の実施形態では、炎症性疾患または障害が、線維性疾患または障害である。ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、ＩＰＦ、肝線維症、骨髄線維症、または心臓線維症である。

【０３１９】

一実施形態は、がんを阻害または低減する方法に使用するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を提供する。

【０３２０】

一実施形態は、線維症を阻害または低減する方法に使用するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を提供する。

【０３２１】

一実施形態は、がんを処置するための医薬品を製造するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物の使用を提供する。

【０３２２】

一実施形態は、炎症性疾患を処置するための医薬品を製造する方法に使用するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物の使用を提供する。一部の実施形態では、炎症性疾患または障害が、線維性疾患または障害である。

【０３２３】

（例えば、それを必要とする個体、例えばがんまたは線維性疾患を患っている個体における）線維症を阻害または低減する方法であって、Ｍ２様表現型（例えば、線維化促進性／抗炎症性）に偏ったマクロファージの集団をＭ１様表現型（例えば、抗線維化／炎症促進性）に転換するのに有効な量の１つまたは複数の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含み、マクロファージの集団は、個体内の標的化位置に存在し、Ｍ２様表現型は抗炎症性／線維化促進性状態に関連しており、Ｍ１様表現型は炎症促進性／抗線維化状態に関連している、方法が提供される。

【０３２４】

さらに、（例えば、それを必要とする個体、例えばがんを患っている個体における）がん性成長を阻害または低減する方法であって、Ｍ２様表現型（例えば、線維化促進性／抗炎症性）に偏ったマクロファージの集団をＭ１様表現型（例えば、抗線維化／炎症促進性）に転換するのに有効な量の１つまたは複数の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、またはこのような式によって網羅される任意の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはこれを含む医薬組成物を、それを必要とする個体に投与する（例えば、個体に）ステップを含み、マクロファージの集団は、個体内の標的化位置に存在し、Ｍ２様表現型は抗炎症性／線維化促進性状態に関連しており、Ｍ１様表現型は炎症促進性／抗線維化状態に関連している、方法が提供される。少なくとも１つの実施形態では、標的化位置が腫瘍微小環境である。

【０３２５】

一実施形態は、がんを処置するための医薬品を製造するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物の使用を提供する。

【０３２６】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における肺がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、肺がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、肺がんが、Ｍ２型（例えば、Ｍ２様表現型）のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１表現型に再プログラムされる。

【０３２７】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体におけるトリプルネガティブ乳がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、トリプルネガティブ乳がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、トリプルネガティブ乳がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３２８】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における結腸がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ

）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、結腸がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、結腸がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３２９】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における胃がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、胃がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、胃がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３０】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における前立腺がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、前立腺がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、前立腺がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３１】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における膀胱がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、膀胱がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、膀胱がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３２】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における膵がんを処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、膵がんを処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、膵がんが、Ｍ２型のＴＡＭを含む腫瘍を含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３３】

一実施形態は、線維症を阻害または低減するための医薬品を製造するための、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化

合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物の使用を提供する。

【０３３４】

一実施形態では、線維症が、肺線維症（例えば、ＩＰＦ）、肝線維症、または心臓線維症である。一部の実施形態では、線維症が、脂肪性肝疾患、硬変、大腸炎、慢性肝疾患、心臓線維症、および強皮症からなる群から選択される。ある特定の実施形態では、線維性疾患または障害が、肺線維症、肝線維症、強皮症、骨髄線維症、クローン病、または慢性腎臓病である。

【０３３５】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における肺線維症を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、肺線維症を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、肺線維症が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３６】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における肝線維症を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、肝線維症を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、肝線維症が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３７】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における強皮症を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、強皮症を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、強皮症が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３８】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における骨髄線維症を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、骨髄線維症を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、骨髄線維症が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３３９】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体におけるクローン病を処置する方法で

あって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、クローン病を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、クローン病が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３４０】

ある特定の実施形態では、それを必要とする個体における慢性腎臓病を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物をその個体に投与し、それによって、慢性腎臓病を処置するステップを含む方法が本明細書で提供される。一部の実施形態では、慢性腎臓病が、Ｍ２型の線維化促進性マクロファージを含む。一部の実施形態では、式（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＩ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＩ）もしくは（ＩＩＩＡ）の化合物、このような式によって網羅される任意の化合物、またはこのような化合物を含む組成物を投与することにより、Ｍ２マクロファージがＭ１型に再プログラムされる。

【０３４１】

本明細書に開示されるがんまたは線維性疾患もしくは障害を処置する方法のいずれかの一部の実施形態では、本方法（例えば、１つまたは複数の化合物の投与）が、個体において不要な炎症を誘発しない。

【０３４２】

本明細書に開示されるがんまたは線維性疾患もしくは障害を処置する方法のいずれかの一部の実施形態では、本方法が、第２の治療薬を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、第２の治療薬が抗炎症薬である。一部の実施形態では、第２の治療薬が炎症促進薬である（例えば、方法が線維性疾患または障害を処置するためのものである場合）。一部の実施形態では、第２の治療薬が化学療法薬である（例えば、方法が、がんを処置するためのものである場合）。一部の実施形態では、本開示の化合物または組成物が、第２の治療薬と組み合わせて同時にまたは順次に投与される。

【０３４３】

本明細書で言及される全ての特許、特許出願公開、雑誌論文、教科書、および他の刊行物は、本開示が属する分野の当業者の技能のレベルを示す。このような刊行物全てが、あたかも各個々の刊行物が参照により組み込まれることが具体的かつ個別的に示されているのと同程度に参照により本明細書に組み込まれる。

【０３４４】

本開示のある特定の実施形態が本明細書に示され、記載されているが、このような実施形態が単なる例として提供されていることが当業者には明らかであるだろう。特許請求される発明が、明細書内に提供される具体例によって限定されないことが意図される。

【０３４５】

本発明は上記明細書を参照して記載されているが、本明細書の実施形態の説明および例示は、限定的な意味で解釈されることを意図するものではない。本発明から逸脱することなく、多数のバリエーション、変更、および置換がここで当業者に思い浮かぶだろう。さらに、本発明の全ての態様が、本明細書に示される具体的な描写にも、構成にも、相対的な割合にも限定されず、様々な条件および変数に依存することが理解されよう。本明細書に記載される本発明の実施形態に対する様々な代替が本発明の実行で使用され得ることが理解されるべきである。したがって、本発明が、任意のこのような代替、修正、バリエーションまたは等価物も網羅することが企図される。以下の特許請求の範囲が本発明の範囲を定義し、これらの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにこれらの等価物がそれによって網羅されることが意図される。

【０３４６】
ある特定の定義
本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「１つの（ａ）」、「および（and）」、および「その（the）」は、文脈上明確に指示されていない限り、複数の指示対象を含む。よって、例えば、「化合物（a compound）」への言及は、複数のこのような化合物を含む。物理的特性、例えば分子量、または化学的特性、例えば化学式について範囲が本明細書で使用される場合、範囲の全ての組合せおよび部分的組合せ、ならびにその中の具体的な実施形態が含まれることを意図している。「約」という用語は、数または数値範囲に言及する場合、言及される数または数値範囲が実験変動性内（または統計的実験誤差内）の近似であり、よって、数または数値範囲が、明記される数または数値範囲の１％～１５％の間で変動し得ることを意味する。「含む（comprising）」という用語（および関連する用語、例えば「含む（comprise）」または「含む（comprises）」または「有する（having）」または「含む（including）」）は、記載される特徴「からなる」または「から本質的になる」ことができる任意の化合物、組成物、方法、プロセスなどの実施形態を除外することを意図するものではない。
【０３４７】
「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、慢性または急性治療シナリオのいずれかにおいて、がん、線維性疾患もしくは障害、または炎症性状態もしくは疾患に関連する症状を低減、緩和、軽減、改善、解放、または縮小することを含む。一部の実施形態では、線維性疾患または障害の処置が、線維症を低減することを含む。一部の実施形態では、がんの処置が、関連する腫瘍に見られるＭ２様マクロファージの数を減少させることを含む。
【０３４８】
本明細書で使用される場合、「患者」、「対象」および「個体」という用語は互換的に使用される。これらの用語のいずれも医療関係者の監督を要さない。例えば、個体に投与することは、個体が治療薬を自身に投与すること、ならびに医療従事者が治療薬を個体に投与することを含む。
【０３４９】
「脂環式」は、完全または部分飽和であり得る少なくとも１つの全炭素環が存在し、場合により、１つまたは複数の直鎖基が結合していてもよいラジカルを指す。例えば、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基、例えばシクロブチルおよびシクロヘキサ－３－エニルは脂環式と考えられ、１つまたは複数の直鎖アルキル基が結合しているシクロアルキル基、例えばシクロヘキシルメチル、３－ｎ－プロピルシクロペンター２－エニルメチル、または２，３，４－トリメチルシクロヘキシルも同様であろう。脂環式ラジカルの結合点は環原子上にあっても炭素原子上にあってもよい。
【０３５０】
「アルキル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、１～１５個の炭素原子を有する（例えば、C_1～C_{15}アルキル）、直鎖または分岐または環状炭化水素鎖ラジカルを指す。様々な実施形態では、アルキルが、３～６個の炭素原子（例えば、C_3～C_6アルキル）、１～１３個の炭素原子（例えば、C_1～C_{13}アルキル）、１～８個の炭素原子（例えば、C_1～C_8アルキル）、１～５個の炭素原子（例えば、C_1～C_5アルキル）、１～４個の炭素原子（例えば、C_1～C_4アルキル）、１～３個の炭素原子（例えば、C_1～C_3アルキル）、１～２個の炭素原子（例えば、C_1～C_2アルキル）、１個の炭素原子（例えば、C_1アルキル）、５～１５個の炭素原子（例えば、C_5～C_{15}アルキル）、５～８個の炭素原子（例えば、C_5～C_8アルキル）、２～５個の炭素原子（例えば、C_2～C_5アルキル）、または３～５個の炭素原子（例えば、C_3～C_5アルキル）を含む。他の実施形態では、アルキル基が、メチル、エチル、１－プロピル（ｎ－プロピル）、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、１－ブチル（ｎ－ブチル）、１－メチルプロピル（ｓｅｃ－ブチル）、２－メチルプロピル（イソ－ブチル）、１，１－ジメチルエチル（ｔｅｒｔ－ブチル）、および１－ペンチル（ｎ－ペンチル）か

ら選択される。アルキルは、単結合によって分子の残りに結合している。本明細書で特に具体的に明記しない限り、アルキル基は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）および－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（式中、ｔは１または２である）（式中、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５１】

アルキル基は、炭素環式またはカルボシクリル基を含むことができる。「カルボシクリル」は、３～１５個の炭素原子を有する、縮合または架橋環系を含む、炭素原子および水素原子のみからなる安定な非芳香族単環式または多環式炭化水素ラジカルを指す。ある特定の実施形態では、カルボシクリルが、３～１０個の炭素原子を含む。他の実施形態では、カルボシクリルが、５～７個の炭素原子を含む。カルボシクリルは、単結合によって分子の残りに結合している。カルボシクリルは、飽和（すなわち、単Ｃ－Ｃ結合のみを含有する）または不飽和（すなわち、１つまたは複数の二重結合または三重結合を含有する）である。完全飽和カルボシクリルラジカルは、「シクロアルキル」とも呼ばれる。単環式シクロアルキルの例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。不飽和カルボシクリルは、「シクロアルケニル」とも呼ばれる。単環式シクロアルケニルの例としては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。多環式カルボシクリルラジカルには、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（すなわち、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルなどが含まれる。本明細書で特に具体的に明記しない限り、「カルボシクリル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、－Ｒ^{b}－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｏ－Ｒ^{c}－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｒ^{b}－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（式中、ｔは１または２である）および－Ｒ^{b}－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（式中、

ｔは１または２である）（式中、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）であり、各Ｒ^{b}は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、Ｒ^{c}は直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖である）から独立して選択される１つまたは複数の置換基によって場合により置換されているカルボシクリルラジカルを含むことを意図しており、上記置換基の各々は、特に指示しない限り、非置換である。

【０３５２】

「アルコキシル」は、式－Ｏ－アルキル（式中、アルキルは上に定義されるアルキル鎖である）の酸素原子を通して結合したラジカルを指す。

【０３５３】

「アルケニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカル基を指す。ある特定の実施形態では、アルケニルが、２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルケニルが、２～４個の炭素原子を含む。アルケニルは、単結合によって分子の残りに結合しており、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパ－１－エニル（すなわち、アリル）、ブタ－１－エニル、ペンタ－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなどである。本明細書で特に具体的に明記しない限り、アルケニル基は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（式中、ｔは１または２である）および－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（式中、ｔは１または２である）（式中、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５４】

「アルキニル」は、炭素原子および水素原子のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカ

ル基を指す。ある特定の実施形態では、アルキニルが、２～８個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルが、２～６個の炭素原子を含む。他の実施形態では、アルキニルが、２～４個の炭素原子を含む。アルキニルは、単結合によって分子の残りに結合しており、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。本明細書で特に具体的に明記しない限り、アルキニル基は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（式中、ｔは１または２である）および－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５５】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含有せず、１～１２個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分岐二価炭化水素鎖、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレンなどを指す。アルキレン鎖は、単結合を通して分子の残りに、および単結合を通してラジカル基に結合している。アルキレン鎖の分子の残りおよびラジカル基への結合点は、アルキレン鎖中の１個の炭素を通すか、または鎖内の任意の２個の炭素を通す。ある特定の実施形態では、アルキレンが、１～８個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン）、１～７個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_7$アルキレン）、１～６個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキレン）、１～５個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_5$アルキレン）、１～４個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$アルキレン）、１～３個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキレン）、または１～２個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン）を含む。他の実施形態では、アルキレンが、１個の炭素原子（例えば、Ｃ$_1$アルキレン）、５～８個の炭素原子（例えば、Ｃ$_5$～Ｃ$_8$アルキレン）、２～５個の炭素原子（例えば、Ｃ$_2$～Ｃ$_5$アルキレン）、または３～５個の炭素原子（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_5$アルキレン）を含む。特に具体的に明記しない限り、アルキレン鎖は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（式中、ｔは１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（式中、ｔは１または２である）および－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メト

キシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５６】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分岐二価炭化水素鎖を指す。アルケニレン鎖は、単結合を通して分子の残りに、および単結合を通してラジカル基に結合している。ある特定の実施形態では、アルケニレンが、２～８個の炭素原子（例えば、C_2～C_8アルケニレン）、２～５個の炭素原子（例えば、C_2～C_5アルケニレン）、２～４個の炭素原子（例えば、C_2～C_4アルケニレン）、または２～３個の炭素原子（例えば、C_2～C_3アルケニレン）を含む。他の実施形態では、アルケニレンが、２個の炭素原子（例えば、C_2アルケニレン）を含む。他の実施形態では、アルケニレンが、５～８個の炭素原子（例えば、C_5～C_8アルケニレン）または３～５個の炭素原子（例えば、C_3～C_5アルケニレン）を含む。特に具体的に明記しない限り、アルケニレン鎖は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－OR^a、－SR^a、－$OC(O)-R^a$、－$N(R^a)_2$、－$C(O)R^a$、－$C(O)OR^a$、－$C(O)N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)OR^a$、－$OC(O)-N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)R^a$、－$N(R^a)S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$S(O)_tOR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）および－$S(O)_tN(R^a)_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各R^aは、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５７】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、炭素および水素のみからなり、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有し、２～１２個の炭素原子を有する、分子の残りをラジカル基に連結する直鎖または分岐二価炭化水素鎖を指す。アルキニレン鎖は、単結合を通して分子の残りに、および単結合を通してラジカル基に結合している。ある特定の実施形態では、アルキニレンが、２～８個の炭素原子（例えば、C_2～C_8アルキニレン）、２～５個の炭素原子（例えば、C_2～C_5アルキニレン）、２～４個の炭素原子（例えば、C_2～C_4アルキニレン）、２～３個の炭素原子（例えば、C_2～C_3アルキニレン）、または２個の炭素原子（例えば、C_2アルキニレン）を含む。他の実施形態では、アルキニレンが、５～８個の炭素原子（例えば、C_5～C_8アルキニレン）または３～５個

の炭素原子（例えば、C_3～C_5アルキニレン）を含む。本明細書で特に具体的に明記しない限り、アルキニレン鎖は、以下の置換基の１つまたは複数によって場合により置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、イミノ、オキシモ、トリメチルシラニル、－OR^a、－SR^a、－$OC(O)-R^a$、－$N(R^a)_2$、－$C(O)R^a$、－$C(O)OR^a$、－$C(O)N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)OR^a$、－$OC(O)-N(R^a)_2$、－$N(R^a)C(O)R^a$、－$N(R^a)S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$S(O)_tOR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）および－$S(O)_tN(R^a)_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各R^aは、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、カルボシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、カルボシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）である）。

【０３５８】

「アリール」は、環炭素原子から水素原子を除去することによって芳香族単環式または多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式炭化水素環系は、水素および５～１８個の炭素原子の炭素のみを含有し、環系の環の少なくとも１つは完全不飽和である、すなわち、ヒュッケル理論による環状、非局在化（４ｎ＋２）π電子系を含有する。アリール基が誘導される環系には、それだけに限らないが、ベンゼン、フルオレン、インダン、インデン、テトラリンおよびナフタレンなどの基が含まれる。特に具体的に明記しない限り、「アリール」という用語または接頭辞「アラ（ar-）」（例えば、「アラルキル」などにおける）は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、－R^b-OR^a、－$R^b-OC(O)-R^a$、－$R^b-OC(O)-OR^a$、－$R^b-OC(O)-N(R^a)_2$、－$R^b-N(R^a)_2$、－$R^b-C(O)R^a$、－$R^b-C(O)OR^a$、－$R^b-C(O)N(R^a)_2$、－$R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$、－$R^b-N(R^a)C(O)OR^a$、－$R^b-N(R^a)C(O)R^a$、－$R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$R^b-S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－$R^b-S(O)_tOR^a$（式中、ｔは１または２である）および－$R^b-S(O)_tN(R^a)_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各R^aは、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（

ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）であり、各R^bは、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、R^cは、直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖である）から独立して選択される１つまたは複数の置換基によって場合により置換された任意のアリールラジカルを含むことを意図しており、特に指示しない限り、上記置換基の各々は非置換である。

【０３５９】

「アラルキル」は、式－R^c－アリール（式中、R^cは上に定義されるアルキレン鎖（例えば、メチレン、エチレンなど）である）のラジカルを指す。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように場合により置換されている。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように場合により置換されている。

【０３６０】

「アラルケニル」は、式－R^d－アリール（式中、Ｒｄは上に定義されるアルケニレン鎖である）のラジカルを指す。アラルケニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように場合により置換されている。アラルケニルラジカルのアルケニレン鎖部分は、アルケニレン基について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６１】

「アラルキニル」は、式－Ｒｅ－アリール（式中、Ｒｅは上に定義されるアルキニレン鎖である）のラジカルを指す。アラルキニルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように場合により置換されている。アラルキニルラジカルのアルキニレン鎖部分は、アルキニレン鎖について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６２】

「アラルコキシ」は、式－Ｏ－R^c－アリール（式中、R^cは上に定義されるアルキレン鎖（例えば、メチレン、エチレンなど）である）の酸素原子を通して結合したラジカルを指す。アラルキルラジカルのアルキレン鎖部分は、アルキレン鎖について上に記載されるように場合により置換されている。アラルキルラジカルのアリール部分は、アリール基について上に記載されるように場合により置換されている。

【０３６３】

「ビアリール」は、式－Ａｒ－Ａｒ（式中、２つのアリール基は単結合によって結合している）のラジカルを指す。ビフェニルがビアリールラジカルの一例である。

【０３６４】

「カルボシクリルアルキル」は、式－R^c－カルボシクリル（式中、R^cは上に定義されるアルキレン鎖である）のラジカルを指す。アルキレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６５】

「カルボシクリルアルケニル」は、式－R^c－カルボシクリル（式中、R^cは上に定義されるアルケニレン鎖である）のラジカルを指す。アルケニレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６６】

「カルボシクリルアルキニル」は、式－R^c－カルボシクリル（式中、R^cは上に定義されるアルキニレン鎖である）のラジカルを指す。アルキニレン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６７】

「カルボシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－Ｒｃ－カルボシクリル（式中、Ｒｃは上に定義されるアルキレン鎖である）の酸素原子を通して結合したラジカルを指す。アルキレ

ン鎖およびカルボシクリルラジカルは、上に定義されるように場合により置換されている。

【０３６８】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨード置換基を指す。

【０３６９】

「シアノ」は、基－ＣＮを指す。

【０３７０】

「オキソ」は、基＝Ｏを指す。

【０３７１】

「ハロアルキル」は、１つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルキルラジカルを指す。例えば、ハロアルキルには、トリフルオロメチル、３－フルオロ－２－クロロプロピル、および４－ブロモシクロヘキシルなどの基が含まれる。

【０３７２】

「ハロアルキレニル」は、１つまたは複数のハロゲン置換基を有するアルケニルラジカルを指す。例えば、ハロアルケニルには、２，２－ジフルオロビニル、および４－クロロ－２－ブテニルなどの基が含まれる。

【０３７３】

「ヘテロアルキル」は、鎖内の少なくとも１個の炭素原子がヘテロ原子、例えばＯ、Ｓ、またはＮで置き換えられている、飽和直鎖または分岐アルキル鎖のラジカルを指す。一部の実施形態では、ヘテロアルキル基が、例えば、１～１２個、１～１０個、または１～６個の炭素原子を含むことができ、C_1～C_{12}ヘテロアルキル、C_1～C_{10}ヘテロアルキル、およびC_1～C_6ヘテロアルキルと呼ばれる。ある特定の例では、ヘテロアルキル基が、アルキル鎖内の１個、２個、３個、または４個の個々の炭素原子の代わりに、１個、２個、３個、または４個の独立して選択されるヘテロ原子を含む。代表的なヘテロアルキル基には、例えば、$CH_2CH_2OCH_3$、$-CH_2CH_2NHCH_3$、$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$などが含まれる。

【０３７４】

「ヘテロシクリル」は、２～１２個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される１～６個のヘテロ原子を含む安定な３～１８員非芳香環ラジカルを指す。特に具体的に明記しない限り、ヘテロシクリルラジカルは、縮合または架橋環系を場合により含む、単環式、二環式、三環式または四環式環系である。ヘテロシクリルラジカル中のヘテロ原子は、場合により酸化されている。１個または複数の窒素原子は、存在する場合、場合により四級化されている。ヘテロシクリルラジカルは、部分または完全飽和である。ヘテロシクリルは、環（複数可）の任意の原子を通して分子の残りに結合している。このようなヘテロシクリルラジカルの例としては、それだけに限らないが、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、および１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられる。特に具体的に明記しない限り、「ヘテロシクリル」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、$-R^b-OR^a$、$-R^b-OC$（O

）－R^a、－R^b－OC（O）－OR^a、－R^b－OC（O）－N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）$_2$、－R^b－C（O）R^a、－R^b－C（O）OR^a、－R^b－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－O－R^c－C（O）N（R^a）$_2$、－R^b－N（R^a）C（O）OR^a、－R^b－N（R^a）C（O）R^a、－R^b－N（R^a）S（O）$_t$$R^a$（式中、ｔは１または２である）、－$R^b$－S（O）$_t$$R^a$（式中、ｔは１または２である）、－$R^b$－S（O）$_t$OR^a（式中、ｔは１または２である）および－$R^b$－S（O）$_t$N（$R^a$）$_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各$R^a$は、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）であり、各R^bは、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、R^cは、直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレンである）から選択される１つまたは複数の置換基によって場合により置換されている上に定義されるヘテロシクリルラジカルを含むことを意図しており、特に指示しない限り、上記置換基の各々は非置換である。

【０３７５】

「Ｎ－ヘテロシクリル」または「Ｎ－結合ヘテロシクリル」は、少なくとも１個の窒素を含有する上に定義されるヘテロシクリルラジカルを指し、ヘテロシクリルラジカルの分子の残りへの結合点は、ヘテロシクリルラジカルの窒素原子を通す。Ｎ－ヘテロシクリルラジカルは、ヘテロシクリルラジカルについて上に記載されるように場合により置換されている。このようなＮ－ヘテロシクリルラジカルの例としては、それだけに限らないが、１－モルホリニル、１－ピペリジニル、１－ピペラジニル、１－ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、およびイミダゾリジニルが挙げられる。

【０３７６】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式－R^c－ヘテロシクリル（式中、R^cは上に定義されるアルキレン鎖である）のラジカルを指す。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキルラジカルに場合により結合している。ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように場合により置換されている。ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３７７】

「ヘテロシクリルアルコキシ」は、式－Ｏ－R^c－ヘテロシクリル（式中、R^cは上に定義されるアルキレン鎖である）の酸素原子を通して結合したラジカルを指す。ヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、ヘテロシクリルは、窒素原子でアルキルラジカルに場合により結合している。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように場合により置換されている。ヘテロシクリルアルコキシラジカルのヘテロシクリル部分は、ヘテロシクリル基について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３７８】

「ヘテロアリール」は、２～１７個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される１～６個のヘテロ原子を含む３～１８員芳香環ラジカルから誘導されるラジカルを指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールラジカルは、環系中の環の少なくとも

１つが完全不飽和である、すなわち、ヒュッケル理論により環状、非局在化（４ｎ＋２）π電子系を含有する、単環式、二環式、三環式または四環式環系である。ヘテロアリールには、縮合または架橋環系が含まれる。ヘテロアリールラジカル中のヘテロ原子（複数可）は、場合により酸化されている。１個または複数の窒素原子は、存在する場合、場合により四級化されている。ヘテロアリールは、環（複数可）の任意の原子を通して分子の残りに結合している。ヘテロアリールの例としては、それだけに限らないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、フロ［３，２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６－ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル（thieno[2,3-c]pridinyl）、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられる。特に具体的に明記しない限り、「ヘテロアリール」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、フルオロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、オキソ、チオキソ、シアノ、ニトロ、場合により置換されたアリール、場合により置換されたアラルキル、場合により置換されたアラルケニル、場合により置換されたアラルキニル、場合により置換されたカルボシクリル、場合により置換されたカルボシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロシクリルアルキル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたヘテロアリールアルキル、－R^b－OR^a、－R^b－$OC(O)$－R^a、－R^b－$OC(O)$－OR^a、－R^b－$OC(O)$－$N(R^a)_2$、－R^b－$N(R^a)_2$、－R^b－$C(O)R^a$、－R^b－$C(O)OR^a$、－R^b－$C(O)N(R^a)_2$、－R^b－O－R^c－$C(O)N(R^a)_2$、－R^b－$N(R^a)C(O)OR^a$、－R^b－$N(R^a)C(O)R^a$、－R^b－$N(R^a)S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－R^b－$S(O)_tR^a$（式中、ｔは１または２である）、－R^b－$S(O)_tOR^a$（式中、ｔは１または２である）お

よび－R^b－S（O）$_t$N（R^a）$_2$（式中、ｔは１または２である）（式中、各R^aは、独立して、水素、アルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、フルオロアルキル、シクロアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、シクロアルキルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、アラルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロシクリルアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、ヘテロアリール（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）、またはヘテロアリールアルキル（ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、またはトリフルオロメチルで場合により置換された）であり、各R^bは、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖であり、R^cは、直鎖もしくは分岐アルキレンまたはアルケニレン鎖である）から選択される１つまたは複数の置換基によって場合により置換されている上に定義されるヘテロアリールラジカルを含むことを意図しており、特に指示しない限り、上記置換基の各々は非置換である。

【０３７９】

「Ｎ－ヘテロアリール」は、少なくとも１個の窒素を含有する上に定義されるヘテロアリールラジカルを指し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の窒素原子を通す。Ｎ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように場合により置換されている。

【０３８０】

「Ｃ－ヘテロアリール」は、上に定義されるヘテロアリールラジカルを指し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点は、ヘテロアリールラジカル中の炭素原子を通す。Ｃ－ヘテロアリールラジカルは、ヘテロアリールラジカルについて上に記載されるように場合により置換されている。

【０３８１】

「ヘテロアリールアルキル」は、式－Ｒｃ－ヘテロアリール（式中、Ｒｃは上に定義されるアルキレン鎖である）のラジカルを指す。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子でアルキルラジカルに場合により結合している。ヘテロアリールアルキルラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように場合により置換されている。ヘテロアリールアルキルラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３８２】

「ヘテロアリールアルコキシ」は、式－Ｏ－Ｒｃ－ヘテロアリール（式中、Ｒｃは上に定義されるアルキレン鎖である）の酸素原子を通して結合したラジカルを指す。ヘテロアリールが窒素含有ヘテロアリールである場合、ヘテロアリールは、窒素原子でアルキルラジカルに場合により結合している。ヘテロアリールアルコキシラジカルのアルキレン鎖は、アルキレン鎖について上に定義されるように場合により置換されている。ヘテロアリールアルコキシラジカルのヘテロアリール部分は、ヘテロアリール基について上に定義されるように場合により置換されている。

【０３８３】

「薬物動態」特性は、生体（例えば、化合物が投与された対象の体）が化合物に対して行うことの特性を指す。これらの特性には、吸収、バイオアベイラビリティ、分布、代謝、および排除が含まれる。これらの特性の改善は、投与された化合物の薬物特性にとってより望ましい値への変化を指す。例えば、より高いバイオアベイラビリティは、通常、薬物動態特性の改善と考えられる。

【０３８４】

「薬力学的」特性は、化合物が生体（例えば、化合物が投与された対象の体）に対して

行うことの特性を指す。これらの特性には、受容体結合、アゴニズム、アンタゴニズム、担体タンパク質との相互作用などが含まれ得る。これらの特性の改善は、投与された化合物の薬物特性にとってより望ましい値への変化を指す。例えば、標的受容体へのより強力な結合は、通常、薬力学的特性の改善と考えられる。

【０３８５】

本明細書に記載されるように、本開示のある特定の化合物は、「場合により置換された」部分を含有することができる。一般に、「置換された」という用語は、「場合により」という用語が前にあろうとなかろうと、指定された部分の１個または複数の水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。特に指示しない限り、「場合により置換された」基は、基の各置換可能な位置に適切な置換基を有することができ、任意の所与の構造中の２つ以上の位置が、指定された基から選択される２つ以上の置換基で置換されていてもよく、置換基が、各位置で同じであっても異なっていてもよい。想起される置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に実行可能な化合物の形成をもたらすものである。

【０３８６】

本明細書で使用される「安定な」という用語は、本明細書に開示される目的の１つまたは複数のための、それらの生成、検出、ならびにある特定の実施形態では、それらの回収、精製、および使用を可能にする条件に供された場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【０３８７】

場合により置換されたアルキル、アルキレン、ハロアルキル、ハロアルキレン、ヘテロアルキル、ヘテロアルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール基およびヘテロアリール基に適した置換基には、それだけに限らないが、ハロゲン、＝Ｏ、ＣＮ、－ＯＲ^{c}、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{c}、－ＮＲ^{c}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{c}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、－ＯＣ（＝Ｓ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｓ）ＯＲ^{c}、－Ｏ（Ｃ＝Ｓ）Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｓ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{c}、－ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｓ）ＯＲ^{c}、－Ｏ（Ｃ＝Ｓ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－ＮＲ^{c}（Ｃ＝Ｓ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－Ｃ（＝Ｓ）Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、カルボシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－カルボシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－カルボシクリル、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－ヘテロシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－ヘテロシクリル、アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－ヘテロアリール、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－ヘテロアリール（式中、前記アルキル、アルキレン、ヘテロアルキル、ヘテロアルキレン、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリールおよびヘテロアリールの各々は、ハロゲン、ＯＲ^{c}、－ＮＯ$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＲ^{c}Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－Ｓ（Ｏ）$_{k}$Ｒ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ^{c}、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ^{c}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキルの１つまたは複数で場合により置換されており、Ｒ^{c}は、水素、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、カルボシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－カルボシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－カルボシクリル、ヘテロシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－ヘテロシクリル、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－ヘテロシクリル、アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－アリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－アリール、ヘテロアリール、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－アルキレン）－ヘテロアリール、または（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$－ヘテロアルキレン）－ヘテロアリールであり、これらの各々は、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ヘテロアルキル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールの１つまたは複数で場合により置換されており；Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$

アルキル、またはC_1～C_6ヘテロアルキルからそれぞれ独立して選択され；ｋは０、１または２である）が含まれる。

【０３８８】

本明細書で使用される「ラジカル」という用語は、分子の断片を指し、その断片は、結合形成のための結合点である開いた原子価を有する。一価ラジカルは、別の化学基と１つの結合を形成することができるように１つの開いた原子価を有する。一部の実施形態では、本明細書で使用される分子のラジカル（例えば、葉酸受容体バインダーのラジカル）が、その分子から１個の水素原子を除去して、水素原子が除去された位置で１つの開いた原子価を有する一価ラジカルを作り出すことによって作り出される。適切な場合、ラジカルは、２つ、３つまたはそれ以上の化学基に結合することができるラジカルを作り出すために、２個、３個またはそれ以上の水素原子が除去された、二価、三価等々であってもよい。適切な場合、ラジカルの開いた原子価は、除去される原子がラジカルを形成する分子中の全原子の一部（原子数の約２０％以下）である限り、水素原子以外（例えば、ハロゲン原子）の除去、または２個以上の原子（例えば、ヒドロキシル基）の除去によって作り出され得る。

【０３８９】

一部の実施形態では、本明細書に開示される化合物が、１つまたは複数の不斉中心を含有し、よって、エナンチオマー、ジアステレオマー、および（Ｒ）－または（Ｓ）－として絶対立体化学に関して定義される、他の立体異性体形態をもたらす。特に明記しない限り、本明細書に開示される化合物の全ての立体異性体形態が本開示によって企図されることを意図している。本明細書に記載される化合物がアルケン二重結合を含有する場合、特に指定しない限り、本開示がＥとＺの両方の幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を含むことを意図している。同様に、全ての可能な異性体、ならびにそれらのラセミ形態および光学的に純粋な形態および全ての互変異性体形態も含まれることも意図している。「幾何異性体」という用語は、アルケン二重結合のＥまたはＺ幾何異性体（例えば、シスまたはトランス）を指す。「位置異性体」という用語は、中心環の周りの構造異性体、例えばベンゼン環の周りのオルト－、メタ－、およびパラ－異性体を指す。

【実施例】

【０３９０】

全ての溶媒、試薬および出発物質は、商業的販売業者から購入し、特に記載しない限り、さらに精製することなく使用したか、または本明細書に記載される方法に従って、もしくは文献手順を使用して合成した。

【０３９１】

システインＷａｎｇ樹脂はＮｏｖａｂｉｏｃｈｅｍ（カリフォルニア州サンディエゴ）から入手した。アミノ酸はＣｈｅｍ－Ｉｍｐｅｘ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ（イリノイ州シカゴ）から購入した。合成に使用した全ての試薬はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（ミズーリ州セントルイス）から購入した。ブロモＰＥＧ化合物はＢｒｏａｄｐｈａｒｍ（カリフォルニア州サンディエゴ）から購入した。全ての他の細胞培養試薬、シリンジ、および使い捨て商品はＶＷＲ（イリノイ州シカゴ）から購入した。

【０３９２】

特に明記しない限り、全ての反応は室温で実施した。

【０３９３】

ＮＭＲスペクトルは５００ＭＨｚ　Ｂｒｕｋｅｒ　ＡＶ５００ＨＤ分光計で記録した。全ての分取高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）は、２５４ｎｍでのＵＶ検出により、Ｗａｔｅｒｓ（マサチューセッツ州ミルフォード）によって製造された逆相ＸＢｒｉｄｇｅ　ＯＢＤ分取カラム（１９×１５０ｍｍ、５μｍ）を用いて、Ａｇｉｌｅｎｔ　１２００　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔで実施した。低分解能質量分析－液体クロマトグラフィー／質量分析（ＬＲＭＳ－ＬＣ／ＭＳ）は、逆相ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｓｈｉｅｌｄ　ＲＰ１８カラム（３．０×５０ｍｍ、３．５μｍ）を用いてＡｇｉｌｅｎｔ　１２２０　Ｉｎｆｉｎｉｔｙ　ＬＣで実施した。ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈカラムクロマトグラフィーを使用して化

合物を精製した。全ての最終化合物の純度は、二成分系酢酸アンモニウム（２０ｍＭ、ｐＨ－７）およびアセトニトリルを溶離液として用いて逆相カラムで分析ＨＰＬＣによって決定した場合に９５％以上であった。

【０３９４】

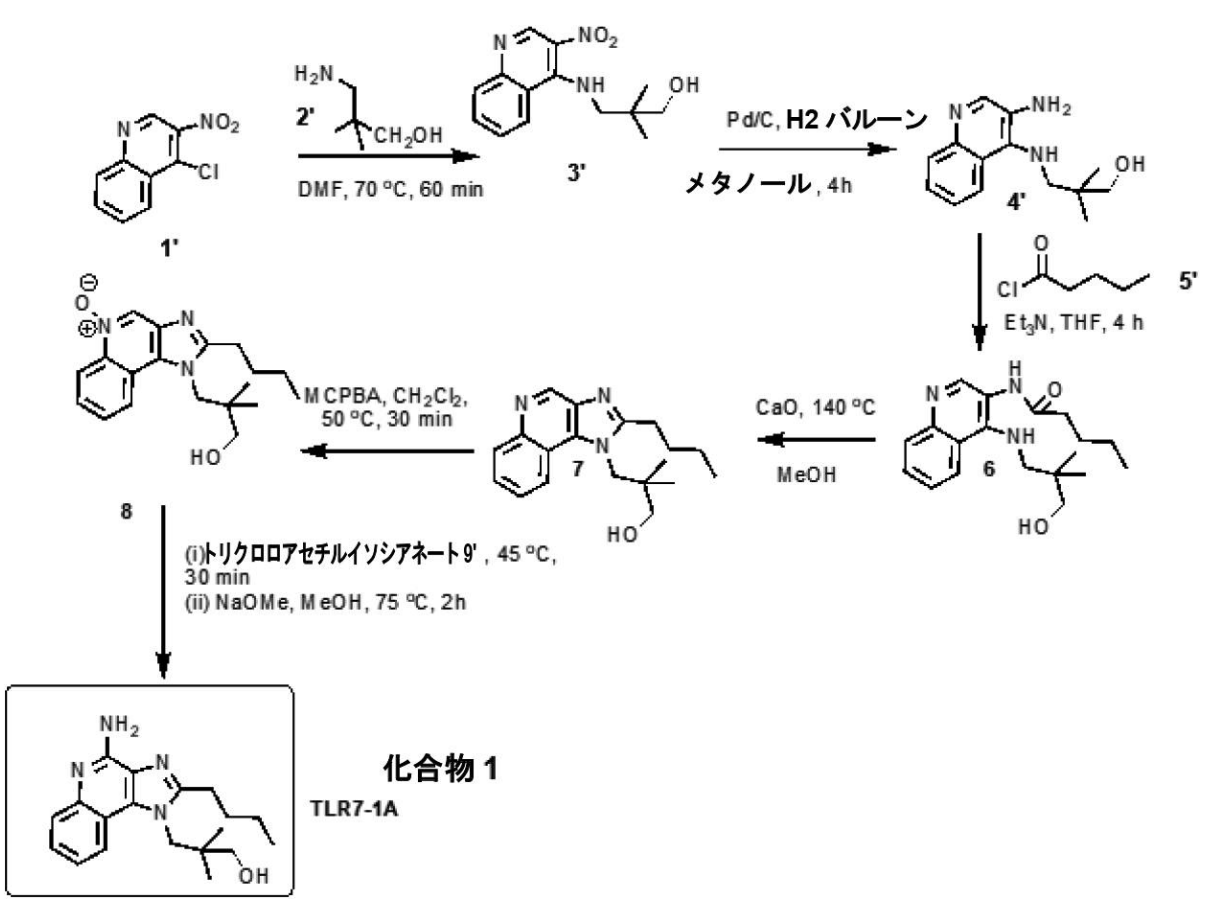
[実施例１]

ＴＬＲ７アゴニスト（化合物１）の合成

化合物１を以下のスキーム２に従って合成した：

【０３９５】

【化８０】



スキーム２

【０３９６】

ステップ１：２，２－ジメチル－３－（（３－ニトロキノリン－４－イル）アミノ）プロパン－１－オールの合成：

４－クロロ－３－ニトロキノリン（１．２当量）（スキーム２の化合物１’）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、３－アミノ－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（１．５当量）（スキーム２の化合物２’）およびトリエチルアミン（２当量）を添加した。反応混合物を７０℃で６０分間加熱し、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）を通して監視した。次いで、これを冷却させ、水で希釈し、さらに１５分間撹拌した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄した。固体を真空下で乾燥させると、物質（スキーム２の化合物３’）が黄色固体として得られた。収率は８０％であった。

【０３９７】

ステップ２：３－（（３－アミノキノリン－４－イル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オールの合成：

２，２－ジメチル－３－（３－ニトロキノリン－４－イルアミノ）プロパン－１－オール（１ｇ）（スキーム２の化合物３’）をメタノール（１５ｍＬ）に溶解し、水素バルー

ン条件下、触媒としてのＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０ｍｏｌ％）上で４時間還元した。次いで、溶液を濾過し、減圧下で蒸発させると、３－（３－アミノキノリン－４－イルアミノ）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（スキーム２の化合物４’）が得られた。

【０３９８】

ステップ３：Ｎ－（４－（（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピル）アミノ）キノリン－３－イル）ペンタンアミドの合成：

トリエチルアミン（２当量）およびバレリルクロリド（スキーム２の化合物５’、１．５当量）を、化合物４’（１ｇ）の無水テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。次いで、反応混合物を４時間撹拌し、引き続いて減圧下で溶媒を除去した。粗残渣を酢酸エチル（ＥｔＯＡＣ）に溶解し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。合わせた有機層を真空下で蒸発乾固すると、中間体アミド化合物６（スキーム２参照）が得られた。全体収率は７０％であった。

【０３９９】

ステップ４：３－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オールの合成：

アミド化合物６（１ｇ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）中撹拌溶液に、過剰な酸化カルシウム（１０当量）を添加し、溶液を１１０℃で９６時間加熱した。次いで、溶媒を真空下で除去し、残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン移動相）を使用して精製すると、スキーム２の化合物７が得られた。収率は６０％であった。

【０４００】

ステップ５：３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロパン－１－オール（化合物１）の合成：

３－クロロ過安息香酸（１．５当量）を、スキーム２の化合物７（１００ｍｇ）の無水ジクロロメタン（１ｍＬ）中撹拌溶液に添加し、溶液を５０℃で３０分間還流した。出発物質が完全に消費されたら、溶媒を真空下で蒸発乾固した。

【０４０１】

次いで、残渣を無水ジクロロメタン（１ｍＬ）に再溶解し、引き続いてトリクロロアセチルイソシアネート（２．０当量）（スキーム２の化合物９’参照）を添加し、反応混合物を４５℃で３０分間加熱した。反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、残渣を無水ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に再溶解し、引き続いて２５％メタノール性ナトリウムメトキシド溶液（０．２ｍＬ）を添加した。次いで、これを７５℃で１時間加熱し、冷却させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）を使用して精製すると、化合物１（ＴＬＲ７－１Ａ）が無色液体として得られた。全体収率は７０％であった。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝３２７。

【０４０２】

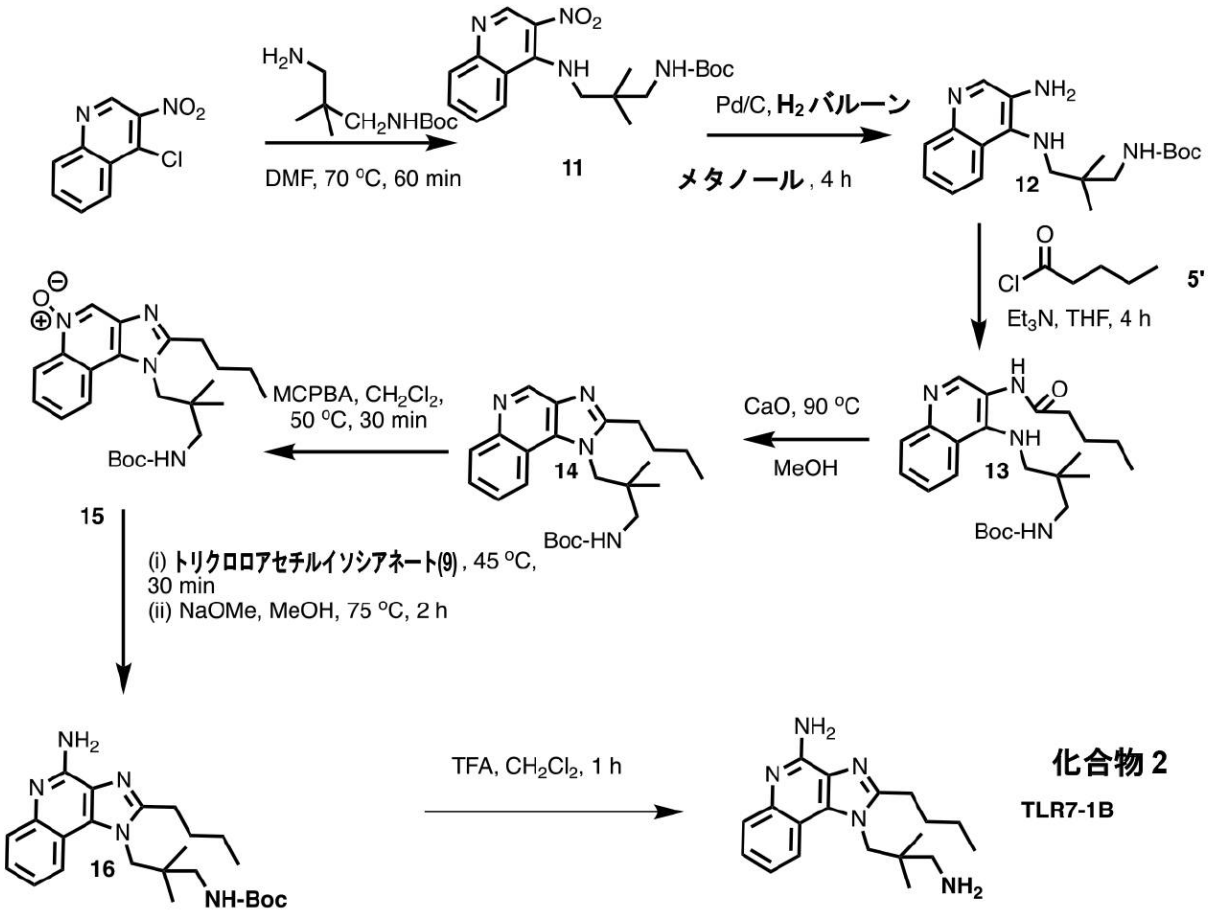
[実施例２]

ＴＬＲ７アゴニスト（化合物２）の合成

化合物２を以下のスキーム３に従って合成した：

【０４０３】

【化８１】



スキーム３

【０４０４】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（スキーム３の化合物１６）を調製するための合成手順は、ｔｅｒｔ－ブチル（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）カルバメートを出発物質として使用して上に論じられる手順に従う。

【０４０５】

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメートのＢｏｃ－脱保護：

ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（１００ｍｇ、１当量）（スキーム３の化合物１６）の１，２－ジクロロメタン（１ｍＬ）中撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１０当量）を添加した。これを窒素雰囲気下で１時間撹拌した。出発物質が薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）によって決定されるように完全に消費されたら、これを真空下で蒸発乾固し、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化した。次いで、これを、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）を使用して精製すると、１－（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（化合物２－ＴＬＲ７－１Ｂ）が無色液体として得られた。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝３２６。

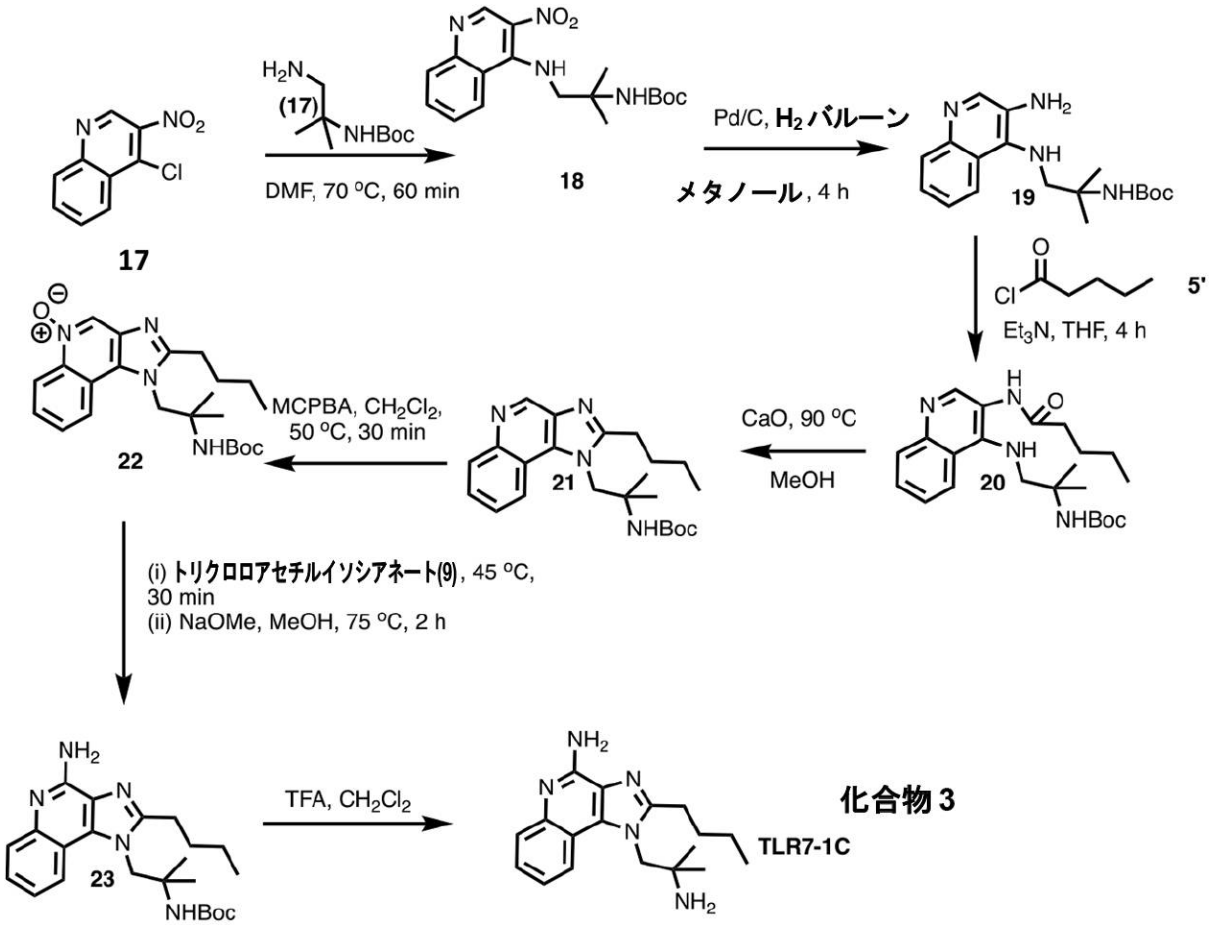
【０４０６】

[実施例３]

ＴＬＲ７アゴニスト（化合物３）の合成

化合物３を以下のスキーム４に従って合成した：

【０４０７】
【化８２】



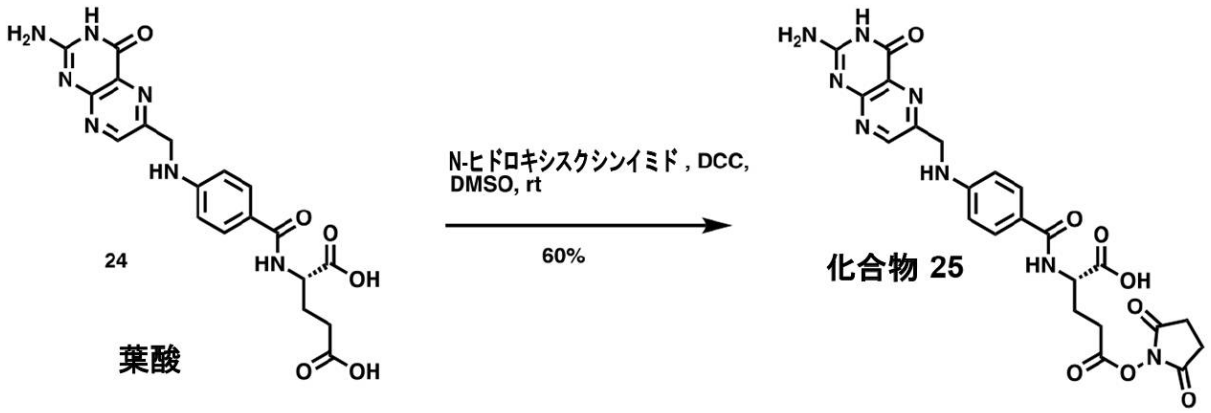
スキーム４

【０４０８】
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（スキーム４の化合物２３）を調製するための合成手順は、ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノ－２－メチルプロパン－２－イル）カルバメート（化合物１７）を出発物質として使用して上に論じられる手順に従う。
【０４０９】
ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメートのＢｏｃ－脱保護：
トリフルオロ酢酸（１０当量）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル）カルバメート（１００ｍｇ、１当量）（スキーム４の化合物２３）の１，２－ジクロロメタン（１ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。これを窒素雰囲気下で１時間撹拌した。出発物質がＴＬＣによって決定されるように完全に消費されたら、これを真空下で蒸発乾固し、飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化した。次いで、これを、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）を使用して精製すると、１－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（化合物３－ＴＬＲ７－１Ｃ）が無色液体として得られた。ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］＋ｍ／ｚ＝３１２。
【０４１０】
[実施例４]
葉酸－ＮＨＳエステル（化合物２５）の合成：

放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲートの合成をスキーム５に記載する：

【０４１１】

【化８３】



スキーム5

【０４１２】

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（０．９４ｇ）、トリエチルアミン（０．５ｍＬ）およびＮ－ヒドロキシスクシンイミド（０．５２ｇ）を、葉酸（１ｇ）（スキーム５の化合物２４）の攪拌溶液に添加した。これを窒素雰囲気下で約１２時間攪拌した。溶液を濾過してジシクロヘキシル尿素副産物を除去した。葉酸－ＮＨＳ（化合物２５）を過剰の酢酸エチルで沈殿させ、無水エーテルで３回洗浄し、真空下で乾燥させ、－２０℃で貯蔵した。収率は６０％であった。

【０４１３】

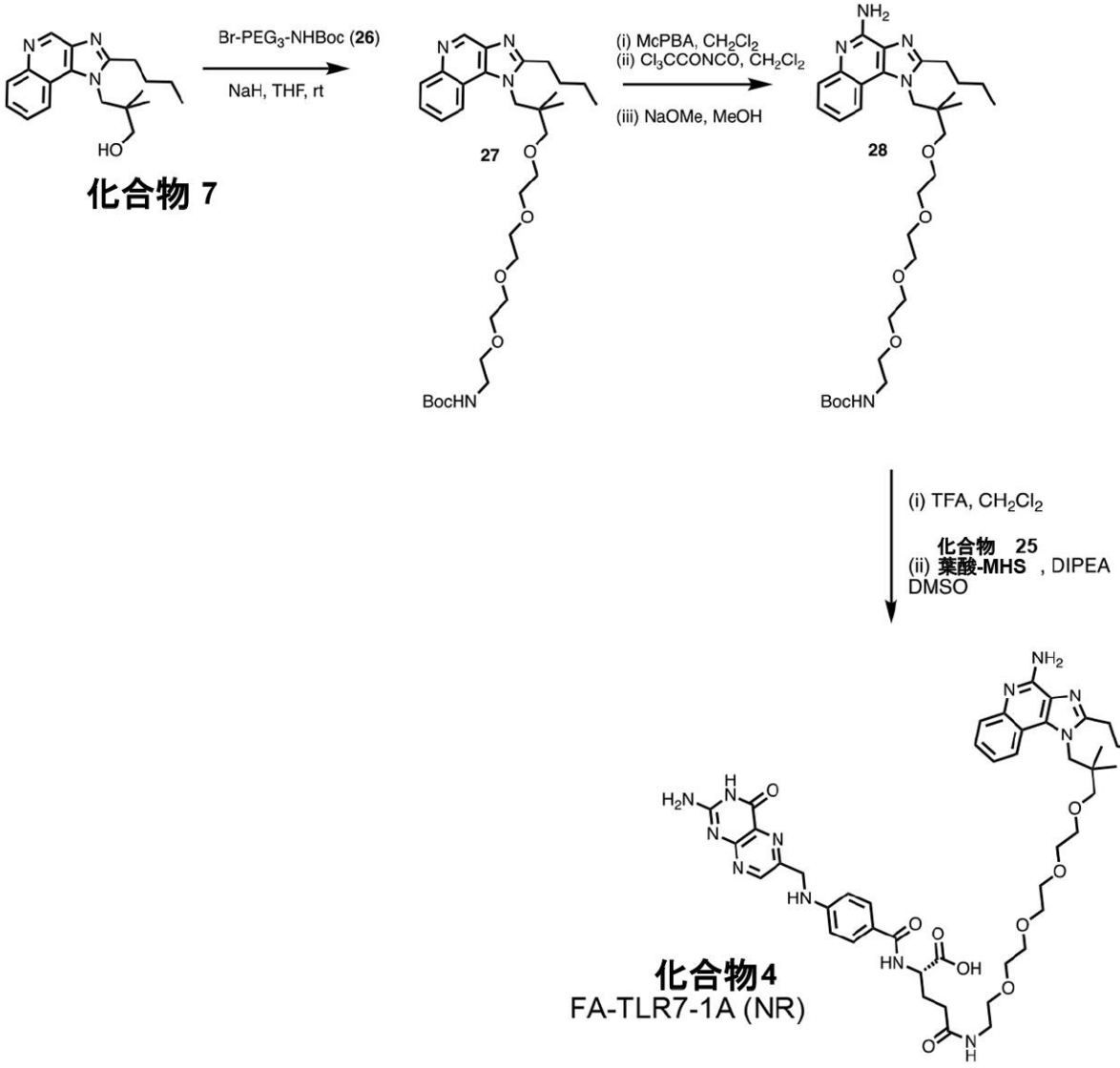
[実施例５]

非放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲート－１（化合物４）の合成：

非放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲート（例えば、化合物４）の合成をスキーム６に記載する：

【０４１４】

【化８４】



スキーム６

【０４１５】

（Ｓ）－１－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２０－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンズアミド）－２，２－ジメチル－１７－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザヘンイコサン－２１－酸（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ非放出性（「ＮＲ」））

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（１５－（２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－１４，１４－ジメチル－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデシル）カルバメート（スキーム６の化合物２７）：

ＮａＨ（２当量）およびＮ－Ｂｏｃ－ＰＥＧ$_3$－ブロミド（２当量）（スキーム６の化合物２６）を、上（スキーム２）で合成した中間体ヒドロキシル化合物７（５００ｍｇ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。これを窒素雰囲気下で約５時間撹拌し、その後、ロータリーエバポレーターを使用して、溶媒を蒸発乾固した。次いで、これを水でクエンチし、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で希釈した。粗反応混合物を、酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用するＨＰＬＣを通して精製すると、化合物２７（スキーム６参照）が無色液体として得られた。収率は６０％であった。

【０４１６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（１５－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－１４，１４－ジメチル－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデシル）カルバメート（化合物２８）：

３－クロロ過安息香酸（１．５当量）を、化合物２７（１００ｍｇ）の無水ジクロロメタン（１ｍＬ）中撹拌溶液に添加し、溶液を４５℃で３０分間還流した。出発物質が完全に消費されたら、溶媒を真空下で蒸発乾固した。次いで、残渣を無水ジクロロメタン（１ｍＬ）に再溶解し、引き続いてトリクロロアセチルイソシアネート（２．０当量）を添加し、反応混合物を４５℃で３０分間加熱した。

【０４１７】

反応の完了後、溶媒を真空下で除去し、残渣を無水ＭｅＯＨ（１ｍＬ）に再溶解し、引き続いて２５％メタノール性ナトリウムメトキシド溶液（０．２ｍＬ）を添加した。次いで、これを７５℃で１時間加熱し、冷却させた。溶媒を真空下で除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ジクロロメタン）を使用して精製すると、化合物２８が無色液体として得られた。全体収率は４０％であった。

【０４１８】

ステップ３：１－（１－アミノ－１４，１４－ジメチル－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－イル）－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン：

トリフルオロ酢酸（１０当量）を、中間体化合物２８（１００ｍｇ）のジクロロメタン（１ｍＬ）中撹拌溶液に添加した。これを窒素雰囲気下で約１時間撹拌し、ロータリーエバポレーターを使用して、溶媒を蒸発乾固した。残留酸を完全に除去した後、残渣をＤＭＳＯ（１ｍＬ）に溶解すると、ＤＭＳＯ溶液が得られた。

【０４１９】

ステップ４：（Ｓ）－１－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２０－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンズアミド）－２，２－ジメチル－１７－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１６－アザヘンイコサン－２１－酸（化合物４）：

前のステップからのＤＭＳＯ溶液に、葉酸－ＮＨＳ（２．０当量）（スキーム５からの化合物２５）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２当量）を添加し、６０分間撹拌した。ＬＣＭＳを通して反応を監視した。出発物質が完全に消費された後、生成物を、酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用するＨＰＬＣを通して精製すると、生成物化合物４が黄色固体として得られた。収率は７０％であった。ＬＣＭＳを使用して生成物を確認した。Ｃ４６Ｈ６０Ｎ１２Ｏ９についての計算された質量は９２４．４６であり、実測質量［Ｍ＋Ｈ］＋は９２５である。

【０４２０】

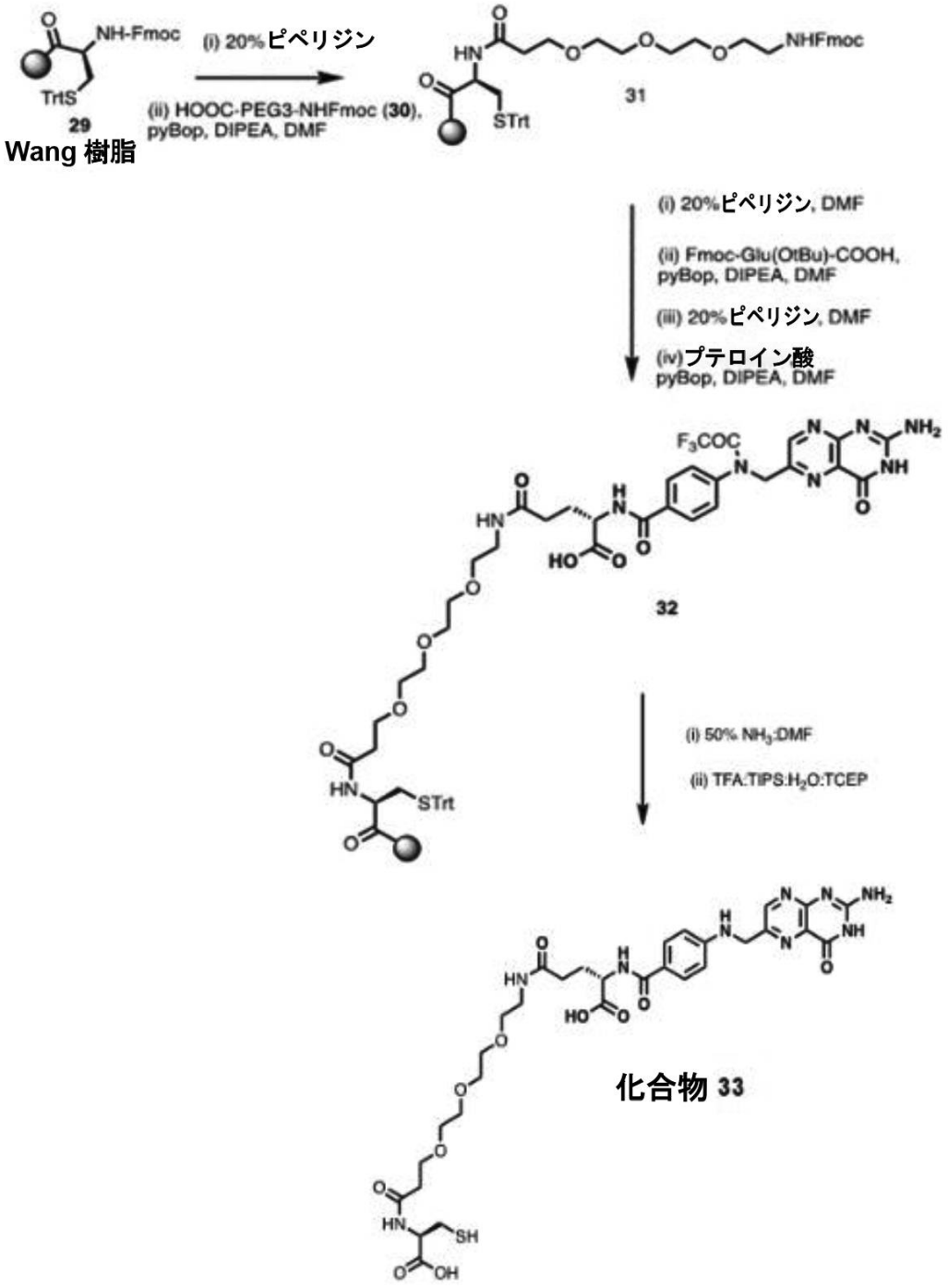
[実施例６]

葉酸－ＰＥＧ$_3$－システインコンジュゲート（化合物３３）の合成：

葉酸－ＰＥＧ$_3$－システインコンジュゲート（例えば、化合物３３）の合成をスキーム７に記載する：

【０４２１】

【化８５】



スキーム 7

【０４２２】

ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用して、ＮＨ－Ｆｍｏｃ－Ｃｙｓ（Ｔｒｔ）－Ｗａｎｇ樹脂（化合物２９）を最初に脱保護した（３×１０分間）。遊離アミンを、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢｏｐ）（２当量）、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（３当量）およびジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）の存在下で、$Ｆｍｏｃ－ＰＥＧ_{3}－$酸（１．５当量）（化合物３０）で処理した。出発物質が消費されたら、樹脂をＤＭＦで３回洗浄すると、化合物３１が得られた。

【０４２３】

次いで、これを、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用して脱保護し（３×１０分間）、ＤＭＦで洗浄した。得られた遊離アミンを、ＰｙＢｏｐ（２当量）、ＤＩＰＥＡ（３当量）およびＤＭＦの存在下でＦｍｏｃ－Ｇｌｕ（Ｏ^{t}Ｂｕ）－ＣＯＯＨ（２当量）で処理した。カップリング生成物を、ＤＭＦ中２０％ピペリジンを使用して脱保護し（３×１０分間）、ＰｙＢｏｐ（２当量）、ＤＩＰＥＡ（２当量）およびＤＭＦの存在下、プテロイン酸（１．５当量）で処理した。カップリングが完了して化合物３２が得られたら、トリフルオロアセチル基を５０％アンモニア－ＤＭＦ溶液で脱保護した（３×２０分間）。最後に、樹脂を、ＴＦＡ：ＴＩＰＳ：水：ＴＣＥＰカクテル溶液を使用して切断し、ＨＰＬＣを使用して精製すると、葉酸－ＰＥＧ$_3$－システイン（化合物３３）が黄色固体として得られた。

【０４２４】

ＨＰＬＣ精製のために、ｐＨ－５の２０ｍＭ酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用した。

【０４２５】

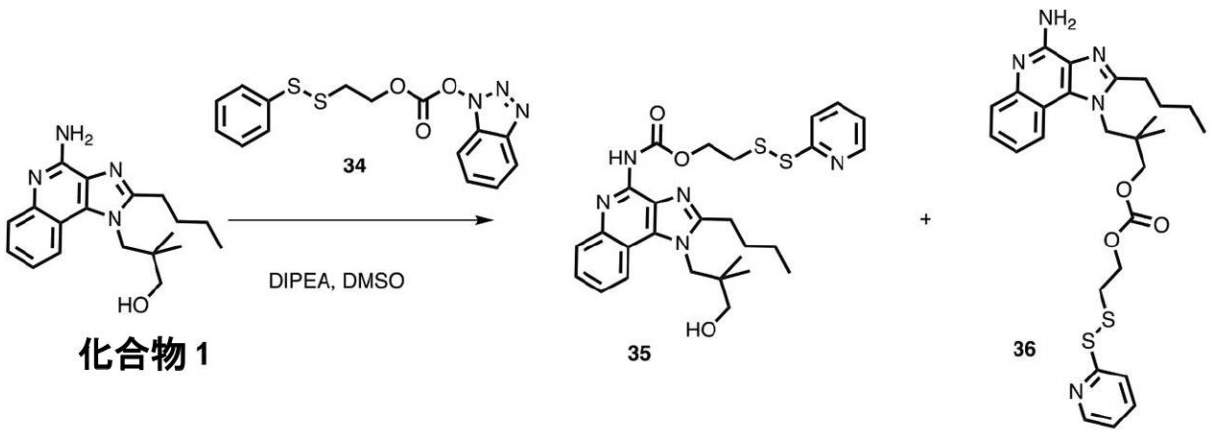
[実施例７]

化合物３５および３６の合成：

化合物３５および３６の合成をスキーム８に記載する：

【０４２６】

【化８６】



スキーム８

【０４２７】

３－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２，２－ジメチルプロピル（２－（ピリジン－２－イルジスルファネイル）エチル）カーボネート（スキーム８の化合物３６）の合成：

ヘテロ二官能性リンカー（２当量）（化合物３４）を、Ｎ$_2$雰囲気下、室温で、ＴＬＲ７－１（化合物１；１当量）および４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）（０．２当量）の二塩化メチレン１ｍＬ中溶液に添加した。次いで、これを室温で１２時間撹拌し、酢酸アンモニウム、メタノール移動相を使用するＨＰＬＣにより精製すると、スキーム８の化合物３５および３６が得られた。

【０４２８】

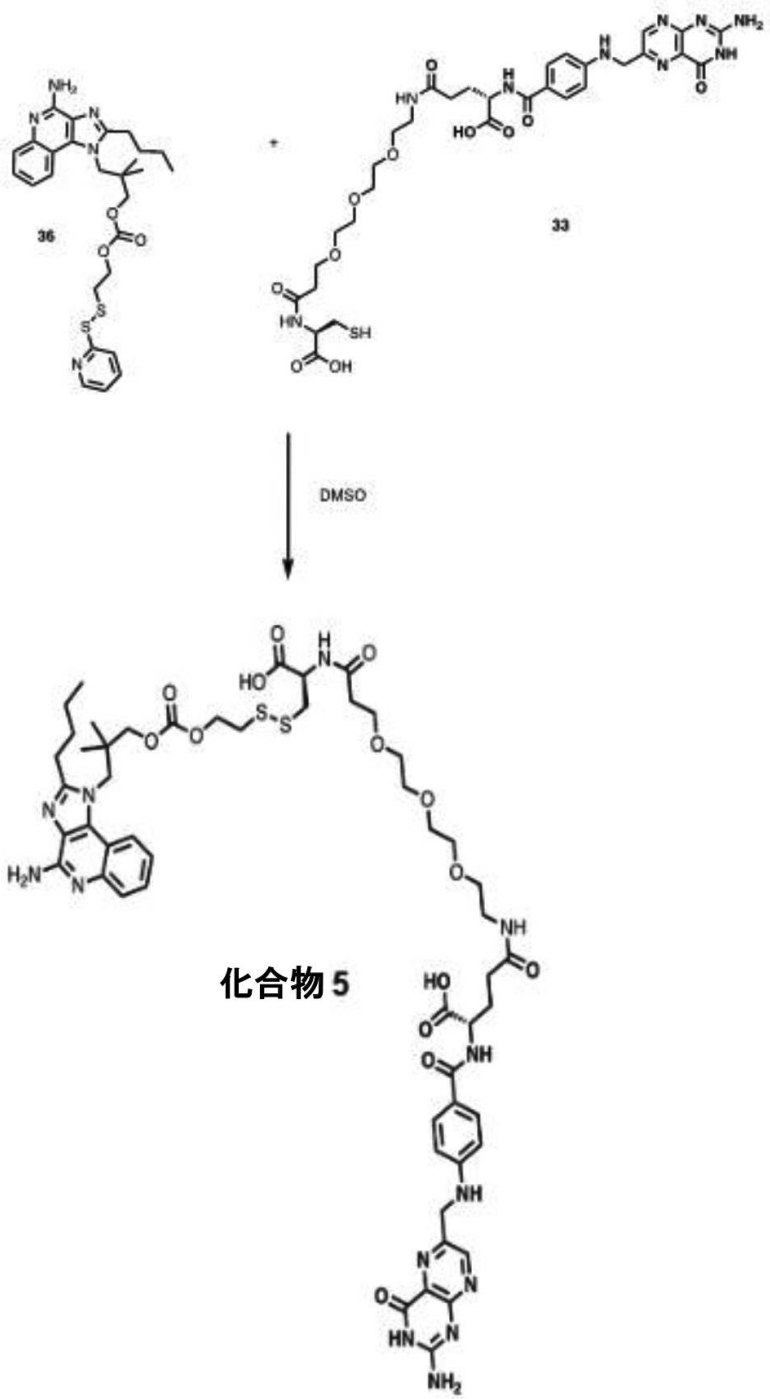
[実施例８]

放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲートの合成：

ある特定の放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲート（例えば、化合物５）の合成をスキーム９に記載する：

【０４２９】

【化８７】



スキーム９

【０４３０】

葉酸－ＰＥＧ$_3$－システイン（化合物３３、１．２当量）を、化合物３６（１当量）のＤＭＳＯ中撹拌溶液に添加し、窒素雰囲気下で約１～２時間撹拌した。混合物のＬＣＭＳ分析は、化合物５（ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（Ｒｅ））の形成を示した。次いで、混合物を、酢酸アンモニウムおよびアセトニトリルを移動相として使用する分取ＨＰＬＣによって精製した。

【０４３１】

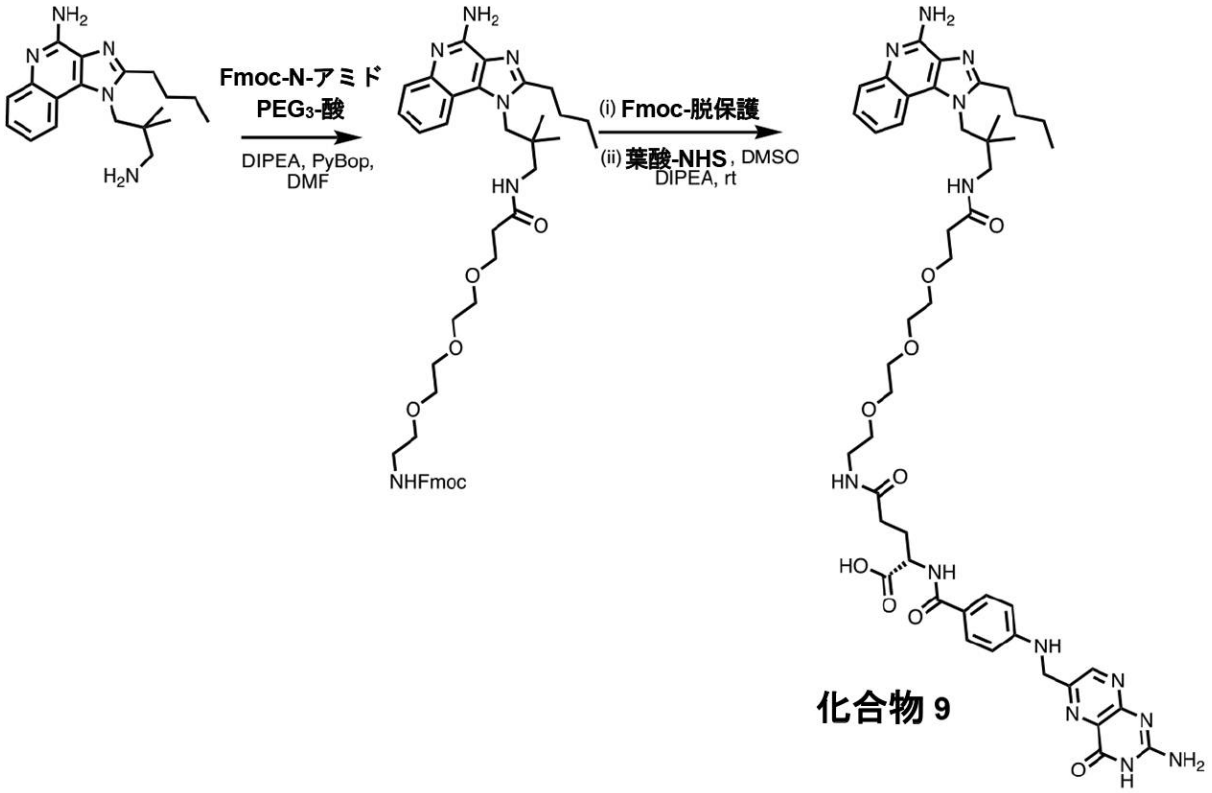
[実施例９]

非放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲートの合成：

ある特定の非放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲート（例えば、化合物９）の合成をスキーム１０に記載する：

【０４３２】

【化８８】



スキーム10

【０４３３】

（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１６－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－１５，１５－ジメチル－１２－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１３－アザヘキサデシル）カルバメートの合成：

Ｆｍｏｃ－Ｎ－アミドＰＥＧ３酸（１．５当量）、ＰｙＢｏｐ（２当量）およびＤＩＰＥＡ（２当量）を、１－（３－アミノ－２，２－ジメチルプロピル）－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－４－アミン（化合物２；１当量）のＤＭＦ中撹拌溶液に添加した。これを窒素雰囲気下で約２時間撹拌し、ＨＰＬＣを使用して精製すると、標記化合物が得られた。

【０４３４】

ステップ２：（Ｓ）－１－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－２１－（４－（（（２－アミノ－４－オキソ－３，４－ジヒドロプテリジン－６－イル）メチル）アミノ）ベンズアミド）－２，２－ジメチル－５，１８－ジオキソ－８，１１，１４－トリオキサ－４，１７－ジアザドコサン－２２－酸（化合物９）の合成：

トリス（２－アミノエチル）アミン（１０当量）を、（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル（１６－（４－アミノ－２－ブチル－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル）－１５，１５－ジメチル－１２－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１３－アザヘキサデシル）カルバメート（１当量）のＴＨＦ中撹拌溶液に添加した。これを約１時間撹拌し、ＬＣＭＳによって反応を監視した。出発物質が完全に消費されたら、これを、ＨＰＬＣを使用して精製した。精製した試料（１当量）をＤＭＳＯに溶解し、葉酸－ＮＨＳ（スキーム５の化合物２５、２当量）およびＤＩＰＥＡ（２当量）で２時間処理した。次

いで、これを、ＨＰＬＣを使用して精製すると、非放出性ＴＬＲ７－葉酸コンジュゲート（化合物９）が得られた。

【０４３５】

[実施例１０]

ヒト細胞における有効性

ＴＬＲ－７アゴニストの有効性を評価するために、化合物１（ＴＬＲ７－１Ａ）、２（ＴＬＲ７－１Ｂ）および３（ＴＬＲ７－１Ｃ）をヒト末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）で２４時間処理し、その後、サイトカイン産生を評価した。ヒトＰＢＭＣを、標準的な手順に従って密度勾配遠心分離によって健康なドナーから単離した。１８ｍＬの血液を、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中２％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）で希釈し（１：１希釈）、１２ｍＬのＦｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ（登録商標）を含有する５０ｍＬ　ＳｅｐＭａｔｅ（商標）ＰＢＭＣ単離チューブにゆっくり移した。チューブを１２００ｇで１０分間遠心分離し、ＰＢＭＣを新たな５０ｍＬチューブに移した。

【０４３６】

ＰＢＭＣを２×５０ｍＬのＰＢＳ中２％ＦＢＳで洗浄し、2×10^{5}個細胞／２００μＬ　ＲＰＭＩ培地の密度で９６ウェルプレートに蒔いた。これを異なる濃度のＴＬＲ７アゴニストで２４時間処理した。

【０４３７】

化合物Ａ（ＴＬＲ７－１）を対照として使用した。細胞培養上清を単離し、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）キットを使用して、サイトカインレベルを計算した（図２）。図２に示されるように、ＴＬＲ７アゴニスト（化合物１、２、および３）は、対照と比較して増加したＰＢＭＣにおけるＩＬ－６の発現をもたらした。

【０４３８】

化合物１、２、および３をヒト初代単球由来Ｍ２－マクロファージで４８時間処理すると、これらの化合物は、親化合物ＴＬＲ７－１と比較して効率的にインターロイキン－６（ＩＬ－６）およびＣ－Ｘ－Ｃモチーフケモカインリガンド１０（ＣＸＣＬ－１０）を誘発した（図３Ａおよび図３Ｂ）。化合物１、２、および３は、増加したＭ１マーカーＩＬ－６（図３Ａ）およびＣＸＣＬ１０（図３Ｂ）によって示されるように、Ｍ２マクロファージを Ｍ１マクロファージに分極化する。

【０４３９】

[実施例１１]

マウスにおける有効性

雌Ｂａｌｂ／ｃマウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒｓから購入し、標準的な１２時間の明－暗サイクルで無菌環境に収容し、葉酸欠乏食で維持した。全ての動物手順は、米国国立衛生研究所のガイドラインに従ってパデュー動物実験委員会によって承認された。

【０４４０】

健康なマウスに、１０ｎｍｏｌ化合物Ａ（ＴＬＲ７－１）または化合物１（ＴＬＲ７－１Ａ）を尾静脈注射し、末梢血を薬物注射後の示される時点で回収した（図３Ｃおよび図３Ｄ）。ＩＬ－６（図３Ｃ）、および腫瘍壊死因子アルファ（ＴＮＦ－α）（図３Ｄ）の血漿レベルに対する薬物の効果を、処置の１時間後または１．５時間後に決定した。化合物Ａと化合物１の両方が、健康なマウスにおいて全身サイトカイン放出を刺激した。

【０４４１】

[実施例１２]

マクロファージ分極化

骨髄細胞を、雄Ｃ５７ＢＬ／６マウスの脛骨および大腿骨から単離し、マウスＭ－ＣＳＦ（２０ｎｇ／ｍＬ）によりマクロファージに分化させた。次いで、マクロファージを、２０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－４／ＩＬ－６／ＩＬ－１３を用いて４８時間、Ｍ２表現型に分極化した。インターフェロン－γ（ＩＦＮ－γ）、インターロイキン－４（ＩＬ－４）、およびインターロイキン－１３（ＩＬ－１３）はＢｉｏｌｇｅｎｄ（カリフォルニア州サンディエゴ）から入手し、リポ多糖（ＬＰＳ）はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ（ミズーリ州

セントルイス）から購入した。

【０４４２】

次いで、得られたＭ２マクロファージを、様々な濃度のレシキモド、ＧＳＫ２２４５０３５、化合物１、化合物２、および化合物３と４８時間インキュベートした。上清を収穫し、ＥＬＩＳＡを使用して、サイトカインを分析した。（レシキモドおよびＧＳＫ２２４５０３５は公知のＴＬＲ７アゴニストである）。

【０４４３】

図４Ａおよび図４Ｂ、ならびにＭ１マーカーＩＬ－６およびＴＮＦ－αの増加に示されるように、化合物１は、マクロファージをＭ２からＭ１表現型に効率的に分極化した。

【０４４４】

[実施例１３]

ヒトＭ２マクロファージにおけるＦＲ－βおよびＴＬＲ７の発現

上で得られたＭ２分極化マクロファージを、Ａｃｃｕｔａｓｅ細胞剥離溶液（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用して剥離し、セルスクレーパーを用いてそっと持ち上げた。次いで、細胞をＰＢＳで洗浄し、Ｆｃ受容体ブロッキング溶液（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ）と１０分間インキュベートすることによって、非特異的結合を遮断した。次いで、細胞をＰＢＳで洗浄し、１５０μｌのＣｙｔｏ－Ｆａｓｔ（商標）Ｆｉｘ／Ｐｅｒｍ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ）に再懸濁した。これを室温で２０分間インキュベートし、１ｍＬの１×Ｃｙｔｏ－Ｆａｓｔ ｐｅｒｍ洗浄溶液で洗浄した。これを３５０ｇで５分間遠心分離し、上清を捨てた。ＴＬＲ７および葉酸受容体ベータ（ＦＲ－β）抗体のカクテルを、１×Ｃｙｔｏ－Ｆａｓｔ（商標）Ｐｅｒｍ洗浄溶液に調製し、１００ｍＬのこれを細胞懸濁液と暗所中で２０分間インキュベートした。細胞を１ｍｌのｐｅｒｍ洗浄溶液で洗浄し、染色緩衝液に再懸濁した。これをフローサイトメトリーおよび共焦点顕微鏡画像に使用した。図５Ａおよび図５Ｂは、Ｍ２マクロファージがＴＬＲ７およびＦＲ－βを発現することを確認しており、図６は、ＴＬＲ７とＦＲ－βの両方が、マクロファージの同じエンドソームに共局在化することを示している。

【０４４５】

[実施例１４]

ジスルフィド切断試験

葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲートの安定性動態を評価し、図７ＡはＦＡ－化合物Ａ（ＦＡ－ＴＬＲ７－１）を示しており、図７Ｂはチオールの存在下での化合物５（放出性コンジュゲート（「Ｒｅ」））を示している。ＦＡ－ＴＬＲ７－１の合成は国際公開第２０２１００７２７７号パンフレットに記載されており、この刊行物は全体が参照により本明細書に組み込まれる。両コンジュゲートを、ＰＢＳ中ジチオトレイトール（ＤＴＴ）（４０当量）で処理した。試料を取り出し、０分、７分、３０分および５０分でＬＣＭＳによって分析した。図７Ａおよび図７Ｂに示されるように、両コンジュゲートは、ＤＴＴの存在下で急速に切断され、３０分以内に遊離薬物（例えば、免疫モジュレーター；化合物Ａ）を放出した。

【０４４６】

図８は、放出性および非放出性葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲートの作用機序の概略図を示している。放出性コンジュゲートは、エンドソーム中でジスルフィド切断すると遊離薬物ＴＬＲ７アゴニストを放出することができる。ＴＬＲ７およびＦＲ－βは同じエンドソーム中に存在するので、非放出性／非切断可能コンジュゲートは、切断なしに免疫応答を誘発することができる。これにより、早すぎる薬物放出が回避され、循環中での化合物の安定性が促進され、そのエンドソーム滞留時間が増加し、最終的に治療効果を達成するために必要な投与が少なくなり得る。

【０４４７】

[実施例１５]

有効性試験

放出性および非放出性コンジュゲートの有効性を評価するために、新たに単離したＰＢＭＣを、１００万個細胞／ｃｍ^{2}の播種密度で、単球接着培地に蒔いた。これを、インキュベーター中５％CO_2および３７℃で約２時間インキュベートした。非接着細胞を除去し、単球を温単球接着培地で３回洗浄した。単球を葉酸欠乏ＲＰＭＩ１６４０培地で培養した。これを、１％ペニシリンストレプトマイシン（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カリフォルニア州カールスバッド）および１０％ＦＢＳを補充した２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有する新たなＲＰＭＩ培地とインキュベートすることによって、非分極化マクロファージに分化させた。

【０４４８】

３日後、培地を、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有する新たなＲＰＭＩ培地と交換した。次いで、７日目に、得られたマクロファージを、２０ｎｇ／ｍｌ　ＩＬ－４および２０ｎｇ／ｍｌ　ＩＬ－１３と２日間インキュベートすることによって、Ｍ２マクロファージに分極化した。

【０４４９】

マクロファージを、Ａｃｃｕｔａｓｅ（商標）細胞剥離溶液を使用して剥離し、６０，０００個細胞／ウェルの密度で９６ウェルプレートに播種した。ＴＬＲ７アゴニストまたはそのコンジュゲートがＭ２様マクロファージをＭ１表現型に再プログラムすることができるかどうかを評価するために、細胞を異なる濃度のＴＬＲ７アゴニスト（化合物Ａ；ＴＬＲ７－１）またはその対応するコンジュゲート（例えば、ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａコンジュゲート、放出性（化合物５）および非放出性（化合物４））とインキュベートした。

【０４５０】

異なる濃度のＴＬＲ７アゴニストまたはその葉酸コンジュゲート（例えば、化合物４および５）を、上記分極化Ｍ２様マクロファージと示される時間インキュベートした。培養培地を、分泌されたサイトカインを分析し、ｑＰＣＲ分析用に細胞を回収するために収穫した。製造業者によって推奨されるプロトコルに従って、Ｑｕｉｃｋ－ＲＮＡ（商標）ＭｉｃｒｏＰｅｒｐキット（Ｚｙｍｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、カリフォルニア州アーバイン）を使用して、全ＲＮＡを約２×１０^{5}個のマクロファージから単離した。次いで、高容量ｃＤＮＡ逆転写キット（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ、カリフォルニア州フォスターシティ；４３６８８１４番）を使用して、ＲＮＡ試料をｃＤＮＡに逆転写した。

【０４５１】

ｉＴａｑ（商標）Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　ＳＹＢＲ　Ｇｒｅｅｎ　ＳｕｐｅｒＭｉｘ（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．、カリフォルニア州ヘラクレス；１７２５１２１番）、ｉＣｙｃｌｅｒサーモサイクラー、およびｉＣｙｃｌｅｒ　ｉＱ　３．０ソフトウェア（Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ．、カリフォルニア州ヘラクレス）を使用して、ｑＰＣＲ分析を実施して、マクロファージ分極化状態に特徴的なマーカーの発現を追跡した。ＩＬ－６およびＴＮＦ－αをＭ１表現型についてのマーカーとして使用した。各試料を、各マーカーについて３連で独立して分析した。商業的に入手可能なＥＬＩＳＡキット（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ）を使用して、細胞培養上清におけるＩＬ－６、ＣＸＣＬ－１０およびＴＮＦ－αタンパク質発現を計算した。

【０４５２】

図９は、ヒトＰＭＢＣ由来Ｍ２マクロファージで３＋４５時間処置した化合物５の結果を示しており、化合物５による処置がＭ２マクロファージをＭ１マクロファージに分極化した（Ｍ１マーカー増加によって証明される）ことを証明している。

【０４５３】

図１１Ａ～図１１Ｄは、ヒトＰＭＢＣ由来Ｍ２マクロファージで３時間または３＋４５時間処置した化合物４の結果を示している。後者の場合、３時間のインキュベーション後、細胞培養培地を、薬物を含まない新たな培地と交換し、さらに４５時間インキュベートした。図１１Ａ～図１１Ｄによって支持されるように、化合物４は、Ｍ２マクロファージ

をＭ１マクロファージに分極化した（Ｍ１マーカー増加によって証明される）。
【０４５４】
[実施例１６]
マクロファージ分極化中の表面マーカーの分析
ヒトＰＢＭＣ由来Ｍ２マクロファージを、異なる濃度の葉酸－ＴＬＲ７アゴニスト（例えば、化合物４）で４８時間処置し、マクロファージ細胞を、Ａｃｃｕｔａｓｅ細胞剥離溶液（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ；４２３２０１番）を使用して剥離し、セルスクレーパーを用いてそっと持ち上げた。細胞をＰＢＳで洗浄し、Ｆｃ受容体ブロッキング溶液（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ、カリフォルニア州サンディエゴ）と室温で１０分間インキュベートすることによって、非特異的結合を遮断した。得られた単一細胞懸濁液を、Ｍ２マクロファージマーカーＣＤ２０６、ならびにＭ１マクロファージマーカーＣＤ８０およびＣＤ４０について染色した。次いで、全ての試料をフローサイトメトリーによって分析した。
【０４５５】
図１２Ａおよび図１２Ｂに示されるように、非放出性コンジュゲート化合物４は、Ｍ１表面マーカーＣＤ４０およびＣＤ８０の増加によって示されるように、Ｍ２マクロファージをＭ１マクロファージに分極化した。
【０４５６】
[実施例１７]
インビボ有効性試験
図１３を参照して、２０ｎｍｏｌ／マウスの葉酸－ＴＬＲ７－１Ａコンジュゲート（化合物４；ＦＡ－ＰＥＧ$_3$－ＴＬＲ７－１Ａ（ＮＲ））を健康なＣ５７ＢＬ／６－ＮＣｒｌマウスに静脈内注射した。血液を薬物注射後１０、３０、６０、１２０、１８０、２５０、３６０、４８０、６００、７２０、１４４０、および２８８０分で回収した。血液を１０００ｇで１０分間遠心分離し、血漿を清澄なチューブに慎重に回収した。アセトニトリルを血漿に添加し（アセトニトリル／血漿試料＝２／１（ｖ／ｖ））、引き続いて内部標準（０．５ｎｇのレシキモド）を添加した。混合物を徹底的にボルテックスし、１３，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離した。上清を回収し、Ａｇｉｌｅｎｔ　６４１０　ＮａｎｏＬＣ　ＱＱＱに注射して、図１３に示される薬物動態分析結果を得た。
【０４５７】
追加のインビボ試験では、６～８週齢雌ＢａｌＢ／ｃマウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ，Ｉｎｃ．、マサチューセッツ州ウィルミントン）を、到着したら、葉酸欠乏食（ＴＤ．９５２４７、Ｅｎｖｉｇｏ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、インディアナ州インディアナポリス）に移した。１４日目に、マウスに５．０×１０^{4}個の４Ｔ１細胞を皮下移植し、腫瘍を約５０ｍｍ^{3}に達するまで成長させた。次いで、マウスに異なる濃度の１００μｌの葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート化合物４または１０ｎｍｏｌ／マウスの化合物５を静脈内注射した。対照群は、同じスケジュールで、１００μｌのＰＢＳ中３％ＤＭＳＯを受けた。
【０４５８】
腫瘍体積を、式（ａ×ｂ^2）／２（ａは腫瘍の最大直径であり、ｂは腫瘍の最小直径である）を使用して、キャリパーで同時に測定した（図１０Ａ、図１０Ｂ、および図１４参照）。所望の場合、マウスを　　殺し、ヒト腫瘍解離キットを使用して、得られた腫瘍断片を解離した。得られた単一細胞懸濁液を抗体について染色し、次いで、試料をフローサイトメトリーによって分析した。ＣＤ４およびＣＤ８　Ｔ細胞集団のパーセンテージを、未処置対照群および葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート処置群の４Ｔ１固形腫瘍から単離された生細胞で試験した。図１０Ａ～図１０Ｅは、化合物５による処置の結果を示しており、図１４は、化合物４による処置の結果を示している。両化合物は、腫瘍サイズの減少をもたらし、マクロファージのＭ２からＭ１表現型への分極化をシフトした。
【０４５９】
追加の４Ｔ１固形腫瘍転移試験も実施した。そこでは、報告された手順（Ｃｒｅｓｓｗｅｌｌ

et al., Folate receptor beta designates immunosuppressive tumor-associated myeloid cells that can be reprogrammed with folate-targeted drugs, Cancer Research 2021, 81(3), 671-684）に従って、肺転移コロニー形成アッセイを行った。６～８週齢Ｂａｌｂ／ｃマウスに乳房脂肪パッド中５０，０００個の４Ｔ１細胞を移植し、腫瘍を約５０ｍｍ^{3}に達するまで成長させた。次いで、マウスに１００μｌの葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲート（化合物４）（５０ｎｍｏｌ／ｋｇ）を１週間に１回静脈内注射した。対照群は、同じスケジュールで、等体積のＰＢＳを受けた。処置の最後に、肺における転移を、ペトリ皿において完全ＲＰＭＩ－１６４０培地中で肺消化細胞を６－チオグアニン（６０ｍｍｏｌ／Ｌ）と１０日間共培養することによって、疾患対照および処置群で評価した。転移コロニーを、プレートを５ｍＬのメタノールで固定し、引き続いて５ｍＬの脱イオン水で洗浄し、次いで、０．０３％メチレンブルーで染色することによって可視化した（図１５Ｃ参照）。次いで、各プレートからの全青色コロニーを計数した。

【０４６０】

図１５Ａ～図１５Ｃに示されるように、葉酸－ＴＬＲ７コンジュゲートによる処置は、腫瘍の体積および対象内に存在する転移コロニーの数を有意に低下させた。

【図面】

【図１】

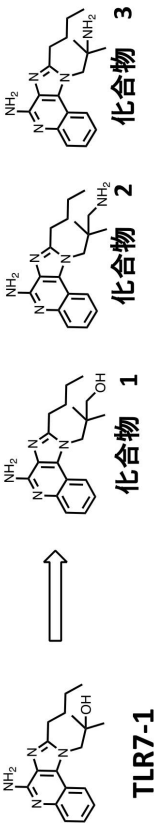


図1

【図２】

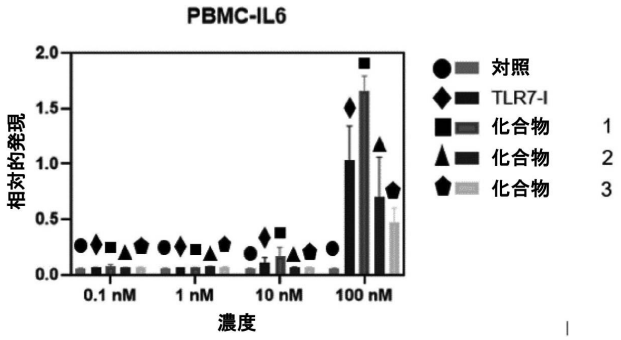


図2

【図３－１】

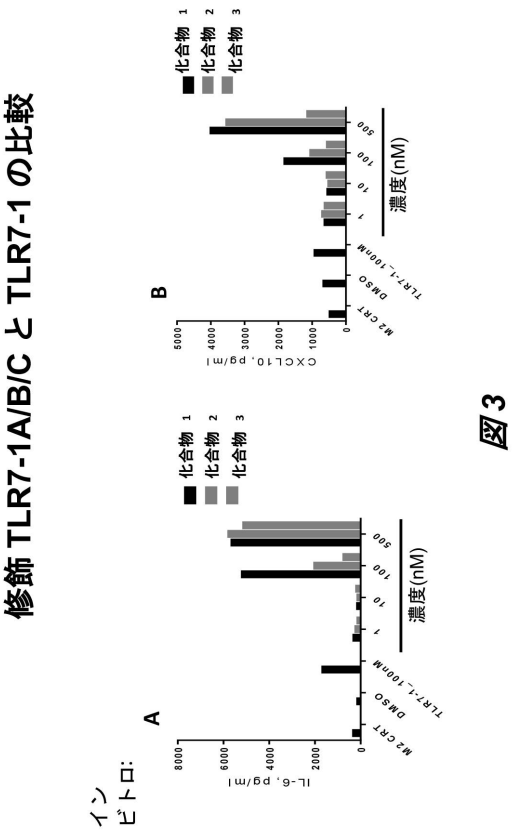


図３

【図３－２】

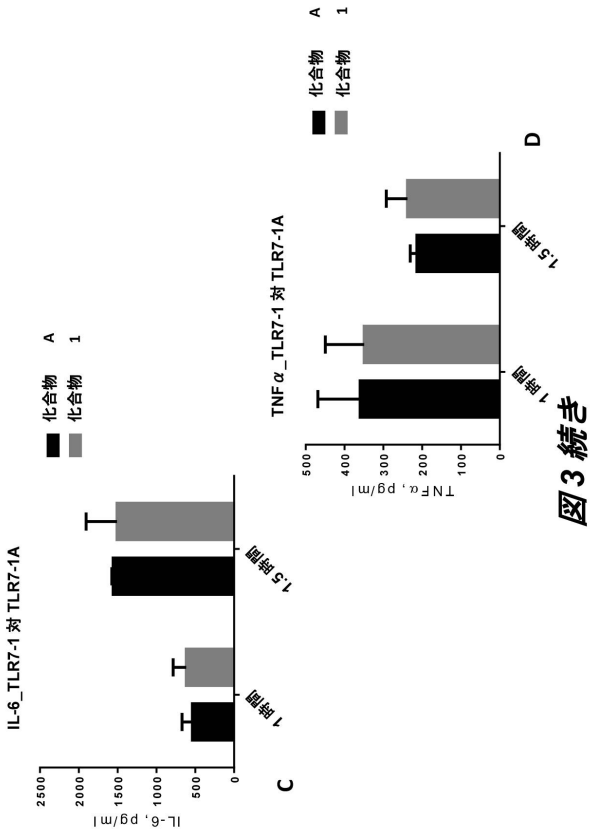


図３続き

【図４】

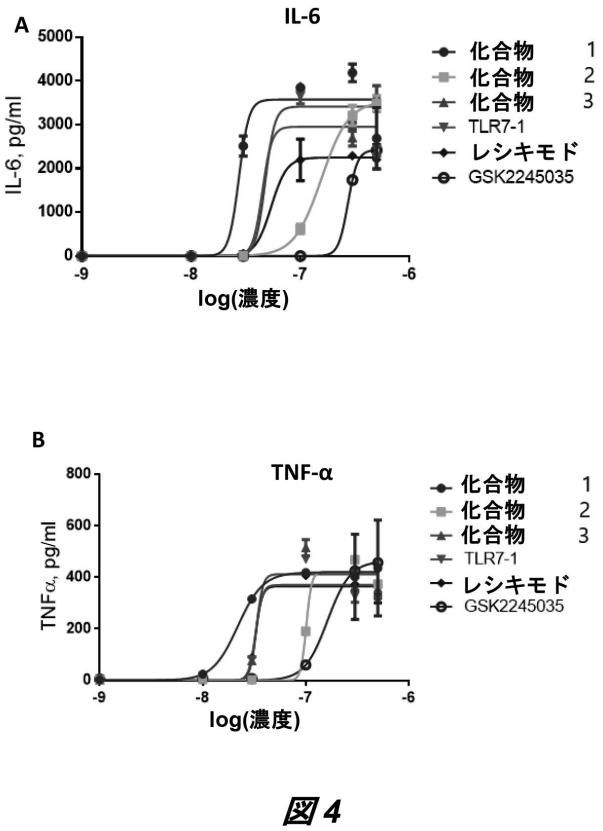


図４

【図５】

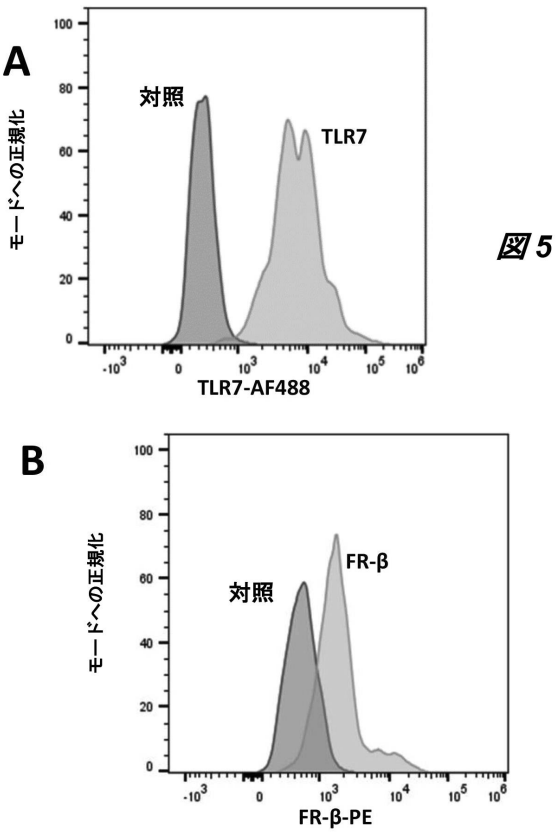


図５

【図６】

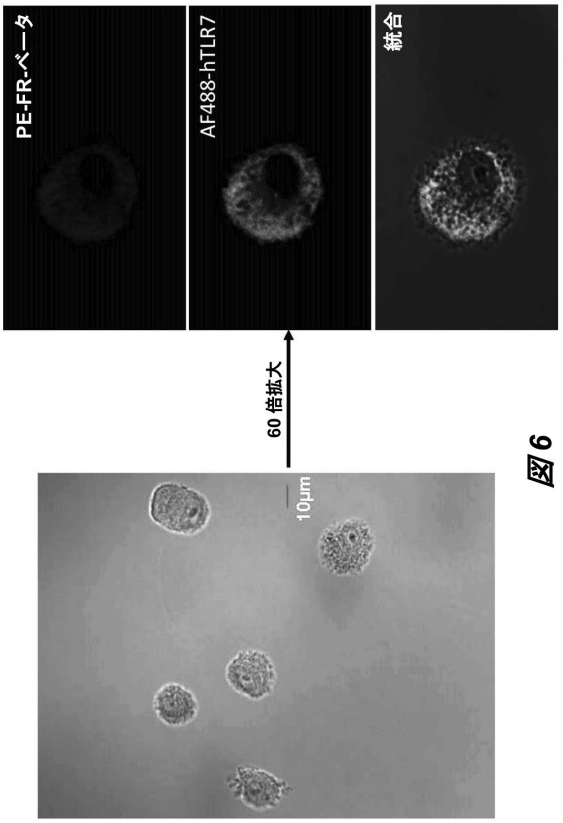


図6

【図７－１】

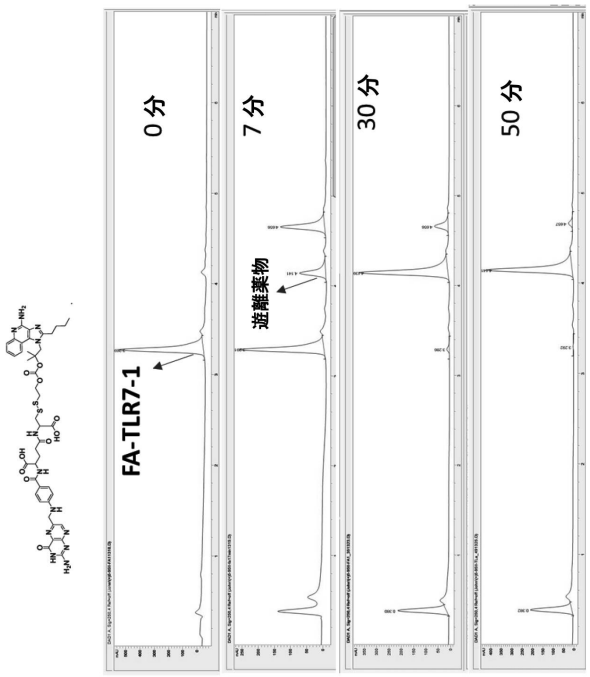


図7A

【図７－２】

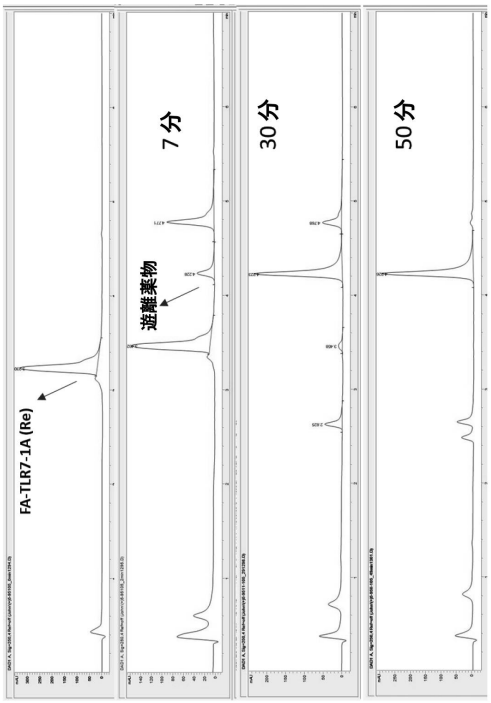


図7B

【図８】

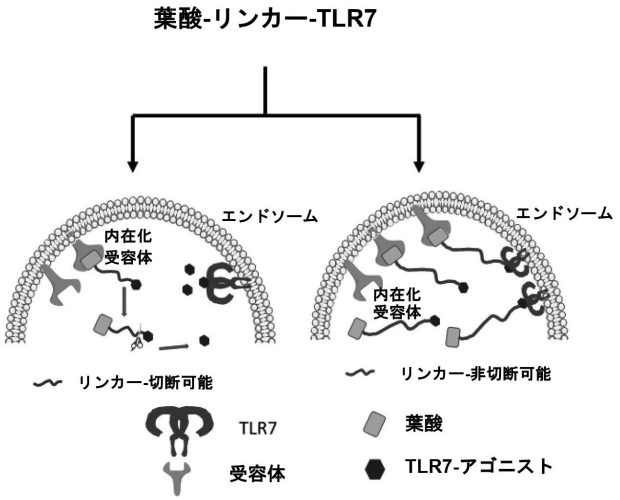


図8

【図９】

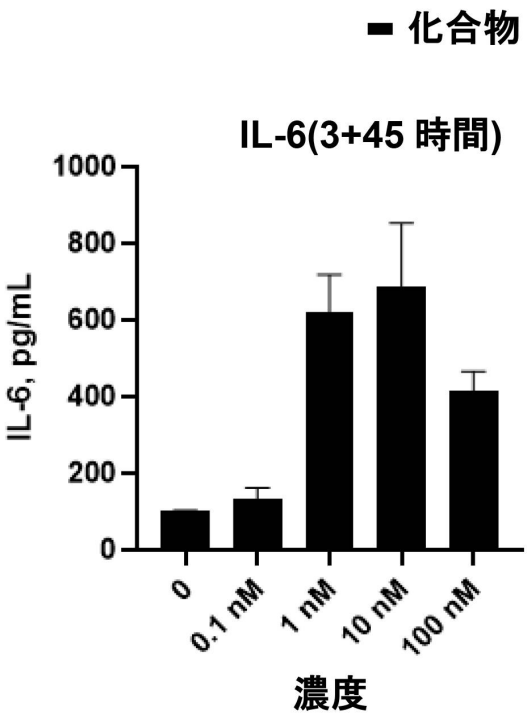


図9

【図１０－１】

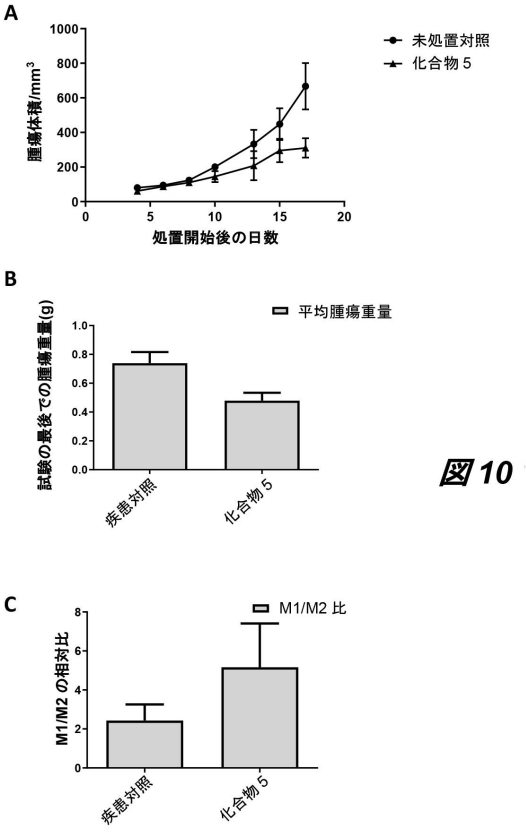


図10

【図１０－２】

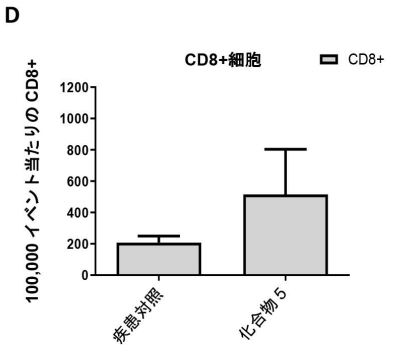
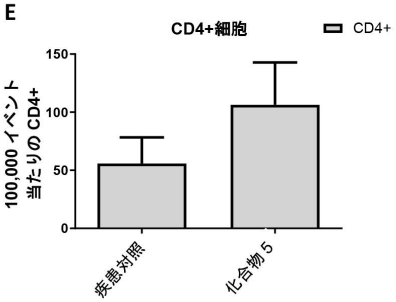


図10 続き



【図１１】

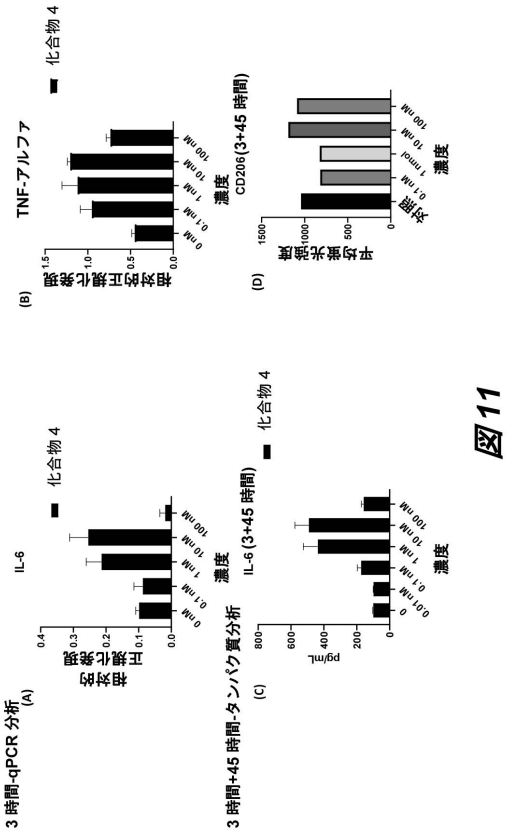


図11

【図１２】

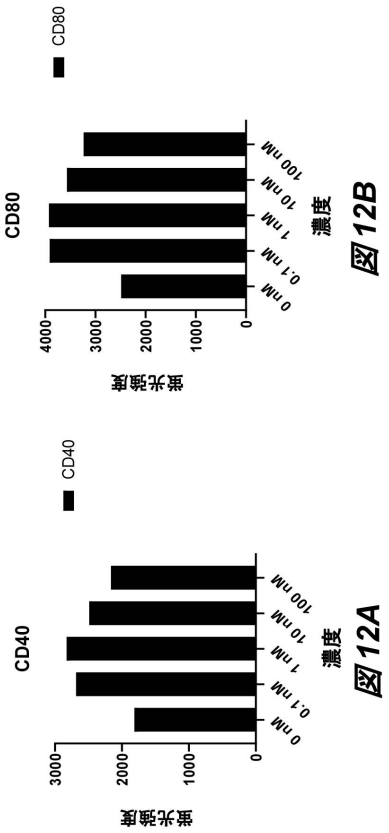


図12B

図12A

【図１３】

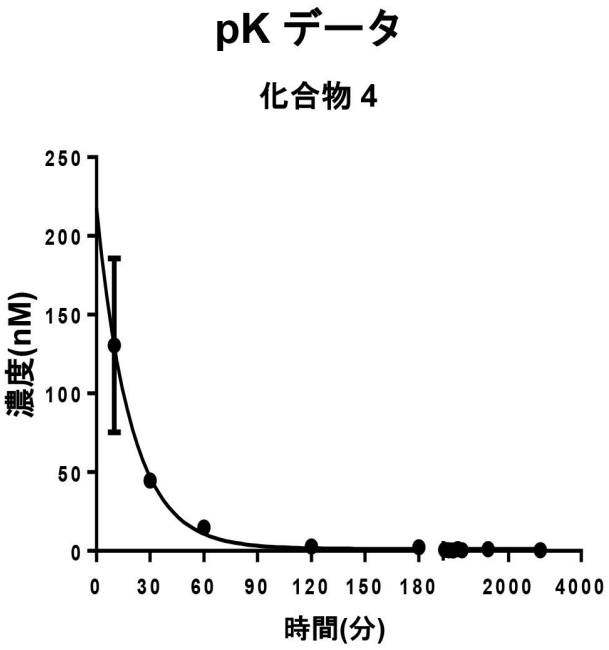


図13

【図１４】

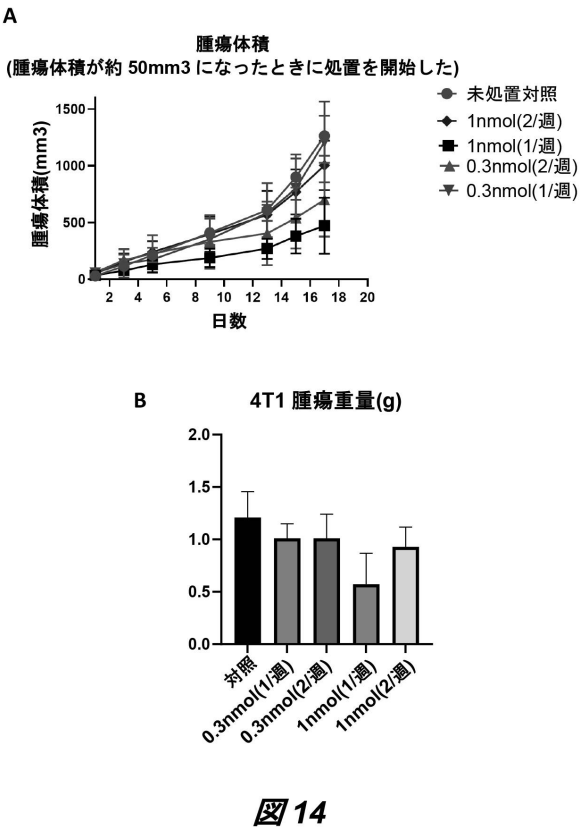


図14

【図１５】

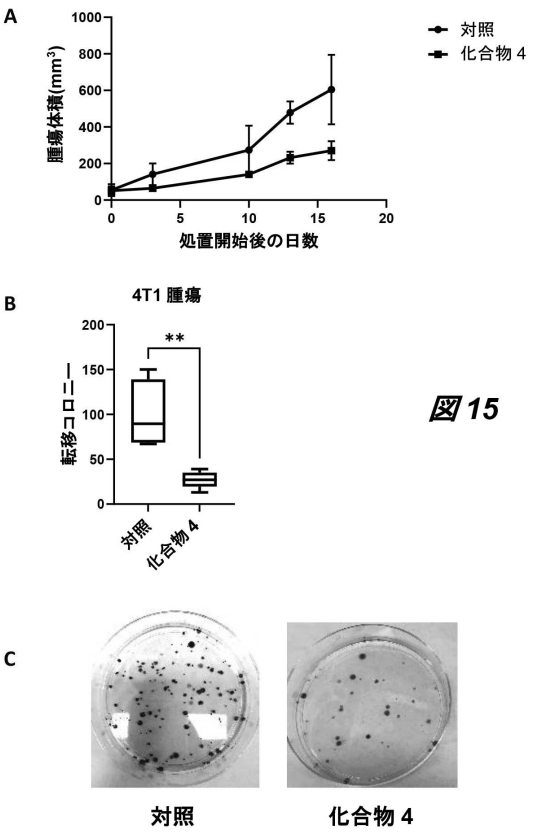


図15

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/040736

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.: 13-15, 59-72
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.:

1st invention: claims 1, 11

2nd invention: claims 1, 5-11

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

Remark on Protest

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

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

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/040736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/437; A61P 31/12; C07D 471/02; C07D 471/04 (2021.01)
CPC - A61K 31/437; A61P 31/12; C07D 471/02; C07D 471/04 (2021.08)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	1st invention:	
A	PUBCHEM, SID 274996169, Modify Date: 21 November 2016 [retrieved on 09 September 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/274996169> entire document	1, 11
A	PUBCHEM, SID 395448476, Available Date: 06 December 2019 [retrieved on 06 November 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/395448476> entire document	1, 11
	2nd invention:	
A	PUBCHEM, SID 392330609, Available Date: 06 December 2019 [retrieved on 05 November 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/392330609> entire document	1, 5-11
A	US 2010/0280001 A1 (BONNERT et al) 04 November 2010 (04.11.2010) entire document	1, 5-11
A	WO 2019/048353 A1 (BIONTECH AG) 14 March 2019 (14.03.2019) entire document	1, 5-11
A	PUBCHEM, SID 274996169, Modify Date: 21 November 2016 [retrieved on 09 September 2021]. Retrieved from the Internet: <URL: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/274996169> entire document	1, 5-11

☐ 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
07 November 2021	DEC 30 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Harry Kim Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/040736

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 1-12 and 16-58 are drawn to a compound represented by Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a compound represented by Formula (IA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a compound represented by Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound represented by Formula (IIA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; a compound represented by Formula (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a compound represented by Formula (IIIA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that when n is 0, Y is not H, -OH, or -O-R2x; and is restricted to a compound represented by Formula (I), wherein R1, R4, R5 are each independently H; R3 is absent; R2 is H; Y is NH2; each of X1, X2, X3 is independently CRq, wherein each Rq is hydrogen; n is 0; and m is 0, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is believed that claims 1 and 11 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 represented by Formula (I), wherein R1, R4, R5 are each independently H; R3 is absent; R2 is H; Y is SH; each of X1, X2, X3 is independently CRq, wherein each Rq is hydrogen; n is 0; and m is 0, 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, R2, R3, R4, R5, X1, X2, X3, Y, n, m, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of a compound represented by Formula (I), (IA), (II), (IIA), (III), and (IIIA), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by the publication entitled "SID 274996169" by PubChem (hereinafter, "PubChem").

PubChem discloses a compound having the core structure of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Pg. 2, compound as shown).

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

2nd Invention

Claims 1 and 5-11 (as best interpreted) have been analyzed subject to the restriction (2nd invention) that the claims read on the Formula (I) as described in the Response to the Invitation to Pay Additional Fees in the International Application dated 17 October 2021 as further restricted to the variable definitions listed below. The claims are restricted to a compound represented by Formula (I), wherein R1 is alkyl, specifically unsubstituted methyl; R2 is NH2; R3 is absent; R4 is alkyl, specifically unsubstituted methyl; R5 is alkyl, specifically unsubstituted methyl, X1, X2, and X3 are each N; Y is OH; m is 0; and n is 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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）
Ａ６１Ｐ　35/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	29/00	
Ｃ０７Ｄ　519/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｋ　31/519 (2006.01)		Ｃ０７Ｄ	519/00　３１１	
		Ａ６１Ｋ	31/519	

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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　ロウ，フィリップ エス．
アメリカ合衆国 ４７９０６ インディアナ州，ウエスト ラファイエット，ファーム リッジ ロード ５８５０

(72)発明者　ナポレオン，ジョン ヴィクター
アメリカ合衆国 ４７９０６ インディアナ州，ウエスト ラファイエット，イェーガー ロード ２５５０，＃２－１０

(72)発明者　チャン，フェンファ
アメリカ合衆国 ４７９０６ インディアナ州，ウエスト ラファイエット，インディアナ トレイル ドライブ ２２３７

Ｆターム（参考）　4C065　AA05 AA18 BB06 CC09 DD03 EE02 KK02 KK04 KK05 LL01 PP01 PP08 QQ02 QQ05
4C072　MM02 UU01
4C076　AA95 CC04 CC27 CC41 EE59
4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 MA01 MA04 MA52 MA55 NA13 NA14 ZB11 ZB26 ZC41