

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6411676号
(P6411676)

(45) 発行日 平成30年10月24日(2018.10.24)

(24) 登録日 平成30年10月5日(2018.10.5)

(51) Int. Cl.		F I	
C07H 21/02	(2006.01)	C07H 21/02	CSP
A61P 37/08	(2006.01)	A61P 37/08	
A61P 37/06	(2006.01)	A61P 37/06	
A61P 31/18	(2006.01)	A61P 31/18	
A61P 31/00	(2006.01)	A61P 31/00	

請求項の数 38 (全 129 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-560295 (P2017-560295)
(86) (22) 出願日	平成28年12月1日(2016.12.1)
(65) 公表番号	特表2018-516903 (P2018-516903A)
(43) 公表日	平成30年6月28日(2018.6.28)
(86) 国際出願番号	PCT/IB2016/057265
(87) 国際公開番号	W02017/093933
(87) 国際公開日	平成29年6月8日(2017.6.8)
審査請求日	平成29年11月30日(2017.11.30)
(31) 優先権主張番号	62/262, 668
(32) 優先日	平成27年12月3日(2015.12.3)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	62/299, 253
(32) 優先日	平成28年2月24日(2016.2.24)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	513032275 グラクソスミスクライン、インテレクト アル、プロパティ、ディベロップメント 、リミテッド GLAXOSMITHKLINE INT ELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ ード、グレート、ウエスト、ロード、98 O
(74) 代理人	100091982 弁理士 永井 浩之
(74) 代理人	100091487 弁理士 中村 行孝

最終頁に続く

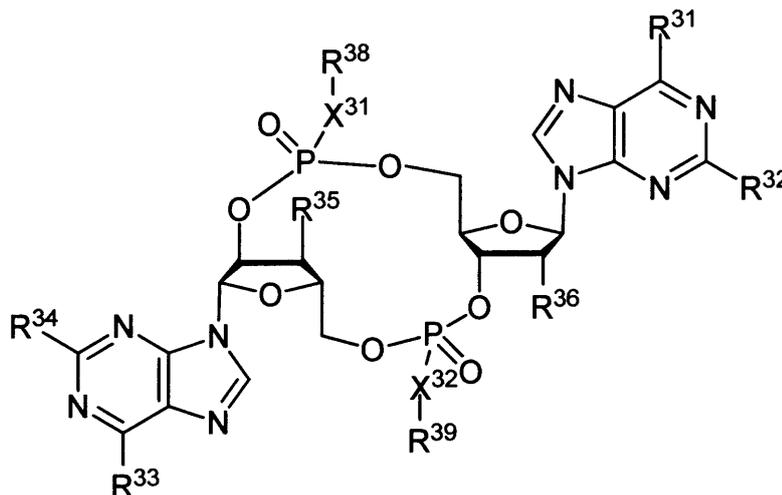
(54) 【発明の名称】 STINGの調節因子としての環状プリンジヌクレオチド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式(I V)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩:

【化1】



(IV)

[式中、

$X^{3\ 1}$ はOまたはSであり；

$X^{3\ 2}$ はOであり；

$R^{3\ 1}$ はOHであり、かつ、 $R^{3\ 2}$ は NH_2 であるか、または $R^{3\ 1}$ は NH_2 であり、かつ、 $R^{3\ 2}$ はHであり；

$R^{3\ 3}$ はOHであり、かつ、 $R^{3\ 4}$ は NH_2 であるか、または $R^{3\ 3}$ は NH_2 であり、かつ、 $R^{3\ 4}$ はHであり；

$R^{3\ 5}$ は、F、OH、および $OC(O)R^{3\ 7}$ から選択され；

$R^{3\ 6}$ はFであり；

$R^{3\ 8}$ および $R^{3\ 9}$ は、H、 $CH_2OC(O)R^{3\ 7}$ 、 $CH_2OCO_2R^{3\ 7}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{3\ 7}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{3\ 7}$ から独立に選択され； 10

ここで、 $R^{3\ 7}$ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよびFから独立に選択される1～5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択され；ただし、 $X^{3\ 1}$ がOである場合、 $R^{3\ 8}$ および $R^{3\ 9}$ のうち少なくとも1つはHでない]。

【請求項2】

$R^{3\ 5}$ がFおよびOHから選択され、かつ

$X^{3\ 1}$ がOである、

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。 20

【請求項3】

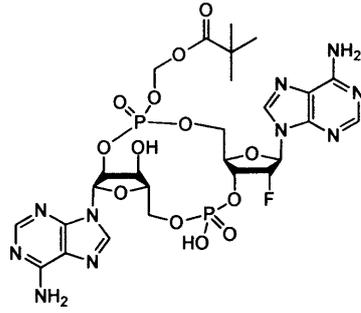
$R^{3\ 5}$ がOHであり、かつ

$X^{3\ 1}$ がOである、

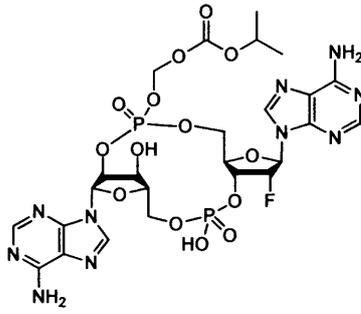
請求項2に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

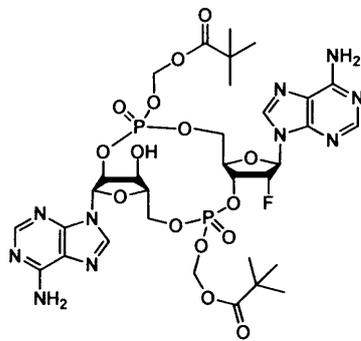
【化 2】



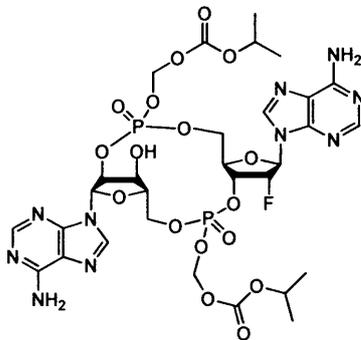
10



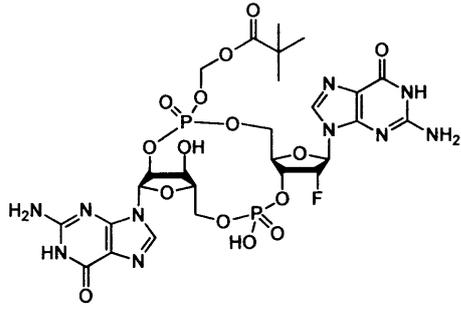
20



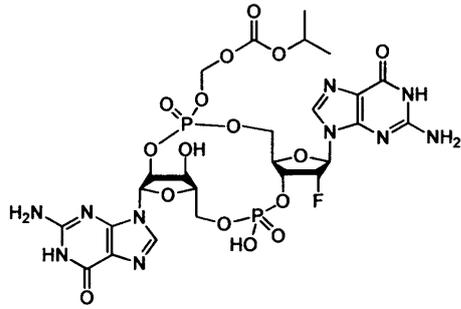
30



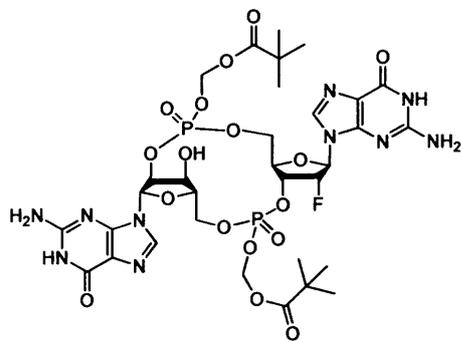
40



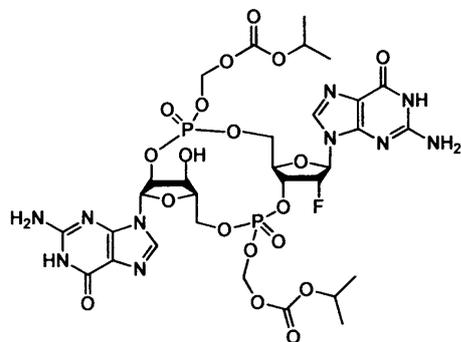
10



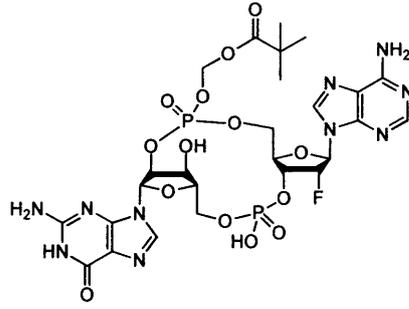
20



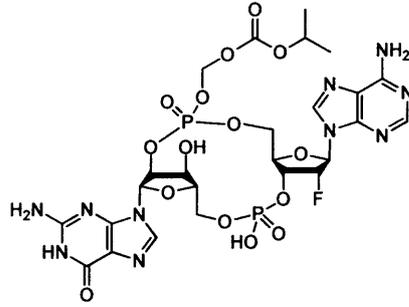
30



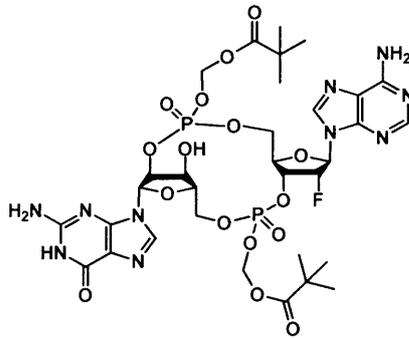
40



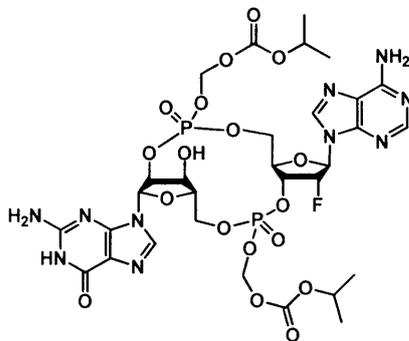
10



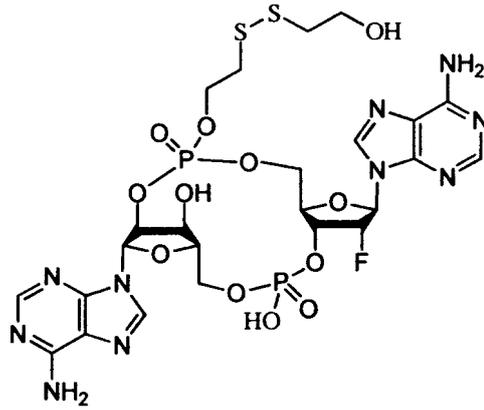
20



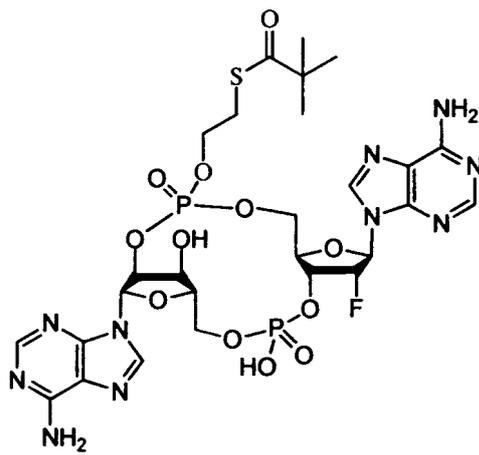
30



40

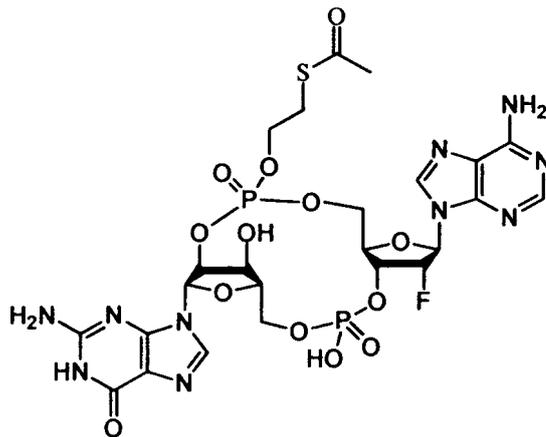


10



20

、および



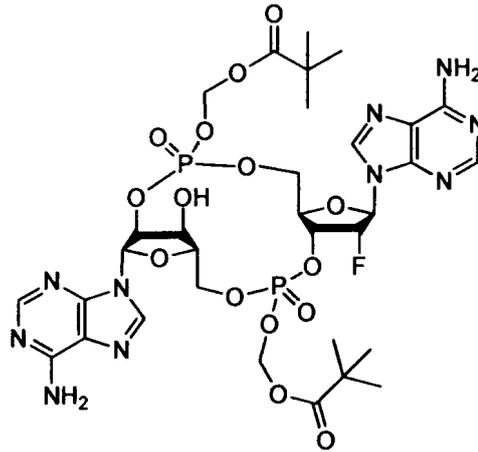
30

40

から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 5】

【化 3】

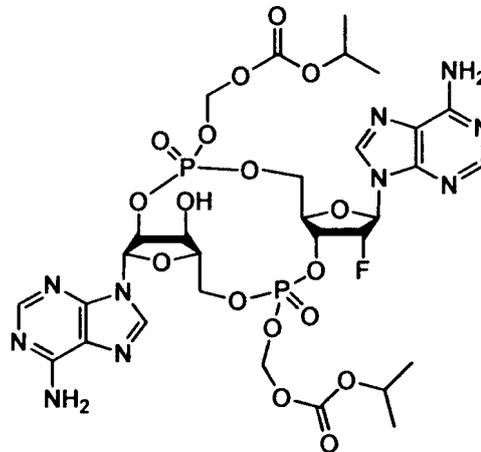


10

である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

【化 4】



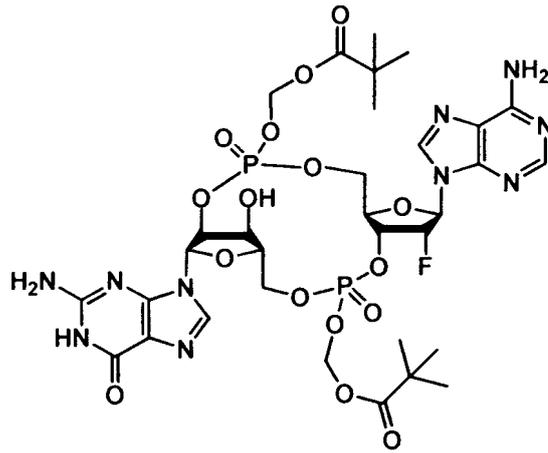
20

30

である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

【化 5】



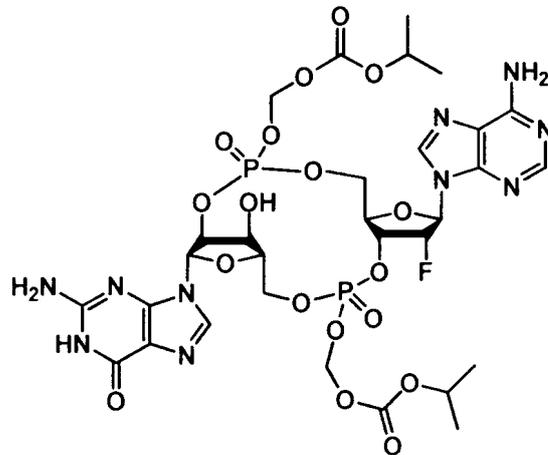
10

である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

【化 6】

20



30

である、請求項 4 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 10】

治療を必要とする哺乳動物において、炎症、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、感染性疾患、癌、および前癌症候群から選択される病状を治療するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

40

【請求項 11】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と抗原または抗原組成物とを含んでなる組成物。

【請求項 13】

抗原または抗原組成物と請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを

50

含んでなる、ワクチン組成物。

【請求項 1 4】

抗原または抗原組成物と請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる、免疫原性組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 種類以上の免疫刺激剤とを含んでなる、組成物。

【請求項 1 6】

治療を必要とするヒトにおいて、HBV、HCV、インフルエンザ、皮膚疣贅、多発性硬化症、およびアレルギー性炎症から選択される疾患を治療するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

10

【請求項 1 7】

R^{3 5} が F および OH から選択され、かつ

X^{3 1} が S である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 8】

R^{3 5} が OH であり、かつ

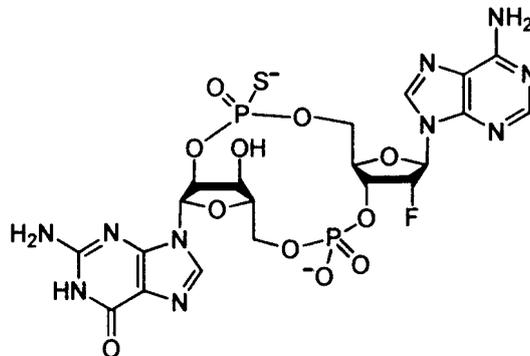
X^{3 1} が S である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 9】

【化 7】

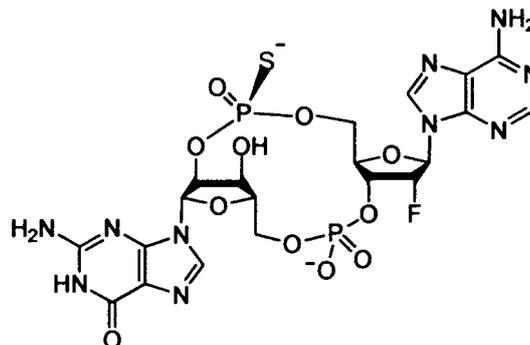
20



30

またはその薬学的に許容可能な塩、

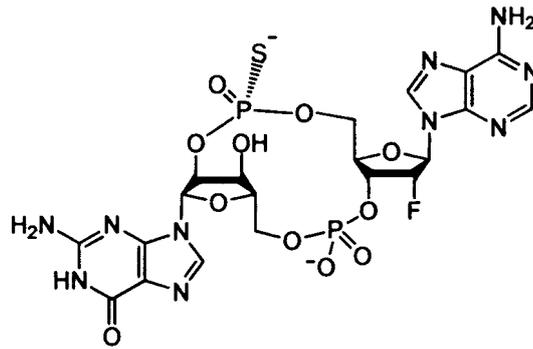
【化 8】



40

またはその薬学的に許容可能な塩、

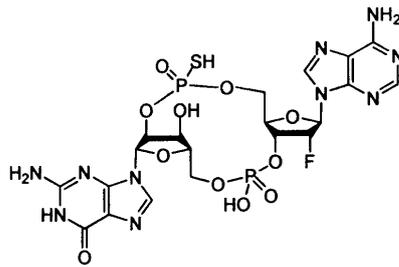
【化9】



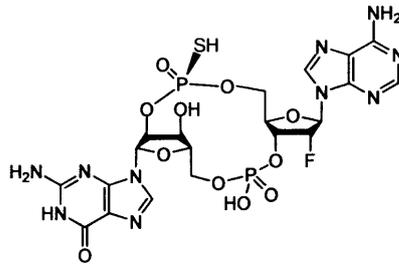
10

またはその薬学的に許容可能な塩、

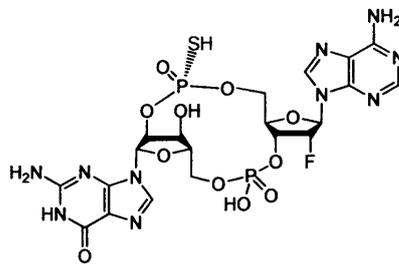
【化10】



20

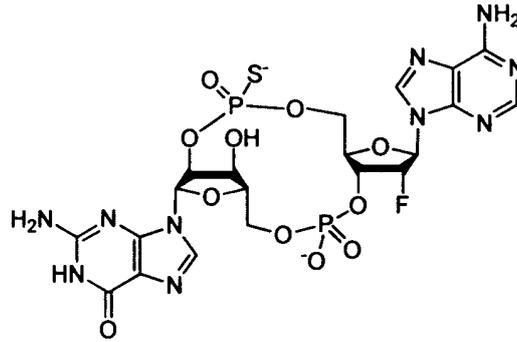


30



40

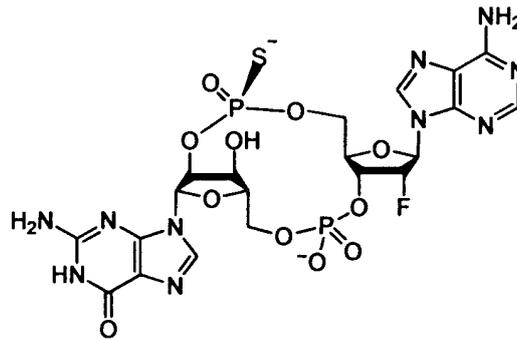
【化 1 1】



10

の薬学的に許容可能な塩、

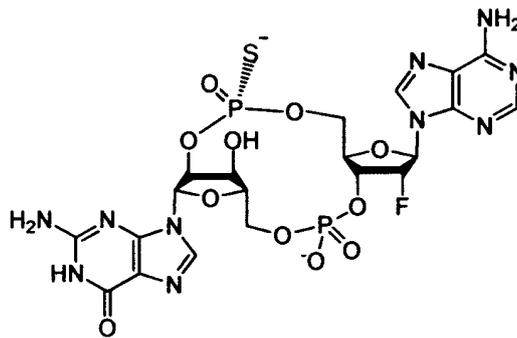
【化 1 2】



20

の薬学的に許容可能な塩、

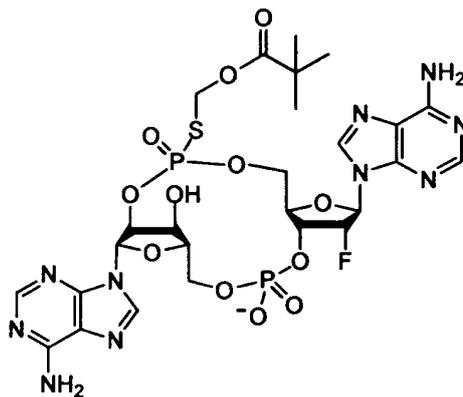
【化 1 3】



30

の薬学的に許容可能な塩、

【化 1 4】

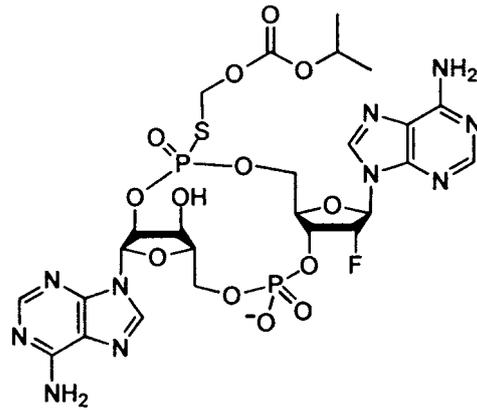


40

またはその薬学的に許容可能な塩、および

50

【化 1 5】



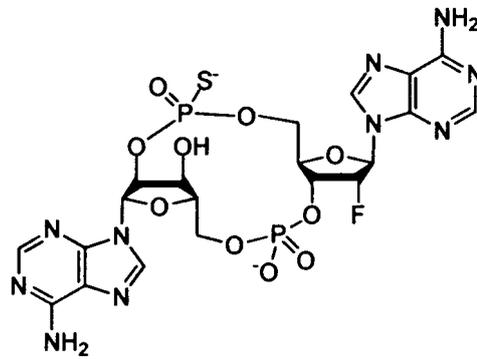
10

またはその薬学的に許容可能な塩
から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 0】

下記構造を有する化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 1 6】

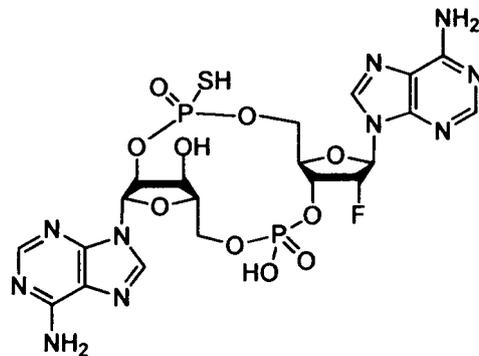


20

30

【請求項 2 1】

【化 1 7】

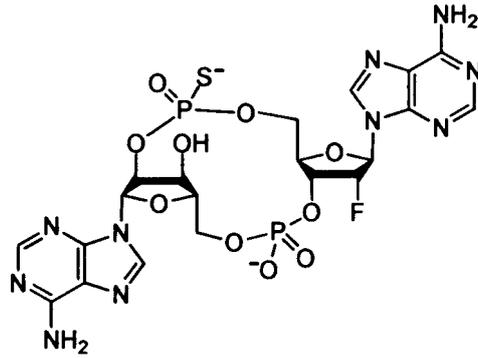


40

である、化合物。

【請求項 2 2】

【化 1 8】

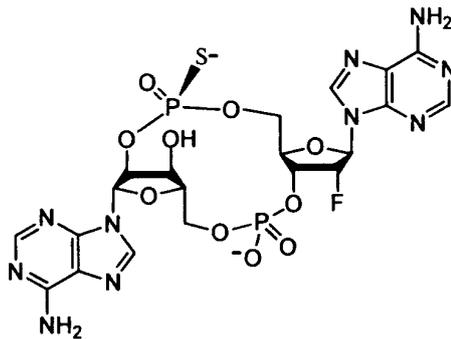


10

である、請求項 2 0 に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 3】

【化 1 9】

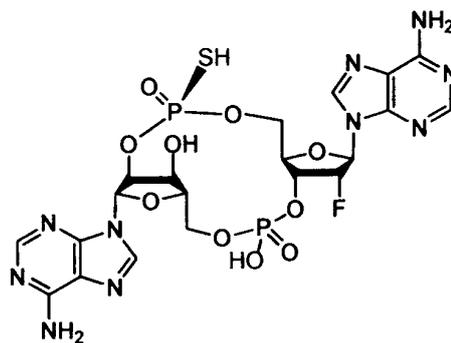


20

である、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 4】

【化 2 0】



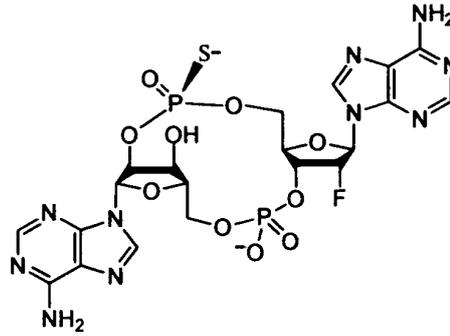
30

である、化合物。

【請求項 2 5】

40

【化 2 1】

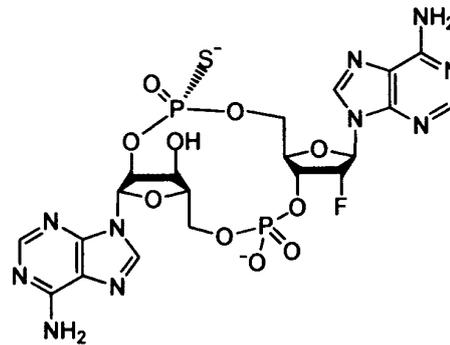


10

である、請求項 2 0 に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 6】

【化 2 2】

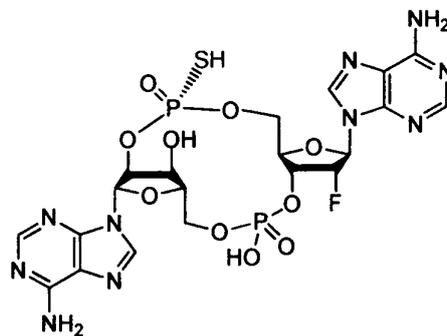


20

である、化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 7】

【化 2 3】



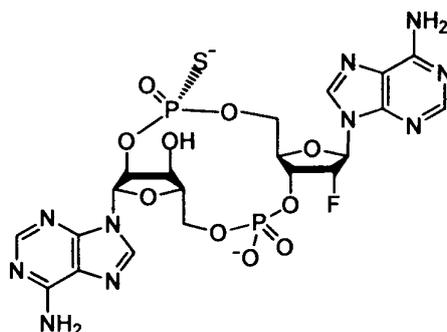
30

である、化合物。

【請求項 2 8】

40

【化 2 4】



10

である、請求項 2 0 に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2 9】

請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

【請求項 3 0】

治療を必要とする哺乳動物において、炎症、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、感染性疾患、癌、および前癌症候群から選択される病状を治療するための、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

20

【請求項 3 1】

前記哺乳動物がヒトである、請求項 3 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 2】

請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と抗原または抗原組成物とを含んでなる組成物。

【請求項 3 3】

抗原または抗原組成物と請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる、ワクチン組成物。

【請求項 3 4】

抗原または抗原組成物と請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる、免疫原性組成物。

30

【請求項 3 5】

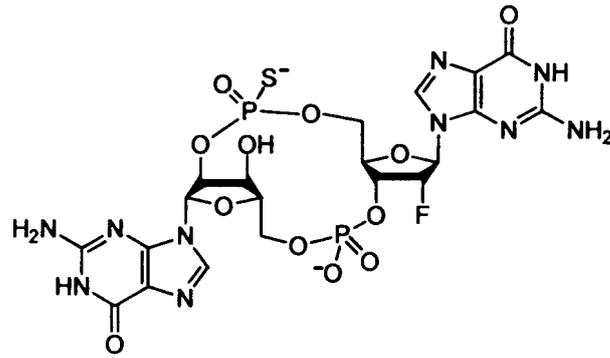
請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 種類以上の免疫刺激剤とを含んでなる、組成物。

【請求項 3 6】

治療を必要とするヒトにおいて、H B V、H C V、インフルエンザ、皮膚疣贅、多発性硬化症、およびアレルギー性炎症から選択される疾患を治療するための、請求項 2 0 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる医薬組成物。

【請求項 3 7】

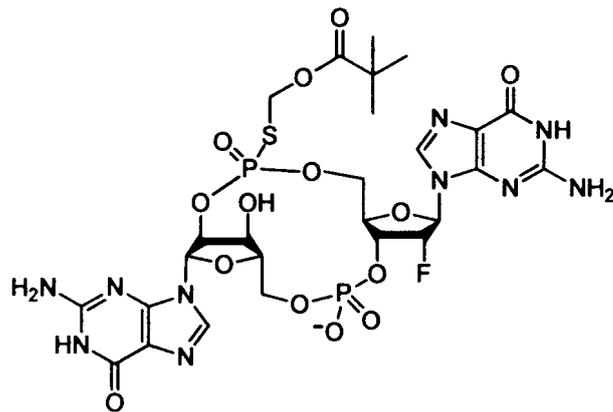
【化 2 5】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、

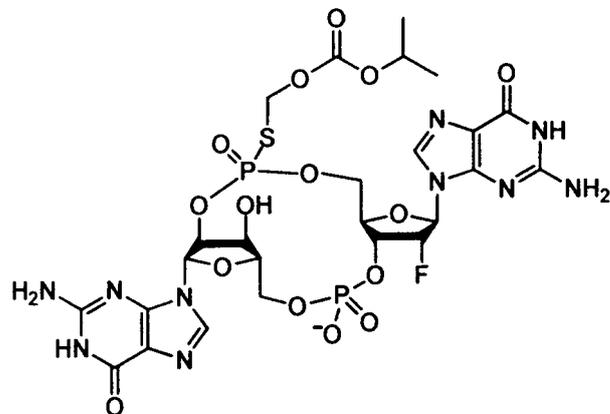
【化 2 6】



20

またはその薬学的に許容可能な塩、

【化 2 7】

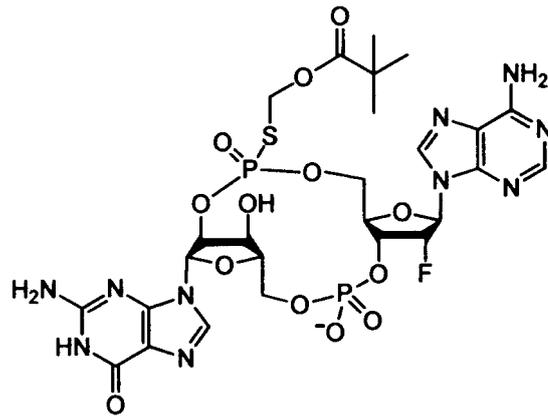


30

40

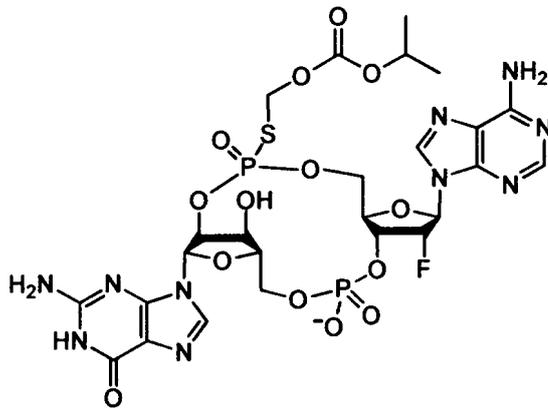
またはその薬学的に許容可能な塩、

【化 2 8】



10

またはその薬学的に許容可能な塩、および
【化 2 9】



20

またはその薬学的に許容可能な塩
から選択される、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3 8】

R^{38} および R^{39} が H であり、かつ

X^{31} が S である、

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、化合物、前記化合物を含有する組成物、組合せおよび薬剤、ならびにそれらの製造のための方法に関する。本発明はまた、STING (インターフェロン遺伝子刺激因子 (Stimulator of Interferon Genes)) の調節が有益である疾患、例えば、炎症、アレルギーおよび自己免疫疾患、感染性疾患、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染、AIDS、癌、前癌症候群の治療において、また、免疫原性組成物 (immunogenic composition) またはワクチンアジュバントとしての、前記化合物、組合せ、組成物および薬剤の使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

脊椎動物は絶えず微生物の侵入に脅かされており、感染性病原体を排除するための免疫防御の機構を進化させてきた。哺乳動物において、この免疫系は、2つの分岐、すなわち

50

、自然免疫および適応免疫を含んでなる。自然免疫系は病原体由来のリガンドならびに損傷関連分子パターンを検出するパターン認識受容体（P R R）により誘導される防御の最前線である(Takeuchi O. et al, Cell, 2010: 140, 805-820)。T o l l様受容体（T L R）、C型レクチン受容体、レチノイン酸誘導遺伝子I（R I G - I）様受容体およびN O D様受容体（N L R）ならびにまた二本鎖DNAセンサーをはじめ、ますます多くのこれらの受容体が同定されている。P R Rの活性化は、1型インターフェロン、炎症誘発性サイトカインおよびケモカインをはじめ、病原体複製を抑制し適応免疫を促進する炎症性応答に關与する遺伝子のアップレギュレーションをもたらす。

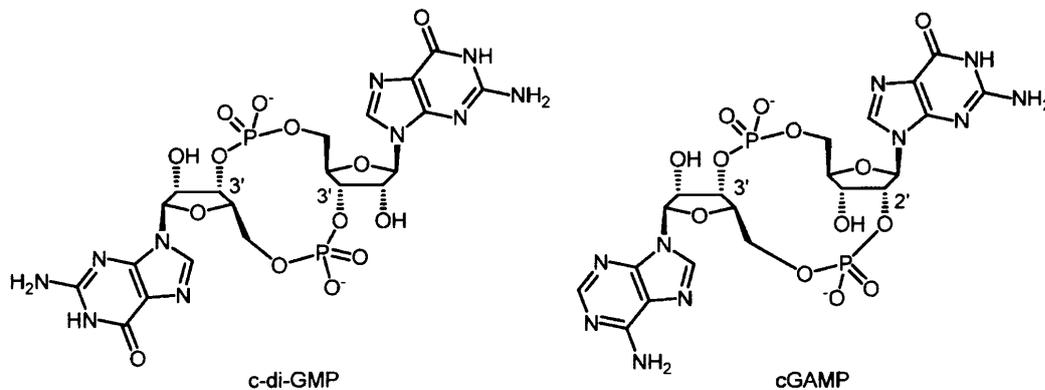
【 0 0 0 3 】

アダプタータンパク質S T I N G（インターフェロン遺伝子刺激因子）は、T M E M 1 7 3、M P Y S、M I T AおよびE R I Sとしても知られ、サイトゾル核酸に対する自然免疫応答における中枢的シグナル伝達分子として同定されている(Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; W02013/1666000)。S T I N Gの活性化は、I R F 3経路およびN F κ B経路のアップレギュレーションをもたらし、インターフェロン - およびその他のサイトカインの誘導に至る。S T I N Gは、病原体または宿主起源の、および環状ジヌクレオチド（C D N）と呼ばれる非通常核酸の、サイトゾルDNAに対する応答に重要である。

【 0 0 0 4 】

C D Nは、初めて、原核細胞における多くの応答の制御を担う細菌のセカンドメッセンジャーとして同定された。c - d i - G M Pなどの細菌C D Nは、2つの3' , 5'ホスホジエステル結合を特徴とする対称分子である。

【 化 1 】



【 0 0 0 5 】

最近、細菌C D NによるS T I N Gの直接的活性化がX線結晶学により確認された(Burdette D L and Vance R E, Nature Immunology, 2013: 14, 19-26)。結果として、細菌C D Nおよびそれらの類似体は、潜在的ワクチンアジュバントとしての関心が寄せられている(Libanova R. et al, Microbial Biotechnology 2012: 5, 168-176; W02007/054279, W02005/087238)。

【 0 0 0 6 】

さらに最近になって、サイトゾルDNAに対する応答は、環状G M P - A M Pシターゼ（c G A S、これまでにC 6 o r f 1 5 0またはM B 2 1 D 1として知られていた）と呼ばれる酵素による、c G A M Pとして同定された新規な哺乳動物C D Nシグナル伝達分子（これが次にS T I N Gを活性化する）の生成を必要とすることが解明され示されている。細菌C D Nとは異なり、c G A M Pは、その2' , 5'および3' , 5'混合型のホスホジエステル結合を特徴とする非対称分子である(Gao P et al, Cell, 2013: 153, 1-14)。c G A M PとS T I N Gの相互作用はまたX線結晶学によっても証明されている(Cai X et al, Molecular Cell, 2014: 54, 289-296)。

【 0 0 0 7 】

10

20

30

40

50

インターフェロンは、初めて、ウイルス感染から細胞を保護することができる物質として同定された(Isaacs & Lindemann, J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci. 1957: 147, 258-267)。ヒトでは、I型インターフェロンは、染色体9上の遺伝子によりコードされ、インターフェロン (IFN) の少なくとも13のアイソフォームおよびインターフェロン (IFN) の1つのアイソフォームをコードする関連タンパク質のファミリーである。組換えIFNは、初めて承認された生物学的治療薬であり、ウイルス感染および癌において重要な療法となっている。細胞に対する直接的抗ウイルス活性だけでなく、インターフェロンは免疫系の細胞に作用する免疫応答の強力な調節因子であることが知られている。

【0008】

I型インターフェロンおよびその他のサイトカインの活性化を含む自然免疫応答を刺激し得る小分子化合物の投与は、ウイルス感染を含むヒト疾患の治療または予防のための重要な戦略となり得る。このタイプの免疫調節戦略は、感染性疾患だけでなく癌(Zitvogel, L., et al., Nature Reviews Immunology, 2015 15(7), p405-414)、アレルギー性疾患(Moisan J. et al, Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2006: 290, L987-995)、過敏性腸疾患などの他の炎症性病態(Rakoff-Nahoum S., Cell., 2004, 23, 118(2): 229-41)においても、また、ワクチンアジュバント(Persing et al. Trends Microbiol. 2002: 10(10 Suppl), S32-7 and Dubensky et al., Therapeutic Advances in Vaccines, published on line Sept. 5, 2013)としても有用であり得る化合物を同定できる可能性を持つ。

【0009】

アレルギー性疾患は、アレルゲンに対するTh2優位な免疫応答に関連する。Th2応答は、肥満細胞に対するその効果を介してアレルゲンに対する過敏性を促し、例えばアレルギー性鼻炎および喘息に見られる症状をもたらす、IgEレベルの上昇に関連する。健康な個体では、アレルゲンに対する免疫応答は、混合Th2/Th1および制御性T細胞応答とより良くバランスがとれている。I型インターフェロンの誘導は、局部環境でTh2型サイトカインの低下をもたらし、Th1/Treg応答を促進することが示されている。この点で、例えばSTINGの活性化によるI型インターフェロンの誘導は、喘息およびアレルギー性鼻炎などのアレルギー性疾患の治療に利益を与え得る(Huber J.P. et al J Immunol 2010: 185, 813-817)。

【0010】

対照的に、I型IFN生産の増大および延長は、マイコバクテリア(Collins et al, CHM 2015; Wassermann et al., CHM 2015; Watson et al., CHM 2015)、フランシセラ属(Francisella) (Storek et al., JI 2015; Jin et al., JI 2011)、クラミジア属(Chlamydia) (Prantner et al., JI 2010; Barker et al., Mbio 2013; Zhang et al., JI 2014)、プラスモジウム属(Plasmodium) (Sharma et al., Immunity 2011)およびHIV(Herzner et al., Nat Immunol 2015; Nissen et al., Clin Exp Immunol 2014; Gao et al., Science 2013; Lahaye et al, Science 2013;) (Stifter and Feng, JI 2014に総説)を含む種々の慢性感染に関連する。同様に、過剰なI型インターフェロン生産は、複合型の自己免疫疾患を有する患者に見られる。ヒトにおける遺伝学的証拠および動物モデルにおける試験からの裏付けは、STINGの阻害が自己免疫疾患を駆動するI型インターフェロンの低減をもたらすという仮説を支持する(Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134;587-598)。よって、STINGの阻害剤は、感染または複合型自己免疫疾患に関連する慢性I型インターフェロンおよび炎症性サイトカイン生産を伴う患者に対して治療を提供する。アレルギー性疾患は、アレルゲンに対するTh2優位免疫応答と関連する。

【0011】

STINGと結合し、アゴニストとして作用する化合物は、ヒトPBMCとともにインキュベートした際にI型インターフェロンおよびその他のサイトカインを誘導することが示されている。ヒトインターフェロンを誘導する化合物は、種々の疾患の治療、例えば、

10

20

30

40

50

アレルギー性疾患およびその他の炎症性疾患、例えば、アレルギー性鼻炎および喘息の治療、感染性疾患、前癌症候群および癌の治療において有用であり得、また、免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントとしても有用であり得る。S T I N Gと結合する化合物はアンタゴニストとして作用することができ、例えば自己免疫疾患の治療に有用であり得る。

【0012】

S T I N Gを活性化剤または阻害剤で標的化することは、炎症性、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌、前癌症候群を含む1型I F N経路の調節が有益である疾患を治療するための、ならびに免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントとしての、有望なアプローチとなり得ることが想定される。

10

【0013】

国際特許出願WO2014/093936、WO2014/189805、WO2013/185052、U.S.2014/0341976、WO2015/077354、PCT/EP2015/062281およびGB1501462.4は、特定の環状ジヌクレオチドおよび免疫応答の誘導におけるそれらの使用を開示する。

【0014】

本発明の目的は、癌の治療に好適なさらなる環状ジヌクレオチドを提供することである。

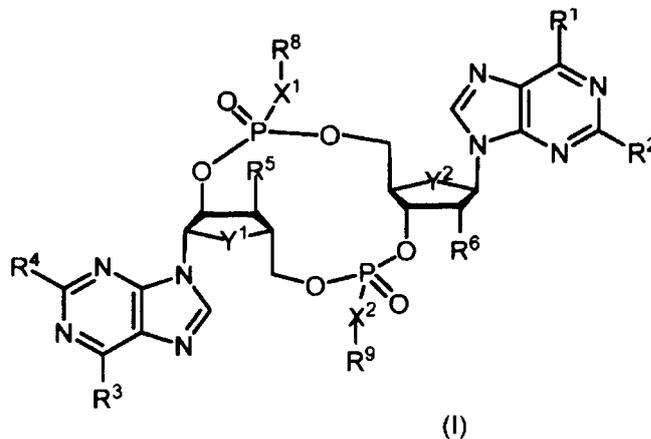
【発明の概要】

【0015】

本発明は、式(I)の化合物：

20

【化2】



30

(式中、Y¹、Y²、X¹、X²、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁸、およびR⁹は以下に定義される通りである)およびその薬学的に許容可能な塩を対象とする。

【0016】

本発明のさらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と1種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

40

【0017】

本発明のさらなる面では、療法(therapy)において使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0018】

本発明のさらなる面では、S T I N Gの調節が有益である疾患を治療するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0019】

本発明のさらなる面では、炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌、前癌症候群を治療するための、また、免疫原性組成物(immugenic composition)またはワクチンアジュバントとしての式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供さ

50

れる。

【0020】

本発明のさらなる面では、対象においてS T I N Gの調節が有益である疾患を治療する方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0021】

本発明のさらなる面では、対象において炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患ならびに癌を治療する方法であって、治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる方法が提供される。

【0022】

本発明のさらなる面では、S T I N Gの調節が有益である疾患を治療するための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0023】

本発明のさらなる面では、炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、前癌症候群ならびに癌を治療するための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0024】

さらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0025】

本発明のさらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および少なくとも1種類のさらなる治療薬と1種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0026】

さらなる面では、療法において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0027】

さらなる面では、S T I N Gの調節が有益である疾患または病態(condition)を治療するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0028】

さらなる面では、炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、前癌症候群ならびに癌を治療するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0029】

本発明のさらなる面では、対象においてS T I N Gの調節が有益である疾患または病態を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる治療上有効な量の組合せを投与することを含んでなる方法が提供される。

【0030】

本発明のさらなる面では、対象において炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患ならびに癌を治療する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる治療上有効な量の組合せを投与することを含んでなる方法が提供される。

【0031】

本発明のさらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる免疫原性組成物(immunogenic composition)またはワクチンアジュバントが提供される。

【0032】

本発明のさらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と1種類

10

20

30

40

50

以上の免疫刺激剤(immunostimulatory agent)とを含んでなる組成物が提供される。

【0033】

本発明のさらなる面では、抗原もしくは抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物が提供される。

【0034】

本発明のさらなる面では、疾患を治療または予防するための、抗原もしくは抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物が提供される。

【0035】

本発明のさらなる面では、疾患の治療または予防のための抗原または抗原組成物を含んでなる免疫原性組成物の製造のための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

10

【0036】

本発明のさらなる面では、疾患に罹患しているまたはその疑いのあるヒト対象に抗原または抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物を投与することを含んでなる、疾患を治療または予防する方法が提供される。

【0037】

本発明のさらなる面では、疾患を治療または予防するための抗原または抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性(immugenic)またはワクチン組成物が提供される。

20

【0038】

本発明のさらなる面では、疾患を治療または予防するための、抗原または抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物(immugenic composition)が提供される。

【0039】

本発明のさらなる面では、疾患の治療または予防のための抗原または抗原組成物を含んでなる免疫原性(immugenic)またはワクチン組成物の製造のための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0040】

本発明のさらなる面では、疾患に罹患しているまたはその疑いのあるヒト対象に抗原または抗原組成物と式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなるワクチン組成物を投与することを含んでなる、疾患を治療または予防する方法が提供される。

30

【0041】

さらなる面では、感染を有するまたはそのリスクのあるヒトにおいてHIV感染を治療する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法が提供される。

【0042】

さらなる面では、感染を有するヒトにおいてAIDS感染を治療する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法が提供される。

40

【0043】

さらなる面では、ヒトにおいてHIV感染を治療する方法であって、前記ヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することによる方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図1】図1は、化合物1~13の構造を示す。ここで、R⁷は式(I)に定義される通り。

【図2】図2は、化合物14~26の構造を示す。ここで、R⁷は式(I)に定義される通り。

50

【図3】図3は、化合物27～39の構造を示す。ここで、 R^7 は式(I)に定義される通り。

【図4】図4は、化合物40～42の構造を示す。

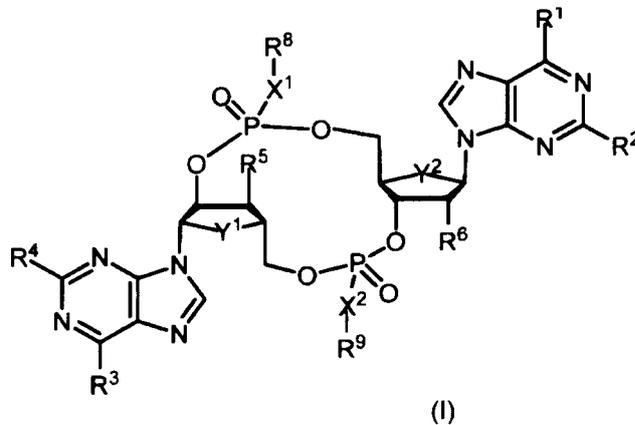
【発明を実施するための形態】

【0045】

発明の詳細な説明

本発明は、式(I)の新規な化合物：

【化3】



10

20

[式中、

Y^1 および Y^2 は独立に CH_2 または O であり；

X^1 および X^2 は独立に S または O であり；

R^1 は OH であり、かつ、 R^2 は NH_2 であるか、または R^1 は NH_2 であり、かつ、 R^2 は H であり；

R^3 は OH であり、かつ、 R^4 は NH_2 であるか、または R^3 は NH_2 であり、かつ、 R^4 は H であり；

R^5 は、 F 、 OH 、および $OC(O)R^7$ から選択され；

R^6 は、 F 、 OH 、および $OC(O)R^7$ から選択され；

ただし、 R^5 も R^6 も F でない場合には、 Y^1 および Y^2 のうち少なくとも1つは CH_2 であり、かつ、

R^8 および R^9 は、 H 、 $CH_2OC(O)R^7$ 、 $CH_2OCO_2R^7$ 、

$CH_2CH_2SC(O)R^7$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^7$ から独立に選択され；

ただし、 X^1 および X^2 の両方が O である場合には、 R^8 および R^9 のうち少なくとも1つは H でない；

ここで、

R^7 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される1～5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]

およびそれらの薬学的に許容可能な塩に関する。

【0046】

好適には、式(I)の化合物において、 Y^1 および Y^2 のうち少なくとも1つは O である。好適には、式(I)の化合物において、 Y^1 および Y^2 は両方とも O である。

【0047】

好適には、式(I)の化合物において、 X^1 および X^2 のうち少なくとも1つは S である。好適には、式(I)の化合物において、 X^1 は S である。好適には、式(I)の化合物において、 X^1 および X^2 は両方とも S である。

【0048】

50

好適には、式 (I) の化合物において、 R^1 は NH_2 であり、かつ、 R^2 は H である。

【 0 0 4 9 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^5 は OH である。

【 0 0 5 0 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^6 は F である。

【 0 0 5 1 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^8 および R^9 のうち 1 つは H でなく、それは $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【 0 0 5 2 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^8 および R^9 のうち 1 つは H でなく、それは $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ アルキル OH である。 10

【 0 0 5 3 】

好適には、式 (I) の化合物において、 X^1 が S である場合、 R^8 および R^9 は H である。

【 0 0 5 4 】

好適には、式 (I) の化合物において、 X^2 が S である場合、 R^8 および R^9 は H である。

【 0 0 5 5 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^8 および R^9 のうち 1 つは H である。

【 0 0 5 6 】

好適には、式 (I) の化合物において、 X^1 および X^2 が O である場合、 R^8 および R^9 のうち 1 つは H である。 20

【 0 0 5 7 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^7 は C_{1-18} アルキルである。

【 0 0 5 8 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^7 は、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される。

【 0 0 5 9 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^7 は C_{1-20} アルキルである。 30

【 0 0 6 0 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^7 は tert - ブチルである。

【 0 0 6 1 】

好適には、式 (I) の化合物において、 R^7 はイソプロピルである。

【 0 0 6 2 】

本発明の化合物の例には、図 1、2、3 および 4 に示される化合物が含まれる。

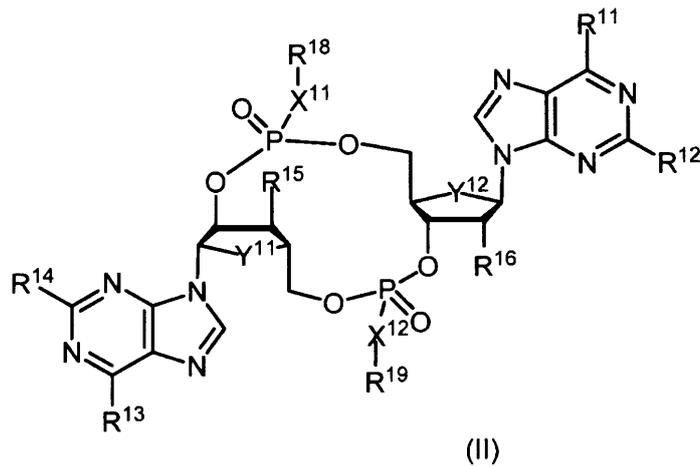
【 0 0 6 3 】

式 (I) の化合物は、塩の形態であり得る。

【 0 0 6 4 】

式 (I) の化合物には式 (II) の化合物： 40

【化4】



10

[式中、

Y¹¹ および Y¹² は独立に CH₂ または O であり；

X¹¹ は S であり；

X¹² は O であり；

R¹¹ は OH であり、かつ、R¹² は NH₂ であるか、または R¹¹ は NH₂ であり、かつ、R¹² は H であり；

R¹³ は OH であり、かつ、R¹⁴ は NH₂ であるか、または R¹³ は NH₂ であり、かつ、R¹⁴ は H であり；

R¹⁵ は、F、OH、および OC(O)R¹⁷ から選択され；

R¹⁶ は、F、OH、および OC(O)R¹⁷ から選択され；

ただし、R¹⁵ も R¹⁶ も F でない場合には、Y¹¹ および Y¹² のうち少なくとも 1 つは CH₂ であり；かつ、

R¹⁸ および R¹⁹ は、H、CH₂OC(O)R¹⁷、CH₂OCO₂R¹⁷、CH₂CH₂SC(O)R¹⁷、および CH₂CH₂SSCH₂R¹⁷ から独立に選択され；

R¹⁷ は、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁₋₂₀ アルキル、ならびにアリアル、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C₁₋₂₀ アルキルから選択される] およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0065】

好適には、式 (II) の化合物において、Y¹¹ および Y¹² のうち少なくとも 1 つは O である。好適には、式 (I) の化合物において、Y¹¹ および Y¹² は両方とも O である。

【0066】

好適には、式 (II) の化合物において、R¹¹ は NH₂ であり、かつ、R¹² は H である。

【0067】

好適には、式 (II) の化合物において、R¹⁵ は OH である。

【0068】

好適には、式 (II) の化合物において、R¹⁶ は F である。

【0069】

好適には、式 (II) の化合物において、R¹⁸ および R¹⁹ のうち 1 つが H でない場合、それは CH₂CH₂SC(O)C₁₋₆ アルキルである。

【0070】

好適には、式 (II) の化合物において、R¹⁸ および R¹⁹ のうち 1 つが H でない場

50

合、それは $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSC}_{1-4}$ アルキルOHである。

【0071】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{18} および R^{19} はHである。

【0072】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{18} および R^{19} のうち1つはHである。

【0073】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{17} は C_{12-18} アルキルである。

【0074】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{17} は、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される。 10

【0075】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{17} は C_{1-20} アルキルである。

【0076】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{17} はtert-ブチルである。

【0077】

好適には、式(II)の化合物において、 R^{17} はイソプロピルである。

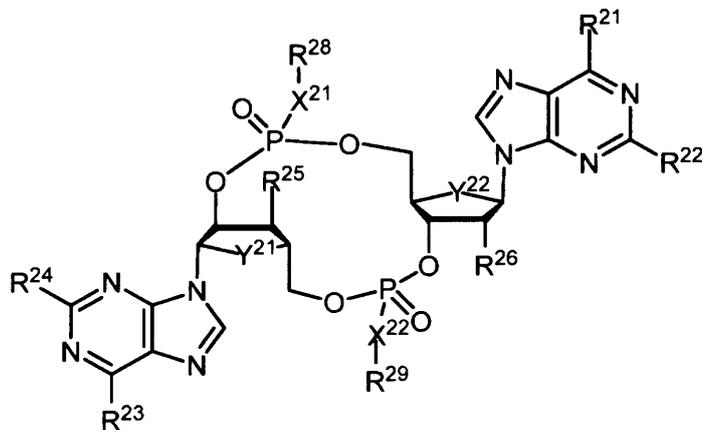
【0078】

好適には、式(II)の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。

【0079】

式(I)の化合物には、式(III)の化合物： 20

【化5】



(III)

[式中、

Y^{21} および Y^{22} は独立に CH_2 またはOであり；

X^{21} はOであり；

X^{22} はSであり； 40

R^{21} はOHであり、かつ、 R^{22} は NH_2 であるか、または R^{21} は NH_2 であり、かつ、 R^{22} がHであり；

R^{23} はOHであり、かつ、 R^{24} は NH_2 であるか、または R^{23} は NH_2 であり、かつ、 R^{24} はHであり；

R^{25} は、F、OH、および $\text{OC}(\text{O})R^{27}$ から選択され；

R^{26} は、F、OH、および $\text{OC}(\text{O})R^{27}$ から選択され；

ただし、 R^{25} も R^{26} もFでない場合には、 Y^{21} および Y^{22} のうち少なくとも1つは CH_2 であり；かつ、

R^{28} および R^{29} は独立に、H、 $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{27}$ 、 $\text{CH}_2\text{OCO}_2R^{27}$ 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSC}(\text{O})R^{27}$ 、および $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_2R^{27}$ から選択され； 50

ここで、 R^{27} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]

およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0080】

好適には、式(III)の化合物において、 Y^{21} および Y^{22} のうち少なくとも1つはOである。好適には、式(III)の化合物において、 Y^{21} および Y^{22} は両方ともOである。

【0081】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{21} は NH_2 であり、かつ、 R^{22} はHである。

【0082】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{25} はOHである。

【0083】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{26} はFである。

【0084】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{28} および R^{29} のうち1つがHでない場合、それは $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【0085】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{28} および R^{29} のうち1つがHでない場合、それは $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ アルキルOHである。

【0086】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{28} および R^{29} はHである。

【0087】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{28} および R^{29} のうち1つはHである。

【0088】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{27} は C_{12-18} アルキルである。

【0089】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{27} は、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される。

【0090】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{27} は C_{1-20} アルキルである。

【0091】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{27} はtert-ブチルである。

【0092】

好適には、式(III)の化合物において、 R^{27} はイソプロピルである。

【0093】

好適には、式(III)の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。

【0094】

式(I)の化合物および式(II)の化合物には、式(IV)の化合物：

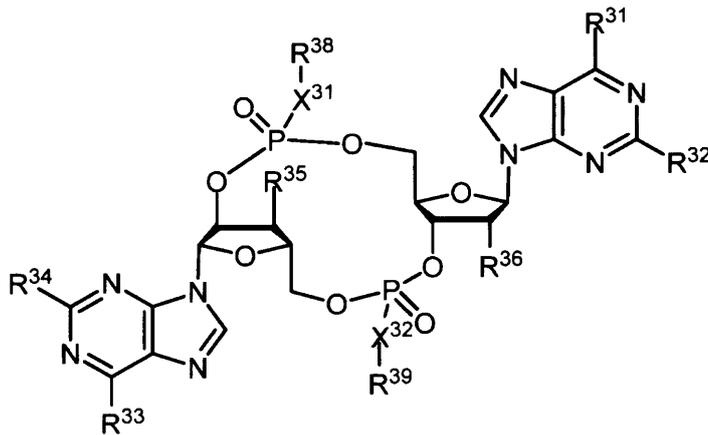
10

20

30

40

【化6】



(IV)

[式中、

X^{31} は S であり；

X^{32} は O であり；

R^{31} は OH であり、かつ R^{32} は NH_2 であるか、または R^{31} は NH_2 であり、かつ、 R^{32} は H であり；

R^{33} は OH であり、かつ、 R^{34} は NH_2 であるか、または R^{33} は NH_2 であり、かつ、 R^{34} は H であり；

R^{35} は、F、OH、および $OC(O)R^{37}$ から選択され；

R^{36} は、F、OH、および $OC(O)R^{37}$ から選択され；

ただし、 R^{35} および R^{36} のうち少なくとも 1 つは F であり；かつ、

R^{38} および R^{39} は、H、 $CH_2OC(O)R^{37}$ 、 $CH_2OCO_2R^{37}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{37}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{37}$ から独立に選択され；

ここで、 R^{37} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される

]

およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0095】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{31} は NH_2 であり、かつ、 R^{32} は H である。

【0096】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{35} は OH である。

【0097】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{36} は F である。

【0098】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{38} および R^{39} のうち 1 つが H でない場合、それは $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【0099】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{38} および R^{39} のうち 1 つが H でない場合、それは $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ アルキル OH である。

【0100】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{38} および R^{39} は H である。

【0101】

好適には、式 (IV) の化合物において、 R^{38} および R^{39} のうち 1 つは H である。

【0102】

10

20

30

40

50

好適には、式 (IV) の化合物において、 $R^{3,7}$ は $C_{1,2-1,8}$ アルキルである。

【0103】

好適には、式 (IV) の化合物において、 $R^{3,7}$ は、 $C_{1-2,0}$ アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された $C_{1-2,0}$ アルキルから選択される。

【0104】

好適には、式 (IV) の化合物において、 $R^{3,7}$ は $C_{1-2,0}$ アルキルである。

【0105】

好適には、式 (IV) の化合物において、 $R^{3,7}$ は tert-ブチルである。

【0106】

好適には、式 (IV) の化合物において、 $R^{3,7}$ はイソプロピルである。

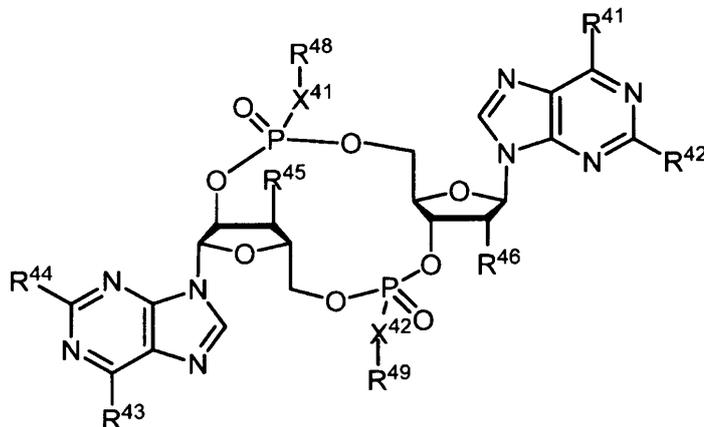
【0107】

好適には、式 (IV) の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。

【0108】

式 (I) の化合物および式 (III) の化合物には、式 (V) の化合物：

【化7】



(V)

[式中、

$X^{4,1}$ は O であり；

$X^{4,2}$ は S であり；

$R^{4,1}$ は OH であり、かつ、 $R^{4,2}$ は NH_2 であるか、または $R^{4,1}$ は NH_2 であり、かつ、 $R^{4,2}$ は H であり；

$R^{4,3}$ は OH であり、かつ、 $R^{4,4}$ は NH_2 であるか、または $R^{4,3}$ は NH_2 であり、かつ、 $R^{4,4}$ は H であり；

$R^{4,5}$ は、F、OH、および $OC(O)R^{4,7}$ から選択され；

$R^{4,6}$ は、F、OH、および $OC(O)R^{4,7}$ から選択され；

ただし、 $R^{4,5}$ および $R^{4,6}$ のうち少なくとも 1 つは F であり；かつ、

$R^{4,8}$ および $R^{4,9}$ は、H、 $CH_2OC(O)R^{4,7}$ 、 $CH_2OCO_2R^{4,7}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{4,7}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{4,7}$ から独立に選択され；

ここで、 $R^{4,7}$ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 $C_{1-2,0}$ アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された $C_{1-2,0}$ アルキルから選択される]

およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0109】

好適には、式 (V) の化合物において、 $R^{4,1}$ は NH_2 であり、かつ、 $R^{4,2}$ は H であ

10

20

30

40

50

る。

【0110】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{45} はOHである。

【0111】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{46} はFである。

【0112】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{48} および R^{49} のうち1つがHでない場合、それは $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【0113】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{48} および R^{49} のうち1つがHでない場合、それは $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ アルキルOHである。 10

【0114】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{48} および R^{49} はHである。

【0115】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{48} および R^{49} のうち1つはHである。

【0116】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{47} は C_{12-18} アルキルである。

【0117】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{47} は、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される。 20

【0118】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{47} は C_{1-20} アルキルである。

【0119】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{47} はtert-ブチルである。

【0120】

好適には、式(V)の化合物において、 R^{47} はイソプロピルである。

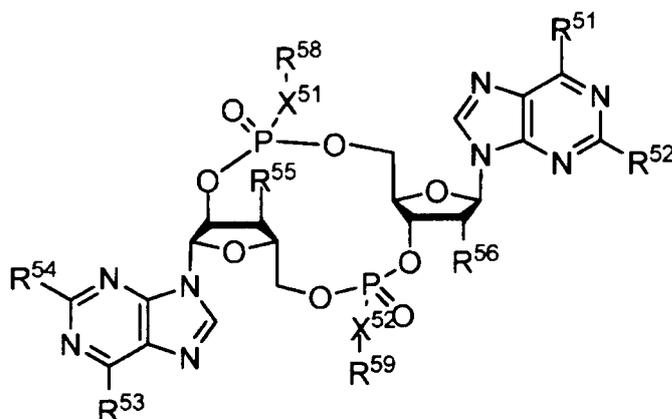
【0121】

好適には、式(V)の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。

【0122】

式(I)の化合物には、式(VI)の化合物： 30

【化8】



(VI)

[式中、

X^{51} はOであり；

X^{52} はOであり；

R^{51} はOHであり、かつ、 R^{52} は NH_2 であるか、または R^{51} は NH_2 であり、 50

かつ、 R^{52} は H であり；

R^{53} は OH であり、かつ、 R^{54} は NH_2 であるか、または R^{53} は NH_2 であり、
かつ、 R^{54} は H であり；

R^{55} は、F、OH、および $OC(O)R^{47}$ から選択され；

R^{56} は F であり；

R^{58} および R^{59} は、H、 $CH_2OC(O)R^{57}$ 、 $CH_2OCO_2R^{57}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{57}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{57}$ から独立に選択され；

ここで、 R^{57} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択され；

ただし、 R^{58} および R^{59} のうち少なくとも 1 つは H でない]

およびそれらの薬学的に許容可能な塩が含まれる。

【0123】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{51} は NH_2 であり、かつ、 R^{52} は H である。

【0124】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{55} は OH である。

【0125】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{58} および R^{59} のうち 1 つが H でない場合、それは $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ アルキルである。

【0126】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{58} および R^{59} のうち 1 つが H でない場合、それは $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ アルキル OH である。

【0127】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{58} および R^{59} のうち 1 つは H である。

【0128】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{57} は C_{12-18} アルキルである。

【0129】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{57} は、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキルおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される。

【0130】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{57} は C_{1-20} アルキルである。

【0131】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{57} は tert-ブチルである。

【0132】

好適には、式 (VI) の化合物において、 R^{57} はイソプロピルである。

【0133】

好適には、式 (VI) の化合物は、薬学的に許容可能な塩の形態である。

【0134】

式 (I) の化合物には、

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 1；

10

20

30

40

50

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 2 ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 1 ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 2 ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 1 ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 2 ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ;

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 1 ; および

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、異性体 2 ;

およびその薬学的に許容可能な塩が含まれる。

10

20

30

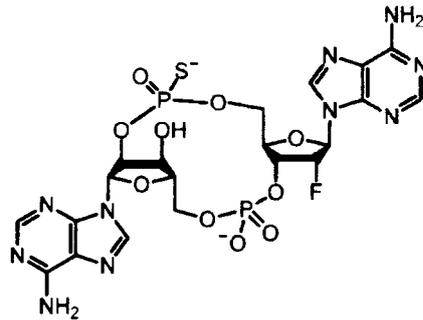
40

50

【 0 1 3 5 】

化合物 2 は以下に示されるような異性体の混合物であることが認識されるであろう。

【 化 9 】



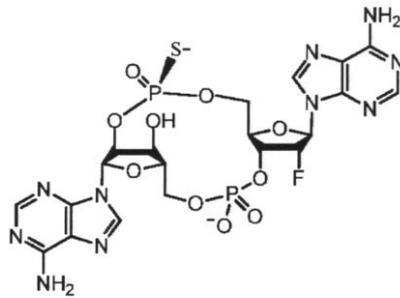
10

化合物 2

【 0 1 3 6 】

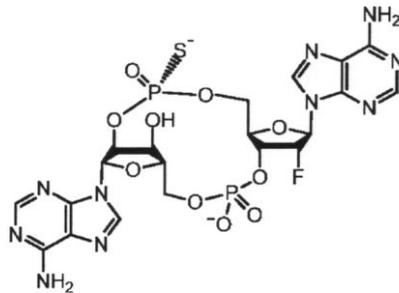
化合物 2 の異性体は以下のものである。

【 化 1 0 】



20

および



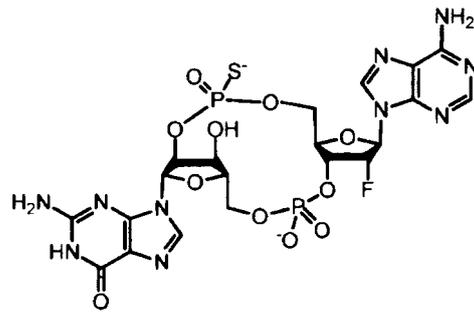
30

【 0 1 3 7 】

化合物 2 8 は以下に示されるような異性体の混合物であることが認識されるであろう。

40

【化 1 1】



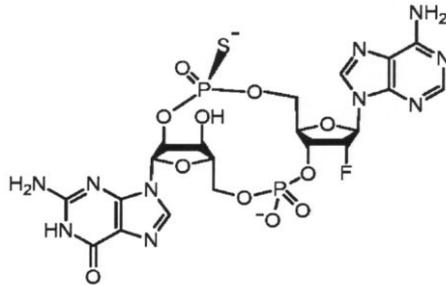
化合物 28

10

【 0 1 3 8】

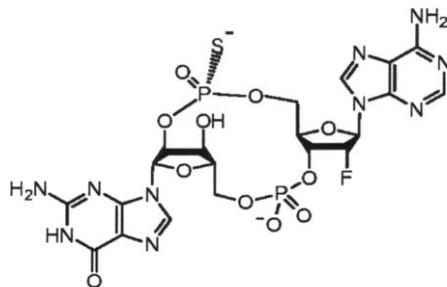
化合物 28 の異性体は以下のものである。

【化 1 2】



20

および



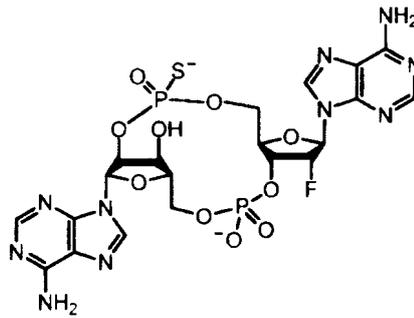
30

【 0 1 3 9】

例えば、構造：

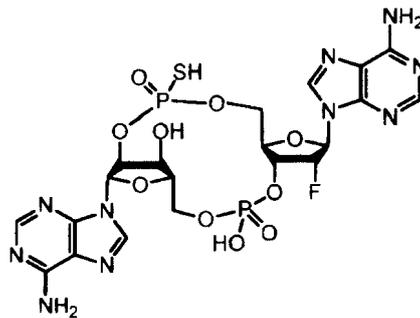
40

【化 1 3】



10

により示される化合物は、プロトン化形態、例えば、
【化 1 4】



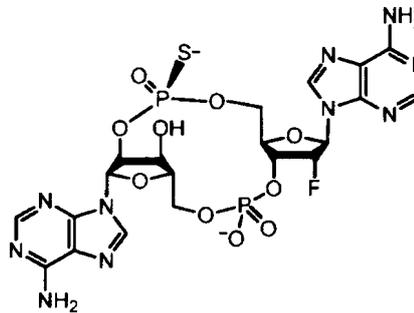
20

(同じ化合物を表す)
でも存在することが認識されるであろう。

【 0 1 4 0】

例えば、構造：

【化 1 5】

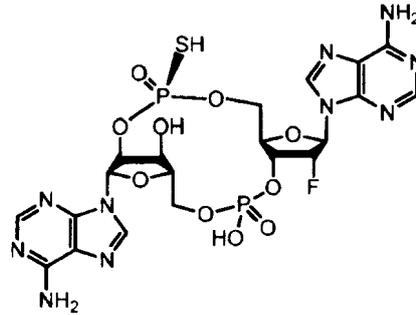


30

により示される化合物は、プロトン化形態、例えば、

40

【化 1 6】



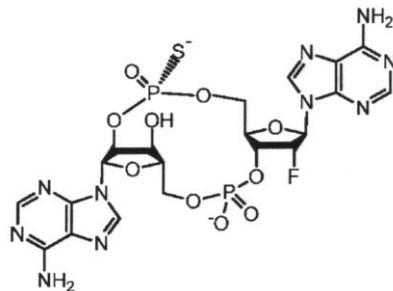
10

(同じ化合物を表す)
でも存在することが認識されるであろう。

【 0 1 4 1】

例えば、構造：

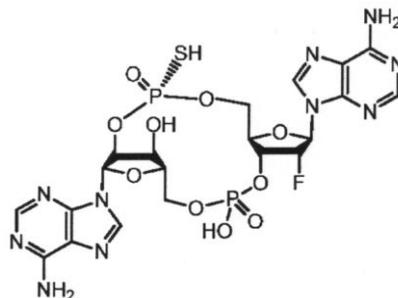
【化 1 7】



20

により示される化合物は、プロトン化形態、例えば、

【化 1 8】



30

(同じ化合物を表す)
でも存在することが認識されるであろう。

【 0 1 4 2】

一般に、本発明の塩は、薬学的に許容可能な塩である。「薬学的に許容可能な塩」という用語に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を意味する。

【 0 1 4 3】

薬学的に許容可能な塩を含む塩は、当業者により容易に作製される。

【 0 1 4 4】

代表的な薬学的に許容可能な酸付加塩には、限定されるものではないが、4 - アセトアミド安息香酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、安息香酸塩、重硫酸塩、二酒石酸塩、酪酸塩、エドト酸カルシウム、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩(カンシル酸塩)、カプリン酸塩(デカン酸塩)、カプロン酸塩(ヘキサン酸塩)、カプリル酸塩(オクタン酸塩

50

)、桂皮酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、ジグルコン酸塩、2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩、ジコハク酸塩、ドデシル硫酸塩(エステル酸塩)、エデト酸塩(エチレンジアミンテトラ酢酸塩)、エステル酸塩(ラウリル硫酸塩)、エタン-1,2-ジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩、ガラクトール酸塩(ムチン酸塩)、ゲンチジン酸塩(2,5-ジヒドロキシ安息香酸塩)、グルコヘプトン酸塩(グルセプト酸塩)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリセロホスホレート(glycerophosphate)、グリコール酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、馬尿酸塩、ヒドラバミン(N,N'-ジ(デヒドロアビエチル)-エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、イソ酪酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸塩(ナバジシル酸塩)、ナフタレン-2-スルホン酸塩(ナプシル酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、p-アミノベンゼンスルホン酸塩、p-アミノサリチル酸塩(p-aminosalicylate)、パモ酸塩(エンボン酸塩)、パントテン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルエチルバルビタール酸塩、リン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩(トシル酸塩)、ピログルタミン酸塩、ピルビン酸塩、サリチル酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、スバセチン酸塩、コハク酸塩、スルファミン酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩(8-クロロテオフィリン酸塩)、チオシアン酸塩、トリエチオジド、ウンデカン酸塩、ウンデシレン酸塩、および吉草酸塩が含まれる。

10

20

【0145】

代表的な薬学的に許容可能な塩基付加塩には、限定されるものではないが、アルミニウム、2-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)-1,3-プロパンジオール(TRIS、トロメタミン)、アルギニン、ベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、ベンザチン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)、ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、ビスマス、カルシウム、クロロプロカイン、コリン、クレミゾール(1-pクロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール)、シクロヘキシルアミン、ジベンジルエチレンジアミン、ジエチルアミン、ジエチルトリアミン、ジメチルアミン、ジメチルエタノールアミン、ドーパミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、L-ヒスチジン、鉄、イソキノリン、レピジン、リチウム、リシン、マグネシウム、メグルミン(N-メチルグルカミン)、ピペラジン、ペペリジン、カリウム、プロカイン、キニーネ、キノリン、ナトリウム、ストロンチウム、t-ブチルアミン、および亜鉛が含まれる。

30

【0146】

本発明は、その範囲内に、式(I)の化合物の、可能性のある総ての化学量論的および非化学量論的形態を含む。

【0147】

本発明の化合物は、固体または液体の形態で存在し得る。固体形態では、本発明の化合物は、完全な非晶質から完全な結晶までの固体状態の連続体で存在し得る。用語「非晶質」は、材料が分子レベルで長距離秩序を欠き、温度によって固体または液体の物理的特性を示し得る状態を意味する。一般に、このような材料は明瞭なX線回折図形を示さず、固体の特性を示しつつ、より形式的には液体として記載される。加熱時には、一般に二次の状態変化を特徴とする固体特性から液体特性への変化が生じる(「ガラス転移」)。用語「結晶性」は、材料が分子レベルで規則的秩序を有し、定義されるピークを有する明瞭なX線回折図形を示す固相を意味する。このような材料は、十分に加熱した際に液体の特性も示すが、固体から液体への変化は一般に一次の相変化を特徴とする(「融点」)。

40

【0148】

本発明の化合物は、多形として知られる、特徴的な2つ以上の形態で結晶化する能力を持ち得る(「多形体」)。多形は一般に、温度もしくは圧力またはその両方の変化への応答として生じ得るものであり、結晶化プロセスのバリエーションからも生じ得る。多形体

50

は、X線回折図形、溶解度および融点などの当技術分野で公知の種々の物理的特性により識別することができる。

【0149】

式(I)の化合物は、溶媒和物形態および非溶媒和形態で存在し得る。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」は、溶質(本発明では、式(I)の化合物または塩)と溶媒により化学量論的に形成される変数の複合体を意味する。このような溶媒は、本発明において、溶質の生物活性に干渉してはいけない。当業者は、薬学的に許容可能な溶媒和物は結晶化の際に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる結晶性化合物に関して形成され得ることを認識するであろう。組み込まれる溶媒分子は、水分子、またはエタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、および酢酸エチル分子などの非水性分子であり得る。水分子が組み込まれた結晶格子は一般に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的水和物ならびに様々な量の水を含有する組成物が含まれる。

10

【0150】

また、式(I)の化合物は互変異性体を形成し得ることに留意されたい。「互変異性体」は、特定の化合物構造の相互交換可能な形態であり、水素原子と電子の置換で異なる化合物を意味する。よって、2つの構造は、電子および原子(通常、H)の移動によって平衡状態となり得る。例えば、エノールおよびケトン、酸または塩基のいずれかで処理することにより容易に相互変換されるので、互変異性体である。本発明の化合物の互変異性体および互変異性体混合物は総て本発明の化合物の範囲内に含まれると理解される。例えば、完全に明確にするために、 R^1 または R^3 がOHを表す式(I)の化合物では、それらの化合物はケト互変異性体(=O)を形成する。

20

【0151】

各変数に関する面を各変数に関して個別に上記に一般に列挙したが、本発明は、式(I)のいくつかのまたは各面が上記に列挙した面からそれぞれ選択される化合物を含む。従って、本発明は、各変数に関する面の総ての組合せを含むものとする。

【0152】

天然CDN分子は、前記天然CDN分子を含有するワクチン処方物を取り込む血液中、宿主細胞の表面、または宿主細胞内、例えば、抗原提示細胞内に存在するホスホジエステラーゼによる分解に感受性を持ち得る。具体例は、血漿に面した細胞原形質膜上に存在するCD39、CD73およびENPP1などのエクトヌクレオチダーゼであり、その多くはヌクレオチドを分解することが知られており、例えば、ATPは、CD39およびENPP1の両方によりAMPに変換される。最近、ENPP1は、2'-5'ホスホジエステル結合を有するCDNの分解に対する主要な寄与因子として同定された(Li, L., et al., 2014, Nature Chemical Biology, 10(12), p1043-1048)。STINGアゴニスト活性を有するCDNの効力は、このような分解により低減され、自然免疫の指標分子(例えば、IFN-)の誘導発現量の低下をもたらす、ゆえにアジュバント効力が弱くなる。本発明は、記載される新規なCDNの効力を増強および維持するために使用可能な2つの異なる相補的アプローチを記載する。以下の節にさらに詳細に記載されるように、これらはホスホジエステルの非架橋部位での酸素の硫黄での置換および細胞浸透を高め、かつ、CDNを分解から保護するためのプロドラッグ戦略の使用である。

30

40

【0153】

本発明の1つの面は、STING依存性TBK1活性化を誘導する環状プリンモノ-およびジチオ-ニリン酸ジヌクレオチドの立体化学的に定義されたジアステレオマー(diastereomers)およびそれらの製造および使用の方法に関する。

【0154】

本発明は、単独でまたはその他の免疫腫瘍学的薬剤と組み合わせて腫瘍抗原に対するT細胞応答をプライムおよび維持することができる有効なSTINGアゴニストを製造するための方法、ならびにアジュバント組成物を提供するための方法に関する。これらの組成物は、式(I)の1以上の環状プリンジヌクレオチドからなり、ここで、組成物中に存在する環状プリンジヌクレオチドは、実質的に純粋な単一のモノ-チオリン酸ジアステレオ

50

マー (diastereomers) またはジ - チオリン酸ジアステレオマーである、その製造方法、および動物において免疫応答を刺激するためのその使用方法。単一の薬剤およびワクチン処方物の両方の目標は、対象とする抗原をポリペプチド保持する病原体、腫瘍細胞などにすぐに反応するのに十分なメモリー T 細胞および / または B 細胞集団を生成することができる抗原とアジュバントの組合せを提供することである。

【 0 1 5 5 】

チオホスフェート (thiophosphate) (ホスホロチオエート (phosphorothioate) と呼ばれる) は、リンと結合している非架橋酸素の 1 つが硫黄で置換された、通常のヌクレオチドの変異体である。ホスホロチオエート結合は、本質的にキラルである。当業者は、この構造中のチオリン酸基がそれぞれ R または S 型で存在し得ることを認識するであろう。よって、各リン原子において R_p および S_p 型が存在し得る。各場合において、これらの分子の実質的に純粋なジアステレオマーが好ましい。このような C D N チオリン酸分子の例を本明細書の図 1 ~ 4 に示す。

10

【 0 1 5 6 】

用語「プロドラッグ」は、本明細書で使用する場合、企図される化合物の修飾を意味し、前記修飾化合物は、身体 (例えば、標的細胞または標的器官) 内で酵素的または非酵素的反応を介して変換されて非修飾型に戻る。多くの場合、プロドラッグ型は不活性であるか、または企図される化合物の親の非プロドラッグ型よりも実質的に活性が低い。特定の態様では、1 つのリボース上のヒドロキシルがプロドラッグ脱離基を含んでなる (化合物 1 3、2 6 および 3 9)。その他の態様では、プロドラッグ型は、リン酸基および / またはチオリン酸基の一方または両方の誘導体化を含む (化合物 3 ~ 1 2、1 6 ~ 2 5 および 2 9 ~ 3 8)。プロドラッグは、薬物の物理化学的、生物薬剤的、および薬物動態的特性を改変することができる。プロドラッグ開発の理由は一般に、親薬物に関連する不十分な水溶解度、化学的不安定性、低い経口バイオアベイラビリティ、血液脳関門透過の欠如、および高い初回通過代謝である。好適なプロドラッグ部分は、例えば、"Prodrugs and Targeted Delivery," J. Rautico, Ed., John Wiley & Sons, 2011 に記載されている。本明細書に特に関連するリン酸基のプロドラッグは、Topics of Current Chemistry, (2015) V360, 115-160 において Wiemer, A.J., and Wiemer, D.F. "Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier" により記載されている。

20

【 0 1 5 7 】

本発明の好ましい環状プリンジヌクレオチドは、プロドラッグジ - リン酸 C D N (例えば、図 1 の化合物 9、1 0、1 1 および 1 2 ; 図 2 の化合物 2 2、2 3、2 4 および 2 5 ; 図 3 の化合物 3 5、3 6、3 7 および 3 8 および図 4 の化合物 4 0、4 1 および 4 2)、非プロドラッグモノチオリン酸塩 (monothiophosphates) (例えば、図 1 ~ 3 の化合物 2、1 5 および 2 8) および非プロドラッグジチオリン酸塩 (dithiophosphates) (例えば、図 1 ~ 3 の化合物 1、1 4 および 2 7) およびプロドラッグ型のノ - チオリン酸塩 (例えば、図 1 ~ 3 の化合物 7、8、2 0、2 1、3 3 および 3 4) およびジ - チオリン酸塩 (例えば、図 1 ~ 3 の化合物 3 ~ 6、1 6 ~ 1 9、および 2 9 ~ 3 2) を含む。

30

【 0 1 5 8 】

定義

本明細書で使用する場合、「本発明の化合物」は、式 (I) の化合物およびそれらの塩の総ての溶媒和物、複合体、多形体、放射性標識誘導體、互変異性体、立体異性体および光学異性体を含む。

40

【 0 1 5 9 】

本明細書で使用する場合、本発明の特定の化合物は、図の表示に従って数字で表される。例えば、化合物 2 は図 1 で下に「2」と記載された化合物であり、化合物 2 7 は図 3 で下に「2 7」と記載された化合物である。さらに、「a」および「b」などの記載は、それぞれ異性体 1 および異性体 2 などに相当する。例えば、「化合物 2 a」は化合物 2 の異性体 1 であり、「化合物 2 7 b」は化合物 2 7 の異性体 2 である。

【 0 1 6 0 】

50

そうではないことが定義されない限り、「異性体」または「ジアステレオマー」の表記は、明示された化合物が明示された条件下で分離カラムから溶出される順序を示す。LCMSで保持時間の短い化合物は「異性体1」または「ジアステレオマー1」と表記され、LCMSで保持時間の長い明示された化合物は「異性体2」または「ジアステレオマー2」と表記されるなどである。

【0161】

本明細書で使用する場合、用語「有効量」は、例えば研究者または臨床家により求められる組織、系、動物またはヒトの生物学的または医学的応答を惹起する薬物または医薬の量を意味する。さらに、用語「治療上有効な量」は、そのような量を受容しなかった相応の対象に比べて、疾患、障害もしくは副作用の改善された治療、治癒、予防、もしくは緩和、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらすいずれの量も意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増進するために有効な量も含む。

10

【0162】

用語「予防」は、防止を含み、疾患の治癒または治療よりもむしろ防止することである手段または手順を意味する。防止は、疾患の獲得または進行のリスクを軽減し、疾患の発症の前に疾患原因因子に曝された可能性のある対象または疾患素因のある対象において疾患の少なくとも1つの臨床症状を発症させないことを意味する。

【0163】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益/リスク比に見合って、過度な毒性、刺激作用、またはその他の問題もしくは合併症無く、ヒトおよび動物の組織との接触に使用するのに好適な化合物、材料、組成物、および剤形を意味する。

20

【0164】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な賦形剤」には、本発明の化合物がともに投与される総ての希釈剤、担体、結合剤、流動促進剤および医薬製剤のその他の成分が含まれる。

【0165】

「アルキル」は、明示された数の「員原子」を有する炭化水素鎖を意味する。例えば、 $C_1 - C_6$ アルキルは、1～6個の員原子を有するアルキル基を意味する。例えば、 $C_{12} - C_{18}$ アルキルは、12～18個の員原子を有するアルキル基を意味する。例えば、 $C_1 - C_{20}$ アルキルは、1～20個の員原子を有するアルキル基を意味する。アルキル基は、飽和、不飽和、直鎖または分岐型であり得る。代表的な分岐型アルキル基は、1つ、2つまたは3つの分岐を有する。例示的アルキルとして、メチル、エチル、エチレン、プロピル(n-プロピルおよびイソプロピル)、ブテン、ブチル(n-ブチル、イソブチル、およびt-ブチル)、ペンチルおよびヘキシルが挙げられる。

30

【0166】

「シクロアルキル」は、そうではないことが定義されない限り、3～7個の炭素原子を有する飽和または不飽和非芳香族炭化水素環系を意味する。シクロアルキル基は、単環式または二環式環系である、例えば、 $C_3 - C_7$ シクロアルキルは、3～7個の員原子を有するシクロアルキル基を意味する。シクロアルキルの例としては、本明細書で使用する場合、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、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびスピロヘプタンが挙げられる。

40

【0167】

「アリール」は、芳香族炭化水素環を意味する。アリール基は、合計5～14個の環員原子を有し、少なくとも1つの環系が芳香族であり、かつ、その環系の各環が3～7個の員原子を含む単環式、二環式、および三環系、例えば、フェニル、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンおよびビフェニルである。好適には、アリールはフェニルである。

【0168】

「ヘテロアリール」は、1～7個の炭素原子を含有し、かつ、1～4個のヘテロ原子を

50

含有する単環式芳香族 4 ~ 8 員環を意味する（ただし、炭素原子の数が 3 である場合、芳香環は少なくとも 2 個のヘテロ原子を含有する）。2 個以上のヘテロ原子を含有するヘテロアール基は、異なるヘテロ原子を含み得る。例示的ヘテロアールとしては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、フラザニル、チエニル、トリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、t e t r アジニルが挙げられる。

【 0 1 6 9 】

「ヘテロシクロアルキル」は、4 ~ 12 個の員原子を含有し、そのうち 1 ~ 11 個が炭素原子であって、1 ~ 6 個がヘテロ原子である、飽和または不飽和非芳香環を意味する。2 個以上のヘテロ原子を含有するヘテロシクロアルキル基は、異なるヘテロ原子を含み得る。ヘテロシクロアルキル基は、単環式環系、または 3 ~ 6 個の員原子を有するアール環ともしくはヘテロアール環と縮合した単環式環である。例示的ヘテロシクロアルキルとしては、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、ピラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサタニル、チアゾリジニル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チアモルホリニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - オキサチオラニル、1, 3 - オキサチアニル、1, 3 - ジチアニル、1, 3 オキサゾリジン - 2 - オン、ヘキサヒドロ - 1 H - アゼピン、4, 5, 6, 7, テトラヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - ピリジニルおよびアゼチジニルが挙げられる。

【 0 1 7 0 】

「ヘテロ原子」は、そうではないことが定義されない限り、窒素、硫黄または酸素原子を意味する。

【 0 1 7 1 】

組成物

療法において使用するために、本発明の化合物は未加工の化学物質として投与することが可能であるが、有効成分としての本発明の化合物を医薬組成物として提供することも可能である。このような組成物は製薬分野で周知の様式で製造することができ、少なくとも 1 つの有効化合物を含んでなる。よって、本発明はさらに、本発明の化合物と 1 種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。賦形剤は、その組成物の他の成分と適合し、かつ、そのレシピエントに有害でないという意味で許容可能でなければならない。本発明の別の面によれば、薬剤またはその薬学的に許容可能な塩を 1 種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とともに含む医薬組成物の製造のための方法も提供される。医薬組成物は、本明細書に記載の病態のいずれかを治療および/または予防するためのものであり得る。

【 0 1 7 2 】

一般に、本発明の化合物は、薬学的に有効な量で投与される。実際に投与される本化合物の量は、一般に、治療される病態、選択される投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、および応答、患者の症状の重篤度などを含む関連状況に照らして、医師により決定される。

【 0 1 7 3 】

医薬組成物は、単位用量あたりに所定量の有効成分を含有する単位剤形で提供され得る。用語「単位剤形」は、ヒト対象およびその他の哺乳動物にとって単位用量として好適な物理的に別個の単位を意味し、各単位は、所望の治療効果を生じるように計算された所定量の有効物質を好適な医薬用賦形剤、ビヒクルまたは担体とともに含有する。典型的な単位剤形には、液体組成物のプレフィルド計量済みアンプルもしくはシリンジ、または固体組成物の場合には丸剤、錠剤、もしくはカプセル剤などが含まれる。

【 0 1 7 4 】

好ましい単位用量組成物は、有効成分の一日用量もしくは部分用量、またはその適当な画分を含有するものである。従って、このような単位用量は 1 日 1 回または 2 回以上で投

10

20

30

40

50

与してもよい。このような医薬組成物は、製薬分野で周知のいずれの方法によって製造してもよい。

【0175】

医薬組成物は、例えば、経口（口内または舌下を含む）、直腸、吸入、鼻腔内、局所（口内、舌下または経皮を含む）、膺または注射（皮下、筋肉内、非経口、静脈内または皮内を含む）経路などのいずれの適当な経路による投与のためにも適合可能である。このような組成物は、例えば、有効成分を担体または賦形剤と会合させることによるなど、製薬分野で公知のいずれの方法によって製造してもよい。

【0176】

癌の治療には、上記投与経路の他、医薬組成物を腫瘍内または腫瘍周辺注射による投与のために適合させてもよい。単一の固形腫瘍へのまたはその近傍への直接的な本発明の化合物の腫瘍内または腫瘍周辺注射は、体中の癌細胞を攻撃、破壊して実質的に減らす、場合によっては罹患対象から腫瘍を恒久的に排除することができる免疫応答を惹起すると予想される。遠位の腫瘍を死滅させるためのこの様式における免疫系の活性化は、アプスコパル効果として一般に知られており、動物において複数の治療法で実証されている (van der Jeught, et al., Oncotarget, 2015, 6(3), 1359-1381)。局部または腫瘍内または腫瘍周辺投与のさらなる利点は、はるかに低用量で等価の有効性を達成でき、従って、はるかに高い全身用量で見られ得る有害事象を最小化または排除できるということである (Marabelle, A., et al., Clinical Cancer Research, 2014, 20(7), p1747-1756)。

【0177】

経口投与に適合された医薬組成物は、カプセル剤または錠剤；散剤または顆粒剤；水溶液または非水溶液中の溶液または懸濁液；可食フォームまたはホイップ；または水中油型液体エマルジョンまたは油中水型液体エマルジョンなどの個別単位として提供してもよい。

【0178】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態での経口投与の場合、有効薬物成分は、エタノール、グリセロール、および水などの経口、非毒性の薬学的に許容可能な不活性賦形剤と組み合わせることができる。散剤は、化合物を好適な微小サイズにし、同様に調製された、可食炭水化物、例えば、デンプンまたはマンニトールなどの医薬用賦形剤と混合することにより製造される。香味剤、保存剤、分散剤および着色剤もまた存在してよい。

【0179】

カプセル剤は、上記のように粉末混合物を調製し、成形されたゼラチン剤皮に充填することにより作製される。コロイドシリカ、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは固体ポリエチレングリコールなどの流動促進剤および滑沢剤を含む賦形剤は、充填操作前に粉末混合物に添加することができる。寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどの崩壊剤または可溶化剤もまた、カプセル剤が摂取された際に薬剤のアベイラビリティを改善するために添加することができる。

【0180】

さらに、所望によりまたは必要であれば、好適な結合剤、流動促進剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、崩壊剤および着色剤を含む賦形剤も前記混合物に配合することができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、グルコースまたは - ラクトースなどの天然糖類、トウモロコシ甘味剤、天然および合成ガム（例えば、アラビアガム、トラガカントガムまたはアルギン酸ナトリウム）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、およびワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される滑沢剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、および塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されるものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、およびキサンタンガムが含まれる。錠剤は、例えば、粉末混合物を調製するか、造粒またはスラッグ形成を行い、滑沢剤および崩壊剤を加え、打錠することにより調剤される。粉末混合物は、適宜粉剤した化合物を上記のような希釈剤または基剤と混合し、場合により、カルボキシメチルセルロ

10

20

30

40

50

ース、アルギン酸塩(aliginat)、ゼラチンもしくはポリビニルピロリドンなどの結合剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級塩などの吸収促進剤、および/またはベントナイト、カオリンもしくはリン酸ニカルシウムなどの吸収剤と混合することにより調製される。粉末混合物は、シロップ、デンプンペースト、アラビアガム粘液またはセルロースまたはポリマー材料の溶液などの結合剤で湿らせ、スクリーンを通すことにより造粒することができる。造粒の代わりに、粉末混合物を打錠機にかけ、その結果、形成の不完全なスラッグが崩壊して顆粒を得ることができる。顆粒剤は、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油の添加の手段により、錠剤形成型への粘着を防ぐために滑沢化することができる。次に、滑沢化された混合物を打錠する。本発明の化合物はまた、流動性不活性担体と合わせ、造粒またはスラッグ形成工程を経ることなく、直接打錠することもできる。セラックのシーリングコート、糖またはポリマー材料のコーティングおよびワックスのポリッシュコーティングからなる透明または不透明の保護コーティングを施すことができる。単位用量の違いを識別するためにこれらのコーティングに色素を加えてもよい。

10

【0181】

溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤などの経口液は、所与の量が所定量の化合物を含有するように単位剤形で調製することができる。シロップ剤は化合物を適宜香味剤を添加した水溶液に溶かすことにより調製することができる。エリキシル剤は非毒性のアルコール系ビヒクルの使用により調製される。懸濁液は、化合物を非毒性ビヒクルに溶かすことにより調製することができる。エトキシ化イソステアリルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなどの可溶化剤および乳化剤、保存剤、ペパーミント油などの香味添加剤、または天然甘味剤もしくはサッカリンもしくはその他の人工甘味剤なども添加することができる。

20

【0182】

適当であれば、経口投与用の単位用量組成物は、マイクロカプセルに封入することができる。本組成物はまた、放出を延長または持続させるために、例えば、粒子状材料をポリマーもしくはワックスなどでコーティングするか、または粒子状材料をポリマーもしくはワックス中に包埋することにより調製することができる。

【0183】

本発明の化合物はまた、小単ラメラ小胞、大単ラメラ小胞および多重ラメラ小胞などのリポソーム送達系の形態で投与してもよい。リポソームは、コレステロール、ステアリンアミンまたはホスファチジルコリンなどの種々のリン脂質から形成することができる。本発明の化合物はまた、ナノ粒子送達ビヒクルの形態で投与してもよく、その組成物および調製方法は複数ある。ポリマーナノ粒子および適切な構成および大きさにされたリポソームは両方とも、癌の治療のため、特に、それらが腫瘍およびリンパ節に優先的に標的化される場合の本発明の化合物の送達のために特に有利である。これらの標的処方物にはいくつかの潜在的利点があり、これらは、本発明の化合物を分解から保護すること、作用部位で有効薬剤の量を増すこと、および過度の全身暴露の結果としての望まれない潜在的副作用を最小化することができる(Cai, Shuang et al., 2011 Advanced Drug Delivery Reviews, 2011, V63, p901-908)。CDN S T I N G アゴニストの処方におけるこのようなアプローチの潜在的有用性が、直接腫瘍に作用する処方物に関して(Nakumura, T. et al., Journal of Controlled Release, 2015, V216, p149-157)、また、アジュバントとしての使用について実証された(Hanson, M. et al., Journal of Clinical Investigation, 2015, V125(6), p2532-2546)。さらに、本発明の化合物に対して特に有用であり得るナノ粒子およびリポソーム処方物には複数の投与様式がある(腫瘍内、皮下、静脈内、腹腔内および筋肉内)。具体的には、天然CDN分子と同様に、本発明の分子は、宿主細胞内または宿主細胞上、例えば、抗原提示細胞内に存在するホスホジエステラーゼによる分解に感受性があり得る。本発明の化合物の効力はこのような分解により低下され、自然免疫の指標分子(例えば、IFN-β)の誘導発現量の低下をもたらす。ゆえに、この分解は、PBM CからのIFN-β放出(the release IFN-beta release from PBM Cs)により測定される効力の減弱または測定される抗原特異的免疫応答の規模により定義されるワク

30

40

50

チン効力の低下をもたらし得る。

【0184】

経皮投与用に適合された医薬組成物は、長時間レシピエントの表皮と緊密に接触して留まるように意図された個別のパッチとして提供され得る。

【0185】

局所投与用に適合された医薬組成物は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、散剤、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたはオイルとして処方され得る。

【0186】

眼またはその他の外部組織、例えば、口腔および皮膚の治療には、本組成物は好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏として処方される場合、有効成分はパラフィンまたは水混和性軟膏基剤とともに使用することができる。あるいは、有効成分は、水中油型クリーム基剤または油中水型基剤とともにクリームとして処方されてもよい。

10

【0187】

眼への局所投与用に適合された医薬組成物には点眼剤が含まれ、有効成分が好適な担体、特に水性溶媒に溶解または懸濁される。

【0188】

口腔内の局所投与用に適合された医薬組成物には、トローチ剤、香錠およびマウスウォッシュが含まれる。

【0189】

直腸投与用に適合された医薬組成物は、坐剤または浣腸として提供され得る。

20

【0190】

鼻腔または吸入投与用の剤形は、好都合には、エアゾール、溶液、懸濁液、滴剤、ゲルまたはドライパウダーとして処方され得る。

【0191】

鼻腔内投与用の組成物には、滴剤により、または与圧ポンプにより鼻腔に投与される水性組成物が含まれる。好適な組成物は、この目的のため、希釈剤または担体として水を含有する。肺または鼻腔への投与のための組成物は、1種類以上の賦形剤、例えば、1種類以上の懸濁化剤、1種類以上の保存剤、1種類以上の界面活性剤、1種類以上の等張化剤、1種類以上の補助溶媒を含有してよく、組成物のpHを制御するための成分、例えば、バッファー系を含み得る。さらに、本組成物は、酸化防止剤、例えば、メタ亜硫酸ナトリウム、および矯味剤などのその他の賦形剤も含有してよい。組成物はまた、霧化により鼻腔または気道のその他の領域に投与してもよい。

30

【0192】

鼻腔内組成物は、式(I)の化合物または(a)その薬学的に許容可能な塩が鼻腔(標的組織)の全領域に送達されることを可能とし、さらに、式(I)の化合物または(a)その薬学的に許容可能な塩が長時間、標的組織と接触して留まることを可能とする。鼻腔内組成物に好適な投与計画は、患者が鼻をかんだ後に鼻腔からゆっくり吸入するというものである。吸入中、組成物は一方の鼻孔に、他方の鼻孔を手で押さえながら投与される。次に、この手順を他方の鼻孔にも繰り返す。一般に、各鼻孔に1または2噴霧を毎日1回、2回または3回、理想的には1日1回投与する。1日1回投与に好適な鼻腔用組成物が特に注目される。

40

【0193】

懸濁化剤は、含まれる場合には、一般に、組成物の総量に対して0.1~5%(w/w)、例えば1.5%~2.4%(w/w)の量で存在する。薬学的に許容可能な懸濁化剤の例としては、限定されるものではないが、アピセル(商標)(微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ビーガム、トラガカントガム、ベントナイト、メチルセルロース、キサンタンガム、カーボポールおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0194】

50

肺または鼻腔への投与のための組成物は、1種類以上の賦形剤を含有してよく、1種類以上の保存剤の包含により微生物または真菌の汚染および増殖から保護され得る。薬学的に許容可能な抗菌剤または保存剤の例としては、限定されるものではないが、第四級アンモニウム化合物（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セトリミド、塩化セチルピリジニウム、塩化ラウルアルコニウムおよび塩化ミリスチルピコリニウム）、水銀剤（例えば、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀およびチメロサル）、アルコール剤（例えば、クロロブタノール、フェニルエチルアルコールおよびベンジルアルコール）、抗菌エステル（例えば、パラヒドロキシ安息香酸エステル）、エデト酸二ナトリウム（EDTA）などのキレート剤、ならびにクロルヘキシジン、クロロクレゾール、ソルビン酸およびその塩（例えば、ソルビン酸カリウム）およびポリミキシンなどのその他の抗菌薬が挙げられる。薬学的に許容可能な抗真菌剤または保存剤の例としては、限定されるものではないが、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸、プロピオン酸ナトリウム、メチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベンおよびブチルパラベンが挙げられる。保存剤は、含まれる場合には、組成物の総量に対して0.001~1%（w/w）、例えば、0.015%~0.5%（w/w）の量で存在してよい。

【0195】

組成物（例えば、少なくとも1種類の化合物が懸濁状態にある）は、組成物の水相中への薬剤粒子の溶解を促進する働きをする1種類以上の界面活性剤を含み得る。例えば、界面活性剤の使用量は混合中に発泡しない量である。薬学的に許容可能な界面活性剤の例としては、脂肪アルコール、エステルおよびエーテル、例えば、ポリオキシエチレン（20）モノオレイン酸ソルピタン（ポリソルベート80）、マクロゴールエーテル、およびポロキサマーが挙げられる。界面活性剤は、組成物の総量に対して約0.01~10%（w/w）、例えば0.01~0.75%（w/w）の間、例えば約0.5%（w/w）の量で存在してよい。

【0196】

1種類以上の等張化剤は、体液、例えば鼻水との等張化を達成して刺激レベルの低減を図るために含めることができる。薬学的に許容可能な等張化剤の例としては、限定されるものではないが、塩化ナトリウム、デキストロース、キシリトール、塩化カルシウム、グルコース、グリセリンおよびソルビトールが挙げられる。等張化剤は、存在する場合には、組成物の総量に対して0.1~10%（w/w）、例えば4.5~5.5%（w/w）、例えば約5.0%（w/w）の量で含まれ得る。

【0197】

本発明の組成物は、クエン酸ナトリウム、クエン酸、トロメタモール、リン酸二ナトリウムなどのリン酸塩（例えば、十二水和物、七水和物、二水和物および無水型）、またはリン酸ナトリウムおよびそれらの混合物といった好適な緩衝剤の添加により緩衝させてよい。

【0198】

緩衝剤は、存在する場合には、組成物の総量に対して0.1~5%（w/w）、例えば1~3%（w/w）の量で含まれ得る。

【0199】

矯味剤の例としては、スクラロース、スクロース、サッカリンまたはそれらの塩、フルクトース、デキストロース、グリセロール、コーンシロップ、アスパルテーム、アセスルファム-K、キシリトール、ソルビトール、エリトリトール、グリチルリチン酸アンモニウム、タウマチン、ネオテーム、マンニトール、メントール、ユーカリ油、樟脳、天然香味剤、人工香味剤、およびそれらの組合せが挙げられる。

【0200】

1種類以上の補助溶媒は、薬剤化合物および/またはその他の賦形剤の溶解性を助けるために含めることができる。薬学的に許容可能な補助溶媒の例としては、限定されるものではないが、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、エタノール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG300またはPEG

10

20

30

40

50

400)、およびメタノールが挙げられる。1つの態様では、補助溶媒はプロピレングリコールである。

【0201】

補助溶媒は、存在する場合には、組成物の総量に対して0.05～30% (w/w)、例えば1～25% (w/w)、例えば1～10% (w/w)の量で含まれ得る。

【0202】

吸入投与用の組成物には、与圧ポンプまたは吸入器、例えば、リザーバードライパウダー吸入器、単位用量ドライパウダー吸入器、前定量多用量ドライパウダー吸入器(pre-metered multi-dose dry powder inhaler)、鼻腔吸入器または与圧エアゾール吸入器、ネブライザーまたは通気器により気道に投与される水性、有機または水性/有機混合物、ドライパウダーまたは結晶性組成物が含まれる。好適な組成物は、このために希釈剤または担体として水を含有し、緩衝剤および張度調整剤などの従来の賦形剤が提供されてよい。水性組成物はまた、鼻腔および気道のその他の領域に霧化によって送達してもよい。このような組成物は、好適な液化噴射剤の使用を伴い、定量吸入器などの与圧パックから送達される水溶液または懸濁液またはエアゾールであり得る。

10

【0203】

鼻腔への(例えば、鼻炎の治療のため)または肺への局所投与のための組成物には、与圧エアゾール組成物および与圧ポンプにより鼻腔に送達される水性組成物が含まれる。与圧されず、鼻腔への局所投与に好適な組成物が特に着目される。好適な組成物は、このために希釈剤または担体として水を含有する。肺または鼻腔への投与のための水性組成物は、緩衝剤および張度調整剤などの従来の賦形剤が提供されてよい。水性組成物はまた、鼻腔に霧化によって送達してもよい。

20

【0204】

液体ディスペンサーは一般に鼻腔に液体の組成物を送達するために使用され得る。液体組成物は水性または非水性であり得るが、一般には水性である。このような液体ディスペンサーは、液体ディスペンサーのポンプ機構に使用者が加えた力がかかると定量の液体組成物がそこから分配されるディスペンシングノズルまたはディスペンシングオリフィスを備え得る。このような液体ディスペンサーには一般に、複数定量の液体組成物のリザーバが設けられ、それらの用量は一連のポンプ作動時に分配され得る。ディスペンシングノズルまたはオリフィスは、鼻腔内に液体組成物の噴霧分配のために使用者の鼻孔に挿入するために構成され得る。上述のタイプの液体ディスペンサーは、国際特許出願公開第WO2005/044354号(Glaxo Group Limited)に記載および例示されている。このディスペンサーは、液体組成物を含有するための容器に取り付けられた圧縮ポンプを有する液体排出デバイスを収容するハウジングを備えている。ハウジングは、少なくとも1つの、指で操作可能なサイドレバーを備え、このレバーは、ポンプに定量の組成物を加圧してハウジングの鼻腔ノズルからポンプシステムの外へ送り出させるため、カムの手段により容器をハウジング内の上方へ移動させるために、ハウジングの内部へ動かすことができる。1つの態様では、液体ディスペンサーは、WO2005/044354の図30～40に示される一般タイプのものである。

30

【0205】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含有する水性組成物はまた、国際特許出願公開第WO2007/138084号(Glaxo Group Limited)に開示されている、例えば、その図22～46に関して開示されている、または英国特許出願第GB0723418.0号(Glaxo Group Limited)に開示されている、例えば、その図7～32に関して開示されているポンプにより送達されてもよい。このポンプはGB0723418.0の図1～6に開示されているアクチュエーターにより作動させることができる。

40

【0206】

吸入による肺への局所送達のためのドライパウダー組成物は、例えば、吸入器または通気器で使用するための、例えばゼラチンのカプセルおよびカートリッジ、または例えばラ

50

ミネートアルミホイルのブリスター中に提供してもよい。粉末ブレンド組成物は一般に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および単糖類、二糖類または多糖累(例えば、ラクトースまたはデンプン)などの好適な粉末基剤(担体/希釈剤/賦形剤物質)の吸入のための粉末混合物を含有する。ドライパウダー組成物はまた、薬物および担体に加え、さらなる賦形剤(例えば、糖エステル、例えば、八酢酸セロピオース、ステアリン酸カルシウム、またはステアリン酸マグネシウムなどの三剤薬剤)を含んでもよい。

【0207】

1つの態様では、吸入投与に好適な組成物を、好適な吸入デバイス内に取り付けられた薬剤パック上に設けられた複数の密閉用量容器に組み込むことができる。これらの容器は一度に1つずつ裂開、剥離、またはそれ以外の方法で開放可能であり、ドライパウダー組成物のそれらの用量は、当技術分野で公知のように、吸入デバイスのマウスピースでの吸入により投与され得る。薬剤パックは、例えばディスク型または細長いストリップなどのいくつかの異なる形態を採ってよい。代表的な吸入デバイスは、GlaxoSmithKlineにより市販されているDISKHALER(商標)およびDISKUS(商標)デバイスである。

10

【0208】

ドライパウダー吸入組成物はまた、吸入デバイスのバルクリザーバーとして提供されてもよく、そしてデバイスには、リザーバーから吸入チャンネルへ一定量の組成物を定量するための定量機構が設けられ、吸入チャンネルでは、その定量がデバイスのマウスピースにおける患者の吸入により吸入され得る。このタイプの例示的市販デバイスは、TURBUHALER(商標)(AstraZeneca)、TWISTHALER(商標)(Schering)およびCLICKHALER(商標)(Innovata)である。

20

【0209】

吸入可能なドライパウダー組成物のためのさらなる送達方法は、定量の組成物がカプセル中に提供されるものであり(1カプセル当たり1用量)、それが次に一般に要求に応じて患者によって吸入デバイスに装填される。このデバイスは、デバイスマウスピースにおいて吸入した際にその用量が患者の肺に飛沫同伴され得るように、カプセルを裂開、貫通またはそれ以外の方法で開封するための手段を備えている。このようなデバイスの市販例としては、ROTAHALER(商標)(GlaxoSmithKline)およびHANDIHALER(商標)(Boehringer Ingelheim)が挙げられる。

30

【0210】

吸入に好適な与圧エアゾール組成物は懸濁液または溶液のいずれであってもよく、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および好適な噴射剤、例えば、フルオロ炭素または水素含有クロロフルオロ炭素またはそれらの混合物、特に、ヒドロフルオロアルカン、特に、1,1,1,2-テトラフルオロエタン、1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロ-n-プロパンまたはそれらの混合物を含有し得る。エアゾール組成物は、

当技術分野で周知の付加的組成物の賦形剤、例えば、界面活性剤、例えば、オレイン酸、レシチン、または例えばW094/21229およびW098/34596(商標)(Minnesota MiningおよびManufacturing Company)に記載されているようなオリゴ乳酸もしくはその誘導体、ならびに補助溶媒、例えば、エタノールを含有し得る。与圧組成物は一般に、バルブ(例えば、計量バルブ)で閉栓し、マウスピースとともに提供されるアクチュエーターに取り付けられた缶(例えば、アルミ缶)内に保持される。

40

【0211】

膣投与用に適合された医薬組成物は、膣坐剤、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー処方物として提供され得る。

【0212】

注射投与に適合された医薬組成物には、抗酸化剤、バッファー、静菌剤および組成物を意図するレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性無菌注射溶

50

液；ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性無菌懸濁液が含まれる。本組成物は、単位用量または多用量容器、例えば、密閉アンプルおよびバイアルで提供されてよく、使用直前に無菌液体担体、例えば、注射水を添加するだけのフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存してもよい。即時調合注射溶液および懸濁液は、無菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製可能である。

【0213】

上記で特に述べた成分に加え、組成物は、対象とする処方物のタイプを考慮して従来の当技術分野で慣例の他の薬剤を含んでもよいと理解されるべきであり、例えば、経口投与に好適なものは香味剤を含み得る。

【0214】

アンチセンスまたはRNA干渉分子は、それを必要とする哺乳動物に投与してよい。あるいは、それを含む構築物を投与してもよい。このような分子および構築物は、対象とするタンパク質、例えば、ヒストンデメチラーゼの発現と干渉させるため、従って、ヒストンの脱メチル化を改変するために使用することができる。一般に、送達は、当技術分野で公知の手段による。

【0215】

アンチセンスまたはRNA干渉分子は、*in vitro*で細胞に、または*in vivo*で例えば哺乳動物の腫瘍に送達できる。限定されるものではないが、静脈内、筋肉内、腹腔内、動脈内、手術中の局所送達、内視鏡的、皮下、および経口を含む送達のノード (Nodes of delivery) が使用できる。ベクターは、任意の特定の適用のために望ましい特性に関して選択され得る。ベクターはウイルスまたはプラスミドであり得る。この点でアデノウイルスベクターが有用である。阻害的ポリヌクレオチド分子の転写を制御するためには、組織特異的、細胞種特異的、またはそうでなければ調節可能プロモーターが使用可能である。リポソームまたはナノスフェアなどの非ウイルス担体もまた使用可能である。

【0216】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、ワクチン活性を調節するためのアジュバントとして使用するための組成物の生産を目的に処方してもよい。このような組成物は、限定されるものではないが、タンパク質、DNA、生菌もしくは死菌および/またはウイルスもしくはウイルス様粒子を含む抗体または抗体フラグメントまたは抗原成分を、限定されるものではないが、アルミニウム塩、油および水エマルション、熱ショックタンパク質、脂質A調製物および誘導体、糖脂質、その他のTLRアゴニスト（例えば、CpG DNAまたは類似の薬剤）、サイトカイン（例えば、GM-CSFまたはIL-12または類似の薬剤）を含む、アジュバント活性を有する1以上の成分とともに含有し得る。

【0217】

薬剤の治療上有効な量は、例えば、対象の年齢および体重、治療を必要とする厳密な病態およびその重篤度、処方物の性質、ならびに投与経路を含むいくつかの因子によって異なり、最終的には主治医または獣医の裁量にある。特に、被治療対象は哺乳動物、特にヒトである。

【0218】

本薬剤は一日用量で投与され得る。この量は1日当たり単回用量で、またはより通常には、総一日用量が同じとなるように1日当たり複数回（例えば、2回、3回、4回、5回または6回）の分割用量で与えてよい。

【0219】

好適には、本発明に従って投与される本発明の化合物の量は、1日当たり0.01mg~1g（遊離型または塩を形成していない化合物として計算）から選択される量である。

【0220】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、単独でまたはその他の治療薬と組み合わせて使用可能である。式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩およびその他の薬学的に活性な薬剤は一緒にまたは個別に投与してよく、個別に投与さ

10

20

30

40

50

れる場合、投与は、別個または合剤の医薬組成物で、都合のよい任意の経路により、同時にまたは任意の順序で逐次に行ってもよい。

【0221】

所望の複合的治療効果を達成するために、式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩およびその他の薬学的に活性な薬剤の量ならびに投与の適切な時機が選択される。本発明の化合物およびさらなる治療薬は、両方の化合物を含む単一の医薬組成物での同時投与により併用可能である。あるいは、この組合せは、それぞれこれらの化合物のうち一方を含む別個の医薬組成物で逐次様式で個別に投与してもよく、例えば、まず本発明の化合物を、次に他を投与し、また、その逆である。このような逐次投与は、時間的に接近していてもよく(例えば、同時)、または時間的に離れていてもよい。さらに、これらの化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば、一方の化合物を局所投与し、他の化合物を経口投与してもよい。

10

【0222】

本組合せは組合せキットとして提供してもよい。用語「組合せキット」または「パーツキット」は、本明細書で使用する場合、本発明による組合せを投与するために使用される1または複数の医薬組成物を意味する。両化合物が同時に投与される場合、その組合せキットは、両化合物を錠剤などの単一の医薬組成物または別個の医薬組成物中に含有し得る。化合物が同時に投与されない場合、その組合せキットは、各化合物を、単一の包装内の別個の医薬組成物中に、または別個の包装内内の別個の医薬組成物中に含有する。

【0223】

この組合せキットはまた、用量および投与説明書などの説明書により提供することもできる。このような用量および投与説明書は、例えば薬品ラベルにより医師に提供される種類のものであり得、またはそれらは患者への説明書などの医師により提供される種類のものであり得る。

20

【0224】

本組合せが、まず一方が、次に他方が投与される、またはその逆である逐次様式で個別の投与される場合、このような逐次投与は、時間的に接近していてもよく、または時間的に離れていてもよい。例えば、最初の薬剤の投与の数分~数十分後の他の薬剤の投与、および最初の薬剤の投与の数時間~数日後の他の薬剤の投与が含まれ、この時間差は限定されるものではなく、例えば、一方の薬剤を1日1回投与し、他方の薬剤を1日2もしくは3回投与してもよく、または一方の薬剤を1週間に1回投与し、他方の薬剤を1日1回投与してもよいなどである。

30

【0225】

適当であれば、他の治療成分は、治療成分の活性および/または安定性および/または物理的特性、例えば、溶解度を最適化するために、塩の形態で、例えば、アルカリ金属塩もしくはアミン塩として、または酸付加塩として、またはプロドラッグとして、またはエステル、例えば、低級アルキルエステルとして、または溶媒和物、例えば、水和物として使用され得ることが当業者には自明であろう。また、適当であれば、治療成分は光学的に純粋な形態で使用され得ることも自明であろう。

【0226】

同じ組成物中に混合される場合、2つの化合物は安定で、互いに、また組成物の他の成分と適合しなければならず、投与向けに処方され得ることが認識されるであろう。個別に処方される場合、それらは任意の好都合の組成物で好都合には、このような化合物に関して当技術分野で知られているような様式で提供され得る。

40

【0227】

式(I)の化合物が同じ疾患、病態または障害に対して活性のある第2の治療薬と併用される場合、各化合物の用量は、その化合物が単独で使用される場合とは異なり得る。適当な用量は当業者により容易に認識される。

【0228】

1つの態様では、本発明の方法および使用における哺乳動物はヒトである。

50

【0229】

本発明はまた、0.5～1,000mgの式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と0.5～1,000mgの薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0230】

本発明の化合物は、STINGの調節が有益である疾患において有用である。これには、炎症、アレルギー性および自己免疫疾患、感染性疾患、癌および前癌症候群が含まれる。

【0231】

免疫応答の調節因子として、式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩はまた、STINGの調節が有益である疾患の治療におけるアジュバントとしても、単独または組合せで有用であり得る。

10

【0232】

1つの面において、前記疾患または病態は、炎症、アレルギーおよび自己免疫性障害である。関連の自己免疫疾患としては、限定されるものではないが、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythmatosus)、乾癬、インスリン依存性真性糖尿病(IDDM)、皮膚筋炎、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、AIDS、およびシェーグレン症候群(SS)が含まれる。

【0233】

炎症は、外傷に対する一群の血管、細胞および神経応答である。炎症は単球、好中球および顆粒球などの炎症細胞の組織への移行と特徴付けることができる。これは通常、内皮バリア機能の低下および組織の浮腫に関連する。炎症は急性または慢性のいずれかとして分類することができる。急性炎症は、有害な刺激に対する身体の初期応答であり、血液から損傷組織への血漿および白血球の移行の増大により達成される。生化学的イベントのカスケードは、局所の血管系、免疫系、および損傷組織内の種々の細胞を巻き込んだ炎症性応答を伝播し、成熟させる。慢性炎症として知られる長期の炎症は、炎症部位に存在する細胞の種類の前向きの変化(shift)をもたらす、炎症プロセスからの組織の同時的な破壊と治癒を特徴とする。

20

【0234】

感染に対する免疫応答または外傷に対する急性応答の一部として起こる場合には、炎症は有益であり得、通常は自己制限的である。しかしながら、炎症は様々な条件下で有害となることがある。これには、重大な器官損傷および死をもたらす得る、病原体に対する応答における過大な炎症の発生(例えば、敗血症の状況)が含まれる。さらに、慢性炎症は一般に有害であり、多くの慢性疾患の原因となり、組織に重大かつ不可逆的な損傷を生じる。このような状況では、免疫応答は多くの場合、自己組織に対して向けられるが(自己免疫)、外来物に対する慢性応答は自己組織に対するバイスタンダー損傷ももたらす得る。

30

【0235】

従って、抗炎症療法の目的は、この炎症を軽減し、存在する場合には自己免疫を阻害し、かつ生理学的プロセスまたは治癒および組織修復の進行を可能とすることである。

40

【0236】

本薬剤は、筋骨格炎症、血管炎症、神経系炎症、消化系炎症、眼の炎症、生殖系の炎症、および以下に例示されるようなその他の炎症を含む、身体の任意の組織および器官を治療するために使用可能である。

【0237】

筋骨格炎症は、筋骨格系の任意の炎症病態、特に、手、手首、肘、肩、顎、脊柱、首、腰、膝、足首、および足の関節を含む骨格関節に影響を及ぼす病態、ならびに腱などの筋肉を骨と接続する組織に影響を及ぼす病態を意味する。本発明の化合物で治療可能な筋骨格炎症の例としては、関節炎(例えば、骨関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、強直性脊椎炎、急性および慢性感染性関節炎、痛風および偽痛風関連関節炎、ならびに若年性特

50

発性関節炎を含む)、腱炎、滑膜炎、腱滑膜炎、滑液包炎、結合組織炎(線維筋痛症)、上顎炎、筋炎、および骨炎(例えば、パジェット病、恥骨骨炎、および膿疱性線維性骨炎を含む)が挙げられる。

【0238】

眼の炎症は、眼瞼を含む眼の任意の構造の炎症を意味する。本発明の化合物で治療可能な眼の炎症の例としては、眼瞼炎、眼瞼皮膚弛緩症、結膜炎、涙腺炎、角膜炎、乾性角結膜炎(ドライアイ)、強膜炎、睫毛乱生、およびブドウ膜炎が挙げられる。

【0239】

本発明の化合物で治療可能な神経系の炎症の例としては、脳炎、ギラン-バレー症候群、髄膜炎、神経性筋緊張病、睡眠発作、多発性硬化症、骨髄炎および統合失調症が挙げられる。

10

【0240】

本発明の化合物で治療可能な血管またはリンパ系の炎症の例としては、関節硬化症、関節炎、静脈炎、血管炎、およびリンパ管炎が挙げられる。

【0241】

本発明の化合物で治療可能な消化系の炎症病態の例としては、胆管炎、胆嚢炎、腸炎、全腸炎、胃炎、胃腸炎、炎症性腸疾患(例えば、クローン病および潰瘍性大腸炎)、回腸炎、および直腸炎が挙げられる。

【0242】

本発明の化合物で治療可能な生殖系の炎症病態の例としては、子宮頸炎、絨毛羊膜炎、子宮内膜炎、副睾丸炎、膣炎、卵巣炎、睾丸炎、卵管炎、卵管卵巣嚢腫、尿道炎、膣炎、外陰炎、および外陰部痛が挙げられる。

20

【0243】

本薬剤は、炎症性要素を有する自己免疫性病態を治療するために使用可能である。このような病態としては、急性散在性全身性脱毛症、ベーチェット病、シャーガス病、慢性疲労症候群、自律神経障害、脳脊髄炎、強直性脊椎炎、再生不良性貧血、汗腺膿瘍、自己免疫性肝炎、自己免疫性卵巣炎、セリアック病、クローン病、1型真性糖尿病、巨細胞性動脈炎、グッドパスチャー症候群、グレープス病、ギラン-バレー症候群、橋本病、ヘノッホ-シェーンライン紫斑病、川崎病、紅斑性狼瘡、顕微鏡的大腸炎、顕微鏡的多発動脈炎、混合性結合組織病、多発性硬化症、重症筋無力症、オプソクローヌス・ミオクローヌス症候群、視神経炎、オード甲状腺炎(ord's thyroiditis)、天疱瘡、結節性多発性動脈炎、多発性筋痛、関節リウマチ、ライター症候群、シェーグレン症候群、側頭動脈炎、ウェグナー肉芽腫、温式自己免疫性溶血性貧血、間質性膀胱炎、ライム病、斑状強皮症、乾癬、サルコイドーシス、硬皮症、潰瘍性大腸炎、および白斑が挙げられる。

30

【0244】

本薬剤は、炎症性要素を有するT細胞媒介性過敏性疾患を治療するために使用可能である。このような病態としては、接触性過敏症、接触性皮膚炎(ツタウルシによるものを含む)、蕁麻疹、皮膚アレルギー、呼吸器系アレルギー(枯草熱、アレルギー性鼻炎)およびグルテン過敏性腸症(セリアック病)が挙げられる。

【0245】

本薬剤で治療可能な他の炎症性病態には、例えば、虫垂炎、皮膚炎、皮膚筋炎、心内膜炎、結合組織炎、歯肉炎、舌炎、肝炎、汗腺嚢腫、虹彩炎、喉頭炎、乳腺炎、心筋炎、腎炎、耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎(pericarditis)、腹膜炎(peritonitis)、咽頭炎、胸膜炎、肺炎、前立腺炎(prostatitis)、腎盂腎炎、および口内炎(stomatitis)、移植拒絶(腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓(例えば、膵島細胞)、骨髄、角膜、小腸などの器官、皮膚アログラフト、皮膚ホモグラフト、皮膚異種移植片、および心臓弁異種移植片、血清病、および移植片対宿主病)、急性膵炎、慢性膵炎、急性呼吸窮迫症候群、セザリー症候群(Sexary's syndrome)、先天性副腎過形成(congenital adrenal hyperplasia)、非化膿性甲状腺炎、癌関連の高カルシウム血症、天疱瘡、水疱性疱疹状皮膚炎、重度多形性紅斑、剥脱性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、季節性または通年性アレルギー性鼻炎、気管支喘息、接

40

50

触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、薬物過敏反応、アレルギー性結膜炎、角膜炎、眼部帯状疱疹、虹彩炎および虹彩毛様体炎(oiridocyclitis)、脈絡網膜炎、視神経炎、症候性サルコイドーシス、劇症または散在性肺結核化学療法、成人特発性血小板減少性紫斑病、成人続発性血小板減少症、先天性(自己免疫性)溶血性貧血、成人白血病およびリンパ腫、小児急性白血病、限局性腸炎、自己免疫性血管炎、多発性硬化症、慢性閉塞性肺疾患、固形臓器移植拒絶、敗血症が含まれる。好ましい治療として、移植拒絶、関節リウマチ、乾癬性関節炎、多発性硬化症、1型糖尿病、喘息、炎症性腸疾患、全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosis)、乾癬、慢性肺疾患、および炎症随伴感染性病態(例えば、敗血症)の治療が含まれる。

【0246】

本発明のさらなる面では、炎症、アレルギーおよび自己免疫疾患を治療するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0247】

さらなる面において、治療を必要とするヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、炎症、アレルギーおよび自己免疫疾患を治療する方法が提供される。

【0248】

さらなる面では、炎症、アレルギーおよび自己免疫疾患の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0249】

1つの面において、治療される疾患は喘息である。

【0250】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、アレルギー性疾患、炎症性疾患、自己免疫疾患の予防または治療において有用であり得る1種類以上の他の薬剤、例えば、抗原免疫療法、抗ヒスタミン薬、ステロイド、NSAID、気管支拡張薬(例えば、2アゴニスト、アドレナリン作動性アゴニスト、抗コリン作用薬、テオフィリン)、メトトレキサート、ロイコトリエン調節因子および類似の薬剤;抗IgE、抗TNF、抗IL-5、抗IL-6、抗IL-12、抗IL-1および類似の薬剤などのモノクローナル抗体療法;受容体療法、例えば、エタネルセプト(entanercept)および類似の薬剤;抗原非特異的免疫療法(例えば、インターフェロンまたはその他のサイトカイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体調節因子、サイトカインアゴニストまたはアンタゴニスト、TLRアゴニストおよび類似の薬剤)と併用可能である。

【0251】

さらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0252】

さらなる面では、療法において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0253】

さらなる面では、アレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患を治療するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1つのさらなる治療薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0254】

さらなる面では、アレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1つのさらなる治療薬とを含んでなる組合せの使用が提供される。

10

20

30

40

50

【0255】

さらなる面では、治療を必要とするヒトに式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる治療上有効な量の組合せを投与することを含んでなる、アレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患を治療する方法が提供される。

【0256】

さらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とアレルギー性疾患、炎症または自己免疫疾患の治療において有用な少なくとも1種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せならびに1種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0257】

1つの面において、このような組合せで治療される疾患は喘息である。

【0258】

1つの面において、治療される疾患または病態は癌である。

【0259】

式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩もしくは溶媒和物が潜在的に有益な抗腫瘍効果を持ち得る癌疾患の例としては、限定されるものではないが、肺、骨、膵臓、皮膚、頭部、頸部、子宮、卵巣、胃、結腸、乳房、食道、小腸、腸、内分泌系、甲状腺、副甲状腺、副腎、尿道、前立腺、陰茎、精巣、尿管、膀胱、腎臓または肝臓の癌；直腸癌；肛門領域の癌；卵管、子宮内膜、子宮頸、膣、外陰、腎盂、腎細胞の癌腫；軟組織の肉腫；粘液腫；横紋筋腫；線維腫；脂肪腫；奇形腫；胆管癌；肝芽細胞腫；血管肉腫；血管腫；肝細胞腫；線維肉腫；軟骨肉腫；骨髄腫；慢性または急性白血病；リンパ球性リンパ腫；原発性CNSリンパ腫；CNSの新生物；脊髄軸腫瘍；扁平上皮癌；滑膜肉腫；悪性胸腔中皮腫；脳幹膠腫；下垂体腺腫；気管支腺腫；軟骨性過誤腫；中皮腫；ホジキン病または上記癌の1以上の組合せが挙げられる。

【0260】

好適には、本発明は、脳腫瘍（神経膠腫）、膠芽腫、星状細胞腫、多形性膠芽腫、パナヤン-ゾナナ症候群、カウデン病、レルミット-デュクロス疾患、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、脳室上衣細胞腫、髓芽細胞腫、頭頸部癌、腎臓癌、肝臓癌、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、腺癌、腺管癌、腺扁平上皮癌、腺傍細胞癌、グルカゴノーマ、インスリノーマ、前立腺癌、肉腫、骨肉腫、骨の巨細胞腫瘍、甲状腺癌、リンパ芽球性T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性好中球性白血、急性リンパ芽球性T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞白血病、マンテル細胞白血病、多発性骨髄腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽腫、膀胱癌、尿路上皮癌、外陰癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、腎臓癌、中皮腫、食道癌、唾液腺癌、肝細胞癌、胃癌、鼻咽頭癌、頬粘膜癌、口腔癌、GIST（消化管間質腫瘍）および精巣癌からなる群から選択される癌を治療する、またはその重篤度を低減するための方法に関する。

【0261】

好適には、本発明は、ヒトを含む哺乳動物において前癌症候群を治療する、またはその重篤度を低減する方法に関し、前記前癌症候群は、子宮頸上皮内新生物、意義不明単クローン性ガンマグロブリン血症(MGUS)、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、子宮頸病巣、皮膚母斑(skin nevi)（前黒色腫(pre-melanoma)）、前立腺上皮内(管内)新生物(PIN)、非浸潤性乳管癌(DCIS)、結腸ポリープおよび重症肝炎または肝硬変から選択される。

【0262】

本発明の化合物はまた、必要とする患者、特にヒトにおいて、任意の所与の抗原に対して生じた免疫応答を向上させ、かつ/または反応原性/毒性を軽減するためのアジュバン

10

20

30

40

50

トとしても使用可能である。従って、本発明の化合物は、例えば、保護のレベルもしくは持続時間を増し、かつ/または抗原用量の低減を可能とすることにより、免疫応答を改善、特に増強するためにワクチン組成物と併用することができる。

【0263】

式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、ウイルス感染の予防または治療において有用な1以上のワクチンまたは免疫原性抗原と併用することができる。このようなワクチンまたは免疫原性抗原には、限定されるものではないが、病原体由来タンパク質または粒子、例えば、免疫原性物質として一般に使用される、弱毒ウイルス、ウイルス粒子、およびウイルスタンパク質が含まれる。ウイルスおよびウイルス抗原の例としては、限定されるものではないが、ポリオウイルス、シオロナウイルス科(Coronaviridae) 10
 およびコロナウイルス、ライノウイルス(総てのサブタイプ)、アデノウイルス(総てのサブタイプ)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヒト乳頭腫ウイルス(総てのサブタイプを含む)、狂犬病ウイルス、ヒトT細胞リンパ球向性ウイルス(総てのサブタイプ)、風疹ウイルス、流行性耳下腺炎ウイルス、A型コクサッキーウイルス(総てのサブタイプ)、B型コクサッキーウイルス(総てのサブタイプ)、ヒトエンテロウイルス、ヘルペスウイルス{サイトメガロウイルス、エプスタイン-バーウイルス、ヒトヘルペスウイルス(総てのサブタイプ)、単純ヘルペスウイルス、水痘帯状疱疹ウイルスを含む}、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)(総てのサブタイプ)、AIDS、エプスタイン-バーウイルス、レオウイルス(総てのサブタイプ)、フィロウイルス{マールブルグウイルス 20
 およびエボラウイルス(総ての系統)を含む}、アレナウイルス{リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス、ラッサ熱ウイルス、フニンウイルス、およびマチュポウイルスを含む}、アルボウイルス{西ナイルウイルス、デング熱ウイルス(総ての血清型)、ジカウイルス、コロラドダニ熱ウイルス、シンドビスウイルス、トガウイルス科、フラビウイルス科、ブニヤウイルス科、レオウイルス科、ラプトウイルス科を含む}、オルトミクソウイルス科、ポックスウイルス{オルソポックスウイルス(バリオラウイルス、サルポックスウイルス、ワクシニアウイルス、牛痘ウイルス)、ヤタポックスウイルス(タナポックスウイルス、ヤバサル腫瘍ウイルス)、パラポックスウイルス、モラスキポックスウイルスを含む}、黄熱、ハンタウイルス{ハンター、ソウル、ドブラバ、シンノンブレ、プーマラ、およびドブラバ様サーレマー、ヒトパラインフルエンザウイルスおよびインフルエンザウイルス(総てのタイプ)、H1N1 インフルエンザおよびブタインフルエンザウイルス 30
 を含む}、呼吸器合胞体ウイルス(総ての亜群)、ロタウイルス{A~E型ヒトロタウイルス、ウシロタウイルス、アカゲザルロタウイルスを含む}、ポリオーマウイルス{シミアンウイルス40、JCウイルス、BKウイルスを含む}、コルティウイルス、アイアウイルス、カリシウイルス、およびパルボウイルス科{デペンドウイルス、パルボウイルスおよびエリスロウイルスを含む}が挙げられる。

【0264】

本発明の化合物はまた、関節炎(関節リウマチ)および再狭窄を含む血管増殖性障害を含む新生血管形成および/または血管透過性に関連する障害; 肝硬変およびアテローム性動脈硬化症を含む線維性疾患; 糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管障害症候群、増殖性網膜症、臓器移植拒絶および糸球体症を含むメサンギウム細胞増殖性障害; および乾癬、真性糖尿病、慢性創傷治癒、炎症および神経変性疾患を含む代謝障害の領域における細胞増殖を特徴とする、哺乳動物を侵す1以上の疾患の治療において有用であり得る。 40

【0265】

本発明のさらなる面では、HIV、HBV、HCV、インフルエンザ、皮膚疣贅、多発性硬化症、アレルギー性炎症からなる群から選択される病状(disease state)の治療において、またアジュバントとして使用するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【0266】

Zhijian Chen - Regulation and function of the cGAS–STING pathway of cytosolic DNA sensing – Nature Immunology (2016), 17, 1142-1149.

Seng-Ryong Woo - STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Mediates Innate Immune Recognition of Immunogenic Tumors (2014), 41, 830-842.

Jenny P.-Y. Ting - NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses – Cell Host and Microbe (2016), 19, 515-528.

Zhijian Chen - Pivotal Roles of cGAS-cGAMP Signaling in Antiviral Defense and Immune Adjuvant Effects - Science (2013), 341, 1390-1394.

Nuchsupha Sunthamala - E2 Proteins of High Risk Human Papillomaviruses Down-Modulate STING and IFN- κ Transcription in Keratinocytes – PLoS (2014), 9, 1-11.

Guo, H., *et al.* (2016). NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferon Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses. *Cell host & microbe* **19**, 515-528.

Gao, D., *et al.* (2013). Cyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science* **341**, 903-906.

Guo, F., *et al.* (2015). Sting agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **59**, 1273-1281.

Dansako, H., *et al.* (2016). The cyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. *FEBS J* **283**, 144-156. 10

Chang, J., *et al.* (2015). Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: Current status and potential for a cure. *Antiviral Research* **121**, 152-159.

Li, X.D., *et al.* (2013). Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science* **341**, 1390-1394.

Carroll, E.C., *et al.* (2016). The Vaccine Adjuvant Chitosan Promotes Cellular Immunity via DNA Sensor cGAS-STING-Dependent Induction of Type I Interferons. *Immunity* **44**, 597-608. 20

Wang, J., *et al.* (2016). Natural STING Agonist as an "Ideal" Adjuvant for Cutaneous Vaccination. *J Invest Dermatol* **136**, 2183-2191.

Holm, C.K., *et al.* (2016). Influenza A virus targets a cGAS-independent STING pathway that controls enveloped RNA viruses. *Nat Commun* **7**, 10680.

Shirey, K.A., *et al.* (2011). The anti-tumor agent, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), induces IFN-beta-mediated antiviral activity in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol* **89**, 351-357. 30

Nitta, S., *et al.* (2013). Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology* **57**, 46-58.

Sunthamala, N., *et al.* (2014). E2 proteins of high risk human papillomaviruses down-modulate STING and IFN-kappa transcription in keratinocytes. *PLoS One* **9**, e91473.

Lau, L., *et al.* (2015). DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. *Science* **350**, 568-571.

Kidd, P. (2003). Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* **8**, 223-246. 40

Huang, L., *et al.* (2013). Cutting edge: DNA sensing via the STING adaptor in myeloid dendritic cells induces potent tolerogenic responses. *J Immunol* **191**, 3509-3513.

Lemos, H., *et al.* (2014). Activation of the STING adaptor attenuates experimental autoimmune encephalitis. *J Immunol* **192**, 5571-5578.

【 0 2 6 7 】

本発明のさらなる面では、癌および/または前癌症候群を治療するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 2 6 8 】

さらなる面では、治療を必要とするヒトに治療上有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、癌を治療する方法が提供される。

【0269】

さらなる面では、癌および/または前癌症候群の治療のための薬剤の製造における式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0270】

1つの態様では、本発明の化合物は、癌治療の他の治療方法と併用可能である。特に、抗新生物療法では、その他の化学療法薬、ホルモン、抗体薬剤ならびに上述のもの以外の手術および/または放射線治療との併用療法が想定される。

【0271】

1つの態様では、さらなる抗癌療法は、手術および/または放射線療法である。

【0272】

1つの態様では、さらなる抗癌療法は、少なくとも1種類の付加的抗新生物薬である。

【0273】

さらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0274】

さらなる面では、療法において使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0275】

さらなる面では、癌および/または前癌症候群を治療するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる組合せが提供される。

【0276】

さらなる面では、癌および/または前癌症候群の治療のための薬剤の製造における、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる組合せの使用が提供される。

【0277】

さらなる面では、治療を必要とするヒトに式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる治療上有効な量の組合せを投与することを含んでなる、癌を治療する方法が提供される。

【0278】

さらなる面では、式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも1種類のさらなる治療薬、特に、少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる組合せと、1種類以上の薬学的に許容可能な担体、希釈剤および賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

【0279】

治療される感受性腫瘍に対して活性を有するいずれの抗新生物薬も本組合せにおいて使用可能である。典型的な抗新生物薬としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドなどの微小管阻害剤；白金錯体；ナイトロジェンマスタード、オキシアザホスホリン、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、およびトリアゼンなどのアルキル化剤；アントラサイクリン、アクチノマイシンおよびプレオマイシンなどの抗生物質薬；エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼII阻害剤；プリンおよびピリミジン類似体ならびに葉酸拮抗化合物などの代謝拮抗物質；カンプトテシンなどのトポイソメラーゼI阻害剤；ホルモンおよびホルモン類似体；シグナル伝達経路阻害剤；非受容体型チロシン血管新生阻害剤；免疫治療薬；アポトーシス促進薬；細胞周期シグナル伝達阻害剤；免疫腫瘍学的薬剤および免疫刺激剤が含まれる。

【0280】

微小管阻害剤または有糸分裂阻害剤：

微小管阻害剤または有糸分裂阻害剤は、細胞周期のM期、すなわち有糸分裂期の間

10

20

30

40

50

瘍細胞の微小管に対して活性である細胞周期特異的薬剤である。微小管阻害剤の例としては、限定されるものではないが、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドが挙げられる。

【0281】

ジテルペノイドは、天然源に由来し、細胞周期のG₂/M期に作用する細胞周期特異的抗癌剤である。ジテルペノイドは、微小管の α -チューブリンサブユニットと結合することによりこのタンパク質を安定化させると考えられている。その後タンパク質の分解が阻害され、有糸分裂が停止し、細胞死をたどると思われる。ジテルペノイドの例としては、限定されるものではないが、パクリタキセルおよびその類似体であるドセタキセルが挙げられる。

10

【0282】

パクリタキセル、5,20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサ-ヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4,10-ジアセテート2-ベンゾエートの(2R,3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンとの13-エステルは、タイハイヨウイチイ(*Taxus brevifolia*)から単離された天然ジテルペン生成物であり、注射液タキソール(TAXOL)(商標)として市販されている。パクリタキセルは、テルペンのタキサンファミリーのメンバーである。パクリタキセルは、米国における難治性卵巣癌の治療における臨床使用(Markman et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 64:583, 1991; McGuire et al., *Ann. Intern. Med.*, 111:273, 1989)および乳癌の治療(Holmes et al., *J. Nat. Cancer Inst.*, 83:1797, 1991)に承認されている。パクリタキセルは、皮膚における新生物(Einzig et al., *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 20:46)および頭頸部癌(Forastiere et al., *Semin. Oncol.*, 20:56, 1990)の治療のための潜在的候補である。またこの化合物は、多発性嚢胞腎疾患(Woo et al., *Nature*, 368:750, 1994)、肺癌、およびマラリアの治療にも可能性を示している。パクリタキセルで患者を治療すると、閾値濃度(50 nM)を超える投与期間に関連して(Kearns, C.M. et al., *Seminars in Oncology*, 3(6) p.16-23, 1995)、骨髄抑制が起こる(複数の細胞系譜、Ignoff, R.J. et al., *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998)。

20

【0283】

ドセタキセル、(2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステルの5,20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサヒドロキシタクス-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエートとの13-エステルの三水和物は、注射液としてタキソテル(TAXOTERE)(商標)として市販されている。ドセタキセルは、乳癌の治療に指示される。ドセタキセルは、ヨーロッパイイチイの針葉から抽出した天然の前駆物質10-デアセチル-バッカチンIIIを使用して製造された、パクリタキセル(前項参照)の半合成誘導体である。

30

【0284】

ピンカアルカロイドは、ニチニチソウ由来の細胞周期特異的抗新生物薬である。ピンカアルカロイドは、チューブリンと特異的に結合することによって細胞周期のM期(有糸分裂)に作用する。その結果、結合されたチューブリン分子は、重合して微小管になることができない。有糸分裂は中期で停止し、細胞死をたどると考えられている。ピンカアルカロイドの例としては、限定されるものではないが、ピンブラスチン、ピンクリスチン、およびピノレルピンが挙げられる。

40

【0285】

ピンブラスチン、硫酸ピンカロイコブラスチンは、注射液としてベルバン(VELBAN)(商標)として市販されている。ピンブラスチンは、種々の固形腫瘍の第二選択療法として指示される可能性があるが、精巣癌、ならびにホジキン病、リンパ球性および組織球性リンパ腫を含む種々のリンパ腫の治療に主として指示される。骨髄抑制がピンブラスチンの用量制限副作用である。

【0286】

ピンクリスチン、ピンカロイコブラスチンの22-オキソ-硫酸塩は、注射液としてオ

50

ンコピン(ONCOVIN)(商標)として市販されている。ピンクリスチンは、急性白血病の治療に指示されており、ホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫の治療計画の中でも使用されている。脱毛および神経学的作用がピンクリスチンの最も一般的な副作用であり、程度は低い、骨髄抑制および胃腸粘膜炎作用が生じる。

【0287】

酒石酸ピノレルビンの注射液(ナベルピン(NAVELBINE)(商標))として市販されているピノレルビン、3',4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルピンカロイコブラスチン[R-(R*,R*)-2,3-ジヒドロキシブタン二酸(1:2)(塩)]は、半合成ピンカアルカロイドである。ピノレルビンは、単剤として、またはシスプラチンなどの他の化学療法薬と組み合わせて、種々の固形腫瘍、特に、非小細胞肺癌、進行性乳癌、およびホルモン不応性前立腺癌の治療に指示される。骨髄抑制がピノレルビンの最も一般的な用量制限副作用である。

10

【0288】

白金錯体：

白金配位錯体は、非細胞周期特異的抗癌剤であり、DNAと相互作用する。白金錯体は、腫瘍細胞に侵入し、アクア化を受け、DNAとの鎖内架橋および鎖間架橋を形成し、腫瘍に対して有害な生物学的作用を引き起こす。白金配位錯体の例としては、限定されるものではないが、オキサリプラチン、シスプラチンおよびカルボプラチンが挙げられる。

【0289】

シスプラチン、シス-ジアンミンジクロロ白金は、注射液としてプラチノール(PLATINOL)(商標)として市販されている。シスプラチンは、主として転移性の精巣癌および卵巣癌ならびに進行性膀胱癌の治療に指示される。

20

【0290】

カルボプラチン、ジアンミン[1,1-シクロブタン-ジカルボキシレート(2-)-O,O']白金は、注射液としてパラプラチン(PARAPLATIN)(商標)として市販されている。カルボプラチンは、主として進行性卵巣癌の第一選択および第二選択治療に指示される。

【0291】

アルキル化剤：

アルキル化剤は、非細胞周期特異的抗癌剤(non-phase anti-cancer specific agents)であり、かつ、強力な求電子試薬である。一般に、アルキル化剤は、アルキル化によって、リン酸基、アミノ基、スルフヒドリル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、およびイミダゾール基などのDNA分子の求核部分を介してDNAと共有結合を形成する。このようなアルキル化によって核酸機能が破壊され細胞死に至る。アルキル化剤の例としては、限定されるものではないが、シクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード；ブスルファンなどのスルホン酸アルキル；カルムスチンなどのニトロ尿素；ならびにダカルバジンなどのトリアゼンが挙げられる。

30

【0292】

シクロホスファミド、2-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]テトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注射液または錠剤としてシトキサン(CYTOXAN)(商標)として市販されている。シクロホスファミドは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病の治療に指示される。

40

【0293】

メルファラン、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]-L-フェニルアラニンは、注射液または錠剤としてアルケラン(ALKERAN)(商標)として市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫および切除不能な卵巣上皮癌の待機的治療に指示される。骨髄抑制がメルファランの最も一般的な用量制限副作用である。

【0294】

クロラムブシル、4-[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ベンゼンブタン酸は、ロイ

50

ケラン(LEUKERAN) (商標) 錠剤として市販されている。クロラムブシルは、慢性リンパ性白血病、ならびにリンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、およびホジキン病などの悪性リンパ腫の待機的治療に指示される。

【0295】

ブスルファン、ジメタンスルホン酸 1, 4 - ブタンジオールは、マイレラン(MYLERAN) (商標) 錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の待機的治療に指示される。

【0296】

カルムスチン、1, 3 - [ビス(2 - クロロエチル) - 1 - ニトロソ]尿素は、BiCNU (商標) として凍結乾燥物質の単一バイアルとして市販されている。カルムスチンは、脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫用に、単剤として、または他の薬剤と組み合わせて、待機的治療に指示される。

【0297】

ダカルバジン、5 - (3, 3 - ジメチル - 1 - トリアゼノ) - イミダゾール - 4 - カルボキサミドは、材料の単一バイアルとしてDTIC - Dome (商標) として市販されている。ダカルバジンは、転移性悪性黒色腫の治療、および他の薬剤と組み合わせてホジキン病の第二選択治療に指示される。

【0298】

抗生物質系抗新生物薬：

抗生物質系抗新生物薬は、非細胞周期特異的薬剤であり、DNA と結合するかまたは DNA にインターカレートする。一般に、このような作用によって安定な DNA 複合体かまたは鎖の切断が生じ、それにより核酸の通常機能が乱れ、細胞死に至る。抗生物質系抗新生物薬の例としては、限定されるものではないが、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン；ダウノルピシンおよびドキソルピシンなどのアントロサイクリン；ならびにプレオマイシンが挙げられる。

【0299】

ダクチノマイシンは、アクチノマイシン D としても知られ、注射液の形態でコスメゲン(COSMEGEN) (商標) として市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の治療に指示される。

【0300】

ダウノルピシン、(8S - シス -) - 8 - アセチル - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - L - リクソ - ヘキソピラノシル) オキシ] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6, 8, 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5, 12 ナфтаセンジオン塩酸塩は、リポソーム注射形態としてダウノキソーム(DAUNOXOME) (商標) として、または注射液としてセルピジン(CERUBIDINE) (商標) として市販されている。ダウノルピシンは、急性非リンパ球性白血病および進行性 HIV 関連カポジ肉腫の治療における寛解導入に指示される。

【0301】

ドキソルピシン、(8S, 10S) - 10 - [(3 - アミノ - 2, 3, 6 - トリデオキシ - L - リクソ - ヘキソピラノシル) オキシ] - 8 - グリコロイル, 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6, 8, 11 - トリヒドロキシ - 1 - メトキシ - 5, 12 ナфтаセンジオン塩酸塩は、注射可能な形態としてルベックス(RUBEX) (商標) またはアドリアマイシン R D F (ADRIAMYCIN RDF) (商標) として市販されている。ドキソルピシンは、主として急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の治療に指示されるが、いくつかの固形腫瘍およびリンパ腫の治療における有用成分でもある。

【0302】

プレオマイシン、ストレプトミセス・ヴェルチシルス(*Streptomyces verticillus*) の株から単離された細胞傷害性グリコペプチド系抗生物質の混合物は、ブレノキサネ(BLENOXANE) (商標) として市販されている。プレオマイシンは、単剤として、または他の薬剤と組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫、および精巣癌の待機的治療に指示される。

10

20

30

40

50

【0303】

トポイソメラーゼII阻害剤：

トポイソメラーゼII阻害剤としては、限定されるものではないが、エピポドフィロトキシシンが挙げられる。

【0304】

エピポドフィロトキシシンは、マンドレイク植物由来の細胞周期特異的抗新生物薬である。エピポドフィロトキシシンは、一般に、トポイソメラーゼIIとDNAとの三元複合体を形成してDNA鎖の切断を引き起こすことによって、細胞周期のS期およびG₂期において細胞に影響を及ぼす。この鎖切断が蓄積し、細胞死をたどる。エピポドフィロトキシシンの例としては、限定されるものではないが、エトポシドおよびテニポシドが挙げられる。

10

【0305】

エトポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシシン9[4,6-0-(R)-エチリデン-D-グルコピラノシド]は、注射液またはカプセル剤としてベプシド(VePES ID)(商標)として市販されており、一般にVP-16として知られている。エトポシドは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、精巣癌および非小細胞肺癌の治療に指示される。

【0306】

テニポシド、4'-デメチル-エピポドフィロトキシシン9[4,6-0-(R)-テニリデン-D-グルコピラノシド]は、注射液としてブモン(VUMON)(商標)として市販されており、一般にVM-26として知られている。テニポシドは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、小児における急性白血病の治療に指示される。

20

【0307】

代謝拮抗性抗新生物薬：

代謝拮抗性抗新生物薬は、DNA合成を阻害すること、またはプリンもしくはピリミジン塩基の合成を阻害し、それによりDNA合成を制限することによって細胞周期のS期(DNA合成)に作用する、細胞周期特異的抗新生物薬である。その結果、S期は進行せず、細胞死をたどる。代謝拮抗性抗新生物薬の例としては、限定されるものではないが、フルオロウラシル、メトトレキサート、シタラビン、メカプトプリン(mecaptopurine)、チオグアニン、およびゲムシタピンが挙げられる。

【0308】

5-フルオロウラシル、5-フルオロ-2,4-(1H,3H)ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルを投与すると、チミジル酸合成が阻害され、またRNAおよびDNAの両方に組み込まれる。その結果は一般に細胞死である。5-フルオロウラシルは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、乳癌、結腸癌、直腸癌、胃癌、および膵癌の治療に指示される。他のフルオロピリミジン類似体としては、5-フルオロデオキシウリジン(フロクスウリジン)および5-フルオロデオキシウリジン-リン酸が挙げられる。

30

【0309】

シタラビン、4-アミノ-1-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジンは、シトサル-U(CYTOSAR-U)(商標)として市販されており、一般にAra-Cとして知られている。シタラビンは、成長中のDNA鎖へのシタラビンの末端組み込みによってDNA鎖の伸長を阻害することにより、S期で細胞期特異性を示すと考えられている。シタラビンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、急性白血病の治療に指示される。他のシチジン類似体としては、5-アザシチジンおよび2',2'-ジフルオロデオキシシチジン(ゲムシタピン)が挙げられる。

40

【0310】

メルカプトプリン、1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、プリンツール(PURINETHOL)(商標)として市販されている。メルカプトプリンは、現時点でまだ特定されていないメカニズムによってDNA合成を阻害することにより、S期で細胞期特異性を示す。メルカプトプリンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、

50

急性白血病の治療に指示される。有用なメルカプトプリン類似体はアザチオプリンである。

【0311】

チオグアニン、2 - アミノ - 1 , 7 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - チオンは、タブロイド (TABLOID) (商標) として市販されている。チオグアニンは、現時点でまだ特定されていないメカニズムによって DNA 合成を阻害することにより、S 期で細胞期特異性を示す。チオグアニンは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、急性白血病の治療に指示される。他のプリン類似体としては、ペントスタチン、エリスロヒドロキシニルアデニン、リン酸フルダラビン、およびクラドリピンが挙げられる。

【0312】

ゲムシタピン、2' - デオキシ - 2' , 2' - ジフルオロシチジン - 塩酸塩 (- 異性体) は、ジェムザール (GEMZAR) (商標) として市販されている。ゲムシタピンは、S 期にて、また G1 / S 境界を通る細胞の進行を遮断することによって、細胞期特異性を示す。ゲムシタピンは、シスプラチンと組み合わせて局所進行性非小細胞肺癌の治療に指示され、また単独で局所進行性膵癌の治療に指示される。

【0313】

メトトレキサート、N - [4 [[(2 , 4 - ジアミノ - 6 - プテリジニル) メチル] メチルアミノ] ベンゾイル] - L - グルタミン酸は、メトトレキサートナトリウムとして市販されている。メトトレキサートは、プリンヌクレオチドおよびチミジル酸の合成に必要とされるジヒドロ葉酸レダクターゼの阻害を介して、DNA の合成、修復、および / または複製を阻害することによって、特に S 期に細胞周期作用を示す。メトトレキサートは、単剤として、または他の化学療法薬と組み合わせて、絨毛癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、ならびに乳癌、頭部癌、頸部癌、卵巣癌、および膀胱癌の治療に指示される。

【0314】

トポイソメラーゼ I 阻害剤 :

カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体を含むカンプトテシン類は、トポイソメラーゼ I 阻害剤として入手可能または開発中である。カンプトテシン細胞傷害活性は、そのトポイソメラーゼ I 阻害活性に関連すると考えられている。カンプトテシンの例としては、限定されるものではないが、イリノテカン、トポテカン、および下記の 7 - (4 - メチルピペラジノ - メチレン) - 10 , 11 - エチレンジオキシ - 20 - カンプトテシンの種々の光学形態が挙げられる。

【0315】

イリノテカン HCl、(4 S) - 4 , 11 - ジエチル - 4 - ヒドロキシ - 9 - [(4 - ピペリジノピペリジノ) カルボニルオキシ] - 1 H - ピラノ [3' , 4' , 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 3 , 14 (4 H , 12 H) - ジオン塩酸塩は、注射液カンプトサル (CAMPTOSAR) (商標) として市販されている。イリノテカンは、その活性代謝物 SN - 38 とともにトポイソメラーゼ I - DNA 複合体と結合する、カンプトテシンの誘導体である。細胞傷害性は、トポイソメラーゼ I : DNA : イリノテカンまたは SN - 38 の三元複合体と複製酵素との相互作用により引き起こされる回復不能な二本鎖切断の結果として生じると考えられている。イリノテカンは、結腸または直腸の転移性癌の治療に指示される。

【0316】

トポテカン HCl、(S) - 10 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - エチル - 4 , 9 - ジヒドロキシ - 1 H - ピラノ [3' , 4' , 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 3 , 14 - (4 H , 12 H) - ジオン塩酸塩は、注射液ハイカムチン (HYCAMTIN) (商標) として市販されている。トポテカンは、トポイソメラーゼ I - DNA 複合体と結合して、DNA 分子のねじれ歪みに応答してトポイソメラーゼ I により引き起こされる一本鎖切断の再連結を妨げるカンプトテシンの誘導体である。トポテカンは、転移性の卵巣癌および小細胞肺癌の第二選択治療に指示される。

【0317】

10

20

30

40

50

ホルモンおよびホルモン類似体：

ホルモンおよびホルモン類似体は、ホルモンと癌の増殖および/または増殖の欠如との間に関係がある癌を治療するために有用な化合物である。癌治療に有用なホルモンおよびホルモン類似体の例としては、限定されるものではないが、小児の悪性リンパ腫および急性白血病の治療において有用なプレドニゾンおよびプレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド；副腎皮質癌およびエストロゲン受容体を含むホルモン依存性乳癌の治療において有用な、アミノグルテチミドおよびその他のアロマターゼ阻害剤、例えば、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、およびエキセメスタン；ホルモン依存性乳癌および子宮内膜癌の治療において有用な酢酸メゲストロールなどのプロゲクチン；前立腺癌および良性前立腺肥大の治療において有用なエストロゲン、エストロゲン、および抗エストロゲン作用薬、例えば、フルベストラント、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロンおよび5 α -レダクターゼ、例えば、フィナステリドおよびデュタステライド；ホルモン依存性乳癌およびその他の感受性癌の治療において有用なタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェンなどの抗エストロゲン作用薬、ならびに米国特許第5,681,835号、同第5,877,219号、および同第6,207,716号に記載されているものなどの選択的エストロゲン受容体調節薬(SERMS)；ならびに前立腺癌の治療のために黄体形成ホルモン(LH)および/または卵胞刺激ホルモン(FSH)の放出を刺激するゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)およびその類似体、例えば、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、例えば、酢酸ゴセレリンおよびルプロリドが挙げられる。

10

20

【0318】

シグナル伝達経路阻害剤：

シグナル伝達経路阻害剤は、細胞内変化を引き起こす化学プロセスを遮断または阻害する阻害剤である。本明細書で使用する場合、この変化は細胞増殖または分化である。本発明において有用なシグナル伝達阻害剤としては、限定されるものではないが、受容体チロシンキナーゼ、非受容体型チロシンキナーゼ、SH2/SH3ドメイン遮断剤、セリン/トレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ、ミオイノシトールシグナル伝達およびRas癌遺伝子の阻害剤が含まれる。

【0319】

いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞増殖の調節に関与する種々のタンパク質の特定のチロシル残基のリン酸化を触媒する。このようなタンパク質チロシンキナーゼは、大きく受容体または非受容体型キナーゼとして分類することができる。

30

【0320】

受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼドメインを有する膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは細胞増殖の調節に関与し、一般に、増殖因子受容体と呼ばれる。これらのキナーゼの多くの不適当なまたは制御を欠いた活性化、すなわち、例えば、過剰発現または突然変異による異常なキナーゼ増殖因子受容体活性は、制御を欠いた細胞増殖をもたらすことが示されている。よって、このようなキナーゼの異常な活性は悪性組織増殖に関連付けられている。結果として、このようなキナーゼの阻害剤は癌治療法を提供することができる。増殖因子受容体には、例えば、上皮細胞増殖因子受容体(EGFR)、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)、免疫グロブリン様および上皮細胞増殖因子相同性ドメインを有するチロシンキナーゼ(tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domains)(TIE-2)、インスリン増殖因子-I(IGFI)受容体、マクロファージコロニー刺激因子(cfs)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体、Trk受容体(TrkA、TrkB、およびTrkC)、エフリン(eph)受容体、およびRET癌原遺伝子が挙げられる。増殖受容体のいくつかの阻害剤が開発下であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤およびアンチセンスオリゴヌクレオチドが含まれる。増殖因子受容体および増殖因子受容体機能を阻害

40

50

する薬剤は、例えば、Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818 ; Shawver et al *DDT Vol 2, No. 2 February 1997* ; およびLofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Workman, Paul and Kerr, David編, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【 0 3 2 1 】

増殖因子受容体キナーゼでないチロシンキナーゼは、非受容体型チロシンキナーゼである。抗癌薬の標的または潜在的標的となる、本発明において有用な非受容体型チロシンキナーゼには、c S r c、L c k、F y n、Y e s、J a k、c A b l、F A K (接着斑キナーゼ)、ブルトン型チロシンキナーゼ、およびB c r - A b lが含まれる。このような非受容体型キナーゼおよび非受容体型チロシンキナーゼ機能を阻害する薬剤は、Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465-80; およびBolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404に記載されている。

10

【 0 3 2 2 】

S H 2 / S H 3 ドメイン遮断剤は、P I 3 - K p 8 5 サブユニット、S r c ファミリーキナーゼ、アダプター分子 (S h c、C r k、N c k、G r b 2) およびR a s - G A Pをはじめとする、様々な酵素またはアダプタータンパク質においてS H 2 またはS H 3 ドメイン結合を混乱させる薬剤である。抗癌薬の標的としてのS H 2 / S H 3 ドメインは、Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32に記載されている。

20

【 0 3 2 3 】

セリン/トレオニンキナーゼの阻害剤、例えば、M A P キナーゼカスケード遮断剤、これには、R a f キナーゼ (r a f k)、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ (Mitogen or Extracellular Regulated Kinase) (M E K)、および細胞外調節キナーゼ (E R K) の遮断剤 ; およびP K C (、 、 、 μ、 、) の遮断剤を含むタンパク質キナーゼCファミリーメンバー遮断剤が含まれる。I k B キナーゼファミリー (I K K a、I K K b)、P K B ファミリーキナーゼ、a k t キナーゼファミリーメンバー、およびT G F 受容体キナーゼ。このようなセリン/トレオニンキナーゼおよびそれらの阻害剤は、Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64 ; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27 , Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; 米国特許第6,268,391号; およびMartinez-lacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000) , 88(1), 44-52に記載されている。

30

【 0 3 2 4 】

P I 3 - キナーゼ、A T M、D N A - P K、およびKの遮断剤を含むホスファチジルイノシトール(Phosphotidyl inositol) - 3 キナーゼファミリーメンバーの阻害剤もまた本発明において有用である。このようなキナーゼは、Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *Oncogene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545に記載されている。

40

【 0 3 2 5 】

また、ホスホリパーゼC遮断剤およびミオイノシトール類似体などのミオイノシトールシグナル伝達阻害剤も本発明において有用である。このようなシグナル阻害剤は、Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, Paul Workman and David Kerr編, CRC press 1994, Londonに記載されている。

【 0 3 2 6 】

50

シグナル伝達経路阻害剤の別の群は、R a s 癌遺伝子の阻害剤である。このような阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル - ゲラニルトランスフェラーゼ、およびC A A Xプロテアーゼの阻害剤、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイムおよび免疫療法が含まれる。このような阻害剤は、野生型突然変異r a sを含有する細胞においてr a s活性化を遮断し、それにより抗増殖薬として作用することが示されている。R a s 癌遺伝子阻害は、Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Mat ar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99-102;およびBioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30で考察されている。

【 0 3 2 7 】

前述のように、受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体アンタゴニストもまたシグナル伝達阻害剤として働き得る。この群のシグナル伝達経路阻害剤には、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用が含まれる。例えば、I m c l o n e C 2 2 5 E G F R特異的抗体 (Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286参照) ハーセプチン (商標) e r b B 2 抗体 (Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:er bB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183参照) ; および2 C B V E G F R 2 特異的抗体 (Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124参照) 。

【 0 3 2 8 】

抗血管新生薬：

(i) 非受容体型M E K 血管新生阻害剤をはじめとする抗血管新生薬も有用であり得る。例えば、血管内皮細胞(vascular endothelial)増殖因子の効果を阻害するもの(例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ [アバスタチン (商標)]、およびその他の機構によって働く化合物(例えば、リノミド、インテグリン v 3 機能の阻害剤、エンドスタチンおよびアンギオスタチン)などの抗血管新生薬。

【 0 3 2 9 】

免疫治療薬：

免疫治療医計画に使用される薬剤もまた、式 (I) の化合物との組合せにおいて有用であり得る。例えば患者の腫瘍細胞の免疫原性を高めるためのe x - v i v o およびi n - v i v o アプローチを含む免疫療法アプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインによるトランスフェクション、T細胞アネルギーを低減するアプローチ、サイトカイントランスフェクト樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を使用するアプローチ、サイトカイントランスフェクト腫瘍細胞株を使用するアプローチおよび抗イディオタイプ抗体を使用するアプローチ。

【 0 3 3 0 】

アポトーシス促進薬：

アポトーシス促進計画で使用される薬剤(例えば、b c 1 - 2 アンチセンスオリゴヌクレオチド)も、本発明の組合せにおいて使用可能である。

【 0 3 3 1 】

細胞周期シグナル伝達阻害剤

細胞周期シグナル伝達阻害剤は、細胞周期の制御に關与する分子を阻害する。サイクリン依存性キナーゼ (C D K) と呼ばれるタンパク質キナーゼファミリーおよびそれらとサイクリンと呼ばれるタンパク質ファミリーとの相互作用が、真核細胞周期の進行を制御している。細胞周期の正常な進行には、種々のサイクリン / C D K 複合体の協調した活性化および不活化が不可欠である。細胞周期シグナル伝達のいくつかの阻害剤が開発下にある。例えば、C D K 2、C D K 4、およびC D K 6をはじめとするサイクリン依存性キナーゼおよびそれらの阻害剤の例は、例えば、Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2

10

20

30

40

50

000) 10(2):215-230に記載されている。

【0332】

1つの態様では、本発明の組合せは、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物と、微小管阻害剤、白金錯体、アルキル化剤、抗生物質薬、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモン類似体、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体型チロシンMEK血管新生阻害剤、免疫治療薬、アポトーシス促進薬、および細胞周期シグナル伝達阻害剤から選択される少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0333】

1つの態様では、本発明の組合せは、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物と、ジテルペノイドおよびピンカアルカロイドから選択される微小管阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

10

【0334】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、ジテルペノイドである。

【0335】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、ピンカアルカロイドである。

【0336】

1つの態様では、本発明の組合せは、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物と白金錯体である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

【0337】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、パクリタキセル、カルボプラチン、またはビノレルピンである。

20

【0338】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、カルボプラチンである。

【0339】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、ビノレルピンである。

【0340】

さらなる態様では、少なくとも1種類の抗新生物薬は、パクリタキセルである。

【0341】

1つの態様では、本発明の組合せは、式Iの化合物およびその塩または溶媒和物とシグナル伝達経路阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

30

【0342】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、増殖因子受容体キナーゼVEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFR、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、またはc-fmsの阻害剤である。

【0343】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、セリン/トレオニンキナーゼrafk、akt、またはPKC-の阻害剤である。

【0344】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、キナーゼのsrcファミリーから選択される非受容体チロシンキナーゼの阻害剤である。

40

【0345】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、c-srcの阻害剤である。

【0346】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼの阻害剤から選択されるRas癌遺伝子の阻害剤である。

【0347】

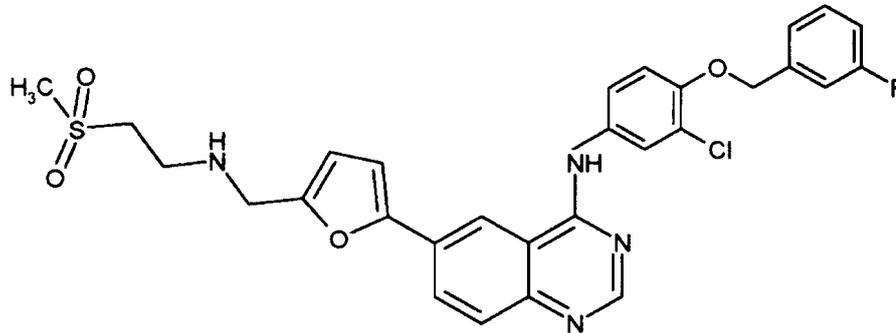
さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、PI3Kからなる群から選択されるセリン/トレオニンキナーゼの阻害剤である。

50

【0348】

さらなる態様では、シグナル伝達経路阻害剤は、二重EGFr/erbB2阻害剤、例えば、N- { 3 - クロロ - 4 - [(3 - フルオロベンジル) オキシ] フェニル } - 6 - [5 - ({ [2 - (メタンシルホニル) エチル] アミノ } メチル) - 2 - フリル] - 4 - キナゾリンアミン (以下の構造) である。

【化19】



10

【0349】

1つの態様では、本発明の組合せは、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物と細胞周期シグナル伝達阻害剤である少なくとも1種類の抗新生物薬とを含んでなる。

20

【0350】

さらなる態様では、細胞周期シグナル伝達阻害剤は、CDK2、CDK4またはCDK6の阻害剤である。

【0351】

免疫刺激剤：

本明細書で使用する場合、「免疫刺激剤」は、免疫系を刺激することができるいずれの薬剤も意味する。本明細書で使用する場合、免疫刺激剤には、限定されるものではないが、ワクチンアジュバント、例えば、Toll様受容体アゴニスト、T細胞チェックポイント遮断剤、例えば、PD-1およびCTLA4に対するmAb、ならびにT細胞チェックポイントアゴニスト、例えば、OX-40およびICOSに対するアゴニストmAbが含まれる。

30

【0352】

今般発明された式(I)の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらなる1または複数の有効成分(抗新生物薬)のさらなる例は、抗PD-L1薬である。

【0353】

抗PD-L1抗体およびそれらを作製する方法は、当技術分野で公知である。

【0354】

PD-L1に対するこのような抗体は、ポリクローナルまたはモノクローナル、および/または組換え型および/またはヒト化型であり得る。

【0355】

例示的PD-L1抗体は、

米国特許第8,217,149号；第12/633,339号；

米国特許第8,383,796号；第13/091,936号；

米国特許第8,552,154号；第13/120,406号；

米国特許出願公開第20110280877号；第13/068337号；

米国特許出願公開第20130309250号；第13/892671号；

WO2013019906；

WO2013079174；

国際出願第PCT/US10/58007号(2010年出願)の米国国内段階である米国特許出願第13/511,538号(2012年8月7日出願)；および

40

50

米国特許出願第 1 3 / 4 7 8 , 5 1 1 号 (2 0 1 2 年 5 月 2 3 日出願)
に開示されている。

【 0 3 5 6 】

P D - L 1 に対するさらなる例示的抗体 (C D 2 7 4 または B 7 - H 1 と呼ばれる)
および使用のための方法が、米国特許第 7 , 9 4 3 , 7 4 3 号 ; U S 2 0 1 3 0 0 3 4 5
5 9、W O 2 0 1 4 0 5 5 8 9 7、米国特許第 8 , 1 6 8 , 1 7 9 号 ; および米国特許第
7 , 5 9 5 , 0 4 8 号に開示されている。P D - L 1 抗体は、癌の治療のための免疫調節
薬として開発中である。

【 0 3 5 7 】

1 つの態様では、P D - L 1 に対する抗体は、米国特許第 8 , 2 1 7 , 1 4 9 号に開示
されている抗体である。別の態様では、抗 P D - L 1 抗体は、米国特許第 8 , 2 1 7 , 1
4 9 号に開示されている抗体の C D R を含んでなる。

10

【 0 3 5 8 】

別の態様では、P D - L 1 に対する抗体は、米国特許出願第 1 3 / 5 1 1 , 5 3 8 号に
開示されている抗体。別の態様では、抗 P D - L 1 抗体は、米国特許出願第 1 3 / 5 1 1
, 5 3 8 号に開示されている抗体の C D R を含んでなる。

【 0 3 5 9 】

別の態様では、P D - L 1 に対する抗体は、特許出願第 1 3 / 4 7 8 , 5 1 1 号に開示
されている抗体である。別の態様では、抗 P D - L 1 抗体は、米国特許出願第 1 3 / 4 7
8 , 5 1 1 号に開示されている抗体の C D R を含んでなる。

20

【 0 3 6 0 】

1 つの態様では、抗 P D - L 1 抗体は、B M S - 9 3 6 5 5 9 (M D X - 1 1 0 5) で
ある。別の態様では、抗 P D - L 1 抗体は、M P D L 3 2 8 0 A (R G 7 4 4 6) である
。別の態様では、抗 P D - L 1 抗体は、M E D I 4 7 3 6 である。

【 0 3 6 1 】

今般発明された式 (I) の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらなる
1 または複数の有効成分 (抗新生物薬) のさらなる例は、P D - 1 アンタゴニストである。

【 0 3 6 2 】

「 P D - 1 アンタゴニスト」は、癌細胞上で発現される P D - L 1 と免疫細胞 (T 細胞
、 B 細胞または N K T 細胞) 上で発現される P D - 1 との結合を遮断する、好ましくはまた、
癌細胞上で発現される P D - L 2 と免疫細胞により発現される P D - 1 との結合も遮断する
いずれの化学化合物または生体分子も意味する。P D - 1 およびそのリガンドの別
称または異名として、P D - 1 については、P D C D 1、P D 1、C D 2 7 9 および S L
E B 2 ; P D - L 1 については、P D C D 1 L 1、P D L 1、B 7 H 1、B 7 - 4、C D
2 7 4 および B 7 - H ; ならびに P D - L 2 については、P D C D 1 L 2、P D L 2、B
7 - D C、B t d c および C D 2 7 3 が含まれる。ヒト個体が治療される本発明の面または
態様のいずれの具体例でも、P D - 1 アンタゴニストは、ヒト P D - L 1 とヒト P D -
1 の結合を遮断し、好ましくは、ヒト P D - L 1 および P D - L 2 の両方のヒト P D - 1
への結合を遮断する。ヒト P D - 1 アミノ酸配列は、N C B I 遺伝子座番号 : N P _ 0 0
5 0 0 9 に見出すことができる。ヒト P D - L 1 および P D - L 2 アミノ酸配列は、それ
ぞれ N C B I 遺伝子座番号 N P _ 0 5 4 8 6 2 および N P _ 0 7 9 5 1 5 に見出すことができ
る。

30

40

【 0 3 6 3 】

本発明の面のいずれにおいても有用な P D - 1 アンタゴニストには、P D - 1 または P
D - L 1 と特異的に結合する、好ましくは、ヒモノクローナル抗体 (m A b)、またはその
抗原結合フラグメント P D - 1 またはヒト P D - L 1 と特異的に結合するが含まれる。
m A b は、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体であり得、ヒト定常領域を含み得る。
いくつかの態様では、ヒト定常領域は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 および I g G 4 定
常領域からなる群から選択され、好ましい態様では、ヒト定常領域は、I g G 1 または I

50

g G 4 定常領域である。いくつかの態様では、抗原結合フラグメントは、F a b、F a b' - S H、F (a b ') 2、s c F v および F v フラグメントからなる群から選択される。

【 0 3 6 4 】

ヒト P D - 1 と結合し、かつ、本発明の種々の面および態様において有用な m A b の例は、U S 7 4 8 8 8 0 2、U S 7 5 2 1 0 5 1、U S 8 0 0 8 4 4 9、U S 8 3 5 4 5 0 9、U S 8 1 6 8 7 5 7、W O 2 0 0 4 / 0 0 4 7 7 1、W O 2 0 0 4 / 0 7 2 2 8 6、W O 2 0 0 4 / 0 5 6 8 7 5、および U S 2 0 1 1 / 0 2 7 1 3 5 8 に記載されている。

【 0 3 6 5 】

本発明の面および態様のいずれにおいても P D - 1 アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒト P D - 1 m A b には、WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013) に記載の構造を有し、図 6 に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒト化 I g G 4 m A b である M K - 3 4 7 5 ; WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013) に記載の構造を有し、図 7 に示される重鎖および軽鎖アミノ酸配列を含んでなるヒト I g G 4 m A b であるニボルマブ ; W O 2 0 0 8 / 1 5 6 7 1 2 に記載のヒト化抗体 h 4 0 9 A 1 1、h 4 0 9 A 1 6 および h 4 0 9 A 1 7、ならびに M e d i m m u n e により開発されているところである A M P - 5 1 4 が含まれる。

【 0 3 6 6 】

本発明の面および態様のいずれにおいても有用な他の P D - 1 アンタゴニストには、P D - 1 と特異的に結合する、好ましくは、ヒト P D - 1 と特異的に結合するイムノアドヘンシン、例えば、免疫グロブリン分子の F c 領域などの定常領域と融合された P D - L 1 または P D - L 2 の細胞外または P D - 1 結合部分を含有する融合タンパク質が含まれる。P D - 1 と特異的に結合する免疫接着分子が W O 2 0 1 0 / 0 2 7 8 2 7 および W O 2 0 1 1 / 0 6 6 3 4 2 に記載されている。本発明の治療方法、薬剤および使用において P D - 1 アンタゴニストとして有用な特定の融合タンパク質には、P D - L 2 - F C 融合タンパク質であり、ヒト P D - 1 と結合する A M P - 2 2 4 (B 7 - D C I g としても知られる) が含まれる。

【 0 3 6 7 】

ヒト P D - L 1 と結合し、本発明の治療方法、薬剤および使用において有用な m A b の他の例は、W O 2 0 1 3 / 0 1 9 9 0 6、W O 2 0 1 0 / 0 7 7 6 3 4 A 1 および U S 8 3 8 3 7 9 6 に記載されている。本発明の治療方法、薬剤および使用において P D - 1 アンタゴニストとして有用な特定の抗ヒト P D - L 1 m A b には、M P D L 3 2 8 0 A、B M S - 9 3 6 5 5 9、M E D I 4 7 3 6、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C が含まれる。

【 0 3 6 8 】

キートルーダノペンブロリズマブは、肺癌の治療のために M e r c k により市販されている抗 P D - 1 抗体である。ペンブロリズマブのアミノ酸配列および使用方法は、米国特許第 8, 1 6 8, 7 5 7 号に開示されている。

【 0 3 6 9 】

オブジーボノニボルマブは、B r i s t o l M y e r s S q u i b b により市販されている、免疫増強活性を有する、負の免疫調節ヒト細胞表面受容体 P D - 1 (プログラム細胞死 - 1 または プログラム細胞死 - 1 / P C D - 1) に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。ニボルマブは、I g スーパーファミリー膜貫通タンパク質である P D - 1 と結合し、そのリガンド P D - L 1 および P D - L 2 によるその活性化を遮断し、T 細胞の活性化および腫瘍細胞または病原体に対する細胞媒介性免疫応答をもたらす。活性化 P D - 1 は、P 1 3 k / A k t 経路活性化の抑制を介して T 細胞活性化およびエフェクター機能に負の調節を行う。ニボルマブの他の名称としては、B M S - 9 3 6 5 5 8、M D X - 1 1 0 6、および O N O - 4 5 3 8 が含まれる。ニボルマブのアミノ酸配列および使用および作製方法は米国特許第 8, 0 0 8, 4 4 9 号に開示されている。

【 0 3 7 0 】

今般発明された式 (I) の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらな

10

20

30

40

50

る1または複数の有効成分(抗新生物薬)のさらなる例は、免疫調節薬である。

【0371】

本明細書で使用する場合、「免疫調節薬」は、免疫系に影響を及ぼすモノクローナル抗体を含むいずれの物質も意味する。本発明のICOS結合タンパク質は、免疫調節薬と見なすことができる。免疫調節薬は、癌の治療のための抗新生物薬として使用することができる。例えば、免疫調節薬としては、限定されるものではないが、イピリムマブ(ヤーボイ)および抗PD-1抗体(オブジーボ/ニボルマブおよびキートルーダ/ペンブロリズマブ)などの抗CTLA-4抗体が挙げられる。他の免疫調節薬としては、限定されるものではないが、OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体およびGITR抗体が挙げられる。

10

【0372】

ヤーボイ(イピリムマブ)は、Bristol Myers Squibbにより市販されている完全ヒトCTLA-4抗体である。イピリムマブのタンパク質構造および方法は、米国特許第6,984,720号および同第7,605,238号に記載されている。

【0373】

OX40としても知られるCD134は、CD28とは異なり、休止中のナイーブT細胞上で構成的に発現されない、TNFR-スーパーファミリー受容体のメンバーである。OX40は、活性化から24~72時間後に発現される二次的補助刺激分子であり;そのリガンドであるOX40Lもまた、休止中の抗原提示細胞上で発現されないが、それらの活性化に続く。OX40の発現は、T細胞の完全な活性化に依存し、CD28なしでは、OX40の発現は遅延し、4分の1のレベルとなる。OX-40抗体、OX-40融合タンパク質およびそれらの使用方法は、米国特許第7,504,101号;同第7,758,852号;同第7,858,765号;同第7,550,140号;同第7,960,515号;WO2012027328;WO2013028231に開示されている。

20

【0374】

用語「Toll様受容体」(または「TLR」)は、本明細書で使用する場合、微生物産物を完治し、かつ/または適応免疫応答を誘発するToll様受容体ファミリータンパク質のメンバーまたはそのフラグメントを意味する。1つの態様では、TLRは樹状細胞(DC)を活性化する。Toll様受容体(TLR)は、微生物病原体を認識する自然免疫系のセンサーとして最初に同定されたパターン認識受容体ファミリーである。TLRは、微生物中の、しばしば「PAMP」(病原体関連分子パターン)と呼ばれる、明瞭に異なる構造を認識する。TLRへのリガンドの結合は、炎症および免疫に関する因子の生産を誘導する細胞内シグナル伝達経路のカスケードを惹起する。ヒトでは、10種のTLRが同定されている。細胞の表面で発現されるTLRには、TLR-I、-2、-4、-5、および-6が含まれ、一方、TLR-3、-7/8、および-9は、ERコンパートメントとともに発現される。ヒトDCサブセットは、明瞭に異なるTLR発現パターンに基づいて同定できる。例として、DCの骨髄または「通常型」サブセット(mDC)は、刺激された際にTLR1~8を発現し、活性化マーカー(例えば、CD80、CD86、MHCクラスIおよびII、CCR7)、炎症誘発性サイトカイン、およびケモカインのカスケードが生産される。この刺激およびその結果生じる発現の結果は、抗原特異的CD4+およびCD8+ T細胞のプライミングである。これらのDCは、抗原を取り込み、それらを適当な形態でT細胞に提示する増強された能力を獲得している。これに対し、DCの形質細胞様サブセット(pDC)は活性化の際にTLR7およびTLR9のみを発現し、その結果、NK細胞ならびにT細胞が活性化される。死につつある腫瘍細胞はDC機能に悪影響を及ぼし得るので、DCをTLRアゴニストで活性化することは癌の治療のための免疫療法アプローチにおいて抗腫瘍免疫をプライムするために有益であり得ることが示唆されている。また、放射線および化学療法を用いた乳癌治療の成功にはTLR4の活性化が必要であることも示唆されている。

30

40

【0375】

50

当技術分野で公知であり、本発明において使用が見出される T L R アゴニストとしては、限定されるものではないが、以下のものが挙げられる： T L R 1 / 2 アゴニストとしての P a m 3 C y s ; T L R 2 アゴニストとしての C F A ; T L R 2 アゴニストとしての M A L P 2 ; T L R 2 アゴニストとしての P a m 2 C y s ; T L R - 2 アゴニストとしての F S L - I ; T L R - 2 アゴニストとしての H i b - O M P C ; T L R 3 アゴニストとしてのポリリボイノシン酸：ポリリボシチジン酸 (polyribosinic:polyribocytidic acid) (ポリ I : C) ; T L R 3 アゴニストとしてのポリアデノシン - ポリウリジル酸 (ポリ A U) ; T L R 3 アゴニストとしてのポリ - L - リシンおよびカルボキシメチルセルロースで安定化されたポリイノシン酸 - ポリシチジル酸 (ヒルトノール) ; T L R 5 アゴニストとしての細菌フラジェリン ; T L R 7 アゴニストとしてのイミキモド ; T L R 7 / 8 アゴニストとしてのレシキモド ; T L R 7 / 8 アゴニストとしてのロキソリピン ; および T L R 9 アゴニストとしての非メチル化 C p G ジヌクレオチド (C p G - O D N) 。

【 0 3 7 6 】

当技術分野で公知であり、本発明において使用が見出されるさらなる T L R アゴニストとしては、限定されるものではないが、 T L R 4 受容体と結合するリン酸アミノアルキルグルコサミニド (A G P) が挙げられ、これは免疫動物においてサイトカイン生産を刺激し、マクロファージを活性化し、自然免疫応答を促進し、および抗体生産を増強するためのワクチンアジュバントおよび免疫刺激剤として有用であることが知られている。天然 T L R 4 アゴニストの一例は、細菌 L P S である。半合成 T L R 4 アゴニストの一例は、モノホスホリル脂質 A (M P L) である。 A G P およびそれらの T L R 4 を介した免疫調節効果は、 W O 2 0 0 6 / 0 1 6 9 9 7、 W O 2 0 0 1 / 0 9 0 1 2 9、 および / または米国特許第 6, 1 1 3, 9 1 8 号などの特許公報に開示され、文献で報告されている。さらなる A G P 誘導体は、米国特許第 7, 1 2 9, 2 1 9 号、米国特許第 6, 5 2 5, 0 2 8 号および同第 6, 9 1 1, 4 3 4 号に開示されている。ある A G P は T L R 4 のアゴニストとして作用するが、他のものは T L R 4 アンタゴニストとして認識されている。

【 0 3 7 7 】

上記の免疫刺激剤に加え、本発明の組成物は、それらのアジュバント特性のために、不活化された腫瘍細胞上に存在する癌抗原に応答するように免疫系を刺激する働きをし得る 1 以上の付加的物質をさらに含んでなるとよい。このようなアジュバントには、限定されるものではないが、脂質、リボソーム、自然免疫を誘導する不活化細菌 (例えば、不活化または弱毒 I / s t e r / リステリア菌)、レチノイン酸誘導遺伝子に基づく (R I G) - I 様受容体 (R L R)、および / または C 型レクチン受容体 (C L R) (N O D) 様受容体 (N L R) を介して自然免疫の活性化を媒介する組成物が含まれる。 P A M P の例としては、リポタンパク質、リポポリペプチド、ペプチドグリカン、ザイモサン、リポ多糖、ナイセリア・ポリン、フラジェリン、プロフィリン、ガラクトセラミド、ムラミルジペプチドが挙げられる。ペプチドグリカン、リポタンパク質、およびリポテイコ酸は、グラム陽性の細胞壁成分である。リポ多糖はほとんどの細菌により発現され、 M P L が一例である。フラジェリンは、病原菌および共生菌により分泌される細菌鞭毛の構成成分を意味する。 r t . - ガラクトシルセラミド (r t . - G a l C e r) は、ナチュラルキラー T (N K T) 細胞のアクチベーターである。ムラミルジペプチドは、総ての細菌に共通の生物活性ペプチドグリカンモチーフである。

【 0 3 7 8 】

それらのアジュバント品質のために、 T L R アゴニストは好ましくは、その他のワクチン、アジュバントおよび / または免疫調節因子と併用され、種々の組合せで合わせてよい。よって、特定の態様では、 S T I N G と結合し、 S T I N G 依存性 T B K I 活性化を誘導する本発明に記載の式 (I) の化合物、ならびに本明細書に記載されるように D C の誘導、動員および / または成熟を刺激する 1 種類以上のサイトカインを発現および分泌する不活化腫瘍細胞を、治療の目的で 1 種類以上の T L R アゴニストとともに投与することができる。

【 0 3 7 9 】

10

20

30

40

50

今般発明された式 (I) の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらなる 1 または複数の有効成分 (抗新生物薬) のさらなる例は、 I C O S に対する抗体である。

【 0 3 8 0 】

アゴニスト活性を有するヒト I C O S に対するマウス抗体の C D R は、 P C T / E P 2 0 1 2 / 0 5 5 7 3 5 (W O 2 0 1 2 / 1 3 1 0 0 4) に示されている。 I C O S に対する抗体はまた、 W O 2 0 0 8 / 1 3 7 9 1 5、 W O 2 0 1 0 / 0 5 6 8 0 4、 E P 1 3 7 4 9 0 2、 E P 1 3 7 4 9 0 1、 および E P 1 1 2 5 5 8 5 にも開示されている。

【 0 3 8 1 】

インドールアミン 2 , 3 - ジオキシゲナーゼ 1 (I D O 1) は、制御性 T 細胞の生成を促進し、エフェクター T 細胞の活性化を遮断し、それにより、癌細胞に免疫監視を回避させることにより腫瘍増殖を助長することによって抗腫瘍免疫応答を調節する重要な免疫抑制酵素である (Lemos H., et al., Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2076-81)、(Munn DH, et al., Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):193-207)。今般発明された式 (I) の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらなる有効成分 (抗新生物薬) は、 I D O 阻害剤である。エパカドスタット、すなわち、((Z) - N - (3 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - N ' - ヒドロキシ - 4 - [2 - (スルファモイルアミノ) エチルアミノ] - 1 , 2 , 5 - オキサジアゾール - 3 - カルボキシアミジン) は、腫瘍関連の免疫抑制を逆転させ、有効な抗腫瘍免疫応答を回復させる I D O 1 酵素の極めて強力かつ選択的な経口阻害剤である。エパカドスタットは米国特許第 8 , 0 3 4 , 9 5 3 号に開示されている。

10

20

【 0 3 8 2 】

今般発明された式 (I) の化合物との組合せでまたは併用投与で使用するためのさらなる 1 または複数の有効成分 (抗新生物薬) のさらなる例は、 C D 7 3 阻害剤および A 2 a および A 2 b アデノシンアンタゴニストである。

【 0 3 8 3 】

1 つの面において、治療される疾患は、例えば細菌またはウイルスにより引き起こされる感染性疾患である。

【 0 3 8 4 】

本発明のさらなる面では、感染性疾患を治療するための式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

30

【 0 3 8 5 】

さらなる面では、治療を必要とするヒトに治療上有効な量の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、感染性疾患を治療する方法が提供される。

【 0 3 8 6 】

さらなる面では、感染性疾患の治療のための薬剤の製造における式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 3 8 7 】

1 つの態様では、本発明の化合物は、感染性疾患を治療する他の治療方法と併用可能である。特に、抗ウイルス薬および抗菌薬が想定される。

40

【 0 3 8 8 】

式 (I) の化合物およびそれらの薬学的に許容可能な塩は、細菌およびウイルス感染の予防または治療において有用な 1 種類以上の薬剤と併用可能である。このような薬剤の例としては、限定されるものではないが、 W O 2 0 0 4 / 0 3 7 8 1 8 - A 1 に開示されているもの、ならびに W O 2 0 0 4 / 0 3 7 8 1 8 および W O 2 0 0 6 / 0 4 5 6 1 3 に開示されているものなどのポリメラーゼ阻害剤 ; J T K - 0 0 3、 J T K - 0 1 9、 N M - 2 8 3、 H C V - 7 9 6、 R - 8 0 3、 R 1 7 2 8、 R 1 6 2 6、ならびに W O 2 0 0 6 / 0 1 8 7 2 5、 W O 2 0 0 4 / 0 7 4 2 7 0、 W O 2 0 0 3 / 0 9 5 4 4 1、 U S 2 0 0 5 / 0 1 7 6 7 0 1、 W O 2 0 0 6 / 0 2 0 0 8 2、 W O 2 0 0 5 / 0 8 0 3 8 8、 W

50

O 2 0 0 4 / 0 6 4 9 2 5、W O 2 0 0 4 / 0 6 5 3 6 7、W O 2 0 0 3 / 0 0 7 9 4 5
 、W O 0 2 / 0 4 4 2 5、W O 2 0 0 5 / 0 1 4 5 4 3、W O 2 0 0 3 / 0 0 0 2 5 4、
 E P 1 0 6 5 2 1 3、W O 0 1 / 4 7 8 8 3、W O 2 0 0 2 / 0 5 7 2 8 7、W O 2 0 0
 2 / 0 5 7 2 4 5 に開示されているものおよび類似の薬剤；アシクロビル、ファミシクロ
 ビル、ガンシクロビル、シドフォビル、ラミブジンおよび類似の薬剤などの複製阻害剤；
 プロテアーゼ阻害剤、例えば、H I Vプロテアーゼ阻害剤としてのサキナビル、リトナビ
 ル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、プレカナビ
 ル、アタザナビル、チプラナビル、パリナビル、ラシナビル、およびH C Vプロテアーゼ
 阻害剤B I L N 2 0 6 1、V X - 9 5 0、S C H 5 0 3 0 3 4；および類似の薬剤；ヌク
 レオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤、例えば、ジドブジン、ジダノシン、ラミ
 ブジン、ザルシタピン、アパカビル、スタビジン、アデホビル、アデホビル ジピボキシ
 ル、フォジブジン、トドキシル、エムトリシタピン、アロブジン、アムドキシビル、エル
 ブシタピン、および類似の薬剤；非ヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（イムノカル、オルチ
 プラズなどの抗酸化活性を有する薬剤を含む）、例えば、ネビラピン、デラビルジン、エ
 ファビレンツ、ロピリド、イムノカル、オルチプラズ、カプラビリン、T M C - 2 7 8、
 T M C - 1 2 5、エトラビリン、および類似薬剤；侵入阻害剤、例えば、エンフィルチド
 (T - 2 0)、T - 1 2 4 9、P R O - 5 4 2、P R O - 1 4 0、T N X - 3 5 5、B M
 S - 8 0 6、5 - ヘリックスおよび類似薬剤；インテグラーゼ阻害剤、例えば、L - 8 7
 0、1 8 0 および類似の薬剤；出芽阻害剤、例えば、P A - 3 4 4 およびP A - 4 5 7、
 および類似薬剤；ケモカイン受容体阻害剤、例えば、ビクリピロク (S c h - C)、S c
 h - D、T A K 7 7 9、マラピロク (U K - 4 2 7、8 5 7)、T A K 4 4 9、ならびに
 W O 0 2 / 7 4 7 6 9、W O 2 0 0 4 / 0 5 4 9 7 4、W O 2 0 0 4 / 0 5 5 0 1 2、W
 O 2 0 0 4 / 0 5 5 0 1 0、W O 2 0 0 4 / 0 5 5 0 1 6、W O 2 0 0 4 / 0 5 5 0 1 1
 、およびW O 2 0 0 4 / 0 5 4 5 8 1 に開示されているもの、および類似薬剤；ノイラミ
 ダーゼ阻害剤、例えば、C S - 8 9 5 8、ザナミビル、オセルタミビル、ペラミビルおよ
 び類似薬剤；イオンチャネル遮断剤、例えば、アマンタジンまたはリマンタジンおよび類
 似薬剤；ならびに干渉R N Aおよびアンチセンスオリゴヌクレオチドおよび例えばI S I
 S - 1 4 8 0 3 および類似薬剤；未決定の作用機序の抗ウイルス薬、例えば、W O 2 0 0
 5 / 1 0 5 7 6 1、W O 2 0 0 3 / 0 8 5 3 7 5、W O 2 0 0 6 / 1 2 2 0 1 1 に開示さ
 れているもの、リバビリン、および類似薬剤が挙げられる。式 (I) の化合物およびそれ
 らの薬学的に許容可能な塩はまた、ウイルス感染の予防または治療、例えば、免疫療法に
 有用であり得る 1 種類以上の他の薬剤（例えば、インターフェロンまたはその他のサイト
 カイン/ケモカイン、サイトカイン/ケモカイン受容体調節因子、サイトカインアゴニスト
 またはアンタゴニストおよび類似薬剤）；および治療ワクチン、抗線維化薬、抗炎症薬
 、例えば、コルチコステロイドまたはN S A I D（非ステロイド系抗炎症薬）および類似
 薬剤とも併用可能である。

【 0 3 8 9 】

さらなる面では、感染性疾患の治療において有用な式 (I) の化合物またはその薬学的
 に許容可能な塩および少なくとも 1 種類のさらなる治療薬を含んでなる組合せが提供され
 る。

【 0 3 9 0 】

さらなる面では、療法において使用するための感染性疾患の治療において有用な式 (I)
 の化合物またはその薬学的に許容可能な塩および少なくとも 1 種類のさらなる治療薬を
 含んでなる組合せが提供される。

【 0 3 9 1 】

さらなる面では、感染性疾患を治療するための、式 (I) の化合物またはその薬学的に
 許容可能な塩と感染性疾患の治療において有用な少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを
 含んでなる組合せが提供される。

【 0 3 9 2 】

さらなる面では、感染性疾患の治療のための薬剤の製造における、感染性疾患の治療に

10

20

30

40

50

において有用な式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せの使用が提供される。

【 0 3 9 3 】

さらなる面では、治療を必要とするヒトに、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と感染性疾患の治療において有用な少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる、治療上有効な量の組合せを投与することを含んでなる、感染性疾患を治療する方法が提供される。

【 0 3 9 4 】

さらなる面では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と感染性疾患の治療において有用な少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せと、 1 種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる医薬組成物が提供される。

10

【 0 3 9 5 】

さらなる面では、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 1 種類以上の免疫刺激剤とを含んでなる組成物が提供される。

【 0 3 9 6 】

よって、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含んでなる免疫原性組成物 (immugenic composition) またはワクチンアジュバントも提供される。

【 0 3 9 7 】

さらに、抗原または抗原組成物と式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物 (immugenic composition) も提供される。

20

【 0 3 9 8 】

さらに、抗原または抗原組成物と式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなるワクチン組成物も提供される。

【 0 3 9 9 】

さらに、疾患に罹患しているまたはその疑いのあるヒト対象への、抗原または抗原組成物と式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる免疫原性組成物 (immugenic composition) の投与を含んでなる、疾患の治療または予防する方法も提供される。

【 0 4 0 0 】

さらに、疾患に罹患しているまたはその疑いのあるヒト対象への、抗原または抗原組成物と式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなるワクチン組成物の投与を含んでなる、疾患の治療または予防する方法も提供される。

30

【 0 4 0 1 】

さらに、疾患の治療または予防のための、抗原または抗原組成物を含んでなる免疫原性組成物 (immugenic composition) の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【 0 4 0 2 】

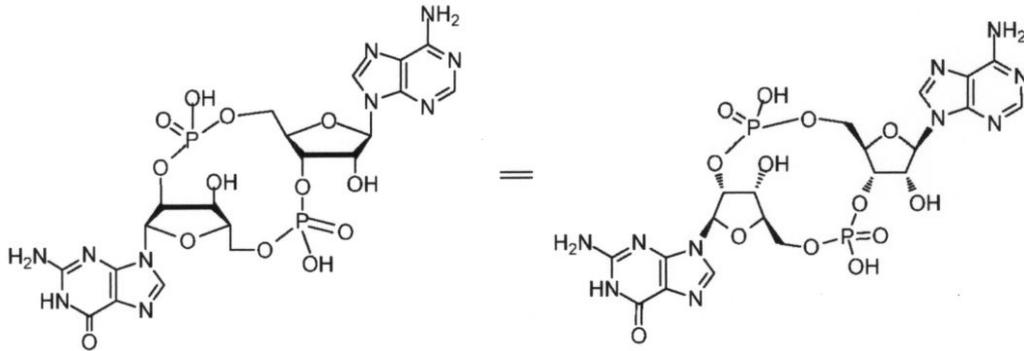
疾患の治療または予防のための、抗原または抗原組成物を含んでなるワクチン組成物の製造のための、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【 0 4 0 3 】

40

本出願に記載される化合物は異なる慣例法を用いて描写され得ることが認識されるであろう。例えば、以下の 2 つの化合物は化学構造および立体化学において等価と見なされる。

【化20】

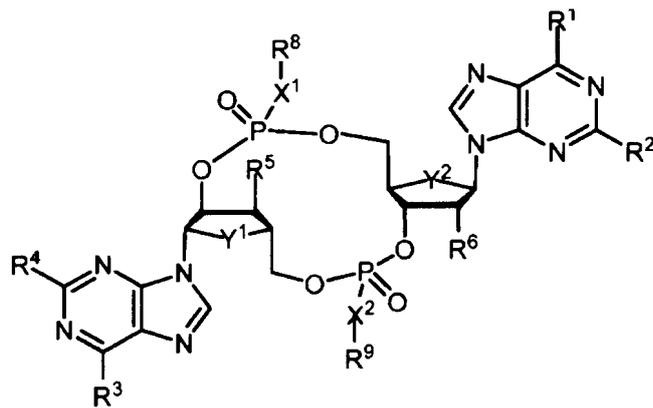


10

【0404】

化合物の製造および例

【化21】



(I)

20

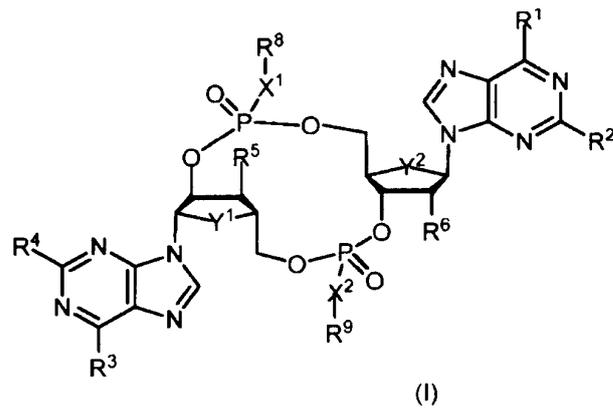
式(I)の化合物(式中、 Y^1 、 Y^2 、 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は以上に定義される通り)は、以下のスキームおよび実施例に示されるような、有機合成の分野で公知の方法によって製造され得る。これらの方法の総てにおいて、感受性基または反応性基の保護基が、必要であれば、化学の一般原則に従って使用可能であることは良く理解されている。保護基は有機合成の標準的方法に従って操作される(P. G. M. Wuts and T. W. Green (2007) Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th edition, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に容易に明らかとなる方法を用いて化合物合成の都合のよい段階で除去される。方法の選択ならびに反応条件およびそれらの実行の順序は、式(I)の化合物の製造と矛盾はないはずである。

30

【0405】

式(I)の化合物およびそれらの塩は、本発明のさらなる面をなす本明細書に記載の方法論によって製造することができる。

【化22】



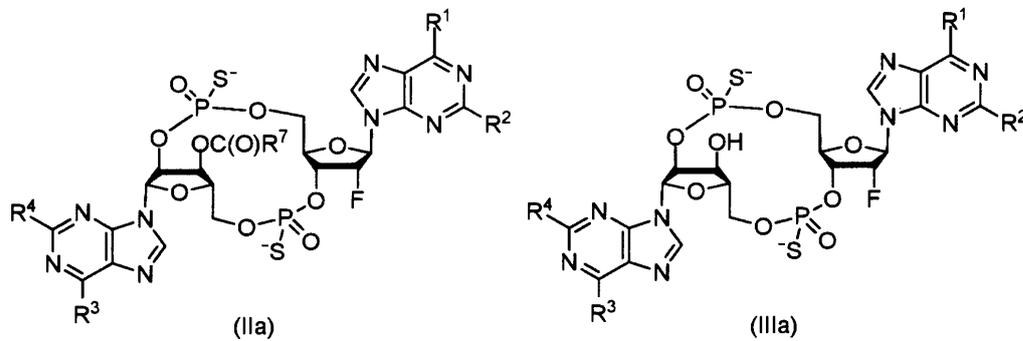
10

【0406】

よって、 R^5 が $OC(O)R^7$ であり、 R^6 がFであり、かつ、 Y^1 および Y^2 の両方がOであり、 X^1 および X^2 の両方が S^- である式(I)の化合物{式(IIa)}(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は上記で式(I)の化合物に関して定義される通り)として例示される}の製造のための方法が提供される。本方法は式(IIIa)の化合物：

【化23】

20



30

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^7 は、上記で式(IIa)の化合物に関して定義される通り)のアシル化、その後、必要であれば、そのようにして形成された化合物の塩を作製することを含んでなる。

【0407】

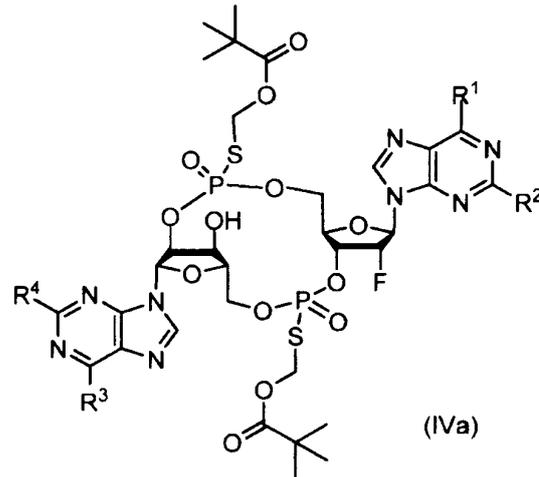
実施例1： 好適な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド(DMF)中、ピリジンなどの塩基の存在下の式(IIIa)の化合物およびミリスチル無水物を好適な時間、例えば、2~48時間、室温で攪拌するか、または好適な温度、例えば60で加熱する。式(IIa)の精製物を揮発性物質の除去および必要であれば精製により単離する。

【0408】

また、 R^5 がOHであり、 R^6 がFであり、 Y^1 および Y^2 が両方ともOであり、 X^1 および X^2 が両方ともSであり、かつ、 R^8 および R^9 が両方とも $CH_2OC(O)tBu$ である式(I)の化合物{式(IVa)}(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は上記で式(I)の化合物に関して定義される通り)として例示される}の製造のための方法も提供される。この方法は、式(IIIa)の化合物：

40

【化24】



へのカルボニルオキシメチル基の付加を含んでなる。

【0409】

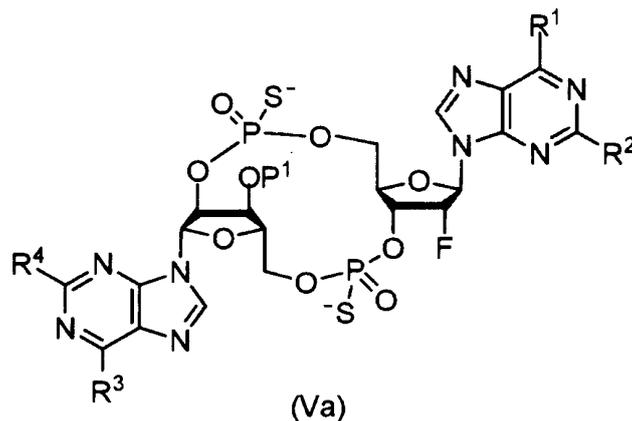
実施例2： 好適な溶媒、例えばジメチルホルムアミド（DMF）中、Et₃Nなどの塩基の存在下の式（IIIa）の化合物およびピバル酸クロロメチル（POM-Cl）を室温で好適な時間、例えば48時間攪拌する。式（IVa）の精製物を揮発性物質の除去および必要であれば精製により単離する。

20

【0410】

式（IIIa）の化合物は、式（Va）の化合物：

【化25】



{式中、R¹、R²、R³およびR⁴は上記で式（IIIa）の化合物に関して定義される通りであり、P¹はtert-ブチルジメチルシリルオキシ（TBDMOS）などの好適な保護基である}、

40

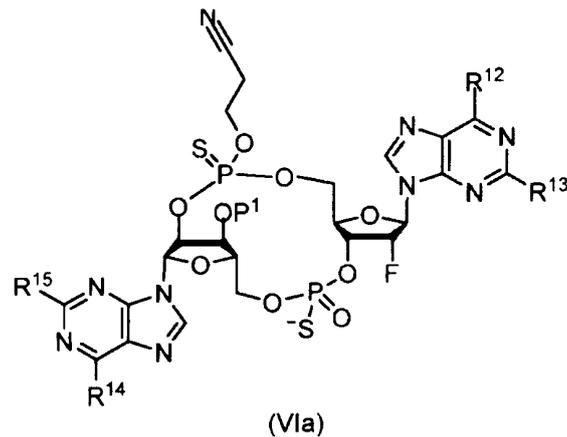
の脱保護、その後、必要であれば、そのようにして形成された化合物の塩を作製することを含んでなる。

【0411】

実施例3： 好適な溶媒、例えばピリジン中の式（Va）の化合物をトリエチルアミノトリヒドロフルオリドとトリエチルアミンの混合物で、好適な温度、例えば50℃で加熱した後、好適な時間、例えば2~3時間処理する。式（IIIa）の精製物を、溶媒、例えばアセトンの添加による沈澱、または揮発性物質の除去および必要であれば精製により単離する。

【0412】

式(Va)の化合物は、式(VIa)の化合物：
【化26】



10

{ 式中、P¹は式(Va)の化合物に関して定義される保護基であり、かつ、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は定義される通りであり、

R¹²はOHであり、かつ、R¹³はNHCOiPrであるか、またはR¹²はNHbzであり、かつ、R¹³はHであり；

20

R¹⁴はOHであり、かつ、R¹⁵はNHCOiPrであるか、またはR¹⁴はNHbzであり、かつ、R¹⁵はHである }

の脱保護により製造することができる。

【0413】

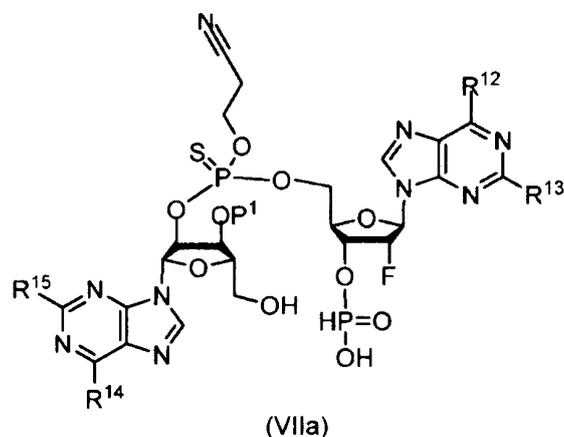
実施例4： 式(VIa)の化合物を好適な混合物、例えばメタノール中メチルアミンまたはメタノール中アンモニア水に溶かし、および好適な温度、例えば50～55で好適な時間、例えば2～72時間加熱する。式(Va)の精製物を、媒の除去および必要であれば精製により単離する。

【0414】

式(VIa)の化合物は、式(VIIa)の化合物：

30

【化27】



40

{ 式中、P¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は上記で式(VIa)の化合物に関して定義される通り }

の反応により製造することができる。

【0415】

実施例5： 式(VIIa)の化合物を好適な溶媒、例えばピリジンに溶かし、好適な力

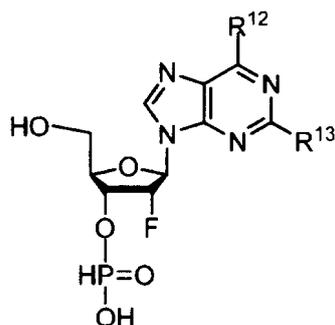
50

ップリング試薬、例えば2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン2-オキシドで処理し、好適な温度、例えば20で、好適な時間、例えば0.5~2時間撹拌する。好適な溶媒、例えば水の添加、その後の硫黄化剤、例えば3H-ベンゾ[c][1,2]ジチオール-3-オンの添加により反応を急冷し、好適な温度、例えば20で、好適な時間、例えば5~10分間撹拌する。好適な溶媒、例えばNaHCO₃水溶液の添加により反応を急冷する。EtOAcなどの好適な有機溶媒により式(VIa)の生成物を抽出する。式(VIa)の生成物を、溶媒の除去および必要であれば精製より単離する。

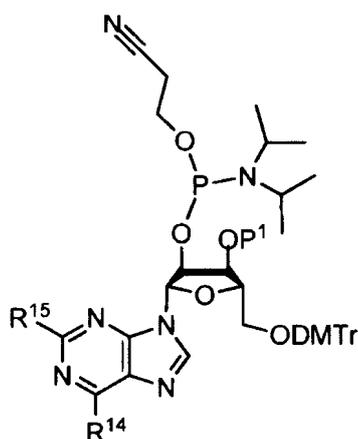
【0416】

式(VIIa)の化合物は、式(VIIIa)の化合物と式(IXa)の化合物：
【化28】

10



(VIIIa)



(IXa)

20

{式中、P¹、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は上記で式(VIIa)の化合物に関して定義される通りであり、DMTrは4,4-ジメトキシトリチル保護基である}の反応により製造することができる。

【0417】

30

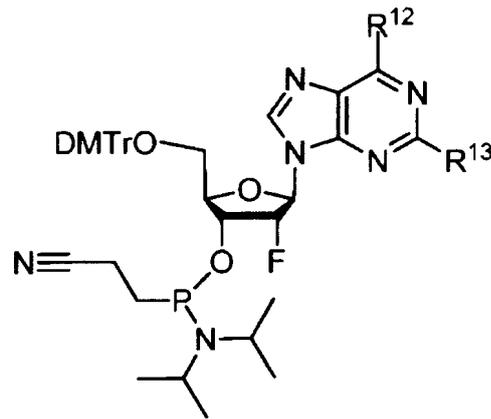
実施例6： 好適な溶媒、例えばアセトニトリル中、モレキュラーシーブスの存在下の式(IXa)の化合物を、好適な溶媒、例えばアセトニトリルに溶かした式(VIIIa)の化合物の溶液で処理し、および好適な温度、例えば20で、好適な時間、例えば0.5~2時間撹拌する。好適な硫黄化剤、例えばN,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(DDTT)の溶液を添加し、この混合物を好適な温度、例えば20で、好適な時間、例えば0.5~1時間撹拌する。溶媒の蒸発後、残渣を好適な溶媒、例えばジクロロメタンと水の混合物に溶かし、好適な試薬、例えばジクロロ酢酸で処理し、好適な温度、例えば20で、好適な時間、例えば15分間撹拌する。式(VIIa)の生成物を含有する溶液は、好適な溶媒、例えばピリジンの添加、および蒸発による濃縮により得られる。

40

【0418】

式(VIIIa)の化合物は、式(Xa)の化合物：

【化 2 9】



(Xa)

{式中、 R^{12} および R^{13} は上記で式 (VII a) の化合物に関して定義される通りであり、DMTr は 4,4-ジメトキシトリチル保護基である} の反応により製造することができる。

【0419】

実施例 7: 式 (Xa) の化合物を好適な混合物、例えば水を含有するアセトニトリルに溶かし、トリフルオロ酢酸ピリジニウムで処理し、好適な温度、例えば 20 で、好適な時間、例えば 1 ~ 5 分間攪拌する。次に、tert-ブチルアミンを添加し、この混合物を好適な温度、例えば 20 で、好適な時間、例えば 10 分間攪拌する。生成物を溶媒の蒸発により単離した後、好適な溶媒、例えば水を含有するジクロロメタンに溶かし、ジクロロ酢酸で処理し、好適な温度、例えば 20 で、好適な時間、例えば 15 分間攪拌する。ピリジンを添加した後、その混合物を無水アセトニトリルとともに共沸させることにより、によりアセトニトリル中の式 (VII a) の生成物の濃縮溶液が得られる。

【0420】

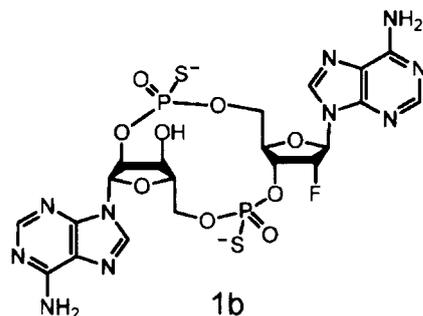
式 (IX a) および (Xa) のホスホラミダイトは文献で既知であるか、または Sigma、Chemgenes および CarboSynth などの供給者から市販されているか、または既知の方法により製造することができる。

【0421】

実施例 8 - 化合物 1b

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ピスマンモニウム塩

【化 3 0】



1b

【0422】

10

20

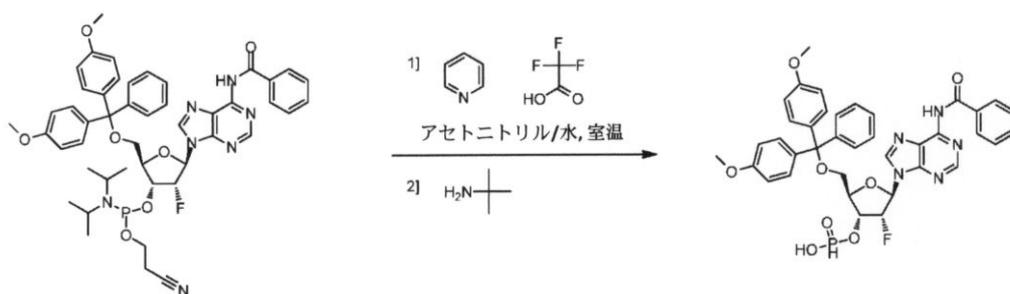
30

40

50

中間体 1 : ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル

【化 3 1】



10

【 0 4 2 3 】

室温で、アセトニトリル (1 5 m L) および水 (0 . 0 9 0 m L 、 5 . 0 0 m m o l) 中、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (2 1 9 0 m g 、 2 . 5 m m o l) の溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸ピリジン (5 7 9 m g 、 3 . 0 0 m m o l) を加えた。この混合物を 1 分間攪拌し、その後、LCMS は、第 1 の中間体への完全な変換を示した、 m/z ($M+H$) = 7 9 3 . 3 。次に、2 - メチルプロパン - 2 - アミン (1 3 . 1 4 m L 、 1 2 5 m m o l) を加え、この混合物を 1 0 分間攪拌し、その後、LCMS は最初に形成された中間体の消費を示した。

20

【 0 4 2 4 】

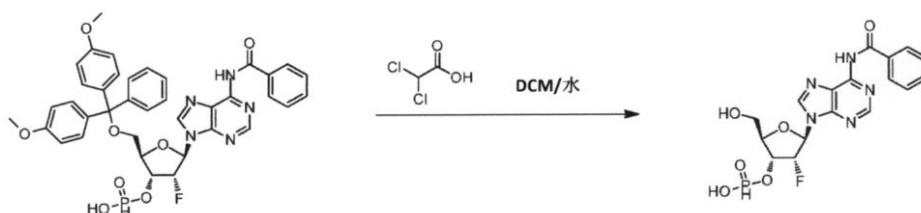
この混合物を真空濃縮して白色泡沫を得た。次に、この泡沫をアセトニトリル (2 0 m L) に溶かし、濃縮した。このプロセスをもう 1 回繰り返した。粗材料をジクロロメタン (1 0 m L) に溶かし、2 バッチのクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中 0 から 3 0 % メタノールの勾配溶出) により精製した。所望の画分を合わせ、蒸発させて 2 つの別個の白色固体を得、これらを次にジクロロメタンに溶かし、合わせ、蒸発させ、標題化合物 (7 8 0 m g 、 1 . 0 5 5 m m o l 、 収率 4 2 . 2 %) を白色固体として得た。LCMS m/z 740.4 ($M+H$) 。

30

【 0 4 2 5 】

中間体 2 : ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル

【化 3 2】



40

【 0 4 2 6 】

中間体 2 は一般に以下の手順に従って製造した。例えば他の実施例で中間体 2 に関して示されるものなどの若干の改変が用いられ得る。

【 0 4 2 7 】

室温で、ジクロロメタン (2 0 m L) および水 (0 . 1 8 9 m L 、 1 0 . 4 8 m m o l) 中、ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチ

50

ル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (7 7 5 m g 、 1 . 0 4 8 m m o l) の溶液に、 2 , 2 - ジクロロ酢酸 (0 . 6 5 5 m L 、 8 . 3 8 m m o l) を加えた。この混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。

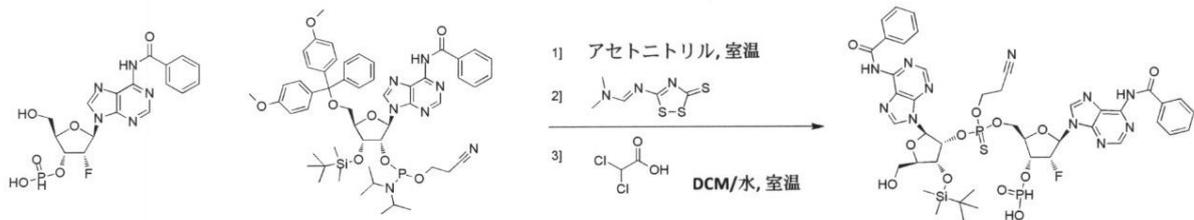
【 0 4 2 8 】

次に、この反応をピリジン (1 . 3 5 6 m L 、 1 6 . 7 6 m m o l) の添加により急冷し、真空濃縮して無色の油状物(oil)を得た。この材料を窒素下、 4 で保存した。 4 で保存した後、この材料は固化し、純粋でない(impure)標題化合物が蠟状の白色固体として得られ、これをそれ以上精製せずに使用した。LCMS m/z 438.3 (M+H)。

【 0 4 2 9 】

中間体 3 : ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル

【 化 3 3 】



【 0 4 3 0 】

中間体 3 は、一般に以下の手順に従って製造した。例えば他の実施例で中間体 3 に関して示されるものなどの若干の改変が用いられ得る。

【 0 4 3 1 】

上記で得られた純粋でない固体ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (4 5 8 m g 、 1 . 0 4 7 m m o l) を無水アセトニトリル (3 x 2 0 m L) とともに共沸させた。最後の濃縮の後、約 1 0 m L のアセトニトリルをフラスコで維持した。室温で、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (1 3 4 5 m g 、 1 . 3 6 1 m m o l) を無水アセトニトリル (3 x 2 0 m L) との共沸により乾燥させた。最後の濃縮の後、約 5 m L のアセトニトリルをフラスコで維持し、 3 モレキュラーシーブス (約 4 0 ビーズ) を加えた。この溶液をモレキュラーシーブス上、室温で 1 時間、静置した。

【 0 4 3 2 】

室温で、窒素雰囲気下、アセトニトリル (1 0 m L) 中、ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル (4 5 8 m g 、 1 . 0 4 7 m m o l) の乾燥懸濁液に、シリンジにより、予め乾燥させた、アセトニトリル (5 m L) 中、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - ((t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ) テトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (1 3 4 5 m g 、 1 . 3 6 1 m m o l) の溶液を加えた。溶液は橙色から淡黄色となった。この混合物を窒素雰囲気下、室温で 1 時間撹拌し

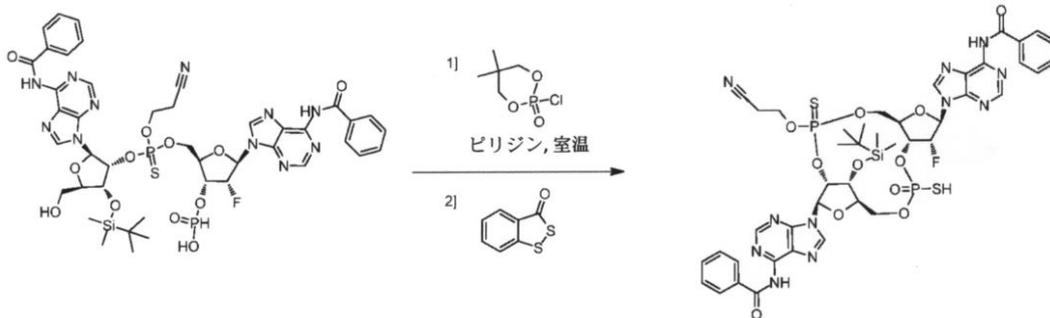
、その後、LCMSは、最少の残留出発材料を示した。次に、この反応混合物に(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(237mg、1.152mmol)を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、残渣をジクロロメタン(40mL)および水(0.189mL、10.47mmol)に取った後、2,2-ジクロロ酢酸(1.037mL、12.57mmol)を加えた。この混合物を室温で10分間攪拌し、その後、LCMSは、目的生成物の形成を示した。反応をピリジン(10mL、124mmol)で急冷し、次に、この混合物を真空濃縮し、純粋でない標題化合物を橙色の油状物として得た。LCMS: m/z 1054 (M+H)。生成物を窒素下、4で保存し、それ以上精製せずに次の工程で使用した。

10

【0433】

中間体4：N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-18-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-(2-シアノエトキシ)-9-フルオロ-12-オキソ-12-スルファニル-3-スルファニリデン-2,4,7,11,13,16-ヘキサオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶,1⁰]オクタデカン-8-イル]-9H-プリン-6-イル}ベンズアミド

【化34】



20

【0434】

ピリジン(約20mL)中、粗ホスホン酸水素(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-(((2R,3R,4R,5R)-2-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ(2-シアノエトキシ)ホスホロチオイル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(1104mg、1.047mmol)の溶液を蒸発させ(anevaporated)、次に、ピリジン(20mL)に再溶解させ、およそ10mLに濃縮した。この溶液に、窒素下、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン2-オキシド(677mg、3.67mmol)を一度に加えた。この反応混合物を室温で窒素下、30分間攪拌し、その後、LCMSは出発材料の消費を示し、次いで、水(0.660mL、36.7mmol)の添加により反応を急冷した。次に、3H-ベンゾ[c][1,2]ジチオール-3-オン(264mg、1.571mmol)を加え、この混合物を室温で5分間攪拌した後、重炭酸ナトリウム(4400mg、52.4mmol)を含有する水(160mL)の溶液に注いだ。この混合物を5分間攪拌した後、EtOAc(150mL)を加え、この混合物をさらに10分間攪拌した。この溶液を分離漏斗に移し、水層を有機層から分離した。この水層をEtOAc(150mL)でさらに抽出した後、合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空蒸発させて橙色の油状物を得た。この材料を窒素下、4で一晩保存した。

30

40

【0435】

室温に温めた後、粗材料をトルエン(20mL)で希釈し、余分なピリジンを蒸発除去した。粗生成物をクロマトグラフィー(シリカゲル、ISCO Teledyne Gold、80g)により精製した。15分間でジクロロメタン中0から10%メタノールの

50

勾配溶出を行った後、ジクロロメタン中10%メタノールで5分間、無勾配を保持した。次に、15分でジクロロメタン中10から20%メタノールの漸増勾配、その後、ジクロロメタン中20%メタノールで10分間、無勾配を保持した。所望の画分を合わせ、真空蒸発させ、標題化合物 (570 mg、0.342 mmol、収率32.6%)を黄色固体として得た。

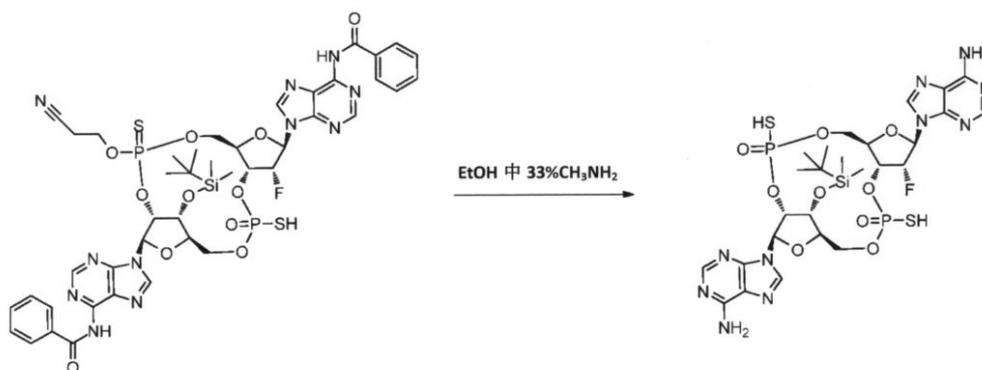
【0436】

LCMS [m/z 1068.5 (M+H)]によれば、それぞれ1.13、1.23、1.18および1.08分の保持時間を有する4つの異性体がおよそ8:4:2:1の比率で見られた。この生成物を窒素下、4で保存し、それ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0437】

中間体5: (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 18 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ビスアンモニウム塩

【化35】



【0438】

メチルアミン(エタノール中33wt%) (25 mL、201 mmol)中、上記で得られたN - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - オキソ - 12 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル}ベンズアミド(570 mg、0.534 mmol)の溶液を室温で50分間攪拌し、その後、LCMSは出発材料の消費を示した。この反応混合物を真空濃縮して橙色の残渣を得た。この材料を窒素下、4で一晩保存した。

【0439】

この材料を室温まで温め、メタノール/DMSO(合計4 mL)に溶かした。一部を、逆相HPLC(10 - 90%アセトニトリル:水(0.1% NH₄OH改質剤含有)、C18 50 x 30 mm Geminiカラム、47 mL/分、8分勾配、UV取得 = 214 nm)を用いて精製した。

【0440】

他の部分は逆相HPLC(10 - 50%アセトニトリル:水(0.1% NH₄OH改質剤含有)、C18 50 x 30 mm Geminiカラム、47 mL/分、8分勾配、UV取得 = 214 nm)を用いて精製した。

【0441】

2つの精製からの画分を合わせ、濃縮し、3つの異性体生成物を得た。

10

20

30

40

50

・灰白色のガムとしての、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物の異性体1(6mg、LCMSによる純度=70%; 4.99 μmol、収率0.936%)、LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET}=0.68分。

・無色のガムとしての、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物の異性体2(64mg、LCMSによる純度=22%、0.017mmol、収率3.14%)、LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET}=0.80分。

・白色固体としての、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物の異性体3(26mg、LCMSによる純度=50%、0.015mmol、収率2.90%)、LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET}=0.92分。

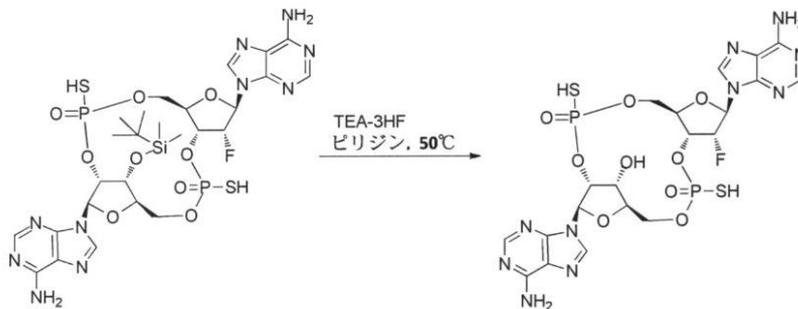
【0442】

クロマトグラフィーピーク(UV@214nm)下面積で判定したところ、最後に溶出する異性体、すなわち、標題化合物の異性体3が主生成物であり、以下の脱保護工程で使用した。

【0443】

実施例8：(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 -
ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3,
12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵
⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオ
ン、ビスアンモニウム塩

【化36】



1

【0444】

前工程から得られた(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン(25mg、0.031mmol)の異性体3をピリジン(0.5mL)およびトリエチルアミン(0.5mL)に懸濁させた。この混合物を攪拌し、50 に加熱した後、トリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.5mL、3.07mmol)を加え、この混合物を50 でさらに2時間攪拌し、この時まで、LCMSは出発材料の完全な消費および目的生成物への変換を示した。

【0445】

この混合物を室温まで冷却した後、アセトン(約10mL)を加え、溶媒を蒸発させ、材料を窒素下4 で一晩保存した。

【0446】

粗残渣を、逆相HPLC(水(0.1% NH₄OH)中0 - 20%アセトニトリル、50 × 30mm Geminiカラム、47mL/分、8分勾配、UV検出@214nm)を用いて精製した。所望の画分を合わせ、蒸発させ、ビスアンモニウム塩としての標題化合物を(2.3mg)を、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジ

10

20

30

40

50

アステレオマーとして得た。この生成物は白色固体であった。LCMS m/z 693.1 (M+H)。

^1H NMR (600 MHz, 1 滴の D_2O を含有する DMSO-d_6): ppm 8.69 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H), 8.12 (br s, 1H), 6.24 (br dd, $J=14.5, 3.2$ Hz, 1H), 6.08 (br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.71-5.86 (m, 1H), 5.22 (br t, $J=8.7$ Hz, 2H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.32 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.73 (br s, 1H)。

^{13}C NMR (150 MHz, 1 滴の D_2O を含有する DMSO-d_6): ppm 156.1, 155.9, 153.2, 152.9, 150.4, 149.1, 119.1, 118.4, 90.6, 85.3, 83.6, 83.0, 80.6, 77.7, 71.6, 71.1, 67.2, 63.3。

^{31}P NMR (162 MHz, 1 滴の D_2O を含有する DMSO-d_6) ppm 53.84および49.04。

10

【0447】

実施例 8 は化合物 1 b - 異性体 2 を生成したことに留意されたい。小規模の反応であるために、化合物 1 a - 異性体 1 は単離されなかった。化合物 1 異性体 1 および異性体 2 はいずれも以下の実施例 8 a および 8 b で製造される。

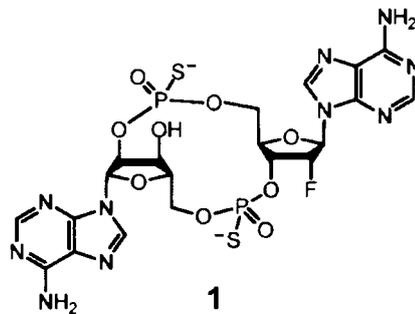
【0448】

実施例 8 a および 8 b - 化合物 1 a および 1 b

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ピスアンモニウム塩

20

【化37】



1a-異性体 1
1b-異性体 2

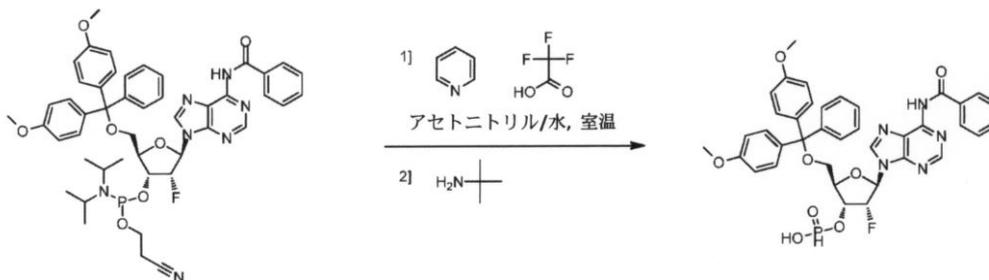
30

【0449】

中間体 1 : ホスホン酸水素(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル

【化38】

40



【0450】

50

室温で、アセトニトリル（65 mL）および水（0.411 mL、22.83 mmol）中、（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-2-（（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル（2-シアノエチル）ジソプロピルホスホラミダイト（10 g、11.42 mmol）の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸ピリジン（2.65 g、13.70 mmol）を加えた。この混合物を1分間攪拌し、その後、LCMSは第1の中間体への完全な変換を示したm/z 793.7（M+H）。次に、2-メチルプロパン-2-アミン（60.0 mL、571 mmol）を加え、この混合物を15分間攪拌し、その後、LCMSは最初に形成された中間体の消費を示した。

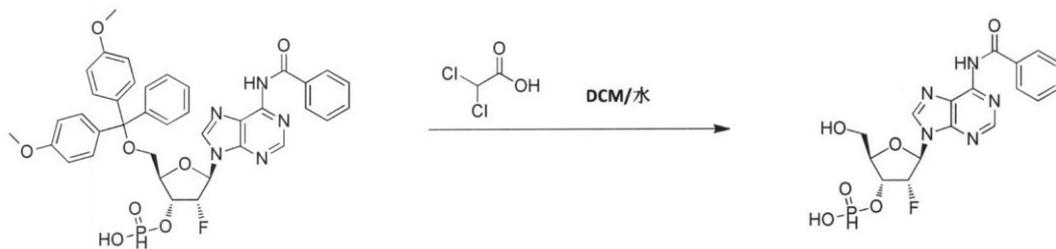
【0451】

この混合物を真空濃縮して白色泡沫を得た。次に、この泡沫をアセトニトリルに溶かし、濃縮した（50 mL）。このプロセスをもう1回繰り返した。粗材料をジクロロメタンに溶かし、ジクロロメタン中0から30%メタノールの勾配で溶出されるクロマトグラフィー（シリカゲル、ISCO RediSep、120 gシリカ）により精製した。所望の画分を合わせ、真空蒸発させ、標題化合物（4.8 g、6.49 mmol、収率56.8%）を白色固体として得た。LCMS m/z 740.3（M+H）。

【0452】

中間体2：ホスホン酸水素（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-4-フルオロ-2-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-イル

【化39】



【0453】

中間体2は一般に以下の手順に従って製造した。例えば他の実施例で中間体2に関して示されるものなどの若干の改変が用いられ得る。

【0454】

室温で、ジクロロメタン（100 mL）および水（1.169 mL、64.9 mmol）中、ホスホン酸水素（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-2-（（ビス（4-メトキシフェニル）（フェニル）メトキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル（4.8 g、6.49 mmol）の溶液に、2, 2-ジクロロ酢酸（4.06 mL、51.9 mmol）を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した。次に、この反応をピリジン（8.40 mL、104 mmol）で急冷し、真空濃縮し、標題化合物を無色の油状物として得た。この材料をそのまますぐに次の工程で使用した。最終の質量は測定しなかった。LCMS m/z 438.3（M+H）。

【0455】

中間体3：ホスホン酸水素（2R, 3R, 4R, 5R）-5-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-2-（（（（（（2R, 3R, 4R, 5R）-2-（6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-5-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）（2-シアノエトキシ）ホスホロチオイル）オキシ）メチル）-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル

10

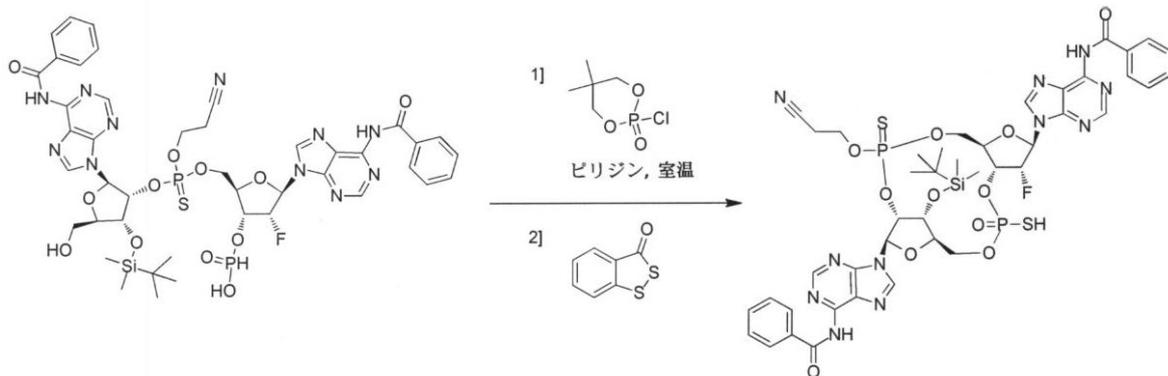
20

30

40

オキサ - 3⁵, 1² - 5 - ジホスファトリシクロ [1³ . 2 . 1 . 0⁶, 1⁰] オクタ
デカン - 8 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル } ベンズアミド

【化 4 1】



10

【 0 4 6 0 】

粗ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - (((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (6 . 8 4 g 、 6 . 4 9 m m o l) の溶液をピリジン (3 × 5 0 m L) から共沸させ、最終濃縮の後にピリジン (4 0 m L) が残った。この溶液に窒素下で 2 - クロロ - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (4 . 1 9 g 、 2 2 . 7 1 m m o l) を一度に加えた。反応物を室温、窒素下で 3 0 分間攪拌し、その後、LCMS は出発材料の消費を示し、次いで、反応を水 (4 . 0 9 m L 、 2 2 7 m m o l) の添加により急冷した。次に、3 H - ベンゾ [c] [1 , 2] ジチオール - 3 - オン (1 . 6 3 8 g 、 9 . 7 3 m m o l) 、および混合物を室温で 5 分間攪拌した後、重炭酸ナトリウム (2 7 . 3 g 、 3 2 4 m m o l) を含有する水 (4 0 0 m L) の溶液に注いだ。この混合物を 1 0 分間攪拌した後、EtOAc (2 0 0 m L) を加え、この混合物をさらに 1 0 分間攪拌した。この溶液を分液漏斗に移し、水層を有機層から分離した。水層をさらに EtOAc (2 × 2 0 0 m L) で抽出した後、合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、真空蒸発させて橙色の油状物を得た。この材料を、次の工程で使用するまで窒素下、4 で保存した。

20

30

【 0 4 6 1 】

室温まで温めた後、粗材料をトルエン (5 0 m L) で希釈し、余分なピリジンを蒸発除去した。このプロセスをさらに 2 回繰り返した。粗生成物をクロマトグラフィー (シリカゲル、ISCO Teledyne Gold、2 2 0 g シリカ) により精製した。1 5 分間でジクロロメタン中 0 から 1 0 % メタノールの勾配溶出を行った後、ジクロロメタン中 1 0 % メタノールで 5 分間、無勾配を保持した。次に、1 5 分でジクロロメタン中 1 0 から 2 0 % メタノールの漸増勾配、その後、ジクロロメタン中 2 0 % メタノールで 1 0 分間、無勾配を保持した。所望の画分を合わせ、真空蒸発させ、橙色の油状物を得た。この材料をを窒素下、4 で一晩保存した。

40

【 0 4 6 2 】

室温まで温めた後、材料をクロマトグラフィー (シリカゲル、ISCO Teledyne Gold、1 2 0 g シリカ) で精製した。1 5 分間でジクロロメタン中 0 から 1 0 % メタノールの勾配溶出を行った後、ジクロロメタン中 1 0 % メタノールで 5 分間、無勾配を保持した。次に、1 0 分でジクロロメタン中 1 0 から 2 0 % メタノールの漸増勾配、その後、ジクロロメタン中 2 0 % メタノールで 5 分間、無勾配を保持した。所望の画分を合わせ、真空蒸発させ、純粋でない標題化合物 (2 . 8 1 g) を黄色固体として得た。LCMS は、それぞれ 1 . 0 9 、 1 . 1 8 分の保持時間を有する 2 つの主要なジアステレオ

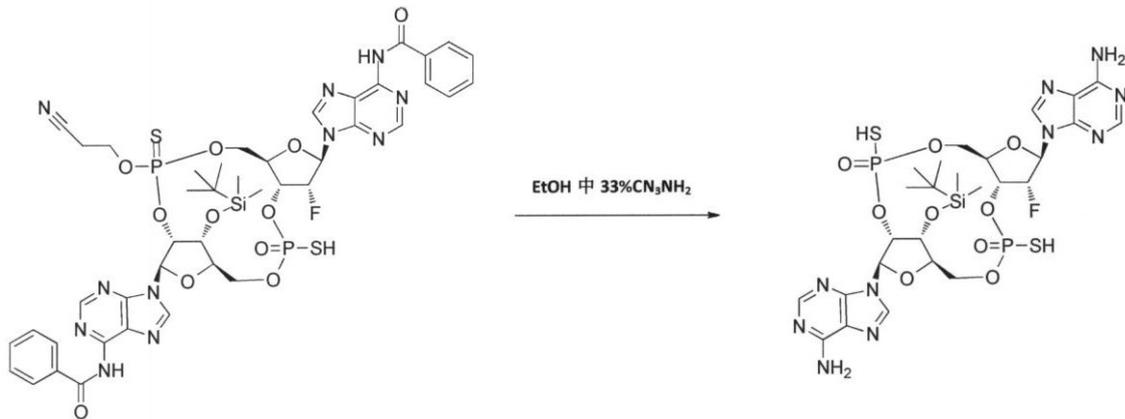
50

マーの存在を示した。2つの少量の異性体も見られた。生成物をそれ以上精製せずに次の工程で使用するまで窒素下、4 で保存した。LCMS m/z 1068 (M+H)。

【0463】

中間体5：(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 -
ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシ
リル) オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13,
16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶,
1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ビスアンモニウム塩

【化42】



10

20

【0464】

エタノール(5 mL)中、上記で得られたN - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - オキソ - 12 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル} ベンズアミド(1.0 g, 0.936 mmol)の溶液に、室温で、メチルアミン(エタノール中33 wt%) (20 mL, 161 mmol)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌し、その後、LCMSは出発材料の消費を示した。この反応混合物を真空濃縮して残渣を得た。この材料をDMSOに取り、クロマトグラフィー(逆相シリカゲル、RediSep Gold C18, 30 g)を用いて精製した。勾配溶出は4 CVの100%水(0.1% NH₄OH改質剤含有)、次いで3 CVの水(0.1% NH₄OH改質剤含有)中0 - 15%アセトニトリル、次いで6 CVの水(0.1% NH₄OH改質剤含有)中15 - 25%アセトニトリル、次いで3 CVの水(0.1% NH₄OH改質剤含有)中25 - 90%アセトニトリル、次いで4 CVの水(0.1% NH₄OH改質剤含有)中90%アセトニトリルで保持される無勾配とした。

30

【0465】

精製からの画分を合わせ、2つの主要な異性体生成物が単離された：

- ・無色の残渣としての、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物の異性体2(28 mg、LCMSによる純度 = 54% ; 0.018 mmol、収率1.921%)、LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET}=0.80分。
- ・黄色残渣としての、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物の異性体3(46 mg、LCMSによる純度 = 70%、0.038 mmol、収率4.09%)、LCMS m/z 807.2 (M+H), t_{RET}=0.91分。

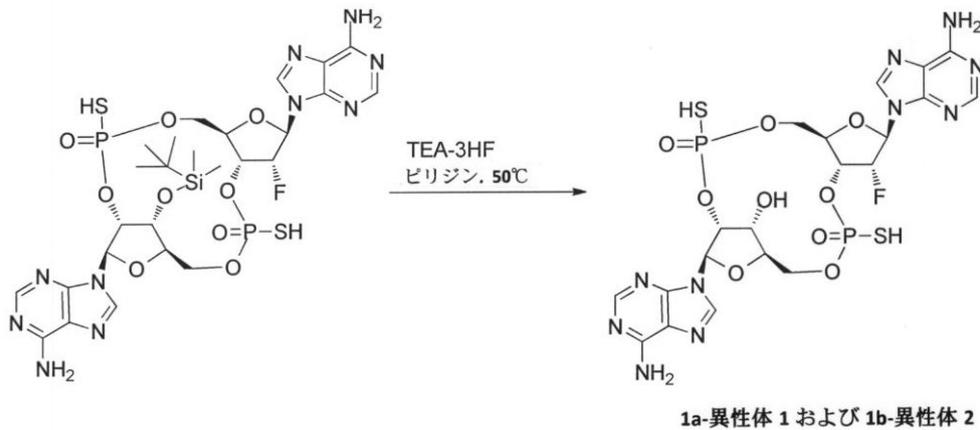
40

【0466】

実施例8aおよび8b：(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 -
ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒド

50

ロキシ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3
⁵ , 1 2 ⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 2 . 1 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3
 , 1 2 - ジオン、ビスアンモニウム塩
 【化 4 3】



10

【 0 4 6 7 】

前工程から得られた中間体 5 の異性体 2 である (1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 8 , 1 7 - ビス (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 1
 8 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 9 - フルオロ - 3 , 1 2 - ジスル
 ファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3 ⁵ , 1 2 ⁵ - ジホス
 ファトリシクロ [1 3 . 2 . 1 . 0 ⁶ , 1 ⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン (2 5 m g
 、 0 . 0 3 1 m m o l) をピリジン (0 . 5 m L) およびトリエチルアミン (0 . 5 m L
) に懸濁させた。この混合物を攪拌し、50 に加熱した後、トリエチルアミントリヒド
 ロフルオリド (0 . 5 m L 、 3 . 0 7 m m o l) を加え、この混合物を 5 0 で 2 時間攪
 拌し、その後、LCMS は出発材料の完全な消費および目的生成物への変換を示した。こ
 の反応混合物を真空蒸発させ、フラスコを窒素下、4 で一晩保存した。

20

【 0 4 6 8 】

室温まで温めた後、残渣を水 (約 5 m L) に取ったところ、沈澱が形成された。これら
 の固体を混合物から分離し、水酸化アンモニウムを用いて濾液を pH = 1 0 に調整した。
 この溶液を、逆相 H P L C (0 - 5 % アセトニトリル : 水 (0 . 1 % N H 4 O H 改質剤含
 有) 、 C 1 8 5 0 × 3 0 m m G e m i n i カラム、4 0 m L / 分、7 分勾配、UV 検
 出 = 2 1 4 n m) を用いて精製した。回収した固体を水 (約 2 m L) およびメタノール (約
 0 . 5 m L) に取り、水酸化アンモニウム (ammonium hydroxide) を pH = 1 0 まで加え
 た。この溶液を、逆相 H P L C (0 - 5 % アセトニトリル : 水 (0 . 1 % N H 4 O H 改質
 剤含有) 、 C 1 8 5 0 × 3 0 m m G e m i n i カラム、4 0 m L / 分、7 分勾配、U
 V 検出 = 2 1 4 n m) を用いて精製した。

30

【 0 4 6 9 】

両方の精製からの所望の画分を合わせ、真空排気し、無色の残渣を得た。この残渣を水
 (2 m L) に取り、一晩凍結乾燥させ、ビスアンモニウム塩としての標題化合物 (実施例
 8 a 、 7 m g) を、2 つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステ
 レオマーとして得た。この生物は白色固体であった。LCMS m/z 693.3 (M+H)。t_{RET} = 0.2
 9分。

40

¹H NMR (400 MHz, 1 滴の D₂O を含有する DMSO-d₆) ppm 8.59-8.62 (m, 1H), 8.39-8.41
 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.19-6.27 (m, 1H), 6.05-6.10 (m, 1H), 5.70-
 5.87 (m, 1H), 5.24-5.36 (m, 1H), 5.14-5.23 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.23-4.29
 (m, 1H), 4.15-4.23 (m, 1H), 4.11-4.15 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.82-3.91 (m,
 1H), 3.66-3.72 (m, 1H)。

³¹P NMR (162 MHz, 1 滴の D₂O を含有する DMSO-d₆) ppm 53.66, 55.91。

50

^{19}F NMR (376 MHz, 1滴の D_2O を含有する DMSO-d_6) ppm -206.48。

【0470】

異なるバッチから得られた中間体5の異性体3である(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン(175 mg, 0.217 mmol) (LCMSによる純度 = 50%)をピリジン(1 mL)およびトリエチルアミン(1 mL)に懸濁させた。この混合物を攪拌し、50 に加熱した後、トリエチルアミントリヒドロフルオリド(1 mL, 6.14 mmol)を加え、この混合物を50 で3時間攪拌し、その後、LCMSは出発材料の完全な消費および目的生成物への変換を示した。この混合物を室温まで冷却した後、アセトン(約10 mL)を加えたところ、微小な沈澱が形成した。この沈澱を真空濾過により回収して灰色の残渣を得、これを廃棄した。濾液を真空蒸発させ、フラスコを窒素下、4 で一晩保存した。

10

【0471】

室温まで温めた後、残渣をメタノール(約6 mL)に取り、逆相HPLC(0 - 15%アセトニトリル:水(0.1% NH_4OH 改質剤含有)、C18 50 x 30 mm Geminiカラム、47 mL/分、8分勾配、UV検出 = 214 nm)を用いて精製した。所望の画分を合わせ、真空排気し、なおいくらかの不純物が混入した白色固体を得た。

20

【0472】

この固体をさらに20%ギ酸アンモニウム水溶液および80%アセトニトリルの無勾配を用いる分取HILICカラム(Luna HILIC, 5u 21 x 250 mm, 20 mL/分、UV検出 = 254 nm)を用いて精製した。所望の画分を合わせ、90%真空蒸発させた後、水およびアセトニトリルに取り、5滴の水酸化アンモニウムを加えてpH = 10とした。この材料を凍結させ、一晩凍結乾燥させた。このプロセスをさらに2回繰り返し、ビスアンモニウム塩としての標題化合物(実施例8b、12 mg)を、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステレオマーを得た。この生成物は白色固体であった。LCMS m/z 693.3 (M+H), $t_{\text{RET}} = 0.37$ 分。

^1H NMR (600 MHz, 1滴の D_2O を含有する DMSO-d_6) ppm 8.50-9.29 (m, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.73-8.11 (m, 1H), 6.26 (br d, J=14.4 Hz, 1H), 6.15 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 5.29-5.41 (m, 1H), 5.17-5.29 (m, 1H), 4.27-4.46 (m, 2H), 4.21 (br s, 1H), 4.01-4.15 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 1H), 3.77 (br d, J=10.6 Hz, 1H)。

30

^{31}P NMR (162 MHz, 1滴の D_2O を含有する DMSO-d_6) ppm 54.27, 49.69。

^{19}F NMR (376 MHz, 1滴の D_2O を含有する DMSO-d_6) ppm -204.90 (br.)。

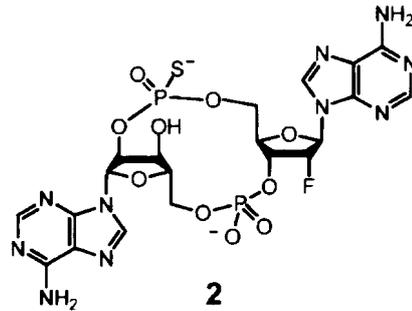
【0473】

実施例9aおよび9b - 化合物2aおよび2b

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ビスアンモニウム塩

40

【化44】



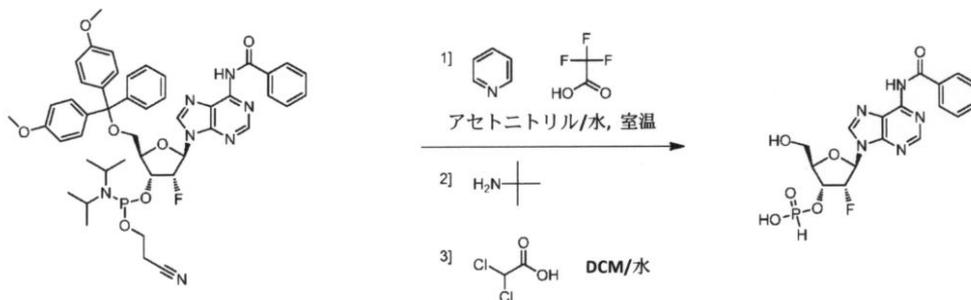
2
2a-異性体 1
2b-異性体 2

10

【0474】

中間体 2 : ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル

【化45】



20

【0475】

中間体 2 は一般に以下の手順に従って製造した。例えば他の実施例で中間体 2 に関して示されるものなどの若干の改変が用いられ得る。

30

【0476】

アセトニトリル (35 mL) および水 (0.165 mL、9.1 mmol) 中、(2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((ビス (4 - メトキシフェニル) (フェニル) メトキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (2 - シアノエチル) ジイソプロピルホスホラミダイト (4.01 g、4.6 mmol) の室温溶液に、2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸ピリジン (1.06 g、5.5 mmol) を加えた。この反応物を 10 分間攪拌した後、無希釈の tert - ブチルアミン (24.2 mL、228 mmol) を加えた。この反応物を室温で 30 分間攪拌した後、減圧下で濃縮した。得られた白色泡沫をアセトニトリルから共沸させ (2 回)、次いで、乾燥残渣をジクロロメタン (100 mL) と水 (0.82 mL、45.7 mmol) の混合物に取り、無希釈の 2, 2 - ジクロロ酢酸 (3.01 mL、36.5 mmol) で処理した。30 分後、反応をピリジン (5.91 mL、73.1 mmol) で急冷し、次いで、減圧下で濃縮して油性懸濁液を得た。この材料をアセトニトリルから共沸させ (3 回)、次いで、無水アセトニトリル (60 mL) に取り、約 20 mL の容量まで濃縮し、純粋でない標題化合物を淡橙色の懸濁液として得た。LCMS m/z 437.9 (M+H)。この混合物をそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

40

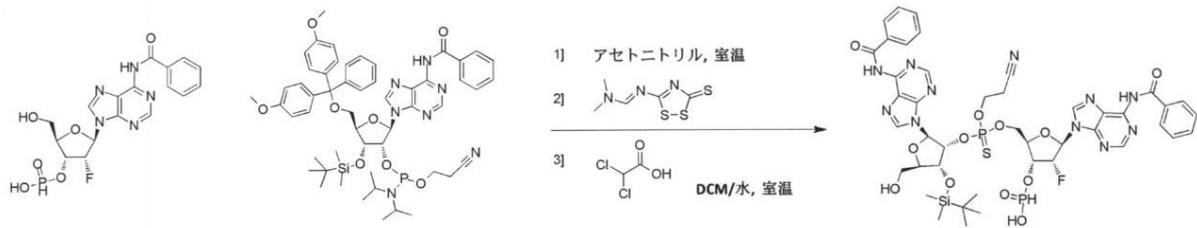
【0477】

中間体 3 : ホスホン酸水素 (2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((((2 R , 3 R , 4 R , 5 R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9 H - プリン - 9 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ

50

) - 5 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ)ホスホロチオイル) オキシ)メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル

【化46】



10

【0478】

中間体3は一般に以下の手順に従って製造した。例えば他の実施例で中間体3に関して示されるものなどの若干の改変が用いられ得る。

【0479】

(2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 5 - ((ビス(4 - メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)テトラヒドロフラン - 3 - イル(2 - シアノエチル)ジイソプロピルホスホラミダイト(5.9g, 5.9mmol)をアセトニトリルから共沸させ(2回)、次いで、40mLの無水アセトニトリルに取り、約半分まで濃縮した後、窒素下、3モレキュラーシーブ上で保存した。1時間後、この溶液を、予め調製したホスホン酸水素(2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - フルオロ - 2 - (ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン - 3 - イル(2.0g, 4.6mmol)の粗混合物(中間体2)に窒素下で加えた。この反応物を室温で1時間攪拌した後、3 - (ジメチルアミノメチリデン)アミノ) - 3H - 1, 2, 4 - ジチアゾール - 3 - チオン(1.03g, 5.0mmol)で処理し、30分間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(60mL)と水(0.823mL, 45.7mmol)の混合物に取り、次いで、2, 2 - ジクロロ酢酸(4.5mL, 54.8mmol)で処理した。これを室温で15分間攪拌した後、ピリジン(25mL, 309mmol)で急冷し、減圧下で濃縮した。油性濃縮液をピリジンから共沸させた後、無水ピリジン(60mL)に取り、約20mLまで減圧下で濃縮し、純粋でない標題化合物を暗橙色の油上物として得た。LCMS m/z 1054.2 (M+H)。この混合物をそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

20

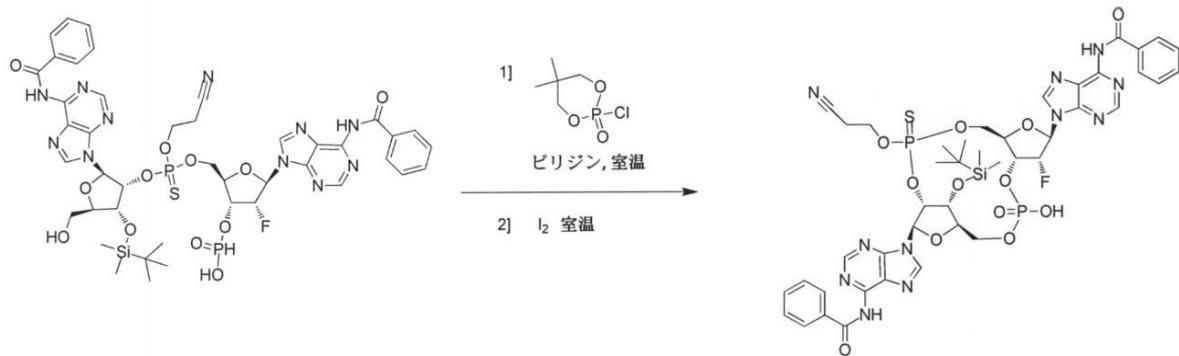
30

【0480】

中間体6：N - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 12 - オキソ - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル}ベンズアミド

40

【化47】



10

【0481】

窒素下、ピリジン (20 mL) 中、ホスホン酸水素 (2R, 3R, 4R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((((2R, 3R, 4R, 5R) - 2 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (中間体 3, 4. 8 g, 4. 6 mmol) の粗溶液に、2 - クロロ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (3. 0 g, 16. 0 mmol) を加えた。反応物を室温、窒素下、30 分間攪拌した後、水 (2. 9 mL, 160 mmol) の添加により急冷し、次いでヨウ素 (1. 5 g, 5. 9 mmol) を加えた。10 分後、この混合物を水 (300 mL) 中、重亜硫酸ナトリウム (0. 95 g, 9. 1 mmol) の溶液に注いだ。5 分後、この反応混合物を固体重炭酸ナトリウム (19. 2 g, 229 mmol) で少量ずつ処理した。得られた黄褐色懸濁液を EtOAc (3 x 200 mL) で抽出した後、抽出液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮して油状物を得た。次いで、下記の 2 つの精製方法のうち 1 つを用いて、異なるバッチで生成物を精製した。

20

【0482】

方法 A : 油状物をトルエンから共沸させて余分なピリジンを除去した後、DCM 中 0 - 10% MeOH (10 分)、DCM 中 10% MeOH (10 分)、DCM 中 10 - 20% MeOH (10 分) および最後に DMC 中 20 - 40% MeOH (10 分) の連続勾配で溶出するシリカでのクロマトグラフィー (Biotage - 100 g) により精製した。LCMS により同定された対象画分を合わせ、濃縮し、純粋でない 標題化合物 (1. 03 g, 0. 979 mmol) を淡橙色の固体として得た。LCMS [m/z 1052. 3 (M + H)] によれば、それぞれ 1. 00、1. 09 分の保持時間を有する 2 つの異性体がおおよそ 1 : 1 の比率で見られた。この生成物を窒素下、4 で保存し、それ以上精製せずに次の工程で使用した。

30

【0483】

方法 B : 油状物をトルエンから共沸させて余分なピリジンを除去した後、100% DCM (5 分)、DCM 中 0 - 10% MeOH (5 分)、DCM 中 10% MeOH (10 分)、および DMC 中 10 - 40% MeOH (20 分) の連続勾配で溶出するシリカでのクロマトグラフィー (Teledyne ISCO Gold - 120 g) により精製した。対象画分を合わせ、濃縮し、おおよそ 1 : 1 混合物のジアステレオマーを暗黄色固体として得た。このジアステレオマーの混合物を、逆相 HPLC (Gemini C - 18 : 30 x 50 mm カラム ; 45 - 60% CH₃CN w / 0. 1% TFA / 水 w / 0. 1% TFA)、12 分実施、214 nm での回収により分離した。対象画分を合わせ、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で処理した後、濃縮してアセトニトリルを除去した。次に、この水性濃縮液を EtOAc で抽出した。乾燥させた抽出液 (Na₂SO₄ 上) を濃縮して個々のジアステレオマーを得た。

40

50

【0484】

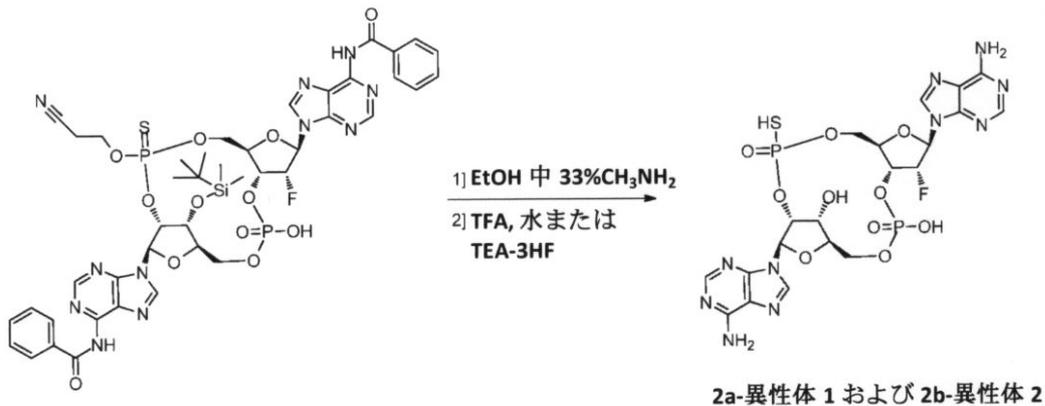
・キラルリン中心の正確な立体化学が決定されていない白色固体としての標題化合物のジアステレオマー1 (42 mg)。LCMS m/z 1052.7 (M+H), $t_{RET}=1.00$ 分。

・キラルリン中心の正確な立体化学が決定されていない白色固体としての標題化合物のジアステレオマー2 (43 mg)。LCMS m/z 1052.7 (M+H)。 $t_{RET}=1.09$ 分。

【0485】

実施例9aおよび9b: (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ビスアンモニウム塩

【化48】



【0486】

EtOH中33%wtメチルアミン(40 mL、321 mmol)中、中間体6(方法Aにより精製)、N - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル)オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 12 - オキソ - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル}ベンズアミド(1.03 g、0.979 mmol)の溶液を室温で4時間攪拌し、この時、LCMSは出発材料の完全な変換および所望のO-TBS保護中間体の存在を示した。中間体に関しては唯一の、ややブロードのピークが認められ、少なくとも1つのジアステレオマーが存在したことを示す。この反応物を濃縮して暗橙色の残渣を得、これを逆相HPLC(Gemini C-18: 30 x 50 mmカラム; 10 - 60%アセトニトリル w / 0.1%TFA / 水 w / 0.1%TFA)、12分勾配、254 nmでの検出)により精製した。対象画分を合わせ、減圧下で濃縮した。この時点で、LCMSはシリル保護基の消失を示した。水相をおよそ3 ~ 5 mLまでさらに濃縮した後、メタノール(25 mL)を加えた。得られた懸濁液を濾過し、固体をMeOH、次いでジエチルエーテルですすぎ、その後、吸引乾燥させ、75 mgの純粋でない目的生成物 - 二TFA塩を白色固体として得た。LCMS m/z 677.2 (M+H)。

【0487】

生成物を分取クロマトグラフィー(Luna HILIC 3u: 4.6 x 150 mm; 無勾配20%30 mM HCO₂ NH₄水溶液、80%CH₃CN)によりさらに精製した。対象画分を合わせ、濃縮して残渣を得、これを水(5 mL)および3滴の水酸化アンモニウムから凍結乾燥させた。残留するギ酸アンモニウムを除去するために、凍結乾燥プロセスをさらに4回繰り返す、キラルリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物(実施例9a、50 mg)を単一のジアステレオマー

として得た。標題生成物は白色固体であった。LCMS m/z 677.6 (M+H)。 $t_{RET} = 0.11$ 分。
 1H NMR (600 MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6): ppm 8.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.23 (dd, $J=15.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.09 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.69 (br dt, $J=52.1, 3.4$ Hz, 1H), 5.16 (ddd, $J=8.1, 6.6, 4.2$ Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.35 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 1H), 4.11-4.18 (m, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.97 (br d, $J=10.6$ Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 3.72 (br d, $J=12.5$ Hz, 1H)。

^{13}C NMR (150 MHz 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6): ppm 156.0, 155.8, 153.0, 152.8, 150.3, 148.9, 119.1, 118.4, 92.4, 85.4, 84.0, 83.3, 81.0, 77.9, 72.3, 71.4, 65.9, 62.6。

^{31}P NMR (162 MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6) ppm 55.67および-2.51。

^{19}F NMR (376 MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6) ppm -205.16。

【0488】

実施例9aはまた以下で実施例9bに関して示される手順を用いても製造され得ることに留意されたい。

【0489】

EtOH中33%wtメチルアミン(8.0mL、64.3mmol)中、中間体6のジステレオマー2(方法Bにより精製)、N-{9-[(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 12 - オキソ - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル}ベンズアミド(43mg、0.041mmol)の溶液を室温で30分間攪拌した後、濃縮した。得られた暗橙色の残渣を無水ピリジン(0.50mL)およびトリエチルアミン(0.50mL)に取り、50℃に加熱した後、トリエチルアミントリヒドロフルオリド(0.50mL、3.07mmol)で処理した。1時間後、反応は完了した。この混合物を冷却し、濃縮して暗色の油状物を得、これを水(7.5mL)および水酸化アンモニウム(10滴)に取った。得られた懸濁液(pH約3)を濾過し、固体を水(2mL)と水酸化アンモニウム(1mL)の混合物に溶かした後、逆相HPLC(Gemini C-18: 30×50mmカラム; 0-10%アセトニトリル/水 w/v 0.1%NH₄OH; 214nm)により精製した。対象画分を合わせ、減圧下で濃縮して含水残渣を得、これを水(5mL)および5滴の水酸化アンモニウムに取った後、凍結乾燥させ、キラリン中心の正確な立体化学が決定されていないビスアンモニウム塩としての標題化合物(実施例9b、7.0mg)を単一のジステレオマーとして得た。この生成物は白色固体であった。LCMS m/z 677.2 (M+H), $t_{RET} = 0.32$ 分。

1H NMR (600MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6): ppm 8.65-9.35 (m, 1H), 8.44 (br s, 1H), 7.77-8.29 (m, 2H), 6.25 (br d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.11-6.19 (m, 1H), 5.53-5.73 (m, 1H), 5.18-5.44 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 1H), 4.40-4.54 (m, 1H), 4.33 (br s, 2H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.98-4.06 (m, 1H), 3.81 (br s, 1H)。

^{31}P NMR (162 MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6) ppm 49.48および-2.94。

^{19}F NMR (376 MHz, 1滴の D_2O を含有するDMSO- d_6) ppm -206.44 (br)。

【0490】

実施例10aおよび10b - 化合物28aおよび28b

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12, 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン

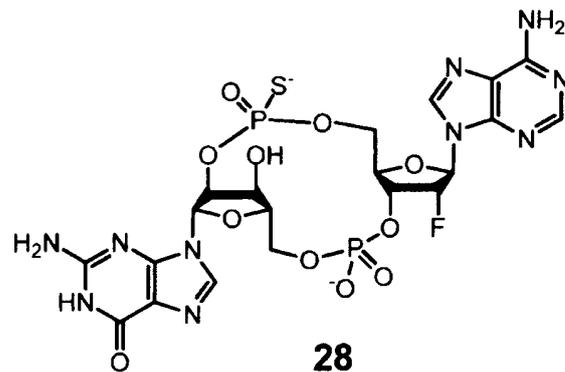
10

20

30

40

【化49】



10

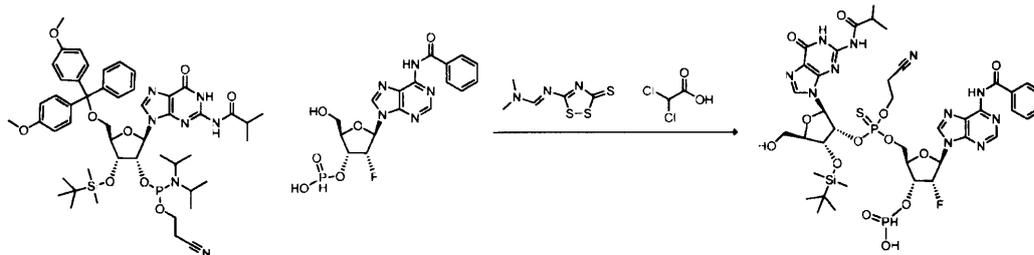
28a-異性体 1**28b-異性体 2**

【0491】

中間体7：ホスホン酸水素(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2-イソブチルアミド-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ(2-シアノエトキシ)ホスホロチオイル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル

20

【化50】



30

【0492】

(2R, 3R, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-イソブチルアミド-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)テトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホラミダイト(4.0g, 4.12mmol)をアセトニトリル(20mL)とともに3回共沸させた。最後の濃縮の後、約15mLのアセトニトリルを反応フラスコで維持し、この透明な溶液に3 モレキュラーシース(約20ビーズ)を加えた。この溶液を窒素下で約1時間、モレキュラーシース上で静置した。

40

【0493】

アセトニトリル(10mL)中、ホスホン酸水素(2R, 5R)-5-(6-ベンズアミド-9H-プリン-9-イル)-4-フルオロ-2-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロフラン-3-イル(1.5g, 3.43mmol)の、予め調製した粗混合物(中間体2)の分離丸底フラスコに、シリンジを介して、上記の予め乾燥させた、アセトニトリル(約15mL)中、(2R, 3R, 4R, 5R)-5-((ビス(4-メトキシフェニル)(フェニル)メトキシ)メチル)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(2-イソブチルアミド-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)テトラヒドロフラン-3-イル(2-シアノエチル)ジイソプロピルホスホラミダイトの溶液

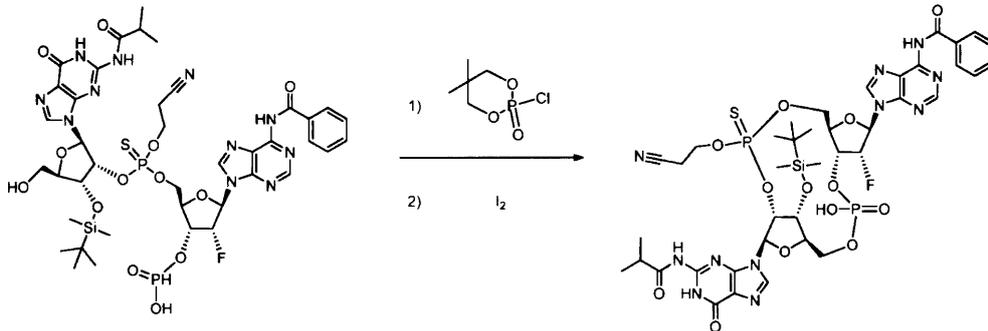
50

を加えた。室温で30分の攪拌後、(E)-N,N-ジメチル-N'-(3-チオキソ-3H-1,2,4-ジチアゾール-5-イル)ホルムイミドアミド(DDTT)(780 mg、3.80 mmol)を加えた。この混合物を室温で30分間攪拌した後、アセトニトリルを真空蒸発させた。次に、この残渣にジクロロメタン(DCM)(50 mL)および水(650 μ L)を加えた後、2,2-ジクロロ酢酸(3.5 mL、42.4 mmol)を加えた。これを室温で30分間攪拌した後、ピリジン(20 mL)で急冷した。この混合物を真空濃縮し、純粋でない標題化合物を橙色の油状物として得た。LCMS m/z 1036.2 (M+H)。粗生成物をそれ以上精製せずに次の工程で使用した。

【0494】

中間体8：N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R) -18-[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-(2-シアノエトキシ)-9-フルオロ-12-ヒドロキシ-17-[2-(2-メチルプロパンアミド)-6-オキソ-6,9-ジヒドロ-1H-プリン-9-イル]-12-オキソ-3-スルファニリデン-2,4,7,11,13,16-ヘキサオキサ-3⁵,12⁵-ジホスファトリシクロ[13.2.1.0⁶,1⁰]オクタデカン-8-イル]-9H-プリン-6-イル}ペンズアミド

【化51】



【0495】

ピリジン(60 mL)中、ホスホン酸水素(2R,3R,4R,5R)-5-(6-ペンズアミド-9H-プリン-9-イル)-2-(((2R,3R,4R,5R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(2-イソブチルアミド-6-オキソ-1H-プリン-9(6H)-イル)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)(2-シアノエトキシ)ホスホロチオイル)オキシ)メチル)-4-フルオロテトラヒドロフラン-3-イル(中間体7、3.55 g、3.43 mmol)の粗溶液に、2-クロロ-5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスフィナン2-オキsid(DMOCF)(2.2 g、11.92 mmol)を加え、この混合物を窒素下、室温で30分間攪拌した。反応を水(2.2 mL、DMOCFに対して10当量)で急冷した後、ヨウ素(1.2 g、4.73 mmol)を加えた。この混合物を10分間攪拌した後、水(400 mL)および重亜硫酸ナトリウム(NaHSO₃)(1.0 g、9.61 mmol)の溶液に注いだ。5分の攪拌後、重炭酸ナトリウム(NaHCO₃)(14.4 g、171 mmol)を固体として少量ずつゆっくり加えた(注：ガスの発生)。この生成物を1:1ジエチルエーテル:EtOAc(300 mL x 2)で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。余分なピリジンをトルエンを用いた濃縮(100 mL x 2)により除去した。粗材料を0-20% MeOH/DCMの勾配を用い、次いで、総ての目的生成物がカラムから溶出するまで20% MeOH/DCMで保持するシリカでのクロマトグラフィー(100グラムカラム)により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮し、2つの異性体生成物を得た。

・純粋でない混合物としての、より極性の高い標題化合物の異性体1(1.39 g、LCMSによる純度は、約28%の異性体2を伴う約33%)。LCMS m/z 1034, 1 (M+H), t_R = 0.98分。

10

20

30

40

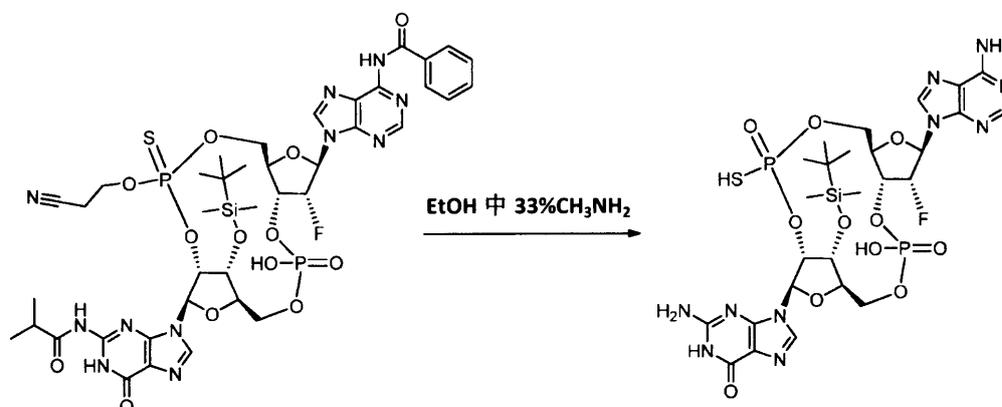
50

・純粋でない混合物としての、より極性の低い標題化合物の異性体 2 (230 mg、LCMS による純度は約 33%)。LCMS m/z 1034.2 (M+H), t_{RET} =1.09分。

【0496】

中間体 9 a および 9 b : (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化 5 2】



10

20

【0497】

中間体 8 の異性体 1 である N - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 17 - [2 - (2 - メチルプロパンアミド) - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル] - 12 - オキソ - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル} ベンズアミド (1.39 g, 1.34 mmol) を、窒素下、室温で 3 時間、メタンアミン (EtOH 中 33% wt) (10.0 mL, 80 mmol) に攪拌させた。この反応混合物を濃縮し、残渣を、10 - 50% ACN / H₂O (0.1% TFA) の勾配を用いる逆相 HPLC により精製し、標題化合物の異性体 1 (中間体 9 a、不純、280 mg) を黄褐色固体として得た。LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET} = 0.80分。

30

【0498】

中間体 9 a の製造に関するものと同じ手順に従い、中間体 8 の異性体 2 である N - {9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 17 - [2 - (2 - メチルプロパンアミド) - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル] - 12 - オキソ - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル} ベンズアミド (230 mg, 0.22 mmol) を、窒素下、室温で 3 時間、メタンアミン (EtOH 中 33% wt) (2.0 mL, 16 mmol) 中で攪拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣を、10 - 50% ACN / H₂O (0.1% TFA) の勾配を用いる逆相 HPLC により精製し、標題化合物の異性体 2 (中間体 9 b、不純、60 mg) を黄褐色固体として得た。LCMS m/z 807.1 (M+H), t_{RET} = 0.85分。

40

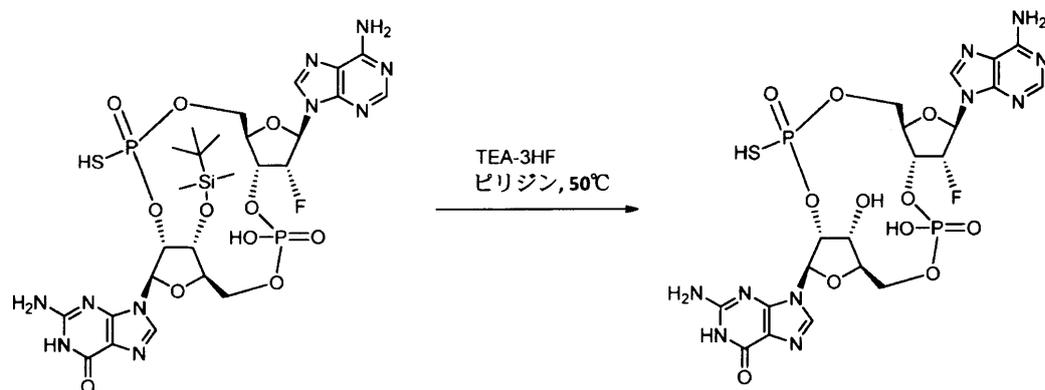
【0499】

実施例 10 a および 10 b : (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R)

50

R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 12 , 18 - ジヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 11 , 13 , 16 - ヘキサオキサ - 3⁵ , 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 2 . 1 . 0⁶ , 1⁰] オクタデカン - 3 , 12 - ジオン

【化53】



28a-異性体 1 および 28b-異性体 2

10

【0500】

50 で、ピリジン (2 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) 中、(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 3 - スルファニル - 2 , 4 , 7 , 11 , 13 , 16 - ヘキサオキサ - 3⁵ , 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 2 . 1 . 0⁶ , 1⁰] オクタデカン - 3 , 12 - ジオンの異性体 1 (中間体 9 a、280 mg、0.35 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミントリヒドロフルオリド (1.5 mL、9.21 mmol) を加えた。この混合物を 50 で 4 時間攪拌した。LCMS はいくらかの出発材料がなお消費されていないことを示し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。その後、反応混合物をアセトン (約 25 mL) で希釈したところ沈澱が生じた。15 分の攪拌後、反応物を濾過した。固体をアセトン (約 10 mL) ですすぎ、乾燥させた。濾液を真空濃縮した後、トルエンを加えて残留するピリジンを除去した。粗濾液および濾過固体を個々に、0 - 20% ACN : H₂O (0.1% NH₄OH) の勾配を用いる逆相 HPLC により精製して合わせた。¹⁹F NMR スペクトルは、サンプル中に存在する残留 TFA を示した。0 - 10% ACN / H₂O (0.1% NH₄OH) の勾配を用いる第 2 の逆相 HPLC 精製によりビスアンモニウム塩としての標題化合物 (実施例 10 a、4 mg) を、リン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステレオマーとして得た。生成物は白色固体であった。LCMS m/z 693.0 (M+H)。t_{RET} = 0.11 分。

20

30

¹H NMR (600 MHz, 1 滴の D₂O を含有する DMSO-d₆): ppm 8.30 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.26 (dd, J=15.9, 2.3 Hz, 1H), 5.86 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.59-5.76 (m, 1H), 5.30 (br s, 1H), 5.06 (br d, J=15.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.02-4.07 (m, 1H), 4.01-4.13 (m, 2H), 3.88-3.99 (m, 2H)。

40

¹⁹F NMR (376 MHz, 1 滴の D₂O を含有する DMSO-d₆) ppm -203.83。

³¹P NMR (162 MHz, 1 滴の D₂O を含有する DMSO-d₆O) ppm 55.73, -2.66。

【0501】

実施例 10 a の製造に関するものと同じ手順に従い、(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 9 - フルオロ - 12 - ヒドロキシ - 3 - ス

50

ルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオンの異性体 2 (中間体 9b、60 mg、0.35 mmol) の反応により、ビスアンモニウムとしての標題化合物 (実施例 10b、7 mg) を、リン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステレオマーとして得た。生成物は白色固体であった。LCMS m/z 693.0 (M+H), t_{RET} = 0.37分。

¹H NMR (400MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆): ppm 8.50 (br. s., 1 H), 8.22 (br. s., 1 H), 7.94 (br. s., 1H), 6.35 (d, J=14 Hz, 1H), 5.87 (d, J=7.86 Hz, 1 H), 5.54-5.67 (m, 1 H), 4.98 (br. d., J=15.5 Hz, 1 H), 4.39 (br. s., 1 H), 4.33 (d, J=6.84 Hz, 1 H), 4.24 (br. s., 1 H), 4.13 (br. s., 1 H), 4.00 - 4.10 (m, 2 H), 3.89 - 3.98 (m, 2 H).

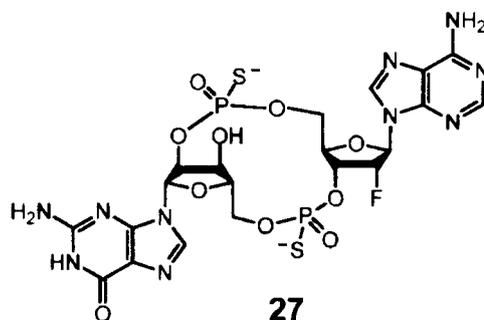
¹⁹F NMR (376 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm -205.00.

³¹P NMR (162 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm 49.15, -2.90.

【0502】

実施例 11a および 11b - 化合物 27a および 27b

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン、ビスアンモニウム塩
【化54】



27

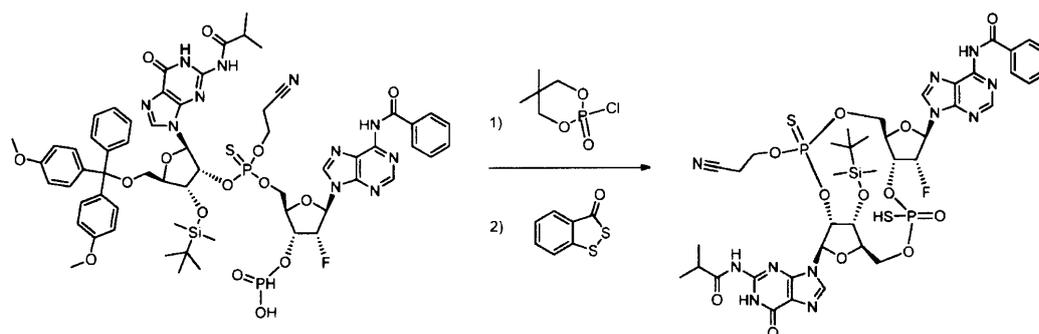
27a-異性体 1

27b-異性体 2

【0503】

中間体 10: N - { 9 - [(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 17 - [2 - (2 - メチルプロパンアミド) - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル] - 12 - オキソ - 12 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 9H - プリン - 6 - イル }

【化55】



10

【0504】

ピリジン (50 mL) 中、ホスホン酸水素 (2R, 5R) - 5 - (6 - ベンズアミド - 9H - プリン - 9 - イル) - 2 - ((((((2R, 5R) - 4 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (2 - イソブチルアミド - 6 - オキソ - 1H - プリン - 9 (6H) - イル) テトラヒドロフラン - 3 - イル) オキシ) (2 - シアノエトキシ) ホスホロチオイル) オキシ) メチル) - 4 - フルオロテトラヒドロフラン - 3 - イル (中間体 7、2.58 g、2.49 mmol) の粗溶液に、2 - クロロ - 5, 5 - ジメチル - 1, 3, 2 - ジオキサホスフィナン 2 - オキシド (DMOCP) (1.70 g、9.21 mmol) を加え、この混合物を窒素下室温で 30 分間撹拌した。次に、この反応を水 (1.6 mL、89 mmol) で急冷した後、3H - ベンゾ [c] [1, 2] ジチオール - 3 - オン (660 mg、3.92 mmol) を加えた。この混合物を 10 分間撹拌した後、水 (350 mL) および重炭酸ナトリウム (NaHCO₃) (10 g、119 mmol) を含むビーカーに注いだ。この黄色スラリーを 10 分間撹拌した後、分液漏斗に移した。生成物を 1 : 1 ジエチルエーテル : EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。粗材料を 0 - 10 % MeOH / DCM、次いで、10 % MeOH / DCM 保持で溶出するシリカでのクロマトグラフィー (100 グラムカラム) により精製した。所望の画分を合わせ、濃縮し、純粋でない標題化合物 (1.1 g) を黄褐色固体として得た。LCMS によれば、2 つの主要な異性体がこの混合物約 77 % を占めていると思われた。LCMS m/z 1050.1 (M+H), それぞれ t_{RET} = 1.09 および 1.20 分。

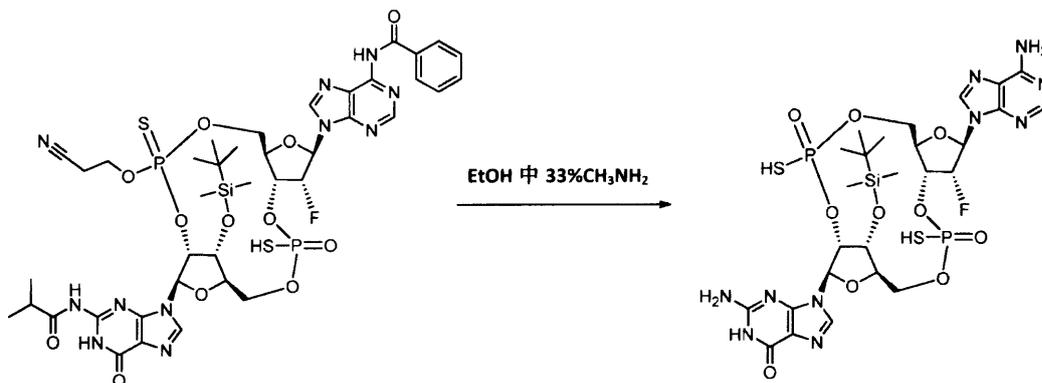
20

30

【0505】

中間体 11 : (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 18 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [1.3.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン

【化56】



10

【0506】

純粋でない N - { 9 - [(1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 8 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 3 - (2 - シアノエトキシ) - 9 - フルオロ - 1 7 - [2 - (2 - メチルプロパンアミド) - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル] - 1 2 - オキソ - 1 2 - スルファニル - 3 - スルファニリデン - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3⁵ , 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 2 . 1 . 0⁶ , 1⁰] オクタデカン - 8 - イル] - 9 H - プリン - 6 - イル } ベンズアミド (中間体 1 0 , 0 . 7 7 g , 0 . 7 3 m m o l) を窒素下、室温で 2 時間、メタンアミン (EtOH 中 3 3 % w t) (1 0 . 0 m L , 8 0 m m o l) 中で攪拌した。粗 LCMS は、 $t_{RET} = 0.74, 0.83, 0.90, および 0.94$ 分を有するおよそ 2 0 : 3 : 1 3 : 1 9 比 (しかしこの比は不純物ピークとの重複の可能性により著しく影響を受けているかもしれない) の 4 つの異性体を示した ((M + H)⁺ = 8 2 3) 。揮発性物質を真空で除去した。粗材料を、1 0 - 6 0 % A C N : H₂O (0 . 1 % T F A) の勾配を用いる逆相 H P L C により精製した。2 つの主要な異性体が分離された。

20

【0507】

・ 2 つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない黄褐色固体としての標題化合物の異性体 1 (1 2 0 m g , LCMS による純度は、8 % T B S 脱保護生成物を伴う 6 4 %) 。LCMS m/z 823.1 (M+H)。 $t_{RET} = 0.74$ 分。

30

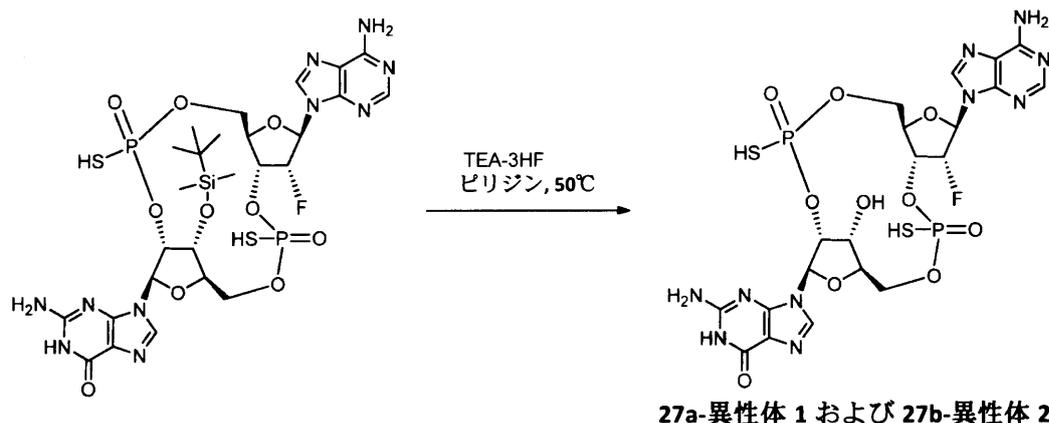
・ 2 つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない黄褐色固体としての標題化合物の異性体 2 (1 3 0 m g , LCMS による純度は、1 8 % T B S 脱保護生成物を伴う 5 0 %) 。LCMS m/z 823.1 (M+H)。 $t_{RET} = 0.96 - 1.00$ 分。ピークテーリングのあるブロードピークとして。

【0508】

実施例 1 1 a および 1 1 b : 1 R , 6 R , 8 R , 9 R , 1 0 R , 1 5 R , 1 7 R , 1 8 R) - 1 7 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6 , 9 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9 H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 1 8 - ヒドロキシ - 3 , 1 2 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 1 1 , 1 3 , 1 6 - ヘキサオキサ - 3⁵ , 1 2⁵ - ジホスファトリシクロ [1 3 . 2 . 1 . 0⁶ , 1⁰] オクタデカン - 3 , 1 2 - ジオン、ビスアンモニウム塩

40

【化57】



10

【0509】

50 で、ピリジン (2 mL) およびトリエチルアミン (2 mL) 中、中間体 11 の異性体 1 である (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2-アミノ-6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-9-イル) - 8 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 18 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3, 12 - ジオン (120 mg, 0.146 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミントリヒドロフルオリド (700 μL, 4.30 mmol) を加え、この混合物を攪拌し、50 で4時間加熱した。LCMSは、いくつかの出発材料がなお消費されていないことを示した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。次に、アセトン (約25 mL) を加えたところ固体が沈澱した。これを室温で約30分間攪拌し、濾過し、アセトンですすいだ。LCMSによれば濾過固体は目的生成物を含有していなかったため廃棄した。目的生成物を含有する濾液を真空濃縮し、トルエンを加えて残留するピリジンをさらに除去した。残渣を、0 - 10% ACN : H₂O (0.1% NH₄OH) の勾配を用いる逆相 HPLC により精製して生成物を得、これは高い純度とは言えず、トリフルオロ酢酸塩が混入していると思われた。従って、この固体を約2 mLの水に取り、数滴の30% NH₄OH水溶液を加えた。これをさらに0 - 10% ACN : H₂O (0.1% NH₄OH) の勾配を用いる逆相 HPLC により精製し、ビスアンモニウム塩としての標題化合物 (実施例 11a、13 mg) を、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステレオマーとして得た。生成物は白色固体であった。LCMS m/z 708.9 (M+H)。t_{RET} = 0.17分。

20

30

¹H NMR (600MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆): ppm 8.31 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 6.25 (dd, J=15.1, 2.6 Hz, 1H), 5.84 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.68 (d, J=51.7 Hz, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 5.16-5.25 (m, 1H), 4.32 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.01-4.17 (m, 3H), 3.90-3.96 (m, 1H), 3.81 (br d, J=11.7 Hz, 1H)

40

¹⁹F NMR (376 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm -205.30 (br)。

³¹P NMR (162 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm 55.77, 54.01。

【0510】

最初の精製に0 - 20% ACN : H₂O (0.1% NH₄OH) の勾配を用いたこと以外は、実施例 11a の製造に関するものと同じ手順に従い、中間体 11 の異性体 2 である (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2-アミノ-6-オキソ-6, 9-ジヒドロ-1H-プリン-9-イル) - 8 - (6-アミノ-9H-プリン-9-イル) - 18 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ] - 9 - フルオロ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3

50

⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ [13 . 2 . 1 . 0⁶, 1⁰] オクタデカン - 3 , 12 - ジオン (130 mg、0 . 158 mmol) の反応により、ビスアンモニウム塩としての標題化合物 (実施例 11b、16 mg) を、2つのリン中心の正確な立体化学が決定されていない単一のジアステレオマーとして得た。生成物は白色固体であった。LCMS m/z 708.9 (M+H)。t_{RET} = 0.42分。

¹H NMR (600MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆): ppm 8.22 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 6.27 (dd, J=15.3, 2.1 Hz, 1H), 5.82 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.60 (d, J=49.9 Hz, 1H), 5.27-5.46 (m, 1H), 5.12-5.27 (m, 1H), 4.42-4.59 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 4.14 (br d, J=2.3 Hz, 1H), 4.11 (br d, J=5.7 Hz, 2H), 4.06 (br d, J=9.1 Hz, 1H), 3.82 (br d, J=11.0 Hz, 1H)。

¹⁹F NMR (376 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm -205.05。

³¹P NMR (162 MHz, 1滴のD₂Oを含有するDMSO-d₆) ppm 53.85, 47.48。

【 0 5 1 1 】

略語

以下の一覧に本明細書で使用する特定の略語の定義を示す。この一覧は網羅的なものではなく、本明細書の以下に定義されていない略語の意味は当業者には容易に自明なものであると認識される。

【 0 5 1 2 】

D C M ジクロロメタン

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O ジメチルスルホキシド

D M T r ジメトキシトリチル

T H F テトラヒドロフラン

E t O A c 酢酸エチル

M e O H メタノール

E t O H エタノール

M e C N アセトニトリル

H C l 塩酸

H P L C 高速液体クロマトグラフィー

M D A P 質量分析自動分取 H P L C

S P E 固相抽出

M e O H メタノール

T B D M S tert - ブチルジメチルシリル

T B M E tert - ブチルメチルエーテル(tert-Butyl methy ether)

T F A トリフルオロ酢酸

D I P E A N, N - ジイソプロピルエチルアミン

【 0 5 1 3 】

命名法

化合物は、その構造から、Chem Draw (Cambridge Soft) または Marvin Sketch (ChemAxon) のいずれかの命名ツールを用いて命名した。

【 0 5 1 4 】

実施例 12 - 注射組成物

本発明を投与するための注射形態は、1 . 7 重量%の化合物 # 2 を 0 . 9 % 生理食塩水中で攪拌することにより製造される。

【 0 5 1 5 】

アッセイ

これらの化合物を Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014)) により記載されているものと同様の S T I N G 結合アッセイで試験する。

【 0 5 1 6 】

10

20

30

40

50

生物活性

本発明の化合物を、Li et al. (Nature Chemical Biology, 10, 1043-1048, (2014))に記載されているものと同様のSTING結合アッセイで試験した。本発明の化合物は、蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)結合アッセイ実験で試験した。Liらはシンチレーション近接アッセイ(SPA)結合アッセイを用いている。

【0517】

本発明の化合物のSTING活性は以下の表1に示す。

【0518】

【表1】

表1

実施例	化合物	STING FRET pIC50
8a	1a	5.2
8b	1b	6.2
9a	2a	4.9
9b	2b	6.0
11a	27a	7.3
11b	27b	8.4
10a	28a	6.9
10b	28b	8.3

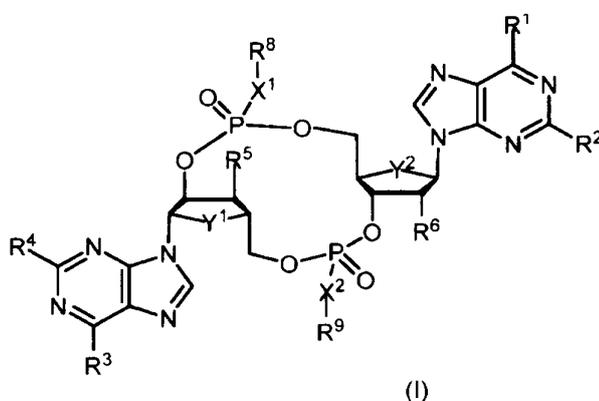
【0519】

本発明の好ましい態様を上記に説明するが、本発明は本明細書に開示される厳密な説明に限定されず、以下の特許請求の範囲内に入るあらゆる改変に対して権利が保持されると理解されるべきである。

[1]

式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化58】



[式中、

Y¹ および Y² は独立に CH₂ または O であり；

X¹ および X² は独立に S または O であり；

R¹ は OH であり、かつ、R² は NH₂ であるか、または R¹ は NH₂ であり、かつ、R² は H であり；

R³ は OH であり、かつ、R⁴ は NH₂ であるか、または R³ は NH₂ であり、かつ、

10

20

30

40

50

R^4 は H であり；

R^5 は、F、OH、および $OC(O)R^7$ から選択され；

R^6 は、F、OH、および $OC(O)R^7$ から選択され；

ただし、 R^5 も R^6 も F でない場合には、 Y^1 および Y^2 のうち少なくとも 1 つは CH_2 であり

かつ、

R^8 および R^9 は、H、 $CH_2OC(O)R^7$ 、 $CH_2OCO_2R^7$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^7$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^7$ から独立に選択され；

ただし、 X^1 および X^2 の両方が O である場合には、 R^8 および R^9 のうち少なくとも 1 つは H でない；

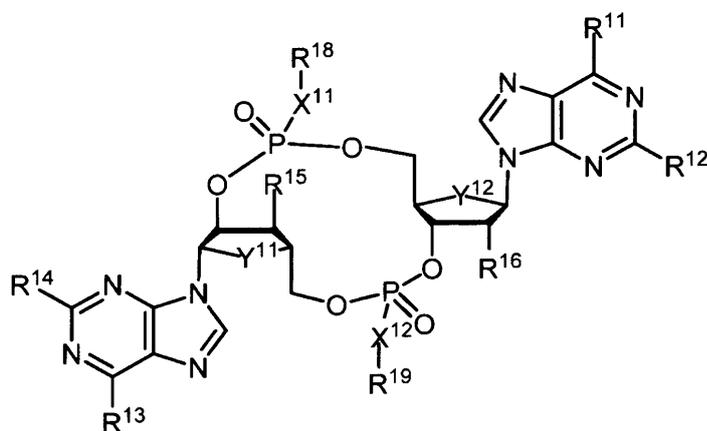
ここで、

R^7 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]。

[2]

下式 (II) で表される [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩；

【化 59】



(II)

[式中、

Y^{11} および Y^{12} は独立に CH_2 または O であり；

X^{11} は S であり；

X^{12} は O であり；

R^{11} は OH であり、かつ、 R^{12} は NH_2 であるか、または R^{11} は NH_2 であり、かつ、 R^{12} は H であり；

R^{13} は OH であり、かつ、 R^{14} は NH_2 であるか、または R^{13} は NH_2 であり、かつ、 R^{14} は H であり；

R^{15} は、F、OH、および $OC(O)R^{17}$ から選択され；

R^{16} は、F、OH、および $OC(O)R^{17}$ から選択され；

ただし、 R^{15} も R^{16} も F でない場合には、 Y^{11} および Y^{12} のうち少なくとも 1 つは CH_2 であり；かつ、

R^{18} および R^{19} は、H、 $CH_2OC(O)R^{17}$ 、 $CH_2OCO_2R^{17}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{17}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{17}$ から独立に選択され；

R^{17} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]。

[3]

下式 (III) で表される [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩；

10

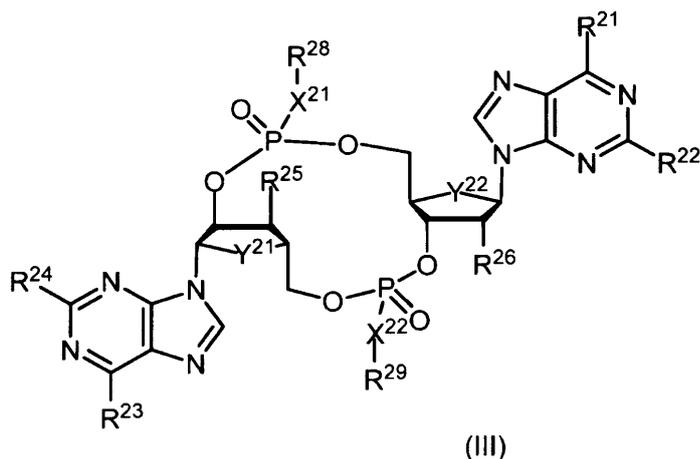
20

30

40

50

【化60】



10

[式中、

Y^{21} および Y^{22} は独立に CH_2 または O であり；

X^{21} は O であり；

X^{22} は S であり；

R^{21} は OH であり、かつ、 R^{22} は NH_2 であるか、または R^{21} は NH_2 であり、かつ、 R^{22} は H であり；

R^{23} は OH であり、かつ、 R^{24} は NH_2 であるか、または R^{23} は NH_2 であり、かつ、 R^{24} は H であり；

R^{25} は、 F 、 OH 、および $OC(O)R^{27}$ から選択され；

R^{26} は、 F 、 OH 、および $OC(O)R^{27}$ から選択され；

ただし、 R^{25} も R^{26} も F でない場合には、 Y^{21} および Y^{22} のうち少なくとも 1 つは CH_2 であり；かつ、

R^{28} および R^{29} は独立に、 H 、 $CH_2OC(O)R^{27}$ 、 $CH_2OCO_2R^{27}$ 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{27}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{27}$ から選択され；

ここで、 R^{27} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]。

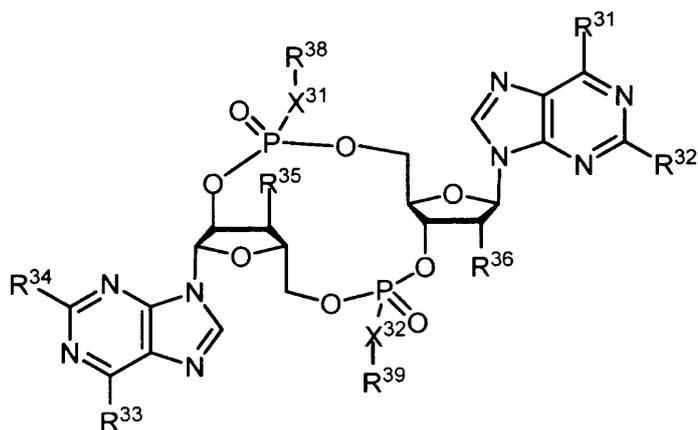
[4]

下式 (IV) で表される [2] に記載の化合物およびその薬学的に許容可能な塩：

20

30

【化 6 1】



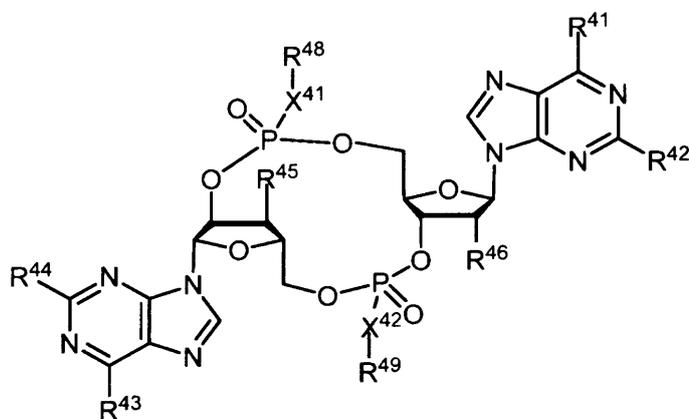
(IV)

[式中、

 X^{31} は S であり； X^{32} は O であり； R^{31} は OH であり、かつ R^{32} は NH_2 であるか、または R^{31} は NH_2 であり、かつ、 R^{32} は H であり； R^{33} は OH であり、かつ、 R^{34} は NH_2 であるか、または R^{33} は NH_2 であり、かつ、 R^{34} は H であり； R^{35} は、F、OH、および $OC(O)R^{37}$ から選択され； R^{36} は、F、OH、および $OC(O)R^{37}$ から選択され；ただし、 R^{35} および R^{36} のうち少なくとも1つは F であり；かつ、 R^{38} および R^{39} は、H、 CH_2 、 $OC(O)R^{37}$ 、 CH_2OCO 、 R^{37} 、 $CH_2CH_2SC(O)R^{37}$ 、および $CH_2CH_2SSCH_2R^{37}$ から独立に選択され；ここで、 R^{37} は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、 C_{1-20} アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよび F から独立に選択される 1 ~ 5 個の置換基により置換された C_{1-20} アルキルから選択される]。

[5] 下式 (V) で表される [3] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 6 2】



(V)

[式中、

 X^{41} は O であり； X^{42} は S であり；

10

20

30

40

50

R^{4 1}はOHであり、かつ、R^{4 2}はNH₂であるか、またはR^{4 1}はNH₂であり、かつ、R^{4 2}はHであり；

R^{4 3}はOHであり、かつ、R^{4 4}はNH₂であるか、またはR^{4 3}はNH₂であり、かつ、R^{4 4}はHであり；

R^{4 5}は、F、OH、およびOC(O)R^{4 7}から選択され；

R^{4 6}は、F、OH、およびOC(O)R^{4 7}から選択され；

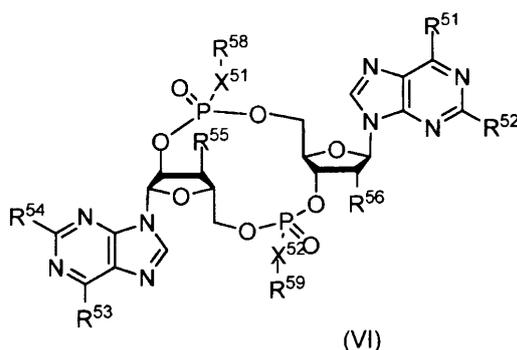
ただし、R^{4 5}およびR^{4 6}のうち少なくとも1つはFであり；かつ、R^{4 8}およびR^{4 9}は、H、CH₂OC(O)R^{4 7}、CH₂OCO₂R^{4 7}、CH₂CH₂SC(O)R^{4 7}、およびCH₂CH₂SSCH₂R^{4 7}から独立に選択され；

ここで、R^{4 7}は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁₋₂₀アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換されたC₁₋₂₀アルキルから選択される]。

[6]

下式(VI)で表される[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。：

【化63】



[式中、

X^{5 1}はOであり；

X^{5 2}はOであり；

R^{5 1}はOHであり、かつ、R^{5 2}はNH₂であるか、またはR^{5 1}はNH₂であり、かつ、R^{5 2}はHであり；

R^{5 3}はOHであり、かつ、R^{5 4}はNH₂であるか、またはR^{5 3}はNH₂であり、かつ、R^{5 4}はHであり；

R^{5 5}は、F、OH、およびOC(O)R^{4 7}から選択され；

R^{5 6}はFであり；

R^{5 8}およびR^{5 9}は、H、CH₂OC(O)R^{5 7}、CH₂OCO₂R^{5 7}、CH₂CH₂SC(O)R^{5 7}、およびCH₂CH₂SSCH₂R^{5 7}から独立に選択され；

ここで、R^{5 7}は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、C₁₋₂₀アルキル、ならびにアリール、シクロアルキル、ヒドロキシおよびFから独立に選択される1~5個の置換基により置換されたC₁₋₂₀アルキルから選択され；

ただし、R^{5 8}およびR^{5 9}のうち少なくとも1つはHでない]。

[7]

図1~4の化合物1~42から選択される、[1]に記載の化合物。

[8]

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3⁵, 12⁵ - ジホスファトリシクロ[1.3.2.1.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3, 12 - ジオン；

(1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(6

10

20

30

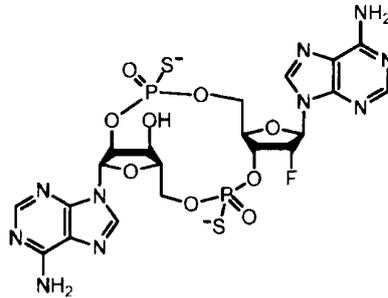
40

50

- プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3 , 12 - ジスルファニル - 2 , 4 , 7 , 11 , 13 , 16 - ヘキサオキサ - 3⁵ , 12⁵ - ジホスファトリシク ロ [13 . 2 . 1 . 0⁶ , 1⁰] オクタデカン - 3 , 12 - ジオン、異性体 2 ; から選択される、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[9]

【化 6 4】

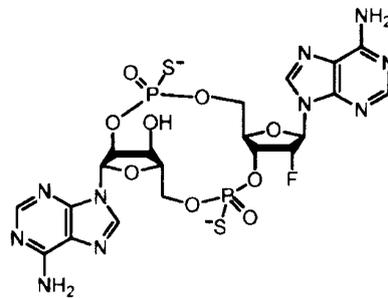


10

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[10]

【化 6 5】



異性体 1

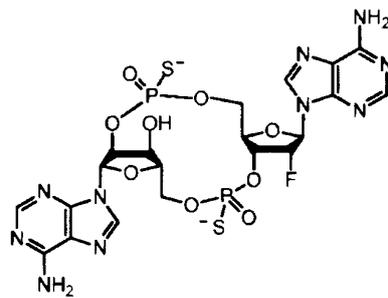
20

30

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[11]

【化 6 6】



異性体 2

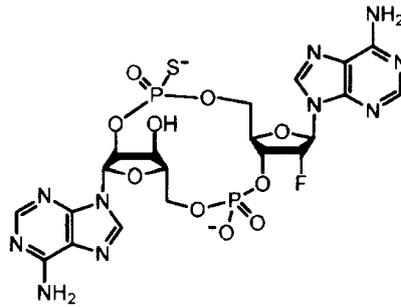
40

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[12]

50

【化 6 7】

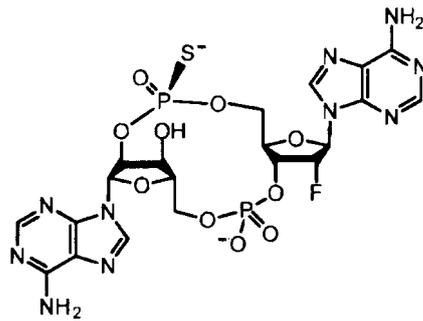


10

である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 3]

【化 6 8】

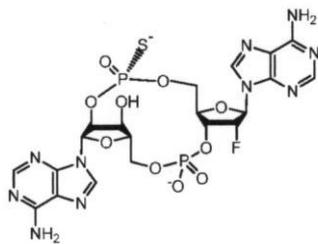


20

である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 4]

【化 6 9】

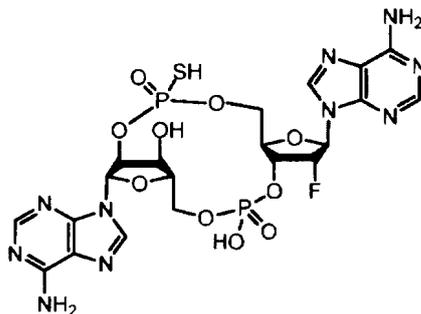


30

である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 5]

【化 7 0】



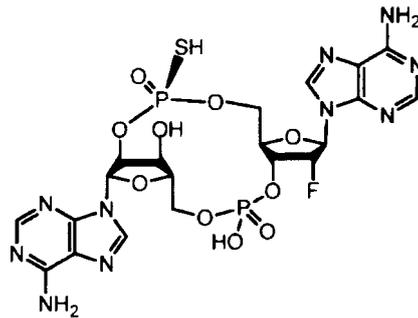
40

50

である、[1]に記載の化合物。

[1 6]

【化 7 1】

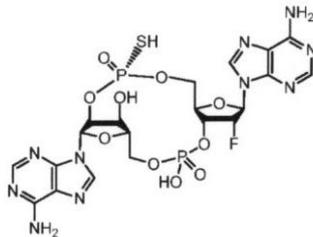


10

である、[1]に記載の化合物。

[1 7]

【化 7 2】

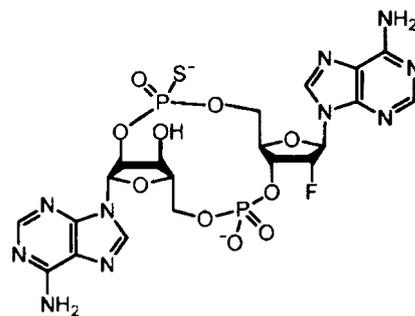


20

である、[1]に記載の化合物。

[1 8]

【化 7 3】



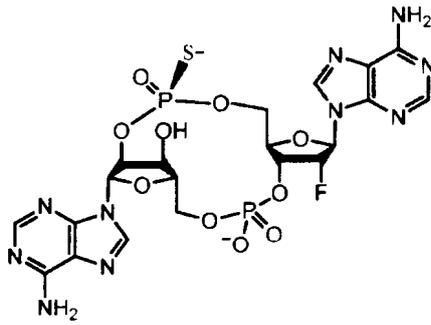
30

である、[1]に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

[1 9]

40

【化 7 4】

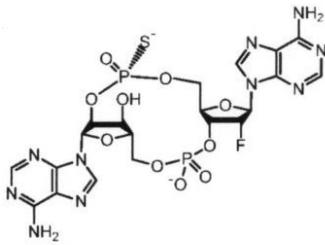


10

である、[1] に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

[2 0]

【化 7 5】

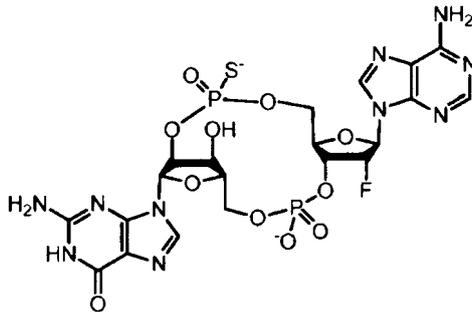


20

である、[1] に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

[2 1]

【化 7 6】



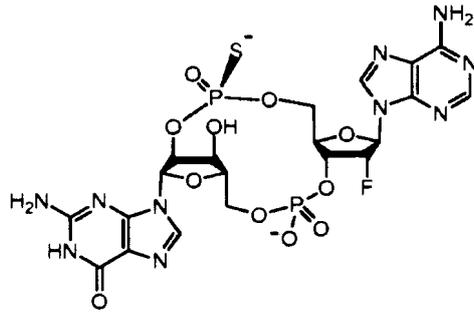
30

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[2 2]

40

【化 7 7】

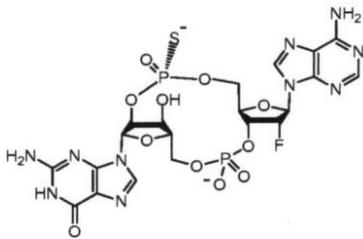


10

である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[2 3]

【化 7 8】

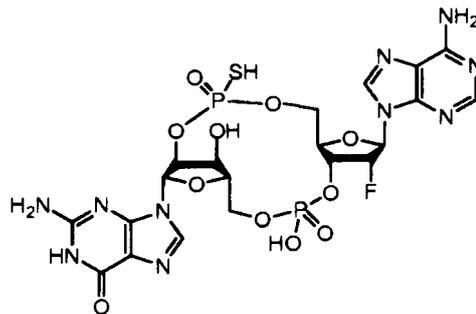


20

である、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[2 4]

【化 7 9】

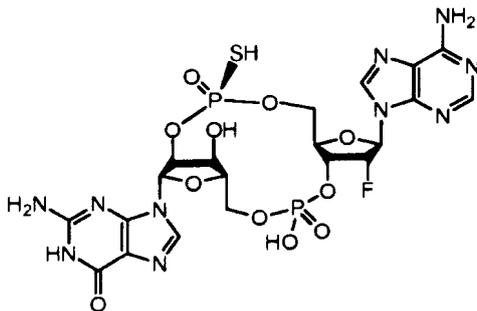


30

である、[1]に記載の化合物。

[2 5]

【化 8 0】

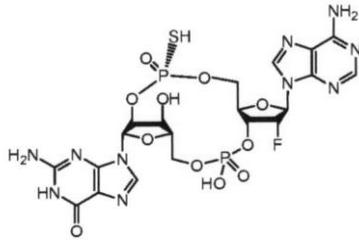


40

である、[1]に記載の化合物。

50

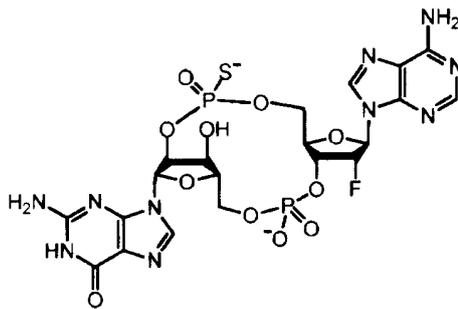
[2 6]
【化 8 1】



10

である、[1]に記載の化合物。

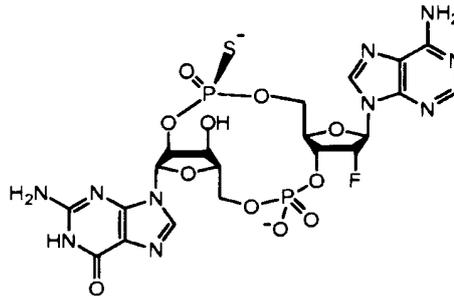
[2 7]
【化 8 2】



20

である、[1]に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

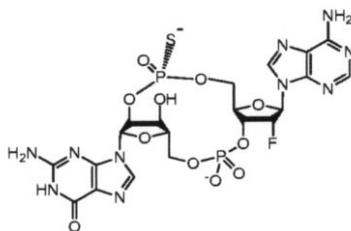
[2 8]
【化 8 3】



30

である、[1]に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

[2 9]
【化 8 4】



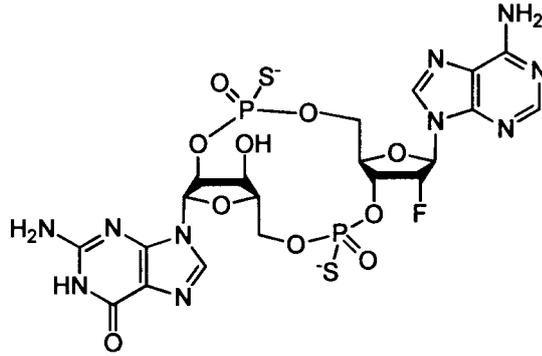
40

である、[1]に記載の化合物の薬学的に許容可能な塩。

[3 0]

50

【化 8 5】

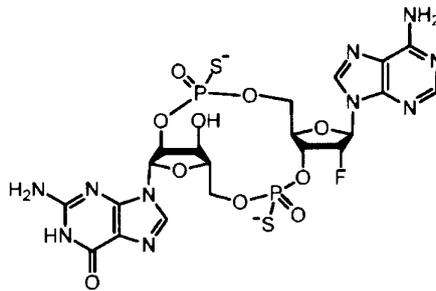


10

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[3 1]

【化 8 6】



20

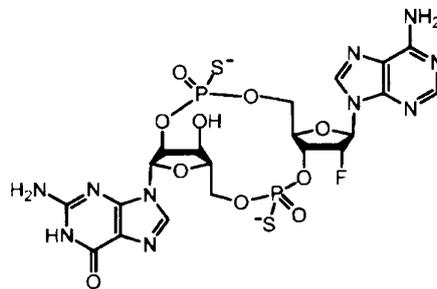
異性体 1

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[3 2]

【化 8 7】

30



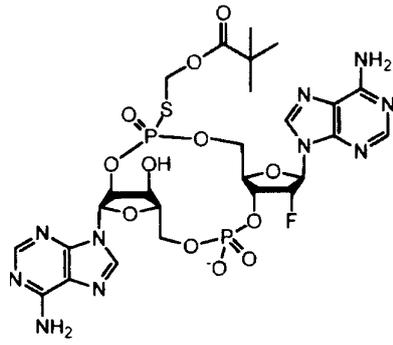
異性体 2

40

である、[1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

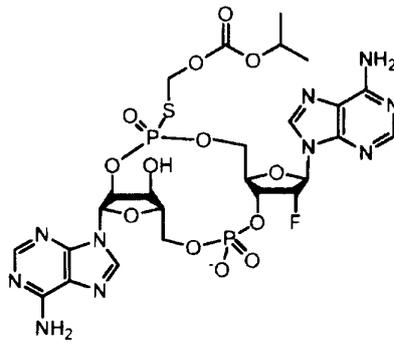
[3 3]

【化 8 8】



;および

10



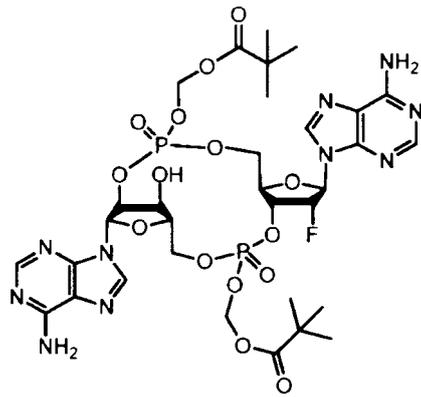
;

20

から選択される、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

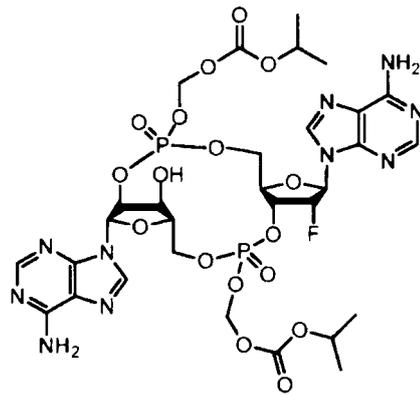
[3 4]

【化 8 9】



; および

10



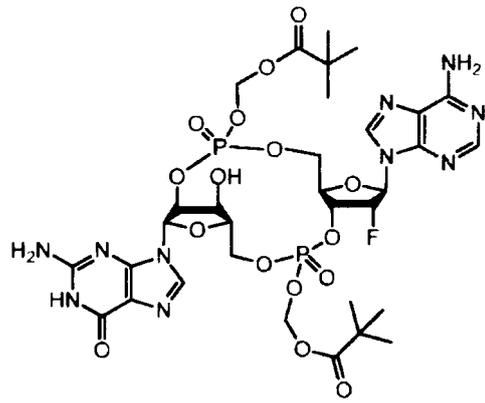
;

20

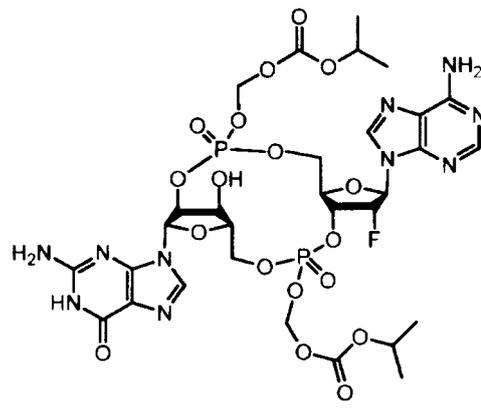
から選択される、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[3 5]

【化90】



10



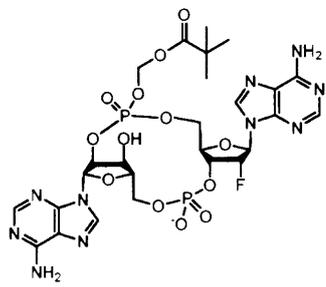
20

から選択される、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

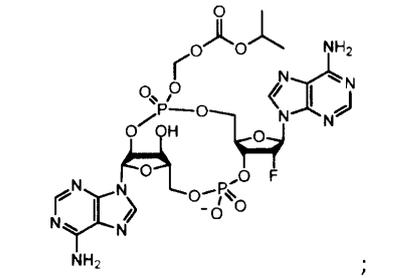
[36]

【化91】

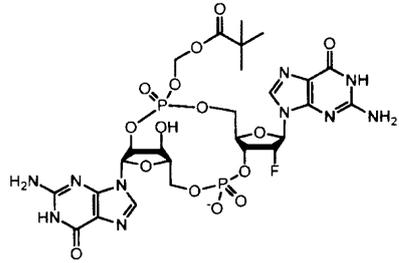
30



40

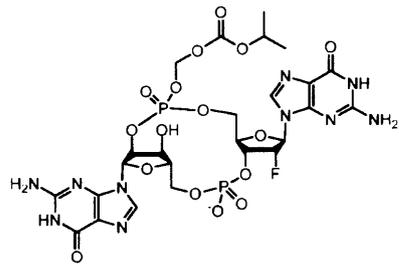


;



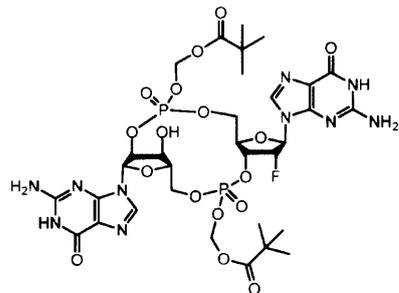
10

;



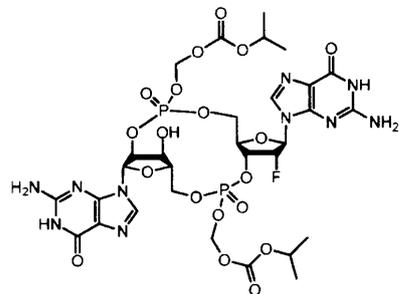
20

;



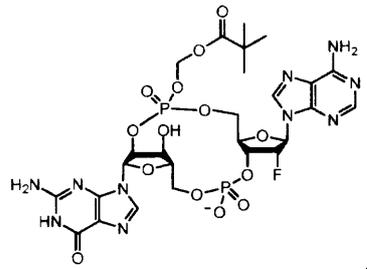
30

;

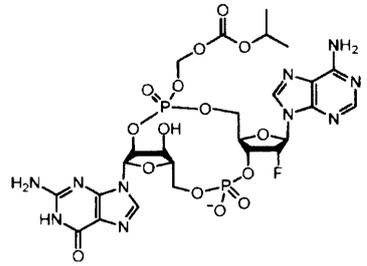


40

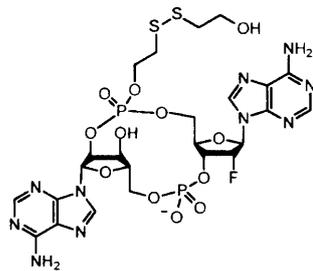
;



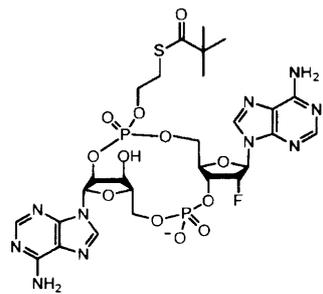
;



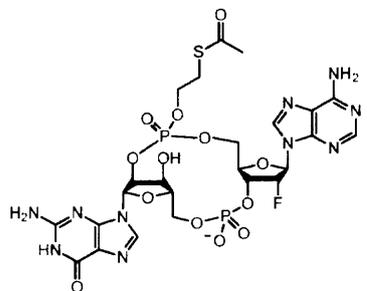
;



;



;および



;

から選択される、[1]に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[37]

療法において、特に、STINGの調節が有益である疾患を治療するための、[1] ~ [36]のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[38]

[1] ~ [36]のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と1種類以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

10

20

30

40

50

[3 9]

対象において S T I N G の調節が有益である疾患を治療する方法であって、それを必要とする対象に [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の治療上有効な量の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

[4 0]

S T I N G の調節が有益である疾患を治療するための薬剤の製造における、 [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の使用。

[4 1]

[1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せ。

10

[4 2]

療法において使用するための、特に、 S T I N G の調節が有益である疾患の治療のための、 [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せ。

[4 3]

S T I N G の調節が有益である疾患を治療する方法であって、それを必要とするヒトに [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せの治療上有効な量を投与することを含んでなる、方法。

20

[4 4]

S T I N G の調節が有益である疾患を治療するための薬剤の製造における、 [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と少なくとも 1 種類のさらなる治療薬とを含んでなる組合せの使用。

[4 5]

治療を必要とする哺乳動物において炎症、アレルギー性疾患、自己免疫疾患、ヒト免疫不全ウイルス (H I V)、 A I D S、感染性疾患、癌、および前癌症候群から選択される疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に、治療上有効な量の [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

30

[4 6]

哺乳動物がヒトである、 [4 5] に記載の方法。

[4 7]

[1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩の、ワクチンアジュバントとしての使用。

[4 8]

[1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と抗原または抗原組成物とを含んでなる組成物。

[4 9]

抗原または抗原組成物と [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる、ワクチン組成物。

40

[5 0]

抗原または抗原組成物と [1] ~ [3 6] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩とを含んでなる、免疫原性組成物。

[5 1]

0 . 5 ~ 1 , 0 0 0 m g の [1] ~ [3 6] のいずれか一つに定義される化合物またはその薬学的に許容可能な塩と 0 . 5 ~ 1 , 0 0 0 m g の薬学的に許容可能な賦形剤とを含んでなる、医薬組成物。

[5 2]

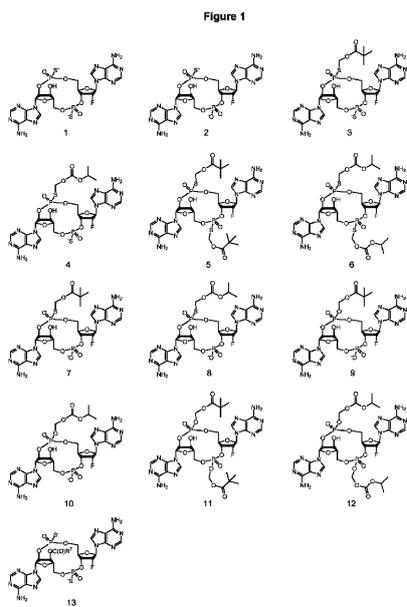
図 1 ~ 4 の化合物 1 ~ 4 2 から選択される化合物の薬学的に許容可能な塩。

[5 3]

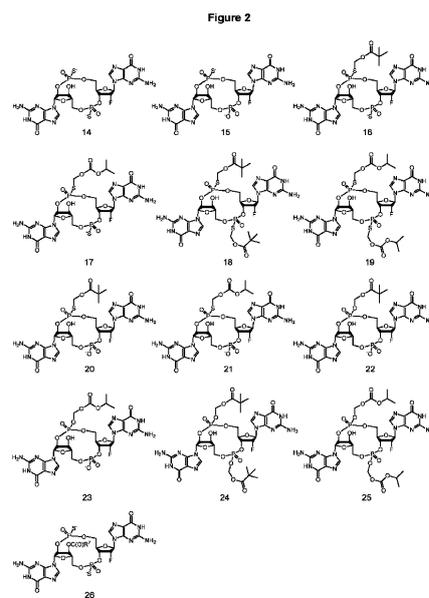
50

治療を必要とするヒトにおいてHBV、HCV、インフルエンザ、皮膚疣贅、多発性硬化症、およびアレルギー性炎症から選択される疾患を治療する方法であって、前記哺乳動物に治療上有効な量の、[1] ~ [36] のいずれか一つに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩またはその薬学的に許容可能な塩を投与することを含んでなる、方法。

【 図 1 】

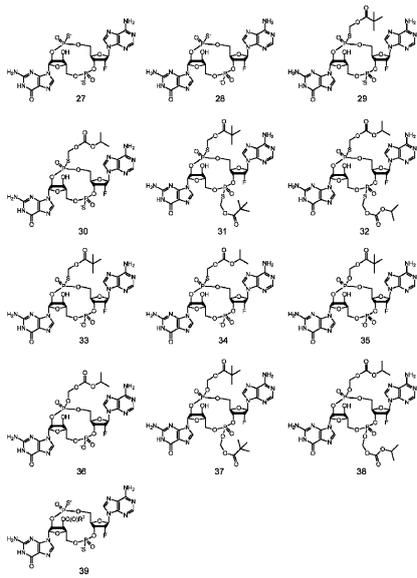


【 図 2 】



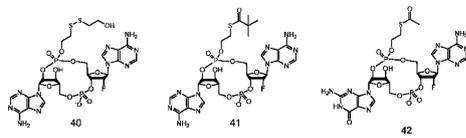
【 図 3 】

Figure 3



【 図 4 】

Figure 4



フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	37/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/04
A 6 1 K	39/39	(2006.01)	A 6 1 K 39/39
A 6 1 P	31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P 31/12
A 6 1 P	31/16	(2006.01)	A 6 1 P 31/16
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/12	(2006.01)	A 6 1 P 17/12
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 7
A 6 1 K	31/7084	(2006.01)	A 6 1 K 31/7084

- (31)優先権主張番号 62/299,704
(32)優先日 平成28年2月25日(2016.2.25)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/327,579
(32)優先日 平成28年4月26日(2016.4.26)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 62/332,517
(32)優先日 平成28年5月6日(2016.5.6)
(33)優先権主張国 米国(US)

早期審査対象出願

- (74)代理人 100082991
弁理士 佐藤 泰和
(74)代理人 100105153
弁理士 朝倉 悟
(74)代理人 100143971
弁理士 藤井 宏行
(74)代理人 100188651
弁理士 遠藤 広介
(72)発明者 ジェリー、リロイ、アダムス
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
(72)発明者 ケビン、ジェイ、ダフィー
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0
(72)発明者 イキアン、リアン
アメリカ合衆国ペンシルベニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1 2 5 0

審査官 佐藤 玲奈

- (56)参考文献 国際公開第2017/075477(WO, A1)
国際公開第2016/096577(WO, A1)
国際公開第2016/096174(WO, A1)
国際公開第2017/027646(WO, A1)
国際公開第2014/189805(WO, A1)
国際公開第2014/179335(WO, A1)

国際公開第2015/077354(WO, A1)

国際公開第2016/145102(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07H 21/00
A61K 31/7084
A61K 39/39
A61P 17/00
A61P 17/12
A61P 25/28
A61P 31/00
A61P 31/12
A61P 31/14
A61P 31/16
A61P 31/18
A61P 35/00
A61P 37/04
A61P 37/06
A61P 37/08
A61P 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)