

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号  
特許第7100227号  
(P7100227)

(45)発行日 令和4年7月13日(2022.7.13)

(24)登録日 令和4年7月5日(2022.7.5)

(51)国際特許分類		F I		
C 0 7 H	21/02 (2006.01)	C 0 7 H	21/02	C S P
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 K	31/7084	
A 6 1 K	39/39 (2006.01)	A 6 1 K	39/39	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 7
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04	
請求項の数 30 (全132頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願2019-520928(P2019-520928)	(73)特許権者	322007349 エフ・スター・セラピューティクス・インコーポレイテッド イギリス国、シー・ビー・22・3・エイ・ティー、ケンブリッジ、パブラハム・リサーチ・キャンパス、エデバ・ピー・920
(86)(22)出願日	平成29年7月6日(2017.7.6)	(74)代理人	110001173 特許業務法人川口国際特許事務所
(65)公表番号	特表2019-532084(P2019-532084A)	(72)発明者	アイヤー, ラーダークリシュナン・ピー アメリカ合衆国、マサチューセッツ・01545、シュルーズベリー、クウェイル・ホロー・ドライブ・15
(43)公表日	令和1年11月7日(2019.11.7)	(72)発明者	シェリ, アンジャーネウル アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0
(86)国際出願番号	PCT/US2017/040882		
(87)国際公開番号	WO2018/009648		
(87)国際公開日	平成30年1月11日(2018.1.11)		
審査請求日	令和2年6月26日(2020.6.26)		
(31)優先権主張番号	62/411,424		
(32)優先日	平成28年10月21日(2016.10.21)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(31)優先権主張番号	62/363,118		
(32)優先日	平成28年7月15日(2016.7.15)		
	最終頁に続く		最終頁に続く

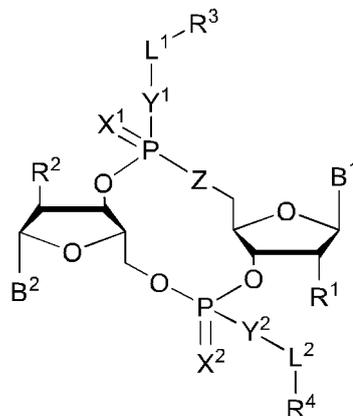
(54)【発明の名称】 疾患の治療のための化合物、組成物、および方法

## (57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、

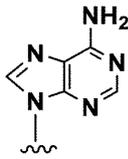
【化1】



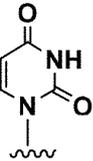
式(I)

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体であって、式中、ZがSまたはOのいずれかであり、

B 1 は、  
【化 2】



であり、B 2 は、  
【化 3】



であり、

X 1 および X 2 の各々は、独立して O または S であり、

Y 1 および Y 2 の各々は、独立して O、S、または N R 5 であり、

L 1 および L 2 の各々は、独立して存在しないか、C 1 ~ C 6 アルキルであるか、または C 1 ~ C 6 ヘテロアルキルであり、ここでアルキルおよびヘテロアルキルはそれぞれ R 6 によって置換されてもよく、

R 1 および R 2 の各々は、独立して水素、ハロ、-CN、C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、または O R 7 であり、

R 3 および R 4 の各々は、独立して水素、C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、C 1 ~ C 20 ヘテロアルキル（例えば、C 1 ~ C 6 ヘテロアルキル）、O C ( O ) O C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールあって、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ、1 個以上の R 8 によって置換されてもよく、

R 5 が水素または C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）であり、

R 6 が、ハロ、-CN、C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、O R 7、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールあって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1 つ以上の R 9 によって置換されてもよく、

R 7 は、水素、C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであって、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1 個以上の R 9 で置換されてもよく、

各 R 8 は、独立して、C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、C 1 ~ C 20 ヘテロアルキル、C ( O ) - C 1 ~ C 20 アルキル、O C ( O ) - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、C ( O ) O - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、O C ( O ) O - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、C ( O ) N ( R 5 ) - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、N ( R 5 ) C ( O ) - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、O C ( O ) N ( R 5 ) - C 1 ~ C 20 アルキル（例えば、C 1 ~ C 6 アルキル）、O - アリール、O - ヘテロアリール、C ( O ) - アリール、C ( O ) - ヘテロアリール、O C ( O ) - アリール、C ( O ) O - アリール、O C ( O ) - ヘテロアリール、C ( O ) O - ヘテロアリール、C ( O ) O - アリール、C ( O ) O - ヘテロアリール、C ( O ) N ( R 5 ) - アリール、C ( O ) N ( R 5 ) - ヘテロアリール、N ( R 5 ) C ( O ) - アリール、N ( R 5 )

10

20

30

40

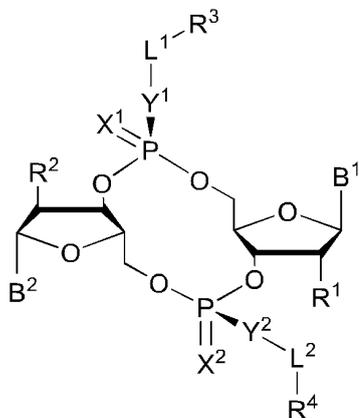
50

$2\text{C}(\text{O})$ -アリール、または $\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})$ -ヘテロアリール、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^5)$ -アリールであって、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1個以上の $\text{R}^9$ によって置換されてもよく、かつ各 $\text{R}^9$ は、独立して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル、 $\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_{20}$ ヘテロアルキル、ハロ、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $\text{O}$ -アリール、または $\text{O}$ -ヘテロアリールである、化合物。

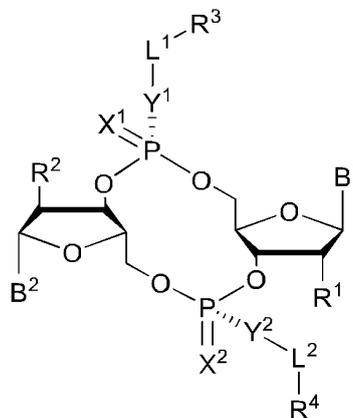
【請求項2】

前記化合物であって、前記化合物が、式(I-b)、式(I-c)、式(I-d)、または式(I-e)の化合物、

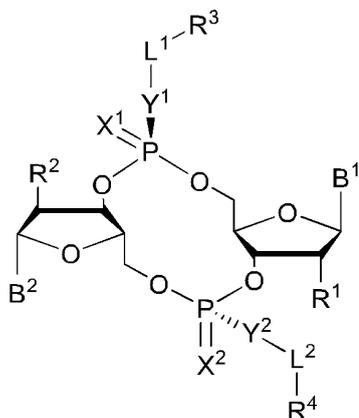
【化4】



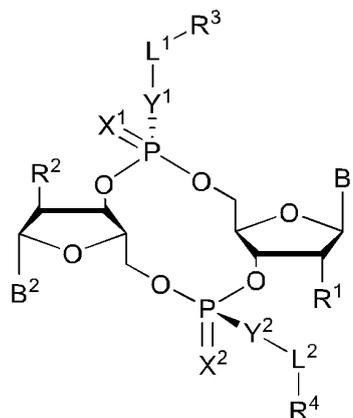
式(I-b)



式(I-c)



式(I-d)



式(I-e)

あるいはその医薬として許容され得る塩であって、 $\text{B}^1$ 、 $\text{B}^2$ 、 $\text{X}^1$ 、 $\text{X}^2$ 、 $\text{Y}^1$ 、 $\text{Y}^2$ 、 $\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$ 、およびこれらの部分変数の各々が、請求項1に定義される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の各々は、独立して水素、ハロ、または $\text{OR}^7$ である、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

$\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ の各々は、独立してハロ(例えば、フルオロ)である、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$\text{X}^1$ および $\text{X}^2$ の各々は、独立して $\text{O}$ である、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

10

20

30

40

50

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> の各々は、独立して O または S である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の一方が O であり、Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の他方が S である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の各々は、独立して S である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

Y<sup>1</sup> または Y<sup>2</sup> の各々は、独立して O である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 10】

L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> の各々は、独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル（例えば、CH<sub>2</sub>）である、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の各々は、独立して水素、アリール、またはヘテロアリールであって、アリールおよびヘテロアリールは、1 ~ 5 個の R<sup>8</sup> によって置換されてもよい、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

R<sup>3</sup> がアリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々が 1 ~ 5 個の R<sup>8</sup> によって置換されてもよく、R<sup>4</sup> が水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。 20

【請求項 13】

R<sup>3</sup> が 1 個の R<sup>8</sup> で置換されているフェニルであり、R<sup>4</sup> が水素である、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の各々は、独立して 1 個の R<sup>8</sup> で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> の各々が O であり、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の各々が独立して水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。 30

【請求項 16】

Y<sup>2</sup> が O であり、R<sup>4</sup> が水素である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> の各々が、独立して S であり、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の各々が、独立して 1 個の R<sup>8</sup> で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Y<sup>1</sup> が S であり、R<sup>3</sup> が 1 個の R<sup>8</sup> で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 19】

R<sup>8</sup> が、1 ~ 5 個の R<sup>9</sup>（例えば、1 個の R<sup>9</sup>）によって置換されてもよい OC(O)-アリールである、請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。 40

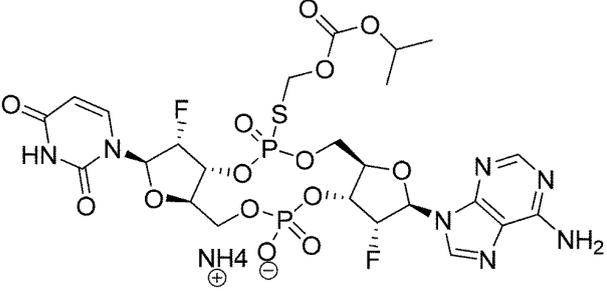
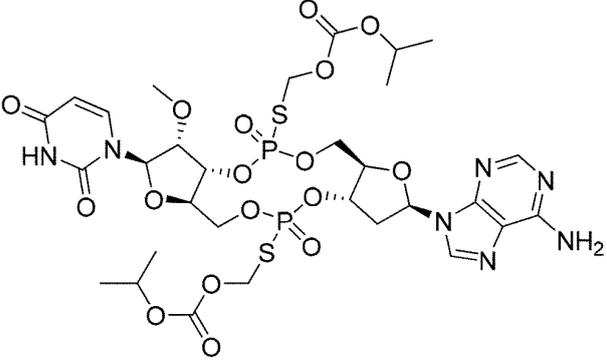
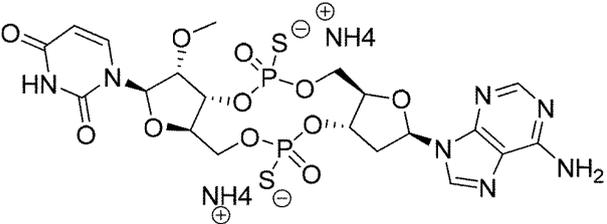
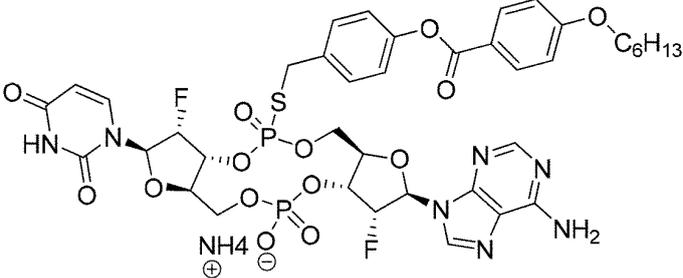
【請求項 20】

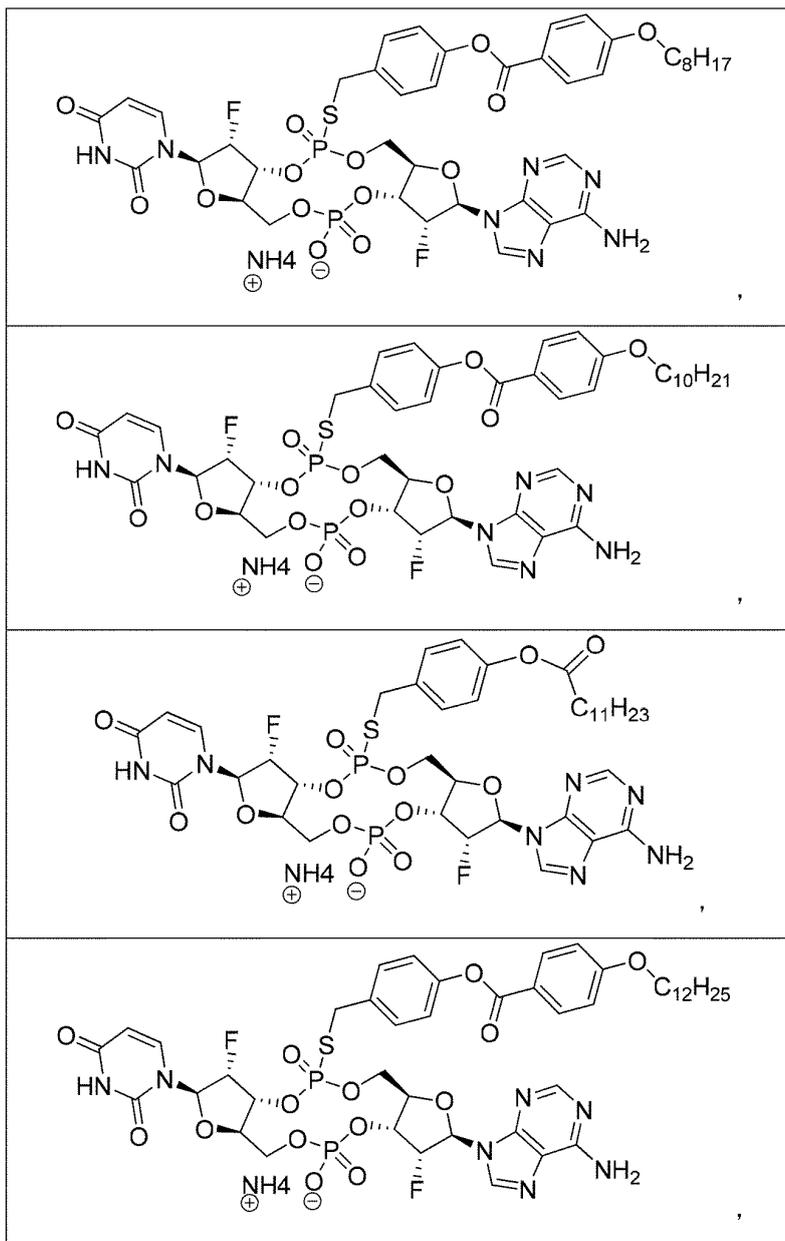
R<sup>9</sup> が、O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub> アルキル（例えば、O-CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>CH<sub>3</sub>）である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 21】

前記化合物が、下記の化合物から選択される、

【表 1】

構造	
	10
	20
	30
	40



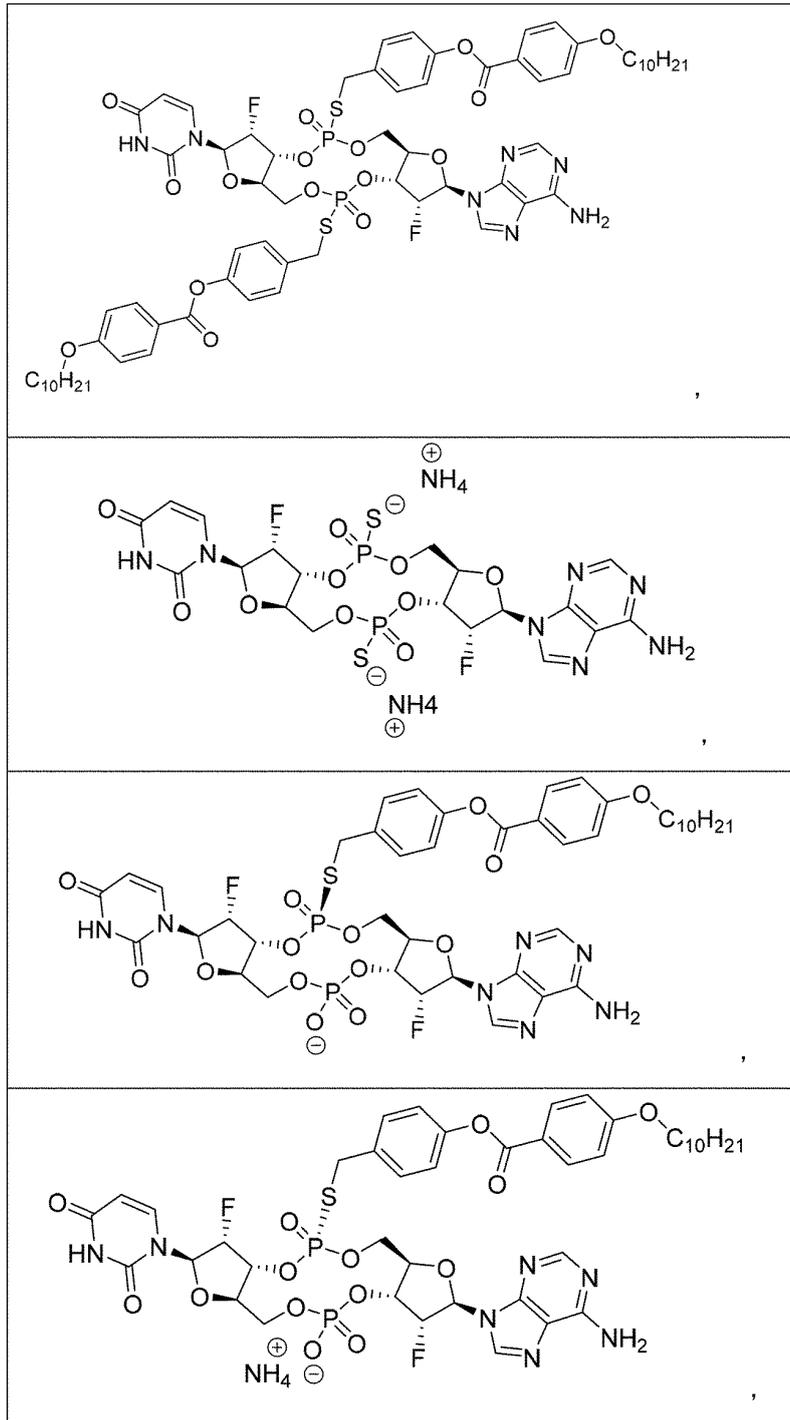
10

20

30

40

50



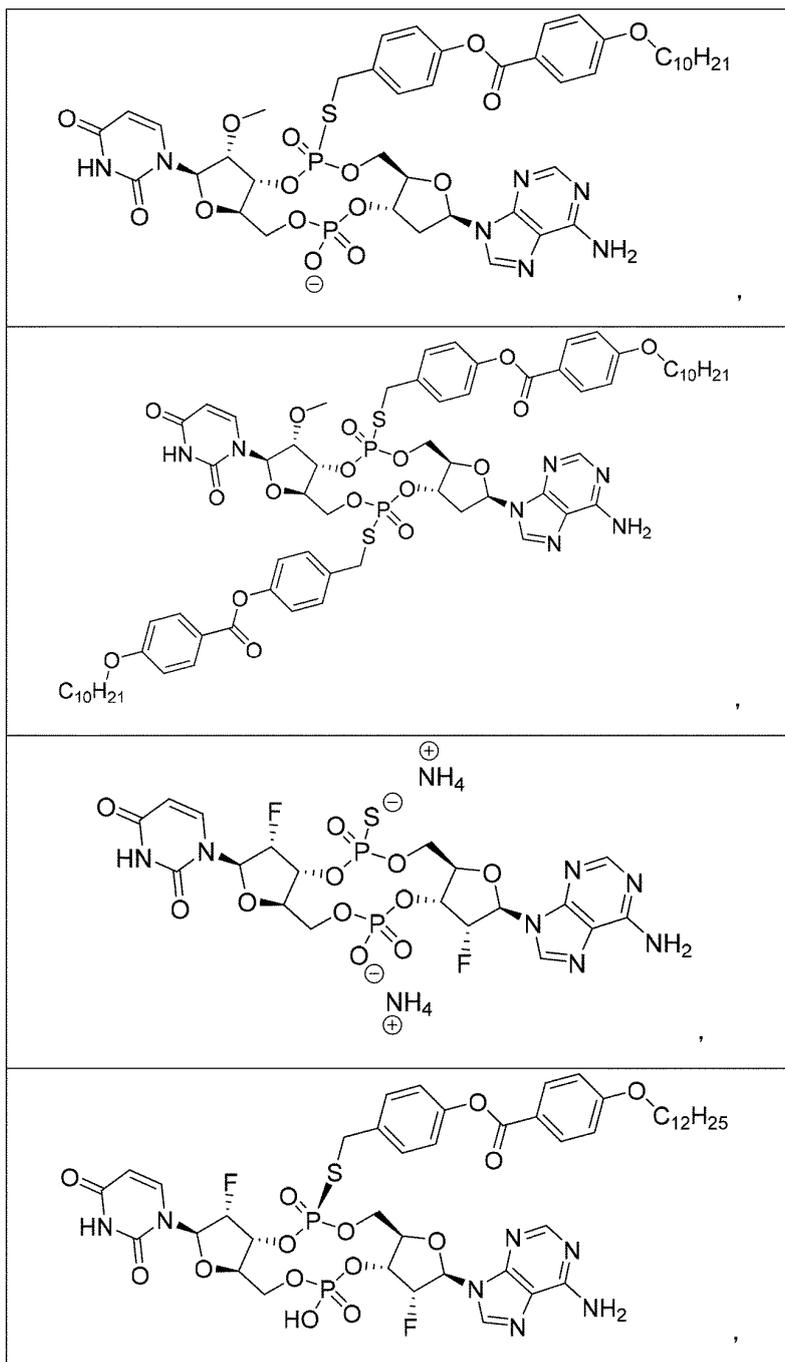
10

20

30

40

50



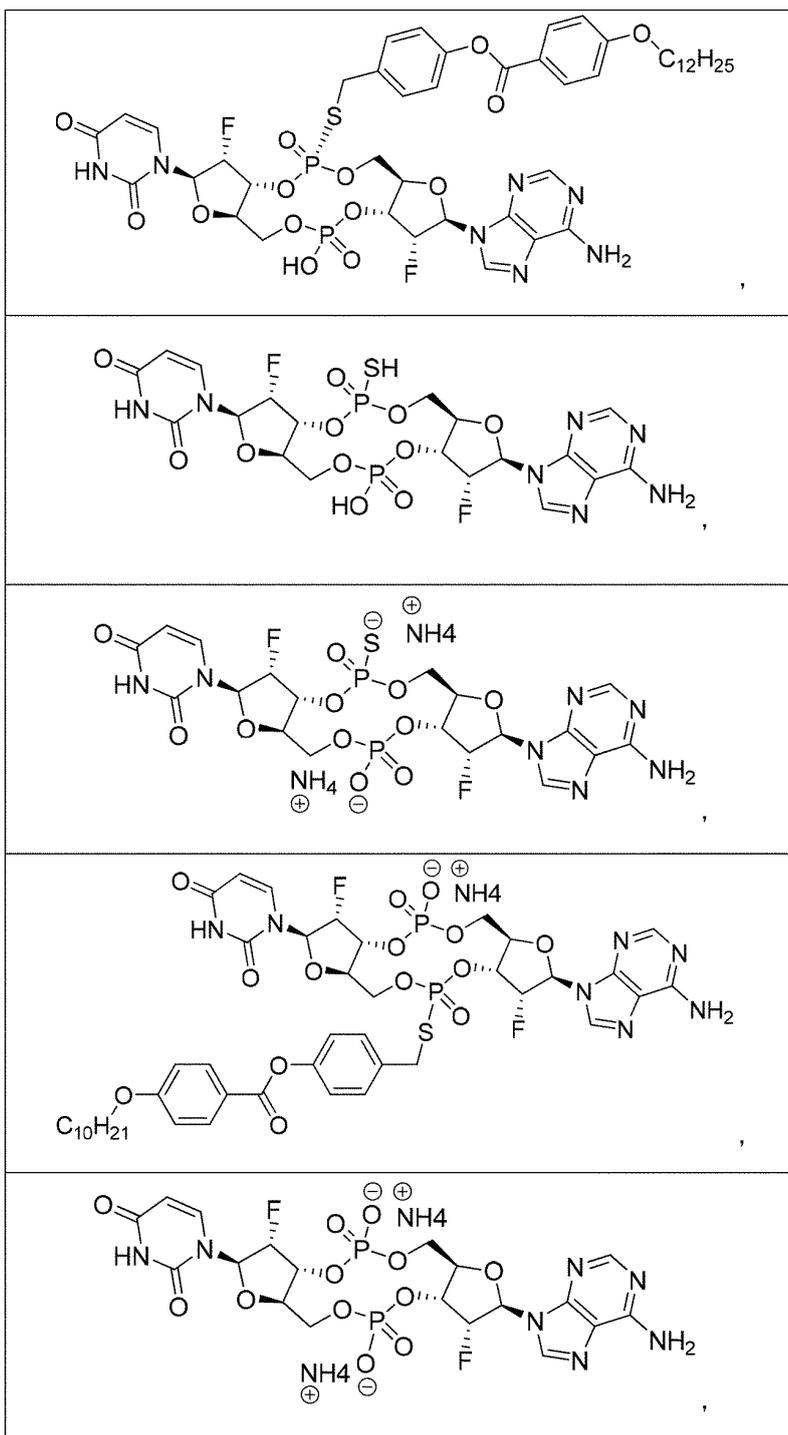
10

20

30

40

50



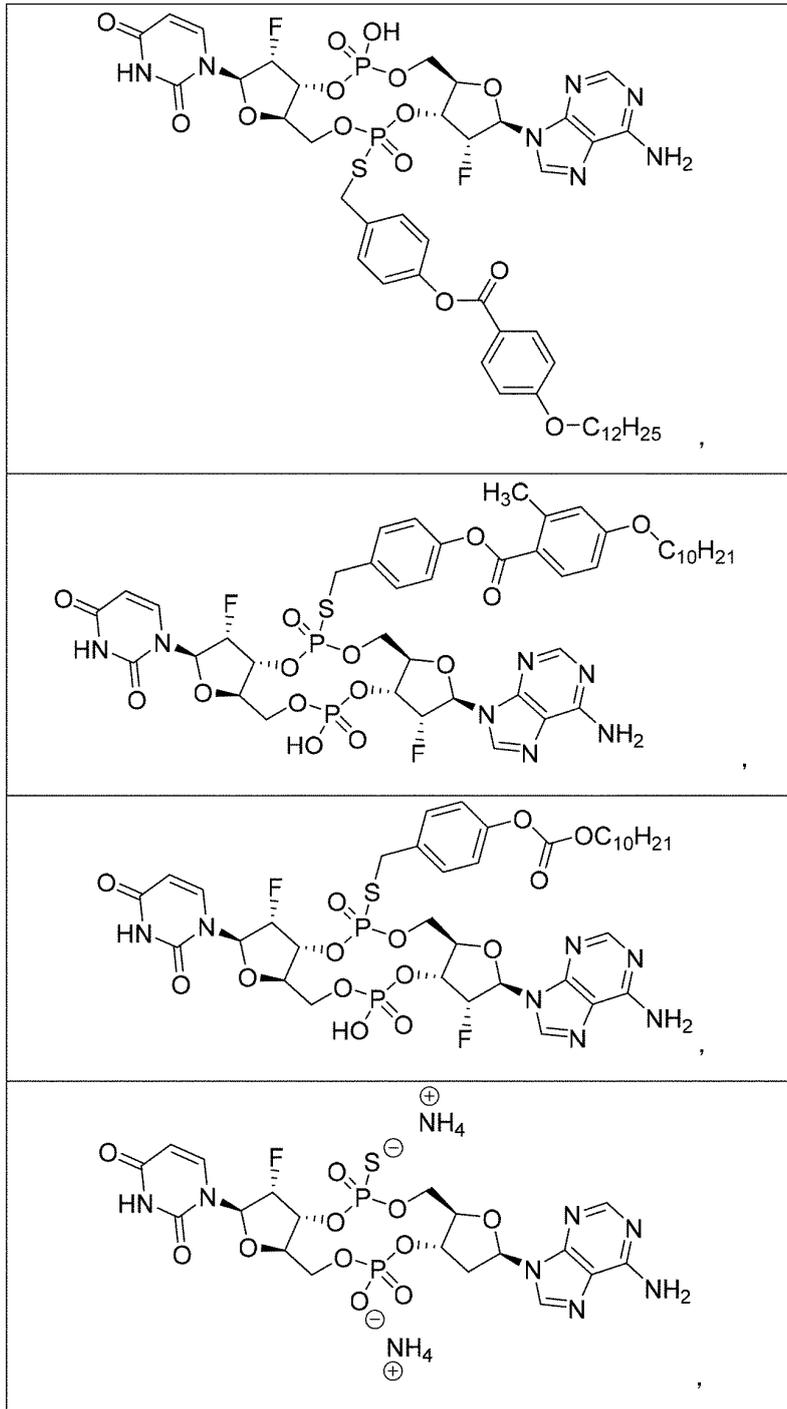
10

20

30

40

50



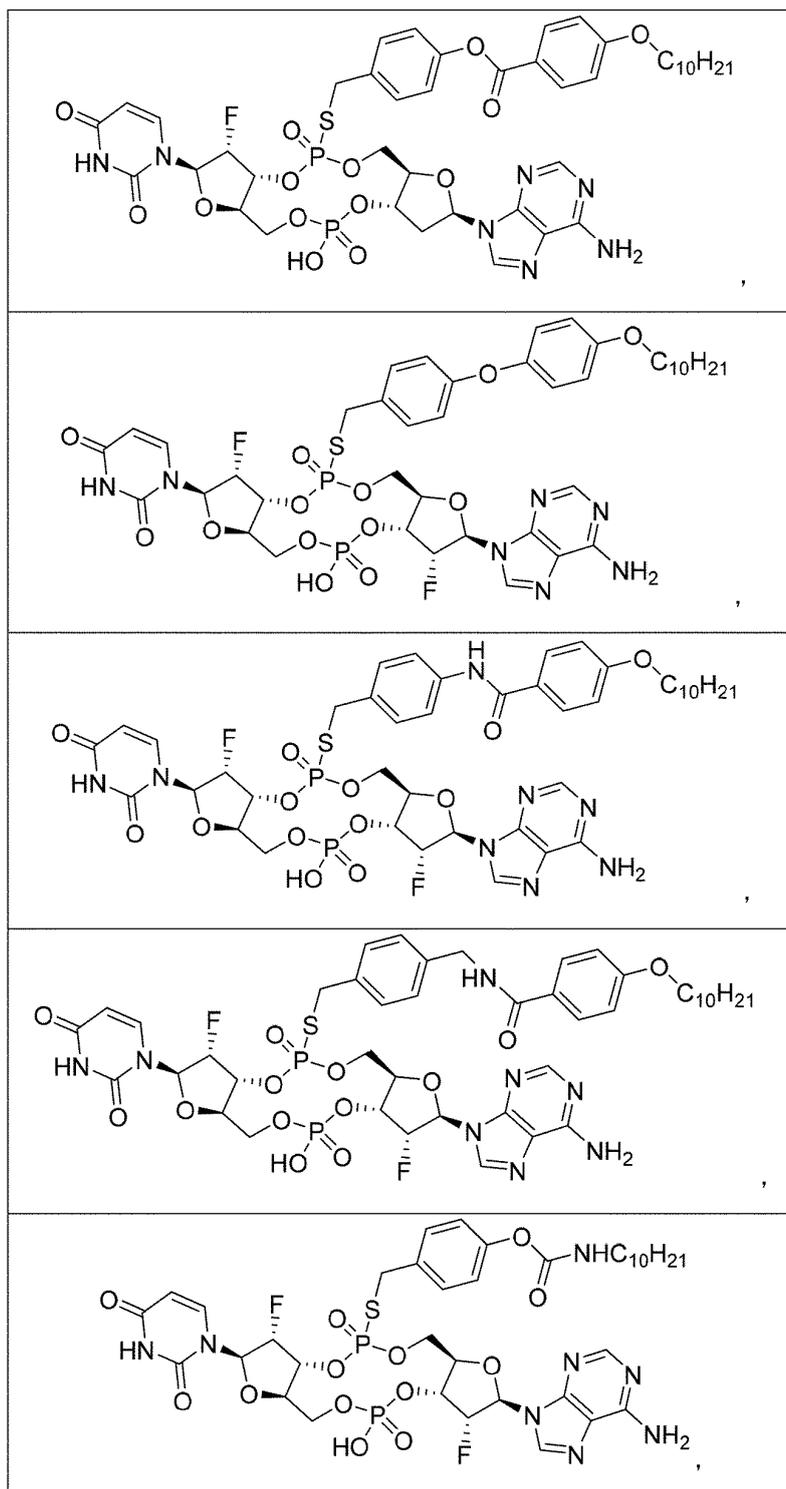
10

20

30

40

50



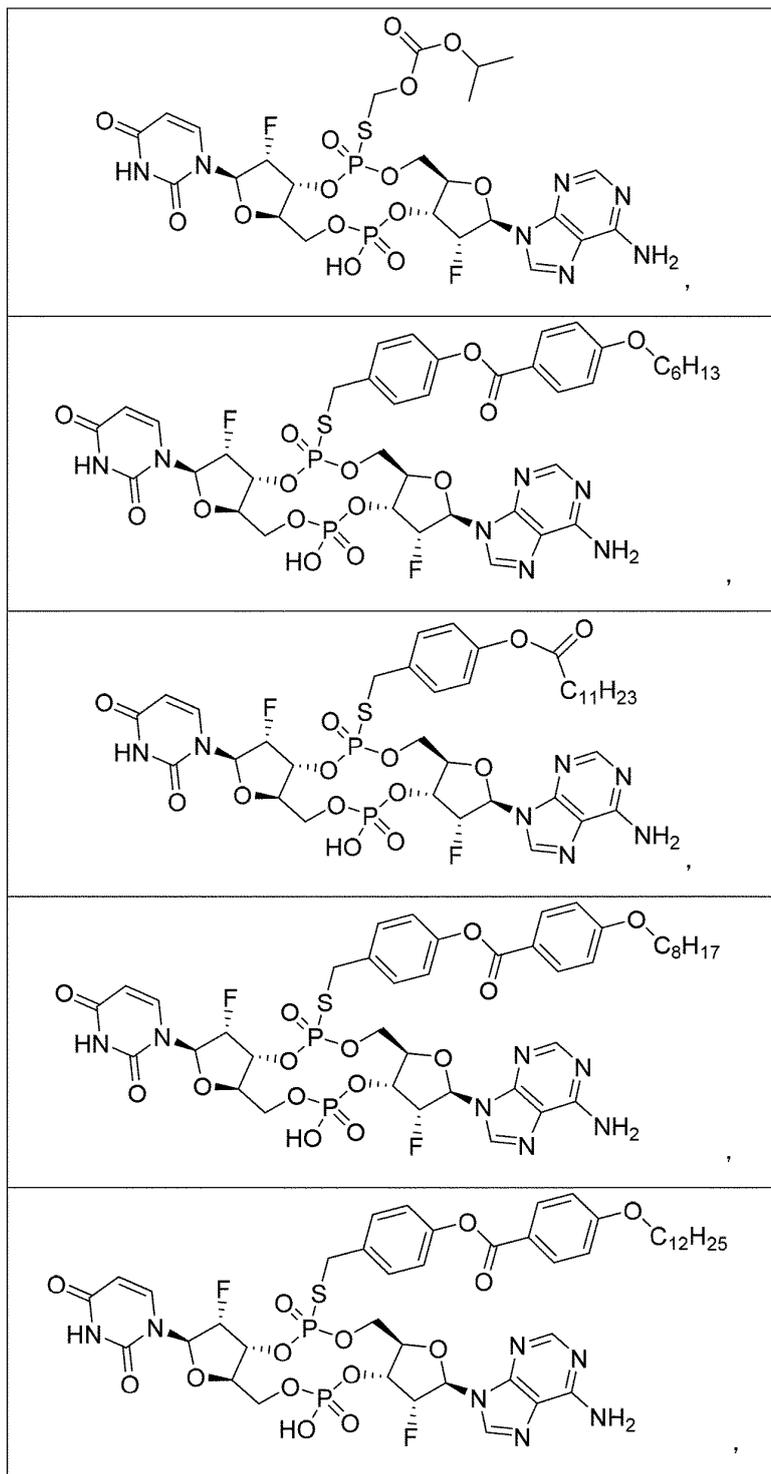
10

20

30

40

50



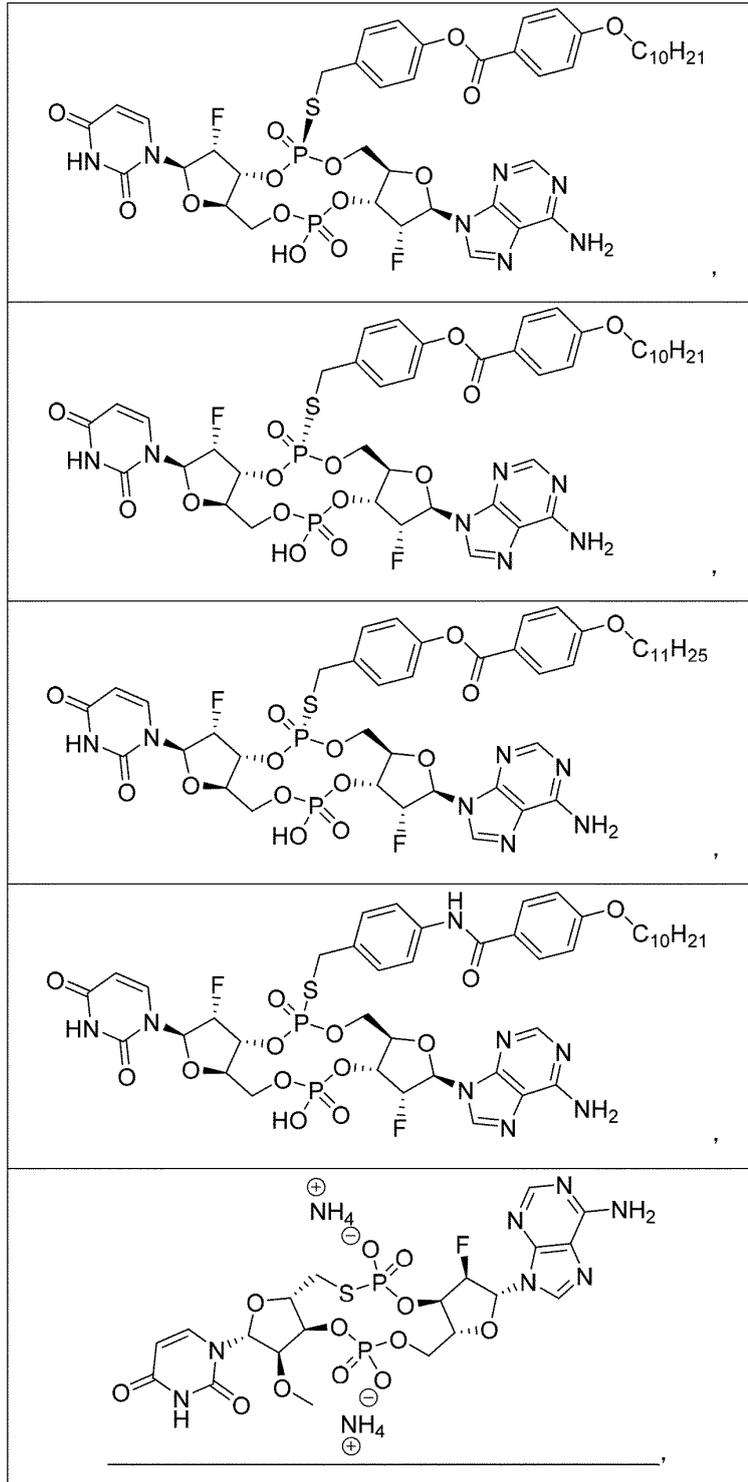
10

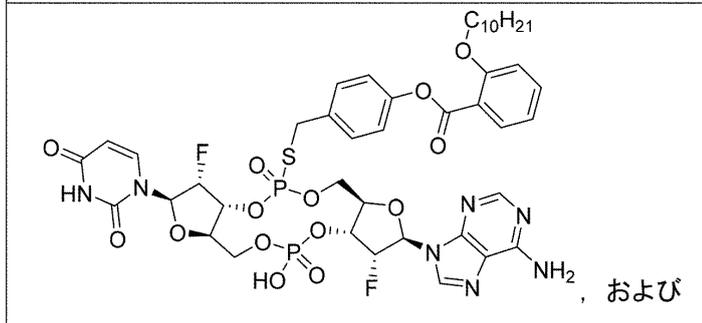
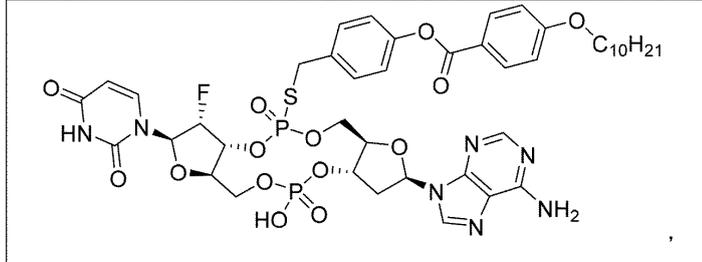
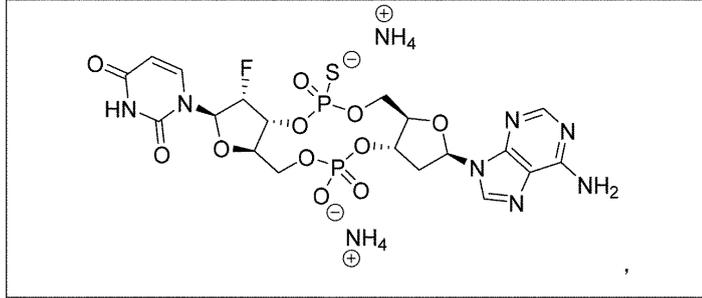
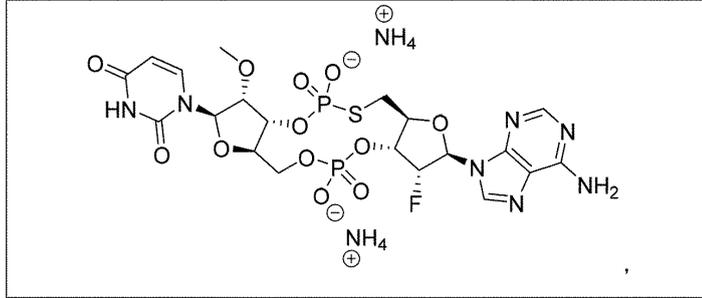
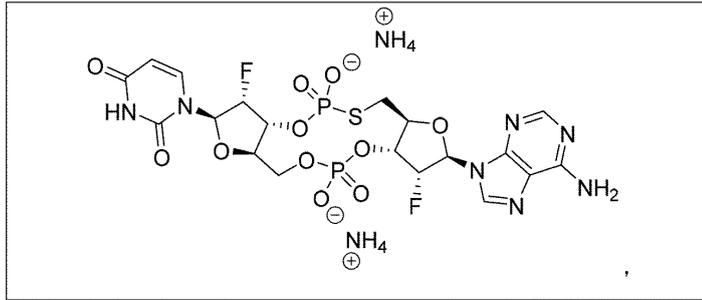
20

30

40

50





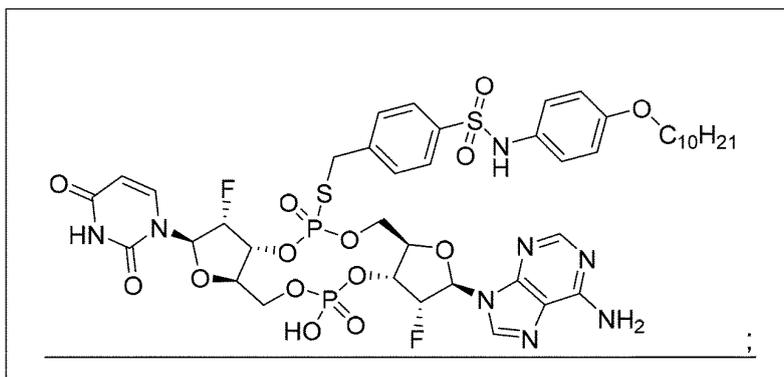
10

20

30

40

50



10

またはその医薬として許容され得る塩から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2.1 のいずれか 1 項の化合物を含む癌の治療に使用するための組成物。

【請求項 2 3】

前記癌が、乳房、骨、脳、子宮頸部、結腸、消化管、眼、胆嚢、リンパ節、血液、肺、肝臓、皮膚、口腔、前立腺、卵巣、陰茎、膵臓、子宮、精巣、胃、胸腺、甲状腺、または身体の他の部分の癌である、請求項 2.2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 4】

前記癌が肝臓の癌である、請求項 2.2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 5】

追加の作用剤（例えば、抗癌剤）をさらに含む、請求項 2.2 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 6】

前記追加の作用剤が、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレオマイシン、ピンブラスチン、ダカルバジン、トポシド、シスプラチン、エピルビシン、またはソラフェニブトシレートを含む、請求項 2.5 に記載の使用のための組成物。

【請求項 2 7】

請求項 1 ~ 2.1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、免疫調節において使用するための組成物。

30

【請求項 2 8】

請求項 1 ~ 2.1 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む、免疫応答の誘導において使用するための組成物。

【請求項 2 9】

前記免疫応答が抗腫瘍免疫を含む、請求項 2.8 に記載の使用のための組成物。

【請求項 3 0】

前記免疫応答が PRR（例えば、STING、RIG - I または MDA 5）の誘導を含む、請求項 2.8 に記載の使用のための組成物。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2016年7月6日に提出された米国仮特許出願第62/359,039号、2016年7月15日に提出された米国仮特許出願第62/363,118号、2016年10月3日に提出された米国仮特許出願第62/403,530号、2016年10月21日に提出された米国仮特許出願第62/411,424号、2017年1月9日に提出された米国仮特許出願第62/444,141号、2017年2月23日に提出された米国仮特許出願第62/462,679号、2017年3月13日に提出された米国仮特許出願第62/470,746号、および2017年5月19日に提出された米国仮特許

50

出願第 62 / 508 , 846 号に対する優先権の利益を請求し、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書により援用される。

【0002】

本開示は、宿主において先天性免疫防御系を活性化し、パターン認識受容体の発現を誘導する化合物および組成物、ならびに増殖性疾患（例えば、癌）の治療のための使用方法に関する。

【背景技術】

【0003】

先天性免疫系の重要な特長は、外来物質の認識および除去である。これらの病原性侵入物の特定は、病原体関連分子パターン（PAMP）として既知である進化的に保存された微生物構造の宿主認識を通じて起こる（Jensen, S. and Thomsen, A. R. *J Virol* (2012) 86: 2900 - 2910）。これらのPAMPは、複数の微生物種によって広く共有され得、ならびにこれらの微生物種の生存および/または病原性にとって決定的である、核酸、リポ多糖、および糖タンパク質などの広範な分子構造を含む。宿主認識は、パターン認識受容体（PRR）の活性化などの複数の経路によって起こり得、このことは下流のシグナル伝達事象を最終的にもたらし、ついには免疫応答の亢進となる。

【0004】

今日までに、病原性感染のセンサーとして役立ついくつかのPRRが特定されている。例えば、レチノイン酸誘導遺伝子I（RIG-I）タンパク質は、微生物由来RNAのセンサーとしても機能するRNAヘリカーゼである。RIG-Iは、フラビウイルス科（例えば、西ナイルウイルス、C型肝炎ウイルス、日本脳炎ウイルス、デング熱ウイルス）、パラミクソウイルス科（例えば、センダイウイルス、ニューカッスル病ウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、麻疹ウイルス）、ラブドウイルス科（例、狂犬病ウイルス）、オルソミクソウイルス科（例、インフルエンザウイルスA型、インフルエンザウイルスB型）、およびアレナウイルス科（例、ラッサウイルス）を含む種々の異なるウイルス科に由来するRNAウイルスの宿主認識における重要な因子、ならびに肝細胞癌など、ある特定のタイプの癌についての予後の予測のためのバイオマーカーである（Hou, J. et al, *Cancer Cell* (2014) 25: 49 - 63）。インターフェロン遺伝子刺激因子（STING）は、TBK1 - IRF3シグナル伝達複合体を活性化させ、I型インターフェロン（IFN- $\alpha$  および IFN- $\beta$ ）および他の免疫経路タンパク質の誘導を結果として生じる、細胞質アダプタータンパク質である。他のPRRはまた、細胞表面上およびエンドソーム区画内で発現するNOD2、LGP2、MDA5、ならびにいくつかのToll様受容体（TLR）を含む、微生物由来の核酸を感知することにおいて役割を担っている。

【0005】

近年の公開物は、先天性免疫および適応免疫のメディエーターとしてのRIG-IおよびSTINGの重要性を強調しており、RIG-IおよびSTINGのアゴニストは癌療法における免疫癌薬として認識されている（Li, X. Y. et al, *Mol Cell Oncol* (2014) 1: e968016、Woo, S. R. *Trends in Immunol* (2015) 36: 250 - 256）。特に、RIG-Iは、造血性の増殖および分化、白血病性幹細胞性の維持、ならびに肝細胞癌の腫瘍形成など、基本的な細胞プロセスの調節に関与しており、RIG-Iが腫瘍抑制因子として必須の機能を果たすことを示している。重要なことに、サイトソルDNAセンシングのSTING経路は、先天性免疫センシングにおける重要な機序上の役割を担っており、癌におけるならびに治療薬および診断薬を含む免疫癌学適用の脈絡におけるI型IFN産生を駆動することが示されてきた。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【文献】 Jensen, S. and Thomsen, A. R. J Virol (2012) 86: 2900 - 2910  
 Hou, J. et al, Cancer Cell (2014) 25: 49 - 63  
 Li, X. Y. et al, Mol Cell Oncol (2014) 1: e968016  
 Woo, S. R. Trends in Immunol (2015) 36: 250 - 256

【発明の概要】

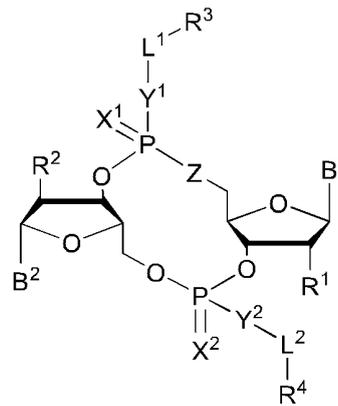
【0007】

環状ジヌクレオチド化合物、環状ジヌクレオチド化合物を含む組成物、および関連する使用方法が本明細書に説明されている。

【0008】

一態様において、本開示は、式(I)

【化1】



式(I)

(式中、ZはSまたはOのいずれかであり、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立して、OまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立して、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここでアルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、OC(O)OC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、各R<sup>8</sup>は独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えばC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えばC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えばC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~

10

20

30

40

50

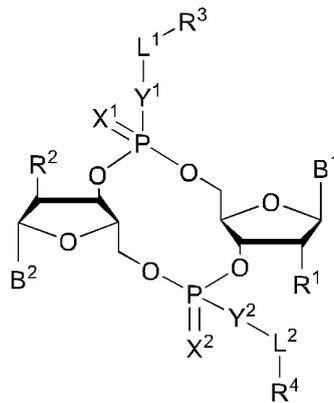
C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>C(O)-アルキル、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハ口、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体の特徴とする。

10

## 【0009】

いくつかの実施形態において、この化合物は式(I-a)

## 【化2】



20

式(I-a)

(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立して、OまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立して、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハ口、-CN、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヘテロアルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）であり、R<sup>6</sup>は、ハ口、-CN、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で、1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル）、C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C(O)OC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)OC<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>～C<sub>20</sub>アルキル、N(R<sup>5</sup>)

30

40

50

C(O) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O - アリール、O - ヘテロアリール、C(O) - アリール、C(O) - ヘテロアリール、OC(O) - アリール、C(O)O - アリール、OC(O) - ヘテロアリール、C(O)O - ヘテロアリール、C(O)O - アリール、C(O)O - ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>) - アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>) - ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O) - アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O) - ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>によって置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O - アリール、またはO - ヘテロアリールである)の化合物またはそれらの医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体である。

10

## 【0010】

いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立して、OまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立して、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して、存在しないか、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1 ~ 5個のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1 ~ 5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、0アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、任意で1 ~ 5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、C(O) - アリール、C(O) - ヘテロアリール、OC(O) - アリール、C(O)O - アリール、OC(O) - ヘテロアリール、またはC(O)O - ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1 ~ 5個のR<sup>9</sup>によって置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、ハロ、-CN、OH、O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、O - アリール、またはO - ヘテロアリールである。

20

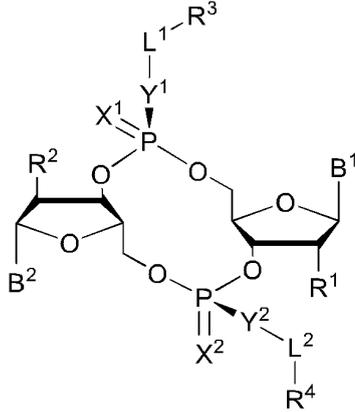
30

## 【0011】

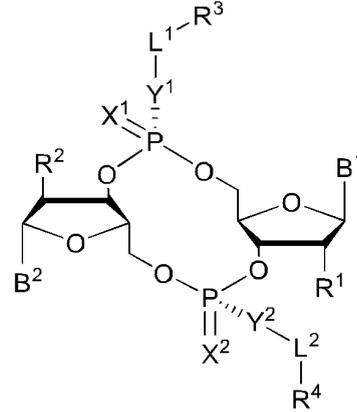
いくつかの実施形態において、この化合物は、式(I - b)、式(I - c)、式(I - d)、または式(I - e)の化合物

40

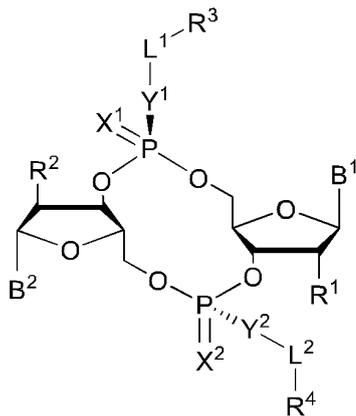
## 【化3】



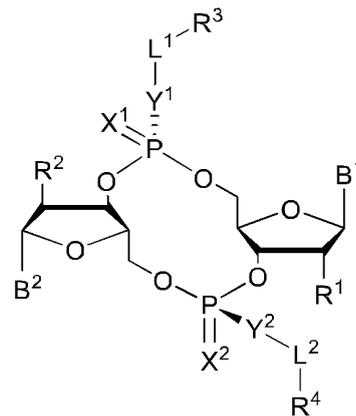
式(I-b)



式(I-c)



式(I-d)



式(I-e)

またはその医薬として許容され得る塩であり、ここで、B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびこれらの部分変数の各々は、先に定義されている。

## 【0012】

いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の少なくとも1つはプリンル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はプリンル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>2</sup>はピリミジニル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はプリンル核酸塩基であり、B<sup>2</sup>はピリミジニル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はアデノシニルまたはグアノシニルである。いくつかの実施形態において、B<sup>2</sup>はシトシニル、チミニル、またはウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はアデノシニルまたはグアノシニルであり、B<sup>2</sup>はシトシニル、チミニル、またはウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>の各々はであり、B<sup>2</sup>は独立してウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>の各々はであり、B<sup>2</sup>は独立してアデノシニルである。

## 【0013】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、またはOR<sup>7</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、ハロ（例えば、フルオロ）である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は水素またはOR<sup>7</sup>ではない。

## 【0014】

いくつかの実施形態において、X<sup>1</sup>はOである。いくつかの実施形態において、X<sup>2</sup>はO

10

20

30

40

50

である。いくつかの実施形態において、 $X^1$  および  $X^2$  の各々は、独立して  $O$  である。

【0015】

いくつかの実施形態において、 $Y^1$  は  $O$  または  $S$  である。いくつかの実施形態において、 $Y^2$  は  $O$  または  $S$  である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は独立して  $O$  または  $S$  である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  または  $Y^2$  の一方は  $O$  であり、 $Y^1$  または  $Y^2$  の他方は  $S$  である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  または  $Y^2$  の各々は独立して  $S$  である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  または  $Y^2$  の各々は独立して  $O$  である。

【0016】

いくつかの実施形態において、 $L^1$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、 $CH_2$ ）である。いくつかの実施形態において、 $L^2$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、 $CH_2$ ）である。いくつかの実施形態において、 $L^1$  および  $L^2$  の各々は、独立して、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、 $CH_2$ ）である。

10

【0017】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は  $1$  個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

【0018】

いくつかの実施形態において、 $R^4$  は独立して、水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は、 $1$  個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

20

【0019】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^8$  で置換されており、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は、 $1$  個の  $R^8$  で置換されたフェニルであり、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、 $1$  個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

30

【0020】

いくつかの実施形態において、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は  $O$  であり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は独立して水素である。いくつかの実施形態において、 $Y^2$  は  $O$  であり、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は独立して  $S$  であり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して  $1$  個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態では、 $Y^1$  は  $S$  であり、 $R^3$  は  $1$  個の  $R^8$  で置換されている。

【0021】

いくつかの実施形態において、各  $R^8$  は独立して、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、 $C(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O C(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O C(O) O - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O C(O) N(R^5) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O$  - アリール、 $C(O) -$  アリール、 $O C(O) -$  アリール、または  $C(O) N(R^5) -$  アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で  $1$  個以上の  $R^9$  で置換されている。

40

【0022】

いくつかの実施形態では、 $R^8$  は、任意で  $1 \sim 5$  個の  $R^9$ （例えば、 $1$  個の  $R^9$ ）によって置換された  $O C(O) -$  アリールである。

【0023】

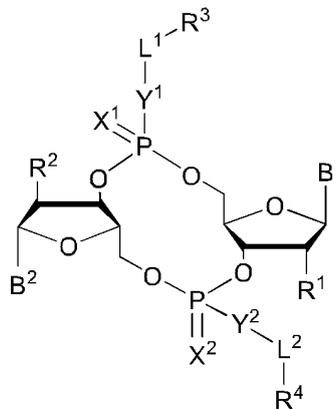
50

いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O-C_1 \sim C_{12}$  アルキル（例えば、 $O-CH_2(CH_2)_8CH_3$ ）である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O-C_1 \sim C_{10}$  アルキル（例えば、 $O-CH_2(CH_2)_8CH_3$ ）である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O-C_1 \sim C_8$  アルキル（例えば、 $O-CH_2(CH_2)_6CH_3$ ）である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O-C_1 \sim C_6$  アルキル（例えば、 $O-CH_2(CH_2)_4CH_3$ ）である。

【0024】

いくつかの実施形態では、この化合物は、式 (I-f) の化合物

【化4】



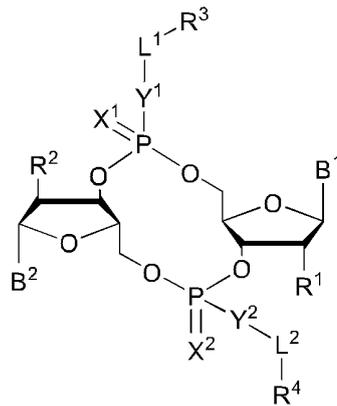
式 (I-f)

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体であり、 $B^1$  および  $B^2$  の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、 $X^1$  および  $X^2$  の各々は、独立してOまたはSであり、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、 $L^1$  および  $L^2$  の各々は、独立して存在しないか、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）または $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル）であり、ここで、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキルおよび $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキルは各々、任意で $R^6$ で置換されており、

$R^1$  および  $R^2$  の各々は、独立してハロゲンであり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して水素、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1~5個の $R^8$ で置換されており、 $R^5$  は、水素または $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R^6$  は、ハロゲン、-CN、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個の $R^9$ で置換されており、 $R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個の $R^9$ で置換されており、 $R^8$  は各々、独立して $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、またはOC(O)-ヘテロアリールであり、ここで、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、またはOC(O)-ヘテロアリールは各々、任意で1~5個の $R^9$ によって置換されており、 $R^9$  は各々、独立して $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、ハロゲン、-CN、OH、 $O-C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O-C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである。

【0025】

いくつかの実施形態において、この化合物は、式 ( I - g ) の化合物  
【化 5】



式 ( I - g )

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体であり、 $B^1$  および  $B^2$  の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、 $X^1$  および  $X^2$  の各々は独立してOであり、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は独立してOまたはSであり、 $L^1$  および  $L^2$  の各々は独立して存在しないか、または  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R^1$  および  $R^2$  の各々は、独立してハロまたはOHであり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して水素または1~5個の  $R^8$  で置換されたアリールであり、 $R^8$  は各々、独立して、任意で1~5個の  $R^9$  によって置換された  $OC(O)$ -アリールであり、 $R^9$  は各々、独立して、 $O-C_1 \sim C_{12}$  アルキルである。

【0026】

いくつかの実施形態において、式 ( I ) の化合物は、表 1、表 2 の化合物、またはその医薬として許容され得る塩から選択される。

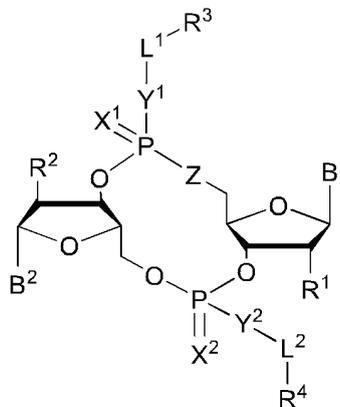
【0027】

いくつかの実施形態において、式 ( I - a ) の化合物は、表 1、表 2 の化合物、またはその医薬として許容され得る塩から選択される。

【0028】

別の態様において、本開示は、対象における癌を治療する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式 ( I )

【化 6】



式 ( I )

(式中、ZはSまたはOのいずれかであり、 $B^1$  および  $B^2$  の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、 $X^1$  および  $X^2$  の各々は、独立してOまたはSであり、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は、独立してO、S、または  $NR^5$  であり、 $L^1$  および  $L^2$  の各々は、独立して存在しないか、 $C_1 \sim C_6$  アルキルまたは  $C_1 \sim C_6$  ヘテロ

アルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意で  $R^6$  で置換されており、 $R^1$  および  $R^2$  の各々は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、または  $OR^7$  であり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  ヘテロアルキル）、 $OC(O)OC_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の  $R^8$  で置換されており、 $R^5$  は水素または  $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）であり、 $R^6$  は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $OR^7$ 、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1 個以上の  $R^9$  で任意に置換されており、 $R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の  $R^9$  で置換されており、 $R^8$  は各々、独立して  $C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、 $C(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $OC(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C(O)O - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $OC(O)O - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $C(O)N(R^5) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $N(R^5)C(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $OC(O)N(R^5) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル）、 $O -$ アリール、 $O -$ ヘテロアリール、 $C(O) -$ アリール、 $C(O) -$ ヘテロアリール、 $OC(O) -$ アリール、 $C(O)O -$ アリール、 $OC(O) -$ ヘテロアリール、 $C(O)O -$ ヘテロアリール、 $C(O)O -$ アリール、 $C(O)O -$ ヘテロアリール、 $C(O)N(R^5) -$ アリール、 $C(O)N(R^5) -$ ヘテロアリール、 $N(R^5)C(O) -$ アリール、 $N(R^5)_2C(O) -$ アルキル、または  $N(R^5)C(O) -$ ヘテロアリール、 $S(O)_2N(R^5) -$ アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の  $R^9$  によって置換されており、 $R^9$  は各々、独立して、 $C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $O - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $O -$ アリール、または  $O -$ ヘテロアリールである) の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

**【0029】**

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における癌を治療する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式 (I - a)

10

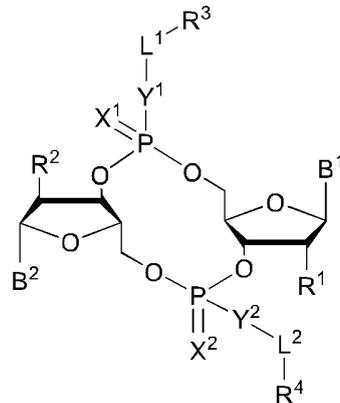
20

30

40

50

## 【化7】



式 (I-a)

(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、O C(O)-アリール、C(O)O-アリール、O C(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリールであり、ここでアルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

## 【0030】

いくつかの実施形態において、癌は、乳房、骨、脳、子宮頸部、結腸、消化管、眼、胆嚢、リンパ節、血液、肺、肝臓、皮膚、口腔、前立腺、卵巣、陰茎、膵臓、子宮、精巣、胃

10

20

30

40

50

、胸腺、甲状腺、または他の身体部分の癌（例えば、肝臓の癌）である。いくつかの実施形態において、癌は、非癌性組織と比較してS T I N Gの発現が異なっており、例えば、肝癌、黒色腫、皮膚癌または甲状腺癌がそうである。

【0031】

いくつかの実施形態において、癌はPD - 1耐性腫瘍を含む。

【0032】

いくつかの実施形態において、方法は、式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の経口投与を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I - a)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の経口投与を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の非経口投与（例えば、皮下投与、筋肉内投与、腹腔内投与、または静脈内投与）を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I - a)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の非経口投与（例えば、皮下投与、筋肉内投与、腹腔内投与、または静脈内投与）を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の腹腔内投与を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の腫瘍内投与を含む。いくつかの実施形態において、方法は、式(I - a)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、またはその医薬組成物の腫瘍内投与を含む。

10

20

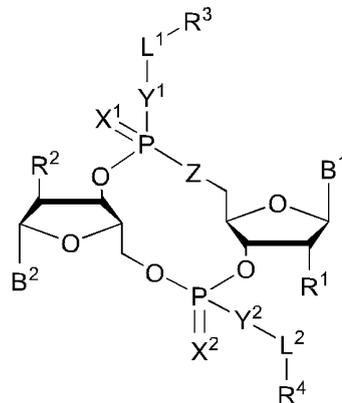
【0033】

いくつかの実施形態において、方法は、追加の作用剤（例えば、抗癌薬または免疫癌薬）の投与をさらに含む。いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、メトトレキサート、5 - フルオロウラシル、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、ダカルバジン、トポシド、シスプラチン、エピルピシン、またはソラフェニブトシレートを含む。

【0034】

他の態様において、本開示は、ワクチンと、式(I)

【化8】



式(I)

（式中、ZはSまたはOのいずれかであり、B1およびB2の各々は、独立して、プリニル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、X1およびX2の各々は、独立してOまたはSであり、Y1およびY2の各々は、独立してO、S、またはNR5であり、L1およびL2の各々は、独立して、存在しないか、C1 ~ C6アルキルまたはC1 ~ C6ヘテロアルキルであり、ここでアルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR6で置換されており、R1およびR2の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C1 ~ C20アルキル（例えば、C1 ~ C6アルキル）、またはOR7であり、R3およびR4の各々は、独

30

40

50

立して、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル）、 $OC(O)OC_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^8$ で置換されており、 $R^5$ は水素または $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）であり、 $R^6$ は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OR^7$ 、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^9$ で置換されており、 $R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここでアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^9$ で置換されており、 $R^8$ は各々、独立して $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C(O)O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OC(O)O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C(O)N(R^5)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $N(R^5)C(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OC(O)N(R^5)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $O$ -アリール、 $O$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -アリール、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $OC(O)$ -アリール、 $C(O)O$ -アリール、 $OC(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)O$ -ヘテロアリール、 $C(O)O$ -アリール、 $C(O)O$ -ヘテロアリール、 $C(O)N(R^5)$ -アリール、 $C(O)N(R^5)$ -ヘテロアリール、 $N(R^5)C(O)$ -アリール、 $N(R^5)_2C(O)$ -アリール、または $N(R^5)C(O)$ -ヘテロアリール、 $S(O)_2N(R^5)$ -アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^9$ によって置換されており、 $R^9$ は各々、独立して、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $O$ -アリール、または $O$ -ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を含むワクチンアジュバントとを含む組成物を特徴とする。

10

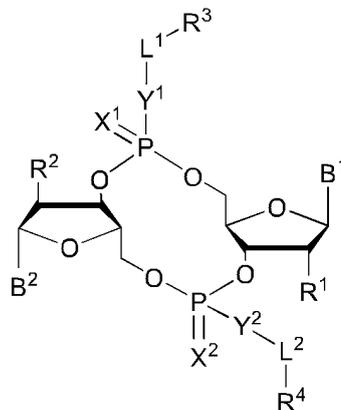
20

30

【0035】

いくつかの実施形態において、本開示は、ワクチンと、式(I-a)の化合物

【化9】



式(I-a)

40

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を含むワクチンアジュバントとを含む組成物を特徴とし、 $B^1$ および $B^2$ の各々は、独立してプリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、 $X^1$ および $X^2$ の各々は、独立して $O$ または $S$ であり、 $Y^1$

50

および Y<sup>2</sup> の各々は、独立して O、S、または NR<sup>5</sup> であり、L<sup>1</sup> および L<sup>2</sup> の各々は、独立して存在しないか、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキルであり、ここでアルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意で R<sup>6</sup> で置換されており、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）、または OR<sup>7</sup> であり、R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> ヘテロアルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の R<sup>8</sup> で置換されており、R<sup>5</sup> は水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）であり、R<sup>6</sup> は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の R<sup>9</sup> で置換されており、R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の R<sup>9</sup> で置換されており、R<sup>8</sup> は各々、独立して C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル（例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル）、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、OC(O)O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、または N(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリールであり、ここでアルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の R<sup>9</sup> により置換されており、R<sup>9</sup> は各々、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、または O-ヘテロアリールであり、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の R<sup>10</sup> で置換されており、R<sup>10</sup> は各々、独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> ヘテロアルキル、ハロ、-CN、または OH、オキソであり、R<sup>5</sup> は各々、独立して、水素または C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキルである。

**【0036】**

別の態様において、本開示は、対象における免疫調節のためのパターン認識受容体 (PRR) の発現を誘導する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式 (I)

10

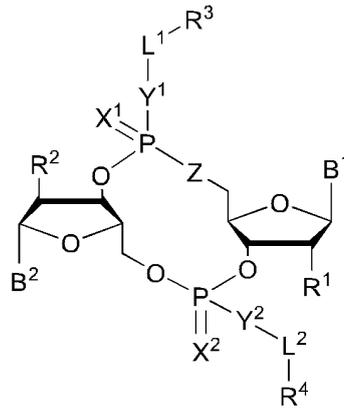
20

30

40

50

【化 1 0】



式 (I)

(式中、ZはSまたはOのいずれかであり、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、OC(O)OC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>C(O)-アルキル、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリール

10

20

30

40

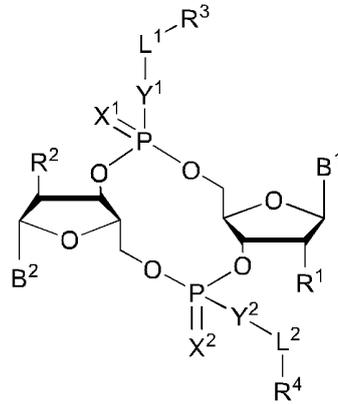
50

である)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

【0037】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における免疫調節のためのパターン認識受容体(PRR)の発現を誘導する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式(I-a)の化合物

【化11】



式(I-a)

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含み、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、1個以上のR<sup>9</sup>で任意に置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換

10

20

30

40

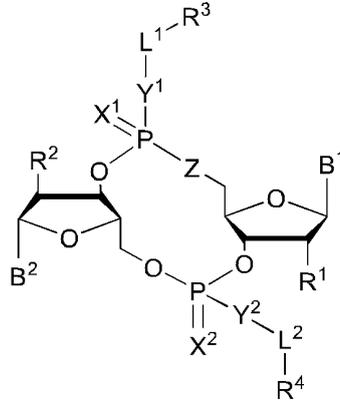
50

されており、 $R^9$ は各々、独立して、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、ハロ、 $-CN$ 、 $OH$ 、オキソ、アリール、ヘテロアリール、 $O$ -アリール、または $O$ -ヘテロアリールである。

【0038】

別の態様において、本開示は、免疫調節のためのパターン認識受容体（ $PRR$ ）の発現を誘導し、癌に罹患している対象における治療応答を誘導する方法を特徴とし、この方法は対象へ式（I）

【化12】



式（I）

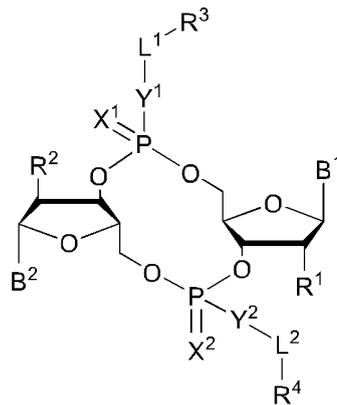
（式中、 $Z$ は $S$ または $O$ のいずれかであり、 $B^1$ および $B^2$ の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、 $X^1$ および $X^2$ の各々は、独立して $O$ または $S$ であり、 $Y^1$ および $Y^2$ の各々は、独立して $O$ 、 $S$ 、または $NR^5$ であり、 $L^1$ および $L^2$ の各々は独立して、存在しないか、 $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意で $R^6$ で置換されており、 $R^1$ および $R^2$ の各々は、独立して、水素、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、または $OR^7$ であり、 $R^3$ および $R^4$ の各々は独立して、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル）、 $OC(O)OC_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^8$ で置換されており、 $R^5$ は水素または $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）であり、 $R^6$ は、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OR^7$ 、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^9$ で置換されており、 $R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上の $R^9$ で置換されており、 $R^8$ は各々独立して $C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C_1 \sim C_{20}$ ヘテロアルキル、 $C(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル、 $OC(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C(O)O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OC(O)O-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $C(O)N(R^5)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $N(R^5)C(O)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $OC(O)N(R^5)-C_1 \sim C_{20}$ アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $O$ -アリール、 $O$ -ヘテロアリール、 $C(O)$ -アリール、 $C(O)$ -ヘテロアリール、 $OC(O)$ -アリール、 $C(O)O$ -アリール、 $OC(O)$ -ヘテロアリール、 $C(O)O$ -ヘテロアリール、 $C(O)O$ -

アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>C(O)-アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>-NR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

【0039】

いくつかの実施形態において、本開示は、免疫調節のためのパターン認識受容体(PRR)の発現を誘導し、癌に罹患している対象における治療応答を誘導する方法を特徴とし、この方法は対象へ式(I-a)の化合物

【化13】



式(I-a)

またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含み、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、N(

10

20

30

40

50

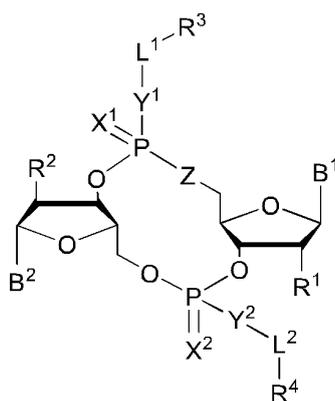
R<sup>5</sup>) C(O) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>) - C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O-アリアル、O-ヘテロアリアル、C(O)-アリアル、C(O)-ヘテロアリアル、OC(O)-アリアル、C(O)O-アリアル、OC(O)-ヘテロアリアル、C(O)O-ヘテロアリアル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリアル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリアル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリアル、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリアルであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリアル、およびヘテロアリアルは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリアル、ヘテロアリアル、O-アリアル、またはO-ヘテロアリアルである。

10

## 【0040】

別の態様において、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式(I)

## 【化14】



20

式(I)

(式中、ZはSまたはOのいずれかであり、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、OC(O)OC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、およびヘテロアリアルは各々、独立して、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)O-C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>

30

40

50

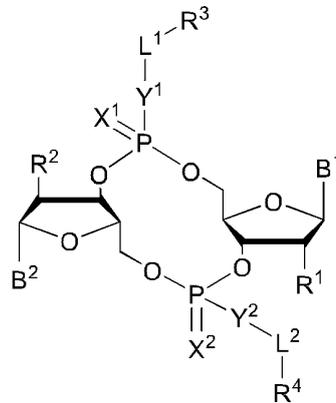
アルキル)、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>C(O)-アルキル、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、独立して任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々、独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハ口、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

10

## 【0041】

いくつかの実施形態において、本開示は、対象における免疫応答を誘導する方法を特徴とし、この方法は、対象へ式(I-a)

## 【化15】



20

式(I-a)

30

(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立して、O、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して、水素、ハ口、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は独立して、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハ口、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々

40

50

、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル（例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル）、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>により置換されており、R<sup>9</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

10

#### 【0042】

いくつかの実施形態において、免疫応答は抗腫瘍免疫を含む。いくつかの実施形態において、免疫応答はPRR（例えば、STING、RIG-I、MDA5）の誘導を含む。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0043】

20

【図1A-1C】I型IFNシグナル伝達を活性化させるために、例示的な化合物がSTINGと結合する(engages/bind)ことを示す。図1Aは、STINGアゴニストの一次スクリーニングの結果を説明しており、ここでは、ISG54(ISRE)-プロモーター駆動ホタルルシフェラーゼ遺伝子を安定して発現するHEK293細胞を用いて化合物ライブラリーをスクリーニングした。ヒトSTINGおよび内部対照ウミシイタケルシフェラーゼをトランスフェクトした細胞を25μMの例示的な化合物で処理し、ルシフェラーゼレベルを測定することによってIRF活性を評価した。

【図2A-2F】例示的な化合物(化合物1)と天然STING配位子である2'-3'cGAMPの力価比較を示す。

【図3A-3B】例示的な化合物がSTING依存的活性を有することを示す。

30

【図4】例示的な化合物によるIRFの誘導を示す。

【図5A-5B】HEK293細胞において、例示的な化合物がSTINGと結合し、STING依存的なI型IFNおよびNF-βシグナル伝達を活性化させることを示す。

【図6】例示的な化合物によるNF-βの誘導を示す。

【図7A-7E】例示的な化合物がBAXとBCL-2のレベルの調節を通じてアポトーシスによる細胞死を引き起こすことを示す。

【図8A-8B】急性単球性白血病細胞株(THP1)とPBMCにおける化合物1によるアポトーシスの選択的誘導を示す。

【図9A-9B】例示的な化合物(化合物1)が、初代細胞PBMCと比較して急性単球性白血病細胞株(THP1)においてISGおよびPRR関連遺伝子の選択的かつ増強された誘導を引き起こすことを示す。THP1およびPBMCにおいて遺伝子発現解析を実施した。

40

【図10A-10B】例示的な化合物が腫瘍細胞の成長を抑制することを示す。

【図11A-11B】例示的な化合物はSTING依存的IRF活性を有するが、NF-βの誘導は引き起こさないことを示す。

【図12】例示的な化合物がTHP1細胞においてIRFシグナル伝達を活性化させることを示す。

【図13A-13D】例示的な化合物が、天然のSTINGリガンドである2'-3'cGAMPと類似の活性を有することを示す。

【図14】例示的な化合物が、STINGへ直接結合することを示す。

50

【図 15 A - 15 B】例示的な化合物が、S T I N G 依存的 I R F 活性を有するが、N F - B の誘導は引き起こさないことを示す。

【図 16】例示的な化合物が S T I N G へ直接結合することを示す。

【図 17 A - 17 B】例示的な化合物が S T I N G 依存的活性を有することを示す。

【図 18 A - 18 D】例示的な化合物が天然の S T I N G 配位子である 2' - 3' c G A M P と類似の力価を有することを示す。

【図 19 A - 19 B】例示的な化合物が初代細胞 P B M C と比較して、急性単球性白血病細胞株 ( T H P 1 ) において増強した活性を有することを示す。

【図 20 A - 20 C】例示的な化合物による I R F 誘導を示す。

【図 21 A - 21 C】例示的な化合物による I R F 誘導を示す。

10

【図 22 A - 22 B】5 コピーの N F - B コンセンサス転写応答エレメントと融合した I F N - 最小プロモーターの制御下にある分泌型胚性アルカリホスファターゼ ( S E A P ) レポーター遺伝子と I S G 5 4 最小プロモーターの制御下にある L u c i a レポーター遺伝子の両方を保有する T H P 1 二重細胞における化合物 1、化合物 1 A、化合物 1 B による I R F 誘導率 ( % ) ( 図 22 A ) と N F - B 率 ( % ) ( 図 22 B ) の評価を示すグラフである。

【図 23 A - 23 D】化合物 1 による I R F ( 図 23 A ~ 図 23 B ) および N F - B ( 図 23 C ~ 図 23 D ) の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 1 が細胞によって取り込まれたことを示す。

【図 24 A - 24 B】化合物 3 による I R F の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 3 が細胞に取り込まれたことを示す。

20

【図 25 A - 25 D】化合物 1 2 による I R F ( 図 25 A ~ 図 25 B ) および N F - B ( 図 25 C ~ 25 D ) の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 1 2 が細胞に取り込まれたことを示す。

【図 26 A - 26 D】化合物 1 3 による I R F ( 図 26 A ~ 図 26 B ) および N F - B ( 図 26 C ~ 図 26 D ) の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 1 3 が細胞に取り込まれたことを示す。

【図 27 A - 27 D】化合物 1 4 による I R F ( 図 27 A ~ 図 27 B ) および N F - B ( 図 27 C ~ 図 27 D ) の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 1 4 が細胞に取り込まれたことを示す。

30

【図 28 A - 28 D】化合物 1 5 による I R F ( 図 28 A ~ 図 28 B ) および N F - B ( 図 28 C ~ 図 28 D ) の誘導を示すグラフであり、トランスフェクション薬を使用せずに化合物 1 5 が細胞に取り込まれたことを示す。

【図 29 A - 29 B】化合物 1、化合物 3、化合物 1 2、化合物 1 3、化合物 1 4、化合物 1 5 による I R F ( 図 29 A ) および N F - B ( 図 29 1 B ) の誘導を比較した図である。

【図 30 A - 30 B】血清中 ( 図 30 A ) およびマイクロソーム中 ( 図 30 B ) の化合物 1 の安定性を示すグラフである。図 30 B において、ピーク 1 およびピーク 2 は各々、化合物 1 - A および化合物 1 - B を表す。

【図 31 A - 31 B】血清中 ( 図 31 A ) およびマイクロソーム中 ( 図 31 B ) の化合物 1 5 の安定性を示すグラフである。図 31 B において、ピーク 1 およびピーク 2 は各々、化合物 1 5 - A および化合物 1 5 - B を表す。

40

【図 32 A - 32 B】化合物 1 5 ならびにその異性体である化合物 1 5 - A および化合物 1 5 - B による I R F ( 図 32 A ) および N F - B ( 図 32 B ) の誘導を比較した図である。

【図 33】化合物 1 5 ならびにその異性体である化合物 1 5 - A および化合物 1 5 - B による T H P 1 細胞の細胞傷害率を通じて、アポトーシスの誘導を示す図である。

【図 34 A - 34 B】2' , 3' - c G A M P と同様に、化合物 1 が S T I N G へ結合して 1 型 I F N シグナル伝達を活性化させることを示す。

【図 35】2' , 3' - c G A M P と同様に、化合物 1 が 1 型 I F N シグナル伝達を活性化

50

させる上で、マウスマクロファージにおいて非常に活性があることを示す図である。

【図36A - 36B】ヒト単球（図36A）およびマウスマクロファージ（図36B）中の天然のSTINGリガンドである3' , 3' - cGAMPに対して、化合物1、化合物5、化合物12、化合物13、化合物14、および化合物15がより活性があることを示すグラフである。

【図37A - 37B】化合物1ならびにその異性体である化合物1Aおよび化合物1BによるHEK293細胞（図37A）およびTHP1細胞（図37B）におけるI型IFNシグナル伝達の誘導を示すグラフである。

【図38A - 38B】THP1細胞において化合物1および化合物15がIII型インターフェロン（IL-29）の産生を誘導すること（図38A）、ならびに化合物1および化合物15の両方がトランスフェクション試薬の使用なしで細胞によって取り込まれること（図38B）を示す図である。

【図39A - 39B】STINGアゴニストとしての化合物1、化合物13、化合物15によるTHP1細胞におけるI型IFNシグナル伝達の誘導を比較したグラフである。

【図40A - 40B】化合物15および化合物16によるIRF（図42A）およびNF-B（図42B）の誘導を比較した図である。

【図41A - 41B】化合物1がヒトの主要なSTING-HAQ多型変異体を活性化できることを示す。

【図42】STING実験室で作製された機能喪失型STING変異体の残基R238および残基Y167（STING-R238AおよびSTING-Y167A）は、化合物1、およびSTING依存的IFN応答のcGAMP活性化に重要であることを示す。

【図43】共培養腫瘍/THP1細胞系における化合物1によるIRF-I型IFN活性を示す。

【図44A - 44B】化合物1が腫瘍細胞およびTHP1細胞における腫瘍細胞の成長を、情報量の多い画像に基づくアプローチを用いて抑制し、化合物1がSTING依存的であることを示す。

【図45A - 45B】化合物1がアポトーシス急性単球性白血病細胞を引き起こすことを示す。

【図46A - 46E】マウスリンパ腫細胞株A20において化合物1がアポトーシスを誘導することを示す。

【図47A - 47B】化合物1がマウス黒色腫細胞のアポトーシスを引き起こすことを示す。

【図48A - 48D】化合物1がマウスA20B細胞リンパ腫の腫瘍細胞を抑制することを示す。

【図49】情報量の多い画像に基づくアプローチを用いた化合物1の抗腫瘍活性を示す。

【図50A - 50F】化合物1による細胞死誘導がSTINGを介していることを示す。

【図51A - 51C】化合物1がSTINGへ結合することを示すゲルシフトアッセイの結果を示す。蛍光置換基を保有する化合物1に近い構造類似体をゲルシフトアッセイ用に合成した。図51Aは、20 $\mu$ M ~ 0 $\mu$ MのSTINGを含む250 $\mu$ Mの化合物1類似体を示す。図51Bは、1mM ~ 0mMの化合物1類似体を含む10 $\mu$ MのSTINGを示す。図51Cは、STINGを検出するためのイムノプロットを示す。

【図52A - 52P】化合物1処理後のIRF3およびNF-kB経路の解析を示す。図52A ~ 図52Pは、THP-1細胞を5 $\mu$ Mの化合物1または2' - 3' cGAMPで処理したイムノプロットを示す。

【図53A - 53C】THP-1由来マクロファージを化合物1またはDMSO対照で2時間（図53A）、4時間（図53B）、または6時間（図53C）処理して、核移行について解析した画像を示す。細胞は、IXM（Molecular Devices）（40倍）で撮像し、ImageJを使用して解析した。

【図54A - 54B】化合物1処理後のIFN分泌および遺伝子発現の評価を示す。図54Aは、5 $\mu$ Mの化合物1または2' 3 - cGAMPのいずれかで処理したTHP-1細胞

10

20

30

40

50

における遺伝子発現の誘導倍数を示すグラフである。遺伝子発現はTaqman Assaysにより評価した。誘導倍数は  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法により算出した。図54Bにおいて、THP-1細胞を1  $\mu$ Mの化合物1で処理し、ある特定のサイトカインの分泌をQuansys Biosciencesの(Logan, UT) Q-Plex (商標) Human Customで、IFN、およびIL-1ファミリーマルチプレックスELISAアレイによって評価した。

【図54C-54D】A20マウスB細胞リンパ腫腫瘍細胞における2'3'-cGAMPと比較した例示的な化合物(化合物1)によるアポトーシス関連遺伝子およびISGの誘導を示す。図54Dにおいて、化合物1を投与した細胞におけるより高いBAX/BCL2比は、カスパーゼ3の上方制御を介してアポトーシスを促進する。

10

【図55A-55G】マルチプレックスELISAにより決定された、野生型THP1細胞における化合物1による種々のサイトカインの誘導を示すグラフである。

【図56A-56D】例示的な化合物(化合物1)がIRF-I型およびIII型IFN応答を強く活性化させることを示すグラフである。

【図57】例示的な化合物(化合物1)がヒトナチュラルキラー(NK)細胞を活性化させ、IFN- $\gamma$ 産生を誘導することを示す図である。

【図58A-58B】同系A20リンパ腫モデルにおいて、例示的な化合物(化合物1)がリンパ腫の腫瘍成長を強力に抑制することを示す。

【図59A-59D】同系A20リンパ腫マウスモデルにおいて、シクロホスファミドと併用投与した例示的な化合物(化合物1)が結果的に、腫瘍非含有生存をもたらすことを示すグラフである。

20

【図60A-60B】同系A20リンパ腫マウスモデルにおいて、化合物1の単独療法および化合物1とシクロホスファミドとの併用療法がマウスの生存率を有意に改善することを示す。図60Bにおいて、VS1が化合物1を指すことに留意されたい。

【図61A-61D】化合物1で処置したマウスから採取した組織の免疫組織化学データを示す画像である。画像は、化合物1の抗腫瘍活性が先天性免疫応答および適応免疫応答の誘導と相関することを示す。

【図62A-62B】同系のCT26結腸癌モデルにおいて、例示的な化合物(化合物1)が腫瘍成長を抑制する上で非常に有効であることを示す。

【図63A-63B】同系CT26結腸癌マウスモデルにおいて、化合物1の単独療法および化合物1と抗CTLA4抗体との併用療法がマウスの生存率を有意に改善することを示す。図63Bにおいて、VS1が化合物1を指すことに留意されたい。

30

【図64】化合物1または化合物1+シクロホスファミドのいずれかによる処置後に腫瘍がないことが認められたマウスが、腫瘍細胞をマウスに再負荷した際に対照と比較して腫瘍成長を経験しないことを示す(A20リンパ腫腫瘍負荷試験)。

【図65A-65H】同系A20リンパ腫モデルにおいてビヒクル(図65A~図65D)または化合物1(図65E~図65H)で処置したマウスから収集した腫瘍組織に対する抗CD38抗体を用いた免疫組織化学データを示す画像である。画像は、化合物1が腫瘍部位へのCD8<sup>+</sup>Tの移動を誘導することを示す。

【図66A-66H】同系A20リンパ腫モデルにおいてビヒクル(図66A~図66D)または化合物1(図66E~図66H)で処置したマウスから採取した腫瘍組織に対する抗グランザイムB抗体を用いた免疫組織化学データを示す画像である。画像は、化合物1が腫瘍部位へのNK細胞の移動を誘導することを示す。

40

【図67A-67H】同系A20リンパ腫モデルにおいてビヒクル(図67A~図67D)または化合物1(図67E~図67H)で処置したマウスから収集した腫瘍組織に対する抗F4/80抗体を用いた免疫組織化学データを示す画像である。画像は、化合物1が腫瘍部位へのマクロファージの移動を誘導することを示す。

【図68A-68G】正常細胞株のパネルへの化合物1の投与を示し、化合物1が非細胞傷害性であることを示す。

【図69A-69D】STINGのPALMITOYL化が、NF- $\kappa$ Bの化合物1誘導活性化

50

(図69A～図69B)およびTHP1細胞におけるIRF-I型インターフェロン応答(図69C～図69D)に關与していることを示す。

【図70】実施例12に説明する同系マウス転移性乳癌モデルにおいて、化合物1の腹腔内投与により腫瘍量が有意に減少することを示すグラフである。

【図71】経口投与と試験の結果を示すグラフであり、参加している被験者は全員、許容され得る体重範囲内にあることを示す。

【図72】同系マウスA20リンパ腫モデルにおける化合物1、化合物X、および化合物21の抗腫瘍活性を示すグラフである。化合物はすべて、ビヒクルと比較してかなりの腫瘍成長抑制を示した。

【図73A-73B】CT26結腸癌モデルにおいて腫瘍内投与したときの化合物1の腹側抗腫瘍活性を示すグラフである。図73Aは開始処置後13日間にわたる左側腹側の腫瘍の腫瘍量を示し、図73Bは右側腹側の腫瘍の腫瘍量を示す。化合物1は、ビヒクルと比較してかなりの腫瘍成長抑制を示した。

10

【図74】CT26結腸癌モデルにおける、ある用量のビヒクルならびに10 $\mu$ g、30 $\mu$ g、および100 $\mu$ gの化合物1の腫瘍成長に対する効果を示すグラフである。化合物1は、ビヒクルと比較して3回用量すべてにおいてかなりの腫瘍成長抑制を示した。

【図75】4T1乳癌モデルにおける化合物1およびビヒクルの腫瘍成長に対する効果を示すグラフである。化合物1はビヒクルと比較してかなりの腫瘍成長抑制を示した。

【図76A-76D】フローサイトメリーによって測定した19日後の脾臓、リンパ節および血液における化合物1によるCD8+T細胞、CD4+T細胞、およびMDS Cの棒グラフ誘導率である。化合物1は、ビヒクルと比較したとき、CD8+T細胞、CD4+T細胞、およびMDS Cの増加を示した。

20

【図77】ビヒクル化合物1、化合物1A(化合物1の異性体)および化合物21の抗腫瘍活性を示すグラフである。グラフは、化合物1、化合物1Aおよび化合物21がマウスA20B細胞リンパ腫腫瘍細胞を抑制することを示す。

【図78】A26リンパ腫モデルにおいて化合物1、化合物1A、および化合物21がマウスの生存率を有意に改善することを示すKaplan-Meierプロットである。

【図79】CT26大腸癌モデルにおける化合物1、化合物21、および化合物25の腫瘍内投与の腫瘍成長に対する効果を示すグラフである。化合物1、化合物21、および化合物25は、ビヒクルと比較してかなりの腫瘍成長抑制を示した。

30

【図80】ビヒクル、ビヒクルおよびエタノールの腫瘍内投与の腫瘍成長に対する効果を示すグラフである。CT26大腸癌モデルにおける化合物1、化合物1A、および化合物1A。化合物1、化合物21、および化合物25は、ビヒクルと比較してかなりの腫瘍成長抑制を示した。

【図81】ウサギ血清(図81A)およびヒトミクロソーム(図81B)において化合物1の安定性を示すグラフである。

【図82】4T1乳癌同系マウスモデルにおける化合物1の腹腔内投与の腫瘍成長に対する効果を示す発光画像である。化合物1は、ビヒクルと比較して3つの用量すべてにおいてかなりの腫瘍成長抑制を示した。

【発明を実施するための形態】

40

【0044】

本発明は、特に、増殖性疾患(例えば、癌)の治療のために、対象におけるPRR(例えば、STING)の発現を活性化させるおよび/または誘導する方法に関する。いくつかの実施形態において、この方法は、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。これらの化合物によるいかなるPRRの誘導も、フィードバック機序によって誘導遺伝子である種々のPRRの発現を誘導することができるインターフェロンおよび/またはNF- $\kappa$ B産生を刺激することができることは留意すべきである。

【0045】

定義

本明細書で使用する場合、冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法的目的語の1つまた

50

は1つよりも多く(すなわち、少なくとも1つ)を指す。

【0046】

「約」および「およそ」は、概して、測定の性質または精度を考慮して、測定された量についての誤差の許容され得る程度を意味する。例示的な誤差の程度は、所与の値または値の範囲の20パーセント(%)以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。

【0047】

本明細書で使用する場合、「取得する」または「取得すること」という用語は、これらの用語が本明細書で使用される場合、物理的実体(例えば、試料、例えば、血液試料または肝生検試料)の所有、または、物理的実体または価を「直接的に取得すること」または「間接的に取得すること」によって価、例えば、数値を得ることを指す。「直接的に取得すること」とは、物理的実体または価を得るためのプロセス(例えば、分析方法)を実行することを意味する。「間接的に取得すること」とは、別の当事者または供給元(例えば、物理的な実体または価を直接取得した非当事者研究室)から物理的な実体または価を受け取ることを指す。価を直接取得することは、試料または別の物質の物理的变化を含むプロセスを実行すること、例えば、物質、例えば試料の物理的变化を含む分析プロセスを実行すること、分析方法、例えば、本明細書に説明される方法を、例えば、質量分析、例えば、LC-MSによる血液などの体液の試料分析によって実行することを含む。

【0048】

本明細書で使用する場合、「誘導する」または「の誘導」という用語は、機能の亢進または増強、例えば、パターン認識受容体(例えば、STING)の発現の亢進または増強を指す。いくつかの実施形態において、「PRR発現の誘導」とは、PRRのRNA、例えば、STINGのRNAの転写の誘導(例えば、mRNA、例えば、その増加または増強)、またはPRRタンパク質、例えば、STINGタンパク質の翻訳(例えば、その増加または強化)を指す。いくつかの実施形態において、PRR発現(例えば、STING発現)の誘導とは、例えば、細胞内でのPRRのRNA、例えば、STINGのRNA(例えば、mRNA)またはSTINGのタンパク質の濃度の上昇または増強を指す。いくつかの実施形態において、PRR発現(例えば、STING発現)の誘導とは、例えば、細胞内でのPRRのRNA、例えば、STINGのRNA(例えば、mRNA)のコピー数、またはPRRタンパク質、例えば、STINGタンパク質の増加を指す。いくつかの実施形態において、PRR(例えば、STING)の発現を誘導するために、PRRのRNA(例えば、STINGのRNA(例えば、mRNA))もしくは転写の開始、またはPRRタンパク質(例えば、STINGタンパク質)の翻訳の開始を指すことがある。いくつかの実施形態において、PRR(例えば、STING)の発現を誘導することは、PRRのRNA(例えば、STINGのRNA(例えば、mRNA))転写速度の上昇、またはPRRタンパク質(例えば、STINGタンパク質)の発現速度の上昇を指すことがある。

【0049】

本明細書で使用する場合、「活性化させる」または「活性化」という用語は、例えば、下流経路、例えば、下流シグナル伝達経路の機能の刺激または誘起を指す。いくつかの実施形態において、パターン認識受容体(PRR)(例えば、STING)の活性化とは、例えば、下流のシグナル伝達パートナー(例えば、IFN-プロモーター刺激因子1(IPS-1)、IRF3、IRF7、NF- $\kappa$ B、インターフェロン(例えば、IFN- $\alpha$ またはIFN- $\beta$ )および/またはサイトカイン)との相互作用を通じての特定のタンパク質または経路の刺激を指す。いくつかの実施形態において、活性化は、PRRの発現の誘導とは異なる。いくつかの実施形態において、PRRは、PRR発現(例えば、STINGの発現)の誘導を結果的に生じることなく活性化することがある。いくつかの実施形態において、活性化は、PRR(例えば、STING)の発現の誘導を含むことがある。いくつかの実施形態において、PRRの活性化は、PRR(例えば、STING)の発現誘導を、参照標準物質(例えば、PRR(例えば、STING)の基礎発現レベル)と比

10

20

30

40

50

較して約 0.1%、約 0.5%、約 1%、約 5%、約 10%、約 15%、約 20%、約 25%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、約 80%、約 90%、約 95%、またはそれより多く) 誘起することがある。

【0050】

本明細書で使用する場合、障害(例えば、本明細書に説明する障害)を治療するのに有効な化合物、複合体、もしくは物質の量、「治療有効量」、「有効量」または「有効コース」とは、対象への単回投与または複数回投与の際に、対象を治療する上で、またはこのような治療が存在しない状態で予期したものを超えた障害に罹患している対象を治癒、軽減、緩和、または改善する上で有効である、化合物、物質、または組成物の量を指す。

【0051】

障害または疾患の文脈で使用する「予防する」または「予防すること」という用語は、障害または疾患の少なくとも1つの症状の発症が、対象への作用剤の投与、例えば、対象への本開示の化合物(例えば、式(I)の化合物)の投与がない状態で認められるであろう発症と比較して遅延するような、このような作用剤の投与を指す。

【0052】

本明細書で使用する場合、「参照治療」または「参照標準」という用語は、比較のための基礎として使用される標準化されたレベルまたは標準化された治療を指す。いくつかの実施形態において、参照標準または参照治療は、当技術分野で承認されている、十分に既知である、または十分に特徴付けられている標準または治療である。いくつかの実施形態において、参照標準は、本明細書に説明する方法の結果を説明する。いくつかの実施形態において、参照標準は、例えば、本明細書に説明する化合物または組成物を用いた治療の開始前に、と、例えば、治療の開始前に、例えば、対象または試料におけるマーカのレベル(例えば、PRR、例えば、STINGの誘導のレベル)を説明する。いくつかの実施形態において、参照標準は、例えば、本明細書にする化合物または組成物を用いた治療の、例えば、開始前の、疾患またはその症状の存在、進行、または重症度の尺度を説明する。

【0053】

本明細書で使用する場合、「対象」という用語は、ヒトおよび非ヒト動物を含むよう意図される。例示的なヒト対象は、障害、例えば、本明細書に説明する障害に罹患しているヒト患者、または正常対象を含む。「非ヒト動物」という用語は、脊椎動物全体、例えば、非哺乳類(例えば、ニワトリ、両生類、爬虫類)ならびに例えば、非ヒト霊長類、飼い馴らした動物および/または農業上有用な動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ブタなどの哺乳類を含む。本開示の例示的な実施形態において、対象は、ウッドチャック(例えば、イースタンウッドチャック(*Marmota monax*))である。

【0054】

本明細書で使用する場合、障害または疾患に罹患している対象を「治療する」または「治療すること」という用語は、障害または疾患の少なくとも1つの症状が治癒し(cured)、治癒し(healed)、軽減し、緩和し(relieved)、変化し、緩和し(remedied)、寛解し、または改善するよう、対象を治療計画、例えば、式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩、または式(I)の化合物もしくはその医薬として許容され得る塩を含む組成物の投与へ供することを指す。治療することは、障害もしくは疾患、または障害もしくは疾患の症状を軽減させ、緩和させ(relieve)、変化させ、緩和させ(remedy)、改善させ、またはこれらに影響を及ぼすのに有効な量を投与することを含む。治療は、障害または疾患の症状の悪化(deterioration)または悪化(worsening)を抑制し得る。

【0055】

本明細書で使用する場合、「Cmd」という用語は、「化合物(compound)」または「化合物(Compound)」を指し、これらの用語はすべて、相互交換可能に使用される。

【0056】

数多くの範囲、例えば、1日あたり投与される薬剤の量についての範囲が本明細書におい

10

20

30

40

50

て提供される。いくつかの実施形態において、範囲は両方の終点を含む。他の実施形態において、範囲は片方または両方の終点を除外する。例として、範囲は下限値を除外することができる。したがって、このような実施形態において、下限値を除外した、250 ~ 400 mg / 日の範囲は、400 mg / 日以下である250を超える量を網羅するであろう。  
【0057】

#### 定義

本明細書で使用する「アルキル」という用語は、本明細書では各々C<sub>1</sub> ~ C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub>アルキル、およびC<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub>アルキルと呼ばれる、1 ~ 12、1 ~ 10、または1 ~ 6個の炭素原子の直鎖基または分枝鎖基などの一価の飽和の直鎖または分枝鎖炭化水素を指す。アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、sec-ペンチル、イソペンチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、およびこれらに類するものが挙げられるが、それらに限定されない。

10

#### 【0058】

「アルケニル」および「アルキニル」という用語は、当技術分野において認識されており、長さおよび起こり得る置換において先に説明したアルキルと類似しているが、各々少なくとも1つの二重結合または三重結合を含有する不飽和脂肪族基を指す。例示的なアルケニル基は、-CH=CH<sub>2</sub>および-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>を含むが、これらに限定されない。

#### 【0059】

「アルキレン」という用語は、アルキル基のジラジカルを指す。

20

#### 【0060】

「アルケニレン」および「アルキニレン」という用語は、各々アルケニル基およびアルキニル基のジラジカルを指す。

#### 【0061】

「メチレン単位」という用語は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルケニレン、またはアルキニレンの部分に存在する二価の-CH<sub>2</sub>-基を指す。

#### 【0062】

「炭素環系」という用語は、本明細書で使用する場合、単環式、または縮合、スピロ縮合、および/もしくは架橋の二環式または多環式炭化水素環系を意味し、ここで、各環は完全に飽和しているか、または1単位以上の不飽和を含有しているかのいずれかであるが、どの環も芳香族ではない。

30

#### 【0063】

「カルボシクリル」という用語は、炭素環式環系の基を指す。代表的なカルボシクリル基としては、シクロアルキル基（例えば、シクロペンチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど）、およびシクロアルケニル基（例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロペンタジエニルなど）が挙げられる。

#### 【0064】

「芳香環系」という用語は当技術分野において認識されており、少なくとも1つの環が芳香族である単環式、二環式または多環式の炭化水素環系を指す。

#### 【0065】

「アリール」という用語は、芳香環系の基を指す。代表的なアリール基としては、フェニル、ナフチル、およびアントラセニルなどの完全芳香環系、ならびにインダニル、フタルイミジル、ナフチミジル、またはテトラヒドロナフチルなど、芳香族炭素環が1つ以上の非芳香族炭素環と縮合している環系などが挙げられる。

40

#### 【0066】

「ヘテロアルキル」という用語は、カルボーン(carbone)分子の少なくとも1つがO、S、またはNなどのヘテロ原子で置き換えられた「アルキル」部分を指す。

#### 【0067】

「ヘテロ芳香族環系」という用語は、当技術分野において認識されており、少なくとも1つの環が芳香族でありかつヘテロ原子を含み、他の環がいずれもヘテロシクリルではない

50

、単環式、二環式または多環式の環系を指す（以下に定義）。ある特定の場において、芳香族であり、ヘテロ原子を含む環は、このような環において1、2、3、または4個の独立して選択された環ヘテロ原子を含有する。

【0068】

「ヘテロアリアル」という用語は、ヘテロ芳香族環系の基を指す。代表的なヘテロアリアル基としては、(i)環が各々ヘテロ原子を含み、芳香族である環系、例えば、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、ピロリル、フラニル、チオフェニルピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニル、およびプテリジニル、(ii)環が各々芳香族またはカルボシクリルであり、少なくとも1つの芳香環がヘテロ原子を含み、少なくとも1つの他の環が炭化水素環または例えば、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ピリド[2,3-b]-1,4-オキサジン-3(4H)-オン、5,6,7,8-テトラヒドロキノリニルおよび5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリニルである環系、ならびに(iii)環が各々芳香族またはカルボシクリルであり、少なくとも1つの芳香環が別の芳香環と橋頭ヘテロ原子を共有する環系、例えば4H-キノリジニルが挙げられる。ある特定の形態において、ヘテロアリアルは、単環式環または二環式環であり、これらの環の各々は、1、2、3または4個のこれらの環原子が、N、O、およびSから独立して選択されるヘテロ原子である5または6個の環原子を含有する。

10

20

【0069】

「複素環式環系」という用語は、少なくとも1つの環が飽和もしくは部分的に不飽和（だが芳香族ではない）であり、ヘテロ原子を含む単環式、または縮合、スピロ縮合、および/もしくは架橋した二環式および多環式の環系を指す。複素環式環系は、安定した構造を結果的にもたらす何らかのヘテロ原子または炭素原子における複素環式環系のペンダント基へ結合することができ、環原子のいかなるものも、任意に置換することができる。

【0070】

「ヘテロシクリル」という用語は、複素環系の基を指す。代表的なヘテロシクリルとしては、(i)あらゆる環が非芳香族であり、少なくとも1つの環がヘテロ原子を含む環系、例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジニル、ピロリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオクソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニル、およびキヌクリジニル、(ii)少なくとも1つの環が非芳香族であり、ヘテロ原子を含み、少なくとも1つの他の環が芳香族炭素環である環系、例えば、1,2,3,4-テトラヒドロキノリニル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、ならびに(iii)少なくとも1つの環が非芳香族でヘテロ原子を含み、少なくとも1つの他の環が芳香族でヘテロ原子を含む環系、例えば、3,4-ジヒドロ-1H-ピラノ[4,3-c]ピリジン、および1,2,3,4-テトラヒドロ-2,6-ナフチリジンが挙げられる。ある特定の形態において、ヘテロシクリルは、単環式または二環式の環であり、ここでこれらの環の各々は、3~7個の環原子を含有し、これらの環原子の1、2、3または4個は、N、O、およびSから独立して選択されるヘテロ原子である。

30

40

【0071】

「飽和ヘテロシクリル」という用語は、あらゆる環が飽和している複素環系の基、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロ-2H-ピラン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンを指す。

【0072】

「部分的に不飽和」とは、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む基を指す。「部分不飽和」環系はさらに、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図しているが、本明細書で定義したような芳香族基（例えば、アリアル基またはヘテロアリアル基）

50

を含むことは意図していない。同様に、「飽和」とは、二重結合または三重結合を含有しない、すなわちすべての単結合を含有する基を指す。

#### 【 0 0 7 3 】

本明細書で使用する「核酸塩基」という用語は、ヌクレオシド、すなわちデオキシリボ核酸 (DNA) およびリボ核酸 (RNA) の基本構成単位内にある糖へ結合していることが認められる含窒生体化合物である。一次、または天然の核酸塩基は、シトシン (DNA および RNA)、グアニン (DNA および RNA)、アデニン (DNA および RNA)、チミン (DNA) およびウラシル (RNA) であり、各々 C、G、A、T、および U と略される。A、G、C、および T は DNA 中に現れるので、これらの分子は DNA 塩基と呼ばれ、A、G、C、および U は RNA 塩基と呼ばれる。アデニンおよびグアニンはプリン (R と略す) と呼ばれる二重環クラスの分子に属する。シトシン、チミン、およびウラシルはすべてピリミジンである。遺伝暗号の正常な部分として機能していない他の核酸塩基は、非天然と呼ばれる。

10

#### 【 0 0 7 4 】

本明細書で説明する場合、本開示の化合物は、「任意で置換された」部分を含有し得る。概して、「置換された」という用語は、「任意で」という用語が先行しているか否かにかかわらず、指定された部分の 1 個以上の水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の記載がない限り、「任意で置換された」基は、この基の置換可能な位置で各々適切な置換基を有し得、何らかのある構造における 1 つを超える位置が、指定された基から選択された 1 つを超える置換基で置換され得るとき、この置換基は各々の位置において同じであっても異なっていてもよい。本開示の下で想定される置換基の組み合わせは好ましくは、安定したまたは化学的に実現可能な化合物の形成を結果的にもたらず組み合わせである。「安定した」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に開示する目的のうちの 1 つ以上のための化合物の生成、検出、および、ある特定の実施形態においては、この化合物の回収、精製、および使用を可能にする条件へ供するときに、実質的に変化しない化合物を指す。

20

#### 【 0 0 7 5 】

本明細書で使用する場合、各々の表現、例えば、アルキル、m、n などの定義は、この表現が何らかの構造中に 1 回よりも多く生じるとき、同じ構造中の他の箇所でのこの表現の定義とは無関係であるよう意図されている。

30

#### 【 0 0 7 6 】

本明細書で説明する場合、本開示の化合物は、「任意で置換された」部分を含有し得る。概して、「置換された」という用語は、「任意で」という用語が先行しているか否かにかかわらず、指定された部分の 1 個以上の水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。別段の記載がない限り、「任意で置換された」基は、この基の置換可能な位置で各々適切な置換基を有し得、何らかのある構造における 1 つを超える位置が、指定された基から選択された 1 つを超える置換基で置換され得るとき、この置換基は各々の位置において同じであっても異なっていてもよい。本開示の下で想定される置換基の組み合わせは好ましくは、安定したまたは化学的に実現可能な化合物の形成を結果的にもたらず組み合わせである。「安定した」という用語は、本明細書で使用する場合、本明細書に開示する目的のうちの 1 つ以上のための化合物の生成、検出、および、ある特定の実施形態においては、この化合物の回収、精製、および使用を可能にする条件へ供するときに、実質的に変化しない化合物を指す。

40

#### 【 0 0 7 7 】

##### パターン認識受容体

本明細書に提示の本開示は、対象、例えば、増殖性疾患 (例えば、癌) に罹患している対象における PRR 発現 (例えば、STING 発現) の活性化および誘導のための方法を特徴とする。パターン認識受容体 (PRR) とは、病原性侵入物内に保存されている病原体関連分子パターン (PAMP) を認識する広範なクラスのタンパク質である。PAMP は、典型的には、病原体の生存および/または感染力に不可欠な生合成経路の産物、例えば

50

、リポ多糖、糖タンパク質、および核酸である。これらの同族のPRRによるPAMPの認識は、炎症促進性および抗炎症性サイトカイン、I型インターフェロン(IFN- $\alpha$ 、IFN- $\beta$ )、ならびに/またはインターフェロン刺激遺伝子(ISG)などの免疫防御因子の産生を結果的にもたらずシグナル伝達経路を活性化させる。先天性免疫シグナル伝達の誘導はまた、T細胞応答の活性化および適応免疫の誘導を結果的にもたらずことも十分に既知である。これらの下流の免疫効果は、細胞傷害性Tリンパ球を通じての感染細胞のアポトーシスおよび殺滅を経たウイルスの排除ならびに他の防御機序にとって不可欠である。インターフェロンが、抗ウイルス細胞防御において重要な役割を担っているISGの産生を誘起することができるISRE(インターフェロン応答エレメント)に作用することも十分に既知である。

10

## 【0078】

インターフェロン遺伝子の刺激因子(STING)は、二本鎖DNAおよび環状ジヌクレオチド(例えば、環状ジ-GMP)に対して特に感受性があることが示されてきた細胞質ゾル微生物由来DNAセンサーである(Burdette, D. L. and Vance, R. E. (2013) Nat Immunol 14:19~26)。2分子のSTINGは、C末端二量体化ドメイン中に存在するヘリックスによって仲介されるホモ二量体を形成し、分子結合研究は、STING二量体が各々1分子の微生物核酸、例えば、DNAまたは環状ジヌクレオチドを結合することを明らかにしてきた。リガンドの結合の際に、STINGは、RIG-IとIPS-1との相互作用を通じて先天性免疫応答を活性化させ、その結果、インターフェロン産生(例えば、IFN- $\alpha$  およびIFN- $\beta$ )および他の下流のシグナル伝達事象を結果的にもたらず。発見以来、STINGは、ウイルス(例えば、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、B型肝炎ウイルス、水疱性口内炎ウイルス、C型肝炎ウイルス)、細菌(例えば、リステリア・モノサイトゲネス(Listeria monocytogenes)、レジオネラ・ニューモフォリア(Legionella pneumopholia)、結核菌(Mycobacterium tuberculosis)および原虫(熱帯熱マラリア原虫(Plasmodium falciparum)、齧歯類マラリア原虫(Plasmodium berghei))の重要なセンサーとして機能することが示されてきた。さらに、STINGは、いくつかの癌において樹状細胞活性化およびそれに続くT細胞プライミングを駆動する、腫瘍抗原に対する先天性免疫応答における主要な役割を担っていることが示されてきた(Woo, S. R. et al. Trends in Immunol (2015) 36:250-256)。

20

30

## 【0079】

別のクラスのPRRはRIG-Iを含み、これは主として外来源由来のRNAを検出するRIG-I様受容体(RLR)と呼ばれるPRRのファミリーの最初のメンバーである。RIG-Iは、ほとんどの細胞における微生物感染(例えば、ウイルス感染)の重要なセンサーであり、細胞質ゾルにおいて低レベルで恒常的に発現する。リガンド結合の後、RIG-Iの発現は急速に増強され、細胞中のRIG-I濃度の上昇をもたらす(Jensen, S. and Thomsen, A. R. J Virol (2012) 86:2900-2910、Yoneyama M. et al. Nat Immunol (2004) 5:730-737)。RIG-Iは、中央のDEXD/HボックスATPアーゼドメインと下流のシグナル伝達を仲介する縦列N末端カスパーゼ動員ドメイン(CARD)とを含有するATP依存性ヘリカーゼである。RIG-IのC末端は、結合していない時にN末端でCARD機能を沈黙させるように作用するssRNA/dsRNA結合ドメインを含む。理論に拘束されることを望むものではないが、標的RNA構造の認識の際に、2つのN末端CARDが露出し、下流の結合パートナーであるCARDとの、ならびにミトコンドリア抗ウイルスシグナル伝達分子(MAVS)およびCARDIFとしても既知のIFN- $\beta$  プロモーター刺激因子1(IPS-1)との相互作用を可能にする。この相互作用は次に、IRF3、IRF7、NF- $\kappa$ B、IFN、およびサイトカイン産生の誘導などのさらなる下流のシグナル伝達を誘起し、それが宿主免疫応答の開始を結果的にもたらず。

40

50

## 【 0 0 8 0 】

MDA5、LGP2、およびRNase Lを含む他のRLRは、RIG-Iと相同的であり、類似の様式で機能する。MDA5はRIG-Iと非常に相同的であり、ピコルナウイルス（例えば、脳心筋炎ウイルス（EMCV）、テラーウイルス、およびメングウイルス）、センダイウイルス、狂犬病ウイルス、西ナイルウイルス、狂犬病ウイルス、ロタウイルス、マウス肝炎ウイルス、およびマウスノロウイルスによる感染の際にサイトカイン応答を誘起するために極めて重要であることが示されている。LPG2は、IPS-1との直接的相互作用が下流のシグナル伝達を開始する原因となる、RIG-IおよびMDA5において認められるCARDドメインを欠失している。このようなものとして、LPG2は、RIG-IおよびMDA5のような他のCARD保有RLRと共に先天性免疫応答の調節因子として挙動すると考えられている。

10

## 【 0 0 8 1 】

別のクラスのPRRは、ヌクレオチド結合受容体およびオリゴマー化ドメイン（NOD）様受容体、またはNLRファミリーを包含し（Caruso, R. et al, Immunity (2014) 41: 898 - 908）、これには微生物センサーNOD2を含む。NOD2は、N末端CARD、中央に位置するヌクレオチド結合オリゴマー化ドメイン、ならびに細菌ペプチドグリカンフラグメントおよび微生物核酸などの微生物PAMPを結合する原因となるC末端ロイシン多量性反復ドメインから構成される。リガンド結合はNOD2を活性化させ、CARD含有キナーゼRIPK2との相互作用を駆動すると考えられており、これが次に、NF- $\kappa$ B、MAPK、IRF7、およびIRF3を含む多数の下流タンパク質を活性化させ、これらのうちの後者は1型インターフェロンの誘導を結果的にもたらず。NOD2は、マクロファージ、樹状細胞、パネート細胞、上皮細胞（例えば、肺上皮細胞、腸上皮）、および骨芽細胞を含む多様なセットの細胞型において発現する。NOD2は、原虫（例えば、トキソプラズマ原虫（Toxoplasma gondii）および齧歯類マラリア原虫（Plasmodium berghei））、細菌（例えば、炭疽菌（Bacillus anthracis）、ライム病ボレリア（Borrelia burgdorferi）、類鼻疽菌（Burkholderia pseudomallei）、ヘリコバクター・ヘパティカス（Helicobacter hepaticus）、レジオネラ・ブリューモフィリア（Legionella pneumophilia）、結核菌（Mycobacterium tuberculosis）、プロピオニバクテリウム・アクネス（Propionibacterium acne）、ポルフィロモナス・ジンジバリス（Porphyromonas gingivalis）、サルモネラ・エンテリカ（Salmonella enterica）、および肺炎球菌（Streptococcus pneumoniae））、ならびにウイルス（例えば、呼吸器合胞体ウイルスおよびマウスノロウイルス-1）など、種々の病原性侵入体による感染のセンサーとして確立されてきた（Moreira, L.O. and Zamboni, D.S. Front Immunol (2012) 3: 1 - 12）。最近の研究は、NOD2の変異がクローン病などの炎症性疾患の一因となり得、刺激の際に異常な炎症応答を結果的にもたらずことを示してきた。

20

30

## 【 0 0 8 2 】

化合物

本開示は、式（I）の化合物もしくはそのプロドラッグまたはその医薬として許容され得る塩の投与を含む、対象（例えば、増殖性疾患、例えば、癌に罹患している対象）におけるPRR発現（例えば、STING発現）の誘導のための化合物および方法の特徴とする。

40

## 【 0 0 8 3 】

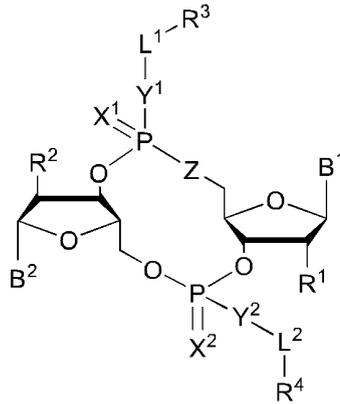
いくつかの実施形態において、本開示は、示されるような結合を通じて、1つのヌクレオシドの3'-OH末端が第2のヌクレオシドの5'-OHへ結合した式（I）の化合物を特徴とする。いくつかの他の実施形態において、1つのヌクレオシドの2'-OH末端は、結合を通じて第2のヌクレオシドの5'-OHへ結合していてもよい。

## 【 0 0 8 4 】

50

いくつかの実施形態において、化合物は式 (I)

【化 16】



式 (I)

(式中、ZはSまたはOのいずれかであり、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立してプリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は、独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は、独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は、独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここでアルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は、独立して水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は、独立して水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル)、OC(O)OC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)であり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル)、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、C(O)O-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>C(O)-アリール、またはN(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリール、S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)-アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1個以上のR<sup>9</sup>によって置換されており、R<sup>9</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ

10

20

30

40

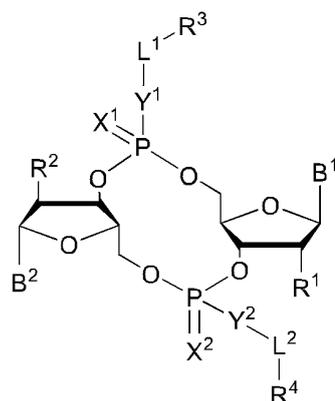
50

、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体である。

【0085】

いくつかの実施形態において、化合物は式(I-a)

【化17】



式(I-a)

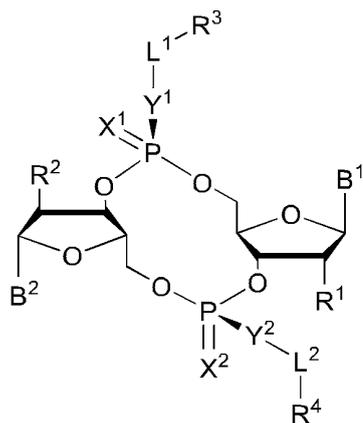
(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は独立してプリンル核酸塩基またはピリミジニル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、アルキルおよびヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は独立して水素、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、またはOR<sup>7</sup>であり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は独立して水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキルであり、R<sup>6</sup>は、ハロ、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、N(R<sup>5</sup>)C(O)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OC(O)N(R<sup>5</sup>)-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-アリール、O-ヘテロアリール、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、OC(O)-ヘテロアリール、C(O)O-アリール、C(O)O-ヘテロアリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-アリール、C(O)N(R<sup>5</sup>)-ヘテロアリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-アリール、N(R<sup>5</sup>)C(O)-ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、またはヘテロアリールは各々、1~5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>9</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、ハロ、-CN、OH、オキソ、アリール、ヘテロアリール、O-アリール、またはO-ヘテロアリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体である。

【0086】

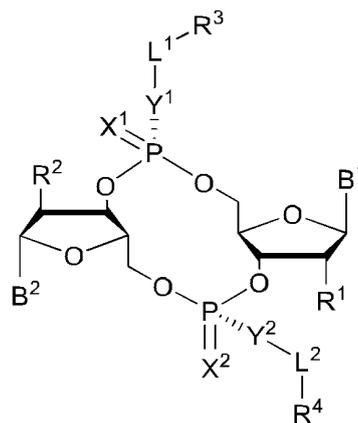
いくつかの実施形態において、化合物は、式(I-b)、(I-c)、(I-d)、また

は ( I - e )

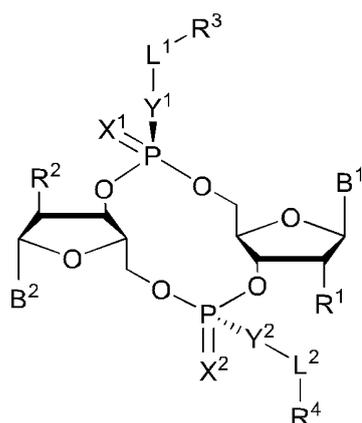
【化 1 8】



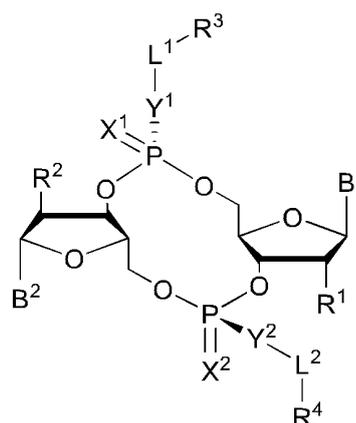
式 ( I - b )



式 ( I - c )



式 ( I - d )



式 ( I - e )

( 式中、 B 1、 B 2、 X 1、 X 2、 Y 1、 Y 2、 L 1、 L 2、 R 1、 R 2、 R 3、 R 4、  
およびこれらの部分変数の各々は、すでに説明したとおりである ) の化合物またはその医  
薬として許容され得る塩である。

【 0 0 8 7】

いくつかの実施形態において、 B 1 または B 2 の少なくとも 1 つはプリンル核酸塩基であ  
る。いくつかの実施形態において、 B 1 または B 2 の各々は独立してプリンル核酸塩基で  
ある。いくつかの実施形態において、 B 1 はプリンル核酸塩基である。いくつかの実施形  
態において、 B 2 はピリミジニル核酸塩基である。いくつかの実施形態において、 B 1 は  
プリンル核酸塩基であり、 B 2 はピリミジニル核酸塩基である。

【 0 0 8 8】

いくつかの実施形態において、 B 1 または B 2 の各々は、天然の核酸塩基または修飾され  
た核酸塩基から選択される。いくつかの実施形態において、 B 1 または B 2 の各々は、ア  
デノシニル、グアノシニル、シトシニル、チミニル、ウラシリル、5' - メチルシトシニル  
、 5' - フルオロウラシリル、5' - プロピニルウラシリル、および 7 - デアザアデノシニル  
から選択される。いくつかの実施形態において、 B 1 または B 2 の各々は、

10

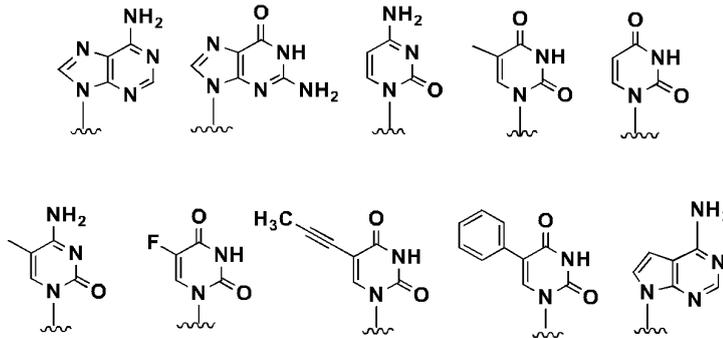
20

30

40

50

## 【化 19】



10

から選択され、式中、

## 【化 20】

「」

は、リボース環への核酸塩基の結合を示す。

## 【0089】

いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の一方は、天然核酸塩基から選択され、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の他方は、修飾された核酸塩基である。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の一方はアデノシニル、グアノシニル、チミニル、シトシニル、またはウラシリルであり、B<sup>1</sup>またはB<sup>2</sup>の他方は5'-メチルシトシニル、5'-フルオロウラシル、5'-プロピニルウラシル、または7-デアザアデノシニルである。

20

## 【0090】

いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はアデノシニルまたはグアノシニルである。いくつかの実施形態において、B<sup>2</sup>はシトシニル、チミニル、またはウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>はアデノシニルまたはグアノシニルであり、B<sup>2</sup>はシトシニル、チミニル、またはウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は独立してウラシリルである。いくつかの実施形態において、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は独立してアデノシニルである。

30

## 【0091】

いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は独立して、水素、ハロ、またはOR<sup>7</sup>である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は独立してハロ（例えば、フルオロ）である。いくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は水素またはOR<sup>7</sup>ではない。

## 【0092】

いくつかの実施形態において、X<sup>1</sup>はOである。いくつかの実施形態において、X<sup>2</sup>はOである。いくつかの実施形態において、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOである。

## 【0093】

いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>はOまたはSである。いくつかの実施形態において、Y<sup>2</sup>はOまたはSである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>またはY<sup>2</sup>の一方はOであり、Y<sup>1</sup>またはY<sup>2</sup>の他方はSである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>またはY<sup>2</sup>の各々は独立してSである。いくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>またはY<sup>2</sup>の各々は独立してOである。

40

## 【0094】

いくつかの実施形態において、L<sup>1</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル（例えば、CH<sub>2</sub>）である。いくつかの実施形態において、L<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル（例えば、CH<sub>2</sub>）である。いくつかの実施形態において、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル（例えば、CH<sub>2</sub>）である。

50

## 【 0 0 9 5 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  は水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は 1 個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

## 【 0 0 9 6 】

いくつかの実施形態において、 $R^4$  は独立して、水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$  はアリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^4$  は 1 個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

10

## 【 0 0 9 7 】

いくつかの実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は、独立して、水素、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、アリールおよびヘテロアリールは、任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $R^3$  はアリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は任意で 1 ~ 5 個の  $R^8$  で置換されており、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  は 1 個の  $R^8$  で置換されたフェニルであり、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は独立して 1 個の  $R^8$  で置換されたフェニルである。

20

## 【 0 0 9 8 】

いくつかの実施形態において、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は O であり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は独立して水素である。いくつかの実施形態において、 $Y^2$  は O であり、 $R^4$  は水素である。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  および  $Y^2$  の各々は独立して S であり、 $R^3$  および  $R^4$  の各々は独立して 1 個の  $R^8$  で置換されている。いくつかの実施形態において、 $Y^1$  は S であり、 $R^3$  は 1 個の  $R^8$  で置換されている。

## 【 0 0 9 9 】

いくつかの実施形態において、 $R^8$  は各々独立して  $C_1 \sim C_{20}$  アルキル (例えば、 $C_1 \sim C_6$  アルキル)、 $C_1 \sim C_{20}$  ヘテロアルキル、 $C(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $OC(O) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $OC(O)O - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、 $OC(O)N(R^5) - C_1 \sim C_{20}$  アルキル、O - アリール、 $C(O) -$  アリール、 $OC(O) -$  アリール、または  $C(O)N(R^5) -$  アリールであり、ここで、アルキル、ヘテロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で 1 個以上の  $R^9$  によって置換されている。

30

## 【 0 1 0 0 】

いくつかの実施形態では、 $R^8$  は、任意で 1 ~ 5 個の  $R^9$  (例えば、1 個の  $R^9$ ) によって置換された  $OC(O) -$  アリールである。

## 【 0 1 0 1 】

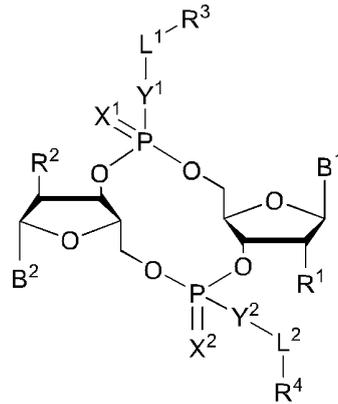
いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O - C_1 \sim C_{12}$  アルキル (例えば、 $O - CH_2(CH_2)_8CH_3$ ) である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O - C_1 \sim C_{10}$  アルキル (例えば、 $O - CH_2(CH_2)_8CH_3$ ) である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O - C_1 \sim C_8$  アルキル (例えば、 $O - CH_2(CH_2)_6CH_3$ ) である。いくつかの実施形態において、 $R^9$  は、 $O - C_1 \sim C_6$  アルキル (例えば、 $O - CH_2(CH_2)_4CH_3$ ) である。

40

## 【 0 1 0 2 】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (I - f)

【化 2 1】



10

式 (I - f)

(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は、独立して、プリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立してO、S、またはNR<sup>5</sup>であり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルまたはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルであり、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキルは各々、任意でR<sup>6</sup>で置換されており、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は独立してハロゲンであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は独立して水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>8</sup>で置換されており、R<sup>5</sup>は、水素またはC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキルであり、R<sup>6</sup>はハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、OR<sup>7</sup>、オキソ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>7</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>9</sup>で置換されており、R<sup>8</sup>は各々独立してC<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、またはOC(O)-ヘテロアリールであり、ここで、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、C(O)-アリール、C(O)-ヘテロアリール、OC(O)-アリール、またはOC(O)-ヘテロアリールは各々、任意で1~5個のR<sup>9</sup>によって置換されており、R<sup>9</sup>は各々独立して、C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、ハロゲン、-CN、OH、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキル、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>ヘテロアルキル、O-アリール、またはO-ヘテロアリールである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体である。

20

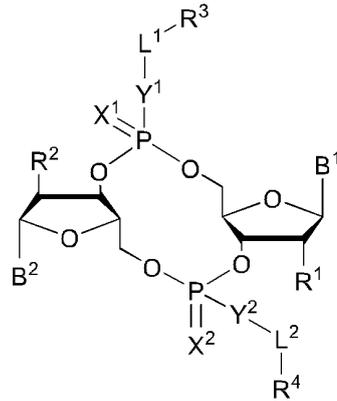
30

【0103】

いくつかの実施形態において、化合物は式 (I - g)

40

## 【化 2 2】



10

式 (I-g)

(式中、B<sup>1</sup>およびB<sup>2</sup>の各々は独立してプリンル核酸塩基またはピリミジンル核酸塩基であり、X<sup>1</sup>およびX<sup>2</sup>の各々は独立してOであり、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>の各々は独立してOまたはSであり、L<sup>1</sup>およびL<sup>2</sup>の各々は独立して、存在しないか、またはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>の各々は独立してハロまたはOHであり、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>の各々は独立して水素、または任意で1~5個のR<sup>8</sup>で置換されたアリールであり、R<sup>8</sup>は各々独立して、任意で1~5個のR<sup>9</sup>によって置換されたOC(O)-アリールであり、R<sup>9</sup>は各々、独立して、O-C<sub>1</sub>~C<sub>20</sub>アルキルである)の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体である。

20

## 【0104】

いくつかの実施形態において、化合物は表1に示される化合物から選択される。

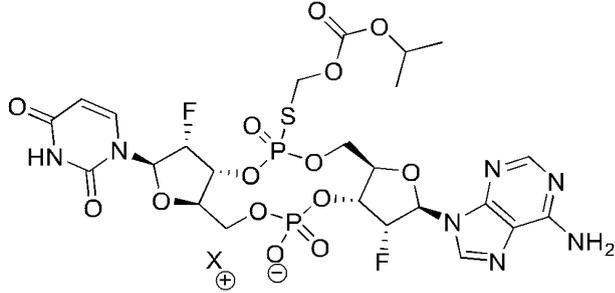
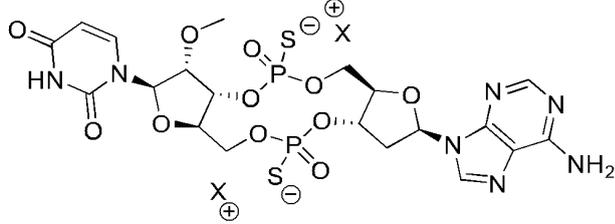
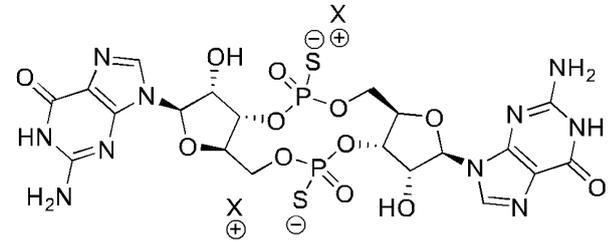
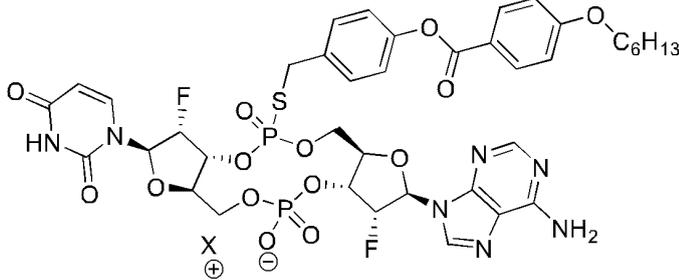
30

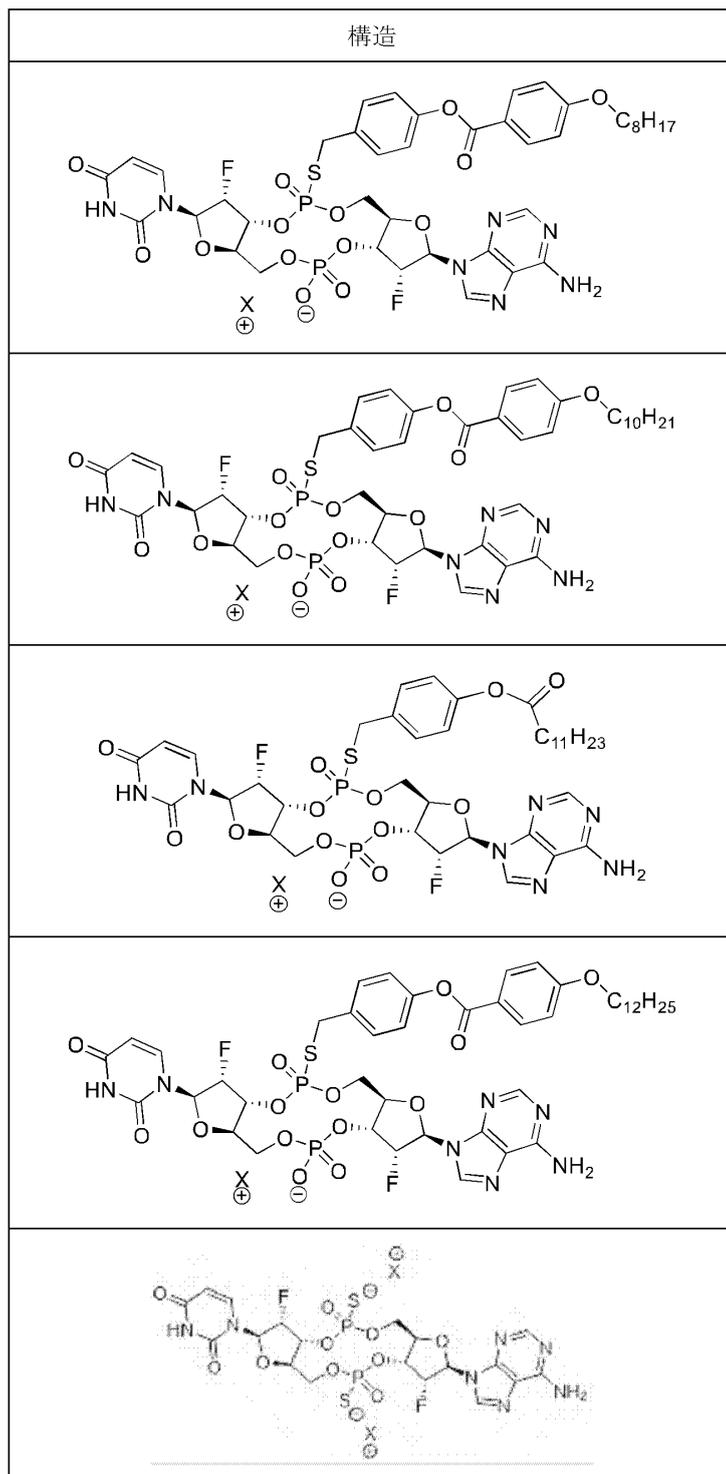
40

50

## 【表 1】

表 1 :

構造	10
	10
	20
	30
	40



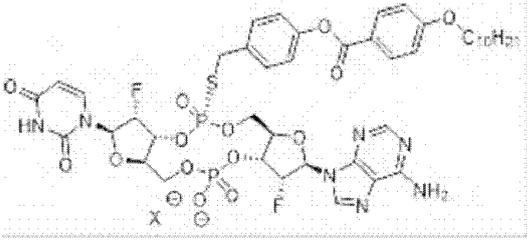
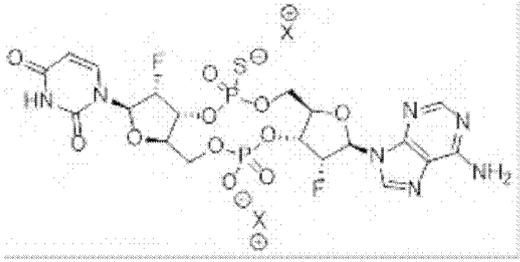
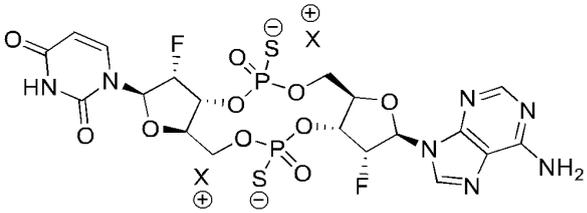
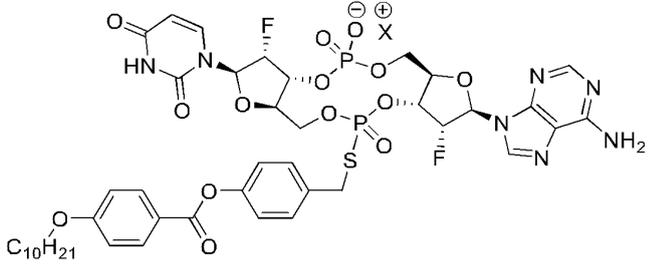
10

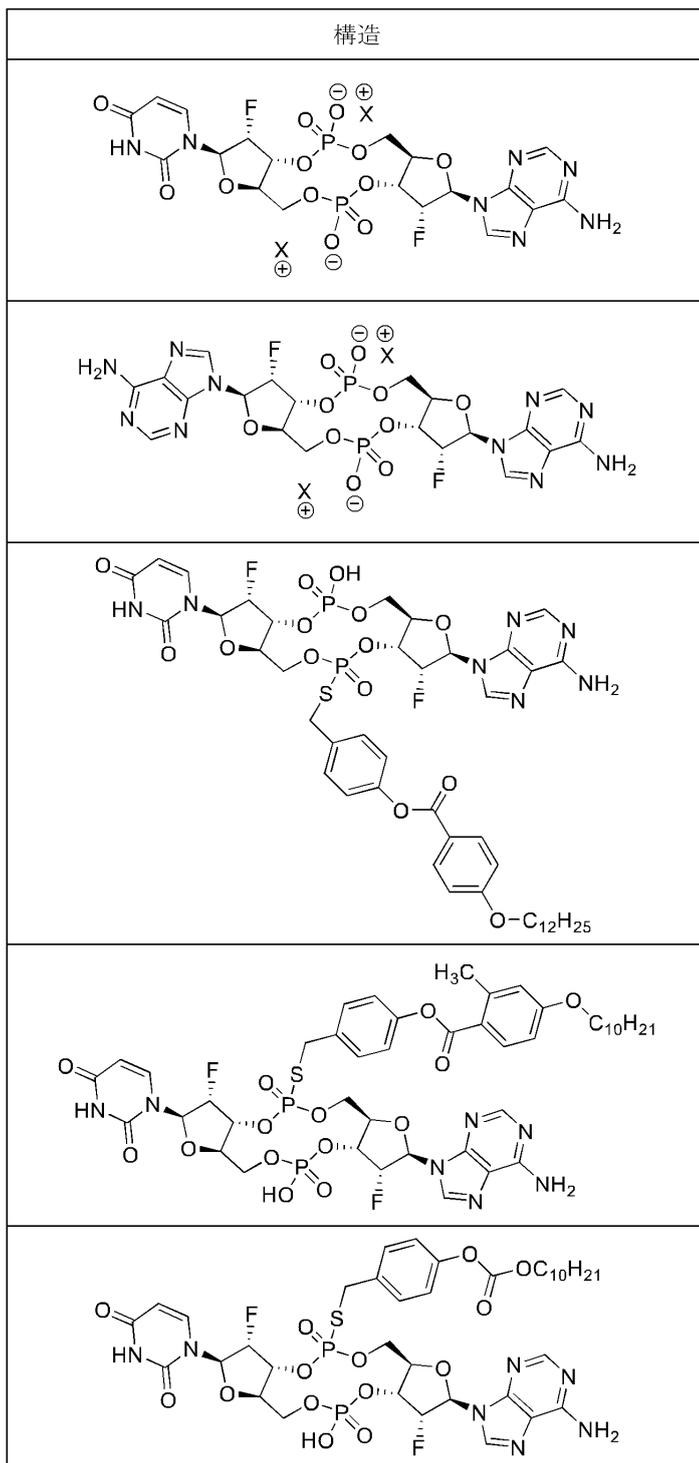
20

30

40

50

構造	
 <p>Chemical structure showing a dinucleotide diphosphate (dNDP) with a long-chain ester group. The structure includes a pyrimidine nucleotide (left) and an adenine nucleotide (right) linked by a pyrophosphate bridge. The adenine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position. The pyrimidine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position and a long-chain ester group (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>) attached to the 3' carbon of the ribose ring. The pyrophosphate bridge is shown with a sulfur atom (S) and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>). The long-chain ester group is shown as a benzene ring with a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) and a long-chain alkyl group (-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).</p>	10
 <p>Chemical structure showing a dinucleotide diphosphate (dNDP) with a phosphate group. The structure includes a pyrimidine nucleotide (left) and an adenine nucleotide (right) linked by a pyrophosphate bridge. The adenine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position. The pyrimidine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>) attached to the 3' carbon of the ribose ring. The pyrophosphate bridge is shown with a sulfur atom (S) and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>). The phosphate group is shown with a negative charge (O<sup>-</sup>) and a counterion (X<sup>+</sup>).</p>	20
 <p>Chemical structure showing a dinucleotide diphosphate (dNDP) with a phosphate group. The structure includes a pyrimidine nucleotide (left) and an adenine nucleotide (right) linked by a pyrophosphate bridge. The adenine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position. The pyrimidine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>) attached to the 3' carbon of the ribose ring. The pyrophosphate bridge is shown with a sulfur atom (S) and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>). The phosphate group is shown with a negative charge (O<sup>-</sup>) and a counterion (X<sup>+</sup>).</p>	30
 <p>Chemical structure showing a dinucleotide diphosphate (dNDP) with a long-chain ester group. The structure includes a pyrimidine nucleotide (left) and an adenine nucleotide (right) linked by a pyrophosphate bridge. The adenine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position. The pyrimidine nucleotide has a fluorine atom at the 2' position and a long-chain ester group (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>) attached to the 3' carbon of the ribose ring. The pyrophosphate bridge is shown with a sulfur atom (S) and a phosphate group (P) with a negative charge (O<sup>-</sup>). The long-chain ester group is shown as a benzene ring with a methylene group (-CH<sub>2</sub>-) and a long-chain alkyl group (-C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).</p>	40



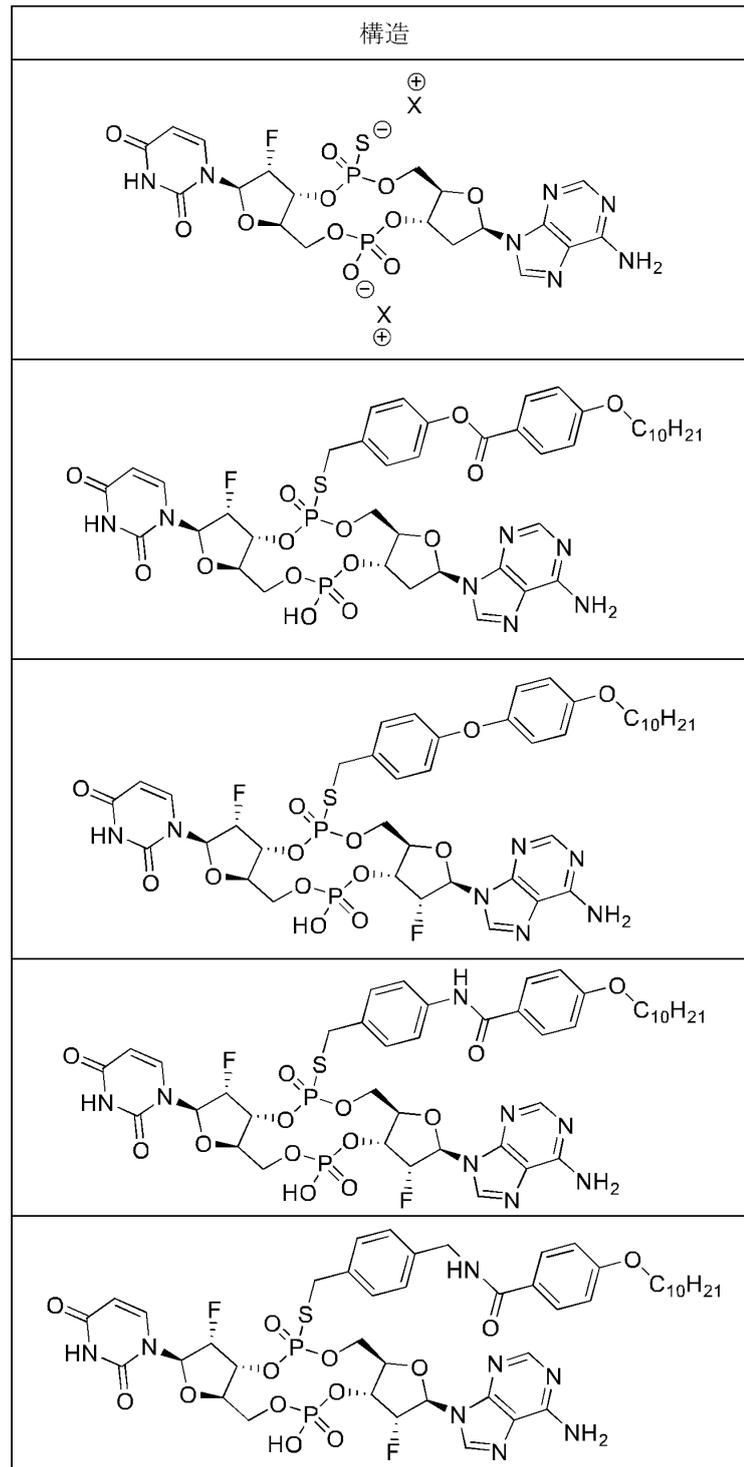
10

20

30

40

50



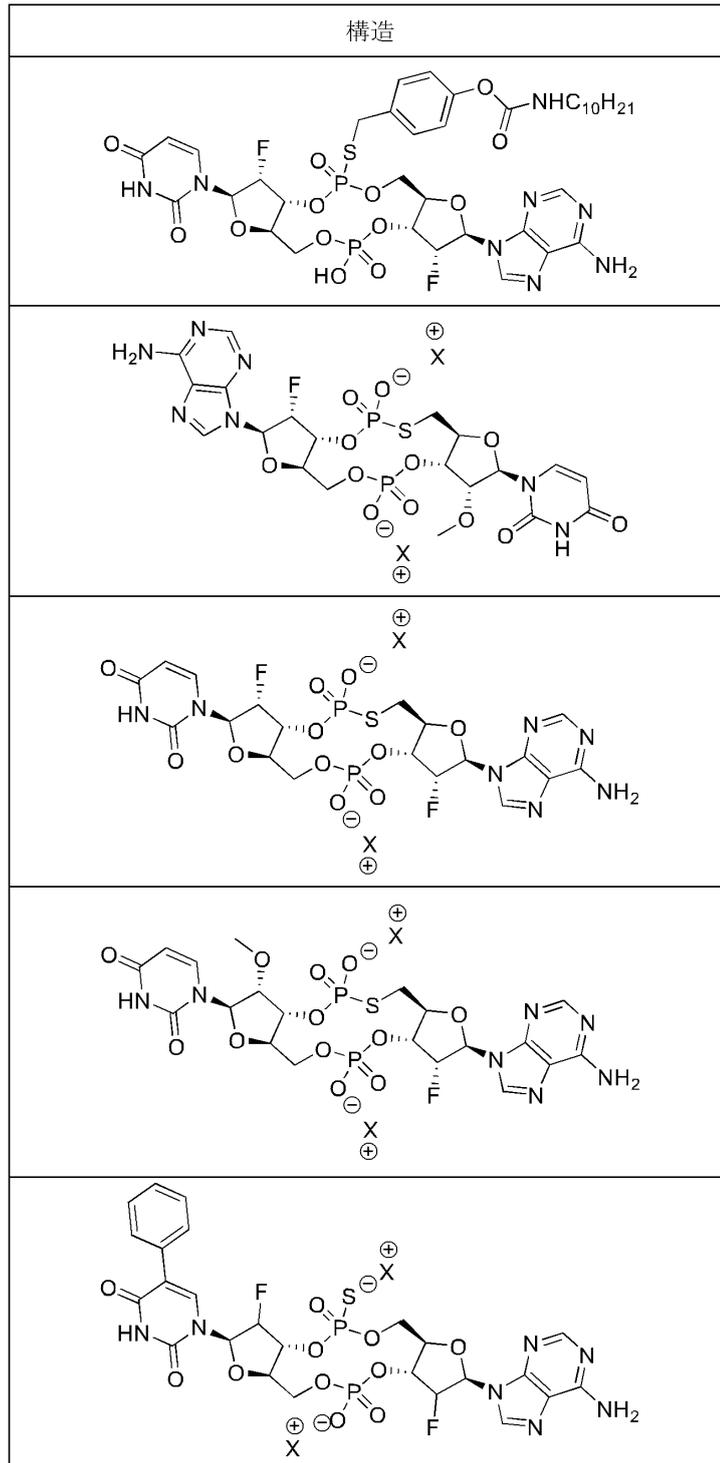
10

20

30

40

50



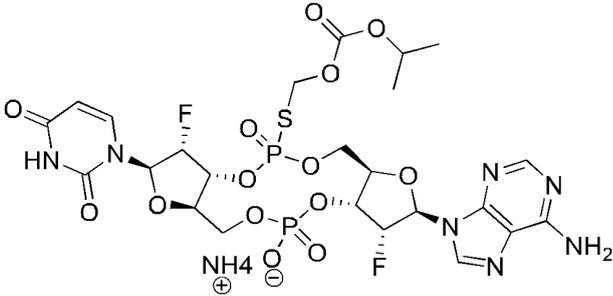
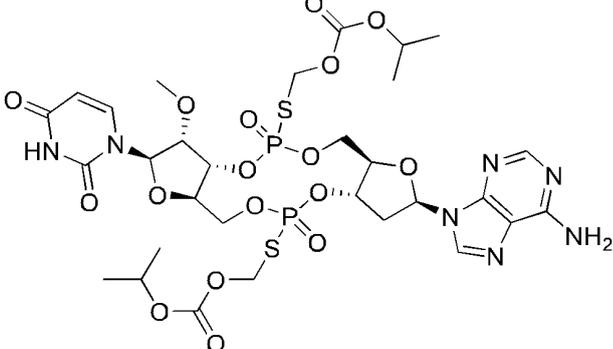
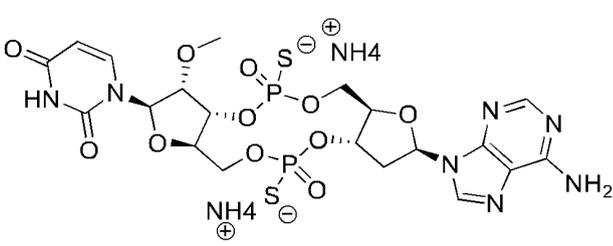
(式中、Xは、何らかの医薬として許容され得る対イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、アンモニウム、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどである)(例えば、Berget al., 前出を参照されたい)。いくつかの実施形態において、表1の化合物は塩ではない(例えば、遊離酸または遊離塩基である)。

【0105】

いくつかの実施形態において、化合物は表2に示される化合物

## 【表 2】

表 2

化合物番号	構造
化合物 5	
化合物 1 6	
化合物 1 7	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 1 8	
化合物 1 4	
化合物 1 2	
化合物 1	
化合物 1 3	

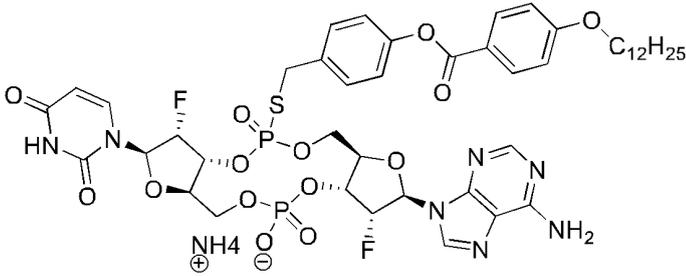
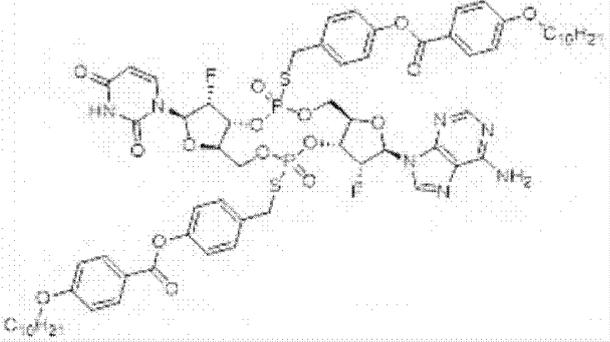
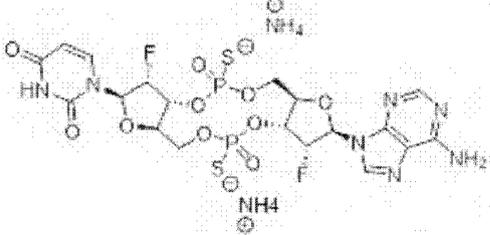
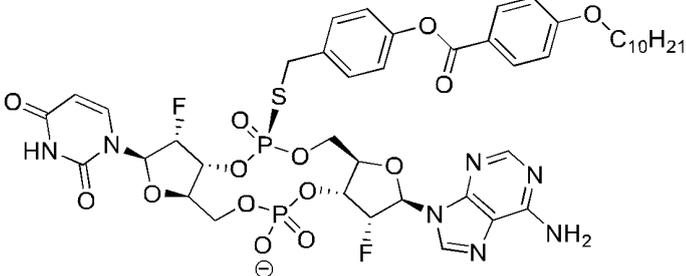
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 1 5	 <p>Chemical structure of compound 1 5, showing a complex molecule with a central sugar moiety (ribose) linked to a thiazolidine ring and a pyrimidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a fluorine atom and a pyrimidin-2(1H)-one group. The pyrimidine ring is substituted with an amino group and a fluorine atom. The sugar moiety is linked to a phosphate group, which is further substituted with a sulfur atom and a long-chain alkyl group (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>).</p>
化合物 4	 <p>Chemical structure of compound 4, showing a complex molecule with a central sugar moiety (ribose) linked to a thiazolidine ring and a pyrimidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a fluorine atom and a pyrimidin-2(1H)-one group. The pyrimidine ring is substituted with an amino group and a fluorine atom. The sugar moiety is linked to a phosphate group, which is further substituted with a sulfur atom and a long-chain alkyl group (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).</p>
化合物 2	 <p>Chemical structure of compound 2, showing a complex molecule with a central sugar moiety (ribose) linked to a thiazolidine ring and a pyrimidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a fluorine atom and a pyrimidin-2(1H)-one group. The pyrimidine ring is substituted with an amino group and a fluorine atom. The sugar moiety is linked to a phosphate group, which is further substituted with a sulfur atom and a long-chain alkyl group (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).</p>
化合物 1 B	 <p>Chemical structure of compound 1 B, showing a complex molecule with a central sugar moiety (ribose) linked to a thiazolidine ring and a pyrimidine ring. The thiazolidine ring is substituted with a fluorine atom and a pyrimidin-2(1H)-one group. The pyrimidine ring is substituted with an amino group and a fluorine atom. The sugar moiety is linked to a phosphate group, which is further substituted with a sulfur atom and a long-chain alkyl group (C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>).</p>

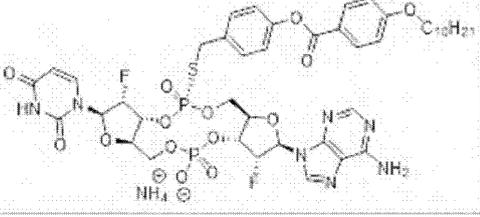
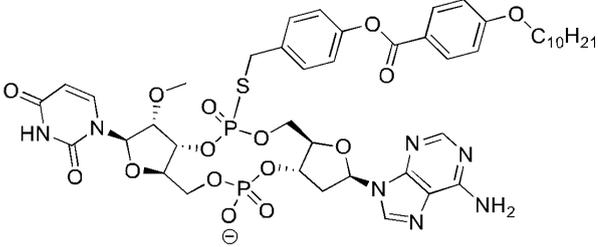
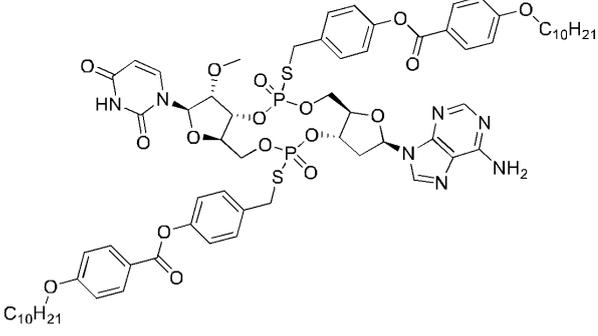
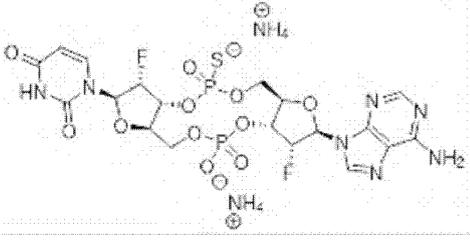
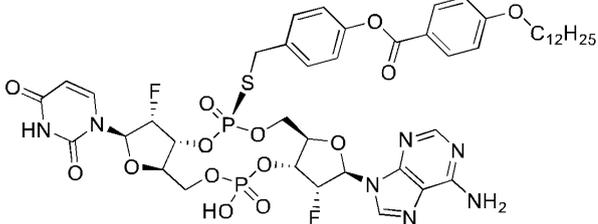
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 1 A	
化合物 1 9	
化合物 2 0	
化合物 2 1	
化合物 2 2	

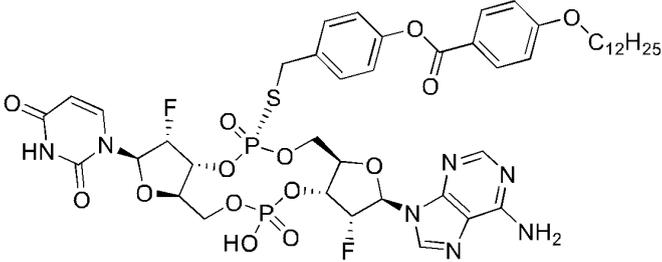
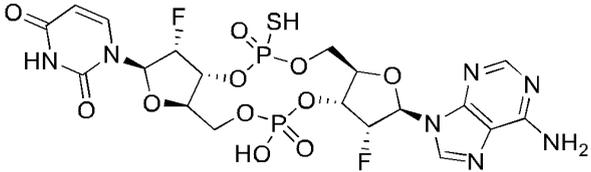
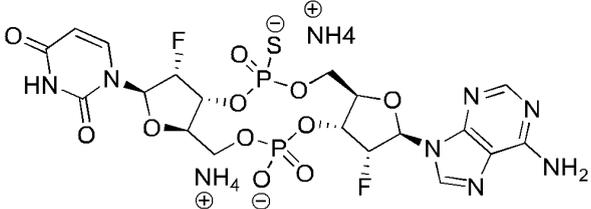
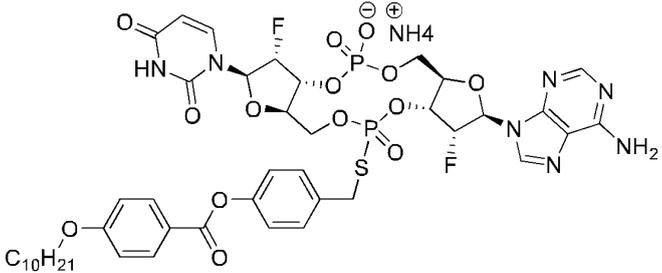
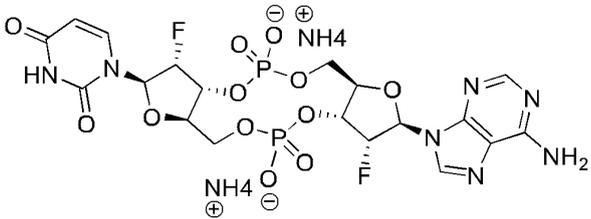
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 2 3	
化合物 8	
化合物 3	
化合物 9	
化合物 1 0	

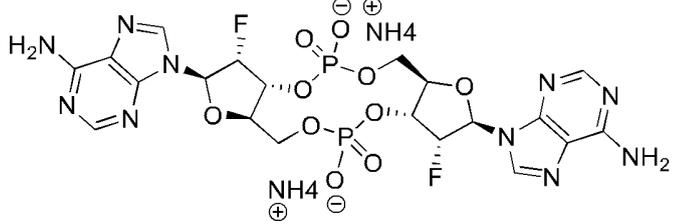
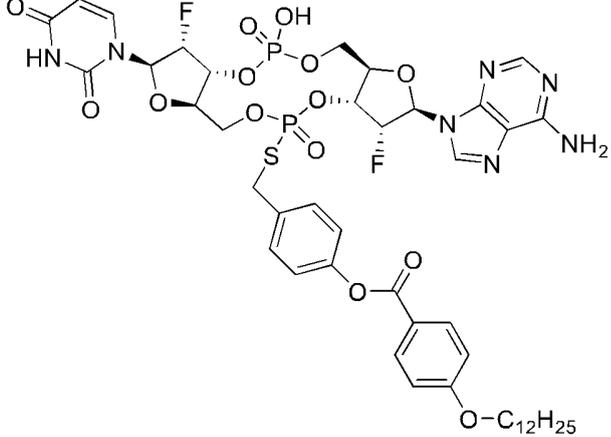
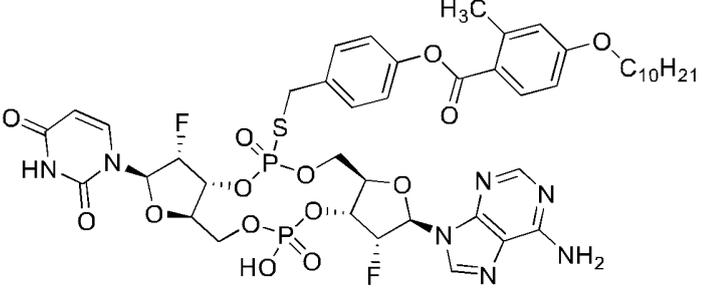
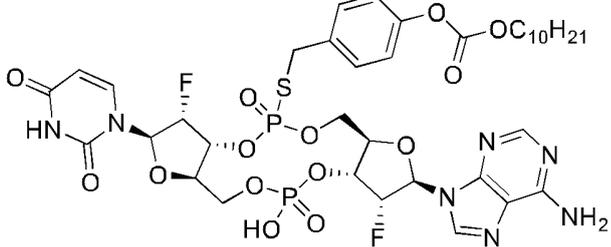
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 1 1	
化合物 2 4	
化合物 2 5	
化合物 2 6	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 27	
化合物 28	
化合物 29	
化合物 30	
化合物 31	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 3 2	
化合物 3 3	
化合物 3 4	
化合物 3 5	
化合物 3 6	

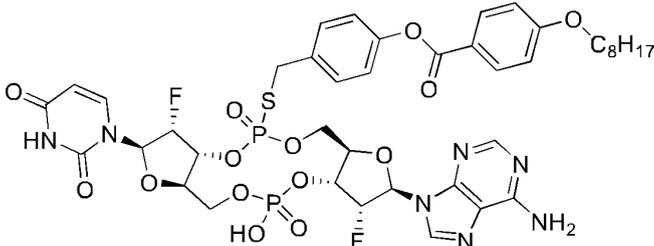
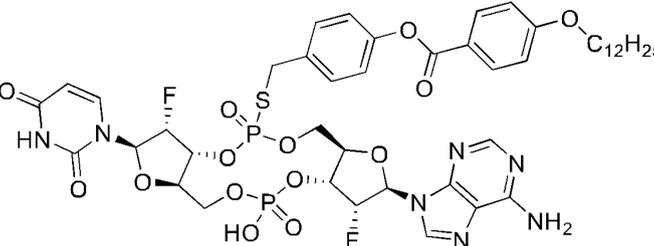
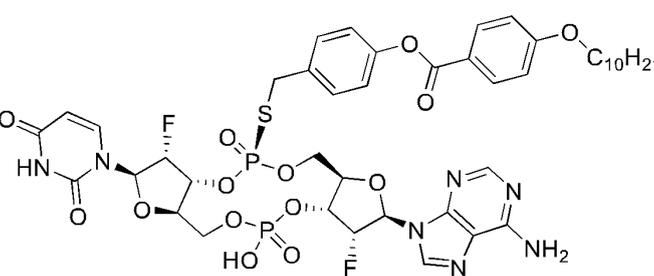
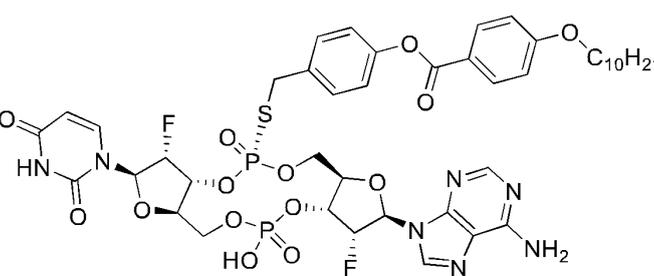
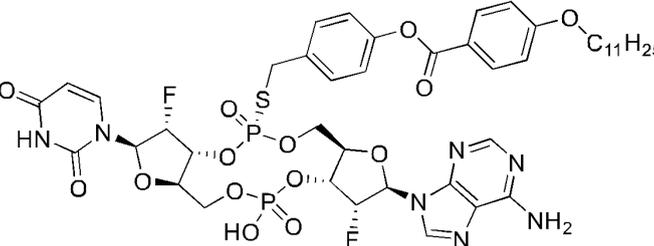
10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 3 7	
化合物 3 8	
化合物 3 9	
化合物 4 0	
化合物 4 1	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 4 2	
化合物 4 3	
化合物 4 4	
化合物 4 5	
化合物 4 6	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 4 7	
化合物 4 8	
化合物 4 9	
化合物 5 0	
化合物 5 1	

10

20

30

40

50

化合物番号	構造
化合物 5 2	

10

またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【0106】

一実施形態において、本明細書で説明する化合物は、医薬として許容され得る塩の形態にある。アンモニウム塩などの例示的な塩が本明細書で説明されている。いくつかの実施形態において、化合物は一塩である。いくつかの実施形態において、化合物は二塩である。いくつかの実施形態において、本明細書で説明する化合物（例えば、表1または表2の化合物）は塩ではない（例えば、遊離酸または遊離塩基である）。

【0107】

式(I)または式(I-a)の化合物は、抗ウイルス活性および免疫調節活性の両方を組み合わせた小分子核酸複合(環状ジヌクレオチド)化合物である。後者の活性は、例えば、ウイルス感染に罹患している患者においてIFN-療法によっても達成されるのと類似の、先天性免疫応答の刺激を介したウイルス感染肝細胞の制御されたアポトーシスを仲介する。

20

【0108】

理論に拘束されることを望まないが、式(I)または式(I-a)の化合物の作用機序は、PRR、例えばRIG-I、NOD2、およびSTINGの活性化を介して内在性IFNを誘導し得る、この化合物の宿主免疫刺激活性を伴う。活性化は、すでに説明した通り、式(I)の化合物をPRR(例えば、STING)のヌクレオチド結合ドメインへ結合させることによって生じ得、さらにPRR発現(例えば、STING発現)の誘導を結果的にもたらし得る。

30

【0109】

本明細書で提供される化合物は、1つ以上の不斉中心を含有し得、したがってラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、個々のジアステレオマー、およびジアステレオマー混合物として生じ得る。これらの化合物のこのような異性形態はすべて、明らかに本範囲内に含まれる。化合物が立体化学を特定せずに構造によって命名または描写されており、1つ以上のキラル中心を有する場合に別段の記載がない限り、考えられ得る化合物の立体異性体全部を表すものと理解される。本明細書で提供される化合物はまた、結合(例えば、炭素間結合、リン-酸素間結合、またはリン-硫黄間結合)または結合回転を制限することができる置換基、例えば、環または二重結合の存在から結果的に生じる制限も含有し得る。

40

【0110】

いくつかの実施形態において、本明細書に説明する方法は、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に説明する方法は、式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I)の化合物の異性体(例えば、Rp-異性体もしくはSp異性体)または式(I)の化合物の異性体(例えば、Rp-異性体もしくはSp異性体)の混合物を含む。いくつかの実施形態において、式(I)の化合物は、式(I-a)の化合物の異性体(例えば、Rp-異性体もしくはSp異性体)または式(I-a)の化合物の異性体(例えば、Rp-異性体もしくはSp異性体)の混

50

合物を含む。

【0111】

使用方法

本開示は、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を通じて対象におけるPRR(例えば、STING)の発現を誘導する方法に関する。いくつかの実施形態において、対象は、以下に説明する容態、例えば、増殖性疾患、例えば、癌に罹患していることがある。

【0112】

進行性固形腫瘍に罹患している多くの患者が、免疫療法に対する予後および臨床的応答を予測する自発的T細胞炎症性腫瘍微小環境を示すことが報告されてきた。最近の知見は、細胞質ゾルDNAセンシングのSTING経路が、腫瘍の状況においてI型IFN産生を駆動する重要な先天性免疫センシング機序であることを示唆している。この経路の知識は、新規の免疫療法戦略のさらなる発展を導いている。

10

【0113】

初期の大腸癌において、腫瘍微小環境内の活性化型CD8+T細胞の存在が有意な陽性予後結果をもたらすことが報告されてきた。他の固形腫瘍の組織像を有する患者も、類似の正の予後値を有し得る自発的T細胞浸潤を有するように見える。これらには、乳癌、腎細胞癌、黒色腫、卵巣癌、および消化管腫瘍が含まれる。T細胞浸潤物は、おそらく免疫監視機序を通じて、成長する腫瘍に応答して自発的に活性化した腫瘍抗原特異的T細胞を含むと考えられている。この試行された宿主免疫応答は、たとえそれが腫瘍を完全に排除しないとしても、腫瘍の進行を遅らせ、したがって改善された臨床結果を生じると考えられる。さらに、先天性免疫機序は、外来性感染がない場合でも、腫瘍抗原に対する適応性T細胞応答をもたらすことができる。この点において、ヒト癌遺伝子発現プロファイリング研究は、I型IFNサインと、T細胞浸潤と、臨床転帰との間にある関係を明らかにする。したがって、I型IFN産生を誘起する先天性免疫センシング経路は、重要な中間的機序ステップを表し得る。黒色腫の遺伝子発現プロファイリングにおいて、T細胞浸潤を示す転写特性の有無のいずれかを表す2つの主要な腫瘍微小環境のサブセットが発見された。実際、黒色腫転移におけるこれらの病変中のCD8+T細胞、マクロファージ、ならびにいくつかのB細胞および形質細胞は、初期の結腸癌および活性化型T細胞が好ましい予後と関係してきた他の腫瘍において説明されている表現型と類似している。CD8+T細胞は、腫瘍の微小環境内のすべての免疫因子の上方制御に必要でした。研究は、IFN産生が腫瘍抗原に対する最適なT細胞プライミングに必要であることを示している。STINGを含む生体内で成長する腫瘍に応答して宿主DCによってIFN-産生を誘起する多くのPRRがある。STINGは、環状GMP-AMPシンターゼ(cGAS)によって生成された環状ジヌクレオチドによって活性化し、これが次に細胞質ゾルDNAによって直接する活性化するアダプタータンパク質である。これらの環状ジヌクレオチドおよび/またはDNAの存在下で、STINGは小胞体から種々の核周囲成分へと移動し、例えば、ゴルジ体におけるSTINGのパルミトイル化はSTING活性化に必須であることが示されている(Mukai, K. et al (2016) Nat Commun doi: 10.1038/ncomms11932)。

20

30

40

【0114】

活性化型STINGは凝集体を形成し、TBK1を活性化させ、これが次にI型IFN遺伝子転写に直接寄与するインターフェロン調節因子3(IRF3)をリン酸化する。この経路は、DNAウイルスのセンシングにおいて、また、選択された自己免疫モデルにおいて関係している。その上、STINGの変異を活性化させることは、近年、I型IFN産生の増加を特徴とする血管炎/肺炎症候群に罹患しているヒト患者において特定されている。マウス移植可能腫瘍モデルを用いた機序研究は、STINGノックアウトマウスおよびIRF3ノックアウトマウスが生体内で腫瘍抗原に対して欠陥のある自発的T細胞プライミングを示し、免疫原性腫瘍の拒絶が除去されていることを明らかにした。同様に、腫瘍由来DNAは、腫瘍浸潤性DCの主要集団の細胞質ゾル内で認められ、このことはS

50

STING 経路活性化および IFN- $\gamma$  産生と関係していた。それゆえ、宿主 STING 経路は、腫瘍の存在を検出する重要な先天性免疫センシング経路であり、生体内での DC の活性化およびそれに次いで腫瘍関連抗原に対する T 細胞プライミングを駆動するように見える。生体内での STING 経路の機能的役割は、他のマウス-腫瘍系においても報告されてきた。誘導性神経膠腫モデルは、宿主応答の一部として I 型 IFN 遺伝子サインの誘導を結果的にもたらずことが示された。この誘導は STING ノックアウトマウスにおいて実質的に減少し、腫瘍はより攻撃的に成長し、マウスの生存はより短くなった。STING アゴニストとしての環状ジヌクレオチドの外來性送達 は生体内で治療効果を発揮した。STING 経路は、凍結切除に応答した B16.OVA および EL4.OVA モデルにおいても確認された。興味深いことに、宿主 STING は抗 DNA 抗体の最大産生にも必要

10

であるので、関与する機序は狼瘡の Bm12 マウスモデルにおいて観察されたものと併行していた。したがって、腫瘍 DNA によって部分的に誘起される抗腫瘍免疫応答は、細胞外 DNA によって駆動される自己免疫に関与する機序と重複する。STING についての役割は、誘導性結腸癌モデルにおいても探究されてきた。STING 経路活性化を支持する個々の患者における癌の能力は、T 細胞炎症性腫瘍微小環境の自然発生と連関しているようである。この表現型は初期段階の癌患者の予後の改善と、および転移状況における免疫療法に対する臨床的応答とも関係するので、STING 活性化不全はそれゆえ、早期の機能ブロックを表し得、したがってそれ自体がバイオマーカーとしての予後/予測の価値を有し得る。第二に、宿主 STING 経路の出力を活性化させまたは模倣する戦略は、臨床において免疫療法の可能性を有するはずである。非 T 細胞炎症性腫瘍が I 型 IFN 転写

20

サインの証拠を欠いていると思われる限り、腫瘍微小環境において APC を介した頑強な先天的シグナル伝達を促進する戦略は、腫瘍抗原特異的 CD8+ T 細胞の交差プライミングの改善を容易にし得、それに続く腫瘍退縮活性のためのケモカイン産生も増強し得る。

#### 【0115】

##### 癌の治療

cGAS、RIG-I、および STING などの PRR による核酸リガンドの認識は、I 型インターフェロン (例えば、IFN- $\alpha$  または IFN- $\beta$ ) の産生を刺激し、したがって罹患しやすい細胞においてアポトーシスをもたらし得る一連の下流シグナル伝達事象を誘起する。近年、PRR 発現の誘導と多数の癌との間の関連が発見された。例えば、RIG-I 発現は、肝細胞癌において有意に下方調節されることが示されており、腫瘍において低い RIG-I 発現を呈する患者はより短い生存期間および IFN- $\gamma$  療法に対するより乏しい応答を有していた (Hou, J. et al, Cancer Cell (2014) 25: 49-63)。このようなものとして、RIG-I 発現のレベルは予後の予測および免疫療法に対する応答のためのバイオマーカーとして有用であり得ることが示唆されている。他の場合において、RIG-I 発現の誘導は、膵臓癌細胞、前立腺癌細胞、乳癌細胞、皮膚癌細胞、および肺癌細胞の免疫原性細胞死を誘導することが示されており (Dewell, P. et al, Cell Death Differ (2014) 21: 1825-1837, Besch, R. et al, J Clin Invest (2009) 119: 2399-2411, Kaneda, Y. Oncoimmunology (2013) 2: e23566, Li, X.Y. et al, Mol Cell Oncol (2014) 1: e968016)、免疫仲介性癌治療における新たなアプローチが強調されている。

30

40

#### 【0116】

STING は、cGAS-STING-IFN カスケードにおける鍵となるアダプタータンパク質として認識されているが、DNA に対するセンサーであることも報告されている。癌に応答した先天性免疫の刺激における STING の役割も特定されている。最近の研究では、腫瘍細胞ストレスまたは細胞死を通じて生じるとみられる、腫瘍浸潤樹状細胞などのある特定の抗原提示細胞の細胞質ゾル中の腫瘍由来 DNA の存在を明らかにした。この腫瘍由来 DNA は、STING を活性化することが示されている環状ヌクレオチドの産生を引き起こして cGAS を活性化させ、結果的に、関連する I 型インターフェロンの産

50

生を引き起こすことが知られている (Woo, S. R. et al, Immunity (2014) 41: 830 - 842)。STINGの刺激および結果として生じる下流のシグナル伝達経路も、炎症を起こした腫瘍微小環境へのエフェクターT細胞の動員に寄与するとみられる (Woo, S. R. Trends in Immunol (2015) 36: 250 - 256)。腫瘍微小環境におけるSTING活性化は、抗腫瘍活性をもたらす適応免疫応答を誘導することができる。したがって、STING欠損であるこの環境の腫瘍において、本明細書に説明されるものは、抗原提示細胞および樹状細胞の活性化、(APCおよびDC)ならびに適応免疫応答の誘導を通じての抗腫瘍活性を依然として有し得る。  
【0117】

いくつかの実施形態において、PRR (例えば、本明細書で説明するPRR)の発現を誘導する方法は、癌に罹患している対象への式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、PRR (例えば、本明細書で説明するPRR)の発現を誘導する方法は、癌に罹患している対象への式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するSTING発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するSTING発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するRIG-I発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するRIG-I発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するNOD2発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、本明細書に開示するNOD2発現の誘導方法は、癌に罹患している対象への式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を含む。いくつかの実施形態において、癌は、乳房、骨、脳、子宮頸部、結腸、消化管、眼、胆嚢、リンパ節、血液、肺、肝臓、皮膚、口腔、前立腺、卵巣、陰茎、膵臓、子宮、精巣、胃、胸腺、甲状腺、または他の身体部分の癌から選択される。いくつかの実施形態において、癌は固形腫瘍 (例えば、癌腫、肉腫、またはリンパ腫) を含む。いくつかの実施形態において、癌は肝細胞癌または他の肝臓癌である。いくつかの実施形態において、癌は白血病または他の血液の癌である。いくつかの実施形態において、癌は、乳癌、腎細胞癌、結腸癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、脳癌、甲状腺癌、腎癌、精巣癌、胃癌、尿路上皮癌、皮膚癌、子宮頸癌、子宮内膜癌、肝癌、肺癌、リンパ腫または消化管間質癌、および固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、癌細胞 (例えば、腫瘍細胞) は、T細胞仲介性抗腫瘍応答を誘導する特異的癌関連抗原を含む。

【0118】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示する癌に罹患している対象においてPRR (例えば、STING、RIG-I、MDA5、LGP2)の発現を誘導する方法は、PRR発現 (例えば、STING発現)の上昇を結果的にもたらず。いくつかの実施形態において、PRR (例えば、STING)の発現は、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2、約2.5、約3、約4、約5、約7.5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約500、約1000、約1500、約2500、約5000、約10,000、またはそれより多数の因子によって誘導される。いくつかの実施形態において、PRR (例えば、STING)の発現の誘導は、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与から約5分以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR (例えば、STING)の発現の誘導は、式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与から約5分以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR (例えば、STING)の発現の誘導は、式(I)の化合物または

10

20

30

40

50

その医薬として許容され得る塩の投与から約5分以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与後約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約45分、約1時間、約1.5時間、2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約10時間、約12時間またはそれより長時間以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I-a）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与後約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約45分、約1時間、約1.5時間、2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約10時間、約12時間またはそれより長時間以内に生じる。化合物によるSTINGの活性化が、RIG-I、MDA5、NOD2などの他のPRRの発現の誘導をもたらす得、このことが腫瘍微小環境におけるIFN産生をさらに増幅し得、抗腫瘍活性の増強のためにT細胞を刺激し得ることは認識されている。

10

**【0119】**

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される癌に罹患している対象におけるPRR（例えば、STING）発現の誘導方法は、PRR発現（例えば、STING発現）の上昇を結果的にもたらし得。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現は、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2、約2.5、約3、約4、約5、約7.5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約50、約75、約100、約150、約200、約250、約500、約1000、約1500、約2500、約5000、約10,000、またはそれより多数の因子によって誘導される。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I）の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体の投与から約5分以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I-a）の化合物またはその医薬として許容され得る塩もしくは立体異性体の投与から約5分以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与後約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約45分、約1時間、約1.5時間、2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約10時間、約12時間またはそれより長時間以内に生じる。いくつかの実施形態において、PRR（例えば、STING）の発現の誘導は、式（I-a）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与後約10分、約15分、約20分、約25分、約30分、約45分、約1時間、約1.5時間、2時間、約3時間、約4時間、約5時間、約6時間、約7時間、約8時間、約10時間、約12時間またはそれより長時間以内に生じる。

20

30

**【0120】****医薬組成物**

本開示は、対象におけるPRR（例えば、STING）発現の誘導方法を特徴とし、この方法は、式（I）もしくは式（I-a）の化合物、またはその医薬として許容され得る塩を投与することを含む。

40

**【0121】**

本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）を単独で投与することは可能であるが、この化合物を医薬組成物または医薬製剤として投与することが好ましく、この化合物は、1つ以上の医薬として許容され得る希釈剤、賦形剤または担体と組み合わせられる。本開示による化合物は、人間医学または獣医学における使用に向けて何らかの簡便な方法での投与のために製剤され得る。ある特定の実施形態において、医薬調製物中に含まれる化合物は、それ自体活性があり得るか、または例えば、生理学的設定において活性化化合物へと転換されることができ得るプロドラッグであり得る。選択された投与経路にかかわらず、適切な水和形態で使用され得る本開示の化合物、および/または本開示の医薬組成物は、以下に説明するような医薬として許容され得る剤形へと、または当業者に既知の他の従来法に

50

よって製剤される。

【0122】

医薬組成物中の本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）の量および濃度、ならびに対象へ投与される医薬組成物の量は、対象の医学的に関連する特徴（例えば、年齢、体重、性別、他の病状など）、医薬組成物中での化合物の溶解度、化合物の効力および活性、ならびに医薬組成物の投与様式などの臨床的に関連する因子に基づいて選択することができる。投与経路および薬用量投与計画に関するさらなる情報について、読者は、Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990の第5巻における第25.3章に対して参照される。

10

【0123】

したがって、本開示の別の態様は、1つ以上の医薬として許容され得る担体（添加物）および/または希釈剤と一緒に製剤された、治療有効量または予防有効量の本明細書に説明する化合物（例えば、式（I）の化合物）を含む医薬として許容され得る組成物を提供する。以下に詳細に説明するように、本開示の医薬組成物は、経口投与、腫瘍内投与、非経口投与、例えば、滅菌済みの溶液または懸濁液として皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射、または静脈内注射に適したものを含む、固形または液状での投与のために特別に製剤され得る。しかしながら、ある特定の実施形態において、本発明の化合物は、滅菌水中に単純に溶解または懸濁させることができる。ある特定の実施形態において、医薬調製物は非発熱性であり、すなわち患者の体温を上昇させない。

20

【0124】

本明細書で使用する「全身投与」、「全身に投与される」、「末梢投与」および「末梢に投与される」という句は、中枢神経系への直接的な投与以外の化合物の投与であって、それにより化合物が患者の系に入り、したがって、代謝および他の類似の過程へ供されることを意味し、例えば、皮下投与である。

【0125】

「医薬として許容され得る」という句は、正常な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症を伴うことなく、妥当な便益/リスク比に相応して、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すために本明細書で採用される。

30

【0126】

本明細書で使用する「医薬として許容され得る担体」という句は、本発明のアンタゴニストを1つの器官または身体の一部から別の器官または身体の一部へと運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、安定化剤、賦形剤、溶剤または封入材料などの医薬として許容され得る材料、組成物またはビヒクルを意味する。担体は各々、製剤の他の成分と適合性があり、患者に対して有害ではないという意味で「許容され得」なければならない。医薬として許容され得る担体として役立つことができる材料のいくつかの例としては、以下に限定するものではないが、（1）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖。（2）トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、（3）カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、（4）粉状トラガカント、（5）麦芽、（6）ゼラチン、（7）タルク、（8）カカオバターおよび坐剤用ワックスなどの賦形剤、（9）ラッカセイ油、綿実油、ペニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油、（10）プロピレングリコールなどのグリコール、（11）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコールなどのポリオール、（12）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、（13）寒天、（14）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤。（15）アルギン酸、（16）アスコルビン酸、（17）発熱物質非含有水、（18）等張性塩類溶液、（19）リンガー溶液、（20）エチルアルコール、（21）リン酸緩衝液、（22）Captisol（登録商標）などのシクロデキストリン、（23）医薬製剤に採用される酸化防止剤お

40

50

よび抗微生物薬などの他の非毒性適合性物質が挙げられる。

【0127】

上述のように、本明細書に説明する化合物のある特定の実施形態は、アミンなどの塩基性官能基を含有してもよく、したがって、医薬として許容され得る酸を用いて医薬として許容され得る塩を形成することができる。この点における「医薬として許容され得る塩」という用語は、本開示の化合物の比較的非毒性の無機酸付加塩および有機酸付加塩を指す。これらの塩は、本開示の化合物の最終的な単離および精製の中に原位置で、あるいは遊離塩基形態の本開示の精製化合物を適切な有機酸または無機酸と別々に反応させ、こうして形成された塩を単離することによって調製することができる。代表的な塩は、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、10  
 パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナフチル酸塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトビオン酸塩、およびラウリルスルホン酸塩などを含む（例えば、Berger et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19を参照されたい）。

【0128】

他の場合において、本開示の化合物は、1つ以上の酸性官能基を含有し得、したがって、医薬として許容され得る塩基を用いて医薬として許容され得る塩を形成することができる。これらの場合における「医薬として許容され得る塩」という用語は、本開示の化合物（例えば、式(I)の化合物）の比較的非毒性の無機塩基付加塩および有機塩基付加塩を指す。これらの塩は同様に、化合物の最終的な単離および精製の間に原位置で、あるいは遊離酸形態の本開示の精製化合物を、医薬として許容され得る金属カチオンの水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩などの適切な塩基と、アンモニアと、あるいは医薬として許容され得る有機第一級、第二級または第三級アミンと別々に反応させることによって調製することができる。代表的なアルカリ塩またはアルカリ土類塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム塩などを含む。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンには、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが含まれる（例えば、前出のBerger et al.を参照されたい）。

【0129】

湿潤剤、乳化剤、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、ならびに着色料、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味剤および香料、保存料ならびに酸化防止剤も組成物中に存在させることができる。医薬として許容され得る酸化防止剤の例としては、(1)アスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなどの水溶性酸化防止剤、(2)パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 $\alpha$ -トコフェロールなどの油溶性酸化防止剤。および(3)クエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などの金属キレート剤が挙げられる。

【0130】

医薬として許容され得る担体、ならびに湿潤剤、乳化剤、潤滑剤、着色料、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味剤、香料、保存料、酸化防止剤、および他の追加成分は、本明細書に説明する組成物の約0.001%~99%の量で存在し得る。例えば、この医薬として許容され得る担体、ならびに湿潤剤、乳化剤、潤滑剤、着色料、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香味剤、香料、保存料、酸化防止剤、および他の追加成分は、本明細書に説明する組成物の約0.005%、約0.01%、約0.05%、約0.1%、約0.25%、約0.5%、約0.75%、約1%、約1.5%、約2%、約3%、約4%、約5%、約6%、約7%、約8%、約9%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約85%、約90%、約95%、または約99%から存在し得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 3 1 】

本開示の医薬組成物は、経口投与に適した形態、例えば、液体または固体の経口剤形であり得る。いくつかの実施形態において、液体剤形は、懸濁剤、溶剤、舐剤、エマルション、飲料、エリキシル剤、またはシロップ剤を含む。いくつかの実施形態において、固体剤形は、カプセル剤、錠剤、散剤、糖衣剤、または散剤を含む。医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形であり得る。医薬組成物は、本明細書に説明する化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその医薬として許容され得る塩に加えて、安定化剤（例えば、結合剤、例えば、ポリマー、例えば、沈殿防止剤、希釈剤、結合剤、および潤滑剤など、医薬として許容され得る担体を含んでもよい。

## 【 0 1 3 2 】

いくつかの実施形態において、本明細書に説明する組成物は、経口投与用の液体剤形、例えば、液剤または懸濁剤を含む。他の実施形態において、本明細書に説明する組成物は、錠剤へと直接圧縮することができる経口投与用の固体剤形を含む。さらに、この錠剤は、他の医用剤または医薬剤、担体、およびまたはアジュバントを含み得る。例示的な医薬組成物は、例えば、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）またはその医薬として許容され得る塩を含む圧縮錠剤（例えば、直接圧縮錠剤）を含む。

## 【 0 1 3 3 】

本開示の製剤は、非経口投与に適したものを含む。製剤は、単位剤形で簡便に提供することができ、医薬の分野で周知の何らかの方法によって調製することができる。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式によって変わることになっている。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は概して、治療効果を生じる化合物の量であることになっている。概して、100パーセントのうち、この量は有効成分の約1パーセントから約99パーセント、好ましくは約5パーセントから約70パーセント、最も好ましくは約10パーセントから約30パーセントの範囲であることになっている。非経口投与に適した本開示の医薬組成物は、本開示の化合物を、酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、製剤を意図した受け手の血液と等張性にする溶質、または懸濁剤もしくは増粘剤を含有し得る、1つ以上の医薬として許容され得る滅菌済み等張性水性もしくは非水性溶剤、分散剤、懸濁剤もしくはエマルション、または使用直前に滅菌済みの注射用の液剤もしくは分散剤へと再構成することができる滅菌済みの散剤との組み合わせで含む。

## 【 0 1 3 4 】

本開示の医薬組成物において採用され得る適切な水性ならびに非水性の担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、ならびにオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。

## 【 0 1 3 5 】

これらの組成物は、保存料、湿潤剤、乳化剤および分散剤などのアジュバントを含有してもよい。微生物の作用の防止は、種々の抗菌薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確保され得る。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましい場合がある。さらに、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンなど、吸収を遅らせる作用剤を含めることによって、注射用医薬形態の長期吸収がもたらされ得る。

## 【 0 1 3 6 】

いくつかの場合において、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）の効果を持続させるために、皮下注射、腹腔内注射、または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい場合がある。このことは、難水溶性である結晶質材料または非晶質材料の液状懸濁液の使用によって達成することができる。次に、薬物の吸収速度はその溶解速度に依存し、このことは次に、結晶の大きさおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投

10

20

30

40

50

与形態の本開示の化合物の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクル中で溶解させまたは懸濁することによって達成される。

【0137】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物）を持続した様式で投与することは有利であり得る。持続吸収特性を提供する何らかの製剤が使用され得ることは認識されることになっている。ある特定の実施形態において、本開示の化合物を他の医薬として許容され得る成分、希釈剤、または全身循環への本開示の化合物の放出特性を遅らせる担体と組み合わせることによって、持続吸収を達成することができる。

【0138】

投与経路

本明細書に説明する方法で使用する化合物および組成物は、当業者によって理解されることになっているように、選択された投与経路に応じた種々の形態で対象へ投与することができる。本明細書に説明する方法で使用する組成物の例示的な投与経路には、局所適用、経腸適用、または非経口適用が含まれる。局所適用には、経皮、吸入、浣腸、点眼薬、点耳薬、および体内の粘膜を経た適用が含まれる。経腸適用には、経口投与、直腸投与、膈内投与、および経管栄養用チューブが含まれる。非経口投与には、静脈内、動脈内、嚢内、眼窩内、心内、皮内、経気管内、皮下（subcuticular）、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、硬膜外、骨内、腹腔内、皮下（subcutaneous）、筋肉内、経上皮、鼻腔内、肺内、髄腔内、直腸内、および局所的投与様式を含む。非経口投与は、選択された期間にわたる連続注入によるものであり得る。本開示のある特定の実施形態において、式（I）の化合物を含む本明細書に説明する組成物は経口投与される。本開示のある特定の実施形態において、式（I-a）の化合物を含む本明細書に説明する組成物は経口投与される。本開示の他の実施形態において、式（I）の化合物を含む本明細書に説明する組成物は、非経口的に（例えば、腹腔内に）投与される。固形腫瘍の治療のために、腫瘍内への化合物の直接注射も実施され得る（例えば、腫瘍内投与）ことは認識されている。本開示の他の実施形態において、式（I-a）の化合物を含む本明細書に説明する組成物は、非経口（例えば、腹腔内）投与される。固形腫瘍の治療のために、腫瘍内への化合物の直接注射も実施され得る（例えば、腫瘍内投与）ことは認識されている。

【0139】

静脈内、腹腔内、もしくは髄腔内送達または直接注射（例えば、腫瘍内）のためには、組成物は、組成物が注射器によって送達可能な程度まで無菌かつ流動的でなければならない。水に加えて、担体は、等張性緩衝塩類溶液、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液状ポリエチレングリコールなど）、およびこれらの適切な混合物であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材の使用によって、分散剤の場合には必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば糖、マンニトールまたはソルビトールなどの多価アルコール、および塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収は、組成物中に吸収を遅らせる作用剤、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを含めることによってもたすことができる。

【0140】

投与経路の選択は、局所的効果が達成されるべきか全身的效果が達成されるべきかによることになっている。例えば、局所作用のために、組成物は局所投与用に製剤することができる、その作用が望まれる箇所へ直接適用することができる。全身での長期作用のために、組成物は経腸投与のために製剤することができ、消化管を介して与えることができる。全身での、即時のおよび/または短期間の作用のために、組成物は、非経口投与用に製剤することができ、消化管を経る以外の経路によって与えることができる。

【0141】

薬用量

本開示の組成物は、当業者に既知の従来法によって、許容され得る剤形へと製剤される。本開示の組成物中の有効成分の実際の薬用量レベルは、患者にとって有毒にならずに、特

10

20

30

40

50

定の対象、組成物、および投与様式に対して所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量を得るように変化させてもよい。選択された薬用量レベルは、採用される本開示の特定の組成物の活性、投与経路、投与時間、採用される特定の作用剤の九州速度、治療期間、採用される特定の組成物と併用される他の薬剤、物質、および/または材料、治療される対象の年齢、性別、体重、容態、全般的な健康状態およびこれまでの病歴、ならびに医学分野において周知の同様の因子を含む種々の薬物動態因子に依存することになっている。当業者である医師または獣医は、必要とされる組成物の有効量を容易に判断および処方することができる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成して、所望の作用が達成されるまで薬用量を漸増させるために必要とされるレベルよりも低レベルで組成物中に採用される本開示の物質の投与を開始することができる。概して、本開示の組成物の適切な日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である物質の量であることになっている。このような有効量は概して、上述の因子に依存することになっている。好ましくは、治療組成物の有効な日用量は、当日を通して適切な間隔で別々に投与される2、3、4、5、6またはそれより多数回の部分用量として、任意で単位剤形で投与することができる。

10

#### 【0142】

好ましい治療薬用量レベルは、本明細書に説明する障害（例えば、HBV感染）に罹患している対象へ（例えば、経口でまたは腹腔内に）投与される、1日当たりの組成物の約0.1 mg/kgから約1000 mg/kg（例えば、約0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、350 mg/kg、400 mg/kg、450 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg。または1000 mg/kg）である。好ましい予防薬用量レベルは、対象へ（例えば、経口でまたは腹腔内に）投与された1日当たり組成物の約0.1 mg/kgから約1000 mg/kg（例えば、約0.2 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、1.5 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30 mg/kg、35 mg/kg、40 mg/kg、45 mg/kg、50 mg/kg、60 mg/kg、70 mg/kg、80 mg/kg、90 mg/kg、100 mg/kg、125 mg/kg、150 mg/kg、175 mg/kg、200 mg/kg、250 mg/kg、300 mg/kg、350 mg/kg、400 mg/kg、450 mg/kg、500 mg/kg、600 mg/kg、700 mg/kg、800 mg/kg、900 mg/kg、または1000 mg/kg）である。用量はまた、用量設定され得る（例えば、頭痛、下痢、または吐き気などの毒性の徴候が現れるまで、用量は漸増され得る）。

20

30

#### 【0143】

治療の頻度も異なり得る。対象は、1日に1回以上（例えば、1回、2回、3回、4回またはそれより多数回）または非常に多くの時間ごと（例えば、約2、4、6、8、12、または24時間ごと）に治療することができる。組成物は、24時間あたり1回または2回投与することができる。治療の時間経過は、変動する持続期間であり得、例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、またはそれより多くの日数、2週間、1か月、2か月、4か月、6か月、8か月、10か月、または1年超である。例えば、治療は、3日間1日2回、7日間1日2回、10日間1日2回であることができる。治療周期は、一定間隔、例えば、毎週、隔月または毎月で反復することができ、治療周期は、治療を与えない期間によって分離される。治療は、単回治療であることができ、または対象の寿命がある限り（例えば、長年）続くことができる。

40

#### 【0144】

50

### 患者の選択および監視

本明細書に説明する本開示の方法は、IFN、ISGおよびサイトカインの産生に向けてPRRを活性化させるために、またはPRR（例えば、RIG-I、STINGなど）の発現をさらに誘導するために、対象への式（I）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与を必要とする。いくつかの実施形態において、対象は、容態、例えば、増殖性疾患、例えば、癌に罹患しているかまたはそれと診断されている。したがって、患者および/または対象は、対象が増殖性疾患、例えば癌に感染しているかどうかを判断するために、患者および/または対象をまず評価することによって、式（I）の化合物および/またはその医薬として許容され得る塩を使用した治療に向けて選択することができる。対象は、この分野で既知の方法を用いて増殖性疾患（例えば、癌）に感染していると評価されることができ、例えば、本明細書に説明する化合物（例えば、式（i）の化合物またはその医薬として許容され得る塩の投与後に、対象を監視することもできる。

10

#### 【0145】

いくつかの実施形態において、対象とは哺乳類である。いくつかの実施形態において、対象とはヒトである。いくつかの実施形態において、対象とは成人である。いくつかの実施形態において、対象は、増殖性疾患、例えば、癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、乳房、骨、脳、子宮頸部、結腸、消化管、眼、胆嚢、リンパ節、血液、肺、肝臓、皮膚、口腔、前立腺、卵巣、陰茎、膵臓、子宮、精巣、胃、胸腺、甲状腺、または他の身体部分の癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、固形腫瘍（例えば、癌腫、肉腫、またはリンパ腫）を含む癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、肝細胞癌または他の肝癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、白血病または他の血液の癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、乳癌、腎細胞癌、結腸癌、黒色腫、卵巣癌、頭頸部扁平上皮癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、脳癌、または消化管間質癌に罹患している。いくつかの実施形態において、対象は、T細胞応答を誘導する特異的癌関連抗原を含む癌細胞（例えば、腫瘍細胞）を有する。

20

#### 【0146】

いくつかの実施形態において、対象は、治療を受けたことがない。いくつかの実施形態において、対象は、増殖性疾患（例えば、癌）について以前治療を受けたことがある。いくつかの態様において、対象は再発している。

#### 【0147】

### 併用療法

本明細書に説明する化合物は、他の既知の療法と併用することができる。「組み合わせる」投与されるとは、本明細書で使用する場合、対象が障害に罹患している間に2つ（またはそれより多数）の異なる治療が対象へ送達されることを意味し、例えば、2つ以上の治療は、対象が障害に罹患していると診断された後で、障害が治癒もしくは排除される前にまたは他の理由のために治療を中止する前に送達される。いくつかの実施形態において、1つの治療の送達は、第2の送達の開始時に依然として生じているので、投与に関して重複がある。このことは、本明細書では時に「同時」または「同時送達」と呼ばれる。他の実施形態において、1つの治療の送達は、他の治療の送達が始まる前に終了する。いずれかの場合のいくつかの実施形態において、併用投与なので治療はより有効である。例えば、第2の治療はより有効であり、例えば、等価の効果は第2の治療が少なくとも見られるか、または第2の治療が第1の治療のない状態で投与された場合に観られるであろうよりも大きな程度まで症状を低減させ、または類似の状況は第1の治療で見られる。いくつかの実施形態において、送達は、症状の低減、または障害と関連する他のパラメータが、その他のパラメータのない状態で送達された1つの治療で観察されるであろうものよりも大きいようなものである。2つの治療の効果は、部分的に相加的、全体的に相加的、または相加よりも大きくあり得る。送達は、送達された第1の治療の効果は、第2の治療が送達されたときに依然として検出可能であるようなものであり得る。

30

40

#### 【0148】

本明細書に説明する化合物および少なくとも1つの追加の治療薬は、同時に、同じ組成物

50

中でもしくは別々の組成物中で、または逐次的に投与することができる。逐次投与のために、本明細書に説明する化合物を最初に投与することができ、追加の作用剤を2番目に投与することができ、または投与の順序を逆転することができる。

【0149】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその医薬として許容され得る塩と追加の作用剤との組み合わせは、相乗作用または相加作用を有する。いくつかの実施形態において、「相加的」という用語は、2つの作用剤を併用したときに、作用剤の組み合わせが作用剤各々の個々の活性の合計と等しいがそれより大きくはない様式で作用する結果を指す。

【0150】

いくつかの実施形態において、式(I-a)の化合物またはその医薬として許容され得る塩と追加の作用剤との組み合わせは、相乗作用または相加作用を有する。いくつかの実施形態において、「相加的」という用語は、2つの作用剤を併用したときに、作用剤の組み合わせが作用剤各々の個々の活性の合計と等しいがそれより大きくはない様式で作用する結果を指す。いくつかの実施形態において、「相乗性」または「相乗的」という用語は、2つの作用剤を併用したときに、作用剤の組み合わせが、その他の作用剤のない状態で有効であるのに必要とされる濃度よりも低濃度の個々の作用剤各々を必要とするように作用する。いくつかの実施形態において、相乗効果は結果的に、一方または両方の作用剤の最小阻害濃度の低減における低減を結果的に生じ、それにより、作用はその作用の合計よりも大きくなる。相乗作用は相加作用よりも大きい。いくつかの実施形態において、本明細書の組成物中の作用剤は、相乗作用を示してもよく、ここで、特定の濃度での活性は、いずれかの作用剤単独の活性の少なくとも約1.25、1.5、1.75、2、2.5、3、4、5、10、12、15、20、25、50、または100倍より大きい。

【0151】

例えば、本明細書に説明する方法のいかなるものも、治療有効量の追加の作用剤の投与をさらに含み得る。例示的な追加の医薬品としては、抗増殖薬、抗癌薬、抗糖尿病薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、および疼痛寛解薬が挙げられるが、これらに限定されない。医薬品は、薬物化合物(例えば、連邦規則集(CFR)に規定されているように米国食品医薬品局によって承認された化合物)、ペプチド、タンパク質、炭水化物、単糖、オリゴ糖、多糖、核タンパク質、ムコタンパク、リポタンパク質、合成ポリペプチドまたはタンパク質、タンパク質に結合した小分子、糖タンパク質、ステロイド、核酸、DNA、RNA、ヌクレオチド、ヌクレオシド、オリゴヌクレオチド、アンチセンスオリゴヌクレオチド、脂質、ホルモン、ビタミン、および細胞を含む。いくつかの実施形態において、追加の作用剤は、抗癌薬、例えばアルキル化薬(例えば、シクロホスファミド)である。

【0152】

一実施形態において、追加の作用剤は免疫癌学薬、例えば、免疫系を活性化させる、例えば、癌細胞を認識しこれらを破壊することを可能にする薬剤である。例示的な免疫癌学的化合物は、免疫チェックポイント遮断経路を阻害する化合物である。一実施形態において、化合物は、PD-1抗体もしくはPD-L1抗体または同時刺激抗体などの抗体である。いくつかの実施形態では、化合物は抗CTLA4抗体である。別の実施形態において、作用剤は、CAR-t療法などの細胞系薬剤である。

【実施例】

【0153】

本開示は、以下の実施例および合成スキームによってさらに説明されており、これらは本開示を範囲または趣旨において本明細書に説明する具体的な手順に限定するものとして解釈されるべきではない。実施例はある特定の実施形態を説明するために提供されており、それによって本開示の範囲に対する限定が意図されていないことは理解されるべきである。本開示の趣旨および/または添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者には自明であり得る種々の他の実施形態、変法、およびそれらの等価物に頼ることができることはさらに理解されるべきである。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 5 4 】

以下の実施例および本明細書の他の箇所で使用される略語は次の通りである。

## 【 表 3 】

DCA	ジクロロ酢酸	
DCC	N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
ETT	5-(エチルチオ)-1H-テトラゾール	
h	時間	10
IPA	イソプロピルアルコール	
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
MeOH	メタノール	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
r. t.	室温	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	20

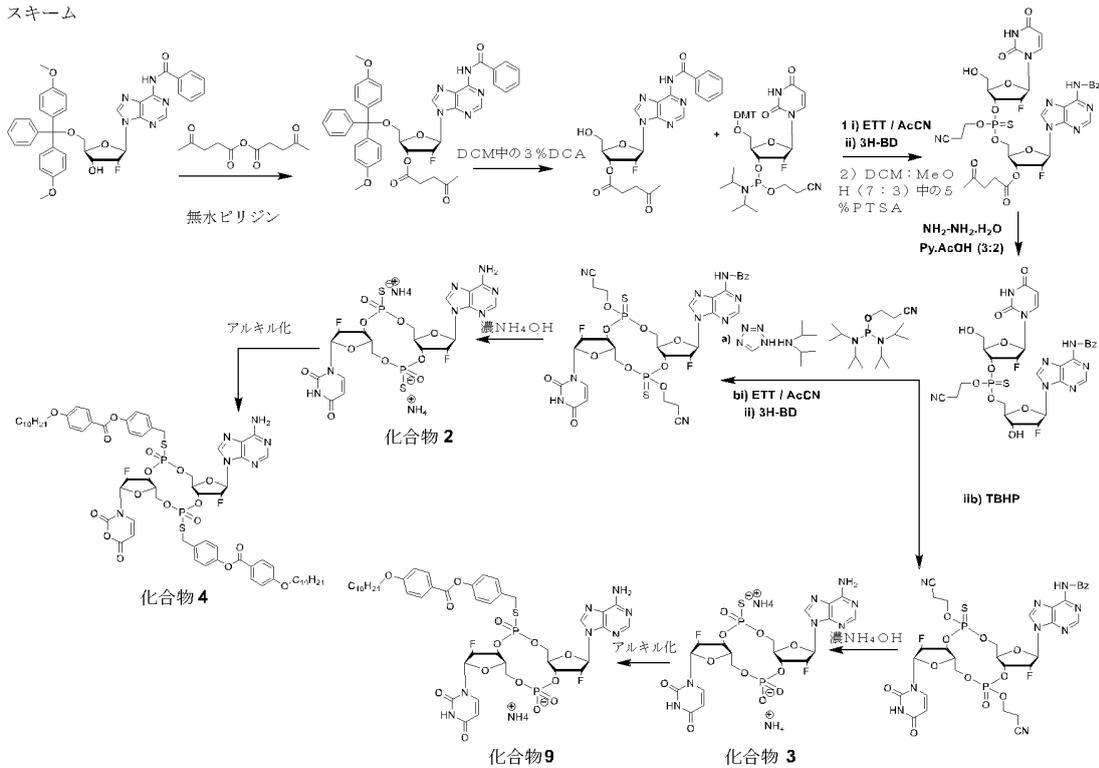
## 【 0 1 5 5 】

実施例 1 . 本開示の例示的な化合物の合成

環状ジヌクレオチドプロドラッグ 9 および 4 ならびに環状チオニリン酸の合成のための手順

## 【 化 2 3 】

スキーム



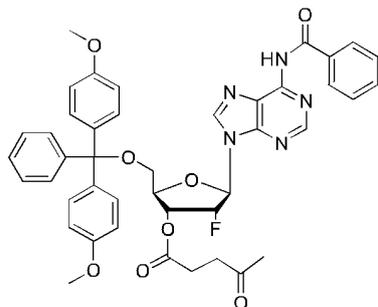
10

20

30

40

50

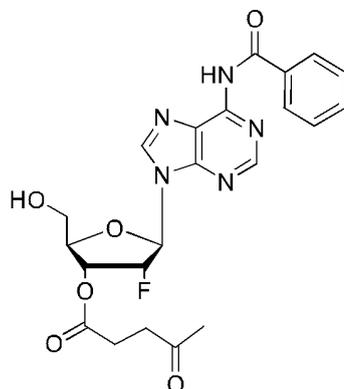


10

5'-OH-3'-レプリニル-2'-F-dAの合成：レプリン酸（2.148 g、18.5 mmol）を無水ジオキサン（50 mL）中に溶解し、溶液を氷水浴で5～10℃へ冷却した。DCC（1.939 g、9.4 mmol）を1時間かけて少量ずつ添加した。氷水浴を取り外し、反応物を2時間かけて室温へと加温させておいた。得られたジシクロヘキシル尿素沈殿物を濾別し、無水ジオキサン（10 mL）で洗浄した。濾液を無水ピリジン（50 mL）中の5'-DMT-2'-F-3'-OH-dA（5.0 g、7.4 mmol）の溶液へ添加し、次いで触媒量のDMA Pをアルゴン雰囲気下で添加した。室温で2時間攪拌した後、混合物を蒸発乾固させた。残渣をDCM（150 mL）中に溶解し、有機相を5% NaHCO<sub>3</sub>（100 mL）および鹼水（100 mL）で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物を白色の固体として得た。

20

## 【化24】



30

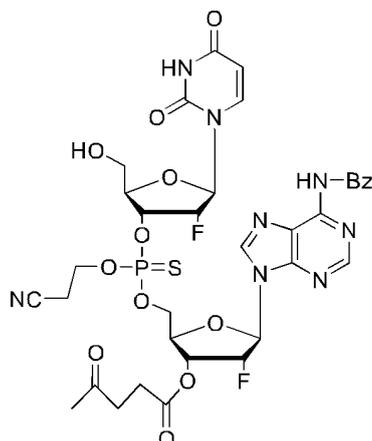
## 【0156】

脱トリチル化：先の固体をDCM（100 mL）中に溶解し、水（1.33 mL、74 mmol）を反応混合物へ添加した。次いで、DCM中の6% DCA（100 mL）を添加し、反応混合物を室温で10～15分間攪拌した。得られた混合物をメタノール（25 mL）の添加によってクエンチした後、5% NaHCO<sub>3</sub>溶液（150 mL）および鹼水（150 mL）で洗浄した。組み合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残渣をDCM中0～5% MeOHで溶出するコンピフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、3.45 g（収率62%）の純粋な所望の生成物を白色の固体として得た。

40

50

## 【化 2 5】



10

## 【0157】

カップリング：5' OH - 3' - レプリニル化 - 2' F - デオキシ - アジノシン (700 mg、1.48 mmol) および 5' DMT - 2' F - 3' CED - ホスホアミダイト - デオキシ - ウリジン (1.66 g、2.22 mmol) 混合物を高真空下で1~2時間乾燥させた。反応混合物を入れた丸底フラスコにアルゴンをさっと流した。無水アセトニトリル (40 mL) を反応混合物へ添加した後、アセトニトリル (5.0 mL) 中のETT (279 mg、2.146 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。得られた混合物を室温でアルゴン下で2時間撹拌した。TLC分析が反応完了を示したら、水を添加した (80  $\mu$ L、アミダイトに対して2当量)。

20

## 【0158】

硫化：シラン化フラスコ中、Beaucage 試薬 (3H-BD) (592 mg、2.96 mmol) をアセトニトリル (5.0 mL) 中に溶解した。先のカップリング反応混合物を、アセトニトリル中およびアルゴン雰囲気下で硫化試薬 (3H-BD) の溶液に移した。得られた混合物を室温で45分間撹拌し、硫化反応を完了させた。メタノール (10 mL) を添加した後、反応混合物を30分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で蒸発乾燥させた。粗残渣をDCM (100 mL) 中に溶解し、水 (75 mL) で洗浄した。DCM層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、脱トリチル化工程に使用した。

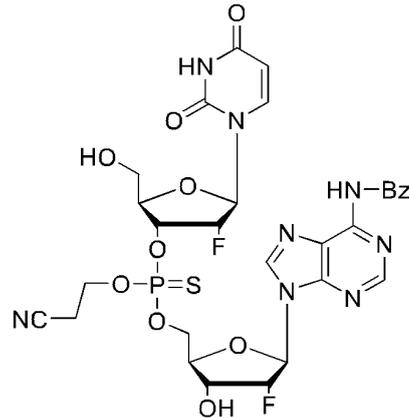
30

## 【0159】

脱トリチル化：硫化生成物を含有する先に得られたDCM層を氷水浴中で冷却した。DCM:MeOH (7:3、100 mL) 中の5%PTSA溶液を添加し、反応混合物を15分間撹拌して、脱トリチル化反応を完了させた。次いで水 (50 mL) を添加し、得られた混合物をさらに15分間撹拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、水層を分離したとした。有機層は、洗浄した5%NaHCO<sub>3</sub>溶液 (100 mL) であったが、水層のpHは7.0を超えている。組み合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をDCM中0~5%MeOHで溶出するコンビフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製して、960 mgの純粋な所望の生成物を白色の固体として得た。

40

## 【化 2 6】



10

## 【0160】

レプリニル基脱保護：3'-レプリニル保護ジヌクレオチドチオホスファートを、ピリジン：酢酸（3：2の混合物中の0.5Mヒドラジーン水和物で処理し、反応混合物を室温で15分間攪拌した。TLC分析が反応の完了を示したら、次いで2,4-ペンタンジオン（2.0mL）を添加して未反応ヒドラジーン水和物をクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、反応混合物をDCM（50mL）中25%IPAと水（50mL）との間に分画した。有機層を集め、減圧下で蒸発乾固させ、濃厚な液体を得、これをトルエン（2×15mL）と同時蒸発させて粗残渣を得、これをDCM中0~10%MeOHを用いたコンビフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、725mgの純粋な所望の生成物を白色の固体として得た。

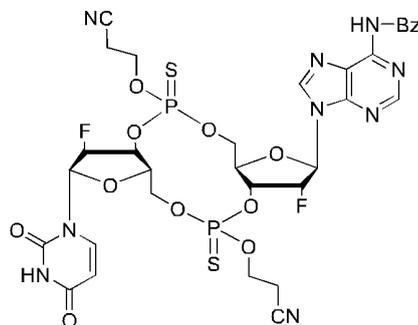
20

## 【0161】

環化：ジヌクレオチドホスホロチオアート3半期（1当量）および2-シアノエチルテトライソプロピルホスホロジアミダイト（ビスアミダイト）（1当量）を無水アセトニトリルおよび無水DCMの混合物（2：1、30mL）中に溶解した。不活性雰囲気下で、ジイソプロピルアミノテトラゾリド（1当量）を4回に分けて反応混合物へ1時間かけて添加した。溶液を室温でさらに2時間攪拌し、次いでETT（2.0当量）を反応混合物に加え、一晩攪拌した。次いで、脱酸素水（29μL）を反応混合物へ添加した。

30

## 【化 2 7】



40

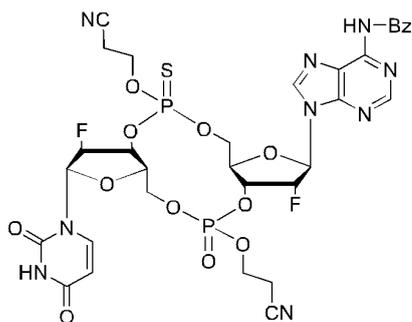
## 【0162】

硫化（保護された環状ホスホロチオジホスファートの合成）：Beaucage試薬（3H-BD）（2.0当量）をシラン化フラスコ中のアセトニトリル中に溶解した。先の環化生成物の一部（3分の2）をアルゴン雰囲気下で硫化試薬へ添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌した。次にメタノール（10mL）を添加し、得られた混合物を30分間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣をDCM（50mL）に溶解し、水（50mL）で洗浄した。DCM層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。DCM中0~10%MeOHで溶出するCombiFlashシリカゲルカラムクロマト

50

グラフィーを使用して粗生成物を精製して、純粋な所望の生成物 150 mg を得た。

【化 28】



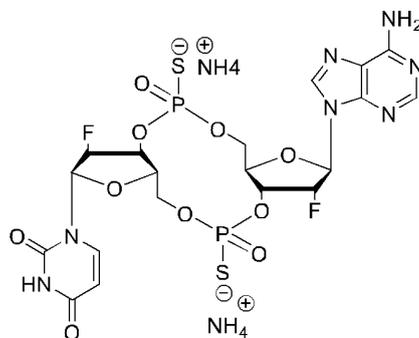
10

【0163】

酸化（保護された環状ホスホロモノチオジホスファートの合成）：TBHP（4.0当量）を0の環化生成物の第2の部分（3分の1）の攪拌溶液へ添加し、反応混合物を15分間かけて室温に加温した。飽和重亜硫酸ナトリウム溶液の添加により過剰のTBHPをクエンチし、得られた混合物を減圧下で蒸発させた。粗残渣をDCM（25 mL）中に溶解し、水（20 mL）で洗浄した。有機層を分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物をDCM中0～10% MeOHで溶出するCombiflashシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製し、純粋な所望の生成物60 mgを得た。

20

【化 29】



化合物 2

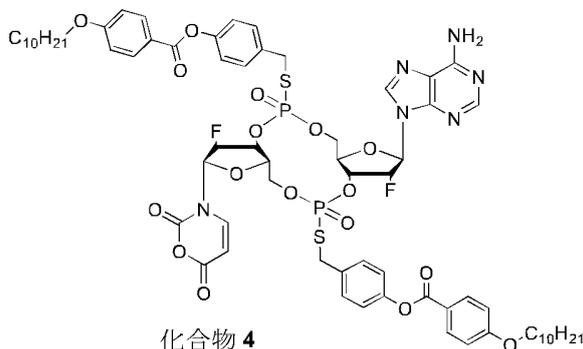
30

【0164】

環状ホスホロチオジホスファートの脱保護 [化合物 2 の合成]：保護環状ホスホロチオジホスファート（60 mg）を濃NH<sub>4</sub>OH（2.0 mL）中に溶解し、室温で一晩攪拌した。LCMSが反応完了を示したら、混合物を減圧下で蒸発させてアンモニアを除去した。水層を酢酸エチル（5 × 5 mL）で洗浄し、分離し、凍結乾燥させて、100 mgの粗生成物を白色の綿毛状の固体として得た。

【化 30】

40



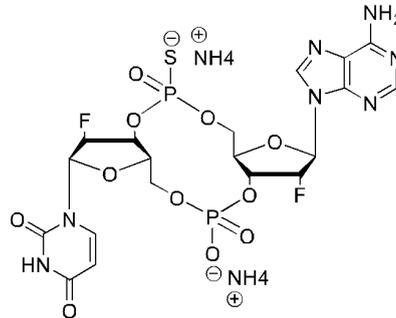
化合物 4

50

## 【 0 1 6 5 】

環状ホスホチオニリン酸のアルキル化 [ 化合物 4 の合成 ] : 環状ホスホチオニリン酸 ( 2 5 m g ) を水 ( 2 5 0 μ L ) 中に溶解した。次いで、T H F : アセトンの混合物 ( 1 : 1、2 . 0 m L ) 中の 4 - ( デシルオキシ ) 安息香酸 4 - ( ヨードメチル ) フェニル ( 4 2 m g ) の溶液を添加した。反応混合物の p H は約 3 . 5 ~ 4 . 0 であった。反応混合物を室温で 4 0 時間攪拌した。D C M 中 0 ~ 1 0 % の I P A を溶出する C o m b i f l a s s h シリカゲルカラムクロマトグラフィーを使用して粗生成物を精製して、2 5 m g の所望の生成物を黄褐色の固体として得た。

## 【 化 3 1 】



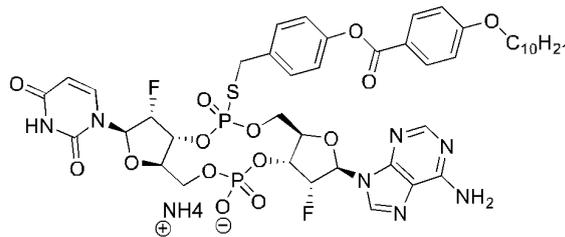
化合物 3

10

## 【 0 1 6 6 】

環状ホスホモノチオジホスファートの脱保護 [ 化合物 3 の合成 ] : 保護された環状ホスホモノチオジホスファート ( 6 0 m g ) を濃 N H 4 O H ( 5 . 0 m L ) 中に溶解し、次いで室温で一晩攪拌した。L C M S が反応を示したら、混合物を減圧下で蒸発させてアンモニアを除去した。水層を酢酸エチル ( 5 x 5 m L ) で洗浄し、分離し、凍結乾燥させて、5 0 m g の所望の粗生成物を白色の綿毛状の固体として得た。

## 【 化 3 2 】



化合物 1

20

30

## 【 0 1 6 7 】

環状ホスホモノチオジホスファートのアルキル化 [ 化合物 1 の合成 ] : 環状ホスホモノチオジホスファート ( 2 0 m g ) を水 ( 2 0 0 μ L ) 中に溶解した。次いで、T H F : アセトン ( 1 : 1、1 . 4 m L ) の混合物中の 4 - ( デシルオキシ ) 安息香酸 4 - ( ヨードメチル ) フェニル ( 1 8 m g ) の溶液を添加した。反応混合物の p H はおよそ 4 . 0 であった。反応混合物を室温で一晩攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粗残渣を水 : アセトニトリル ( 1 : 1、2 . 0 m L ) に再溶解した。沈殿物 ( 未反応アルキル化試薬 ) が形成され、遠心分離により除去した。母液を凍結乾燥させ、粗生成物を 0 . 2 M 酢酸アンモニウム緩衝液を含有する C 1 8 セットアップカラム ( W a t e r s、4 . 0 g ) を用いることによって精製した。化合物をアセトニトリル : 水 ( 1 : 1 ) で溶出した。純粋な画分を集めて凍結乾燥させ、5 ~ 6 m g の純粋な所望の生成物を白い綿毛状の固体として得た。

## 【 0 1 6 8 】

実施例 2. H E K 2 9 3 細胞における I S G 5 4 および N F - の試験管内での活性化

40

50

本実験において、潜在的なSTINGアゴニストについてスクリーニングするために、ISG54 ISRE-lucレポーターまたはNF- $\kappa$ B-lucレポーター遺伝子のいずれかを安定して発現させるHEK293細胞(SZ14)を、本開示の例示的化合物または対照としての2',3'-cGAMPで2つ組でジギトニン緩衝液中で5時間処理した。ISG54またはNF- $\kappa$ B活性は、Steady-glo緩衝液系(Promega)を使用して測定したので、以下の表3に要約するEC<sub>50</sub>値として表す。概して、最大半量有効濃度(EC<sub>50</sub>)とは、指定曝露時間後に基線と最大値との間の中間で応答を誘導する薬物の濃度を指す。未処理試料の基線は100%酵素活性に設定することができるので、この計算は酵素阻害活性を有する化合物に適用可能であり、それゆえ、阻害率(%)はこの100%最大基準に基づいて評価される。これらの試験について、EC<sub>50</sub>値は、0%に設定された未処理試料を上回る50%活性レベルの値を達成するのに必要とされる濃度に関する。

10

## 【0169】

表3において、「A」は50nM未満のEC<sub>50</sub>を表し、「B」は50nMから500nMの間のEC<sub>50</sub>であり、「C」は500nMから1 $\mu$ Mの間のEC<sub>50</sub>であり、「D」は1 $\mu$ Mから2 $\mu$ Mの間のEC<sub>50</sub>であり、「E」は、2 $\mu$ Mを超えるEC<sub>50</sub>を示す。データは、DMSO(化合物担体)のみを受けた細胞に対する誘導倍数を、刺激剤あたりの複製ウェルの平均+/-標準偏差として示す。

## 【表4】

表3：本開示の例示的化合物についてのEC<sub>50</sub>値

20

化合物番号	IRF EC <sub>50</sub>	NF- $\kappa$ B EC <sub>50</sub>
化合物5	E	E
化合物17	E	E
化合物18	E	E
化合物14	A	A
化合物12	A	A
化合物1	A	B
化合物13	A	B
化合物15	A	A
化合物4	D	E
化合物2	D	E
化合物1B	A	B
化合物1A	A	B
化合物20	E	E
化合物21	C	E
化合物22	A	B
化合物23	A	B

30

40

50

化合物番号	I R F E C <sub>50</sub>	N F - K B E C <sub>50</sub>
化合物 2 5	A	B
化合物 2 6	A	A
化合物 2 9	B	C
化合物 3 0	C	E
化合物 3 1	C	E
化合物 3 2	B	B

10

## 【 0 1 7 0 】

## 実施例3. T H P 細胞における I R F - I 型 I F N 活性の評価

T H P 1 - 二重細胞を、リポフェクタミン中の本開示の例示的化合物（例えば、化合物 2 または化合物 3）または対照としてリポフェクタミン中の 2' , 3' - c G A M P で、種々の濃度で 2 2 時間、3 つ組で処理した。細胞培養上清中の I R F 誘導性ルシフェラーゼレポーター活性のレベルを、Q u a n t i - l u c 試薬を用いてアッセイしたので、図 9 に要約する。データは、刺激剤あたりの 2 つ組ウェルの平均 + / - 標準偏差として、D M S O（化合物担体）のみを受けた細胞に対する誘導倍数として示す。

## 【 0 1 7 1 】

## 実施例4. 例示化合物の細胞傷害性の測定

T H P 1 細胞中の例示的化合物の細胞傷害性は、C e l l 力価 G l o アッセイ（P r o m e g a）を用いて評価した。完全培地中で成長させた T H P 1 二重細胞を、種々の濃度の化合物または D M S O 対照で処理した。C e l l T i t e r - G l o（登録商標）発光細胞生存率 / 細胞傷害性は、ルシフェラーゼ反応によって生じた「グロー型」発光シグナルを経て存在する A T P の定量に基づいて、培養物中の生存細胞数を評価することによって測定した。アポトーシス率（%）は、D M S O 処理試料と比較した発光の倍数変化から計算した。

## 【 0 1 7 2 】

## 実施例5. S T I N G 結合の定量化

I S G 5 4 I S R E - l u c レポーター遺伝子を安定して発現させる S Z 1 4 H E K 2 9 3 細胞を、ジギトニンの存在下で 5 ~ 6 時間、化合物例示化合物化合物 1 , 2' 3' - c G A M P（天然 S T I N G リガンド）、または D M S O で処理した。I S R E - ルシフェラーゼ活性を測定し、D M S O 処理細胞に対して正規化した（刺激剤あたり 3 つ組ウェルの平均 ± 標準偏差）。

## 【 0 1 7 3 】

あるいは、9 6 ウェルプレート中の I S G - D u a l 生細胞を、化合物 / リポ、c G A M P / リポ複合体または化合物単独で、3 7 %、5 % C O 2 で 2 2 ~ 2 4 時間刺、3 つ組で激した。細胞培養上清中の分泌型ルシフェラーゼの活性は、I n v i v o g e n Q u a n t i - l u c を用いて測定した。データは、D M S O 処理細胞に対する誘導倍数として示す（刺激剤あたり 3 つ組のウェルの平均 ± 標準偏差）。

## 【 0 1 7 4 】

## 実施例6. 例示的化合物による T H P 細胞における I I I 型 I F N（I L - 2 9）産生の誘導

T H P 1 二重（野生型）細胞を、例示化合物単独または c G A M P / リポで 2 1 時間、3 つ組で処理した。培養上清中の I L - 2 9 のレベルは E L I S A を用いて測定した。示す結果は、2 つ組のウェルの平均 ± 標準偏差である。

## 【 0 1 7 5 】

実施例7. 図 9 は、化合物 1 がアポトーシスにより細胞死を引き起こすことを示す。T H P 1 細胞のアポトーシスは、C a s p a s e - G l o（登録商標）3 / 7 アッセイ（P r o m e g a）を用いて評価した。完全培地中で成長させた T H P 1 二重細胞を、リポフェク

20

30

40

50

タミンLTXを含む種々の濃度の化合物1もしくは2'3'-cGAMPまたはDMSO対照で処理した。カスパーゼ-3およびカスパーゼ-7の活性は、光発生のために使用するルシフェラーゼの基質であるアミノ-ルシフェリンを放出するために切断されたテトラペプチド配列DEV Dを含有するプロルミネセントカスパーゼ-3/7基質を使用することによって測定した。20時間のインキュベーション後、アミノ-ルシフェリンのレベルを測定することによってアポトーシス活性を評価した。アポトーシス率(%)は、DMSO処理試料と比較した発光の倍数変化から計算した。CC50値はX1fitに適合する曲線によって生じる。

#### 【0176】

実施例8.図10は、急性単球性白血病細胞株(THP1)対PBMCにおける化合物1によるアポトーシスの選択的誘導を示す。THP1細胞およびPBMCにおけるアポトーシスは、Caspase-Glo(登録商標)3/7アッセイ(Promega)を用いて評価した。完全培地中で成長させたTHP1細胞およびPBMCを、リポフェクタミンLTXを含む種々の濃度の化合物1もしくは2'3'-cGAMPまたはDMSO対照で処理した。カスパーゼ-3およびカスパーゼ-7の活性は、光発生のために使用するルシフェラーゼの基質であるアミノ-ルシフェリンを放出するために切断されたテトラペプチド配列DEV Dを含有するプロルミネセントカスパーゼ-3/7基質を使用することによって測定した。20時間のインキュベーション後、アミノ-ルシフェリンのレベルを測定することによってアポトーシス活性を評価した。アポトーシス率(%)は、DMSO処理試料と比較した発光の倍数変化から計算した。

#### 【0177】

実施例9.図11は、初代細胞PBMCと比較して、化合物1が急性単球性白血病細胞株(THP1)においてISGおよびPRR関連遺伝子の選択的かつ増強された誘導を引き起こすことを示す。THP1およびPBMCにおける遺伝子発現解析：完全培地中で成長させたTHP1細胞およびPBMCを、リポフェクタミンLTXを含む5μMの化合物1もしくは2'3'-cGAMPまたはDMSO対照のいずれかで処理した。20時間のインキュベーションの後、RNAを抽出し、異なるインターフェロン刺激遺伝子(ISG)および種々のパターン認識受容体(PRR)の遺伝子発現をリアルタイムPCRによって評価した。誘導倍数はct法により計算した。

#### 【0178】

実施例10.図12は、化合物1が腫瘍細胞成長を抑制することを示す。96ウェルプレート中の腫瘍細胞を、化合物1(リポフェクタミンなし)または組換えIFN(U-IFN)で3日間、1日1回処理した。細胞を1%パラホルムアルデヒドで固定し、そしてDAPIで染色した。細胞をImageXpressで自動的に撮像し、生存細胞の総数を、MetaXpressソフトウェアを用いて解析した。結果は、群あたりの細胞の総数、またはDMSO処理細胞に対して正規化することによって計算された減少率(%)として示す。

#### 【0179】

実施例11.図21は、化合物4が初代細胞PBMCと比較して急性単球性白血病細胞系(THP1)において増強された活性を有することを示す。THP1およびPBMCにおける遺伝子発現解析：完全培地中で成長させたTHP1細胞およびPBMCを、リポフェクタミンLTXを含む5μMの化合物4もしくは2',3'-cGAMPまたはDMSO対照のいずれかで処理した。20時間のインキュベーションの後、RNAを抽出し、異なるインターフェロン刺激遺伝子(ISG)および種々のパターン認識受容体(PRR)の遺伝子発現をリアルタイムPCRによって評価した。誘導倍数はct法により計算した。

#### 【0180】

実施例12.乳癌モデルにおける腹腔内投与を介した例示化合物の有効性。

化合物1の腹腔内投与の有効性を4T1.Luc2同所性マウス乳癌モデルで調べた。7~10週齢の30匹の雌BALB/cマウスを、1日後の体重に基づいて4つの処置群に無作為に分け、以下の表4に概略した投与計画によって処置を実施した。化合物1を生理

塩類溶液中に溶解し、10 mL / kg (0.200 mL / 個体20g) で、0.05 mL / 個体の細胞注入量で投与した。

【表5】

表4. 乳癌モデルにおける腹腔内投与：試験投与計画

群	N	投与計画1			
		作用剤	mg / kg	経路	スケジュール
1	10	ビヒクル	—	腹腔内	5、7、9、11、14、18日後
2	10	化合物1	10	腹腔内	5、7、9、11、14、18日後
3	5	ビヒクル	—	腹腔内	5、7、9、11、14、18日後
4	5	化合物1	10	腹腔内	5、7、9、11、14、18日後

10

## 【0181】

動物を各々個別に監視した。実験の終了点は2000 mm<sup>2</sup>の腫瘍量または45日間とした。第1群および第2群の個体は、5日後に開始して、その後1週間に1回(12、19、26、33および41日後)、全身生物発光撮像へ供した。終了点で、血液および組織(肺、リンパ節、脾臓、および腫瘍)を転移の存在およびバイオマーカー(CD45、CD3、CD4、CD8、CD11b、CD25、Ly-6G、Ly-6C、FoxP3)レベルについて分析した。図70に見られるように、化合物1で処置したマウスは、対照と比較して腫瘍成長の有意な低下を示した。

20

## 【0182】

実施例13. 経口投与された例示化合物の最大耐用量の測定。

経口投与された化合物の最大耐用量を調べるために、7~10週齢の15匹の雌BALB/cマウスを3つの処置群に分けた。以下の表5に概略されるスケジュールにより、各群に化合物1またはビヒクルのいずれかを経口投与した。化合物1を10 mL / kg (0.200 mL / 個体20g) で与えた。化合物1の1日1回または1日2回60 mg kg / 日までの経口投与の際、有害な臨床徴候はなく、化合物は表5に示すように十分な耐用性があった。

30

【表6】

表5. 経口MTD試験投与計画および結果

群	n	処置計画1				処置計画2			体重の最下点	TR	NT R	NTR m	平均死亡日	
		作用剤	ビヒクル	mg/kg	経路	スケジュール	ビヒクル	経路						スケジュール
1	5	化合物1		60	経口投与	1日1回×10	-	-	-	--	0	0	0	-
2	5	化合物1		60	経口投与	1日2回×10初日1用量	-	-	-	-3.6% (11)	0	0	0	-
3	5	塩類溶液		-	経口投与	1日1回×9		腹腔内	1日1回×1 (10日後に開始)	--	0	1	0	-

40

50

## 【 0 1 8 3 】

## 等価物

本明細書に引用された各々のおよびあらゆる特許、特許出願、および公開物の開示は、これらの全体が参照により本明細書に援用される。本開示は特定の態様に関して説明されてきたが、本開示の真の趣旨および範囲から逸脱することなく他の態様および変形が当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲は、このような態様および等価の変形をすべて含むと解釈されることを意図している。参照により本明細書に援用されるといわれるいかなる特許、公開物、または他の開示資料も、その全体または一部が、本開示において明らかにされた既存の定義、陳述、または他の開示資料と矛盾しない程度までのみ本明細書に援用される。このようなものとして、必要な程度まで、本明細書ではっきりと明らかにされた本開示は、参照により本明細書に援用されたいかなる矛盾資料よりも優先される。

10

## 【 0 1 8 4 】

本開示はその好ましい実施形態に関して特に示されおよび説明されてきたが、添付の特許請求の範囲により包含される本開示の範囲から逸脱することなく、形態および詳細における種々の変更がなされ得ることは当業者によって理解されることになっている。

20

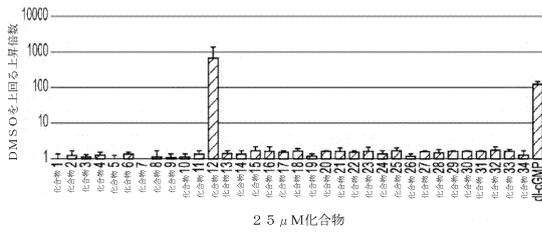
30

40

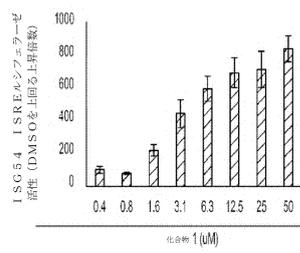
50

【図面】

【図 1 A】

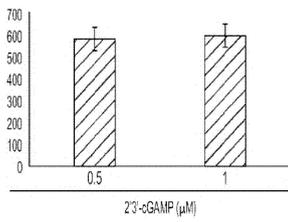


【図 1 B】

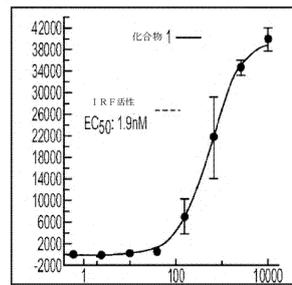


10

【図 1 C】

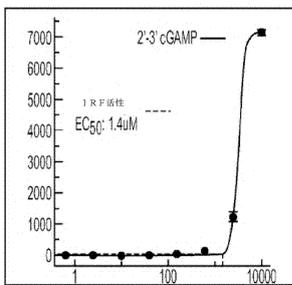


【図 2 A】

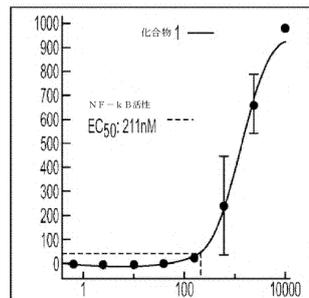


20

【図 2 B】



【図 2 C】

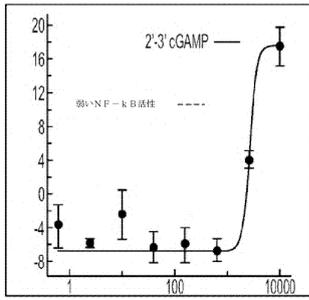


30

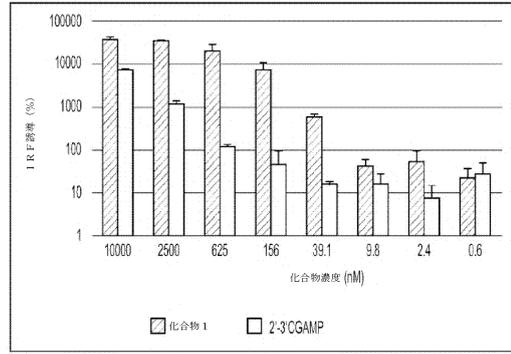
40

50

【図 2 D】

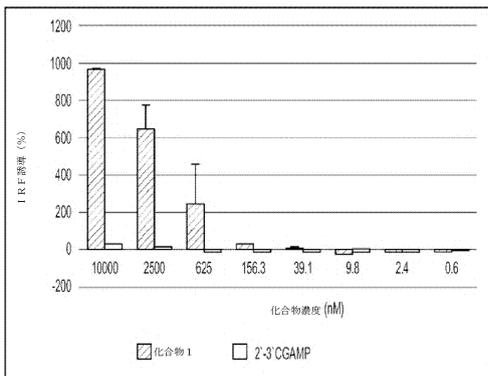


【図 2 E】

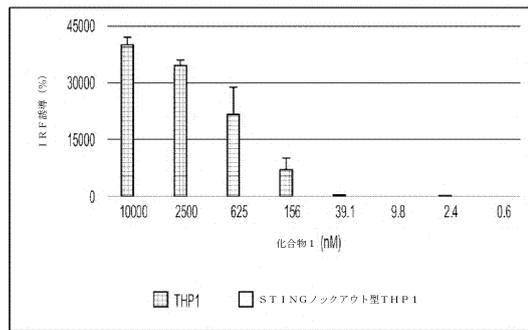


10

【図 2 F】

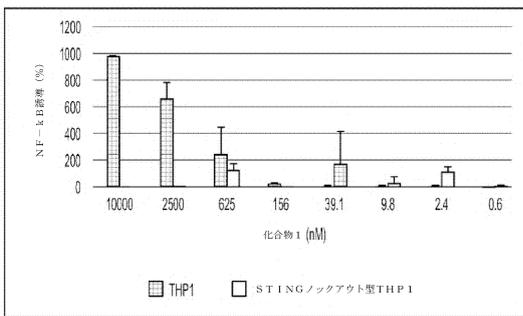


【図 3 A】

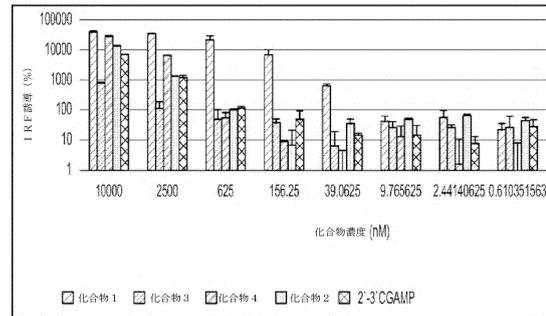


20

【図 3 B】



【図 4】

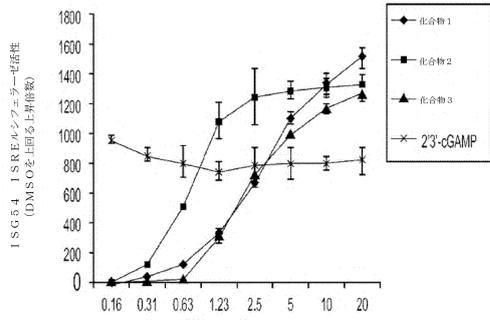


30

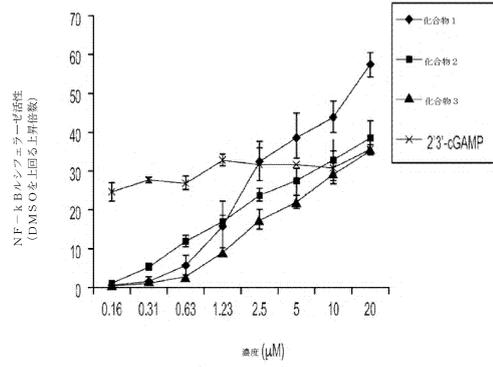
40

50

【図 5 A】

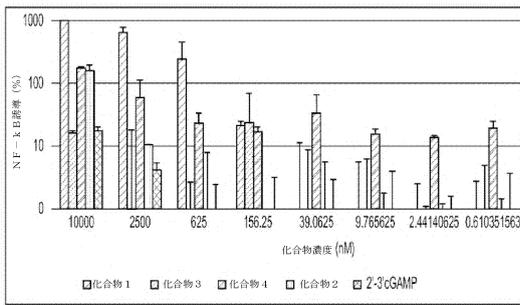


【図 5 B】

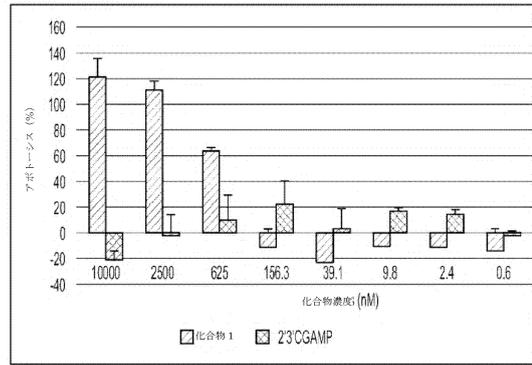


10

【図 6】

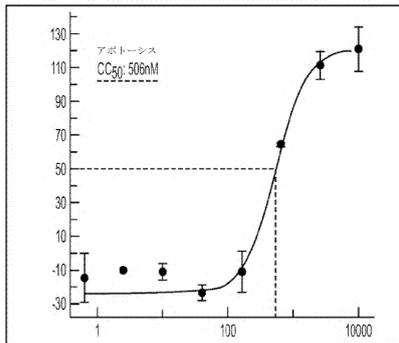


【図 7 A】

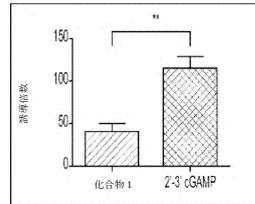


20

【図 7 B】



【図 7 C】

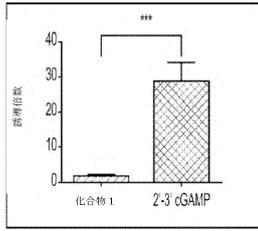


30

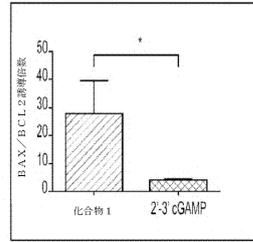
40

50

【図 7 D】

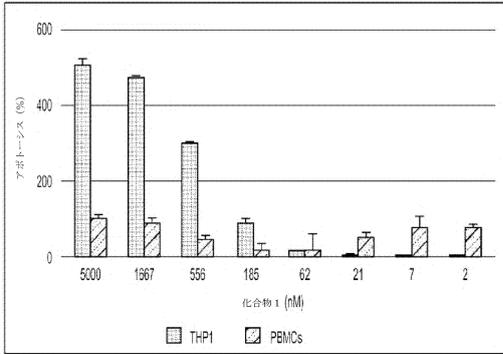


【図 7 E】

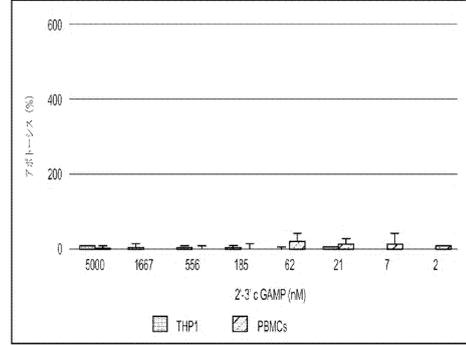


10

【図 8 A】

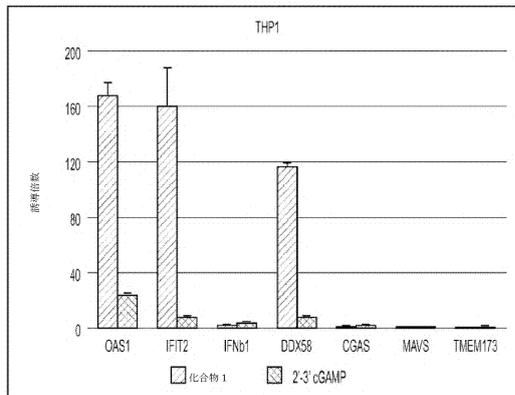


【図 8 B】

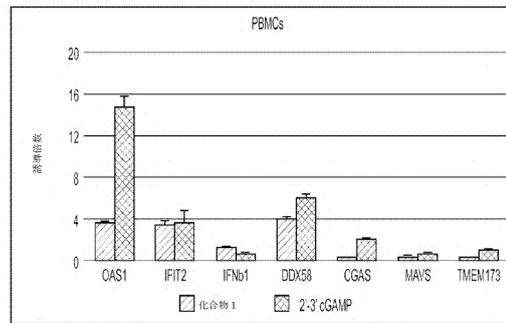


20

【図 9 A】



【図 9 B】

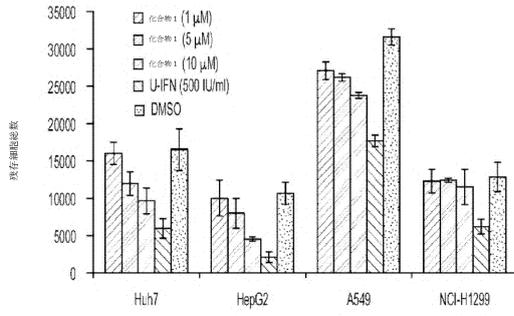


30

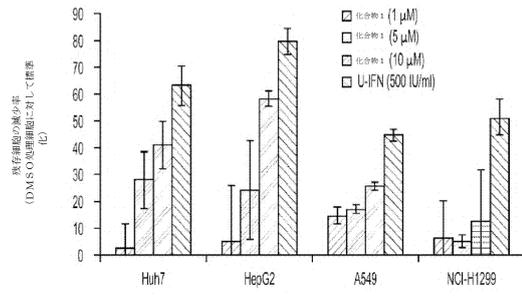
40

50

【図 1 0 A】

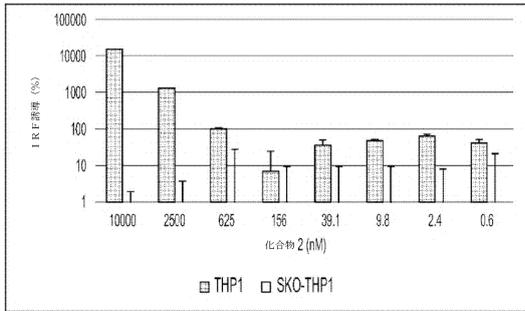


【図 1 0 B】

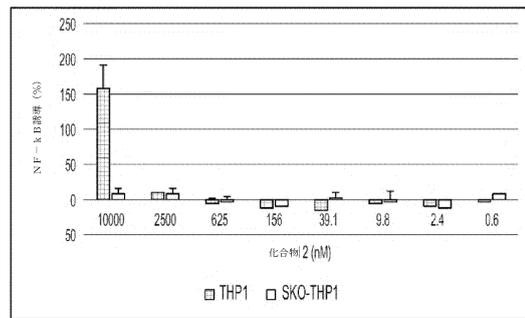


10

【図 1 1 A】

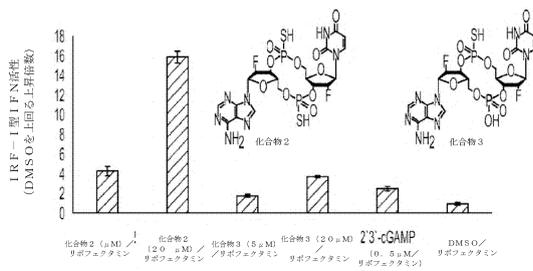


【図 1 1 B】

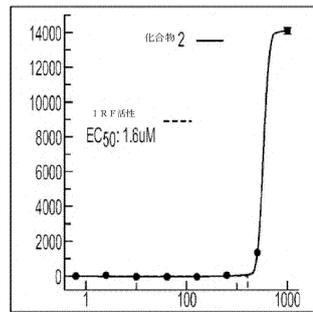


20

【図 1 2】



【図 1 3 A】

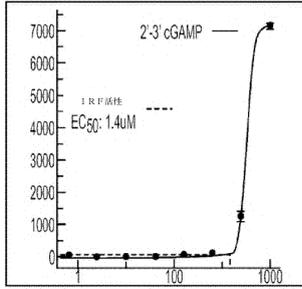


30

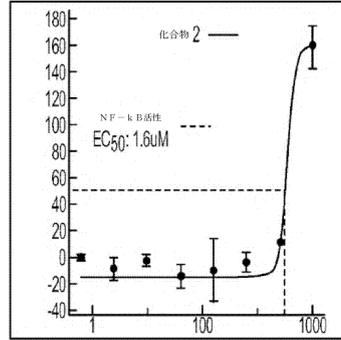
40

50

【図 1 3 B】

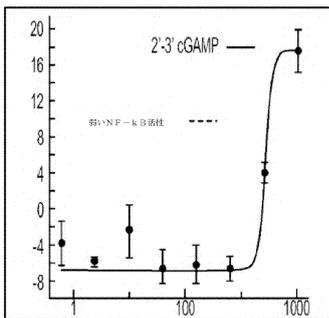


【図 1 3 C】

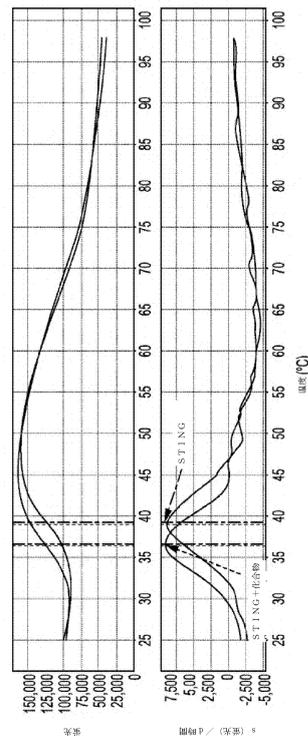


10

【図 1 3 D】



【図 1 4】



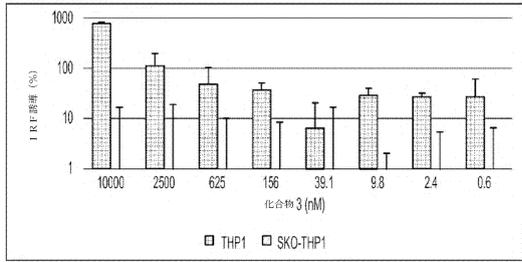
20

30

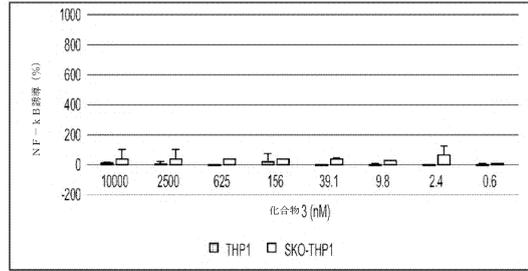
40

50

【 15 A】

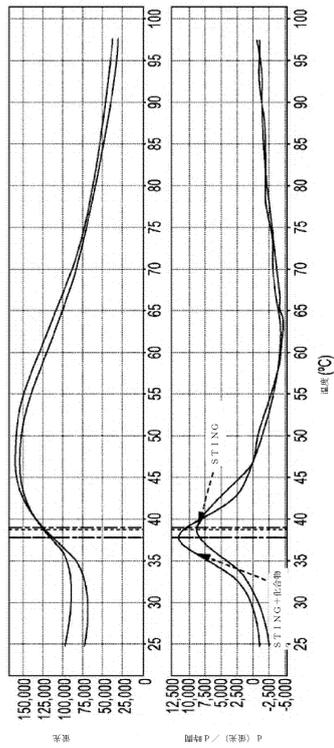


【 15 B】

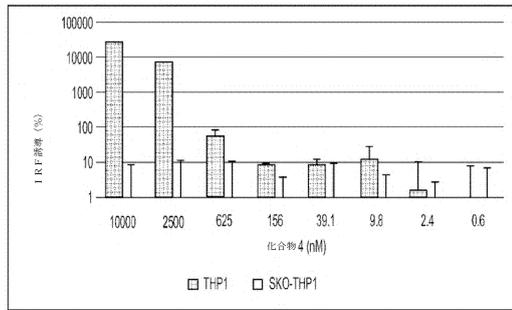


10

【 16】

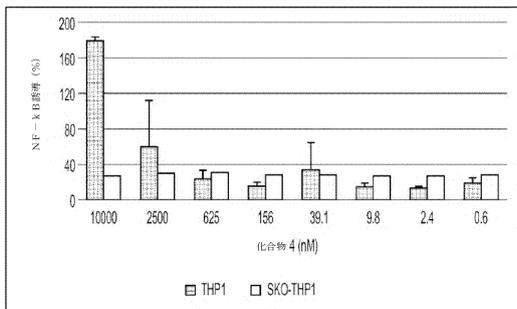


【 17 A】

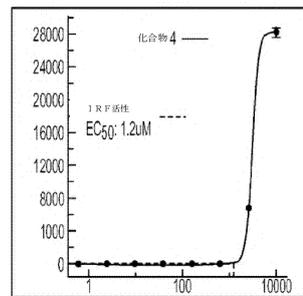


20

【 17 B】



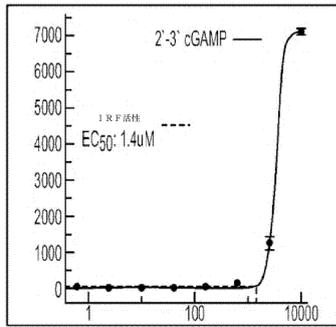
【 18 A】



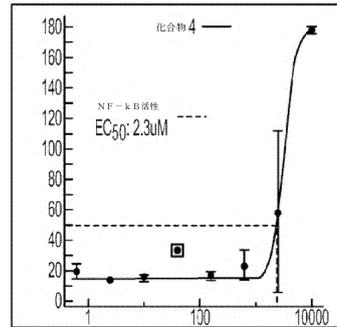
40

50

【図 18 B】

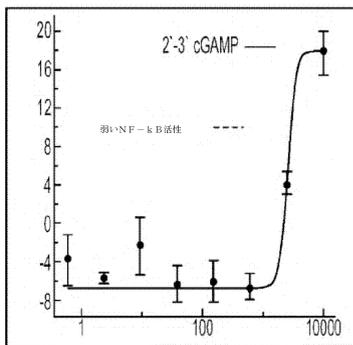


【図 18 C】

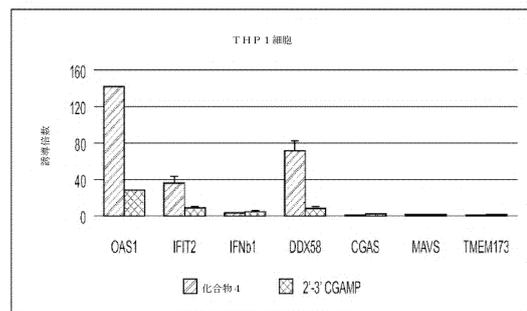


10

【図 18 D】

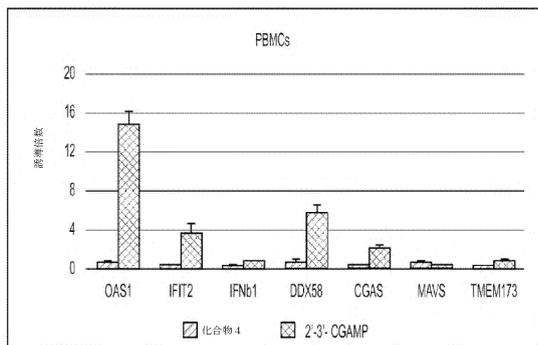


【図 19 A】

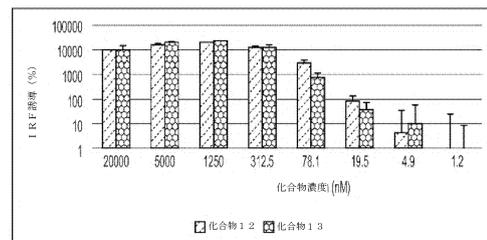


20

【図 19 B】



【図 20 A】

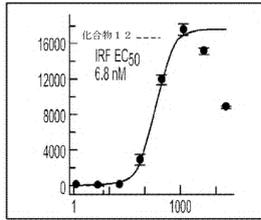


30

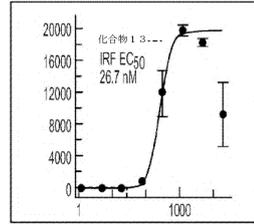
40

50

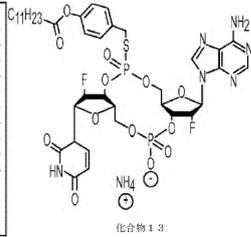
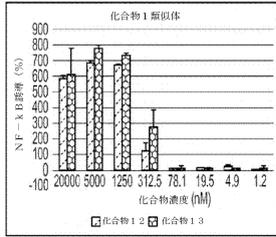
【 2 0 B】



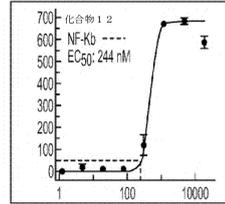
【 2 0 C】



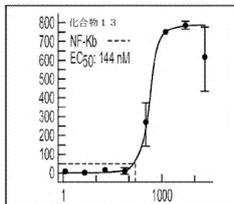
【 2 1 A】



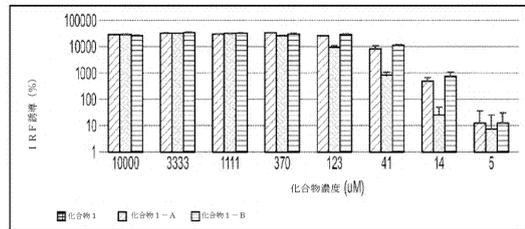
【 2 1 B】



【 2 1 C】



【 2 2 A】



10

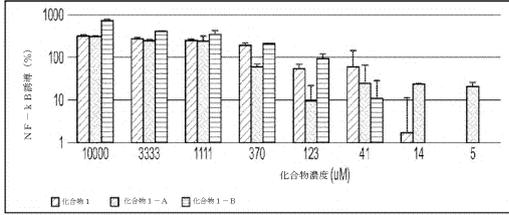
20

30

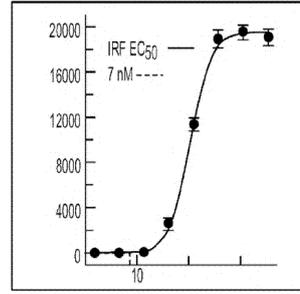
40

50

【 図 2 2 B 】

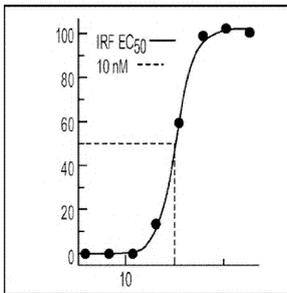


【 図 2 3 A 】

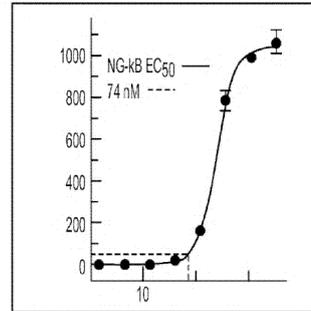


10

【 図 2 3 B 】

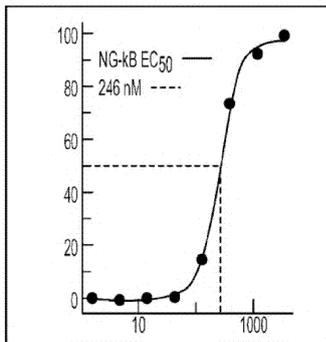


【 図 2 3 C 】

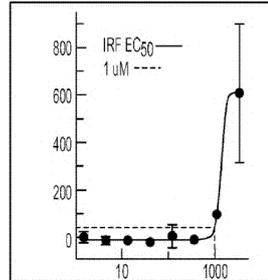


20

【 図 2 3 D 】



【 図 2 4 A 】



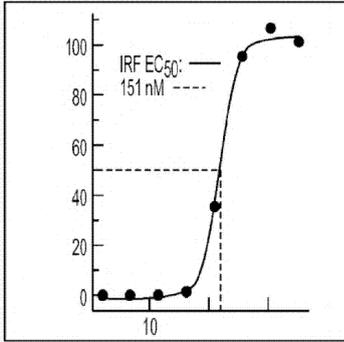
30

40

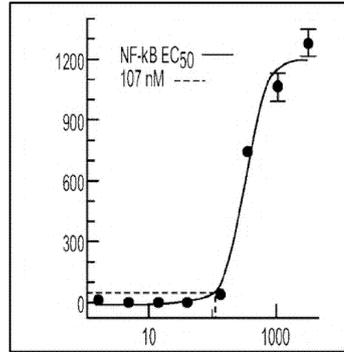
50



【 図 2 6 B 】

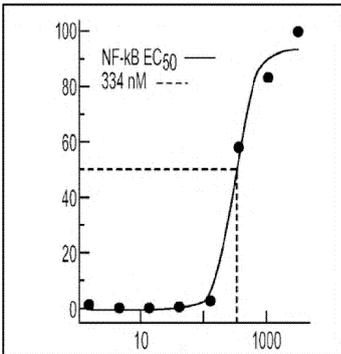


【 図 2 6 C 】

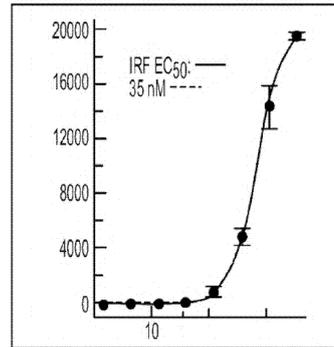


10

【 図 2 6 D 】

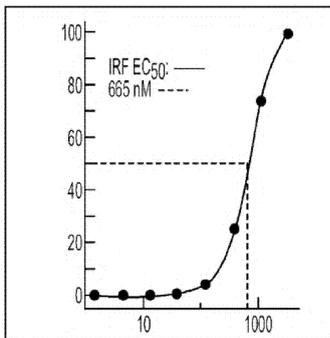


【 図 2 7 A 】

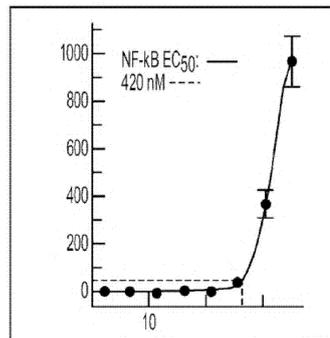


20

【 図 2 7 B 】



【 図 2 7 C 】

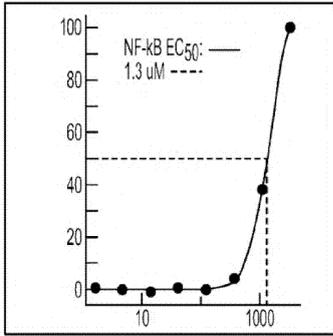


30

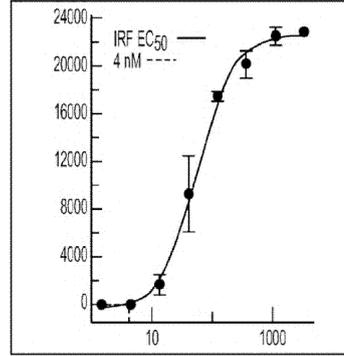
40

50

【 27 D 】

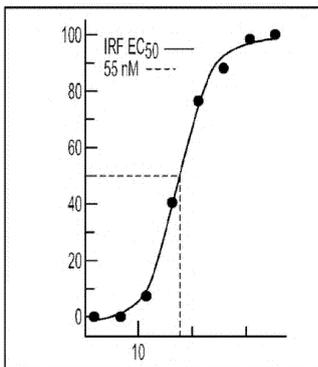


【 28 A 】

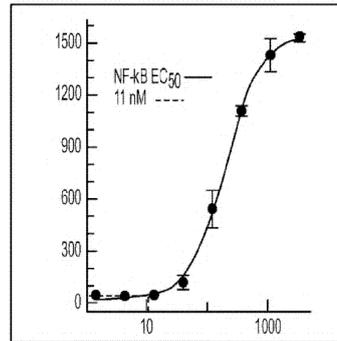


10

【 28 B 】

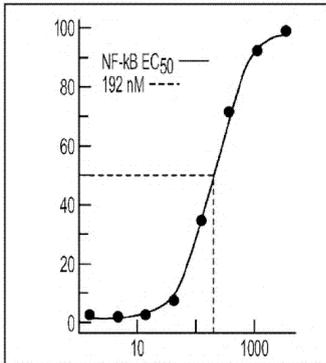


【 28 C 】

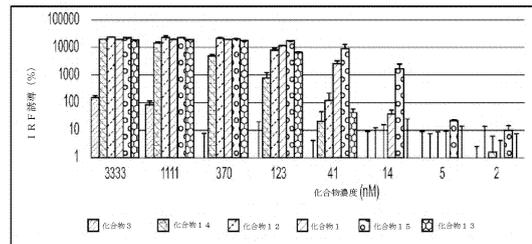


20

【 28 D 】



【 29 A 】

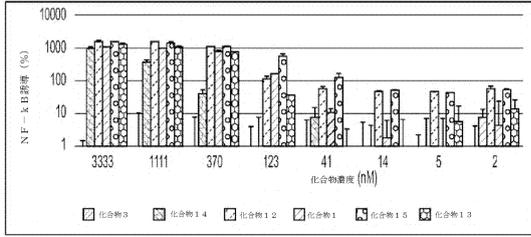


30

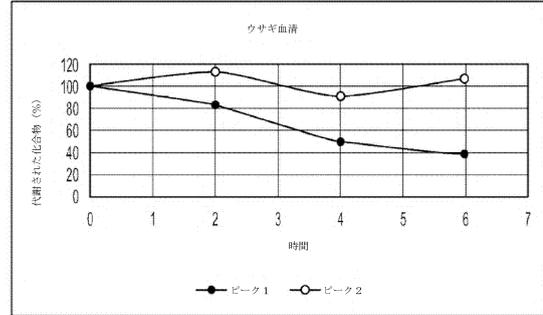
40

50

【 29 B】

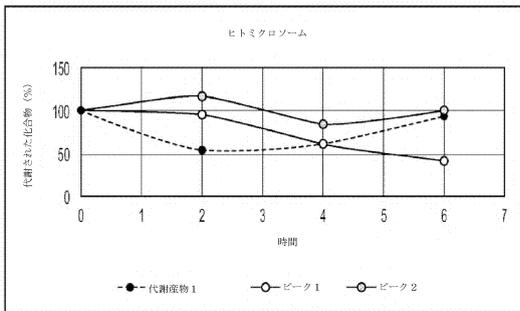


【 30 A】

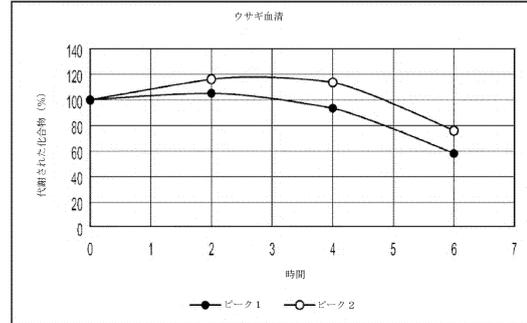


10

【 30 B】

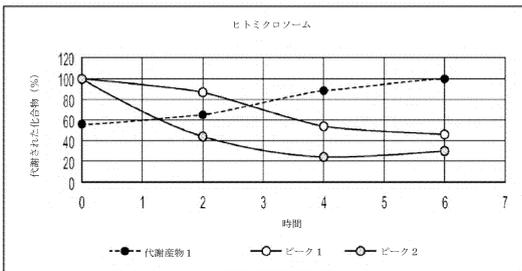


【 31 A】

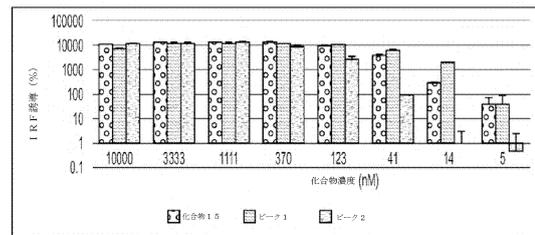


20

【 31 B】



【 32 A】

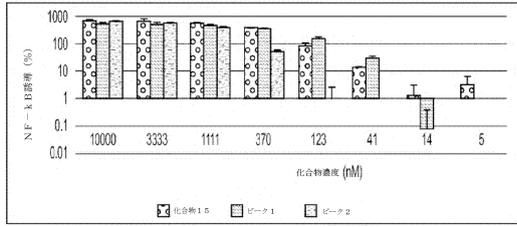


30

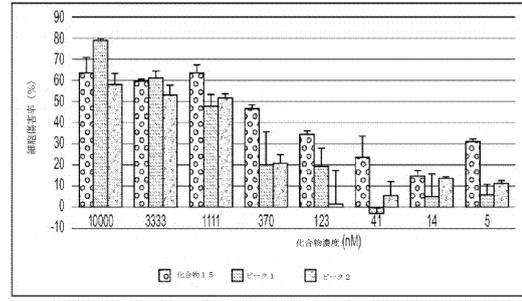
40

50

【 3 2 B 】

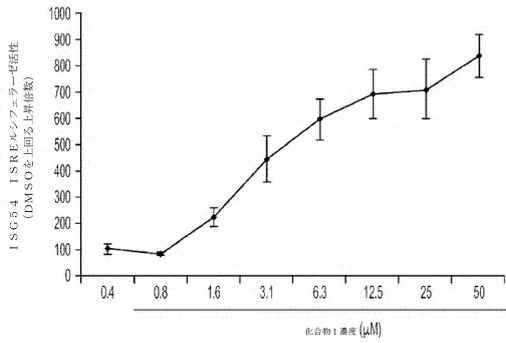


【 3 3 】

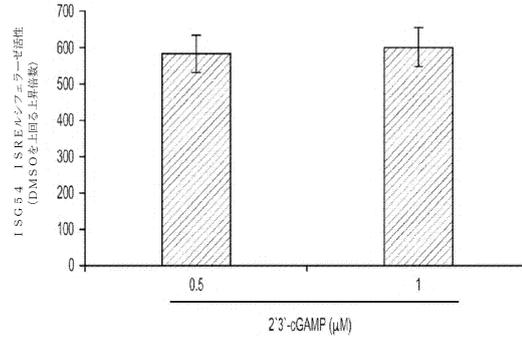


10

【 3 4 A 】

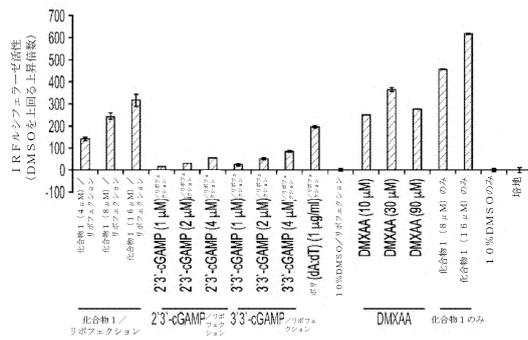


【 3 4 B 】

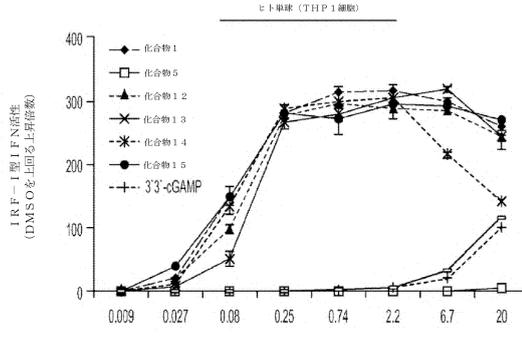


20

【 3 5 】



【 3 6 A 】

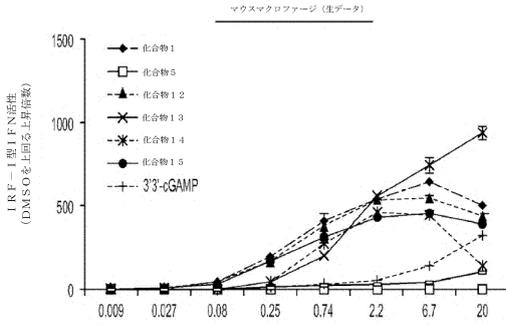


30

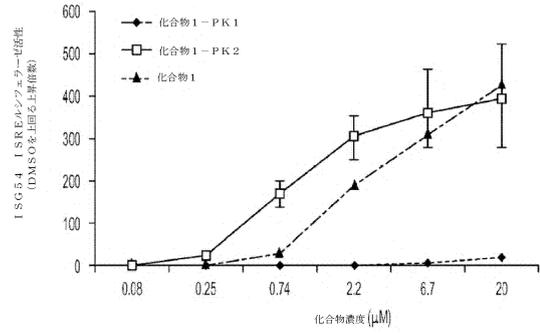
40

50

【 図 3 6 B 】

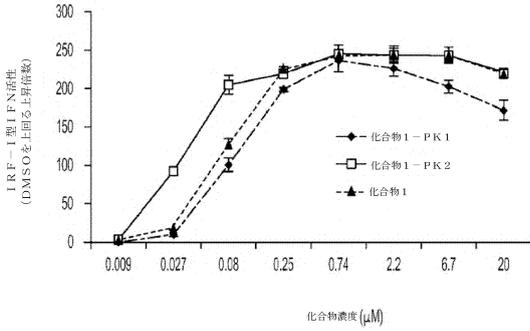


【 図 3 7 A 】

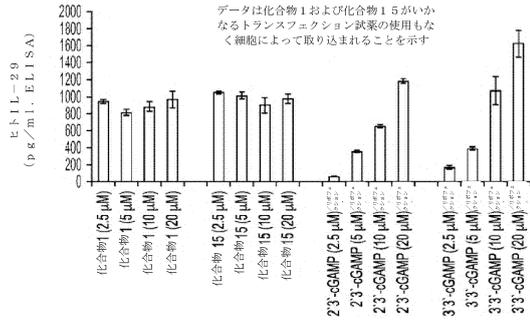


10

【 図 3 7 B 】

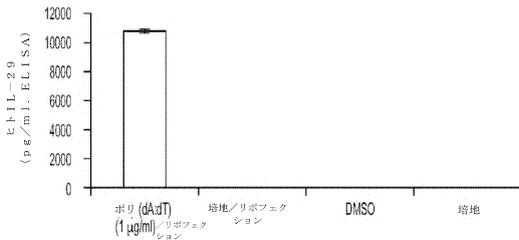


【 図 3 8 A 】

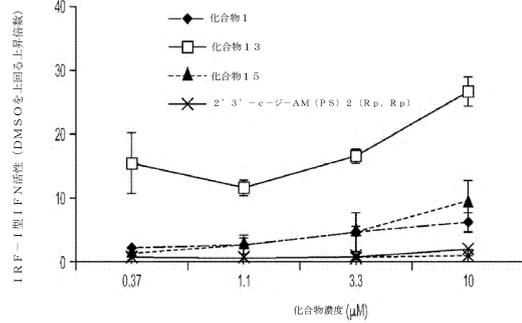


20

【 図 3 8 B 】



【 図 3 9 A 】

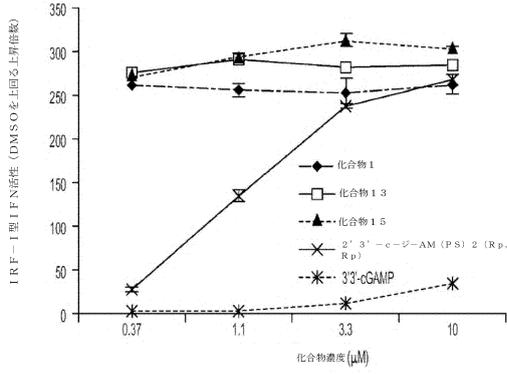


30

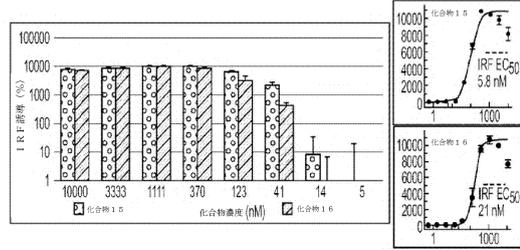
40

50

【図 3 9 B】

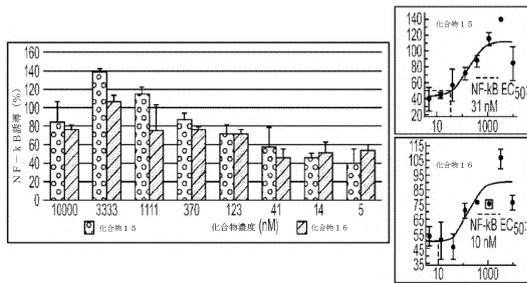


【図 4 0 A】

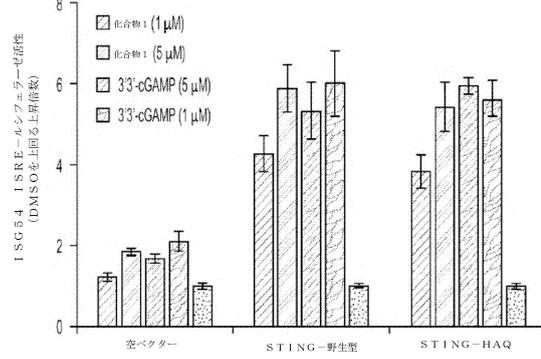


10

【図 4 0 B】



【図 4 1 A】

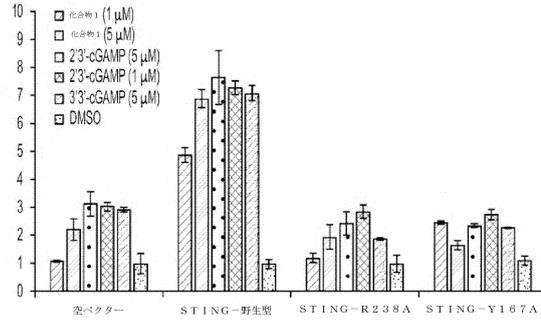


20

【図 4 1 B】

多型	ヒト人口比率
野生型 STING	57.9%
R71H-G230A-R293Q (HAQ)	20.4%
R232H	13.7%
G230A-R293Q (AQ)	5.2%
R293Q	1.5%

【図 4 2】

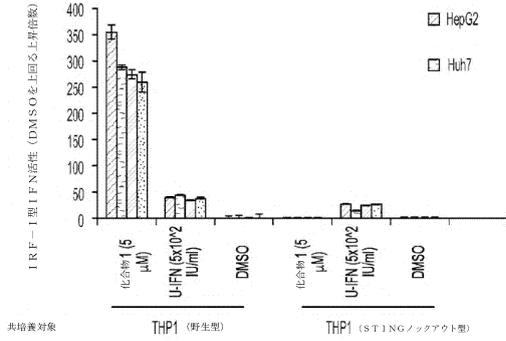


30

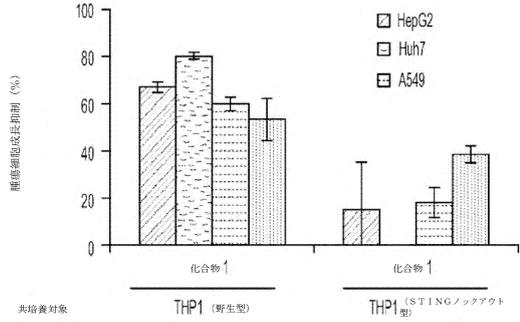
40

50

【図 4 3】

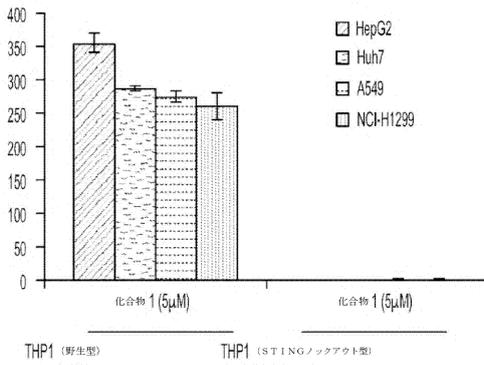


【図 4 4 A】

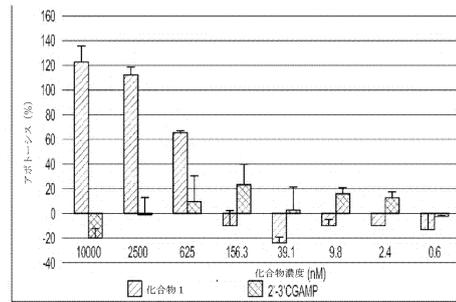


10

【図 4 4 B】

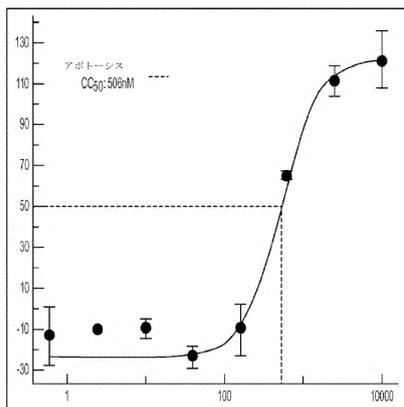


【図 4 5 A】

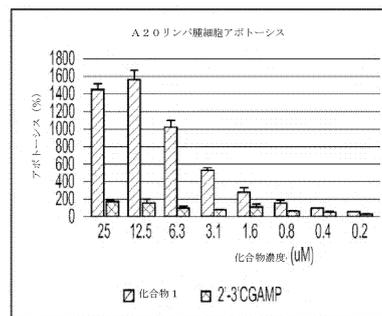


20

【図 4 5 B】



【図 4 6 A】

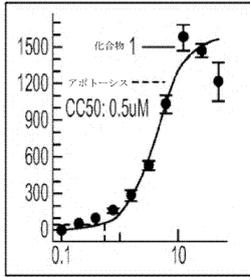


30

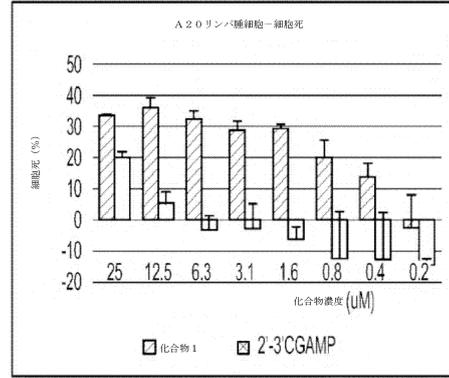
40

50

【図 4 6 B】

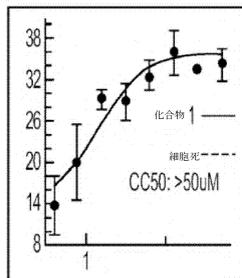


【図 4 6 C】

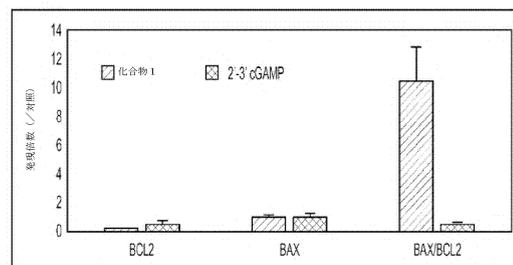


10

【図 4 6 D】

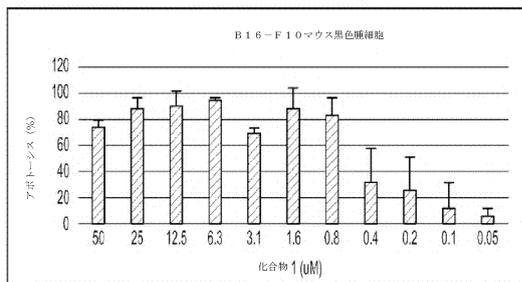


【図 4 6 E】

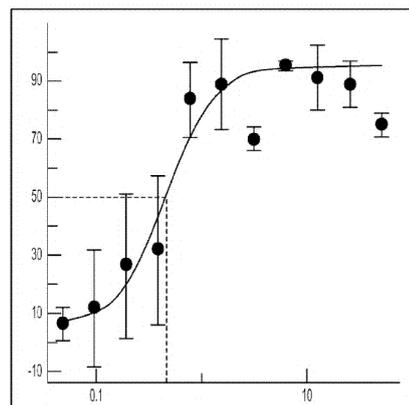


20

【図 4 7 A】



【図 4 7 B】

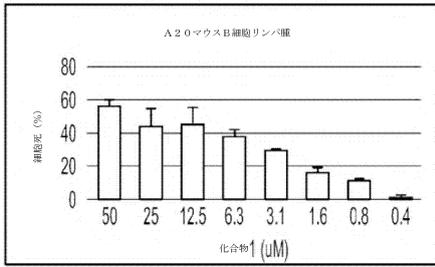


30

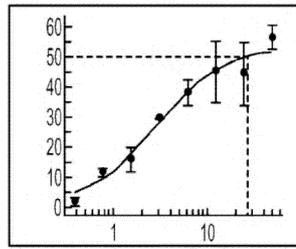
40

50

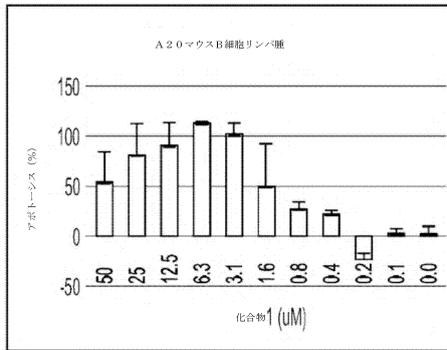
【図 48 A】



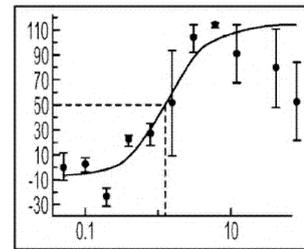
【図 48 B】



【図 48 C】

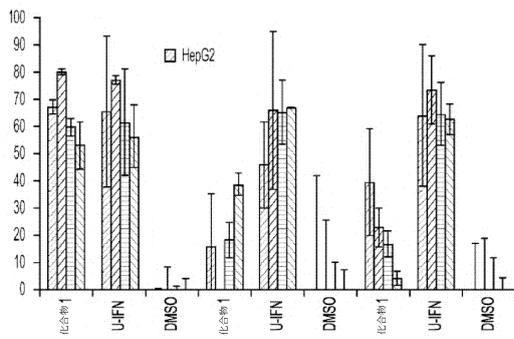


【図 48 D】

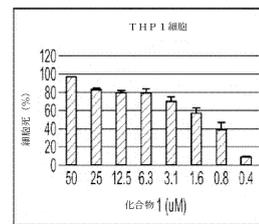


10

【図 49】



【図 50 A】



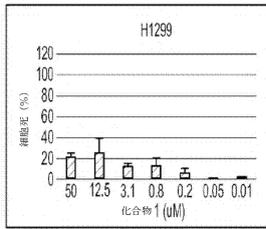
20

30

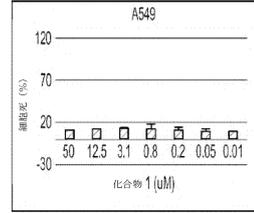
40

50

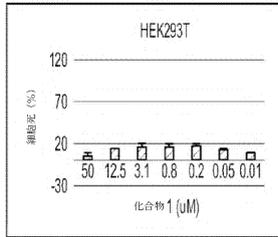
【図 5 0 B】



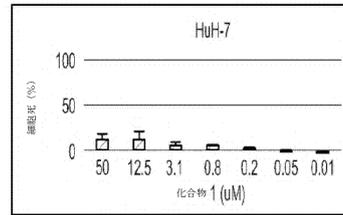
【図 5 0 C】



【図 5 0 D】

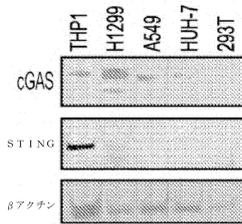


【図 5 0 E】



10

【図 5 0 F】



【図 5 1 A】

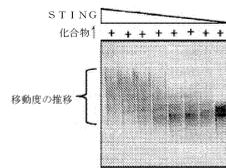


図 5 1 A

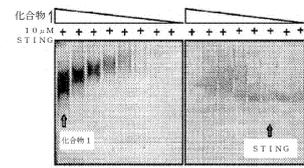


図 5 1 B

図 5 1 C

20

【図 5 1 B】

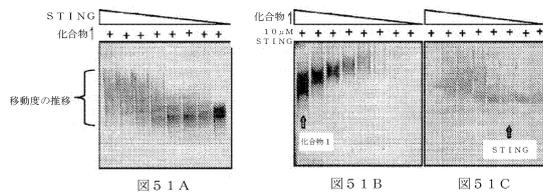


図 5 1 A

図 5 1 B

図 5 1 C

【図 5 1 C】

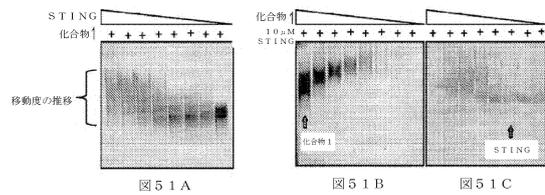


図 5 1 A

図 5 1 B

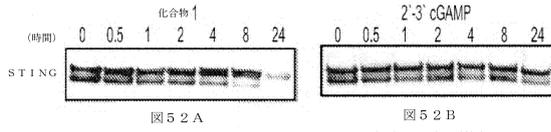
図 5 1 C

30

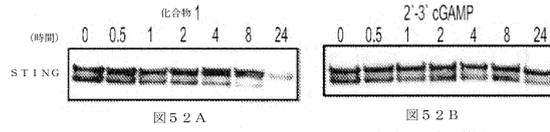
40

50

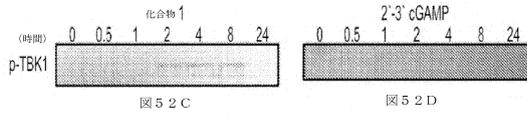
【 5 2 A】



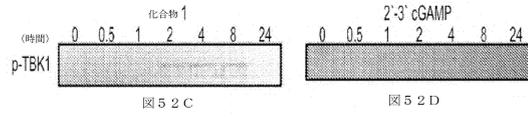
【 5 2 B】



【 5 2 C】

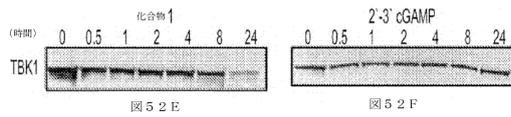


【 5 2 D】

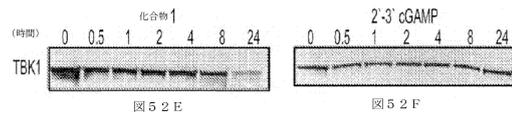


10

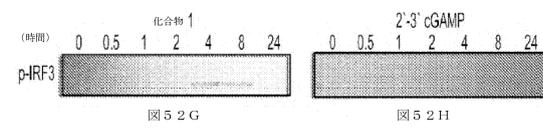
【 5 2 E】



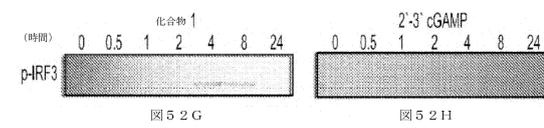
【 5 2 F】



【 5 2 G】

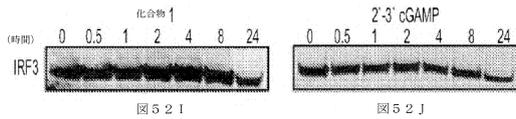


【 5 2 H】

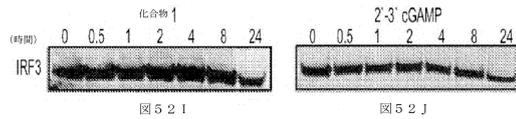


20

【 5 2 I】



【 5 2 J】

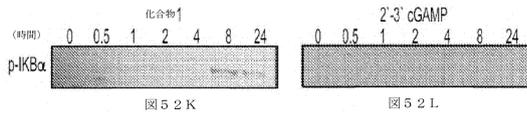


30

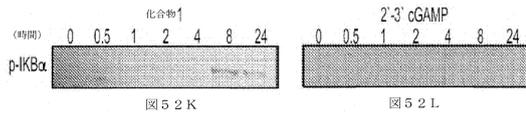
40

50

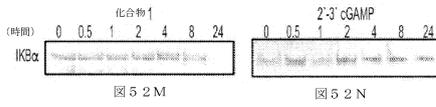
【 5 2 K】



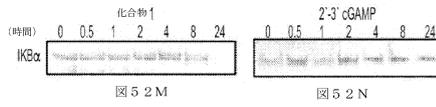
【 5 2 L】



【 5 2 M】

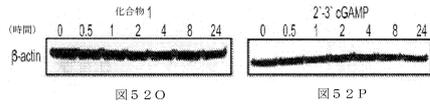


【 5 2 N】

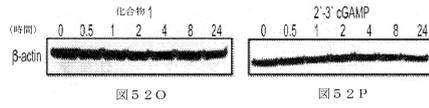


10

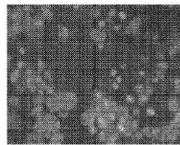
【 5 2 O】



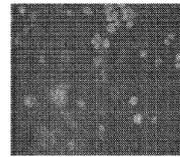
【 5 2 P】



【 5 3 A】

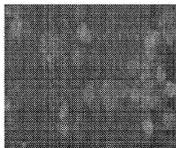


【 5 3 B】

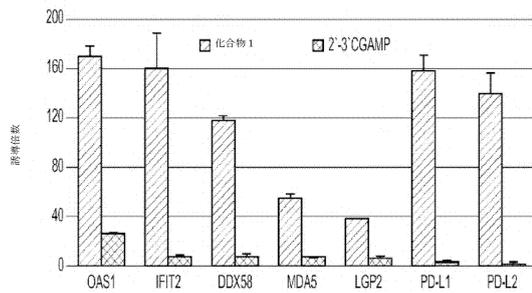


20

【 5 3 C】



【 5 4 A】

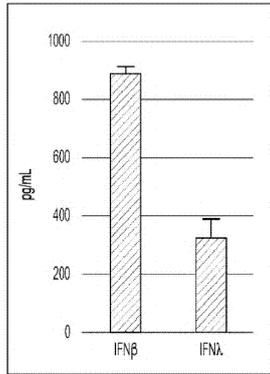


30

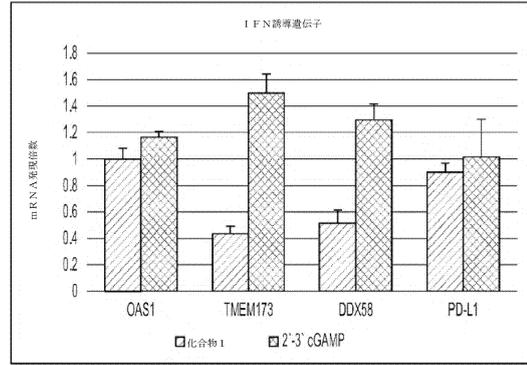
40

50

【図 5 4 B】

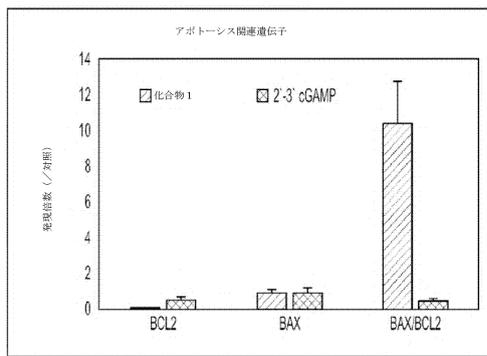


【図 5 4 C】

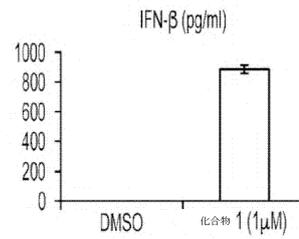


10

【図 5 4 D】

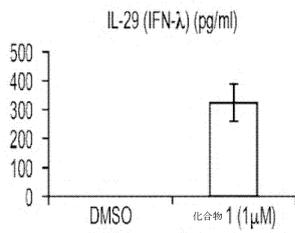


【図 5 5 A】

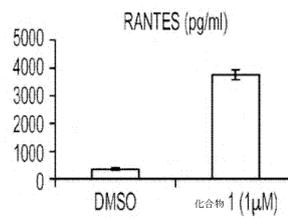


20

【図 5 5 B】



【図 5 5 C】

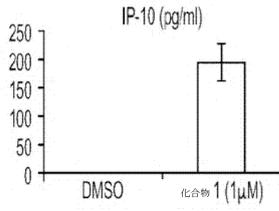


30

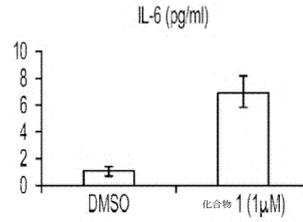
40

50

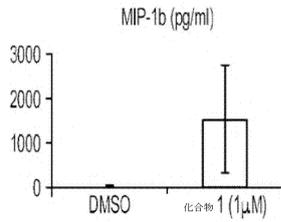
【 5 5 D 】



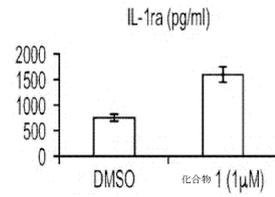
【 5 5 E 】



【 5 5 F 】

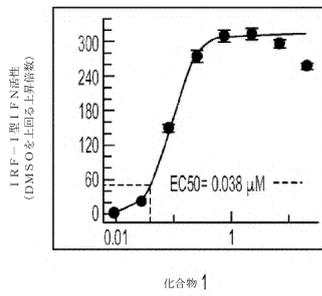


【 5 5 G 】

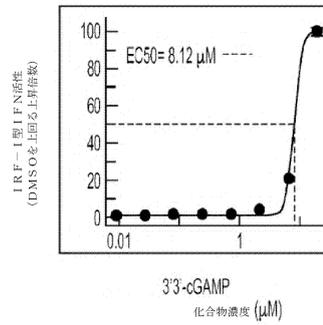


10

【 5 6 A 】



【 5 6 B 】



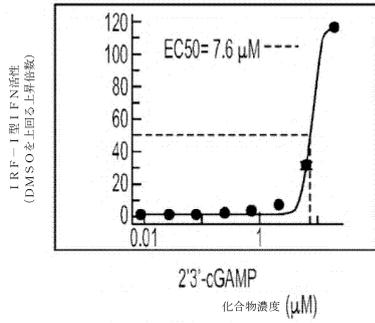
20

30

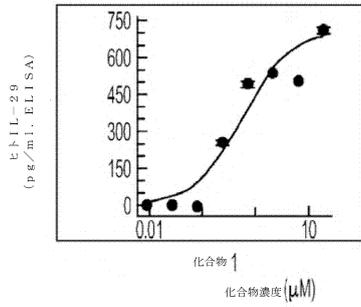
40

50

【 5 6 C 】

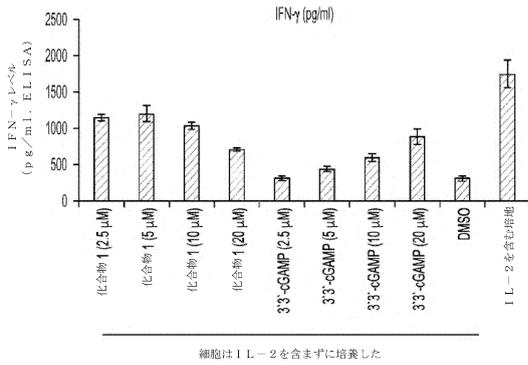


【 5 6 D 】

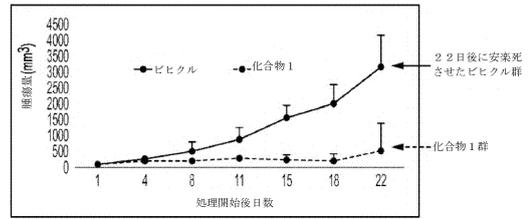


10

【 5 7 】



【 5 8 A 】

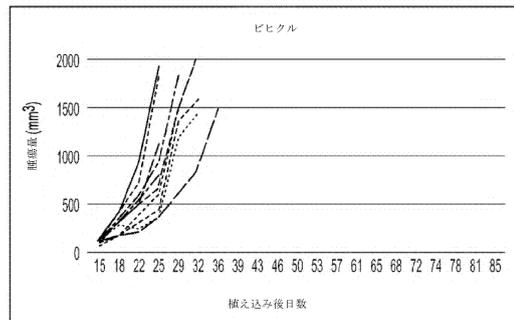


20

【 5 8 B 】

群	個体数	作用剤	投与	経路
ビシクル	10	塩類溶液	1,2,4,6 & 8	腫瘍内 (i. t.)
化合物 1	10	100 μg	1,2,4,6 & 8	腫瘍内 (i. t.)

【 5 9 A 】

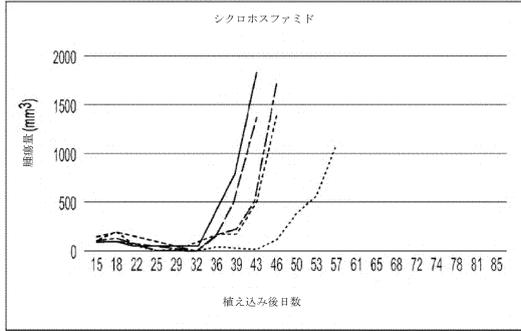


30

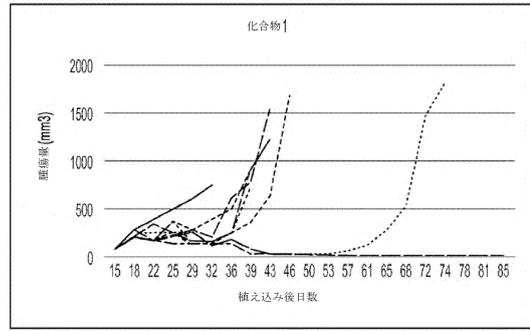
40

50

【図 59 B】

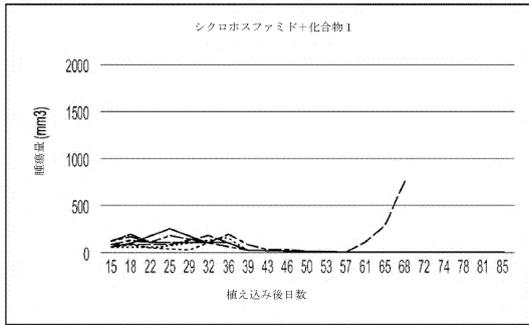


【図 59 C】

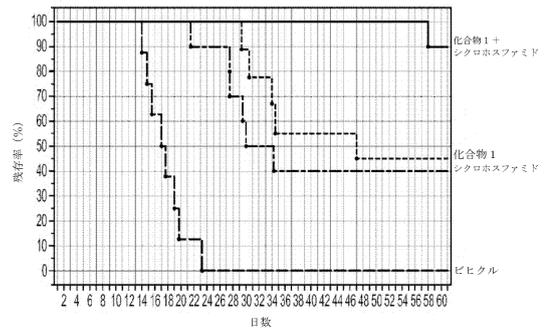


10

【図 59 D】



【図 60 A】



20

【図 60 B】

- 第1群: ビヒクル (腹腔内、3、4、6、8、10日後)
- - 第2群: VS1 (100および微量 (g/飼料)、腹腔内、3、4、6、8、10日後)
- 第3群: シクロホスファミド (100mg/kg、腹腔内、1、2日後)
- - 第4群: シクロホスファミド (100mg/kg、腹腔内、1、2日後)、VS1 (100および微量 (g/飼料)、腹腔内、3、4、6、8、10日後)

【図 61 A】

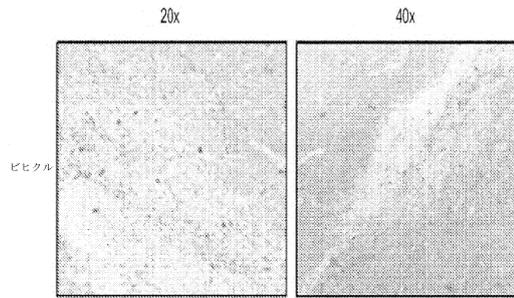


図 61 A

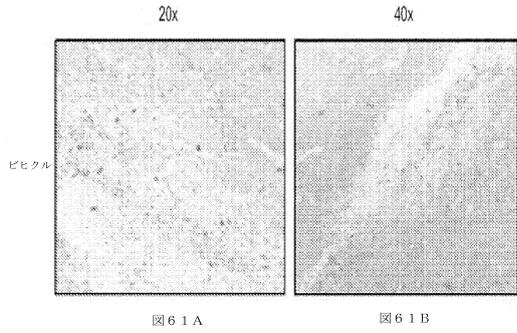
図 61 B

30

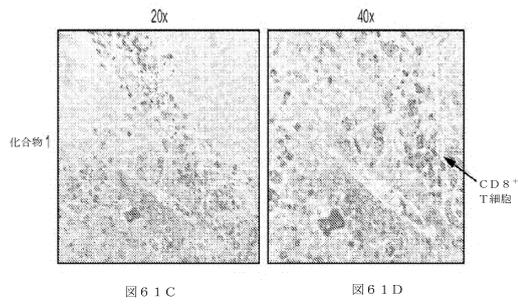
40

50

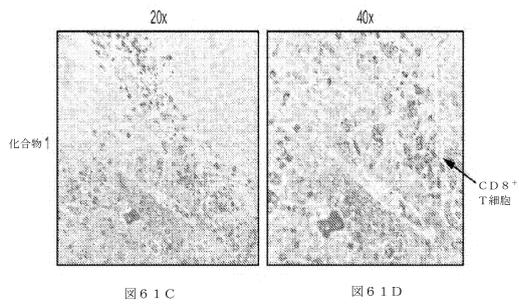
【図 6 1 B】



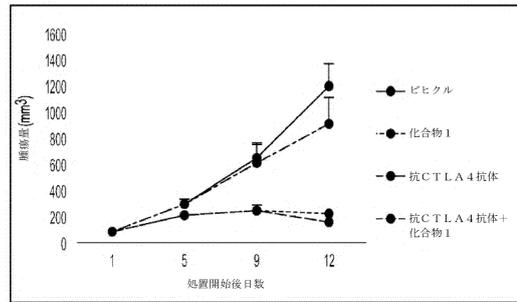
【図 6 1 C】



【図 6 1 D】



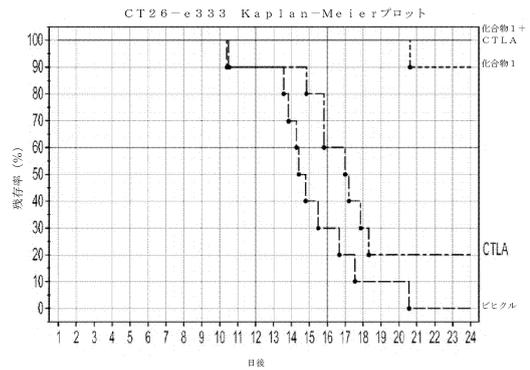
【図 6 2 A】



【図 6 2 B】

群	個体数	作用剤	投与	経路	平均腫瘍量 (12日後) mm <sup>3</sup>
ビヒクル	10	塩類溶液	1,4,7,10 & 17	腫瘍内	1196
化合物 1	10	50 μg	1,4,7,10 & 17	腫瘍内	222
抗CTLA 4 抗体	10	5 mg/k (次いで 2.5 mg/k (5g))	1, (4 & 7)	腹腔内	906
抗CTLA 4 抗体+化合物 1	10	5 mg/k (次いで 2.5 mg/k (5g)) + (50μg)	1, (4 & 7) + (1,4,7,10 & 17)	腹腔内+(腫瘍内)	173

【図 6 3 A】



10

20

30

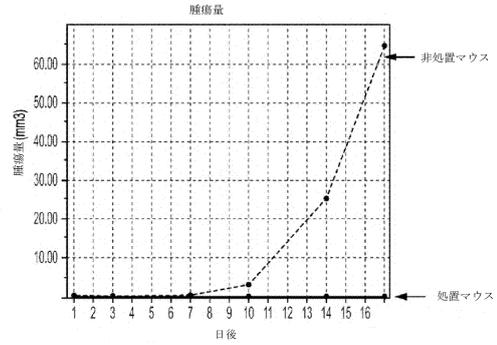
40

50

【図 6 3 B】

- 第1群: ビヒクル (腫瘍内、1、4、7、10、17日後)
- 第2群: VS1 (5.0および微量 (g/個体)、腫瘍内、1、4、7、10、17日後)
- 第3群: 抗CTLA-4 9H10 (5mg/kg、腹腔内、1日後)、抗CTLA-4 9H10 (2.5mg/kg、腹腔内、4、7日後)
- 第4群: 抗CTLA-4 9H10 (5mg/kg、腹腔内、1日後)、抗CTLA-4 9H10 (2.5mg/kg、腹腔内、4、7日後)、VS1 (5.0および微量 (g/個体)、腫瘍内、1、4、7、10、17日後)

【図 6 4】



- 第1群: 無処置
- 第2群: VS1 (100および微量 (g/個体)、腫瘍内、3、4、6、8および10日後 A20-e259、Gr2 (3、および6))
- 第3群: シクロホスファミド (100mg/kg、腹腔内、1、2日後 A20-e259、Gr3 (2、4、6、および9))
- 第4群: シクロホスファミド (100mg/kg、腹腔内、1、2日後 A20-e259、Gr4 (1、2、4~10))、VS1 (100および微量 (g/個体)、腫瘍内、3、4、6、8、10日後 A20-e259、Gr4 (1、2、4~10))

10

【図 6 5 A】

ビヒクルの腫瘍組織

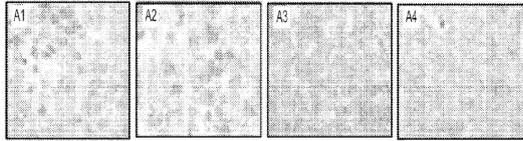


図 6 5 A 図 6 5 B 図 6 5 C 図 6 5 D

【図 6 5 B】

ビヒクルの腫瘍組織

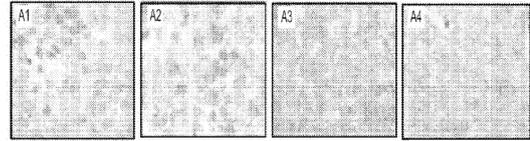


図 6 5 A 図 6 5 B 図 6 5 C 図 6 5 D

20

【図 6 5 C】

ビヒクルの腫瘍組織

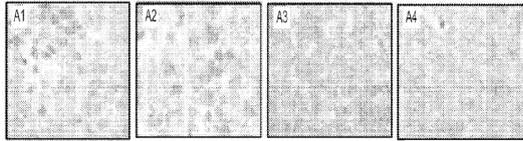


図 6 5 A 図 6 5 B 図 6 5 C 図 6 5 D

【図 6 5 D】

ビヒクルの腫瘍組織

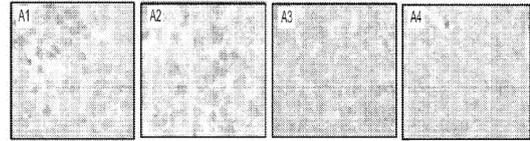


図 6 5 A 図 6 5 B 図 6 5 C 図 6 5 D

30

40

50

【図 6 5 E】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

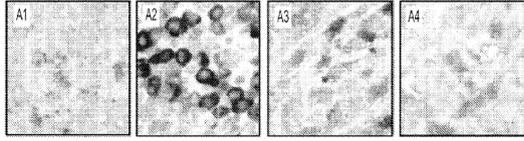


図 6 5 E

図 6 5 F

図 6 5 G

図 6 5 H

【図 6 5 F】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

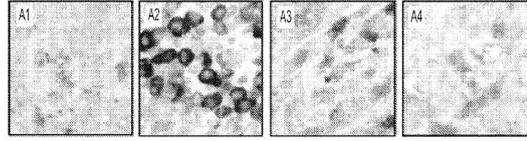


図 6 5 E

図 6 5 F

図 6 5 G

図 6 5 H

【図 6 5 G】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

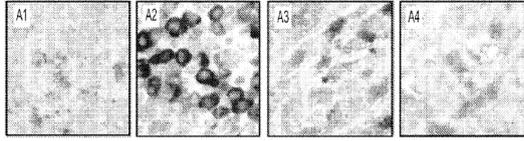


図 6 5 E

図 6 5 F

図 6 5 G

図 6 5 H

【図 6 5 H】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

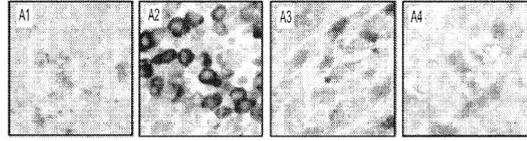


図 6 5 E

図 6 5 F

図 6 5 G

図 6 5 H

10

【図 6 6 A】

ビヒクル群の腫瘍組織

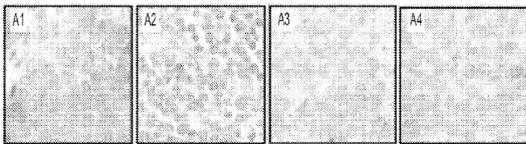


図 6 6 A

図 6 6 B

図 6 6 C

図 6 6 D

【図 6 6 B】

ビヒクル群の腫瘍組織

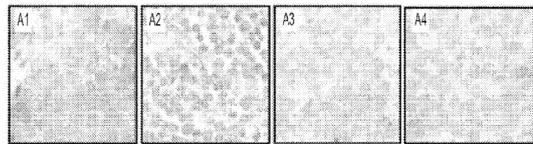


図 6 6 A

図 6 6 B

図 6 6 C

図 6 6 D

20

【図 6 6 C】

ビヒクル群の腫瘍組織

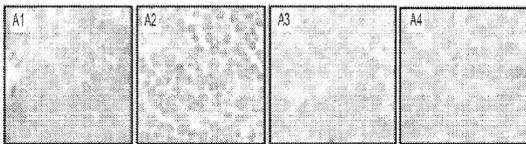


図 6 6 A

図 6 6 B

図 6 6 C

図 6 6 D

【図 6 6 D】

ビヒクル群の腫瘍組織

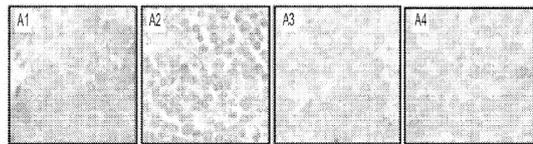


図 6 6 A

図 6 6 B

図 6 6 C

図 6 6 D

30

40

50

【図 6 6 E】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

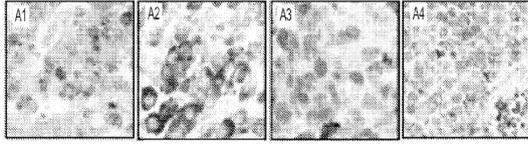


図 6 6 E      図 6 6 F      図 6 6 G      図 6 6 H

【図 6 6 F】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

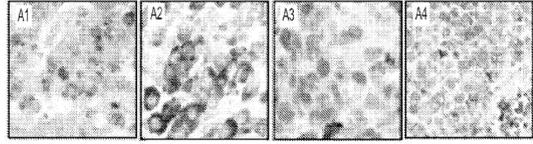


図 6 6 E      図 6 6 F      図 6 6 G      図 6 6 H

【図 6 6 G】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

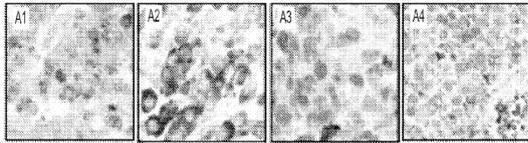


図 6 6 E      図 6 6 F      図 6 6 G      図 6 6 H

【図 6 6 H】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

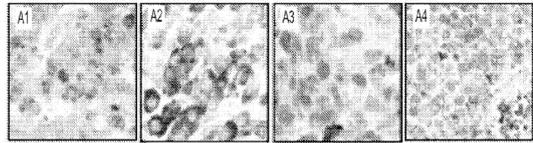


図 6 6 E      図 6 6 F      図 6 6 G      図 6 6 H

10

【図 6 7 A】

ビシクル群の腫瘍組織

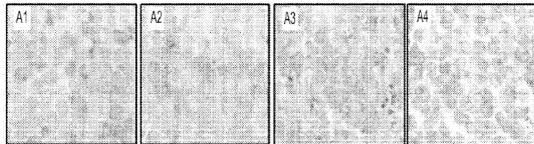


図 6 7 A      図 6 7 B      図 6 7 C      図 6 7 D

【図 6 7 B】

ビシクル群の腫瘍組織

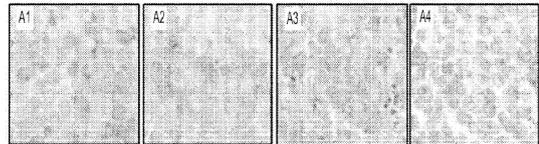


図 6 7 A      図 6 7 B      図 6 7 C      図 6 7 D

20

【図 6 7 C】

ビシクル群の腫瘍組織

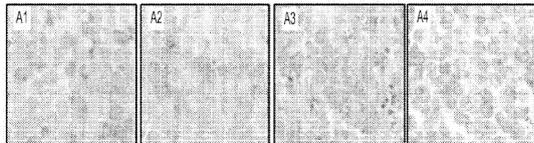


図 6 7 A      図 6 7 B      図 6 7 C      図 6 7 D

【図 6 7 D】

ビシクル群の腫瘍組織

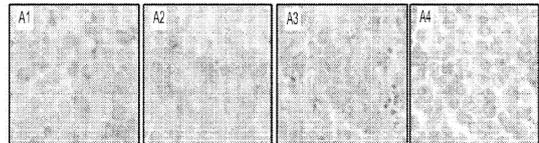


図 6 7 A      図 6 7 B      図 6 7 C      図 6 7 D

30

40

50

【図 6 7 E】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

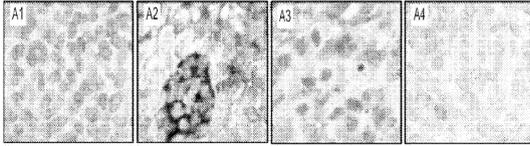


図 6 7 E 図 6 7 F 図 6 7 G 図 6 7 H

【図 6 7 F】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

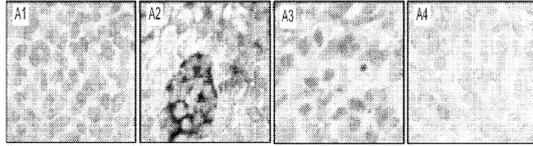


図 6 7 E 図 6 7 F 図 6 7 G 図 6 7 H

【図 6 7 G】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

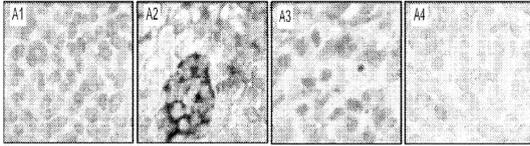


図 6 7 E 図 6 7 F 図 6 7 G 図 6 7 H

【図 6 7 H】

3、4、6、8および10日後の化合物1（腫瘍内）群の腫瘍組織

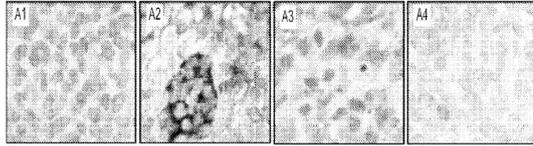
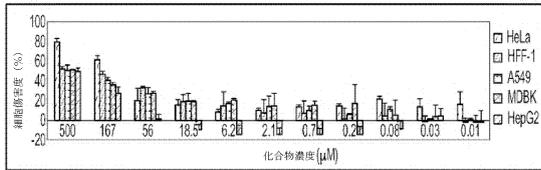


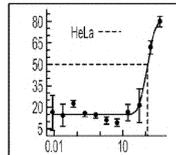
図 6 7 E 図 6 7 F 図 6 7 G 図 6 7 H

10

【図 6 8 A】

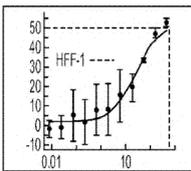


【図 6 8 B】

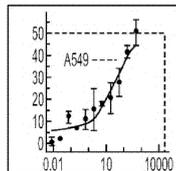


20

【図 6 8 C】



【図 6 8 D】

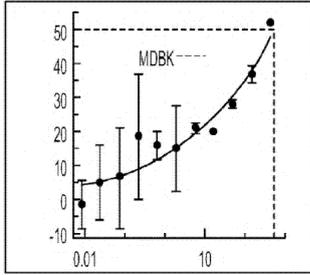


30

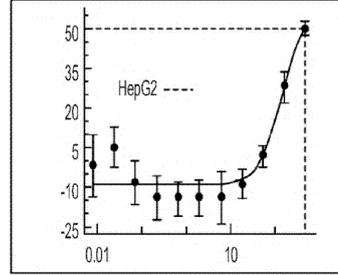
40

50

【 図 6 8 E 】



【 図 6 8 F 】

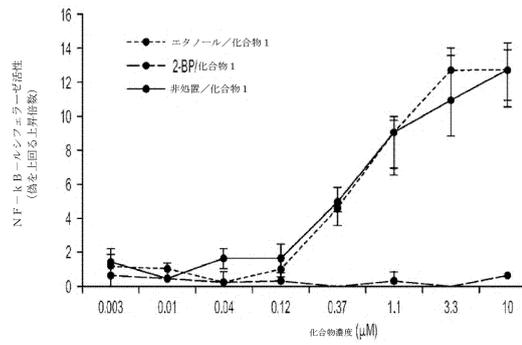


10

【 図 6 8 G 】

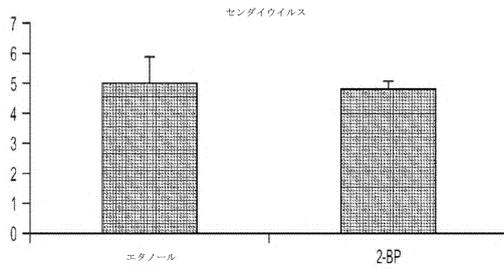
名称	HeLa	HFF-1	A549	MDBK	HepG2
CC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	128	> 500	> 500	> 500	481

【 図 6 9 A 】

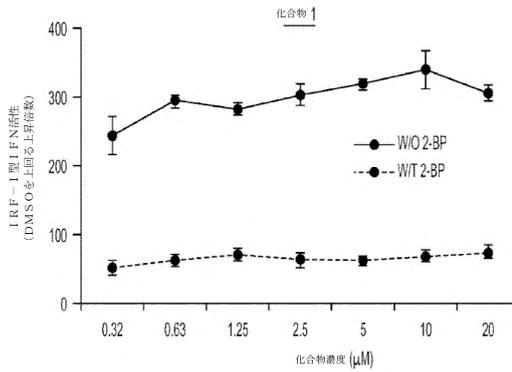


20

【 図 6 9 B 】



【 図 6 9 C 】

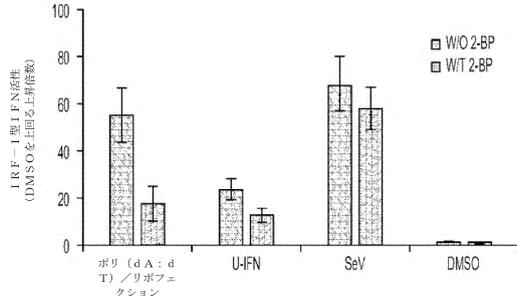


30

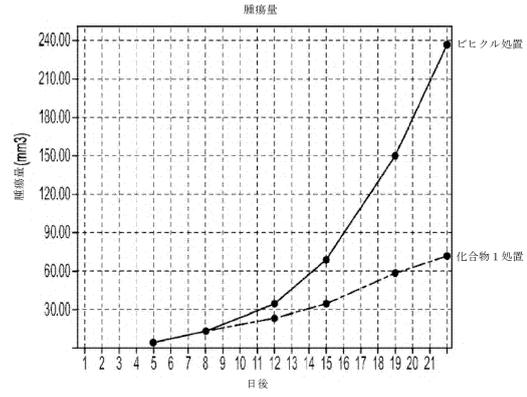
40

50

【 69D 】

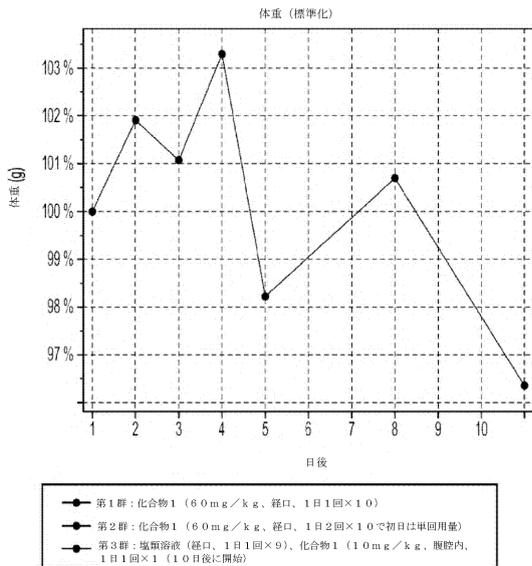


【 70 】

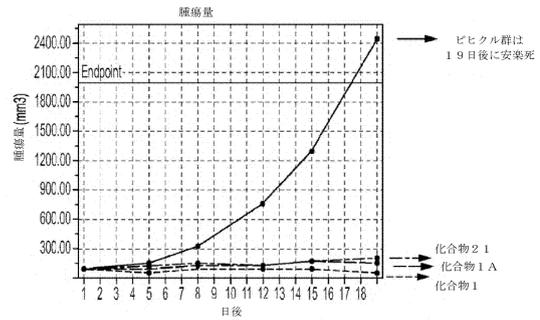


10

【 71 】



【 72 】



20

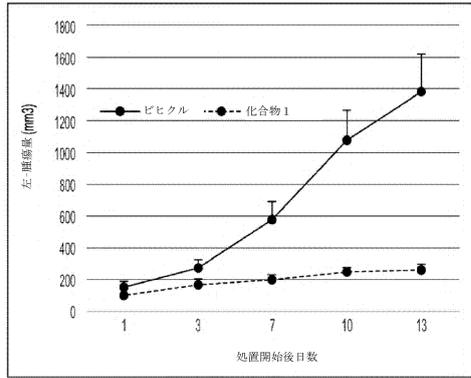
群	個体数	作用剤	投与日数	経路	平均腫瘍量 (10) (19日後) mm <sup>3</sup>	腫瘍成長抑制 (%) (TGI (%))
ビヒクル	10	塩酸溶液	1, 2, 4, 6, 8	腫瘍内	2589 (10)	----
化合物1	10	100 µg	1, 2, 4, 6, 8	腫瘍内	69 (10)	97.3
化合物1A	10	100 µg	1, 2, 4, 6, 8	腫瘍内	172 (10)	93.4
化合物 21	10	100 µg	1, 2, 4, 6, 8	腫瘍内	208 (10)	92

30

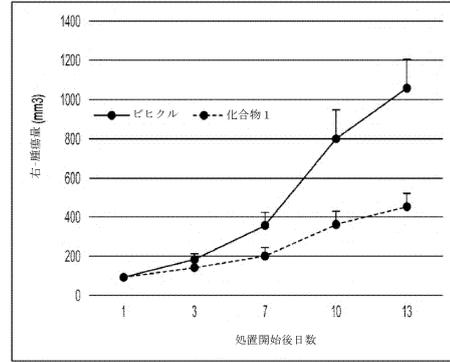
40

50

【図 7 3 A】

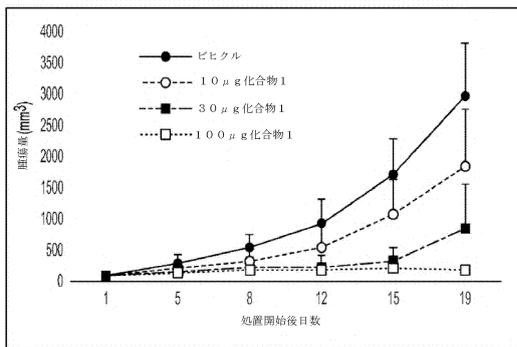


【図 7 3 B】

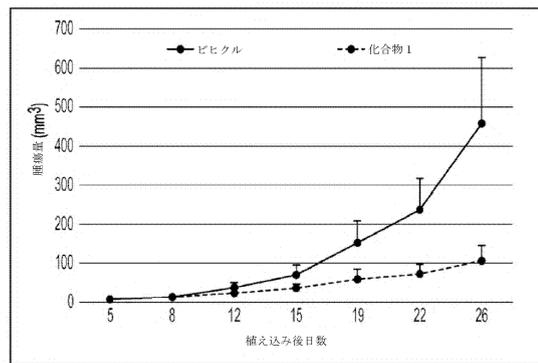


10

【図 7 4】

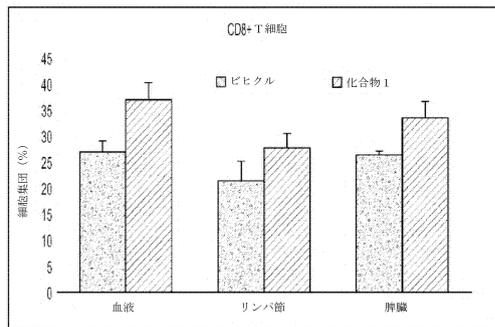


【図 7 5】

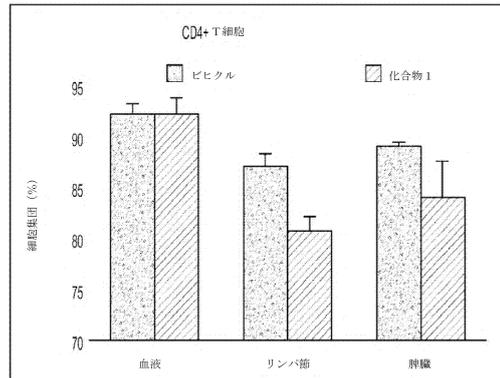


20

【図 7 6 A】



【図 7 6 B】

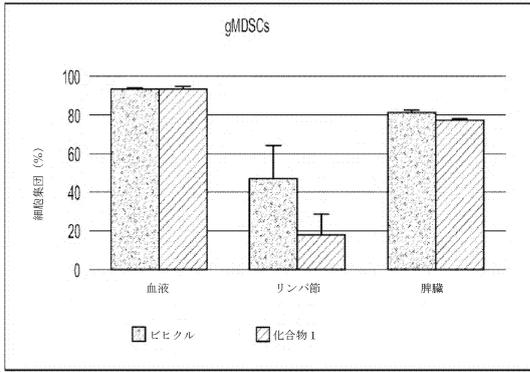


30

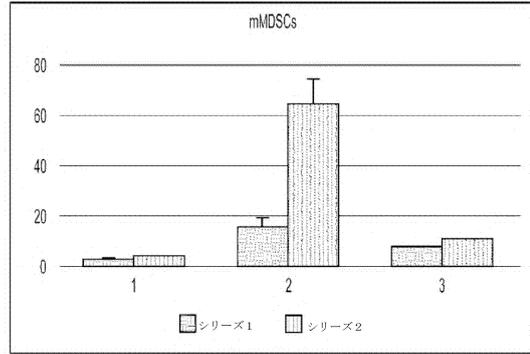
40

50

【図76C】

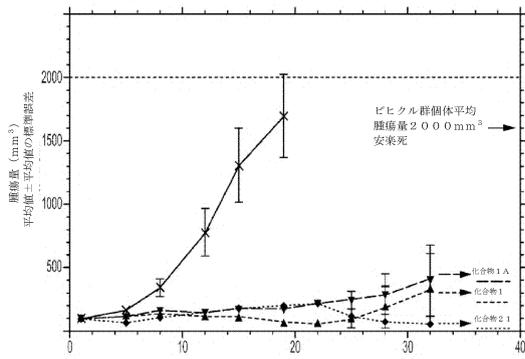


【図76D】

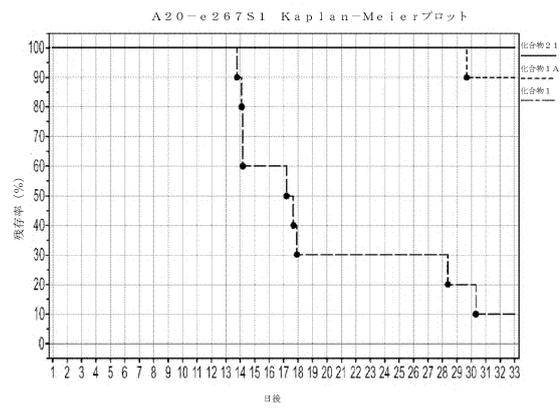


10

【図77】

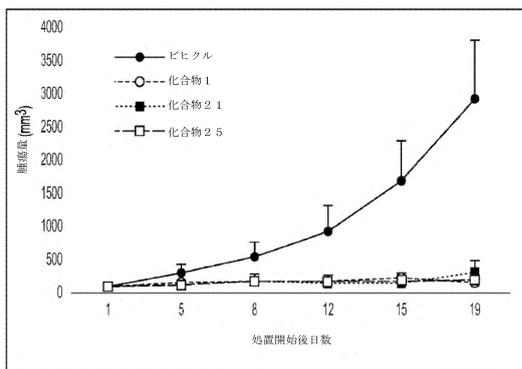


【図78】

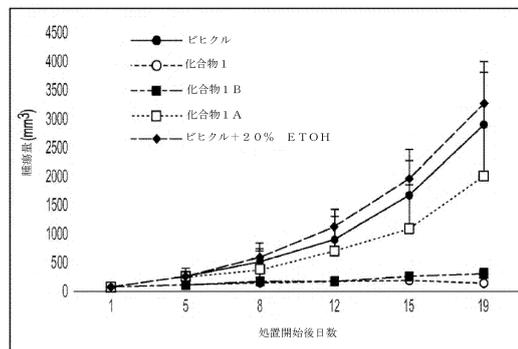


20

【図79】



【図80】

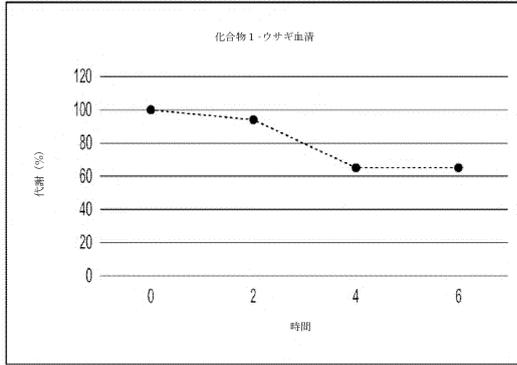


30

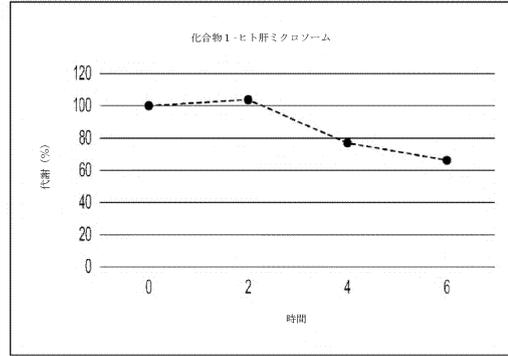
40

50

【 8 1 A】

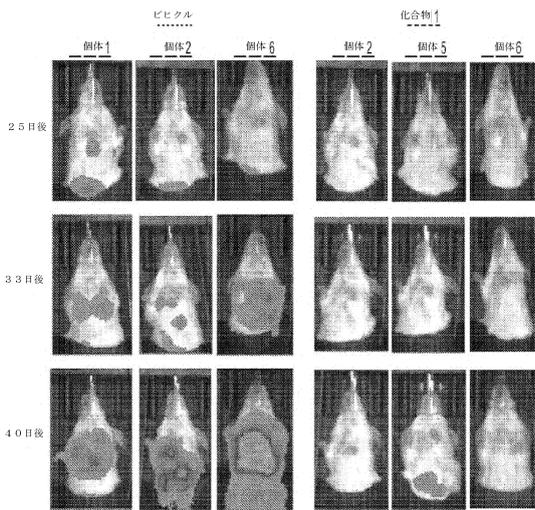


【 8 1 B】



10

【 8 2】



20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00  
 A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02  
 C 0 7 H 21/04 (2006.01) C 0 7 H 21/04

Z

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/462,679

(32)優先日 平成29年2月23日(2017.2.23)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/470,746

(32)優先日 平成29年3月13日(2017.3.13)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/444,141

(32)優先日 平成29年1月9日(2017.1.9)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/403,530

(32)優先日 平成28年10月3日(2016.10.3)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/508,846

(32)優先日 平成29年5月19日(2017.5.19)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/359,039

(32)優先日 平成28年7月6日(2016.7.6)

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

1 5 4 5、シュルーズベリー、フェザント・ヒル・ドライブ・1 2

(72)発明者 パドマナブハン, シータラマイヤー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 4 2 0、レキシントン、フォトラー・アベニュー・6 7

(72)発明者 メヘル, ギータ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 7 5 7、ミルフォード、キャピタル・ロード・4・ナンバー・1

(72)発明者 ジョウ, シュヨンホワ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 5 4 5、シュルーズベリー、ストーニー・ヒル・ロード・2 1

(72)発明者 チャラ, スリーロッパ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 5 4 5、シュルーズベリー、アーバー・ドライブ・3 1 3 2

(72)発明者 ギミ, レイオマンド・エイチ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 1 8 2 4、チェルムズフォード、ストーンゲイト・ロード・4 1

(72)発明者 クリアリー, ディロン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ・0 2 3 4 6、ミドルバラ、スブルース・ストリート・9 9

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 5 / 1 8 5 5 6 5 ( W O , A 1 )

国際公開第2014/189805 (WO, A1)

特表2016-503029 (JP, A)

国際公開第2016/096174 (WO, A1)

特表2007-529531 (JP, A)

米国特許出願公開第2012/0178710 (US, A1)

中国特許出願公開第102199183 (CN, A)

MICURA, R., Cyclic oligoribonucleotides (RNA) by solid-phase synthesis, Chemistry - A European Journal, 1999年, Vol.5, No.7, pp.2077-2082

HSU, C.Y. et al, RNA polymerase: linear competitive inhibition by bis-(3' 5')-cyclic dinucleotides, cyclic NpNp, Nucleic Acids Research, 1982年, Vol.10, No.18, pp.5637-5647

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C07H 21/02

A61K 31/7084

A61K 39/39

A61P 43/00

A61P 37/04

A61P 35/00

A61P 35/02

C07H 21/04

CAplus / REGISTRY (STN)