(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-507981
(P2025-507981A)
(43)公表日　令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/4738(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4738	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｋ	*31/519 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全84頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-552656(P2024-552656)
(86)(22)出願日　令和5年3月4日(2023.3.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月3日(2024.9.3)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/052028
(87)国際公開番号　WO2023/166492
(87)国際公開日　令和5年9月7日(2023.9.7)
(31)優先権主張番号　63/316,740
(32)優先日　令和4年3月4日(2022.3.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524328673
アンティド セラピューティクス インターナショナル ソシエテ ア レスポンサビリテ リミティー
スイス国，４０５１ バーゼル，ラトリエ，ペータースガッセ ３８
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　トリプトファンジオキシゲナーゼ（ｉｄｏ１及びｔｄｏ）の二重阻害剤と療法におけるそれらの使用

(57)【要約】
本発明は、概して、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼＩ（ＩＤＯＩ）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤を単独で、又は他の薬剤と組み合わせて使用すること、ならびにこれを含む医薬組成物を難治性癌の治療又は予防、及び難治性がんの治療又は予防用医薬品の製造に使用することに関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
対象において難治性がんを治療する方法又は難治性がんの発症を予防する方法であって、治療有効量のインドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤をそれを必要とする対象に投与することを含む方法。
【請求項２】
難治性がんの治療又は難治性がんの発症予防のための医薬の製造における、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の使用。
【請求項３】
難治性がんの治療又は難治性がんの発症予防に使用するための、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤。
【請求項４】
難治性がん細胞を治療する方法又は難治性がん細胞の発生を予防する方法であって、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を前記がん細胞に投与することを含む方法。
【請求項５】
難治性がん細胞の治療又は難治性がん細胞の発生予防のための医薬の製造における、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の使用。
【請求項６】
難治性がん細胞の治療又は難治性がん細胞の発生予防に使用するための、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤。
【請求項７】
難治性がん細胞がインビトロ又はインビボである、請求項４～６のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８】
難治性がん又はがん細胞が、抗がん剤及び／又はがん療法に対して難治性である、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項９】
難治性がん又はがん細胞が、１つ以上の抗がん剤を投与する工程を含むがん療法に対して難治性である、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１０】
対象又は難治性がん細胞が、以前に抗がん剤又はがん療法を投与されており、難治性がん又はがん細胞が抗がん剤又はがん療法に対して難治性である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１１】
抗がん剤が、化学療法剤又は放射線療法剤から選択される、請求項８～１０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１２】
抗がん剤が白金ベースの化学療法剤である、請求項１１に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１３】
白金ベースの化学療法剤が、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及びサトラプラチンから選択される、請求項１２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１４】
白金ベースの化学療法剤が、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンである、請求項１２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１５】
白金ベースの化学療法剤がシスプラチン又はオキサリプラチンである、請求項１２に記

載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１６】
難治性がん又はがん細胞が放射線療法に難治性である、請求項１～８又は１０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１７】
抗がん剤及び／又はがん治療ががん細胞内のＲＯＳ蓄積を誘導する、請求項８～１６のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１８】
難治性がん又は難治性がん細胞が、がん細胞内の前記ＲＯＳ蓄積に対して耐性である、請求項１７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項１９】
難治性がん又は難治性がん細胞が、大腸がん、乳がん、黒色腫、生殖器がん、呼吸器がん、脳がん、消化器がん、尿路がん、眼がん、肝臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、甲状腺がん、副甲状腺がん及び／又はそれらの遠隔転移である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２０】
難治性がん又は難治性がん細胞が、リンパ腫、肉腫又は白血病である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２１】
難治性がん又は難治性がん細胞が、浸潤性乳管癌腫、浸潤性小葉癌腫、インサイチュ乳管癌腫、及びインサイチュ小葉癌腫から選択さえる難治性乳がん；小細胞肺がん及び非小細胞肺癌腫、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫から選択される呼吸器系の難治性がん；膠芽腫、脳幹及び低眼圧神経膠腫、小脳及び大脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神経外胚葉腫瘍及び松果体腫瘍から選択される難治性脳がん；前立腺がん及び精巣がんから選択される男性生殖器官の難治性腫瘍；子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん、卵巣腺がん、膣がん、外陰がん及び子宮肉腫から選択される女性生殖器官の難治性腫瘍；肛門がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、膵臓がん、直腸がん、小腸がん及び唾液腺がんから選択される消化管の難治性腫瘍；膀胱がん、陰茎がん、腎臓がん、腎盂がん、尿管がん及び尿道がんから選択される尿路の難治性腫瘍；眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫から選択される難治性眼がん；肝細胞がん（線維性ラメラ変種を含む肝細胞がん、又は含まない肝細胞がん）、胆管がん（肝内胆管がん）、及び混合型肝細胞胆管がんから選択される難治性肝がん；扁平上皮がん、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がん、及び非黒色腫皮膚がんから選択される難治性皮膚がん；喉頭がん／下咽頭がん／上咽頭がん／口腔がん、口唇がん及び口腔がんから選択されるから選択される難治性頭頸部がん；エイズ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキン病、おおび中枢神経系のリンパから選択される腫難治性リンパ腫；軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、及び横紋筋肉腫から選択される難治性肉腫；ならびに急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞性白血病、及び／又はそれらの遠隔転移から選択される難治性白血病からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２２】
難治性がん又は難治性がん細胞が、肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択される、請求項１～２１のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２３】
難治性がんが固形腫瘍である、請求項１～２２のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２４】
抗がん剤が白金ベースの化学療法剤であり、難治性がんが肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択される、請求項８又は９に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項２５】

抗がん剤が、シスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンから選択される、請求項２４に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

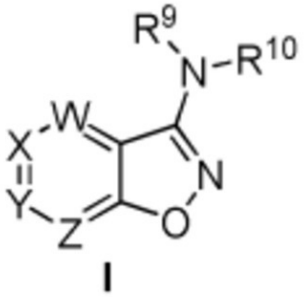
【請求項２６】

抗がん剤がシスプラチン又はオキサリプラチンである、請求項２５に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項２７】

ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、式Ｉ：

【化１】



〔式中、

Ｗは、ＣＲ^{1}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

Ｘは、ＣＲ^{2}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

Ｙは、ＣＲ^{3}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

Ｚは、ＣＲ^{4}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

ここで、Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺのうちの少なくとも１つは、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、各々独立して、以下の基：Ｈ、ハロ、Ｒ、－ＯＨ、－ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ、－ＳＯ$_{2}$ＮＲＲ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＲ、－ＣＨ＝ＣＨＲ、－ＣＨ＝ＣＲＲ、－ＣＲ＝ＣＨＲ、－ＣＲ＝ＣＲＲ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＣＯＮＲＳＯ$_{2}$Ｒ、環状Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ、イミダゾリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルから選択され；

あるいはＲ^{1}とＲ^{2}は一緒になって、又はＲ^{2}とＲ^{3}は一緒になって、又はＲ^{3}とＲ^{4}は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環はＲから選択される１～４個の置換基で独立して場合により置換され；

各Ｒは、独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）において定義される基：

（ａ）場合により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルケニル基、場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルキニル基、及び場合により置換されたＣ$_{3-7}$環状アルキル基；ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び環状アルキル基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－Ｎ$^{+}$（Ｏ－）Ｒ^{5}Ｒ^{5}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5}、－ＳＨ、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{5}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＣＦ$_{3}$、－

CHF_2、$-CH_2F$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-CN$、$-CO_2H$、$-CO_2R^5$、$-CHO$、$-C(O)R^5$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHR^5$、$-C(O)NR^5R^5$、$-CONHSO_2H$、$-C(O)NHSO_2R^5$、$-C(O)NR^5SO_2R^5$、環状C_3-C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、イミダゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピロリジニル基及びアゼチジニル基の各々は、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}環状アルキル、ハロ、$-OH$、$-OR^7$、$-OC(O)R^7$、$-OC(O)NH_2$、$-OC(O)NHR^7$、$-OC(O)NR^7R^7$、$-OP(O)(OH)_2$、$-OP(O)(OR^7)_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR^7$、$-NR^7R^7$、$-N^+(O^-)R^7R^7$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)R^7$、$-NR^7C(O)R^7$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NR^7R^7$、$-NR^7C(O)NHR^7$、$-SH$、$-SR^7$、$-S(O)H$、$-S(O)R^7$、$-SO_2R^7$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHR^7$、$-SO_2NR^7R^7$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-CN$、$-CO_2H$、$-CO_2R^7$、$-CHO$、$-C(O)R^7$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHR^7$、$-C(O)NR^7R^7$、$-CONHSO_2H$、$-C(O)NHSO_2R^7$、$-C(O)NR^7SO_2R^7$、場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してO、N及びSから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基のうちの１つ以上によって場合により置換され；

ここで、前記アリール基及びヘテロアリール基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、又はC_{3-7}環状アルキル、ハロ、$-OH$、$-OR^8$、$-OC(O)R^8$、$-OC(O)NH_2$、$-OC(O)NHR^8$、$-OC(O)NR^8R^8$、$-OP(O)(OH)_2$、$-OP(O)(OR^8)_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR^8$、$-NR^8R^8$、$-N^+(O)R^8R^8$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)R^8$、$-NR^8C(O)R^8$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NR^8R^8$、$-NR^8C(O)NHR^8$、$-SH$、$-SR^8$、$-S(O)H$、$-S(O)R^8$、$-SO_2R^8$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NHR^8$、$-SO_2NR^8R^8$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-CN$、$-CO_2H$、$-CO_2R^8$、$-CHO$、$-C(O)R^8$、$-C(O)NH_2$、$-C(O)NHR^8$、$-C(O)NR^8R^8$、$-CONHSO_2H$、$-C(O)NHSO_2R^8$、及び$-C(O)NR^8SO_2R^8$から選択され；ここで、各R^5、R^7及びR^8は、独立して、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、及びC_{3-7}環状アルキル基から選択され；ならびに

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してO、N及びSから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、ここで、１つ以上の場合により置換された基は、各々独立して、Rについて上記（ａ）で定義されたものと同じ場合により置換された基から選択される

のいずれかから選択され；

R^9及びR^{10}は、各々独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）で定義される基：

（ａ）H、場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたC_{2-6}アルケニル基、場合により置換されたC_{2-6}アルキニル基、及び場合により置換されたC_{3-7}環状アルキル基であって、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル及び環状アルキルの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、$-OH$、$-OR^{11}$、$-OC(O)R^{11}$、$-OC(O)NH_2$、$-OC(O)NHR^{11}$、$-OC(O)NR^{11}R^{11}$、$-OP(O)(OH)_2$、$-OP(O)(OR^{11})_2$、$-NO_2$、$-NH_2$、$-NHR^{11}$、$-NR^{11}R^{11}$、$-N^+(O)R^{11}R^{11}$、$-NHC(O)H$、$-NHC(O)R^{11}$、$-NR^{11}C(O)R^{11}$、$-NHC(O)NH_2$、$-NHC(O)NR^{11}R^{11}$、$-NR^{11}C(O)NHR^{11}$、$-SH$、$-SR$

^{11}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）R^{11}、－SO_2R^{11}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{11}、－$SO_2NR^{11}R^{11}$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{11}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）R^{11}、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{11}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{11}R^{11}$、－ＣＯＮＨSO_2H、－Ｃ（Ｏ）ＮＨSO_2R^{11}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{11}SO_2R^{11}$、環状C_3－C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、各基の環状C_3－C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルは、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}環状アルキル、ハロ、－ＯＨ、－OR^{13}、－ＯＣ（Ｏ）R^{13}、－ＯＣ（Ｏ）NH_2、－ＯＣ（Ｏ）NHR^{13}、－ＯＣ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（OR^{13}）$_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{13}、－$NR^{13}R^{13}$、－N^+（Ｏ）$R^{13}R^{13}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）R^{13}、－NR^{13}Ｃ（Ｏ）R^{13}、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－NR^{13}Ｃ（Ｏ）NHR^{13}、－ＳＨ、－SR^{13}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）R^{13}、－SO_2R^{13}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{13}、－$SO_2NR^{13}R^{13}$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{13}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）R^{13}、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{13}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－ＣＯＮＨSO_2H、－Ｃ（Ｏ）ＮＨSO_2R^{13}、及び－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}SO_2R^{13}$のうちの１つ以上によって場合により置換され；各R^{11}及びR^{13}は、独立して、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基及びC_{3-7}環状アルキル基から選択され；ならびに

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、前記アリール及びヘテロアリールの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される、のいずれかから選択され；

あるいは

（ｃ）R^9及びR^{10}は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成することができ、環は、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される１～５個の置換基で独立して場合により置換され得る〕

の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体である、請求項１～２６のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項２８】

ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3である、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項２９】

ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＹがCR^3であり、ＺがCR^4である、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項３０】

Ｘ及びＺがともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＹがCR^3である、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項３１】

R^1、R^2、R^3及びR^4が、存在する場合、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、場合により置換されたC_1－C_6アルキル、－Ｏ－Ｒ（Ｒは場合により置換されたC_1－C_6アルキル及び場合により置換されたアリール（例えば、フェニル）、－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリール）、場合により置換されたアリール、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される環系に１つ以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、請求項２７～３０のい

ずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３２】
R^1、R^2、R^3及びR^4が、存在する場合、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項３１に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３３】
R^1、R^2、R^3及びR^4のうちの１つ又は２つが、存在する場合、Ｈであり、ＨでないR^1、R^2、R^3及びR^4の他は、独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項３１に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３４】
R^3が存在し、ハロゲン、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項３１～３３のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３５】
ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり、R^3が、ハロゲン、－Ｏ－Ｒ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項２８に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３６】
ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり、R^1がＨであり、R^2及びR^3の一方又は両方がＨ以外である、請求項２８に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３７】
Ｈ以外であるR^2及びR^3の各々が、独立して、ハロゲン、場合により置換されたC_1－C_6アルキル、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたC_1－C_6アルキル及び場合により置換されたアリールから選択される）、－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）；置換されたフェニルなどの場合により置換されたアリール、及び場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、請求項３６に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３８】
Ｈ以外であるR^2及びR^3の各々が、各々独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項３６に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項３９】
R^1及びR^2が一緒になるか、又はR^2及びR^3が一緒になるか、又はR^3及びR^4が一緒になって、Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換され、環の一部でないR^1、R^2、R^3及びR^4のものは、独立して、Ｈ、ハロ、場合により置換されたC_1－C_6アルキル、Ｏ－Ｒ（Ｒは場合により置換されたC_1－C_6アルキルである）、場合により置換されたアリール、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子を有する、場合により置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項４０】
R^9及びR^{10}が、独立して、Ｈ、場合により置換されたC_{1-6}アルキル、場合により置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子を有する、場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、請求項２７～３９のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４１】
R^9及びR^{10}がともにＨである、請求項２７～４０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４２】
ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがCR^1であり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり、R^9及びR^{10}はともにＨである、請求項２８に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４３】
R^1、R^2及びR^3が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項４２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４４】
R^1、R^2、及びR^3のうちの１つ又は２つがＨであり、ＨでないR^1、R^2、及びR^3の他は、独立して、ハロゲン、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項４２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４５】
R^1がＨであり、R^2及びR^3の両方の一方がＨ以外であり、ＨでないR^2及びR^3の各々は、独立して、ハロゲン、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項４２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４６】
R^3が、ハロゲン、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、請求項４２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４７】
R^1がＨであり、R^2及びR^3が、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し、環が、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、請求項４２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４８】
ＷがCR^1であり、R^1がＨ、ハロ、$-CHF_2$、$-CF_3$又はメチルから選択され；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり；ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3であり、ＺがCR^4であり；又はＸ及びＺがともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3である、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項４９】
ＷがCR^1であり、R^1がＨ、ハロ、$-CHF_2$、$-CF_3$又はメチルから選択され；

R^9及びR^{10}が各々Hであり；ZがN又はN－オキシド、例えばNであり、XがCR^2であり、YがCR^3であり；XがN又はN－オキシド、例えばNであり、YがCR^3であり、ZはCR^4であり；又はX及びZはともにN又はN－オキシド、例えばNであり、YがCR^3である、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５０】

WがCR^1であり、R^1がH、ハロ、－CHF_2、－CF_3又はメチルから選択され；R^9及びR^{10}が各々Hであり；ZがN又はN－オキシド、例えばNであり、XがCR^2であり、YがCR^3であり；R^2及びR^3が各々独立してH、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－OCHF_2、－NO_2、C_{1-6}アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－OR（Rは場合により置換されたアリールである）、及び－NHR（Rは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はR^2及びR^3が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Rから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５１】

WがCR^1であり、R^1がH、ハロ、－CHF_2、－CF_3又はメチルから選択される、請求項２７～３０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５２】

WがCR^1であり、R^1がH、F、－CHF_2、－CF_3又はメチルである、請求項２７～３０及び４８～５１のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５３】

WがCR^1であり、R^1がH又はFである、請求項２７～３０及び４８又は５２のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５４】

WがCR^1であり、R^1がH又はメチルである、請求項２７～３０及び４８～５２のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５５】

WがCR^1であり、R^1がHである、請求項２７～３０及び４８～５４のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５６】

R^9及びR^{10}が、独立して、H、場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してO、N及びSから選択される１個以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基から選択される、請求項２７～３０及び５１～５５のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５７】

R^9及びR^{10}が各々Hである、請求項２７～３０及び５１～５６のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５８】

ZがN又はN－オキシド、例えばNであり、XがCR^2であり、YがCR^3である、請求項４８～５７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項５９】

XがN又はN－オキシド、例えばNであり、YがCR^3であり、ZがCR^4である、請求項４８～５７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６０】

X及びZがともにN又はN－オキシド、例えばNであり、YがCR^3である、請求項４８～５７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６１】

R^2及びR^3が各々独立してH、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－O

ＣＨＦ$_2$、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はＲ^{2}及びＲ^{3}が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、請求項２７～３０及び５１～５８のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６２】

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々独立してＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はＲ^{2}及びＲ^{3}が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、請求項２７～３０、５０～５８、及び６１のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６３】

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々独立してＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はＲ^{2}及びＲ^{3}が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得る、請求項２７～３０、５０～５８、６１及び６２のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６４】

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＮＯ$_2$、及びメチルから選択される、請求項２７～３０、５０～５８及び６１～６３のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６５】

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、及び－ＮＯ$_2$から選択される、請求項２７～３０、５０～５８、及び６１～６４のいずれか１項に記載の方法、使用、又は二重阻害剤。

【請求項６６】

Ｒ^{2}及びＲ^{3}の一方がＨであり、他方がＨ以外の基である、請求項２７～３０、５０～５７、及び６０～６５のいずれか１項に記載の方法、使用、又は二重阻害剤。

【請求項６７】

ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ又はＦであり；Ｒ^{9}及びＲ^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＮＯ$_2$、及びメチルから選択される、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６８】

ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨであり；Ｒ^{9}及びＲ^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－ＣＦ$_3$、及び－ＮＯ$_2$から選択される、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項６９】

ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}であり、ＺがＣＲ^{4}であり；Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、各々独立して、請求項６１～６８のいずれか１項に記載のＲ^{2}及びＲ^{3}について列挙された置換基の群から選択される、請求項２７、４８、４９、５１～５７及び５９に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項７０】
Ｘ及びＺがともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{3}が、請求項６１～６８のいずれか１項においてＲ^{2}及びＲ^{3}について列挙された置換基の群から選択される、請求項２７に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項７１】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、
５－ブロモ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２）
５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３）
４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４）
４，５，６－トリメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５）
５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（９）
５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（１０）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（１２）
５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１４）
６－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１５）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
イソキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－３－アミン（１７）
Ｎ^{6}，Ｎ^{6}－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（１８）
Ｎ^{4}，Ｎ^{4}－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，４－ジアミン（１９）
５－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２２）
５－（２－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２３）
５－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２４）
５－（ピリジン－３－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２６）
５－（ピリジン－４－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２７）
２－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェノール（２８）
４－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェノール（２９）
５－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３０）
５－（３－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３１）
５－（２，４－ジフルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３２）
５－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３３）

５－（２，４－ジクロロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３４）
５－（２，３，４－トリクロロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３５）
５－（４－（トリフルオロメチルフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３６）
５－（３－アミノフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３７）
３－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸メチル（３８）
５－（６－フルオロピリジン－３－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３９）
５－（２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４０）
６－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４１）
６－クロロ－４－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４２）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（４３）
５－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４４）
５，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４５）
６－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４６）
６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４７）
６－イソプロピルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４８）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
３－アミノ－６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５０）
４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５１）
５－（ジフルオロメトキシ）－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５２）
３－アミノ－６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５３）
３－アミノ－６－（ジフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５４）
５－フルオロ－６－モルホリノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５５）
６－（フラン－２－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５８）
６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［ｂ］イソキサゾロ［４，５－ｅ］ピリジン－３－アミン（６０）
６，６－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（６１）
７，８－ジヒドロ－５Ｈ－イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピラノ［３，４－ｅ］ピリジン－３－アミン（６２）
６－（メチルチオ）イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（６３）
６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（６４）
６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）
６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６８）
５－（３－メトキシプロパ－１－ｙｎ－１－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジ

ン－３－アミン（６９）
６－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７１）
６－（２，４－ジフルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７３）
６－（２－チエニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７４）
６－（メチルチオ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７９）
６－（メチルスルホニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８０）
３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（８２）
６－フェノキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８３）
６－（２－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８４）
６－（３－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８５）
６－（４－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８６）
６－（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８７）
６－（３－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８８）
６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８９）
６－（２－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９０）
６－（３－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９１）
６－（４－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９２）
６－（３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９３）
N^6－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９４）
N^6－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９５）及び
N^6－（４－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９６）、
ならびにその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項７２】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、
６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）
５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３）
４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４）
４，５，６－トリメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５）

６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７）
５－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２４）
５－ブロモ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（９）
５－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３０）
５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（１０）
イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（１２）
５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１４）
６－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１５）
６－（２－チエニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７４）
６－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４１）
６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４７）
６－クロロ－４－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４２）
５，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４５）
５－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４４）
６－（２－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８４）
６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８９）
N^6－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９５）、
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択され、ここで、化合物はＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項７３】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、
６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）、
及びその薬学的に許容される塩から選択される、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項７４】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項７５】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩であり、抗がん剤が白金ベースの化学療法剤である、請求項８又は９に記載の方法、使用又は二重阻害剤。

【請求項７６】
抗がん剤が、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及びサトラプラチンから選択される、請

求項７５に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項７７】
抗がん剤が、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンから選択される、請求項７６に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項７８】
難治性がんが、肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択される、請求項７５～７７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項７９】
難治性がんが固形腫瘍である、請求項７５～７８のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８０】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、ＩＤＯ１阻害について細胞ベースアッセイによって決定した場合、１００μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；ＴＤＯ阻害について細胞ベースアッセイによって決定した場合、１００μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する、請求項１～７９のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８１】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化又は提供される、請求項１～８０のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８２】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、経口投与のために、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化又は提供される、請求項８１に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８３】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が経口投与される、請求項１～８３のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８４】
対象又は細胞に、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を、がん又はがん細胞が難治性になるのを予防すべき抗がん剤及び／又はがん療法と組み合わせて投与することを含む、難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防するための、請求項１～８３のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８５】
対象が、抗がん剤及び／又は療法に対して難治性になる危険性のあるがんを有するか、あるいはがん細胞が、抗がん剤及び／又は療法に対して難治性になる危険性のあるがん細胞である、請求項８４に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８６】
抗がん剤及び／又は療法に対して難治性になる危険性のあるがん又はがん細胞を治療することをさらに含む、請求項８５に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８７】
抗がん剤及び／又はがん療法と、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が、同時に、順次に、又は別々に投与され、場合により、単一の製剤として又は別々の製剤として投与される、請求項８４～８６のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８８】
抗がん剤及び／又はがん療法が、請求項１２～１７のいずれか１項に記載の抗がん剤及び／又はがん療法から選択される、請求項８５～８７のいずれか１項に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項８９】
抗がん剤、免疫調節剤、例えば、抗がんワクチン、免疫チェックポイントタンパク質の調節因子、養子Ｔ細胞免疫療法（例えば、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲＴ細胞））、及び放射線療法からなる群から選択される１つ以上の追加の薬剤を投与する工程をさらに

含み、追加の薬剤がＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の投与前、投与中、又は投与後のいずれかに投与される、請求項１～８８のいずれか１項に記載の方法、使用、又は二重阻害剤。
【請求項９０】
１つ以上の追加の薬剤がＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と同時又は逐次的に投与される、請求項８９に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項９１】
１つ以上の追加の薬剤が、請求項１２～１７のいずれか１項に記載の抗がん剤から選択される抗がん剤である、請求項８９又は９０に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項９２】
１つ以上の追加の薬剤が、ＣＴＬＡ４阻害剤、抗ＰＤ－１抗体又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体から選択される免疫調節剤である、請求項８９又は９０に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項９３】
１つ以上の追加の薬剤が、イピリムマブ、セミピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ及びデュルバルマブから選択される、請求項９２に記載の方法、使用又は二重阻害剤。
【請求項９４】
請求項１～９３のいずれか１項に記載のインドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤；及び場合により１つ以上の追加の治療剤；及び請求項１～９３のいずれか１項に記載の方法において二重阻害剤を使用するための説明書を含むキット。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願第６３／３１６，７４０号から優先権を得ている。
【０００２】
技術分野
本発明は、概して、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤の単独又は他の薬剤との併用、及び難治性がんの治療又は予防における使用、ならびに難治性がんの治療又は予防のための医薬の製造における、それを含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
必須アミノ酸トリプトファンは、主にインドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１（ＩＤＯ１）とトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）という２つの密接に関連した酵素によって分解される。両酵素は、キヌレニン経路において、トリプトファンからＮ－ホルミルキヌレニンへの律速変換と、それに続くキヌレニンへの分解を触媒する。
【０００４】
インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１（ＩＤＯ１）は、全身に自然発現するレベルは低いが、免疫系を抑制するために広範ながんで発現している（Uyttenhove et al., J. Nat. Med. 2003, 9, 1269）。臨床腫瘍におけるＩＤＯ１の高発現は、肺がん、結腸直腸がん、乳がん、黒色腫、婦人科がんを含む広範ながんにおいて、患者の予後不良と相関することが示されている。マウスメラノーマ細胞株でＩＤＯ１遺伝子をサイレンシングすると、マウスに移植した際の腫瘍形成能が低下した（Zheng et al., J. Immunol. 2006, 177, 5639）。これは、ＩＤＯ１阻害ががん介入の方法であることを裏付

けている。多くのグループが、がん患者の腫瘍免疫を回復させるアプローチとして、ＩＤＯ１の低分子阻害剤の開発を進めている。

【０００５】

ＩＤＯ１とは異なり、トリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）は、主に肝臓で高レベルの天然発現がある。しかし、ＩＤＯ１と同様に、腫瘍中のレベルが上昇することも示されており、抗がん剤のさらなるターゲットとなる可能性がある（Pilotte et al PNAS 2012, 109, 2497）。

【０００６】

放射線療法、化学療法、免疫療法などの一般的ながん治療は、耐性ができるためにその効果が限定的であることが多く、予後が極めて悪いがんが数多く残っている。このような難治性がんを治療し、その発症を予防する方法が常に求められている。

【０００７】

本発明の目的は、この必要性をある程度満たすこと、及び／又は、少なくとも公衆に有用な選択肢を提供することである。

【０００８】

本発明の他の目的は、例示のみを目的とした以下の説明から明らかになるであろう。

【０００９】

本明細書において、特許明細書、他の外部文書、又は他の情報源を参照した場合、これは一般的に、本発明の特徴を論じるための文脈を提供することを目的としている。特に断りのない限り、このような外部文書への言及は、いかなる法域においても、このような文書や情報源が先行技術であること、あるいは当該技術分野における一般的な知識の一部を形成していることを認めるものとして解釈されるものではない。

【発明の概要】

【００１０】

第１の特定の態様において、本発明は広義には、対象において難治性がんを治療する、又は難治性がんの発生を予防する方法であって、その方法は、インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤の治療有効量をそれを必要とする対象に投与することを含む。

【００１１】

第２の特定の態様において、本発明は広義には、難治性がんを治療する、又は対象における難治性がんの発症を予防するための医薬の製造における、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤の使用からなる。

【００１２】

第３の特定の態様において、本発明は広義には、難治性がんの治療又は対象における難治性がんの発症予防に使用するための、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤からなる。

【００１３】

第４の特定の態様において、本発明は広義には、難治性がん細胞を治療する、又は難治性がん細胞の発生を予防する方法であって、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤を前記がん細胞に投与することを含む方法からなる。

【００１４】

第５の特定の態様において、本発明は広義には、難治性がん細胞を治療する、又は難治性がん細胞の発生を予防するための医薬の製造における、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤の使用からなる。

【００１５】

第６の特定の態様において、本発明は広義には、難治性がん細胞の治療又は難治性がん細胞の発生予防に使用するための、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤を含む二重阻害剤に関する。

【００１６】

第７の特定の態様において、本発明は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤；ならびに任意に１つ以上の追加の治療薬；及び第１又は第４の態様の方法において二重阻害剤を使用

するための説明書を含むキットを提供する。

【００１７】

以下の実施形態及び嗜好は、単独で又は任意の２つ以上の組み合わせで、上記のいずれかの態様に関連し得る。

【００１８】

様々な実施形態において、方法、使用又は二重阻害剤は、それを必要とする対象において難治性がんを治療するためのものである。様々な実施形態において、方法、使用又は二重阻害剤は、それを必要とする対象における難治性がんの発症を予防するためのものである。

【００１９】

様々な実施形態において、方法、使用又は二重阻害剤は、難治性がん細胞を治療するためのものである。様々な実施形態において、方法、使用又は二重阻害剤は、難治性がん細胞の発生を予防するためのものである。

【００２０】

様々な実施形態において、難治性がん細胞はインビトロ又はインビボである。

【００２１】

様々な実施形態において、難治性がん又はがん細胞は抗がん剤に対して難治性である。

【００２２】

様々な実施形態において、難治性がん又はがん細胞はがん治療に対して難治性である。例えば、様々な実施形態において、がん療法は、１つ以上の抗がん剤及び／又は放射線治療を投与する段階を含む。

【００２３】

様々な実施形態において、対象又は難治性がん細胞は以前に抗がん剤を投与されており、難治性がん又はがん細胞は前記抗がん剤に対して難治性である。

【００２４】

様々な実施形態において、難治性がん又はがん細胞はがん治療に対して難治性である。様々な実施形態において、対象又は難治性がん細胞は以前にがん療法を投与されており、難治性がん又はがん細胞は前記がん療法に対して難治性である。様々な実施形態において、がん治療は、１つ以上の抗がん剤を投与する段階を含む。様々な実施形態において、がん治療は放射線治療である。

【００２５】

様々な実施形態において、抗がん剤は化学療法剤又は放射線治療剤から選択される。

【００２６】

様々な実施形態において、化学療法剤は白金ベースの化学療法剤である。種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及びサトラプラチンから選択される。様々な実施形態において、白金ベースの化学療法剤はシスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンである。様々な実施形態において、白金ベースの化学療法剤はシスプラチン又はオキサリプラチンである。

【００２７】

様々な実施形態において、抗がん剤はがん細胞内にＲＯＳ蓄積を誘導する。

【００２８】

様々な実施形態において、抗がん剤はがん細胞内にＲＯＳ蓄積を誘導し、難治性がん又は難治性がん細胞はがん細胞内の前記ＲＯＳ蓄積に抵抗性である。例えば、様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞はＲＯＳ誘導性細胞死に対して抵抗性である。例えば、様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞は、がん細胞におけるＲＯＳ依存性プログラム細胞死（ＰＣＤ）に対して耐性である。

【００２９】

様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞は、大腸がん、乳がん、黒色腫、生殖器がん、呼吸器がん、脳がん、消化器がん、尿路がん、眼がん、肝臓がん、皮膚

がん、頭頸部がん、甲状腺がん、副甲状腺がん及び／又はそれらの遠隔転移である。

【００３０】

様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞はリンパ腫、肉腫又は白血病である。

【００３１】

様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞は、浸潤性乳管がん、浸潤性小葉がん、インサイチュでの乳管がん及びインサイチュ鵜での小葉がんから選択される難治性乳がん；小細胞肺がん及び非小細胞肺がん、気管支腺腫及び胸膜肺芽腫から選択される呼吸器系の難治性がんからなる群から選択される。様々な実施形態において、難治性がんは、膠芽腫、脳幹及び低眼圧神経膠腫、小脳及び大脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神経外胚葉腫瘍及び松果体腫瘍から選択される難治性脳がん；前立腺がん及び精巣がんから選択される男性生殖器官の難治性腫瘍；子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん、卵巣腺がん、膣がん、外陰がん及び子宮肉腫から選択される女性生殖器官の難治性腫瘍；肛門がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、膵臓がん、直腸がん、小腸がん及び唾液腺がんから選択される消化管の難治性腫瘍；膀胱がん、陰茎がん、腎臓がん、腎盂がん、尿管がん及び尿道がんから選択される尿路の難治性腫瘍；眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫から選択される難治性眼がん；肝細胞がん（線維性ラメラ変種を含む肝細胞がん、又は含まない肝細胞がん）、胆管がん（肝内胆管がん）、及び混合型肝細胞胆管がんから選択される難治性肝がん；扁平上皮がん、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がん、及び非黒色腫皮膚がんから選択される難治性皮膚がん；喉頭がん／下咽頭がん／上咽頭がん／口腔がん、口唇がん及び口腔がんから選択されるから選択される難治性頭頸部がん；エイズ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキン病、および中枢神経系のリンパから選択される腫難治性リンパ腫；軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、及び横紋筋肉腫から選択される難治性肉腫；ならびに急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、毛様細胞性白血病、及び／又はそれらの遠隔転移から選択される難治性白血病である。

【００３２】

様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞は、肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択される。

【００３３】

様々な実施形態において、抗がん剤は白金ベースの化学療法剤であり、難治性がんは肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択される。例えば、様々な実施形態において、抗がん剤はシスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンから選択される。

【００３４】

難治性がんは、固形腫瘍であっても液性腫瘍であってもよい。様々な実施形態において、難治性がんは固形腫瘍である。

【００３５】

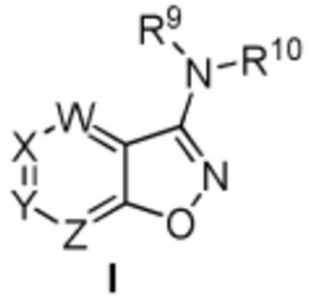
種々の実施形態において、本明細書に記載されるような方法又は使用（本明細書に記載されるような医薬の製造における任意の使用、及び本明細書に記載されるような使用のためのＩＤＯ１及びＴＤＯの任意の阻害剤を含む）のいずれかにおいて使用され得るＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、以下の番号の段落（１）～（４９）に記載される。

【００３６】

（１）式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩。該化合物がＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤である。

【００３７】

【化１】



I

【００３８】

式中、ＷはＣＲ^{1}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

ＸはＣＲ^{2}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

ＹはＣＲ^{3}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

ＺはＣＲ^{4}、Ｎ又はＮ－オキシドであり；

Ｗ、Ｘ、Ｙ及びＺの少なくとも１つはＮ又はＮ－オキシドである；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、各々独立して、以下の基：Ｈ、ハロ、Ｒ、－ＯＨ、－ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ、－ＳＯ$_{2}$ＮＲＲ、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＲ、－ＣＨ＝ＣＨＲ、－ＣＨ＝ＣＲＲ、－ＣＲ＝ＣＨＲ、－ＣＲ＝ＣＲＲ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ、－ＣＯＮＲＳＯ$_{2}$Ｒ、環状Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ、イミダゾリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルから選択され；

あるいはＲ^{1}とＲ^{2}は一緒になって、又はＲ^{2}とＲ^{3}は一緒になって、又はＲ^{3}とＲ^{4}は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環はＲから選択される１～４個の置換基で独立して場合により置換される。

【００３９】

各Ｒは、独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）において定義される基：

（ａ）場合により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルケニル基、場合により置換されたＣ$_{2-6}$アルキニル基、及び場合により置換されたＣ$_{3-7}$環状アルキル基であって、ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び環状アルキル基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－ＯＨ、－ＯＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{5}、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{5}）$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－Ｎ$^{+}$（Ｏ－）Ｒ^{5}Ｒ^{5}、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＮＲ^{5}Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5}、－ＳＨ、－ＳＲ^{5}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{5}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{5}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨ$_{2}$Ｆ，－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＣＮ、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}Ｒ^{5}、－ＣＯＮＨＳＯ$_{2}$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{5}、環状Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{7}$アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、イミダゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピ

ペリジニル基、アゼパニル基、ピロリジニル基及びアゼチジニル基の各々は、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}環状アルキル、ハロ、－ＯＨ、－OR^7、－$OC(O)R^7$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^7$、－$OC(O)NR^7R^7$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^7)_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^7、－NR^7R^7、－$N^+(O-)R^7R^7$、－$NHC(O)H$、－$NHC(O)R^7$、－$NR^7C(O)R^7$、－$NHC(O)NH_2$、－$NHC(O)NR^7R^7$、－$NR^7C(O)NHR^7$、－ＳＨ、－SR^7、－$S(O)H$、－$S(O)R^7$、－SO_2R^7、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^7，－$SO_2NR^7R^7$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F，－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^7、－ＣＨＯ、－$C(O)R^7$、－$C(O)NH_2$、－$C(O)NHR^7$、－$C(O)NR^7R^7$、－$CONHSO_2H$、－$C(O)NHSO_2R^7$、－$C(O)NR^7SO_2R^7$、場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基のうちの１つ以上によって場合により置換され；ここで、前記アリール基及びヘテロアリール基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、又はC_{3-7}環状アルキル、ハロ、－ＯＨ、－OR^8、－$OC(O)R^8$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^8$、－$OC(O)NR^8R^8$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^8)_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^8、－NR^8R^8、－$N^+(O)R^8R^8$、－$NHC(O)H$、－$NHC(O)R^8$、－$NR^8C(O)R^8$、－$NHC(O)NH_2$、－$NHC(O)NR^8R^8$、－$NR^8C(O)NHR^8$、－ＳＨ、－SR^8、－$S(O)H$、－$S(O)R^8$、－SO_2R^8、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^8，－$SO_2NR^8R^8$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^8、－ＣＨＯ、－$C(O)R^8$、－$C(O)NH_2$、－$C(O)NHR^8$、－$C(O)NR^8R^8$、－$CONHSO_2H$、－$C(O)NHSO_2R^8$、及び－$C(O)NR^8SO_2R^8$から選択され；ここで、各R^5、R^7及びR^8は、独立して、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、及びC_{3-7}環状アルキル基から選択され；ならびに

【００４０】

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、ここで、１つ以上の場合により置換された基は、各々独立して、Ｒについて上記（ａ）で定義されたものと同じ場合により置換された基から選択される、のいずれかから選択される。

【００４１】

R^9及びR^{10}は、各々独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）で定義される基：

（ａ）Ｈ、場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたC_{2-6}アルケニル基、場合により置換されたC_{2-6}アルキニル基、及び場合により置換されたC_{3-7}環状アルキル基であって、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル及び環状アルキルの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－ＯＨ、－OR^{11}、－$OC(O)R^{11}$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^{11}$、－$OC(O)NR^{11}R^{11}$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^{11})_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{11}、－$NR^{11}R^{11}$、－$N^+(O)R^{11}R^{11}$、－$NHC(O)H$、－$NHC(O)R^{11}$、－$NR^{11}C(O)R^{11}$、－$NHC(O)NH_2$、－$NHC(O)NR^{11}R^{11}$、－$NR^{11}C(O)NHR^{11}$、－ＳＨ、－SR^{11}、－$S(O)H$、－$S(O)R^{11}$、－SO_2R^{11}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{11}、－$SO_2NR^{11}R^{11}$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F，－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{11}、－ＣＨＯ、－$C(O)R^{11}$、－$C(O)NH_2$、－$C(O)NHR^{11}$、－$C(O)NR^{11}R^{11}$、－$CONHSO_2H$、－$C(O)NHSO_2R^{11}$、－$C(O)NR^{11}SO_2R^{11}$、環状C_3－C_7アルキルア

ミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、各基の環状C_3－C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルは、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}環状アルキル、ハロ、－ＯＨ、－OR^{13}、－ＯＣ（Ｏ）R^{13}、－ＯＣ（Ｏ）NH_2、－ＯＣ（Ｏ）NHR^{13}、－ＯＣ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（OR^{13}）$_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{13}、－$NR^{13}R^{13}$、－N^+（Ｏ）$R^{13}R^{13}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）R^{13}、－NR^{13}Ｃ（Ｏ）R^{13}、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－NR^{13}Ｃ（Ｏ）NHR^{13}、－ＳＨ、－SR^{13}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）R^{13}、－SO_2R^{13}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{13}，－$SO_2NR^{13}R^{13}$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F、－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{13}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）R^{13}、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{13}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2R^{13}$、及び－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}SO_2R^{13}$のうちの１つ以上によって場合により置換され；ここで、各R^{11}及びR^{13}は、独立して、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基及びC_{3-7}環状アルキル基から選択され；ならびに

【００４２】

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、前記アリール及びヘテロアリールの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される、のいずれかから選択され；

あるいは

（ｃ）R^9及びR^{10}は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成することができ、環は、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される１～５個の置換基で独立して場合により置換され得る。

【００４３】

（２）式Ｉの化合物又はその薬学的に許容される塩であって、式中、Ｗ、Ｘ、Ｙ、及びＺは全て、上記（１）で定義したとおりであり、

ここで、R^1、R^2、R^3及びR^4は、各々独立して、以下の基から選択される：Ｈ、ハロ、Ｒ、－ＯＨ、－ＯＲ、－ＯＣ（Ｏ）Ｈ、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、－ＯＣ（Ｏ）NH_2、－ＯＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲ，－ＯＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、－NO_2、－NH_2、－ＮＨＲ、－ＮＲＲ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＲＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＳＨ、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－SO_2R、－SO_2NH_2、－SO_2NHR、－SO_2NRR、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、－ＣＮ、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡ＣＲ、－ＣＨ＝ＣＨＲ、－ＣＨ＝ＣＲＲ、－ＣＲ＝ＣＨＲ、－ＣＲ＝ＣＲＲ、－CO_2H、－CO_2R、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ，－ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｒ、－ＣＯＮＲＳＯ$_2$Ｒ、環状C_3－C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、C_1－C_6アルキルピペラジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルであり；

あるいはR^1とR^2は一緒になって、又はR^2とR^3は一緒になって、又はR^3とR^4は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環はＲから選択される１～４個の置換基で独立して場合により置換される。

【００４４】

各Ｒは独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）で定義される基から選択される：

（ａ）場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたC_{2-6}アル

ケニル基、場合により置換されたC2-6アルキニル基、及び場合により置換されたC3-7環状アルキル基；ここで、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基及び環状アルキル基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－OH、－OR5、－OC（O）R5、－OC（O）NH2、－OC（O）NHR5、－OC（O）NR5R5、－OP（O）（OH）2、－OP（O）（OR5）2、－NO2、－NH2、－NHR5、－NR5R5、－N+（O－）R5R5、－NHC（O）H、－NHC（O）R5、－NR5C（O）R5、－NHC（O）NH2、－NHC（O）NR5R5、－NR5C（O）NHR5、－SH、－SR5、－S（O）H、－S（O）R5、－SO2R5、－SO2NH2、－SO2NHR5、－SO2NR5R5、－CF3、－OCF3、－OCHF2、－CN、－CO2H、－CO2R5、－CHO、－C（O）R5、－C（O）NH2、－C（O）NHR5、－C（O）NR5R5、－CONHSO2H、－C（O）NHSO2R5、－C（O）NR5SO2R5、環状C3－C7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、イミダゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピロリジニル基及びアゼチジニル基の各々は、以下の基：イミダゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピロリジニル基及びアゼチジニル基の各々は、以下の基：C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、C3-7環状アルキル、ハロ、－OH、－OR7、－OC（O）R7、－OC（O）NH2、－OC（O）NHR7、－OC（O）NR7R7、－OP（O）（OH）2、－OP（O）（OR7）2、－NO2、－NH2、－NHR7、－NR7R7、－N+（O－）R7R7、－NHC（O）H、－NHC（O）R7、－NR7C（O）R7、－NHC（O）NH2、－NHC（O）NR7R7、－NR7C（O）NHR7、－SH、－SR7、－S（O）H、－S（O）R7、－SO2R7、－SO2NH2、－SO2NHR7である、－SO2NR7R7、－CF3、－OCF3、－OCHF2、－CN、－CO2H、－CO2R7、－CHO、－C（O）R7、－C（O）NH2、－C（O）NHR7、－C（O）NR7R7、－CONHSO2H、－C（O）NHSO2R7、－C（O）NR7SO2R7、場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してO、N及びSから選択される１つ以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基のうちの１つ以上によって場合により置換され；ここで、前記アリール基及びヘテロアリール基の各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：C1-6アルキル、C2-6アルケニル、C2-6アルキニル、又はC3-7環状アルキル、ハロ、－OH、－OR8、－OC（O）R8、－OC（O）NH2、－OC（O）NHR8、－OC（O）NR8R8、－OP（O）（OH）2、－OP（O）（OR8）2、－NO2、－NH2、－NHR8、－NR8R8、－N+（O）R8R8、－NHC（O）H、－NHC（O）R8、－NR8C（O）R8、－NHC（O）NH2、－NHC（O）NR8R8、－NR8C（O）NHR8、－SH、－SR8、－S（O）H、－S（O）R8、－SO2R8、－SO2NH2、－SO2NHR8，－SO2NR8R8、－CF3、－OCF3、－OCHF2、－CN、－CO2H、－CO2R8、－CHO、－C（O）R8、－C（O）NH2、－C（O）NHR8、－C（O）NR8R8、－CONHSO2H、－C（O）NHSO2R8、及び－C（O）NR8SO2R8から選択され；ここで、各R5、R7及びR8は、独立して、C1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、C2-6アルキニル基、及びC3-7環状アルキル基から選択され；ならびに

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してO、N及びSから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、ここで、各アリール及びヘテロアリールに対する１つ以上の場合により置換された置換基は、各々独立して、Rについて上記（ａ）で定義されたものと同じ場合により置換された置換基から選択される。

【００４５】

R^9及びR^{10}は、各々独立して、以下の段落（ａ）及び（ｂ）で定義される基：

（ａ）Ｈ、場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたC_{2-6}アルケニル基、場合により置換されたC_{2-6}アルキニル基、及び場合により置換されたC_{3-7}環状アルキル基であって、ここで、前記アルキル、アルケニル、アルキニル及び環状アルキルの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－ＯＨ、－OR^{11}、－$OC(O)R^{11}$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^{11}$、－$OC(O)NR^{11}R^{11}$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^{11})_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{11}、－$NR^{11}R^{11}$、－$N^+(O)R^{11}R^{11}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）R^{11}、－$NR^{11}C(O)R^{11}$、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{11}R^{11}$、－$NR^{11}C(O)NHR^{11}$、－ＳＨ、－SR^{11}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）R^{11}、－SO_2R^{11}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{11}、－$SO_2NR^{11}R^{11}$、－CF_3、－OCF_3、－$OCHF_2$、ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{11}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）R^{11}、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{11}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{11}R^{11}$、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$$R^{11}$、－Ｃ（Ｏ）$NR^{11}SO_2R^{11}$、環状$C_3$－$C_7$アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルから選択され；ここで、各基の環状C_3－C_7アルキルアミノ、イミダゾリル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピロリジニル及びアゼチジニルは、以下の基：C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}環状アルキル、ハロ、－ＯＨ、－OR^{13}、－$OC(O)R^{13}$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^{13}$、－$OC(O)NR^{13}R^{13}$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^{13})_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{13}、－$NR^{13}R^{13}$、－$N^+(O)R^{13}R^{13}$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｈ、－ＮＨＣ（Ｏ）R^{13}、－$NR^{13}C(O)R^{13}$、－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2、－ＮＨＣ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－$NR^{13}C(O)NHR^{13}$、－ＳＨ、－SR^{13}、－Ｓ（Ｏ）Ｈ、－Ｓ（Ｏ）R^{13}、－SO_2R^{13}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{13}，－$SO_2NR^{13}R^{13}$、－CF_3、ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＮ、－CO_2H、－CO_2R^{13}、－ＣＨＯ、－Ｃ（Ｏ）R^{13}、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）NHR^{13}、－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}R^{13}$、－ＣＯＮＨＳＯ$_2$Ｈ、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$$R^{13}$、及び－Ｃ（Ｏ）$NR^{13}SO_2R^{13}$のうちの１つ以上によって場合により置換され；各$R^{11}$及び$R^{13}$は、独立して、$C_{1-6}$アルキル基、$C_{2-6}$アルケニル基、$C_{2-6}$アルキニル基及び$C_{3-7}$環状アルキル基から選択され；ならびに

【００４６】

（ｂ）場合により置換されたアリール基、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子をその環系に有する、場合により置換されたヘテロアリール基であって、前記アリール及びヘテロアリールの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される、のいずれかから選択され；あるいは

（ｃ）R^9及びR^{10}は一緒になって、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成することができ、環は、R^9及びR^{10}について上記（ａ）で定義したものと同じ任意の置換基から選択される１～５個の置換基で独立して場合により置換され得る。

【００４７】

（３）段落（１）又は（２）に定義される化合物であって、R^9及びR^{10}が各々独立して以下の基：場合により置換されたC_{1-6}アルキル基、場合により置換されたC_{2-6}アルケニル基、場合により置換されたC_{2-6}アルキニル基、及び場合により置換されたC_{3-7}環状アルキル基から選択される場合、前記アルキル、アルケニル、アルキニル及び環状アルキルの各々に対する１つ以上の任意の置換基は、各々独立して、以下の基：ハロ、－ＯＨ、－OR^{11}、－$OC(O)R^{11}$、－$OC(O)NH_2$、－$OC(O)NHR^{11}$、－$OC(O)NR^{11}R^{11}$、－$OP(O)(OH)_2$、－$OP(O)(OR^{1}$

^{11}）$_2$、－NO_2、－NH_2、－NHR^{11}、－$NR^{11}R^{11}$、－N^+（O）$R^{11}R^{11}$、－NHC（O）H、－NHC（O）R^{11}、－NR^{11}C（O）R^{11}、－NHC（O）NH_2、－NHC（O）$NR^{11}R^{11}$、－NR^{11}C（O）NHR^{11}、－SH、－SR^{11}、－S（O）H、－S（O）R^{11}、－SO_2R^{11}、－SO_2NH_2、－SO_2NHR^{11}、－$SO_2NR^{11}R^{11}$、－CF_3、－CHF_2、－CH_2F，－OCF_3、－$OCHF_2$、－CN、－CO_2H、－CO_2R^{11}、－CHO、－C（O）R^{11}、－C（O）NH_2、－C（O）NHR^{11}、－C（O）$NR^{11}R^{11}$、－$CONHSO_2H$、－C（O）$NHSO_2R^{11}$、及び－C（O）$NR^{11}SO_2R^{11}$から選択され、ここで、各R^{11}は、独立して、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、及びC_{3-7}環状アルキル基から選択される。

【００４８】

（４）ZがN又はN－オキシド、例えばNであり、WがCR^1であり、XがCR^2であり、YがCR^3である、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００４９】

（５）XがN又はN－オキシド、例えばNであり、WがCR^1であり、YがCR^3であり、ZがCR^4である、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００５０】

（６）X及びZがともにN又はN－オキシド、例えばNであり、WがCR^1であり、YがCR^3である、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００５１】

（７）R^1、R^2、R^3及びR^4が、存在する場合、各々独立して、H、ハロ、場合により置換されたC_1－C_6アルキル、－O－R（Rは場合により置換されたC_1－C_6アルキルである）、場合により置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してO、N及びSから選択される１個以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００５２】

（８）R^1、R^2、R^3及びR^4が、存在する場合、各々独立して、H、ハロ、場合により置換されたC_1－C_6アルキル、－O－R（Rは場合により置換されたC_1－C_6アルキル及び場合により置換されたアリール（フェニルなど）から選択される）、－NHR（Rは場合により置換されたアリールである）、場合により置換されたアリール、及び最大１２個の炭素原子を有し、各々独立してO、N及びSから選択されるその環系に１個以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００５３】

（９）R^1、R^2、R^3及びR^4が、存在する場合、各々独立して、H、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－OR（Rは場合により置換されたアリールである）、及び－NHR（Rは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（８）に定義される化合物。

【００５４】

（１０）存在する場合、R^1、R^2、R^3及びR^4のうちの１つ又は２つがHであり、HでないR^1、R^2、R^3及びR^4の他のものは、独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－OR（Rは場合により置換されたアリールである）、及び－NHR（Rは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（８）に定義される化合物。

【００５５】

（１１）R^3が存在し、ハロゲン、－OR（Rは場合により置換されたアリールである）、及び－NHR（Rは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択され

る、段落（８）～（１０）のいずれか１つに定義される化合物。
【００５６】
（１２）ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがＣＲ^{1}であり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり、Ｒ^{3}が、ハロゲン、－Ｏ－Ｒ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（４）に定義される化合物。
【００５７】
（１３）ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがＣＲ^{1}であり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり、Ｒ^{1}はＨであり、Ｒ^{2}及びＲ^{3}の一方又は両方はＨ以外であり、例えば、Ｒ^{2}とＲ^{3}の両方がＨ以外であるか、又はＲ^{2}がＨであり、Ｒ^{3}がＨ以外であるか、又はＲ^{3}がＨであり、Ｒ^{2}がＨ以外である、段落（４）に定義される化合物。
【００５８】
（１４）Ｈ以外であるＲ^{2}及びＲ^{3}の各々が、独立して、ハロゲン、場合により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル及び場合により置換されたアリールから選択される）、－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）；置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び場合により置換されたヘテロアリール基からなる群から選択される、段落（１３）に定義される化合物。
【００５９】
（１５）Ｈ以外であるＲ^{2}及びＲ^{3}の各々が、独立して、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（１４）に定義される化合物。
【００６０】
（１６）Ｒ^{1}及びＲ^{2}が一緒になるか、又はＲ^{2}及びＲ^{3}が一緒になるか、又はＲ^{3}及びＲ^{4}が一緒になって、Ｏ、Ｎ又はＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換され、環の一部でないＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}のものは、独立して、Ｈ、ハロ、場合により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｏ－Ｒ（Ｒは場合により置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである）、場合により置換されたアリール、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子を有する、場合により置換されたヘテロアリール基から選択される、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。
【００６１】
（１７）Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、独立して、Ｈ、場合により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル、場合により置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子を有する、場合により置換されたヘテロアリール基から選択される、段落（１）～（１６）のいずれか１つに記載の化合物。
【００６２】
（１８）Ｒ^{9}及びＲ^{10}がともにＨである、段落（１）～（１７）のいずれか１つに定義される化合物。
【００６３】
（１９）ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＷがＣＲ^{1}であり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり、Ｒ^{9}及びＲ^{10}はともにＨである、段落（４）に定義される化合物。
【００６４】
（２０）Ｒ^{1}、Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール

、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（１９）に定義される化合物。

【００６５】

（２１）R^1、R^2及びR^3が、各々独立して、Ｈ、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、及び置換されたヘテロアリールからなる群から選択される、段落（１９）に定義される化合物。

【００６６】

（２２）R^1、R^2及びR^3のうちの１つ又は２つがＨであり、ＨでないR^1、R^2及びR^3の他のものは、独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（１９）に定義される化合物。

【００６７】

（２３）R^1がＨであり、R^2及びR^3の一方又は両方がＨ以外であり、ＨでないR^2及びR^3の各々は、独立して、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、C_{1-6}アルキル、例えば、メチル、置換されたアリール、置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、段落（１９）に定義される化合物。

【００６８】

（２４）R^3が、ハロゲン、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）からなる群から選択される、（１９）～（２３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００６９】

（２５）R^1がＨであり、R^2及びR^3が、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１～３個のヘテロ原子を場合により含む炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し、環が、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、段落（１９）に定義される化合物。

【００７０】

（２６）ＷがCR^1であり、R^1がＨ、ハロ、－CHF_2、－CF_3又はメチルから選択され；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり；ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3であり、ＺがCR^4であり；又はＸ及びＺはともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3である、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７１】

（２７）ＷがCR^1であり、R^1がＨ、ハロ、－CHF_2、－CF_3又はメチルから選択され；R^9及びR^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり；ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3であり、ＺがCR^4であり；あるいはＸ及びＺはともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがCR^3である、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７２】

（２８）ＷがCR^1であり、R^1がＨ、ハロ、－CHF_2、－CF_3又はメチルから選択され；R^9及びR^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがCR^2であり、ＹがCR^3であり；R^2及びR^3が各々独立してＨ、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、－NO_2、C_{1-6}アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はR^2及びR^3が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分

飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７３】

（２９）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ、ハロ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$又はメチルから選択される、段落（１）～（６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７４】

（３０）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ、Ｆ、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＦ$_{3}$又はメチルである、段落（１）～（６）及び（２６）～（２９）に定義される化合物。

【００７５】

（３１）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ又はＦである、段落（１）～（６）及び（２６）又は（３０）に定義される化合物。

【００７６】

（３２）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ又はメチルである、段落（１）～（６）及び（２６）～（３０）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７７】

（３３）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨである、段落（１）～（６）及び（２６）～（３２）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７８】

（３４）Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、独立して、Ｈ、場合により置換されたＣ$_{1-6}$アルキル基、場合により置換されたアリール、例えば、置換されたフェニル、及び最大１２個の炭素原子を有し、その環系に各々独立してＯ、Ｎ及びＳから選択される１個以上のヘテロ原子を有する場合により置換されたヘテロアリール基から選択される、段落（１）～（６）及び（２９）～（３３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００７９】

（３５）Ｒ^{9}及びＲ^{10}が各々Ｈである、（１）～（６）及び（２９）～（３４）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８０】

（３６）ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}である、段落（２６）～（３５）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８１】

（３７）ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}であり、ＺがＣＲ^{4}である、段落（２６）～（３５）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８２】

（３８）Ｘ及びＺがともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}である、段落（２６）～（３５）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８３】

（３９）Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々独立してＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はＲ^{2}及びＲ^{3}が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、段落（１）～（６）及び（２９）～（３６）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８４】

（４０）Ｒ^{2}及びＲ^{3}が各々独立してＨ、ハロゲン、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択さ

れ；又はR^2及びR^3が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得、環は、Ｒから独立して選択される１～４個の置換基で場合により置換される、段落（１）～（６）、（２８）～（３６）、及び（３９）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８５】

（４１）R^2及びR^3が各々独立してＨ、ハロゲン、－CF_3、－CHF_2、－OCF_3、－$OCHF_2$、－NO_2、C_{1-6}アルキル、例えばメチル、場合により置換されたアリール、場合により置換されたヘテロアリール、－ＯＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）、及び－ＮＨＲ（Ｒは場合により置換されたアリールである）から選択され；又はR^2及びR^3が一緒になって、炭素原子の飽和又は部分飽和又は完全不飽和の５員環又は６員環を形成し得る、段落（１）～か（６）、（２８）～（３６）、（３９）及び（４０）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８６】

（４２）R^2及びR^3が各々独立してＨ、ハロ、－CF_3、－CHF_2、－NO_2、及びメチルから選択される、段落（１）～（６）、（２８）～（３６）、及び（３９）～（４１）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８７】

（４３）R^2及びR^3が各々独立してＨ、ハロ、－CF_3、及び－NO_2から選択される、段落（１）～（６）、（２８）～（３６）、及び（３９）～（４２）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８８】

（４４）R^2及びR^3の一方がＨであり、他方がＨ以外の基である、段落（１）～（６）、（２８）～（３５）、及び（３８）～（４３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００８９】

（４５）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨ又はＦであり；Ｒ^{9}及びＲ^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－CF_3、－CHF_2、－NO_2、及びメチルから選択される、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００９０】

（４５）ＷがＣＲ^{1}であり、Ｒ^{1}がＨであり；Ｒ^{9}及びＲ^{10}が各々Ｈであり；ＺがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＸがＣＲ^{2}であり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、各々独立して、Ｈ、ハロ、－CF_3、及び－NO_2から選択される、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００９１】

（４６）ＸがＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}であり、ＺがＣＲ^{4}であり；Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、各々独立して、段落（３９）～（４３）のいずれか１つにおけるR^2及びR^3について列挙した置換基の群から選択される、段落（１）～（３）、（２６）、（２７）、（２９）～（３５）及び（３７）のいずれか１つに定義される化合物。

【００９２】

（４７）Ｘ及びＺがともにＮ又はＮ－オキシド、例えばＮであり、ＹがＣＲ^{3}であり；Ｒ^{3}が段落（３９）～（４３）のいずれか１つにおいてR^2及びR^3について列挙された置換基の群から選択される、段落（１）～（３）のいずれか１つに定義される化合物。

【００９３】

（４６）５－ブロモ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１）

イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２）

５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３）

４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４）

４，５，６－トリメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５）

５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（９）
５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（１０）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（１２）
５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１４）
６－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１５）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
イソキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン－３－アミン（１７）
N^6，N^6ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（１８）
N^4，N^4ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，４－ジアミン（１９）
５－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２２）
５－（２－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２３）
５－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２４）
５－（ピリジン－３－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２６）
５－（ピリジン－４－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－あ（２７）
２－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェノール（２８）
４－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）フェノール（２９）
５－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３０）
５－（３－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３１）
５－（２，４－ジフルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３２）
５－（３，５－ジフルオロ－２－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３３）
５－（２，４－ジクロロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３４）
５－（２，３，４－トリクロロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３５）
５－（４－（トリフルオロメチルフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３６）
５－（３－アミノフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３７）
３－（３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－イル）安息香酸メチル（３８）
５－（６－フルオロピリジン－３－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３９）
５－（２－クロロ－４－（トリフルオロメチル）フェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４０）
６－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４１）
６－クロロ－４－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４２）

イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（４３）
５－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４４）
５，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４５）
６－メチル－４－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４６）
６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４７）
６－イソプロピルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４８）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
３－アミノ－６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５０）
４－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５１）
５－（ジフルオロメトキシ）－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５２）
３－アミノ－６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５３）
３－アミノ－６－（ジフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－５－カルボン酸エチル（５４）
５－フルオロ－６－モルホリノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５５）
６－（フラン－２－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５８）
６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［ｂ］イソキサゾロ［４，５－ｅ］ピリジン－３－アミン（６０）
６，６－ジメチル－５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（６１）
７，８－ジヒドロ－５Ｈ－イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピラノ［３，４－ｅ］ピリジン－３－アミン（６２）
６－（メチルチオ）イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（６３）
６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（６４）
６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）
６－クロロ－４－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６８）
５－（３－メトキシプロパ－１－ｙｎ－１－イル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６９）
６－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７１）
６－（２，４－ジフルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７３）
６－（２－チエニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７４）
６－（メチルチオ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７９）
６－（メチルスルホニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８０）
３－アミノイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－６－カルボン酸メチル（８２）
６－フェノキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８３）
６－（２－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８４）
６－（３－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８５）
６－（４－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８６）

６－（２－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８７）
６－（３－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８８）
６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８９）
６－（２－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９０）
６－（３－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９１）
６－（４－メトキシフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９２）
６－（３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（９３）
Ｎ^{6}－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９４）
Ｎ^{6}－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９５）及び
Ｎ^{6}－（４－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９６）、
ならびにその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、段落（１）に定義される化合物。
【００９４】
（４７）６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）
５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３）
４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４）
４，５，６－トリメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（５）
６－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７）
５－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（２４）
５－ブロモ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１）
イソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（９）
５－（４－フルオロフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（３０）
５，６，７，８－テトラヒドロイソキサゾロ［５，４－ｂ］キノリン－３－アミン（１０）
イソキサゾロ［５，４－ｄ］ピリミジン－３－アミン（１２）
５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１４）
６－フェニルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１５）
６－（２－チエニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（７４）
６－メトキシイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４１）
６－（トリフルオロメチル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４７）

６－クロロ－４－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４２）
５，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４５）
５－メチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４４）
６－（２－クロロフェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８４）
６－（４－（トリフルオロメトキシ）フェノキシ）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８９）
N^6－（３－メトキシフェニル）イソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３，６－ジアミン（９５）、
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、段落（１）に定義される化合物。

【００９５】

（４８）６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）
５－ブロモイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６）
５－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（８）
６－クロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１１）
５－ヨードイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（１６）
５－ニトロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（４９）
５，６－ジクロロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６７）、
及びその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、段落（１）に定義される化合物。

【００９６】

（４９）化合物が、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩である、段落（１）に定義される化合物。

【００９７】

治療、予防又はキットに関連する様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩であり、治療又は予防される難治性がんは、白金ベースの化学療法剤に対して難治性である。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される。
さらなる例では、白金ベースの化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンから選択される。

【００９８】

治療、予防又はキットに関連する様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩であり、治療又は予防される難治性がんは、白金ベースの化学療法に対して難治性である。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される化学療法剤を投与する工程を含む。

【００９９】

治療、予防又はキットに関連する様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩であり、治療又は予防されるがんは、肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択され、白金ベースの化学療法剤に対して難治性である。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、カルボプラチン、シ

スプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される。さらなる例では、白金ベースの化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンから選択される。

【０１００】

治療、予防又はキットに関連する様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（６６）又はその薬学的に許容される塩であり、治療又は予防されるがんは、肺がん、膵臓がん、乳がん及び卵巣がんから選択され、白金ベースの化学療法に対して難治性である。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される化学療法剤を投与する工程を含む。

【０１０１】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１００μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；ＴＤＯ阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１００μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する。様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１０μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；ＴＤＯ阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１０μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する。様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；そしてＴＤＯ阻害のための細胞ベースのアッセイによって決定される１μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する。

【０１０２】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、適切な薬学的に許容される担体、例えば賦形剤、希釈剤、補助剤又はそれらの組み合わせとともに製剤化される。

【０１０３】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化又は提供される。

【０１０４】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、経口投与のために、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化又は提供される。

【０１０５】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は経口投与される。

【０１０６】

様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防するための方法、使用又は二重阻害剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を、がん又はがん細胞が難治性になるのを予防されるべき抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて、対象又は細胞に投与することを含み、場合により、方法、使用又は二重阻害剤は、抗がん剤及び／又は治療に対して難治性になる危険性のあるがん又はがん細胞を治療することをさらに含む。

【０１０７】

様々な実施形態において、抗がん剤及び／又はがん療法に不応な難治性がんの発症を予防するための方法、使用又は二重阻害剤は、それを必要とする対象に、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を抗がん剤及び／又はがん療法と組み合わせて投与することからなる。様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、抗がん剤及び／又はがん治療薬は、同時に、順次、又は別々に投与される。様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、抗がん剤及び／又はがん治療薬は、単一の製剤として、又は別々の製剤として投与される。

【０１０８】
様々な実施形態において、方法、使用又は二重阻害剤は、抗がん剤、抗がんワクチンなどの免疫調整剤、免疫チェックポイントタンパク質の調節因子、養子Ｔ細胞免疫療法（例えば、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲＴ細胞））、及び放射線療法からなる群から選択される１つ以上の追加の薬剤を投与する工程をさらに含み、追加の薬剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の投与前、投与中、又は投与後のいずれかに投与される。様々な実施形態において、１つ以上の追加の薬剤は、ＣＴＬＡ４の阻害剤、抗ＰＤ－１抗体、又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体から選択される免疫調節剤である。例えば、様々な実施形態において、１つ以上の追加の薬剤は、イピリムマブ、セミピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、及びデュルバルマブから選択される。

【０１０９】
様々な実施形態において、１つ以上の追加の薬剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と同時、順次、又は別々に投与される。様々な実施形態において、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤及び１つ以上の追加の薬剤は、単一の製剤として、又は別々の製剤として投与される。

【０１１０】
本明細書において、例えば温度範囲、時間範囲、組成範囲などの範囲が示される場合、全ての中間範囲及び小範囲、ならびに示される範囲に含まれる全ての個々の値が、本開示に含まれることを意図している。本明細書で開示される数の範囲（例えば、１～１０）への言及は、その範囲内の全ての有理数（例えば、１、１．１、２、３、３．９、４、５、６、６．５、７、８、９、１０）、及びその範囲内の有理数の任意の範囲（例えば、２～８、１．５～５．５、３．１～４．７）への言及も取り込むことを意図しており、したがって、本明細書で明示的に開示される全ての範囲の全てのサブ範囲は、ここに明示的に開示される。
これらは具体的に意図されたものの一例に過ぎず、列挙された最低値と最高値の間の数値の可能な組み合わせは全て、本願において同様に明示されたものとみなされる。

【０１１１】
本発明の他の態様は、本明細書に開示された実施形態の好適な組み合わせを含むことができる。また、当業者には理解されるであろうが、本発明の一側面の特徴及び好ましい実施形態は、本発明の他の側面にも関係するであろう。

【０１１２】
また、本発明は、本願明細書中で言及又は示された部分、要素及び特徴、個々に又は集合的に、及び任意の２つ以上の前記部分、要素又は特徴の任意の又は全ての組み合わせから構成されると広く言うことができ、本明細書において、本発明が関連する技術分野において公知の等価物を有する特定の整数が言及されている場合、そのような公知の等価物は、個々に記載されているかのように本明細書に組み込まれるものとみなされる。

【０１１３】
本発明は広義には上記で定義した通りであるが、これに限定されるものではなく、以下の説明で例示する実施形態も含まれる。次に、本発明をより詳細に説明する。

【０１１４】
本発明を、添付の図を参照して説明する。

【図面の簡単な説明】

【０１１５】
【図１】図１は、ヒト由来のシスプラチン感受性肺がん細胞株Ｂ、Ｓ、Ａ及びシスプラチン耐性肺がん細胞株ＢＣ、ＳＣ、ＡＬＣのＡＴ－０１７４とのインキュベーション後の細胞生存率を示すグラフである。
【図２Ａ】図２は、選択的ＩＤＯ１阻害剤Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ又は二重阻害剤ＡＴ－０１７４の、肺がんの同系マウスモデルにおける抗腫瘍活性を示す。（Ａ）ＬＬＣ－ＣＲは親腫瘍と比較して、Ｔ－ｒｅｇ（ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$）細胞集団の基底レベルが高く、ナチュラルキラー（ＮＫ；ＣＤ３$^{-}$ＣＤ４９ｂ$^{+}$）細胞集団の基底レベルが低い。

【図２Ｂ】（Ｂ）親株対シスプラチン耐性細胞移植片におけるＥｐａｃａｄｏｓｔａｔ又はＡＴ－０１７４の抗腫瘍活性。ＥＰＡ又はＡＴ－０１７４で治療したシスプラチン耐性腫瘍群では、腫瘍増殖が有意に抑制された（＊Ｐ＝０．０４２、＊＊Ｐ＝０．０１４；Ｔｕｋｅｙの多重比較検定による一元配置分散分析を使用；ｎ＝５）。
【図２Ｃ】（Ｃ）ＡＴ－０１７４で治療したマウスでは、腫瘍重量の有意な減少が観察された；＊ｐ＝０．００２（ｎ＝５）。
【図３】図３は、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ（ＥＰＡ）とＡＴ－０１７４（ＡＴ）の両方が、ＣＲ腫瘍においてＴ－ｒｅｇを抑制し、ＮＫ細胞活性を増加させたことを示している。しかし、二重阻害剤であるＡＴ－０１７４の方が、腫瘍微小環境における免疫活性の増強においてより強力であった。ＡＴ－０１７４投与群では、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔと比較して、ＮＫ細胞活性が高く、Ｔｒｅｇ集団が低かった（それぞれｐ＝０．０３５、ｐ＝０．０２（ｎ＝５））。
【図４】図４は、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ又はＡＴ－０１７４投与後のマウス血清中のキヌレニン（ＫＹＮ）及びトリプトファン（ＴＲＰ）レベルを示す。（Ａ）ＬＬＣ－ＣＲマウスは基礎ＫＹＮ／ＴＲＰ比が高い。重要なことは、シスプラチン耐性腫瘍を有するマウスにＡＴ－０１７４を投与すると、ＫＹＮ／ＴＲＰ比（Ａ；＊ｐ＝０．００２；ｎ＝５）及びＫＹＮ（Ｂ；＊＊ｐ＝０．０３）が有意に抑制され、ＴＲＰ（Ｃ；＊＊＊ｐ＝０．０２）が増加したことである。
【図５】図５は、ベヒクル、オキサリプラチン、オキサリプラチンとＡＴ－１０７４のいずれかを投与したマウスの体重を、膵臓がんのマウスＰａｎ０２同系モデルで示したものである。
【図６】図６は、膵臓がんのマウスＰａｎ０２同系モデルにおいて、ベヒクル、オキサリプラチン、オキサリプラチンとＡＴ－１０７４のいずれかを投与したマウスの腫瘍量を示している。
【図７】図７は、膵臓がんのマウスＰａｎ０２同系モデルにおいて、ベヒクル、オキサリプラチン、オキサリプラチンとＡＴ－１０７４のいずれかを投与したマウスの相対腫瘍量を示している。
【図８】図８は、ベヒクル、オキサリプラチン又はオキサリプラチンとＡＴ－１０７４のいずれかを投与したマウスのＰａｎ０２腫瘍内の免疫細胞集団の変化を示している。
【図９】図９は、Ｐａｎ０２腫瘍における免疫表現型の発現パーセンテージを示す。
【発明を実施するための形態】
【０１１６】
定義
本明細書で使用される場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」は、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「含有する（ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ）」、又は「によって特徴付けられる」と同義であり、包括的又はオープンエンドであり、追加の、暗黙の要素又は方法ステップを除外するものではない。本明細書及び特許請求の範囲に記載されている「含む」という用語を含む各記載を解釈する場合、その用語又はその用語で前置きされる用語以外の特徴も存在する可能性がある。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」及び「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」などの関連用語も同様に解釈される。
【０１１７】
本明細書で使用される「からなる」は、請求要素に明記されていない要素、ステップ、又は成分を除外する。本明細書で使用される「本質的に～からなる」は、請求の基本的かつ新規な特性に重大な影響を与えない材料やステップを除外するものではない。本明細書の各例において、「～からなる」、「～から本質的になる」、及び「～からなる」という用語のいずれかを、他の２つの用語のいずれかに置き換えることができる。
【０１１８】
特に断りのない限り、単数形の「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」は複数形の言及を含む。
【０１１９】
本開示及び特許請求の範囲において、「及び／又は」は、追加的又は代替的を意味する

。
【０１２０】
さらに、単数形で使用される用語は、複数形も包含する。
【０１２１】
本発明の特定の化合物は、１つ又は複数の異なるエナンチオマー又はジアステレオマー形態で存在し得ることが認識される。エナンチオマー又はジアステレオマーの形態は、本発明の上記の態様に含まれることを理解されたい。
【０１２２】
本明細書を通して使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード基を意味すると解釈される。
【０１２３】
上記で定義した式Ｉの変数が、１つ以上のイミダゾリル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ピロリジニル基及びアゼチジニル基で任意に置換されている場合、関連する変数への連結は、これらの基の利用可能な窒素又は炭素環原子のいずれかを介していてもよいことを理解されたい。
【０１２４】
「ヘテロアリール」という用語は、文脈上そうでない場合を除き、単環式及び二環式環系を含むと理解されたい。
【０１２５】
「アリール」という用語は、フェニルやナフチルなどの芳香族炭化水素を意味すると理解されたい。
【０１２６】
基が「任意に置換されている」と修飾されている場合、これは、その基が（ａ）非置換であるか、又は（ｂ）定義された置換基で置換されているかのいずれかであることを意味すると理解されたい。
【０１２７】
本明細書を通して、C_1－C_6アルキル基又はＣ２－Ｃ６アルケニル基について言及する場合、これらの基は非分枝又は分枝であってもよいことが理解される。例えば、C_1－C_6アルキルへの言及は、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｍｅ）３Ｃ－基を含むことが意図される。
【０１２８】
「対象」とは温血動物を指す。「温血動物」とは、ヒト、チンパンジーなどの類人猿やサルなどの非ヒト霊長類、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、シカ、ブタなどの家畜、ウサギ、イヌ、ネコなどの家畜、ラット、マウス、モルモットなどのげっ歯類を含む実験動物など、哺乳綱に属する動物を意味するが、これらに限定されない。好ましくは、対象はヒトである。
【０１２９】
本明細書において、「化学療法」という用語は、がんの治療又は予防における１種類以上の化学療法剤の使用を意味し、例えば、がん細胞を死滅させたり、腫瘍を縮小させたりする。
【０１３０】
本明細書において、「放射線治療」という用語は、Ｘ線、ガンマ線、中性子線、陽子線などの高エネルギー放射線を用いてがん細胞を死滅させ、腫瘍を縮小させることを意味する。放射線は、体外の機械から照射される場合（外照射療法）と、体内の放射性物質をがん細胞の近くに置いて照射される場合（内照射療法）がある。全身放射線治療では、放射性同位元素で標識されたモノクローナル抗体などの放射性物質を使用し、血液に乗って全身の組織に移動する。放射線照射と放射線治療は同じ意味である。
【０１３１】
本明細書で使用される「難治性がんを治療する」、「難治性がんの治療」、「難治性がん細胞を治療する」、「難治性がん細胞の治療」などの表現は、一般に、所望の治療効果が達成される治療に関するものである。治療効果は、例えば、難治性がんの抑制、縮小、

改善、停止、又は予防（例えば、増殖）である。例えば、いくつかの実施形態において、治療効果は、白金ベースの化学療法に不応性のがん又はがん細胞を阻害、低減、予防、又は停止させること（白金ベースの化学療法剤に不応性のがん又はがん細胞を阻害、低減、予防、又は停止させることを含む）であり得る。表現には、１つ以上の抗がん作用をもたらす方法が含まれる。「抗がん効果」には、抗腫瘍効果、奏効率、病勢進行までの期間、全生存率などが含まれるが、これらに限定されるものではない。「抗腫瘍」効果には、腫瘍増殖の阻害、腫瘍増殖の遅延、腫瘍の退縮、腫瘍の縮小、治療中止時に腫瘍が再増殖するまでの時間の延長、疾患進行の遅延などが含まれるが、これらに限定されない。

【０１３２】

本明細書において、「難治性がんを予防する」、「難治性がんの発生を予防する」、「難治性がん細胞の発生を予防する」、「抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性のがん又はがん細胞の発生を予防する」、及びこれらに類似する表現は、本明細書において使用される、は、特定の抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性であるがん又はがん細胞が、当該抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性でないがん又はがん細胞から発生するのを予防又は抑制すること、あるいは難治性がん又は難治性がん細胞の発生又は再発の可能性を予防又は低減すること、及び／又は難治性がん又は難治性がん細胞の発生を遅延させることを意味する。例えば、いくつかの実施形態において、表現は、特定の白金ベースの化学療法剤に不応性である難治性がんが、前記特定の白金ベースの化学療法剤に不応性でないがんから発生するのを予防又は阻害することに関する。また、難治性がんの発症若しくは再発を遅延させる、又は難治性がんの症状の発生若しくは再発を遅延させるという表現も含まれる。

【０１３３】

「治療上有効な量」とは、難治性がんの治療又は予防のために対象に投与した場合に、難治性がんの治療又は予防に十分な化合物の量を意味する。「有効量」は、治療する難治性がん、投与する化合物、治療する難治性がんの重症度、対象の年齢及び相対的健康状態、投与経路及び投与形態、治療が単剤療法であるか併用療法であるか、主治医の判断、その他の要因によって異なる。

【０１３４】

本明細書で使用される「難治性がん」又は「（抗がん剤及び／又はがん治療）に対する難治性」という表現、及び類似の用語は、特定のがん又はがん細胞が、特定の抗がん剤及び／又はがん治療に有利に反応しないか、又は抵抗性であること、あるいは特定の抗がん剤及び／又はがん治療に有利に反応した後に再発又は再燃することを意味する。したがって、例えば、「白金系化学療法剤に不応性の」がんとは、白金系化学療法剤に良好な反応を示さないか、あるいは抵抗性を示すがん、あるいはそのような治療に良好な反応を示した後に再発又は再燃するがんを意味する。

【０１３５】

難治性がん又は難治性がん細胞を決定又は評価する方法は、当業者には明らかであろう。例えば、難治性がん又は（治療法に）抵抗性のがんを検出又は同定するために、がん治療又は治療を受けている対象を、がんの抵抗性、非反応性、再発又は再燃の徴候について注意深くモニターすることができる。これは、治療に対する対象のがんの反応をモニターすることで達成できる。療法、例えば初期療法に対するがんの応答、応答の欠如、再発又は再燃は、当該技術分野で実施されている任意の適切な方法によって決定することができる。例えば、これは１つ又は複数の抗がん効果を評価することによって達成することができ、その不足は、がんががん療法に応答していないこと、又は再発が生じたことを示す。例えば、腫瘍の大きさや数を評価することで達成できる。腫瘍サイズの増大、あるいは腫瘍数の増加は、腫瘍が化学療法に反応していないこと、あるいは再発したことを示す。決定は、Eisenhauer, E A et al. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) vol. 45,2 (2009): 228-47に詳述されている「ＲＥＣＩＳＴ」基準に従って行うことができる。

【０１３６】

「薬学的に許容される」とは、一般的に安全で、毒性がなく、生物学的にもその他の点でも望ましくないことのない医薬組成物を調製するのに有用なものを意味し、ヒトの医薬用途だけでなく獣医学的にも許容されるものも含まれる。

【０１３７】

また、本発明の範囲内には、本発明の化合物の薬学的に許容される塩も含まれる。化合物の「薬学的に許容される塩」とは、本明細書で定義するように薬学的に許容され、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩には次のようなものがある：

（ａ）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸と形成される酸付加塩；又は酢酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸などの有機酸と形成される酸付加塩；及び

（ｂ）親化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、アルミニウムイオンなどで置換されるか、有機塩基又は無機塩基と配位して形成される塩。使用可能な有機塩基としては、エタノールアミン、ジエタノールアミン、Ｎ－メチルグルカミン、トリエタノールアミンなどが挙げられる。使用可能な無機塩基には、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウムなどがある。

【０１３８】

本発明者らは、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤が難治性がんの治療や予防に有用であることを驚くべきことに発見した。

【０１３９】

一態様において、本発明は、対象における難治性がんの治療を提供し、それを必要とする対象に、治療有効量のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を投与することを含む。

【０１４０】

別の態様において、本発明は、難治性がんの発症予防を提供し、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤の治療有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む。

【０１４１】

別の態様では、本発明は、難治性がん細胞の治療法であって、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤を前記がん細胞に投与することを含む治療法を提供する。様々な実施形態において、難治性がん細胞はインビトロ又はインビボである。

【０１４２】

別の態様では、本発明は難治性がん細胞の発生予防を提供し、本方法は、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤を前記がん細胞に投与することからなる。様々な実施形態において、がん細胞はインビトロ又はインビボである。

【０１４３】

様々な実施形態において、難治性がん又はがん細胞は、抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性である。

【０１４４】

難治性がん

本発明に従って治療又は予防され得る難治性がんには、抗がん剤に抵抗性のがんが含まれるが、これらに限定されるものではない。本発明に従って治療又は予防され得る難治性がん細胞には、抗がん剤に不応ながん細胞が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１４５】

抗がん剤は、例えば、治療又は予防すべき難治性がん又はがん細胞に関して、当業者には明らかであろう。多数の抗がん剤が当該技術分野で知られている。適切な抗がん剤の例としては、参照により本明細書に組み込まれるCancer: Principles and Practice of Oncology, 7th Edition, Devita et al, Lippincott Williams & Wilkins, 2005に列挙されているものが挙げられる。

【０１４６】

様々な実施形態において、難治性のがん又はがん細胞は、白金ベースの化学療法剤、例えば白金錯体に難治性である。種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンから選択される。

【０１４７】

したがって、種々の実施形態において、治療又は予防されるべき難治性がん又はがん細胞は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及びサトラプラチンから選択される白金ベースの化学療法剤に対して難治性である。例えば、様々な実施形態において、白金ベースの化学療法剤はシスプラチン、カルボプラチン又はオキサリプラチンである。

【０１４８】

他の種々の実施形態において、本発明に従って治療又は予防されるべき難治性がんは、限定されないが、アルカロイド及び天然物、これには、９－アミノカンプトテシン、エキサテカン、イリノテカン、ルビテカン、トポテカンなどのカンプトテシン誘導体、エトポシド、テニポシドなどのポドフィルム誘導体、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセルポリグルメクスなどのタキサン、ビンカアルカロイド、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン、ビノレルビンなど、その他、アプリジン、エリプチニウムアセテート、イロフルベン、イキサベピロン、カハラリドＦ、ミドスタウリン、トラベクテジンなどが含まれる。アルキル化剤、アルキルスルホン酸塩（ブスルファン、インプロスルファン、ピポスルファンなど）、アジリジン（カルボコン、ジアジコン、マイトマイシンＣ、ウレデパなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドなど）、ナイトロジェンマスタード（ベンダムスチン、カンホスファミド、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、シクロホスファミド、エストラムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ペルホスファミド、プレニムスチン、トリクロルメチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなど）、ニトロソウレア（カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチンなど）ラニムスチン、及びダカルバジン、エトグルシド、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、プロカルバジン、ロムスチン、テモゾロミドなどの他の抗生物質、カクチノマイシン、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン、アクラシノマイシン、アムルビシン、カルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、バルルビシン、ゾルビシンなどのアントラサイクリン、及びブレオマイシン、マイトマイシン、ペプロマイシン、プリカマイシン、ポルフィロマイシン、ストレプトゾシン、テムシロリムス、ジノスタチンなどの他の抗生物質及び類似体。代謝拮抗剤、例えば、デノプテリン、エダトレキサート、メトトレキサート、ノラトレキセド、ペメトレキセド、ピリトレキシー、プテロプテリン、ラルチトレキセド及びトリメトレキサートなどの葉酸類似体及び葉酸拮抗薬、例えば、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、フルダラビンリン酸エステル　６－メルカプトプリン、ネララビン、チアミプリン、チオグアニン及びチアゾフリンなどのプリン類似体、及び例えば、アンシタビン、アザシチジン６－アザウリジン、カペシタビン、カルモフール、シタラビン、デシタビン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、テガフール及びトロキサシタビンなどのピリミジン類似体；酵素、例えばＬ－アスパラギナーゼ、ランピルナーゼ、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばロナファルニブ、チピファルニブ、免疫調節剤、例えばアルデスロイキン、インターフェロン－α、インターフェロン－γ、レンチナン、メパクト、オレゴボマブ、プロパゲルマニウム、ＰＳＫ（登録商標）、ロキニメクス、シプロイセル－Ｔ、シゾフィラン、テセロイキン、ウベニメクス、免疫毒素、例えばシントレデキン、ベスドトックス、デニロイキン、ジフチトックス。モノクローナル抗体、例えばアレムツズマ

ブ、ベバシズマブ、セツキシマブ、エドレコロマブ、エプラツズマブ、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、オレゴボマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ１３１Ｉ、オファツムマブ、イピリムマブ、ペルツズマブ、ラムシルマブ、オビヌツズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ジヌツキシマブ及びトラスツズマブ。抗体薬物複合体、例えばイブリツモマブ・チウキセタン、ブレンツキシマブ・ベドチン及びＡｄｏ－トラスツズマブ・エムタンシン；オリゴヌクレオチド、例えばアプリノカルセン及びオブリメルセンナトリウム。レチノイド及び類似体、例えばアリトレチノイン、ベキサロテン、フェンレチニデム、モファロテン及びタルニバロテン。チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、カネルチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ及びバタラニブ；他の阻害剤、例えば、クリゾチニブ、ルキソリチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、トファシチニブ、アファチニブ、ダブラフェニブ、イブルチニブ及びトラメチニブ；その他、例えば、アムサクリン、三酸化ヒ素、アトラセンタン、ビサントレン、ボルテゾミブ、ブロスタリシン、カルシトリオール、エドテカリン、エフロルニチン、フラボピリドール、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、リアロゾール、ロニダミン、ミルテホシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、ニトラクリン、ペントスタチン、ペリホシン、ピクサントロン、ラゾキサン、セオカルシトール、ソブゾキサン、スピロゲルマニウム、チラパザミン、ボリノスタットを含む群から選択される化学療法剤を含む抗がん剤に対して難治性である。このような抗がん剤にはまた、限定されないが、抗新生物ホルモン剤、例えば、アンドロゲン、例えば、ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン及びテストラクトン；抗アドレナリン、例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン；抗アンドロゲン、例えば、ビカルタミド、フルルタミド及びニルタミド；抗エストロゲン、例えば、アルゾキシフェン、ドロキシフェン、フルベストラント、イドキシフェン、タモキシフェン及びトレミフェン；抗プロゲスチン、例えば、オナプリストン；アロマターゼ阻害剤、例えば、アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、フォルメスタン、レトロゾール及びボロゾール；エストロゲン、例えば、ジエチルスチルベストロール、ホスフェストロール、ヘキセストロール及びポリエストラジオールリン酸；ＬＨ－ＲＨ類似体、例えば、アバレリクス、ブセレリン、セトロレリクス、ゴセレリン、ロイプロリド及びトリプトレリン；プロゲストゲン、例えば、クロルマジノン酢酸塩、メドロキシプロゲステロン及びメゲストロール酢酸塩；及びソマトスタチン類似体、例えばランレオチドが含まれる。また、このような抗がん剤には、限定されないが、抗新生物光線感作剤、例えば、６－アミノレブリン酸、アミノレブリン酸メチル、モテキサフィンルテチウム、ポルフィマーナトリウム、タラポルフィン及びテモポルフィン；抗増殖剤、例えば、アザチオプリン、５－アザシチジンクラドリビン、２’，２’－ジフルオロデオキシシチジン、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、５－フルオロデオキシウリジン、５－フルオロデオキシウリジンモノホスフェート、フルオキシメステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、Ｎ－ホスホノアセチル－Ｌ－アスパラギン酸（ＰＡＬＡ）、セムスチン、テニプサイド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、及びウリジンが含まれる。追加の化学療法剤としては、限定されないが、メスナ、プレドニゾロン、プレドニゾン、ラロキシフェンなど、参照により本明細書に組み込まれるＭｅｒｃｋ Ｉｎｄｅｘの１４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（２００６年）のがん化学療法薬レジメンに記載されている化合物が挙げられる。例えば、種々の実施形態において、抗がん剤は、以下から選択される化学療法剤である：アルキル化剤、例えば、アルキルスルホン酸塩、例えば、ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン、アジリジン、例えば、カルボコン、ジアジコン、マイトマイシン－Ｃ及びウレデパ、エチレンイミン及びメチルメラミン、例えば、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド及びトリエチレンエチオホスホラミド、ナイトロゲンマスタード、例えば、ベンダムスチン、カンホスファミド、クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド

塩酸塩、メルファラン、ペルホスファミド、プレニムスチン、トリクロルメチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、ニトロソ尿素、例えばカルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソウレア系、ダカルバジン、エトグルシド、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピポブロマン、プロカルバジン、ロムスチン、及びテモゾロミド；アントラサイクリン系薬剤、例えば、アクラシノマイシン、アムルビシン、カルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、バルビシン及びゾルビシン。

【０１４９】

様々な実施形態において、治療又は予防すべき難治性がんは、がん治療に対して難治性である。例えば、様々な実施形態において、１つ以上の抗がん剤及び／又は放射線治療の投与を含むがん治療が挙げられる。

【０１５０】

様々な実施形態において、がん治療は、１つ以上の抗がん剤、例えば、化学療法剤及び／又は放射線療法剤から選択される抗がん剤の投与を含む。例えば、様々な実施形態において、１つ以上の抗がん剤の投与を含むがん治療であって、抗がん剤が、抗がん剤に抵抗性のがんの文脈で上記の議論において言及されたものから選択される。

【０１５１】

様々な実施形態において、がん治療は、１つ以上の白金ベースの化学療法剤を投与することからなる白金ベースの化学療法であり、任意で１つ以上の他の抗がん剤と併用する。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及びサトラプラチンから選択される１つ以上の白金ベースの化学療法剤を投与する工程を含み得る。種々の実施形態において、白金ベースの化学療法は、カルボプラチン、シスプラチン及び／又はオキサリプラチンを投与する工程を含む。

【０１５２】

様々な実施形態において、がん治療は放射線治療である。したがって、様々な実施形態において、治療又は予防すべき難治性のがん又はがん細胞は、放射線治療に対して難治性である。

【０１５３】

様々な実施形態において、放射線治療は外部放射線治療又は内部放射線治療である。

【０１５４】

理論に縛られることなく言えば、活性酸素種（ＲＯＳ）は、紫外線や熱などの物理的要因にさらされた後や、化学療法や放射線療法の後に増加する可能性がある。ＲＯＳを増加させるメカニズムは複数あり、ＲＯＳを直接発生させる方法や、抗酸化システムを妨害する方法などがある。

【０１５５】

理論にとらわれることなく、抗がん剤による長期間のがん治療はＲＯＳ蓄積を誘発する。化学療法抵抗性細胞が高いＲＯＳレベルに耐える機序の一つは、過剰な酸化ストレス時にキヌレニン（ＫＹＮ）経路を活性化し、ＲＯＳ誘導性障害を緩和することである。もう一度言うが、理論に縛られることなく、ＲＯＳレベルが高いことはシスプラチン耐性（ＣＲ）肺がん細胞に見られる特徴である。

【０１５６】

理論に束縛されることなく、本発明のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤が治療効果を発揮し得る１つのメカニズムは、難治性がん細胞においてさらなるＲＯＳ蓄積を引き起こし、当該細胞においてＲＯＳ誘導性の細胞死を引き起こすことである。

【０１５７】

様々な実施形態において、治療又は予防すべき難治性がん又はがん細胞の抵抗性の機序は、ＲＯＳ誘導性細胞死、例えばＲＯＳ依存性プログラム細胞死（ＰＣＤ）に対する抵抗性である。

【０１５８】

したがって、本明細書に記載の方法及び使用は、難治性がんの治療又は予防に有用であり得、難治性がんは、がん細胞内にＲＯＳ蓄積を誘導する抗がん剤及び／又はがん療法、例えば、がん細胞にＲＯＳ依存性プログラム細胞死（ＰＣＤ）を誘導する抗がん剤及び／又はがん療法に対して難治性である。様々な実施形態において、抗がん剤及び／又はがん治療は、がん細胞内にＲＯＳ蓄積を誘導することを特徴とし、難治性がんは、前記ＲＯＳ蓄積に対して耐性であることを特徴とする。

【０１５９】

本発明のＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤によって、広範囲の難治性がん又はがん細胞を治療又は予防することができる。本発明に従って治療又は予防され得る難治性がん又はその細胞には、大腸がん、乳がん、黒色腫、生殖器がん、呼吸器がん、脳腫瘍、消化器がん、尿路がん、眼がん、肝臓がん、皮膚がん、頭頸部がん、甲状腺がん、副甲状腺がん及び／又はそれらの遠隔転移が含まれるが、これらに限定されるものではない。これらの疾患には、リンパ腫、肉腫、白血病も含まれる。

【０１６０】

難治性乳がんの例としては、浸潤性乳管がん、浸潤性小葉がん、インサイチュ乳管がん、インサイチュ小葉がんが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６１】

呼吸器の難治性がんの例としては、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、気管支腺腫、胸膜肺芽腫などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１６２】

難治性脳腫瘍の例としては、神経膠芽腫、脳幹・低眼圧性神経膠腫、小脳・大脳星細胞腫、髄芽腫、上衣腫、神経外胚葉腫瘍、松果体腫瘍などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１６３】

難治性の男性生殖器の腫瘍には、前立腺がんや精巣がんが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１６４】

難治性の女性生殖器の腫瘍には、子宮内膜がん、子宮頸がん、卵巣がん、卵巣腺がん、膣がん、外陰がん、子宮肉腫などがあるが、これらに限定されるものではない。

【０１６５】

難治性消化管の腫瘍には、肛門がん、結腸がん、結腸直腸がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、膵臓がん、直腸がん、小腸がん、唾液腺がんが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１６６】

難治性尿路系腫瘍には、膀胱がん、陰茎がん、腎臓がん、腎盂がん、尿管がん、尿道がんが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１６７】

難治性の眼がんには、眼内黒色腫及び網膜芽細胞腫が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１６８】

難治性肝がんの例としては、肝細胞がん（線維柱状変種を伴う肝細胞がん、又は伴わない肝細胞がん）、胆管がん（肝内胆管がん）、混合型肝細胞胆管がんが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【０１６９】

難治性皮膚がんには、扁平上皮がん、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞皮膚がん、非黒色腫皮膚がんが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【０１７０】

難治性の頭頸部がんには、喉頭がん／下咽頭がん／上咽頭がん／口腔がん、口唇がん／口腔がんが含まれるが、これらに限定されるものではない。リンパ腫には、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ホジキン病、中枢神経系のリンパ

腫が含まれるが、これらに限定されるものではない。
【０１７１】
難治性肉腫には、軟部肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫、横紋筋肉腫が含まれるが、これらに限定されない。白血病には、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ヘアリーセル白血病などがあるが、これらに限定されるものではない。
【０１７２】
難治性がんは、固形がんであっても液性がんであってもよい。様々な実施形態において、難治性がんは固形がんである。
【０１７３】
これらの疾患はヒトにおいてよく特徴づけられているが、他の温血動物においても同様の病因で存在し、本発明の化合物によって治療することができる。
【０１７４】
したがって、種々の実施形態において、本発明は、難治性がん、又はその細胞を治療又は予防する方法を提供し、ここで、がんは、上記のがんの１つ以上から選択され、抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性である。
【０１７５】
様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞は、難治性乳がん、難治性呼吸器がん、難治性脳腫瘍、難治性男性生殖器腫瘍、難治性女性生殖器腫瘍、難治性消化管腫瘍、難治性尿路腫瘍、難治性眼がん、難治性肝臓がん、難治性皮膚がん、難治性頭頸部がん、難治性リンパ腫、難治性肉腫又は難治性白血病、例えば、上記に挙げたものである。様々な実施形態において、がんは固形腫瘍である。別の実施形態では、がんは液性腫瘍である。
【０１７６】
種々の実施形態において、本発明は、難治性肺がん、難治性膵がん、難治性卵巣がん又は難治性乳がんを治療又は予防する方法を提供する。
【０１７７】
様々な実施形態において、難治性がんの治療方法又は難治性がん細胞の治療方法において、対象又はがん細胞は以前に抗がん剤を投与されており、難治性がん又はがん細胞は前記抗がん剤に対して難治性である。
【０１７８】
本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防するためにも有用である。例えば、様々な実施形態において、前記抗がん剤及び／又は治療に対して難治性でないがん又はがん細胞からの難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防する。
【０１７９】
様々な実施形態において、抗がん剤及び／又はがん治療に対して不応性のがん又はがん細胞の発生を予防する方法は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて投与することを含む。二重阻害剤と抗がん剤及び／又はがん治療薬は、同時に投与しても、順次投与しても、別々に投与してもよく、適宜、単一の製剤として投与しても、別々の製剤として投与してもよい。
【０１８０】
様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防する方法は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、がん又はがん細胞が難治性になるのを予防したい抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて、１つ又は複数の追加の抗がん剤及び／又はがん治療を投与することをさらに含む。二重阻害剤、抗がん剤及び／又はがん治療薬、ならびに１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん治療薬は、同時に投与しても、順次投与しても、別々に投与してもよく、適宜、単一の製剤として投与しても、別々の製剤として投与してもよい。
【０１８１】

例えば、種々の実施形態において、本発明は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を白金ベースの化学療法剤と組み合わせて投与することを含む、白金ベースの化学療法剤に不応性のがん又はがん細胞の発生を予防する方法を提供する。

【０１８２】

別の態様において、本発明は、治療有効量の（ａ）ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤、ならびに（ｂ）抗がん剤及び／又は療法をがんの対象に投与することを含む、抗がん剤及び／又はがん療法の有効性を増大させる方法を提供する。

【０１８３】

別の態様において、本発明は、難治性がん又は難治性がん細胞の抗がん剤及び／又はがん治療に対する感受性を増大させる方法であって、（ａ）ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤、ならびに（ｂ）抗がん剤及び／又はがん治療の有効量を対象又は難治性がん細胞に投与することを含む方法を提供する。

【０１８４】

本明細書に記載されているＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性になる危険性のあるがんを有する対象において、難治性がんの発症を予防するのにも有用であると期待される。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、抗がん剤及び／又はがん治療に対して難治性になる危険性のあるがんを有する対象において、難治性がんの発生を予防する方法であって、治療有効量の（ａ）ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、（ｂ）抗がん剤及び／又はがん治療とを対象に投与することを含む方法を提供する。

【０１８５】

抗がん剤及び／又は抗がん剤治療に対して難治性になる危険性のあるがん又はがん細胞には、がん又はがん細胞が抗がん剤及び／又は抗がん剤治療に対して難治性になる危険性又は確率が有意に高いがん又はがん細胞が含まれる。例えば、白金ベースの化学療法剤で治療されるある種のがんでは、がんが前記白金ベースの化学療法剤に不応性になる危険性が大きいことが理解されよう。このような状況では、本発明のＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤を白金ベースの化学療法剤と組み合わせて投与し、難治性がんの発生を予防することが有利であろう。

【０１８６】

本明細書に記載の難治性がん又は難治性がん細胞の発生を予防する方法は、従って、抗がん剤及び／又は抗がん剤による治療に対して難治性になる危険性のあるがん又はがん細胞の治療を提供又は可能にする。様々な実施形態において、難治性がんの発生を予防する方法は、抗がん剤及び／又は治療に対して難治性になる危険性のあるがん又はがん細胞を治療することをさらに含む。

【０１８７】

例えば、様々な実施形態において、本方法は、白金ベースの化学療法剤に対して難治性になる危険性のあるがんを有する対象における難治性がんの発症を予防するためのものであり、治療有効量の（ａ）ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤及び（ｂ）白金ベースの化学療法剤を個体に投与することからなる。

【０１８８】

様々な実施形態において、難治性がんの発症を予防する方法は、対象又はがん細胞に、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて投与することを含み、ここで、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と抗がん剤及び／又はがん治療とのそれぞれの量は、抗がん剤及び／又はがん治療に対する細胞の耐性の発現を予防又は遅延させるのに有効である。

【０１８９】

様々な実施形態において、難治性がん、又は抗がん剤及び／若しくはがん治療に対して不応性の難治性がん細胞を治療する方法は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を抗がん剤及び／若しくはがん治療と組み合わせて投与することを含む。二重阻害剤と抗がん剤及び／又はがん治療薬は、同時に投与しても、順次投与しても、別々に投与してもよく、適宜

、単一の製剤として投与しても、別々の製剤として投与してもよい。

【０１９０】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と組み合わせて投与される抗がん剤及び／又はがん療法は、抗がん剤及び／又はがん療法に対して難治性のがんという文脈で上記の議論において言及されたような抗がん剤及び／又はがん療法である。

【０１９１】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、抗がん剤及び／又はがん治療薬は、任意に、１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん治療薬と組み合わせて投与することができる。

【０１９２】

本明細書に記載されたＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、単独で、あるいは１つ以上の抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて、難治性がんの治療に有用であることも期待される。従って、様々な実施形態において、難治性がん又は難治性がん細胞を治療する方法は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を、１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん治療と組み合わせて投与することからなる。二重阻害剤と１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん治療薬は、同時、順次、又は別々に投与することができ、適宜、単一の製剤として、又は別々の製剤として投与することができる。

【０１９３】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん療法は、例えば、難治性がんの文脈で上記の議論において言及されたような抗がん剤及び／又はがん療法である。例えば、様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、白金錯体のような白金ベースの化学療法剤であってもよい。例えば、種々の実施形態において、白金ベースの化学療法剤は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン、フェナントリプラチン及び／又はサトラプラチンから選択される。特定の例では、白金ベースの化学療法剤は、シスプラチン、カルボプラチン及び／又はオキサリプラチンから選択される。

【０１９４】

ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、放射線療法や放射線治療剤と組み合わせて投与することもできる。

【０１９５】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤及び／又はがん療法は、化学療法剤、抗がんワクチンなどの免疫調節剤、免疫チェックポイントタンパク質の調節因子、養子Ｔ細胞免疫療法（例えば、キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲＴ細胞））、及び放射線療法からなる群から選択される。

【０１９６】

適切な１種類以上の追加の抗がん剤は、例えば治療するがんを考慮すれば、当業者には明らかであろう。多数の抗がん剤が当該技術分野で知られている。適切な抗がん剤の例としては、参照により本明細書に組み込まれるCancer: Principles and Practice of Oncology, 7th Edtion, Devita et al, Lippincott Williams & Wilkins, 2005に列挙されたものが含まれる。

【０１９７】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、がん細胞内のＲＯＳの増加を誘導する。様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、がん細胞において活性酸素種（ＲＯＳ）依存性のプログラム細胞死（ＰＣＤ）を誘導する。

【０１９８】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、限定されないが、アスパラギナーゼ、ブレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラパス、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、エピルビシン、エトポシド、５－フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシウレア、イホスファミド、イリノ

テカン、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びビンデシンなど、本明細書に参照により組み込まれるメルクインデックス第１４版（２００６年）の癌化学療法薬レジメンに列挙されている化合物から選択される化学療法剤である。

【０１９９】

種々の実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、抗増殖剤であり、ＢＣＮＵ、ＣＣＮＵ、ＤＴＩＣ、及びアクチノマイシンＤから選択されるが、これらに限定されない。さらなる抗増殖剤としては、限定されないが、参照により本明細書に組み込まれるGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Eleventh Edition), editor Molinoff et al., publ. by McGraw-Hill, pages 1225-1287 (2006)における腫瘍性疾患の治療に使用されることが承認されている化合物が含まれ、例えば、アミノグルテチミド、Ｌ－アスパラギナーゼ、アザチオプリン、５－アザシチジンクラドリビン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、２‘，２’－ジフルオロデオキシシチジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、５－フルオロデオキシウリジン、５－フルオロデオキシウリジンモノホスフェートフルダラビンリン酸塩、フルオキシメステロン、フルタミド、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、マイトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、Ｎ－ホスホノアセチル－Ｌ－アスパラギン酸（ＰＡＬＡ）、プリカマイシン、セムスチン、テニプジド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジン、及びビノレルビンである。

【０２００】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、発がん及び腫瘍増殖に必要な特定の標的分子を阻害することによってがん細胞の増殖を阻害する、他の分子標的薬剤から選択されるが、これらに限定されない抗増殖剤である。例えば、低分子タンパク質及び脂質キナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、分子標的ヒト化モノクローナル抗体、モノクローナル抗体薬物コンジュゲートなどがある。このような阻害剤の例としては、以下が挙げられる：リツキシマブ、トラスツズマブ、アレムツズマブ、トシツモマブ－Ｉ１３１、セツキシマブ、イブリツモマブ・チウキセタン、ベバシズマブ、パニツムマブ、オファツムマブ、イピリムマブ、ブレンツキシマブ・ベドチン、ペルツズマブ、Ａｄｏ－トラスツズマブ・エムタンシン、ラムシルマブ、オビヌツズマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ジヌツキシマブ、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、クリゾチニブ、ルキソリチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、トファシチニブ、アファチニブ、ダブラフェニブ、イブルチニブ、トラメチニブ。

【０２０１】

様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は免疫調節剤である。例えば、様々な実施形態において、免疫調節剤は、限定されないが、抗がんワクチン、免疫チェックポイントタンパク質（ＣＴＬＡ４、ＰＤ１－４ｓ、ＰＤ－Ｌ１など）を調節する薬剤、及び養子Ｔ細胞療法（ＣＡＲＴなど）から選択される。様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、ＣＴＬＡ４の阻害剤、抗ＰＤ－１抗体又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。例えば、様々な実施形態において、１つ以上の追加の抗がん剤は、イピリムマブなどのＣＴＬＡ４の阻害剤、セミプラマブ、ニボルマブ及び／又はペムブロリズマブなどの抗ＰＤ－１抗体、又はアテゾリズマブ、アベルマブ及び／又はデュルバルマブなどの抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。

【０２０２】

ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、１つ以上の追加の抗がん剤、治療薬、及び／又は免

疫調節剤と同時、順次、又は別々に投与することができる。ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤と、１つ以上の追加の抗がん剤及び／又は免疫調節剤とは、単一製剤として投与してもよいし、別々の製剤として投与してもよい。

【０２０３】

したがって、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、単独で、又は１つ以上の他の抗がん剤又は治療法と組み合わせて、治療する特定のがんに応じて同時又は順次に投与することができる。

【０２０４】

様々な実施形態において、１つ以上の追加のがん療法は、１つ以上の追加の抗がん剤を投与する工程を含む。様々な実施形態において、１つ以上の追加のがん治療は放射線療法である。

【０２０５】

様々な実施形態において、１つ以上の追加のがん療法は、イピリムマブ（ＣＴＬＡ４の阻害剤）、ニボルマブ及びペムブロリズマブ（いずれもＰＤ－１の阻害剤）から選択される免疫療法である。

【０２０６】

ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤

広義には、本発明は難治性がんの治療又は予防のためのＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤の使用に関する。

【０２０７】

用語「ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤」、及び「ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤」などの類似の用語は、ＩＤＯ１の酵素活性を阻害し、ＴＤＯの酵素活性を阻害する化合物、特にＩＤＯ１の細胞性酵素活性を阻害し、ＴＤＯの細胞性酵素活性を阻害する化合物、例えば、１００μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}、及び１００μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する化合物を意味する。

【０２０８】

特に断りのない限り、ＩＤＯ１の細胞内酵素活性阻害及びＴＤＯの細胞内酵素活性阻害は、それぞれ本明細書の実施例に記載した方法で測定したものである。

【０２０９】

種々の実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、実施例に記載のＩＤＯ１阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１００μＭ未満、９０μＭ未満、８０μＭ未満、７０μＭ未満、６０μＭ未満の細胞ＩＤＯ１　IC_{50}を有する、５０μＭ未満、４０μＭ未満、３０μＭ未満、２０μＭ未満、１５μＭ未満、１０μＭ未満又は１μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；実施例に記載のＴＤＯ阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１００μＭ未満、９０μＭ未満、８０μＭ未満、７０μＭ未満、６０μＭ未満、５０μＭ未満、４０μＭ未満、３０μＭ未満、２０μＭ未満、１５μＭ未満、１０μＭ未満又は１μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する。様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、実施例に記載のＩＤＯ１阻害のための細胞ベースアッセイによって決定した場合、１０μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；実施例に記載のＴＤＯ阻害のための細胞ベースアッセイによって決定した場合、１０μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　IC_{50}を有する。

【０２１０】

様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、実施例に記載されるＩＤＯ１阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１０μＭ未満、９μＭ未満、８μＭ未満、７μＭ未満、６μＭ未満、５μＭ未満、４μＭ未満、３μＭ未満、２μＭ未満、１μＭ未満、０．９μＭ未満、０．８μＭ未満、０．７μＭ未満、０．６μＭ未満、０．５μＭ未満、０．４μＭ未満、０．３μＭ未満、０．２μＭ未満及び／又は０．１μＭの細胞性ＩＤＯ１　IC_{50}を有し；実施例に記載されるＴＤＯ阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１０μＭ未満、９μＭ未満、

８μＭ未満、７μＭ未満、６μＭ未満、５μＭ未満、４μＭ未満、３μＭ未満、２μＭ未満、１μＭ未満、０．９μＭ未満、０．８μＭ未満、０．７μＭ未満、０．６μＭ未満、０．５μＭ未満、０．４μＭ未満、０．３μＭ未満、０．２μＭ未満及び／又は０．１μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　ＩＣ$_{50}$を有する。様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、実施例に記載されるＩＤＯ１阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１μＭ未満の細胞性ＩＤＯ１　ＩＣ$_{50}$を有し；実施例に記載されるＴＤＯ阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　ＩＣ$_{50}$を有する。

【０２１１】

本発明の様々な実施形態において、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、本明細書の実施例に記載されるＩＤＯ１阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１μＭ未満、０．９μＭ未満、０．８μＭ未満、０．７μＭ未満、０．６μＭ未満、０．５μＭ未満、０．４μＭ未満、０．３μＭ未満、０．２μＭ未満及び／又は０．１μＭの細胞ＩＤＯ１　ＩＣ$_{50}$を有し；本明細書の実施例に記載されるＴＤＯ阻害についての細胞ベースアッセイによって決定した場合、１μＭ未満、０．９μＭ未満、０．８μＭ未満、０．７μＭ未満、０．６μＭ未満、０．５μＭ未満、０．４μＭ未満、０．３μＭ未満、０．２μＭ未満及び／又は０．１μＭ未満の細胞性ＴＤＯ　ＩＣ$_{50}$有する。

【０２１２】

様々な実施形態において、本明細書に記載されるＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１阻害活性よりも高い、又はＩＤＯ１阻害活性に等しい細胞性ＴＤＯ阻害活性を有する。特定の実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、細胞性ＴＤＯ　ＩＣ$_{50}$より高いか等しい細胞性ＩＤＯ１　ＩＣ$_{50}$を有する。

【０２１３】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、３－アミノイソオキサゾール、好ましくは、少なくとも１つの環窒素原子を含む６員芳香族環に融合した３－アミノイソオキサゾールであり、例えば、本明細書に記載されているような式Ｉの特定の化合物である。

【０２１４】

参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ／ＩＢ２０１５／０５６１２９に詳細に記載されているように、式Ｉの化合物は、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ１（ＩＤＯ１）及び／又はトリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の阻害剤であることが見出されている。

【０２１５】

様々な実施形態において、本発明で用いるＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯ阻害活性を有する一般式Ｉの化合物である。

【０２１６】

発明の概要にある段落（１）～（４９）に定義される化合物であって、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害活性を有する化合物は、本明細書に記載される本発明の方法、用途及び他の態様のいずれにも使用することができる。したがって、本発明の様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、段落（１）～（４９）に定義される化合物であり、ＩＤＯ１及びＴＤＯ阻害活性を有する。

【０２１７】

発明の概要の項の段落（４６）～（４９）に定義したＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、本明細書に記載した本発明の方法、用途及び他の態様のいずれにも使用することができる。したがって、様々な実施形態において、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、段落（４６）～（４９）に定義される化合物である。

【０２１８】

様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、段落（４８）～（４９）に定義される化合物である。

【０２１９】
種々の実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤は、６－クロロ－５－フルオロイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－アミン（本明細書において、化合物（６６）又はＡＴ－０１７４とも称される）である。
【０２２０】
式Ｉの化合物は、参照により本明細書に組み込まれるＰＣＴ国際特許出願番号ＰＣＴ／ＩＢ２０１５／０５６１２９（ＷＯ２０１６０２４２３３として公開）に記載されている方法、又はそれに類似する手順に従って調製することができる。当業者であれば、ＩＤＯ１とＴＤＯの他の二重阻害剤も本発明での使用に適していることを理解するであろう。
【０２２１】
ＩＤＯ１及び／又はＴＤＯの他の阻害剤及びそれらの調製方法は、ＰＣＴ国際特許出願番号ＰＣＴ／ＮＺ２０１６／０５０１３５（ＷＯ２０１７０３４４２０として公開）に記載されており、これは参照により本明細書に組み込まれる。
【０２２２】
ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤であるＰＣＴ／ＮＺ２０１６／０５０１３５に記載の化合物は、本発明における使用に好適である。例えば、ＰＣＴ／ＮＺ２０１６／０５０１３５には以下の化合物が開示されている：
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレア（２Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（２－クロロフェニル）ウレア（６Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（３－クロロフェニル）ウレア（７Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（４－クロロフェニル）ウレア（８Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（２－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレア（９Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（３－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ウレア（１０Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（３－メトキシフェニル）ウレア（１２Ｂ）
Ｎ－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－２－フェニルアセトアミド（１８Ｂ）
Ｎ－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセトアミド（１９Ｂ）
フェニル（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメート（４Ｂ）
１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア（１５Ｂ）
４－フルオロフェニル（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメート（５Ｂ）
Ｎ－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）アセトアミド（２０Ｂ）、
及びその薬学的に許容される塩。
【０２２３】
本発明での使用に適したＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤としては、フェニル（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）カルバメート（４Ｂ）及び１－（５－クロロ－４，６－ジメチルイソキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン－３－イル）－３－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア（１５Ｂ）が挙げられる。

【０２２４】
投与
当業者には、本明細書に記載のＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤を投与するための特定の治療方法が、選択された投与経路を採用することが理解され、この投与経路は、治療薬を投与する際に日常的に考慮される様々な要因に依存する。治療又は予防の最適な経過、すなわち、治療の様式及び規定された日数にわたって投与される本発明の化合物の１日の投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認できることがさらに理解されよう。
【０２２５】
本明細書に記載されているＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤の治療量は、おそらく１日あたり１ｍｇから２０００ｍｇの範囲であろう。
【０２２６】
様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の用量は、１日あたり１～１００ｍｇ、１日あたり１００～２００ｍｇ、１日あたり２００～３００ｍｇ、１日あたり３００～４００ｍｇ、１日あたり４００～５００ｍｇ、１日あたり５００～６００ｍｇ、１日あたり６００～７００ｍｇ、１日あたり７００～８００ｍｇ、１日あたり８００～９００ｍｇ、１日あたり９００～１０００ｍｇの範囲である。様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の用量は、１日あたり１０００～１１００ｍｇ、１日あたり１１００～１２００ｍｇ、１日あたり１２００～１３００ｍｇ、１日あたり１３００～１４００ｍｇ、１日あたり１４００～１５００ｍｇ、１日あたり１５００～１６００ｍｇ、１日あたり１６００～１７００ｍｇ、１日あたり１７００～１８００ｍｇ、１日あたり１８００～１９００ｍｇ、又は１日あたり１９００～２０００ｍｇの範囲である。
【０２２７】
様々な実施形態において、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤の用量は、１ｍｇ～５０ｍｇ／日、５０ｍｇ～１００ｍｇ／日、２０１ｍｇ～２５０ｍｇ／日、２５０ｍｇ～３００ｍｇ／日、３００ｍｇ～３５０ｍｇ／日、３５０ｍｇ～４００ｍｇ／日、４００ｍｇ～４５０ｍｇ／日、４５０ｍｇ～５００ｍｇ／日、５００ｍｇ～５５０ｍｇ／日、５５０ｍｇ～６００ｍｇ／日、６００ｍｇ～６５０ｍｇ／日、６５０ｍｇ～７００ｍｇ／日、７００ｍｇ～７５０ｍｇ／日、７５０ｍｇ～８００ｍｇ／日、８００ｍｇ～８５０ｍｇ／日、８５０ｍｇ～９００ｍｇ／日、９００ｍｇ～９５０ｍｇ／日、９５０ｍｇ～１０００ｍｇ／日の範囲である。
【０２２８】
特定の患者に対して選択される具体的な用量レベルは、採用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ、治療中の状態の重症度などの様々な要因に依存する。
【０２２９】
医薬組成物中の有効成分の投与量は、特定の患者、組成物、及び投与様式に対して所望の治療効果を達成するのに有効な有効成分の量を、患者に毒性を与えずに提供するように変化させることができる（有効量）。
【０２３０】
医薬組成物
インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤、ならびに薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として製剤化されるか、又は使用のために提供され得る。
【０２３１】
「薬学的に許容される担体」とは、ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤とともに対象に投与してもよく、一般的に安全な担体（アジュバント、緩衝剤、安定化剤、ベヒクルなど）を指す。薬学的に許容される賦形剤、アジュバント、担体、緩衝剤又は安定化剤は、無毒性であるべきであり、有効成分の効力を阻害すべきではない。「薬学的に許容される担体」

という用語には、ヒトの薬学的使用だけでなく、獣医学的使用に適した担体も含まれる。担体又は他の物質の正確な性質は、投与経路によって異なる。

【０２３２】

ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、経口投与、局所投与、非経口投与、吸入又は噴霧による投与、あるいは用量単位製剤で直腸投与することができる。「注射による投与」という用語には、静脈注射、筋肉注射、皮下注射、非経口注射のほか、輸液法の使用も含まれる。１つ以上の化合物は、１つ以上の非毒性の薬学的に許容される担体及び所望により他の活性成分と関連して存在することができる。

【０２３３】

経口使用を意図した組成物は、医薬組成物の製造に関する当該技術分野で公知の任意の適切な方法に従って調製することができる。このような組成物は、嗜好性の高い製剤を提供するために、希釈剤、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の薬剤を含むことができる。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の製薬上許容される賦形剤と混合して有効成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの造粒剤及び崩壊剤；及び例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクなどの結合剤である。錠剤はコーティングされていないものであってもよいし、消化管内での崩壊と吸着を遅延させ、それによってより長期間にわたって持続的な作用をもたらすために、公知の技術によってコーティングされたものであってもよい。例えば、グリセリルモノステアレートやグリセリルジステアレートのような時間遅延物質を採用することができる。これらの化合物は、固形で速やかに放出される形態で調製することもできる。

【０２３４】

経口用製剤は、活性成分を不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合した硬ゼラチンカプセルとして、あるいは活性成分を水又は油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合した軟ゼラチンカプセルとして提示することもできる。

【０２３５】

水性懸濁液は、活性物質を水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して含む。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガントガム及びアカシアガムである；分散剤又は湿潤剤は、天然に存在するホスファチド、例えば、レシチン、又はアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンステアレート、又はエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又はエチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートである。水性懸濁液はまた、１種類以上の保存料、例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル又はｎ－プロピル、１種類以上の着色料、１種類以上の香料、及び１種類以上の甘味料、例えばスクロース又はサッカリンを含むことができる。

【０２３６】

水の添加による水性懸濁液の調製に適した分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁化剤及び１種類以上の防腐剤と混合して有効成分を提供する。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤は、すでに上述したものが例示される。追加の賦形剤、例えば甘味料、香料、着色料も存在し得る。

【０２３７】

化合物はまた、非水性液体製剤、例えば、有効成分を植物油、例えばアラキス油、オリーブ油、ゴマ油、ピーナッツ油、又は流動パラフィンのような鉱物油に懸濁させることによって製剤化される油性懸濁液の形態であってもよい。油性懸濁液は、例えば蜜蝋、硬質

パラフィン、セチルアルコールなどの増粘剤を含むことができる。嗜好性の高い経口製剤を提供するために、上記のような甘味剤、香味剤を添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【０２３８】

本発明の医薬組成物はまた、水中油型エマルションの形態であってもよい。油性相は、植物油、例えばオリーブ油やアラキス油、鉱物油、例えば流動パラフィン、又はこれらの混合物である。好適な乳化剤は、天然に存在するガム、例えばアカシアガム又はトラガカントガム、天然に存在するホスファチド、例えば大豆、レシチン、及び脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステル又は部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルビタン、及び前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタンであり得る。エマルションは甘味料や香料を含むこともある。

【０２３９】

シロップやエリキシルには、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、スクロースなどの甘味料を配合することができる。このような製剤はまた、消炎剤、保存料、香料、着色料を含むこともある。

【０２４０】

化合物はまた、薬剤の直腸投与用に坐薬の形で投与することもできる。このような組成物は、薬物と、通常の温度では固体であるが直腸の温度では液体であり、したがって直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製することができる。そのような材料には、ココアバターやポリエチレングリコールなどがある。

【０２４１】

キット

インドールアミン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）及びトリプトファン－２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）の二重阻害剤は、ＩＤＯ１及びＴＤＯの１つ又は複数の二重阻害剤；ならびに任意に１つ又は複数の追加の治療剤；ならびに記載された方法における二重阻害剤の使用説明書を含むキットとして製剤化されるか、又は使用のために提供され得る。様々な実施形態において、治療薬は本明細書に記載されているような抗がん剤である。

【０２４２】

ＩＤＯ１とＴＤＯの二重阻害剤は、通常、医薬組成物の形態であり、容器に収められている。容器は、医薬組成物を保持することができる任意の容器又は他の密閉又は密封可能な器具であってもよい。例としては、ボトル、アンプル、各分割又は室が前記組成物の単回投与量を構成する分割又は多室ホルダーボトル、各分割が前記組成物の単回投与量を構成する分割ホイル包、又は前記組成物の単回投与量を分注するディスペンサーが挙げられる。容器は、任意の従来の形状又は形態とすることができ、薬学的に許容される材料、例えば、紙又は段ボールの箱、ガラス又はプラスチックのボトル又は瓶、再密封可能な袋、又は治療スケジュールに従ってパックから押し出すための個々の用量を有するブリスターパックで作られている。採用される容器は、通常、関係する剤形によって異なる。１つの剤形に対して、１つの包装で複数の容器を併用することができる。

【０２４３】

キットはまた、医薬組成物の単位用量を投与又は計量するための装置を含んでもよい。この装置には、例えば、組成物が吸入可能な組成物である場合には吸入器；組成物が注射可能な組成物である場合には注射器及び注射針；組成物が経口液体組成物である場合には注射器、スプーン、ポンプ、又は容量表示のある若しくはない容器；又はキットに存在する組成物の剤形に適切なその他の測定若しくは送達装置が含まれ得る。

【０２４４】

様々な実施形態において、キットは、例えば、別個の容器又は容器中に、１つ又は複数の追加の治療剤を含むことができ、典型的には、追加の治療剤及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態である。追加の治療薬は、本明細書に記載されるＩＤＯ１及びＴＤＯの二重阻害剤との共投与について本明細書に示されるものから選択することができ

る。
【０２４５】
上記の方法は決して限定的なものではないと考えるべきであり、適切な変形や代替は当業者には明らかであろう。
【実施例】
【０２４６】
以下の非限定的な実施例は、本発明を説明するために提供されるものであり、決してその範囲を限定するものではない。
【０２４７】
実施例１
ＩＤＯ１活性の酵素アッセイ
組換えヒトＩＤＯ１（ｒｈＩＤＯ１）は、ｐＲＥＰ４とｐＱＥ９－ＩＤＯプラスミドで形質転換した大腸菌ＥＣ５３８株の培養物から発現させ、精製した。５０ｍＭリン酸緩衝液、１０ｍＭアスコルビン酸、１０μＭメチレンブルー、１００μｇ／ｍＬカタラーゼ、８０μＭ　ＴＲＰ、０．０１％Ｔｗｅｅｎ（登録商標）２０（ｖ／ｖ）を含む３８４ウェルマイクロプレートに、最終濃度９ｎＭのｒｈＩＤＯ１（１５μＬ）を混合した総容量３０μＬのアッセイ液をセットした。プレートを３７℃で３０分間インキュベートし、ピペリジン（２００ｍＭ）を加えて酵素反応を停止させ、６５℃で２０分間加熱した。蛍光強度はλｅｘ　４００ｎｍとλｅｍ　５００ｎｍで読み取った。試験化合物は１００％ＤＭＳＯに溶解し、ｒｈＩＤＯ１を添加する前にアッセイ培地であらかじめ希釈した。ＩＤＯ１阻害率（％）は次のように計算した。
【０２４８】
【数１】

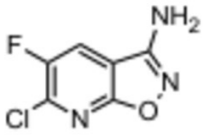
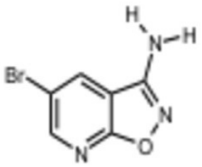
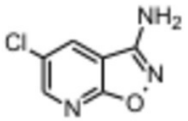
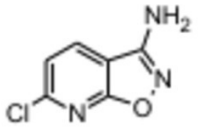
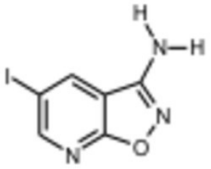
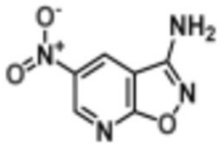
$$\left(\frac{(|\text{非阻害酵素アッセイシグナル}|-|\text{阻害酵素シグナル}|)}{(|\text{非阻害酵素アッセイシグナル}|-|\text{アッセイ培地シグナル}|)}\times 100\right)$$

【０２４９】
全ての実験は３連で行い、統計解析はＰｒｉｓｍ　ｖ５（Ｇｒａｐｈｐａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ，Ｌａ　Ｊｏｌｌａ，ＣＡ，ＵＳＡ）を用いて行った。
【０２５０】
ＩＤＯ１阻害の細胞ベースアッセイ
細胞のＩＤＯ１活性阻害のアッセイには、ヒトＩＤＯ１（ＬＬＴＣ－ｈＩＤＯ１）又はマウスＩＤＯ１（ＬＬＴＣ－ｍＩＤＯ１）を発現するようにトランスフェクトしたルイス肺がん細胞を、試験化合物とともに３７℃、５％CO_2で２４時間培養した。各ウェルの培養上清を新しい平底９６ウェルプレートに移し、トリクロロ酢酸（最終濃度１０％）と混合し、６０℃で２０分間インキュベートした。その後、プレートを遠心分離し（２５００ｇで１０分間）、上清を移し、新しいプレートで４－（ジメチルアミノ）ベンズアルデヒド（酢酸中２０ｍｇ／ｍＬ）と１：１で混合した。各ウェルの吸光度を４８０ｎｍで読み取り、細胞酵素活性を５０％阻害する濃度を算出した。
【０２５１】
同じ実験における各ウェルの細胞の生存率は、３－（４，５－ジメチルチアゾリル－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロミド（ＭＴＴ）比色分析アッセイを用いて測定した。ＩＤＯ１阻害を測定するために上清を除去した後、結晶形成が観察されるまで細胞をＭＴＴ（５００μｇ／ｍＬ）とインキュベートした。プレートを２５００ｇで１５分間遠心し、ウェル内の上清を全て捨てた。ＤＭＳＯ（１００μＬ／ウェル）を加えて結晶を溶解し、各ウェルの吸光度を５７０ｎｍで測定した。各ウェルの細胞生存率は、未処理の対照に対するパーセンテージで表した。特に断りのない限り、全ての実験に三重培養を用いた。

【０２５２】
ＴＤＯ阻害の細胞ベースアッセイ
細胞性ＴＤＯ阻害のアッセイでは、全長ヒトＴＤＯを過剰発現するようにトランスフェクトしたＧＬ２６１細胞を、試験化合物とともに３７℃、５％CO_2で２４時間培養した。その後、各ウェルの培養上清を新しい平底９６ウェルプレートに移し、上記のＩＤＯ１アッセイと同様にキヌレニン含量を測定し、細胞酵素活性を５０％阻害する濃度を算出した。
【０２５３】
同じ実験における各ウェルの細胞の生存率は、３－（４，５－ジメチルチアゾリル－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロミド（ＭＴＴ）比色分析アッセイを用いて測定した。
【０２５４】
アッセイの結果は以下の表１に示される。
【０２５５】
化合物の活性
【０２５６】

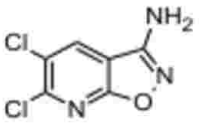
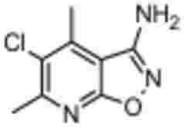
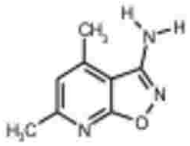
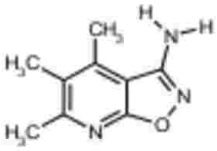
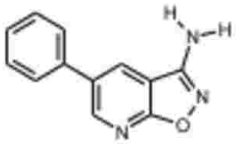
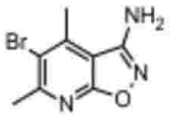
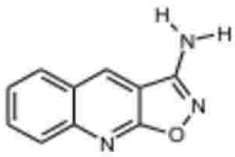
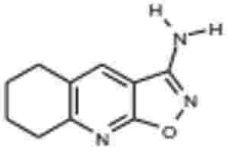
【表１－１】

表1

化合物	構造	単離された IDO1 酵素アッセイ IC_{50} (μM)	細胞 IDO1 IC_{50} (μM)	細胞 TDO IC_{50} (μM)	細胞傷害性 IC_{50} (μM)
66		A	A	A	D
6		C	A	A	D
8		C	A	A	D
11		B	A	A	D
16		B	A	A	D
49		B	A	A	D

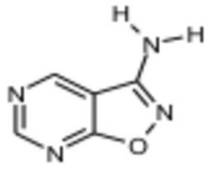
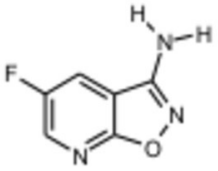
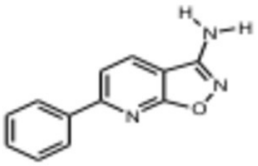
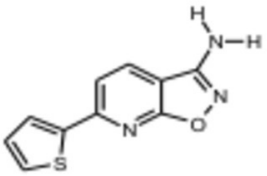
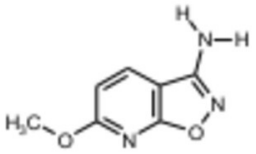
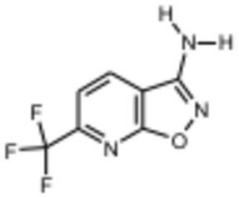
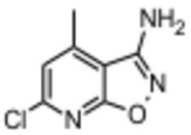
【０２５７】

【表１－２】

67		B	B	A	D
3		B	A	C	C
4		C	B	C	D
5		C	B	C	D
24		D	C	B	D
1		B	A	C	D
9		C	B	B	C
10		D	B	C	D

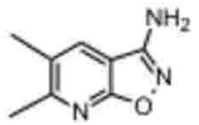
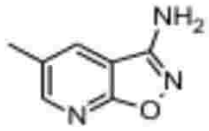
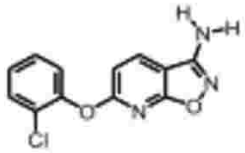
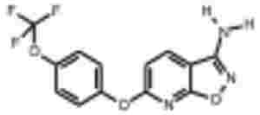
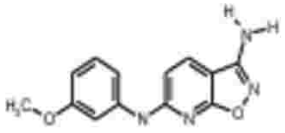
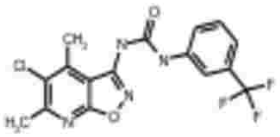
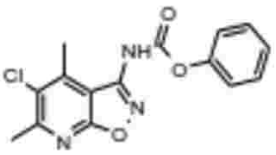
【０２５８】

【表１－３】

12		D	B	B	D
14		D	B	B	D
15		D	B	C	D
74		D	B	C	D
41		D	B	C	D
47		A	B	B	D
42		A	A	B	D

【０２５９】

【表１－４】

45		D	C	B	D
44		D	C	A	D
84		C	C	B	D
89		C	C	C	D
95		D	C	C	D
15B		D	B	C	D
4B		B	A	C	D

活性IC_{50}の範囲:A:＜1μM、B:1～10μM、C:10～100μM、D:＞100μM

【０２６０】

実施例２－親細胞及びシスプラチン耐性ヒト由来肺がん細胞に対するインビトロ有効性

この研究では、３つの異なるヒト由来肺がん細胞株を、ベヒクルコントロール（親細胞Ｂ、Ｓ、Ａ）又はシスプラチンによる長期培養（ＢＣ、ＳＣ、ＡＬＣ細胞）に曝した。シスプラチンとの長期培養は、ＢＣ、ＳＣ、ＡＬＣ細胞株にシスプラチン耐性を誘導した。

ＡＴ－０１７４はシスプラチン処理細胞を親細胞よりも高い有効性と効力を持って死滅させたことから、ＡＴ－０１７４はシスプラチン耐性を獲得した患者においてより有効であることが示された（表２及び図１参照）。

【０２６１】
方法
増殖阻害及び細胞毒性アッセイ
細胞を２４ウェルディッシュに播種し、様々な濃度の阻害剤（すなわち、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ又はＡＴ－０１７４）で処理した。簡単に説明すると、培養液とトリプシン処理した細胞を回収し、この混合物を４００×ｇで５分間遠心分離した。上清を捨て、１ｍＬのＨａｎｋ’ｓ緩衝液に再懸濁し、トリパンブルー排除法を用いて生細胞と死細胞を測定した。
【０２６２】
統計分析
インビトロ実験のデータは、３つの別々の生物学的複製から行われ、それらはテクニカルトリプリケートで単離され解析された。両側ｔ検定を用いて別々に測定し、結果は平均値±標準偏差で表した。
【０２６３】
結果
【０２６４】
【表２】

表2. AT－0174の濃度増加はインビトロでのシスプラチン感受性細胞及びシスプラチン耐性細胞に細胞傷害を誘導する

細胞名	シスプラチン耐性	対照	12.5 μM AT-0174	25.0 μM AT-0174	50.0 μM AT-0174
B	No	100 ± 16.2	84.8 ± 11.3	97.9 ± 2.1	92.2 ± 15.6
S	No	100 ± 11.3	78.0 ± 7.1	96.8 ± 19.1	70.2 ± 14.0
A	No	100 ± 7.8	92.8 ± 8.5	75.1 ± 14.1	74.4 ± 7.1
BC	Yes	100 ± 17.0	78.8 ± 6.4	65.3 ± 0.7	59.9 ± 4.9
SC	Yes	100 ± 1.6	65.7 ± 6.4	68.1 ± 2.1	70.0 ± 2.1
ALC	Yes	100 ± 9.2	76.7 ± 4.2	62.5 ± 4.9	67.3 ± 13.4

【０２６５】
実施例３－シスプラチン耐性肺がんの腫瘍微小環境における免疫抑制を緩和するために、ＩＤＯ１／ＴＤＯ二重阻害剤（ＡＴ－０１７４）を用いてインビボでキヌレニン経路を阻害する
本研究では、肺がんの同系マウスモデルにおいて、シスプラチン耐性（ＣＲ）細胞腫瘍に対する選択的ＩＤＯ１阻害剤ＥｐａｃａｄｏｓｔａｔとＩＤＯ１／ＴＤＯ二重阻害剤ＡＴ－１０７４のインビボ抗腫瘍効果を検討し、比較した。
【０２６６】
方法
細胞株及び試薬
シスプラチン耐性マウス細胞株（ＬＬＣ－ＣＲ）は、ＬＬＣ（マウスルイス肺がん細胞（表皮がん）、ＡＴＣＣ）から、シスプラチンの投与量を増やしながら断続的に処理することで誘導された。ＬＬＣ－ＣＲクローンは半分のGI_{50}投与濃度で維持した。簡単に説明すると、親ＬＬＣ細胞を６ウェルプレートに播種し（4×10^{4}）、５０％増殖阻害（GI_{50}）濃度０．４μｇ／ｍｌのクリニカルグレードのシスプラチン（マイアミＶＡ病院）で２４時間処理した。培養液を毎日観察し、初期細胞密度に達するまで増殖させた。GI_{50}濃度の１～２倍の増加が１～２週間以内に観察された。細胞がシスプラチンの

毒性から回復した後、再びシスプラチンの投与量を増やしながら２４時間処理した。これらの細胞はディッシュあたり５００～１０００個播種され、５～７日間培養される。クローンは選択され、拡大され、シスプラチン感受性も検査される。同様の暴露を３回目、４回目と行い、より耐性の高いクローンを作出する。最後に、耐性クローン（ＬＬＣ－ＣＲ）は、１μｇ／ｍｌ（半ＧＩ$_{50}$用量）のシスプラチンを添加した培地で維持した。ＬＬＣ－ＣＲは、シスプラチン及びカルボプラチン（それぞれ～２μｇ／ｍｌ及び１．３μｇ／ｍｌ）に対して３～５倍の耐性を有し、同時にＩＤＯ１活性が上昇し、ＩＤＯ１阻害剤に対して感受性を有するように開発された（Nguyen DJM et al., Mol Cancer Res. 2020;18(1):105-117）。

【０２６７】

動物研究

ＬＬＣ又はＬＬＣ－ＣＲ（１×１０^{6}）細胞をＣ５７Ｂ６／Ｊ雌雄マウス（１群５匹、６～８週齢）の脇腹に皮下注射した、Ｊａｃｋｓｏｎ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ）に皮下注射し、３日間増殖させた（平均腫瘍サイズ＝５０ｍｍ^{3}）。その後、選択的ＩＤＯ１阻害剤Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔを１日２００ｍｇ／ｋｇ、又はＡＴ－０１７４（ＩＤＯ１とＴＤＯ酵素の二重阻害剤）を１日１７０ｍｇ／ｋｇ投与した。いずれの化合物も経口投与（Ｐ．Ｏ．）し、９５％水＋５％メチルセルロース（０．５％）で希釈し、－２０℃で保存した。化合物は５日ごとに調製した。対照としてメチルセルロース（９５＋５％）を用いた（「Ｖｅｈ」）。腫瘍の増殖は２日ごとにノギスで腫瘍体積を測定し、以下の式に従って評価した：腫瘍体積＝幅^{2}×長さ×０．５。試験終了後、マウスを犠牲にして血液、腫瘍、リンパ節を採取し、それぞれＫＹＮとトリプトファン（ＴＲＰ）の測定と免疫細胞の評価に使用した。

【０２６８】

フローサイトメトリー免疫細胞分析

マウスから腫瘍又はリンパ節を採取し、シリンジプランジャーを用いてホモジナイズした。メッシュフィルター（４０μＭ）を１５ｍＬ又は５０ｍＬのチューブにセットし、組織懸濁液をろ過した。細胞濾液を１０００ｇでスピンダウンした。赤血球溶解緩衝液（１％シュウ酸アンモニウム）を細胞ペレットに加え、再懸濁した。細胞ペレットをＰＢＳで洗浄し、分離した。腫瘍はＥａｓｙＳｅｐ（商標）マウスＴＩＬ（ＣＤ４５）Ｐｏｓｉｔｉｖｅ　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎキット（Ｓｔｅｍｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いて単離した。制御性Ｔ細胞（Ｔ－ｒｅｇｓ）又はナチュラルキラー細胞（ＮＫｓ）を検出するために、それぞれＥａｓｙＳｅｐ（商標）マウスＣＤ２５調節Ｔ細胞Ｐｏｓｉｔｉｖｅ　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎキット及びＥａｓｙＳｅｐ（商標）マウスＣＤ４９ｂ　Ｐｏｓｉｔｉｖｅ　Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎキットを用いた。単離した細胞は、製造元の指示に従って染色した。細胞はまた、２％パラホルムアルデヒドで固定し、ＣｙｔｏＦＬＥＸフローサイトメーター（Ｂｅｃｋｍａｎ）を用いて分析を行った。全てのフロー抗体はＢｉｏｌｅｇｅｎｄから入手した。

【０２６９】

ＫＹＮ及びＴＲＰの測定

犠牲となったマウスから心臓穿刺で血液サンプルを採取し、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　３０アミノ酸分析装置（イオン交換クロマトグラフィーを使用）を用いてサンプル中の遊離アミノ酸を分析した。簡単に説明すると、２００μＬの血清エキスと同量の３０％ｖ／ｖの脱タンパク剤（スルホサリチル酸）を混合し、１０秒間ボルテックスした。その後、サンプルを５５℃で２０分間インキュベートし、４℃で２５００ｇ、２０分間スピンダウンした。上清を回収し、０．２２μｍフィルターでろ過し、Ｂｉｏｃｈｒｏｍ　３０に注入した。数値は対照群の正常範囲と比較して報告された。イオン交換クロマトグラフィーで使用される試料は、イオン交換カラムとｐＨとイオン強度が増加する緩衝液を用いて分析的に分離される。ニンヒドリンでカラム後誘導体化し、５７０ｎｍと４４０ｎｍで比色強度を記録した後、クロマトグラフィーで分離したアミノ酸を検出した。アミノ酸濃度は、特定のアミノ酸のピーク面積を、濃度既知の内部標準－ＡＥＣのピーク面積と比較し、検量線

からの特異的応答係数を乗じることによって計算した。

【０２７０】

結果

ＩＤＯ１阻害又はＩＤＯ１／ＴＤＯ二重阻害は、同系マウスモデルにおける腫瘍増殖に影響を及ぼす

この例では、ルイス肺マウス細胞株（ＬＬＣ；方法を参照されたい）のＬＬＣ－ＣＲを用いて、ＩＤＯ１阻害又はＩＤＯ１／ＴＤＯ二重阻害が腫瘍増殖に及ぼす影響をインビボで調べた。マウスにＬＬＣ又はＬＬＣ－ＣＲを接種し、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ（２００ｍｇ／ｋｇ　Ｐ．Ｏ．１／日）又はＡＴ－０１７４（１７０ｍｇ／ｋｇ　Ｐ．Ｏ．１／日）を投与した。ＬＬＣ－ＣＲを移植したＣ５７Ｂ６／ＪマウスはＴ－ｒｅｇ（ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$）集団の増加を示し、ＣＲ腫瘍におけるキヌレニン経路（ＫＰ）と免疫抑制性腫瘍微小環境（ＴＭＥ）の役割を示した（ｎ＝５；ｐ＜０．０２）（図２Ａ）。

【０２７１】

Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔによる選択的ＩＤＯ１阻害は、ＬＬＣマウス腫瘍と比較して腫瘍総重量を減少させ、ＣＲ移植片の腫瘍成長を抑制した（表３及び図２Ｂ）。しかしながら、ＡＴ－０１７４はＬＬＣ－ＣＲ移植マウスにおいて、腫瘍の大きさ（表３及び図２Ｂ）及び腫瘍重量（図２Ｃ）を有意に減少させた。まとめると、これらのデータから、ＩＤＯ１／ＴＤＯ阻害剤は、選択的ＩＤＯ１阻害剤よりもキヌレニン経路の阻害において優れていることが示された。

【０２７２】

【表３－１】

表3. マウスのLLC及びLLC－CR腫瘍の腫瘍増殖に対するAT－0174とEpacadostatの効果（腫瘍体積、mm^3）。シスプラチン耐性肺がん細胞腫瘍においてAT－0174が最大の効果を示した。

LLC（シスプラチン感受性細胞腫瘍）

日目	対照		AT-0174		Epacadostat	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
1	57.0	2.0	58.0	2.5	47.0	3.0
2	86.0	2.9	79.0	3.3	108.0	5.8
3	105.0	3.2	110.0	3.2	110.0	4.5
4	124.0	4.0	125.0	2.2	124.0	1.9
5	129.0	2.9	115.2	4.4	137.0	3.0
6	149.0	2.9	124.0	1.9	151.0	1.9
7	210.0	4.5	135.0	2.2	208.0	3.7
8	265.0	7.4	140.6	1.7	290.0	11.8
9	355.0	20.0	171.0	5.6	325.0	11.2
10	590.0	12.7	230.0	9.4	409.0	16.8
11	638.0	10.8	340.0	18.7	563.0	13.8
12	732.0	9.2	430.0	14.6	625.0	11.2
13	800.0	15.8	571.8	9.5	725.0	11.2
14	970.0	37.4	645.0	22.9	785.0	15.0
15	1070.0	40.6	675.0	33.5	910.0	23.2

【０２７３】
【表３－２】

LLC（シスプラチン感受性細胞腫瘍）

日目			AT-0174		Epacadostat	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
1	54.0	2.9	57.0	2.0	57.0	3.0
2	81.0	1.9	93.0	3.7	89.0	5.1
3	100.0	3.2	102.0	3.7	96.0	2.4
4	135.0	2.2	115.0	4.5	126.0	2.9
5	154.0	1.9	135.0	2.2	137.0	3.4
6	194.0	7.5	153.0	3.0	158.0	4.6
7	216.0	5.1	185.0	4.5	212.0	3.7
8	318.0	9.3	198.0	2.0	291.0	4.6
9	385.0	15.0	213.0	4.4	340.0	6.3
10	505.0	20.0	228.0	3.4	390.0	6.1
11	588.0	15.9	272.0	20.4	430.0	9.4
12	655.0	25.5	280.0	14.6	490.0	12.7
13	698.0	19.9	310.0	10.0	511.0	17.2
14	735.0	10.0	345.0	16.6	530.0	14.6
15	800.0	17.7	360.0	20.3	565.0	18.7

【０２７４】
腫瘍免疫細胞及びＴＲＰ／ＫＹＮの評価
抗腫瘍免疫は、細胞傷害性細胞（例えば、ＮＫ）と免疫抑制細胞（例えば、Ｔ－ｒｅｇ）の間のチェックとバランスに依存している。図２Ａに示すように、ＬＬＣ－ＣＲは有意に高いＴ－ｒｅｇｓ頻度を有していたことから、ＬＬＣ－ＣＲは免疫監視を回避するように適応したことが示唆される。キヌレニン経路の阻害がＣＲ腫瘍モデルにおいて抗腫瘍免疫を回復させうるかどうかを調べるため、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ（ＥＰＡ）又はＡＴ－０１７４（ＡＴ）投与後のＴ－エフェクター、Ｔ－レグ及びＮＫ集団を測定した。Ｔ－ｒｅｇの集団（ＣＤ４$^{+}$ＣＤ２５$^{+}$　ＦｏｘＰ３$^{+}$）はＬＬＣ－ＣＲで有意に減少した；が、顕著であった。一方、Ｔ－エフェクター細胞（ＣＤ３$^{+}$ＣＤ８$^{+}$）と活性化ＮＫ細胞（ＣＤ３$^{-}$ＣＤ４９ｂ$^{+}$ＮＫＧ２Ｄ$^{+}$）は、治療群で有意に高いことがわかった（表４及び図３）。全ての場合において、ＡＴ－１０７４は選択的ＩＤＯ１阻害剤Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔよりも、これらの免疫細胞集団に対してより大きな免疫促進効果を示した。
【０２７５】

【表４】

表4. マウスのLLC及びLLC－CR腫瘍における免疫細胞発現に対するAT－0174及びEpacadostatの効果、シスプラチン耐性肺がん細胞腫瘍ではAT－0174で最大の効果が見られることが示された

		LLC			LLC-CR		
		ベヒクル	Epacadostat	AT-0174	ベヒクル	Epacadostat	AT-0174
$CD3^+ CD8^+$	T-エフェクター	5.26 ± 0.56	5.16 ± 0.65	5.38 ± 0.79	1.60 ± 0.39	4.06 ± 0.63	8.13 ± 0.94
$CD4^+ CD25^+ FoxP3^+$	T-reg	11.12 ± 1.00	13.27 ± 0.83	10.05 ± 0.79	19.79 ± 1.03	12.60 ± 0.94	5.75 ± 1.53
$CD3^- CD49^+ NKG2D^+$	NK細胞	4.03 ± 0.36	2.66 ± 0.57	3.58 ± 0.70	0.82 ± 0.19	2.38 ± 0.42	7.44 ± 0.62

【０２７６】

このことは、キヌレニンがナイーブＴ細胞をＴ－ｒｅｇ細胞に再プログラムする際に重要な役割を果たすだけでなく、キヌレニンがＮＫ細胞の標的細胞殺傷能力をも損なうことが示されていることから重要である（Della Chiesa M, Carlomagno S, Frumento G, Balsamo M, Cantoni C, Conte R, et al. The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function. Blood. 2006;108(13):4118-25）。したがって、ＡＴ－０１７４はシスプラチン耐性細胞においてＮＫＧ２Ｄ受容体を調節することによりＮＫ細胞の活性を増強することが明らかに示された。

【０２７７】

この所見と一致して、ＩＤＯ１活性のバイオマーカーである血清ＫＹＮ／ＴＲＰ比は、ＡＴ－０１７４で治療したＬＬＣ－ＣＲで有意に減少した（図４）。同時に、エパカドスタット投与群と比較して、ＡＴ－０１７４では血清ＴＲＰレベルの上昇が認められ、正常組織におけるＴＤＯによるＴｒｐ分解がインビボで持続的に阻害されていることが確認された。

【０２７８】

【表５】

表5. マウスのLLC及びLLC－CR腫瘍におけるトリプトファン、キヌレニン及びKYN／TRP比に対するAT－0174及びEpacadostatの効果

	LLC			LLC-CR		
	ベヒクル	Epacadostat	AT-0174	ベヒクル	Epacadostat	AT-0174
キヌレイン	52.8 ± 2.8	74.6 ± 7.7	64.2 ± 9.3	138.8 ± 18.2	81.8 ± 11.9	50 ± 9.7
トリプトファン	42.0 ± 2.8	58.6 ± 5.6	59.2 ± 4.4	24.8 ± 1.8	43 ± 5.8	85.8 ± 8.3
KYN/TRP比	1.28 ± 0.11	1.35 ± 0.23	1.11 ± 0.17	4.85 ± 0.77	2.01 ± 0.32	1.18 ± 0.31

【０２７９】

実施例４－抗ＰＤ－１抗体との共治療の有無にかかわらず、シスプラチン抵抗性合成同系肺がん腫瘍マウスの生存に対するＡＴ－０１７４の効果

ＩＤＯ１／ＴＤＯ二重阻害剤ＡＴ－０１７４と免疫チェックポイント阻害剤の腫瘍に対する免疫応答の相乗効果を調べるため、シスプラチン耐性肺がんマウスを用い、抗ＰＤ１抗体を併用した場合と併用しない場合で試験を行った。

【０２８０】

ＬＬＣ－ＣＲ（1×10^6）細胞をＣ５７Ｂ６／Ｊマウス（１群６匹、８週齢）の脇腹に皮下注射し、３日間成長させた（平均腫瘍サイズ＝５０mm^3）。その後、ＩＤＯ１阻害剤Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔを１日２００ｍｇ／ｋｇ（超最大用量）又はＡＴ－０１７４を１７０ｍｇ／ｋｇ投与した。両化合物は、９５％水＋５％メチルセルロース（０．５％）の経口投与（Ｐ．Ｏ．）で投与した。チェックポイント阻害剤として抗マウスＰＤ－１

ＭＡｂクローンＲＭＰ１－１４を用い、１０ｍｇ／ｋｇを３日ごとに腹腔内注射した。

【０２８１】

二重阻害剤ＡＴ－０１７４と選択的ＩＤＯ１阻害剤Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔをそれぞれ単独で投与した場合の効果を比較すると、ＡＴ－０１７４は選択的薬剤よりも生存期間を延長することが観察された（表６及び図５Ａ）。抗ＰＤ１抗体の単独投与は、ＡＴ－０１７４又はＥｐａｃａｄｏｓｔａｔと同様の生存率改善効果を示したが、ＡＴ－０１７４との顕著な相乗効果を示した（図５Ｂ）だけであり、Ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔとの相乗効果はあまり認められなかった（図５Ｃ）。これらのデータは、腫瘍の成長と腫瘍微小環境による免疫細胞の変化に対して以前に観察された効果が、同じ化学療法抵抗性マウスモデルにおいて生存利益につながることを示している。

【０２８２】

【表６】

表6. シスプラチン耐性LLC腫瘍マウスの各種薬物処置後の生存データ

処置	N	最初の死	生存時間 中央値	最大 生存
ベヒクル対照	12	16 日	24 日	27 日
Epacadostat	6	24 日	25 日	35 日
Epacadostat +抗 PD1	6	24 日	39 日	39 日
AT-0174	6	36 日	36 日	43 日
AT-0174 + Anti PD1	6	29 日	50 日	52 日

【０２８３】

実施例５－膵臓がんのマウス皮下Ｐａｎ０２同系モデルにおけるＡＴ－０１７４のインビボ有効性の評価

本研究では、オキサリプラチンを併用した試験化合物ＡＴ－０１７４の有効性を雌性Ｃ５７ＢＬ／６マウスのＰａｎ０２同系モデルの処置において評価した。

【０２８４】

方法と材料

略語

●投薬スケジュール

〇Ｑｄ　毎日

〇Ｂ／Ｗ　週２回

●投与経路（ＲＯＡ）

〇ｉ．ｐ．　腹腔内

〇ｐ．ｏ．　経口

●ＢＷ　体重

●ＢＷＬ　体重喪失

【０２８５】

研究教材

●オキサリプラチン（作用：陽性対照；保存条件：室温）

●ＡＴ－０１７４（作用：試験品；保存条件：２～８℃）

●５％グルコース（作用：オキサリプラチン用ベヒクル）

●５％ＤＭＳＯ＋９５％水（作用：ＡＴ－０１７４用ベヒクル）

【０２８６】

動物

試験には雌性Ｃ５７ＢＬ／６マウスを用い、試験期間中はマウスの餌と水を自由に摂取

できるようにした。
【０２８７】
細胞培養及び接種
マウス膵臓Ｐａｎ０２がん細胞は、ＤＭＥＭ培地に１０％ＦＢＳを加え、５％CO_2を含む３７℃のインキュベーターで培養した。マウスに接種する前に、細胞を１０継代以内に再培養した。１×１０^{6}個のＰＡＮＣ０２細胞を、マトリゲル（ｖ／ｖ　１：１）と混合した１００μＬの無血清培地に入れ、接種前に２～５％のイソフルランで麻酔した状態で、各マウスの右脇腹に皮下接種した。
【０２８８】
治療グループ
投薬レジメンを表７に示す。
【０２８９】
【表７】

表7. グループ分け及び投薬レジメン

グループ	N	試験品	用量 (mg/kg)	投薬レジメン
1	6	ベヒクル 1	N/A	i.p. BIW*10 回
2	6	オキサリプラチン	6	i.p. BIW*10 回
3	6	オキサリプラチン +AT-0174	6 +120	i.p. BIW*10 回 + p.o. QD* 7-32 日

N:グループあたりの動物数

【０２９０】
投薬体積：体重に応じて投薬体積を調整した（１０μＬ／ｇ）
【０２９１】
試験品投薬溶液の調製
【０２９２】
【表８】
製剤化及び保管に関する詳細な指示

化合物	調製指示	濃度 (mg/mL)
オキサリプラチン 6 mg/kg	2. 40mgのオキサリプラチンを秤量し、4. 00mLの5%グルコースに加え、よく混合して透明な溶液を得る	0.6
AT-0174 120 mg/kg	AT－0174　72. 00mgを秤量し、0. 30　mLのDMSOに加え、よく混合した後、5. 70mLの水を加え、よく混合した	12

【０２９３】
臨床観察
各マウスは４週間、グループ分け後毎日、一般的な外観と行動の変化を観察した。投与終了後、マウスをさらに１週間観察した。
【０２９４】
測定結果
体重：グループ分け後、１週間に３回マウスの体重を測定し、記録した。偶然死又は瀕死の状態で安楽死させた動物の体重も測定した。

【０２９５】
腫瘍体積：腫瘍体積（Ｖ）は以下のように計算した：Ｖ＝（長さ×幅^2）／２。グループ分け後、１週間に３回、腫瘍量を測定・記録した。
【０２９６】
個々の相対腫瘍体積（ＲＴＶ）は以下のように計算した：ＲＴＶ＝Ｖｔ／Ｖ０、ここでＶｔは各日の体積、Ｖ０は治療開始時の体積である。
【０２９７】
ＦＡＣＳ分析
３４日目に全ての担がんマウスを犠牲にし、ＦＡＣＳ解析のために腫瘍を回収した。ＦＡＣＳパネルは以下の通りである：
パネルＡ：Ｌ／Ｄ、ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ４、ＣＤ８、ＣＤ１１ｂ、ＣＤ２５、ＩＦＮ－γ、Ｆｏｘｐ３。
パネルＢ：Ｌ／Ｄ、ＣＤ４５、ＣＤ３、ＣＤ１１ｂ、ＮＫＧ２Ｄ、Ｆ４／８０。
【０２９８】
フローサイトメトリーは、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｙｔｏｆｌｅｘ　ＬＸとＴｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ社及びＢｉｏｌｅｇｅｎｄ社の抗体を用い、標準的な方法で行った。
【０２９９】
統計
２群間の比較はＤｕｎｎｅｔｔの多重比較検定で行い、ｐ＜０．０５を有意とみなした。
【０３００】
結果
体重及び臨床観察
全ての動物は投与治療によく耐えた。オキサリプラチン単剤投与時にわずかな体重減少が観察されたが、１４日目以降に回復した。マウスの体重を表８と図６に示す。これらの結果から、マウスはオキサリプラチン及びオキサリプラチン＋ＡＴ－０１７４の投与に耐え、コントロールと比較して有意な体重減少がないことが確認された。
【０３０１】
【表９】

表8. ベヒクル、オキサリプラチン又はオキサリプラチン＋AT－0174のいずれかを投与した後の同系Pan02腫瘍を有するマウスの体重(g)

日目	ベヒクル		オキサリプラチン		オキサリプラチン + AT-0174	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
0	20.67	0.37	21.40	0.43	20.68	0.38
4	21.05	0.46	21.21	0.37	21.69	0.40
7	21.37	0.38	21.33	0.51	21.99	0.40
11	21.77	0.37	21.10	0.47	21.42	0.59
14	22.03	0.42	21.28	0.43	21.40	0.50
18	22.38	0.53	21.50	0.50	21.26	0.53
21	22.75	0.66	21.93	0.47	21.46	0.58
25	23.96	0.61	23.00	0.44	22.29	0.62
28	23.18	0.73	22.00	0.69	22.00	0.56
32	22.66	1.30	22.65	0.49	21.94	0.80
34	24.13	0.73	23.31	0.51	22.78	0.61

【０３０２】

腫瘍体積（ＴＶ）及び相対腫瘍体積（ＲＴＶ）

担がんマウスの腫瘍体積の結果を表９と図７に示す。担がんマウスの相対腫瘍体積の結果を表１０と図８に示す。これらのデータは、ベヒクル群と比較して、６ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＷの化学療法オキサリプラチンは投与期間中ほとんど抗腫瘍効果を示さず、投与期間の初期に見られたわずかな効果は１２日目以降に消失したことを示している。ベヒクル群と比較して、試験化合物ＡＴ－０１７４は１２０ｍｇ／ｋｇ　ＱＤとオキサリプラチン６ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＷの併用で、３２日目までに腫瘍体積の顕著な減少を示した。

【０３０３】

【表１０】

表9. ベヒクル、オキサリプラチン又はオキサリプラチン＋AT－0174のいずれかを投与した後の同系Pan02腫瘍を有するマウスの腫瘍体積（mm^3）

日目	ベヒクル		オキサリプラチン		オキサリプラチン＋AT-0174	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
0	67.40	5.70	63.84	6.23	69.46	5.76
4	85.19	12.42	80.36	15.64	84.57	14.62
7	119.66	24.71	108.77	20.43	109.01	19.67
11	198.28	38.51	152.24	26.68	151.11	31.99
14	345.70	83.38	250.08	59.31	242.64	55.82
18	481.19	96.71	410.18	115.88	295.18	56.50
21	683.25	164.75	601.42	144.14	402.82	89.07
25	768.79	172.76	735.54	171.43	517.86	103.92
28	891.04	178.42	912.95	207.78	714.27	157.13
32	1283.65	194.34	1316.29	317.72	818.21	137.12
34	1334.04	261.93	1507.92	332.91	1059.82	191.37

【０３０４】

【表１１】

表10. ベヒクル、オキサリプラチン又はオキサリプラチン＋AT－0174のいずれかを投与した後の同系Pan02腫瘍を有するマウスの相対的腫瘍体積

日目	ベヒクル		オキサリプラチン		オキサリプラチン＋AT-0174	
	平均	SEM	平均	SEM	平均	SEM
0	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
4	1.24	0.08	1.22	0.17	1.19	0.12
7	1.72	0.19	1.64	0.21	1.51	0.15
11	2.89	0.43	2.33	0.30	2.08	0.29
14	4.89	0.75	3.72	0.64	3.32	0.50
18	6.96	1.11	6.11	1.39	4.12	0.52
21	9.72	1.73	9.09	1.75	5.61	0.99
25	11.04	1.94	11.01	2.02	7.32	1.28
28	12.99	2.31	13.70	2.43	9.96	1.92
32	19.22	3.01	19.54	3.59	11.59	1.53
34	21.22	3.92	22.69	3.82	15.01	2.01

【０３０５】

ＦＡＣＳ分析結果

Ｐａｎ０２腫瘍における免疫表現型を表１１と図９に示す。このデータは、オキサリプラチン＋ＡＴ－０１７４併用療法が、オキサリプラチン単独療法よりも免疫細胞の変化に大きな影響を及ぼし、Ｔｒｅｇ発現を有意に減弱させたことを示している。

【０３０６】

【表１２】

表11. マウスのPan02腫瘍の腫瘍微小環境におけるオキサリプラチン又はオキサリプラチン＋AT－0174の併用に対する免疫細胞の変化

	ベヒクル対照	オキサリプラチン	オキサリプラチン+AT-0174
CD4+ Treg	37.44%	25.40%	13.50%
CD8+ CD3+ T細胞	31.44%	31.62%	47.22%

【０３０７】

材料、組成物、成分又は化合物のグループが本明細書に開示されている場合、それらのグループの個々のメンバー及びそれらのサブグループの全てが別々に開示されていると理解される。本明細書においてマーカッシュグループ又は他のグループ分けが使用される場合、そのグループの個々のメンバー、及びそのグループの可能な全ての組み合わせ及び下位組み合わせは、本開示に個々に含まれることを意図している。本明細書に記載又は例示されたあらゆる配合物又は成分の組み合わせは、特に断らない限り、本発明を実施するために使用することができる。

【０３０８】

本明細書で引用した全ての文献は、本明細書の開示と矛盾しない限り、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。出発原料の供給源、追加の出発原料、追加の試薬、追加の合成方法、追加の分析方法、追加の生物学的材料、追加の細胞、及び本発明の追加の使用に関する詳細を提供するために、本明細書で提供されるいくつかの参考文献が参考として援用される。本書で使用されている全ての見出しは便宜上のものである。本明細書で言

及されている全ての特許及び刊行物は、本発明が属する技術分野の当業者の技術レベルを示すものであり、個々の刊行物、特許又は特許出願が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されている場合と同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で引用する文献は、その発行日又は出願日現在の技術状況を示すために、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、必要に応じて、先行技術にある特定の実施形態を除外するために、この情報を本明細書で採用できることを意図している。

【０３０９】

本発明は、例として、特定の実施形態を参照して説明されてきたが、本発明の範囲から逸脱することなく、変更及び／又は改良がなされ得ることを理解されたい。

【図面】

【図１】

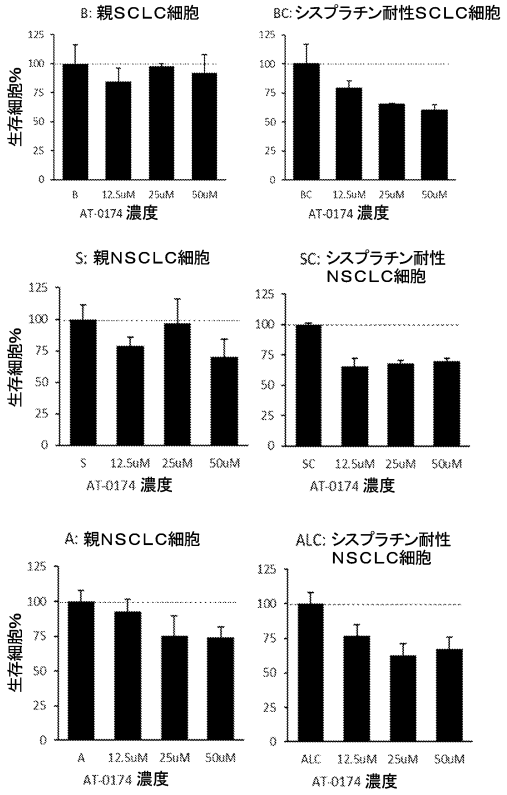


Figure 1.

【図２Ａ】

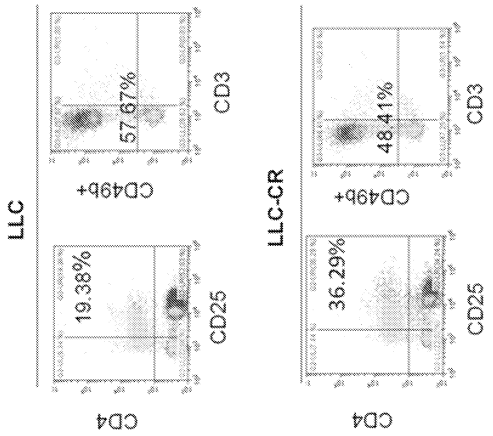


Figure 2A

【図２Ｂ】

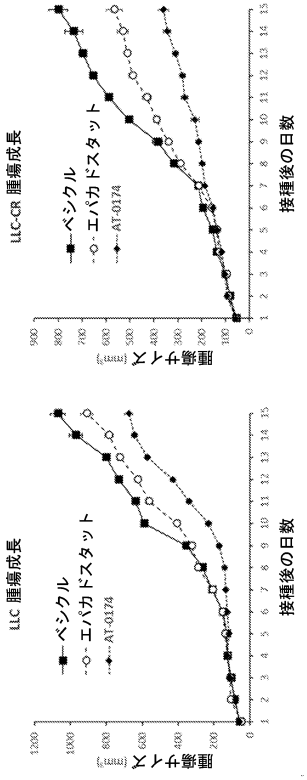


Figure 2B

【図２Ｃ】

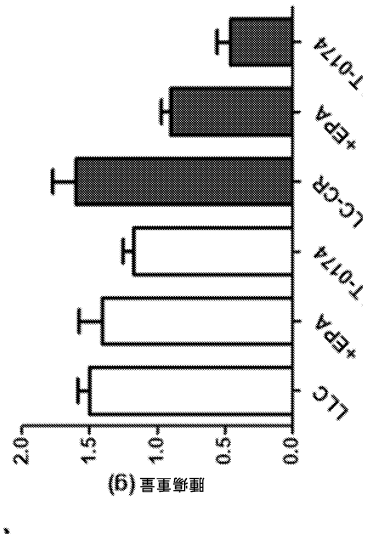


Figure 2C

【図３】

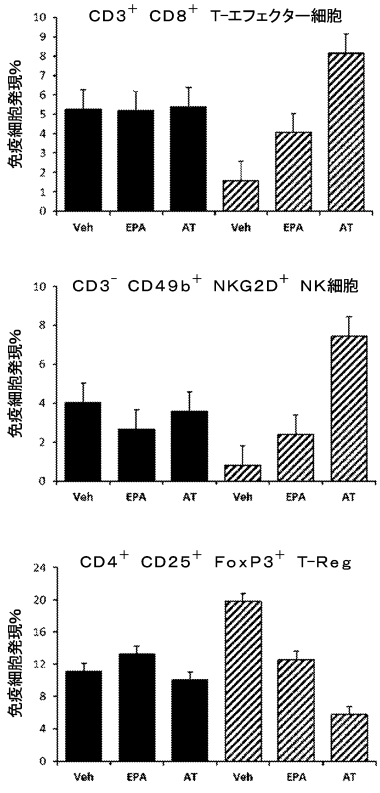


Figure 3.

【図４】

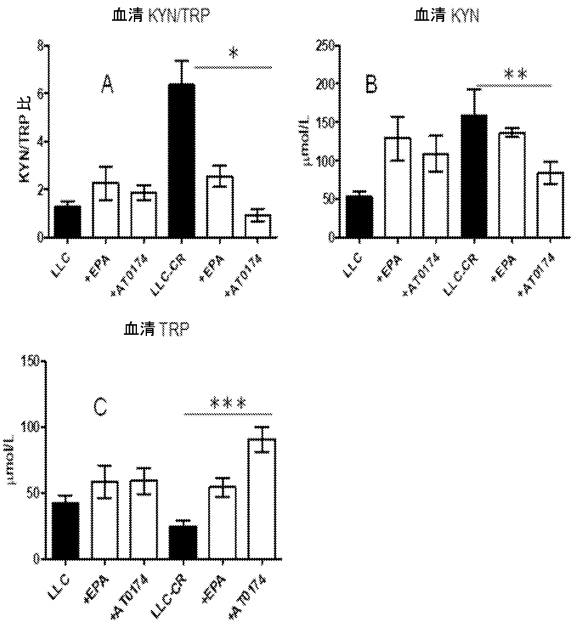


Figure 4.

【図５】

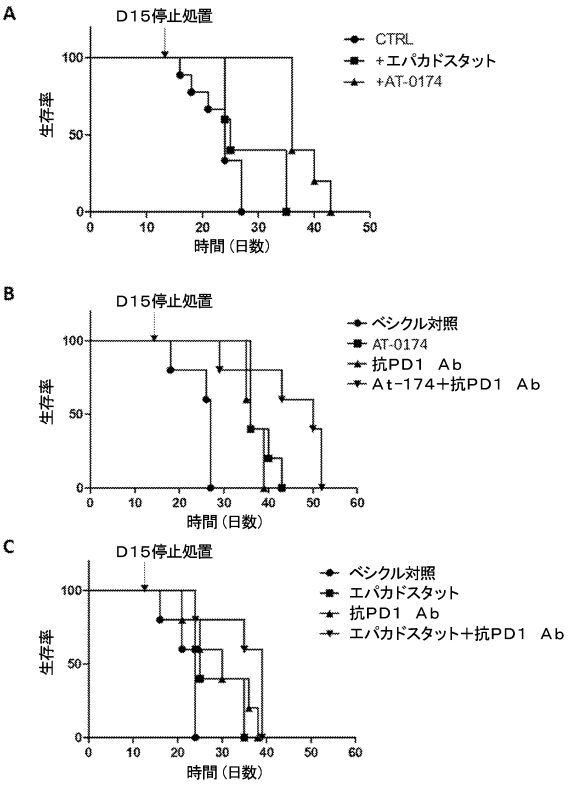


Figure 5.

【図６】

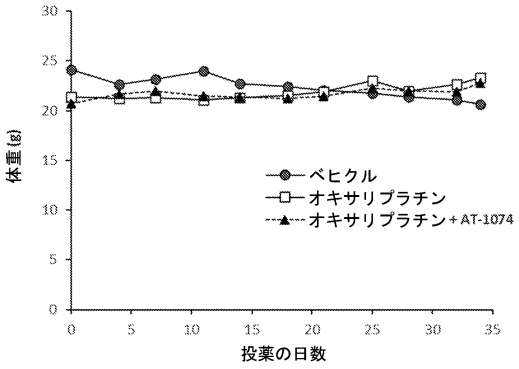


Figure 6.

【図７】

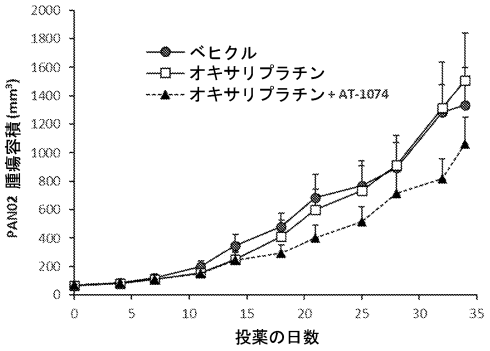


Figure 7.

【図８】

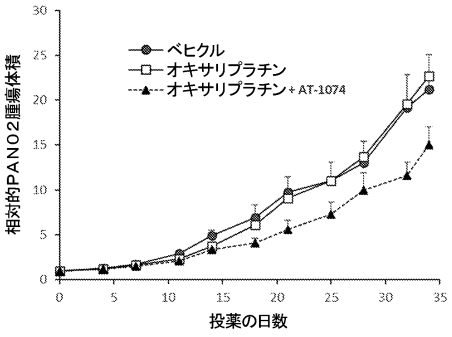


Figure 8.

【図９】

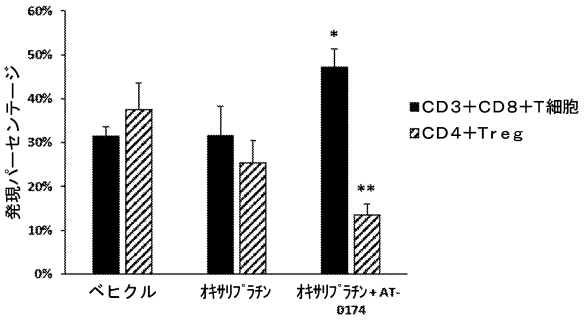

60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
発現パーセンテージ
*
**
■CD3＋CD8＋T細胞
▨CD4＋Treg
ベヒクル
ｵｷｻﾘﾌﾟﾗﾁﾝ
ｵｷｻﾘﾌﾟﾗﾁﾝ＋AT-0174

Figure 9.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/423 A61K31/437 A61K31/444 A61K31/4745 A61K31/519
A61K31/5377 A61K45/06 A61P35/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Kim Chan ET AL: "A novel dual inhibitor of IDO and TDO, CMG017, potently suppresses the kynurenine pathway and overcomes resistance to immune checkpoint inhibitors. ¦ Journal of Clinical Oncology", Journal of Clinical Oncology, 26 May 2019 (2019-05-26), pages 1-3, XP093051748, DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14228 Retrieved from the Internet: URL:https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e14228 [retrieved on 2023-06-05] the whole document ----- -/--	4-15, 17-26, 80-93

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 August 2023	27/10/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Garabatos-Perera, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/071873 A2 (JUNO THERAPEUTICS INC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) abstract paragraphs [0012], [0013], [0021], [0031], [0053], [0058], [0162], [0172], [0351], [0374], [0375] claims 8,9,10,11,26 -----	4-15, 17-26, 80-93
X	Gyulveszi Gabor ET AL: "Abstract LB-085: RG70099: A novel, highly potent dual IDO1/TDO inhibitor to reverse metabolic suppression of immune cells in the tumor micro-environment | Cancer Research | American Association for Cancer Research", Cancer Research, 15 July 2016 (2016-07-15), pages 1-5, XP093052376, DOI: https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-LB-085 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/76/14_Supplement/LB-085/613348/Abstract-LB-085-RG70099-A-novel-highly-potent-dual [retrieved on 2023-06-07] the whole document -----	4-15, 17-26, 80-93
X	WISE ALAN ET AL: "Abstract 4292: In vitro kynurenine modulation by novel dual-acting and selective tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) and indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) inhibitors", CANCER RESEARCH, vol. 75, no. 15_Supplement, 1 August 2015 (2015-08-01), pages 4292-4292, XP093052394, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2015-4292 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/75/15_Supplement/4292/603152/Abstract-4292-In-vitro-kynurenine-modulation-by> the whole document -----	4-15, 17-26, 80-93
X	WO 2019/136157 A2 (DICERNA PHARMACEUTICALS INC [US]) 11 July 2019 (2019-07-11) abstract paragraph [0263] claims 43,47,48 -----	4-15, 17-26, 80-93

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/093932 A1 (FRIEDMAN PAUL [US] ET AL) 26 March 2020 (2020-03-26) abstract paragraphs [0002], [0003] - [0008], [0012], [0015], [0090], [0096], [0097], [0135], [0137], [0148], [0149], [0150], [0164], [0167] paragraphs [0169], [0173], [0174], [0192], [0193], [0194], [0207], [0213], [0214], [0215], [0221], [0229] claim 1	4-15, 17-26, 80-93
X	WO 2019/126257 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; PFIZER [US] ET AL.) 27 June 2019 (2019-06-27) abstract page 33, line 31; compound M4112 page 34, line 35 - page 36, line 5 page 91, line 9 - page 92, line 5 page 92, line 11 - page 95, line 22 claim 11	4-15, 17-26, 80-93
X	CN 111 689 901 A (UNIV XIHUA; UNIV CHENGDU TRADITIONAL CHINESE MEDICINE) 22 September 2020 (2020-09-22) abstract paragraphs [0006], [0007], [0008] figures 1-4; example 4	4-15, 17-26, 80-93
X	WO 2016/201354 A1 (GLOBAVIR BIOSCIENCES INC [US]) 15 December 2016 (2016-12-15) abstract paragraphs [0300] - [0306]; example 9 paragraphs [0003] - [0005] claims	4-15, 17-26, 80-93
X	Anonymous ET AL: "A Trial of HTI-1090 in Subjects With Advanced Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov", ClinicalTrials.gov, 6 July 2017 (2017-07-06), pages 1-6, XP093052369, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03208959 [retrieved on 2023-06-07] abstract criteria, point 3; page 4	4-15, 17-26, 80-93

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/183145 A1 (PLEXXIKON INC [US]) 26 September 2019 (2019-09-26) abstract paragraphs [0003], [0010], [0011], [0123], [0033] claims -----	4-15, 17-26, 80-93
X	NGUYEN DAN J.M. ET AL: "Targeting the Kynurenine Pathway for the Treatment of Cisplatin-Resistant Lung Cancer", MOLECULAR CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 1, 1 January 2020 (2020-01-01), pages 105-117, XP093051668, US ISSN: 1541-7786, DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-19-0239 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/mcr/article-pdf/18/1/105/2313108/105.pdf> abstract page 113; figure 5 page 116, left-hand column, last paragraph -----	1-15, 17-26, 80-93 1-15, 17-94
Y	SAMAN MALEKI VAREKI ET AL: "Indoleamine 2,3-dioxygenase mediates immune-independent human tumor cell resistance to olaparib, gamma radiation, and cisplatin", ONCOTARGET, 18 April 2014 (2014-04-18), XP055359309, DOI: 10.18632/oncotarget.1916 abstract -----	1-15, 17-94
Y	ZHANG YONGXI ET AL: "D-MT prompts the anti-tumor effect of oxaliplatin by inhibiting IDO expression in a mouse model of colon cancer", INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 101, 11 October 2021 (2021-10-11), XP086887786, ISSN: 1567-5769, DOI: 10.1016/J.INTIMP.2021.108203 [retrieved on 2021-10-11] abstract ----- -/--	1-15, 17-94

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HUIHAN MA ET AL: "1-MT inhibits the invasion of CBP-resistant ovarian cancer cells via down-regulating IDO expression and re-activating immune cells function", BMC PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 21, no. 1, 11 September 2020 (2020-09-11), pages 1-9, XP021281558, DOI: 10.1186/S40360-020-00439-W abstract	1-15, 17-94
X	WO 2016/024233 A1 (AUCKLAND UNISERVICES LTD [NZ]; PALMER BRIAN DESMOND [NZ] ET AL.) 18 February 2016 (2016-02-18) cited in the application	4-15, 17-93
Y	abstract claims	1-15, 17-94
X	WO 2017/034420 A1 (AUCKLAND UNISERVICES LTD [NZ]) 2 March 2017 (2017-03-02) cited in the application	4-15, 17-93
Y	abstract claims	1-15, 17-94
X,P	TIJONO SOFIAN M ET AL: "Evaluation of Novel Inhibitors of Tryptophan Dioxygenases for Enzyme and Species Selectivity Using Engineered Tumour Cell Lines Expressing Either Murine or Human IDO1 or TDO2", PHARMACEUTICALS, vol. 15, no. 9, 31 August 2022 (2022-08-31), page 1090, XP093051855, CH ISSN: 1424-8247, DOI: 10.3390/ph15091090	4-15, 17-93
Y,P	abstract pages 4-5; table 1 page 11; figure 6 pages 12-13; table 2	1-15, 17-94

-/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/052028

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	Spector Sydney ET AL: "Abstract 2325: Targeting kynurenine pathway using novel IDO/TDO dual inhibitor (AT0174) to modulate tumor microenvironment in platinum resistant non-small cell lung cancer cancer: An immunometabolism compliment markers ¦ Cancer Research ¦ American Association for Cancer Research", Cancer Research, 15 June 2022 (2022-06-15), pages 1-4, XP093053312, DOI: https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2022-2325 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/2325/701038/Abstract-2325-Targeting-kynurenine-pathway-using [retrieved on 2023-06-12] the whole document -----	1-15, 17-94
T	CHUNJING WU ET AL: "Dual inhibition of IDO1/TDO2 enhances anti-tumor immunity in platinum-resistant non-small cell lung cancer", CANCER & METABOLISM, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 11, no. 1, 24 May 2023 (2023-05-24), pages 1-22, XP021319088, DOI: 10.1186/S40170-023-00307-1 the whole document -----	1-15, 17-94

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/052028

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

12-15, 25, 26, 75-79(completely); 1-11, 17-24, 27-74, 80-94(partially)

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2023/052028

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 12–15, 25, 26, 75–79(completely); 1–11, 17–24, 27–74, 80–94(partially)

An IDO1/TDO dual inhibitor for treating or preventing the development of a cancer refractory to a platinum-based chemotherapeutic agent and related subject-matter.

---

2. claims: 1–11, 17–24, 27–74, 80–94(all partially)

An IDO1/TDO dual inhibitor for treating or preventing the development of a cancer refractory to an anticancer agent not covered by the previous invention and related subject-matter.

---

3. claims: 16(completely); 1–11, 17–24, 27–74, 80–94(partially)

An IDO1/TDO dual inhibitor for treating or preventing the development of a cancer refractory to a cancer therapy (e.g. radiotherapy) not covered by any of the previous inventions and related subject-matter.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/052028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018071873 A2	19-04-2018	AU 2017343780 A1	04-04-2019
		BR 112019006652 A2	02-07-2019
		CA 3037387 A1	19-04-2018
		CN 110381963 A	25-10-2019
		EP 3525803 A2	21-08-2019
		EP 4190335 A1	07-06-2023
		ES 2939646 T3	25-04-2023
		IL 265848 A	30-06-2019
		JP 2019533676 A	21-11-2019
		JP 2022166232 A	01-11-2022
		KR 20190084053 A	15-07-2019
		MA 46649 A	21-08-2019
		MA 50839 A	21-08-2019
		PH 12019500803 A1	15-07-2019
		RU 2019113778 A	13-11-2020
		SG 11201903282T A	30-05-2019
		US 2020054673 A1	20-02-2020
		WO 2018071873 A2	19-04-2018
WO 2019136157 A2	11-07-2019	AU 2019205904 A1	18-06-2020
		CA 3084829 A1	11-07-2019
		CN 111587116 A	25-08-2020
		EP 3697423 A2	26-08-2020
		IL 275300 A	30-07-2020
		JP 2021509669 A	01-04-2021
		KR 20200106513 A	14-09-2020
		US 2020338110 A1	29-10-2020
		WO 2019136157 A2	11-07-2019
US 2020093932 A1	26-03-2020	AU 2017366721 A1	02-05-2019
		CA 3039811 A1	07-06-2018
		EP 3548028 A1	09-10-2019
		US 2020093932 A1	26-03-2020
		WO 2018102769 A1	07-06-2018
WO 2019126257 A1	27-06-2019	EP 3727374 A1	28-10-2020
		US 2021002371 A1	07-01-2021
		WO 2019126257 A1	27-06-2019
CN 111689901 A	22-09-2020	NONE	
WO 2016201354 A1	15-12-2016	US 2016361298 A1	15-12-2016
		WO 2016201354 A1	15-12-2016
WO 2019183145 A1	26-09-2019	AU 2019239952 A1	08-10-2020
		CA 3094336 A1	26-09-2019
		CN 112119072 A	22-12-2020
		EP 3768666 A1	27-01-2021
		JP 2021518367 A	02-08-2021
		US 2019300487 A1	03-10-2019
		WO 2019183145 A1	26-09-2019
WO 2016024233 A1	18-02-2016	AU 2015302908 A1	23-02-2017
		AU 2020203116 A1	28-05-2020
		CA 2957884 A1	18-02-2016
		CN 106794176 A	31-05-2017
		EP 3180002 A1	21-06-2017
		ES 2925471 T3	18-10-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/052028

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 7323985 B2	09-08-2023
		JP 2017527548 A	21-09-2017
		JP 2021006579 A	21-01-2021
		KR 20170034439 A	28-03-2017
		US 2017224701 A1	10-08-2017
		US 2021145839 A1	20-05-2021
		WO 2016024233 A1	18-02-2016
		ZA 201700924 B	30-11-2022
WO 2017034420 A1	02-03-2017	AU 2016312848 A1	29-03-2018
		AU 2021212003 A1	26-08-2021
		CA 2996681 A1	02-03-2017
		CN 108349997 A	31-07-2018
		EP 3350188 A1	25-07-2018
		HK 1258665 A1	15-11-2019
		JP 7334041 B2	28-08-2023
		JP 2018525430 A	06-09-2018
		JP 2022033753 A	02-03-2022
		KR 20180048798 A	10-05-2018
		US 2018244692 A1	30-08-2018
		US 2022411438 A1	29-12-2022
		WO 2017034420 A1	02-03-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	
Ａ６１Ｐ	*37/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/04		
Ａ６１Ｋ	*31/437 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437		
Ａ６１Ｐ	*1/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　池田 達則

(74)代理人　100150810

弁理士　武居 良太郎

(72)発明者　マイケル ジョン ビッカーダイク

ニュージーランド国，１０７１，オークランド，セント ヘリアーズ，ワイマリー ストリート ４１

(72)発明者　メディ ワンパイチター

アメリカ合衆国，フロリダ ３３１３０，マイアミ，サウスウエスト サーティーンス ストリート １４５，アパートメント ６０１

Ｆターム（参考）　4C084　AA17 AA20 MA35 MA37 MA52 MA55 NA14 ZA022 ZA332 ZA362 ZA592 ZA662 ZA752 ZA812 ZA892 ZB092 ZB262 ZC062 ZC412 ZC752

4C085　AA14 BB11 EE03

4C086　CB22 MA01 MA02 MA04 MA35 MA37 MA52 MA55 NA14 ZA02 ZA33 ZA36 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZB09 ZB26 ZC06 ZC75