

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6942726号
(P6942726)

(45) 発行日 令和3年9月29日 (2021.9.29)

(24) 登録日 令和3年9月10日 (2021.9.10)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 K 31/353

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 N

A 6 1 K 31/405 (2006.01)

A 6 1 K 31/405

請求項の数 6 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-554651 (P2018-554651)
 (86) (22) 出願日 平成29年1月9日 (2017.1.9)
 (65) 公表番号 特表2019-501224 (P2019-501224A)
 (43) 公表日 平成31年1月17日 (2019.1.17)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/012737
 (87) 国際公開番号 W02017/120591
 (87) 国際公開日 平成29年7月13日 (2017.7.13)
 審査請求日 令和1年12月27日 (2019.12.27)
 (31) 優先権主張番号 62/276, 713
 (32) 優先日 平成28年1月8日 (2016.1.8)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/277, 225
 (32) 優先日 平成28年1月11日 (2016.1.11)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 518244334
 ユークリセス ファーマシューティカルズ
 , インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 ミズーリ 63108
 セント ルイス スイート 303 フォ
 レスト パーク 4320
 (74) 代理人 100126505
 弁理士 佐貫 伸一
 (74) 代理人 100131392
 弁理士 丹羽 武司
 (72) 発明者 タリー, ジョン ジェイ.
 アメリカ合衆国 ミズーリ 63109
 セント ルイス ウォルシュ ストリート
 6519

最終頁に続く

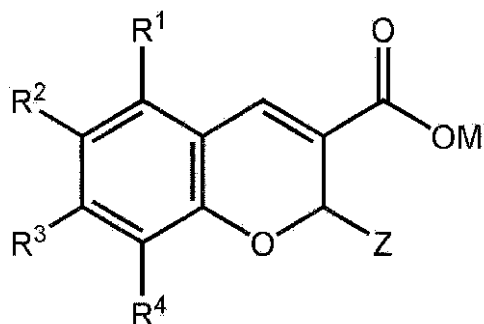
(54) 【発明の名称】 クロメン化合物および第2活性薬剤の併用薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物またはその薬剂的に許容できる塩もしくは溶媒和物、および第 2 化合物を含んでなる併用薬であって、

【化 1】



(I)

前記式 (I) の化合物が、

(S) - 6 - ブロモ - 8 - トリデューテロメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H
 - クロメン - 3 - カルボン酸であり、

前記第 2 化合物が、PD - 1 インヒビター、および PD - L 1 インヒビターからなる群
 から選択され、

結腸癌を対象とする、併用薬。

【請求項 2】

前記第 2 化合物が、

ニボルマブ、ピジリズマブ、ペンブロリズマブ、AMP - 224、AMP - 514、STI - A1110、TSR - 043、AMP - 514、および AUNP - 12 からなる群より選択される PD - 1 インヒビター、および

RG 7446、BMS - 936559、MSB0010718C、STI - A1010、アベルマブ、アテゾリズマブ、およびデュルバルマブからなる群から選択される PD - L1 インヒビター、と

である、請求項 1 に記載の併用薬。

【請求項 3】

前記第 2 化合物が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、およびデュルバルマブからなる群から選択される、請求項 1 又は 2 に記載の併用薬。

【請求項 4】

前記第 2 化合物が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、またはアベルマブである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の併用薬。

【請求項 5】

前記第 2 化合物が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、またはアテゾリズマブである、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の併用薬。

【請求項 6】

治療有効量の請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の併用薬、および 1 種以上の薬剤的に許容できる賦形剤を含んでなる医薬組成物であって、

結腸癌を治療するための医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、米国特許法 § 119 (e) の下で、2016 年 1 月 8 日に出願された米国出願第 62 / 276 , 713 号、および 2016 年 1 月 11 日に出願された米国出願第 62 / 277 , 225 号の利益を主張する。第 62 / 276 , 713 号および第 62 / 277 , 225 号の内容をその全体で参照により援用する。

【0002】

分野

本開示は、概して、医薬用途のためのクロメン化合物および第 2 化合物の併用薬、当該併用薬を含んでなる医薬組成物、ならびに当該併用薬を投与することによる対象の治療に有用な方法に関する。より詳細には、本開示は、重水素化および非重水素化クロメン化合物群および第 2 活性化合物を含んでなる併用薬、ならびに様々な癌を予防および治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0003】

このセクションは、必ずしも先行技術ではない本開示に関する背景情報を提供する。

【0004】

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) は、様々な癌を治療および予防することが実証されている。非選択的 NSAID は、COX - 1 および COX - 2 の両方を阻害する。COX - 2 は、プロスタグランジンの産生を増加させ、アポトーシスを阻害し、血管新生を促進し、炎症および免疫機能を調節することによって発癌に寄与する。COX - 2 インヒビターは、様々な癌のための有効な治療薬であり得る。

【0005】

いくつかの選択的 COX - 2 インヒビターは、クロメンの構造的特徴を含む。クロメン系 COX - 2 インヒビターは、ジアリール複素環式コキシブ化合物と同様の選択性および抗侵害受容能を有する。しかしながら、クロメン系 COX - 2 インヒビターは、ジアリー

10

20

30

40

50

ル複素環式コキシブ系薬剤とは異なり、腎臓を損傷することがなく、そのため高血圧の可能性が減少する。

【 0 0 0 6 】

尿中 P G E - M は、P G E 2 の主要な尿代謝産物であり、全身 P G E 2 産生の指標として使用することができる。P G E - M レベルは、非選択的 N S A I D および C O X - 2 選択的インヒビターの両方によって抑制される。N S A I D (C O X - 2 インヒビターなど) の抗腫瘍効果が C O X - 2 の標的化による P G E 2 産生の低下に依存することを考えると、尿中 P G E - M は、癌予防および治療における N S A I D の薬理活性の貴重な中間マーカーとして役立つ。P G E - M は、C O X - 2 過剰発現に依存する癌を有する患者における C O X - 2 インヒビターの有効性を予測するための有用なバイオマーカーである (W a n g , e t a l . , C a n c e r P r e v . R e s . , 2 0 1 3) 。

10

【 0 0 0 7 】

国際公開第 0 3 / 0 1 5 6 0 8 号は、C O X - 2 インヒビターと併用され得るプロテインキナーゼインヒビターを用いて癌を治療または予防する方法を記載している。

【 0 0 0 8 】

米国第 2 0 0 4 / 0 1 2 7 4 7 0 号は、C O X - 2 インヒビターおよび E G F R アンタゴニストの併用薬を用いる異常増殖障害の治療方法を記載している。

【 0 0 0 9 】

国際公開第 2 0 1 3 / 1 8 9 1 2 1 号は、抗炎症効果および抗腫瘍効果を有する新規の重水素化ベンゾピラン化合物を報告している。

20

【 0 0 1 0 】

Z h a n g ら (A C S M e d . C h e m . L e t t . 2 0 1 5) は、エルロチニブを様々な N S A I D に共有結合させてインビトロで肺癌を治療する方法を記載している。

【 発明の概要 】

【 0 0 1 1 】

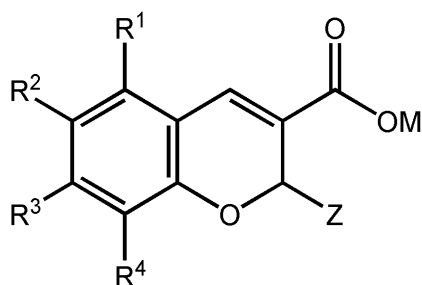
このセクションは、本開示の概要を提供し、その全範囲またはその全ての特徴の網羅的な開示ではない。

【 0 0 1 2 】

式 (I) の化合物またはその薬剤的に許容できる塩もしくは溶媒和物、および第 2 化合物の併用薬が与えられ、式 (I) が、

30

【 化 1 】



(I)

40

であり、

【 0 0 1 3 】

M が、H およびアルキルからなる群から選択され、

【 0 0 1 4 】

Z が、C F ₃、C F ₂ H、および C ₂ F ₅ からなる群から選択され、

【 0 0 1 5 】

R ¹、R ²、R ³、および R ⁴ の各々が、H、アルキル、アラルキル、デューテロアルキル、デューテロアラルキル、デューテロアルコキシ、デューテロシクロアルキル、デューテロン、デューテリウムアリールオキシ、デューテロアリールオキシ、デューテロヘテロアリールオキシ、デューテロアリールアルコキシ、デューテロヘテロアリールアルコキ

50

シ、デューテロハロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、デューテロアミノ、デューテロスルファミジル (deuterosulfamidyl)、スルファミジル (sulfamidyl)、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、ペンタフルオロスルファニル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシリル、アルキニル、およびアルケニルからなる群から独立に選択され、

【0016】

前記第2化合物が、PD-1インヒビター、PD-L1インヒビター、CTLA-4インヒビター、OX-40アゴニスト、CD137アゴニスト、LAG-3インヒビター、IDOインヒビター、二重特異性タンパク質、EGFRインヒビター、HER2インヒビター、および免疫刺激療法薬からなる群から選択される。

10

【0017】

別の実施形態では、治療有効量の式(II)の化合物および第2化合物の併用薬を含んでなる医薬組成物が与えられる。

【0018】

別の実施形態では、治療有効量の式(I)の化合物および第2化合物の併用薬をそれを必要とする対象に投与することを含んでなる癌治療方法が与えられる。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】結腸直腸癌細胞を接種したマウスにおける腫瘍容積(mm³)に対する化合物A01、エルロチニブ、またはそれらの併用薬の効果を示す。

20

【図2】結腸癌細胞を接種したマウスにおける腫瘍拒絶に対する化合物A01、抗PD1抗体、またはそれらの併用薬の効果を示す。

【図3】CD8⁺T細胞の増加を腫瘍容積の減少と相関させる線形回帰を示す。

【図4】マウスに接種した結腸癌細胞におけるCD8⁺T細胞レベルに対する化合物A01、抗PD1抗体、またはそれらの併用薬の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

A. 定義

本明細書で使用される用語「デューテリウム」は、重水素ラジカルが炭素に結合して重水素化合物を形成している、単一の重水素原子を意味するものとする。

30

【0021】

本明細書で使用される場合、用語「アルキル」および「アルキレン」は、指定数の炭素原子を有する分枝鎖および直鎖飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、「C₁~C₅アルキル」などの「C₁~C₅」を、直線状または分枝状で1、2、3、4、または5個の炭素原子を有する基を含むと定義する。例えば、「C₁~C₅アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、ペンチルなどを含む。

【0022】

用語「シクロアルキル」は、指定数の炭素原子を有する単環式飽和脂肪族炭化水素基を意味する。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、およびシクロヘキシルが含まれる。

40

【0023】

本明細書で使用される場合、用語「アルケニル」および「アルケニレン」は、指定数の炭素および1つ以上の炭素間二重結合を有する分枝鎖および直鎖の不飽和または部分的な不飽和の炭化水素基を指す。用語「シクロアルケニル」は、指定数の炭素原子および1つ以上の炭素間二重結合を有する単環式の不飽和または部分的な不飽和の脂肪族炭化水素基を意味する。

【0024】

50

本明細書で使用される場合、用語「アルキニル」および「アルキニレン」は、指定数の炭素および1つ以上の炭素間三重結合を有する分枝鎖および直鎖の不飽和または部分的な飽和の炭化水素基を指す。

【0025】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した指定数の炭素原子の環状または非環状のアルキル基を表す。したがって、「アルコキシ」は、上記のアルキルおよびシクロアルキルの定義を包含する。

【0026】

本明細書で使用される用語「アリール」は、各環7個以下の原子からなる安定な単環式または二環式の炭素環であって、1つ以上の環が芳香族である前記炭素環を意味するものとする。このようなアリールエレメントの例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、およびビフェニルが含まれる。

10

【0027】

本明細書で使用される用語「ヘテロアリール」は、各環7個以下の原子からなる安定な単環式または二環式の環であって、1つ以上の環が芳香族であり、O、N、およびSからなる群から選択される1～4個のヘテロ原子を含む前記環を表す。この定義の範囲内のヘテロアリール基には、限定はされないが、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フリル、チエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾフリル、キノリル、イソキノリル、オキサゾリル、イソキサゾイル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、およびテトラヒドロキノリンが含まれる。

20

【0028】

本明細書で使用される用語「ハロ」または「ハロゲン」は、塩素、フッ素、臭素、およびヨウ素を含む。

【0029】

本開示には、式(I)の化合物の遊離形態、ならびにその薬剂的に許容できる塩および立体異性体が含まれる。本明細書に例示されている具体的な化合物の一部は、アミン化合物のプロトン化塩である。用語「遊離形態」は、非塩形態のクロメン化合物を指す。包含される薬剂的に許容できる塩には、本明細書に記載の具体的な化合物について例示した塩だけでなく、式(I)の化合物の遊離形態の全ての典型的な薬剂的に許容できる塩も含まれる。記載されている具体的な塩化合物の遊離形態は、当該分野で公知の技術を用いて単離され得る。

30

【0030】

本開示の薬剂的に許容できる塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部分を含む本開示の化合物から合成され得る。

【0031】

本開示の化合物が酸性である場合、好適な「薬剂的に許容できる塩」は、無機塩基および有機塩基を含む薬剂的に許容できる非毒性塩基から調製される塩を指す。

【0032】

生理的条件下で、化合物中の脱プロトン化された酸性部分、例えばカルボキシル基がアニオン性であり得、この電子電荷は、プロトン化またはアルキル化された塩基性部分、例えば四級窒素原子のカチオン電荷に対して内部的にバランスが取られ得るため、本開示の化合物は潜在的に内部塩または双性イオンであることに留意されたい。

40

【0033】

本明細書で使用される用語「併用薬」は、本明細書に記載の式(I)または(II)のクロメン化合物および第2化合物の両方の使用を表す。この併用薬には、キットまたはワンパッケージ化された製品などの両方の化合物の同時提供と、入手または処方された両方の化合物を別々に患者が使用することとが含まれる。併用薬の式(I)または(II)のクロメン化合物は、第2化合物の前、同時、後に、または交互に患者に投与され得る。

【0034】

50

免疫チェックポイントタンパク質は免疫系の不可欠な成分であり、通常免疫シグナル（例えば、T細胞活性化のシグナル）を刺激または阻害するように作用することができる。刺激性免疫チェックポイントタンパク質の非限定的な例には、CD27、CD40、OX40、GITR、CD137、CD28、HVEM、およびICOSが含まれる。阻害性免疫チェックポイントタンパク質の非限定的な例には、アデノシンA_{2A}受容体、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG-3、PD-1、PD-L1、TIM-3、およびVISTA（C10orf54）が含まれる。

【0035】

免疫チェックポイント調節化合物は、免疫チェックポイントタンパク質の作用を調節する、抗体、小分子、生物製剤、または多糖類などの化合物である。免疫チェックポイントタンパク質の調節は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリックエフェクター、または免疫チェックポイントタンパク質もしくは免疫チェックポイントタンパク質の通常の生物学的機能を修飾するタンパク質リガンドへの結合から生じる効果としての化合物の作用を含み得る。多くの癌は、高レベルの阻害性免疫チェックポイントタンパク質を発現して、T細胞および他の免疫系成分による検出を回避する。PD-1などの阻害性免疫チェックポイントタンパク質をアンタゴニスト抗体で遮断すると、癌細胞の検出および破壊において免疫応答が増加する。逆に、OX-40などの刺激性免疫チェックポイントタンパク質をアゴニスト抗体で活性化すると、癌細胞の認識および破壊において免疫応答が増加する。

【0036】

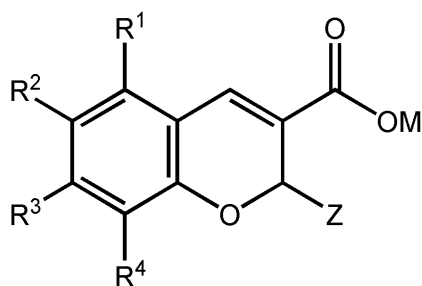
B．クロメン化合物

本開示は、式（I）または式（II）に示される構造を有するクロメン化合物に関する。本出願によって開示される化合物およびその薬剂的に許容できる塩は、抗炎症薬および鎮痛薬および腫瘍を治療または予防するための薬剤の調製に適用することができる。

【0037】

一実施形態において、本開示は、式（I）のクロメン化合物またはその薬剂的に許容できる塩もしくは溶媒和物および第2化合物を含んでなる併用薬を与え、

【化2】



（I）

【0038】

Mが、Hおよびアルキルからなる群から選択され、Zが、-CF₃、-CF₂H、および-C₂F₅からなる群から選択され、R¹、R²、R³、およびR⁴の各々が、H、アルキル、アラルキル、デューテロアルキル、デューテロアラルキル、デューテロアルコキシ、デューテロシクロアルキル、デューテロン、デューテリウムアリーロキシ、デューテロアリーロキシ、デューテロヘテロアリーロキシ、デューテロアリーロアルコキシ、デューテロヘテロアリーロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、デューテロアミノ、デューテロスルファミジル（deuteriosulfamidy l）、スルファミジル（sulfamidy l）、シクロアルキル、シクロアルケニル、ハロ、ハロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキルチオ、ペンタフルオロスルファニル、ヒドロキシアルキル、トリアルキルシリル、アルキニル、およびアルケニルからなる群から独立に選択される。

【0039】

いずれかの構成要素においていずれかの変数（例えば、R¹、Zなど）が2回以上現れ

る場合、各出現におけるその定義は、他の全ての出現と独立している。また、置換基と変数との組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基から環系に引かれた線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれかに付いてもよいことを示す。環系が多環式である場合、結合は近位環上の適切な炭素原子のいずれかにだけ付いていることが意図されている。本発明の化合物の置換基および置換パターンは、化学的に安定であり、当該分野で公知の技術と、以下に示す方法とによって、容易に入手可能な出発材料から、容易に合成され得る化合物を製造することができるように、当業者が選択することができるものと解される。

【0040】

式(I)のクロメン化合物は、論文に発表された方法、または実験手順の妥当性が十分に実証されている方法の他に以下の反応を用いて製造し得る。したがって、以下の合成溶液は単なる例示であり、化合物または特定の置換基を限定するものではない。溶液中の置換基の数は、特許請求の範囲に指定された数に従う必要はない。さらに、明確にするために、単一の置換を示す式(I)または(II)の化合物は、複数の置換基を有する化合物を許容し得る。

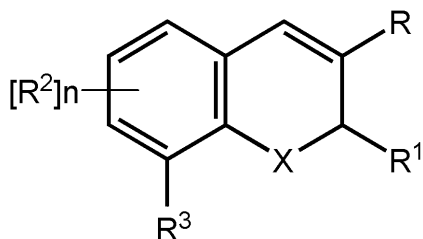
【0041】

一実施形態において、式(I)のクロメンは、サリチルアルデヒド(対応するフェノールから製造される；国際公開第2013/189121号、中国第102757417号；中国第103044477号；および中国第103012350号参照、それぞれ参照により援用される)を、 $Z = -CF_3$ の場合には文献(すなわち、米国特許第6,034,256号)に記載の手順に従ってエチル4,4,4-トリフルオロクロトネートと、または $Z = -CF_2CF_3$ の場合にはエチル4,4,5,5,5-ペンタフルオロブテ-2-エノエート(CAS番号[37759-78-7])と反応させることにより製造し得る。あるいは、 $Z = -CF_3$ であるキラルクロメン酸は、ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 1162-1166に記載の手順に従って、サリチルアルデヒドと4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒドおよびキラル触媒との反応、次いで酸化により製造する。 $Z = -CF_2CF_3$ であるキラルクロメン酸は、4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンテ-2-エン-1-オールから製造される4,4,5,5,5-ペンタフルオロペンテ-2-エナールを用い、以下に概説する4,4,4-トリフルオロクロトンアルデヒド(INT-03)の製造と同じ手順を用いる類似の方法によって製造する。

【0042】

様々な実施形態において、式(I)の化合物は、1つ以上の重水素置換基、例えばデューテロアルキル、デューテロシクロアルキル、およびデューテロンを有する。一実施形態において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 の1つ以上が、デューテロアルキル、デューテロシクロアルキル、またはデューテロンである。いくつかの実施形態では、併用薬のクロメン化合物は、式(II)で示される構造、またはその薬剤的に許容できる塩もしくは立体異性体、またはそのプロドラッグ分子を有し、

【化3】



(II)

【0043】

Xは、O、SおよびNR^aから選択され、

【0044】

R^aは、H、C₁ ~ C₃アルキル、C₃ ~ C₆シクロアルキル、1または2個のハロゲ

10

20

30

40

50

ンで置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、およびアリールから選択され、

【0045】

R は、カルボキシル、アシルアミノ、アルキルスルホニル、 $C_1 \sim C_3$ シクロカルボニル、アリール置換 $C_1 \sim C_3$ シクロカルボニル、および $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、およびアルコキシカルボニルから選択され、

【0046】

R^1 は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、フェニル、およびシクロアルキルから選択され、

【0047】

R^2 は、以下の群：水素、デューテリウム、ハロ、アルキル、デューテロアルキル、アラルキル、デューテロアラルキル、アルコキシ、デューテロアルコキシ、アリールオキシ、デューテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、デューテロヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、デューテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、デューテロヘテロアリールアルコキシ、ハロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、ハロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、アミノ、デューテロアミノ、スルファミジル、ペンタフルオロスルファニル、およびデューテロスルファミジルの1つ以上から選択され、

10

【0048】

n は、1、2、および3からなる群から選択される整数であり、

【0049】

R^3 は、デューテロアルキルである。

20

【0050】

式(I)のクロメン化合物の具体的な実施形態には、以下が含まれる。

【0051】

【表 1 - 1】

表 1 : 重水素化化合物

化合物 番号	構造	名称
A01		(S) - 6 - ブロモ - 8 - トリデューテロメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸
A02		(S) - 6 - クロロ - 8 - トリデューテロメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸
A03		(S) - 8 - ペンタデューテロエチル - 6 - (トリフルオロメトキシ) - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸
A04		(S) - 6 , 8 - ジートリデューテロメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸
A05		(S) - 6 - クロロ - 5 , 7 - ジートリデューテロメチル - 2 - (トリフルオロメチル) - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸

10

20

30

【表 1 - 2】

化合物 番号	構造	名称
A06		(S)-6-ブロモ-5,7-ジトリデュー テロメチル-2-(トリフルオロメチル)-2 H-クロメン-3-カルボン酸
A07		(S)-6-トリデューテロメチル-2-(ト リフルオロメチル)-2 H-クロメン-3-カ ルボン酸
A08		(S)-8-クロロ-6-トリデューテロメチ ル-2-(トリフルオロメチル)-2 H-クロ メン-3-カルボン酸
A09		(S)-8-トリデューテロメチル-6-(ペ ンタフルオロスルファニル)-2-(トリフル オロメチル)-2 H-クロメン-3-カルボン 酸
A10		(S)-8-トリデューテロメチル-6-(ト リフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメ チル)-2 H-クロメン-3-カルボン酸

【 0 0 5 2 】

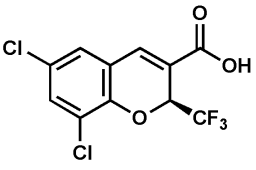
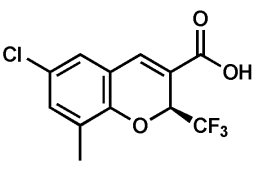
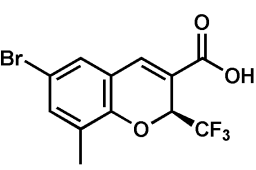
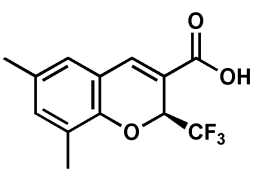
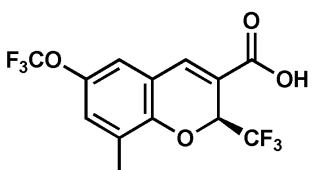
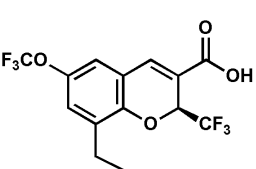
10

20

30

【表 2 - 1】

表 2：非重水素化化合物

化合物 番号	構造	名称
B01		(S)-6,8-ジクロロ-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸
B02		(S)-6-クロロ-8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸
B03		(S)-6-ブロモ-8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸
B04		(S)-6,8-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸
B05		(S)-8-メチル-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸
B06		(S)-8-エチル-6-(トリフルオロメトキシ)-2-(トリフルオロメチル)-2 <i>H</i> -クロメン-3-カルボン酸

10

20

30

【表 2 - 2】

化合物 番号	構造	名称
B07		(S)-6-クロロ-5,7-ジメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸
B08		(S)-7-(tert-ブチル)-6-クロロ-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸
B09		(S)-6-ペンタフルオロスルファニル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸
B10		(S)-6-ペンタフルオロスルファニル-8-メチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸
B11		(S)-6-ペンタフルオロスルファニル-8-エチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸

10

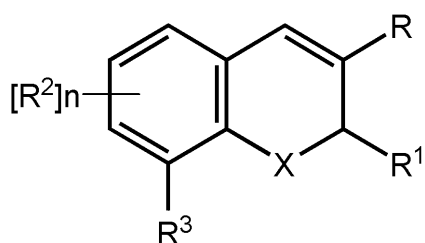
20

【0053】

別の実施形態において、式 (I I) のクロメン化合物：

30

【化 4】



(I I)

【0054】

XはOであり、R^aは、H、C₁～C₃アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、1または2個のハロで置換されたC₁～C₃アルキル、およびアリールからなる群から選択され、nは、1、2、および3からなる群から選択される整数であり、Rはカルボキシルおよびアルコキシカルボニルからなる群から選択され、R¹は、ハロアルキル、アルキル、アラルキル、およびシクロアルキルからなる群から選択され、各R²は、デューテリウム、ハロゲン、アルキル、デューテロアルキル、アラルキル、デューテロアラルキル、ハロアルキル、デューテロハロアルキル、アルコキシ、デューテロアルコキシ、アリールオキシ、デューテロアリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、デューテロヘテロアリールオキシ、アリールアルコキシ、デューテロアリールアルコキシ、ヘテロアリールアルコキシ、デューテロヘテロアリールアルコキシ、ハロアルコキシ、デューテロハロアルコキシ、アミノ、デューテロアミノ、スルファミジル、およびデューテロスルファミジルからなる群か

40

50

ら独立に選択され、 R^3 は、デューテロアルキルである。別の実施形態において、位置7は非置換であり、 R はカルボキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニルであり、 R^1 はハロアルキルであり、およびそれらの組み合わせである。別の実施形態において、 n は1または2であり、 R はカルボキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニルであり、 R^1 はハロアルキル、シクロアルキル、またはフェニルであり； R^2 は、デューテリウム、ハロゲン、アルキル、デューテロアルキル、ハロアルキル、デューテロハロアルキル、アルコキシ、デューテロアルコキシ、アルキルアミノ、デューテロアルキルアミノ、アルキル化スルファミジル、およびアルキル化デューテロスルファミジルであり、またはそれらの組み合わせであり、 R^2 置換の1つ以上は6位にある。

【0055】

10

C. 第2化合物

式(I)のクロメン化合物を第2化合物と併用する。第2化合物は、小分子、薬剤、ペプチド、抗体、または医薬品である。一実施形態では、第2化合物は、PD-1インヒビター、PD-L1インヒビター、CTLA-4インヒビター、OX-40アゴニスト、CD137アゴニスト、LAG-3インヒビター、IDOインヒビター、二重特異性タンパク質、EGFRインヒビター、HER2インヒビター、または免疫刺激療法薬であり得る。

【0056】

一実施形態では、第2化合物はPD-1インヒビターである。PD-1インヒビターは、分化群別279(CD279)としても知られる、免疫チェックポイントタンパク質、プログラム細胞死タンパク質1に作用する免疫チェックポイントモジュレーターである。PD-1は免疫細胞上に存在し、通常、T細胞が活性化するのを妨げる「オフスイッチ」として働く。この阻害機能は、PD-1が多くの腫瘍に存在するPD-L1に結合すると活性化される。いくつかの実施形態では、PD-1インヒビターは、ニボルマブ、ビジリズマブ、ペンブロリズマブ、AMP-224(CAS番号1422184-00-6)、AMP-514(MEDI0680、CAS番号1642374-69-3)、STI-A1110、TSR-043、およびAUNP-12(AUR-012、Aurigen e-012、Aurigen e NP-12)からなる群から選択される。

20

【0057】

一実施形態では、第2化合物はPD-L1インヒビターである。PD-L1インヒビターは、分化群別274(CD274)またはB7ホモログ1(B7-H1)としても知られる、免疫チェックポイントタンパク質、プログラム死リガンド1に作用する免疫チェックポイントモジュレーターである。腫瘍におけるPD-L1のアップレギュレーションは、腫瘍が免疫系を回避することを可能にし得るため、PD-L1の高発現は、腫瘍の攻撃性の増加および生存率の低下と相関することが示されている。これはPD-L1のPD-1への結合を介して起こり、PD-L1インヒビターは、PD-L1への結合によってこれを妨げる。いくつかの実施形態において、PD-L1インヒビターは、RG-7446、BMS-936559(MDX-1105、CAS番号1422185-22-5)、MSB0010718C、STI-A1010、アベルマブ、アテゾリズマブ、およびデュルバルマブからなる群から選択される。

30

40

【0058】

一実施形態では、第2化合物はCTLA-4インヒビターである。CTLA-4インヒビターは、分化群別152(CD152)としても知られる、免疫チェックポイントタンパク質、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4に作用する免疫チェックポイントモジュレーターである。CTLA-4チェックポイントタンパク質は、活性化T細胞およびTregで発現され、CTLA-4のCD80またはCD86への結合は免疫機能を阻害する。CTLA-4は、CD28を打ち負かすことによって、または免疫刺激効果を引き起こすCD80もしくはCD86にCD28が結合するのを妨げることによって、作用し得る。CTLA-4は、抗原提示細胞からCD80およびCD86を捕捉および除去することによって作用し得る。いくつかの実施形態において、CTLA-4インヒビターは、イピ

50

リムマブおよびトレメリムマブからなる群から選択される。

【0059】

一実施形態では、第2化合物はOX-40アゴニストである。OX-40アゴニストは、分化群別134(CD134)およびOX-40としても知られる、免疫チェックポイントタンパク質、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー4(TNFRSF4)に作用する免疫チェックポイントモジュレーターである。OX-40は、免疫活性化の24~72時間後に発現される二次共刺激性免疫チェックポイントタンパク質である。OX-40LがT細胞上のOX-40受容体に結合し、T細胞死を防ぎ、サイトカイン産生を増加させるため、OX-40は、最初の数日を超えて免疫応答を維持することと、それ以降の記憶応答において重要な役割を果たす。いくつかの実施形態において、OX-40アゴニストは、抗OX40、TIM3抗体、およびImmune IMP701からなる群から選択される。

10

【0060】

一実施形態では、第2化合物はCD137アゴニストである。CD137アゴニストは免疫チェックポイントモジュレーターであり、CD137タンパク質に結合する抗体および小分子を含むがこれらに限定されない化合物を含む。CD137は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9(TNFRSF9)、4-1BBとしても知られており、免疫系の刺激を引き起こすリンパ球活性化(ILA)によって誘発される。CD137は、活性化されたT細胞によって発現され得るが、CD4T細胞よりもCD8T細胞でより強く発現され得る。さらに、CD137の発現は、樹状細胞、B細胞、濾胞性樹状細胞、ナチュラルキラー細胞、顆粒球、および炎症部位の血管壁細胞に見られる。いくつかの実施形態において、CD137アゴニストは、ウレルマブおよびウトミルマブからなる群から選択される。

20

【0061】

一実施形態では、第2化合物はLAG-3インヒビターである。LAG-3インヒビターは免疫チェックポイントモジュレーターであり、LAG-3タンパク質に結合し、免疫系に対するその阻害効果を防止する抗体および小分子を含むがこれらに限定されない化合物を含む。LAG-3の主要なリガンドはMHCクラスIIであり、CD4よりも高い親和性で結合する。当該タンパク質は、CTLA-4およびPD-1と同様の様式で、T細胞の細胞増殖、活性化、およびホメオスタシスを負に調節し、Treg抑制機能において役割を果たすことが報告されている。LAG-3は寛容原性状態でCD8⁺T細胞を維持するのに役立ち、PD-1と共同して、慢性ウイルス感染中のCD8枯渇を維持するのに役立つ。いくつかの実施形態において、LAG-3インヒビターは、BMS-986016(CAS番号1683572-29-3)である。

30

【0062】

一実施形態では、第2化合物はIDOインヒビターである。IDOインヒビターは免疫チェックポイントモジュレーターであり、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼに結合し、免疫系に阻害シグナルを送ることを妨げる抗体および小分子を含むがこれらに限定されない化合物を含む。IDOは、細胞の微環境におけるL-Trpの枯渇によって腫瘍細胞が免疫系を逃れることを可能にし得る。前立腺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、子宮頸癌、胃癌、卵巣癌、頭部癌、肺癌などの広範なヒト癌は、ヒトIDO(hIDO)を過剰発現する。いくつかの実施形態において、IDOインヒビターは、GDC-0919(CAS番号1402836-58-1)、インドキシモド、1-メチル-D-トリプトファン(NSC-721782)、NLG919(CAS番号1402836-58-1)、エパカドスタット、およびノルハルマンからなる群から選択される。

40

【0063】

一実施形態では、第2化合物は、接近度を減少させるか、もしくは生物学的反応を誘発するため、またはその両方を行うために、2つ以上の標的に結合する2つ以上のドメインを含む二重特異性タンパク質である。別の実施形態では、二重特異性タンパク質の作用は、応答を刺激すること、もしくは阻害効果を防止すること、またはその両方によって、免

50

疫応答の増大を引き起こす。二重特異性タンパク質は、T細胞またはナチュラルキラー（NK）細胞を含むがこれらに限定されない免疫細胞上、および腫瘍細胞上のエピトープに結合し得る。二重特異性タンパク質の作用は、免疫細胞の腫瘍細胞への接近による疫応答の増大を引き起こし得る。二重特異性タンパク質の作用はまた、阻害性チェックポイントタンパク質または他の免疫阻害性シグナルの阻害による疫応答を引き起こし得る。二重特異性タンパク質の作用はまた、免疫細胞の活性の増加を引き起こすシグナルの活性化による疫応答を引き起こし得る。いくつかの実施形態では、二重特異性タンパク質は、ALT-801（CAS番号1188450-53-4）、およびMEDI-565（AMG211、BII B-024、CAS番号1419574-83-6）からなる群から選択される。

10

【0064】

一実施形態では、第2化合物はEGFRインヒビターである。EGFRインヒビターは、複数の経路によって達成され得る、EGFRの活性化、アップレギュレーション、または過剰発現を防止する化合物である。他のタンパク質に影響を与え、EGFRの活性化、アップレギュレーション、または過剰発現の防止もする化合物は、EGFRインヒビターと見なされる。EGFRアップレギュレーションまたは過剰発現は、制御されない細胞分裂を生じる遺伝子変異によって引き起こされる。EGFRアップレギュレーションまたは過剰発現は、肺の扁平上皮癌、肛門癌、神経膠芽細胞腫、および頭頸部の上皮腫瘍を含むが、これらに限定されない多数の癌に関連している。いくつかの実施形態において、EGFRインヒビターは、ブリガチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ネラチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、セツキシマブ、エルロチニブ、フラボピリドール、ザルツムマブ、ネシツムマブ、リドカイン、マツズマブ、オシメルチニブ、パニツムマブ、PD168393（CAS番号194423-15-9）、ラパチニブ、パンデタニブ、リンドペピムト（rindopepimut）、カネルチニブ、HuMAX-EGFR、およびCimavax-EGFからなる群から選択される。

20

【0065】

一実施形態では、第2化合物はHER2インヒビターである。HER2は、CD340、ERBB2、またはHER2/neuとしても知られている。HER2は、MAPK、PI3K/Akt、ホスホリパーゼC、PKC、およびSTAT経路を含む複数の細胞経路を活性化できる癌遺伝子である。HER2タンパク質を介したシグナル伝達は、細胞増殖を促進し、アポトーシスを阻害する。HER2の阻害は、増殖を減少させ、アポトーシスを増加させる。HER2インヒビターには、小分子、HER2アンタゴニスト、阻害性ペプチド、および抗HER2抗体が含まれる。いくつかの実施形態において、HER2インヒビターは、アド-トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、およびペルツズマブからなる群から選択される。

30

【0066】

一実施形態では、第2化合物は免疫刺激療法薬である。免疫刺激療法薬は、刺激経路の刺激因子または阻害経路の阻害因子として作用する免疫系の作用を調節する抗体、小分子、生物製剤、または多糖類などの化合物であり、これまでに記載されている分子および分子のクラスとは異なる場合がある。これらの療法薬の作用機序は、アゴニスト、アンタゴニスト、アロステリックエフェクター、酵素、または癌に対する免疫系の有効性を高める作用としての作用を含み得る。免疫刺激療法薬は、B7-H3を阻害すること、NKG2Aを阻害すること、ホスファチジルセリンに結合すること、CD27に結合して疫応答を刺激すること、アデノシンA2受容体に拮抗すること、または未知の機序によって作用することがあり得る。いくつかの実施形態において、免疫刺激療法薬は、ビダペナント（vidapenant）、バルリルマブ、モナリズマブ（monalizumab）、KAHR-102、BGB324（R-428、CAS番号1037624-75-1）、エノブリツズマブ（enoblizumab）、リリルマブ、バビツキシマブ、ピジリズマブ、BL-8040（CAS番号664334-36-5）、GDC-0919（NLG-919、RG607、CAS番号1402836-58-1）、IGN-311

40

50

(CAS 番号 1354846-06-2)、エロツズマブ、ブリナツモマブ、サマリズマブ (samalizumab)、プレキサフォール、ガニツマブ、ペキシダルチニブ (pexodartininib)、トラベデルセン、およびガルニセルチブからなる群から選択される。

【0067】

D. 併用薬

本明細書に記載の式 (I) のクロメン化合物は、癌などの類似の疾患の治療または改善に有用であることが知られている第2化合物との併用で使用される。併用投与において、第2化合物は、一般的に使用される投与経路と用量で、式 (I) の化合物と同時に、または連続して投与され得る。クロメン化合物は、第2化合物の前または後に投与され得る。式 (I) のクロメン化合物が第2化合物と同時に使用される場合、式 (I) のクロメン化合物、第2化合物、および任意の1種以上の追加の薬剤を含んでなる医薬組成物が使用され得る。併用療法には、式 (I) のクロメン化合物および第2化合物を重複したスケジュールで投与する療法も含まれる。式 (I) のクロメン化合物は、式 (I) の化合物を単独で使用する場合よりも、第2化合物との併用の場合に、より低用量で使用され得る。

10

【0068】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を PD-1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、PD-1 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A01 ~ A10 のうち1種以上を PD-1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する PD-1 インヒビターは、ニボルマブ、ピジリズマブ、ペンブロリズマブ、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-043、AMP-514、または AUNP-12 である。

20

【0069】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、PD-1 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B01 ~ B11 のうち1種以上を PD-1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する PD-1 インヒビターは、ニボルマブ、ピジリズマブ、ペンブロリズマブ、AMP-224、AMP-514、STI-A1110、TSR-043、AMP-514、または AUNP-12 である。

30

【0070】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を PD-L1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、PD-L1 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A01 ~ A10 のうち1種以上を PD-L1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する PD-L1 インヒビターは、RG 7446、BMS-936559、MSB0010718C、STI-A1010、アベルマブ、アテゾリズマブ、またはデュルバルマブである。

【0071】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、PD-L1 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B01 ~ B11 のうち1種以上を PD-L1 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する PD-L1 インヒビターは、RG 7446、BMS-936559、MSB0010718C、STI-A1010、アベルマブ、アテゾリズマブ、またはデュルバルマブである。

40

【0072】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を CTLA-4 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、CTLA-4 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A01 ~ A10 のうち1種以上を CTLA-4 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素

50

化クロメン化合物と併用する C T L A - 4 インヒビターは、イピリムマブまたはトレメリムマブである。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、C T L A - 4 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を C T L A - 4 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する C T L A - 4 インヒビターは、イピリムマブまたはトレメリムマブである。

【 0 0 7 4 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を O X - 4 0 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、O X - 4 0 アゴニストと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を O X - 4 0 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する O X - 4 0 アゴニストは、抗 O X 4 0、T I M 3 抗体、または I m m u t u n e I M P 7 0 1 である。

10

【 0 0 7 5 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、O X - 4 0 アゴニストと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を O X - 4 0 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する O X - 4 0 アゴニストは、抗 O X 4 0、T I M 3 抗体、または I m m u t u n e I M P 7 0 1 である。

20

【 0 0 7 6 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を C D 1 3 7 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、C D 1 3 7 アゴニストと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を C D 1 3 7 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する C D 1 3 7 アゴニストは、ウレルマブおよびウトミルマブである。

【 0 0 7 7 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、C D 1 3 7 アゴニストと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を C D 1 3 7 アゴニストと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する C D 1 3 7 アゴニストは、ウレルマブおよびウトミルマブである。

30

【 0 0 7 8 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を L A G - 3 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、L A G - 3 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を L A G - 3 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する L A G - 3 インヒビターは、B M S - 9 8 6 0 1 6 である。

【 0 0 7 9 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、L A G - 3 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を L A G - 3 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する L A G - 3 インヒビターは、B M S - 9 8 6 0 1 6 である。

40

【 0 0 8 0 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を I D O インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、I D O のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を I D O インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する I D O インヒビターは、G D C - 0 9 1 9、インドキシモド、1 - メチル - D - トリプトファン、N L G 9 1 9、エパカドスタット、またはノルハルマンである。

50

【 0 0 8 1 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、 I D O のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を I D O インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する I D O インヒビターは、 G D C - 0 9 1 9、インドキシモド、 1 - メチル - D - トリプトファン、 N L G 9 1 9、エパカドスタット、またはノルハルマンである。

【 0 0 8 2 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を二重特異性タンパク質と併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、二重特異性タンパク質と併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を二重特異性タンパク質と併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する二重特異性タンパク質は、 A L T - 8 0 1 または M E D I - 5 6 5 である。

10

【 0 0 8 3 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、二重特異性タンパク質と併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を二重特異性タンパク質と併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する二重特異性タンパク質は、 A L T - 8 0 1 または M E D I - 5 6 5 である。

【 0 0 8 4 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を E G F R インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、 E G F R のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を E G F R インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する E G F R インヒビターは、ブリガチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、ダコミチニブ、セツキシマブ、エルロチニブ、フラボピリドール、ザルツムマブ、ネシツムマブ、リドカイン、マツズマブ、オシメルチニブ、パニツムマブ、 P D 1 6 8 3 9 3、ラパチニブ、バンデタニブ、リンドペピムト (r i n d o p e p i m u t)、カネルチニブ、 H u M A X - E G F R、または C i m a V a x - E G F である。

20

【 0 0 8 5 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、 E G F R のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を E G F R インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する E G F R インヒビターは、ブリガチニブ、ゲフィチニブ、イコチニブ、ネラチニブ、アフアチニブ、ダコミチニブ、セツキシマブ、エルロチニブ、フラボピリドール、ザルツムマブ、ネシツムマブ、リドカイン、マツズマブ、オシメルチニブ、パニツムマブ、 P D 1 6 8 3 9 3、ラパチニブ、バンデタニブ、リンドペピムト (r i n d o p e p i m u t)、カネルチニブ、 H u M A X - E G F R、または C i m a V a x - E G F である。

30

【 0 0 8 6 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を H E R 2 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を重水素化し、 H E R 2 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 A 0 1 ~ A 1 0 のうち 1 種以上を H E R 2 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメン化合物と併用する H E R 2 インヒビターは、アド - トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、またはペルツズマブである。

40

【 0 0 8 7 】

別の実施形態において、式 (I) のクロメン化合物を非重水素化し、 H E R 2 のインヒビターと併用する。さらに別の実施形態において、化合物 B 0 1 ~ B 1 1 のうち 1 種以上を H E R 2 インヒビターと併用する。別の実施形態において、式 (I) の重水素化クロメ

50

ン化合物と併用するHER2インヒビターは、アド-トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、またはペルツズマブである。

【0088】

一実施形態において、式(I)のクロメン化合物を免疫刺激療法薬と併用する。別の実施形態において、式(I)のクロメン化合物を重水素化し、免疫刺激療法薬と併用する。さらに別の実施形態において、化合物A01~A10のうち1種以上を免疫刺激療法薬と併用する。別の実施形態において、式(I)の重水素化クロメン化合物と併用する免疫刺激療法薬は、ビダペナント(vidapenant)、バルリルマブ、モナリズマブ(monalizumab)、KAHR-102、BGB324、エノブリツズマブ(enoblituzumab)、リリルマブ、バビツキシマブ、ピジリズマブ、BL-8040、GDC-0919、IGN-311、エロツズマブ、ブリナツモマブ、サマリズマブ(samalizumab)、プレリキサフォール、ガニツマブ、ペキシダルチニブ(pexodartininib)、トラベデルセン、およびガルニセルチブである。

10

【0089】

別の実施形態において、式(I)のクロメン化合物を非重水素化し、免疫刺激療法薬と併用する。さらに別の実施形態において、化合物B01~B11のうち1種以上を免疫刺激療法薬と併用する。別の実施形態において、式(I)の重水素化クロメン化合物と併用する免疫刺激療法薬は、ビダペナント(vidapenant)、バルリルマブ、モナリズマブ(monalizumab)、KAHR-102、BGB324、エノブリツズマブ(enoblituzumab)、リリルマブ、バビツキシマブ、ピジリズマブ、BL-8040、GDC-0919、IGN-311、エロツズマブ、ブリナツモマブ、サマリズマブ(samalizumab)、プレリキサフォール、ガニツマブ、ペキシダルチニブ(pexodartininib)、トラベデルセン、およびガルニセルチブである。

20

【0090】

特定の実施形態において、化合物A01を、エルロチニブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、イビリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、ペルツズマブ、またはパニツムマブのうちの1つと併用する。特定の実施形態において、化合物A01をエルロチニブと併用する。

【0091】

本出願における併用薬は、抗炎症効果および鎮痛効果を高めるために、利用可能もしくは開発中の両方の他の従来の抗炎症薬、例えば、ステロイド抗炎症薬、非ステロイド抗炎症薬、iNOSインヒビター、LTB4受容体刺激薬、およびLTA4ヒドロラーゼインヒビターなどの薬剤と共に使用され得るか、または、腫瘍への治療効果または阻害効果を増強するために、抗生物質、アルキル化薬剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫剤、インターフェロン剤、および薬剤のいくつかの他の組み合わせと共に使用され得る。

30

【0092】

E. 投与および用量範囲

標準的な製薬技術に基づいて、本開示の式(I)の化合物、第2化合物、およびそれらの併用薬は、単独で、または薬剤的に許容できる賦形剤との医薬配合物で、ヒトなどの哺乳類に、例えば経口、皮下、腹腔内、静脈内、直腸内、局所、眼内、経肺、経鼻、および非経口投与により、投与され得る。

40

【0093】

一実施形態において、本開示の併用薬における式(I)のクロメン化合物は、治療有効量で存在する。一実施形態において、治療上有効な用量は、健常対照またはベースライン基準と比較した場合に、尿中PGE-Mの70%以上の減少を引き起こすのに十分な量である。尿中PGE-Mは、酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)または質量分析などの従来の手段によって測定することができる。健常対照は、癌に罹患していない対象であり得る。ベースライン基準は、式(I)のクロメン化合物および第2化合物の併用薬による治療の開始前に、患者の尿中PGE-Mを測定することによって得られ得る。米国第2012/0016002号は、対象における尿中PGE-Mを測定するための方法を記載

50

しており、参照によりその全体が援用される。

【 0 0 9 4 】

一実施形態において、式 (I) のクロメン化合物の用量は、約 0 . 1 ~ 約 1 0 0 m g / k g / 日である。用量は、1日に1回の用量で、または1日に2回、3回、4回、もしくはそれ以上の回数、または徐放性形態で投与され得る。

【 0 0 9 5 】

一実施形態では、第2化合物の量は、治療有効量で存在する。別の実施形態では、第2化合物の治療有効量は、約 0 . 0 1 ~ 約 2 5 0 m g / k g / 日である。別の実施形態において、第2化合物の治療有効量は、単独で投与される場合よりも、式 (I) の化合物との併用で投与される場合に、より少ない。第2化合物の具体的な治療有効量が表3に開示されている。

【 0 0 9 6 】

【表 3】

表 3：第 2 化合物の治療有効用量

第 2 化合物	治療有効量
トラスツズマブ	3.6 mg/kg Q3W
アフアチニブ	20-40 mg QD
ALT-801	0.01-0.1 mg/kg/用量,
AMG 211	200-12,800 μ g/日
AMP-224	10-30 mg/kg Q2W
アテゾリズマブ	1200 mg Q3W
アベルマブ	10-20 mg/kg Q2W
バビツキシマブ	0.1-3 mg/kg QW または Q4W
ブリナツモマブ	1 週間に 1 μ g/日 2-4 週間に 28 μ g/日
BGB324	100-300 mg QD
BL-8040	2 mg/kg QD
セツキシマブ	400 mg/m ² /120 分ローディング 週に 250 mg/m ² /60 分
エルロチニブ	50-150 mg QD
ガルニセルチブ	300 mg/日
ネシツムバム	800 mg/日
イピリムマブ	3 mg/kg Q3W
ラパチニブ	1250 mg QD
ニボルマブ	240 mg または 3 mg/kg Q2W
オシメルチニブ	80 mg QD
パニツムマブ	6 mg/kg Q2W
ペンブロリズマブ	2 mg/kg または 200 mg Q3W
ペルツズマブ	840 mg 初回 420 mg 続いて Q3W
トラベデルセン	140 mg/m ² /日
ウレルマブ	0.1 mg/kg Q3W
バンデタニブ	200-300 mg QD
バルリルマブ	0.1-10 mg/kg
ブリガチニブ	180 mg QD
ダコミチニブ	45 mg QD
ゲフィチニブ	250 mg QD
イコチニブ	125 または 375 mg Q8 時
ネラチニブ	240 mg QD

F．癌療法：

本開示の併用薬は、癌治療に有用である。一実施形態では、癌治療方法は、本明細書に記載の治療有効量の式（I）のクロメン化合物および第2化合物の併用薬をそれを必要とする対象に投与することを含んでなる。特定の実施形態において、癌は、メラノーマ、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、頭頸部癌、腎細胞癌、リンパ腫、尿路上皮癌、メルケル細胞癌、膵臓癌、乳癌、胃癌、腸癌、子宮内膜癌、肝胆道癌、尿路癌、脳癌、皮膚癌、神経膠芽細胞腫、前立腺癌、および卵巣癌からなる群から選択される。特定の実施形態において、癌は、結腸直腸癌、胃癌、非小細胞肺癌、乳癌、膵臓癌、前立腺癌、または頭頸部扁平上皮癌である。

【0098】

別の実施形態では、方法は、前記対象の癌における主要組織適合複合体（MHC）クラスIの発現を測定することと、癌がMHCクラスIの陽性の発現を示す場合に式（I）のクロメン化合物および第2化合物の併用薬を投与することとをさらに含んでなる。MHCクラスIの発現を、高、低、または負に分類し得、高および低発現は「陽性」MHCクラスI発現とみなす。MHCクラスI発現を、免疫組織化学（IHC）分析または他の臨床分析によって定量し得る。「高」および「低」発現は、当業者が決定し得る。カスタムマルチプレックスビーズアレイ（custom multiplex bead array）（R&D Systems）を用いて、可溶性MHCクラスIポリペプチド関連配列A（sMICA）、sMICB、可溶性UL16結合タンパク質（sULBP）-1、sULBP-2、sULBP-3、およびsULBP-4を測定する。ビーズベースのアッセイは、LuminexベースのBio-Plexシステム（BIO-RAD）を用いて分析する。可溶性MHCクラスIポリペプチド関連鎖A（sMICA）のレベルを測定する方法に関するさらなる情報については、Koguchi et al., Cancer Res. 2015を参照されたい。当業者、例えば臨床病理医によって標準的な方法によって測定されるMHCクラスIタンパク質の発現の存在は、請求項に係る併用療法薬に対する陽性反応の予測指標である。Simpson et al., Gut 2010を参照されたい。

【0099】

別の実施形態では、方法は、前記対象の癌におけるPD-L1の発現を測定することと、癌がPD-L1の陽性発現を示す場合に、式（I）のクロメン化合物および第2化合物の併用薬を前記対象に投与することとをさらに含んでなる。PD-L1は、IHC分析などの当該分野で慣用の手段によって測定し得る。一実施形態では、腫瘍細胞の50%以上がPD-L1について染色される場合、腫瘍はPD-L1発現について陽性とみなされ得る。

【0100】

別の実施形態では、方法は、前記対象の癌における腫瘍内T細胞のレベルを測定することと、癌が腫瘍内T細胞のレベルの上昇を示す場合に、式（I）のクロメン化合物および第2化合物の併用薬を前記対象に投与することとをさらに含んでなる。Simpson et al., Gut 2010によると、結腸直腸癌において、IHC染色の標準的な方法によって評価されるように、15 T細胞/mm²を超えることは、高レベルまたは上昇したレベルの腫瘍内T細胞であると見なされる。Dieci Annals of Oncology 2015によると、乳癌において、症例は、Salgado et al., Ann Oncol (2015)に開示されている方法に従って、腫瘍内T細胞（It-TIL）または間質T細胞（Str-TIL）の50%以上である場合、腫瘍浸潤リンパ球（TIL）としても知られている腫瘍内T細胞の上昇、または高含有として定義される。

【0101】

別の実施形態では、方法は、対象における尿中PGE-Mのレベルを測定することと、尿中PGE-Mレベルが上昇する場合に、式（I）のクロメン化合物および第2化合物の併用薬を前記対象に投与することとをさらに含んでなる。尿中PGE-Mレベルは、正常

10

20

30

40

50

の上限 (ULN) の 1.5 倍以上である場合に、「上昇」と見なされる。男性の場合には、上昇した尿中 PGE-M レベルは $> 15 \text{ ng/mg}$ クレアチニン (ULN は 10 ng/mg クレアチニン) となる。女性の場合には、上昇した尿中 PGE-M レベルは $> 9 \text{ ng/mg}$ クレアチニン (ULN は 6 ng/mg クレアチニン) となる。他の実施形態において、尿中 PGE-M レベルを、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、前立腺癌、または頭頸部扁平上皮癌から選択される癌を有する対象において測定する。さらに別の実施形態において、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、乳癌、胃癌、膵臓癌、前立腺癌、または頭頸部扁平上皮癌は、ステージ III またはステージ IV にある。

【0102】

別の実施形態では、方法は、対象におけるマイクロサテライト不安定性 (MSI) のレベルを測定することと、MSI が高、低、または安定である場合に式 (I) のクロメン化合物および第 2 化合物の併用薬を投与することとをさらに含んでなる。MSI は、特定の DNA 反復についての PCR ベースの分析またはミスマッチ修復 (MMR) タンパク質の IHC 分析などを介して、当該分野で慣用の手段によって測定し得る (例えば、Vilar et al., Nat. Rev. Clin. Oncol., 2010; Bupathi, et al. J. Gastrointest. Oncol., 2016; Dudley, et al., Clin Cancer Res. 2016; Sinicrope, et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2016; and Kautto, et al., Oncotarget, 2016 を参照されたい)。一実施形態では、高レベルの MSI は、2 つ以上の遺伝子座、またはマーカーのより大きなパネルでは $> 30\%$ の遺伝子座における不安定性として定義され得、低レベルの MSI は、1 つの遺伝子座、またはより大きなパネルでは $10 \sim 30\%$ の遺伝子座における不安定性として定義され得、マイクロサテライトの安定性は、どの遺伝子座でも、またはより大きなパネルでは $< 10\%$ の遺伝子座で不安定ではないこととして定義され得る。他の実施形態では、方法は、癌が結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、卵巣癌、肝胆道癌、尿路癌、脳癌、または皮膚癌である場合に、マイクロサテライト不安定性を測定することをさらに含んでなる。

【0103】

別の実施形態では、方法は、標準的なフローサイトメトリー法に従って $CD8^+ / FOXP3$ 発現細胞の比を測定することと、 $CD8^+ / FOXP3$ 比が > 1 である場合に、式 (I) のクロメン化合物および第 2 化合物の併用薬を投与することとをさらに含んでなるが、卵巣癌および尿路上皮癌における優れた臨床転帰を予測することが報告されているためである。Preston et al., PLoS One, 2013 and Baras et al., Oncoimmunology 2016.

【0104】

特定の実施形態において、肺癌を治療するための方法は、化合物 A01 およびエルロチニブの併用薬の投与を含んでなる。

【0105】

特定の実施形態において、結腸直腸癌を治療するための方法は、化合物 A01 およびペンブロリズマブの併用薬の投与を含んでなる。

【0106】

特定の実施形態において、メラノーマを治療するための方法は、化合物 A01 およびペンブロリズマブの併用薬の投与を含んでなる。

【0107】

特定の実施形態において、結腸直腸癌を治療するための方法は、化合物 A01 およびアテゾリズマブの併用薬の投与を含んでなる。

【0108】

特定の実施形態において、肺癌を治療するための方法は、化合物 A01 およびアテゾリズマブの併用薬の投与を含んでなる。

【0109】

G. 医薬組成物：

式(I)のクロメン化合物、第2化合物、またはそれらの併用薬を含有する医薬組成物は、経口投与に適した形態、例えば、錠剤、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤であり得る。経口投与用の組成物は、医薬組成物の製造の分野で公知の任意の方法に従って調製され得、このような組成物は、製薬上優れ、口当たりの良い製剤を与えるために、1種以上の賦形剤、または甘味剤、矯味剤、着色剤、および保存剤からなる群から選択される薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適した非毒性の薬剤的に許容できる賦形剤との混合物中に活性成分を含有する。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、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば微結晶性セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ、またはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、またはアカシア、および潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクであり得る。錠剤はコーティングされていなくてもよく、または薬剤の不快感を隠すように、もしくは胃腸管における崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間持続作用を与えるように、公知の技術によってコーティングされていてもよい。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはヒドロキシプロピルセルロースなどの水溶性味マスキング材料、またはエチルセルロースもしくは酢酸酪酸セルロースなどの時間遅延材料を使用し得る。

【0110】

錠剤の用量は、0.1mg/錠剤、0.2mg/錠剤、0.25mg/錠剤、0.5mg/錠剤、1mg/錠剤、2mg/錠剤、5mg/錠剤、10mg/錠剤、25mg/錠剤、50mg/錠剤、100mg/錠剤、および250mg/錠剤であり得る。カプセル剤などの他の形態の用量も同様の基準用量であり得る。

【0111】

経口使用のための製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水溶性担体、例えばポリエチレングリコール、もしくは油媒体、例えばピーナツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして与えられ得る。

【0112】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤との混合物中に活性物質を含有する。このような賦形剤には、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、トラガカントガム、およびアカシアゴムが含まれ、分散剤または湿潤剤は、天然リン脂質、例えばレシチン、またはアルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレート、また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、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシル由来の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、またはエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシル無水物由来の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り得る。水性懸濁液はまた、1種以上の保存剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn-プロピル、1種以上の着色剤、1種以上の矯味剤、およびスクロース、サッカリン、またはアスパルテムなどの1種以上の甘味剤を含有し得る。

【0113】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えばラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油、もしくはヤシ油、または流動パラフィンなどの鉱油中に懸濁させることによって製剤化され得る。油性懸濁液は、増粘剤、例えば蜜蝋、硬質パラフィン、またはセチルアルコールを含有し得る。口当たりの良い経口製剤を与えるために、上記の甘味剤などの甘味剤および矯味剤を添加し得る。これらの組成物は、ブチル化ヒドロキシアニソールまたはアルファート

コフェロールなどの抗酸化剤の添加によって保存され得る。

【0114】

水を添加することによって水性懸濁液を調製するのに適した分散性粉末および顆粒は、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤、および1種以上の保存剤との混合物中に活性成分を与える。好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤は、すでに上で述べたものによって例示されている。さらなる賦形剤、例えば甘味剤、矯味剤、および着色剤も存在し得る。これらの組成物は、アスコルビン酸などの抗酸化剤の添加によって保存し得る。

【0115】

本開示の医薬組成物はまた、水中油型エマルジョンの形態であり得る。油性相は、植物油、例えばオリーブ油もしくはラッカセイ油、または鉱油、例えば流動パラフィン、またはこれらの混合物であり得る。好適な乳化剤は、天然リン脂質、例えば大豆レシチン、ならびに脂肪酸およびヘキシトール無水物由来のエステルまたは部分エステル、例えばモノオレイン酸ソルピタン、ならびに前記部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルピタンモノオレートであり得る。エマルジョンはまた、甘味剤、矯味剤、保存剤、および抗酸化剤を含有し得る。

10

【0116】

シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤、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、またはスクロースを用いて製剤化され得る。このような製剤はまた、粘滑剤、保存剤、矯味剤、着色剤、および抗酸化剤を含有し得る。

【0117】

医薬組成物は、滅菌注射用水溶液の形態であり得る。使用され得る許容される担体および溶媒には、水、リンガー溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。

20

【0118】

滅菌注射用製剤はまた、活性成分が油性相に溶解している滅菌注射用の水中油型マイクロエマルジョンであり得る。例えば、活性成分を、まず、大豆油とレシチンとの混合物に溶解し得る。次いで、油溶液を水およびグリセロール混合物に導入し、処理してマイクロエマルジョンを形成する。

【0119】

注射可能な溶液またはマイクロエマルジョンは、局所ボーラス注入によって患者の血流に導入され得る。あるいは、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持するように溶液またはマイクロエマルジョンを投与することが有利であり得る。このような一定の濃度を維持するために、連続静脈内送達装置を利用し得る。このような装置の実施形態は、Deletec CADD-PLUSTMモデル5400静脈内ポンプである。

30

【0120】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与用の滅菌注射用水性または油性懸濁液の形態であり得る。この懸濁液は、上記の好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いて、公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射用製剤は、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液などの非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であり得る。さらに、不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用し得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は注射剤の調製に使用される。

40

【0121】

式(I)のクロメン化合物、第2化合物、またはそれらの併用薬は、薬剤の直腸内投与用の坐剤の形態でも投与され得る。これらの組成物は、常温では固体であるが直腸内温度では液体であるため、直腸内で溶解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製され得る。このような物質には、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルが含まれる。

【0122】

局所使用のために、式(I)のクロメン化合物、第2化合物、またはそれらの併用薬を

50

含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液、または懸濁液などが使用される。(本出願において、局所適用は口腔洗浄および含嗽を含むものとする。)

【0123】

本開示の式(I)のクロメン化合物、第2化合物、およびそれらの併用薬は、好適な経鼻担体および送達装置の局所的使用を介して経鼻形態で、または当業者に周知の経皮皮膚パッチの形態を用いて経皮経路を介して投与され得る。経皮送達システムの形態で投与するために、用量投与は、もちろん、投与計画を通して断続的ではなく連続的である。本開示の化合物および併用薬はまた、カカオバター、グリセリンゼラチン、硬化植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物、およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルなどの基剤を使用する坐剤として送達され得る。

10

【0124】

本開示の化合物がヒト対象に投与される場合、日用量は通常、処方する医師によって決められ、用量は、通常、個々の患者の年齢、体重、性別、および応答、ならびに患者の症状の重症度によって変わる。

【0125】

H. 代謝産物およびプロドラッグ:

本開示の併用薬には、式(I)のクロメン化合物の代謝産物および/またはプロドラッグ、ならびに第2化合物の併用薬も含まれる。一実施形態では、併用薬は、クロメン化合物の代謝産物またはプロドラッグおよび第2化合物を含んでなる。別の実施形態において、併用薬は、クロメン化合物および第2化合物の代謝産物またはプロドラッグを含んでなる。さらなる別の実施形態において、併用薬は、クロメン化合物の代謝産物またはプロドラッグおよび第2化合物の代謝産物またはプロドラッグを含んでなる。

20

【実施例】

【0126】

実施例1: 結腸細胞癌における併用薬の抗腫瘍効果

【0127】

本研究は、選択的シクロオキシゲナーゼ2(COX-2)インヒビターである(S)-6-プロモ-8-トリデューテロメチル-2-(トリフルオロメチル)-2H-クロメン-3-カルボン酸(化合物A01)のエルロチニブとの併用でのHT-29異種移植マウス結腸癌モデルにおける腫瘍増殖に対する効果を評価した。

30

【0128】

HT-29細胞を培地中で1週間培養した。消化後、細胞を800~1500rpmで3~5分間遠心分離した。細胞をPBSで洗浄し、再び同じ条件で遠心分離した。次いで、細胞をPBS中で 2.5×10^7 細胞/mLの最終濃度まで懸濁させた。HT-29細胞懸濁液200μLをマウス前肢腋窩(マウスあたり 2.5×10^6 個のHT-29細胞)に皮下注射した。

【0129】

48匹のCB17SCID雄マウスに 2.5×10^6 個のHT29細胞を移植した。腫瘍の増殖を、各動物について、キャリパーおよび式: $V = \frac{a \times b^2}{6}$ を用いて計算した。腫瘍が約 75 mm^3 の大きさに達したら、マウスを6つの治療群: ビヒクル、1mg/kg化合物A01、1mg/kg化合物A01+50mg/kgエルロチニブ、10mg/kg化合物A01、10mg/kg化合物A01+50mg/kgエルロチニブ、50mg/kgエルロチニブのうちの1つにランダムに割り当てた。化合物A01を2%DMSO、4%エタノール、4%ヒマシ油、および90%ddH₂Oに溶解した。

40

【0130】

化合物A01およびエルロチニブを、ランダム化の直後に開始して22日間継続して、強制経口投与により毎日投与した。ランダム化後0、3、6、9、12、15、18、21、および22日目にマウス重量および腫瘍容積の測定を行った。24日目に、化合物A01、エルロチニブ、およびPGE2レベルを測定するために、各動物から腫瘍組織を収集した。

50

【 0 1 3 1 】

全ての動物が腫瘍を発症した。試験期間にわたって、治療群間に体重の差はなかった（表 6 ）。

【 0 1 3 2 】

【表 4】

表 6：体重（g）

	0 日 目	3 日 目	6 日 目	9 日 目	12 日 目	15 日 目	18 日 目	21 日 目	22 日 目
ビヒクル	23.4 ±0.4	22.9 ±0.4	21.9 ±1.4	21.9 ±1.4	21.8 ±1.6	21.1 ±1.5	20.6 ±1.4	20.7 ±1.8	21.1 ±1.9
化合物 A01 1 mg/kg	23.4 ±0.4	22.4 ±0.5	21.6 ±1.2	20.7 ±1.1	21.7 ±1.3	20.0 ±1.1	19.9 ±1.0	19.9 ±0.9	20.0 ±1.2
化合物 A01 10 mg/kg	23.5 ±0.7	22.7 ±0.5	22.0 ±1.0	21.2 ±1.1	20.8 ±1.2	21.4 ±1.3	21.4 ±1.5	21.4 ±1.5	21.7 ±1.3
化合物 A01 1 mg/kg + エルロチニブ [®] 50 mg/kg	23.2 ±1.2	22.9 ±1.3	22.3 ±1.7	21.5 ±1.9	20.8 ±2.1	19.5 ±2.0	20.6 ±1.9	20.7 ±1.7	20.6 ±1.7
化合物 A01 10 mg/kg + エルロチニブ [®] 50 mg/kg	23.8 ±0.3	22.7 ±0.5	22.0 ±1.0	21.7 ±0.6	21.2 ±1.1	20.8 ±1.2	21.4 ±1.3	21.4 ±1.5	21.7 ±1.3
エルロチニブ [®] 50 mg/kg	22.4 ±1.2	22.4 ±0.8	22.3 ±1.1	20.6 ±0.8	20.6 ±1.5	20.5 ±1.5	20.7 ±1.3	21.0 ±0.9	21.2 ±0.9

10

20

【 0 1 3 3 】

1 mg / kg 化合物 A 0 1 + 5 0 mg / kg エルロチニブの併用薬は、ビヒクルで治療したマウスと比較した場合、腫瘍増殖を 6 6 % 遅らせた。1 0 mg / kg 化合物 A 0 1 + 5 0 mg / kg エルロチニブの併用薬は、ビヒクルで治療したマウスと比較した場合、腫瘍増殖を 6 0 % 遅らせた。1 0 mg / kg 化合物 A 0 1 はビヒクルと比較して単独で腫瘍増殖の 5 1 % 抑制を生じたが、エルロチニブ単独ではビヒクルと比較して腫瘍増殖の 3 8 % 抑制を生じた（表 7、図 1 ）。

30

【 0 1 3 4 】

【表 5】

表 7 : 治療群による腫瘍容積 (mm³)

	0 日 目	3 日 目	6 日 目	9 日 目	12 日 目	15 日 目	18 日 目	21 日 目	22 日 目
ビヒクル	73.0 ±9.4	173.3 ±54.5	214.3 ±95.0	380.4 ±122.4	476.3 ±147.4	648.7 ±182.7	926.9 ±200.5	1163.1 ±315.9	1255.9 ±383.9
化合物 A01 1 mg/kg	71.8 ±9.1	143.8 ±25.4	194.2 ±33.2	301.1 ±135.6	344.8 ±71.9	459.4 ±60.4	820.6 ±151.9	899.0 ±224.9	921.1 ±286.5
化合物 A01 10 mg/kg	70.1 ±10.4	145.2 ±42.5	186.9 ±44.1	235.1 ±71.8	292.1 ±79.8	309.7 ±74.6	497.5 ±143.7	592.1 ±92.8	612.1 ±112.1
化合物 A01 1 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	71.8 ±10.4	142.0 ±22.2	159.2 ±28.0	215.0 ±51.6	241.1 ±76.7	304.4 ±39.8	429.7 ±120.2	476.4 ±133.8	497.7 ±162.5
化合物 A01 10 mg/kg + エルロチニブ 50 mg/kg	70.1 ±15.5	143.7 ±27.6	155.5 ±39.6	210.1 ± 67.8	215.7 ±69.6	249.1 ±64.1	395.5 ±115.4	414.6 ±151.4	432.7 ±195.1
エルロチニブ 50 mg/kg	73.7 ±4.3	156.9 ±32.9	192.0 ±56.8	241.0 ±107.5	299.1 ±70.8	394.5 ±98.5	641.1 ±210.5	691.4 ±200.4	774.8 ±294.2

【0135】

エルロチニブの経口投与は、投与後2時間および6時間で化合物A01の血漿中濃度に影響を与えた(表8)

【0136】

10

20

30

40

【表 6】

表 8：化合物 A 0 1 およびエルロチニブの血漿中濃度（平均±SD、 $\mu\text{g}/\text{L}$ ）

治療群	化合物 A01 投与後 2 時間	化合物 A01 投与後 6 時間
ビヒクル	0	0
化合物 A01 1mg/kg	3613.75±1348.90	2253.75±529.07
化合物 A01 1mg/kg + エルロチニブ 50mg/kg	2871.25±670.57	3275±868.48
化合物 A01 10mg/kg	28437.5±6016.14	19134.38±5165.73
化合物 A01 10mg/kg + エルロチニブ-50mg/kg	27968.75±8782.44	24471.88±8974.32
治療群	エルロチニブ	エルロチニブ
ビヒクル	0	0
エルロチニブ 50mg/kg	3340±1591.89	1263.3±520.46
化合物 A01 1mg/kg + エルロチニブ-50mg/kg	2525±1202.16	3692.5±1472.44
化合物 A01 10mg/kg + エルロチニブ 50mg/kg	2185.63±1182.86	1951.25±1039.99

【0137】

エルロチニブだけがない場合の腫瘍内化合物 A 0 1 の量と比較して、エルロチニブの添加は、化合物 A 0 1 の腫瘍内レベルを 1 . 5 倍増加させた（表 9）

【0138】

【表 7】

表 9：化合物 A 0 1 およびエルロチニブの腫瘍内濃度（平均±SD、 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）

治療群	化合物 A01	エルロチニブ
ビヒクル	0	0
化合物 A01 1mg/kg	1478.5±652.1	
化合物 A01 1mg/kg+エルロチニブ-50mg/kg	2243.5±887.1	13225±3017.7
化合物 A01 10mg/kg	9720±2758.7	
化合物 A01 10mg/kg+エルロチニブ-50mg/kg	14745±4758	7800±3299
エルロチニブ-50mg/kg		<80

【0139】

単独またはエルロチニブとの併用での化合物 A 0 1 は、腫瘍中の P G E 2 レベルを 6 6 ~ 1 0 0 % 抑制した（表 1 0）。

【0140】

【表 8】

表 10 : PGE2 の腫瘍内濃度 (平均±SD, $\mu\text{g}/\text{g}$)

治療群	PGE2
ビヒクル	246.7±104.3
化合物 A01 1mg/kg	14.01±30.3
化合物 A01 1mg/kg + エルロチニブ-50mg/kg	85.3±110.9
化合物 A01 10mg/kg	0
化合物 A01 10mg/kg + エルロチニブ-50mg/kg	12.8±18.3
エルロチニブ-50mg/kg	160.6±89.5

10

【0141】

化合物 A01 単独は、腫瘍増殖の減速において 50 mg/kg エルロチニブよりも優れていた。しかし、化合物 A01 + エルロチニブの併用薬は、各治療薬単独よりもビヒクルと比較した場合に最大の腫瘍増殖抑制を示した。エルロチニブと併用した場合、1 mg/kg または 10 mg/kg で与えられた化合物 A01 の間にはほとんど差がなかった。

【0142】

実施例 2 : 結腸細胞癌における併用薬の抗腫瘍効果

【0143】

20

この実験は、CT26 異種移植マウス結腸癌モデルにおける腫瘍増殖に対してエルロチニブとの併用での化合物 A01 を評価した。

【0144】

CT26、WT 細胞を標準条件下で培養した。それらをトリプシンで採取し、PBS で洗浄した。10⁵ 個の細胞を、6 週齢の雌 BALB/c マウスの右脇腹に全量 100 μL で注射した。腫瘍の大きさは、最も長い直径およびその垂線の平均として定量化した。マウスは、0 日目から毎日、セレコキシブ、化合物 A01、またはビヒクル (10% DMSO / 50% PEG400 / 40% 水) を経口で (経口的に) 受けた。抗 PD-1 モノクローナル抗体 (クローン RMP1-14、BioX Cell) を、腫瘍細胞接種後 5 ~ 9 日目に (平均腫瘍直径が約 5 mm のときに)、次いで 3 ~ 4 日ごとに、200 μg / マウスで腹腔内投与し、最大 6 回注射した。

30

【0145】

COX-2 インヒビター (化合物 A01 またはセレコキシブ) および抗 PD1 抗体の併用療法を受けたマウスは、接種後 50 日まで完全に腫瘍を拒絶した。対照的に、単剤療法 (セレコキシブ、化合物 A01、または抗 PD1 抗体単独) は腫瘍増殖を妨げなかった (図 2)。いずれの治療レジメンも体重減少を引き起こさなかった。併用療法は、ビヒクルで治療したマウスと比較して、IL-6、IFN- γ 、IL-1 β 、TNF- α 、および PGE₂ の腫瘍内レベルを低下させた。

【0146】

実施例 3 : 結腸細胞癌への免疫応答に対する併用薬の効果

40

【0147】

雌の BALB/c マウスに、実施例 2 のように 10⁵ 個の CT26 結腸直腸癌細胞を接種した。COX-2 インヒビター (セレコキシブもしくは化合物 A01) またはビヒクルを、毎日経口投与した。接種後 9 日目および 14 日目に抗 PD1 抗体を腹腔内投与 (200 μg / マウス) した。16 日目 (最初の抗 PD1 投与後 7 日目) に腫瘍を分析した。

【0148】

16 日目に、群間で腫瘍の大きさまたは重量に差はなかった。化合物 A01 単剤療法または併用療法で、ビヒクルで治療したマウスと比較して、腫瘍への CD45⁺ 細胞 (白血球)、CD3⁺、CD8⁺、CD8⁺ IFN- γ 、CD4⁺ IFN- γ 、CD8⁺ TNF- α 、および CD4⁺ TNF- α 細胞浸潤の増加があった。単独または COX-2 インヒ

50

ビターとの併用での抗PD1抗体の投与は、腫瘍内CD4⁺Foxp3⁺細胞の数を増加させた。化合物A01単独の治療は、Foxp3⁺T細胞に対するCD8⁺T細胞の比率を増加させた。セレコキシブ単独の治療は、Foxp3⁺T細胞に対するCD8⁺T細胞の比率を増加させなかった。GR-1⁺骨髄由来抑制性細胞(MDSC)に明らかな効果はなかった。併用療法は、脾臓CD4⁺IFN⁺細胞の数を増加させた。

【0149】

実施例4：腫瘍増殖および免疫応答に対するクロメンおよび抗PD-L1抗体の併用薬の効果

【0150】

この実験は、結腸癌のマウスモデルにおいて、単独および抗PD-L1抗体との併用での化合物A01による治療に対する免疫応答への効果を評価した。

【0151】

CT26マウス結腸癌細胞を実施例2のように準備した。雌のEnvigo BALB/c (BALB/c AnNHsd) に、腋窩高く（前肢のすぐ下）に、PBS (200 μL) 中に懸濁した5 × 10⁵ 個のCT26細胞を皮下接種した。マウスを7つの群：ビヒクル（群1）、抗体対照（ラットIgG2bアイソタイプ）（群2）、抗mPD-L1（クローン10F9G2）（群3）、化合物A01（群4）、化合物A01 + 抗体対照（群5）、化合物A01 + 抗mPD-L1（群6）、および1 mg/kg 化合物A01 + 抗mPD-L1（群7）に分けた。接種後3、6、9、12、および16日目に抗体を腹腔内注射により投与した。化合物A01を毎日経口で与えた。16日目の最終投与の2時間後にマウスを安楽死させ、試験のためにサンプルを調製した。

【0152】

化合物A01または抗mPD-L1での治療は、ビヒクルおよびアイソタイプ対照と比較して、腫瘍増殖を減速させた（全ての用量は、示されている場合を除いて10 mg/kgである）。

【0153】

【表9】

表11：腫瘍増殖に対する化合物A01および抗mPD-L1の効果 (mm³)

治療	3日目	4日目	6日目	9日目	11日目	13日目	16日目
ビヒクル	0	0	33	175	465	1007	2001
抗体対照	0	0	36	151	293	601	1297
抗 mPD-L1	0	0	33	172	287	623	849
化合物 A01	0	0	8	97	242	442	759
化合物 A01 + 抗体対照	0	0	16	11	229	511	973
化合物 A01 + 抗 mPD-L1	0	0	8	116	221	474	896
化合物 A01* + 抗 mPD-L1	0	0	8	120	221	369	797

*：1 mg/kg 化合物A01

【0154】

安楽死させた後、腫瘍を除去し、生細胞を回収するために処理した。赤血球を除去した。細胞を表面マーカーについて染色し、適用可能であれば、細胞内染色のために透過処理した。細胞を洗浄し、フローサイトメトリー染色バッファーに懸濁し、フローサイトメトリーにより分析した。

【0155】

表 1 2 は、免疫応答に対する化合物 A 0 1（別段の定めがない限り 1 0 m g / k g）および抗 m P D - L 1（1 0 m g / k g）の効果を示す。単独および抗 m P D - L 1 との併用での化合物 A 0 1 は、（全 C D 4 5 ⁺ 細胞の）腫瘍内 C D 4 ⁺ C D 8 ⁻ T 細胞のパーセンテージを増加させた。化合物 A 0 1 および抗 m P D - L 1 の両方は、（全 C D 4 5 ⁺ 細胞の）腫瘍内 C D 8 ⁺ C D 4 ⁻ T 細胞のパーセンテージを増加させた。化合物 A 0 1 は、（全 C D 8 ⁺ C D 4 ⁻ T 細胞の）K i 6 7 ⁺ C D 8 ⁺ および P D - 1 ⁺ C D 8 ⁺ T 細胞のレベルを低下させた。治療は、（全 C D 4 5 ⁺ 細胞のパーセンテージとしての）T r e g（C D 2 5 ⁺ F o x p 3 ⁺）および M D S C（C D 1 1 b ⁺ L y 6 G ⁺）の相対的な数には最小の効果しか及ぼさなかった。併用療法は、T r e g に対する C D 8 ⁺ T 細胞の比率を増加させた。図 3 は、C D 8 ⁺ 細胞パーセンテージと腫瘍退縮とを相関させる。図 4 は、C D 8 ⁺ 群間の統計的差異を示す。

10

【 0 1 5 6 】

【表 1 0】

表 1 2：腫瘍内免疫応答に対する化合物 A 0 1 および抗 m P D - L 1 の効果

治療	CD4 ⁺ CD8 ⁻	CD8 ⁺ CD4 ⁻	Ki67 ⁺ CD8 ⁺	PD-1 ⁺ CD8 ⁺	Tregs	MDSCs
ビヒクル	0.80	2.49	19.79	83.09	1.90	9.47
抗体対照	0.86	2.75	15.64	81.39	2.08	10.43
抗 mPD-L1	0.87	3.77	13.02	74.55	2.17	10.92
化合物 A01	1.01	6.32	13.75	84.36	2.29	12.09
化合物 A01 + 抗体対照	1.46	3.42	7.82	78.84	2.63	9.63
化合物 A01 + 抗 mPD-L1	1.69	6.80	7.46	79.05	2.59	8.82
化合物 A01* + 抗 mPD-L1	1.60	6.72	7.92	74.28	2.48	9.60

20

30

*：1 m g / k g 化合物 A 0 1

【 0 1 5 7 】

実施例 5：H T - 2 9 腫瘍増殖および腫瘍内 P G E 2 に対する化合物 A 0 1 の効果

【 0 1 5 8 】

この研究は、H T - 2 9 異種移植マウス結腸癌モデルにおける腫瘍 P G E - 2 効果に対する化合物 A 0 1 およびセレコキシブの効果を比較した。

【 0 1 5 9 】

H T - 2 9 細胞を準備し、実施例 1 と同じ手順を用いて標準的な方法により移植した。

【 0 1 6 0 】

4 2 匹の C B 1 7 S C I D マウスに 2 . 5 × 1 0 ⁶ 個の H T - 2 9 細胞を移植した。腫瘍が 7 5 m m ³ の大きさに達したら、マウスを 6 つの治療群：ビヒクル、1 0 m g / k g セレコキシブ、0 . 1 m g / k g 化合物 A 0 1、0 . 3 m g / k g 化合物 A 0 1、1 m g / k g 化合物 A 0 1、3 m g / k g 化合物 A 0 1、1 0 m g / k g 化合物 A 0 1 のうちの 1 つにランダムに割り当てた。化合物 A 0 1 を 2 % D M S O、4 % エタノール、4 % ヒマシ油、および 9 0 % d d H ₂ O に溶解した。

40

【 0 1 6 1 】

化合物 A 0 1 およびセレコキシブを、ランダム化の直後に開始して 2 2 日間継続して、強制経口投与により毎日投与した。ランダム化後 0、3、6、9、1 2、1 5、1 8、2 1、および 2 2 日目にマウス重量および腫瘍容積の測定を行った。2 2 日の投与後、各動物からの血液を、投与の 2 時間後および 6 時間後に収集した。血漿中の化合物 A 0 1 の濃

50

度を検出した。24日目に、化合物A01、セレコキシブ、およびPGE2レベルを測定するために、各動物から腫瘍組織を収集した。

【0162】

表13は、10mg/kgセレコキシブまたは様々な用量の化合物A01の腫瘍容積に対する効果を示す。表14は、化合物A01またはセレコキシブによる治療後の平均腫瘍内PGE-2血漿中濃度を示す。

【0163】

【表11】

表13：治療群による腫瘍容積 (mm³)

治療群	0日目	3日目	6日目	9日目	12日目	15日目	18日目	21日目	22日目
ビヒクル	61.2 ±12.3	92.9 ±26.5	165.2 ±77.9	293.8 ±98.2	387.3± 216.0	418.01 ±86.1	776.5 ±307.3	1127.9 ±413.3	1200.7 ±377.2
セレコキシブ [®] 10mg/kg	67.9 ±10.3	81.8 ±11.3	143.4 ±34.6	244.5 ±44.5	285.5± 73.9	380.9 ±40.9	541.2 ±123.4	736.1 ±197.1	803.4 ±214.2
化合物A01 0.1mg/kg	65.8 ±11.0	88.5 ±28.4	165.0 ±50.2	283.1 ±68.8	360.3± 103.1	416.8 ±105.1	640.9 ±171.9	900.4 ±158.3	987.7 ±198.4
化合物A01 0.3mg/kg	70.9 ±8.6	83.8 ±12.6	132.9 ±44.0	231.5 ±39.4	298.2± 85.9	350.7 ±66.1	530.8 ±194.4	723.5 ±169.0	753.5 ±302.4
化合物A01 1mg/kg	68.5 ±14.5	85.2 ±23.5	152.8 ±44.3	239.8 ±103.2	311.1± 45.7	364.8 ±119.4	532.6 ±144.4	730.9 ±249.1	772.1 ±128.8
化合物A01 3mg/kg	68.4 ±11.1	80.3 ±15.3	121.9 ±21.8	190.1 ±45.2	279.5± 55.5	329.1 ±38.5	445.1 ±66.5	622.8 ±182.3	699.4 ±225.8
化合物A01 10mg/kg	69.0 ±11.9	83.9 ±19.7	107.7 ±43.9	176.0 ±43.9	257.7± 82.4	332.0 ±65.4	357.3 ±65.4	453.6 ±97.9	561.8 ±148.7

【0164】

10

20

30

40

【表 1 2】

表 1 4 : 治療群による腫瘍 PGE-2 血漿濃度

治療群	平均 PGE-2 (ng/g)
ビヒクル	329.7 ± 252.4
セレコキシブ - 10mg/kg	233.3 ± 267.2
化合物 A01 - 0.1mg/kg	203.9 ± 157.9
化合物 A01 - 0.3mg/kg	237.3 ± 119.8
化合物 A01 - 1mg/kg	90.7 ± 105.1
化合物 A01 - 3mg/kg	94.3 ± 78.4
化合物 A01 - 10mg/kg	45.5 ± 73.4

10

【0 1 6 5】

実施例 6 : CT 2 6 腫瘍増殖および腫瘍内 PGE 2 に対する化合物 A 0 1 の効果

【0 1 6 6】

この実験は、CT 2 6 . WT マウス結腸癌を有する Balb / c 雌マウスにおいて、セレコキシブと比較した化合物 A 0 1 の効能、ならびにプロスタグランジン E 2 (PGE 2) レベルおよび T 細胞阻害へのそれらの効果を評価した。さらに、血液および腫瘍における化合物 A 0 1 濃度の分析を行った。

20

【0 1 6 7】

CT 2 6 マウス結腸癌細胞を実施例 2 のように準備した。雌の Harlan Balb / c マウス (BALB / c AnNHsd) に、腋窩高く (前肢のすぐ下) に、PBS (200 μ L) 中に懸濁した 5×10^5 個の CT 2 6 細胞を皮下接種した。全ての動物について平均腫瘍量が約 79 mm³ (群平均の範囲、75 ~ 83 mm³) であった 8 日目に、腫瘍量のキャリパー測定推定に基づいて全てのマウスを試験群に分類した。マウスを 10 の群 : ビヒクル対照 (群 1)、30 mg / kg 化合物 A 0 1 (群 2)、10 mg / kg 化合物 A 0 1 (群 3)、3 mg / kg 化合物 A 0 1 (群 4)、1 mg / kg 化合物 A 0 1 (群 5)、0.3 mg / kg 化合物 A 0 1 (群 6)、30 mg / kg セレコキシブ (群 7)、および 10 mg / kg セレコキシブ (群 8) に分けた。

30

【0 1 6 8】

表 1 5 は、10 mg / kg セレコキシブまたは様々な用量の化合物 A 0 1 の腫瘍容積に対する効果を示す。表 1 6 は、化合物 A 0 1 またはセレコキシブによる治療後の平均腫瘍内 PGE - 2 血漿中濃度を示す。

【0 1 6 9】

【表 13】

表 15：治療群による C T 2 6 腫瘍容積 (mm³)

治療群	8 日 目	10 日 目	13 日 目	15 日 目	17 日 目
ビヒクル (群 1)	82±6	162±18	371±58	681±84	1008±122
化合物 A01 30 mg/kg (群 2)	78±5	119±8	309±34	563±89	897±101
化合物 A01 10 mg/kg (群 3)	79±6	121±14	257±35	590±109	758±130
化合物 A01 3 mg/kg (群 4)	83±3	127±11	314±49	560±79	834±114
化合物 A01 1mg/kg (群 5)	78±5	118±17	286±48	433±67	689±114
化合物 A01 0.3 mg/kg (群 6)	80±6	139±15	460±73	694±116	1123±198
セレコキシブ 30 mg/kg (群 7)	76±5	131±17	415±66	685±93	1046±144
セレコキシブ 10 mg/kg (群 8)	79±4	134±11	369±42	594±84	904±92

10

20

【0170】

【表 14】

表 16：治療群による C T 2 6 腫瘍 P G E - 2 血漿濃度 (ng/g)

治療群	平均PGE-2濃度	標準偏差
ビヒクル (群1)	1180	610
化合物 A01 30 mg/kg (群2)	150	60
化合物 A01 1 mg/kg (群5)	278	141
化合物 A01 0.3 mg/kg (群6)	670	300
セレコキシブ 10 mg/kg (群8)	1140	690

30

【0171】

実施例 7：C T 2 6 腫瘍増殖および腫瘍内 P G E 2 に対する化合物 A 0 1 および抗 P D - L 1 の効果

【0172】

この実験は、結腸癌のマウスモデルにおいて、単独または抗 P D - L 1 抗体との併用での化合物 A 0 1 による治療の P G E - 2 血漿中濃度への効果を評価する。

【0173】

C T 2 6 マウス結腸癌細胞を実施例 4 のように準備する。雌の Envigo BALB / c (BALB / c AnNHsd) マウスに、実施例 4 に記載のように 5×10^5 個の C T 2 6 細胞を接種する。次いで、マウスを対照群および治療群に分け、ここで、治療は、単独または抗 P D - L 1 抗体との併用での化合物 A 0 1 による。腫瘍の大きさおよび腫瘍 P G E - 2 血漿中濃度を測定する。

40

【0174】

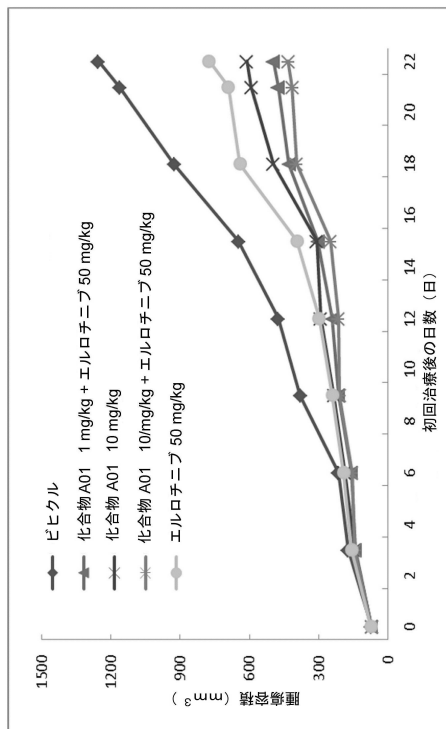
上述の実施形態は、本開示の態様の単なる例示である。これらの実施形態は、本特許を限定するものとみなされるべきではない。当業者は、本発明の概念を逸脱しないで種々の変形および改良をなし得、それらの変形および改良は本発明の保護範囲に含まれるものであることに留意されたい。したがって、本発明の保護範囲は特許請求の範囲に従う。

【0175】

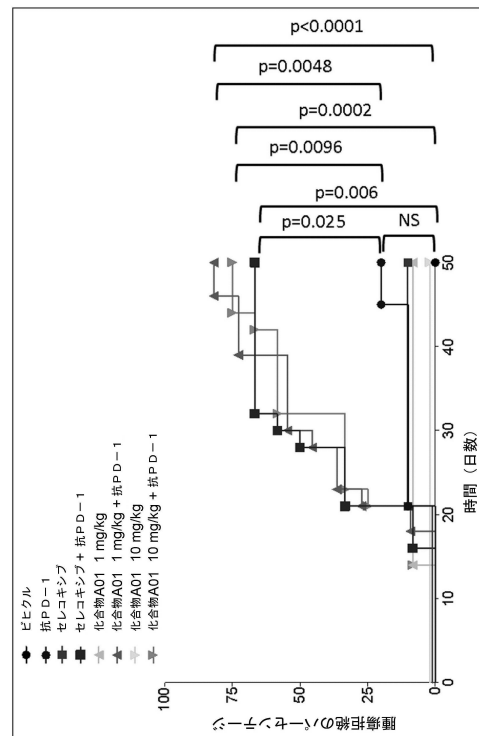
50

言及された全ての文献は、本明細書に記載されているかのように、参照により援用される。本開示の要素またはその例示的な実施形態を導入する場合、冠詞「a」、「an」、「the」、および「前記(said)」は、1つ以上の要素が存在することを意味することが意図されている。「含んでなる(comprising)」、「含む(including)」、および「有する(having)」という用語は包括的であり、列挙された要素以外の追加の要素が存在し得ることを意味するものとする。本発明を具体的な実施形態に関して説明したが、これらの実施形態の詳細は限定するものとして解釈されるべきではない。

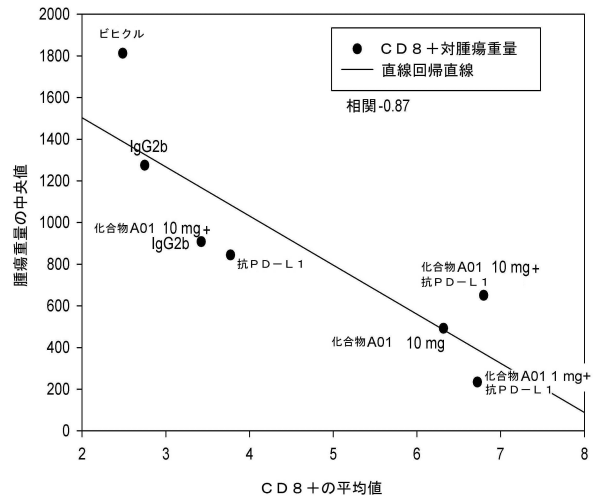
【図1】



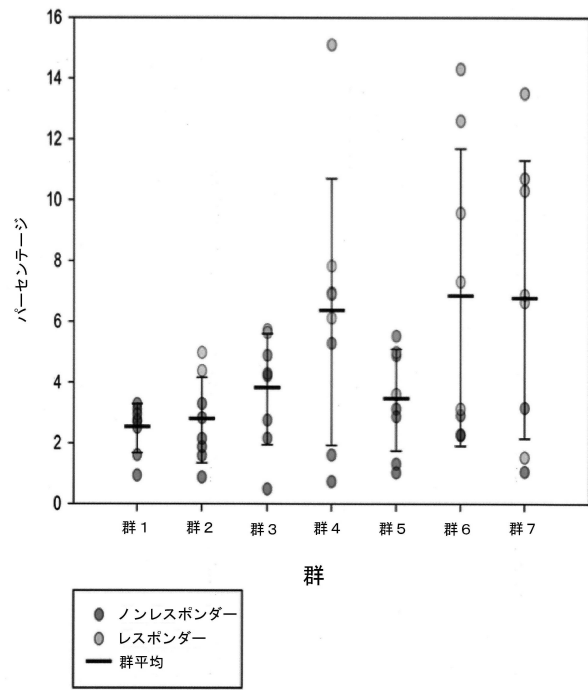
【図2】



【図3】



【図4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 K 31/395 (2006.01)	A 6 1 K 31/395	
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
C 0 7 D 311/58 (2006.01)	C 0 7 D 311/58	
C 0 7 D 209/20 (2006.01)	C 0 7 D 209/20	
C 0 7 D 271/08 (2006.01)	C 0 7 D 271/08	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 239/94 (2006.01)	C 0 7 D 239/94	
C 0 7 D 491/056 (2006.01)	C 0 7 D 491/056	
C 0 7 D 257/02 (2006.01)	C 0 7 D 257/02	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8

(72)発明者 サンデージ, ポビー ダブリュ.

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 3 1 4 1 クリーブ コウー コンウェイ ロード 1 2 5 5 9

(72)発明者 マルティネス, エドゥアルド ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 9 0 1 0 ブライン マウル デイトン ロード 6 3 2

審査官 藤代 亮

(56)参考文献 特表2015-519378(JP, A)

国際公開第2014/163684(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

・IPC

A 6 1 K	3 1 / 3 5 3
A 6 1 P	3 5 / 0 0
A 6 1 P	4 3 / 0 0
A 6 1 K	3 9 / 3 9 5
A 6 1 K	3 1 / 4 0 5
A 6 1 K	3 1 / 4 2 4 5
A 6 1 K	3 1 / 4 3 7
A 6 1 K	3 1 / 5 0 6
A 6 1 K	3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K	3 1 / 5 1 9
A 6 1 K	3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K	3 1 / 1 6 7
A 6 1 K	3 1 / 3 9 5
A 6 1 K	3 1 / 7 1 0 5
C 0 7 D	3 1 1 / 5 8
C 0 7 D	2 0 9 / 2 0

C 0 7 D 2 7 1 / 0 8

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

C 0 7 D 2 3 9 / 9 4

C 0 7 D 4 9 1 / 0 5 6

C 0 7 D 2 5 7 / 0 2

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

• D B

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)