



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I781405 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 10 月 21 日

(21)申請案號：109117778

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 05 月 28 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4245 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/05/29 日本

2019-100136

(71)申請人：日商大鵬藥品工業股份有限公司 (日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(JP)

日本

(72)發明人：上野裕之 UENO, HIROYUKI (JP)；月岡清夏 TSUKIOKA, SAYAKA (JP)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201800395A

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：4 共 78 頁

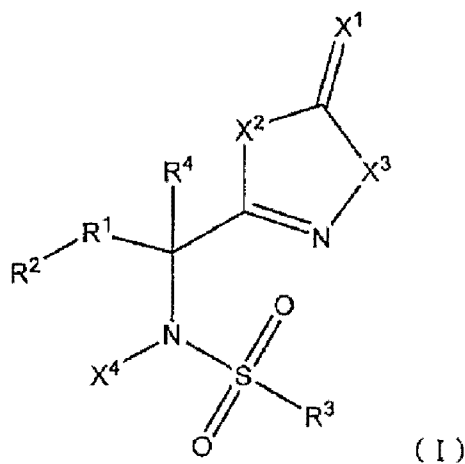
(54)名稱

使用磺醯胺化合物與免疫調節劑之癌併用療法

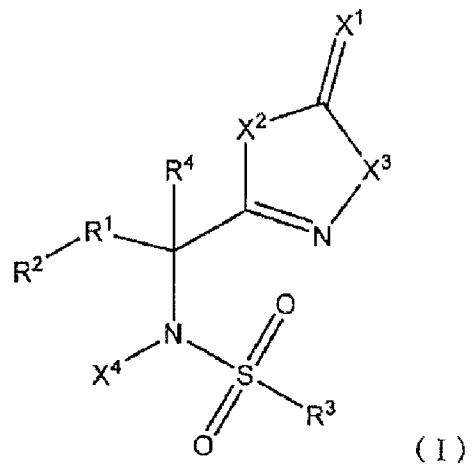
(57)摘要

本發明提供一種利用核糖核苷酸還原酶(RNR)抑制化合物增強抗腫瘤效果之方法。一種與免疫檢查點分子調節劑併用之用於治療及/或預防腫瘤之醫藥組合物，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化1]



特徵化學式：





I781405

【發明摘要】

【中文發明名稱】

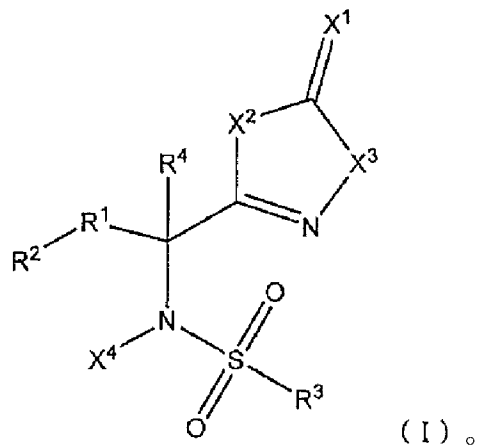
使用磺醯胺化合物與免疫調節劑之癌併用療法

【中文】

本發明提供一種利用核糖核苷酸還原酶(RNR)抑制化合物增強抗腫瘤效果之方法。

一種與免疫檢查點分子調節劑併用之用於治療及/或預防腫瘤之醫藥組合物，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化1]



(I)。

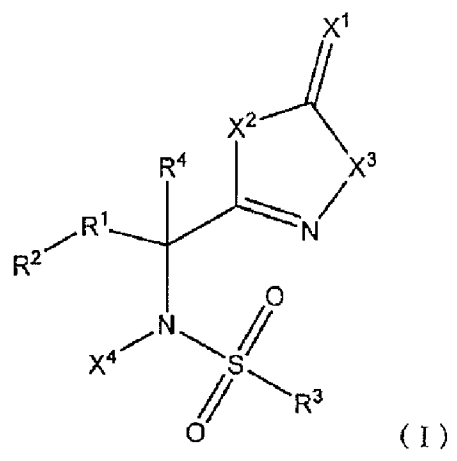
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用磺醯胺化合物與免疫調節劑之癌併用療法

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種抗腫瘤劑，更詳細而言，係關於一種與免疫檢查點分子調節劑併用之包含磺醯胺化合物或其鹽之醫藥組合物。

【先前技術】

【0002】 核糖核苷酸還原酶(以下亦稱為RNR)包含大次單位M1與小次單位M2之異質低聚物，兩者之表現係酶活性所必需的。RNR對如下之反應進行催化：識別核糖核苷5'-二磷酸(以下亦稱為NDP)作為受質，將其還原為2'-去氧核糖核苷5'-二磷酸(以下亦稱為dNDP)之反應。由於RNR為從頭(*de novo*)去氧核糖核苷三磷酸(dNTP，*deoxy-ribonucleoside triphosphate*)合成路徑中之限速酶，故而RNR對DNA合成及修復發揮不可或缺之作用(非專利文獻1)。

【0003】 RNR之酶活性與細胞之增殖密切相關，有報告稱尤其於癌中酶活性較高(非專利文獻2)。實際於各類實體癌或血液癌中，作為RNR之次單位之一的M2之過度表現或其與預後之關聯被多次報告(非專利文獻3、4)。又，報告有於源自若干癌種之細胞株或非臨床模型中，藉由抑制RNR而抑制細胞增殖、起到活體內(*in vivo*)之抗腫瘤效果(非專利文獻5、6)，強力暗示RNR係癌治療之重要靶分子之一。

【0004】 先前，作為具有RNR抑制活性之化合物，已知羥基脲(以下亦稱為HU)及3-胺基吡啶-2-甲醛縮胺基硫脲(以下亦稱為3-AP)。該等化合物之結構與本發明之磺醯胺化合物不同。HU於臨床上之使用已達30年以

上，但RNR抑制活性非常弱，其效果有限(非專利文獻7)。又，使用HU時之抗藥性亦成為課題(非專利文獻8)。另一方面，3-AP具有能夠與金屬離子螯合之結構，主要藉由與鐵離子螯合而抑制RNR(非專利文獻9)。然而，提示有3-AP對其他各種需鐵離子性蛋白具有脫靶效應，已知會於臨床上引起低氧症、呼吸困難、高鐵血紅蛋白血症等副作用(非專利文獻10)。

因此，強烈期望開發具有更優異之RNR抑制活性及不與金屬離子螯合之結構，對RNR相關疾病、例如腫瘤有用之RNR抑制劑。

【0005】 另一方面，作為新的癌治療法之一，癌免疫療法之開發不斷發展。

適應性免疫反應之活化係始於抗原肽-MHC(Major Histocompatibility Complex，主要組織相容性複合體)複合物與T細胞受體(TCR)之結合。該結合進而受到由作為共刺激分子之B7家族與作為其受體之CD28家族間之結合所引起之共刺激(costimulation)或共抑制(coinhibition)之規定。即，為了使T細胞得以抗原特異性活化，需要2個特徵性訊號傳遞事件，未受到來自B7家族之共刺激而僅受到抗原刺激之T細胞成為不應答狀態(失能(anergy))，誘導免疫耐受。

【0006】 癌細胞利用此點，藉由抑制抗原特異性T細胞之活化來逃避免疫監視機制而不斷增殖。因此，認為藉由共刺激之強化或共抑制之阻斷而誘導癌患者體內之抗腫瘤免疫應答、控制腫瘤之免疫逃避之方法對於癌治療而言有效，提出有各種靶向協同刺激(Costimulatory)分子(刺激性之共刺激分子)或協同抑制(Coinhibitory)分子(抑制性之共刺激分子)之癌免疫療法(非專利文獻11)。例如，作為藉由抑制PD(Programmed Death，程序性死亡分子)-1與其配體(PD-L1及PD-L2)之結合而使T細胞活化之免

疫檢查點分子調節劑，將納武單抗(Nivolumab)(針對人PD-1之人型IgG4單株抗體)用於惡性黑色素瘤等之治療(專利文獻1、非專利文獻12)，將帕博利珠單抗(Pembrolizumab)用於惡性黑色素瘤或非小細胞肺癌等之治療(非專利文獻12)。

【0007】 後述通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽已知為一種RNR抑制劑(專利文獻2)。

但未進行過將該RNR抑制劑與免疫檢查點分子調節劑併用。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0008】 專利文獻1：國際公開第2004/004771號說明書

專利文獻2：國際公開第2017/209155號說明書

[非專利文獻]

【0009】 非專利文獻1：Annu.Rev.Biochem. 67, 71-98.(1998)

非專利文獻2：J.Biol.Chem. 245, 5228-5233.(1970)

非專利文獻3：Nat.Comm. 5, 3128 doi：10.1038/ncomms4128(2014)

非專利文獻4：Clin.Sci. 124, 567-578.(2013)

非專利文獻5：Expert.Opin.Ther.Targets 17, 1423-1437(2013)

非專利文獻6：Biochem.Pharmacol. 59, 983-991(2000)

非專利文獻7：Biochem.Pharmacol. 78, 1178-1185(2009)

非專利文獻8：Cancer Res. 54, 3686-3691(1994)

非專利文獻9：Pharmacol.Rev. 57, 547-583(2005)

非專利文獻10：Future Oncol. 8, 145-150(2012)

非專利文獻11：Nat.Rev.Cancer., 12(4):252-64(2012)

非專利文獻12：N.Engl.J.Med., 366(26):2443-54(2012)

【發明內容】

[發明所欲解決之問題]

【0010】 本發明提供一種利用RNR抑制化合物增強抗腫瘤效果之方法。

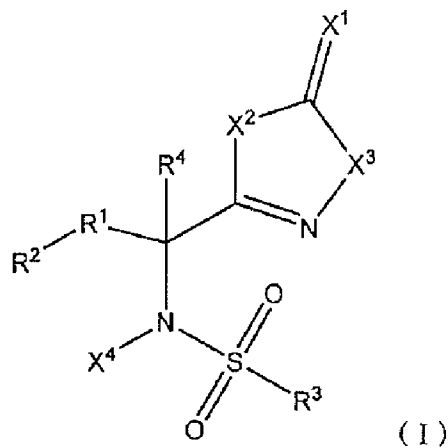
[解決問題之技術手段]

【0011】 本發明者等人為了解決上述課題，經過不斷努力研究，結果發現具有下述式(I)所表示之磺醯胺結構之化合物群於與免疫檢查點分子調節劑併用時具有優異之抗腫瘤作用，從而完成本發明。

【0012】 本發明提供以下之〔1〕～〔16〕。

〔1〕 一種與免疫檢查點分子調節劑併用之用於治療及/或預防腫瘤之醫藥組合物，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化1]



[式中，

X¹表示氧原子或硫原子；

X²表示氧原子或-NH-；

X³表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示 $-C(R^{11})(R^{12})-$ 或 $-C(=CH_2)-$ ；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為 $-NH-$ 、 X^4 為氫原子、 R^1 為 $-CH_2-$ 、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

〔2〕如上述〔1〕記載之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為 $-NH-$ ；

X^4 為氫原子；

R^1 為 $-C(R^{11})(R^{12})-$ ；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，為氫原子或C1-C6烷基；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基，此處，該 R^2 可具有 R^{21} 作為取代基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為可具有 R^{31} 作為取代基、或可與4~8員飽和雜環縮合(此處，飽和雜環可具有 R_c 作為取代基)之C6-C14芳香族烴基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、烴基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

[3] 如上述 [1] 或 [2] 記載之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為-NH-；

X^4 為氫原子；

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-；

R^{11} 與 R^{12} 一者為氫原子，另一者為C1-C6烷基；

R^2 表示苯基，此處，該 R^2 可具有 R^{21} 作為取代基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為可具有 R^{31} 作為取代基、或可與具有1個氧原子之單環之6員飽和雜環縮合(此處，飽和雜環可具有 R_c 作為取代基)之苯基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

〔4〕如上述〔1〕至〔3〕中任一項記載之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為-NH-；

X^4 為氫原子；

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-；

R^{11} 與 R^{12} 一者為氫原子，另一者為甲基；

R^2 表示具有 R^{21} 作為取代基之苯基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為具有 R^{31} 作為取代基之苯基或具有 R_c 作為取代基之苯并二氫吡喃基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

〔5〕如上述〔1〕至〔4〕中任一項記載之醫藥組合物，其中磺醯胺化合物為5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-

二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺。

〔6〕如上述〔1〕至〔5〕中任一項記載之醫藥組合物，其特徵在於將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑同時、依次或間隔地投予。

〔7〕如上述〔1〕至〔6〕中任一項記載之醫藥組合物，其中免疫檢查點分子調節劑為選自PD-1通路拮抗劑、ICOS(Inducible T-cell Costimulator，誘導T細胞共刺激分子)通路促效劑、CTLA(Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen，細胞毒性T淋巴細胞相關抗原)-4通路拮抗劑及CD28通路促效劑中之至少1種以上。

〔8〕如上述〔1〕至〔7〕中任一項記載之醫藥組合物，其中免疫檢查點分子調節劑為PD-1通路拮抗劑。

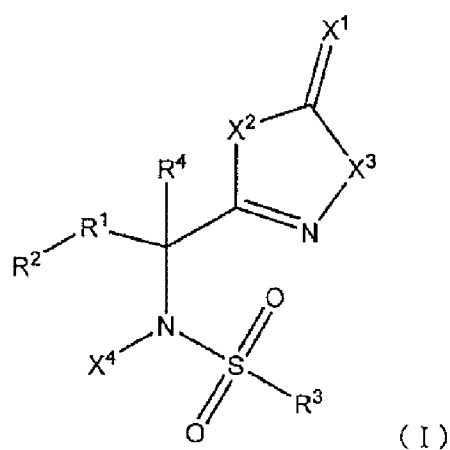
〔9〕如上述〔8〕記載之醫藥組合物，其中PD-1通路拮抗劑為選自由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所組成之群中之至少1種。

〔10〕如上述〔8〕記載之醫藥組合物，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體。

〔11〕如上述〔10〕記載之醫藥組合物，其中抗PD-1抗體為納武單抗或帕博利珠單抗。

【0013】〔12〕一種下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽，其係與免疫檢查點分子調節劑併用而用於治療及/或預防腫瘤，

[化2]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，
或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，
該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代
基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具
有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，
該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代
基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具
有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

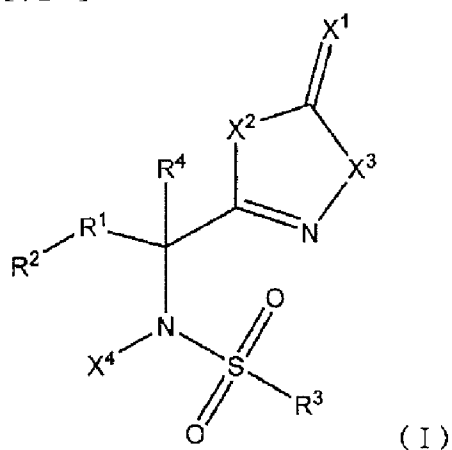
R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為

苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)。

【0014】〔13〕一種下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之用途，其用於製造與免疫檢查點分子調節劑併用之用以治療及/或預防腫瘤之醫藥，

[化3]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，

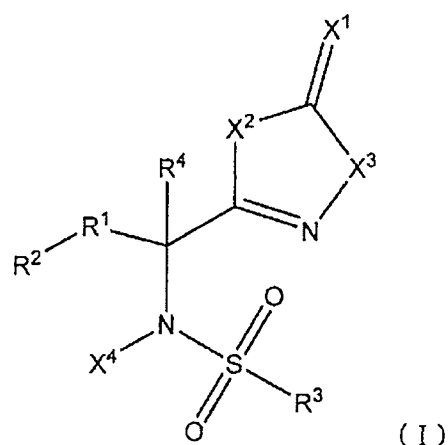
該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)。

【0015】〔14〕一種用於治療及/或預防腫瘤之方法，其包括與免疫檢查點分子調節劑併用，對患者投予有效量之下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽，

[化4]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

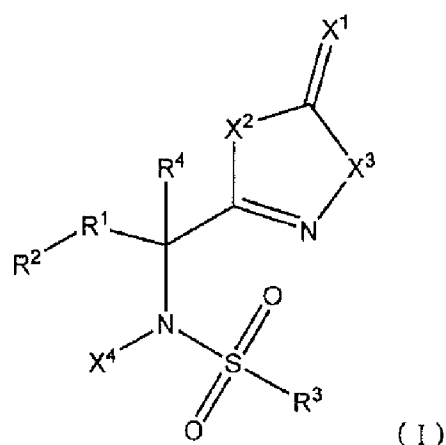
R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)。

【0016】〔15〕一種免疫檢查點分子調節劑與下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之組合，其用於治療及/或預防腫瘤，

[化5]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

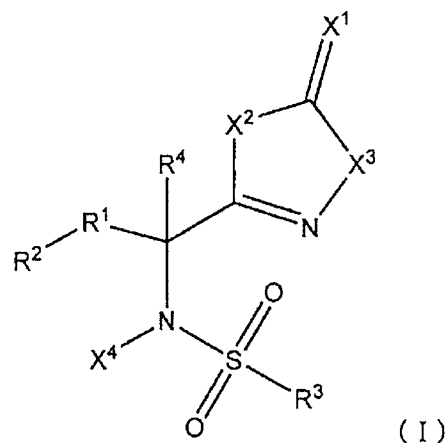
R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

【0017】〔16〕一種免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果之增強劑，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化6]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

【0018】 本發明亦關於以下之形態。

- 一種用於預防及/或治療腫瘤之醫藥組合物，其包含上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑。
- 一種上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽，其用於增強免疫檢

查點分子調節劑之抗腫瘤效果。

- 一種上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之用途，其用於增強免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果。

- 一種上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之用途，其用於製造免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果增強劑。

- 一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括如下步驟：將上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑加以組合，向患者投予對預防及/或治療有效之量。

- 一種腫瘤之預防及/或治療方法，其包括如下步驟：向已投予免疫檢查點分子調節劑之癌患者投予對預防及/或治療有效之量的上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽。

- 一種抗腫瘤效果增強方法，其包括如下步驟：向已投予免疫檢查點分子調節劑之癌患者投予對治療及/或預防有效之量的上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽。

- 一種製品，其包含用於在預防及/或治療腫瘤時同時、依次或間隔地使用之作為組合製劑之上述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑。

- 一種5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺(以下，於本說明書中有時記為「化合物(Compound)1」)或其鹽，其係與免疫檢查點分子調節劑併用而用於治療及/或預防腫瘤。

- 一種免疫檢查點分子調節劑與化合物1或其鹽之組合，其用於治療及/或預防腫瘤。

· 一種免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果之增強劑，其包含化合物1或其鹽。

【0019】 本說明書包含作為本申請案之優先權之基礎的日本專利申請號2019-100136號之揭示內容。

[發明之效果]

【0020】 根據本發明，能夠進行不僅抑制產生副作用、且發揮優異之抗腫瘤效果之癌治療。

【圖式簡單說明】

【0021】

圖1係表示移植了小鼠大腸癌株MC38之小鼠模型中之化合物1(25 mg/kg/day)與抗小鼠PD-1抗體(0.05 mg/body)之組合投予對於腫瘤體積變化之效果。

圖2係表示移植了小鼠大腸癌株MC38之小鼠模型中之化合物1(25 mg/kg/day)與抗小鼠PD-1抗體(0.05 mg/body)之組合投予對於體重變化之效果。

圖3係表示移植了小鼠大腸癌株MC38之小鼠模型中之化合物1(50 mg/kg/day)與抗小鼠PD-1抗體(0.05 mg/body)之組合投予對於腫瘤體積變化之效果。

圖4係表示移植了小鼠大腸癌株MC38之小鼠模型中之化合物1(50 mg/kg/day)與抗小鼠PD-1抗體(0.05 mg/body)之組合投予對於體重變化之效果。

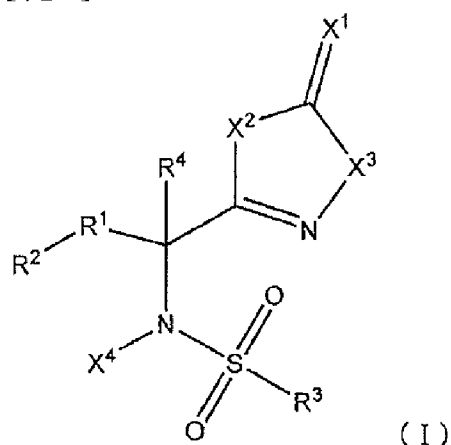
【實施方式】

【0022】 本發明係關於一種特徵在於將通式(I)所表示之磺醯胺化合

物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑(尤其是抗PD-1抗體)加以併用投予之抗腫瘤劑、抗腫瘤效果增強劑、套組製劑及該等劑之用途、腫瘤治療方法、抗腫瘤效果增強方法。

【0023】於本發明中，磺醯胺化合物係以下述通式(I)表示。

[化7]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，

該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基。

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]

【0024】 本說明書中之基之記載中所謂「CA-CB」，表示碳數為A~B之基。例如，「C1-C6烷基」表示碳數1~6之烷基。又，所謂「A~B員」，表示構成環之原子數(環員數)為A~B。例如，所謂「5~10員不飽和雜環基」，意指環員數為5~10之不飽和雜環基。

【0025】 本案說明書中，所謂「取代基」，可列舉：鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、氰基、硝基、羧基、胺基羰基、硫代醯胺基、C1-C6烷基、C2-C6炔基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基、鹵代C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷氧基、C6-C14芳香族烴基、不飽和雜環基、飽和雜環基、含氮飽和雜環基、含氮飽和雜環羰基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C2-C7烷氧基羰基、C1-C14醯氧基、C7-C13芳烷氧基等。

【0026】 本案說明書中，作為「鹵素原子」，可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

【0027】 本案說明書中，「C1-C6烷基」係碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基，例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、己基等。

【0028】 本案說明書中，「C2-C6炔基」係碳數2~6之直鏈狀或支鏈

狀之具有至少1個三鍵之不飽和烴基，例如可列舉：乙炔基、1-或2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等。

【0029】 本案說明書中，「C3-C6環烷基」係碳數3~6之環狀之飽和烴基，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基等。

【0030】 本案說明書中，「C1-C6烷氧基」係鍵結有碳數1~6之直鏈狀或支鏈狀之飽和烴基的氧基，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、戊氧基、異戊氧基、己氧基等。

【0031】 本案說明書中，「C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基」係C1-C6烷氧基之氫原子被取代為C1-C6烷氧基之基，例如可列舉：甲氧基甲氧基、甲氧基乙氧基、甲氧基丙氧基、乙氧基甲氧基、乙氧基乙氧基、丙氧基甲氧基等。

【0032】 本案說明書中，「鹵代C1-C6烷基」係C1-C6烷基之1個或2個以上之氫原子被取代為鹵素原子之基，例如可列舉：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、單氟正丙基、全氟正丙基、全氟異丙基等。

【0033】 本案說明書中，「C6-C14芳香族烴基」係碳數6~14之具有芳香族性之單環性或多環性之烴基，例如可列舉：苯基、萘基、蒽基、菲基、蒾基等。

【0034】 本說明書中，「不飽和雜環基」係具有1個以上(較佳為1~4個、更佳為1~3個)選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或多環性之不飽和雜環基。不飽和雜環基存在完全不飽和之雜環基(完全不飽和雜環基)及局部、部分不飽和之雜環基(部分不飽和雜環基)。

【0035】 作為完全不飽和雜環基，例如可列舉：吡咯基、咪唑基、吡啶基、三唑基、四唑基、呋喃基(furanyl/furyl)、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡啶基(pyridinyl/pyridyl)、嘧啶基(pyrimidinyl/pyrimidyl)、吡嗪基(pyrazinyl/pyrazyl)、嗒嗪基、吲哚基、異吲哚基、吲唑基(苯并吡啶基)、苯并咪唑基、苯并三唑基、氮雜吲哚基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、吡啶并吡啶基、三唑并吡啶基、吡咯并嘧啶基、咪唑并嘧啶基、吡啶并嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(benzothiophenyl/benzothieryl)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并呋喃基(benzofuranyl/benzofuryl)、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基等。

【0036】 作為部分不飽和雜環基，例如可列舉：二氫吡喃基、二氫三唑基、二氫呋喃基、二氫噁二唑基、二氫喹啉基、二氫喹唑啉基、吲哚啉基、四氫異喹啉基、亞甲二氧基苯基、仲乙二氧基苯基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噁唑基、二氫吡啶并噁嗪基等。

【0037】 本說明書中，「飽和雜環基」係具有1個以上(較佳為1~4個、更佳為1~3個)選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或多環性之完全飽和之雜環基，具體而言，可列舉：氮雜環丁基、吡咯啶基、哌啶基、哌嗪基、六亞甲亞胺基、咪啉基、硫代咪啉基、高哌嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻吩基、噻唑啶基、噁唑啶基等。

【0038】 本說明書中，「含氮飽和雜環基」係具有1個以上之氮原子、且任意地具有氮原子以外之雜原子之飽和雜環基，例如可列舉：咪啉基。

【0039】 本案說明書中，「含氮飽和雜環羰基」係鍵結有含氮飽和雜環基之羰基，例如可列舉：咪啉基羰基。

【0040】 本說明書中，「C1-C14醯基」係鍵結有氫原子、C1-C6烷基、C6-C14芳香族烴基或不飽和雜環基之羰基，例如可列舉：甲醯基；乙醯基、丙醯基、丁醯基等(C1-C6烷基)羰基；環丙醯基、環丁醯基等(C3-C6環烷基)羰基；苯甲醯基、萘基羰基、蒽基羰基等(C6-C13)芳基羰基。

【0041】 本說明書中，「C1-C14醯胺基」係1個或2個之氫原子被取代為C1-C14醯基之胺基，例如可列舉：乙醯胺基、丙醯胺基、丁醯胺基、環丙醯胺基等。

【0042】 本說明書中，「C2-C7烷氧基羰基」係鍵結有C1-C6烷氧基之羰基，例如可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、第三丁氧基羰基等。

【0043】 本說明書中，「C1-C14醯氧基」例如可列舉：甲醯氧基；甲基羰氧基、乙基羰氧基、正丙基羰氧基、異丙基羰氧基、正丁基羰氧基、異丁基羰氧基、第三丁基羰氧基、正戊基羰氧基、異戊基羰氧基、己基羰氧基等(C1-C6烷基)羰氧基；環丙醯氧基、環丁醯氧基等(C3-C6環烷基)羰氧基；苯基羰氧基、萘基羰氧基、蒽基羰氧基等(C6-C13芳基)羰氧基。

【0044】 本說明書中，「C7-C13芳烷氧基」係1個氫原子被取代為芳基之烷氧基，例如可列舉：苄氧基、苯乙氧基、萘甲氧基、蒽甲氧基等。

【0045】 本說明書中，「飽和或部分不飽和之烴環」係單環性或多環性之飽和或部分不飽和之烴環，例如可列舉：環丙烷環、環丁烷環、環

戊烷環、環己烷環、環庚烷環、環辛烷環、環丁烯環、環戊烯環、環己烯環、環庚烯環、環辛二烯環等。

【0046】本說明書中，「飽和或部分不飽和之雜環」係具有選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子的單環性或多環性之飽和或部分不飽和之雜環，例如可列舉：環氧乙烷環、吡啶環、吡咯環、咪唑環、哌啶環、哌啞環、咪啞環、四氫呋喃環、四氫吡喃環、二噁烷環、四氫噻吩環、二氫吡喃環、二氫呋喃環等。

【0047】本說明書中，「螺雜環基」係具有選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子與螺碳原子之飽和或不飽和之螺雜環基，例如可列舉：2-氧雜-6-氮雜螺[3.4]辛基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基等。

【0048】本說明書中，「橋聯雜環基」係具有選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子與2個橋頭碳之二環以上之橋聯雜環基，例如可列舉：3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛基、8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛基等。

【0049】本說明書之式(I)所表示之化合物中， X^1 為氧原子或硫原子。 X^1 較佳為氧原子。

【0050】本說明書之式(I)所表示之化合物中， X^2 為氧原子或-NH-。 X^2 較佳為氧原子。

【0051】本說明書之式(I)所表示之化合物中， X^3 為-NH-或氧原子。 X^3 較佳為-NH-。

【0052】式(I)所表示之化合物中， X^4 為氫原子或C1-C6烷基。 X^4 所表示之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基。 X^4 較佳為氫原子或甲基，更佳為氫原子。

【0053】式(I)所表示之化合物中， R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-

。

-C(R¹¹)(R¹²)-中之R¹¹與R¹²相同或不同，為氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環。

【0054】 R¹¹與R¹²所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子、氯原子、溴原子，更佳為碘原子。

R¹¹與R¹²所表示之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基或乙基，更佳為甲基。

【0055】 R¹¹及R¹²與該等所鍵結之碳原子一起形成之「碳數3~8之飽和烴環」較佳為碳數3~6之單環性之飽和烴環，更佳為環丙烷環。

較佳為：R¹¹為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，R¹²為氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基；或者R¹¹及R¹²與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環。更佳為R¹¹為C1-C6烷基、R¹²為氫原子，尤佳為R¹¹為甲基、R¹²為氫原子。

【0056】 R¹較佳為-C(R¹¹)(R¹²)-，R¹¹為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，R¹²為氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基；或者R¹¹及R¹²與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環。更佳為-C(R¹¹)(R¹²)-，R¹¹為C1-C6烷基、R¹²為氫原子。尤佳為-CH(CH₃)-。

【0057】 式(I)所表示之化合物中，R²為C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基。

R²所表示之「C6-C14芳香族烴基」較佳為C6-C10芳香族烴基，更佳為苯基或萘基，尤佳為苯基。

【0058】 又，R²所表示之「9~10員之完全不飽和雜環基」較佳為

具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子的二環性之9~10員之完全不飽和雜環基，更佳為具有1~2個選自氮原子及硫原子中之雜原子的二環性之9~10員之完全不飽和雜環基，更佳為苯并噻吩基、苯并噻唑基、喹啉基。

【0059】 式(I)所表示之化合物中， R^2 可未經取代，亦可具有取代基。又，於 R^2 在芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環。

【0060】 於 R^2 具有取代基之情形時，該取代基之取代位置並無特別限定，例如於 R^2 為苯基之情形時，較佳為2、3、5或6位。又，取代基之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1~4個，更佳為1~4個、或1~3個。於取代基之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0061】 式(I)所表示之化合物中，較佳為 R^2 可經上述「取代基」取代，更佳為 R^2 可經 R^{21} 取代。又，較佳為於 R^2 在芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可經 R_z 取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環。

【0062】 可於 R^2 上進行取代之基 R^{21} 為鹵素原子、胺基羰基、氰基、可經 R_x 取代之C1-C6烷基、可經 R_x 取代之C3-C6環烷基、可經 R_x 取代之C2-C6炔基、可經 R_y 取代之C6-C14芳香族烴基、或可經 R_z 取代之5~10員之不飽和雜環基。

【0063】 R^{21} 之取代位置並無特別限定，例如於 R^2 為苯基之情形

時，較佳為2、3、5或6位。又，取代基 R^{21} 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1~4個，更佳為1~4個、或1~3個。於取代基 R^{21} 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0064】 R^{21} 所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子、氯原子或溴原子。

【0065】 R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C1-C6烷基」中之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基或乙基。

R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C1-C6烷基」中之取代基 R_x 為鹵素原子或C6-C14芳香族烴基。該取代基 R_x 較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。於C1-C6烷基上進行取代之 R_x 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代，或1~3個。於取代基 R_x 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0066】 R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C3-C6環烷基」中之「C3-C6環烷基」較佳為環丙基。

R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C3-C6環烷基」中之取代基 R_x 如上所述為鹵素原子或C6-C14芳香族烴基，較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。於C3-C6環烷基上進行取代之 R_x 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個，更佳為0個。於取代基 R_x 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0067】 R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C2-C6炔基」中之「C2-C6炔基」較佳為C2-C4炔基，更佳為乙炔基。

R^{21} 所表示之「可經 R_x 取代之C2-C6炔基」中之取代基 R_x 如上所述為鹵素原子或C6-C14芳香族烴基，較佳為C6-C14芳香族烴基，更佳為C6-

C10芳香族烴基，更佳為苯基。於C2-C6炔基上進行取代之 R_x 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個，更佳為1個。於取代基 R_x 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0068】 R^{21} 所表示之「可經 R_y 取代之C6-C14芳香族烴基」中之「C6-C14芳香族烴基」較佳為C6-C10芳香族烴基，更佳為苯基。

R^{21} 所表示之「可經 R_y 取代之C6-C14芳香族烴基」中之取代基 R_y 為鹵素原子或C1-C6烷氧基。

【0069】 R_y 所表示之鹵素原子較佳為氟原子或氯原子。又， R_y 所表示之C1-C6烷氧基較佳為C1-C3烷氧基，更佳為甲氧基。 R^{21} 所表示之「可經 R_y 取代之C6-C14芳香族烴基」中之取代基 R_y 較佳為氟原子、氯原子或C1-C3烷氧基，更佳為氟原子、氯原子或甲氧基。於C6-C14芳香族烴基上進行取代之 R_y 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或者1個或2個。於取代基 R_y 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0070】 R^{21} 所表示之「可經 R_z 取代之5~10員之不飽和雜環基」中之「5~10員之不飽和雜環基」較佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全或部分不飽和之雜環基，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基，進而較佳為具有1~3個氮原子或氧原子之單環性之5~6員之不飽和雜環基。較佳為吡咯基、咪唑基、吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘧啶基、嘔唑基、二氫吡啶并嘔咩基，更佳為吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嘔唑基、二氫吡啶并嘔咩基，更佳為吡啶基。

【0071】 R^{21} 所表示之「可經 R_z 取代之5~10員之不飽和雜環基」中

之取代基Rz為鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C6-C14芳香族烴基、含氮飽和雜環基或含氮飽和雜環羰基。

【0072】 Rz所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子或氯原子。

Rz所表示之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基或乙基。

Rz所表示之「鹵代C1-C6烷基」較佳為鹵代C1-C3烷基，更佳為二氟甲基、三氟甲基。

【0073】 Rz所表示之「C3-C6環烷基」較佳為環丙基或環丁基。

Rz所表示之「C1-C6烷氧基」較佳為C1-C3烷氧基，更佳為甲氧基。

Rz所表示之「C6-C14芳香族烴基」較佳為苯基。

【0074】 Rz所表示之「含氮飽和雜環基」較佳為咪啉基或哌啶基。

Rz所表示之「含氮飽和雜環羰基」較佳為咪啉基羰基。

【0075】 「可經Rz取代之5~10員之不飽和雜環基」中之取代基Rz較佳為鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、苯基、咪啉基、哌啶基或咪啉基羰基，更佳為C1-C6烷基，更佳為甲基。於5~10員之不飽和雜環基上進行取代之Rz之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或者較佳為1或2個。於取代基Rz之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0076】 可於R²上進行取代之基R²¹較佳為鹵素原子、胺基羰基、氰基、C1-C6烷基(可經鹵素原子取代)、C3-C6環烷基、C2-C6炔基(可經C6-C14芳香族烴基取代)、C6-C14芳香族烴基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選

自由鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C6-C14芳香族烴基、含氮飽和雜環基及含氮飽和雜環羰基所組成之群中之基取代)。

【0077】 更佳為鹵素原子、氰基、C1-C6烷基(可經鹵素原子取代)、C3-C6環烷基、苯基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、咪啉基、哌啶基及咪啉基羰基所組成之群中之基取代)。

【0078】 更佳為鹵素原子、C1-C6烷基、或者具有1~3個氮原子之單環性之5或6員之不飽和雜環基(可經C1-C6烷基取代)。

更佳為鹵素原子、C1-C6烷基。

【0079】 式(I)所表示之化合物中，於 R^2 上進行取代之基為2個以上、且 R^2 之芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，與該等所鍵結之碳原子一起形成之「可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」係縮合於該環、例如苯環之環。「可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」中之「4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」較佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環，更佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環，更佳為碳數4~6之單環性之飽和或部分不飽和之烴環、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~6員之飽和或部分不飽和之雜環，進而較佳為碳數5或6之單環性之飽

和或部分不飽和之烴環，更佳為碳數5之單環性之飽和烴環。

【0080】「可經R_z取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」中之取代基R_z如上所述為鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C6-C14芳香族烴基、含氮飽和雜環基或含氮飽和雜環羰基，較佳為C1-C6烷基，更佳為C1-C3烷基，更佳為甲基。於飽和或部分不飽和之烴環或者雜環上進行取代之R_z之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個，更佳為0個即未經取代。於取代基R_z之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0081】「可經R_z取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」較佳為可經R_z取代之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環，更佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經C1-C6烷基取代)，更佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)，更佳為碳數5或6之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)。

【0082】式(I)所表示之化合物中，於R²之芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時所形成之縮合環例如可列舉：二氫茛環、四氫萘環、二氫苯并呋喃環等。

【0083】式(I)所表示之化合物中，R²較佳為C6-C14芳香族烴基、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之二環性之9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該R²可經R²¹取代，且進而於芳香族烴

環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經C1-C6烷基取代)；

【0084】 R^{21} 為鹵素原子、胺基羰基、氰基、C1-C6烷基(可經鹵素原子取代)、C3-C6環烷基、C2-C6炔基(可經C6-C14芳香族烴基取代)、C6-C14芳香族烴基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、C6-C14芳香族烴基、含氮飽和雜環基及含氮飽和雜環羰基所組成之群中之基取代)。

【0085】 式(I)所表示之化合物中， R^2 更佳為C6-C14芳香族烴基，此處，該 R^2 可經 R^{21} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)；

【0086】 R^{21} 為鹵素原子、氰基、C1-C6烷基(可經鹵素原子取代)、C3-C6環烷基、苯基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、咪啉基、哌啶基及咪啉基羰基所組成之群中之基取代)。

【0087】 又，式(I)所表示之化合物中， R^2 進而較佳為C6-C10芳香

族烴基，此處，該 R^2 可經 R^{21} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數5或6之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)；

R^{21} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或者具有1~3個氮原子之單環性之5或6員之不飽和雜環基(可經C1-C6烷基取代)。

【0088】 又，式(I)所表示之化合物中， R^2 尤佳為苯基或萘基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷基所組成之群中之基取代)；茛滿基(2,3-二氫-1H-茛基)；或四氫萘基。

【0089】 式(I)所表示之化合物中， R^3 為C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基。

R^3 所表示之「C6-C14芳香族烴基」較佳為C6-C10芳香族烴基，更佳為苯基或萘基，尤佳為苯基。

【0090】 R^3 所表示之「5~10員之完全不飽和雜環基」較佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全不飽和雜環基，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~7員之完全不飽和雜環基，尤佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之完全不飽和雜環基。較佳為咪唑基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、苯并吡喃基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、異喹啉基、喹啉基，更佳為咪唑基、吡啶基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、苯并吡喃基、苯并三唑基、苯并噻二唑基、喹啉基，更佳為吡啶基、噻吩基、吡啶基、吡啶基、苯并吡喃基、苯并三唑基、喹啉基，更佳為吡啶基。

【0091】 式(I)所表示之化合物中， R^3 可未經取代，亦可具有取代基。又，於 R^3 在芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環。

【0092】 於 R^3 具有取代基之情形時，該取代基之取代位置無特別限定。又，取代基之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1~4個，進而較佳為1~4個，進而較佳為1~3個。於取代基之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0093】 式(I)所表示之化合物中，較佳為 R^3 可經上述「取代基」取代，更佳為 R^3 可經 R^{31} 取代。又，較佳為於 R^3 在芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可經Rc取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環。

【0094】 可於 R^3 上進行取代之基 R^{31} 為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、可經Ra取代之C1-C6烷基、可經Ra取代之胺基、可經Rb取代之C3-C6環烷基、可經Rb取代之C1-C6烷氧基、C2-C7烷氧基羰基、可經Rb取代之C1-C14醯基、可經Rb取代之C6-C14芳香族烴基、可經Rc取代之5~10員之不飽和雜環基、可經Rd及Re取代之胺基羰基、或-S(=O)₂Rf。

【0095】 取代基 R^{31} 之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1~4個，進而較佳為1~4個，進而較佳為1~3個。於取代基 R^{31} 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0096】 R^{31} 所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子、氯原子或溴原

子，更佳為氯原子或溴原子。

【0097】 R^{31} 所表示之「可經Ra取代之C1-C6烷基」中之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基。

R^{31} 所表示之「可經Ra取代之C1-C6烷基」中之取代基Ra為鹵素原子、羥基、C1-C14醯基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基或C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基。

【0098】 Ra所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子。

Ra所表示之「C1-C14醯基」較佳為乙醯基。

Ra所表示之「C1-C14醯氧基」較佳為乙醯氧基。

Ra所表示之「C2-C6炔基」較佳為乙炔基、1-丙炔基。

Ra所表示之「C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基」較佳為甲氧基甲氧基。

【0099】 R^{31} 所表示之「可經Ra取代之C1-C6烷基」中之取代基Ra較佳為鹵素原子、羥基、C1-C6醯氧基、C2-C6炔基或C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基，更佳為鹵素原子或羥基。於C1-C6烷基上進行取代之Ra之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或者1個或2個以上。於取代基Ra之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0100】 R^{31} 所表示之「可經Ra取代之胺基」中之取代基Ra如上所述為鹵素原子、羥基、C1-C14醯基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基或C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基，較佳為C1-C14醯基，更佳為乙醯基。於胺基上進行取代之Ra之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個，更佳為0個。

【0101】 R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C3-C6環烷基」中之「C3-C6環烷基」較佳為環丙基。

R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C3-C6環烷基」中之取代基Rb為鹵素原子、胺基或C1-C6烷氧基。

【0102】 該Rb所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子。

該Rb所表示之「C1-C6烷氧基」較佳為C1-C3烷氧基，更佳為甲氧基。

R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C3-C6環烷基」中之取代基Rb較佳為胺基。於C3-C6環烷基上進行取代之Rb之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個。於取代基Rb之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0103】 R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C1-C6烷氧基」中之「C1-C6烷氧基」較佳為C1-C3烷氧基，更佳為甲氧基。

R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C1-C6烷氧基」中之取代基Rb如上所述為鹵素原子、胺基或C1-C6烷氧基，較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。於C1-C6烷氧基上進行取代之Rb之數並無特別限定，0個即未經取代、或者1個或2個。於取代基Rb之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0104】 R^{31} 所表示之「C2-C7烷氧基羰基」較佳為C2-C4烷氧基羰基，更佳為甲氧基羰基。

【0105】 R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C1-C14醯基」中之「C1-C14醯基」較佳為乙醯基。

R^{31} 所表示之「可經Rb取代之C1-C14醯基」中之取代基Rb如上所述為鹵素原子、胺基或C1-C6烷氧基，較佳為鹵素原子，更佳為氟原子。於C1-C14醯基上進行取代之Rb之數並無特別限定，0個即未經取代、或1~

3個。於取代基Rb之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0106】 R³¹所表示之「硫代醯胺基」較佳為-C(=S)-NH₂。

R³¹所表示之「可經Rb取代之C6-C14芳香族烴基」中之「C6-C14芳香族烴基」較佳為C6-C10芳香族烴基，更佳為苯基。

【0107】 R³¹所表示之「可經Rb取代之C6-C14芳香族烴基」中之取代基Rb如上所述為鹵素原子、胺基或C1-C6烷氧基，較佳為鹵素原子、C1-C3烷氧基，更佳為鹵素原子，更佳為氟原子。於C6-C14芳香族烴基上進行取代之Rb之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或1個。於取代基Rb之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0108】 R³¹所表示之「可經Rc取代之5~10員之不飽和雜環基」中之「5~10員之不飽和雜環基」較佳為具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全或部分不飽和之雜環基，更佳為具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之不飽和雜環基。可較佳地列舉：吡咯基、咪唑基、吡啶基、四唑基、異噁唑基、噁二唑基、二氫噁二唑基，較佳為吡啶基、1,3,4-噁二唑基、2,3-二氫-1,3,4-噁唑基。

【0109】 R³¹所表示之「可經1或2個以上之Rc取代之5~10員之不飽和雜環基」中之取代基Rc為鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基或C7-C13芳烷氧基。

【0110】 Rc所表示之「鹵素原子」較佳為氟原子。

Rc所表示之「可經羥基取代之C1-C6烷基」較佳為可經羥基取代之

C1-C3烷基，更佳為甲基、羥基乙基。

R_c所表示之「鹵代C1-C6烷基」較佳為鹵代C1-C3烷基，更佳為三氟甲基、二氟乙基。

【0111】 R_c所表示之「C1-C14醯基」較佳為乙醯基、環丙醯基。

R_c所表示之「C1-C14醯胺基」較佳為乙醯胺基。

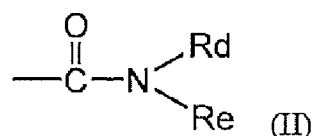
R_c所表示之「C1-C14醯氧基」較佳為乙醯氧基。

R_c所表示之「C7-C13芳烷氧基」較佳為苄氧基。

【0112】 R³¹所表示之「可經R_c取代之5~10員之不飽和雜環基」中之取代基R_c較佳為鹵素原子、C1-C6烷基或側氧基，更佳為C1-C6烷基或側氧基，更佳為C1-C6烷基。於5~10員之不飽和雜環基上進行取代之R_c之個數並無特別限定，較佳為0個即未經取代、或者1或2個以上，更佳為0個。於取代基R_c之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0113】 R³¹所表示之「可經R_d及R_e取代之胺基羰基」具體而言係以下述基(II)表示。

【0114】 [化8]



【0115】 基R_d與R_e相同或不同，為氫原子、羥基、C7-C13芳烷氧基或可經羥基取代之C1-C6烷基，或者與該等所鄰接之氮原子一起形成可經胺基取代之4~10員之飽和或不飽和之雜環基、螺雜環基或橋聯雜環基。

【0116】 R_d或R_e所表示之「C7-C13芳烷氧基」較佳為苄氧基。

R_d或R_e所表示之「可經羥基取代之C1-C6烷基」較佳為可經羥基取

代之C1-C3烷基，更佳為甲基、羥基乙基。

【0117】 Rd或Re與該等所鄰接之氮原子一起形成之「可經胺基取代之4~10員之飽和之雜環基」中之「飽和之雜環基」較佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之4~10員之飽和雜環基，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之飽和雜環基，尤佳為氮雜環丁基、吡咯啉基、哌啉基、哌啉基、咪啉基。

【0118】 Rd或Re與該等所鄰接之氮原子一起形成之「可經胺基取代之4~10員之飽和或不飽和之雜環基」中之「不飽和之雜環基」較佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之不飽和雜環基，尤佳為吡咯基。

【0119】 Rd或Re與該等所鄰接之氮原子一起形成之「螺雜環基」較佳為單螺雜環基，更佳為側氧基氮雜螺壬基胺甲醯基、氮雜螺辛基胺甲醯基。

Rd或Re與該等所鄰接之氮原子一起形成之「橋聯雜環基」較佳為二環系橋聯雜環基，更佳為側氧基氮雜雙環辛基胺甲醯基。

【0120】 R³¹所表示之「可經Rd及Re取代之胺基羰基」中之取代基Rd及Re較佳為相同或不同，為羥基或C1-C6烷基，或者與該等所鄰接之氮原子一起形成可經胺基取代之具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之飽和雜環基、單螺雜環基或二環系橋聯雜環基。

【0121】 R³¹所表示之「可經Rd及Re取代之胺基羰基」較佳為-

CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、羥基胺基羰基、(C7-C13芳烷基)氧基胺基羰基或環狀胺基羰基，更佳為-CONH₂基、(單或二C1-C3烷基)胺基羰基、羥基胺基羰基、苄氧基胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、哌啉-1-基羰基、哌啶-1-基羰基、咪啉-4-基羰基、吡丁啉-1-基羰基、側氧基氮雜雙環辛基羰基、側氧基氮雜螺壬基羰基、氮雜螺辛基羰基，尤佳為-CONH₂基、二甲基胺基羰基或吡咯啉-1-基羰基。

【0122】 R³¹所表示之「-S(=O)₂Rf」中之Rf為胺基、C1-C6烷基或4~10員之飽和雜環基。

Rf所表示之C1-C6烷基較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基。

【0123】 Rf所表示之4~10員之飽和雜環基較佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之4~10員之飽和雜環基，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之飽和雜環基，尤佳為吡咯啉基、哌啉基、哌啶基。

R³¹所表示之「-S(=O)₂Rf」較佳為胺基磺醯基、甲基磺醯基或哌啉基磺醯基。

【0124】 可於R³上進行取代之基R³¹較佳為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子、羥基、C1-C14醯基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基及C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、胺基(可經C1-C14醯基取代)、C3-C6環烷基(可經胺基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、C2-C7烷氧基羰基、C1-C14醯基(可經鹵素原子取代)、C6-C14芳香族羥基(可經選自由鹵素原子、胺基及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜

環基(可經選自由鹵素原子、側氧基及C1-C6烷基所組成之群中之基取代)、可經Rd及Re取代之胺基羰基(此處，Rd及Re相同或不同，為氫原子、羥基、C7-C13芳烷氧基或可經羥基取代之C1-C6烷基，或者與該等所鄰接之氮原子一起形成可經胺基取代之具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子的單環性或二環性之4~10員之飽和或不飽和之雜環基、螺雜環基或橋聯雜環基)、或者-S(=O)₂Rf(此處，該Rf為胺基、C1-C6烷基或4~10員之飽和雜環基)。

【0125】更佳為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子、羥基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基及C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、胺基、C3-C6環烷基(可經胺基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、C2-C7烷氧基羰基、C1-C14醯基(可經鹵素原子取代)、C6-C10芳香族烴基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子的單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由C1-C6烷基及側氧基所組成之群中之基取代)、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、羥基胺基羰基、(C7-C13芳烷基)氧基胺基羰基、環狀胺基羰基、胺基磺醯基、C1-C6烷基磺醯基或哌啶基磺醯基。

【0126】更佳為鹵素原子、胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子及羥基所組成之群中之基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5或6員之不飽和雜環基、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基或羥基胺基羰基。

更佳為鹵素原子、胺基、C1-C6烷氧基或-CONH₂基。

【0127】式(I)所表示之化合物中，於 R^3 上進行取代之基為2個以上、且 R^3 之芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，與該等所鍵結之碳原子一起形成之「可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」係縮合於該環、例如苯環之環。「可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」中之「4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」較佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環、或者具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環，更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~6員之飽和或部分不飽和之雜環，進而較佳為具有1或2個氧原子之單環性之6員之飽和或部分不飽和之雜環。

【0128】「可經 R_c 取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」中之取代基 R_c 如上所述為鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基或C7-C13芳烷氧基，較佳為羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯氧基，更佳為羥基或C1-C6烷基。於飽和或部分不飽和之烴環或者雜環上進行取代之 R_c 之個數並無特別限定，較佳為1~3個。於取代基 R_c 之個數為2個以上之情形時，基之種類可相同亦可不同。

【0129】「可經 R_c 取代之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環」較佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基及C7-C13芳烷氧基

所組成之群中之基取代)、或者具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基及C7-C13芳烷氧基所組成之群中之基取代)。

【0130】 更佳為碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)。

【0131】 更佳為具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由羥基、胺基、側氧基、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)。

更佳為具有1或2個氧原子之單環性之6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由羥基及C1-C6烷基所組成之群中之基取代)。

【0132】 式(I)所表示之化合物中，於R³之芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時所形成之縮合環例如可列舉：吡啶環、二氫苯并吡啶環、二氫茚環、吲哚啉環、四氫喹啉環、二氫苯并二喹英環、四氫萘環、四氫喹啉環、四氫異喹啉環、二氫苯并噻吩環、異吲哚啉環、二氫異苯并呋喃環、二氫苯并咪唑環等。

【0133】 式(I)所表示之化合物中， R^3 較佳為C6-C14芳香族烴基、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可經 R^{31} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基及C7-C13芳烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基、C1-C14醯氧基及C7-C13芳烷氧基所組成之群中之基取代)；

【0134】 R^{31} 為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子、羥基、C1-C14醯基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基及C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、胺基(可經C1-C14醯基取代)、C3-C6環烷基(可經胺基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、C2-C7烷氧基羧基、C1-C14醯基(可經鹵素原子取代)、C6-C14芳香族烴基(可經選自由鹵素原子、胺基及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、側氧基及C1-C6烷基所組成之群中之基取代)、可經Rd及Re取代之胺基羧基(此處，Rd及Re相同或不同，為氫原子、羥基、C7-C13芳烷氧基或可經羥基取代之C1-C6烷基，或者與該等所鄰接之氮原子一起形成可經胺基取代之具有1

~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之4~10員之飽和或不飽和之雜環基、螺雜環基或橋聯雜環基)、或者-S(=O)₂Rf(此處,該Rf為胺基、C1-C6烷基或4~10員之飽和雜環基)。

【0135】式(I)所表示之化合物中, R³更佳為C6-C10芳香族烴基、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全不飽和雜環基,此處,該R³可經R³¹取代,且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時,該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)；

【0136】R³¹為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子、羥基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基及C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、胺基、C3-C6環烷基(可經胺基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、C2-C7烷氧基羰基、C1-C14醯基(可經鹵素原子取代)、C6-C10芳香族烴基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由C1-C6烷基及側氧基所組成之群中之基取代)、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、羥基胺基羰基、

(C7-C13芳烷基)氧基胺基羰基、環狀胺基羰基、胺基磺醯基、C1-C6烷基磺醯基或哌啶基磺醯基。

【0137】 式(I)所表示之化合物中， R^3 進而較佳為C6-C10芳香族烴基(此處，該C6-C10芳香族烴基可經 R^{31} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由羥基、胺基、側氧基、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代))、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之完全不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、可經羥基取代之C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C2-C7烷氧基羰基、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、咪啉-4-基羰基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛基及8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛基所組成之群中之基取代)；

【0138】 R^{31} 為鹵素原子、胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子及羥基所組成之群中之基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5或6員之不飽和雜環基、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基或羥基胺基羰基。

【0139】 又，式(I)所表示之化合物中， R^3 尤佳為苯基(此處，該苯基可經 R^{31} 取代，且進而於苯環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之具有1或2個氧原子之單環性之6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由羥基及C1-C6

烷基所組成之群中之基取代))、或吡啶基(可經-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基或吡咯啉-1-基羰基取代)；

R³¹為鹵素原子、胺基、C1-C6烷氧基或-CONH₂基。

【0140】式(I)所表示之化合物中，R⁴為氫原子或C1-C6烷基。

R⁴所表示之「C1-C6烷基」較佳為C1-C3烷基，更佳為甲基。

R⁴較佳為氫原子或甲基，更佳為氫原子。

【0141】式(I)所表示之磺醯胺化合物中，適宜之化合物可列舉以下者。

式(I)中，

X¹為氧原子或硫原子，

X²為氧原子，

X³為-NH-，

X⁴為氫原子或甲基，

R¹為-C(R¹¹)(R¹²)-(此處，該R¹¹與R¹²相同或不同，為氫原子或C1-C6烷基)，

R²為C6-C14芳香族烴基，此處，該R²可經R²¹取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)，

R²¹為鹵素原子、氫基、C1-C6烷基(可經鹵素原子取代)、C3-C6環烷基、苯基(可經選自由鹵素原子及C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、C1-C6烷基、鹵代

C1-C6烷基、C3-C6環烷基、C1-C6烷氧基、咪啉基、哌啉基及咪啉基羰基所組成之群中之基取代)，

R^3 為C6-C10芳香族烴基、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可經 R^{31} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數4~8之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~8員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由鹵素原子、羥基、胺基、側氧基、可經羥基取代之C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-C14醯基、C1-C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代)，

R^{31} 為鹵素原子、氰基、硝基、羧基、硫代醯胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子、羥基、C1-C14醯氧基、C2-C6炔基及C1-C6烷氧基C1-C6烷氧基所組成之群中之基取代)、胺基、C3-C6環烷基(可經胺基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、C2-C7烷氧基羰基、C1-C14醯基(可經鹵素原子取代)、C6-C10芳香族烴基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性或二環性之5~10員之不飽和雜環基(可經選自由C1-C6烷基及側氧基所組成之群中之基取代)、 $-\text{CONH}_2$ 基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、羥基胺基羰基、(C7-C13芳烷基)氧基胺基羰基、環狀胺基羰基、胺基磺醯基、C1-C6烷基磺醯基或哌啉基磺醯基，

R^4 為氫原子

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)

之化合物或其鹽。

【0142】 又，式(I)所表示之磺醯胺化合物中，更適宜之化合物可列舉以下者。

式(I)中，

X^1 為氧原子，

X^2 為氧原子，

X^3 為-NH-，

X^4 為氫原子，

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-(此處，該 R^{11} 為C1-C6烷基、該 R^{12} 為氫原子)，

R^2 為C6-C10芳香族烴基，此處，該 R^2 可經 R^{21} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數5或6之單環性之飽和或部分不飽和之烴環(可經C1-C6烷基取代)，

R^{21} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或者具有1~3個氮原子之單環性之5或6員之不飽和雜環基(可經C1-C6烷基取代)，

R^3 為C6-C10芳香族烴基(此處，該C6-C10芳香族烴基可經 R^{31} 取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之4~6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由烴基、胺基、側氧基、C1-C6烷基、鹵代C1-C6烷基、C1-

C14醯胺基及C1-C14醯氧基所組成之群中之基取代))、或者具有1~3個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之完全不飽和雜環基(可經選自由鹵素原子、可經羥基取代之C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、C2-C7烷氧基羰基、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基、吡咯啉-1-基羰基、咪啉-4-基羰基、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬基、3-氧雜-8-氮雜雙環[3.2.1]辛基及8-氧雜-3-氮雜雙環[3.2.1]辛基所組成之群中之基取代)，

R³¹為鹵素原子、胺基、C1-C6烷基(可經選自由鹵素原子及羥基所組成之群中之基取代)、C1-C6烷氧基(可經鹵素原子取代)、具有1~4個選自氮原子、硫原子及氧原子中之雜原子之單環性之5~6員之不飽和雜環基、-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基或羥基胺基羰基，

R⁴為氮原子

之化合物或其鹽。

【0143】 式(I)所表示之磺醯胺化合物中，進而適宜之化合物可列舉以下者。

式(I)中，

X¹為氧原子，

X²為氧原子，

X³為-NH-，

X⁴為氮原子，

R¹為-C(R¹¹)(R¹²)-(此處，該R¹¹為甲基、該R¹²為氮原子)，

R²為苯基或萘基，此處，該R²可經R²¹取代，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之碳數5或6之單環性之飽和或部分不飽和之烴環

(可經C1-C6烷基取代)，

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基，

R^3 為苯基(此處，該苯基可經 R^{31} 取代，且進而於苯環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之具有1或2個氧原子之單環性之6員之飽和或部分不飽和之雜環(可經選自由羥基及C1-C6烷基所組成之群中之基取代))、或者吡啶基(可經-CONH₂基、(單或二C1-C6烷基)胺基羰基或吡咯啉-1-基羰基取代)，

R^{31} 為鹵素原子、胺基、C1-C6烷氧基或-CONH₂基，

R^4 為氫原子

之化合物或其鹽。

【0144】 作為尤其適宜之磺醯胺化合物，可列舉以下者。

5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺(「化合物1」)。

以下例示本發明中之若干形態。

- 一種與免疫檢查點分子調節劑併用之用於治療及/或預防腫瘤之醫藥組合物，其包含化合物1或其鹽。

- 一種化合物1或其鹽，其與免疫檢查點分子調節劑併用，用於治療及/或預防腫瘤。

- 一種免疫檢查點分子調節劑與化合物1或其鹽之組合，其用於治療及/或預防腫瘤。

- 一種免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果之增強劑，其包含化合物1或其鹽。

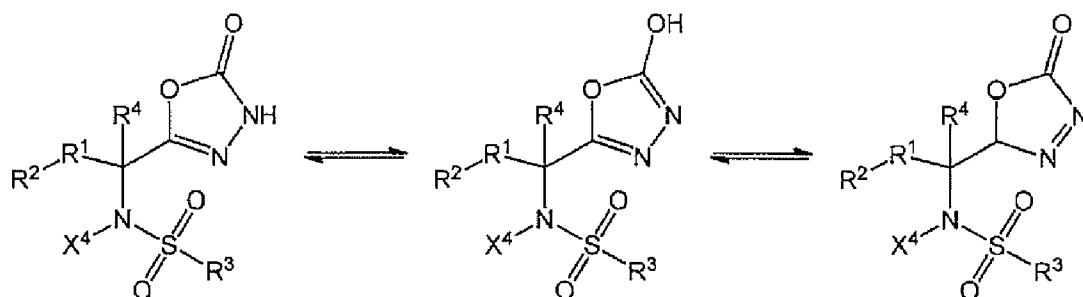
【0145】 本發明之通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽例如可依據

國際公開第2017/209155號說明書中記載之方法取得。

【0146】 本發明之式(I)所表示之化合物及其中間物可藉由例如再結晶、晶化、蒸餾、管柱層析法等公知之分離精製方法進行單離精製。式(I)所表示之磺醯胺化合物及合成中間物通常可藉由公知方法形成其藥理學上容許之鹽，又，可相互轉化。

【0147】 於式(I)所表示之磺醯胺化合物存在光學異構物、立體異構物、互變異構物、旋轉異構物之情形時，各異構物及異構物之混合物均包含於式(I)所表示之磺醯胺化合物內。例如，於式(I)所表示之磺醯胺化合物存在光學異構物之情形時，只要無特別說明，外消旋體及自外消旋體拆分出之光學異構物亦包含於式(I)所表示之磺醯胺化合物內。該等異構物分別可藉由本身公知之合成手法、分離手法(濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)，作為單一化合物而獲得。式(I)所表示之磺醯胺化合物中，例如 X^1 = 氧原子、 X^2 = 氧原子、 X^3 = NH之情形時，存在以下所示之互變異構物，本發明包括各種異構物。

【0148】 [化9]



【0149】 式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽可為非晶形(amorphous)，亦可為結晶，又，於結晶之情形時，單晶形物或多晶混合物均包含於式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽內。結晶可應用本身公知之結晶化法進行結晶化而製造。上述磺醯胺化合物或其鹽之結晶亦包括形成有與其他成分之共晶體者。又，式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽可

為溶劑合物(例如水合物等)，亦可為無溶劑合物，均包含於式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽內。進而經同位素(例如氘、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等)等標記之化合物亦包含於式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽內。

【0150】 本發明亦包括式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之前藥，該前藥係指於生物體內之生理條件下藉由利用酶或胃酸等之反應而轉變為式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之化合物，即，發生酶性氧化、還原、水解等而變化為式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之化合物、由胃酸等引起水解等而變化為式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之化合物。又，式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之前藥亦可為於如廣川書店1990年刊「醫藥品之開發」第7卷分子設計163頁至198頁記載之生理條件下，變化為式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽者。

【0151】 所謂式(I)所表示之磺醯胺化合物之鹽，意指藥學上容許之鹽。

【0152】 式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽對RNR具有抑制活性。式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽藉由其優異之RNR抑制活性及不與金屬離子螯合之結構，不會引起基於向需鐵離子性蛋白之脫靶效應之副作用，作為用以預防或治療RNR相關疾病之醫藥有用。

【0153】 藉由將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑組合使用而增強抗腫瘤效果。

【0154】 本發明中之免疫檢查點分子調節劑係具有直接作用於免疫檢查點分子而誘導癌患者體內之抗腫瘤免疫應答、控制腫瘤之免疫逃避的作用者。

作為此種免疫檢查點分子調節劑，可列舉：促進協同刺激分子(刺激

性之共刺激分子)之功能之物質、或抑制協同抑制分子(抑制性之共刺激分子)之功能之物質。作為免疫檢查點分子，例如可列舉：B7家族(B7-1、B7-2、PD-L1、PD-L2等)、CD28家族(CTLA-4、PD-1等)、TNF(Tumor Necrosis Factor，腫瘤壞死因子)超家族(4-1BBL、OX40L)、TNF受體超家族(4-1BB、OX40)分子，免疫檢查點分子調節劑可使用靶向該等免疫檢查點分子之物質。例如可列舉：PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑、CD28通路促效劑、BTLA(B and T Lymphocyte Attenuator，B/T淋巴細胞衰減因子)通路拮抗劑、4-1BB通路促效劑等。

【0155】於本發明中，免疫檢查點分子調節劑較佳為選自PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑及CD28通路促效劑中之至少1種以上，更佳為選自PD-1通路拮抗劑及CTLA-4通路拮抗劑中之至少1種以上，就抑制副作用之觀點而言，進而更佳為PD-1通路拮抗劑。

【0156】PD-1通路拮抗劑係抑制於T細胞上表現之PD-1或作為其配體之PD-L1或PD-L2介導之免疫抑制訊號者，可列舉：抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體、抗PD-L2抗體、PD-1胞外區、PD-L1胞外區、PD-L2胞外區、PD-1-Ig(PD-1胞外區與免疫球蛋白(Ig)之FC區之融合蛋白)、PD-L1-Ig、PD-L2-Ig、PD-1 siRNA(Small interfering RNA，小分子干擾核糖核酸)、PD-L1 siRNA、PD-L2 siRNA等，較佳為抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗PD-L2抗體，更佳為抗PD-1抗體或抗PD-L1抗體。其中，尤佳為抗PD-1抗體。

【0157】又，CTLA-4通路拮抗劑係抑制於T細胞上表現之CTLA-4或作為其配體之B7-1(CD80)或B7-2(CD86)介導之免疫抑制訊號者，較佳為抗CTLA-4抗體、CTLA-4胞外區、CTLA-4-Ig、抗B7-1(CD80)抗體或

抗B7-2(CD86)抗體，更佳為抗CTLA-4抗體或CTLA-4-Ig。其中，尤佳為抗CTLA-4抗體。

【0158】又，於本發明之一形態中，免疫檢查點分子調節劑較佳為選自抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗CTLA-4抗體中之至少1種以上。

【0159】該等抗體可列舉：免疫球蛋白(IgA、IgD、IgE、IgG、IgM、IgY等)、Fab片段、F(ab')₂片段、單鏈抗體片段(scFv)、單域抗體、雙功能抗體(Diabody)等(Nat.Rev.Immunol., 6:343-357, 2006)，該等可列舉：人類抗體、人源化抗體、嵌合抗體、小鼠抗體、美洲駝抗體、雞抗體等單株抗體或多株抗體。

較佳為人源化IgG單株抗體或人類IgG單株抗體。

【0160】作為本發明中之抗PD-1抗體，可列舉：納武單抗或帕博利珠單抗等，較佳為納武單抗或帕博利珠單抗。

作為本發明中之抗PD-L1抗體，可列舉：阿特珠單抗、度伐魯單抗或阿維魯單抗等，較佳為阿特珠單抗、度伐魯單抗或阿維魯單抗，更佳為阿特珠單抗。

作為本發明中之抗CTLA-4抗體，可列舉：伊匹單抗或曲美木單抗等，較佳為伊匹單抗。

作為本發明中之CTLA-4-Ig，可列舉：阿巴西普等，較佳為阿巴西普。

該等抗體可藉由通常公知之抗體製作方法製造。

【0161】又，作為抗PD-1抗體之納武單抗或帕博利珠單抗、作為抗PD-L1抗體之阿特珠單抗、度伐魯單抗或阿維魯單抗、作為抗CTLA-4抗體之伊匹單抗或曲美木單抗、作為CTLA-4-Ig之阿巴西普現已有售或預

售，亦可使用該等。

【0162】於本發明中，使用2種以上之免疫檢查點分子調節劑之情形時，例如可將抗PD-1抗體或抗CTLA-4抗體組合使用，亦可使用能夠與PD-1及CTLA-4兩者結合之雙特異性抗體。作為雙特異性抗體，例如可列舉：XmAb20717(PD-1×CTLA-4)。

【0163】於本發明中，通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之投予日之每日投予量可以單獨投予通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之情形時之用量等為參考而適當選擇。一形態中為單獨投予之情形時之50～200%。一形態中為單獨投予之情形時之75%～150%。一形態中為單獨投予之情形時之87.5～112.5%。一形態中為單獨投予之情形時之100%。

【0164】又，於本發明中，通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之投予日之每日對人類之投予量以磺醯胺化合物計，一形態中為1 mg/m²/day～10 mg/m²/day。一形態中為10 mg/m²/day～100 mg/m²/day。一形態中為100 mg/m²/day～1000 mg/m²/day。一形態中為1000 mg/m²/day～10000 mg/m²/day。

【0165】於本發明中，作為免疫檢查點分子調節劑之投予日之每日投予量，較佳為單獨投予免疫檢查點分子調節劑之情形時之推薦用量之50～100%，更佳為100%。

【0166】具體而言，單獨投予納武單抗之情形時之推薦用量係作為於日本得到許可之投予量的1次2 mg/kg(體重)或1次3 mg/kg(體重)，因此，本發明中之納武單抗之投予日之每日投予量較佳為1次1～3 mg/kg(體重)，更佳為1次2 mg/kg(體重)或1次3 mg/kg(體重)。

【0167】單獨投予帕博利珠單抗之情形時之推薦用量係作為於日本

得到許可之投予量的1次2 mg/kg(體重)或1次200 mg，因此，本發明中之帕博利珠單抗之投予日之每日投予量較佳為1次1~2 mg/kg(體重)或1次100~200 mg，更佳為1次2 mg/kg(體重)或1次200 mg。

【0168】 單獨投予阿特殊單抗之情形時之推薦用量係作為於美國得到許可之投予量的1次1200 mg，因此，本發明中之阿特殊單抗之投予日之每日投予量較佳為1次600~1200 mg，更佳為1次1200 mg。

【0169】 單獨投予阿維魯單抗或度伐魯單抗之情形時之推薦用量係作為於美國得到許可之投予量的1次10 mg/kg(體重)，因此，本發明中之阿維魯單抗或度伐魯單抗之投予日之每日投予量較佳為1次5~10 mg/kg(體重)，更佳為1次10 mg/kg(體重)。

【0170】 單獨投予伊匹單抗之情形時之推薦用量係作為於日本得到許可之投予量的1次3 mg/kg(體重)，因此，本發明中之伊匹單抗之投予日之每日投予量較佳為1次1.5~3 mg/kg(體重)，更佳為1次3 mg/kg(體重)。

【0171】 再者，於本發明中，所謂「推薦用量」係藉由臨床試驗等決定之於不會引發嚴重副作用而可安全使用之範圍內帶來最大治療效果之投予量，具體而言，可列舉日本獨立行政法人醫藥品醫療器械綜合機構(PMDA；Pharmaceuticals and Medical Devices Agency)、美國食品醫藥品局(FDA；Food and Drug Administration)、歐州醫藥品廳(EMA；European Medicines Agency)等公共機關或團體所許可/推薦/勸告，隨附文書/晤談表(Interview Form)/治療準則等中所記載之投予量，較佳為PMDA、FDA或EMA之任一公共機關所許可之投予量。

【0172】 本發明之抗腫瘤劑之投予排程可根據癌種或病期等適當選擇。

納武單抗之情形時較佳為間隔2週或3週進行投予之投予排程。

帕博利珠單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗之情形時較佳為間隔3週進行投予之投予排程。

【0173】 本發明之抗腫瘤劑之1日之投予次數可根據癌種或病期等適當選擇。

通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之情形時較佳為1日1次或1日2次，更佳為1日1次。納武單抗、帕博利珠單抗、阿特珠單抗或伊匹單抗之情形時較佳為1日1次。

【0174】 本發明之通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽及免疫檢查點分子調節劑之投予順序可根據癌種或病期等適當選擇，可先任一者，亦可同時投予。此處，於不同時投予兩劑之情形時，只要能夠發揮抗腫瘤效果之增強效果，可適當選擇兩劑之投予間隔，較佳為1~14日，更佳為1~7日，更佳為1~5日，尤佳為1~3日。

【0175】 式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑之組合製劑可為單一之製劑形態(即配合劑)，亦可為分開之2個以上之製劑形態之併用投予。

【0176】 於本發明中，抗腫瘤效果例如可作為腫瘤體積之減小、腫瘤生長之停滯或生存期間之延長等來評價。

【0177】 於一實施形態中，提供將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑加以組合而成之抗腫瘤劑。又，於另一實施形態中，提供一種以式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽作為有效成分之免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果增強劑。

【0178】 於本發明中，所謂「癌」或「腫瘤」表示以無秩序之細胞

增殖為特徵之哺乳動物之生理狀態。「癌」及「腫瘤」於本說明書中含義相同，可互換使用。癌包括實體癌及血液癌。作為例，包括癌、淋巴瘤、白血病、母細胞瘤、肉瘤、邊緣惡性腫瘤(類癌)，但並不限定於該等。

【0179】於本發明中，只要為發揮抗腫瘤效果之增強效果之範圍，成為對象之腫瘤並無特別限制，較佳為式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽發揮抗腫瘤效果之腫瘤，更佳為RNR相關之惡性腫瘤。

【0180】所謂「RNR相關之惡性腫瘤」，可列舉藉由削弱、抑制及/或阻礙RNR之功能而降低發病率、緩解/緩和症狀及/或治癒之惡性腫瘤。成為對象之惡性腫瘤並無特別限制，可列舉：頭頸部癌、消化系統癌(食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊、膽管癌等)、胰腺癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、生殖器癌(卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)等)、泌尿系統癌(腎癌、膀胱癌、前列腺癌、睪丸腫瘤等)、造血系統腫瘤(白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤等)、骨/軟組織腫瘤、皮膚癌、腦瘤等。

【0181】又，成為對象之惡性腫瘤並無特別限制，可列舉：腺癌、類癌、未分化癌、血管肉瘤、腺癌、消化道癌(例如包括結腸癌及直腸癌之結腸直腸癌(「CRC」)、包括膽囊癌及膽管癌之膽管癌、肛門癌、食道癌、胃癌(胃)癌、消化道類癌腫瘤、消化道間質腫瘤(「GIST」)、肝癌、十二指腸癌及小腸癌)、肺癌(例如非小細胞肺癌(「NSCLC」)、鱗狀細胞肺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤、以及支氣管腫瘤及胸膜肺母細胞瘤等其他肺癌)、泌尿系統癌(例如腎癌、腎臟之移行上皮癌(「TCC」)、腎盂及尿管之TCC(「PDQ」)、膀胱癌、尿道癌及前列腺

癌)、頭頸部癌(例如眼癌、視網膜胚芽細胞瘤、眼內黑色素瘤、下咽頭癌、咽頭癌、喉頭癌、喉乳頭狀瘤、原發不明之轉移性鱗狀細胞性頸部癌、口腔(口腔)癌、口唇癌、咽喉癌、中咽頭癌、感覺神經母細胞瘤、鼻腔癌及副鼻腔癌、鼻咽頭癌、及唾液腺癌)、內分泌癌(例如甲狀腺癌、副甲狀腺癌、多發性內分泌腫瘤症候群、胸腺瘤及胸腺癌、包含胰管腺癌(「PDAC」)之胰腺癌、胰腺神經內分泌腫瘤及胰島細胞腫瘤)、乳癌(非浸潤性肝外乳管癌(DCIS(Ductal Carcinoma in Situ, 乳管原位癌))、非浸潤性小葉癌(LCIS(Lobular Carcinoma in Situ, 乳小葉原位癌))、三陰性乳癌、及炎症性乳癌)、男性及女性之生殖器癌(例如子宮頸癌、卵巢癌、子宮內膜癌、子宮肉瘤、子宮癌、陰道癌、外陰癌、妊娠性絨毛膜腫瘤(「GTD(Gestational Trophoblastic Disease, 妊娠性滋養層細胞疾病)」))、生殖腺外生殖細胞瘤、顱外生殖細胞腫瘤、生殖細胞腫瘤、睪丸癌及陰莖癌)、腦及神經系統癌(例如星形細胞瘤、腦幹神經膠質瘤、腦瘤、顱咽管瘤、中樞神經系統(「CNS」)癌、脊索瘤、室管膜瘤、胚胎性腫瘤、神經母細胞瘤、副神經節瘤及非典型畸胎瘤樣)、皮膚癌(例如基底細胞癌(「BCC」)、鱗狀細胞皮膚癌(「SCC」)、莫克氏細胞癌及黑色素瘤)、組織及骨癌(例如軟組織肉瘤、橫紋肌肉瘤、骨之纖維性組織細胞瘤、尤因氏肉瘤、骨之惡性纖維性組織細胞瘤(「MFH」)、骨肉瘤及軟骨肉瘤)、心血管癌(例如心臟癌及心臟腫瘤)、闌尾癌、小兒及青年之癌(例如小兒腎上腺皮質癌、中線道癌、肝細胞癌(「HCC」)、肝母細胞瘤及威爾姆斯瘤)、及病毒誘發癌(例如HHV(Human Herpesvirus, 人類疱疹病毒)-8相關癌(卡波西肉瘤)及HIV(Human Immunodeficiency Virus, 人類免疫缺陷病毒)/AIDS(Acquired Immune Deficiency Syndrome, 獲得性免

疫缺陷綜合征)相關癌)。

【0182】 又，成為對象之惡性腫瘤並無特別限制，亦包括多發性骨髓瘤、白血病及淋巴瘤、骨髓化生不良症候群及骨髓增生性疾病等血液學及漿細胞惡性腫瘤(例如對血液、骨髓及/或淋巴結產生影響之癌)。白血病包括急性淋巴芽球性白血病(「ALL」)、急性骨髓性(骨髓性)白血病(「AML」)、慢性淋巴性白血病(「CLL」)、慢性骨髓性白血病(「CML」)、急性單核球性白血病(「AMoL」)、毛細胞白血病及/或其他白血病，並不限定於該等。淋巴瘤並無限定，包括霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤(「NHL」)。於某形態中，NHL係B細胞淋巴瘤及/或T細胞淋巴瘤。於若干實施形態中，NHL並無限定，包括瀰漫性大細胞型B細胞淋巴瘤(「DLBCL」)、小淋巴細胞性淋巴瘤(「SLL」)、慢性淋巴細胞性白血病(「CLL」)、被套細胞淋巴瘤(「MCL」)、伯奇氏淋巴瘤、包含菌狀息肉瘤及Sezary症候群之皮膚T細胞淋巴瘤、AIDS相關淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、淋巴漿細胞性淋巴瘤(華氏巨球蛋白血症(WM))、原發性中樞神經系統(CNS)淋巴瘤及/或其他淋巴瘤。

【0183】 本發明之抗腫瘤劑可為用於藉由外科手術摘除腫瘤後為了防止復發而進行之術後輔助化學療法者，亦可為用於為了藉由外科手術摘除腫瘤而事先進行之術前輔助化學療法者。

【0184】 本說明書中，「RNR」包括人類或非人類之RNR，較佳為人類RNR。

【0185】 於將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽及免疫檢查點分子調節劑作為醫藥來使用時，視需要調配藥學上容許之載體，根據預防或治療目的而可採用各種投予形態，作為該形態，例如可為經口劑、注射劑、

栓劑、軟膏劑、貼附劑等任意者。式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽由於具有優異之經口吸收性，故較佳為經口劑。該等投予形態可藉由各業者所公知慣用之製劑方法製造。

【0186】 作為藥學上容許之載體，可使用作為製劑原材料慣用之各種有機或無機載體物質，作為固體製劑中之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、液狀製劑中之溶劑、溶解輔助劑、懸濁化劑、等張化劑、緩衝劑、鎮痛劑等而調配。又，視需要亦可使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、甘味劑、矯味/矯臭劑、穩定化劑等製劑添加物。

【0187】 作為藥學上容許之載體及製劑添加物，一般而言，例如，作為賦形劑，可列舉：乳糖、白糖、氯化鈉、葡萄糖、澱粉、碳酸鈣、高嶺土、微晶纖維素、矽酸等；作為結合劑，可列舉：水、乙醇、丙醇、單糖漿、葡萄糖液、澱粉液、明膠液、羧甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥丙基澱粉、甲基纖維素、乙基纖維素、蟲膠、磷酸鈣、聚乙烯吡咯啶酮等；作為崩解劑，可列舉：乾燥澱粉、海藻酸鈉、瓊脂末、碳酸氫鈉、碳酸鈣、月桂基硫酸鈉、硬脂酸單甘油酯、乳糖等；作為潤滑劑，可列舉：精製滑石、硬脂酸鹽、硼砂、聚乙二醇等；作為著色劑，可列舉：氧化鈦、氧化鐵等；作為矯味/矯臭劑，可列舉：白糖、橙皮、檸檬酸、酒石酸等。

【0188】 於製備經口用固體製劑之情形時，可對式(I)所表示之磺醯胺化合物或免疫檢查點分子調節劑添加賦形劑、視需要之結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味/矯臭劑等後，藉由常規方法製造錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

於製備注射劑之情形時，可對式(I)所表示之磺醯胺化合物或免疫檢

查點分子調節劑添加pH調節劑、緩衝劑、穩定化劑、等張化劑、局部麻醉劑等，藉由常規方法製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

【0189】 上述各投予單位形態中應調配之式(I)所表示之磺醯胺化合物之量根據應當應用其之患者之症狀、或其劑形等而並不固定，一般而言較理想為每投予單位形態設定為經口劑時為0.05~1000 mg、注射劑時約0.01~500 mg、栓劑為1~1000 mg。

【0190】 通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽及免疫檢查點分子調節劑之投予排程係於各有效成分發揮抗腫瘤效果之範圍內適當選擇，將各有效成分同時投予或間隔開分別投予。分別投予之情形時無論先投予哪一者均可。

【0191】 通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽及免疫檢查點分子調節劑基於各有效成分之投予形態或投予排程，可分複數種劑形將各有效成分製劑化，亦可以統一劑形製劑化。又，可將各製劑集中至適於併用之單個包裝內來製造銷售，或亦可將各製劑分別單獨包裝來製造銷售。

【0192】 又，本發明關於一種含有包含通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之抗腫瘤劑、及記載有對癌患者併用投予通式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑之使用說明書的套組製劑。

此處，所謂「使用說明書」，只要為記載有上述投予量者即可，不管有無法律約束力，較佳為推薦上述投予量者。具體而言，例示隨附文書、說明書等。又，所謂含有使用說明書之套組製劑，可為於套組製劑之包裝上印刷、附有使用說明書者，亦可為將使用說明書與抗腫瘤劑一起封於套組製劑之包裝內者。

[實施例]

【0193】 其次，列舉實施例而對本發明加以更詳細之說明，但本發明並不受該等實施例任何限定，可於本發明之技術思想內，由本領域中具備通常知識之業者加以多種變更。

【0194】 [實施例1 大腸癌細胞移植模型中之化合物1與抗小鼠PD-1抗體之組合效果]

作為小鼠大腸癌細胞株之MC38係自Dr.Yoshihiro Hayakawa(University of Toyama, Toyama, Japan)獲得。將MC38細胞株於包含10%胎牛血清之RPMI1640培養基中進行培養，於37°C、5%CO₂保溫箱中以每週1~2次之頻度進行繼代。

【0195】 於6週齡之C57BL/6NCrl(Charles River Laboratories Japan股份有限公司)之右側胸部之皮下分別移植1×10⁶細胞/0.1 mL之MC38細胞懸浮液。

移植後，使腫瘤增殖直至腫瘤體積(TV)達到50~300 mm³。腫瘤徑測定係使用數位測徑規，測定腫瘤之長徑及短徑，藉由下式算出TV。

$$TV(\text{mm}^3) = \text{長徑}(\text{mm}) \times \text{短徑}(\text{mm}) \times \text{短徑}(\text{mm}) / 2$$

藉由以TV作為指標之分層隨機分配法，每組10隻將動物進行分組。實施分組(n=10)之當天設為Day0。

由最終評價日(Day15)之TV算出腫瘤體積變化率(T/C)。

$$T/C(\%) = (\text{各藥劑投予組之平均TV}) / (\text{對照組之平均TV}) \times 100$$

【0196】 又，體重之測定係使用動物用電子天平。由第n天之體重(BW_n)，藉由下式算出第n天之體重變化率(BWC_n)。

$$BWC_n(\%) = (BW_n - BW_0) / BW_0 \times 100$$

【0197】 以使羥丙甲纖維素之濃度成為0.5 w/v%之方式適量添加日

本藥典注射用水後，使之溶解，藉此製備0.5%羥丙甲纖維素水溶液。利用瑪瑙研鉢將依據國際公開第2017/209155號說明書中記載之方法所合成之化合物1粉碎後，使之以特定濃度懸浮於0.5%羥丙甲纖維素水溶液中，進行超音波處理而製成均質之懸浮液。將該懸浮液作為化合物1以25 mg/kg/day或50 mg/kg/day，1日1次、連續14天經口投予。對照組中係1日1次、連續14天經口投予0.5%羥丙甲纖維素水溶液。

【0198】 關於抗小鼠PD-1抗體(anti-mPD-1 Ab)係將CD279(PD-1)單株抗體(Monoclonal Antibody)(RMP1-14)、eBioscience(Thermo Fisher Scientific)於即將投予前使用PBS稀釋製備成特定濃度。於投予第一天(Day1)，作為抗小鼠PD-1抗體以0.05 mg/body進行腹腔內投予。

將結果示於表1及圖1~4。

【0199】 [表1]

組名	劑量 (/day)	排程 (day)	途徑	Day15之TV (mm ³ ，平均值±SE)	T/C (%)	Day15之BWC (%，平均值±SE)
對照組	-	1-14	p.o.	998±110	-	3.5±0.4
Anti-mPD-1 Ab	0.05 mg/body	1	i.p.	436±103*	44.4	9.7±0.7
化合物1	25 mg/kg	1-14	p.o.	868±182	91.9	4.0±0.7
Anti-mPD-1 Ab +化合物1	0.05 mg/body + 25 mg/kg	1 +1-14	i.p. +p.o.	274±107* ^S	26.6	4.1±1.0
化合物1	50 mg/kg	1-14	p.o.	306±79*	29.7	4.9±1.0
Anti-mPD-1 Ab +化合物1	0.05 mg/body + 50 mg/kg	1 +1-14	i.p. +p.o.	92.4±37.6* ^{#S}	8.67	2.5±1.1

*：於鄧奈特檢定中，相較於對照組為p<0.05

#：於學生t檢定中，相較於抗小鼠PD-1抗體(anti-mPD-1 Ab)組為p<0.05

S：於學生t檢定中，相較於化合物1組為p<0.05

SE：標準誤差

【0200】 藉由鄧奈特(Dunnett)檢定對各組之Day15之TV進行分析，結果化合物1 50 mg/kg/day組、抗小鼠PD-1抗體組之單獨藥劑組及化合物1 + 抗小鼠PD-1抗體之併用投予組之各者與對照組相比而言，均TV明顯較低，表現出抗腫瘤效果。進而藉由學生t檢定(Student's t-test)對Day15之TV進行分析，結果化合物1 50 mg/kg/day + 抗小鼠PD-1抗體之

併用投予組與化合物1 50 mg/kg/day組或抗小鼠PD-1抗體組之單獨藥劑組相比而言，TV明顯較低，表現出更強之抗腫瘤效果。

另一方面，與化合物1組或抗小鼠PD-1抗體組之單獨藥劑組相比而言，併用投予組之平均體重變化率表明不伴有毒性之增強。

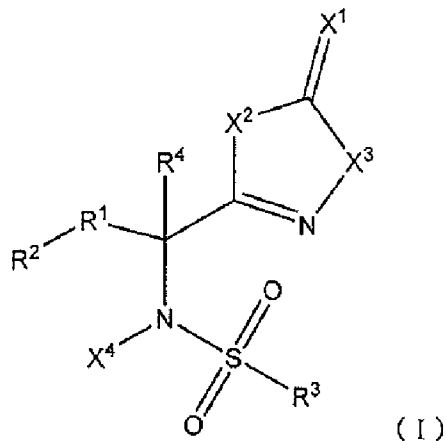
【0201】 本說明書中引用之所有刊物、專利及專利申請案直接以引用之形式併入至本說明書中。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種與免疫檢查點分子調節劑併用之用於治療腫瘤之醫藥組合物，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化1]



[式中，

X¹表示氧原子或硫原子；

X²表示氧原子或-NH-；

X³表示-NH-或氧原子；

X⁴表示氫原子或C1-C6烷基；

R¹表示-C(R¹¹)(R¹²)-或-C(=CH₂)-；

R¹¹與R¹²相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R²表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該R²可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R³表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，

第 1 頁(發明申請專利範圍)

該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

【請求項2】

如請求項1之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為-NH-；

X^4 為氫原子；

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，為氫原子或C1-C6烷基；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基，此處，該 R^2 可具有 R^{21} 作為取代基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為可具有 R^{31} 作為取代基、或可與4~8員飽和雜環縮合(此處，飽和雜環可具有 R_c 作為取代基)之C6-C14芳香族烴基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、烴基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

【請求項3】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為-NH-；

X^4 為氫原子；

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-；

R^{11} 與 R^{12} 一者為氫原子，另一者為C1-C6烷基；

R^2 表示苯基，此處，該 R^2 可具有 R^{21} 作為取代基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為可具有 R^{31} 作為取代基、或可與具有1個氧原子之單環之6員飽和雜環縮合(此處，飽和雜環可具有 R_c 作為取代基)之苯基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

【請求項4】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中於式(I)中，

X^1 為氧原子；

X^2 為氧原子；

X^3 為-NH-；

X^4 為氫原子；

R^1 為-C(R^{11})(R^{12})-；

R^{11} 與 R^{12} 一者為氫原子，另一者為甲基；

R^2 表示具有 R^{21} 作為取代基之苯基；

R^{21} 為鹵素原子或C1-C6烷基(於存在複數個 R^{21} 之情形時， R^{21} 可相同亦可不同)；

R^3 為具有 R^{31} 作為取代基之苯基或具有 R_c 作為取代基之苯并二氫吡喃基；

R^{31} 為鹵素原子或胺基羰基(於存在複數個 R^{31} 之情形時， R^{31} 可相同亦可不同)；

R_c 為鹵素原子、羥基或C1-C6烷基(於存在複數個 R_c 之情形時， R_c 可相同亦可不同)；

R^4 為氫原子。

【請求項5】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中磺醯胺化合物為5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺。

【請求項6】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑同時、依次或間隔地投予。

【請求項7】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中免疫檢查點分子調節劑為選自PD-

1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑及CD28通路促效劑中之至少1種以上。

【請求項8】

如請求項1或2之醫藥組合物，其中免疫檢查點分子調節劑為PD-1通路拮抗劑。

【請求項9】

如請求項8之醫藥組合物，其中PD-1通路拮抗劑為選自由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所組成之群中之至少1種。

【請求項10】

如請求項8之醫藥組合物，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體。

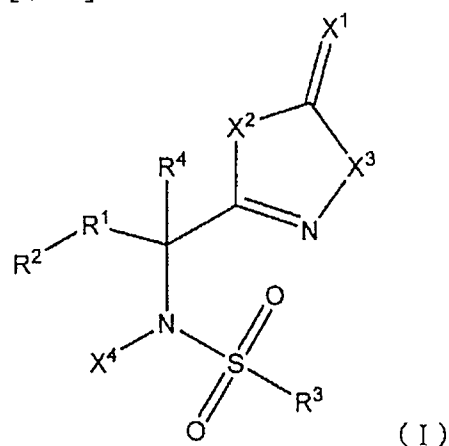
【請求項11】

如請求項10之醫藥組合物，其中抗PD-1抗體為納武單抗(Nivolumab)或帕博利珠單抗(Pembrolizumab)。

【請求項12】

一種下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之用途，其用於製造與免疫檢查點分子調節劑併用之用以治療腫瘤之醫藥，

[化2]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

【請求項13】

如請求項12之用途，其中磺醯胺化合物為5-氯-2-(N-((1S,2R)-2-(6-氟-2,3-二甲基苯基)-1-(5-側氧基-4,5-二氫-1,3,4-噁二唑-2-基)丙基)胺磺醯基)苯甲醯胺。

【請求項14】

如請求項12之用途，其中將式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽與免疫檢查點分子調節劑同時、依次或間隔地投予。

【請求項15】

如請求項12之用途，其中免疫檢查點分子調節劑為選自PD-1通路拮抗劑、ICOS通路促效劑、CTLA-4通路拮抗劑及CD28通路促效劑中之至少1種以上。

【請求項16】

如請求項12之用途，其中免疫檢查點分子調節劑為PD-1通路拮抗劑。

【請求項17】

如請求項16之用途，其中PD-1通路拮抗劑為選自由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗PD-L2抗體所組成之群中之至少1種。

【請求項18】

如請求項16之用途，其中PD-1通路拮抗劑為抗PD-1抗體。

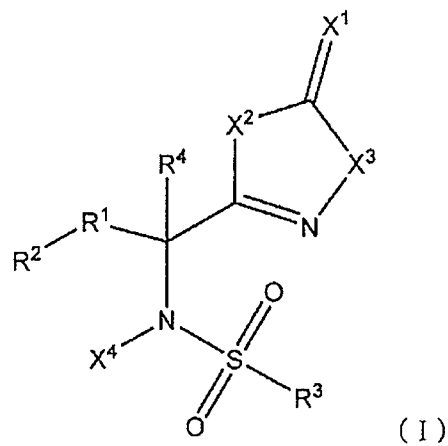
【請求項19】

如請求項18之用途，其中抗PD-1抗體為納武單抗(Nivolumab)或帕博利珠單抗(Pembrolizumab)。

【請求項20】

一種免疫檢查點分子調節劑與下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽之組合，其用於治療腫瘤，

[化3]



[式中，

X¹表示氧原子或硫原子；

X²表示氧原子或-NH-；

X³表示-NH-或氧原子；

X⁴表示氫原子或C1-C6烷基；

R¹表示-C(R¹¹)(R¹²)-或-C(=CH₂)-；

R¹¹與R¹²相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，
或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R²表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，
該R²可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代
基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具
有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R³表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，
該R³可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代
基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具
有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R⁴表示氫原子或C1-C6烷基；

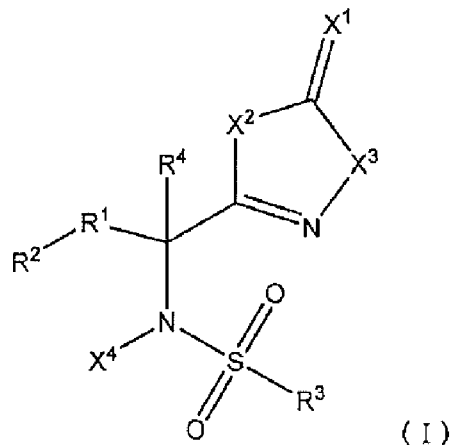
(其中，於X²為氧原子、X³為-NH-、X⁴為氫原子、R¹為-CH₂-、R²為

苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

【請求項21】

一種免疫檢查點分子調節劑之抗腫瘤效果之增強劑，其包含下述式(I)所表示之磺醯胺化合物或其鹽：

[化4]



[式中，

X^1 表示氧原子或硫原子；

X^2 表示氧原子或-NH-；

X^3 表示-NH-或氧原子；

X^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

R^1 表示-C(R^{11})(R^{12})-或-C(=CH₂)-；

R^{11} 與 R^{12} 相同或不同，表示氫原子、鹵素原子、羥基或C1-C6烷基，或者可與該等所鍵結之碳原子一起形成碳數3~8之飽和烴環；

R^2 表示C6-C14芳香族烴基或9~10員之完全不飽和雜環基，此處，該 R^2 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

R^3 表示C6-C14芳香族烴基或5~10員之完全不飽和雜環基，此處，

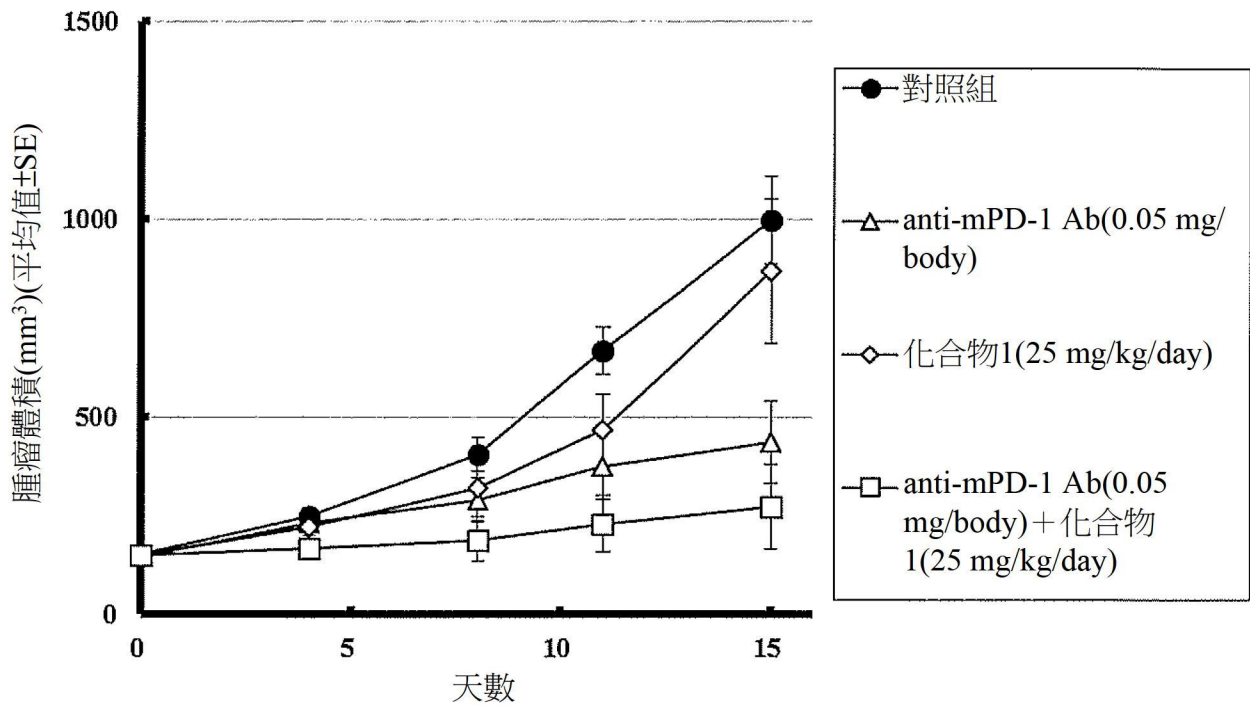
第9頁(發明申請專利範圍)

該 R^3 可具有取代基，且進而於芳香族烴環之鄰接之碳原子上具有2個取代基之情形時，該等可與各自所鍵結之碳原子一起形成縮合於該環上之可具有取代基之4~8員之飽和或部分不飽和之烴環或者雜環；

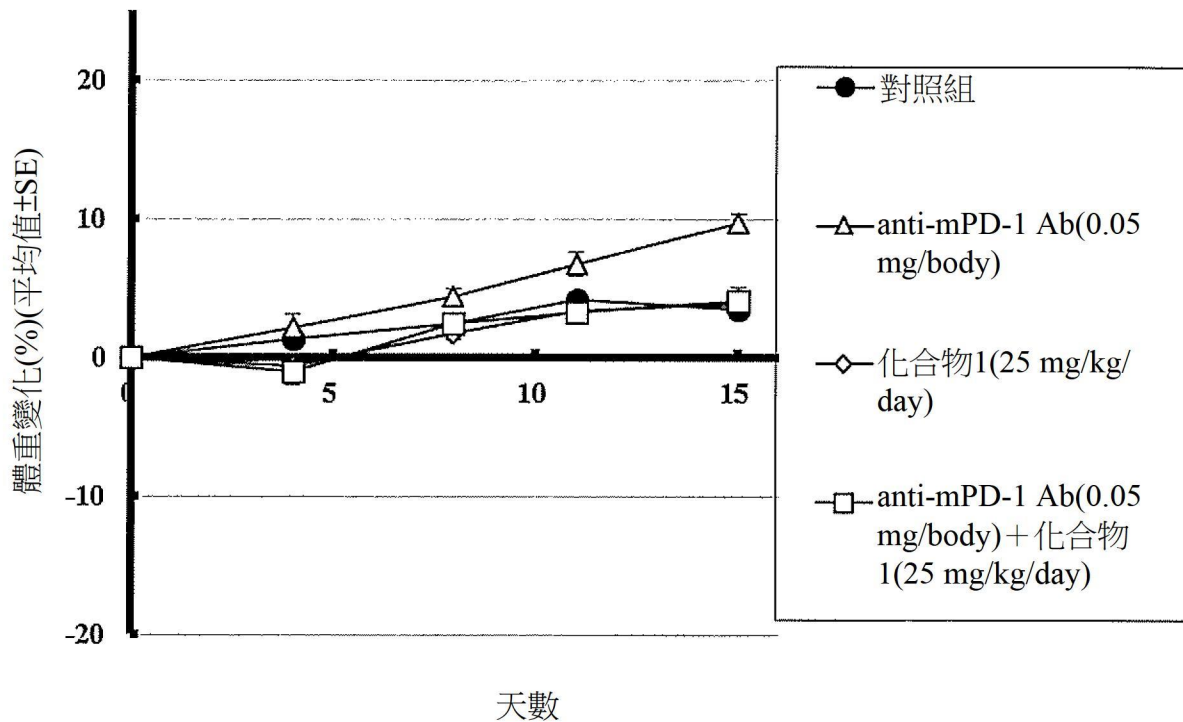
R^4 表示氫原子或C1-C6烷基；

(其中，於 X^2 為氧原子、 X^3 為-NH-、 X^4 為氫原子、 R^1 為-CH₂-、 R^2 為苯基、 R^3 為4-甲基苯基、 R^4 為氫原子時， X^1 為氧原子)]。

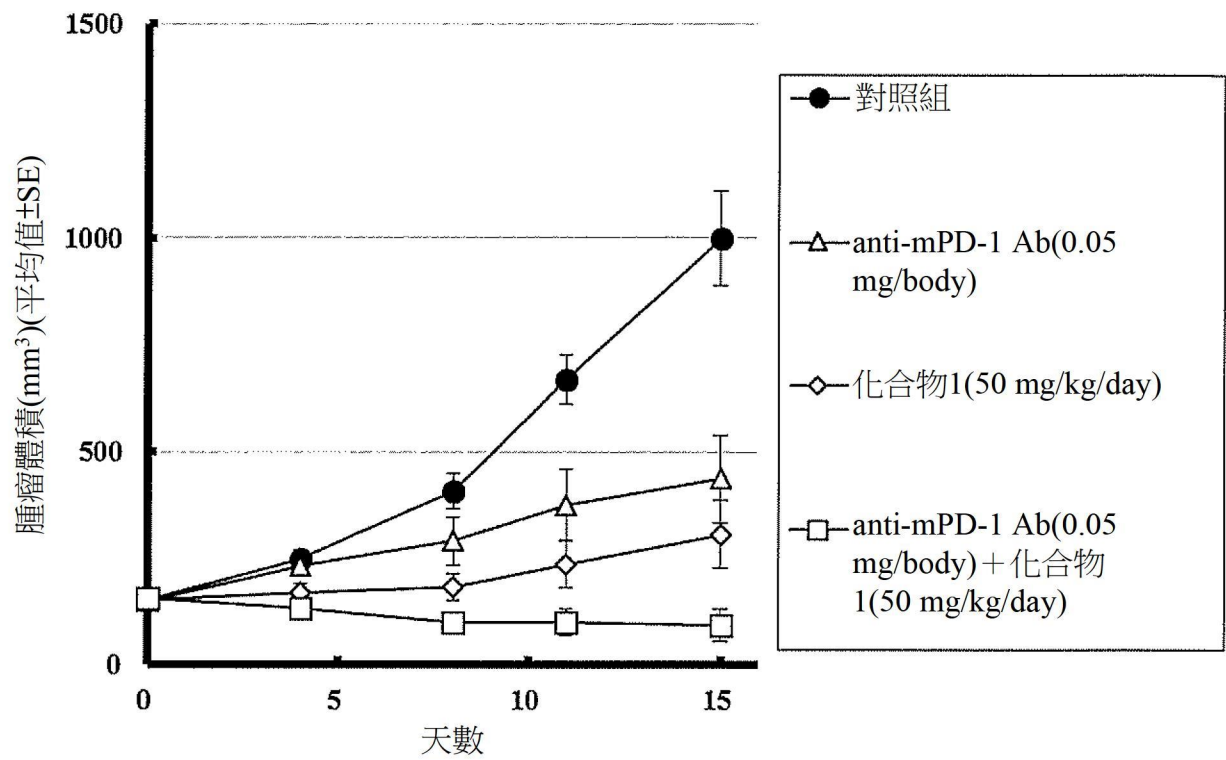
【發明圖式】



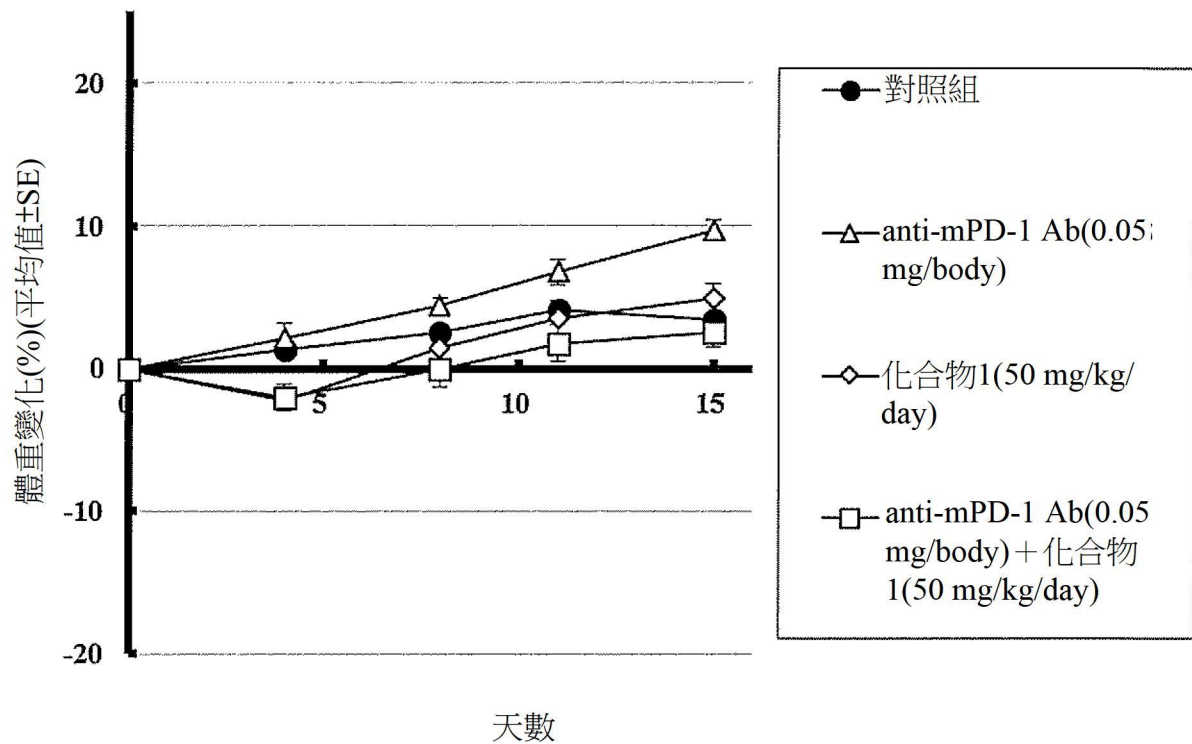
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】